



ISSN 1673-6990
CN 11-5437/R

The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease

国际结核病与肺部疾病杂志 中文版

The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

2009 年 9 月 第 4 卷 第 3 期

论著

- 93 Lumin™ 光二极管荧光装置、荧光显微镜、萋-尼法诊断抗酸杆菌的比较
A. Trusov, R. Bumgarner, R. Valijev, et al.

综述

- 98 结核菌潜伏感染的治疗依从性:美国和加拿大研究的系统综述
Y. Hirsch-Moverman, A. Daftary, J. Franks, et al.

新进展

- 121 卡龙加地区过去 30 多年的结核病研究给我们的启示是什么?
A. C. Crampin, J. R. Glynn, P. E. M. Fine

教育系列:最佳实践

- 132 强化期关怀:提高治疗依从性
G. Williams, E. Alarcon, S. Jittimanee, et al.

待解决的问题

- 136 耐多药结核病报告:对治疗转归中“失败”定义的建议
C-Y. Chiang, J. A. Caminero, D. A. Enarson

ISSN 1673-6990



· 中国防痨协会主办 ·

国际结核病与肺部疾病杂志

中文版

The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease
(CHINESE VERSION)

季刊 第 4 卷 第 3 期 2009 年 9 月 20 日出版
Quartly Volume 4 Number 3 September 20, 2009

主 管：中国科学技术协会
主 办：中国防痨协会
编 辑：国际结核病与肺部疾病杂志中文版
 编辑委员会
 100035, 北京市西城区东光胡同 5 号
 电话：(010) 62257257

主 编：王黎霞
出 版：国际结核病与肺部疾病杂志
 中文版编辑部
 100035, 北京市西城区东光胡同 5 号
 电话：(010) 62257257

印 刷：北京集惠印刷有限责任公司
发 行：中国防痨协会
定 价：每期 10 元，全年 40 元

中国统一连续出版物号：ISSN 1673-6990

国际标准连续出版物号：CN 11-5437/R

本期编辑：范永德 张晓进

Responsible Institution

China Association for Science and Technology

Sponsor

Chinese Anti-Tuberculosis Association

Editing

Editorial Board of the International Journal of
Tuberculosis and Lung Disease (Chinese Version)
No. 5 Dongguang Hutong, Xicheng District
Beijing, 100035, China
Tel: 0086-10-62257257

Editor-in-chief: Wang Lixia

Publishing

Editorial Department of the International Journal
of Tuberculosis and Lung Disease (Chinese Version)
No. 5 Dongguang Hutong, Xicheng District
Beijing, 100035, China
Tel: 0086-10-62257257

Printing

Beijing Jihui Printing Co., Ltd.

CSN

ISSN 1673-6990

CN 11-5437/R

Editor: Fan Yongde Zhang Xiaojin

国际结核病与肺部疾病杂志

中文版

季刊

第4卷

第3期

2009年9月20日出版

目次

论著

- 93 Lumin™光二极管荧光装置、荧光显微镜、萋-尼法诊断抗酸杆菌的比较
A. Trusov, R. Bumgarner, R. Valijev, R. Chestnova, S. Talevski, C. Vragoterova, E. S. Neeley

综述

- 98 结核病潜伏感染的治疗依从性:美国和加拿大研究的系统综述
Y. Hirsch-Moverman, A. Daftary, J. Franks, P. W. Colson

新进展

- 121 卡龙加地区过去30多年的结核病研究给我们的启示是什么?
A. C. Crampin, J. R. Glynn, P. E. M. Fine

教育系列:最佳实践

- 132 强化期关怀:提高治疗依从性
G. Williams, E. Alarcon, S. Jittimane, M. Walusimbi, M. Sebek, E. Berga, T. S. Villa

待解决的问题

- 136 耐多药结核病报告:对治疗转归中“失败”定义的建议
C-Y. Chiang, J. A. Caminero, D. A. Enarson

The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease

The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

Editors-in-Chief Tuberculosis Nulda Beyers, University of Stellenbosch, Tygerberg, South Africa
Lung Disease Moira Chan-Yeung, University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

Associate Editors

NADIA AIT-KHALED (Algeria)	MICHAEL IADEMARCO (USA)	SHAMIM QAZI (Switzerland)
ISABELLA ANNESL-MAESANO (France)	CHRISTER JANSON (Sweden)	MARY REICHLER (USA)
HELEN AYLES (Zambia)	STEFAN KAUFMANN (Germany)	RENÉE RIDZON (USA)
MARGARET BECKLAKE (Canada)	SANG JAE KIM (Korea)	HANS L RIEDER (Switzerland)
MAARTEN BOSMAN (The Netherlands)	AFRANIO KRITSKI (Brazil)	I D RUSEN (Canada)
KEN CASTRO (USA)	WAH KIT LAM (Hong Kong)	AKIHIRO SEITA (Egypt)
PATRICK CHAULK (USA)	CHONG-KIN LIAM (Malaysia)	TOM SHINNICK (USA)
CHEN-YUAN CHIANG (Taiwan)	DAVID MANNINO (USA)	KAREN SLAMA (France)
HOOSEN COOVADIA (South Africa)	GUY MARKS (Australia)	PETER SMITH (South Africa)
BOB COWIE (Canada)	MARC MENDELSON (South Africa)	TIM STERLING (USA)
PETER D O DAVIES (UK)	LIZ MOLYNEUX (Malawi)	WAN CHENG TAN (Canada)
KEVIN M DE COCK (USA)	JOHN F MURRAY (USA)	JEAN-FRANÇOIS TESSIER (France)
HAZEL DOCKRELL (UK)	MEGAN MURRAY (USA)	SALLY THEOBALD (UK)
DONALD A ENARSON (Canada)	ALWYN MWINGA (Zambia)	CHARLES THOEN (USA)
MARCOS ESPINAL (Dominican Republic)	MELANIE NEWPORT (UK)	ARNAUD TRÉBUCQ (France)
ANNE FANNING (Canada)	ARIEL PABLOS-MENDEZ (Mexico)	MUKUND UPLEKAR (India)
VICTORINO FARGA (Chile)	MADHUKAR PAI (Canada)	MARIEKE VAN DER WERF (The Netherlands)
STEPHEN GILLESPIE (UK)	CHRISTIAN PERRONNE (France)	ANDREW VERNON (USA)
LEONID HEIFETS (USA)	RICCARDO PISTELLI (Italy)	PAN-CHYR YANG (Taiwan)

Expert statistical review panel Christopher Dye (Switzerland), Carle Lombard (South Africa), Larry Moulton (USA), Andrew Nunn (UK), Charalambos Sismanidis (UK), Brian Williams (Switzerland)

Ex-officio members (The Union) President of The Union, Union Director of Scientific Activities, Michael Iseman (Emeritus, USA)

Manuscripts and correspondence

MANAGING EDITOR	CLARE PIERARD	DIRECTOR OF PUBLICATIONS	NILS E BILLO
TECHNICAL EDITOR	IRENE ROY	MEMBERSHIP/SUBSCRIPTIONS	membership@iatld.org
EDITORIAL ASSISTANT	AURÉLIE PLAISANT		
EDITORIAL OFFICE	The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) 68 boulevard Saint Michel, 75006 Paris, France Tel: (+33 1) 44 32 03 60 Fax: (+33 1) 43 29 90 83 e-mail: journal@iatld.org website: www.iatld.org		

AIMS AND SCOPE. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* is the official journal of The Union. The Journal's main aim is the continuing education of physicians and other health personnel, and the dissemination of the most up-to-date information in the field of tuberculosis and lung health. It publishes original articles and commissioned reviews not only on the clinical and biological and epidemiological aspects, but also and more importantly on community aspects, fundamental research and the elaboration, implementation and assessment of field projects and action programmes for tuberculosis control and the promotion of lung health. The Journal welcomes articles submitted on all aspects of lung health, including public health-related issues such as training programmes, cost-benefit analysis, legislation, epidemiology, intervention studies and health systems research.

DISCLAIMER. Any opinions expressed or policies advocated do not necessarily reflect those of The Union.

SUBSCRIPTION INFORMATION. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* is published monthly by The Union. *Individual membership:* 240€. *Electronic membership:* low- and low-middle-income countries 20€; high-middle and high-income countries 65€. *Institutional subscriptions:* 300€. *All payments to:* Membership Services, The Union, 68 boulevard Saint Michel, 75006 Paris, France. e-mail: membership@iatld.org. *Sample copies (libraries), Missing issues, Address changes:* contact Membership Services.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS. Instructions on the submission of manuscripts can be obtained from the Editorial Office or the Union website www.iatld.org.

ADVERTISING SALES. Contact Clare Pierard, The Union, at journal@iatld.org.

EXCESS PAGE CHARGE. All articles over required length will be charged 100€ per excess page (see Instructions to authors).

FULL TEXT VERSION ONLINE. The full text version of the Journal is published online as of Volume 1, 1997. Free access to back issues. Access for 2007 is free to Union members and subscribers. Address: www.iatld.org (link) or www.ingentaconnect.com

INDEXING AND ABSTRACTING SERVICES. The Journal is indexed and/or abstracted in the following media: Index Medicus, Medline, Medlars, Excerpta Medica/EMBASE, SciSearch®, Medical Documentation Service®, ISI Alerting Services, Current Contents®/Clinical Medicine, the Science Citation Index®, and the SICI databases.

ISSN 1027-3719 Copyright © The Union 2007. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of The Union.

© This paper meets the requirements of ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper)

Lumin™光二极管荧光装置、荧光显微镜、萋-尼法诊断抗酸杆菌的比较

Comparison of Lumin™ LED fluorescent attachment, fluorescent microscopy and Ziehl-Neelsen for AFB diagnosis

A. Trusov,* R. Bumgarner,† R. Valijev,‡ R. Chestnova,‡ S. Talevski,§ C. Vragoterova,§ E. S. Neeley¶

* Independent consultant, clinical tuberculosis, and program management, Cliffside Park, New Jersey, USA; †Independent consultant, tuberculosis program design and evaluation, Verona, Virginia, USA; ‡The Republic Clinical Tuberculosis Dispensary, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia; § Institute of Lung Diseases and Tuberculosis, Skopje, Republic of Macedonia; ¶Department of Statistics, Brigham Young University, Provo, Utah, USA

摘要

设计: 在俄罗斯(样本量为 502)及马其顿(样本量为 205)开展跨地区研究。将荧光染色的痰涂片分别用以下显微镜观察:(1)由普通光学显微镜改装而成的 Lumin™ 发光二极管显微镜(以下简称 LED);(2)各实验室现有的传统荧光显微镜(CFM)。将相同的涂片用萋-尼法(ZN)进行复染,普通光学显微镜读片,比较 2 种荧光法与萋-尼法的结果。因为 ZN 复染结果不理想,为比较其敏感性 & 特异性,俄罗斯实验室回顾性地分析了前阶段实验室登记的直接 ZN 法涂片($n=791$)。

结果: 马其顿实验室的数据表明,LED 及 CFM 的敏感性为 87.8%,而 ZN 复染传统显微镜镜检的敏感性为 78.0%;在俄罗斯,所得到的敏

感性分别为 LED 72.8%,CFM 52.5%,ZN 复染 28.5%,直接 ZN 55.6%。

结论: 相比于传统涂片镜检法,荧光法更敏感。普通光学显微镜改造后的 LED 诊断效果优于或等同于 CFM。马其顿实验数据显示,LED 与 CFM 的阳性发现率比 ZN 复染高出 12%,这与其他报道的统计分析相符。俄罗斯实验室因未知原因导致 ZN 复染的诊断结果欠佳,而回顾性分析说明:相比于 LED 72.8% 的敏感性,直接 ZN 为 55.6%,这与其他文献报道的荧光显微镜有优越性的观点一致。

关键词: 结核; 诊断; 萋尼法; 荧光显微镜; LED; Lumin

在结核病高负担国家,利用萋尼法(ZN)染色、普通光学显微镜读片、直接检查痰标本中的结核分枝杆菌,仍然是诊断肺结核的常规方法^{1,2}。

因 ZN 检测相对简单、特异性较高、检测所用染色液费用不高、对显微镜要求低,所以仍是首选的方法³。一般而言,每张 ZN 涂片至少要观察 200~300 视野(1 000×放大倍数),一个有经验的技术员对每一张涂片需要花费大约 10 min 时间才能排除结核。而制备并检查一张痰涂片的总时间至少需要 30 min,这就限制技术员每天的有效工作量

(~20~30 张)^{2,4,5}。同时,其他因素也影响 ZN 的敏感性:涂片及染色过程的质量可能不高;工作量过大或者疲惫导致每张涂片观察的视野数不够⁴,所有这些都与检查每张涂片所需的时间相关,可能导致 ZN 法敏感性降低,可能会导致病例漏检。

而传统荧光显微镜法(CFM)能够快速读片,敏感性高,因为抗酸菌荧光染色对比颜色明显,更容易检出阳性,这已经得到一致认可^{1,6,7}。抗酸菌与背景鲜明的对比,可以在较低的放大倍数下观察(200×或 400×),所以每个视野覆盖的面积较

大^{1,4,6,7}。所有这些优点使得涂片可以检查得更全面、更快速,结果也更敏感^{1,6-10}。此外,荧光染色的过程也较 ZN 简单快捷^{3,4};因此,在结核高负担国家实验室,荧光染色镜检为减少工作负荷及检测时间提供了可行的解决方案。

大多数显微镜厂商制造了高质量、高价格的 CFM,这些显微镜在全世界高级别的实验室广泛应用。然而在特制的发光二极管显微镜问世之前,荧光显微镜的应用很有限,其昂贵的价格、汞蒸汽灯有限的使用寿命(200~300 h)、汞蒸汽灯的货源、需提前预热的特性、维护调制费用、需要暗室等,限制了其在卫生系统的应用^{4,6,10}。

而 LED 弥补了以上的缺点,高质量、性能稳定的特制 LED 价格并不高,灯泡寿命大于 30 000 h,所观察的涂片只需普通荧光染色即可^{4,6,10,11},而且有多种供电形式,不需要暗室,不产生紫外线和大量热量,因此既保护了标本也保护了试验人员。

2007 年, LW Scientific (Lawrenceville, 美国佐治亚州) 研制了 Lumin™, 即安装再普通光学显微镜上的 LED 装置, 功能与 CFM 相似。* Lumin 包括多种使用物镜(20×, 40×, 60×油镜及 100×油镜)。

早期的光源组件基本用卤素灯泡及光学纤维组成,例如 FluoresceLenS¹⁰, 此款已经停产并且市场销路一直不佳。Partec 公司(格尔利茨, 德国)根据 LEDs 生产一款单目特殊光学显微镜, Fraen 公司(法国, 米兰)也研制了安装在光谱有限的光学显微镜上的装置,使其转变为具有 CFM 功能的显微镜,蔡司公司(Oberkochen, 德国)最近投产了完全基于 LED 的显微镜(iLED™),其中透视光学镜检部分位于仪器底部,蓝光荧光功能部分位于顶部。LW 也研制了相似功能的独立 LED 显微镜(i4Lumin),白色 LED 荧光部分位于基底,蓝色荧光 LED 也是基于 Lumin 技术原理。因为这些装置良好的性能及价格优势,使其有望取代传统光学显微镜来诊断抗酸杆菌。

研究目的

Lumin LED 及 CFM 与 ZN 染色镜检法检测效果比较,并以固体罗氏培养(LJ)为金标准计算敏感性及特异性。

研究设计

2 个实验室独立参与此研究—马其顿共和国斯科普里肺部疾病及结核病研究所、俄罗斯喀山医学

院临床结核病研究所。

此试验为盲法的前瞻性研究,标本处理过程相同,都按照实验室常规操作进行(除了特殊说明处,均参照世界卫生组织[WHO]推荐操作),在俄罗斯,同时进行了回顾性研究以交叉分析 ZN 的检测效果。

2 个实验室各按顺序检测 2 个月间收集的所有痰标本,包括诊断及随访病人标本,未提供实验室技术人员额外的补助。

材料和方法

标本用金铵 O 试剂浸染,LED 及 CFM 法读片;然后 ZN 复染,光学显微镜读片,此光学显微镜也正是安装改装为 LED 的那台。所有的涂片结果记录在日志本的匿名表格上。在马其顿实验室,2 个技术员用 3 种方法读每一张涂片(疑似或随访),此过程保证技术员不得查询标本提供者曾经的检测结果,为防止偏差,实验室主任对涂片进行了质控复检。

在俄罗斯实验室,3 名临床医生及 7 名技术员分别用 3 种方法读每一张涂片,保证每个人之间的双盲。医生和有经验的技术员发现几张结果分歧涂片(接受培训的 2 名技术人员间)。

2 个实验室都根据 WHO 推荐的方法进行金铵 O 及 ZN 染色。ZN 读片放大倍数为 1 000 (100 倍物镜,10 倍目镜),为了与实验室常规工作保持一致,荧光读片放大倍数为 400 (40 倍物镜,10 倍目镜),根据俄罗斯联邦 2003 年 3 月 21 号颁布的 109 号条例,对于 ZN 染色涂片,至少要看 300 个视野才能确定其为阴性,而阳性的涂片,至少也需要看 100 个视野,而 CFM/LED 方法至少要看 50 个视野,最后根据 UNION 的推荐进行阅片及结果记录^{2,12}。

俄罗斯的实验室用 Mikmed 荧光显微镜(LO-MO, 圣彼得堡, 俄罗斯)检测荧光涂片,ZN 及 LED 镜检则用奥林帕斯 SX 31 双目光学显微镜(中心谷, 宾夕法尼亚, 美国);马其顿实验室用尼康 E 400 (日本, 东京)检测荧光涂片,ZN 及 LED 镜检则用 Opton 的 Standard 20 (德国上科亨, 蔡司)。鉴于荧光的褪色性及 CFM 的昂贵费用,2 个实验室都不用荧光显微镜作为常规诊断方法,技术员们都不需要接受 LED 操作的额外培训。

2 个实验室都用离心沉淀的方法进行 LJ 固体培养。根据 WHO 的指南报告结果¹³。

所有参与单位都通过了伦理委员会的审核。

结 果

马其顿

结果总结见表1 ($n=205$)。大多数标本,即193 (94.1%) 份都来自于疑似病例,只有12例 (5.9%) 来自于活动性随访病例。大多数标本由初级医务工作人员在流动状态下收集,并没有监督留痰的质量。这些标本中,实验室记录本上显示61.0%为唾液;而根据标准操作,不应该收集唾液性标本。当地的诊断程序是依靠培养结果或者其他诊断方法,主要是X线检查。

在培养阳性的41份结果中,36份为LED方法及CFM方法阳性 (17.6%),复染后,32张为ZN阳性,荧光法比萋-尼法发现率多12% (36/32),与其他文献报道相符。在5份培养阳性而荧光法阴性标本中,只有1份为痰,其他为唾液;ZN方法除了漏检相同的5例标本外,还有其他4例,培养结果分别为1+, 1+, 2+, 3+。

LED及CFM显示了同样的敏感性 (87.8%),而ZN复染的阳性率为78.0%——与其他高负担低资源国家相比,结果已相当可观。此外,3种镜检方法都没有假阳性结果 (特异性为100%)。

阳性标本相对少,不能区分3种镜检方法与培养在检出阳性标本上的区别。3种镜检方法阳性片的级别界定上差异没有统计学意义 (实际菌落数,1+, 2+, 3+)。

用比较配对数据的McNemar's检验分析LED与ZN的敏感性,二者差异没有统计学意义 ($P=0.1336$),说明2种操作方法差别无统计学意义;但是因此研究的样本量较小,检验效率小于

30%,即使LED敏感性高于ZN,实际上也不能有效区分二者检测能力。

俄罗斯

在受检的502份标本中,208份为疑似患者 (43.8%) 284份为随访患者 (56.6%);407份为痰标本,27份为唾液 (表1)。结果如下:LED法检查117份阳性标本 (23.3%),CFM法检出83份阳性标本 (16.5%),ZN法检出45份阳性标本 (9.0%)。

3种方法的敏感性分别为:LED 72.8%,CFM 52.5%,ZN 28.5% (图1)。WHO指南上推荐对于荧光染色涂片用复红复染以确诊²,此要求与马其顿的结果相符,但是俄罗斯的ZN低敏感性结果则说明复染荧光涂片过程中存在问题。为了寻找原因,该实验室选取前期有可比性阶段直接ZN法的791份涂片 (只用直接法) 进行回顾性分析 (表2)。

在相同的实验室条件、相同的操作步骤下,直接ZN法涂片 (之前没有进行荧光染色) 的敏感性为55.6% (相比LED法的72.8%),二者所用的显微镜相同,二者的差异 (17.2%) 与其他文献中报道的敏感性差异数据值相符 (图1)¹。

因为LED及直接ZN法用的是不同的样本,所以在分析完各自比例的基础上进行二者对比。这个实验提供了非常重要数据 ($P<0.001$),强有力的说明了LED方法比直接ZN法敏感性高。

但目前俄罗斯ZN复染法低敏感性的具体原因还未知,可以在其他实验背景下,进一步进行CFM-LED与ZN法性能比较的研究。

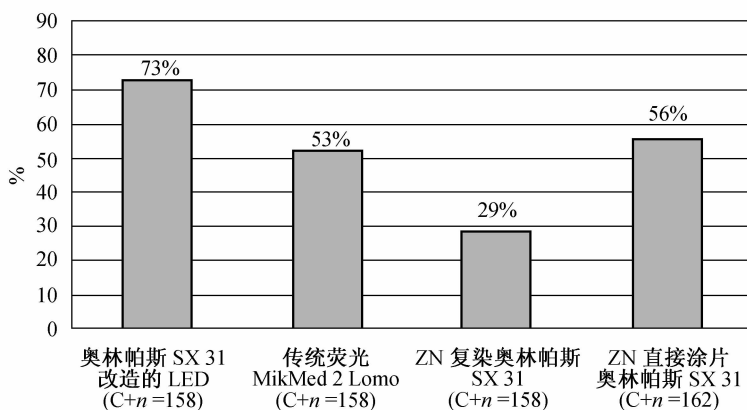
表1 LED法,CFM法及ZN法结果汇总表

	马其顿 $n=205$		俄罗斯 $n=502$	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
标本性状	痰	唾液	痰	唾液
	80 (39)	125 (61)	475 (94.6)	27 (5.4)
目的	诊断	治疗监测	诊断	治疗监测
	193 (94.1)	12 (5.9)	218 (43.4)	284 (56.6)
读片结果	阴性	阳性	阴性	阳性
ZN	173 (84.4)	32 (15.6)	457 (91.0)	45 (9.0)
LED	169 (82.4)	36 (17.6)	385 (76.7)	117 (23.3)
CFM	169 (82.4)	36 (17.6)	419 (83.5)	83 (16.5)
培养	164 (80.0)	41 (20.0)	344 (68.5)	158 (31.5)

表 2 结果的详细情况：实验室直接 ZN 法结果及其相应的培养结果回顾性分析，喀山医学院临床结核病研究所，喀山，俄罗斯（ $n=791$ ）

	阴性 n (%)	1+ n (%)	2+ n (%)	3+ n (%)	阳性结果总计 n (%)
培养	629 (100)	361(00)	70 (100)	56 (100)	162 (100)
萋-尼阴性	628	19 (2.8)	35 (50)	18 (32.1)	
实际菌落数		0	0	0	0
1+	1	3	0	0	4 (2.4)
2+		14	18	0	32 (19.8)
3+		0	17	38	55 (34.0)
阳性总计	1 (0.1)	17 (47.2)	35 (50.0)	38 (67.9)	91 (55.6)

敏感性=55.6%；特异性=99.8%



标本 ($n=502$)；直接 ZN 法为前期的临床标本 ($n=791$)。C+=培养阳性。

Lumin™ LED 的阳性率高，用于此研究的为连续收集的临床

图 1 涂片阳性率

讨 论

2 个实验室所得数据都说明了相对于 ZN 复染法，LED 及 CFM 法的高敏感性。而俄罗斯的额外数据表明 LED 较直接 ZN 法有很大优势。

马其顿实验室的 LED&ZN 结果差异值与其他 30 个研究一致，即 CFM 较 ZN 法的敏感性平均高 10%⁴。在俄罗斯实验室，LED 法比 ZN 复染法的敏感性高 2 倍多，较直接 ZN 法高 17.2%（此研究的高出率 >30%，与其他研究得到的 CFM/ZN 比较值的变化范围一致）¹。

ZN 复染法低敏感性极有可能因褪色过程中一些细菌被冲掉，因此复染的时候丢掉了一些菌；或者是复染未能使一部分菌着色。而直接 ZN 法则为数据比较提供了一个合理的数值。

在马其顿实验室，ZN 法未能检出了 9 张抗酸菌阳性的唾液标本，但是 LED 及 CFM 法则检出其中的 4 份。虽然开展了更为深入细致的关于 3 者

性能比较的试验，但是初步研究已经说明 LED 及 CFM 较 ZN 法的优势，尤其是在含菌量少的唾液类标本中，因此，在很难控制标本收集质量的实验室可以普及荧光涂片法的使用。

2 个试验点结果均说明，比较 LED 与 CFM 法或者 LED 与 ZN 法的时候，很大程度上依赖被转换光学显微镜的质量（要说明的是，LED 的光学物镜与 ZN 所用显微镜的物镜无关）。2 个试验点用的 LED 显微镜都是 ZN 法光学显微镜基础上改造而成。

马其顿的实验结果表明，CFM 的敏感性与 LED 的相当，而俄罗斯实验结果则表明 CFM 的敏感性远远低于 LED。技术员反应 CFM 的镜下图像的质量不及 LED，而且因 CFM 显微镜各部分的昂贵造价，CFM 在实验室使用。对 CFM 操作及质量控制的熟练程度的欠缺可能是此试验点 CFM 结果欠佳的原因之一。

俄罗斯实验室 LED 方法出现 2 张假阳性，其

特异性为 99.4%，对此 2 例标本进行回顾性分析，它们来自于 2 名完成疗程的病人，在其登记本结果栏里标注“治愈”；因此极有可能是因为标本里的菌仍存在，但是已经死掉，所以培养为阴性。

LED 方法产生强烈的蓝光（~485 nm），由普通光学显微镜安装合适物镜改造而成，无需暗室、预热及校准。黑色的背景下，荧光染色的抗酸菌发出蓝色光，很容易检出阳性片。

因为 LED 的高敏感性，适合在未开展培养或者培养质量差（培养基质量不过关）的地区应用，以提高发现率，短期内提高诊断能力。正如 WHO 发行刊物中提及，荧光涂片镜检：

……与培养具有相同的敏感性，但是检测所需时间短，可以作为培养的替代方法。相比于直接涂片或者是集菌涂片法，其敏感性要高很多¹⁴。

Lumin 适合任何符合德国生产标准的显微镜，其供电要求为 110~240 V，50/60 Hz，电池的要求为 6 V 或 12 V，或任何单极可充电电池，这些对于边远地区没有稳定电源供应的实验室尤为重要。

LED 无需维修，而且对于边远的卫生服务中心无需配备 2 台显微镜，例如一台光学一台荧光。但是对于没有荧光镜检经验的地方，有必要开展荧光涂片及读片的培训。

（尚美 译 刘宇红 审校）

Acknowledgements

R Bumgarner was a TB consultant to LW Scientific, makers of Lumin.

