

云南省 7 县结核分枝杆菌/HIV 联合感染患者抗结核疗效影响因素分析

许琳 高小娇 李玲 王芸

【摘要】目的 分析结核分枝杆菌/HIV 联合感染患者(TB/HIV)抗结核疗效的影响因素。

方法 回顾性分析云南省 7 个中国全球基金结核病项目县 2010 年 1 月 1 日至 2012 年 6 月 30 日登记管理的 445 例 TB/HIV 的抗结核治疗结果,通过问卷收集一般人口学特征、患者来源、治疗分类等因素,并作为分组变量进行单因素 χ^2 检验。以抗结核治疗成功与否作为结局变量,采用多因素非条件 logistic 回归方法分析抗结核治疗效果的影响因素。**结果** 445 例 TB/HIV 经标准化抗结核治疗,397 例(89.21%)治疗成功,其中影响患者疗效的 5 个危险因素包括就诊时有 >4 个肺结核可疑症状($aOR=2.208$)、在 HIV/AIDS 人群中主动筛查出的 TB/HIV($aOR=5.856$)、重症患者($aOR=4.607$)、督导管理方式未采用全程督导(强化期督导方式 $aOR=4.129$ 及全程管理方式 $aOR=8.090$)和出现中断服药($aOR=21.517$)。**结论** 通过加强主动筛查尽早发现 TB/HIV,及时提供标准化抗结核治疗和全程督导的随访管理措施,能有效改善抗结核治疗效果。

【关键词】 肺结核; 人类免疫缺陷病毒; 抗结核治疗; 影响因素

Effect of anti-tuberculosis treatment in tuberculosis patients co-infected with human immunodeficiency virus in seven counties, Yunnan Xu Lin¹, Gao Xiaojiao², Li Ling¹, Wang Yun¹.
1 Yunnan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650022, China; 2 School of Public Health, Kunming Medical University

Corresponding author: Wang Yun, Email: fafafa3936@126.com

This work was supported by a grant from the Global Fund for TB Project in China (No. CHN-SSF-TB-30).

【Abstract】 Objective To understand the potential risk factors influencing the effect of standard anti-tuberculosis (TB) treatment for TB patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV) and provide evidence for the improvement of anti TB therapy. **Methods** A retrospective study was conducted among 445 TB/HIV patients diagnosed and registered in 7 counties in Yunnan province from January 2010 to June 2012. A structured questionnaire was used to collect the patients' demographic characteristics, diagnosis and treatment information after informed consent. Chi-square test was conducted to compare successful rate of anti TB treatment among the patients with different demographic characteristics. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify risk factors influencing the effect of anti TB treatment. Adjusted $OR > 1$ means the risk factor of treatment failure. P value less than 0.05 was set as significant level. **Results** After standard anti TB treatment, 397 patients were cured. The five risk factors influencing treatment effect were the existing of 4 suspected TB symptoms when seeking medical care for the first time (adjusted $OR=2.208$), TB/HIV patients detected in HIV/AIDS screening (adjusted $OR=5.856$), severe case (adjusted $OR=4.607$), non-full-course supervision during treatment (in intensive phase adjusted $OR=4.129$, full-course management adjusted $OR=8.090$) and interruption of therapy (adjusted $OR=21.517$). **Conclusion** Early detection of TB/HIV patients and conducting full course supervision during treatment can improve the effect of anti TB treatment. It is necessary to strengthen the early detection of TB/HIV patients and standardised treatment in Yunnan province.

【Key words】 Pulmonary tuberculosis; HIV; Anti-tuberculosis treatment; Influencing factor

云南省是全国艾滋病重灾区,肺结核报告发病

率连续 8 年位居全省传染病报告发病的第二位。结核分枝杆菌/HIV 联合感染患者(TB/HIV)中结核病的早期诊断和抗结核治疗是降低死亡风险的重要措施之一^[1]。自 2010 年以来云南省 7 个县采取了加强 TB/HIV 早期发现措施,通过主动筛查使得双重感染

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.02.006

基金项目:中国全球基金结核病项目(CHN-SSF-TB-30)

作者单位:650022 昆明,云南省疾病预防控制中心(许琳、李玲、王芸);昆明医科大学公共卫生学院(高小娇)

