



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

2010年3月 第5卷 第1期

论著

- 1 薄层琼脂方法检测结核分枝杆菌分离物对利福平、氧氟沙星和卡那霉素的耐药性
A. Martin, F. Paasch, A. Von Groll, et al.
- 5 考虑结核病! 肺结核的诊断延误是使用抗生素引起的吗?
S. E. Craig, H. Bettinson, C. A. Sabin, et al.
- 10 结核病实验室常规工作中收集的碱性复红质量差异
Y. L. Zhao, Y. H. Liu, G. L. Jiang, et al.
- 14 在艾滋病病毒感染者中开展异烟肼预防性治疗:公共卫生面临的挑战及与实施相关的问题
N. Ait-Khaled, E. Alarcon, K. Bissell, et al.
- 23 在肺结核病人治疗中加用莫西沙星与缩短痰培养阴转的时间相关
J-Y. Wang, J-T. Wang, T-H. Tsai, et al.
- 30 全球对于耐多药结核病人接触者的政策和措施
K. P. Cain, L. J. Nelson, J. P. Cegielski

短篇论著

- 36 结核病短程化疗实验研究中的复发时间
A. J. Nunn, P. P. J. Phillips, D. A. Mitchison
- 39 印度结核病患者中的 HIV 感染率估算
P. K. Dewan, D. Gupta, B. G. Williams, et al.

教育系列

- 42 结核病患病率调查中患者权利的保护和安全性以及调查质量的保证
C-Y. Chiang, P. Glaziou, D. A. Enarson, et al.

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 5 卷 第 1 期 2010 年 3 月 20 日出版
Quartly Volume 5 Number 1 March 20, 2010

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

责任编辑：范永德

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

国际结核病与肺部疾病杂志

中文版

季刊

第5卷

第1期

2010年3月20日出版

目次

论著

- 1 薄层琼脂方法检测结核分枝杆菌分离物对利福平、氧氟沙星和卡那霉素的耐药性
A. Martin, F. Paasch, A. Von Groll, K. Fissette, P. Almeida, F. Varaine, F. Portaels, J-C. Palomino
- 5 考虑结核病! 肺结核的诊断延误是使用抗生素引起的吗?
S. E. Craig, H. Bettinson, C. A. Sabin, S. H. Gillespie, M. C. I. Lipman
- 10 结核病实验室常规工作中收集的碱性复红质量差异
Y. L. Zhao, Y. H. Liu, G. L. Jiang, W. Y. Chan, C. W. Yip, K. M. Kam
- 14 在艾滋病病毒感染者中开展异烟肼预防性治疗:公共卫生面临的挑战及与实施相关的问题
N. Ait-Khaled, E. Alarcon, K. Bissell, F. Boillot, J. A. Caminero, C-Y. Chiang, P. Clevenbergh, R. Dlodlo, D. A. Enarson, P. Enarson, O. Ferroussier, P. I. Fujiwara, A. D. Harries, E. Haldal, S. G. Hinderaker, S. J. Kim, C. Lienhardt, H. L. Rieder, I. D. Rusen, A. Trébucq, A. Van Deun, N. Wilson
- 23 在肺结核病人治疗中加用莫西沙星与缩短痰培养阴转的时间相关
J-Y. Wang, J-T. Wang, T-H. Tsai, C-L. Hsu, C-J. Yu, P-R. Hsueh, L-N. Lee, P-C. Yang
- 30 全球对于耐多药结核病人接触者的政策和措施
K. P. Cain, L. J. Nelson, J. P. Cegielski

短篇论著

- 36 结核病短程化疗实验研究中的复发时间
A. J. Nunn, P. P. J. Phillips, D. A. Mitchison
- 39 印度结核病患者中的 HIV 感染率估算
P. K. Dewan, D. Gupta, B. G. Williams, R. Thakur, D. Bachani, A. Khera, D. F. Wares, S. Sahu, D. C. S. Reddy, N. Raizada, L. S. Chauhan

教育系列

- 42 结核病患病率调查中患者权利的保护和安全性以及调查质量的保证
C-Y. Chiang, P. Glaziou, D. A. Enarson, F. Cobelens, W-J. Lew

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 AÏT-KHALED (Algeria)	FERUANDO HOLGUIN (USA)	SHAMIM QAZI (Switzerland)	MARY REICHLER (USA)
ISABELLA ANNESI-MAESANO (France)	MICHAEL IADEMARCO (USA)	RENÉE RIDZON (USA)	HANS L RIEDER (Switzerland)
HELEN AYLES (Zambia)	WANIS IBRAHIM (Qatar)	S K JINDAL (India)	I D RUSEN (Canada)
MARGARET BECKLAKE (Canada)	PETER KAZEMBE (Malawi)	SANG JAE KIM (Korea)	AKIHIRO SEITA (Egypt)
MAARTEN BOSMAN (The Netherlands)	AFRANIO KRITSKI (Brazil)	UMESH LALLOO (South Africa)	TOM SHINNICK (USA)
KEN CASTRO (USA)	KEIR LEWIS (UK)	ROBERT LODDENKEMPER (Germany)	BABIS SISMANIDIS (UK)
PATRICK CHAULK (USA)	CARL LOMBARD (South Africa)	DAVID MANNINO (USA)	TIM STERLING (USA)
CHEN-YUAN CHIANG (Taiwan)	GUY MARKS (Australia)	MARC MENDELSON (South Africa)	WAN CHENG TAN (Canada)
HOOSSEN COOVADIA (South Africa)	CAROLE MITNICK (USA)	JOHN F MURRAY (USA)	JEAN-FRANÇOIS TESSIER (France)
PETER D O DAVIES (UK)	ALWYN MWINGA (Zambia)	MELANIE NEWPORT (UK)	SALLY THEOBALD (UK)
KEVIN M DE COCK (USA)	ANDREW NUNN (UK)	ARIEL PABLOS-MENDEZ (Mexico)	CHARLES THOEN (USA)
CHRIS DYE (Switzerland)	MADHUKAR PAI (Canada)	CHRISTIAN PERRONNE (France)	ARNAUD TRÉBUCQ (France)
DONALD A ENARSON (Canada)			MUKUND UPLEKAR (India)
PIERRE ERNST (Canada)			MARIEKE VAN DER WERF (The Netherlands)
MARCOS ESPINAL (Dominican Republic)			ARMAND VAN DEUN (Belgium)
ANNE FANNING (Canada)			ANDREW VERNON (USA)
VICTORINO FARGA (Chile)			ROBERT J WILKINSON (UK)
STEPHEN GILLESPIE (UK)			BRIAN WILLIAMS (Switzerland)
STEVE GRAHAM (Australia)			PAN-CHYR YANG (Taiwan)
TONY HARRIES (UK)			JEAN-PIERRE ZELLWEGER (Switzerland)
ROGELIO HERNANDEZ PANDO (Mexico)			
ANNEKE HESSELING (South Africa)			

Expert statistical review panel Larry Moulton (USA)

Ex-officio members (The Union)

President of The Union, Michael Iseman (Emeritus, USA)

Manuscripts and correspondence

MANAGING EDITOR	CLARE PIERARD	DIRECTOR OF PUBLICATIONS	NILS E BILLO
TECHNICAL EDITOR	IRENE ROY	MEMBERSHIP/SUBSCRIPTIONS	membership@theunion.org
EDITORIAL ASSISTANT	SARAH WATSON		
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@theunion.org website: www.theunion.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@theunion.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.theunion.org.

ADVERTISING SALES. Contact Clare Pierard, The Union, at journal@theunion.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.theunion.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 SIIC databases.

ISSN 1027-3719 Copyright © The Union 2010. 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)

薄层琼脂方法检测结核分枝杆菌分离物对利福平、氧氟沙星和卡那霉素的耐药性

Thin-layer agar for detection of resistance to rifampicin, ofloxacin and kanamycin in *Mycobacterium tuberculosis* isolates

A. Martin,* F. Paasch,* A. Von Groll,*† K. Fissette,* P. Almeida,*† F. Varaine,‡ F. Portaels,* J-C. Palomino*

* Institute of Tropical Medicine, Mycobacteriology Unit, Antwerp, Belgium; † Laboratory of Mycobacteriology, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brazil; ‡ Médecins Sans Frontières, Paris, France

摘要

背景: 在低收入国家迫切需要经济的方法检测结核分枝杆菌对抗结核药物的敏感性。

目的: 评估薄层琼脂方法 (thin-layer agar, TLA) 快速检测结核分枝杆菌临床分离物对利福平 (RMP)、氧氟沙星 (Ofx)、卡那霉素 (Km) 的耐药性; 与金标准比较, 评估该方法的敏感度、特异度以及阳性结果的报告时间。

方法: 共纳入 147 份结核分枝杆菌临床分离物。进行 TLA 方法时, 采用含有 RMP, Ofx 及 Km 的 7H11 琼脂培养基的四象限平皿。TLA 方法 RMP 耐药性结果与 Bactec MGIT960 结果进行比较, TLA 方法检测 Ofx 和 Km 耐药性结果与比例

法的耐药性结果进行比较。

结果: RMP 和 Ofx 的敏感度和特异度均为 100%, Km 的敏感度和特异度分别为 100% 和 98.7%。使用 TLA 四象限平皿方法可以快速 (中位数为 10 d) 检测 3 种抗结核药物 (RMP、Ofx、Km) 的耐药性。

结论: 对于检测所研究的 3 种药物的耐药性, LTA 是 1 种准确的方法。这种快速的方法操作简便, 为资源有限、不能应用复杂技术的国家提供了一种替代的方法。

关键词: 结核; 耐药; 薄层琼脂

耐多药结核 (MDR-TB, 定义为对异烟肼 (INH) 和利福平 (RMP) 同时耐药)、近来出现的广泛耐药结核 (XDR-TB, 定义为 MDR-TB 同时耐任意一种氟喹诺酮类和至少一种二线注射剂: 卷曲霉素, (CPM)、卡那霉素 (Km)、或阿米卡星 (Am))、以及 TB/HIV 双重感染的出现, 是改进快速诊断耐药结核方法的需求更为迫切¹。由于结核分枝杆菌生长速度很慢, 结核分枝杆菌的培养和药敏需要几周的时间。早期诊断耐药结核病可以使治疗更优化、改善耐药病人的治疗结果、阻止 MDR-TB 的传播。

MDR-TB 的治疗很复杂, 因为需要使用二线药物, 而这些药物效果较差、毒性更大、且需要更

长的疗程。这对低收入国家来说是一个严重的问题, 特别是在 HIV 感染率高的地区。为了实现世界卫生组织新推荐的治疗 MDR-TB 的远大目标, 实验室必须具有开展一线和二线药物药敏试验、快速诊断 MDR-TB 和 XDR-TB 的能力²。已经证实全自动化的商品化系统, 如分枝杆菌生长指示管 (MGIT960), 对于快速检测一线和二线药物的耐药性十分稳定, 且可以在平均 10 d 内得到结果。但是这项技术需要笨重且昂贵的设备, 这在资源有限的国家一般不能普遍使用不适合开展。已经研究出几种新方法能够缩短检测时间, 如显微镜下观察的药敏 (MODS)、硝酸盐还原实验 (NRA) 或氧化还原指示剂比色测定 (colorimetric redox-in-

icator assay)³⁻⁶。其中一个新的低成本诊断结核病的方法是薄层琼脂法 (TLA), 此方法能在 10 d 内检测生长情况, 同时能够依据镜下观察到的有特征的杆状表型初步鉴定结核分枝杆菌⁷⁻⁸。TLA 使用固体培养基, 不需要精密的仪器。

对 RMP 耐药可以看作是 MDR-TB 的标志, 而卡那霉素 (Km) 和氧氟沙星 (Ofx) 是治疗 MDR-TB 的重要二线药物¹。本研究评估 TLA 快速检测结核分枝杆菌对 RMP、Km、Ofx 的耐药情况, 与金标准方法比较, 评价敏感性、特异性以及检测时间。

材料和方法

菌株

对比比利时安特卫普热带医学研究所分离的 147 株临床结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 分离株进行了研究。122 株是 MDR, 25 株对药物敏感。*M. tuberculosis* H37Rv (ATCC27294) 作为敏感的参考菌株。所有菌株在不同方法检测前都在 L-J 培养基进行传代。

抗生素

所有药物均为化学纯粉。RMP (Sigma-Aldrich NV/SA, Bornem, 比利时) 用甲醇溶解, 浓度为 10 mg/ml, 过滤除菌后在 -20 °C 冻存直至使用。氧氟沙星购自 Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA), 卡那霉素购自 ICN Biomedicals Inc. (Aurora, OH, USA)。Km 用无菌去离子水溶解, Ofx 用 0.1 N NaOH 溶解, 两种药物均过滤除菌。储存液浓度均为 1 mg/ml, 储存于 -20 °C 不超过 6 个月。

药敏试验

RMP 的药敏试验使用 MGIT960, 根据操作手

册进行。(Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA)。Ofx 和 Km 的药敏试验使用 7H11 琼脂培养基比例法进行。Ofx 临界浓度为 2 μg/ml, Km 为 6 μg/ml (临床和实验室标准国家委员会)⁹。在 37 °C, 5% CO₂ 环境下孵育 21 d 后读取结果。

TLA

使用四象限培养皿, 每象限配制 5 ml 7H11 琼脂培养基。一个象限作为生长对照培养基 (growth control, GC), 另三个象限分别含有 1 μg/ml RMP、2.0 μg/ml Ofx、和 6 μg/ml Km。首先使用不同浓度的接种物对 TLA 方法进行标化。为避免假敏感结果, 我们使用了比标准方法 (1:100 稀释) 浓度更高的菌液浓度。从新鲜培养基刮取菌落, 悬于灭菌去离子水中, 调至与麦氏 1 号管 (McFarland No. 1) 相同的浊度, 然后进行 1:50 稀释。每个象限接种 10 μl 菌液。培养皿用封口膜封闭, 在 37 °C 5% CO₂ 培养箱中培养。培养皿在常规显微镜 (10×物镜) 下观察, 每周 2 次, 直至 21 d。若生长对照象限为阳性, 那么含药象限出现菌落生长则定义为耐药。与对照培养基比较, 含药象限没有菌落生长则为敏感。读取 TLA 方法的结果相对于 MGIT960 及 PM 法是盲法的。

结 果

在第一步中, 使用 8 株已知耐药谱的菌株对 TLA 法进行标化。因为接种量的标准化很重要, 因此使用不同浓度来确定实际的接种量: 将麦氏 1 号浓度的菌液进行 1/100、1/50、1/10 稀释。将不同接种体积的菌液接种至含有 7H11 培养基的培养皿中心区域。发现麦氏 1 号浓度进行 1/50 稀释, 接种 10 μl 的菌液具有很好的一致性。

表 1 147 株结核分枝杆菌使用金标准和 TLA 方法检测对 RMP、Ofx 和 Km 耐药性结果

		金 标 准		敏 感 度 %	特 异 度 %	准 确 率 %
		S	R			
RMP	S	25	0	100	100	100
TLA	R	0	122			
Ofx	S	95	0	100	100	100
TLA	R	0	39			
Km	S	77	0	100	98.7	99.3
TLA	R	1	67			

TLA=薄层琼脂; RMP=利福平; Ofx=氧氟沙星; Km=卡那霉素; S=敏感; R=耐药

对所有 147 株 *M. tuberculosis* 临床分离株进行对 RMP、Ofx 及 Km 敏感性的测定。用 TLA 方法, 平均培养 10 d 可以得到结果, 用 MGIT960 检测, RMP 需要 8 d, Ofx 和 Km 需要 3 周。表 1 显示了用金标准和 TLA 方法获得的药敏结果。147 株分离株中, 122 对 RMP 耐药, 39 对 Ofx 耐药, 67 对 Km 耐药。对于 RMP 和 Ofx, 2 种方法检测耐药的一致性为 100%; 而 Km 有 1 例 2 种方法结果不一致, TLA 方法检测为假耐药, 敏感性为 100%, 特异性为 98.7%。我们重复了 2 种方法, 获得同样的结果。我们又使用 resazurin microtiter assay (REMA) 法研究此分离株对 Km 的最低抑菌浓度 (MIC), 方法依据先前的文献报道¹⁰。发现此分离株的对 Km 的 MIC 为 5 $\mu\text{g/ml}$, 认为对 Km 耐药。下图显示了对 Ofx 敏感, 对 RMP 和 Km 耐药的分离株。

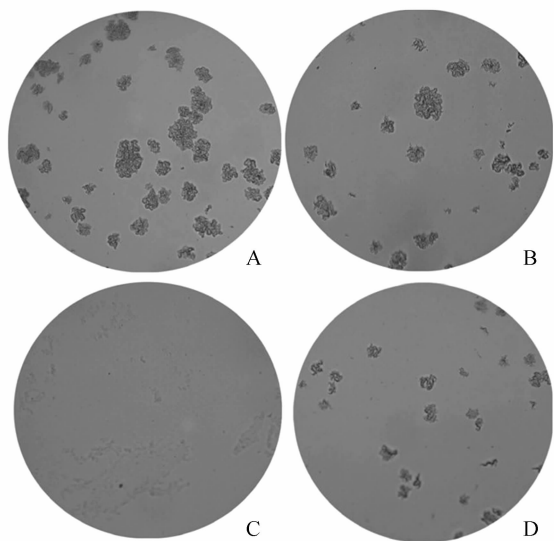


图 1 薄层琼脂四象限平皿

讨 论

本研究中, 我们评估了 TLA 方法检测临床分离的 *M. tuberculosis*。对 3 种治疗结核病和 MDR-TB 的主要药物 RMP、Ofx、Km 的耐药情况。研发能够较传统方法更早获得诊断结果的新方法, 是结核病控制的优先领域。使用 LJ 或 7H11 培养基的传统方法, 需要 1~2 个月才能获得结果, 因此治疗通常依据经验进行。商品化快速液体培养技术如 MGIT 的一个局限是不能像其他固体培养基一样观察到菌落形态。另外其昂贵的费用会阻碍其得到广泛的应用。而 TLA 方法除实验室的标准设备外, 仅需要一台标准的显微镜。对 TLA 的担心是

关于 CO₂ 的使用, CO₂ 能够有利于 *M. tuberculosis* 生长。在 Schaberg 等进行的一项研究中, 发现 CO₂ 培养和不使用 CO₂ 进行培养相比, 检测结果仅提前 1 d¹¹。这是一个很重要的需要解决的问题, 因为关系到是否可以避免使用昂贵的 CO₂ 培养箱, 需要进一步的研究证实这种观察。

本研究中, 将完全抑制生长定义为敏感很重要, 可以避免检测出假敏感菌株。使用四象限平皿的方法是降低成本的一种选择, 能够缩短 *M. tuberculosis* 耐药的检测时间。TLA 需要 10 d, 而传统方法需要几周的时间。很小的克隆在显微镜下即能观察到, 较肉眼可见提前很长时间。尽管此方法容易操作, 但仍然需要进行简短的培训, 以便能够识别显微镜下 *M. tuberculosis* 的生长, 并与其他污染菌区分。因为本研究是对新鲜纯培养物的操作, 所以 *M. tuberculosis* 典型的杆状很容易辨认。至于生物安全, 推荐使用二级生物安全柜, 与 *M. tuberculosis* 其他的培养操作相同。TLA 可以在现行的培养实验室中进行, 需要考虑培训需求、评价以及质量控制。TLA 方法与其他液体培养基相比, 潜在气溶胶危险减小。直接使用痰标本进行 TLA 可以避免药敏前培养分离步骤, 而分离步骤至少需要 2 周时间。最近的一个研究评价了 TLA 方法直接应用于痰标本检测对 RMP 和 INH 的耐药¹²。对 2 种药物的敏感性和特异性均为 100%, 对于涂阳标本的耐药检出时间为 11 d, 显示出效能与传统方法的可比性。需要进一步进行现场实施性研究, 特别是 TLA 直接应用于痰标本的研究, 以便充分评估 TLA 在快速检测 TB 耐药的应用性。

(夏辉 译 刘宇红 审校)

(本文编辑: 张晓进)

Acknowledgements

This study was partially supported by Médecins Sans Frontières, Paris, France and by the European Commission under HEALTHF3-2007-201690.

References

- 1 World Health Organization. Antituberculosis drug resistance in the world. Report no. 4. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland; WHO, 2008.
- 2 World Health Organization. Policy guidance on TB drug susceptibility testing (DST) of second-line drugs (SLD). Geneva, Switzerland; WHO, 2007. http://www.who.int/tb/features_archive/xdr_mdr_policy_guidance/en Accessed July 2009.
- 3 Moore D, Mendoza D, Gilman RH, et al. and the Tuberculosis Working Group in Peru. Microscopic observation drug susceptibility assay, a rapid, reliable diagnostic test for multidrug-resistant tuberculosis suitable for use in

- resource-poor settings. *J Clin Microbiol* 2004; 10: 4432–4437.
- 4 Martin A, Panaiotov S, Portaels F, Hoffner S, Palomino JC, Angeby K. The nitrate reductase assay for the rapid detection of multidrug-resistant *M. tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 56–65.
 - 5 Martin A, Portaels F, Palomino JC. Colorimetric redox-indicator methods for the rapid detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 175–183.
 - 6 Palomino JC. Non-conventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005; 26: 1–12.
 - 7 Robledo J, Mejia GI, Morcillo N, et al. Evaluation of a rapid culture method for tuberculosis diagnosis: a Latin American multi-center study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 613–619.
 - 8 Almeida da Silva P, Wiesel F, Santos Boffo MM, et al. Microcolony detection in thin layer agar as an alternative method for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *Brazil J Microbiol* 2007; 38: 421–423.
 - 9 National Committee for Clinical and Laboratory Standards. Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardia*, and other aerobic actinomycetes. Tentative standard, 2nd ed. NCCLS M24-T20. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2000.
 - 10 Martin A, Camacho M, Portaels F, Palomino JC. Resazurin microtiter assay plate testing of *Mycobacterium tuberculosis* susceptibilities to second-line drugs: rapid, simple, and inexpensive method. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3616–3619.
 - 11 Schaberg T, Reichert B, Schulin T, Lode H, Mauch H. Rapid drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using conventional solid media. *Eur Respir J* 1995; 8: 1688–1693.
 - 12 Robledo J, Mejia GI, Paniagua L, Martin A, Guzmán A. Rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by the direct thin-layer agar method. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1482–1484.

考虑结核病！肺结核的诊断延误是使用抗生素引起的吗？

Think TB! Is the diagnosis of pulmonary tuberculosis delayed by the use of antibiotics?

