

肺结核患者痰菌涂阳转阴的相关因素

Negative conversion of bacillus positive sputum in patients with pulmonary tuberculosis: an analysis of related factors

孙翠芬¹, 华来庆², 熊林平²

(1. 江苏省沛县人民医院, 沛县 221600; 2. 第二军医大学卫生勤务学系卫生统计学教研室, 上海 200433)

[关键词] 肺结核; 抗酸杆菌; 转阴时间; 生存分析; Cox 模型

[中图分类号] R 521 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2004)11-1272-02

* 痰菌涂阳(痰涂片找抗酸杆菌阳性)及其等级是确定结核患者有无传染性及传染性强弱的指标, 痰菌转阴是肺结核病治愈的指征^[1]。因此估算肺结核患者痰菌涂阳的平均转阴时间, 探讨涂阳等级和痰菌转阴时间的影响因素, 对选择和评价抗痨方案具有重要意义。

1 材料和方法

1.1 病例资料 收集本院传染科 1999 年 6 月至 2002 年 8 月出院的肺结核患者 492 例病历资料, 其中痰菌阳性肺结核患者 114 例, 痰菌涂阳率为 23.17%; 男性 78 例, 女性 36 例; 年龄 13~87 岁, 中位年龄 34 岁。

1.2 痰菌涂阳情况 按中国防痨协会颁布的《结核病诊断细菌学检验规程》规定: 菌阳等级“+”表示 3~9 条菌/100 个视野; “++”表示 10~99 条/100 个视野; “+++”表示 1~9 条/个视野; “++++”表示 >10 条/个视野。阳性等级为 +、++、+++、++++ 的患者分别为 33、18、28、35 例, 各占痰菌阳性病例数的 28.95%、15.79%、24.56%、30.70%。

1.3 病情等级 根据患者的一些主要症状、体征和生理参数等情况, 将病情等级分为一般、病重、病危和疑难 4 个等级, 1~4 个等级分别有 94、15、4 例患者, 将后 3 个等级合并(称为较重等级), 则病情较轻的和较重的分别占 82.46%、17.54%。

1.4 治疗与检测方法 全部患者从入院之日起(转阴时间的起点)均按照国家标准规定的标准治疗方式给予抗结核药物, 第 1 周连续行痰菌检查 5 次, 其中只要有一次阳性即为涂阳, 以后每周连续行痰菌检查 3 次, 如果其中连续 2 周痰菌涂阴, 那么这 6 次中第 1 次的日期便是转阴时间点, 转阴后继续抗结核治疗至疗程结束。114 例痰菌肺结核患者中, 能够查到治疗方案的有 49 例, 其中初治者 14 例中, HRZE(异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇)方案 8 例, HRZS(异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+链霉素)方案 3 例, 其他药物组合方式 3 例; 复治者 35 例中, DRZE(帕司烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇)方案 12 例, DLZE(帕司烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇)方案 6 例, 其他药物组合方式 17 例。

1.5 统计学处理 用 SAS 8.2 统计软件分析数据, 用 CMH 法及非参数检验的 CMH₂ 法, 检验性别、年龄、病情等级在 4 种痰菌检查结果 +、++、+++、++++ 分布上的差异; 采用生存分析

来计算转阴天数, 用 Log-rank 法来比较不同的性别、年龄、病情等级、痰菌涂阳等级患者的转阴时间; 用 Cox 模型来解释各影响因素对转阴时间的影响, 将性别(两分类变量)、年龄(连续型数值变量)、病情等级(两分类变量)、痰菌涂阳等级(多分类变量, 建立哑变量)作为自变量, 以转阴时间为应变量, 入选和剔除标准均定为 0.15, 用逐步回归法, 建立 Cox 模型。再用 49 例有治疗方案的数据作 Cox 模型, 用 5 种治疗方案(HRZE、HRZS、DRZE、DLZE 和其他药物组合方式)建立哑变量, 将前 4 种方案与性别、年龄、病情等级、痰菌涂阳等级一起代入方程, 以其他药物组合方式为参照。