通信作者:王芸, Email: fafafa3936@126.com

患者发现延迟显著缩短^[2]。然而, TB/HIV的抗结核治疗较单纯TB患者的治疗更为复杂,其疗效既受抗结核治疗药物的影响,也会受患者治疗依从性^[3]、经济因素等影响^[4]。本研究回顾性分析445例TB/HIV抗结核疗效的影响因素,为进一步改善标准化抗结核治疗效果提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:2010年1月1日至2012年6月30日在云南省7个中国全球基金结核病防治项目县疾病预防控制中心(CDC)登记,并接受抗结核治疗的445例TB/HIV,经患者知情同意后纳入调查。

2. 研究方法:

(1)患者诊断:TB患者中筛查HIV/AIDS的方法: CDC结核门诊采集所有新确诊的TB患者血样送HIV抗体检测实验室进行HIV抗体检测。在HIV/AIDS中筛查TB患者的方法:艾滋病防治机构将新确诊和既往确诊的可随访的HIV/AIDS转介至结核病门诊接受胸片和痰涂片检查,门诊医生结合患者病史、临床表现和检查结果,按照《肺结核诊断标准(WS 288-2008)》给予诊断。

(2)患者治疗:对确诊TB/HIV,按照《中国结核病防治规划实施工作指南》(2008年版)要求^[5],为其提供免费的标准化一线抗结核治疗,包括异烟肼(Isoniazid, H)、利福平(Rifampicin, R)、乙胺丁醇(Ethambutol, E)、吡嗪酰胺(Pyrazinamide, Z)和链霉素(Streptomycin, S)5种药物。采用标准化方案,初治TB患者采用2HRZE/4HR方案,疗程6个月;复治TB患者采用2HRZES/6HRE方案,疗程8个月。结核性胸膜炎患者采用2HRZE/10HRE,疗程12个月。同时,结核病防治机构为患者提供抗结核治疗期间的随访管理。

(3)疗效判定:以《中国结核病防治规划实施工作指南》(2008年版)为依据,抗结核治疗成功包括治愈及完成疗程。治愈:指涂阳TB患者完成规定的疗程,连续2次涂片结果阴性,其中1次是治疗末的涂片。完成疗程:涂阴TB患者完成规定疗程,疗程末痰涂片检查阴性或未痰检者;或涂阳TB患者完成规定疗程,最近1次痰检结果阴性,完成疗程时无痰检结果。

3. 统计学分析:通过查阅患者病案信息和问卷调查收集资料,采用EpiData 3.1软件双录入数据,利用SPSS 17.0软件进行数据分析。以一般人口学特征、患者来源、治疗分类等因素作为分组变量进行单

因素 χ^2 检验。同时,将单因素分析中 $P \leq 0.2$ 的变量作为治疗效果影响因素的候选变量,以抗结核治疗成功与否作为结局变量,采用后退法进行多因素非条件logistic回归分析,OR值 > 1 为危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:445例TB/HIV中,从HIV/AIDS中筛查出的TB患者398例(89.44%),从TB患者筛查出的HIV抗体阳性者47例(10.56%)。男性361例,女性84例,性别比为8:2。年龄为(37.24 \pm 1.02)岁;职业以农民居多(212例,47.64%),但羁押人员(60例)和无业(94例)所占比例也较高(34.61%)。其中,TB涂阳患者64例,涂阴患者381例,并以继发型肺结核为主(89.66%)。患者多为轻症,重症TB患者仅占3.60%。初治与复治患者的比例约为3:1。在抗结核治疗的同时,201例(45.17%)患者接受了抗病毒治疗(ART),210例(47.19%)患者接受了复方新诺明预防治疗。

2. 治疗转归情况:445例TB/HIV中,TB涂阳患者64例,治愈57例,治愈率为89.06%;涂阴患者381例,完成疗程340例,完成疗程率为89.24%。累计治疗成功的HIV阳性合并TB患者共397例,治疗成功率为89.21%。