References

1 Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis;

- a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6:570-581.
- 2 World Health Organization. WHO laboratory services in tuberculosis control. Part II: microscopy. WHO/TB98. 258. Geneva, Switzerland: WHO, 1998. pp30, 32.
- 3 Shinnick TM, Good RC. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. *Clin Infect Dis* 1995;21:291-299.
- 4 Hanscheid T. The future looks bright; low-cost fluorescent microscopes for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and coccidia. *Trans R Soc Trop med Hyg* 2008;102:520-521.
- 5 Aber VR, Allen BW, Mitchison DA, Ayuma P, Edwards EA, Keyes AB. Quality control in tuberculosis bacteriology. 1. laboratory studies on isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. *Tubercle* 1980;61:123-133.
- 6 Anthony RM, Kolk A HJ, Kuijper S, Klaster PR. Light emitting diodes for auramine-O fluorescence microscopic screening of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1060-1062.
- 7 Ba F, Rider HL. A comparison of fluorescence microscopy with the Ziehl-Neelsen technique in the examination of sputum for acid-fast bacilli. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:1101-1105.
- 8 Kivihya-Ndugga LE, van Cleeff MR, Githuui WA, et al. A comprehensive comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resource-poor urban settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:1163-1171.
- 9 Kivihya-Ndugga LE, van Cleef M RA, Ng'ang'a LW, Meme H, Odhiambo JA, Klaster P R. Sex-specific performance of routine TB diagnostic tests. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:294-300.
- 10 Torrea G, Chakaya J, Mayabi M, Van Deun A. Evaluation of the fluoreslen STM and fluorescence microscopy blinded rechecking trial, Nairobi, Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:658-663.
- 11 Hung NV, Sy DN, Anthony RM, Cobelens FG, van Sooligen D. Fluorescence microscopy for tuberculosis diagnosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:238-238.
- 12 World Health Organization. Fluorescence microscopy for disease diagnosis and environment monitoring. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.
- 13 World Health Organization. laboratory services in tuberculosis control. Part III: culture. WHO/TB 98. 258. Geneva, Switzerland: WHO, 1998: p77.
- 14 Sanborn WR. Fluorescence microscopy for disease diagnosis and environmental monitoring. WHO Regional Publications. Eastern Mediterranean Series 28. Geneva, Switzerland: WHO, 2005: p76.

结核菌潜伏感染的治疗依从性：美国和加拿大研究的系统综述

Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada

Y. Hirsch-Moverman, * A. Daftary, *† J. Franks, * P. W. Colson *

* Charles P Felton National Tuberculosis Center, Harlem Hospital Center and Columbia University, New York, New York, USA; † University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

摘要

背景：人们重新关注成功治疗结核菌潜伏感染对降低结核病总体影响的主要作用。然而，结核菌潜伏感染治疗的依从性在工业化国家（例如美国和加拿大）一直处于较低水平。

目的：系统回顾美国和加拿大的相关研究，分析结核菌潜伏感染治疗依从性的测量和治疗完成率，以及结核菌潜伏感染治疗依从性的预测指标和依从性干预。

方法：全面搜索了 PubMed, Medline 和 PsycINFO 电子数据库中发表于 1997—2007 年的定量研究。为了进行数据提取，对研究方法和严谨性进行了严格的审查和全文评估。本综述展示了 78 个研究的结果。

结果：无论治疗方案如何，结核菌潜伏感染的

治疗依从及治疗完成率在高风险人群中均不理想。不同研究所发现的依从性与病人因素、医疗机构，以及治疗特点的相关性不尽相同。在美国和加拿大，制定了很多改善依从性的干预措施，但没有一个干预措施显示出一贯的有效性。

结论：要想实现消除结核病的目标，结核菌潜伏感染者必须得到有效的治疗。关键是应用连续的测量和改进依从性的方法。发现依从性和治疗完成的障碍将有助于制定有效的、适当的干预措施，一刀切的办法不可能在所有的情况下取得成功。创新的方法能够激励将来采取更加有效的干预措施，并对目前结核菌潜伏感染规划和病人所面临的困难提出解决方案。

医学界越来越认识到：除非患者始终按要求坚持服药治疗，否则有效控制慢性疾病的承诺就不能实现¹。治疗依从性影响个人的健康状况和医疗保健总成本，在传染病（例如结核病和人类免疫缺陷病毒感染）流行的情况下，能够影响新疾病病菌的出现和传播。

对于结核病，提高治疗依从性的努力主要集中在对结核病患者的治疗上。将结核病患者治疗的依从性作为一个公共卫生的优先策略有以下几个原因：（1）结核病是传染性疾病，具有高度传播的危险；（2）治疗依从性不好会延长传染期；（3）依从性不好会增强耐药的发生和传播；（4）治疗耐药结

核病的人力和经费是巨大的。这些因素都促使对结核病患者进行提高治疗依从性的全面干预。

与此相反，结核菌潜伏感染的治疗涉及心理挑战，需要让患者信服治疗非传染性感染的必要性，即通过较长时间的治疗可能会避免发展成为活动性结核病，但同时也会引起潜在的不良反应。在美国和加拿大，对外国出生者进行结核菌潜伏感染治疗是一项挑战，因为他们有卡介苗接种史，大多来自结核病高流行地区，且往往缺乏对准确诊断结核菌潜伏感染的信任。结核病和结核菌潜伏感染均与特定的因素相关。表 1 对比了这些因素，及其对治疗依从性的影响。

表 1 影响结核病患者和结核菌潜伏感染者治疗依从性与疾病和治疗有关的因素比较

影响依从性的因素	结核病患者	结核菌潜伏感染者	对潜伏感染治疗依从性的影响
严重性感知	强	弱	阻碍
易感性感知	强	弱	阻碍
诊断准确性感知	强	弱	阻碍
疗程	通常 6 个月	通常 9 个月 ^a	同结核病患者
治疗强度	多种药物治疗	通常单一用药	促进
直接观察治疗	标准护理	不标准护理	阻碍
症状	有症状	无症状	阻碍
传染性	有传染性	无传染性	阻碍
毒性关注	强	强	同结核病患者
公共卫生威胁	威胁	间接威胁	阻碍

a) 对结核菌潜伏感染的治疗，传统上是根据艾滋病病毒（HIV）的感染状况，采用 6 个月或 12 个月的异烟肼（INH）治疗；但随着 2000 年结核菌潜伏感染治疗指南的出版，现在无论 HIV 感染状况如何，均采用 6 个月或 9 个月 INH 的疗程²。

大约 10% 的结核菌潜伏感染者将发展成为活动性结核病患者，在 HIV 感染人群中这一风险更高²⁻⁴。世界卫生组织、美国疾病预防控制中心（CDC）和美国胸科协会（ATS）均认可结核菌潜伏感染的治疗在总体上对减轻结核病的影响起到关键作用^{2,5-6}。美国国家结核病控制战略的一个主要目标是：85% 的结核菌潜伏感染高风险人群成功完成一个治疗疗程⁷。临床实验显示：对结核菌潜伏感染者的 6 个月异烟肼治疗，可减少 69% 的结核病发病，12 个月的治疗可减少 93%。分组分析显示：在考虑成本-效益和可行性，且依从性较高的前提下，9 个月的异烟肼治疗似乎能够获得最大效益²。然而，在常规开展结核菌潜伏感染治疗的工业化国家（例如美国和加拿大等），依从性长期处于较低水平。

我们对于美国和加拿大的研究进行了系统回顾，分析如下：（1）结核菌潜伏感染治疗的依从性测量；（2）结核菌潜伏感染治疗的完成率；（3）结核菌潜伏感染治疗依从性预测指标；（4）结核菌潜伏感染治疗依从性干预措施。最后，我们给出一些见解，并提出进一步的研究。

方 法

在 PubMed、Medline 和 PsycINFO 电子数据库中检索定量研究文献，使用的检索词语如下：（结核病或结核菌潜伏感染）及（预防性治疗或化学预防或治疗）及（依从性或完成）。搜索仅限在美国或加拿大于 1997—2007 年间发表在同行审评的英文杂志（包含成年人群的杂志）上的文献。基于预先定义的纳入和排除标准（表 2），800 多个研

究标题和摘要入选。

表 2 研究纳入/排除标准

纳入标准	排除标准
定量研究	定性研究
同行评审的文章	Meta 分析或综述
1997 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日发表	模拟
成年人群	严谨性差
美国和加拿大	
英语	

由 2 名研究人员独立进行电子检索、初步筛选和数据抽取。文献的标题和摘要被用来确定明显不符合纳入标准的研究而予以排除。只要其中 1 名研究人员判断某项研究可能是合格的，即获取全文，并对这些可能相关的文献全文进行是否提取数据的独立评估。严格地分析文献的研究方法和严谨性，包括研究设计、样本分组，结果变量/测量方法的定义和数据分析。共有 78 个研究符合纳入标准，列入本综述。

本综述不涉及伦理问题。

定义

治疗

2000 年，美国胸科协会/美国疾病预防控制中心对结核菌潜伏感染治疗指南进行了修订，建议不管患者 HIV 感染状态如何，均推荐使用 6 或 9 个月的异烟肼治疗²。除另有说明，在本综述涉及的研究中，结核菌潜伏感染治疗是指采用 6 个月异烟肼（6INH）治疗，以及对已知 HIV 感染的患者，采用 12 个月的异烟肼（12INH）治疗。在检索到的研究中，如发现应用含利福平（RMP）、吡

噻酰胺 (PZA)、利福布丁 (RFB) 和/或异烟肼的较短疗程, 则特别标明。药品缩写前面的数字代表治疗的月数。

治疗完成率

我们采用治疗完成率作为衡量依从性的指标。结核菌潜伏感染治疗完成的定义为至少摄入 80% 要求的药物剂量, 而要求的剂量是基于综述涉及文章中使用的标准。在计算完成率时, 一些研究用诊断结核菌潜伏感染的人数或符合治疗资格的人数作为分母。为了能够在不同研究间进行可靠的对比, 本文的治疗完成率表示开始治疗的人中, 完成治疗的比例。因此, 为了符合这个标准, 对一些文献的治疗完成率进行了重新计算, 这里的率可能会高于原文。

直接观察下的治疗

直接观察下的治疗 (DOT) 定义为监督接受治疗的患者服用处方开具的每一剂药物。

自我管理治疗

自我管理的治疗 (SAT) 定义为接受治疗的患者自我服用处方开具的每一剂药物。

显著性分析

所有调查结果报告有显著统计学意义的均在 95% 置信区间的范围或 $P \leq 0.05$ 的水平。当应用序列分析时, 报告了当前最先进的方法产生的结果。

依从性测量

准确测量依从性是必要的, 它可以确保将治疗结果归因于推荐的治疗。虽然没有衡量依从性的黄金标准^{1,8-9}, 但目前采用一些直接和间接测量方法。直接方法一般更客观、更可靠, 但每种方法都有缺陷¹⁰。关于结核菌潜伏感染治疗依从性测量方法的优点和缺点在下文中讨论, 并在表 3 中总结。

表 3 依从性测量

测量方法	优点	缺点	在结核菌潜伏感染治疗中的应用
直接方法			
直接面试下服药	客观 确保服药 可作为一项提高治疗依从性的干预措施	昂贵 耗费时间和人力 可能是不切实际的 可能被患者视为家长式或侵入的方法	Batki 等, 2002 ¹¹ ; Bock 等, 2001 ¹² ; Chaisson 等, 2002 ¹³ ; Gourevitch 等, 1999 ¹⁴ ; Heal 等, 1998 ¹⁵ ; Kim 等, 2003 ¹⁶ ; Lobato 等, 2003 ¹⁷ ; Lobato 等, 2005 ¹⁸ ; Lorrwick 等, 1999 ¹⁹ ; Malotte 等, 2001 ²⁰ ; McNab 等, 2000 ²¹ ; Narita 等, 2002 ²² ; Nolan 等, 1997 ²³ ; Nyamathi 等, 2006 ²⁴ ; O' Connor 等, 1999 ²⁵ ; Priest 等, 2004 ²⁶ ; Scholten 等, 2003 ²⁷ ; Snyder 等, 1999 ²⁸ ; Stout 等, 2003 ²⁹ ; Tulsy 等, 2000 ³⁰ ; Tulsy 等, 2004 ³¹ ; White 等, 2003 ³
药物水平测量	客观	昂贵 可能是不切实际的 可能仅反映最近的服药情况 受到药代动力学个体差异的影响 受到药物/食物相互作用的影响 不适用于多种药物治疗方案	Chaisson 等, 2001 ³³ ; Dubanoski 等, 1998 ³⁴ ; Mangura 等, 1997 ³⁵
诊所出勤率	符合成本效益 可行 出勤率差可帮助确定依从性差的患者	不能保证服药剂量 良好的出勤率不能说明依从性一定好	Ailinger 等, 2006 ³⁶ ; Batki 等, 2002 ¹¹ ; Bock 等, 1999 ³⁷ ; Dubanoski 等, 1998 ³⁴ ; Gilroy 等, 2000 ³⁸ ; Lardizabal 等, 2006 ³⁹ ; Lavigne 等, 2006 ⁴⁰ ; Tulsy 等, 2000 ³⁰ ; White 等, 1998 ⁴¹ ; White 等, 2002 ⁴² ; White 等, 2003 ³²
间接方法			
患者自我报告	符合成本效益 可行 对依从性差的患者有较高的特异性 有助于查明依从性差的原因	主观 不能保证服药剂量 对依从性差的患者敏感性差 受到回忆偏倚的影响 (可能只反映短期依从性的情况) 受到社会意愿偏倚的影响 受到过高估计的影响	Ailinger 等, 1998 ⁴³ ; Bandyopadhyay 等, 2002 ⁴⁴ ; Chaisson 等, 2001 ³³ ; Cook 等, 2006 ⁴⁵ ; Dubanoski 等, 1998 ³⁴ ; Goldberg 等, 2004 ⁴⁶ ; Gordin 等, 1997 ⁴⁷ ; Heal 等, 1998 ¹⁵ ; Lavigne 等, 2006 ⁴⁰ ; Lee 等, 2002 ⁴⁸ ; Levesque 等, 2004 ⁴⁹ ; LoBue 等, 2003 ⁵⁰ ; McNeill 等, 2003 ⁵¹ ; Sackoff 等, 2006 ⁵² ; Stout 等, 2003 ²⁹

续表 3

测量方法	优点	缺点	在结核菌潜伏感染治疗中的应用
服务提供者评估	可行	客观 不能保证服药剂量 对依从性差的患者敏感性和特异性都低 受高估的影响	Lardizabal 等, 2006 ³⁹
电子监控设备	客观 有助于反映长期的服药依从性情况 在临床诊所易于实施	昂贵 可能不切实际或不方便 不能保证服药剂量 受到低估的影响（因为会将药物扔掉或存留） 容易出现故障 干扰药盒的使用 不适用于多种药物治疗方案	Chaisson 等, 2001 ³³ ; Menzies 等, 2004 ⁵³ ; Menzies 等, 2005 ⁵⁴
清点药物数量	客观 符合成本效益 并	不能保证服药的剂量 受到将药物扔掉的影响 受高估的影响 在临床诊所难以实施	Bandyopadhyay 等, 2002 ⁴⁴ ; Brassard 等, 2004 ⁵⁵ ; Chaisson 等, 2001 ³³ ; Dubanoski 等, 1998 ³⁴ ; Heal 等, 1998 ¹⁵ ; Lardizabal 等, 2006 ³⁹ ; Lavigne 等, 2006 ⁴⁰ ; Mangura 等, 1997 ³⁵ ; McNab 等, 2000 ²¹
开具处方率	符合成本效益 如果患者只到一个药房或诊所开药, 则可行	不能保证服药剂量 如果患者到多个药店或诊所开药, 则不可行 准确性差	Batki 等, 2002 ¹¹ ; Lardizabal 等, 2006 ³⁹ ; LoBue 等, 2003 ⁵⁰ ; Narita 等, 2002 ²² ; Parsyan 等, 2007 ⁵⁶ ; Shieh 等, 2006 ⁵⁷ ; Shukla 等, 2002 ⁵⁸ ; Stout 等, 2003 ²⁹ ; Tavitian 等, 2003 ⁵⁹ ; Tulsy 等, 2000 ³⁰ ; White 等, 2003 ³²
综合方法			
几个方法联合使用	可能有助于避免单一方法的局限	可能会耗费时间和人力 在临床诊所难以实施	Chaisson 等, 2001 ³³ ; Dubanoski 等, 1998 ³⁴ ; Heal 等, 1998 ¹⁵ ; Lardizabal 等, 2006 ³⁹ ; Lavigne 等, 2006 ⁴⁰ ; LoBue 等, 2003 ⁵⁰ ; Mangura 等, 1997 ³⁵ ; McNab 等, 2000 ²¹ ; Stout 等, 2003 ²⁹
综合的依从性评分或依从性指标	可能有助于避免单一方法的局限	可能会耗费时间和人力 在临床诊所难以实施 对单一方法的有效性是有条件的	Dubanoski 等, 1998 ³⁴

直接方法

直接观察治疗

DOT 已用于潜伏结核感染治疗^{11-16,18-32}。然而, 没有任何公共卫生方面的规定将其作为对结核菌潜伏感染治疗的常规工作来要求。此外, 这一做法费用昂贵, 有基础设施的要求, 并可能被病人视为家长式或侵入性的管理方法⁶⁰。

药物水平的测量

体液中药物或其代谢物水平提供了一个客观的衡量依从性的指标。异烟肼代谢物尿液检验已被用来衡量结核菌潜伏感染治疗的依从性³³⁻³⁵。这种方法评估只能评估最近摄入剂量, 其结果可能会受跨学科药代动力学变化和药品/食物相互作用的影响。它不适合多种药物方案, 而且其高昂的实验室费用

在大多数临床应用中不切实际^{9,61-62}。

诊所出勤率

通过监测患者出勤率来监测其依从性价格便宜, 并往往适用于结核菌潜伏感染的情况^{11,30-32,34,36-42}。然而, 尽管较差的诊所出勤率是判断依从性差的一个很好的指标, 但良好的诊所出勤不一定就说明依从性好⁶¹。

间接方法

患者自我报告

通过对患者进行访谈, 由患者自我报告能够准确地估计其依从性行为^{8-9,61-62}。自我报告是快速、成本低廉的措施, 是可以帮助查明不依从原因的唯一措施^{8,62}。它已被用于自我管理的结核菌潜伏感

染者^{15,29,33-34,40,43-46,48-52}。自我报告的局限性包括回忆偏倚,社会意愿偏倚和过高估计^{8-9,61-62}。虽然自我报告被认为对于不依从具有较高的特异度,但敏感性低⁶²。自我报告能更好地识别依从性差的患者⁸。为了提高准确性,研究限制了回忆近期的服药依从情况,或同时采用服药日记、音频电脑辅助自我访谈和依从性调查问卷^{8,61-62}的方法。

服务提供者评估

服务提供者往往过高地估计依从情况;他们对不依从的评估具有较低的特异性和敏感性^{8,61-62},通常被用作结核菌潜伏感染的辅助测量³⁹。

电子监控设备

电子药物监控(EMD)被认为是最准确和客观的测量依从性的方法⁶¹⁻⁶³。向患者提供带有服药监控系统(MEMS)盖子或智能盖的药瓶,利用一个电子装置,能够记录瓶盖被移动的日期和时间。电子药物监控方法可以很容易地应用于临床实践,并已被证明是评判结核菌潜伏感染治疗依从性的可靠方法^{33,53-54}。电子药物监控的方法还被用来验证或检测其他依从性测量方法(包括自我报告、服务提供者评估、清点药物数量和尿液检测等)对服药的过高估计^{33,54,61,63}。然而,电子药物监控方法不能证明服用药物的剂量,也不能追踪患者拿取药物的数量或每次打开药瓶服用药物的剂量⁸⁻⁹。这一方法无法监测到将药物扔掉和存留,即取出药物但未服用的情况^{8,62}。同时,也认识到电子药物监控方法较为繁琐、费用昂贵、可能会失灵^{8,61-62}、不适用于多种药物治疗方案、并可能会对同时使用的药盒产生干扰^{8,61,63}。

清点药物数量

清点药物数量的方法很廉价,已用于对结核菌潜伏感染治疗的监控^{15,21,33-35,39,40,44-55}。但清点药物数量的方法不能确定药物是否按规定的时间间隔摄入,也会产生过高估计^{8-9,61-62}。这一方法非常耗时,而且因为很难保证患者将药瓶返回诊所,故很少使用。不定期地到患者家里访视,清点药物数量可能会获得更好的信息⁶²,但如果这样的防视过于频繁,则准确性会大大降低。

开具处方率

药房的数据库能够监控患者开具处方率和未开具处方率。通过患者及时到结核病门诊取药,来评

估结核菌潜伏感染治疗的依从性^{11,22,29,30,32,39,50,56-59},但如果患者到多个药房取药,这一方法则无法实施⁶¹。开具处方率受到准确性低的影响,且无法证实服药剂量^{8-9,61-62}。

综合方法

一些研究使用了多种方法相结合来评估结核菌潜伏感染治疗的依从性^{15,21,29,33,35,39,40,50}。一些证据表明由几种依从性测量方法计算出的综合依从性评分,可能优于任何单一方法对依从性的评估^{1,8-9,62-63}。一项有关结核菌潜伏感染的研究计算依从性指标³⁴。然而,这一方法的有效性取决于每项研究的构成,这些研究均显示了混合的结果,认为与只通过自我报告或直接面试下服药的单一测量方法相比更有效^{9,63}。因此,这一综合的方法可能更适用于研究,而不是实际的临床工作^{8,63}。

结核菌潜伏感染治疗完成率

在文献检索中发现,结核病的治疗依从性一直倍受关注,而有关结核菌潜伏感染治疗依从性的数据却相对较少。现有资料表明,患者对治疗方案的完成率和依从率均较低(表4)。

异烟肼治疗依从性

对于从特别为改善结核菌潜伏感染治疗依从性而设计的干预研究中得到的治疗完成率,我们稍后讨论。除非另有说明,这里所提到的异烟肼预防性治疗方案是指6INH,或针对HIV感染者的12INH,均为自服药。

接触者

传染性结核病患者的接触者发展为活动性结核病的风险增高,因此为其提供预防性治疗,防止其未来患活动性结核病⁵。美国的一些大规模或部分地区的接触者调查研究表明,其预防性治疗的完成率在35%和64%之间不等^{65,69,72,74-75,78}。其他在某一个特定州、城市或社区的接触者调查则显示,治疗完成率在50%到89%之间^{64,66-68,70-71,73,76}。

羁押人员

在羁押场所,结核病仍然是一个严峻问题。医学和社会危险因素使得羁押人员比一般人群具有更高的患结核病的风险^{2,5}。在羁押场所,结核菌潜伏感染治疗完成率在32%和61%之间^{17,44,95}。

