

北京市石景山区 1985—2008 年新涂阳肺结核非住院患者 4 种化疗方案疗效回顾性分析

王 珏, 唐桂琴, 张亚敬

[摘要] 目的 评价北京市石景山区 1985—2008 年新涂阳肺结核病例非住院全面督导化疗效果。方法 石景山区 1985—2008 年管理的 1133 例新涂阳肺结核患者在不同时期分别采用了 12 个月疗程的标准化疗方案、2 种 6 个月疗程的短程化疗间歇方案和 6 个月疗程的短程化疗每日方案 4 种治疗方案。通过收集这 1133 例新涂阳肺结核患者资料,对不同治疗方案组的治疗成功率、3 年复发率和不良反应发生率等资料进行比较分析。结果 治疗成功率方面,短程化疗每日方案最高(97.2%),标准化疗方案最低(84.3%);短程化疗每日方案和短程化疗间歇方案 1 的 3 年复发率和不良反应发生率最低。结论 综合考虑 4 组方案的治疗成功率、3 年复发率和不良反应发生率,短程化疗每日方案优于 2 种短程化疗间歇方案和标准化疗方案。

[关键词] 结核,肺;抗结核药;治疗结果

[中国图书资料分类号] R521;R18

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2013)01-0039-04

Retrospective analysis of the therapeutic efficacy of four chemotherapy regimens for newly diagnosed smear-positive outpatients with pulmonary tuberculosis in Shijingshan District of Beijing during 1985–2008

WANG Yue, TANG Gui-qin, ZHANG Ya-jing

Tuberculosis Control and Prevention Department, Shijingshan

District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100043, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of directly observed chemotherapy on newly diagnosed smear-positive outpatients with pulmonary tuberculosis (TB) in Shijingshan District, Beijing, during 1985–2008. **Methods** Totally 1133 newly diagnosed smear-positive pulmonary TB outpatients in Shijingshan District during 1985–2008 were given 4 chemotherapy regimens, one-year course of standard chemotherapy regimen, short-course (half a year) intermittent chemotherapy regimen 1, short-course (half a year) intermittent chemotherapy regimen 2 and short-course daily chemotherapy regimen. The treatment success rates, incidence of adverse reactions and the three-year recurrence rates of the different treatment groups were compared and analyzed. **Results** The treatment success rate was the highest in short-course daily chemotherapy regimen group (97.2%) and the lowest in standard chemotherapy regimen group (84.3%). The three-year recurrence rates and adverse reaction rates were the lowest in short-course daily chemotherapy regimen group and short-course intermittent chemotherapy regimen 1 group. **Conclusion** To take the treatment success rates, three-year recurrence rates and adverse reaction rates into account, shortcourse daily chemotherapy regimen is superior to short-course intermittent chemotherapy regimens and standard chemotherapy regimen.

[Key words] tuberculosis, pulmonary; antitubercular agents; treatment outcome

石景山区为北京市六个城区之一,总面积 84 km², 2010 年常住户籍人口约 40.7 万,流动人口 20.6 万。石景山区于 1975 年成立区结核病防治所,建立健全了区、社区(乡)、街道(村)三级防痨网,逐步开展结核病防治工作,并将结核病患者的监督管理纳入初级卫生保健工作。自 1985 年开始按北京市结核病控制统一规划的要求,对新发涂阳肺结核患者实施非住院全面督导化疗,先后共采取过 4 种治疗方案,即 12 个月疗程的标准化疗方案、2 种 6 个月疗程的间歇化疗方案和以及现在实施的 6 个月疗程每日化疗方案。1985 年至 2008 年底全区共有新涂阳肺结核患者 1133 例,现将石景山区 1985—2008 年新涂阳肺结核控制效果进行总结和分析。

1 对象与方法

1.1 对象 通过查阅本区结核病防治所的病历、传染病中心登记卡和督导化疗患者治疗卡资料,收集 1985 年 1 月—2008 年 12 月在石景山区结核病防治所全部新登记涂阳肺结核共 1133 例。其中男 537 例,女 596 例,男女比为 0.9:1,年龄 16~83 岁,平均 37.9 岁。

