

·综述·

耐多药结核病患者生存状况及死亡影响因素研究进展*

梁立波¹, 关黎², 刘伟¹, 陶思怡¹, 柳青青³, 吴群红¹

【摘要】近年来, 耐药结核病的全球传播给世界各国带来了巨大挑战, 尤其是耐多药结核与广泛耐药结核因治疗周期长、费用高以及药物的副作用而导致中断治疗或者规范治疗后失访较多, 为患者的跟踪带来一定困难。开展耐多药结核(MDR-TB)患者生存状况与死亡的危险因素研究, 可为中国有效控制耐多药结核可干预的死亡危险因素, 提高耐多药结核患者的生存时间提供依据。研究表明广泛耐药结核患者生存时间为1.54~6.00年, 发展中国家的患者生存时间短于发达国家; 耐多药结核患者生存时间略长, 为3.78~9.70年。耐多药结核患者死亡的主要危险因素包括治疗延迟、感染艾滋病病毒、年龄、行为生活方式、并发症、营养状况、耐药类型等。在耐多药结核防控工作中应针对性地开展相关研究, 采取积极的应对措施, 提高患者生存时间。

【关键词】耐多药结核(MDR-TB); 广泛耐药结核(XDR-TB); 生存分析; 危险因素

中图分类号:R 52 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2019)06-0786-03 DOI:10.11847/zgggws1118405

Progress in researches on status and impact factors of survival and mortality in patients with multidrug-resistant tuberculosis

LIANG Li-bo*, GUAN Li, LIU Wei, et al (*Health Management College, Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang Province 150081, China)

【Abstract】 Recent wide spread of drug-resistant tuberculosis is a big challenge to the world. The patients with multidrug-resistant tuberculosis/extensively drug-resistant tuberculosis (MDR-TB/XDR-TB) discontinue the treatment frequently due to long-term duration, expensive cost and side effect of the treatment, which results in increased loss to follow-up. Studies on MDR-TB survival and hazard factors of MDR-TB are aimed to control risk factors and to contribute evidences of effective strategy for improving survival among MDR-TB patients. Studies have estimated a median survival of 1.54 – 6.0 years for XDR-TB patients and the survival of the patients in developing countries was lower than those in developed countries; the median survival is 3.78 – 9.70 years for MDR-TB patients, which is slightly higher than that of XDR-TB patients. Delayed treatment, human immunodeficiency virus (HIV) infection, age, lifestyle and behavior, complications, nutritional status, and type of resistance are strongly associated with mortality among drug-resistant tuberculosis patients. Studies on prevention and control of MDR-TB in the future need to be promoted for developing effective interventions on the survival of the patients.

【Key words】 multidrug-resistant tuberculosis; extensively drug-resistant tuberculosis; survival analysis; risk factor

结核病(tuberculosis, TB)是指机体在感染结核杆菌后导致的慢性呼吸系统传染病, 主要导致肺部损伤, 引起乏力、咳嗽、咳血等症状, 主要通过呼吸道传播且传染性比较强, 是一种严重威胁人类健康的呼吸道传染病^[1]。全世界每年估计有800万人发病, 200~300万人死亡, 是世界上目前导致人群死亡的主要疾病之一^[2], 并且治疗成本较高, 治疗效果较差。30年来广泛滥用抗结核药物导致耐药结核(drug-resistant tuberculosis, DR-TB)的出现, 对结核病的防控带来了前所未有的挑战。为在结核防控工作中有针对性地采取积极的应对措施, 预防和控制耐多药结核的发生, 提高耐多药结核患者生存质量和延长生存时间, 本文针对耐多药结核病患者生

存状况及死亡影响因素综述如下。

1 耐多药结核病概况

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)最新结核病报告显示, 2014年全球新发及复发结核病患者中, 耐多药结核(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)分别占3.3%和20%, 2014年共发现MDR-TB患者48万例; 截止2015年6月, 在105个国家发现了广泛耐药结核(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)患者, XDR-TB占MDR-TB患者的9.7%^[3]。耐多药结核病的影响因素较多, 治疗不充分、不良的处方操作、治疗持续时间不足和不良药物选择是公认的贡献者^[4]。治疗管理不

* 基金项目: 国家自然科学基金(71673073); CMB项目(08-929)

作者单位: 1. 哈尔滨医科大学卫生管理学院, 黑龙江哈尔滨; 2. 黑龙江省传染病院; 3. 西安交通大学公共卫生学院

作者简介: 梁立波(1974-), 女, 黑龙江人, 副教授, 博士, 研究方向: 卫生政策、疾病控制策略。

通信作者: 吴群红, E-mail: wuqunhong@163.com

数字出版日期: 2018-04-08 15:30

数字出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20180408.1530.004.html>

规范, 监管力度不足等系统性问题以及公共卫生资源匮乏与不可预测的药物供应也起到了部分作用。此外, 不规则的药物摄入、患者教育不足、不良事件、社会经济相关因素均会影响耐药性的产生^[5]。

