

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170371

# 耐氟喹诺酮类药物的耐多药结核病患者预后影响因素分析

朱翠云<sup>1</sup>, 孙峰<sup>2</sup>, 张文宏<sup>2</sup>, 卢洪洲<sup>1,2\*</sup>

1. 上海市公共卫生临床中心感染科, 上海 201508

2. 复旦大学附属华山医院感染科, 上海 200040

**[摘要]** **目的:** 调查耐氟喹诺酮类药物的耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)患者的治疗预后,以指导临床治疗方案的制定和监测。**方法:** 入组的99例MDR-TB患者中,属氟喹诺酮耐药株引起的71例,属氟喹诺酮敏感株引起的28例,对MDR-TB患者的临床治疗效果进行回顾性研究。所有MDR-TB患者均采取个体化治疗方案,随访时间为24个月。统计分析患者的临床疗效、痰涂片、痰培养检查结果和临床结局,使用logistic回归法分析疗效影响因素。**结果:** MDR-TB患者的总体治愈率为51.5%,个体化治疗完成后仍有8.5%的患者复发。MDR-TB患者接受个体化治疗12个月后,痰检阳性者治疗失败率为93.5%,治愈率6.5%;而痰检阴性者的治愈率为90.6%,治疗失败率9.4%。单因素logistic回顾分析显示:MDR-TB治疗失败的危险因素包括患者年龄大于40岁( $P=0.034$ )、氟喹诺酮耐药( $P<0.001$ )和不含氟喹诺酮方案( $P=0.031$ )。多因素logistic回归分析显示:MDR-TB治疗失败的危险因素为氟喹诺酮耐药( $P=0.001$ , OR值为7.06),治疗方案含氟喹诺酮是保护因素( $P=0.025$ , OR值为0.40)。**结论:** MDR-TB的总体治愈率不理想,个体化治疗完成后治愈患者仍有较高复发风险;MDR-TB患者接受个体化治疗12个月的痰检结果对预后有很高的预测价值,该时间点可能是调整治疗方案的重要时机;氟喹诺酮耐药是MDR-TB治疗失败的独立危险因素,而治疗方案中加用氟喹诺酮是MDR-TB治疗成功的关键因素。

**[关键词]** 耐多药结核;结核分枝杆菌;氟喹诺酮类;预后

**[中图分类号]** R 521 **[文献标志码]** A

## Prognosis analysis of fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis patients

ZHU Cui-yun<sup>1</sup>, SUN Feng<sup>2</sup>, ZHANG Wen-hong<sup>2</sup>, LU Hong-zhou<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Infectious Diseases, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China

2. Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the prognosis of fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients so as to guide the development and monitoring of clinical treatment plans. **Methods:** Of the 99 MDR-TB patients, 71 were caused by fluoroquinolone-resistant strains, and 28 were caused by fluoroquinolone-sensitive strains. The clinical treatment effects of MDR-TB patients were retrospectively studied. All MDR-TB patients were treated with individualized plans and followed up for 24 months. The clinical efficacy, sputum smear, sputum culture test results and clinical outcomes were statistically analyzed, and the influencing factors were analyzed by logistic regression analysis. **Results:** The overall cure rate of MDR-TB patients was 51.5%, and the disease relapsed in 8.5% of the patients after individualized treatment was completed. After 12 months of individualized treatment for MDR-TB patients, the failure rate of sputum smear positive patients was 93.5%, the cure rate was only 6.5%, while the cure rate of sputum negative patients was 90.6%, and the failure rate was only 9.4%. Single factor logistic regression analysis showed that the risk factors for MDR-TB treatment included the age of patients older than 40 years ( $P=0.034$ ), fluoroquinolone resistance ( $P<0.001$ ) and fluoroquinolone-free program ( $P=0.031$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the risk factor for MDR-TB treatment was fluoroquinolone resistance ( $P=0.001$ , OR=7.06), and fluoroquinolone treatment was a protective factor ( $P=0.025$ , OR=0.33). **Conclusions:** The overall cure rate of MDR-TB infection is not ideal. The cured patients who accepted and completed individualized treatment still have a high risk of recurrence. The results of sputum examination after 12 months of individualized treatment in patients with MDR-TB have a high predictive value for prognosis, and this time point may be an important