表 4 结核菌潜伏感染治疗完成

研究类型, 作者, 年份	样 本	合格的样本量/纳入研究的样本量	研究设计*	产 出**	备 注
接触者调查					
Bur 等, 2003 ⁶⁴	监狱和社区的接触者; 2000—2001 年	57/34	回顾性接触者调查规划数据	总体治疗完成率 = 21/34 (62%) 治疗完成率: 社区病例 = 11/22 (50%) 监狱病例 = 10/12 (83%)	无治疗详述 未对社会和监狱接触者的治疗结果进行统计学比较
CDC/MMWR, 2000 ⁶⁵	HIV 阳性接触者; 1996—1997	95/30	回顾性接触者调查规划数据	治疗完成率 = 14/30 (47%)	10% 的样本为 DOT 治疗
CDC/MMWR, 2002 ⁶⁶	接触者; 2000—2001	21/19	回顾性接触者调查蒙大拿印第安居留地的规划数据	治疗完成率 = 13/19 (68%)	11% 的样本为 DOT 治疗
CDC/MMWR, 2003 ⁶⁷	接触者; 1999—2002	67/57	回顾性接触者调查密西西比的规划数据	治疗完成 (≥ 6INH) 率 = 36/57 (63%)	9INH 方案治疗, 自我管理 (对所有儿童和 HIV 阳性成年人提供 DOT)
CDC/MMWR, 2004 ⁶⁸	接触者; 2001—2004	85/49	回顾性接触者调查印第安纳州的规划数据	治疗完成率 = 37/49 (76%)	
Davidow 等, 2003 ⁶⁹	工作场所的接触者	144/65	回顾分析接触者的医案记录规划数据	治疗完成率 = 23/65 (35%)	样本来自 Reichler 等, 2003
Driver 等, 2003 ⁷⁰	接触者; 1998—2000	197/197	回顾性接触者调查纽约市的规划数据	治疗完成率 = 102/197 (52%)	
Fitzpatrick 等, 2001 ⁷¹	接触者; 1997—1999	86/55	回顾性接触者调查印第安纳州的规划数据	治疗完成率 = 49/55 (89%)	排除工作场所的接触者
Jereb 等, 2003 ⁷²	全国接触者; 1999	12 901/9 018	回顾性接触者调查 29 个州的规划数据	治疗完成率 = 5 746/9 018 (64%)	在 29 个州中, 28 个州提供了治疗 and 依从数据
Li 等, 2007 ⁷³	接触者; 2002—2003	18/10	在纽约市进行的前瞻性队列研究	治疗完成率 = 5/10 (50%)	研究的重点是对在接触者调查时提供 HIV 检测
Marks 等, 2000 ⁷⁴	接触者; 1996—1997	1 725/1 277	回顾分析在 CDC 登记的接触者的病案记录	治疗完成率 = 707/1 259 (56%)	应用 RMP、INH/RMP、RMP/PZA、INH 方案治疗 (自服药/DOT), 在研究结束时, 18 例患者仍继续治疗
Reichler 等, 2002 ⁷⁵	接触者; 1996	447/398	回顾分析接触者的病案记录美国 5 个卫生局的规划数据	治疗完成率 = 203/398 (51%)	DOT 治疗 (20%), 自服药 (48%), 未知 (32%)
Sprinson 等, 2003 ⁷⁶	接触者; 1999—2000	4 609/3 048	回顾分析接触者的病案记录加州的规划数据	治疗完成率 = 1 958/3 048 (64%)	
Webb 等, 2003 ⁷⁷	接触者; 1990—1998	5 608/3 540	在密西西比州, 回顾分析接触者的病案记录	治疗完成率未报告	全国年报显示同期的治疗完成率为 8 805/11 544 (76%)
Yun 等, 2003 ⁷⁸	无家可归接触者	/61	回顾分析接触者的病案记录美国 5 个卫生局的规划数据	总体治疗完成率 = 27/61 (44%) 治疗完成率: 收容所病例 = 25/46 (54%) 非收容所病例 = 2/15 (13%)	样本来自 Reichler 等, 2003 74% 的样本接受 DOT 治疗 没有对收容所和非收容所接触者的治疗结果进行统计学比较

研究类型, 作者, 年份	样 本	合格的样本量/纳入研究的样本量	研究设计*	产 出**	备 注
羁押人员					
Bandyopadhyay 等, 2002 ⁴⁴	对从短期教改机构释放的人员给予结核菌潜伏感染治疗; 1993—1997	250/168	回顾分析病案记录	释放后完成第一次临床访视者的治疗完成率 = 35/64 (55%)	释放前 DOT, 释放后自服药在 168 例完成释放后第一次医疗访视的患者中, 64 例得到了治疗依次性数据
Lobato 等, 2003 ¹⁷	在 12 个州 49 个劳教机构的在押人员; 1993—1996	23 965/21 479	回顾分析病案记录	治疗完成率 = 12 002/19 582 (61%)	DOT 治疗, 1 897 例患者在研究结束时仍继续治疗
White 等, 2005 ⁷⁹	监狱释放人员; 1998—1999 和 2002—2003	/557	前瞻性队列研究; 随机对照实验的 5 年随访	治疗完成率 = 176/557 (32%); 105/176 (60%) 在监狱中完成治疗	
国外出生者					
Ailinger 和 Dear, 1998 ⁴³	拉美裔移民, 主要来自中美洲	/65	前瞻性队列研究	6 个月治疗依从性 = 65%	未报告治疗完成
Ailinger 等, 2006 ³⁶	拉美裔移民, 主要来自玻利维亚和萨尔瓦多	/53	前瞻性队列研究	9 个月治疗依从性 = 72% 治疗依从的平均月数 = 74	
Ailinger 等, 2007 ⁸⁰	拉美裔移民, 主要来自萨尔瓦多, 玻利维亚或危地马拉; 2004—2005	153/129	回顾分析病案记录	治疗完成率: 9INH = 52/153 (34%) 6INH = 72/153 (47%)	
DeRiemer 等, 1998 ⁸¹	旧金山的难民和移民; 1992—1993	296/241	回顾分析病案记录	治疗完成率 = 178/241 (74%)	应用 6-9INH 或 RMP 方案一个筛查项目的评估
Lavigne 等, 2006 ⁴⁰	临床患者; 87% 为国外出生者; 1998—2000	/320	前瞻性队列研究	治疗依从率 (服用了 > 80% 的开具药物) = 217/302 (72%)	320 例患者中, 得到了 302 例患者的依从性数据
Levesque 等, 2004 ⁴⁹	申请避难者; 1999—2000	49/35	前瞻性队列研究	治疗完成率 = 24/35 (69%)	一项目筛查项目的评估
LoBue 和 Moser, 2003 ⁵⁰	临床患者; 79% 为国外出生者; 1999—2002	/3788	回顾分析病案记录	治疗完成率 = 2 414/3 788 (64%)	
McCurdy 等, 1997 ⁸²	西班牙裔农场工人; 73% 为国外出生者; 1995	23/10	横断面研究	治疗完成率 = 9/10 (90%)	
Norton 等, 2000 ⁸³	国际学生; 1997—1998	59/34	回顾分析病案记录	治疗完成率 = 27/34 (79%)	
Parsyan 等, 2007 ⁵⁶	临床患者; 90% 为国外出生; 1998	1 723/1 572	回顾分析病案记录	治疗完成率 = 607/1 572 (39%)	

续表 4

研究类型, 作者, 年份	样 本	合格的样本量/纳入研究的样本量	研究设计*	产 出**	备 注
Richards 等, 2005 ⁸⁴	申请移民和避难; 1999—2000	215/196	前瞻性队列研究	治疗完成率=156/196(80%)	几乎全部应用 6INH 方案; 只有几个患者应用 9INH、4INH/RMP 或 2RMP/PZA 方案
Sackoff 等, 2006 ⁵²	国外出生的孕妇; 主要来自加勒比和中美洲; 1999—2000	78/72	回顾分析病案记录	治疗完成率=16/72(22%)	这些结果代表了研究人群的部分样本可获得的数据
Shieh 等, 2006 ⁵⁷	临床患者; 90% 为国外出生; 2002—2003	/217	前瞻性队列研究	治疗完成率: 6INH=63/217(29%) 9INH=41/217(19%)	
吸毒人群					
Brassard 等, 2004 ⁵⁵	静脉吸毒者; 1999	25/13	前瞻性队列研究	治疗完成率=5/13(39%)	
Gourevitch 等, 1999 ¹⁴	HIV 阳性静脉吸毒者; 1985—1996	431/155	回顾分析病案记录	治疗完成率=76/155(49%)	几乎所有患者为 DOT 治疗, 并服用美沙酮
Sadaphal 等, 2001 ⁸⁵	静脉吸毒者; 1990—1996	/146	前瞻性队列研究	总体治疗完成率=102/146(70%) 治疗完成率: 12INH=27/37(73%) 6INH=75/109(69%)	样本来自在马里兰州实施的 ALIVE 研究; 在应用 6INH 方案(HIV 阴性)组和应用 12INH 方案(HIV 阳性)组之间差异没有统计学意义, $P=0.63$
Scholten 等, 2003 ²⁷	在美沙酮规划中的静脉吸毒者; 1993—1995	995/607	前瞻性队列研究	总体治疗完成率=259/607(43%)	DOT 治疗, 并服用美沙酮。治疗完成的标准是在 3 个月的治疗期内服用了 $\geq 95\%$ 的药物
其他高风险人群					
Bock 等, 1999 ³⁷	城市居民; 1994—1996	409/310	前瞻性队列研究	治疗完成率=84/310(27%)	一个筛查项目的评价 样本来自监狱、无家可归者诊所、医院和社区外展组
Gilroy 等, 2000 ³⁸	≥ 35 岁年长患者; 1994—1996	510/500	回顾分析病案记录	6INH 方案的治疗完成率=253/500(51%) 含 RMP 方案的治疗完成率=26/27(96%)	安全性/肝毒性研究 对 6INH 方案治疗丢失者提供 RMP, 并治满 6 个月
Lobue 等, 1998 ⁸⁶	医务人员; 1993—1995	259/169	回顾分析病案记录	治疗完成率=77/159(48%)	169 例患者, 得到其中 159 例患者的依从性数据
Nolan 等, 1999 ⁸⁷	结核菌潜伏感染者; 1989—1995	/11 141	前瞻性队列研究	治疗完成率=7 130/11 141(64%)	安全性/肝毒性研究
Sackoff 等, 1998 ⁸⁸	HIV 感染者	131/119	回顾分析病案记录	治疗完成率=49/119(41%)	

续表 4

研究类型, 作者, 年份	样 本	合格的样本量/纳入研究的样本量	研究设计*	产 出**	备 注
Schluger 等, 1999 ⁸⁹	在社区有组织地寻求社会服务者; 1994—1997	/55	回顾分析病案记录	治疗完成率=20/55(36%)	一个筛查项目的评价
Shukla 等, 2002 ⁵⁸	医院工作人员; 1994—2000	404/396	前瞻性队列研究	治疗完成率=318/388(82%)	396 例患者, 得到其中 388 例患者的依从性数据
RMP 方案					
Lardizabal 等, 2006 ³⁹	结核菌潜伏感染者; 2000 和 2003	/474	回顾分析病案记录; 分 2 组: 4RMP($n=261$)和 9INH($n=213$)	治疗完成率: 4RMP=210/261(81%) 9INH=113/213(53%)	4RIF 方案组的治疗完成率明显高于 9INH 方案组, $P < 0.0001$
McNab 等, 2000 ²¹	结核菌潜伏感染的原住民; 1992—1995 和 1986—1989	/994	回顾分析病案记录; 分 2 组: 6INH/RMP($n=591$)和 12INH($n=403$)	治疗完成率: 6INH/RMP = 487/591 (82%) 12INH=77/403(19%)	6INH/RMP 组为 DOT, 12INH 组为自服药 6INH/RMP 方案治疗完成的定义为服药 $\geq 90\%$ 的药物剂量 12INH 方案组的未完成治疗率明显高于 6INH/RMP 方案组, $P < 0.001$
Menzies 等, 2004 ⁵³	结核菌潜伏感染者; 2002	/116	随机对照实验; 分 2 组: 4RMP($n=58$)和 9INH($n=58$)	治疗完成率(服用 $> 80\%$ 的药物剂量): 4RMP=53/58(91%) 9INH=44/58 (76%) 治疗完成率(服用 $> 90\%$ 的药物剂量): 4RMP=50/58(86%) 9INH=36/58 (62%)	4RMP 方案的治疗完成率(服用 $> 80\%$ 和 $> 90\%$ 的药物剂量)明显高于 9INH 方案, $P < 0.05$
Page 等, 2006 ⁹⁰	结核菌潜伏感染者; 1999—2004	2 255/2 149	回顾分析病案记录; 分 2 组: 4RMP($n=1 379$)和 9INH($n=770$)	治疗完成率: 4RMP=987/1 379(72%) 9INH=405/770(53%)	9INH 方案 DOT 率为 5%, 4RMP 方案 DOT 率为 1% 4RMP 方案的治疗完成率明显高于 9INH 方案, $P < 0.001$
RMP/PZA 方案					
Bock 等, 2001 ¹²	羁押人员; 1998—1999	/168	前瞻性队列研究; 1 组: 2RMP/PZA	未释放羁押人员的治疗完成率=81/94(86%)	DOT 治疗, 74 名羁押人员在完成治疗前被释放
Chaisson 等, 2002 ¹³	结核菌素皮试阳性羁押人员; 1999—2001	/589	前瞻性队列研究; 1 组: 2RMP/PZA	治疗完成率=538/589(91%)	DOT 治疗
Cook 等, 2006 ⁴⁵	结核菌潜伏感染者(成人和儿童); 2000—2006	/459	前瞻性队列研究; 分 3 组: 长疗程=9INH($n=149$) 短疗程 ₁ =2RMP/PZA($n=291$) 短疗程 ₂ =4—6RMP($n=19$)	治疗完成率: 短疗程 _{1&2} =241/310(78%) 长疗程=98/149 (66%)	短疗程 _{1&2} 方案的治疗完成率明显高于长疗程方案, $P = 0.009$

续表 4

研究类型, 作者, 年份	样 本	合格的样本量/纳入研究的样本量	研究设计*	产 出**	备 注
Gordin 等, 2000 ⁴⁷	来自 4 个国家的 HIV 感染者(1 128/1 583 来自美国); 1991—1996	/1 583	开放、多中心的随机对照研究; 随机分为 2 组: 2RMP/PZA($n=791$)和 12INH($n=792$)	治疗完成率: 2RMP/PZA=636/791(80%) 12INH=544/792(69%)	绝大多数为自服药 HIV 感染者的安全性和有效性研究 样本为>16 岁者 在美国纳入 1 128/1 583 例患者, 其结果在国家之间差异无统计学意义 2RMP/PZA 方案的治疗完成率明显高于 12INH 方案, $P<0.001$
Jasmer 等, 2002 ⁹¹	结核菌潜伏感染者; 1999—2000	/589	开放、多中心的随机对照研究; 随机分为 2 组: 2RMP/PZA($n=307$)和 6INH($n=282$)	治疗完成率: 2RMP/PZA=187/307(61%) 12INH=160/282(57%)	安全性肝毒性研究 2 组的治疗完成率相似, 差异无统计学意义, $P>0.2$
Kandula 等, 2004 ⁹²	接触者; 成年墨西哥移民; 2001	29/23	回顾分析病案记录; 1 组: 2RMP/PZA	治疗完成率=13/23(57%)	
Lee 等, 2002 ⁴⁸	结核菌潜伏感染者; 1999—2001	/157	回顾分析病案记录; 1 组: 2RMP/PZA	治疗完成率=85/148(57%)	157 例患者, 得到其中 148 例患者的依从性数据
Lincoln 等, 2004 ⁹³	羁押人员; 1998—2000	2127/145	回顾分析病案记录; 分 2 组: 2RMP/PZA($n=76$)和 6-12INH($n=69$)	治疗完成率: 2RMP/PZA=67/76(88%) 6-12INH=51/69(74%)	总体上, 2RMP/PZA 方案的治疗完成率明显高于 6-12INH 方案, $P=0.03$ 在监狱中完成疗程的羁押人员, 2 组的治疗完成率相似, 差异无统计学意义, $P=0.22$
Lobato 等, 2005 ¹⁸	8 个市/县的羁押人员和无家可归者; 2000—2001	/1 211 (844 羁押人员, 367 无家可归者)	回顾性队列研究; 1 组: 2RMP/PZA	治疗完成率(服药 $\geq 80\%$ 的药物剂量)=657/1 211(54%) 治疗完成率(3 个月服药了 60 个药物剂量)=561/1 211(46%)	对所有羁押人员和 46% 的无家可归者实施 DOT 治疗 安全性/肝毒性研究 羁押人员和无家可归者结果差异无统计学意义, $P=0.23$
Mangura 等, 1997 ³⁵	HIV 感染者	/55	回顾分析病案记录; 分 3 组: 2RMP/PZA、4RMP 和 6INH	总体治疗完成率=30/55(54%)	一个大规模安全性/肝毒性研究 2 组的治疗完成率相似, 差异无统计学意义, $P>0.05$
McElroy 等, 2005 ⁹⁴	全国范围的结核菌潜伏感染者; 2000—2001(阶段 ₁ =16 个月), 2001(阶段 ₂ =4 个月), 2001—2002(阶段 ₃ =10 个月)	/8 087	全国 87 个点的回顾调查; 分 3 组: 2RMP/PZA($n=4 501$), 每日服药; 2RMP/PZA($n=2 545$), 每日和每周 2 次服药; 2RMP/PZA($n=1 041$), 每周 2 次服药	治疗完成率: 总体=5 145/8 087(64%) 阶段 ₁ =3 451/5 327(65%) 阶段 ₂ =959/1 528(63%) 阶段 ₃ =735/1 232(60%) 每周 2 次服药=842/1 041(81%) 每天服药=2 679/4 501(60%)	安全性/肝毒性研究 每周 2 次服药组的治疗完成率明显高于每日服药组, $P<0.001$

研究类型, 作者, 年份	样 本	合格的样本量/纳入研究的样本量	研究设计*	产 出**	备 注
McNeill 等, 2003 ⁵¹	HIV 感染者; 1999—2001	/224	前瞻性队列研究; 分 2 组: 2RMP/PZA ($n=110$) 和 6INH ($n=114$)	治疗完成率: 2RMP/PZA=78/110(71%) 6INH=67/114(59%)	安全性/肝毒性研究 样本为 ≥ 14 岁的人群 2 组的治疗完成率差异没有统计学意义, $P=0.07$
Narita 等, 2002 ²²	HIV 感染者; 1996—1998 和 1999—2001	/228	前瞻性队列研究; 分为 3 组: 2RMP/PZA ($n=41$), 2RMP/PZA ($n=94$) 和 12INH (历史对照, $n=93$)	治疗完成率: 2RMP/PZA=89/94 (95%) 2RFB/PZA=37/41 (90%) 总体 RMP/PZA=126/135 (93%) 12INH=57/93(61%)	RMP/PZA 方案为 DOT REP/PZA 方案的治疗完成率明显高于 12INH 方案, $P < 0.001$
Priest 等, 2004 ²⁶	西语裔移民(主要来自墨西哥和危地马拉); 2000—2001	/423	回顾分析病案记录; 1 个组: 2RMP/PZA	治疗完成率=352/423(83%)	DOT 治疗
Stout 等, 2003 ²⁹	结核菌潜伏感染者 (61% 是无家可归者); 1999—2002	/114	回顾性队列研究; 分 2 组: 2RMP/PZA ($n=36$), 每日服药; 2RMP/PZA ($n=78$), 每周 2 次服药	治疗完成率=77/114 (67%) 完成治疗的时间: 2RMP/PZA 每日=75 d 2RMP/PZA 每周 2 次=55 d	每周 2 次服药组为 DOT; 每日服药组, 1 例患者 DOT, 其余自服药 未报告对每日服药组和周 2 次服药组的治疗完成率进行统计学对比 每周 2 次 DOT 组的完成治疗时间明显短于每日自服药组, $P < 0.0001$

* 除非另有说明, 治疗是指对 HIV 阴性者应用 6INH 治疗方案, 对 HIV 阳性者应用 12INH 治疗方案。

† 除非另有说明, 治疗完成是指服药了 $\geq 80\%$ 的药物剂量。

‡ 显示的 P 值为原文数据。

CDC=美国疾病控制和预防中心; MMWR=发病率和死亡率周报; HIV=人类免疫缺陷病毒; DOT=直接面试下治疗; INH=异烟肼; RMP=利福平; PZA=吡嗪酰胺

国外出生者

在美国, 国外出生人群中患结核病的比例不断增高⁹⁶。针对来自结核病高流行国家的近期移民给予结核菌潜伏感染治疗, 在其移民后的 5 年内, 估计每年可能会防止 1 300 例结核病患者产生⁹⁶。几项针对来自结核病高疫情国家的近期移民的研究表明, 其治疗完成率介于 22% 和 90% 之间, 这取决于研究的规模和人口的类型^{36,40,43,49,50,52,56,57,80-84}。一项使用 9INH 治疗方案的研究发现, 治疗完成率为 19%⁵⁷。

吸毒者

由于注射吸毒者感染 HIV 的风险增高, 使得

他们从结核菌潜伏感染发展为活动性结核病的风险也随之增高^{2-3,5}。对这一人群的研究均侧重于治疗效果或肝毒性。其治疗完成率相差很大, 介于 39% 和 70% 之间^{14,27,55,85}。

其他高风险人群

一些针对无家可归者、卫生工作者和 HIV 诊所患者的结核菌潜伏感染治疗的研究发现, 其治疗完成率介于 27% 至 82% 之间^{37-38,58,86-89}。

可选择方案的依从性

40 年来, 异烟肼一直是结核菌潜伏感染治疗的基础。但由于需要较长的治疗时间、肝毒性, 以及来自高异烟肼耐药国家的移民不断增加, 使得异

烟肼的应用大打折扣⁹⁷。2000年，带有利福平和/或吡嗪酰胺的治疗时间较短的方案被推荐使用，作为结核菌潜伏感染治疗的可选择方案²。

利福平方案

回顾分析病案记录的研究^{39,90}和一项随机临床实验研究发现⁵³，与9INH方案相比，应用4RMP方案的治疗完成率更高。这些研究报告的治疗完成率在72%和91%之间。虽然在美国没有对一个可选择的方案给予评价或建议，但在欧洲和加拿大对INH和RMP的组合方案进行了研究。加拿大的研究发现，应用6INH/RMP方案的治疗完成率为82%²¹。

利福平/吡嗪酰胺方案

推荐使用利福平/吡嗪酰胺方案是基于一项针对HIV感染者的大型、开放、随机、多中心实验

研究，这一研究对12INH方案和2RMP/PZA方案进行了比较⁴⁷。研究发现，2RMP/PZA方案与12INH方案同样有效，且其治疗完成率明显高于12INH方案。随后，在高危人群中又对单独使用2RMP/PZA方案或与异烟肼方案对照进行了研究。一些对照研究发现，治疗时间较短的方案与高治疗完成率相关联^{22,45,93}，而另一些研究则发现治疗完成率相似^{35,51,91}。只针对利福平/吡嗪酰胺方案的研究发现，其治疗完成率在46%~91%之间^{12-13,18,26,29,48,92,94}。2003年，利福平/吡嗪酰胺方案因安全原因被美国胸科协会和美国疾病控制和预防中心撤销⁹⁸。

影响结核菌潜伏感染治疗依从性的因素

我们已经知道有几个因素影响结核菌潜伏感染治疗的依从性，包括与患者、医疗机构和治疗本身相关的因素（表5）。

表5 结核菌潜伏感染治疗依从性的影响因素

影响因素	与依从性呈正相关	与依从性呈负相关
人口学特征		
年龄	Bock 等, 1999 ³⁷	
>65	Lobue 和 Moser, 2003 ⁵⁰	
<35	Priest 等, 2004 ²⁶	
随年龄增长	Nyamathi 等, 2006 ²⁴	
性别		
女	Lavigne 等, 2006 ⁴⁰ Lobue and Moser, 2003	
男	Lobato 等, 2005 ¹⁸ Tulsky 等, 2004 ³¹	
种族/民族		
白人, 西班牙裔	Lobue 和 Moser, 2003 ⁵⁰	
出生地		
国外	Bock 等, 1999 ³⁷ Lobue 和 Moser, 2003 ⁵⁰	
新近移民 (<5年)		White 等, 2005 ⁹⁵
海地或多米尼加共和国		Parsyan 等, 2007 ⁵⁶
患者相关因素		
近期暴露于结核病	Reichler 等, 2002 ⁷⁵	
高等教育	White 等, 2005 ⁹⁵ Nyamathi 等, 2006 ²⁴	
不良嗜好依赖者		
静脉吸毒		Lobato 等, 2005 ¹
酗酒		Lobue and Moser, 2003 ⁵⁰

影响因素	与依从性呈正相关	与依从性呈负相关
每日饮酒/吸毒		Nyamathi 等, 2006 ²⁴
饮酒的男性		Gilroy 等, 2000 ³⁸
居住环境		
无家可归者	Nyamathi 等, 2006 ²⁴	Lobue and Moser, 2003 ⁵⁰
有稳定住处者	Tulsky 等, 2004 ³¹ Tulsky 等, 2000 ³⁰ White 等, 2002 ⁴²	
婚姻状态	Nyamathi 等, 2006 ²⁴	
医疗保险	Nyamathi 等, 2006 ²⁴	
失业		Lardizabal 等, 2006 ³⁹ Lobato 等, 2005 ¹
既往接种过卡介苗		Shukla 等, 2002 ⁵⁸
近期住院		Nyamathi 等, 2006 ²⁴
治疗完成的重要性	Nyamathi 等, 2006 ²⁴	
依从意愿	Nyamathi 等, 2006 ²⁴	
对患活动性结核病的风险认知不足		Shieh 等, 2006 ⁵⁷
社会支持	Nyamathi 等, 2006 ²	
治疗特点		
对治疗毒性和副作用的关注		Lobue 和 Moser, 2003 ⁵⁰ Ailinger 和 Dear, 1998 ⁴³
临床症状的发展		Shukla 等, 2002 ⁵⁸ Priest 等, 2004 ²⁶
对静脉穿刺的恐惧		Shieh 等, 2006
同时服用美沙酮	Batki 等, 2002 ¹¹	Mangura 等, 1997 ³⁵
同时服用妇科药		Gilroy 等, 2000 ³⁸

人口学特征

许多研究已经验证了人口学因素与结核菌潜伏感染治疗依从性之间的关系。依从性似乎与患者年龄、性别、出生地点或种族不相关。几个有显著统计学相关性的研究所显示的结果不一致。在以下不同年龄组中, 年龄与治疗完成呈正相关: >65 岁年龄组³⁷、<35 岁⁵⁰ 年龄组, 以及随着年龄的增长^{24,26}。性别与治疗完成的相关性在不同研究中也呈现了不同的结果: 一些研究显示女性比男性的治疗完成率更高^{40,50}, 但另外一些研究结果则相反^{18,31}。出生地与完成治疗的相关性也出现了矛盾的结果: 2 项研究发现国外出生者的结核菌潜伏感染治疗完成率高于在美国出生者^{37,50}, 而另外一项研究则报告在美国出生者和在国外出生但在美国已居住 5 年以上的移民均比新移民的治疗完成率

高⁹⁵。治疗依从性差还与特定的出生地点有相⁵⁶。

病人相关因素

结核病患者的近期接触者⁷⁵、得到社会支持者²⁴和文化水平较高者^{24,95}均与结核菌潜伏感染治疗依从性呈正相关。相反, 已婚者²⁴、注射吸毒者¹⁸、酗酒者⁵⁰、每日饮酒/吸毒者²⁴、酗酒的男性³⁸、缺乏医疗保障者²⁴、失业者^{18,39}、接种过卡介苗这⁵⁸和最近住院者²⁴均与未完成治疗相关。此外, 坚持完成治疗的态度²⁴、依从的意愿²⁴和对患活动性结核病风险的感知⁵⁷与较好的依从性呈正相关。三项研究发现: 有稳定住房患者的结核菌潜伏感染治疗依从性较好^{30-31,42}; 而对无家可归者而言, 有的研究发现与好的依从性相关²⁴, 有的研究结果则相反⁵⁰。