2 结果

2.1 转阴天数 114 例患者中, 比较性别、年龄、病情等级在 4 种痰菌检查结果 +、++、+++、++++ 分布上的差异, 均没有统计学意义。有 74 例病例有明确的痰菌转阴时间, 其转阴时间最短 10 d, 最长 210 d, 中位数为 30 d, 上、下四分位数分别为 46 d 和 23 d。另外 40 例不知道具体的痰菌转阴时间, 但知道其至少在某一时刻尚未转阴(为截尾数据, 占 35.09%), 这 40 例痰菌转阴时间未确定的患者的截尾时间最短为 5 d, 最长为 65 d。采用生存分析中的乘积极限法计算转阴天数, 得 114 例肺结核患者的中位转阴时间为 35 d, 中位转阴时间 95% 可信区间为 [30, 48] d, 转阴时间的上、下四分位数分别为 60 d、26 d, 算术均数为 54 d, 标准差为 6 d。

2.2 转阴时间的影响因素

2.2.1 Log-rank 检验 转阴时间呈 Weibull 分布, 因此选用 Log-rank 法来比较不同的性别、年龄、病情等级、痰菌涂阳等级的转阴时间。结果显示: 不同的性别、年龄、病情等级, 对转阴时间的影响没有统计学意义, 而痰菌涂阳等级对肺结核患者的痰菌转阴时间的影响有统计学意义 ($\chi^2 = 11.1542$, $P = 0.0109$)。

2.2.2 Cox 模型 Cox 模型分析结果, 只有涂阳等级 III 和涂阳等级 IV 入选, 以 t_{3j} 代表变量涂阳等级 III, 以 b_3 代表其系数, 以 RR_3 为其相对危险度; 同样, 以 t_{4j} 代表变量涂阳等级 IV, 以 b_4 代表其系数, 以 RR_4 为其相对危险度。得 $b_3 = -0.4920$, $RR_3 = 0.611$, b_3 的检验结果为 $\chi^2 = 2.6889$, $P = 0.1010$; $b_4 = -0.8946$, $RR_4 = 0.409$, b_4 检验结果为 $\chi^2 =$

* [作者简介] 孙翠芬(1970-), 女(汉族), 主治医师

9.013 2, $P=0.0027$; 似然比检验 $\chi^2=10.2204$, $P=0.0060$. 比例风险模型的有效性检验证实各因素所产生的风险不随时间的改变而改变, 模型成立. Cox 模型为: $h(t, x) = h_0(t) \times e^{-0.4920 \times t_{j_3} - 0.8946 \times t_{j_4}}$. 再用 49 例有治疗方案

的数据作 Cox 模型, 结果涂阳等级、药物组合方式 HRZE 和 DRZE 入选. 药物组合方式 HRZE、DRZE 的相对危险度分别为 2.504、2.196.

表 1 不同性别、年龄、病情等级、痰菌涂阳等级肺结核患者痰菌转阴时间比较

项目	项目分类	观察例数		痰菌转阴时间(t_i/d)			检验结果	
		总例数	截尾数	中位数	均数	标准差	χ^2	P
性别	女	36	12	37	45	5	0.0456	0.8308
	男	78	28	35	57	8		
年龄(岁)	13~	58	15	30	56	9	0.1426	0.9312
	36~	31	13	42	42	3		
	60~87	25	12	35	50	7		
病情等级	较轻	94	31	37	56	7	2.4840	0.1150
	较重	20	9	30	34	3		
涂阳等级	+	33	7	31	37	3	11.1542	0.0109
	+	18	3	28	49	15		
	+	28	11	48	59	14		
	+	35	19	60	67	11		

3 讨论

估算痰菌涂阳肺结核患者的平均痰菌转阴时间, 对控制结核病的传播、评估结核病疗效意义重大. 本文采用生存分析方法计算的中位转阴时间为 35 d, 中位转阴时间 95% 可信区间为 [30, 48] d, 转阴时间的上、下四分位数分别为 60 d、26 d, 这为评估痰菌转阴状况以及临床治疗提供了依据.