1.2 治疗方案 常用的抗结核药物及用法用量见表 1^[1]。患者所接受的化疗方案有 4 种:①1985—1989 年方案为标准化疗方案(1SH/11S₂H₂);②1990—1994 年方案调整为短程化疗间歇方案 1(2S₃H₃R₃Z₃/4S₃H₃R₃);③1995—2002 年方案为短程化疗间歇方案 2(2H₃R₃Z₃E₃/4R₂H₂E₂);④2002 年后方案为短程化疗每日方案(2RHZE/4RH)(肺结核化疗方案书写格式说明:药名前数字表示用药月

[作者单位] 100043,北京市石景山区疾病预防控制中心结核病防治所(王珏、唐桂琴、张亚敬)

表 1 肺结核化疗方案说明
Table 1 Description of chemical therapy of TB

药品名称	简写	每日疗法			成人间歇疗法	
		成人体重<50 kg	成人体重≥50 kg	儿童(mg/kg)	体重<50 kg	体重≥50 kg
异烟肼	H	0.30	0.30	10~15	0.60	0.60
链霉素	S	0.75	0.75	20~30	0.75	0.75
利福平	R	0.45	0.60	10~20	0.60	0.60
乙胺丁醇	E	0.75	1.00	一般不用	1.00	1.25
吡嗪酰胺	Z	1.50	1.50	30~40	1.50	2.00

注:抗结核药物通常为顿服。成人用量单位为 g。儿童均采用每日疗法

数,药名右下方数字表示每周用药次数,无右下方数字表示每日用药。强化期治疗方案在前,巩固期方案在后,以“/”区分)。按照接受化疗方案不同,将患者分为 4 组:标准化疗组、短程化疗间歇方案 1 组、短程化疗间歇方案 2 组和短程化疗每日方案组。

1.3 治疗管理要求 实行非住院全面督导化疗管理的患者,按以下 2 种方式进行化疗:①医务室督导化疗,患者定期到医务室,在医生面视下用药;②家庭督导化疗,主要针对每次到医务室用药有困难的患者,一般由与患者最亲近的家庭成员负责。

1.4 疗效判定 按照《中国结核病防治规划实施工作指南》^[1]对治疗效果进行如下定义。①治愈:涂阳肺结核患者完成规定的疗程,连续 2 次痰涂片结果阴性(其中 1 次是治疗结束时的痰涂片),可以认为治疗成功。②完成疗程:涂阴肺结核患者完成规定的疗程,疗程结束时痰涂片检查结果阴性或者未做痰检者;涂阳肺结核患者完成规定的疗程,最近一次痰检结果阴性,完成疗程时无痰检结果者,可以认为治疗成功。③复发:指过去有明确的结核病史,

完成规定的化学疗程后医生认为已经治愈,现在痰涂片又出现阳性。

肺结核治疗转归中的“治愈”和“完成疗程”,均为良好转归,统称为“治疗成功”,故本研究采用“治疗成功率”。全国肺结核短程化疗协作组的研究结果表明,肺结核患者停药后随访 2~3 年的复发情况可以用来作为化疗方案远期疗效的指标^[2],故本研究用“3 年复发率”作为治疗远期效果的一个评价指标。

1.5 统计学处理 采用统计软件 SPSS 16.0 进行统计分析。组间率的比较用 R×C χ^2 检验,组间多重比较用 Scheffe 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 治疗成功情况 1133 例新涂阳肺结核患者中治疗成功 1027 例,治疗成功率为 90.6%。4 种治疗方案的治疗成功率差异有统计学意义。治疗成功率最高的为短程化疗每日方案组,短程化疗间歇方案 1 组和短程化疗间歇方案 2 组相差不大,12 个月的标准化疗组治疗成功率最低。见表 2。

表 2 1133 例新涂阳患者治疗转归[例(%)]
Table 2 Outcome of 1133 newly diagnosed smear-positive TB patients [cases (%)]