临床特点

加强有关临床特点的干预措施影响了结核菌潜伏感染治疗的依从性，甚至可以充分满足患者的需求。关于这些改善依从性干预措施（包括 DOT、激励、教育、依据具体情况、咨询与支助服务等研究）的产出随后将进行讨论。

治疗特点

结核菌潜伏感染治疗可出现药物不良反应，包括肝毒性、皮疹和恶心。当出现临床症状时，患者对药物毒副作用的关注与较低的治疗完成率相关联^{43,50}。在不良反应监测过程中也发现：不愿接受静脉穿刺明显预示完成治疗率较差⁵⁷。

同时接受其他治疗也影响结核菌潜伏感染治疗的依从性。同时接受美沙酮治疗则与较高¹¹或较低³⁵的治疗完成率相关联，而同时接受妇科药物治疗则与结核菌潜伏感染治疗完成率低相关联³⁸。

正如前面提到，疗程较短的结核菌潜伏感染治疗方案（包括含有 RMP、PZA、RFB 和/或 INH 的联合用药方案）与改善依从性相关。

结核菌潜伏感染治疗依从性的干预措施

前面章节主要针对在结核菌潜伏感染治疗研究中发现的有关不依从的危险因素进行了阐述。一些

作者认为，依从行为是各影响因素相互作用的复杂结果，而不是影响因素本身直接导致的⁹⁹⁻¹⁰⁰。卫生行为理论通常试图找出这些相互作用因素的特点，例如：健康信念模型突出了健康行为的感知功能，并提出行为可以被期望的结果所激励⁹⁹。它影响了个人接受结核病筛查和治疗，也影响着个人对疾病易感性、严重程度、治疗效果和益处，以及感觉到的服务障碍（例如获得医疗服务的困难和药物不良）等方面的信念¹⁰¹⁻¹⁰²。然而，在结核菌潜伏感染治疗中，针对多因素相互作用影响依从或不依从的干预措施很少，而这些多因素的相互作用是非常重要的过程。

在北美地区，几项依从支持性干预措施（这些干预措施没有明确基于健康行为模型）是针对与结核菌潜伏感染治疗完成率较低相关的单一或多个因素（表 6）。然而，没有一项干预措施显示出一贯的效果。

不同的治疗方案

前面已经讨论了对不同治疗方案进行比较的研究结果。总体来讲，疗程短（包括含有 RMP、RFB 或 PZA 的联合方案）能够改善治疗依从性，但产生肝毒性的风险更大。

表 6 结核菌潜伏感染的治疗依从性干预措施

参考文献	样 本	研究设计	干 预*	结 果†‡	说 明
Batki 等, 2002 ¹¹	海洛因依赖静脉吸毒者, 61% 为男性, 均为 HIV 阴性	随机对照实验	分为 3 组: 标准剂量 MT+药物滥用咨询+DOT (n=37 例); 最小剂量 MT+DOT (n=35 例); 常规关怀(无 MT)+SAT (n=39 例) 护士提供 DOT	治疗完成率在标准剂量 MT+DOT 组和最小剂量 MT+DOT 组之间无差别 (60% 对 77%); 而 2 组的治疗完成率均高于常规护理 (无 MT) + SAT 组 (13%, P<0.0001)	治疗完成与药物滥用咨询无关
Chaisson 等, 2001 ³³	静脉吸毒者; 73% 为男性, 20% 为 HIV 阳性	析因随机对照实验	分为 3 组: DOT (n=99); 同伴支持+SAT (n=101); 常规关怀+SAT (n=100) 患者被随机分配到各组, 每月为每例患者提供 10 美元生活补贴。补贴发放分为立即发放 (n=150) 及延迟发放 (n=150) 最初纳入 200 例之后, 引入 EMDs, 并仅用于对 SAT 组进行依从性监控; 同伴支持+SAT (n=27); 常规关怀+SAT (n=32)	治疗完成率在 DOT 组和同伴支持+SAT 组之间差异没有统计学意义 (80% 对 78%, P=0.73) 治疗完成率在 DOT 组和常规关怀+SAT 组之间没有显著差异 (80% 对 79%, P=0.86) 治疗完成率在立即随发放补贴组和延迟发放补贴组之间没有显著差异 (83% 对 75%, P=0.09) 应用 EMD 计数所测得的服药依从性在同伴支持+SAT 组明显高于常规关怀+SAT 组 (57% 对 49%, P<0.001)	同行支持工作者既往曾吸过毒, 已完成了结核菌潜伏感染治疗, 并接受了有关结核病与艾滋病的咨询培训 EMDs 的引入可能提高了 SAT 组的治疗依从性, 从而掩盖了的干预措施的作用

续表 6

参考文献	样 本	研究设计	干 预*	结 果**	说 明
Goldberg 等, 2004 ⁴⁶	难民(主要来自索马里、前苏联和前南斯拉夫); 60% 为男性, 13%~19% 为儿童	回顾性队列研究	分为 2 组: 干预期, 1999—2000 ($n=389$); 对照期, 1996—1998 ($n=557$) 在干预期间, 80% ($n=312$) 得到符合文化习惯的病例管理	干预期的治疗完成率明显高于对照期(82%对 37%, $P<0.001$)	只得到了不同时间的不同结果; 没有对接受与未接受符合文化习惯的病例管理之间的差异进行统计学对比
Heal 等, 1998 ¹⁵	加拿大原住民; 50% 为男性	回顾性队列研究	分为 2 组: DOT ($n=165$); SAT ($n=443$) DOT 由护士或外展服务人员提供	DOT 组的 6INH 治疗完成率明显高于 SAT 组(75%对 61%, $P=0.0011$) DOT 组的 12INH 治疗完成率明显高于 SAT 组(51%对 37%, $P=0.0014$)	各组间的基线差异: DOT 组, 男性、年轻人和结核病接触者较多, 具有免疫抑制和结核菌素皮试阳性的人较少; DOT 的提供是按照自愿的原则, 可能会导致偏倚
Kim 等, 2003 ¹⁶	主要是在国外出生的家禽厂工人	回顾性队列研究	不计名追踪干预, 全年随访, 1997 年 ($n=284$), 1998 年 ($n=338$), 1999 年 ($n=317$) 干预包括一张编号唯一的卡, 内有人口学、医疗和联系信息, 包括结核病/结核菌潜伏感染史和治疗完成记录 参与者接受由雇用的医务人员提供的 DOT	治疗完成率分别为 48% (1997), 54% (1998) 和 64% (1999) 将 3 年的结果与全国的治疗完成率(62%) 进行对比	在干预期间, 未对治疗完成率进行统计学对比; 也未将干预的治疗完成率与国家/州的治疗完成率进行统计学对比
Lorvick 等, 1999 ¹⁹	静脉吸毒者, 59% 为男性, 14% 为 HIV 阳性;	试点项目	DOT+ 每次服药给 10 美元的激励措施 ($n=27$) DOT 由研究人员提供	治疗完成率 89%	无对照组
Malotte 等, 2001 ²⁰	静脉吸毒或吸食可卡因者; 82% 为男性	随机对照实验研究	分为 3 组: 社区外 DOT ($n=55$); 社区外 DOT+ 每次服药给予 5 美元 ($n=53$); 社区内 DOT+ 每次服药给予 5 美元 ($n=55$) DOT 由外展人员提供 社区外 DOT 由参与者选定场地, 社区内 DOT 则在社区内提供	治疗完成率在社区外 DOT +5 美元组和社区内 DOT +5 美元组之间差异无统计学意义(53%对 60%) 社区内或社区外 DOT+5 美元 2 组的治疗完成率均高于社区外 DOT 组(4%, $P<0.0001$)	
Mangura 等, 1997 ³⁵	吸毒者, 均为 HIV 阳性	前瞻性队列研究	分为 2 组 ($N=55$): 提供营养品(一种液态营养补充剂); 未提供营养品 营养品的提供方式是每例患者免费提供 6 罐	提供营养品组的治疗完成率明显高于未提供营养品组(76%对 31%, $P=0.001$)	每个研究组未报告参与人数 采用不同的治疗方案: 6INH、4RMP 或 2RMP/PZA, 不同方案组之间的结果无差别 治疗完成定义为完成治疗方案月数的 $\geq 70\%$
Nolan 等, 1997 ²³	羁押人员在接受结核菌潜伏感染治疗时获释; 估计 92% 为男性	前瞻性队列研究	分为 2 组: DOT ($n=105$); SAT ($n=52$) DOT 由外展人员提供	DOT 组的治疗完成率明显高于 SAT 组(60%对 29%, $P=0.0002$)	在 262 例参与者中, 获得了其中 157 例的数据, 他们均为羁押期间开始结核菌潜伏感染治疗, 释放后继续接受 DOT 是基于参与者自愿, 这可能会使结果出现偏倚

续表 6

参考文献	样 本	研究设计	干 预*	结 果**	说 明
Nyamathi 等, 2006 ²⁴	无家可归者; 80%为男性	当场随机的、前瞻性的队列研究	分为 2 组: 护士病例管理项目 (NCMI) ($n=279$); 标准关怀 ($n=241$) 每组均接受 DOT+ 每次服药 5 美元 DOT 由护士提供, 将参与者盲法随机分配到各组 NCMI 项目是以全面的健康寻求和有关依从性咨询、外展服务和防止丢失的随访范例为基础 NCMI 组接受 8 节课的健康教育, 内容包括社区护送、社区资源和追踪 标准关怀组接受 1 节课的健康教育	NCMI 项目组的治疗完成率明显高于标准关怀组 (62% 对 39%, $P<0.01$)	组间的基线数据不同: NCMI 组男性比例高, 多为居住在应急庇护所、终身静脉吸毒、每日吸毒和药物/酒精滥用、最近住院治疗, 以及最近进入自助项目 对 HIV 阳性参与者 (人数未报告) 进行 6INH 监控, 但鼓励应用 9INH
O' Connor 等, 1999 ²⁵	接受美沙酮治疗的吸毒者; 72% 为男性, 77% 为 HIV 阳性	前瞻性队列研究	液态 INH+DOT+美沙酮 ($n=39$) 由参与研究的护士提供 DOT; 周末则将服用的药物发给患者, 患者在家中自服 87% ($n=34$) 的参与者得到液态 INH 和美沙酮的混合剂	治疗完成率 72% 由美沙酮治疗项目所管理的参与, 其治疗完成率为 90% ($n=31$)	无对照组
Snyder 等, 1999 ²⁸	服用美沙酮的吸毒者, 估计 59% 为男性, 21% 为 HIV 阳性	回顾性队列研究	DOT+美沙酮 ($n=378$) 美沙酮项目的护士提供 DOT 参与者的等待时间缩短, 得到社区外展服务人员的护送, 同时接受健康教育课程、公交代金券和茶点	治疗完成为 75%	无对照组 成本-效益研究
Tavitian 等, 2003 ⁵⁹	医务人员	回顾性队列研究	药剂师管理的干预, 随访期限: 1993—1997 ($n=131$), 1997—1998 ($n=39$), 1998—1999 ($n=23$), 1999—2000 ($n=58$) 和 2001 ($n=43$) 干预措施包括治疗咨询、服用提醒装置、药物治疗和副作用监控。全部治疗为 SAT 管理	治疗完成分别为: 93% (1993—1997), 76% (1997—98)*, 83% (1998—1999)*, 77% (1999—2000)* 和 82% (2000—2001)* 将上述结果与 8% (1989—1992) 的历史完成治疗率对比 (* 对计算进行了调整, 以达到处理标准的一致)	在干预期间, 未进行统计学对比, 也未对干预和历史时期进行统计学对比
Tulsky 等, 2000 ³⁰	无家可归者和居住偏远者; 86% 为男性, 估计均为 HIV 阴性	随机对照实验研究	分为 3 组: DOT+ 每次服药 5 美元 ($n=43$); DOT+ 同伴支持 ($n=37$); 常规关怀 + SAT ($n=38$) 每次服药提供 5 美元组的 DOT 由研究助理提供, 同伴支持组的 DOT 由同伴健康顾问提供	DOT+5 美元组的治疗完成率 (44%) 明显高于 DOT+ 同伴支持组 (19%) 和常规关怀 + SAT 组 (26%) ($P=0.03$)	同伴健康顾问也是无家可归者或最近有过无家可归的历史
Tulsky 等, 2004 ³¹	无家可归者和居住偏远者; 85% 为男性, 均为 HIV 阴性	随机对照实验研究	分为 2 组: DOT+ 每次服药 5 美元现金 ($n=65$); DOT+ 每次服药 5 美元非现金 ($n=54$) 非现金组可选择得到快餐优惠券、杂货店优惠券、电话卡或公共汽车代金券	治疗完成率在现金组和非现金组之间差异无统计学意义 (89% 对 81%, $P=0.23$)	2 组间的基线情况不同: 非现金组中有更多的参与者在庇护所或街上 治疗方案为 6INH 或 4RMP; 未对不同治疗方案的结果进行对比

续表 6

参考文献	样本	研究设计	干 预*	结 果†‡	说 明
White 等, 2002 ⁴²	接受结核病潜伏感染治疗的被释放的羁押人员; 82% 为男性, 61% 为国外出生者, 估计均为 HIV 阴性	随机对照实验研究	分为 3 组: 健康教育 ($n_1=107$); 激励措施 ($n_1=114$); 对照 ($n_1=104$) 在监狱中, 每组均接受 1 次信息课程(对照)和 DOT 健康教育组在监狱中每月接受 2 次健康教育 激励措施组在出狱后第一次到医疗机构就诊时可以选择得到 25 美元食物和交通补助 对出狱后第一次到医疗机构就诊者和对那些出现副作用但未停止结核病潜伏感染治疗者进行了相关性分析: 健康教育组 ($n_2=37$); 激励措施组 ($n_2=42$); 对照组 ($n_2=25$)	治疗完成率在激励措施组和对照组之间差异没有统计学意义(12%对 12%)* 健康教育组的治疗完成率明显高于激励措施组和对照组(23%, $P=0.04$)* 相关性分析结果显示了治疗完成率与各组的相关性 ($P=0.01$); 与健康教育组的相关性(65%)高于对照组(48%)和激励组(33%)(* 对计算进行了调整, 以达到处理标准的一致)	获得 558 例在监狱中开始接受结核病潜伏感染治疗的羁押人员中的 325 例患者的资料 (不包括出狱前已经中断或完成治疗者) 健康教育组中 30% 的参与者在接受健康教育课程前已出狱 对所有出狱后的参与者进行社区访问, 对各组起到了类似的提高治疗完成率的作用
White 等, 2003 ³²	从高风险地点(监狱、无家可归者收容所、药物滥用诊所、筛查项目)被转诊来的人; 79% 为男性	回顾性队列研究	分为 2 组: 干预期, 1997—1998 ($n=460$); 对照期, 1993—1994 ($n=619$) 干预期, 68% ($n=315$) 为 SAT, 32% ($n=145$) 由护士、医务人员或外展人员提供 DOT 对照期间, 所有治疗均为 SAT 在 DOT 下, 参与者的等待时间较短, 每次均获得午餐和公共汽车免费券, 并得到社会服务者的帮助; 高风险人群(未报告具体数目)还得到额外的电影票/食物补助	干预期的治疗完成率明显高于对照期(60%对 44%, $P<0.001$) SAT 组在干预期的治疗完成率明显高于对照期(55%对 44%, $P=0.002$) DOT 组的治疗完成率高于 SAT 组(70%对 48%, $P<0.001$)	2 组间的基线情况不同: 干预期组中国外出生和拉丁裔人较多, 非洲裔美国人较少 在干预期期间, 未对 DOT 和 SAT 进行直接的统计学对比
White 等, 2005 ⁷⁹	在结核病潜伏感染治疗期间被释放, 且在被释放后到医疗诊所就诊的羁押人员; 91% 为男性, 68% 位在国外出生	回顾性队列研究	分为 2 组: 研究期, 1998—1999 ($n=104$); 常规关怀期间, 2002—2003 ($n=164$) 研究期内的参与者与 White 等 2002 的研究对象相对应, 进行相关性分析 研究组至少接受 1 次由研究人员提供的信息课程 常规关怀组接受 1 次由监狱释放管理人员提供健康教育课程	治疗完成率在研究期和常规关怀期之间差异无统计学意义(50%对 52%)	2 组间基线情况不同: 常规关怀组中的参与者入狱时间更长, 在开始接受结核病潜伏感染治疗和健康教育之间有较长的时间; 2 组间种族构成不同 治疗完成率的计算是将研究期间完成治疗和之前完成治疗的参与者进行合总计
White 等, 2005 ⁹⁶	在结核病潜伏感染治疗期间被释放的羁押人, 随访 5 年; 91% 为男性, 71% 为国外出生	前瞻性队列研究; 是对 White 等 2002 年研究的参与者随访 5 年	分为 3 组: 健康教育 ($n=185$); 激励措施 ($n=185$); 对照 ($n=188$) 这个研究的参与者与 White 等 2002 在监狱中开始接受结核病潜伏感染治疗的病例相同, 排除了 1 例活动性结核患者, 包含在监狱中完成结核病潜伏感染治疗者 ($n=176$), 按要求停止结核病潜伏感染治疗者 ($n=46$) 和自我停止结核病潜伏感染治疗/丢失/在监狱中又重新开始结核病潜伏感染治疗者 ($n=335$)	治疗完成率在健康教育组、激励措施组和对照组之间差异无统计学意义(34%对 27%, $P=0.07$)	

* 除非另有说明, 对 HIV 阴性者应用 6INH 治疗方案, HIV 阳性者应用 12INH 治疗方案。

† 除非另有说明, 治疗完成表示服用了 $\geq 80\%$ 治疗方案规定的药物剂量。

‡ 显示的 P 值是原文中提供的。

DOT=直接面试下服药; SAT=自服药; HIV=人类免疫缺陷病毒。

直接面试下服药

DOT 历来应用于提高结核病联合用药方案的治疗依从性¹。最近，一个有关结核病治疗的综述发现：没有证据表明 DOT 下的治愈率或完成治疗率比自服药更高¹⁰³。对结核菌潜伏感染单药治疗应用 DOT 进行的实验，其结果各不相同。

Nolan 等人跟踪了 262 名羁押人员，他们在羁押期间自愿接受 DOT 下的结核菌潜伏感染治疗，直到被释放²³。结果显示 DOT 下的治疗完成率明显高于自服药（60%对 29%）。在一项对 111 名鸦片吸食者的研究中，Batki 等发现随机分配到 DOT 组并同时服用美沙酮的患者，其治疗完成率显著高于自服药组（60%~77%对 13%）¹¹。White 等人回顾分析了 1 079 例结核菌潜伏感染者在 DOT 启动前后的病案记录³²，发现总体治疗依从均得到提高，但 DOT 下患者的治疗完成率是自服药的 2 倍（70%对 48%）。Heal 等对 608 例接受结核菌潜伏感染治疗的原住民进行了回顾性分析，发现 DOT 下的治疗完成率显著高于自服药（6INH 方案的治疗完成率为 75%对 61%；12INH 方案的治疗完成率为 51%对 37%）。

在一项对 300 名注射吸毒者的随机对照实验中，Chaisson 等比较了带有及不带有同伴教育的 DOT 和自服药³³，未发现各组之间的治疗完成率差异有统计学意义（总体治疗完成率为 79%）。

Tulsky 等对 118 名无家可归者/居住偏远者实施几项结核菌潜伏感染治疗依从性干预措施³⁰，将 DOT 且带有同伴教育组和只有自服药组与 DOT 且带有激励措施组进行比较，结果显示 DOT 且带有激励措施组的完成治疗率最高（44%对 19%~26%）。在一项试点干预中，Lorvick 等发现 27 名静脉吸毒者在带有激励措施的 DOT 下，其治疗完成率为 89%¹⁹。O'Connor 等人对戒毒机构的 39 名吸食鸦片者进行了评价²⁵，当将 INH 液体制剂与美沙酮混合每天服用时，DOT 下的治疗完成率为 72%。同样，Snyder 等人发现 378 名服用美沙酮的吸毒者，其 DOT 下的治疗完成率为 75%。这些研究均未直接比较 DOT 和自服药²⁸。

文献表明：同时采取其他干预措施（例如戒毒^{11,25,28}、激励^{19-20,28,31-32}、外展服务^{28,32}、专业管理²⁴和缩短等待时间^{28,32}）能够加强 DOT 的有效性；尽管可以观察到 DOT 下的治疗依从性比自服药有增高的趋势，但在对比研究中的治疗完成率仍不理想，仅为 44%³⁰，最高到 80%³³。

激励措施

激励措施有助于患者开始接受治疗和克服完成疗程的障碍^{19-20,30-31}。Malotte 等指出：激励措施在提高结核菌潜伏感染治疗依从性方面优于外展服务^{20,163}；他们将 163 例静脉吸毒者随机分为 3 组：5 美元+社区外 DOT、5 美元+社区 DOT、社区外 DOT。社区外 DOT 或外展服务的地点由参与者选定，但由于参与者还是担心别人知道其患有结核病，从而对依从性产生了影响。无论外展服务的情况如何，采取激励措施组的治疗完成率明显高于未采取激励措施组（53%~60%对 4%）。Tulsky 等发现：激励措施比同伴教育更有效³⁰。一项对 118 名无家可归/居住偏远者的随机对照实验发现：那些接收 5 美元的患者的治疗完成率明显高于接受监督治疗的患者（44%对 19%）。

在这 3 项研究中，均采用了货币激励措施^{19,24,33}，其治疗依从性的效果与最初的干预效果是分不开的。

Mangura 等研究了非货币激励措施的效果。他们的研究对象是 55 例无家可归的 HIV 阳性静脉吸毒者³⁵，将服用 $\geq 70\%$ 的药物剂量定义为依从；结果发现要求并得到营养品者的治疗完成率显著高于未获得营养品者（76%对 31%）。

我们已对最适合的激励措施类型和采取激励措施的时机等问题进行了简要探讨。Chaisson 等通过采取如下激励措施对 300 例静脉吸毒者的治疗依从性进行了比较：每个月成功治疗后提供 10 美元；或承诺每月提供 10 美元，但只有在成功完成疗程后才能得到³³。结果显示患者的治疗完成率在立即支付组和延缓支付组之间差异无统计学意义（总体完成治疗率为 79%）。Tulsky 等将 119 名无家可归者随机分为 2 组：5 美元现金，或同等价值的杂货店/快餐店/电话/巴士优惠券³¹；2 组均在 DOT 下接受结核菌潜伏感染治疗。结果显示现金组与非现金组的治疗完成率差异无统计学意义（总体治疗完成率为 86%）。

健康教育

健康教育干预效果显著⁹⁵。如果健康教育下的结核菌潜伏感染治疗依从性效果未显示出比激励措施更好⁴²，则发现可能与激励措施的经费数额、支付的时间和提供健康教育的质量有关。1998—1999 年，White 等对 558 名羁押人员中的 325 人进行了研究，在他们被关押期间开始为其提供结核菌潜伏

感染治疗, 后来他们均陆续被释放⁴²。将他们随机分为 3 组, 并分别采取不同的干预措施: 在监狱中每 2 个月接受 1 次健康教育; 出狱后第 1 次来医疗诊所时获得相当于 25 美元的食物或交通券; 无任何干预措施。健康教育组羁押人员的治疗完成率明显高于其他 2 组, 而激励措施组和对照组之间的治疗完成率差异无统计学意义 (23% 对 12%)。在对已被释放、且完成了首次医疗诊所访问的 104 名羁押人员进行条件分析发现, 这组人群总体上保持着非常高的预期治疗完成率。随后将这 104 名羁押人员与 164 名只在释放后接受 1 次健康教育的囚犯行比较, 他们的治疗完成率相似 (总体为 51%)。

对 1998—1999 年开始接受结核菌潜伏感染治疗的 558 名羁押人员中的 557 名进行了 5 年随访研究, 发现治疗完成率在健康教育组、采取激励措施或对照组之间差异无统计学意义 (总体治疗完成率为 32%)⁹⁵。作为治疗依从性的一个重要影响因素, 健康教育干预措施不能持续实施的原因是对释放后仍接受结核菌潜伏感染治疗的羁押人员, 缺乏连续的关怀。2 个随访研究提示, 健康教育在结核菌潜伏感染治疗依从性中的作用有待明确。

考虑具体情况

人们试图针对患者的具体情况而采取一些干预措施。Goldberg 等发现病例管理者按照患者的文化背景进行配对, 结果表明 389 例难民患者的治疗依从性与历史对照组相比有明显改善 (82% 对 37%)⁴⁶。在一个为国外出生的工人 (这些工人通常使用别名) 提供卫生服务的机构, Kim 等人报告了不记名跟踪系统的结果¹⁶: 在 3 年间, 结核菌潜伏感染的治疗完成率从 48% 上升到 64%。Batki 等发现, 美沙酮维持治疗明显提高吸毒患者的治疗完成率 (60%~77% 对 13%)¹¹。

专业咨询

咨询服务能够支持患者的热情和意愿, 以及完成治疗的自我效率。Nyamathi 等对一项在就诊地点随机由护士管理的干预措施进行了评价。这项干预措施是针对 520 名无家可归者, 是将一个全面的医疗寻求和应对模式纳入到治疗依从性咨询、外展服务和防止患者丢失的随访中²⁴。与标准化治疗依从性咨询相比, 干预措施明显提高了治疗完成率 (62% 对 39%), 尽管前者采取了激励措施和 DOT。同样, Tavitian 等对一项由药剂师管理的干预措施进行了评价。这项干预措施是针对医务人

员, 动员其使用可重复利用的服药提醒装置、治疗咨询和药物监控⁵⁹; 研究对象在自服药情况下, 期治疗完成率从干预前的 1% 提高到干预后若干年后的 76%~93%。