S. E. Craig,* H. Bettinson,* C. A. Sabin,[†] S. H. Gillespie,[‡] M. C. I. Lipman*

* Department of Respiratory Medicine, Royal Free Hospital, London, [†] Department of Medical Statistics and Epidemiology, Royal Free & University College Medical School, London, [‡] Centre for Medical Microbiology, Royal Free & University College Medical School, London, UK

摘要

背景：有效的结核病（TB）控制需要对传染性结核病例进行及早诊断，这需要对所有有呼吸系统症状的患者进行早期的肺结核排查。

目的：验证我们的假设：在结核病低发病率的欧洲国家，由于对细菌感染患者优先使用抗生素治疗，导致结核病诊断延迟。

设计：在一个独立的城市中心医院，对通过培养确诊的成年肺结核患者进行评价，研究抗生素治疗对症状改善和抗结核治疗起始时间的影响。

结果：83例患者中，42例（51%）在诊断结核病之前使用了抗生素，其中20例（48%）患者

症状得到改善，这与药物类别无关。虽然接受抗生素治疗的患者诊断周期的中位数延长（ $P = 0.001$ ），但对治疗结果并没有预测性提示。在94%的患者中，最初胸部X线提示有结核感染。

结论：结核病诊断前的抗生素治疗，使患者遭受与诊断过程有关的治疗延误。为最大程度降低结核病传播，我们建议临床医生应将结核病包括在最初的鉴别诊断中，在诊断过程初期对有呼吸道症状的患者进行简单的结核病相关检查。

关键词：肺结核；抗生素；诊断延误

全球结核病发病率持续上升¹。即使在低患病率的西欧国家，大都市可获得初级卫生保健的人口比例越来越多，有呼吸道症状患者可能是结核病，即使没有典型的慢性症状、体质量下降或盗汗的病人，也那可能是结核病²。患者因此没有被快速诊断作出来。加之会诊时间紧张、摄片和微生物学检查的可及性相对差、等待专科诊所服务的时间长，这样的患者可能在没有进行痰培养和X线检查前应用了广谱抗生素³。

研究表明：大环内酯类、青霉素和喹诺酮类有一定的抗结核分枝杆菌活性⁴⁻⁸。活动性肺结核患者服用以上药物后初期症状可能有所改善，但之后会复发。这不仅会导致病人个体的不良转归、增加后期的诊断难度，而且由于这部分患者没有得到及时治疗而传染期延长，加大了结核病传播的风险⁹。

我们假设：在培养确诊的呼吸道结核患者中，全科医师或医院急诊部门对其应用抗生素治疗，可能导致结核病诊断延迟，这与抗生素治疗初期患者症状改善有关。

资料和方法

我们在1999年1月至2002年8月期间，在英国伦敦中心具备痰结核分枝杆菌培养、支气管肺泡灌洗、胸液或肺组织活检的医院进行了成年患者的病例研究。研究的前1/3患者为回顾性的资料。耐多药患者、结核病诊断时已知感染HIV的患者被排除。我们获得了所有患者的医院记录，但只包括全科医师的转诊信或急诊科的记录。初诊记录没有参阅。

本次研究获得了皇家自由医院伦理委员会的批

准,这一批准是非必需的,因为这只是患者部分记录的回溯性研究。

资料记录了患者的人口统计学信息、药物治疗、症状持续时间、胸部 X 线变化和治疗转归。症状持续时间定义为从出现症状到第一次到医疗机构(急诊科或全科医生)就诊的时间,按<或>3个月进行划分。症状出现时间根据急诊科的原始记录、全科医生的转诊单、或病例记录确定。从第1次就诊到开始抗结核治疗的时间若超过8周,则认为有治疗延迟。这个时间的确定考虑到涂阴标本的培养报告时间最长需6周,加上临床医生根据结果采取治疗措施的时间。

我们也评估了初次被怀疑结核病是否基于特殊种族或其他风险因素¹⁰,以及患者是否有持续盗汗或消瘦等更提示结核病的症状,而非下呼吸道感染。

如果有下列情况,我们认为患者应用抗生素后病情有所改善:(1)病人主诉以及病案中记录症状的严重程度较首次来中心就诊时减轻;(2)应用抗生素治疗后临床症状和体征改善(根据患者或初级卫生保健医生的报告)。采用 χ^2 检验、Fisher's 确切分析检验或 Wilcoxon 检验进行统计学分析。

结 果

在研究期间120例研究对象培养阳性:其中37例(31%)患者被直接转诊到伦敦的另一家传染病院,开展本次研究的第一部分,这部分患者没有可利用的数据;83例(69%)患者既在病案记录中有充分的临床信息,又有来自全科医生或急诊科医生的既往治疗信息,可用于确切评估。这些患者的人口学资料见表1。

83例研究对象的年龄、性别和种族等方面的特点与120例的总样本相近(数据没有显示)。83例患者中,53例(64%)出生于国外:33%在非洲、22%在印度次大陆、9%出生于其他地区;24%的患者曾经在英国居住不到1年(表1)。

94%(78例)的患者胸部 X 线显示异常,病变显示空洞、上肺野实变影或胸腔积液等结核病特征(表2)。4例胸部 X 线正常的患者结核分枝杆菌培养阳性,其中2例后来发现 HIV 感染,另1例痰涂片阳性。第4例虽然长期有结核病症状,但涂片阴性。53例(64%)患者在我们中心第1次检查时即有涂片抗酸杆菌阳性:42例标本为痰、11例为胸腔积液或支气管肺泡灌洗液。8例(10%)患者没有症状,在筛查时通过胸部 X 线异

表1 研究人群的人口统计学情况 (n=83)

病例特征	例数	%
性别		
男性	52	63
女性	31	37
年龄中位数,年(范围)	34(16~92)	
吸烟者	10	12
痰涂片		
阳性	42	51
阴性	16	19
支气管肺泡灌洗液涂片		
阳性	14	17
阴性	10	12
胸液涂片		
阳性	2	2
阴性	5	6
HIV 状态		
阳性	5	6
阴性	21	25
未知	57	69
出生于英国	29	35
出生于国外,居住英国时间		
<1年	21	25
>1年	32	39
未知	1	1
症状持续周期		
无症状	8	10
<3个月	46	55
>3个月	29	35
抗生素治疗患者数	42	51
抗生素类型 ^a		
大环内酯类	25	60
青霉素	24	57
喹诺酮类	4	10
头孢菌素类	11	26
未知	3	7
诊断延迟(从第一次就诊>8周)		
否	62	75
是	21	25

a) 总数>42,因为29例对象诊断前使用抗生素>1种。BAL=肺泡灌洗;HIV=人类免疫缺陷病毒

常表现诊断为结核病。总体来讲：96%的患者通过胸部 X 线异常和/或痰涂片检查诊断为结核病，72%患者通过痰涂片或痰培养确诊。所有能咳痰的患者在结核病评估时都进行了普通细菌和分枝杆菌的培养，只有 1 例患者细菌培养阳性（金黄色葡萄球菌），而这 1 例阳性被认为是污染。

抗生素的使用

42 例（51%）患者接受了抗生素治疗，其中 20 例（48%）症状有所改善；69%（29/42）的患者接受了超过 1 个疗程的抗生素治疗，包括 5 例患者连续治疗了 3 个疗程，总共 67 个疗程。多数研究对象接受了大环内酯类（60%）或青霉素治疗（57%）（表 1）。

与抗生素应用的相关因素见表 3。患者性别、出生地（英国或国外）和诊断时的涂片情况对抗生素治疗无相关。在英国居住超过 1 年的患者比居住不到 1 年的患者更易接受抗生素治疗（ $P=0.02$ ）。

表 2 X 线胸片异常情况

异常	病变部位, n (%)		
	只有一个肺野病变		>1 个肺野
	上肺	中/下肺野	
实变	19 (23)	12 (14)	15 (18)
结节	1 (1)		3 (4)
空洞	15 (18)		1 (1)
肉芽肿	1 (1)		
小计	36 (43)	12 (14)	19 (23)
合计		67 (80)	
	特殊病变, n (所有病例中的%)		
胸液	8 (10)		
肺尖纤维化	2 (2)		
肺门淋巴结核	1 (1)		
正常	4 (5)		
未知	1 (1)		
小计	16 (18)		
总计	83 (99)		

在接受抗生素和未接受抗生素治疗组之间，症状持续时间差异有统计学意义，在接受抗生素治疗组从症状出现到首次就诊时间更长（ $P=0.002$ ）。然而，若剔除 8 例无症状、通过胸部 X 线筛查确诊的结核病患者后，则差异无统计学意义（ $P=$

0.12）。

表 3 抗生素使用相关因素

	使用抗生素		P 值 ^a
	否	是	
	n (%)	n (%)	
病例数	41 (100)	42 (100)	
女性	17 (42)	14 (33)	0.45
年龄中位数, 年 (范围)	37 (17~92)	33 (16~75)	0.39
已知为吸烟者	2 (18)	8 (53)	0.16
随后检查涂片阳性	28 (68)	25 (60)	0.55
随后检查 HIV 阳性	4 (22)	1 (13)	1
生于国外	29 (71)	24 (57)	0.29
在英国居住时间			
<1 年	15 (38)	5 (12)	0.02
>1 年	25 (63)	37 (88)	
症状持续周期			
无症状	8 (20)	0 (—)	
<3 个月	24 (59)	22 (52)	0.002
>3 个月	9 (22)	20 (48)	0.12 ^b
诊断延迟	0 (—)	21 (50)	0.001
症状改善	NA	20 (48)	—

a) 根据情况，使用 χ^2 检验，Fisher's 确切检验或 Wilcoxon 检验；

b) 不包括无症状患者；HIV=人类免疫缺陷病毒；NA=不适用

表 4 抗生素种类、最初临床症状的改善和结核病诊断延迟之间的关系^a

抗生素类型	症状改善 n (%)	P 值	诊断延迟 n (%)	P 值
大环内酯类				
否	5 (36)		7 (50)	
是	14 (56)	0.38	11 (44)	0.98
青霉素				
否	6 (40)		7 (47)	
是	13 (54)	0.6	11 (46)	1
喹诺酮类				
否	18 (51)		16 (46)	
是	1 (25)	0.61	2 (50)	1
头孢菌素类				
否	14 (50)		16 (57)	
是	5 (46)	1	2 (18)	0.07

a) 总计 42 例服用抗生素的患者中，20 (48%) 例症状改善。一些患者使用超过 1 种抗生素。显示数据为使用每 1 种抗生素和未应用的患者进行比较。

治疗延迟

接受抗生素治疗的 42 例患者中, 21 例 (50%) 患者出现了治疗延迟; 但 21 例没有接受抗生素治疗的患者中, 无治疗延迟发生, 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。21 例患者中, 9 例症状改善诊断未延迟, 与 11 例诊断延迟相比, 症状改善并不预示诊断延迟 ($P=0.76$)。

临床症状的改善和使用抗生素的类型在统计学上无显著性关联 (表 4)。处方药头孢菌素类与诊断延迟的关联最小。4 例 (5%) 患者认为是与结核病相关的死亡病例, 但没有证据表明有治疗延迟。

讨 论

我们的结核病中心服务于伦敦部分地区的人群, 该地区的结核病发病率在 1999—2002 年间平均为 38.1/10 万, 是英国平均发病率 (约 10/10 万) 的 4 倍¹⁰。本研究起因于临床上观察到肺结核患者在明确诊断前通常按胸部细菌感染治疗。我们发现超过半数的研究对象接受过抗生素治疗, 48% 的患者抗生素治疗后初始症状有所改善。然而, 我们的研究结果提示接受抗生素治疗患者的诊断延迟 (开始抗结核治疗时间) 与症状改善无关。延迟似乎是由抗生素治疗延长引起的。

以前的报告显示卫生关怀可及性差、患者对卫生系统了解不足、以及在医院部门内部的延误都将导致治疗时间延长¹¹⁻¹⁶。近期伦敦的监测数据提示: 白种人和妇女结核病诊断延迟 (定义为症状出现到开始治疗或诊断所需时间) 现象较严重¹⁷。虽然在我们的研究中, 年龄、性别和出生地与抗生素使用无关联, 但在英国居住超过 1 年的居民更易在初期接受抗生素治疗。这与医务工作者认为新到英国的居民得结核病的风险更高, 并对这部分患者进行早期与结核病相关的检查有关。虽然这种措施很有道理, 但近期已有人对此提出疑问。英国的研究数据显示, 几乎半数以上非英国出生的结核病患者已居住 5 年以上¹⁸。

美国一项工作表明, 对诊断为呼吸系统疾病的患者应用抗生素治疗, 之后患者被确诊为结核, 这导致了与卫生关怀有关的诊断延迟¹⁹。这与我们的研究相一致, 但它提出了为什么出现这种现象的问题。喹诺酮类药物有好的抗结核杆菌作用, 更易导致结核病诊断和治疗的延迟²⁰⁻²¹。虽然我们评价患者使用的药物对于他们特异的分离株的直接抗分枝杆菌活性, 但延误似乎不是由此引起的, 因为

证据表明目前的延迟与症状改善不相关。在我们的研究中, 似乎没有证据表明抗生素种类与症状好转的程度相关。因此抗生素使用延迟实际上是否来自于患者关怀过程的影响、可能来自于一些明显有效的治疗给患者或医生的安慰?

如果是这种情况, 治疗效果不是由于某一药物引起的, 我们需要解释研究中在几乎没有细菌感染的证据时, 应用多个抗生素疗程后症状为什么改善? 需要考虑以下几种可能: 多种病原体联合存在, 可能已被抗生素治疗, 因而在随后的痰培养不能被检测; 或者最初的症状根本不是由结核引起的。然而, 在研究期间, 当地的细菌性肺炎和其他下呼吸道感染的病例不比前些年高, 在这个时期不可能应用更多的抗生素²²。另一种可能是在结核病的自然病程中, 还则会处于不同的临床状态, 因此临床表现时好时坏。

呼吸系统疾病的患者在什么情况下应该进行结核病检查? 在低发病率的地区, 对所有可能有下呼吸道感染的患者进行痰培养是不符合经济效益的。对症状不改善的患者应该进行结核病检查吗? 如果目标是结核病高风险人群, 那么临床措施可能是有帮助的²³⁻²⁴, 然而回顾本次研究, 诊断延迟在低风险人群中经常报告, 根据定义他们是最不可能患结核病的人群¹⁷。本次研究和其他的数据²⁵提示, 结核病在诊断初始通常不被考虑²⁶⁻²⁷, 在这种情况下正确的检查可能没有开展²⁸⁻³⁰。因此, 临床实践似乎没有与国家指南始终保持一致³¹。

国际防痨和肺部疾病联合会推荐在不能开展痰培养或胸部 X 线的情况下, 对涂片阴性的可疑症状患者可以进行抗生素治疗³²。本研究有趣之处在于, 几乎在所有的结核病患者都能通过胸部 X 线和痰涂片进行诊断。虽然以上检查不是在患者使用抗生素时进行的, 但在使用和未使用抗生素的组别间, 痰涂片阳性率和胸部 X 线表现没有区别, 意味着如果早期进行检查, 结果可能也是相似的。

尽管这是目前为止在欧洲开展的最大规模的关于抗生素使用和诊断延迟的研究, 但研究对象的数量还是较少, 不能评价治疗不同抗生素与效果的区别。其他不足包括研究中部分材料为自然回顾, 依赖于患者记录和回忆, 可能导致数据不准确, 31% 初始样本的数据是不可用的, 虽然他们的人口学资料与所评价的样本相似。

我们的研究显示: 结核病患者初期应用抗生素治疗导致诊断延迟似乎与症状改善无关, 但可能与随后的延长治疗时间有关。这样将导致患者传染期

延长。需要采取快速、简单的措施,对首次就诊的有呼吸系统症状者进行的结核病筛查,避免产生对病人个体和公共卫生的不良影响。

(弭凤玲 译 刘宇红 校)

(本文编辑: 张晓进)

Acknowledgements

Many thanks to Drs R Breen and I Abubakar for helpful discussion and critical review of this manuscript.

References

- World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2007.376. Geneva, Switzerland: WHO, 2007.
- Miller LG, Asch SM, Yu EI, Knowles L, Gelberg L, Davidson P. A population-based survey of tuberculosis symptoms: how atypical are atypical presentations? *Clin Infect Dis* 2000; 30: 293–299.
- Zhadnov VZ, Ryzhakova TM, Shprykov AS. [Causes of delayed detection of pulmonary tuberculosis]. *Klin Med (Mosk)* 1999; 77: 50–51. [Russian]
- Berning SE. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 2001; 61: 9–18.
- Chambers HF, Kocagoz T, Sipit T, Turner J, Hopewell PC. Activity of amoxicillin/clavulanate in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 874–877.
- Luna-Herrera J, Reddy VM, Daneluzzi D, Gangadharam PR. Anti-tuberculosis activity of clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2692–2695.
- Rodriguez JC, Ruiz M, Climent A, Royo G. *In vitro* activity of four fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 229–231.
- Truffot-Pernot C, Lounis N, Grosset J H, Ji B. Clarithromycin is inactive against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2827–2828.
- Golub JE, Bur S, Cronin WA, et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 24–30.
- Rose AM, Watson JM, Graham C, et al. Tuberculosis at the end of the 20th century in England and Wales: results of a national survey in 1998. *Thorax* 2001; 56: 173–179.
- Asch S, Leake B, Anderson R, Gelberg L. Why do symptomatic patients delay obtaining care for tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (4 Pt 1): 1244–1248.
- Diez M, Bleda MJ, Alcaide J, et al. Determinants of patient delay among tuberculosis cases in Spain. *Eur J Public Health* 2004; 14: 151–155.
- Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, Fitz-Gerald J M. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis-predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 927–933.
- Paynter S, Hayward A, Wilkinson P, Lozewicz S, Coker R. Patient and health service delays in initiating treatment for patients with pulmonary tuberculosis: retrospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 180–185.
- Sherman LF, Fujiwara PI, Cook SV, Bazerman LB, Frieden TR. Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 1088–1095.
- Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health* 2008; 8: 15.
- Rodger A, Jaffar S, Paynter S, Hayward A, Carless J, Maguire H. Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, London, 1998–2000: analysis of surveillance data. *BMJ* 2003; 326: 909–910.
- French CE, Antoine D, Gelb D, Jones JA, Gilbert RL, Watson JM. Tuberculosis in non-UK-born persons, England and Wales, 2001–2003. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 577–584.
- Golub JE, Bur S, Cronin WA, et al. Patient and health care system delays in pulmonary tuberculosis diagnosis in a low-incidence state. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 992–998.
- Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1607–1612.
- Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, et al. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 2006; 61: 903–908.
- Public Health Laboratory Service. *Streptococcus pneumoniae* reports. United Kingdom 1990–2000. London, UK: PHLS, 2000.
- Andueza OJ, Perez TA, Moreno IC. [Clinical features of respiratory tuberculosis and diagnosis delay]. *Aten Primaria* 2000; 26: 26–29. [Spanish]
- Wisnivesky JP, Kaplan J, Henschke C, McGinn TG, Crystal RG. Evaluation of clinical parameters to predict *Mycobacterium tuberculosis* in inpatients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2471–2476.
- Golub JE, Bur S, Cronin WA, et al. Impact of empiric antibiotics and chest radiograph on delays in the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 392–397.
- Pirkis JE, Speed BR, Yung AP, Dunt DR, MacIntyre CR, Plant A J. Time to initiation of anti-tuberculosis treatment. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77: 401–406.
- Wares DF, Ormerod LP, Morton S. Delay in diagnosis of tuberculosis: of remaining concern in England and Wales. *J Public Health Med* 1999; 21: 355–356.
- Ismail Y. Tuberculosis-are we missing the diagnosis? *Singapore Med J* 2002; 43: 172–176.
- Marsh D, Hashim R, Hassany F, et al. Front-line management of pulmonary tuberculosis: an analysis of tuberculosis and treatment practices in urban Sindh, Pakistan. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77: 86–92.
- Ward J, Siskind V, Konstantinos A. Patient and health care system delays in Queensland tuberculosis patients, 1985–1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 1021–1027.
- Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61 (Suppl 1): i1–24.
- Williams G, Alarcon E, Jittimane S, et al. Guidance for the implementation of best practice for the care of patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 236–240.