**[收稿日期]** 2017-05-11 **[接受日期]** 2017-09-04

**[基金项目]** 上海市卫计委科研课题面上项目(201440621)。Supported by Fund of Shanghai Health and Family Planning Commission (201440621)。

**[作者简介]** 朱翠云, 博士, 副主任医师。E-mail: zhucuiyun8899@126.com

\* 通信作者(Corresponding author)。Tel:021-57248758, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn

opportunity to adjust the treatment plan. Fluoroquinolone resistance is an independent risk factor for the failure of MDR-TB infection, while fluoroquinolone-included plan is the key factor for the success of MDR-TB treatment.

**[Key Words]** multidrug-resistant tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; fluoroquinolones; prognosis

多药耐药结核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 是指由耐异烟肼和利福平的结核分枝杆菌引起的结核病。由于对价格低廉的最有效的一线抗结核药物异烟肼和利福平耐药, 故 MDR-TB 病死率高, 可在人与人之间传播, 而且其治疗费用比药物敏感性结核病的费用高 50~200 倍<sup>[1-2]</sup>。氟喹诺酮类药物是治疗 MDR-TB 的主要药物<sup>[3-6]</sup>。由于氟喹诺酮类药物在我国已被广泛使用, 其耐药率不断提高, 但目前缺乏对其耐药率与预后的相关性研究。因此, 本研究对 99 例 MDR-TB 患者的预后进行回顾性分析, 探讨 MDR-TB 预后影响因素, 以期对 MDR-TB 治疗方案的制定及优化提供依据和参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 9 月—2010 年 4 月上海市公共卫生临床中心、复旦大学附属华山医院肺结核住院患者, 对其病历资料进行回顾性分析。所有入组患者需符合以下条件: (1) 痰涂片抗酸杆菌培养结果为阳性, 经生化鉴定为结核分枝杆菌; (2) 结核分枝杆菌药敏提示多药耐药性; (3) 所有菌株均行氟喹诺酮类药物 (氧氟沙星) 药敏试验; (4) HIV 抗体检测阴性。本研究通过医院伦理委员会审核批准。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 分组 据药敏试验结果, 所有患者分为氟喹诺酮耐药性 MDR-TB 组和氟喹诺酮敏感性 MDR-TB 组。两组患者均采用个体化治疗方案 (依据个体既往用药史和药物敏感试验结果而设计的方案), 此两组患者再分别使用氟喹诺酮类药物和不使用氟喹诺酮类药物。

1.3 随访指标 每月对患者进行痰涂片抗酸杆菌及痰培养分枝杆菌阴转分析, 并常规复查肝功能、血常规和尿常规等; 另外, 每 3 个月复查胸片或胸部 CT。随访时间为 24 个月, 前 12 个月每月随访 1 次, 后 12 个月每 3 个月随访 1 次。

1.4 治愈及治疗失败标准<sup>[4,7]</sup> 痰培养阴转时间

以治疗开始后 8 个月的结果来界定。符合下列 2 项中 1 项者, 即认为治愈: (1) 治疗的最后 12 个月内, 至少 5 次连续痰培养结果为阴性, 每次间隔 30 d; (2) 如果有 1 次阳性结果且不伴有临床症状加重, 则此后至少应连续 3 次痰培养结果为阴性, 每次间隔至少 30 d。符合下列 3 项中 1 项者, 则认为治疗失败: (1) 治疗的最后 12 个月内, 至少 5 次连续痰培养中 2 次或 2 次以上结果为阳性; (2) 治疗最后的 3 次痰培养结果中有任何一次是阳性; (3) 临床决定提前终止治疗者 (如因严重不良反应)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析。计量资料采用  $t$  检验; 计数资料采用 Fisher's 精确检验; 治疗失败的危险因素分析采用单因素和多因素 logistic 回归法; 痰涂片和痰培养阴转时间分析采用 log-rank 检验。均采用双侧检验。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