3. 抗结核疗效影响因素的单因素分析:患者职业、就诊时症状个数、病情程度、治疗管理方式、中断服药与治疗成功有关($P < 0.05$),见表1。

4. 抗结核疗效影响因素的多因素非条件logistic回归分析:logistic回归分析显示,就诊时肺结核可疑症状个数出现4~7个的患者治疗失败风险是出现0~3个症状的2.208倍,从HIV/AIDS中筛查出的TB患者治疗失败的风险是从单纯TB患者中检出的5.856倍;重症TB患者治疗失败的风险是非重症患者的4.607倍;不同治疗管理方式对治疗成功的影响有统计学意义($P < 0.001$),进行强化期督导和全程管理的患者治疗失败风险分别是进行全程督导患者的4.129倍(aOR=4.129)和8.090倍(aOR=8.090);在治疗过程中,出现中断服药的患者治疗失败风险是未中断服药患者的21.517倍,见表2。

讨 论

为TB/HIV提供有效的抗结核治疗是延长患者生命,提升其生命质量的有效干预措施^[1]。云南省是结核病和艾滋病高负担省份之一,在全球基金项

表 1 云南省 7 县 TB/HIV 抗结核疗效的单因素分析 (n=445)

特征	治疗人数 (例)	治疗成功人数 (例)	成功率 (%)	χ^2 值	P 值
性别				0.172	0.679
男	361	321	88.92		
女	84	76	90.48		
年龄组 (岁)				2.000	0.551
0~	9	9	100.00		
20~	251	226	90.04		
40~	155	137	88.39		
60~	30	25	83.33		
职业				8.385	0.004 ^a
农民	212	186	87.74		
羁押人员	60	60	100.00		
其他职业	79	74	93.67		
无业	94	77	81.91		
文化程度				3.289	0.349
小学及以下	172	158	91.86		
初中	253	220	86.96		
高中或大专	20	19	95.00		
婚姻状况				1.821	0.177
已婚及同居	305	268	87.87		
未婚、离异、丧偶	140	129	92.14		
医疗保障				3.177	0.074
城镇保险及其他	221	202	91.40		
新型农村合作医疗	197	173	87.82		
无	27	22	81.48		
患者来源				2.329	0.127
HIV 筛查 TB	398	352	88.44		
TB 筛查 HIV	47	45	95.74		
发现方式				4.196	0.241
因症就诊	145	135	93.10		
转介推荐	225	196	87.11		
追踪	49	42	85.71		
其他	26	24	92.31		
就诊症状个数				5.175	0.023 ^a
0~3	345	314	91.01		
4~7	100	83	83.00		
痰检结果				0.735	0.692
阳性	64	57	89.06		
阴性	375	334	89.07		
未痰检	6	6	100.00		
肺结核分型				5.600	0.093
原发性	5	5	100.00		
血行播散性	25	19	76.00		
继发性	399	357	89.47		
结核性胸膜炎	16	16	100.00		
是否重症				0.004 ^{a,b}	
是	16	10	62.50		
否	429	387	90.21		
治疗分类				1.783	0.182
初治	336	296	88.10		
复治	109	101	92.66		
总延迟时间 (d)				3.673	0.159
0~	179	164	91.62		
30~	108	98	90.74		
60~	158	135	85.44		
实际治疗管理方式				62.799	<0.001 ^a
全程督导	359	337	93.87		
强化期督导	65	51	78.46		
全程管理	21	9	42.86		
不良反应症状个数				3.328	0.068
0~1	389	351	90.23		
2~4	56	46	82.14		
是否中断服药				<0.001 ^{a,b}	
是	15	5	33.33		
否	430	392	91.16		

注：^a P<0.05；^b 确切概率法

目的推动下,7个全球基金项目县 TB/HIV 的抗结核治疗成功率达到 89.21%,达到了我国提出的普通 TB 患者治疗成功率 85% 的目标^[5],也高于中国湖北省随州市 (81.48%)^[6]、湖南省 (62.1%)^[7] 和泰国 (71.62%)^[8] 的报道,与中国安徽省艾滋病高疫情地区 (84%)^[9] 和博茨瓦纳共和国 (89%) 的研究接近^[10]。可能与当地得到的全球基金项目支持有关,例如采取为治疗中的患者提供交通补助、对监督患者服药的医务人员提供一定激励等针对性措施。