结核病实验室常规工作中收集的碱性复红质量差异

Variations in quality of carbol fuchsin stains collected from routine tuberculosis laboratories

Y. L. Zhao,* Y. H. Liu,* G. L. Jiang,* W. Y. Chan,† C. W. Yip,† K. M. Kam†

* National Reference Laboratory, Beijing Chest Disease and Tumour Hospital, Beijing, †Tuberculosis Reference Laboratory, Centre for Health Protection, Department of Health, Hong Kong, China

摘要

背景: 从 10 个不同的常规开展抗酸菌涂片显微镜检查的实验室, 收集了正在使用中的碱性复红样本。

目的: 检查碱性复红染色液组份的差异。

方法: 首先使用分光光度计在 547nm 处检测吸光度, 以确定碱性复红浓度。再用高效液相色谱分离和定量 4 种复红的同系物: 副品红碱 (pararosaniline)、蔷薇苯胺 (rosaniline)、品红 II (magenta II) 和新品红 (new fuchsin), 然后通过质

谱 (mass spectrometry) 鉴定。

结果: 吸光度方法测量显示 10 个样本中有 3 个 (30%) 碱性复红含量不足 (<70%)。发现各样本的组份及其所占比例差异很大。

结论: 在不同实验室的样本中, 蔷薇苯胺+新品红的相对丰度十分稳定。吸光度法和高效液相/质谱对监测碱性复红质量是必要、敏感的方法。

关键词: 碱性复红; 质量; HPLC; 分光光度法

在大多数结核病高负担的发展中地区, 痰标本涂片显微镜检查抗酸菌仍是结核病的最重要诊断方法。由于此方法操作简便, 且具有很好的成本效益, 因而成为 DOTS 策略的基本要素之一¹。随着对该方法在结核病病例发现中重要作用认识的增加, 抗酸菌 (AFB) 涂片检查质量保证成为重要议题, 就此国际上也有很多推荐的方法²。但是大多数质量控制方法都重在不同的技术方面, 很少涉及抗酸菌染色质量本身。虽然抗酸染色液的最重要成分碱性复红已经被商品化, 但在不同品牌之间, 成份和分级差别很大。评估不同实验室日常应用的碱性复红的差异程度, 能提供对与染色液质量有关的问题的思考。

碱性复红是三氨基三苯甲烷的 4 种同系物的混合物: 副品红碱 (相对分子质量 288), 蔷薇苯胺 (相对分子质量 302), 品红 II (相对分子质量 316)、以及新品红 (相对分子质量 330)。这些同系物仅是芳香环氨基邻位的甲基数量不同³, 染色液中也存

在杂质⁴。由于这些同系物在染色液的成份不是固定的, 商品化的碱性复红中这些同系物的比例总是不确定的, 存在很大差异。

材料与方法

染色液样本

收集了 2005—2006 年现场评价过程中, 从 10 个不同的常规开展 AFB 涂片显微镜检查的实验室正在使用的碱性复红染色液。所有的样本置于螺旋盖的塑料瓶中, 并以石蜡封口, 避免运输过程中蒸发或渗漏。使用商品化复红 (C. I. 42510) (Merck, Darmstadt, Germany, Catno 115937) 制备 0.8% 复红染色液, 作为标准品。

分光光度法

染色液样本首先使用高效液相级别的甲醇进行 50 倍稀释, 在 547 nm、室温下使用分光光度计 (Benchmark Plus, BioRad, Hercules, CA, USA)

进行测量。使用标准品染色液测量、绘制标准曲线。所有的样本和标准品至少测量 5 次以评价方法内的变异。

高效液相色谱

使用安装了流分收集器的高效液相仪 (Agilent, Santa Clara, CA, USA, 1100 series) 分离和测量复红的 4 种同系物。使用 HPLC 级别的甲醇对初始的染色液样本进行 1/10 稀释, 使用 1 μ l 自动进样器对 C18 反相 4.6 \times 250 mm 分离柱 (Beckman, Fullerton, CA, USA, part no 244254) 进样。用于分离复红同系物的梯度溶剂输送系统使用 1% 的乙酸和甲醇, 流速为 1.5 ml/min。溶剂构成从最初的 30% (0 min) 呈线形变化到 70% (10 min), 然后保持 12 min。使用二极管阵列检测器在 254 nm 测定吸光度, 进行成份检测。碱性复红标准品的色谱图像作为所有染色液样本的参照。所有样本和标准品也至少测量 5 次。

质谱法

标准碱性复红溶液的吸收峰组份首先被收集到流分收集器中。每个组份通过一个输液泵注射器 (Cole Parmer, Vernon Hills, IL, USA), 以 300 μ l/h. 的流速直接注射到质谱 (Esquire 6000, Bruker, Billerica, MA, USA) 的离子收集器中, 通过测量质量电压比 (m/e) 进行峰值鉴别。

统计分析

双变量 (SPSS v15.0 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) Pearson's 相关系数用以比较不同方法获得的值, 双侧 P 值 < 0.05 认为差异有统计学意义。

结果和讨论

复红质量是抗酸菌涂片镜检质量保证的根本和基础要素, 却是最容易被忽略的部分。正如本研究所示, 不同实验室间碱性复红浓度存在差异 (表 1)。在中国, 当前碱性复红推荐的浓度是 0.8%。只有 2 个实验室 (F 和 Z) 的复红浓度变化在预期值的 10% 以内。3 个实验室 (A、C 和 D) 使用的复红低于所要求浓度的 70%。1 个实验室 (C) 使用 0.09% 的碱性复红, 只达到了预期浓度的 1% (0.09/0.8)。这种差别甚至可以用肉眼观察到。4 个实验室 (D, E, G 和 H) 使用的染色液大于预期的 120%。虽然我们的研究仅检测了碱性复红工作

液, 但反映了碱性复红制备整个流程的质量, 包括染色液制备、储存期、储存条件。

表 1 通过测定 547 nm 吸收检测不同实验室的碱性复红浓度

实验室	碱性复红浓度 %	占规定浓度的百分比 %
A ^a	0.52 \pm 0.03	66.0
B	0.65 \pm 0.04	81.6
C ^b	0.09 \pm 0.01	11.3
D	0.98 \pm 0.04	122.1
E	1.01 \pm 0.05	125.7
F	0.85 \pm 0.04	105.8
G	0.98 \pm 0.07	122.4
H	0.96 \pm 0.05	120.2
I ^b	0.46 \pm 0.02	58.0
Z	0.78 \pm 0.04	97.5

a) 碱性复红规定浓度是 0.8%; b) 含量小于规定浓度 70% 的样本

在各种规程中, 碱性复红浓度不尽相同, 最初的推荐浓度是 1%⁵, 但最新的世界卫生组织 (WHO) 和国际防痨与肺病联盟 (The Union) 出版物推荐的浓度为 0.3%⁶⁻⁷。在此研究中, 除了最差的实验室 (表 1 中的实验室 C) 外, 其他实验室可能不会因复红浓度不足 (0.46%~0.65%) 影响日常显微镜检查的结果。最近的现场研究显示, 复红浓度在 0.3%~1.0% 之间都对镜检结果没有明显影响⁸。可是研究人员也提到, 降低复红浓度可能会更容易出错。另一方面, 使用过高浓度的染色液会在染色过程中出现染色液沉渣, 从而影响染色质量。为了保证涂片显微镜检查的标准化, 定期使用分光光度计测量碱性复红应作纳入质量控制。早先的研究显示, 碱性复红的组份因品牌不同而不同, 这会导致吸收峰变化⁹。分光光度计扫描吸收峰可能会揭示有关复红组份的更多信息。可是, 如果为了在日常质量控制中进行粗略的复红浓度评估, 简单的单一波长的分光光度法已经足够, 而且更便于实地工作中一线工作人员的操作。

HPLC 是比较尖端的、强有力的手段, 可以分离化学结构近似的物质, 而且它已经应用于生物染色剂的分析^{3,4}。随着近年色谱技术的发展, HPLC 成为更有力更精确的方法。当使用质谱测定法分析色谱 8 个主要的峰时 (图 1), 可以通过质电比 (m/e) 确定前四个峰 (峰 1 到峰 4) 分别是副品红碱 (m/e=288)、蔷薇苯胺 (m/e=302)、品红 II (m/e=316) 以及新品红 (m/e=330)。这些 HPLC 峰的顺序与它们的分子结构、侧链分子增加的大小、以及复杂性相一致。其余 4 个峰 (峰 5~8) 是杂质。

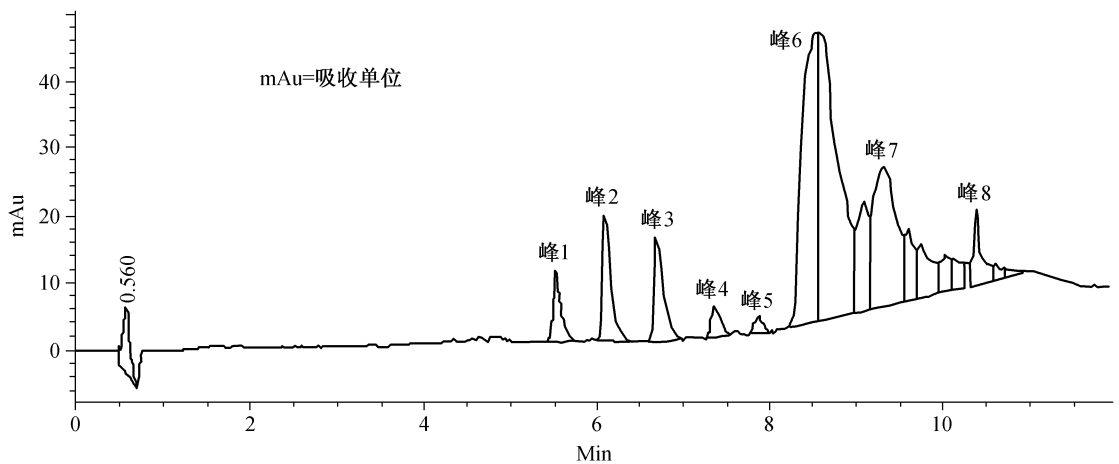


图1 标准碱性复红色谱图

表2 不同实验室的四种复红同系物的相对百分比 ($\bar{x} \pm s$)

实验室	副品红碱	蔷薇苯胺	品红 II	新品红	副品红碱+ 蔷薇苯胺	蔷薇苯胺 +新品红	新品红 ^a
A	9.1±0.5	27.6±2.6	40.0±2.6	23.3±4.2	36.7	50.9	0.52±0.03
B	21.3±1.6	37.7±3.4	31.7±2.4	9.3±0.6	59.0	47.0	0.65±0.04
C	9.0±1.0	35.5±5.1	41.2±6.9	14.3±1.3	44.5	49.8	0.09±0.01
D	13.1±3.5	42.2±6.0	39.6±5.6	5.1±0.7	55.3	47.3	0.98±0.04
E ^b	21.1±0.8	5.5±0.5	3.4±0.2	70.0±2.0	26.6	75.5	1.01±0.05
F	9.3±0.4	29.7±4.0	41.9±0.7	19.1±1.1	39.0	48.8	0.85±0.04
G	15.5±1.1	34.4±1.3	36.5±0.6	13.6±0.7	49.9	48.0	0.98±0.07
H	12.4±2.2	35.8±0.7	41.0±0.2	10.8±0.4	48.2	46.6	0.96±0.05
I	8.6±0.3	30.5±2.3	41.7±1.2	19.2±1.1	39.1	49.7	0.46±0.02
Z	19.3±0.5	37.4±0.7	33.9±0.1	9.3±0.6	56.7	46.7	0.78±0.04

a) 使用分光光度计在 547 nm 处测定碱性复红浓度

b) 与其他样本相比, 比例相反的样本

对不同的染色液样本进行 HPLC 分析时, 可以观察到每个复红同系物相应的比例的差异 (表 2)。一个染色液样本 (实验室 E) 甚至与其他样本有明显的相反的比例。排除这个极端的样本, 同系物百分比的均值范围 (相对标准差, RSD) 是: 副品红碱 8.6 (0.3, RSD = 3.5%) ~ 21.3 (1.6, RSD = 7.5%)、蔷薇苯胺 27.6 (2.6, RSD = 9.4%) ~ 42.2 (6.0, RSD = 14.2%)、品红 II 31.7 (2.4, RSD = 7.6%) ~ 41.9 (0.7, RSD = 1.7%)、新品红 5.1 (0.7, RSD = 13.7%) ~ 23.3 (4.2, RSD = 18.0%)。

尽管碱性复红的有 4 种同系物, 生物染色委员会 (Rochester, NY, USA) 提示仅有副品红碱和蔷薇苯胺可以用来计算染料含量⁴。按这一标准, 不同实验室使用的碱性复红染料含量变化很大。除

了实验室 E 以外, 副品红碱+蔷薇苯胺的百分比在 36.7~59.0 之间, 差异大约在 2 倍左右 (表 2)。然而在比较蔷薇苯胺+新品红的百分比时, 这个值在不同实验室之间却非常稳定 (均值 48.3, 标准差 [SD] 1.6, 范围 46.6~50.9)。

先前关于组织乙醛复红¹⁰和 DNA 富尔根染色¹¹的研究显示, 复红同系物组份的变化会影响染色。本研究发现染色液存在如此大的差异可能会使人们更关注染色效果。一项研究显示, 能使 AFB 稳定着色的最重要的同系物是蔷薇苯胺和新品红⁹。鉴于研究中蔷薇苯胺+新品红 (表 2) 的比例在各实验室间变化很小, 那么在实际工作中, 染色液的不同复红同系物相对百分比的差异不应看作是个严重的问题。但是, 不同同系物的确切作用和对 AFB 染色的影响仍不清楚, 值得进一步研究。

为了保证 AFB 涂片显微镜检查的质量, 应加强对日常使用的碱性复红浓度的质量控制。在常规染色液配制过程中, 分光光度法是易于实施的监测复红浓度的方法。HPLC 的方法适于在国家级结核病实验室建立, 用来测定复红同系物组份的质量标准。不同复红同系物对 AFB 染色的作用应进一步研究, 以阐明它们对实际工作的真正影响。

(姜广路 译 刘宇红 审)

(本文编辑: 李树萍)

Acknowledgements

The authors are grateful to the staff of the Hong Kong TB Reference Laboratory and the provincial level staff who assisted them during the supervisory visits. Part of this work was presented at the Tuberculosis Surveillance Research Unit Meeting, The Hague, Netherlands, 4–6 April 2007.

References

- 1 World Health Organization. Treatment of tuberculosis; guidelines for national programmes. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003. 313. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.
- 2 Aziz MA, Ba F, Becx-Bleumink M, et al. External quality assessment for AFB smear microscopy. Washington, DC, USA: Association of Public Health Laboratories, 2002.
- 3 Sehlinger TE, Nettletin GS. Separation of fuchsin homologs using high performance liquid chromatography. *Stain Technol* 1987; 62: 291–297.
- 4 Penney DP, Powers JM, Frank M, Willis C, Churukian C. Analysis and testing of biological stains—the biological stain commission procedures. *Biotech Histochem* 2002; 77: 237–275.
- 5 Bishop PJ, Neumann G. The history of the Ziehl-Neelsen stain. *Tubercle* 1970; 51: 196–206.
- 6 World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Part II: microscopy. 1st ed. WHO/TB/98.258. Geneva, Switzerland: WHO, 1998.
- 7 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Technical guide. Sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries. 5th ed. Paris, France: The Union, 2000.
- 8 Van Deun A, Salim AH, Aung KJM, et al. Performance of variations of carbol fuchsin staining of sputum smears for AFB under field conditions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1127–1133.
- 9 Harada K, Gidoh S, Tsutsumi S. Staining mycobacteria with carbolfuchsin; properties of solutions prepared with different samples of basic fuchsin. *Microsc Acta* 1976; 78: 21–27.
- 10 Mowry RW. Aldehyde fuchsin staining, direct or after oxidation: problems and remedies, with special reference to human pancreatic B cells, pituitaries, and elastic fibers. *Stain Technol* 1978; 53: 141–154.
- 11 Teichman JS, Krick T, Nettleton GS. Effects of different fuchsin analogs on the Feulgen reaction. *J Histochem Cytochem* 1980; 28: 1062–1066.

在艾滋病病毒感染者中开展异烟肼预防性治疗：公共卫生面临的挑战及与实施相关的问题

Isoniazid preventive therapy for people living with HIV: public health challenges and implementation issues

N. Ait-Khaled, E. Alarcon, K. Bissell, F. Boillot, J. A. Caminero, C-Y. Chiang, P. Clevenbergh, R. Dlodlo, D. A. Enarson, P. Enarson, O. Ferroussier, P. I. Fujiwara, A. D. Harries, E. Heldal, S. G. Hinderaker, S. J. Kim, C. Lienhardt, H. L. Rieder, I. D. Rusen, A. Trébuq, A. Van Deun, N. Wilson

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

摘要

异烟肼预防性治疗 (isoniazid preventive therapy, IPT) 是结核病防治规划 (NTP) 和艾滋病防治规划 (NAP) 联合行动的一项重要内容, 目的是降低艾滋病病毒 (HIV) 感染者的结核病负担。然而, 真正实施 IPT 的国家却很少。由于这一措施实施的失败, 近期提出了称作“3 个 I”的口号 (即实施感染控制 (Infection control), 预防结核病在卫生服务机构内传播; 在艾滋病病毒感染者和艾滋病病人中加强结核病患者的发现 Intensified TB case finding, 和 IPT)。在本文中, 我们首先回顾 IPT 的背景, 然后讨论在 HIV 感染者中开展 IPT 面临的主要挑战, 包括: 实施 IPT 的责任和义务, 发现结核分枝杆菌潜伏感染者, 排除活动性结核病患者, 预防异烟肼耐药, 以及治疗时间和

有效保护期。同时, 我们也对几个目前尚未解决的、还在研究中的问题给予高度重视。最后, 我们对现场如何推广 IPT 提出了可操作性的建议, 包括: 将 IPT 整合在艾滋病的一系列治疗关怀服务包中, 遵照哲学上“边做边学”的原理开展实施性研究, 制定入选 IPT 的流程图, 制定和实施抗病毒治疗前的关怀服务, 以及有关采购、供应、监控与评价等问题。我们支持 IPT 的实施, 但前提是在安全和有序组织管理的条件下。如果 IPT 的实施不够仔细、慎重, 则将导致无任何效果, 反而使得情况变得更糟, 甚至导致耐药结核病的产生, 这是一定要避免的。

关键词: 结核; 艾滋病病毒感染者和艾滋病病人; 异烟肼预防性治疗; 耐药

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染人体后, 破坏 CD4T 淋巴细胞, 导致机体免疫功能降低。这是最为认同的促使结核病发病的危险因素。HIV 感染不仅增加了潜伏结核分枝杆菌感染复燃的危险¹, 而且加快了结核分枝杆菌感染或再感染后发展成为活动性结核病的进程²。在 HIV 感染的早期, 就能够发现患活动性结核病的风险增加; 而在 HIV 感染 1 年末时, 活动性结核病发病的风险翻倍³。随着 HIV 感染者 CD4T 淋巴细胞计数的下降, 当低于 200 个/ μ L 时, 则患活动性结核病的风险进一步上升, 达到每年 15%~20%⁴⁻⁵。

在艾滋病高疫情地区, 艾滋病的流行是结核病疫情攀升的推动力。尽管 DOTS 策略得到了良好实施, 撒哈拉南部非洲的许多艾滋病高疫情国家的结核病登记报告率在过去 20 年间上升了 2~6 倍。这促使人们考虑 DOTS 策略以外还需要采取哪些行动⁶, 其中之一就是结核病预防性治疗。

基于几项安慰剂随机对照实验研究结果⁷⁻⁸, 1998 年世界卫生组织 (WHO) 和联合国艾滋病规划署 (UNAIDS) 联合发布了一项政策声明: 认同结核病预防性治疗对 HIV 感染者的效果, 并推荐将有针对性的 IPT 纳入艾滋病的关怀服务中⁹。

2004年世界卫生组织发布了结核病防治规划(NTP)与艾滋病防治规划(NAP)联合行动的暂行政策,旨在降低结核病与艾滋病的双重负担(表1)¹⁰。其中的一项重要政策建议是:在排除患有活动性结核病之后,艾滋病防治机构应向HIV感染者提供IPT。这一建议也包含在新的全球遏制结核病10年计划(2006—2015)¹¹和遏制结核病策略¹²中,被视为NTP与NAP联合行动的一项重要内容。

表1 推荐的NTP与NAP联合行动

建立合作机制
<ul style="list-style-type: none"> • 各级建立确保TB/HIV联合行动有效实施的协调机构 • 在结核病人中开展HIV监测 • 执行TB-HIV联合行动计划 • 开展监控与评价
降低HIV感染者的结核病负担
<ul style="list-style-type: none"> • 加强结核病发现力度 • 开展异烟肼预防性治疗 • 在卫生服务机构和人群聚集场所开展结核病感染控制
降低结核病人的艾滋病负担
<ul style="list-style-type: none"> • 提供HIV咨询检测 • 采取预防HIV感染的措施 • 开展复方新诺明预防性治疗 • 确保艾滋病的关怀和支持服务 • 开展抗病毒治疗

尽管有这些国际政策出台,但实施IPT的国家却非常少。全球遏制结核病计划中有关IPT的目标是:在2006年,向120万HIV感染者提供IPT,而实际只报告了3万HIV感染者接受预防性治疗¹³。而且,其中70%的HIV感染者是在波斯瓦纳,这是唯一1个试图扩展IPT的国家;然而,令人担忧的是在接受IPT的HIV感染者中,超过60%的感染者没有完成6个月的预防性治疗疗程¹³。向HIV感染者提供IPT这一策略在全球的失败,促使在2008年4月又提出了新口号,题目为“3个I”(即在卫生服务机构开展结核病感染控制(Infection control),预防结核病的院内传播;在艾滋病病毒感染者和艾滋病病人中加强结核病发现(Intensified TB case finding)和IPT¹⁴。

为何至今未能在HIV感染者中开展IPT呢?我们能否做些什么来改变现状?针对这些问题,本文分2部分进行论述。首先,我们讨论在HIV感染者中开展IPT所面临的主要挑战和焦点问题,包括:(1)由谁来负责IPT的实施;(2)如何识

别结核分枝杆菌潜伏感染者,即谁应该接受预防性治疗;(3)如何排除活动性结核病患者,因为对活动性结核病患者给予异烟肼单药治疗可能会产生耐药;(4)预防性治疗时间和有效保护期的长度。其次,我们对如何安全地推广使用IPT提出建议。

在HIV感染者中开展IPT面临的挑战

实施IPT的职责

自从世界卫生组织/联合国艾滋病规划署发布关于IPT的政策以来⁹,对于谁应承担实施IPT的职责一直不明确。国家结核病防治规划(NTP)一直负责抗结核药物(包括异烟肼)的采购和供应,因此这似乎应该是NTP的职责。然而,随着登记治疗的结核病患者人数日益增加,NTP感到他们确实没有能力承担这项额外的、细致的工作;国家艾滋病防治规划(NAP)在艾滋病流行的前20年主要致力于预防HIV的传播,根本没有经验或组织机构来为几千例HIV感染者提供6个月的预防结核病的治疗。

继2003年世界卫生组织提出“3乘5”之后¹⁵,随着资源有限国家开展并推广抗逆转录病毒治疗,NAP自然将目光和资源投入到这一救治HIV感染者生命的干预措施中,而却无暇顾及结核病的预防。2008年4月,在提出“3个I”的背景下¹⁴,世界卫生组织艾滋病防治司清楚地表明:在卫生服务系统中,向HIV感染者提供IPT是NAP的职责。但是,由于卫生系统实施IPT有限,缺少开展IPT的实践经验,例如在什么地方实施、如何实施。尽管早在1997年开展TB/HIV联合行动的几个试点项目中均包含了IPT的管理¹⁶,但截至目前,从现场获得的经验仍不足以指导各国开展IPT。

识别结核分枝杆菌潜伏感染者和判定需要给予IPT的对象

经结核分枝杆菌素皮试(TST)确认感染了结核分枝杆菌的HIV感染者接受IPT后,其患活动性结核病的风险可降低60%~70%,但对于TST阴性的HIV感染者则没有明显效果⁷⁻⁸。这一众所周知的重要事实却面临着一个棘手的难题:在工作繁忙的艾滋病诊所,为HIV感染者做皮试,然后再查验和判定TST结果,这对于医务人员和患者来说都是一个挑战。皮内注射结核分枝杆菌素后48~72h才有反应,这就要求患者在第1次求诊后的短时间内再次返回诊所。TST的结果和判读尤

为复杂,既往卡介苗接种或暴露于周围环境中的分枝杆菌可导致假阳性,而艾滋病造成的免疫抑制、营养不良和并发其他严重疾病又可能会导致假阴性¹⁷。此外,在许多资源有限国家还面临着结核分枝杆菌素缺乏或供应不足的情况,但这一困难能够克服。最近提出的以 ESAT-6 或 CFP-10 为抗原的 γ 干扰素释放实验 (IGRAs) 可能能够解决 TST 面临的部分问题¹⁷⁻¹⁸, 它的特异度明显高于 TST (尤其是针对卡介苗接种人群), 而且只需要患者就诊 1 次。但是, 与 TST 一样, IGRAs 也不能区分活动性结核病和结核分枝杆菌潜伏感染。尽管有报道显示这一方法的灵敏度较高, 但由于不同 CD4 水平下的效果可能不同¹⁹, 因此其在 HIV 感染者中的效果还需进一步研究。此外, 这一方法还存在高成本的问题, 且还需要专门的实验室设备和抽取静脉血的条件¹⁷⁻¹⁸。总之, 目前的证据和经验尚不足以支持将 IGRAs 作为常规检查手段应用于艾滋病高流行和结核分枝杆菌高感染地区。

正因为 TST 或 IGRAs 的现场应用面临诸多困难, 因此有争论认为: 应当向所有的 HIV 感染者提供 IPT 而不论其是否为结核分枝杆菌潜伏感染。南非开普敦儿童的结核分枝杆菌年感染率高达 4%²⁰, 据估计南非金矿工人的结核分枝杆菌潜伏感染率接近 90%²¹。在上述情况下支持向所有 HIV 感染者提供 IPT 的做法。然而, 这么高的感染率恐怕是个例外, 而不是撒哈拉南部非洲国家的普遍现象。例如, 坦桑尼亚和肯尼亚儿童的结核分枝杆菌年感染率大约在 1% 的水平²²⁻²³。尽管这些国家年轻人的结核分枝杆菌年感染率较高, 但绝大部分人仍然未感染结核分枝杆菌; 还有一些人早年感染了结核分枝杆菌, 但体内不再有活的结核分枝杆菌。那么, 将一个半数以上的人都不能从中受益的人群作为提供 IPT 的目标人群, 是否具有成本效益或符合伦理道德呢?