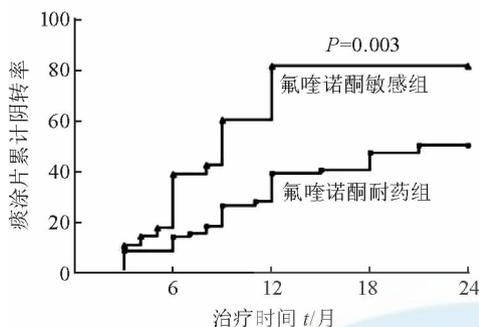
2.1 MDR-TB 患者预后的总体概况 本研究共纳入 99 例 MDR-TB 患者, 其中氟喹诺酮耐药的 MDR-TB 患者 71 例, 氟喹诺酮敏感的 MDR-TB 患者 28 例。99 例 MDR-TB 患者中, 治愈 51 例, 治愈率为 51.5%; 失败 48 例, 失败率为 48.5%。治疗时间方面, 完成 24 个月疗程者 62 例, 占比 62.6%; 完成 21 个月疗程者 14 例, 占比 14.2%; 完成 18 个月疗程者 2 例, 占比 2.0%; 完成 12 个月疗程者 10 例, 占比 10.1%; 其他短程患者 11 例, 占比 11.1%。

2.2 痰菌培养/涂片阴转情况 99 例 MDR-TB 患者的痰培养阴转时间为 (15.3 ± 8.1) 个月, 其中治愈组为 (8.0 ± 3.4) 个月, 治疗失败组为 (23.0 ± 2.5) 个月 ( $P < 0.001$ )。99 例 MDR-TB 患者的痰涂片阴转时间为 (12.9 ± 8.7) 个月, 其中治愈组为 (6.0 ± 3.2) 个月, 治疗失败组为 (20.2 ± 6.2) 个月 ( $P < 0.001$ )。

2.3 疗程 12 个月末的痰检结果 疗程 12 个月末的痰检阳性者为 46 例 (46.5%), 其中 93.5% 治疗失败, 6.5% 治疗成功; 疗程 12 个月末痰检阴性者

53例(53.5%),其中9.4%治疗失败,90.6%治疗成功(两组 $P<0.0001$ )。

2.4 氟喹诺酮耐药与氟喹诺酮敏感组 MDR-TB 患者的预后比较 氟喹诺酮耐药性 MDR-TB 组患者治愈率为 39.4%(28/71),较氟喹诺酮敏感性 MDR-TB 组治愈率[82.1%(23/28)]低( $P<0.0001$ )。氟喹诺酮耐药组 12 个月末痰检结果阴性率为 42.3%(30/71),较氟喹诺酮敏感组的阴性率[82.1%(23/28)]低( $P=0.0003$ )。疗程结束后,



氟喹诺酮耐药组复发率为 8.5%(6/71),而氟喹诺酮敏感组无复发,差异无统计学意义( $P=0.1789$ )。氟喹诺酮耐药组的痰涂片和痰培养阴转时间均较氟喹诺酮敏感组延长[(14.5±8.5)个月 vs (8.8±7.7)个月,(17.1±7.8)个月 vs (10.7±6.9)个月],差异有统计学意义( $P=0.003$ , $P=0.003$ ,图 1)。