组别	病例数	成功	失败	死亡	外迁	丢失
标准化疗组	312	263(84.3)	32(10.3)	4(1.3)	5(1.6)	8(2.6)
短程化疗间歇方案 1 组	191	173(90.6)	7(3.7)	2(1.0)	3(1.6)	6(3.1)
短程化疗间歇方案 2 组	347	316(91.1)	8(2.3)	3(0.9)	11(3.2)	9(2.6)
短程化疗每日方案组	283	275(97.2)	2(0.7)	1(0.4)	3(1.1)	2(0.7)
合计	1133	1027(90.6)	49(4.3)	10(0.9)	22(1.9)	25(2.2)

注:4 组治疗成功率 χ^2 检验: $\chi^2=29.131, P=0.000$ 。组间多重比较结果显示,短程化疗间歇方案 1 组与短程化疗间歇方案 2 组比较, $P>0.05$,其余各组之间比较, P 均 <0.05

2.2 治疗成功病例 3 年复发情况 治疗成功的 1027 例新涂阳患者每 6 个月随访一次,有 917 例进行了 3 年随访,随访率 89.3%,复发 44 例,复发率 4.8%。不同治疗方案的复发率差异有统计学意义。标准化疗组 3 年复发率最高,短程化疗间歇方案 2 组和短程化疗间歇方案 1 组的 3 年复发率处于中间水平,短程化疗每日方案组的 3 年复发率最低

(表 3)。
2.3 不良反应情况 不良反应为肝毒性、肾毒性、末梢神经炎和视神经损害等。1133 例肺结核患者中有 133 例出现不良反应,不良反应发生率为 11.7%。不同治疗方案的不良反应发生率差异有统计学意义。其中短程化疗间歇方案 2 组和标准化疗组的不良反应发生率最高,短程化疗每日方案组与短程化

表 3 1027 例治疗成功患者 3 年复发情况[例(%)]
Table 3 Three-year recurrence rates in 1027 successfully treated patients [cases (%)]

组别	病例数	治疗成功	随访	复发
标准化疗组	312	263	230(87.5)	17(7.4)
短程化疗间歇方案 1 组	191	173	155(89.6)	7(4.5)
短程化疗间歇方案 2 组	347	316	281(88.9)	16(5.7)
短程化疗每日方案组	283	275	251(91.3)	4(1.6)
合计	1133	1027	917(89.3)	44(4.8)

注:4 组治疗复发率 χ^2 检验: $\chi^2=9.549, P=0.023$ 。组间多重比较结果显示,标准化疗组与其他分别比较, P 均 <0.05 ,其余各组比较, P 均 >0.05

疗间歇方案 1 组的不良反应发生率明显低于上述 2 组,其中短程化疗每日方案组不良反应发生率最低(表 4)。

表 4 1133 例不良反应情况[例(%)]
Table 4 Incidence of adverse reactions in 1133 patients [cases (%)]

组别	病例数	不良反应
标准化疗组	312	44(14.1)
短程化疗间歇方案 1 组	191	15(7.9)
短程化疗间歇方案 2 组	347	57(16.4)
短程化疗每日方案组	283	17(6.0)
合计	1133	133(11.7)

注:4 组不良反应发生率 χ^2 检验: $\chi^2=20.799, P=0.001$ 。组间多重比较结果显示,标准化疗组与短程化疗间歇方案 2 组、短程化疗间歇方案 1 组与短程化疗每日方案组之间比较, P 均 >0.05 ,其余各组比较, P 均 <0.05

3 讨 论

自 1985 年起,按照北京市结核病控制统一规划,在全市范围内开始实施非住院患者全面督导化疗工作,其主要含义是在治疗过程中,每次用药均在医务人员直接面视下进行。高质量的督导化疗工作是完成疗程的一个保障,也是实现结核病高治愈率的根本保证^[3]。