相对来说 IPT 并不昂贵, 而且如果它是一项完全安全的干预措施, 那么它在群体水平的益处将超过危险。但是, 异烟肼可能导致肝炎, 这可能是致命的。据估计, 出现异烟肼相关肝炎症状的比例为 1%~3%。已知的危险因素包括: 年龄增长、既往有肝病史、慢性丙型肝炎、同时服用肝毒性药物 (抗病毒治疗的非核苷类逆转录酶抑制剂, 奈韦拉平) 和长期饮酒¹⁷。异烟肼还可能导致周围神经炎 (尽管服用维生素 B6 能起到一定保护作用), 并且在同时服用司他夫定 (抗病毒治疗的核苷类逆转录酶抑制剂) 时恶化。向所有 HIV 感染者提供

IPT, 还是仅向 TST 或 IGRAs 检查结果为阳性的 HIV 感染者提供 IPT, 目前正处于进退两难的境地, 这可能是 IPT 实施毫无进展的原因之一。因此, 还需要探索更好的方法, 要考虑到具体的实际情况。

排除活动性结核和预防异烟肼耐药

在 HIV 感染早期, 大部分患者没有症状, 其活动性结核病的发病率低于 HIV 感染晚期的患者。尽管如此, HIV 感染者患活动性结核病的风险仍远远高于普通人群³⁻⁵。坦桑尼亚的一项研究发现: 在 CD4>200 的 HIV 感染者中, 有 5% 在同时合并结核病时没有症状, 且 X 线胸片正常, 有几例患者痰涂片为阴性, 是靠痰培养阳性确诊的²⁴。津巴布韦²⁵ 和南非²⁶ 也报道了高比例的无症状艾滋病合并结核病患者。这强调了一个事实: 即使对 HIV 感染早期人群, 结核病诊断相对容易, 但单靠 1 项检查可能也无法排除所有活动性结核病患者。

在 HIV 感染晚期, 结核病的诊断变得更加困难, 尤其是在资源贫乏国家的现有诊断水平下 (即仅靠痰涂片镜检和胸部 X 线摄片)。HIV 感染者的排菌量通常较低, 且随着 CD4 水平的降低而降低²⁷, 这导致了痰涂片镜检的灵敏度下降, 结果使得更多的患者被诊断为涂阴肺结核²⁸。在以培养确认的肺结核患者中, 一项研究²⁹ 显示 14% 的培养阳性患者 X 线胸片表现正常; 另一项研究³⁰ 则显示 23% 的培养阳性患者 X 线胸片表现正常或不符合结核病的表现。在许多资源有限的地区, X 线胸片的质量差, 又缺乏有经验的读片者, 结果导致结核病的诊断完全被忽视。对血行播散性结核病 (通常称为“艾滋病衰竭综合征”) 的诊断困难更大³¹。在非洲国家的医院里, 人满为患, 实验室工作量与日俱增, 检验人员进行痰涂片镜检的时间变得更短³², 或者在第 1 张痰涂片阴性后对后续的痰标本涂片镜检敷衍了事³³⁻³⁴, 这很容易导致有症状的活动性结核病患者在“结核病筛查网”中被漏掉, 且随后不经意地开始给予 IPT。而对已经接受 IPT 的 HIV 感染者在发展为活动性结核病后, 仍然继续给予 IPT 的现象也很常见。

由于疏忽, 对活动性结核病患者使用异烟肼单药治疗, 可能会导致对异烟肼产生耐药。问题严重吗? 20 年前 (艾滋病尚未流行) 开展的研究表明: 耐异烟肼的结核病患者与敏感的结核病患者使用标准短化方案的疗效相同, 只是前者的复发率有所升高³⁵。因此, 一些专家坚持认为异烟肼耐药不是重

点考虑的因素，但我们不赞成。在 HIV 感染的状况下，我们考虑的是耐多药结核病（MDR-TB，至少对异烟肼和利福平耐药）。最近的一些研究证实了这一担忧。这些研究表明：对所有抗结核药易感的患者，其治疗失败率为 0.9%；而对单药初始耐药的患者，其治疗失败率高达 8%³⁶。

耐异烟肼的患者在接受 2HRZ(E)/4HR 标准治疗方案时，2 个月强化期的治疗事实上只有 2~3 种有效药物；而其中的一种药物——吡嗪酰胺，据报道其在含有大量细菌的空洞非酸性环境中不起作用，结果可能会导致选择性耐药的产生。4 个月的继续期事实上只有利福平单药治疗。尽管国际和各个国家的指南中均提到，在有医务人员直接面试下服药（DOT）时，利福平和异烟肼（HR）可作为继续期用药，但我们的经验是——事实并非如此。利福平单药治疗 4 个月的依从性很差，这无疑会产生利福平选择性耐药菌株的危险因素。此外，HIV 感染者对利福平的吸收可能较差³⁷。在 HIV 感染者体内，能够产生单耐利福平的菌株，且逐渐演变为耐其他一线和二线抗结核药物³⁸。在缺少异烟肼作用的情况下，HIV 感染者很容易对利福平产生耐药，美国公共卫生服务的利福平实验研究已明确证实了这一点。该实验使用了异烟肼高、低 2 个差异很大的剂量，以确保实验的有效性³⁹。

本文前面提及的一篇最近发表的系统综述表明：初始耐单药（例如耐异烟肼）将导致初治患者的治疗失败率、复发率和获得性耐药率升高³⁶；而获得性耐多药则将导致复治患者的治疗失败率升高⁴⁰。这应当是不惜代价来防止发生的情况。关键问题在于：对可能患有活动性结核病的 HIV 感染者一定不要给予 IPT；对正在接受 IPT 的 HIV 感染者，如其出现活动性结核病的症状和体征，应立即停止 IPT。一项评估 IPT 对产生异烟肼耐药风险的系统综述表明，因 IPT 而产生异烟肼耐药的相对危险度为 1.45（95% 可信区间为 0.85~2.47）⁴¹。尽管这个结果在统计学上不具有显著性，但不能排除 IPT 增加了异烟肼耐药的风险。目前，从有关 IPT 的随机对照实验数据中尚不能得出“IPT 导致异烟肼耐药风险上升”的结论，但如果大规模扩展 IPT，则这是未来实施性研究的重点领域。

结核分枝杆菌潜伏感染的治疗时间和有效保护期限

世界卫生组织和联合国艾滋病规划署关于 IPT 的政策是：HIV 感染者每日服用异烟肼，采取自

我管理的方式，疗程为 6 个月⁹。国际防痨联盟在东欧开展的大规模实验研究是唯一比较了 IPT 不同疗程（3、6、12 个月）的实验研究，此研究对肺部纤维化病变者随访观察了 5 年⁴²。在服药依从性好且完成疗程的病人中，疗程为 12 个月的 IPT 可将活动性结核病的发病风险降低 93%，而疗程为 6 个月的 IPT 则降低 69% 的结核病发病风险。对 Bethel 地区预防性治疗实验研究数据进行 2 次分析，其结果表明：疗程至少 9 个月的 IPT，其保护效果可能最大，但当疗程超过 12 个月时，其保护效果并未增加⁴³。于是，疗程为 9 个月的 IPT 似乎是最佳选择，但主要的问题是疗程的完成率非常低。因此，推荐使用疗程较短的 6 个月方案来替代¹⁷。此外，对疗程更短的多药组合方案也进行了评估，例如疗程为 2 个月的利福平和吡嗪酰胺⁴⁴、疗程为 3 个月的利福平和异烟肼⁴⁵、疗程为 4 个月疗程的利福平⁴⁶，但由于较为严重的不良反应（尤其是利福平和吡嗪酰胺组合¹⁷），以及缺乏对照实验研究证据等多种原因，一般不推荐使用这些方案。

南非在 HIV 感染者中开展的 2 项随机对照实验研究比较了 6 个月疗程的 IPT 和 3 个月疗程的利福平+吡嗪酰胺+异烟肼多种组合方案的效果。结果表明：6 个月疗程 IPT 的保护时间不超过 2.5 年⁴⁷⁻⁴⁸。延长 IPT 的治疗时间可能会延长保护期。对这一问题的确切回答还要等待南非对照实验研究结果的公布。长期的保护效果也会受到社区中结核分枝杆菌传播率的负面影响，即对再次感染风险的影响。这些都是值得进一步研究的重要问题，特别是在结核病高流行地区。

现场推广 IPT 的可操作性建议

确保将 IPT 整合在艾滋病的一系列治疗关怀服务包中

如果将 IPT 作为一项孤立的干预措施，那么注定要失败。对尚未开始抗病毒治疗但接受其他艾滋病关怀服务的 HIV 感染者和正在接受抗病毒治疗的艾滋病病人有许多干预措施，例如复方新诺明预防性治疗（CPT）、营养支持或计划生育等。这些干预措施都是让病人受益，且持续地得到全面关怀。IPT 应当是这些干预措施中的一项。同时，IPT 也要与在 HIV 感染者中开展的预防结核病的其他关键活动（例如，对每次来医疗卫生机构接受关怀或治疗服务的病人进行结核病筛查）密切联系起来。

在不同类型的开展常规工作的机构进行试点

尽管有不计其数的 IPT 试点项目和现场评价, 我们仍然不知道实施这一干预措施的最好方法是什么。因此, 明智的做法是开展实施性研究, 即遵照“边学边做”的原则。我们建议在不同类型的开展常规工作的机构进行试点, 从而为国家推广 IPT 提供系统、全面的经验。但不建议在超出现有条件的情况下, 依赖额外的资金和人力资源开展试点工作。然而, 试点需要严格的监控, 最好由一个独立的外部机构来承担, 重点关注: 什么样的 HIV 感染者接受了 IPT, 其 6 个月疗程的依从性, 异烟肼的存放, 对医务人员的培训和督导, 登记报告, 病人的信息, 社区知晓的建立等。再次强调, 这应当是让病人受益的一系列干预措施的一部分, 而不是孤立的 IPT 项目。

制定 IPT 入选标准的简单流程图

HIV 检测通常由专门的检测场所 (需方主动地来要求咨询和检测) 或卫生服务机构 (供方主动为高危人群提供咨询和检测) 提供。这 2 种类型的检测点都需要将 HIV 感染者转诊到某个中心进行抗病毒治疗⁵⁰⁻⁵¹ 和 IPT 的需求评估。

病人出现体质量下降、发热、咳嗽、胸痛、气短和咯血等症状提示可能患有活动性结核病, 即使症状不典型也可能是结核病。对于这类病人, 必须进行结核病的检查, 例如痰涂片检查、胸部 X 线摄片、痰结核分枝杆菌培养 (在有条件的地方), 以及其他肺外结核的相应检查 (图 1)。如果检查后诊断为结核病, 则开始抗结核治疗, 不能给予 IPT; 如果检查的结果是不确定, 那么在晚些时候再进行检查, 同样还不能给予 IPT; 如果检查结果显示正常, 但还是有那些症状, 最好还是不予 IPT, 直到症状消失, 再仔细评估是否开展 IPT。

一般来说, 绝大多数符合抗病毒治疗条件的病人不适合一开始就给予 IPT, 因为工作繁忙的诊所很难在处于这个阶段的艾滋病病人中准确地排除结核病患者。但是, 一旦接受抗病毒治疗的病人进入稳定期且症状消失时, 则可以评估 IPT 是否安全和必要, 并做出决定。南非的研究表明: 首先, 接受抗病毒治疗的艾滋病病人比未接受抗病毒治疗的 HIV 感染者的结核病发病风险明显降低⁵; 其次, 病人接受有效抗病毒治疗的时间越长, 结核病的年发病风险就越低⁵²。然而, 接受抗病毒治疗的病人仍然存在结核病的发病风险, 而且高于 HIV 阴性人群⁵³⁻⁵⁴。这种现象的原因尚不明确, 可能与下述

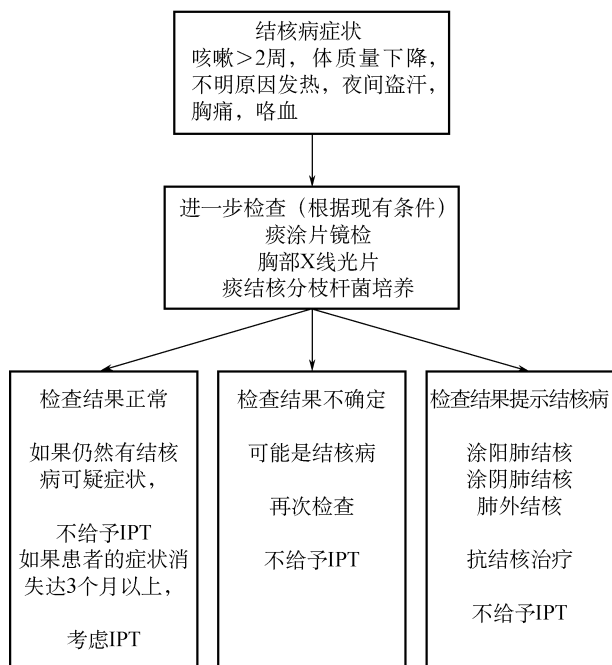


图 1 在有结核病可疑症状的 HIV 感染者中开展 IPT 的流程图

因素有关: 抗病毒治疗后机体对结核分枝杆菌的免疫反应未完全恢复, 病人对抗病毒治疗的依从性差, 或者由于病人频繁去医疗机构领取抗病毒药物而处于院内结核分枝杆菌传播的高风险之中。来自巴西的数据表明: 抗病毒治疗和 IPT 具有协同作用, 能够显著降低结核病的发病风险⁵⁵。因此, 在病人抗病毒治疗进入稳定期后, 值得考虑给予 IPT。由于需要对抗病毒治疗的病人进行定期随访, 因此, 即使是工作繁忙的诊所, 也能够使得 6 个月疗程的 IPT 很好地实施。

对无结核病可疑症状的 HIV 感染者可以考虑给予 IPT。一些符合抗病毒治疗条件的 HIV 感染者没有结核病可疑症状, 根据其 CD4 淋巴细胞计数水平开始了抗病毒治疗。对这些病人和那些无结核病可疑症状又不符合抗病毒治疗条件的 HIV 感染者, 是否在给予 IPT 之前还需要做进一步的结核病检查 (痰涂片和/或 X 线胸片检查) 以排除亚临床结核病目前尚不清楚, 需要对这个问题开展专项研究。一些研究表明, 用 X 线胸片对 HIV 感染者进行筛查, 之后对 X 线胸片异常者再做进一步检查是非常有用且重要的⁵⁶⁻⁵⁷, 但也有研究提出相反的结论, 认为用 X 线胸片对 HIV 感染者进行筛查没有必要⁵⁸。目前, 在无结核病可疑症状且未接受抗病毒治疗的 HIV 感染者中开展 IPT 的形势不乐观, 因为通常缺乏支持或关怀的组织机构来提供

姓名：_____

抗病毒治疗前登记号：_____

年份：_____

月	日	体质量 (kg)	健康状况 (好/不好)	如果不好, 请说明	每半年查 1 次 CD4	继续给予 CPT	结核病筛查 (是/否)	结核病诊断和治疗 (是/否)	IPT (是/否) [如果是, 记录每月剂量]	IPT (是否计数了瓶中的药片数)	IPT (完成 IPTV 疗程的日期)	转诊接受 ART (注明日期)

CPT=复方新诺明预防性治疗, IPT=异烟肼预防性治疗, ART=抗病毒治疗

图 2 抗病毒治疗前的医疗服务机构门诊使用的治疗关怀卡示例

包括 IPT 在内的关怀和随访服务。这种现状必须改变, 应提倡“抗病毒治疗前关怀服务”的概念。

提供抗病毒治疗前的关怀与治疗服务

各类提供艾滋病检测和关怀的机构应在现有人员和设施的情况下, 提供适当的抗病毒治疗前关怀服务, 即应向处于世界卫生组织临床分期为 1 期和 2 期的 HIV 感染者提供一系列的关怀与支持服务, 包括: 临床状况的定期检查, CD4 淋巴细胞计数, 以及向符合指征的人提供 CPT、营养支持⁵⁹、计划生育, 可能的话提供浸泡过杀虫剂的蚊帐以预防疟疾⁶⁰, 定期筛查结核病和提供 IPT。对有结核病可疑症状者进行仔细检查, 如不能确定其是否患有结核病, 则暂不给予 IPT。

在卫生系统内, 对如何最好地建立和管理抗病毒治疗前关怀服务, 目前尚不清楚, 需要开展实施性研究。理想的情况是: 所有 HIV 感染者均应接受抗病毒治疗评估, 向不符合抗病毒治疗条件的 HIV 感染者提供抗病毒治疗前关怀服务。包括定期临床评估和 CD4 检查在内的一个干预服务包将是非常有用的, 能够避免许多病人抗病毒治疗延误的问题。

以最简易可行的方式采购、分发和管理 IPT

应尽可能简化 IPT 的管理。借鉴马拉维生产的特制瓶装抗病毒药物 61 和复方新诺明的经验, 可以生产 30 片装的小瓶或板式异烟肼 (300 mg)。依据门诊随访的频率, 每次可以开 1~2 个月的药

量。尽管小瓶装或板式异烟肼的采购和分发价格比 1 000 片听装的略高, 但能够显著简化工作人员的工作。艾防机构需要与结防机构密切配合来制定和调整已运转多年的供应管理系统, 以确保抗结核药品的持续和充足供应。

对抗病毒治疗和抗病毒治疗前服务包的实施

在抗病毒治疗前的门诊, 应对 IPT 的监控与评价整合到抗病毒治疗前治疗监控卡和治疗登记本中。必须制定这套程序, 并在现场试点。经过 1~2 年的使用, 获得经验, 从而形成一个简单易用的卡片和建立登记报告系统。图 2 是这种治疗卡的 1 个示例。由此而生成简单的季报表, 指示进入抗病毒治疗前门诊的 HIV 感染者数量、接受结核病检查和治疗的人数、开始接受 IPT 的人数, 以及上年同一季度开始 IPT 的病人中完成 IPT 的人数。抗病毒治疗前门诊需要制定详细的实施方案来规定如何实施这样的登记与监控。同样, 抗病毒治疗门诊也应修改现行的治疗和监控卡, 从而能够指示每月接受结核病筛查的人数、诊断和治疗活动性结核病的人数, 以及接受 IPT 的人数。

结 论

随机对照实验研究已经证明了对感染结核分枝杆菌的 HIV 感染者给予 IPT 的效果^{7,8}。如果艾滋病防治机构与结核病防治机构合作, 共同实施这项工作, 将显著降低艾滋病高疫情地区的结核病负担。

然而, 本文讨论的一些尚未解决的、需要研究的问题, 以及大规模实施 IPT 面临的挑战已经阻碍了、而且仍将阻碍 IPT 的实施。因此, 急需判断结核分枝杆菌潜伏感染和排除活动性结核病的更好、更简单易行的方法。IPT 的实施需要有相应的组织机构来负责, 正如前面所讨论的, 最好是由抗病毒治疗前的门诊和抗病毒治疗门诊来负责。大多数非洲国家的结核病防治规划规定了对与涂阳肺结核患者密切接触的儿童进行结核病筛查, 对小于 6 岁且排除活动性结核病的儿童给予 IPT。但由于基层缺少组织机构和资源不足, 故很少付诸实施^{62,63}。我们需要从当前的失败中汲取经验。

不够仔细、慎重地实施 IPT 显然收不到任何效果, 而且会使情况变得更加糟糕, 且导致耐药结核病 (特别是耐多药结核病) 的产生。为了避免这一情况, 重要的是一定要向未患活动性结核病的 HIV 感染者提供 IPT, 并在治疗过程中密切监视其有无结核病的症状和体征。我们相信最好从一开始就保持谨慎的态度。我们在本文中阐述的步骤将在抗病毒治疗前的门诊和抗病毒治疗关怀门诊获得更多的有关 IPT 管理的证据、经验和信心, 从而为进一步扩展这一重要的干预措施铺平道路。

(赖钰基 译 王雪静 审校)

(本文编辑: 李树萍)

References

- 1 Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320: 545-550.
- 2 Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326: 231-235.
- 3 Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005; 191:150-158.
- 4 Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA). *JAMA* 1995; 274: 143-148.
- 5 Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 2059-2064.
- 6 De Cock KM, Chaisson RE. Will DOTS do it? A reappraisal of tuberculosis control in countries with high rates of HIV infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 457-465.
- 7 Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 1998; 317:625-629.
- 8 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tubercu-

- 9 WHO and UNAIDS. Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. WHO/TB/98.255. UNAIDS/98.34. Geneva, Switzerland; WHO, 1998.
- 10 World Health Organization. Interim policy on collaborative TB/HIV activities. WHO/HTM/TB/2004.330. WHO/HTM/HIV/2004.1. Geneva, Switzerland; WHO, 2004.
- 11 World Health Organization Stop TB Partnership. The global plan to stop TB 2006-2015. Geneva, Switzerland; WHO, 2006.
- 12 World Health Organization and Stop TB Partnership. The Stop TB strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB related Millennium Development Goals. WHO/HTM/TB/2006.368. Geneva, Switzerland; WHO, 2006.
- 13 World Health Organization. Global tuberculosis control 2008: surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva, Switzerland; WHO, 2008.
- 14 TB-HIV May 2008 bimonthly newsletter. WHO HIV and TB departments issue joint call for TB to be seen as intrinsic part of HIV care. Geneva, Switzerland; WHO, 2008. http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/May08%20FINAL.pdf Accessed September 2008.
- 15 World Health Organization. Treating 3 million by 2005: making it happen: the WHO strategy. Geneva, Switzerland; WHO/UNAIDS, 2003.
- 16 World Health Organization. Report of a 'lessons learnt' workshop on the six PROTEST pilot projects in Malawi, South Africa and Zambia. WHO/HTM/TB/2004.336. Geneva, Switzerland; WHO, 2004.
- 17 Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1352-1364.
- 18 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-184.
- 19 Karam F, Mbow F, Fletcher H, et al. Sensitivity of IFN-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression. *PLoS ONE* 2008; 3 (1): e1441.
- 20 Middelkoop K, Bekker LG, Myer L, Dawson R, Wood R. Rates of tuberculosis transmission to children and adolescents in a community with a high prevalence of HIV infection among adults. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 349-355.
- 21 Hanifa Y, Grant AD, Lewis J, Corbett EL, Fielding K, Churchyard G. Prevalence of latent tuberculosis infection among gold miners in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 39-46.
- 22 Bosman MCJ, 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.
- 23 Egwaga SM, Cobelens FG, Muwinge H, Verhage C, Kalisvaart N, Borgdorff MW. The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS* 2006; 20: 915-921.
- 24 Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1500-1507.
- 25 Corbett EL, Bandason T, Cheung YB, et al. Epidemiology of tuberculosis in a high HIV prevalence population provided with enhanced diagnosis of symptomatic disease. *PLoS MED* 2007; e22.
- 26 Wood R, Middelkoop K, Myer L, et al. Undiagnosed