按氟喹诺酮药敏与治疗方案分组的治愈率比较,氟喹诺酮敏感以及治疗方案中含有氟喹诺酮类药物的患者治愈率高,反之失败率高(图 2)。

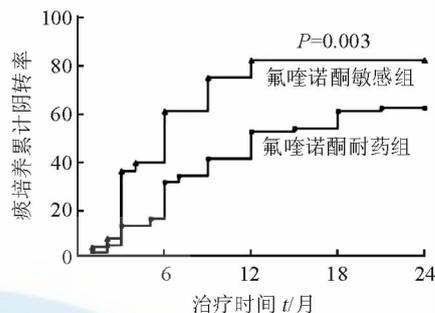


图 1 氟喹诺酮耐药与氟喹诺酮敏感 MDR-TB 患者的痰涂片阴转时间和痰培养阴转时间的比较

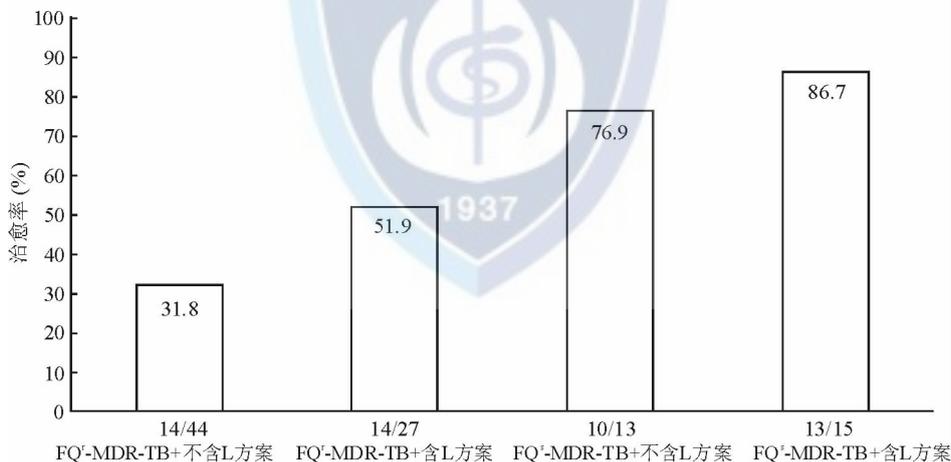


图 2 按氟喹诺酮类药物敏感性与治疗方案分组的 MDR-TB 患者治愈率的比较

2.5 MDR-TB 治疗失败的危险因素分析 单因素 logistic 回归分析结果(表 1)显示:年龄大于 40 岁( $P=0.034$ )和氟喹诺酮敏感( $P<0.001$ )是与 MDR-TB 治疗结局显著相关的危险因素;而治疗方案中含氟喹诺酮类药物是 MDR-TB 治疗成功的相关因素( $P=0.031$ )。

多因素 logistic 回归分析结果(表 2)显示:排除了混杂因素(年龄大于 40 岁、不含氟喹诺酮方案)后,氟喹诺酮耐药是 MDR-TB 治疗失败的独立危险因素,比值比(odds ratio, OR)值为 7.06[95%可信区间(confidence interval, CI)2.86~50.04];而治疗

方案中加用氟喹诺酮是 MDR-TB 治疗成功的相关因素,OR 值为 0.33(95%CI 0.12~0.87)。

### 3 讨论

目前,全球耐药结核病疫情严峻,MDR-TB 是一个全球重大的公共卫生问题,广泛耐药结核的治疗更是全球难题。我国是全球 22 个结核高负担国家之一,也是全球 27 个耐多药/广泛耐药结核高负担国家之一。我国结核病疫情严重,影响因素复杂:首先,肺结核患病率高,以农村、西部地区和老年人疫情最为严重;其次,MDR-TB、TB/HIV 双重

感染和流动人口结核病问题突出;另外,结核病的流行病学和发病学问题复杂;最后,结核分枝杆菌流行状况等生物因素,糖尿病、营养不良和器官移植等个人因素,以及贫困等社会经济因素繁多。我

国初治结核患者中有 5.7% 为 MDR-TB,复治结核患者中有 25.6% 为 MDR-TB<sup>[8]</sup>,而且我国人口基数大,MDR-TB 病例数多。因此,对 MDR-TB 的研究显得尤为迫切。

表 1 MDR-TB 患者治疗失败危险因素的单因素分析

*n*(%)

影响因素	治疗成功(N=51)	治疗失败(N=48)	P 值	OR 值(95%CI)
年龄大于 40 岁	22(43.1)	31(64.6)	0.034	2.40(1.07~5.41)
男性	28(54.9)	34(70.8)	0.104	2.00(0.87~4.58)
结核空洞	35(68.6)	38(79.2)	0.236	1.74(0.70~4.33)
既往治疗史	43(84.3)	40(83.3)	0.895	0.93(0.32~2.71)
合并肺部感染	17(33.3)	15(31.3)	0.825	0.91(0.39~2.11)
合并糖尿病	2(3.9)	5(10.4)	0.225	2.85(0.53~15.44)
吸烟	8(15.7)	10(20.8)	0.508	1.41(0.51~3.95)
氟喹诺酮耐药	28(54.9)	43(89.6)	<0.001	7.06(2.40~20.76)
方案含氟喹诺酮药物	27(52.9)	15(31.3)	0.031	0.40(0.18~0.92)