患者就诊时出现 >4 种的可疑症状提示发现患者时病情较重,未来可能发展成为重症肺结核的机会大,因此临床预后较差,同时其他研究也发现^[11],就诊时结核病可疑症状较多、较重可引起患者恐慌、焦虑、失望等负面心理,也会影响其治疗效果。

从 HIV/AIDS 中筛查发现的 TB/HIV 治疗成功率低于 TB 患者中检出的 HIV 阳性患者,究其原因,可能是来自于 TB 患者中的 HIV 阳性者在筛查时肺结核已经确诊,能够及早开始治疗,有利于控制病情发展,而当患者来自于 HIV/AIDS 结核病筛查时, HIV/AIDS 由于自身免疫力低下,结核病的可疑症状不典型^[12],与其他疾病无特异性等,易导致诊治延迟而使病情加重,预后较差。

按照我国现行的现代结核病控制策略,在抗结核治疗过程中, TB 患者应获得有效的直接面视下的短程化疗,以保证长达 6~8 个月疗程中患者良好的服药依从性^[5]。本研究提示,治疗管理方式是影响抗结核治疗效果的重要影响因素,其中以接受全程督导的患者治疗成功率最高,其次为强化期督导的患者,治疗效果最差的方式是全程管理。由于云南省地处山区,交通不便,且医务人员激励不足等原因,目前不能实现所有患者在治疗过程中都得到全程督导,仍有部分患者采用非全程督导的管理方式。国内其他一些研究显示,在不能实行医务人员督导的地方采取家庭人员督导,或是强化期督导结合全程电话联系管理能提升患者依从性^[12-13]。因此,云南省也应借鉴其经验,适时调整和改进行患者管理治疗方式,从而改善患者治疗效果。

本研究显示,140 例 (31.46%) 患者出现不同程度和类别不良反应。虽然不良反应的个数未对治疗效果产生影响,但数据显示治疗中出现不良反应患者的治疗成功率低于无不良反应的患者。同时, TB/HIV 不同程度地服用抗病毒药物,2 种药物一起服用加大了患者药物负担,给患者带来新的痛苦或使原有病症加重导致患者服药依从性严重降低,一旦不

表2 影响TB/HIV治疗转归的logistic回归分析(n=445)

变量	变量赋值	β	s_e	Wald χ^2 值	P值	aOR值(95%CI)
就诊症状个数	1=0~3					
	2=4~7	0.792	0.396	4.002	0.045 ^a	2.208(1.016~4.799)
患者来源	1=TB筛查HIV					
	2=HIV筛查TB	1.767	0.875	4.079	0.043 ^a	5.856(1.054~32.55)
是否重症	1=是	1.528	0.618	6.113	0.013 ^a	4.607(1.373~15.463)
	2=否			18.037	0.000 ^a	
治疗管理方式	1=全程督导					
	2=强化期督导	1.418	0.431	10.802	0.001 ^a	4.129(1.772~9.617)
	3=全程管理	2.091	0.619	11.408	0.001 ^a	8.090(2.405~27.214)
是否中断服药	1=否					
	2=是	3.069	0.818	14.074	0.000 ^a	21.517(4.33~106.923)

注：^a 同表1

不良反应超过患者忍受能力就会导致停药,治疗效果差。药物不良反应常发生在治疗后1个月内,因此在强化期内严密观察患者、及时检查肝肾功有助于减少药物不良反应带来的危害,提高治疗成功率。

本研究显示,7个项目县TB/HIV发现总延迟天数M值为39 d,较普通结核患者延迟时间短(71 d)^[14],可能原因是研究现场的7个项目县已建立了较好的发现管理模式,HIV/AIDS在被发现患有结核病之前,艾滋病防治机构在每次随访时均进行结核病可疑症状问卷筛查,每年定期给患者进行结核病症状检查,可缩短TB/HIV发现的总延迟时间,及时有效地发现和治疗HIV/AIDS人群中的TB患者。

参 考 文 献

[1] WHO. WHO Policy on Collaborative TB/HIV Activities:2012 [R]. WHO/HTM/TB,2012:36.