- tuberculosis in a community with high HIV prevalence; implications for tuberculosis control. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 87–93.
- 27 Mugusi F, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch RJ, Fawzi WW. HIV co-infection, CD4 cell counts and clinical correlates of bacillary density in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 663–669.
 - 28 Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 97–107.
 - 29 Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193: 115–119.
 - 30 Hargreaves NJ, Kadzakumanja O, Phiri S, et al. What causes smear-negative pulmonary tuberculosis in Malawi, an area of high HIV seroprevalence? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 113–122.
 - 31 Lucas SB, De Cock KM, Hounnou A, et al. Contribution of tuberculosis to slim disease in Africa. *BMJ* 1994; 308: 1531–1533.
 - 32 Cambanis A, Ramsay A, Wirkom V, Tata E, Cuevas LE. Investing time in microscopy: an opportunity to optimize smear-based case detection of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 40–45.
 - 33 Katamba A, Laticevschi D, Rieder HL. Efficiency of a third serial smear examination in the diagnosis of tuberculosis in Moldova and Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 659–664.
 - 34 Mabaera B, Naranbat N, Dhliwayo P, Rieder HL. Efficiency of serial smear examinations in excluding sputum smear-positive tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1030–1035.
 - 35 Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423–430.
 - 36 Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes; systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 123–134.
 - 37 Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 1993; 329: 1122–1123.
 - 38 Bifani P, Mathema B, Kurepina N, et al. The evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: from a monorifampicin-resistant cluster into increasingly multidrug-resistant variants in an HIV-seropositive patient. *J Infect Dis* 2008; 198: 90–94.
 - 39 Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifampicin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999; 353: 1843–1847.
 - 40 Mak A, Thomas A, del Granado M, Zaleskis R, Mouzafarova N, Menzies D. Influence of multidrug resistance on tuberculosis treatment outcomes with standardised regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 306–312.
 - 41 Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 744–751.
 - 42 International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555–564.
 - 43 Comstock GW. How much isoniazid is needed for the prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 847–850.
 - 44 Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampicin and pyrazinamide vs. isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV infected persons; an international randomised trial. *JAMA* 2000; 283: 1445–1450.
 - 45 Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampicin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 670–676.
 - 46 Reichman LB, Lardizabala A, Hayden CH. Considering the role of four months of rifampicin in the treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 832–835.
 - 47 Johnson JL, Okwera A, Hom DL, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS* 2001; 15: 2137–2147.
 - 48 Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS* 2001; 15: 215–222.
 - 49 WHO and UNAIDS. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. Geneva, Switzerland; WHO/UNAIDS, 2007.
 - 50 World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings, towards universal access; recommendations for a public health approach (2006 revision). Geneva, Switzerland; WHO, 2006.
 - 51 World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings, towards universal access; recommendations for a public health approach (2006 revision). Geneva, Switzerland; WHO, 2006.
 - 52 Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 2005; 19: 2109–2116.
 - 53 Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 2006; 20: 1605–1612.
 - 54 Moore D, Liechty C, Ekwaru P, et al. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *AIDS* 2007; 21: 713–719.
 - 55 Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2007; 21: 1441–1448.
 - 56 Hawken M, Ng'ang'a L, Meme H, Chakaya J, Porter J. Is cough alone adequate to screen HIV-positive persons for tuberculosis preventive therapy in developing countries? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 540–541.
 - 57 Den Boon S, White NW, van Lill SWP, et al. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 876–882.
 - 58 Mosimaneotsile B, Talbot EA, Moeti TL, et al. Value of chest radiography in a tuberculosis prevention programme for HIV infected people, Botswana. *Lancet* 2003; 362: 1551–1552.
 - 59 World Health Organization. Guidelines on cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults. Recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland; WHO, 2006. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctx/en/index.html> Accessed December 2008.
 - 60 Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, et al. Effect of cotrimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bed nets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1256–1261.
 - 61 Libamba E, Makombe S, Harries AD, et al. Scaling up antiretroviral therapy in Africa: learning from tuberculo-

- sis control programmes-the case of Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9: 1062—1071.
- 62 Claessens NJM, Gausi FF, Meijnen S, et al. Screening childhood contacts of patients with smear-positive pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 362—364.
- 63 Zachariah R, Spielmann M-P, Harries AD, et al. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1033—1039.

在肺结核病人治疗中加用莫西沙星与缩短痰培养阴转的时间相关

Adding moxifloxacin is associated with a shorter time to culture conversion in pulmonary tuberculosis

J-Y. Wang,* J-T. Wang,* T-H. Tsai,* C-L. Hsu,* C-J. Yu,* P-R. Hsueh,[†] L-N. Lee,*[†] P-C. Yang*

Departments of * Internal Medicine and [†] Laboratory Medicine, National Taiwan University College of Medicine and Hospital, Taipei

摘要

目的: 探讨标准抗结核治疗方案加用莫西沙星是否能缩短肺结核病人痰培养阴转的时间。

方法: 成年肺结核病人根据他们的选择被分成 2 个治疗组: 标准方案 (HRZE 组) 和标准方案在治疗的最初 2 个月加莫西沙星 400 mg 1 次/d (莫西沙星组)。在治疗开始的前 8 周, 每周收集痰标本 3 次。通过计算倾向评分来估计进入莫西沙星组的条件概率。影响培养阴转时间的因素通过倾向评分分层采用 Cox 比例风险回归分析进行研究。

结果: 62 例病人入选莫西沙星组, 88 例入选 HRZE 组, 分别有 51 例和 72 例完成此项研究。2

组分别有 6 例 (12%) 和 12 例 (16%; $P=0.47$) 在痰培养阴转前因不良反应更改治疗方案。莫西沙星组痰培养阴转时间缩短 (HR 2.1, 95% 可信区间 1.4~3.2)。治疗 6 周后的痰培养阴转率为 82% 和 61% ($P=0.011$, $<0.05/4$, 采用改良 Bonferroni 方法计算)。

结论: 标准抗结核方案在最初的 2 个月加用莫西沙星与缩短痰培养阴转时间、提高治疗 6 周的痰培养阴转率及降低肺结核的传播相关。

关键词: 莫西沙星; 肺结核; 痰培养阴转时间; 台湾; 前瞻性临床研究

即使在有效的化学治疗下, 仍然有超过 10% 的痰涂片阳性的肺结核病人在开始治疗 2 月后痰菌仍阳性¹⁻⁶, 需要完成 6 月的治疗, 这是有效控制结核病的障碍。新一代的氟喹诺酮类药物, 在体外实验和动物模型中有有效的抗结核分枝杆菌的活性⁷⁻¹⁰, 如左氧氟沙星 (LVX)、加替沙星 (GAT) 和莫西沙星 (MXF)。一项在小鼠模型中应用不同抗结核方案的研究结果显示, 包括莫西沙星的方案能够缩短杀灭感染小鼠肺内结核分枝杆菌的时间¹¹。对于痰涂片阳性的肺结核病人, 莫西沙星、加替沙星或高剂量左氧氟沙星已经被证明有很好的早期杀菌活性 (EBA), 延迟的早期杀菌活性与异烟肼 (INH, H) 相当。

随后应用莫西沙星代替乙胺丁醇 (EMB, E)

或异烟肼治疗痰涂片阳性肺结核病人的临床研究结果是多样的¹³⁻¹⁶。只有 1 项研究的结果提示可以明显提高 2 个月末的痰培养阴转率¹⁵。虽然 2 个月末的痰培养阴转率已被证明与复发率有良好的相关性, 且被作为抗结核方案有效性的指标^{3-4,17}, 但单独应用这个指标作为有效性终点, 可能并不能全面的反映包含氟喹诺酮类药物的抗结核方案的有效率。

标准化疗方案加莫西沙星是否能缩短痰培养阴转的时间以及提高 2 个月末的痰培养阴转率, 为解决这一问题, 我们进行了一项前瞻性研究, 痰涂片阳性的肺结核病人每周收集 3 次痰标本, 进行结核分枝杆菌抗酸染色和培养。

资料和方法

病人的选择和纳入

这项前瞻性研究是在台湾北部 1 家有 2 000 张床位的教学医院进行的, 且经过医院的机构审查委员会批准。我们前瞻性的在结核分枝杆菌实验室数据库中筛选年龄大于 18 岁病人, 这些病人的痰抗酸染色涂片阳性或痰培养结核分枝杆菌阳性。有下列情况的病人不得入选: 最初的痰结核分枝杆菌培养阴性; 菌株显示对利福平 (RMP, R) 或氧氟沙星 (Ofx) 耐药; 在过去 6 个月内接受氟喹诺酮类药物治疗超过 7 d 或接受过抗结核治疗; 妊娠和哺乳期妇女; Child C 级肝硬化; 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 抗体阳性; 心电图有 QT 间期延长。对于每 1 个合格的病例, 由作者或 3 个研究护士中的 1 人向病人或其家人介绍详细的研究资料。

痰标本在室温下经氢氧化钠-枸橼酸-N-乙酰-L-半胱氨酸处理 15 min。离心后沉淀物加入 1 ml 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4), 处理后的标本经金胺-罗丹明荧光染色, 并应用标准程序检测抗酸杆菌 (AFB)。荧光染色涂片阳性经 Kinyoun 方法确认。接种 0.5 ml 经过处理的标本到含有抗菌素的 Middlebrook 7H11 选择性培养基 (Remel 公司, Lexington, 堪萨斯州, 美国) 和荧光 BACTEC 系统 (BACTEC 分枝杆菌生长指示试管 960 系统, BD 诊断仪器系统, Sparks, 医学博士, 美国) 进行培养。2 种培养基中任何一个有细菌生长都被认定为培养阳性。分枝杆菌的菌种鉴定使用生化测定法。对于 INH (0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、RMP (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、EMB (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 和 Ofx (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 的敏感性使用琼脂稀释法在 Middlebrook 7H10 琼脂上 (BBL 微生物系统, BD) 进行检测¹⁹。细菌在含有被检测药物的培养板上与没有药物的培养板相比, 菌落生长大于 1% 被认为耐药。

研究方案

签署知情同意后, 根据病人的选择分成 2 个治疗组。在治疗的最初 2 个月, 他们接受标准抗结核方案 (HERZ 组; Z, PZA = 吡嗪酰胺) 或标准抗结核方案加莫西沙星 400 mg (MXF 组) 1 次/d。标准抗结核方案包括 INH 5 mg/kg (最大剂量 300 mg/d)、RFP 10 mg/kg (最大剂量 600 mg/d)、EMB 15 mg/kg 和 PZA 20~25 mg/kg。每次服药均在直接观察下。完成最初的 2 个月治疗后, 所有病人根据国际指南完成抗结核治疗。

所有病人均行血象、血糖水平、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、胆红素、白蛋白、肌酐、乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎病毒抗体 (抗-HCV)、HIV 抗体 (抗-HIV) 和心电图的基线检查。在最初的 8 周, 每周收集痰标本 3 次, 随后的 8 周至少每 2 周收集 1 次痰标本。在开始治疗后的第 2、4、8 和 16 周再次进行血象、肝肾功能的检查。

数据分析

研究的主要终点指标是比较 2 个治疗组之间痰培养阴转的时间。入选 50 例新病人即进行中期分析, 比较 2 组之间痰培养阴转的时间和不良反应。不良反应包括肝功异常、高尿酸血症 (血清尿酸水平大于 13 mg/dl)、痛风性关节炎、肾功能减退 (血清肌酐水平升高大于等于 0.5 mg/dl)、胃肠不适、视力模糊、皮疹、血小板减少症 ($< 120 \times 10^3/\mu\text{l}$)、头晕、心悸或心律不齐。痰培养阴转被定义为至少 2 次痰标本培养阴性, 且之后不再出现痰培养阳性。从抗结核治疗开始到第 1 次阴性培养的痰标本收集日期来计算痰培养阴转的时间。

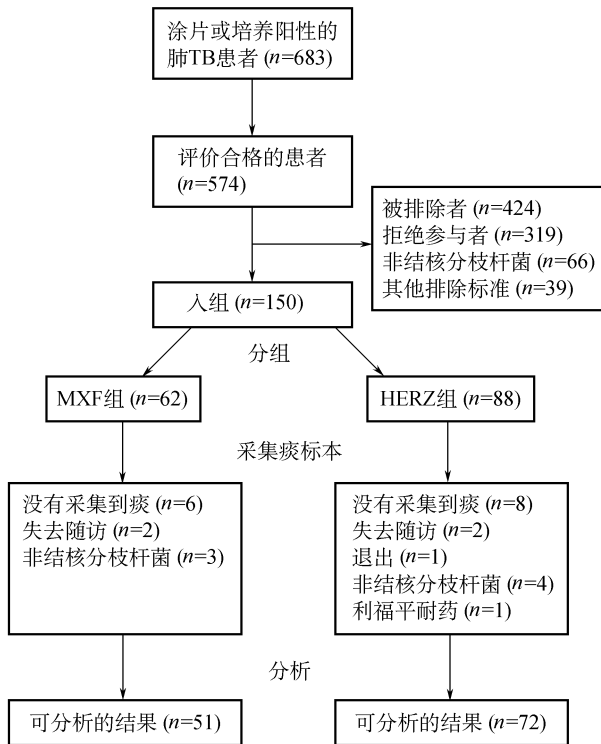
2 组的临床特点应用连续变量 *t* 检验, Pearson's 卡方检验及 Fisher's 绝对变量精确检验。对多因素比较的调整应用改良的 Bonferroni 方法。应用 Kaplan-Meier 方法计量 (估计) 2 组痰培养阴转的时间曲线并用对数秩合检验进行比较。

采用多变量 logistic 回归模型进行倾向评分, 以估计在一系列临床变量的情况下进入 MXF 组的条件概率。在倾向评分分层的基础上, 采用 Cox 比例风险回归分析来确定与培养阴转时间相关的独立因素。这种模型的拟合优度采用 χ^2 的拟合优度检验、似然比统计值及校正的 R^2 。如果存在多重共线性的情况, 采用方差膨胀因子诊断。

结 果

从 2007 年 3 月至 2008 年 12 月, 683 例病人被确认痰抗酸杆菌阳性或结核分枝杆菌培养阳性。62 例病人入选 MXF 组, 88 例进入 HERZ 组 (图 1)。MXF 组 51 例完成试验, HRZE 组 72 例完成试验 (图 1)。所有入选的肺结核病人的结核分枝杆菌菌株均对氧氟沙星敏感。

2 组临床特点 (表 1) 和基线实验室检查结果 (表 2) 相似。2 组的痰培养阴转时间明显不同, 中位时间分别为 MXF 组 27 d、HERZ 组 32 d ($P = 0.015$ log-rank 检验; 图 2)。这种差异在 X 线胸片有空洞的病人中更大 (中位时间分别为 30 d 和



TB=结核病; MXF=莫西沙星; H=异烟肼;
E=乙胺丁醇; R=利福平; Z=吡嗪酰胺

图1 研究对象的入组和安排

51 d, $P = 0.002$ log-rank 检验)。治疗 6 周后, MXF 组实现痰培养阴转的比例明显高于 HERZ 组 (分别为 82% 和 61%, $P = 0.011$ 小于 0.05/4 应用改良 Bonferroni 方法计算), 但在 2 周 (分别为 33% 和 22%, $P = 0.17$)、4 周 (分别为 55% 和 46%, $P = 0.32$) 或 8 周 (分别为 92% 和 83%, $P = 0.002$) 时差异无统计学意义。在治疗最初的 2 月内死亡的 7 例病人中, 死亡前痰培养均阴转。死亡病例与 MXF 和 HERZ 均不相关。在 8 周内 2 组的不良反应发生率相似 (表 3)。MXF 组 51 例病人有 6 例在痰培养阴转前因腹泻 ($n = 2$)、肝毒性 ($n = 2$)、胃肠不适 ($n = 1$)、头晕 ($n = 1$) 而没有继续服用莫西沙星和/或其他抗结核药物。各有 1 例因头晕及腹泻病人停用 MXF, 未再应用。HERZ 组中的 12 例病人在痰培养阴转之前没有继续服用抗结核药, 原因分别为肝毒性 ($n = 4$)、胃肠不适 ($n = 3$)、皮疹 ($n = 3$)、视力模糊 ($n = 1$) 和痛性关节炎 ($n = 1$)。

在倾向评分分析中, 进入 MXF 组与高血清白蛋白水平 (OR [比值比] 1.2, $P = 0.001$)、空洞 (OR 0.8, $P = 0.058$)、粟粒状病灶 (OR 1.4, $P =$

表1 研究对象的临床特征

特征	MXF 组 ($n = 51$) n (%)	HERZ 组 ($n = 72$) n (%)	差异或 OR (95% CI)	P 值
年龄, 年, 平均值 \pm SD	58.8 \pm 18.1	60.9 \pm 18.6	-2.0 (-8.7~4.7)	0.55 ^a
男性	35 (69)	47 (64)	1.2 (0.6~2.7)	0.59 ^b
肺结核病史	6 (12)	6 (8)	1.5 (0.5~4.8)	0.55 ^c
近期吸烟者	9 (18)	7 (10)	2.0 (0.7~5.8)	0.20 ^b
目前的症状				
咳嗽	38 (75)	45 (63)	1.8 (0.8~3.9)	0.16 ^b
呼吸困难	7 (14)	20 (28)	0.4 (0.2~1.1)	0.06 ^b
咯血	9 (18)	9 (13)	1.5 (0.6~4.1)	0.43 ^b
发热	19 (37)	27 (38)	1.0 (0.5~2.1)	0.98 ^b
体质量下降	5 (10)	13 (18)	0.5 (0.2~1.5)	0.20 ^b
食欲减退	6 (12)	14 (19)	0.6 (0.2~1.6)	0.26 ^b
合并的疾病				
糖尿病	9 (18)	12 (17)		
恶性肿瘤	11 (22)	14 (19)		
接受血液透析	0	3 (4)		
自身免疫疾病	2 (4)	3 (4)		
外周血干细胞移植	0	1 (1)		
乙肝病毒携带者	7 (14)	3 (4)	3.7 (0.9~14.9)	0.09 ^c
丙肝病毒携带者	5 (10)	4 (6)	1.9 (0.5~7.3)	0.49 ^c

a) t 检验

b) Pearson's χ^2 检验

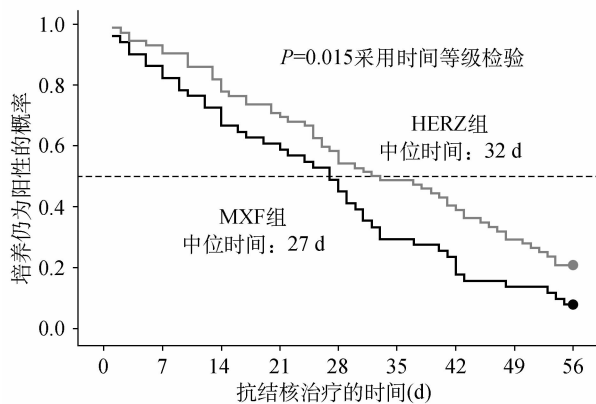
c) Fisher's 精确检验

表 2 基线实验室结果、放射学特征及治疗更改

特 征	MXF 组 (n=51) n (%)	HERZ 组 (n=72) n (%)	OR (95%CI)	P ^a
痰抗酸杆菌涂片阳性	41 (80)	57 (79)	1.1 (0.4~2.6)	0.87
结核分枝杆菌独立株对任何一线药物的耐药性	8 (16)	7 (10)	1.7 (0.6~5.1)	0.32
耐 H 和 E	0	1		
耐 H	7	5		
耐 E	1	1		
血红蛋白<11 g/dl	16 (31)	31 (43)	0.6 (0.3~1.3)	0.19
白蛋白<3.5 g/dl	13 (26)	29 (40)	0.5 (0.2~1.1)	0.09
总胆红素≥1.5 mg/dl	8 (16)	6 (8)	2.1 (0.7~6.3)	0.21
丙氨酸转氨酶>40 U/l	6 (12)	14 (19)	0.6 (0.2~1.6)	0.26
肌酐≥1.5 mg/dl	5 (10)	13 (18)	0.5 (0.2~1.5)	0.20
双侧肺受损	25 (49)	41 (57)	0.7 (0.4~1.5)	0.39
空洞 (X 线胸片)	25 (49)	25 (35)	1.8 (0.9~3.8)	0.11
示粟粒状病灶 (X 线胸片)	7 (14)	7 (10)	1.5 (0.5~4.5)	0.49
更改抗结核药方案	22 (43)	29 (40)	1.1 (0.5~2.3)	0.75
在培养阴转前更改方案	6 (12)	12 (17)	0.7 (0.2~1.9)	0.45

a) Pearson's χ^2 检验

0.053) 及胆红素 > 1.2 mg/dl (OR1.2, $P = 0.077$) 呈正相关性, 与体质量减轻呈负相关性 (OR-0.9, $P=0.097$)。MXF 组平均倾向评分值为 0.50 (标准差 [SD] 0.18), HERZ 组平均倾向评分为 0.36 (SD0.17, $P<0.001$)。



• = 在治疗 8 周结束时痰液标本培养结核分枝杆菌仍为阳性的患者

图 2 采用 Kaplan-Meier 方法, 2 组病人结核分枝杆菌培养仍为阳性的概率曲线

在倾向评分分层基础上的多变量 Cox 比例风险回归分析显示, 治疗方案 (MXF vs. HRZE 风险比 [HR] 2.1, 95% 可信区间 [CI] 1.4 ~