表 2 MDR-TB 患者治疗失败危险因素的多因素分析

*n*(%)

影响因素	治疗成功(N=51)	治疗失败(N=48)	P 值	OR 值(95%CI)
年龄大于 40 岁	22(43.1)	31(64.6)	0.415	1.53(0.55~4.28)
男性	28(54.9)	34(70.8)	0.638	1.27(0.46~3.50)
结核空洞	35(68.6)	38(79.2)	0.966	0.98(0.32~2.94)
既往治疗史	43(84.3)	40(83.3)	0.134	2.58(0.75~8.89)
合并肺部感染	17(33.3)	15(31.3)	0.313	1.80(0.58~5.63)
合并糖尿病	2(3.9)	5(10.4)	0.130	4.89(0.63~38.25)
吸烟	8(15.7)	10(20.8)	0.658	1.35(0.36~5.11)
氟喹诺酮耐药	28(54.9)	43(89.6)	0.001	7.06(2.86~50.04)
方案含氟喹诺酮药物	27(52.9)	15(31.3)	0.025	0.33(0.12~0.87)

本研究对 99 例 MDR-TB 患者的预后进行回顾性分析。所有 MDR-TB 患者均采取个体化治疗方案,随访时间为 24 个月,对患者的临床疗效、痰涂片及痰培养检查结果进行分析,结果发现 MDR-TB 总体治愈率 51.5%。Laniado-Laborin 等<sup>[9]</sup>报道,墨西哥 2006 年 6 月—2010 年 12 月入组 42 例 MDR-TB 患者,治愈率为 47.5%,病死率为 7.5%,失访率为 2.5%,痰培养阴转时间为(3.4±1.6)个月。Kakchapati 等<sup>[10]</sup>报道,尼泊尔国家结核病中心 477 例 MDR-TB 患者的治愈率仅 32%。而 WHO 2013 年报告,全球有 34 个国家的 MDR-TB 治愈率达 75%<sup>[11]</sup>。因此,本组数据中 MDR-TB 治愈率仅为 51.5%,并不理想;而且个体化治疗完成后,仍有 8.5% 患者复发,复发风险较高。基于我国当前的流行趋势和治疗效果,Mehra 等<sup>[11]</sup>模拟预测,中国到 2050 年,敏感结核病因其高治愈率而发病率会降低 32%,相反 MDR-TB 的发病率将上升 60%。因此,亟需进行 MDR-TB 的诊断和治疗策略研究。

Zhao 等<sup>[8]</sup>报道,初治结核病患者中氟喹诺酮耐药率为 2.7%,复治结核患者中氟喹诺酮耐药率为

8.7%;这是基于整体人群的研究。而本研究是基于 MDR 人群的回顾性研究,因此本研究中氟喹诺酮耐药患者比例较高。

本研究发现,MDR-TB 患者随访过程中痰培养的阴转时间往往迟于痰涂片的阴转时间。痰涂片检查的阳性率不高会使得依靠痰涂片结果评估 MDR-TB 疗效存在隐患,这与检测方法的灵敏度有关。因此,灵敏、价廉的早期耐药诊断技术是控制 MDR-TB 疫情的关键<sup>[6,12-15]</sup>。

本研究显示,MDR-TB 患者个体化治疗 12 个月的痰菌检查结果对预后有很高的预测价值。12 个月这一时间点可能是调整治疗方案的重要时机,如治疗 12 个月痰菌仍阳性,则治疗失败率高达 93.5%。因此,MDR-TB 治疗 12 个月的痰检结果可为临床制定后续的治疗方案提供依据。

本研究中,单因素 logistic 回归分析结果显示,年龄大于 40 岁和氟喹诺酮耐药是与 MDR-TB 治疗结局显著相关的危险因素;多因素 logistic 回归分析结果显示,排除了混杂因素后,氟喹诺酮耐药是 MDR-TB 治疗失败的独立危险因素,而治疗方案中