在接受 DOT 和美沙酮治疗的 72 例吸食鸦片患者中, Batki 等发现: 那些被随机分配到接受吸毒咨询组中的患者, 其结核菌潜伏感染治疗完成率并未提高 (总体治疗完成率为 68%)¹¹。所提供的咨询是针对吸毒而不是依从性管理, 可能能够对得出的相反结果作出解释。

同伴支持

同伴工作者, 常常是在种族、民族或性别的基础上进行匹配, 能够得到患者的信任, 因为他们可以谈论共同的经历或面临的相似的挑战¹⁰⁴。来自有关结核菌潜伏感染的研究结果不尽相同。

在对静脉吸毒者的随机对照研究中, Chaisson 等雇用了同伴工作者, 他们曾经吸过毒, 已经完成了结核菌潜伏感染治疗, 且在艾滋病和结核病咨询方面接受了全面培训³³。通过计数药片或异烟肼尿液测试来评价治疗依从性, 结果发现同伴工作者并未使得治疗依从性明显提高 (总体治疗完成率为 78%)。然而, 对 201 例自服药患者的研究发现, 由电子测量方法获得的依从性在有同伴工作者的一组中明显提高 (57% 对 49%)。

Tulsky 等评价了同伴健康顾问对无家可归的结核菌潜伏感染者的影响³⁰; 118 例参与者被随机分为 3 组, 即: DOT+激励措施, DOT+同伴支持, 自服药。激励措施组的治疗完成率显著高于其他组, 同伴支持组和自服药组的治疗完成率之间差异无统计学意义 (44% 对 19%~26%)。失败的原因是由于对同伴健康顾问在有关结核病防治健康教育方面的培训不足。

讨 论

无论治疗方案如何, 结核菌潜伏感染治疗依从性和完成率在高危人群中均不理想。患者、医疗机构或治疗的特点与结核菌潜伏感染治疗依从性的关系在不同的研究中结果不同。在美国和加拿大, 已经制定干预措施, 以提高结核菌潜伏感染治疗的依从性; 然而, 没有一项单一的干预措施显示出一贯的效果。激励措施、考虑具体情况和专业的依从性咨询已被成功地应用, 以提高治疗依从性, 但需要在不同地方对其可靠性进行检测。应用 DOT、健康教育和同伴支持等干预措施, 得到的结果不尽相

同，需要在结核菌潜伏感染治疗的背景下进一步探讨。

我们综述有一些不足。首先，它只评价了针对成年人的研究结果。我们所选择的研究不包括针对青少年和儿童的，因为他们在治疗依从性方面面临着及其不同的问题，尤其是其父母的参与。其次，我们只关注发表在美国和加拿大的研究，代表具有资源提供常规结核菌潜伏感染治疗的国家。因此，期望本综述的结果和建议适用于这些地区。第三，我们的发现受到所用入选研究的方法学限制，最突出的是对可靠地、准确地测量结核菌潜伏感染治疗依从性缺乏金标准。然而，我们尽一切努力对每一测量方法的优点和局限性进行充分描述。最后，许多研究不是专门为评估治疗完成情况而设计的，而是为了评估规划的效果或治疗安全性。因此，治疗完成率的计算在不同研究中有所不同。我们应用完成治疗的人数除以开始治疗的人数来计算治疗完成率，以求得到更可靠的对比。

以前发表的 2 篇有关结核菌潜伏感染治疗依从性的综述在范围和广度上与本篇有很大区别。一篇是比较美国的 HIV 感染人群结核菌潜伏感染治疗结果⁴；另一篇则是评估全球范围内，DOT 对结核菌潜伏感染治疗和活动性结核病治疗的干预结果¹⁰³。我们的综述是第一次试图综合、全面和批判地分析美国和加拿大有关结核菌潜伏感染治疗依从性的各个方面，其中包括依从性测量、治疗完成率、依从性的影响因子，以及已经在不同患者中应用的依从性干预措施。

结 论

如果要想实现消除结核病的目标，就必须有效地治疗结核菌潜伏感染者。2002 年，美国估计有 291 000~433 000 人接受了结核菌潜伏感染治疗，阻止了 4 000~11 000 例结核病患者产生¹⁰⁵。采用一致的测量依从性的工具和提高依从性的措施是至关重要的。理解患者，为患者提供健康教育，发现其治疗依从性的障碍，将有助于制定更有效的和适当的干预措施。我们的综述表明，有必要进一步开展针对结核菌潜伏感染治疗依从性的大规模研究。除了为研究提供了重要的背景以外，我们的研究可能有助于指导某个医疗机构及所管辖结核病防治规划的计划与实施。一个针对结核菌潜伏感染治疗依从性的一刀切的方法不可能在所有情况下都取得成功。创新的办法可以激发出进一步的干预措施，从而为一些结核菌潜伏感染规划和他们的患者

所面临的现实问题提出解决办法。

(刘二勇 译 王雪静 校)

References

- 1 World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.
- 2 Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
- 3 Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992; 268:504-509.
- 4 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD000171.
- 5 Essential components of a tuberculosis prevention and control program recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. *MMWR* 1995; 44 (RR-11): 1-16.
- 6 World Health Organization. Interim policy on collaborative TB/HIV activities. WHO/HTM/TB/2004.330, WHO/HTM/HIV/2004.1. Geneva, Switzerland: Stop TB Department and Department of HIV/AIDS, WHO, 2004.
- 7 US Department of Health and Human Services. Healthy people 2010. 2nd ed. 2 Vols. Washington DC, USA: USDHHS, 2000.
- 8 Paterson DL, Potoski B, Capitano B. Measurement of adherence to antiretroviral medications. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 (Suppl 3): S103-S106.
- 9 Wutoh AK, Elekwachi O, Clarke-Tasker V, Daftary M, Powell NJ, Campusano G. Assessment and predictors of antiretroviral adherence in older HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33 (Suppl 2): S106-S114.
- 10 Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1978-1988.
- 11 Batki SL, Gruber VA, Bradley JM, Bradley M, Delucchi K. A controlled trial of methadone treatment combined with directly observed isoniazid for tuberculosis prevention in injection drug users. *Drug Alcohol Depend* 2002; 66: 283-293.
- 12 Bock NN, Rogers T, Tapia JR, Herron GD, DeVoe B, Geiter LJ. Acceptability of short-course rifampin and pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection among jail inmates. *Chest* 2001; 119: 833-837.
- 13 Chaisson RE, Armstrong J, Stafford J, Golub J, Bur S. Safety and tolerability of intermittent rifampin/pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection in prisoners. *JAMA* 2002; 288: 165-166.
- 14 Gourevitch MN, Hartel D, Selwyn PA, Schoenbaum EE, Klein RS. Effectiveness of isoniazid chemoprophylaxis for HIV infected drug users at high risk for active tuberculosis. *AIDS* 1999; 13: 2069-2074.
- 15 Heal G, Elwood RK, FitzGerald JM. Acceptance and safety of directly observed versus self-administered isoniazid preventive therapy in aboriginal peoples in British Columbia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 979-983.
- 16 Kim DY, Ridzon R, Giles B, et al. A no-name tuberculosis tracking system. *Am J Public Health* 2003; 93: 1637-1639.
- 17 Lobato MN, Leary LS, Simone PM. Treatment for latent TB in correctional facilities: a challenge for TB elimination. *Am J Prev Med* 2003; 24: 249-253.
- 18 Lobato MN, Reves RR, Jasmer RM, Grabau JC, Bock NN, Shang N. Adverse events and treatment completion

- for latent tuberculosis in jail inmates and homeless persons. *Chest* 2005; 127: 1296–1303.
- 19 Lorvick J, Thompson S, Edlin B, Kral A, Lifson A, Watters J. Incentives and accessibility: a pilot study to promote adherence to TB prophylaxis in a high-risk community. *J Urban Health* 1999; 76: 461–467.
 - 20 Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *Am J Prev Med* 2001; 20: 103–107.
 - 21 McNab B, Marciniuk D, Alvi R, Tan L, Hoepfner V. Twice weekly isoniazid and rifampin treatment of latent tuberculosis infection in Canadian plains Aborigines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 989–993.
 - 22 Narita M, Kellman M, Franchini DL, McMillan ME, Hollender ES, Ashkin D. Short-course rifamycin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection in patients with HIV infection: the 2-year experience of a comprehensive communitybased program in Broward County, Florida. *Chest* 2002; 122: 1292–1298.
 - 23 Nolan CM, Roll L, Goldberg SV, Elarth AM. Directly observed isoniazid preventive therapy for released jail inmates. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 583–586.
 - 24 Nyamathi AM, Christiani A, Nahid P, Gregerson P, Leake B. A randomized controlled trial of two treatment programs for homeless adults with latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 775–782.
 - 25 O'Connor PG, Shi JM, Henry S, Durante AJ, Friedman L, Selwyn PA. Tuberculosis chemoprophylaxis using a liquid isoniazid-methadone admixture for drug users in methadone maintenance. *Addiction* 1999; 94: 1071–1075.
 - 26 Priest DH, Vossell LF Jr, Sherfy EA, Hoy DP, Haley CA. Use of intermittent rifampin and pyrazinamide therapy for latent tuberculosis infection in a targeted tuberculin testing program. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1764–1771.
 - 27 Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, et al. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1686–1692.
 - 28 Snyder DC, Paz EA, Mohle-Boetani JC, Fallstad R, Black RL, Chin DP. Tuberculosis prevention in methadone maintenance clinics. Effectiveness and cost-effectiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 178–185.
 - 29 Stout JE, Engemann JJ, Cheng AC, Fortenberry ER, Hamilton CD. Safety of 2 months of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 824–827.
 - 30 Tulskey JP, Pilote L, Hahn JA, et al. Adherence to isoniazid prophylaxis in the homeless; a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 697–702.
 - 31 Tulskey JP, Hahn JA, Long HL, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 83–91.
 - 32 White MC, Gournis E, Kawamura M, Menendez E, Tulskey JP. Effect of directly observed preventive therapy for latent tuberculosis infection in San Francisco. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 30–35.
 - 33 Chaisson RE, Barnes GL, Hackman J, et al. A randomized, controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *Am J Med* 2001; 110: 610–615.
 - 34 Dubanoski J, Cohen H. Tuberculosis chemoprophylaxis; measuring adherence to the regimen. *Psychol Health Med* 1998; 3: 181–192.
 - 35 Mangura BT, Passannante MR, Reichman LB. An incentive in tuberculosis preventive therapy for an inner city population. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 576–578.
 - 36 Ailinger RL, Moore JB, Nguyen N, Lasus H. Adherence to latent tuberculosis infection therapy among Latino immigrants. *Public Health Nurs* 2006; 23: 307–313.
 - 37 Bock N, Metzger B, Tapia J, Blumberg H. A tuberculin screening and isoniazid preventive therapy program in an inner-city population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 295–300.
 - 38 Gilroy SA, Rogers MA, Blair DC. Treatment of latent tuberculosis infection in patients aged \geq or = 35 years. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 826–829.
 - 39 Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. *Chest* 2006; 130: 1712–1717.
 - 40 Lavigne M, Rocher I, Steensma C, Brassard P. The impact of smoking on adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *BMC Public Health* 2006; 6: 66.
 - 41 White MC, Tulskey JP, Reilly P, McIntosh HW, Hoynes TM, Goldenson J. A clinical trial of a financial incentive to go to the tuberculosis clinic for isoniazid after release from jail. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 506–512.
 - 42 White MC, Tulskey JP, Goldenson J, Portillo CJ, Kawamura M, Menendez E. Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1044–1050.
 - 43 Ailinger RL, Dear MR. Adherence to tuberculosis preventive therapy among Latino immigrants. *Public Health Nurs* 1998; 15: 19–24.
 - 44 Bandyopadhyay T, Murray H, Metersky ML. Cost-effectiveness of tuberculosis prophylaxis after release from short-term correctional facilities. *Chest* 2002; 121: 1771–1775.
 - 45 Cook PP, Maldonado RA, Yarnell CT, Holbert D. Safety and completion rate of short-course therapy for treatment of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 271–275.
 - 46 Goldberg SV, Wallace J, Jackson JC, Chaulk CP, Nolan CM. Cultural case management of latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 76–82.
 - 47 Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1445–1450.
 - 48 Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 995–1000.
 - 49 Levesque JF, Dongier P, Brassard P, Allard R. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 711–717.
 - 50 LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 443–447.
 - 51 McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis; improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003; 123: 102–106.
 - 52 Sackoff JE, Pfeiffer MR, Driver CR, Streett LS, Munsiff SS, DeHovitz J A. Tuberculosis prevention for non-US-born pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 451–456.
 - 53 Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;

- 170; 445-449.
- 54 Menzies D, Dion MJ, Francis D, et al. In closely monitored patients, adherence in the first month predicts completion of therapy for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1343-1348.
- 55 Brassard P, Bruneau J, Schwartzman K, Senecal M, Menzies D. Yield of tuberculin screening among injection drug users. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 988-993.
- 56 Parsyan AE, Saukkonen J, Barry MA, Sharnprapai S, Horsburgh CR Jr. Predictors of failure to complete treatment for latent tuberculosis infection. *J Infect* 2007; 54: 262-266.
- 57 Shieh FK, Snyder G, Horsburgh CR, Bernardo J, Murphy C, Saukkonen JJ. Predicting non-completion of treatment for latent tuberculous infection: a prospective survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 717-721.
- 58 Shukla SJ, Warren DK, Woeltje KF, Gruber CA, Fraser VJ. Factors associated with the treatment of latent tuberculosis infection among health-care workers at a midwestern teaching hospital. *Chest* 2002; 122: 1609-1614.
- 59 Tavitian SM, Spalek VH, Bailey RP. A pharmacist-managed clinic for treatment of latent tuberculosis infection in health care workers. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1856-1861.
- 60 Bayer R, Dupuis L. Tuberculosis, public health, and civil liberties. *Annu Rev Public Health* 1995; 16: 307-326.
- 61 Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clin Trials* 2000; 1: 36-46.
- 62 Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185 (Suppl 2): S143-S151.
- 63 Liu H, Golin CE, Miller LG, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001; 134: 968-977.
- 64 Bur S, Golub JE, Armstrong JA, et al. Evaluation of an extensive tuberculosis contact investigation in an urban community and jail. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S417-S423.
- 65 Missed opportunities for prevention of tuberculosis among persons with HIV infection-selected locations, United States, 1996-1997. *MMWR* 2000; 49: 685-687.
- 66 Tuberculosis outbreak on an American Indian reservation-Montana, 2000-2001. *MMWR* 2002; 51: 232-234.
- 67 Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* associated with failed completion of treatment for latent tuberculosis infection-Chickasaw County, Mississippi, June 1999-March 2002. *MMWR* 2003; 52: 222-224.
- 68 Tuberculosis outbreak in a low-incidence state-Indiana, 2001-2004. *MMWR* 2004; 53: 1134-1135.
- 69 Davidow AL, Mangura BT, Wolman MS, et al. Workplace contact investigations in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S446-S452.
- 70 Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, Scholten J, Munsiff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S432-S438.
- 71 Fitzpatrick LK, Hardacker JA, Heirendt W, et al. A preventable outbreak of tuberculosis investigated through an intricate social network. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1801-1806.
- 72 Jereb J, Etkind SC, Joglar OT, Moore M, Taylor Z. Tuberculosis contact investigations: outcomes in selected areas of the United States, 1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S384-S390.
- 73 Li J, Marks SM, Driver CR, et al. Human immunodeficiency virus counseling, testing, and referral of close contacts to patients with pulmonary tuberculosis: feasibility and costs. *J Public Health Manag Pract* 2007; 13: 252-262.
- 74 Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2033-2038.
- 75 Reichler MR, Reves R, Bur S, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in contacts of new tuberculosis cases in the United States. *South Med J* 2002; 95: 414-420.
- 76 Sprinson JE, Flood J, Fan CS, et al. Evaluation of tuberculosis contact investigations in California. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S363-S368.
- 77 Webb RM, Holcombe M, Pearson MM. Tuberculosis contact investigation in a rural state. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S353-S357.
- 78 Yun LW, Reves RR, Reichler MR, et al. Outcomes of contact LTBI adherence literature review 1 253 investigation among homeless persons with infectious tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S405-S411.
- 79 White MC, Tulskey JP, Menendez E, Arai S, Goldenson J, Kawamura LM. Improving tuberculosis therapy completion after jail: translation of research to practice. *Health Educ Res* 2005; 20: 163-174.
- 80 Ailinger RL, Black P, Nguyen N, Lasus H. Predictors of adherence to latent tuberculosis infection therapy in Latino immigrants. *J Community Health Nurs* 2007; 24: 191-198.
- 81 DeRiemer K, Chin DP, Schechter GF, Reingold AL. Tuberculosis among immigrants and refugees. *Arch Intern Med* 1998; 158: 753-760.
- 82 McCurdy SA, Arretz DS, Bates RO. Tuberculin reactivity among California Hispanic migrant farm workers. *Am J Ind Med* 1997; 32: 600-605.
- 83 Norton D. Tuberculosis screening for international students. *J Am Coll Health* 2000; 48: 187-189.
- 84 Richards B, Kozak R, Brassard P, Menzies D, Schwartzman K. Tuberculosis surveillance among new immigrants in Montreal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 858-864.
- 85 Sadaphal P, Astemborski J, Graham NM, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1687-1691.
- 86 LoBue PA, Catanzaro A. Effectiveness of a nosocomial tuberculosis control program at an urban teaching hospital. *Chest* 1998; 113: 1184-1189.
- 87 Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999; 281: 1014-1018.
- 88 Sackoff JE, Torian LV, Frieden TR, Brudney KF, Menzies IB. Purified protein derivative testing and tuberculosis preventive therapy for HIV-infected patients in New York City. *AIDS* 1998; 12: 2017-2023.
- 89 Schluger NW, Huberman R, Holzman R, Rom WN, Cohen DI. Screening for infection and disease as a tuberculosis control measure among indigents in New York City, 1994-1997. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 281-286.
- 90 Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1863-1870.
- 91 Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 640-647.
- 92 Kandula NR, Dworkin MS, Carroll MR, Lauderdale DS. Tuberculosis prevention in Mexican immigrants: limitations of short-course therapy. *Am J Prev Med* 2004; 26: 163-166.

- 93 Lincoln T, Brannan GL, Lynch V, et al. Completing tuberculosis prophylaxis in jail: targeting treatment and comparison of rifampin/pyrazinamide with isoniazid regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 306–311.
- 94 McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, et al. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1125–1133.
- 95 White MC, Tulsy JP, Menendez E, Goldenson J, Kawamura LM. Incidence of TB in inmates with latent TB infection: 5-year follow-up. *Am J Prev Med* 2005; 29: 295–301.
- 96 Geiter L, ed. Institute of Medicine. Ending neglect: the elimination of tuberculosis in the United States. Washington DC, USA; National Academy Press, 2000.
- 97 Reichman LB, Lardizabal A, Hayden CH. Considering the role of four months of rifampin in the treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:832–835.
- 98 Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-United States, 2003. *MMWR* 2003; 52: 735–739.
- 99 Rosenstock I, Strecher V, Becker M. The health belief model and HIV risk behavior change. In: DiClemente R, Peterson J, eds. Preventing AIDS Theory and Practice of Behavioral Interventions. New York, NY, USA; Plenum, 1994.
- 100 Barnhoorn F, Adriaanse H. In search of factors responsible for noncompliance among tuberculosis patients in Wardha District, India. *Soc Sci Med* 1992; 34: 291–306.
- 101 Morisky DE, Malotte CK, Choi P, et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q* 1990; 17: 253–267.
- 102 Andrews AB, Williams H, Kinney J. Three models of social work intervention with tuberculosis patients. *Health Soc Work* 1988; 13: 288–295.
- 103 Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD003343.
- 104 Baker EA, Bouldin N, Durham M, et al. The Latino Health Advocacy Program: a collaborative lay health advisor approach. *Health Educ Behav* 1997; 24: 495–509.
- 105 Sterling TR, Bethel J, Goldberg S, Weinfurter P, Yun L, Horsburgh CR. The scope and impact of treatment of latent tuberculosis infection in the United States and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 927–931.

卡龙加地区过去 30 多年的结核病研究给我们的启示是什么？

What has Karonga taught us? Tuberculosis studied over three decades

A. C. Crampin,^{*†} J. R. Glynn,^{*} P. E. M. Fine^{*}

^{*} London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK; [†] Karonga Prevention Study, Chilumba, Malawi

摘要

本文总结了在马拉维北部卡龙加区超过 30 年结核病 (TB) 研究情况, 是此地区多数非洲农村的代表了。一个突出的因素是人类免疫缺陷病毒 (HIV), 约在 1980 年在此地区出现, 导致结核病发病率上升, 在 2000 年达到高峰 (涂阳肺结核发病率 65/10 万)。结核菌素调查显示结核分枝杆菌年感染率接近 1%; 因此多数人未感染, 并且处于原发感染和发病的危险中。分子流行病学研究证明约 2/3 结核病例源于近期感染, 但是可识别的近期接触仅是形成 10% 病例的原因。截至 2001 年, 57% 结核病患者可直接归因于 HIV 感染, 暗示着如果不是由于 HIV 感染, 结核病发病率可能下降。HIV 感染增加了大多数青壮年患结核病的风险, 并显著增加了治疗后新感染复发的风险。HIV 感染者中的死亡率很高, 但是 HIV 感染与耐药无关联。其他影响相对较弱的危险因素包括年龄、性别、接触、几个遗传多态性和区域。

1 个或 2 个剂量卡介苗 (BCG) 对成人肺结核无保护作用, 尽管对麻风病有保护作用。与英国合作开展的皮肤试验调查、队列研究和对比免疫学研究显示暴露于环境分枝杆菌能提供针对结核病的保护, 卡介苗无效部分归于这些掩盖疫苗效果的广泛异源性暴露。

耐药水平在过去的 20 多年保持不变 (<10%)。用母牛分枝杆菌进行免疫治疗不能提供保障, 但是用复方新诺明治疗 HIV 阳性患者能降低死亡率。卡龙加项目阐明了长期以人群为基础的研究对于调查结核病的自然史, 以及影响结核病控制政策的价值。目前的研究集中于感染、疾病和保护免疫学标记物, 集中于阐明在人群水平抗逆转录病毒治疗对于结核病发病的效果。

关键词: 结核病; 流行病学; 免疫学; 马拉维; 综述

一个大型的关于分枝杆菌感染和发病的流行病学研究项目于 1979 年开始在马拉维北部卡龙加区开始实施。该项目延续之后数年, 麻风病发病率开始下降、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 出现以及结核病 (TB) 明显增长的现象。研究包括传统和分子流行病学、疫苗和治疗试验, 以及人口统计学、免疫学和遗传学。本综述阐述了这些研究对于我们理解结核病所做的贡献, 从自然史到控制, 包括与 HIV 交互作用以及与其他分枝杆菌的免疫学的相互作用。它说明了长期社区范围内的研究对理解人

群中一种复杂疾病的意义。

整个项目名为卡龙加预防研究 (KPS), 也在其他领域做出杰出贡献, 特别在麻风病和 HIV/AIDS (获得性免疫缺陷综合征) 领域*。

背景和方法

卡龙加区东边与马拉维湖相连, 西边与中非 (尼卡) 高原接壤 (图 1)。人口主要是自给农民、渔民和小商贩, 人口在过去 30 年由将近 11.2 万增长到超过 25 万。选择这个地区是由于麻风病疫情

* 在 www.lshtm.ac.uk/ideu/kps 网址能找到完成的著作列表

Correspondence to: Amelia C Crampin, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London, WC1E7HT UK. Tel: (+44) 265 937 3980. e-mail: mia.crampin@lshtm.ac.uk

高和其独立的状态，独立的状态是与相对较少的人口流动相关的因素。在 1979—1984 年和 1986—1989 年开展了 2 次全人口调查^{1,2}。调查制定了得出精确网络地图（之后翻译为地理信息系统 [GIS] 坐标）和准确辨认在不同环境随时间推移重复看到个体的方法。这些以及其他方法从这以后一直使用，使每个研究内及研究间访谈资料、临床检查和生物样本相联系。联合的数据库目前包括与 30 万个体有关的 80 万接触者的资料。

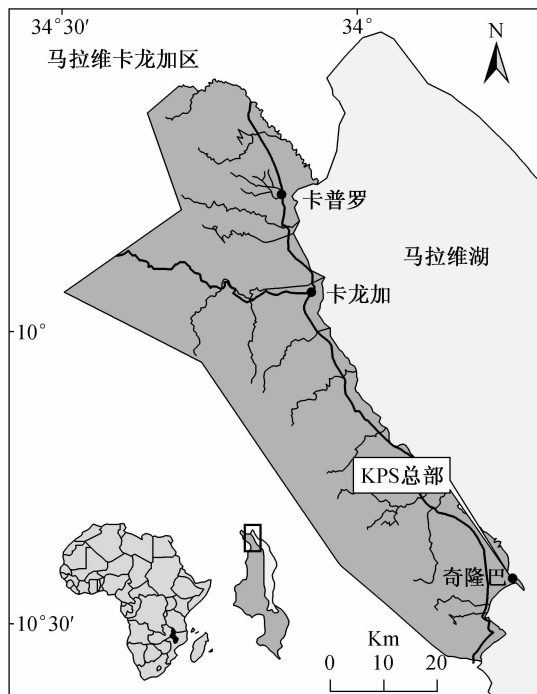


图 1 卡龙加地图

KPS 人员安置在所有主要的卫生机构中，他们负责筛查有结核病症状的门诊和住院病人。另外，每个参加社区为基础的研究的人员都被询问有关慢性咳嗽的问题。调查表明该区结核病人发现率较高。自 1985 年后期开始，KPS 实验室处理本区结核病可疑者的所有生物样本，包括痰涂片镜检和培养。分离株被送到英国进行菌种确定、药物敏感性和分子分型。KPS 与马拉维国家结核病防治规划 (NTP) 紧密联系，为了卡龙加区的利益与区结核病官员合作，提高对本区结核病人的关怀。在 KPS 的过程中确诊的结核病患者数显著增加。20 世纪 90 年代中晚期涂阳肺结核发病率达到顶峰，每年约为 130/10 万成年人（代表 65/10 万人口），然后降至目前的低于 80/10 万成年人的水平（未公布数据，卡龙加预防研究，2008）。