目前, 耐多药结核发病率仍保持着较高水平, 且治疗周期长, 治疗费用较高, MDR-TB 与 XDR-TB 的治疗周期为 18~36 个月, 甚至更长; 在治疗的过程中由于副作用而中断治疗情况比较多, 在接受规范治疗后失访率较高, 而且耐药患者中流动人口比例大, 跟踪治疗有一定困难^[6-8]。2013 年后, 国内关于耐多药结核患者生存情况的研究逐渐增多^[9-11], 但部分文献中位生存时间或 XDR-TB 的死亡危险因素尚不清楚。

2 MDR-TB 患者生存状况

2.1 国外耐多药结核患者生存状况 Drobniewski 等^[2]在 2002 年发表了英国耐多药结核患者生存分析研究结果, 90 名 MDR-TB 患者中, 免疫受损者中位生存时间为 3.78 年 (95% CI = 3.66~6.89), 而免疫功能正常者为 4.26 年 (95% CI = 3.66~5.66), 死亡的主要危险因素是免疫受损与年龄。Balabanova 等^[12]在 2016 年发表的另一篇英国 MDR/XDR-TB 结核患者生存研究结果显示, 患者的中位生存时间提高到 5.9 年, 合并 HIV (human immunodeficiency virus) 患者的生存时间为 1.9 年, 主要死亡危险因素为年龄、男性、酗酒、退休、合并症、肺外脏器受累和 HIV 合并感染。

Balabanova 等^[13]对立陶宛在 2002—2008 年间患者的回顾性研究发现, MDR-TB 患者中位生存时间为 4.0 年 (95% CI = 3.7~4.4), XDR-TB 患者中位生存时间为 2.9 年 (95% CI = 2.2~4.3), 死亡的主要危险因素是耐二线药物、年龄、生活在农村、饮酒、失业、HIV 感染、肺部空洞、痰涂片阳性。Zemedu 等^[14]对埃塞俄比亚的 188 名 MDR-TB 患者生存分析结果显示, 中位时间为 9.7 年 (是目前检索到的中位生存时间最长的)。其死亡的主要危险因素为 HIV 感染、吸烟、治疗延迟超过 1 个月、开始时一线抗性药物数量、临床并发症等。Shenoi 等^[15]对南非 180 名 XDR-TB 患者研究发现, 中位生存时间仅为 1.54 年, 死亡危险因素为抗逆转录病毒疗法与微生物学检测。

韩国对 1 407 名耐多药结核患者的回顾性研究显示, XDR-TB 患者中位生存时间为 5.14 年; 其他患者中位生存时间为 7.59 年, XDR-TB 患者的生存

时间为检索到的文献中最长。死亡的主要危险因素是耐药类型^[16]。

2.2 国内耐多药结核患者生存状况 潘莉等^[9]跟踪 52 名 MDR-TB 患者治疗 2 年后生存时间为 1.86 年; 孙燕妮等^[10]跟踪 86 名 MDR-TB 组患者近 10 年, 其平均生存时间为 6.7 年。薛浩^[17]对江苏省 419 名耐多药结核患者的研究结果发现, 年龄、既往治疗次数、本次治疗结果为死亡的危险因素。

目前耐多药结核患者的生存时间普遍较短, 均未超过 10 年, 发达国家的患者生存时间长于发展中国家; 2000 年之前患者的生存时间较短, 有免疫缺陷的患者生存时间明显短于免疫功能正常患者; 年龄较大患者生存状况不理想; 在耐药结核患者中, XDR-TB 患者的平均生存时间短于 MDR-TB 患者。

3 耐多药结核患者死亡影响因素

3.1 免疫受损与 HIV 感染 研究显示, 免疫受损的患者中位生存时间更短^[2]。HIV 血清阳性与死亡显著相关。在立陶宛和法国也观察到类似结果, 其中 HIV 血清阳性是 MDR-TB 患者治疗期间死亡的一个重要危险因素。当 HIV 感染机体后, 会损伤机体免疫系统, 抑制体内淋巴细胞尤其是 CD4⁺ T 淋巴细胞和巨噬细胞的功能, 导致淋巴细胞数量不断减少, 对结核分枝杆菌抗原应答能力遭到破坏, 最终导致 HIV 感染者结核病内源性复燃或外源性再感染^[18]。而一旦结核病人感染 HIV, 由于机体免疫功能的下降也会使结核病情迅速发展, 使病情进展、恶化, 迅速导致死亡。