[2] Gao XJ, Xu L, Zhang LF, et al. The evaluation of TB patients screening effect in people living with HIV/AIDS in Yunnan [J]. J Kunming Med Univ, 2013(2):149-152. (in Chinese)

高小娇, 许琳, 张丽芳, 等. 云南省HIV/AIDS患者中结核病筛查效果评价[J]. 昆明医科大学学报, 2013(2):149-152.

[3] Rocha M, Pereira S, Ferreira L, et al. The role of adherence in tuberculosis HIV-positive patients treated in ambulatory regimen [J]. Eur Respir J, 2003, 21(5):785-788.

[4] Zhou L, Chen L, Wang N, et al. Impact of non-therapeutic factors on TB treatment outcome of TB/HIV patients [J]. Chin J Antituberculosis, 2010, 32(9):539-542. (in Chinese)

周林, 陈磊, 王倪, 等. 影响结核分枝杆菌/艾滋病病毒双重感染患者抗结核治疗转归的非治疗因素[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(9):539-542.

[5] Xiao DL, Zhao MG, Wang Y, et al. Guidelines on Enforcement of Chinese Tuberculosis Control Program, 2008 [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2009. (in Chinese)

肖东楼, 赵明刚, 王宇, 等. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008年版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009.

[6] Yin JG, He WH, Lian ZY, et al. Study on the effect evaluation of the fifth round of global fund program on Mtb and

HIV co-infection control [J]. Chin J Antituberculosis, 2012, 34(3):176-180. (in Chinese)

殷继国, 何卫华, 练祖银, 等. 第五轮中国全球基金结核病项目随州市Mtb与HIV双重感染防治效果评价 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(3):176-180.

[7] Bao CL, Yang HL, Bai LQ, et al. Analysis on double screening test results and antitubercular treatment outcomes of TB/HIV patients in 9 counties of Hunan province [J]. Practical Prev Med, 2010, 17(10):1972-1975. (in Chinese)

包昌琳, 杨华林, 白丽琼, 等. 湖南省9县区TB/HIV双向筛查及抗结核治疗转归结果分析 [J]. 实用预防医学, 2010, 17(10):1972-1975.

[8] Shaweno D, Worku A. Tuberculosis treatment survival of HIV positive TB patients on directly observed treatment short-course in Southern Ethiopia: a retrospective cohort study [J]. BMC Res Notes, 2012, 5:682.

[9] Li L, Yao S, Chen J. Analysis on the anti-tuberculosis treatment outcome of 192 Mtb/HIV co-infected patients in Anhui province [J]. Chin J Antituberculosis, 2012, 34(1):15-18. (in Chinese)

李玲, 姚嵩, 陈静. 安徽省192例HIV阳性TB患者的治疗转归分析 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(1):15-18.

[10] Sibanda T, Tedla Z, Nyirenda S, et al. Anti-tuberculosis treatment outcomes in HIV-infected adults exposed to isoniazid preventive therapy in Botswana [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(2):178-185.

[11] Zhang QL, Ma DD. The analysis of the factors of the therapeutic effect among pulmonary tuberculosis patients in a district [J]. Hebei Med J, 2009, 31(21):2983-2985. (in Chinese)

张秋莲, 马东弟. 某区TB患者治疗效果影响因素分析 [J]. 河北医药, 2009, 31(21):2983-2985.

[12] Han GL, Zhang FJ. The characteristics of prevalence and treatment among TB/HIV [J]. Chin J AIDS STD, 2008, 14(1):87-89. (in Chinese)

韩贵兰, 张福杰. HIV/AIDS合并结核病的流行和诊疗特点 [J]. 中国艾滋病性病, 2008, 14(1):87-89.

[13] Xu YB, Wu YS, Hong HH. Results of tuberculosis management of mobile population during intensified monitoring and guiding stage [J]. Chin Trop Med, 2010, 10(8):989-1026. (in Chinese)

许瑶彬, 吴忆生, 洪宏洪. 流动人口结核病强化期督导管理效果分析 [J]. 中国热带医学, 2010, 10(8):989-1026.

[14] Lin X, Chongsuvivatwong V, Geater A, et al. The effect of geographical distance on TB patient delays in a mountainous province of China [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2008, 12(3):288-293.

(收稿日期:2014-09-09)

(本文编辑:王岚)