多种形式的卡龙加人口 HIV 数据可以利用：临床，大型正在进行的病例对照研究，出生前临床

监测和逐户调查。最早的感染在 1982 年从收集的存档标本中鉴别出来³，到 1988 年，在卡龙加已经建立 HIV 检验程序。1988—1990 年 15~49 岁人口 HIV 患病率是 3.9%，1991—1993 年增至 11%，在 1998—2001 年达到约 13% 的稳定水平^{4,5}。

卡介苗 (BCG) 接种于 20 世纪 70 年代中期引入卡龙加区大众学校运动中。1990 年始，卡介苗接种作为免疫扩展项目的一部分，首次与卫生系统联系。

结核分枝杆菌感染的流行病学

卡龙加人口结核分枝杆菌感染的发病和患病形式通过遵循稳定和严格的实施方案（全程使用 RT23 结核菌素 [21U]），对以人群为基础的结核菌素调查数据分析详细描述⁶。第 1 次人口调查 (1979—1984 年) 共检验 6.3 万个体，第 2 次 (1986—1989 年) 检验超过 4.5 万个体，使之成为非洲收集的最大和最详细的结核菌素皮肤试验 (TSTs) 数据集^{6,7}。7 000 人在 2 次调查中都接受检测，另外在 1996 至 2008 年在研究结核分枝杆菌家庭传播和 BCG 及其他疫苗免疫球蛋白时开展了近 9 000 TSTs（未公布数据，卡龙加预防研究，2008）⁸。

图 2 表示 20 世纪 80 年代初期在不同年龄无卡痕女性中结核菌素的迟发型超敏反应 (DTH) 形式，图 3 表示不同年龄、性别和卡痕状态下硬结直径超过 10 mm 所占比例⁶。这些形式对于很多人群来说都是典型的^{9,10}，随年龄增长反映了累积的暴露时间，50 岁之后的稳定期和下降反映了免疫系统的老化。在大约 15 岁之后男性和女性变化趋势基本相同；男性在此年龄后患病率持续较高。这对于很多人群也很典型^{9,10}，尽管理解较少：可能部

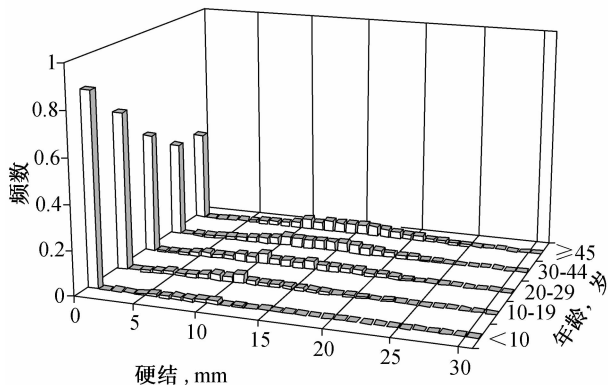


图 2 1980—1984 年卡龙加区不同年龄无卡痕女性对 RT23 硬结的频数分布

分反映了成年男性较女性暴露可能性较大,但是也可能反映对于感染的免疫反应的性别差异,男性较女性对结核分枝杆菌产生更强的和/或更持久的DTH反应。

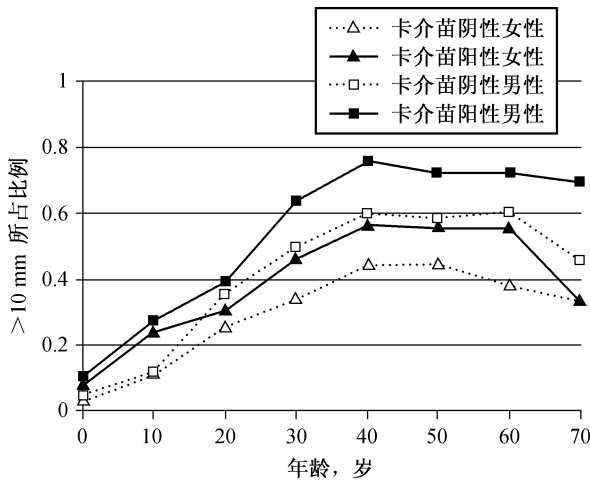


图3 1980—1984年卡龙加区不同年龄、性别和BCG卡痕状态下硬结直径大于10 mm的人所占比例

上述资料通常用于计算结核分枝杆菌年感染率,尽管这些推论比那些广泛理解的更为复杂^{6,11}。根据结核菌素“阳性”的标准(例如,简单的10 mm的标准,或者假设真实的阳性反应均匀分布约17 mm,即“镜面法”),使用传统的方法分析KPS年龄别患病数据能够估算大约0.5%至1.1%的年感染率^{6,12}。混合分析法试图区分结核分枝杆菌与其他分枝杆菌暴露的灵敏度,表示患病(即发病)估算值介于与其他方法的中间。

两个KPS调查中检测的7 000名个体能够纵向估算个体结核菌素转换率和逆转率⁶。绝对增加至少6毫米引起的由低于10毫米至高于10毫米的改变被定义为转换¹⁴。逆转定义为等量的但是反向的术语。在没有BCG卡痕的人群中,正如在别处观察到的一样,随着年龄的增加,转换率增加而逆转率降低¹⁵⁻¹⁸。对卡龙加数据的分析提示如此明显的趋势可能是由于TST的不稳定性造成的一种假象,如果随年龄增加感染率实际上是不变的,预计的就是如此。由于真实的阳性患病率随着年龄增加而升高,检测假阴性率(由于检测本身的问题引起的)将随年龄增加而升高。这是因为阳性个体在初始检测中错误地确定为阴性,如果第二次检测正确地诊断为阳性,那么将出现转换,这样将引起随年龄增加转换率明显升高。逆转逻辑应用于逆转率:在婴儿中,较高的初始“阳性”检验率将是错误的,随着之后阴性检验,这可以解释为逆转。许多作者都对TST的不稳定性进行解释(众所周知,环境分枝杆菌暴露能引起DTH,从而导致BCG升高,然后在暴露后降低¹⁹,一些病毒引起暂时性DTH抑制),但是这些KPS分析对于这些不稳定性提出了不寻常的详细的见解,对感染率的估算有重要的意义。

在BCG接种后数月对2 400个体进行TST分析增加了我们对于DTH反应的理解,显示在BCG接种后1~3个月,TST增加到一个峰值,几乎所有个体在这个时期都有反应,然后下降(图4)¹⁹。结核分枝杆菌感染后是否有相同的趋势尚不清楚,由于下降可能表示BCG素的消失。

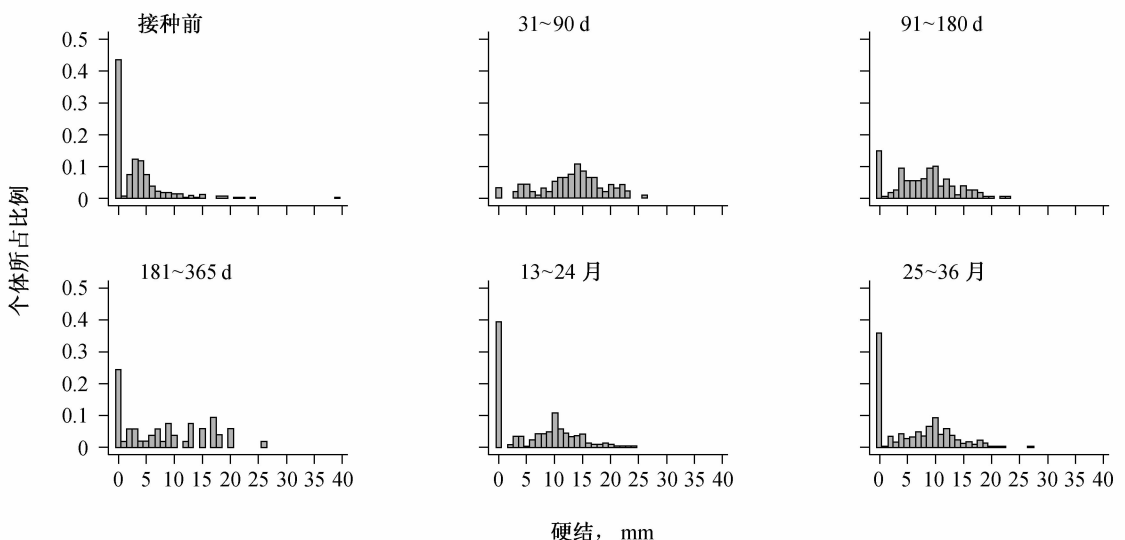


图4 小于15岁并且接种时无BCG卡痕的个体对结核菌素的DTH反应和接种后时间

比较结核菌素反应与全血体外试验暴露结核分枝杆菌 RT48 抗原后 γ 干扰素释放 (IFN- γ), 揭示出较强的阳性关联⁸, 但是有明显例外: 少数具有很强 DTH 的个体不释放 IFN- γ , 而少数无可测量 DTH 的个体暴露于类似结核分枝杆菌抗原时释放大量的 IFN- γ 。其他研究者发现也发现在 TST 和对分枝杆菌抗原的体外反应之间类似的不一致性^{20,21}, 但是推断感染和保护免疫的含义尚不清楚。

估算卡龙加感染率大约为 1%, 与当今很多高负担国家类似, 与欧洲 (从很高的水平下降到) 20 世纪中叶的水平相当。现今最高的感染率为 3%~4%, 在南非的西开普省。

这个估算结果意味着即使感染是终生的, 在给定的任何时间里, 卡龙加大部分人口 (年龄中位数约 15 岁) 都没有感染结核分枝杆菌。因此在这个人群中很多个体都有原发感染和原发患病的危险。

疾病的近期与潜伏感染

造成成年人结核病的原因是过去感染还是近期感染或再感染的再活化的相对重要性引起一个长期的争论。6110 分子指纹识别插入序列 (IS), 通过区别结核分枝杆菌“菌株”, 提供了一种研究这个问题的工具。病例具有相同菌株表示近期传染而不是既往感染的再活化, 因此人群中“聚类”(即与至少 1 个病例具有 1 个相同菌株的病例所占比例) 的范围可用于推断近期传染的范围²³。像卡龙加一样, 在全人口中开展的历时几年的研究是能提供最多信息的²⁴。

从 1996 年 KPS 分子指纹识别数据都可以使用。在研究期间与另 1 病例具有 1 个相同菌株的病例所占比例 (即“聚类”) 为 72%, 在任何环境中都是最高记录²⁵。我们使用纵向数据, 计算与 1~8 年前确诊病例聚类的病例所占比例。最大聚类比例达到 4 个时间窗, 表示将近 2/3 的病人是由于近期感染造成的。在近几年这个值都很稳定²⁵。使用时间窗对聚类进行分析避免了较短时间的研究由于聚类不完全包含而引起的低估。如果 HIV 阴性的患者随着年龄增加, 与另 1 病例具有 1 个相同菌株的可能性越来越小, 正如所预想的, 随着年龄增加再活化疾病也将增加²⁵。

涂阳病例近期接触者的作用

一个由近期感染引起的高比例患者的推论是, 接触者追踪可能在结核病控制中是有效的, 并且具

有短期可测量的效果。然而, 卡龙加对相同菌株聚类的研究显示只有 11% 聚类病例与他们的聚类具有可确认的流行病学联系²⁶。我们询问所有确诊结核病患者已知的与结核病人的接触史, 也从项目数据库中确定接触者²⁶。只有 44% 家庭接触者确定由于接触涂阳传染源而感染, 对于其他接触者比例更低。一些病例可能由于潜伏感染 (非聚类) 再活化而引起, 但是暗示着即使由于近期感染发病的结核病患者在家中有近期涂阳病人, 他们也可能在其他地方获得感染。混合菌株感染可以解释这些差异, 尽管在高发病地区, 这些差异都是不寻常的²⁷。

使用已确定传染的有流行病学联系的病人所占比例和家庭接触者患病率, 我们估算 9%~13% 病人是由于在家中近期感染引起的²⁶。使用另外一种病例对照方法, 我们确定与已知涂阳病人的确定的近期接触只占结核病负担的 12.5%, 看护涂阳肺结核病人、与他们共用卧室或他们的亲戚占将近一半 (5%)²⁸。由于可确认联系的结核病低比例与在南非和印度 (使用不同的方法) 的发现一致²⁹⁻³¹。尽管与没有这些接触者相比, 在这些或相似环境中, 涂阳结核病人家庭接触者的感染率显著增加, 我们所有的发现都与这个环境中由于偶然接触使得结核分枝杆菌传播的大部分一致。

不同菌株的作用

聚类的研究也确定了特殊菌株和菌株家族, 其中一些是全世界相同的。在卡龙加, 北京基因型菌株占 4.3%。随时间推移逐渐增加, 并且完全对药物敏感³³。

HIV 对疾病、复发和传染率的影响

在 KPS 整个历史中, 到目前为止, 在马拉维和其他地方, 结核病最强的危险因素就是 HIV。尽管 HIV 对于结核分枝杆菌感染率的影响还是未知的, HIV 感染能增加潜伏和近期感染后引发的发病率, 但是程度不同, HIV 也影响病程和患者的传染性。即使在很多环境中已经研究了这些内容³⁴, KPS 将仅有的在一个地区开展的长期的以人群为基础的结核病流行病学研究与 HIV 高患病率相结合。因此在评估 HIV 对疾病不同机理的效果中具有独特的意义。

1988—1989 年卡龙加的一个病例对照研究发现结核病与 HIV 感染相关的比值比 (OR) 为 7.4 (95% 可信区间 [CI] 3.3~16.7)³⁵, 28% 确诊的

结核病人 HIV 呈阳性³⁶。一个队列研究得出类似的结果, 记录了直到 1996 年 11 000 个体中 1986—1989 调查中已知 HIV 状态的结核病发病情况, 相对危险度 (RR) 为 7.1 (95% CI 3.2~15.7)³⁷。1996—2000 年在确诊的结核病人中开展的病例对照研究中, HIV 感染相关的 OR 值增至 12.0 (95% CI 9.0~16.1)。这些结果表明具有更高级的免疫抑制反应的 HIV 感染个体所占比例随 HIV 疫情发展而升高。现在 64% 已确诊的结核病人 HIV 呈阳性³⁸, 并且这个比例保持不变。

直接归因于 HIV 的涂阳结核病患者比例的估算由 1988—1990 年的 17% 增加到 2000—2001 年的 57%。这个估计值不能说明由于 HIV 阳性患者传染引起的增加。我们估计, 在相同时期, 如果未感染 HIV, 成年人中涂阳结核病患病率将由 0.78/1 000 降至 0.45/1 000, 到 2003—2005 年降到 0.35/1 000 (图 5)³⁶。

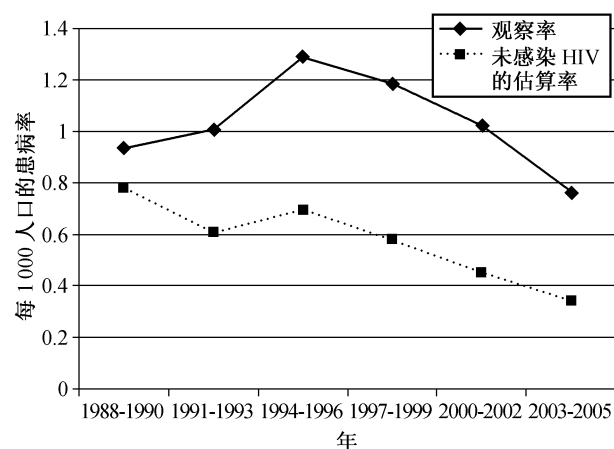


图 5 1998—2005 年卡龙加 15~49 岁成年人种涂阳肺结核病的患病率

有证据表明较再活化引起的发病, HIV 更能增加近期感染引起的发病。预计 HIV 和 TB 相关的 RR 值将随年龄增加而升高, 反映在那些感染 HIV 较长的人群中免疫抑制反应逐渐增加。然而, 在卡龙加³⁸ (图 6) 和其他地方³⁹, 感染 HIV 的人群患结核病的 RR 值在年轻成年人中比老年人中高。由于年轻人比老年人再活化的可能性小, 这与 HIV 感染对近期感染引起的发病效果更显著是一致的。

HIV 与具有相同菌株 (聚类) 的病人之间的相关性可能提示 HIV 对近期感染引起的发病比既往感染引起的发病影响更大, 尽管 HIV 阳性者传染性较低和在聚类中建立传染顺序的困难使得问题更加复杂。实际上 HIV 感染与一些研究中的聚类

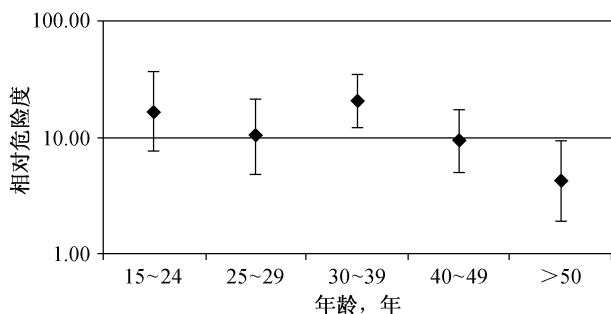


图 6 马拉维北部不同年龄组 HIV 阳性和 HIV 阴性人群中结核病的相对危险度。HIV=人类免疫缺陷病毒。

相关, 而与其他研究中的不相关^{23,29,40}。如果 HIV 和 TB 只出现在人群中的亚群, 与聚类相关能代表增加的传染机会 (如在医院), 因此不能反映疾病机理的差异。仅有少数, 通常是小型的研究在具有一般 HIV 疫情的人群中开展, 结果是不定的^{29,40-46}。在卡龙加, HIV 感染与 45 岁及以上人群聚类相关, 而与更年轻的组 (这些组聚类的比例已经非常高) 不相关²⁵, HIV 与聚类范围无相关性⁴⁷。

HIV 阳性的结核病患者具有较高的病死率。在我们的研究中, 对于涂阳肺结核病人, HIV 将涂阳结核病人治疗过程中的病死率增加了 6 倍, 而在治疗之后的病死率增加了 8 倍⁴⁸, 尽管不影响涂片阴转率。在治疗中和治疗后的病死率取决于患者群体。比较卡龙加和赞比亚卢萨卡病死率, HIV 阳性的结核病人使用母牛分枝杆菌试验数据 (如下), 卡龙加病死率更高几乎可以完全归结于病人年龄更大以及患有更加复杂的 HIV 疾病⁴⁹。

使用分子指纹识别, 计算了 8 年间由于复发和再感染引起的复发率。在 HIV 阴性和阳性患者中复发率相近, 但是在 HIV 阴性患者中由于再感染引起的发病较少见 (0.35/100 人年 [py])⁵⁰, 尽管在 HIV 阳性患者中与复发一样常见 (2.23/100 py)。这是第一个以人群为基础的根据 HIV 状态估算复发和再感染率的研究。

几个研究通过检查家庭接触者 TST 转换调查 HIV 阳性结核病人的相对传染性。通常, 表示 HIV 阳性患者比 HIV 阴性患者传染性低⁵¹⁻⁵³, 反映了不同病理学或如果 HIV 感染病人患病, 更快就诊, 较早治疗。在 KPS 中, 我们检查涂阳指示病例 HIV 状态并将结核分枝杆菌与认为指示病例是公认传染源的病例相比较。发现如果指示病例 HIV 呈阳性, 通过分子指纹识别确认他们是感染源的可能性仅为 HIV 阴性指示病例的一半²⁶。

HIV 阳性结核病患者比 HIV 阴性患者确定为后续结核患者的之前接触者的可能性较小, 甚至对调整过的涂阳和接触者密切度而言²⁸。然而, 尽管传染性较低, 由于本地区将近 2/3 涂阳患者 HIV 呈阳性, 我们估计此地区近一半结核分枝杆菌的传播来自于 HIV 阳性患者²⁶。

性别的作用

和其他地方一样, 在卡龙加, 不同性别结核病类型截然不同 (图 7), 在年轻女性和年老男性中更为明显^{36,38}。年轻女性中的差异大部分归因于这个年龄组的女性 HIV 疫情更高。与结核病患者近期密切接触也能解释这种性别分布的一部分^{28,38}, 由于这个社区的年轻女性在家庭中优先履行看护的角色。女性比男性更可能具有与其他患者相同的菌株²⁵。然而, 在那些有聚类菌株的人群中, 组成一大类的通常是男性、年轻成年人和在城市⁴⁷。性别类型与女性在家庭中更易被传染 (因此在研究对象中确定为聚类, 但是在较小聚类中), 男性在家庭外更易被传染 (因此如果在研究区域外感染的, 不是在大聚类中就是未聚类) 是一致的⁴⁷。

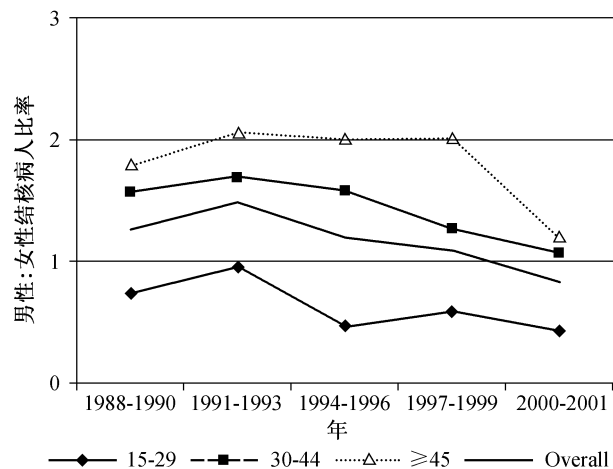


图 7 一段时期内不同年龄组男性与女性涂阳肺结核病人比率

无论使用什么标准 (图 3), 成年女性比成年男性有“阳性”TST 结果的可能性小⁶。这反映了在童年之后由于社会类型的转变, 对于早期感染或未暴露的不同的免疫反应。之前未感染可以使女性比男性对原发感染和原发患病更易感。卡龙加病例对照研究发现炊烟暴露或怀孕对女性结核病患病风险没有影响³⁸。

诊 断

KPS 遵循肺结核患者的标准诊断方法和程序,

在有严格质量控制的运行良好的实验室使用可疑者生物样本的涂片镜检和培养。在卡龙加区, 发现 3 张涂片均为阳性的患者中有 97% 可以仅由 2 张涂片确诊, 灵敏度和特异度相近, 使用培养作为金标准, 并且不受结核病患者 HIV 状态影响⁵⁴。这些促成了这样的建议: 有适当实验室质量控制的超负荷运转的结核病控制规划能安全地减少筛查的痰涂片数⁵⁵。由于在某地区 HIV 明显增加了许多原因引起的淋巴结核病的发病率, 因此制定了一个诊断临床评分系统 (通过细针抽吸或组织学验证), 用于区分该地区淋巴结核和其他原因 (原发与 HIV 相关的) 引起的淋巴结核⁵⁶。

卡龙加其他应用性研究显示确诊结核病把握低的个体 (即缺少培养鉴定或仅一个标本阳性) 病死率较高⁴⁸, 与 HIV 状态无关, 大概是由于其他 (未治疗) 病理学引起。此地区高比例的未诊断为结核病的慢性咳嗽可疑者 HIV 呈阳性, 表现出的临床综合征与世界卫生组织 (WHO) 第三阶段或第四阶段 AIDS 相一致⁵⁷, 应直接转到抗逆转录病毒治疗 (ART) 机构。

治 疗

KPS 遵循马拉维结核病标准治疗方案, 在提供一个 HIV 中等疫情、有运行良好的结核病控制规划的非洲农村人口中关于耐药的可靠的、一致的、长期的数据方面有很好的定位。迄今为止, 二线药还未广泛应用。对一种或多种药物原发耐药水平一直保持在 10% 左右, 耐多药很少, <1%, 并且在过去的 20 年没有增加⁵⁸⁻⁶⁰。

在另一个对常规 KPS 数据分析中, 如果单独以登记病人为基础, 由于在登记前死亡或丢失的确诊病人排除在外, 因此报告的治疗结果是误导的。在卡龙加, 所有确诊的涂阳病人的病死率为 16%, 登记治疗的病人病死率为 13%⁴⁸。这个结果要求 NTP 使用确诊而不是登记病人作为治疗结果统计的分母⁶¹。

卡龙加参加了 2 次评价结核病治疗增强的多中心研究。一个随机的安慰剂对照试验证明单剂量母牛分枝杆菌免疫治疗不能作为 HIV 阳性的成年人标准结核病治疗的附属物⁶²。一个有历史对照队列的开放性试验显示, 在一个国家, 复方新诺明是治疗成人和儿童几种疾病的标准一线治疗药物, 乙胺嘧啶曾是疟疾一线治疗药物 (因此更有可能出现复方新诺明耐药致病菌), 对 HIV 阳性结核病患者使用 12 个月复方新诺明预防治疗对病死率有明显影

响,能防止登记后 18 个月内每 12.5 名治疗的 HIV 阳性结核病患者中 1 人死亡⁶³。研究结果是在马拉维全国采用复方新诺明作为所有 HIV 阳性结核病患者标准关怀的一个主要因素。

遗传易感性

结核病和麻风病的遗传易感性通常使用多病例家谱方法进行研究,家谱可以从卡龙加数据库和大规模的多中心病例对照研究中得出。这些研究促进形成遗传研究中家庭抽样的方法⁶⁴,发现在其他人群中结核病遗传相关性(维生素 D 受体的变异种、IFN- γ 、甘露糖结合凝集素、溶质载体家族 11 [SLC11A1, 原来的自然抵抗相关巨噬细胞蛋白 1 基因])不能在这个人群中复制。卡龙加其他多态现象的出现与结核病相关,如 SLC11A1 非翻译区(与保护相关)和补体受体 1 中的 Q1022H(与敏感性相关)⁶⁵。在卡龙加发现的一些相关由于 HIV 状态不同而不同,提示免疫受损宿主的先天免疫反应的作用能够在本质上发生改变⁶⁵。作为多中心研究一部分的进一步分析提示 DC₂ SIGN 受体 CD209-336G 变异种等位基因具有保护效果⁶⁶,分析工作正在进行。