3.2)、咳嗽 (存在 vs. 不存在 HR 0.5, 95% CI 0.3~0.8)、呼吸困难 (存在 vs. 不存在 HR 0.5, 95% CI 0.3~0.8)、放射学 (双侧 vs. 单侧 HR 0.7, 95% CI 0.5~0.97)、胸部 X 线胸片空洞 (存在 vs. 不存在 HR 0.6, 95% CI 0.4~0.9)、痰涂片 (菌量) 等级 (阳性 vs. 阴性, HR 0.4, 95% CI 0.2~0.6) 明显与痰培养阴转时间相关。 χ^2 的拟合优度检验的 P 值与似然比统计值和校正后的 R^2 值分别是 0.22 和 0.33, 6 个变量的方差膨胀因子和倾向评分在 1.1 和 1.4 之间。

在耐 INH 的 13 名患者中, MXF 组 5 名 (71%)、HRZE 组 3 名 (50%) 有空洞病灶 ($P = 0.59$)。痰培养阴转的中位时间在 MXF 组是 16 d, 在 HRZE 组是 31 d ($P = 0.56$)。空洞病变的发生率并没有比 INH 敏感的结核明显升高 (MXF 组 $P = 0.25$, HRZE 组 $P = 0.41$)。

对于 110 名 INH 和 RMP 敏感的结核病人, 痰培养阴转的中位时间 MXF 组为 27 d, HRZE 组为 32 d ($P = 0.027$)。Cox 比例风险回归分析显示治疗方案 (MXF vs. HREZ 组, HR 2.1, 95% CI 1.4~3.2), 咳嗽 (存在 vs. 不存在 HR 0.4, 95% CI 0.3~0.7), 呼吸困难 (存在 vs. 不存在 HR 0.6, 95% CI 0.3~0.8), 胸部 X 线胸片空洞

表 3 治疗前 8 周的死亡数和不良反应事件

事 件	MXF 组	HERZ 组	OR (95%CI)	P
	(n=51) n (%)	(n=72) n (%)		
8 周内的死亡例数	2 (4)	5 (7)	0.6 (0.1~2.9)	0.70 ^a
肝功能异常	6 (12)	10 (14)	0.8 (0.3~2.4)	0.73 ^b
高尿酸血症和痛风性关节炎	6 (12)	5 (7)	1.8 (0.5~6.2)	0.52 ^a
肠胃不适	5 (10)	5 (7)	1.5 (0.4~5.3)	0.74 ^a
视力模糊	3 (6)	4 (6)	1.1 (0.2~5.0)	1.00 ^a
皮疹	2 (4)	4 (6)	0.7 (0.1~3.9)	1.00 ^a
上消化道出血	0	3 (4)	0.0	0.27 ^a
血小板减少症	0	2 (3)	0.0	0.51 ^a
头晕	1 (2)	1 (1)	1.4 (0.1~23.2)	1.00 ^a
急性肾衰	1 (2)	0	∞	0.42 ^a
2 个月内总不良反应	18 (35)	26 (36)	0.97 (0.46~2.0)	0.93 ^b

a) Fisher's 精确检验

b) Pearson's χ^2 检验

MXF=莫西沙星; HERZ=异烟肼、乙胺丁醇、利福平和吡嗪酰胺; OR=比值比; CI=可信区间

(存在 vs. 不存在 HR 0.5 95% CI 0.3~0.8), 痰涂片 (菌量) 等级 (阳性 vs. 阴性 HR 0.4, 0.2~0.6) 明显与痰培养阴转时间相关。

讨 论

当前的这项研究提示标准抗结核方案加莫西沙星与缩短痰培养阴转时间相关, 对于痰涂片阳性的病人有较高的 6 周痰菌阴转率。虽然这并不是双盲、随机的临床试验, 且研究结果受病人选择治疗方案影响有一定混淆, 但考虑到进入 MXF 组的条件概率, 研究结果提示含 MXF 5 个药的方案是安全的, 且比 4 药方案有更强的早期杀菌活性, 有可能缩短传染期, 特别是对于有空洞的病人。然而, 因为它并不能提高 2 月末的痰培养阴转率, 即公认的杀菌活性标志指标, 因此不能缩短治疗周期。然而, 如果将来的研究发现 6 周痰培养阴转率与杀菌活性平行, 那么缩短治疗周期就有潜在的可能。

上述结果与小鼠模型的发现是一致的, INH、RMP、PZA 加 MXF 提高早期杀菌活性, 缩短从感染的肺中清除结核分枝杆菌需要的时间。我们的数据也同早期的在痰涂片阳性病人研究一致。MXF 有极佳的早期杀菌活性 (可能是 1 个杀死空洞内快速繁殖菌的能力的标志) 和延迟的早期杀菌活性 (杀死组织中代谢缓慢的细菌)¹²。与最近有关氟喹诺酮类药物治疗肺结核研究比较^{13-15,21}, 我们的数据有另外 2 个发现。第一, 把痰培养阴转的时间作为研究对象, 与通过计算 2 月末痰培养阴转

率获得的结果不同; 第二, MXF 的灭菌活性被发现。

以往的研究评估了在治疗的不同时间点阴转病人的百分比^{13-15,21}。通过合并阴转的时间和阴转病人的百分比, 我们的研究在包含 MXF 方案的效果方面可以提供更详细的评价。我们发现含 MXF 方案与缩短痰培养阴转的时间有关, 而且缩短传染时间, 特别是对于有空洞的病人。标准 HERZ 方案治疗的最初 2 d, INH 是主要的杀菌药物。在最初 2 d 后, RMP 和 PZA 是灭菌药物, 杀死滞留的分枝杆菌。我们的研究提示加用 MXF 可以杀灭在 RMP 和 PZA 杀菌作用下仍然存在的那些滞留菌。因而, 可以使痰培养阴转明显早于 HERZ。这就是为什么灭菌作用在空洞型肺结核更明显的原因, 可能是由于空洞中结核分枝杆菌负荷、大量的非复制型滞留菌更多²⁴。

另 1 个可能干扰结果的因素是由于不良反应而调整方案。造成频繁调整方案的原因是多方面的。我们的病人平均年龄较高 (大约 60 岁), 这与我们以前的报道相似, 但比以往研究病人的年龄 (23~44 岁) 更大^{13,21}。合并基础疾病的比例也很高, 大约 40%, 这是我们的结核病人 (42%~43%) 的一个特点^{13,21}, 而以往病人更年轻的研究中情况就不是如此。这 2 个因素与抗结核治疗过程中的不良反应有关。第 3 个原因是我们的病人病毒性肝炎的百分比高 (20%), 抗结核治疗后可能导致肝功能异常的百分比高 (13%)。这是与抗结核药相关的肝

毒性发生率较低相比较而言, 在 6 155 例肺结核病人 meta 分析为 2.7%³¹, 英国 1978—1992 的研究为 2.3%²⁸。

我们研究的主要局限性是非随机设计, 给 2 个治疗组之间的比较造成困难。微小的组间差异可能被小的样本数掩盖。因此, 我们只能得出这个结论, 标准抗结核方案加 MXF 与缩短痰培养阴转时间有关。这一发现和相关的原因需通过随机化的临床研究进一步证实。除了在我们的研究中被证实的重要因素, 小样本的研究在检测能够影响痰培养阴转的其他因素方面是失败的。第二, 修改方案在 2 组中是常见的, 有可能影响结果。第三, 由于需要较长的随访, 复发率未评价。最后, MXF 的获得性耐药未解决。然而, 5 种药物同时使用造成 MXF 耐药的危險可能明显低于单一药物治疗细菌性肺炎。但是, 需要长期随访研究来回答这个问题。

结论, 这项研究揭示, 标准抗结核方案加 MXF 治疗 2 月与缩短痰涂片阳性病人的痰培养阴转时间有关, 特别是含有空洞的病变。且能够增加 6 周的痰培养阴转率, 并未增加不良反应。应用 2 个月 5 个药的方案有可能减少结核分枝杆菌的传播。

(马丽萍 译 高孟秋 校 刘宇红 审)

(本文编辑: 张晓进)

Acknowledgements

This study was supported by the Institute for Biotechnology and Medicine Industry.

References

- 1 Abal AT, Jayakrishnan B, Parwer S, El Shamy A, Abahus-sain E, Sharma P N. Effect of cigarette smoking on sputum smear conversion in adults with active pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 2005; 99: 415—420.
- 2 Gopi PG, Chandrasekaran V, Subramani R, et al. Association of conversion and cure with initial smear grading among new smear-positive pulmonary tuberculosis patients treated with Category I regimen. *Indian J Med Res* 2006; 123: 807—814.
- 3 Lienhardt C, Manneh K, Bouchier V, Lahai G, Milligan PJ, McAdam KP. Factors determining the outcome of treatment of adult smear-positive tuberculosis cases in The Gambia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 712—718.
- 4 Ramarokoto H, Randriamiharisoa H, Rakotoarisoina A, et al. Bacteriological follow-up of tuberculosis treatment: a comparative study of smear microscopy and culture results at the second month of treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6:909—912.
- 5 Rieder HL. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77: 124—129.
- 6 Singla R, Osman MM, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Shaikh MA. Factors predicting persistent sputum

- smear positivity among pulmonary tuberculosis patients 2 months after treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 58—64.
- 7 Bozeman L, Burman W, Metchock B, Welch L, Weiner M. Fluoroquinolone susceptibility among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 386—391.
- 8 Gillespie SH, Billington O. Activity of moxifloxacin against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 393—395.
- 9 Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, et al. Empiric treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with poor prognosis in endemic area. *Thorax* 2006; 63: 903—908.
- 10 Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 2007; 67: 2077—2099.
- 11 Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:421—426.
- 12 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.
- 13 Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 331—338.
- 14 Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 273—280.
- 15 Conde MB, Efron A, Loredó C, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* 2009; 373: 1183—1189.
- 16 Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, et al. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 128—138.
- 17 Salaniponi FM, Christensen JJ, Gausi F, Kwanjana JJ, Harries AD. Sputum smear status at two months and subsequent treatment outcome in new patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 1047—1048.
- 18 Pfyffer GE, Brown-Elliott BA, Wallace RJJ. *Mycobacterium*. In: Murray P R, Baron E J, Jorgensen J H, Pfaller M A, Tenover R C, eds. *Manual of clinical microbiology*. 6th ed. Washington DC, USA: American Society for Microbiology, 2005; pp 532—559.
- 19 National Committee of Clinical Laboratory Standards. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardiae*, and other aerobic *Actinomycetes*: approved standards. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2003.
- 20 Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003; 52: 1—77.
- 21 el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1148—1158.
- 22 Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939—949.
- 23 Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 796—806.
- 24 Connolly LE, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Why is

- longterm therapy required to cure tuberculosis? *PLoS Med* 2007; 4: e120.
- 25 Wang JY, Lee LN, Hsueh PR. Factors changing the manifestation of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:777–783.
- 26 Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, et al. The effect of smoking on tuberculosis; different patterns and poorer outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 143–149.
- 27 Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from anti-tuberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51: 132–136.
- 28 Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs; observations in routine treatment. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77: 37–42.
- 29 Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Hardy CC, Hutchison AJ, Gokal R. Side-effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. *Eur Respir J* 2002; 20: 440–443.
- 30 Gulbay BE, Gurkan OU, Yildiz OA, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100: 1834–1842.
- 31 Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465–471.

全球对于耐多药结核病人接触者的政策和措施

Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis

K. P. Cain, *† L. J. Nelson, * J. P. Cegielski *

* Division of Tuberculosis Elimination, † Epidemic Intelligence Service, Office of Workforce and Career Development, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

摘要

背景: 从 19 世纪 60 年代开始, 对结核病潜伏感染者 (LTBI) 使用异烟肼治疗已经被证明是有效、安全和便宜的, 因此对于其他替代治疗方法的研究事实上也就终止了。现在耐多药结核 (MDR-TB) 广泛传播, 但仍然没有数据能够为耐多药病人接触者的管理提供指导。

方法: 我们选取新病人中耐多药患病率 > 2% 并且制定了耐多药结核病管理规划的国家作为调查对象。通过对这些国家的规划领导人和耐多药结核病项目的项目管理者进行调查, 了解这些国家目前对于耐多药病人接触者的处理措施。

结果: 在符合调查条件的 35 个国家中, 25 (71%) 个国家参加了此次调查; 其中 24 (96%) 个国家已经制定了管理结核病接触者的指南。在 25 个国家中, 有 19 (76%) 个国家经常或总是对

结核病接触者进行评估, 对结核病潜伏感染 (LTBI) 进行治疗。与之相反的是, 10 (40%) 个国家报告已经制定了耐多药病人接触者的管理指南; 11 (44%) 个国家经常或总是对耐多药结核接触者进行评价; 9 (36%) 个国家对结核病潜伏感染 (LTBI) 进行治疗。仅有 2 个国家采用了治疗耐多药结核病病人的方案。对于 MDR-TB 接触者不提供治疗的主要原因是缺乏证据和指南。

结论: 由于缺少以证据为基础的指南, 现有的对耐多药结核病人接触者的管理措施缺乏一致性和有效性。因此急需寻找相关的证据来指导政策的制定。

关键词: 结核、接触者追踪、耐多药结核、儿童

结核病是全球范围导致死亡的主要疾病之一。2007 年, 全球有 930 万人发病, 180 万死于结核病¹。通过对结核潜伏感染 (LTBI) 使用异烟肼治疗来预防结核发病已经被证明是安全、有效和便宜的。因此在过去的 40 多年里, 没有开展任何新的关于治疗的临床对照试验²⁻⁸。这直接导致了在 2009 年我们发现没有证据证明有新的药物可以替代异烟肼进行预防治疗, 也就导致我们无法对异烟肼耐药的潜伏感染开展有证据支持的治疗。

由于缺乏对照试验的数据, 利福平 (RMP) 已经被推荐在这种情况下使用。根据一些相关的小规模的观察性研究, 利福平已经被证明对于药物敏

感的结核病患者是有效的⁹⁻¹⁰。利福平和吡嗪酰胺 (PZA) 的联合使用已经被证明是有效的, 但这种方案肝毒性太大¹¹。

全球耐多药结核 (MDR-TB, 同时耐异烟肼和利福平) 每年的发病人数超过 500 000 例, 患病人数要高 3 倍¹²。耐多药结核会增加患者死亡的风险, 降低治愈的可能性, 这种风险在儿童和艾滋病病毒 (HIV) 感染者中更加大¹³⁻¹⁴。美国一项针对结核病患者接触者的调查数据显示, 平均每个结核病患者有 5~15 个亲属、朋友和同事 (包括儿童和 HIV 感染者) 需要被评估, 其中 20%~30% 为结核感染¹⁵⁻¹⁸。然而, 没有国际上的一致认可的以证

据为基础的建议，可以用于指导对耐多药结核病接触者中的潜伏感染者的治疗。我们的目的是评价全球现有针对耐多药患者接触者的管理政策和措施，以便制定下一步的解决方案。

研究对象和方法

我们编写了1个书面的调查问卷来收集目前各国关于耐多药接触者管理政策和措施的数据，并对问卷进行了预实验。接触者的定义是密切接触耐多药结核患者，并有风险吸入患者排出的结核分枝杆菌的人。参与此次调查的国家的选择标准是：(1) 已经开始实施DOTS-Plus规划（即制定了耐多药病人治疗的规划）；(2) 在世界卫生组织/国际防痨和肺部疾病联合会出版的第3次全球报告中¹⁹，该国新病人中耐多药结核病人患病率至少达到2%。这次调查问卷被翻译成了俄文、西班牙文、阿拉伯文和中文。调查问卷在2006年中期送给相关国家的国家结核病防治规划的领导或DOTS-Plus规划的领导，并于2007年6月完成了问卷的收集工作。应答和未应答的国家按照世界卫生组织的区域进行了分类，估算的结核病发病率和收入水平按照世界银行资料进行分类^{1,20}。

调查问卷分为3个主要部分：(1) 关于结核病患者的接触者管理的定性资料；(2) 关于耐多药结核患者的接触者管理的定性资料；(3) 定量资料。对一些问题，答案为“是”/“否”。但对其他一些问题，答案分别以下4个级别：1) 全部/总是/几乎（近似的大于90%）；2) 大多数/经常/超过半数/超过一半的时间；3) 一些/有时/少于一半/不到一半的时间；4) 没有/从不/几乎不/几乎没有（大约小于10%的时间）。最后，还有一部分问题，我们要求被调查者填写自己的答案。

我们询问被调查者关于对结核病患者和耐多药结核患者的接触者进行评价的相关政策，包括通常如何开展接触者的追踪、确定接触者需要接受评价的标准是什么以及如何开展评价等。然后我们询问被调查者对结核潜伏感染（LTBI）治疗（即化学预防）的标准是什么，以及通常是如何开展这一工作的（包括对于年龄小于5岁和小于15岁的儿童，如何开展结核潜伏感染的治疗）。我们还询问了关于结核潜伏感染（LTBI）常规的治疗方案以及是否有其他的替代方案，特别是氟喹诺酮在年龄小于5岁和小于15岁的儿童潜伏感染者中通常是如何使用的。我们还询问被调查者对于耐多药结核病患者接触者的观点，包括是否需要耐多药结核

潜伏感染（LTBI）进行治疗，治疗方案是什么以及各自的理由。最后我们询问了在近2年内，诊断了多少耐多药结核病患者，确定了多少接触者，多少人作为结核潜伏感染（LTBI）进行了治疗，并按年龄进行了分层。

有明确回答的调查问题将被录入电子数据库并记录结果。对于书面回答的答案，我们进行了分析，对于回答人数较多的问题我们进行了分类，对于回答人数较少的，作为个人意见报告。

项目草案经过佐治亚州亚特兰大疾病预防控制中心的伦理学审核，并被认定为公共卫生项目而非人体试验，不需要机构审查委员会的审核。我们已经告知被调查者他们的回答将不会被公开，关于各自国家的数据将不会被出传播。

结 果

在满足加入本调查标准的35个国家中，有25个（71%）国家回答了问卷。所有符合入选条件的35个国家，包括回答及未回答问卷国家的基本特征见下表。世界卫生组织的6个区域均有国家回答了调查问卷，同时回答问卷的国家都是所在区域中的大国，能够代表该区域的结核病发病水平和人民收入水平^{1,20}。如表所示，回答问卷的国家中有16个国家是低收入或中低收入国家，同时，有3个（16%）国家估算的结核病发病率小于20/100 000。在回答问卷的25个国家中，有24个（96%）国家报告已经制定了书面的规范或指南，要求对结核病接触者进行评估；有12个（48%）国家报告对全部的接触者都进行评估，7个（28%）国家报告对大多数的接触者进行评估，3个（12%）国家报告对部分接触者进行评估；其余的3个（12%）国家没有数据。

在19个报告对全部或大多数接触者进行评估的国家中，有14个（74%）个国家报告符合条件的所有结核患者的接触者都会接受调查。其余的5个国家中，有3个国家主要关注儿童，而另外2个国家则主要关注涂阳结核患者的接触者或家庭成员中的接触者。

在所有19个报告通常通过症状筛查来对接触者进行评估的国家中，有13个（68%）通常使用结核分枝杆菌素试验，有12个（63%）国家通常采用胸透。19个国家都报告他们根据接触者的年龄和/或结素试验的结果对部分潜伏感染者（LTBI）进行治疗；10个（53%）国家还报告对合并有HIV感染的潜伏感染者（LTBI）进行治疗。

表 调查中回答问卷与未回答问卷国家的基本特征

	回答问卷 (<i>n</i> =25) <i>n</i> (%)	未回答问卷 (<i>n</i> =10) <i>n</i> (%)	符合入选条件 国家合计 (<i>n</i> =35) <i>n</i> (%)
WHO 分区 ^a			
非洲区	2 (8)	1 (10)	3 (9)
美洲区	7 (28)	2 (20)	9 (26)
东地中海区	5 (20)	0	5 (14)
欧洲区	8 (32)	6 (60)	14 (40)
东南亚区	1 (4)	1 (10)	2 (6)
西太区	2 (8)	0	2 (6)
结核发病率 ^b			
<20/100 000	3 (12)	0	3 (9)
20~99/100 000	12 (48)	3 (30)	15 (43)
≥100/100 000	10 (40)	7 (70)	17 (49)
收入水平 ^c			
低	5 (20)	2 (20)	7 (20)
中低	11 (44)	6 (60)	17 (49)
中高	7 (28)	2 (20)	9 (26)
高	2 (8)	0	2 (6)

a) 根据 WHO 全球结核病年报, 2009¹;

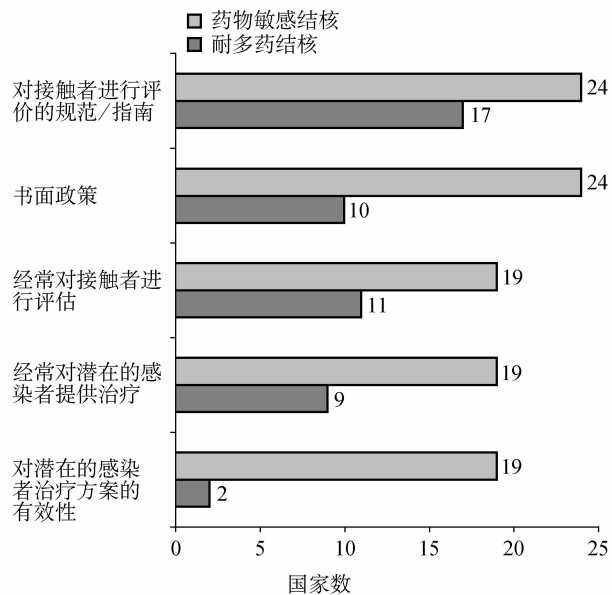
b) 根据 WHO 全球结核病年报 (2009) 中估算的结核病 (全部分类) 发病率¹;

c) 根据 2008 年国家收入水平, 按照世界银行的分类标准分类。低收入国家 ≤ US\$ 975; 中低收入国家位于 US\$ 976 ~ \$ 3 855; 中高收入国家位于 US\$ 3 856 ~ \$ 11 905; 高收入国家 ≥ US\$ 11 906²⁰。

相比对普通结核患者接触者的管理, 制定 MDR-TB 接触者管理政策的国家较少; 有 17 个 (68%) 国家报告已经制定了规划政策对 MDR-TB 接触者进行评估 ($P=0.03$), 其中 10 个 (40%) 国家报告有书面政策 ($P<0.01$)。在 25 个回答问卷的国家中, 有 11 个 (44%) 国家对全部 MDR-TB 接触者进行评估, 有 4 个 (16%) 国家对大部分的 MDR-TB 接触者进行评估, 有 3 个 (14%) 国家对部分 MDR-TB 接触者进行评估, 有 1 个 (4%) 国家不对 MDR-TB 接触者进行评估, 有 6 个 (24%) 国家没有回答。