加用氟喹诺酮类药物是 MDR-TB 治疗成功相关的因素。Cavanaugh 等<sup>[16]</sup>分析了俄罗斯 192 例 MDR-TB 患者与疗效有关的因素,发现导致治疗失败的独立因素有治疗强化期出现 3 次或以上治疗中断、酗酒或有药瘾者,建议应提高患者依从性,保证强化期治疗的顺利进行,同时给予患者正确的宣传教育,纠正不良习惯。Blöndal 等<sup>[17]</sup>进行了前瞻性研究,2001 年 8 月 1 日—2003 年 7 月 31 日入选 211 例 MDR-TB 及 XDR-TB 患者,随访到 2010 年 12 月 31 日,结果显示治愈率为 61.1%,治疗中断率为 22.3%,失败率为 8.5%,死亡率为 8.1%;在治愈患者中有 8.5% 复发,XDR-TB 和 MDR-TB 两组之间差异无统计学意义;复治、对所有注射剂耐药以及对绝大多数药物耐药会增加 MDR-TB 和 XDR-TB 的复发风险。Kurbatova 等<sup>[18]</sup>回顾性分析了爱沙尼亚、拉脱维亚、菲律宾、俄罗斯和秘鲁等 5 个国家 2000—2004 年 1 768 例 MDR-TB 患者与治疗不良结局有关的危险因素,发现治愈/完成治疗率为 65%,与死亡有关的独立因素为患者年龄大于 45 岁、HIV 感染、肺外结核、既往有氟喹诺酮用药史、对硫胺类药物耐药、基线痰涂片阳性和治疗 3 个月末痰培养阳性,与治疗失败有关的因素有结核空洞形成、对氟喹诺酮类及硫胺类药物耐药以及治疗 3 个月末痰培养阳性;与治疗中断有关的独立因素有失业、无家可归、监禁、酗酒和基线痰涂片阳性。

综上所述,本研究发现,MDR-TB 总体治愈率不理想,个体化治疗完成后治愈患者仍有较高复发风险;MDR-TB 患者个体化治疗 12 个月的痰菌检查结果对预后有很高的预测价值,该时间点可能是调整治疗方案的重要时机;单因素 logistic 回归分析结果显示,年龄大于 40 岁和氟喹诺酮耐药是与 MDR-TB 治疗结局显著相关的危险因素;多因素 logistic 回归分析结果显示,排除了混杂因素后,氟喹诺酮耐药是 MDR-TB 治疗失败的独立危险因素,而治疗方案中加用氟喹诺酮是 MDR-TB 治疗成功有利的因素。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 [M]. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [2] World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response [M]. Geneva: World Health Organization, 2010.
- [3] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis-2011 update[M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [4] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2009)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(7):485-497.
- [5] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015)[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5):421-469.
- [6] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [7] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision, updated December 2014[M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [8] ZHAO Y, XU S, WANG L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. N Engl J Med, 2012, 366(23):2161-2170.
- [9] LANIADO-LABORÍN R, ESTRADA-GUZMAN J, PEREZ H, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in a high-prevalence region through a binational consortium[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(5):610-611.
- [10] KAKCHAPATI S, GYAWALI B N, JHA R K, et al. Treatment outcome of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Nepal[J]. Asia Pac J Public Health, 2012, 24(4):631-640.
- [11] MEHRA M, COSSROW N, KAMBILI C, et al. Assessment of tuberculosis burden in China using a dynamic disease simulation model[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(9):1186-1194.
- [12] 陆坤泰. 结核病诊断指引[M]. 台湾:行政院卫生署疾病管制局, 2011.
- [13] BOEHME C C, NABETA P, HILLEMANN D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance [J]. N Engl J Med, 2010, 363(11):1005-1015.
- [14] BLAKEMORE R, STORY E, HELB D, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(7):2495-2501.
- [15] 胡忠义. 应重视结核病耐药性检测新技术的研究和应用[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(23):3801-3802.
- [16] CAVANAUGH J S, KAZENNY B Y, NGUYEN M L, et al. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Orel, Russia, 2002-2005 [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(8):1069-1074.
- [17] BLÖNDAL K, VIÍKLEPP P, GUDMUNDSSON L J, et al. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(9):1228-1233.
- [18] KURBATOVA E V, TAYLOR A, GAMMINO V M, et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects [J]. Tuberculosis (Edinb), 2012, 92(5):397-403.