3.2 年龄与适当的治疗 耐多药结核患者随着年龄增加死亡风险增加, 年龄每增加 10 岁, 死亡风险几乎翻倍^[2]。年龄不断增加, 机体的各项功能下降, 容易发生并发症, 导致生存时间减少, 死亡率升高。接受过适当治疗的患者, 会有一个更长的中位生存时间和更低的死亡机会^[2]。适当的治疗包括适当的治疗方式和治疗时间。耐药结核的治疗方式包括化学治疗、手术治疗、免疫治疗、营养支持疗法等^[19]。导致死亡率升高的一个关键因素是从耐多药结核确诊到开始治疗的时间是否超过 1 个月^[14]。延误治疗超过 1 个月的患者平均生存时间较正常接受治疗的患者短。此外, 抗逆转录病毒的治疗对于延长 HIV 和耐药结核双重感染患者的生存时间有积极意义。

3.3 营养状况与临床并发症 耐多药结核患者同时患有某些临床并发症时, 会影响生存时间, 如贫

血、营养不良、糖尿病等^[20]。糖尿病患者不仅容易再患 TB,也可能使发生 MDR-TB 的风险增加。在贫血、营养不良的状态下,患者机体各项功能会低于正常水平,导致耐多药结核患者的生存时间缩短。

3.4 其他因素 吸烟、酗酒、文化教育水平低、失业、耐二线药物、开始治疗时一线抗性药物数量,生活在卫生环境较差的农村均对耐多药结核患者的生存时间存在着明显的影响^[12]。

4 小 结

目前,中国开展耐多药结核死亡危险因素独立研究的文献较少,多是结核患者的死亡危险因素研究。MDR-TB 以及 XDR-TB 患者的生存分析及死亡危险因素研究的基线数据可能需要系统收集除包括社会人口学特征外的营养状况、HIV 感染情况、治疗方式、行为生活方式、临床并发症及社会支持等信息。在结核病防控工作中应有针对性地选择可干预的危险因素进行人为控制,积极采取措施,医患共同努力,提高治疗依从性以及全程规范治疗,帮助耐多药结核患者提高生存质量,延长生存时间。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis control 2011[R]. Geneva:World Health Organization, 2011.
- [2] Drobniewski F, Eltringham I, Graham C, et al. A national study of clinical and laboratory factors affecting the survival of patients with multiple drug resistant tuberculosis in the UK[J]. *Thorax*, 2002, 57(9): 810 – 816.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015.WHO/HTM/TB2015.12[S]. Geneva: World Health Organization, 2015
- [4] Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(4): 153 – 161.
- [5] Blower SM, Gerberding JL. Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework[J]. *Mol Med*, 1998, 76(9): 624 – 636.
- [6] Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000 – 2004[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(3): 275 – 281.
- [7] Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the dots-plus initiative[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(11): 1382 – 1384.
- [8] Inge LD, Wilson JW. Update on the treatment of tuberculosis[J]. *Am Fam Physician*, 2008, 78(4): 457 – 465.
- [9] 潘莉, 初乃慧. 宁夏耐多药结核病患者和非耐多药患者生存情况的比较分析[J]. *医学信息*, 2017, 30(2): 54 – 56.
- [10] 孙燕妮, 王国杰, 甄新安, 等. 河南省耐多药与非耐多药肺结核病患者 9 年生存比较分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(2): 133 – 136.
- [11] 宋其生, 任彦微, 蔡春葵, 等. 耐多药肺结核标准化治疗效果评价及生存分析[J]. *医学与哲学(B)*, 2016, 37(06): 50 – 52.
- [12] Balabanova Y, Ignatyeva O, Fiebig L, et al. Survival of patients with multidrug-resistant TB in Eastern Europe: what makes a difference?[J]. *Thorax*, 2016, 71(9): 854 – 861.
- [13] Balabanova Y, Radiulyte B, Davidaviciene E, et al. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study[J]. *BMJ Open*, 2011, 1(2): e000351.
- [14] Zemedu TG, Bayray A, Weldearegay B. Survival and predictors of mortality among patients under multidrug resistant tuberculosis treatment in Ethiopia[J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2013, 4(2): 776 – 787.
- [15] Sheno SV, Brooks RP, Barbour R, et al. Survival from XDR-TB is associated with modifiable clinical characteristics in rural South Africa[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e31786.
- [16] Kim DH, Kim HJ, Park SK. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(1): 113 – 119.
- [17] 薛浩. 江苏省部分地区耐多药肺结核患者生存状态的影响因素分析[C]. 苏州: 第三届耐药结核病防控与诊治新进展研讨会, 2016:6.
- [18] 周响, 沈宇清. 人类免疫缺陷病毒(HIV)与结核杆菌(TB)双重感染致病机制的研究进展[J]. *病毒学报*, 2013, 29(4): 452 – 456.
- [19] 朱莉贞. 耐药结核病的治疗[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(2): 77 – 78.
- [20] Johnston JC, Shahidi N, Sadatsafavi M, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e6914.

收稿日期: 2018 - 01 - 19

(解学魁编校)