在 19 个对结核潜伏感染 (LTBI) 进行治疗的国家中, 仅有 9 个国家报告对 MDR-TB 潜伏感染者 (LTBI) 进行治疗 ($P<0.01$)。其中, 有 7 个国家仅提供异烟肼进行治疗; 1 个国家使用氟喹诺酮加上另一种对敏感药物; 还有 1 个国家报告根据药敏试验的结果使用乙胺丁醇和吡嗪酰胺; 有 4 个

(21%) 国家报告对于 15 岁以下儿童有时会使用氟喹诺酮进行治疗 (图 1)。



包括国际指南上推荐的全部针对药物敏感结核潜伏感染的治疗方案 (参考 CDC/ATS 指南)。异烟肼或利福平的单一药物治疗不被认为对 MDR-TB 有效。

CDC=疾病预防控制中心; ATS=美国胸部疾病研究会。

图 1 对药物敏感和耐多药结核接触者的管理政策和措施 ($n=25$ 个国家)

当我们询问被调查国家对于耐多药结核患者的接触者是否有必要治疗时, 11 个 (44%) 国家回答“是”, 10 个 (40%) 国家回答“否”, 3 个国家没有回答。在 10 个回答“否”的国家中, 有 7 个解释说主要原因是由于缺乏相关的数据或指南。

最后, 当我们请被调查国家提供从 2002 年 1 月至 2003 年 12 月诊断的耐多药结核患者及其接触者的数量时, 11 个 (44%) 国家回答说没有具体的统计数字。其他 14 个国家总共报告了 4 870 名 MDR-TB 患者, 并报告对 2 684 名接触者进行了评估, 平均每个患者对 0.6 名接触者进行评估。其中, 523 名 (19%) 接触者小于 15 岁, 包括 162 名 (6%) 小于 5 岁的接触者。报告对潜伏感染者开始治疗的国家中, 对 284 名 (54%) 小于 15 岁的儿童开展了治疗, 包括 79 名 (49%) 小于 5 岁的儿童。在 2 161 名大于 15 岁的接触中, 16 名 (1%) 开展了针对潜伏结核感染的治疗。

讨 论

结核病控制策略最重要的任务是尽早并尽可能有效地发现和治理活动性结核病患者²¹。接触者调

查和对结核潜伏感染 (LTBI) 的治疗则被认为是结核病控制中次等重要的工作^{15,21}。全面实施对 LTBI 的治疗能够潜在的减少 1 个社区 31%~59% 的结核病负担²¹⁻²²。而且,对于 LTBI 的治疗能够减少高风险人群的发病率和死亡率,包括 HIV 感染者和儿童²¹。由于耐多药结核病诊断和治疗所面临的挑战,对耐多药结核患者接触者来说,预防似乎显得更加重要。接触者调查不仅在高收入国家,而且在资源有限的国家都已经成功实施²³⁻²⁶。当前,大多数国家已经制定了对于结核病接触者开展调查并对 LTBI 实施治疗的政策和措施,但较少的国家制定了如何处理耐多药结核患者接触者的政策措施,同时由于没有明确的指南,更少的国家对他们提供治疗。尽管结核病控制人员有意愿开展耐多药结核的预防性治疗,但由于耐多药结核接触者的监测数据十分有限,他们很难知道如何对耐多药结核患者接触者进行筛查并提供有效的治疗。

耐多药结核对密切接触者的传播是十分普遍的²⁶⁻³⁶。从 1990 年至今,美国已经出现了 17 次耐多药结核的爆发(美国疾控中心,未发布的数据)。在 19 世纪 90 年代早期,纽约市发生了 1 次大的耐多药结核的爆发并很快波及到了整个美国。这导致许多人死亡,并花费超过 10 亿美元用于爆发的控制^{27,29-31}。南非的 3 项研究表明,耐多药结核的儿童接触者中有 5%~12% 会发展成为结核患者,有 51%~53% 会成为潜伏感染者³³⁻³⁵。另一项在秘鲁的研究,对 945 名耐多药结核的密切接触者进行了 5 年的跟踪调查,最后发现了 72 (8%) 名患者。

虽然在很多国家的结核病防治规划中,通过对结核患者的密切接触者进行评估来预防新病例的出现已经是一项成功的措施,但是针对耐多药结核患者的接触者开展的措施还十分有限。在美国,接触者追踪、对 LTBI 的检测和治疗都是结核病防治规划中十分重要的内容。有大量的经费被投入到接触者追踪中,平均每发现 1 个患者要对其 5~15 个接触者进行评估。与之相对的是,在我们此次调查中,平均每发现 1 个患者仅对 0.6 个接触者进行了评估,这表明在耐多药结核的预防中,对接触者的评估是十分有限的。在本次研究中发现最主要的原因是缺乏政策和指南,同时使用常规药物治疗耐多药的 LTBI 效果不好,导致无法对 MDR-TB 接触者中的 LTBI 提供治疗³⁷。

1992 年,美国疾控中心建议合并使用吡嗪酰胺以及乙胺丁醇和氟喹诺酮中的 1 种,对于 MDR-TB 接触者的 LTBI 开展治疗是有效的。然而,随

后的报告表明这一治疗方案的耐受性差,超过 50% 的被治疗者中断治疗,大部分是由于肝损害³⁹⁻⁴¹。根据南非的一项针对耐多药结核患者儿童接触者中 LTBI 的队列研究,经过 30 个月的随访,未开展 LTBI 治疗组的 64 名儿童中有 13 个儿童发展为结核,开展 LTBI 治疗组的 41 名儿童中有 2 个儿童发展为结核,治疗方案是高剂量的异烟肼和个体化的治疗方案,通常是联合使用吡嗪酰胺、乙硫异烟胺、氧氟沙星或乙胺丁醇³³。尽管有望从以后的研究中获得更多的数据,但根据目前已有的数据仍不足以制定政策。2005 年,美国疾控中心出版的指南建议对耐多药结核接触者开展 2 年的临床随访并实施个体化的治疗方案作为 LTBI 的治疗¹⁵。

尽管对于耐多药结核患者接触者进行管理的资料很有限,但密切的临床随访仍是被推荐的措施。同时,对线索病例开展药敏试验有助于指导对接触者的管理。由于缺少 LTBI 的治疗,感染后的接触者在前 2 年的发病风险最高^{26,42},特别是在第 1 年³³。与不开展接触者主动随访相比,对接触者开展密切随访可以更早的发现结核发病²⁶。在南非的一项耐多药的配对研究中,对 1 例耐多药病例筛查了 6 名接触者,其中 5 名感染者的基因型与线索病例的基因型相同(另外 1 例成为耐多药病人,但为不同的基因型)³⁴。在秘鲁,42 名后来被诊断为结核的耐多药结核患者的接触者中,35 名 (83%) 诊断为耐多药结核,其余 7 名 (17%) 为非 MDR-TB。南非的一项研究报告,线索病例和其儿童接触者中,68% 的药敏试验结果一致⁴³。造成不一致可能有以下几个原因:一是由于对于乙胺丁醇、链霉素、吡嗪酰胺和二线抗结核药物的药敏试验重复性不好;二是由于选择了线索病例中耐药的人群;三是可能感染了其他菌株。南非的研究发现,当被诊断为结核的耐多药结核接触者根据线索病例的药敏试验结果进行治疗时,开始适当的耐多药结核治疗的延误时间平均为 2 d,而在没有考虑或难以获得线索病例的药敏试验结果的情况下,治疗延误时间为 246~283 d⁴³。正如我们知道的,耐多药结核的诊断和治疗延误会导致不利的影 响,这点十分重要,特别是对于儿童⁴⁴。

结 论

显然,对于耐多药结核接触者的管理还有很多地方需要改善。通过对耐多药结核患者接触者的密切随访以及根据线索病例的药敏试验结果来决定如何治疗接触者,可以提高早期诊断和治疗。感染控

制可以有效地、但不能完全阻断耐多药结核的传播⁴⁵。为阻止大量新的耐多药病例的出现,对潜在的耐多药结核病人进行治疗是必要的。缺乏最好的治疗耐多药结核接触者的证据,成为不对耐多药结核接触者进行治疗的借口,他们往往认为提供这种治疗是不值得的。我们认为急需这方面的证据以便制定相应的政策措施。这可以通过随机对照试验或通过标准的病人登记系统来实施,通过这些方法我们可以收集到 MDR-TB 接触者的发现以及接受 LTBI 治疗的数据,并以此确定各种不同方法的有效性和存在的风险。无论何种方法,都应在以下几方面加以努力:治疗应该包括异烟肼和利福平以外的其他药物、获得线索病例和接触者的药敏试验结果、有效的大样本量、慎重评估以排除结核病、多国参与。关于 LTBI 治疗时间,除了异烟肼外还没有被确定,不良反应必须不能影响治疗依从性。由于新的药品已经出现,也应该对新药治疗耐多药结核接触者中的 LTBI 进行研究。

(徐汉成 译 刘宇红 审校)

(本文编辑: 张晓进)

Acknowledgements

The authors thank all respondents to this survey for taking the time to share their programs' policies and practices, along with their personal insights.

References

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva, Switzerland: WHO, 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html Accessed November 2009.
- 2 International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555-564.
- 3 Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 847-850.
- 4 Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 780-782.
- 5 Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 935-943.
- 6 Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1969; 17: 28-106.
- 7 Ferebee SH. United States Public Health Service trials of isoniazid prophylaxis. *Bull Int Union Tuberc* 1964; 35: 108-112.
- 8 Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 490-510.
- 9 Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-

- blind placebo-controlled clinical trial of three anti-tuberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36-41.
- 10 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.
- 11 Centers for Disease Control and Prevention. 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.
- 12 World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report. WHO/IU-ATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland; WHO, 2008. http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf Accessed November 2009.
- 13 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.
- 14 Nathanson E, Lambregts-van Weezenbeek C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1389-1397.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005; 54: 1-47.
- 16 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.
- 17 Sprinson JE, Flood J, Fan CS, Shaw TA, et al. Evaluation of tuberculosis contact investigations in California. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S363-S368.
- 18 Webb RM, Holcombe M, Pearson MM. Tuberculosis contact investigation in a rural state. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S353-S357.
- 19 World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1999-2002. WHO/HTM/TB/2004.343. Geneva, Switzerland; WHO, 2004. http://www.who.int/tb/publications/who_htm_tb_2004_343/en/ Accessed November 2009.
- 20 World Bank. Data and statistics; country classification. Washington DC, USA; World Bank. <http://go.worldbank.org/K2CKM78CC0> Accessed November 2009.
- 21 Toman K. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring. Questions and answers. Frieden T R, ed. Geneva, Switzerland; World Health Organization, 2004.
- 22 Mohle-Boetani JC, Flood J. Contact investigations and the continued commitment to control tuberculosis. *JAMA* 2002; 287: 1040-1042.
- 23 Noertjojo K, Tam CM, Chan SL, Tan J, Chan-Yeung M. Contact examination for tuberculosis in Hong Kong is useful. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 19-24.
- 24 Suggaravetsiri P, Yanai H, Chongsuvivatwong V, Naimpanan O, Akarasewi P. Integrated counseling and screening for tuberculosis and HIV among household contacts of tuberculosis patients in an endemic area of HIV infection; Chiang Rai, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S424-S431.
- 25 Topley JM, Maher D, Mbewe LN. Transmission of tuberculosis to contacts of sputum positive adults in Malawi. *Arch Dis Child* 1996; 74: 140-143.
- 26 Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sa-

- pag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (Suppl 3): S501–S509.
- 27 Agerton TB, Valway SE, Blinkhorn RJ, et al. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*, across the United States. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 85–92.
- 28 Conover C, Ridzon R, Valway S, et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a methadone treatment program. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 59–64.
- 29 Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City—turning the tide. *N Engl J Med* 1995; 333: 229–233.
- 30 Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis; epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996; 276: 1229–1235.
- 31 Moss AR, Alland D, Telzak E, et al. A city-wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 115–121.
- 32 Oeltmann JE, Varma JK, Ortega L, et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak among US-bound Hmong refugees, Thailand, 2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1715–1721.
- 33 Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis; a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002; 109: 765–771.
- 34 Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 695–699.
- 35 Schaaf HS, Vermeulen HA, Gie RP, Beyers N, Donald PR. Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 494–500.
- 36 Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 321–328.
- 37 Sneag DB, Schaaf HS, Cotton MF, Zar HJ. Failure of chemoprophylaxis with standard anti-tuberculosis agents in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1142–1146.
- 38 Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41 (RR-11): 61–71.
- 39 Horn DL, Hewlett DJr, Alfalla C, Peterson S, Opal SM. Limited tolerance of ofloxacin and pyrazinamide prophylaxis against tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1241.
- 40 Ridzon R, Meador J, Maxwell R, Higgins K, Weismuller P, Onorato IM. Asymptomatic hepatitis in persons who received alternative preventive therapy with pyrazinamide and ofloxacin. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1264–1265.
- 41 Younossian AB, Rochat T, Ketterer JP, Wacker J, Janssens JP. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2005; 26: 462–464.
- 42 Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221–247.
- 43 Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis; diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1106–1111.
- 44 Padayatchi N, Bamber S, Dawood H, Bobat R. Multidrug-resistant tuberculosis meningitis in children in Durban, South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 147–150.
- 45 Basu S, Andrews JR, Poolman EM, et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals; an epidemiological modelling study. *Lancet* 2007; 370: 1500–1507.

结核病短程化疗实验研究中的复发时间

Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis

A. J. Nunn,* P. P. J. Phillips,* D. A. Mitchison†

* Clinical Trials Unit, Medical Research Council, London, †St George's University of London, London, UK

摘要

我们对英国医学研究委员会于1970年至1983年间在非洲和东亚地区开展的15项结核病治疗的试验研究结果进行了回顾。在574例复发病例中,447例(78%)的复发发生在停止治疗后6个月内,525例(91%)发生在停止治疗后12个月内。我们建议:研究者应考虑,在对纳入的最后1例病人完成6个月的治疗后随访时即停止,而对早期纳

入病人的治疗后随访也在那时停止。与对所有病人均随访24个月相比,整个试验研究的时间缩短了18个月,而在非劣效试验研究设计中的病例数并未增加。

关键词: 结核; 复发; 临床试验; 早期复发; 时间

在绝大多数结核病(TB)短程化疗试验研究中,对完成疗程的患者至少随访24个月以判定其复发的情况,这已成为标准的做法。但病人在已被治愈的情况下,仍能坚持主动随访长达24个月,这的确不是件容易的事,尤其在资源匮乏地区,更是一大挑战。许多患者不得不改变居住地,有些则不辞而别,因此结果常常是无法预知的。

方 法

为此,我们回顾了英国医学研究委员会(BMRC)于1970年至1983年间在东部和中部非洲、香港、新加坡等地开展的15个结核病治疗试验研究的结果。所有这些试验研究在停止治疗后的12个月内,至少每月收集1次痰标本;之后,在接下来的12个月内,每1~3个月收集1次痰标本。复发的定义是:在任意3个月内,有2个月收集的痰标本培养为阳性(即罗氏培养至少生长出10个菌落)。当时无法区分真正的复发和再次感染。每个试验研究的详细情况见Fox等人发表的文章¹。

结 果

我们对69个治疗方案进行了研究:49个是6个月治疗方案(其中15个随访期为18个月,其余为24个月);7个是4个月治疗方案(其随访期全部为24个月);13个是7~9个月的治疗方案(3个随访期为16个月,其余为21~24个月)。

我们对15项实验研究的复发病例的复发时间进行了汇总(表1)。在574例复发病例中,447例(78%)的复发发生在停止治疗后6个月内,525例(91%)发生在停止治疗后12个月内。停止治疗后6个月内的复发在复发率与复发比例之间没有联系(Spearman's秩相关系数为0.14, $P = 0.26$);不同地区间差异无统计学意义:东部和中部非洲的研究显示79%(范围在65~89之间)的复发发生在停止治疗后6个月之内;香港和新加坡的研究分别表明75%(范围在56~82之间)和77%(范围在67~82之间)的复发发生在停止治疗后6个月内(表2)。

表 1 15 项试验研究的复发时间分布汇总表

试验研究地区 ^a	实验研究开始时间	可评估的病例数 <i>n</i>	复 发		
			合计 <i>n</i> (%)	1~6 个月 (%)	1~12 个月 (%)
东部和中部非洲					
1	1970	521	73 (14)	84	96
2	1972	673	36 (5)	89	94
3	1974	615	57 (9)	79	88
4	1976	511	131 (26)	79	92
5	1978	609	36 (6)	67	78
6	1978	205	14 (7)	71	79
7	1981	456	30 (7)	83	97
8	1982	227	17 (7)	65	88
香港					
1	1972	346	45 (13)	80	93
2	1974	639	49 (8)	82	98
3	1977	792	22 (3)	77	91
4	1979	832	34 (4)	56	82
新加坡					
1	1973	314	17 (5)	82	100
2	1978	300	3 (1)	67	100
3	1983	265	10 (4)	70	100
合 计		7 305	574 (8)	78	91

a) 试验研究的编号与 Fox 等人文章中编号一致¹。在东部和中部非洲开展的研究列在表 1.7 中；香港和新加坡的试验研究分别列在表 1.8 和表 1.9 中

表 2 不同地区的复发时间分布汇总表

试验研究地区	试验研究的数量 <i>n</i>	可评估的病例总数 <i>n</i>	复发情况		
			合计 <i>n</i> (%)	1~6 个月 (%)	1~12 个月 (%)
东部非洲	8	3 817	394 (10)	79	91
香 港	4	2 609	150 (6)	75	92
新加坡	3	879	30 (3)	77	100
合 计	15	7 305	574 (8)	78	91

讨 论

本文分析的 15 项试验研究全部是由英国医学研究委员会组织实施的，其有关临床和细菌学的实施方案非常相似。即使其中的最后 1 个研究是都在 20 年前完成的，但我们相信这一结果还是与当前的试验研究相关。我们的研究结果显示复发率与地理区域无关，从而提示这些发现适用于不同的地区。最主要的差别是这些试验研究都是在人类免疫缺陷病毒感染流行之前实施的。然而，我们不能毫无依据地推测复发时间的分布在 HIV 感染人群中是不同的。

在这些发表的文章中均描述了对每个试验研究方案的分析，相比之下，以治疗为目的方法在当前更为普遍；然而，在以治疗为目的的分析中，额外的复发在分布上未必就存在差异。在这些试验研究中，有一小部分“复发”病例很可能是外源性再感染引起的。而这些再感染可能都发生在随访期间。

复发是现有的用于三期临床试验研究的唯一 1 个终点指标，能够可靠地反映结核病治疗的效果。还有几个包括治疗 2 个月末痰培养结果在内的公认的可替代的指标，但尚无 1 个被证明是非常有效的替代指标。一般情况下，三期临床试验研究的病例纳入和完成治疗至少要花 3 年的时间。如果对每例

病人在治疗结束后再随访 24 个月，那么从纳入第 1 例病人开始到完成对最后纳入的 1 例病人的治疗后随访就要持续 5 年时间。鉴于我们的研究发现，我们建议研究者应考虑在对纳入的最后 1 例病人完成 6 个月的治疗后随访时即停止，而对早期纳入病人的治疗后随访也在那时停止，最长的治疗后随访时间不超过 24 个月。如果研究中使用这一设计，而且病例纳入和治疗稳定在 3 年时间，那么将对 50% 的病人随访 24 个月，对 83% 的病人至少随访 12 个月，而对所有病人的随访时间均不少于 6 个月。与对所有的病人均随访 24 个月相比，试验研究的时间将缩短 18 个月（大约 1/3）。这样的设计使得平均不到 5% 的复发病例被漏掉。这不会导致

非劣效试验研究（非劣效试验研究的目的是表明试验方案的治疗效果在临床上不劣于阳性对照组）设计中所需要的总病例数增加。对于 1 个固定的非劣效界值，当对照组不利结果的比率下降时，每个治疗组所需的病例数也随之减少。

（王冬梅 译 王雪静 审校）

（本文编辑：张晓进）

References

- 1 Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946—1986, with relevant subsequent publications.