BCG

在卡龙加 BCG 在功效、免疫反应、BCG 卡痕解释和 BCG 对于结核菌素后续 DTH 的效果方面被深入研究。开展了 2 项有关 BCG 功效的大型研究,第一项是基于 8 万多个体的队列研究,根据 BCG 卡痕状态定义⁶⁷(很多人在学生时代大众运动中接种),第二项是在超过 12 万个体中单个和重复 BCG 随机对照试验,开展了 5~9 年随访⁶⁸。队列研究确定即使 BCG 针对麻风病提供 50% 保护,在这个人群中无结核病保护作用(卡痕大小与 2 种疾病保护不相关)⁶⁹。试验证实即使重复接种能够提高麻风病的保护,但是不能解决成人缺少结核病保护的问题⁶⁸。这是 WHO 反对 BCG 接种的潜在结果之一。

卡龙加研究的发现是非常重要的,确定了在这个人群中 BCG 的失败是 BCG 对抗结核病的一种特定缺陷:对抗麻风病的效果很明确,因此在消除麻风病中继续支持 BCG 规划。关于麻风病的发现也减少了对方法问题的关注,如在队列研究中通过卡痕观察得出接种状态的归因。在卡龙加区盲法研究显示, <60% 在婴儿期接种的儿童 3 年后有可辨识的卡痕,卡痕阅读可以出现明显观察者变化,特别

是在幼儿中⁷⁰。在功效试验中,即使对照组接种 BCG,在将近 7% 接种时年龄为 3 个月至 60 岁个体中不能产生卡痕⁷, 20% 在 1 个月龄之前接种 BCG 的婴儿在 4 岁时没有可辨识的卡痕⁷。这些不仅对功效研究,而且对疫苗反应调查也有意义^{7,70}。

说明在应对 BCG 接种时反应源性(引起卡痕和溃疡的能力),免疫原性(生成 DTH 或细胞因子的能力)和保护性(抗击结核病和麻风病)之间的关系⁷¹的需要和在不同环境下 BCG 的不同作用,引起在卡龙加对 BCG 的进一步研究和英国的平行研究(在英国,青少年 BCG 接种显示对肺结核具有保护作用)。

在刺激免疫应答中 BCG 的功效和不同人群中的差异

在卡龙加和英国在年轻成人和青少年中开展的 BCG 免疫反应安慰剂对照研究使用稀释全血化验⁷²,单核细胞产生的细胞因子能够在 24 h 培养上清夜中用酶联免疫吸附试验测量到⁷³,或 IFN- γ 和其他 T 细胞产生的细胞因子在孵育 6 d 后测量到⁸。使用这些化验,显示出马拉维研究对象比英国研究对象能够产生更多的促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -1 β 和 IL-10⁷³。T 细胞对结核分枝杆菌的反应产生的纯蛋白衍生物和几种其他分枝杆菌抗原根据在马拉维和英国年轻成人和青少年 BCG 接种前和接种后 1 年 IFN- γ 产量进行评价。马拉维比英国更高比例的人在接种前对 IFN- γ 应答,而这个比例在接种 1 年后在两个人群相近(约 80%)⁷⁴。这个差异可能反应了在马拉维对于环境分枝杆菌⁷⁵以前的暴露比英国更加广泛⁷⁶,尽管我们无法证实英国之前体外对特殊环境分枝杆菌抗原的敏感性与接种后不能增加 IFN- γ 产量之间的相关性^{77,78}。使用一种发现克隆 T 细胞扩增的化验,发现马拉维人在接种后有新的 T 细胞克隆⁷⁹,但是这种免疫性可能在非洲农村暴露其他多种感染后丧失。在马拉维和英国对接种 BCG 的婴儿进行的研究显示在 2 种环境中婴儿对接种应答的方式有差异(未公开数据,卡龙加预防研究,2008),提示应答受因素而不是暴露于环境分枝杆菌影响。这些对比研究强调了可能非洲人比欧洲人免疫系统更加成型并维持在不同水平,暗示感应和疫苗诱导免疫性的维持。

环境分枝杆菌:它们在分枝杆菌感染、发病和免疫反应中的作用

环境分枝杆菌是 KPS 一个非常重要的主题:

它们诱导非特异性结核菌素反应，因此在解释结核菌素调查和分枝杆菌抗原体外免疫化验结果时需要考虑；它们污染痰标本并在痰涂片中表现为抗酸杆菌，使培养成为确诊结核病标准；暴露于环境分枝杆菌可能影响 BCG 接种的效果。

几个研究揭示了在卡龙加有分布广泛且种类繁多的环境分枝杆菌群。用培养、抗酸染色和聚合酶链反应 (PCR)，或使用 16SrRNA 直接 PCR 检测土壤和水样本，证实了这些环境分枝杆菌是十分普遍的分枝杆菌⁸⁰。几个分离株是偶发分枝杆菌菌群成员，但是物种形成证实较难，很可能许多当地分枝杆菌都不是典型的。13 年来，英国参比实验室在卡龙加痰培养中发现 474 种非结核分枝杆菌。超过半数是非鸟型-胞内分枝杆菌群，25% 是偶发分枝杆菌，很大范围是非相同有物种⁸¹，增加了与人接触的丰富的分枝杆菌群落的证据。

20 世纪 80 年代初，在更大范围内，超过 36 000 人接受皮肤试验，使用 12 中环境分枝杆菌的 15 种抗原进行试验⁸¹。按不同年龄、性别和 BCG 卡痕的结果的详细分析显示对这些抗原的敏感性频数有很大差异。在缓慢生长菌群频数最高的是对鸟型、胞内和瘰疬分枝杆菌的中间体抗原 (MAIN 菌群)，在快速生长菌群中 1/3 是对偶发分枝杆菌抗原 (与痰样本中发现的频数一致)。对几种缓慢生长菌群 (鸟分枝杆菌，胞内分枝杆菌，堪萨斯分枝杆菌，海洋分枝杆菌，瘰疬分枝杆菌) 抗原的敏感性在有卡痕的个体明显增加，反应这些结核分枝杆菌近亲的致病菌交叉反应。在分析继发的结核病和麻风病发病情况时，对快速生长菌群抗原敏感，但是对缓慢生长菌群抗原不敏感的性质与结核病 ($P=0.08$) 和麻风病 ($P=0.05$) 70% 较低发病率相关。这是意料之外的，假设结核分枝杆菌和麻风分枝杆菌都归为缓慢生长菌群，正如在别的地区发现的一样⁸²，我们预计对缓慢生长菌群的敏感性与结核病和麻风病下降的发病率更加相关。对结核病和麻风效果的一致性支持 KPS 结果的正确性，但是机理不明。这可能反应了卡龙加环境中流行的分枝杆菌的特殊抗原性，观察也与假设一致，即“特殊的” DTH 反应 (即紧密的相关抗原) 与免疫病理学的相关性高于与保护作用的相关性^{83,84}。

与这些研究有关的，在老鼠体内进行分枝杆菌疫苗合作实验包含了卡龙加 3 个非结核分枝杆菌 (鸟分枝杆菌、龟分枝杆菌和偶发分枝杆菌) 物种中的 6 个分离株。只有鸟分枝杆菌菌株在老鼠体内

复制，之前仅暴露于鸟分枝杆菌能够抑制随后接种的 BCG 细菌的复制。这表明正如最初计划和证明的，通过之前暴露于环境分枝杆菌能阻碍 BCG 的作用而不是掩盖 BCG 的效果⁸⁶。这可以解释在卡龙加成人接种 BCG 不能预防结核病，尽管不能解释在相同的试验中 BCG 能够预防麻风 (虽然相对弱的免疫反应可能足够抑制麻风分枝杆菌)。假设目前只给婴儿接种 BCG，对于之前环境分枝杆菌感染过早，我们仍然怀疑这些其他分枝杆菌感染更多的是掩盖而不是阻碍 BCG。

结 论

卡龙加项目使结核分枝杆菌和人类宿主之间相互作用的许多方面得以在独立人群中探讨：从遗传易感性到感染和发病，包括感染风险，疾病进展，疾病趋势，HIV 和环境分枝杆菌的影响以及 BCG 疫苗的复杂作用。这些研究相联合在一个严格的、广泛的和长期的框架中，使每个独立的发现得以综合表现，使这些发现更容易解释和归纳。它们强调了结核分枝杆菌 (和麻风分枝杆菌) 与宿主免疫系统关系的复杂本质。证据表明在没有其他病原体时，偶然暴露于相关物种对风险、对疫苗应答、对感染和疾病标准的解释具有深远的影响。HIV 和结核病之间的关系也很特别：他们具有发展的相互协作的关系，加剧各自的严重程度。正如在卡龙加和全世界发现的，结核病通常是机会主义者，HIV 促进结核病的再度出现。除了 KPS 开展的基础科学研究，其与 NTP 的关系促进了对耐药、治疗转归、复方新诺明预防性治疗和使用镜检服务的最佳诊断方法的应用性调查。

卡龙加区结核病和结核病研究的前景

KPS 继续结核病流行病学和免疫学的研究，包括参加探讨结核分枝杆菌感染、疾病和保护物的多中心研究。已经显示抗逆转录病毒治疗的出现对本区人群水平的死亡率具有可衡量的效果⁸⁷，而且可能结核病的流行病学特征将会改变。效果是不可预言的：通过大量队列中慢性免疫抑制个体对结核病高风险和与免疫功能重组疾病相关的结核病的出现增加的存活率弥补了获得的成绩。在卡龙加区包含结核病控制、HIV 监测和提供 ART 的 KPS 在研究和应用性能力方面正在进行。目前和今后的研究应对在结核病控制的新纪元中在撒哈拉以南的非洲发现新挑战和适当的应答做出重要贡献。

(胡冬梅 译 何广学 审校)

Acknowledgements

The authors are grateful to H Dockrell and S Floyd for contributing to and commenting on this review; past Field Directors, Assistant Field Directors and Key Investigators: J Ponnighaus, S Oxborrow, D Warndorff, B Ngwira, F Mwaungulu, N McGrath, N French (current Programme Director), H Dockrell and B Zaba; and the hundreds of people who have worked on the programme, particularly L Mwanjasi, S Malema, P Gruer, C Gruer, L Bliss, L Sichali, V Mwinuka, G Msiska, S Chaguluka, J Saul, S Floyd, K Branson; to collaborators in the Malawi National Tuberculosis Programme and the Ministry of Health, and many from other institutions, both in Malawi and overseas, including the Community Health Sciences Unit, Malawi; the London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK, the Health Protection Agency, UK; and the Wellcome Trust Centre for Human Genetics, UK; and to the several funding bodies that have supported the work, in particular LEPR (The British Leprosy Relief Association), the WHO and the Wellcome Trust.

References

- Ponnighaus JM, Fine PE, Bliss L, et al. The Karonga Prevention Trial: a leprosy and tuberculosis vaccine trial in northern Malawi. I. Methods of the vaccination phase. *Lepr Rev* 1993; 64: 338–356.
- Ponnighaus JM, Fine PE, Maine N, Bliss L, Kalambo M, Ponnighaus I. The Lepra Evaluation Project (LEP), an epidemiological study of leprosy in northern Malawi. II: Prevalence rates. *Lepr Rev* 1988; 59: 97–112.
- Glynn JR, Ponnighaus J, Crampin AC, et al. The development of the HIV epidemic in Karonga District, Malawi. *AIDS* 2001; 15: 2025–2029.
- Crampin AC, Glynn JR, Ngwira BM, et al. Trends and measurement of HIV prevalence in northern Malawi. *AIDS* 2003; 17: 1817–1825.
- White RG, Vynnycky E, Glynn JR, et al. HIV epidemic trend and antiretroviral treatment need in Karonga District, Malawi. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 922–932.
- Fine PE, Bruce J, Ponnighaus JM, Nkhosa P, Harawa A, Vynnycky E. Tuberculin sensitivity: conversions and reversions in a rural African population. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 962–975.
- Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, et al. BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scar reading, and factors affecting scar size. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 1133–1142.
- Black GF, Fine PE, Warndorff DK, et al. Relationship between IFN- γ and skin test responsiveness to *Mycobacterium tuberculosis* PPD in healthy, non-BCG-vaccinated young adults in Northern Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 664–672.
- Nyboe J. Interpretation of tuberculosis infection age curves. *Bull World Health Organ* 1957; 17: 319–339.
- Roelsgaard E, Iversen E, Blocher C. Tuberculosis in tropical Africa: an epidemiological study. *Bull World Health Organ* 1964; 30: 459–518.
- Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 114–121.
- Bosman MC, Swai OB, Kwamanga DO, Agwanda R, Idukitta G, Misljenovic O. National tuberculin survey of Kenya, 1986–1990. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 272–280.
- Davies GR, Fine PE, Vynnycky E. Mixture analysis of tuberculin survey data from northern Malawi and critique of the method. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1023–1029.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 343–358.
- Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 587–597.
- Grzybowski S, Allen EA. The challenge of tuberculosis in decline: a study based on the epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 707–720.
- Baily GV. Tuberculosis prevention trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980; 72 (Suppl): S1–S74.
- Narain R, Nair SS, Chandrasekhar P, Rao GR. Problems connected with estimating the incidence of tuberculosis infection. *Bull World Health Organ* 1966; 34: 605–622.
- Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, et al. Kinetics of delayed-type hypersensitivity to tuberculin induced by bacille Calmette-Guerin vaccination in northern Malawi. *J Infect Dis* 2002; 186: 807–814.
- Ota MO, Goetghebuer T, Vekemans J, et al. Dissociation between tuberculin skin test and in vitro IFN- γ responses following neonatal BCG vaccination. *J Trop Pediatr* 2006; 52: 136–140.
- Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection against a gradient of exposure in The Gambia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 966–973.
- van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 406–409.
- Small PM, Hopewell PC, Singh SP, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1703–1709.
- Glynn JR, Bauer J, de Boer AS, et al. Interpreting DNA fingerprint clusters of *Mycobacterium tuberculosis*. European Concerted Action on Molecular Epidemiology and Control of Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 1055–1060.
- Glynn JR, Crampin AC, Yates MD, et al. The importance of recent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in an area with high HIV prevalence: a long-term molecular epidemiological study in Northern Malawi. *J Infect Dis* 2005; 192: 480–487.
- Crampin AC, Glynn JR, Traore H, et al. Tuberculosis transmission attributable to close contacts and HIV status, Malawi. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 729–735.
- Richardson M, Carroll NM, Engelke E, et al. Multiple *Mycobacterium tuberculosis* strains in early cultures from patients in a high-incidence community setting. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2750–2754.
- Crampin AC, Floyd S, Ngwira BM, et al. Assessment and evaluation of contact as a risk factor for tuberculosis in rural Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 612–618.
- Wilkinson D, Pillay M, Crump J, Lombard C, Davies GR, Sturm AW. Molecular epidemiology and transmission dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* in rural Africa. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 747–753.
- Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 426–431.
- Nair SS, Ramanath Rao G, Chandrasekhar P. Distribution of tuberculosis infection and disease in clusters in rural households. *Indian J Tuberc* 1971; 18: 3–9.
- Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in the Gambia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 448–455.
- Glynn JR, Crampin AC, Traore H, et al. *Mycobacterium*

- tuberculosis* Beijing genotype, northern Malawi. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 150–153.
- 34 Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock K M. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet* 2006; 367: 926–937.
 - 35 Ponnighaus JM, Mwanjasi LJ, Fine PE, et al. Is HIV infection a risk factor for leprosy? *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1991; 59: 221–228.
 - 36 Glynn JR, Crampin AC, Ngwira BM, et al. Trends in tuberculosis and the influence of HIV infection in northern Malawi, 1988–2001. *AIDS* 2004; 18: 1459–1463.
 - 37 Glynn JR, Warndorff DK, Malema SS, et al. Tuberculosis: associations with HIV and socioeconomic status in rural Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 500–503.
 - 38 Crampin AC, Glynn JR, Floyd S, et al. Tuberculosis and gender: exploring the patterns in a case control study in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 194–203.
 - 39 Van den Broek J, Borgdorff MW, Pakker NG, et al. HIV-1 infection as a risk factor for the development of tuberculosis: a case-control study in Tanzania. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1159–1165.
 - 40 Godfrey-Faussett P, Sonnenberg P, Shearer SC, et al. Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining community. *Lancet* 2000; 356: 1066–1071.
 - 41 Girardi E, Raviglione MC, Antonucci G, Godfrey-Faussett P, Ippolito G. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *AIDS* 2000; 14 (Suppl 3): S47–S56.
 - 42 Yang ZH, Mtoni I, Chonde M, et al. DNA fingerprinting and phenotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIVseronegative patients in Tanzania. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1064–1069.
 - 43 Lockman S, Sheppard JD, Braden CR, et al. Molecular and conventional epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Botswana: a population-based prospective study of 301 pulmonary tuberculosis patients. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1042–1047.
 - 44 Easterbrook PJ, Gibson A, Murad S, et al. High rates of clustering of strains causing tuberculosis in Harare, Zimbabwe: a molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4536–4544.
 - 45 Haas WH, Engelmann G, Amthor B, et al. Transmission dynamics of tuberculosis in a high-incidence country: prospective analysis by PCR DNA fingerprinting. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3975–3979.
 - 46 Bruchfeld J, Aderaye G, Palme IB, et al. Molecular epidemiology and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Ethiopian pulmonary tuberculosis patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1636–1643.
 - 47 Glynn JR, Crampin AC, Traore H, et al. Determinants of cluster size in a large population based molecular epidemiology study of tuberculosis in northern Malawi. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1060–1066.
 - 48 Glynn JR, Warndorff DK, Fine PE, Munthali MM, Sichone W, Ponnighaus JM. Measurement and determinants of tuberculosis outcome in Karonga District, Malawi. *Bull World Health Organ* 1998; 76: 295–305.
 - 49 Ciglenecki I, Glynn JR, Mwinga A, et al. Population differences in death rates in HIV-positive patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1121–1128.
 - 50 Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, et al. Rates of relapse and reinfection in HIV-positive and negative individuals with recurrent tuberculosis. 38th Union World Conference on Lung Health 2007, Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Disease* 2007; 11 (Suppl): S 110 [Abstract PS 71256–10].
 - 51 Kenyon TA, Creek T, Laserson K, et al. Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from HIV-infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 843–850.
 - 52 Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2166–2171.
 - 53 Elliott AM, Hayes RJ, Halwiindi B, et al. The impact of HIV on infectiousness of pulmonary tuberculosis: a community study in Zambia. *AIDS* 1993; 7: 981–987.
 - 54 Crampin AC, Floyd S, Mwaungulu F, et al. Comparison of two versus three smears in identifying culture-positive tuberculosis patients in a rural African setting with high HIV prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 994–999.
 - 55 World Health Organization. Reduction of number of smears for the diagnosis of pulmonary TB. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
 - 56 Ngwira B, Chagaluka S, Warndorff D, Branson K, Lucas S, Fine P. Development of a scoring system for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Malawi Med J* 2002; 13: 14–16.
 - 57 Munthali L, Mwaungulu JN, Munthali K, Bowie C, Crampin AC. Using tuberculosis suspects to identify patients eligible for antiretroviral treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 199–202.
 - 58 Glynn JR, Jenkins PA, Fine PE, et al. Patterns of initial and acquired anti-tuberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi. *Lancet* 1995; 345: 907–910.
 - 59 Warndorff DK, Yates M, Ngwira B, et al. Trends in anti-tuberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi, 1986–1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 752–757.
 - 60 Mwaungulu F, Crampin AC, Chagaluka S, et al. Anti-tuberculous drug resistance in Karonga District: pattern and trend 1986–2001. *Malawi Med J* 2002; 13: 3–6.
 - 61 Maher D, Nunn P. Evaluation and determinants of tuberculosis outcome. Point of view. *Bull World Health Organ* 1998; 76: 307–308.
 - 62 Mwinga A, Nunn A, Ngwira B, et al. *Mycobacterium vaccae* (SRL172) immunotherapy as an adjunct to standard antituberculosis treatment in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1050–1055.
 - 63 Mwaungulu FB, Floyd S, Crampin AC, et al. Cotrimoxazole prophylaxis reduces mortality in human immunodeficiency virus-positive tuberculosis patients in Karonga District, Malawi. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 354–363.
 - 64 Wallace C, Clayton D. Estimating the relative recurrence risk ratio using a global cross-ratio model. *Genet Epidemiol* 2003; 25: 293–302.
 - 65 Fitness J, Floyd S, Warndorff DK, et al. Large-scale candidate gene study of tuberculosis susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 341–349.
 - 66 Vannberg FO, Chapman SJ, Khor CC, et al. CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease. *PLoS ONE* 2008; 3: e1388.
 - 67 Ponnighaus JM, Fine PE, Sterne JA, et al. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. *Lancet* 1992; 339: 636–639.
 - 68 Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet* 1996; 348: 17–24.
 - 69 Sterne JA, Fine PE, Ponnighaus JM, Sibanda F, Munthali M, Glynn JR. Does bacille Calmette-Guerin scar size have implications for protection against tuberculosis or leprosy? *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 117–123.

- 70 Fine PE, Ponnighaus JM, Maine N. The distribution and implications of BCG scars in northern Malawi. *Bull World Health Organ* 1989; 67: 35–42.
- 71 Ponnighaus JM, Fine PE. The Karonga prevention trial—which BCG? *Lepr Rev* 1986; 57 (Suppl 2): S285–S292.
- 72 Weir RE, Morgan AR, Britton WJ, Butlin CR, Dockrell HM. Development of a whole blood assay to measure T-cell responses to leprosy; a new tool for immuno-epidemiological field studies of leprosy immunity. *J Immunol Methods* 1994; 176: 93–101.
- 73 Weir RE, Black GF, Dockrell HM, et al. Mycobacterial purified protein derivatives stimulate innate immunity; Malawians show enhanced tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta (IL-1beta), and IL-10 responses compared to those of adolescents in the United Kingdom. *Infect Immun* 2004; 72: 1807–1811.
- 74 Black GF, Weir RE, Floyd S, et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK; two randomised controlled studies. *Lancet* 2002; 359: 1393–1401.
- 75 Black GF, Dockrell HM, Crampin AC, et al. Patterns and implications of naturally acquired immune responses to environmental and tuberculous mycobacterial antigens in northern Malawi. *J Infect Dis* 2001; 184: 322–329.
- 76 Black GF, Weir RE, Chaguluka SD, et al. Gamma interferon responses induced by a panel of recombinant and purified mycobacterial antigens in healthy, non-*Mycobacterium bovis* BCG vaccinated Malawian young adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 602–611.
- 77 Weir RE, Fine PE, Nazareth B, et al. Interferon-gamma and skin test responses of schoolchildren in southeast England to purified protein derivatives from *Mycobacterium tuberculosis* and other species of mycobacteria. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 285–294.
- 78 Weir RE, Black GF, Nazareth B, et al. The influence of previous exposure to environmental mycobacteria on the interferongamma response to bacille Calmette-Guerin vaccination in southern England and northern Malawi. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 390–399.
- 79 Bennett AR, Gorak-Stolinska P, Ben-Smith A, et al. The PPD specific T-cell clonal response in UK and Malawian subjects following BCG vaccination: a new repertoire evolves over 12 months. *Vaccine* 2006; 24: 2617–2626.
- 80 Chilima BZ, Clark IM, Floyd S, Fine PE, Hirsch PR. Distribution of environmental mycobacteria in Karonga District, northern Malawi. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 2343–2350.
- 81 Fine PE, Floyd S, Stanford JL, et al. Environmental mycobacteria in northern Malawi; implications for the epidemiology of tuberculosis and leprosy. *Epidemiol Infect* 2001; 126: 379–387.
- 82 Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1334–1339.
- 83 Fine PE, Sterne JA, Ponnighaus JM, Rees RJ. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet* 1994; 344: 1245–1249.
- 84 McKinney JD, Jacobs WR, Bloom BR. Persisting problems in tuberculosis. In: Krause RM, ed. *Emerging infections*. New York, NY, USA: Academic Press, 1998: pp 51–146.
- 85 Brandt L, Feino Cunha J, Weinreich Olsen A, et al. Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine; some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun* 2002; 70: 672–678.
- 86 Palmer CE, Long MW. Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 553–568.
- 87 Jahn A, Floyd S, Crampin AC, et al. Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi. *Lancet* 2008; 371: 1603–1611.