石景山区共采用过 4 种治疗方案来治疗登记的新涂阳肺结核患者。1985—1989 年采用当时统一的治疗方案 1SH/11S₂H₂,疗程为 1 年。为研究短程化疗方案在我国的适用性和最佳的短程化疗方案,按照全国全程化疗研究协作组的统一安排和北京结核病控制研究所的要求,从 1990 年开始采用半年疗程的短程督导化疗,1990—1994 年采用隔日短程化疗方案 2S₃H₃R₃Z₃/4S₃H₃R₃,1995—2002 年在方案中用乙胺丁醇替换链霉素后,采用隔日短程化疗方案 2H₃R₃Z₃E₃/4R₂H₂E₂。从 2003 年开始,根据北京结核病控制研究所的统一要求,开始使用 2RHZE/4RH 的每日短程化疗方案。

非住院全面督导化疗应该在医务人员的直接

面视下进行,但是目前北京市人口流动性较大,患者个人隐私保护意识日益增强,结核病防治机构人力有限;同时流动人口越来越多,而流动人口经济收入没有保证,居无定所,治疗依从性差,使结核病控制的难度加大^[4]。刘韞宁等^[5]的研究也显示年龄、户籍等是影响结核病患者依从性的重要因素。对于这些患者传统的“送药到手、服药到口、不咽不走”的面对面督导化疗模式难以再现。故我所在实施督导化疗的过程中采用了多种形式,如社区医生督导化疗,培训家庭督导化疗员开展家庭督导化疗,这样既方便了患者,提高了患者的依从性,又提高了结核病患者督导化疗率和治愈率。多年的事实证明,采取多种形式的督导化疗是可行的^[6]。2003 年以来,新涂阳肺结核患者丢失率控制在 1%以内,从近几年的治疗转归来看,也取得了较好的效果。

从治疗转归来看,短程化疗每日方案组的治疗转归在 4 个组中最好,治疗成功率高达 97.2%,而 1 年疗程的标准化疗方案组的治疗成功率最低(84.3%)。短程化疗的优点是疗程短,患者依从性好,利于患者完成疗程。而 1 年疗程的标准化疗方案不同时含有利福平和异烟肼这 2 个现代公认的核心抗结核药物,使得该方案杀菌等效果比较弱,用药时间长,不利于患者的管理和坚持治疗,患者也更不容易接受规律的督导管理,故容易导致不良结局。因此能否获得较好的治疗结局关键在于能否坚持规律治疗^[7]。

复发的原因虽然有外源性再感染和内源性复发 2 种因素,但是很多研究都证实造成复发的原因主要是“未按医嘱坚持治疗”、“用药不合理”与“治疗不正规”^[8-9],即与肺结核患者既往化疗有关,故全国肺结核短程化疗协作组把肺结核患者停药后随访 2~3 年的复发情况作为化疗方案远期疗效的指标。从患者治愈后 3 年的复发率来看,短程化疗每日方案组的 3 年复发率最低。

从治疗中的不良反应发生率来看,短程化疗每日方案组和短程化疗间歇方案 1 组的不良反应发生率最低,低于另外 2 种治疗方案的不良反应率。间歇化疗方案虽然单日用药量大,但总用药剂量小于每日化疗方案,对结核菌杀灭效果较弱,同时由于间歇方案单日用药剂量增大,造成不良反应发生率升高,因不良反应造成的停药率也升高。标准化疗方案组的 3 年复发率及不良反应发生率均明显高于短程化疗组,而且治疗时间越短,督导化疗患者越容易接受,因此短程化疗是督导化疗成功的关键。

综合考虑 4 组方案的治疗成功率、3 年复发率

(下转第 64 页)