印度结核病患者中的 HIV 感染率估算

National estimate of HIV seroprevalence among tuberculosis patients in India

P. K. Dewan, * D. Gupta, † B. G. Williams, ‡ R. Thakur, § D. Bachani, § A. Khera, § D. F. Wares, * S. Sahu, * D. C. S. Reddy, * N. Raizada, ¶ L. S. Chauhan†

* Office of the World Health Organization Representative to India, New Delhi, † Central Tuberculosis Division, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, New Delhi, India; ‡ Consultant, Geneva, Switzerland; § National AIDS Control Organization, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, New Delhi, ¶ Foundation for Innovative New Diagnostics, New Delhi, India

摘要

使用全球的数据已经对印度结核病 (TB) 患者的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染状况进行了间接估算。为了使用当地数据对 HIV 感染状况进行更加准确的估算,我们将县/区级产前门诊的 HIV 监测数据与结核病诊断中心的 HIV 监测数据联系起来,并将这一关联性应用到省级对孕妇人群的 HIV 感染状况估算中。我们估计,2007 年 196 万新发结核病患者中的 HIV 感染率为 4.85% (95% 可

信区间为 4.12~5.73) 或 HIV 感染人数为 95 240 (95% 可信区间为 80 730~112 478) 例。从使用这些当地数据所进行的估算中,国家结核病防治规划能够更好的制定 TB/HIV 双重感染防治联合行动,并监控在这一大规模人群中发现 HIV 感染者的结果。

关键词: HIV; 结核; 监测; 印度

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染和结核病 (TB) 二者之间的相互作用为公共卫生规划提出了巨大挑战¹。在结核病患者中发现 HIV 感染者,及时为艾滋病合并结核病患者提供艾滋病治疗和关怀服务 (例如,复方新诺明预防性治疗和抗逆转录病毒治疗),从而降低其患病和死亡。因此,准确地估算结核病患者中的 HIV 感染率对有效监控 TB/HIV 双重感染的干预效果至关重要。

印度是世界上结核病 (每年 196 万新发病例) 和 HIV 感染 (231 万感染者) 双重疾病负担最重的国家之一²⁻³。基于对全球不同地区的大众人群和结核病患者 HIV 感染情况二者关系的观察,世界卫生组织 (WHO) 评估数据显示,2006 年印度有 1.2% 的新发结核病患者感染了 HIV²。然而,直至目前,国内的数据还不能来验证上述评价结果。近来,在结核病诊断中心设立了 HIV 监测哨

点,用所收集到的经验数据来评估全国结核病患者中 HIV 感染状况,哨点为开发这样一个更精准的评估方法提供了机会。我们根据结核病患者监测哨点的 HIV 感染率与接受产前门诊 (ANC) 检查的妇女监测哨点 HIV 感染率二者关系,从而得出全国结核病患者中的 HIV 感染率评估结果。

方 法

2006—2007 年间,国家结核病和艾滋病 (AIDS) 防治规划在 15 个县/区开展了 1 项调查,从而获得了结核病患者中的 HIV 感染率数据。在调查中,根据产前门诊的 HIV 监测结果,将印度所有县/区进行分层,共分为 3 层 (即 HIV 感染率 0~0.5%, 0.5%~1, 以及 >1%), 每层随机抽取 5 个县/区⁴。所有新登记的结核病患者 (包括涂阴和肺外结核病患者) 均纳入调查,给予 HIV 检测。

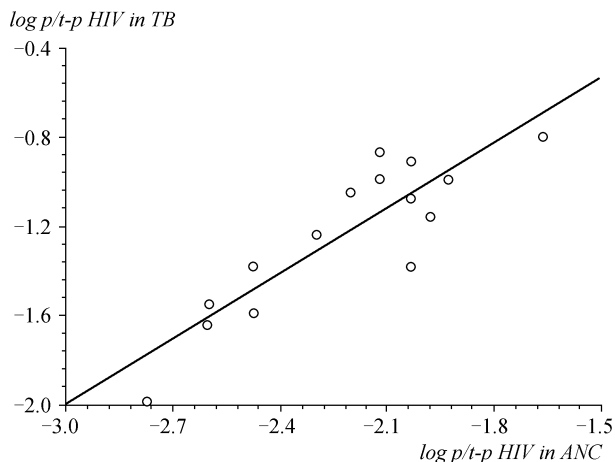
产前门诊的 HIV 哨点监测数据和省级的产前门诊 HIV 感染率估算值均来源于已出版的监测报告⁵。国家艾滋病防治机构 (NACO) 在印度的 646 个哨点开展产前门诊的 HIV 监测。这些哨点分布在印度 622 个县/区中的 476 个县/区 (77%)，即每个县/区 1~2 个点。我们用县/区级和省级估算的产前门诊的 3 年 (2004—2006 年) HIV 感染率均值来减小离群值的影响。2007 年各省和全国的结核病登记人数来源于已出版的结核病规划报告⁶，全国结核病发病率估算则来源于世界卫生组织的结核病全球报告²。

为了确定结核病患者 HIV 感染率与产前门诊监测哨点 HIV 感染率的相关性，首先我们通过 Logit 转换参数的线性回归平方和来评价 15 个被调查县/区数据的线性关系；然后分别使用 3 种方法，即直线回归、Mantel-Haenszel 检验和随机效果模型，计算比值比 (OR) 来表达它们之间的关系。在直线回归中，使用 Logit 转换参数的 y 轴截距计算总的 OR 值。用每 1 种方法计算出的 OR 值均被用于艾滋病防治机构估算省级产前门诊的 HIV 感染率，并估算各省结核病患者 HIV 感染率。将各省已登记结核病患者 HIV 感染率估算值进行汇总，就得到全国已登记结核病患者 HIV 感染率估算值。使用 Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) 和 StatsDirect 2.7 (StatsDirect Ltd, Cheshire, UK) 等软件进行数据分析。

结 果

2006—2007 年，在 15 个被调查县/区，共有 5 995 例结核病患者接受了 HIV 检测；2004—2006 年，在 30 个产前门诊监测哨点，共有 28 396 名妇女接受了 HIV 检测。Logit 转换参数的线性模型 (图 1) 显示：斜率与“1”相比差异无统计学意义 (斜率为 0.97，95% 可信区间 [CI] 为 0.66~1.29， $R^2=0.77$)，因此证明是线性关系。当斜率限定为“1”时，线性模型则得出 1 个估算的 y 轴截距，为 2.26 (标准误为 0.22)；取幂后得到的 OR 值为 9.62 (95% 可信区间为 7.76~11.93)。用 Mantel-Haenszel 方法计算出的总 OR 值 (9.78，95% 可信区间为 8.29~11.55) 和用 1 个随机效果模型计算出的结果 (9.76，95% 可信区间 7.94~12.00) 相似。因为是以估算疾病负担为目的，所以使用了 Mantel-Haenszel 方法得出的 OR 值。

当使用这一 OR 值估算省级产前门诊的 HIV



$R^2=0.77$ ；HIV=人类免疫缺陷病毒；
TB=结核病；ANC=产前门诊

图 1 结核病患者 HIV 感染率与产前门诊监测哨点的 HIV 感染率 2 者关系的对数比值比

感染率时，则随后估算出的省级结核病患者 HIV 感染率在各省之间差异很大 (范围在 0.49%~13.46% 之间，未显示数据)。将各省的估算数据进行合计后，得出全国已登记结核病患者 HIV 感染率为 4.85% (95% 可信区间为 4.12~5.73)。这可以解释为：2007 年，在国家结核病防治规划报告的 129.4 万例新发结核病患者中，有 62 849 例结核病患者感染了 HIV (95% 可信区间为 53 274~74 223)；或者说在 WHO 估算的 196.2 万例新发结核病患者中，有 95 240 例结核病患者感染了 HIV (95% 可信区间为 80 730~112 478)。

讨 论

这些数据表明：2007 年，印度结核病患者 HIV 感染率为 4.85%。这比以前估算的结果高出 4 倍，并提示：在印度，结核病患者人群可能是发现 HIV 感染者的 1 个有效人群。这些结果已用于指导全国各省加强 TB/HIV 双重感染防治联合行动，并监控在结核病患者中发现 HIV 感染者的效果。

我们的分析显示，使用当地的监测数据能够更准确地估算 TB/HIV 双重感染负担。2009 年，WHO 使用多个国家的常规报告数据，对结核病患者 HIV 感染率进行了重新估算⁷；修改后，WHO 估算印度结核病患者 HIV 感染率为 5.25%，这很接近我们的估算结果，从而印证了我们所用方法的有效性。目前，在印度的 HIV 高流行地区，对所有结核病患者均实行由医务人员主动提供的 HIV 咨询与检测服务政策⁸。如果 HIV 检

测工作开展得好, 受检率高, 那么对所有结核病患者 HIV 感染状况的常规报告将为未来疾病负担的估算提供更好的信息。

我们的分析也存在一些局限性。我们所做的这些估算均来源于产前门诊的 HIV 感染数据, 而这些数据本身就存在许多不足。产前门诊监测只在每个县/区的 1~2 个点开展, 且历年的数据存在很大差异; 我们使用 3 年数据的平均值可能会有助于减小离群值的影响。众所周知, 产前门诊监测哨点的 HIV 感染率要高于普通人群, 但县级普通人群 HIV 感染率无法获得; 因此, 我们只能使用县级和省级产前门诊监测哨点的 HIV 感染率数据。在普通人群中, 由于 HIV 感染率差别很大, 因此, 对结核病患者 HIV 感染率估算结果仅限于在国家 and 省级有效, 而不应用于县级。

(王冬梅 译 王雪静 审校)

(本文编辑: 张晓进)

References

1 Havlir DV, Getahun H, Sanne I, Nunn P. Opportunities

- and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA* 2008; 300: 423-430.
- 2 World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- 3 National AIDS Control Organization. HIV sentinel surveillance and HIV estimation in India, 2007. A technical brief. New Delhi, India: Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, 2008.
- 4 Raizada N, Chauhan LS, Khera A, et al. HIV seroprevalence among tuberculosis patients in India, 2006-2007. *PLoS One* 2008; 3: e2970.
- 5 Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. HIV sentinel surveillance and HIV estimation, 2006. New Delhi, India: National AIDS Control Organization, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, 2008.
- 6 Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. TB India 2008: RNTCP status report. New Delhi, India: Central TB Division, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, 2008.
- 7 World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
- 8 Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. National framework for joint TB/HIV collaborative activities; February 2008. New Delhi, India: Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, 2008.

系列指南 通过人口调查评估结核病流行 系列之 5

结核病患病率调查中患者权利的保护和安全性以及调查质量的保证

Protecting patients' rights, ensuring safety and quality assurance in tuberculosis prevalence surveys

C-Y. Chiang, * P. Glaziou, † D. A. Enarson, * F. Cobelens, ‡ W-J. Lew §

* International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; † World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila, The Philippines; ‡ Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV), The Hague, The Netherlands; § Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association, Seoul, Korea

摘要

生物医学研究是在国际认可的人权原则指导下进行的。《纽伦堡法案》的首要原则是志愿参与者的知情同意权。所有患病率调查必须通过相应的伦理委员会审核。每一位可能被纳入调查的参与者应充分了解该调查的目标、方法、资金来源、可能存在的收益纷争、调查者所在的研究机构、研究预期的收益和潜在的风险，以及任何可能遭受的不适。应对调查中每一项内容的安全性予以关注，特别是

拍 X 线胸片和细菌学检查。应将质量控制应用到研究的各个方面，尤其是针对所采用的测量方法的质量控制，包括 X 线胸片评估、实验室检查，以及问卷调查和数据管理。另外，为了使来自不同调查的数据具有可比性，采用同样的调查设计、方法学和相同的报告格式是非常重要的。

关键词：患者权利；安全性；质量保障；患病率调查

保护患者的权利

生物医学的调查是在国际认可的人权原则指导下进行的。《纽伦堡法案》的首要原则是志愿参与者知情同意权。基于《纽伦堡法案》，世界医学协会的赫尔辛基宣言又对治疗性研究和非治疗性研究加以区分，号召建立研究机构评估机制，并提出如有必要，可向研究对象家属（代替研究对象）提供

知情同意。这更加明确了伦理审查委员会独立于研究者之外的重要性。国际医学科学组织委员会对采取必要措施阻止利用志愿者，以及确保知情同意书符合当地文化予以持续关注；同时，强调了研究者有义务保守研究参与者的秘密。

伦理问题通常是由价值观之间的冲突所引起的，例如，个人权利与社会需求之间的冲突。伦理审查的目的是考虑拟开展的研究的特点，确保研究

者已经预见到，且能够满意地解决可能出现的伦理问题，并评估研究者对研究所引起的伦理问题的解决办法。

伦理审查委员会应保证所有被调查者的权利、安全和健康，尤其是对脆弱个体，更应予以关注，应遵守以下 4 项原则，即被调查者应：（1）免受与检查程序相关的任何伤害和因结核病而产生的耻辱感；（2）享受调查所带来的益处，如果诊断患有结核病，应得到免费治疗；（3）应被告知检查的程序和风险；（4）自由地做出是否参与此研究的选择，无论怎样，不能通过承诺例如免费治疗之类的益处哄骗被调查者接受结核病检查。

所有的调查必须在相应的伦理审查委员会监督下进行。伦理审查委员会在监督时，应从个人和社会 2 方面进行考虑。在个体方面，一定要保证充分告知和自由地知情同意；然而，如果个体所在的社区不支持此项研究，则这个知情同意书本身不足以证明此研究符合伦理。另外，科学评估和伦理审查是分不开的：一项研究，如果让被调查者暴露于危险当中或给被调查者带来不便，而且在获得知识上毫无益处，那么它是不科学的，也是不符合伦理的。

对于国外资助的研究，有 2 方面伦理上的义务：（1）发起机构应提交给伦理审查委员会 1 份研究方案审核，其中有关伦理标准的严格程度不应低于在本国开展的研究；（2）东道国的伦理审查委员会应当确保拟开展的研究符合该国的伦理要求。

应充分地告知每 1 位潜在的被调查者有关调查目的、方法和经费来源，以及对收益可能存在的纷争、调查者所在的机构、研究的预期收益和潜在风险、任何可能遭受的不适。

应告知被调查者，他/她有权在任何时候终止参加调查或收回知情同意书而不受惩罚。在确信被调查者已经理解了这些信息之后，研究者应取得被调查者自主做出的知情同意，最好是书面形式的文件。

知情同意通常在人口调查阶段或当被调查者到达现场接受筛查时获得。告知被调查者和获得知情同意的过程可能会延迟筛查的流程，增加等待时间，减少参与人数，增加样本选择偏倚。这些弊端可以通过在人口调查阶段提供扩展的信息或在筛查时安排工作人员回答问题来避免。

研究者应采取以下方式来为被调查者保密：省略可能识别被调查者的个体信息、限制获得数据的人员数量或其他方式。

确保安全

在调查的每个环节，都应注意安全。特别需要注意的检查程序是胸部 X 线检查和细菌学检查。

任何应用于调查的放射性设备均应满足提供调查现场的国家或协助调查的外来研究者所在国家的最严格的安全要求。

在检查过程中应采取特定的方法最大限度地降低辐射，包括：（1）检查所用设备是否满足特别要求；（2）适当的设备维护；（3）将放射线对准待查部位；（4）将辐射场引向附近无人生活和工作的地方；（5）使用能够满足检查需要的最小放射剂量；（6）提供防护设施，以减少对设备操作人员和包括育龄妇女在内的易受伤害者的辐射；（7）不对怀孕妇女进行 X 线胸片检查，但允许她们参与调查的其他部分（症状的问卷调查和痰涂片检查）。

为了防止产生和被调查者暴露于含有活结核分枝杆菌的气溶胶，所有涉及结核分枝杆菌的实验室检查均应在配备有适当安全设施和设备、工作人员遵守安全操作程序的实验室中进行。

由于采集痰液时会产生大量有传染性的气溶胶，所以此操作应在开放的空间或通风良好的室内进行。因痰涂片镜检而使得工作人员感染结核的风险很小，但结核分枝杆菌培养应在二级生物安全柜内进行。

结核病流调中的质量保证

质量保证应该应用于研究的各个方面，尤其是同一研究中的测量标准。质量保证包括：质量控制、质量评价和质量提高。质量控制是通过采取特定的措施来确保最高的质量，包括程序和定义的标准化、培训和监督。质量评估是对质量水平的评定，而质量提高则是运用质量评估获得的信息来提高质量的过程。

在患病率调查中，质量保证的目的在于：（1）确保患者发现的高敏感性和高特异性；（2）确保收集的数据质量；（3）减少潜在的选择和信息偏倚。

质量评估的结果应能够及时用于监控，并应尽快反馈给在调查现场的工作团队，以确保其提高调查质量，这在调查初期尤为重要。

只对那些提供后前位图像、定位准确（未遗漏肺野的任何部位）和达到技术质量要求（既不能太暗也不能太亮，拍片时未移动）的标准尺寸的 X 线胸片进行判读，这是确保 X 线胸片判读质量和可靠性的 1 条重要原则。判读的准确度在很大程度上

上取决于 X 线胸片的质量,对质量差的 X 线胸片不予以判读是 1 条极为重要的原则。

有 4 种确保 X 线胸片判读质量和可靠性的方法:(1)对与 X 线胸片有关的需要记录的变量进行准确定义,并对这些变量的数量有所限制。定义应为描述性的,而非解释性的;(2)准备一套“标准 X 线胸片”非常重要,这是提供练习和培训读片专家过程的一部分;(3)当已经对变量进行了准确定义,并选则了 1 套标准片,应对读片人员进行培训,使他们获得读片的经验和技巧;(4)通过评价读片人员和放射专家读片结果的一致性来判断读片人员的水平。只有当被测试者的得分高于要求的分数时,才能成为通过认证的 X 线胸片判读人员,而允许在调查中对 X 线胸片进行判读。

实验室应配备用于接收和检测样品的设备。为了保持所收集的痰标本的质量,标本在运送过程中应冷藏,并及时送达实验室。应严格按照操作标准对负责标本检测的技术人员进行培训。

将流调中获得的痰标本制备成痰涂片时,每一批应包含 1 张未染色的已知阳性(2+)和 2 张未染色的已知阴性涂片用于实验室内部的染色质量控制。痰涂片的盲法复检应由非实验室工作人员运用质量保证抽样技术抽取一定数量的痰涂片进行复检。流调中获得的痰培养数据应与质量保证结果相结合才有效。

通过小规模预调查可确定问卷调查中将会遇到的困难。如果需要翻译为当地语言,那么再翻译回来时应评估翻译的准确性。为了确保收集信息的质量,应对调查的相关人员进行培训,并提供清楚的说明。实施问卷调查的人员数量应保持最少,以减少差异。应对实施调查的人员进行培训,确保其以标准的方式进行问卷调查。此外,应具有完备的程序以使得调查者能够接收来自调查现场的文件,并能够核查这些文件的完整性和清晰程度,以及对数据进行计算录入。为了评估问卷调查的质量,可以考虑由指定的工作人员进行随机的重复调查。

数据管理的目的是产出有关个体特征和总体指标的高质量数据⁶。恰当的数据管理可以确保数据完整、可靠和得到正确的处理,并使得数据被完整地保存。数据管理包括从调查开始到结束对数据的收集、整理、处理、分析和储存/归档的全部过程和程序。

应建立 1 个中央级数据管理部门,由经验丰富的数据管理员担任领导,负责调查数据的协调、管理和录入。应制定 1 个适当的数据管理计划。

中央级数据管理部门应对各调查点的信息进行记录,包括是否以及何时收到来自调查现场的登记本和表格,何时录入电脑,何时生效,生效的数据文件何时被修改,以及是谁执行了这些操作。

数据管理员应定期提供书面进度报告,总结数据管理的进展,记录数据的质量,描述出现的问题和相应的解决办法。

数据监控应紧跟现场的数据收集,因为此时调查者的记忆还很清晰,而且还能找到被调查者以核查错误或不一致的信息。最初的数据监控应在每个调查点的现场工作完成之前进行。现场调查小组组长应该确保所有的登记本和表格均得到了核查,均已填写完整或进行了必要的更新。

已经完成或更新的数据应在调查现场或地区级复印,然后发送到数据管理部门。原始登记本和表格也应发送到数据管理部门,复印件则在地区级保存。调查现场或地区级数据管理人员应记录数据传送的详细信息。

数据录入应由指定的数据录入人员完成。数据录入系统应使用电子签名。对所有的数据应进行双录入,以发现和纠正非系统性录入错误。一旦完成数据的计算机录入,应检查电子数据的错误和极值,纠正所有不一致的地方,以确保数据文件能够准确地反映表格和调查问卷中记录的数值。备份的数据应存放在另一个房间的安全地方。在当天数据录入结束时,应对录入的数据文件进行备份。数据管理员应使用验证程序对双录入的数据文件进行验证,并应记录程序的细节。

为确保每次流调的数据具有可比性,重要的是运用相同的方法学和报告格式。标准的报告既能反映每次流调的整体情况,又可以对结核病的流行趋势进行分析。

在所选择的调查地点,一些居民可能不符合参与流调的条件;还有一些符合条件的居民却未能接受调查(他们可能无法参加或不愿参加流调)。结核病的负担通常随年龄和性别的不同而不同,所以,对那些符合条件、参加流调和未能参加流调的人群,有必要按其年龄和性别进行分类比较。

流调常使用 4 种检测方法,即问卷调查、痰涂片、痰培养和 X 线胸片。可以使用不同的筛查策略。获得检测信息的方式取决于采用的筛查策略。

在调查中,如果要求所有的参与者均接受问卷调查、留取痰标本进行涂片镜检和培养、X 线胸片,那么一部分参与者可能无法完成全部 4 项检测。将完成 4 项检测方法中每 1 项检测的人数列在交叉表

中，则可以看到检测的整体完成情况（表1）。

表1 接受问卷、痰涂片、痰培养和X线胸片人数的交叉表

	痰涂片	问卷	X线胸片	培养
痰涂片	无			
问卷		无		
X线胸片			无	
培养				无

在调查中，如果对所有符合条件者使用3种检测方法（问卷调查、X线胸片和痰涂片），然后对这3种检测方法中的任1种为现阳性者进行痰培养，也可以对检测的完成情况进行总结。

在调查中，如果使用问卷和X线胸片作为发现结核病可疑者的筛查方法，而对那些具有特异症状和/或X线胸片异常者再进行痰涂片和痰培养检查，可以将筛查性检查完成的情况用表2来进行总结；而由问卷和/或X线胸片筛查出的阳性者，其完成痰涂片和痰培养的情况则可以使用表3来进行总结。

表2 由X线胸片和问卷调查确认可疑病例的情况

问卷调查	X线胸片			未作问卷调查
	总数	阳性	阴性	
合计 ^a				
阳性				
阴性				
未做				0 ^b

a) 至少接受了X线胸片或问卷调查中的1项检查；

b) 没有患者既未接受X线胸片，又未接受问卷调查

表3 问卷和/或X线胸片阳性者中痰涂片和培养的情况

	合计	阴性	阳性	痰检阳性人数	
				1个痰标本	2个痰标本
所有检查					
问卷 ^a					
X线胸片 ^a					

a) 建议按年龄和性别分层

有的结核病患者可能会出现痰涂片阳性而痰培养阴性的结果，或痰培养阳性而痰涂片阴性。培养阳性者需做菌种鉴定，以区分结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌，但可能不是所有的培养阳性者都做了菌种鉴定。因此，对痰涂片检查可能会出现3种结果：阳性、阴性和未查；而对痰培养则可能会出现6种结果：结核分枝杆菌培养阳性、非结核分枝杆

菌培养阳性、培养阳性但未进行菌种鉴别、培养阴性、污染和未查。3种痰涂片结果与6种痰培养结果交叉则产生18种痰涂片和痰培养的组合结果（表4）。

表4 流调使用的痰细菌学检查标准报告格式

	培养阳性			培养阴性	污染	未培养
	NTM	结核分枝杆菌	未鉴别			
阳性						
阴性						
未涂片						

NTM=非结核分枝杆菌

需要按照痰涂片和痰培养的结果，以及性别、年龄、结核病治疗史和各调查点来报告确诊的结核病患者例数。同时详细报告4种检查方法（症状、X线胸片、痰涂片和痰培养）的结果也很重要（表5）。

表5 症状筛选、X线胸片、痰涂片和痰培养的检查结果

	培养阳性		培养阴性	
	涂片阳性	涂片阴性	涂片阳性	涂片阴性
症状阳性				
X线胸片阳性				
X线胸片阴性				
症状阴性				
X线胸片阳性				
X线胸片阴性				

在最终计算结核病患病的估计值时，需要考虑抽样设计和应答率。在流调中采用分层抽样，可以对不同分层的结核病患病的率分别进行估算和报告。

（郭振勇 译 王雪静 审校）

（本文编辑：张晓进）

References

- Grodin MA. Historical origins of the Nuremberg Code. In: Annas GJ, Grodin MA, eds. The Nazi doctors and the Nuremberg Code: human rights in human experimentation. Oxford, UK: Oxford University Press, 1992: pp 121-148.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ferny-Voltaire, France: WMA, 2000.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva, Switzerland: CIOMS, 2002. http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm Accessed September 2006.
- World Health Organization. Handbook for good clinical

- research practice; guidance for implementation. Geneva, Switzerland; WHO, 2002.
- 5 Association of Public Health Laboratories. External quality assessment of AFB smear microscopy. Washington DC, USA: Association of Public Health Laboratories, 2002.
- 6 KNCV Tuberculosis Foundation. Data management plan. The Hague, The Netherlands; KNCV, 2006.
- 7 Borgdorff MM, Chiang C-Y, Cobelens F, et al. Assessing tuberculosis prevalence through population-based surveys. Manila, Philippines; World Health Organization, Western Pacific Region, 2007: p106.