关怀结核病患者最佳实践连载 指南之四

强化期关怀：提高治疗依从性

Care during the intensive phase: promotion of adherence

G. Williams, *† E. Alarcon, * S. Jittimane, ‡ M. Walusimbi, § M. Sebek, ¶ E. Berga, # T. S. Villa * *

* International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; † International Council of Nurses, Geneva, Switzerland; ‡ Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand; § Ministry of Health, Kampala, Uganda; ¶ KNCV, The Hague, The Netherlands; # State Agency of Tuberculosis and Lung Diseases, Riga, Latvia; * * Sao Paulo University, Sao Paulo, Brazil

摘要

本章关注的标准是尽可能提高患者坚持按处方服药的依从性。很多人得知自己患了结核病时都非常震惊，甚至有些人拒绝接受这一事实，而另一部分人会努力了解病情和所得到的治疗。他们的反应取决于很多因素，其中包括：文化信仰，价值观，以往的经历，以及对该病的认识。尽管结核病在体弱人群中多发，但任何人都可能患病。对患者来讲，重要的是他们能够根据各自的情况讨论他们关心的事情。治愈结核病的关键在于患者能够得到满疗程、不间断的治疗，而这样的治疗只能通过患者和医疗服务机构双方共同努力才能够完成。必须有

一个用来追踪未按约定接受治疗的患者（未按时取药患者）的系统。通过使用灵活的、创新的和个体化的方法，将获得对患者追踪的最大成功。患者已经得到的治疗和关怀必将影响他/她以后是否愿意坚持治疗。在任何情况下，应强制执行一个对未按时取药患者的追踪系统。但是，如果患者的失约率较高（超过10%），则任何追踪系统将无济于事，而必须检查整个服务系统。

关键词：关怀；最佳实践；治疗；依从性；医务工作者。

标准：患者关怀与监控

对标准的描述

按照一个由 BMU 协调员、所有医务人员和其他参与结核病关怀服务的个人一致同意的日程表，监控患者的病程进展和对直接面视下治疗（DOT）的安排。

原理

急患者之所急

结核病患者可能关心对他/她来讲比结核病诊

断更为重要的事情，而且因此影响了其坚持治疗的能力。如果患者感觉得到足够的尊重，愿意讨论遇到的问题（例如，他/她需要参加一个葬礼，而葬礼举办的地点离家较远），那么他们中断治疗的可能性就会降低。在患者和医务人员之间能够保持敞开的沟通是非常重要的，这使得在必要时能够为患者另行安排，以确保其继续治疗。如果患者信任服务提供者，他/她会更愿意提供正确详细的信息；如果临时有事，则会通知服务提供者，而不会妨碍他/她继续接受治疗。

药物不良反应的处理

需要鼓励患者发现并通报药物的不良反应，以便得到及时的处理。对于出现严重不良反应（例如黄疸或腹部严重不适）的患者，应令其立即停止用药，并转诊给医疗人员。轻微的不良反应，例如恶心或皮肤瘙痒，尽管没有严重到必须改变治疗的程度，但非常容易挫伤患者对治疗的信心。所以，医务人员必须严肃对待。支持、治疗和理解能够缓解患者的不适，鼓励他/她继续治疗。在任何情况下，重要的是确定患者报告的情况是由抗结核治疗导致的，还是由与治疗无关的因素所引起；如果不是由抗结核药导致的，则需要其他的处理措施。如果做不到这一点，则可能会导致对患者的抗结核病治疗进行不必要的改变及/或一个不相干的因素可能导致停止治疗。

对未按时支取药物患者的管理

如果患者未按时来取药，则应尽快与其联系，以最小程度地减少治疗中断（参见下文）。对未按时取药患者的及时、坚持不懈和富有爱心的追踪随访，尽管耗费时间，却能够向患者表明大家对他的关心，从而转化为他们继续治疗的动力。

痰的随访检查

必须进行痰中抗酸杆菌的涂片随访检查，以确定痰中的结核菌由阳性转为阴性。这不仅对描述每一个患者的病程很重要，而且也指导着对患者的合理治疗（例如，从强化期转入继续期）。至于诊断，正确地填写痰检化验单和在痰容器上为检查做标记，对准确和及时地反馈结果是至关重要的。

准确记录

在治疗的强化期，必须及时更新治疗卡，结核病患者登记卡和实验室登记本，以监控每个患者的治疗进程，并为监控强化期治疗的规则性提供可利用的、准确的信息。

对负责直接面视下化疗人员的支持

为了让被指定负责 DOT 的人员始终得到激励，并且能够通过他们再去激励患者，负责 DOT 的人员需要有价值感和得到鼓励。否则，他/她可能会觉得只是需要他们这样做，而从未想过他们是重要的。

资源

- 具有结核病知识，且了解结核病及其治疗

的医务人员。

- 医务人员还能够判别出发生严重不良反应的患者，并将其转诊；有能力处理患者的轻微不良反应。

- 医务人员应了解可能影响治疗依从性的因素（在“指南”的全文版中有详细表述¹），具备关心他人的态度，为担负起治疗的职责做好了准备。

- 具备了必要的表格和登记本，以及能够清楚、准确和及时地完成这些表格填写的医务人员。

- 每一个负责管理的单位和相关的结核病治疗机构需要建立一个追踪随访不规则治疗患者的系统（参见下文）。

- 与提供支持服务及其他可能为患者提供帮助的机构合作。

- 具备接纳重病患者的可能性，尽管这可能会给患者带来其他经济负担。

- 为维持好的实施质量进行督导。

- 对 DOT 服务提供者的定期支持和督导。

专业实践

- 应根据“指南”中设立的具体变量，评估每一个患者，考虑可能影响他/她坚持治疗的因素¹。总而言之，这些因素可被分类为社会经济因素、患者的因素，治疗的因数，疾病的因素，以及组织的因素。

- 强化治疗期结束时，需要评估患者的身体状况，以确定患者已经好转，且他/她的痰菌已经由阳转阴。在需要得到痰检结果的前 1 周就应收集患者的痰标本，并进行检验，以使用获得的痰检结果来评估患者是否可以转入继续期治疗。如果痰检的结果仍为阳性，则应延长 1 个月强化期治疗。如果患者最初被诊断为患有肺外结核，则应寻找身体状况好转的其他体征。通常，症状的减轻和体重的增加是治疗有效的可用指征。

- 即使是正确治疗 2 个月后，25% 的患者可能仍为痰涂片阳性，但这些患者当中的绝大部分在进一步治疗后可以被治愈。然而，需要对所有在治疗 2 个月后痰涂片仍为阳性的患者评估以下方面：

- ✓ 他们在强化期接受的治疗方案，例如，该方案是否合适？

- ✓ 他们按照指定的治疗方案服药过程中可能遇到的问题

- ✓ 任何对治疗方案的错误理解，比如，他们是在正确的时间间隔服用正确剂量的药物吗？

- ✓ 是不是和督导他们服药的人员有矛盾？

- 尽可能按照患者的个体需求，有计划的实

施关怀和定期评估。

● 在治疗当中的任何时候，都应识别严重的不良反应，进行记录，并及时将患者转诊给适当的医生。

● 管理机构应发现、记录和处理轻微的不良反应²。

● 应保持记录的不断更新，包括结核病患者登记本，治疗卡和实验室登记本。应指定专人每周核查治疗卡和结核病患者登记本，以保证信息完整；尤其要注意将治疗2个月末的痰检结果抄录到结核病患者登记卡上。

● 药品及其他耗材的供给应充足²。

● 如果患者未接受DOT，必须在治疗卡上清楚地记录。而且，应对这样的患者进行家访，找出原因，以确保治疗能够有效地重新开始。

结果

成功地完成强化期治疗。这可以通过患者的治疗卡和结核病患者登记本来测量。

标准：追踪失约的患者（未按时取药患者）

对标准的描述：

对未按约定接受治疗的患者，将被追踪随访、评估，并使其能够尽快重新开始治疗。

原理

最具传染性的患者优先

对未按约定接受治疗的痰涂片阳性患者必须给予优先，因为他们最具传染性，而且如果得不到成功的治疗，他们最容易死亡。因此，一定要竭尽全力，保证这些患者得到全程的、不间断的治疗。这样做将减少社区传染性患者的数量，预防耐药的产生，治愈更多的患者和减少死亡。

及时采取行动

必须尽早发现未取药的患者，以减少长时间的治疗中断。越早追踪他们，鼓励他们返回到治疗中心接受治疗，他们病情恶化的风险就越小。

清楚、及时和准确的记录

一旦患者开始接受治疗，就应记录准确的患者联系信息，并定期检查是否发生了任何变动³。至关重要的是清楚、及时地在治疗卡上做标记，从而提示工作人员哪些患者没有来接受治疗。治疗卡还可以用来显示治疗完成的程度和规则服药的情况。此外，它们还能够让患者看到他/她所取得的进步，了解每一次服药的重要性。

持续分析未按约定接受治疗的原因

收集有关患者未按约定接受治疗的信息，可以帮助发现和解决他/她可能面临的障碍。如果是因为患者个体差异造成，可能需要对治疗方案进行调整；同样，如果许多患者都有一个共同的问题，可能需要采取更加激进的方法，调整整个服务的方式。

灵活和创新方法的使用

分析了未按约定接受治疗的原因，为了解决发现的问题而需要调整服务时，要求采取灵活的方法。在某一个地区可能需要一个分诊所，以满足大量患者的需求；开诊时间可能需要调整，可能要有交叉，即一些工作人员早上班，另一些工作人员晚下班；传递的信息也可能需要调整，比如，对患者的初期和/或继续的教育。

资源

● 在每一个管理单位和结核病治疗机构需要有一个认可的追踪随访未按时取药患者的程序（包括一致同意的未按时取药发生后开始追踪的时间）。指定的专人应负责协调这一过程，部门的协调员应予以监控。

● 在结核病服务机构和其他可能为结核病患者提供服务的组织，需要有了了解持续治疗重要性的训练有素的人员，例如社会工作者和药剂师。所有参与对患者提供关怀的人员都必须强调接受全疗程治疗的重要性。

● 与患者、家属及社区的良好沟通与交流能够帮助找到未按约定接受治疗的患者。

● 从一开始，需要让患者了解大家将竭尽所能来确保他们得到全程治疗，以及如果他们不能按约定接受治疗，则将采取的措施。鼓励他们在不能按约定接受治疗时，应与诊所取得联系，以便找到其他解决的办法。需要为患者提供详细的信息，例如，他们应当与谁联系和如何联系。他们也应对得到的服务有信心，相信将会得到友好的和关心的对待。

● 准确、清楚和及时地记录信息，提供可靠的治疗卡，这对于监控治疗依从性和按约定接受治疗的情况至关重要。

专业实践

相关的医务人员将做到：

● 建立一个系统，即将所有约定在某一天接受治疗的患者的治疗卡放在一个“槽”里，当看到

患者本人服药并记录后，就将治疗卡挪到下一个“槽”里。这样，马上就能够看出来，在那一天，哪位约定的患者未按约定来接受治疗。

● 保证及时和正确地记录信息。如果患者未按约定接受治疗，那么治疗卡上代表约定那一天的格子一定是空的。这样，就能够清楚地看出，患者未按约定接受治疗。如果患者意想不到地突然离开医院，同样可以被发现。治疗卡是用来监控患者的治疗进程和治疗依从性的必不可少的工具。

● 确保尽早联系或拜访所有那些治疗卡仍留存在第一个“槽”的患者，最好是当天就与患者取得联系，鼓励他们返回到适当的机构继续接受治疗。

● 使用良好的沟通技巧，满怀爱心地与未按约定接受治疗的患者商讨。如果患者觉得他/她回到管理单位或其他治疗机构将会遭到批评，那么他/她很可能不愿意回去。

● 与其他参与患者关怀服务（且得到患者信任）的人保持联系，比如社会工作者、教师和药剂师，以便能够更加强调治疗依从性的重要性，以及更好地监控。

● 找出患者未按约定接受治疗的原因。患者未能按约定接受治疗有着各种各样的原因，重要的是能够以友好的、不加以评判的方式面对这些情况。为了追踪到每 1 例患者，需要各种各样的尝试。如果在 2 个月之内找不到患者，则应将他们记录为“丢失”。如果患者后来又回到了治疗机构，则需要对他/她重新做最开始的检查，比如痰结核菌检。

● 与那些不能（或不愿）返回治疗机构的患者进行有效的商讨，制定出一个医患双方都能接受的关怀计划。也需要考虑激励或促成的方法。（参见下文）

● 如果找不到患者，则可以通过给患者适当的朋友或亲戚留言的方式适当地做出反应，鼓励患者在他/她方便的任何时候来诊所。

注意：如果未按约定接受治疗的患者的比率相当高，医务人员需要审视整个服务的情况，并努力找出问题所在，征求当地督导人员的意见，如有必要，应寻求资深结核病防治规划人员的帮助。

可选择的关怀计划

如果患者不能坚持治疗是由于交通困难、不情愿这样做或只是记性太差而引起的，则可能有必要

选则其他方法。而所选择的方法应得到医患双方认可，符合地方/国家政策。任何其他安排必须记录在相应患者的“备注”栏里，并由管理单位的协调员进行定期评估。

激励或促成

为激励结核患者坚持治疗所使用的激励方法应符合地方或国家的政策。重要的是铭记一些简单的做法（比如，表扬患者坚持按约定接受治疗，以及看到他们很高兴等），就能够实现有效的激励。尽管更加精细的激励和促成方法能够提高医患之间的互动性，但它们也会使得这种关系复杂化。这样的激励和促成的方法需要仔细地组织实施，对医患双方都需要有许多清楚的“规定”。例如，如果医务人员承诺了给予患者某种激励，但却没有给，则患者与医务人员之间的关系将很快恶化。医务人员也要像他们要求患者那样遵守他们自己的承诺，这一点至关重要。如果医务人员没有履行他们的承诺，这样的消息很快就会传遍整个社区。

随着激励的给予，医患关系常常发生改变。在联合运用 DOT 和刺激办法的过程中，医务人员表现出来的关怀与关心，可能是一些患者很多年所受到的最大的关注。重要的是了解患者对激励措施的有效使用和随后的治疗成功。让患者为治疗结束做好准备也是重要的，因为一旦关怀突然结束，患者可能会感到非常不安。

结果

治疗中断的时间将减到最短。从治疗卡上将能够看到患者按约定接受治疗的情况和漏服药的情况。将得到每个未按约定接受治疗患者的失约原因和对其采取的行动等信息，可以用它来计算未按时取药的患者数量，有多少后来被找到了，有多少重新开始治疗。

（张秀梅 译 范永德 校 王雪静 审）

References

- 1 Williams G, Alarcon E, Jittimanee S, et al. Best practice for the care of patients with tuberculosis: a guide for low income countries. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007.
- 2 Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuq A. Management of tuberculosis: a guide for low-income countries. 5th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
- 3 Williams G, Alarcon E, Jittimanee S, et al. Starting treatment: caring for patients and their families. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:493-497.

耐多药结核病报告：对治疗转归中“失败”定义的建议

Reporting on multidrug-resistant tuberculosis: a proposed definition for the treatment outcome ‘failed’

C-Y. Chiang, J. A. Caminero, D. A. Enarson

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

耐多药结核患者并不是一个齐同的人群的。他们有些人从来没有接受过抗结核治疗，有一些人使用过一线抗结核药，还有一些人接受过二线抗结核药治疗^{1,2}。在报告的患者中，耐多药结核病的疗程长短不一。Burgos 和他的同事报告了痰培养阴转时间的中位数是 14.6 周，但是最长可达 3.4 年³。Geerligts 等人报告的均数为 20 个月，最长可达 4.5 年⁴。已经报告的文献中耐多药结核病的治疗转归数据也很不一致^{3–13}，从旧金山报告的 97% 到法国报告的不足 40%⁵。

分析耐多药结核病治疗转归的标准化方法最近刚刚确立。世界卫生组织（WHO）的《耐药结核病规划性管理指南》采纳了由 Laserson 等² 关于耐多药结核病治疗转归定义¹。这对于耐多药结核病治疗转归在全球范围具有可比性非常重要。《指南》中对“失败”的定义是这样的：治疗失败是指在治疗的最后 12 个月，进行的 5 次痰培养中有 2 次或 2 次以上为阳性，或者最后 3 次痰培养中有任何一次是阳性。治疗失败还包括因治疗效果不理想或者不良反应而终止治疗^{1–2}。

这一“失败”定义不能象预期的那样指导 MDRTB 病人的临床治疗管理，因为如果病人痰菌持续阳性，那么就无法确定在治疗过程中哪个月可以宣布治疗失败。在不同地区被归为失败的病人仍然有很大区别。在一些地区，如果患者在治疗 12 个月后痰菌阳性就被视为治疗失败；而另外一些地区会调整治疗方案、开展外科手术治疗或者将疗程增加到 3 年以上直到完全没有治愈的可能性。

特别是，治疗失败与治愈的定义没有考虑到化

疗方案的调整。在那些采取首先标准化疗方案或者经验性治疗，一旦获得药敏试验结果后继续个体化治疗策略的地区，方案的调整是很常见的¹。药敏试验结果通常需要 3 个月时间，化疗方案的调整将有利于获得理想的转归。

临床医生通常也会针对痰菌持续阳性而调整化疗方案¹⁴。WHO 指南推荐：“如果病人在接受治疗后 4 个月没有好转的迹象，则具有很高的治疗失败的风险”，并且“应该根据治疗史、接触史和所有的药敏试验结果重新审视化疗方案。如果认为化疗方案不合适，应该重新设计化疗方案”¹。这个建议鼓励临床医生在遇到疗效不好的病人时，调整化疗方案、延长疗程。

当化疗方案不再有效时，应该尽快采取措施，因为如果继续使用无效的会扩大耐药谱，增加治疗失败的可能。如果使用的化疗方案不再有效时，引入方案失败的概念是非常重要的。没有方案失败的概念，而为痰菌持续阳性的患者更改化疗方案，会导致不同地区的治疗转归资料无法比较。最近的一篇文章报道广泛耐药结核病患者（XDR-TB）和耐多药结核病患者（MDR-TB）的治疗成功率没有差异没有统计学意义（分别是 60.4% 和 66.3%， $P=0.36$ ），就是这一问题的示例¹³。治疗 4 个月后痰菌没有阴转的患者进行了药敏试验，而且在可能的条件下对治疗方案进行了加强（定义为增加或者替换 2 种可能有效的药物）。如有必要，可以反复这种调整¹³。每次加强方案时，原方案都清楚地被确认为不能使痰菌阴转的失败方案。

在此，我们将展现给大家 3 个涂片阳性培养阳

性的耐多药结核病病例，借此说明接受不同治疗的病人是如何被归类为“治愈”的。

病例 1：接受标准化疗方案治疗，方案包括乙胺丁醇 (E)，氧氟沙星 (Ofx)，卡那霉素 (Km)，乙硫异烟胺 (Eto) 和环丝氨酸 (Cs)。治疗 2 个月后痰菌阴转。该病人继续治疗并最终治愈。整个疗程 20 个月。

病例 2：采用耐多药结核病个体化方案治疗，化疗方案包括乙胺丁醇 (E)，环丙沙星 (Cfx)，阿米卡星 (Am)，乙硫异烟胺 (Eto) 和吡嗪酰胺 (Z)。在第 6 个月末痰涂片转阴，而痰培养直到 12 个月仍为阳性。方案中加入了氨基水杨酸 (PAS) 和环丝氨酸 (Cs)，并用莫西沙星 (Mfx) 替代环丙沙星 (Cfx)，以加强原方案。调整后 3 个月痰培养菌阴转。阴转后仍采用此方案坚持治疗 18 个月，患者治愈。全部疗程为 33 个月。

病例 3：使用个体化疗方案治疗，方案包含化疗方案包括乙胺丁醇 (E)，氧氟沙星 (Ofx)，卡那霉素 (Km)，乙硫异烟胺 (Eto) 和对氨基水杨酸 (PAS)。痰培养于 6 个月后阴转，但 14 个月时痰培养恢复阳性。加入卷曲霉素 (Cm)，环丝氨酸 (Cs) 和吡嗪酰胺 (Z) 加强化疗方案。20 个月时痰培养结果依然阳性。方案中进一步加入氯法齐明，并用莫西沙星 (Mfx) 代替氧氟沙星 (Ofx)。采用外科手术切除了空洞，手术后痰菌报告阴转。痰菌阴转之后又进行了 18 个月的治疗，宣布治愈。整个疗程为 38 个月。

如果治疗方案没有调整且没有实施外科手术切除，病例 2 和 3 的治疗转轨都应将为“失败”。把这两个病例定义为初始 MDR-TB 方案失败是合理的。然而，尽管方案失败，但仍然有可能获得理想的治疗转归。病例 2 和 3 都可以重新登记为既往接受过二线药治疗的耐多药结核病患者，并且接受新设计方案的治疗（进入另一个队列）。对于新结核患者的管理中，非常正确的一个原则是：5 个月末痰涂片结果没有转阴的患者被记录为治疗失败，重新登记为复治病人，接受新方案治疗¹⁵。如果不这样定义的话，5 月末痰菌仍阳性的病人不被记录为“失败”而仅仅重新登记为复治病人，他们将简单地被转为复治方案治疗，继续治疗更长的时间（复治方案的疗程），则患者的转归只能报告复治方案的最终转归。这就是目前采用的耐多药结核病治疗分类的情况。

从队列分析的原则和目的，我们认为因为痰菌未阴转而修订化疗方案的病人，应该被归类为“失

败”并重新登记为“接受过二线药治疗的耐多药结核病患者”；更进一步细分成“复发”，“丢失”和“二线药物治疗失败”。“治疗失败”应定义为“ n 个月治疗后痰菌仍为阳性”。

下表显示了 n 个月时，应考虑方案失败的不同临床表现。在有能力开展的地区，痰培养需要 1~2 个月才能得到结果。因此，在治疗的任意时间，应依据所掌握的临床症状、痰涂片结果和前 1~2 个月痰培养结果进行判断。表中第 1 种情况为临床上最理想的情况。第 2 种情况可能因为非结核分枝杆菌 (NTM) 感染，如果不是，并且处在治疗开始的几个月，可以等待下一个痰培养结果。第 3 种情况中的痰涂片阳性可能是死的分枝杆菌所致。第 4 种情况并不常见，临床症状改善而持续痰菌阳性，可能是局限性空洞病灶所致。第 5 种情况临床没有改善而痰菌阴转，需要进一步查明临床症状持续的原因，如通气受限。第 6 种情况为持续培养阳性，需要调整化疗方案，特别是在痰涂片检验质量较差的地区。第 7 种情况中的培养阴性可能是因为痰标本质量差或者培养前处理过度。第八种情况显然是化疗方案失败。如果具备胸部影像学条件，医务人员也有足够的读片能力，胸部影像学技术可以作为决定的依据。如果临床症状和痰菌状况高度一致，则涂片和培养的结果不一致（涂阳培阴或涂阴培养）可以被忽略。仅有痰涂片检查也可以作为临床管理的依据，特别是在资源有限的地区。

表 1 应考虑治疗失败的临床症状、涂片结果和 1~2 月前培养结果的可能组合情况

情况	临床症状	涂片结果	1~2 月前培养结果	方案失败
1	改善	阴性	阴性	否
2	改善	阴性	阳性	可能
3	改善	阳性	阴性	否
4	改善	阳性	阳性	可能
5	没有改善	阴性	阴性	否
6	没有改善	阴性	阳性	可能
7	没有改善	阳性	阴性	可能
8	没有改善	阳性	阳性	是

n 值决定于使用何种化疗方案，药敏试验结果以及曾用过何种二线抗结核药物，并且需要确定当地药物的使用情况信息。在没有使用氟喹诺酮类药物或者杆菌完全对氟喹诺酮耐药的地区， n 值大约是 8~12 个月；若在使用过左氧氟沙星或者莫西沙星等氟喹诺酮类药物的地区， n 值可以为 6~10 个

月^{6-8,16-18}。

痰涂片和痰培养结果的好转（从高阳性级别变为低阳性级别）也可以作为定义方案失败的有益指标。有文献报道，痰菌检验结果可以作为定义 n 值的指标。江振源等报告了对 1992—1996 年间耐多药结核病患者队列的随访研究⁷，早期使用不含氟喹诺酮的二线药物，后期引入氟喹诺酮类药物，在 139 名治愈的 MDR-TB 患者中，分别有 115 例（82.7%）和 126 例（90.6%）在 3 月和 6 月内痰培养阴转。在 29 名治疗失败的病例中，26 例（90.0%）直到 12 个月仍持续阳性。Suárez 等报告了慢性肺结核病例（他们中的 87% 药敏试验诊断为耐多药结核病）的转归。这些患者接受直接面试下 18 个月每日服药标准化疗方案的治疗，方案包括卡那霉素、环丙沙星、乙硫异烟胺、吡嗪酰胺和乙胺丁醇⁸。所有病人中，20% 患者持续痰涂片阳性，29% 在治疗 12 个月后痰培养仍然阳性；在归为治愈的患者中，仍有 2% 在治疗 12 个月时涂片阳性，7% 在治疗 12 个月培养阳性。Van Deun 等报道了含卡那霉素、氯法齐明、氧氟沙星、丙硫异烟胺、异烟肼、乙胺丁醇和吡嗪酰胺⁷ 的 21 个月标准化疗方案的治疗结果，在 58 名接受治疗的患者中，分别有 81% 和 88% 的患者在治疗后 3 个月痰涂片和痰培养阴转。

在此问题没有解决之前，一个可行的办法是采用子分类报告耐多药结核病的治疗转归，以保证各国数据之间的可比性：（1）采用调整方案的治愈/失败；（2）采用外科手术的治愈/失败；（3）同时采用调整方案和外科手术的治愈/失败。

总之，目前“失败”的定义不能保证不同地区 MDR-TB 治疗转归的可比性。“化疗方案失败”的概念应该被引入耐多药结核病管理中。由于痰培养结果持续阳性，或者由于痰菌结果最初阴转，之后又转为阳性而需要调整化疗方案的患者，都应归类为“治疗失败”。“治疗失败”可以定义为治疗 n 个月后痰培养阳性，这种定义可以用来指导耐多药结核病临床管理的实践。

（赵津 译 刘宇红 审校）

References

1 World Health Organization. Guidelines of the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/

- HTM/TB/2006.361. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
- Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 640–645.
 - Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, et al. Treatment of multidrug resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 968–975.
 - Geerligs WA, van Altena R, de Lange WCM, van Soolingen D, van der Werf TS. Multidrug-resistant tuberculosis: longterm treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 758–764.
 - Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in France. A nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 587–593.
 - Van Deun A, Hamid Salim MA, Kumar Das AP, Bastian I, Portaels F. Results of a standardized regimen for multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 560–567.
 - Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 980–985.
 - Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, et al. Feasibility and costeffectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002; 359: 1980–1989.
 - Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103–1109.
 - Tahaoglu K, Tötün T, Sevim T, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001; 345: 170–174.
 - Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at a chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 1129–1136.
 - Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 365: 318–326.
 - Nathanson E, Lambregts van Weezenbeek C, Rich ML, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1389–1397.
 - Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 563–674.
 - Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuq A. Management of tuberculosis. A guide for low-income countries. 5th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
 - Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006; 144: 650–659.
 - Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 432–442.
 - Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 605–612.