【参考文献】

- [1] Rolando N, Wade J, Davalos M, *et al.* The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2000, 32 (4 Pt 1):734-739.
- [2] Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, *et al.* The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(3):475-482.
- [3] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, *et al.* Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study [J]. *Gut*, 2010, 59(11):1561-1569.
- [4] Abdel-Khalek EE, El-Fakhry A, Helaly M, *et al.* Systemic inflammatory response syndrome in patients with liver cirrhosis[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2011, 12(4):173-177.
- [5] Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, *et al.* Infection and systemic inflammation, but not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4):640-649.
- [6] Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, *et al.* Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis[J]. *J Hepatol*, 2005, 42(2):195-201.
- [7] Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, *et al.* Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3):831-840.
- [8] Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2005, 41(3):422-433.
- [9] Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, *et al.* Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2010, 51(4):1327-1333.
- [10] Altorjay I, Vitalis Z, Tomai I, *et al.* Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(3): 484-491.
- [11] Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, *et al.* Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(5):1010-1016.
- [12] Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, *et al.* Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients[J]. *Gastroenterology*, 1993, 104(5):1492-1497.
- [13] Devière J, Content J, Denys C, *et al.* Excessive *in vitro* bacterial lipopolysaccharide-induced production of monokines in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 1990, 11(4):628-634.
- [14] Navasa M, Follo A, Filella X, *et al.* Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality [J]. *Hepatology*, 1998, 27(5):1227-1232.
- [15] Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, *et al.* Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(3):574-581.
- [16] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process[J]. *Chest*, 1997, 112(1):235-243.
- [17] Berres ML, Schnyder B, Yagmur E, *et al.* Longitudinal monocyte human leukocyte antigen-DR expression is a prognostic marker in critically ill patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2009, 29(4):536-543.
- [18] Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, *et al.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club[J]. *J Hepatol*, 2000, 32(1): 142-153.
- [19] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(1):26-42.
- [20] Hansen S, Møller S, Bendtsen F, *et al.* Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: relation to haemodynamic changes[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(3):373-380.
- [21] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. *Chest*, 1992, 101(6):1644-1655.
- [22] Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, *et al.* The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(3):475-482.
- [23] Thabut D, Massard J, Gangloff A, *et al.* Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure[J]. *Hepatology*, 2007, 46(6):1872-1882.
- [24] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, *et al.* Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(3):858-873.
- [25] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1):296-327.
- [26] Ginès P, Fernández J, Durand F, *et al.* Management of critically-ill cirrhotic patients[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(Suppl 1):S13-S24.
- [27] Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(Suppl 1):S1-S12.
- [28] Rinaldi L, Ferrari E, Marietta M, *et al.* Effectiveness of sepsis bundle application in cirrhotic patients with septic shock: a single-center experience[EB/OL]. [2012-11-25]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944112002195>.

(2012-12-15 收稿 2013-01-03 修回)

(责任编辑 王永怡 本文编辑 唐 洁)

(上接第 41 页)

和不良反应发生率,短程化疗每日服药方案优于 2 种短程间歇服药方案和标准化疗方案。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 版)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2009: 52-58.
- [2] 全国肺结核短化协作组. 第一批肺结核短程化疗研究 5 年随访报告[J]. *中国防痨杂志*, 1993, 15(4):166-168.
- [3] 韩琦. 北京市石景山区新发涂阳肺结核控制效果 17 年分析[J]. *中国防痨杂志*, 2006, 28(4):225-227.

- [4] 张丹, 庞学文, 王旭, 等. 流动人口结核病控制项目效果评估[J]. *中国防痨杂志*, 2012, 34(4):237-240.
- [5] 刘韞宁, 侯明, 王伟, 等. 探讨北京市结核病患者化疗依从性的影响因素[J]. *首都医科大学学报*, 2011, 32(1):125-128.
- [6] 屠德华, 张立兴. 结核病传染源控制纳入农村初级卫生保健组织措施的研究[J]. *首都预防医学杂志*, 1999, 1(1):6-8.
- [7] 严碧涯, 端木宏谨. 结核病学[M]. 北京:北京出版社, 2003:1153-1154.
- [8] 王仲元. 耐多药结核病的现状与对策[J]. *传染病信息*, 2011, 24 (2):117-120.
- [9] 李锡太, 叶临湘, 施倡元, 等. 肺结核复发危险因素 logistic 回归分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(8):658-660.

(2012-10-28 收稿 2012-12-02 修回)

(责任编辑 曲 芬 本文编辑 张云辉)