流行病学把痰涂片阳性, 或痰涂片且痰培养均为阳性的患者作为主要传染源^[1]. 排菌量大小是与传染性大小成正比的, 痰涂片且痰培养均为阳性的患者, 传染性更大. 每例传染源 1 年内可使 10~15 名健康人受到结核菌感染^[2]. 经计算认为只有当 85% 的患者痰菌转阴时 (75% 的治愈和 10% 的死亡), 才能使结核病在人群中的流行有所减少^[3]. 因此应该重视痰菌涂阳肺结核患者的治疗和管理, 而其中痰菌涂阳强阳性的患者是“重中之重”. 找出影响痰菌涂阳等级和痰菌转阴时间的因素, 可以帮助选择和评价抗痨方案. 本研究用生存分析中的 Log-rank 法和 Cox 模型来比较和解释各影响因素对转阴时间的影响. 结果提示对转阴时间有影响的是痰菌涂阳等级和药物组合方式, 阳性等级+ 和+ 的患者转阴的危险度约是为阳性等级+ 的患者的 2.4 倍, 阳性等级+ 的患者转阴的危险度大约是阳性等级+ 的患者的 1.5 倍, 使用药物组合方式 HRZE 和 DRZE 的患者, 其转阴的危险度分别约是使用其他药物组合方式患者的 2.5 和 2.2 倍. 性别、年龄、病情等级 3 个因素对涂阳等级和转阴时间的影响证据不足. 建议在治疗痰菌涂阳尤其是强阳性肺结核患者时, 应首先选用 HRZE 和 DRZE 药物组合方式抗结核治疗, 并且要详细地询问其用药史和接触史, 如提示有原发耐药或者按有关抗结核化疗方案治疗过程中发生继发耐药时, 应及时选用或改用患

者未用过的可能敏感的其他抗痨药物, 如帕司烟肼、左氧氟沙星、利福喷丁等, 并同时进行治疗结核菌培养、分型及药敏试验, 以便选择更有效的抗痨方案, 必要时可以采取局部用药^[4], 并严格执行 DOTS 的技术规范, 充分做好结核患者的化疗监督管理^[5], 以缩短痰菌转阴时间, 防止耐药结核病的发生以及耐药菌的蔓延, 提高结核病的治愈率. 判断患者是否发生继发耐药, 可以参照上述计算结果, 即痰菌持续涂阳时间是否超过转阴时间的中位数 35 d.

由于这 114 例患者中, 能够获得治疗方案的只有 49 例, 使用药物品种均在 3~5 种, 药物组合方式共 20 种, 所以只能粗略地将药物组合方式在 3 例以下的合并到其他药物组合方式中, 根据药物组合方式进行分组比较. 这样由于资料缺陷, 难免会带来误差. 如果能够收集到每一例肺结核患者的结核杆菌类型, 并设立几种治疗方式 (药物组合方式、是否局部用药等) 做比较, 建立的 Cox 模型会更理想.

【参考文献】

- [1] 刘传玉. 结核病现代防治[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2002. 9, 105.
- [2] 周长山. 北京市通州区痰涂片阳性肺结核病人实施全面监督化学疗法的研究[J]. 中国防痨杂志, 2000, 22(2): 66-68.
- [3] Crofton J, Horne N, Miller F. 临床结核病[M]. 第 2 版. 王焯秀, 屠德华, 安燕生译. 北京: 科学出版社, 2000. 156.
- [4] 杨素英, 谢正福. 经纤维支气管镜局部滴药治疗肺结核疗效探讨[J]. 广西医学, 2000, 22(5): 969-970.
- [5] 陈子金, 苟勇, 向静, 等. 1736 例涂阳肺结核病例转归的队列分析[J]. 中国防痨杂志, 2001, 23(3): 148-150.

【收稿日期】 2004-03-10

【修回日期】 2004-08-20

【本文编辑】 孙岩