

广西百色市初治肺结核治愈后复发危险因素初探

高建华

(广西百色市疾病预防控制中心, 533000, 广西百色市)

[摘要] **目的** 探讨各种可能的危险因素在初治肺结核病人首次抗痨治愈后的复发中所起的作用, 为达到进一步降低肺结核病复发率提供理论依据。**方法** 对广西百色市 2011-2012 年期间按照国家规划的标准方案治愈但于 1-2 年内复发就诊的 345 例进行回顾性调查, 选择 14 个可能影响初治肺结核首次抗痨化疗临床治愈后复发的观察指标, 运用 COX 比例风险模型进行风险评估分析。**结果** 高年龄组、吸烟、停药时残留有空洞、合并糖尿病及 HIV 感染、耐药结核病出现等与肺结核复发有正相关, 在规定的疗程结束之后增加自费疗程或接受免疫治疗与否与肺结核病复发呈负相关; 病人性别、婚姻状况、诊断分型、始治时病变范围与肺结核病复发无直接关系; 营养状况与是否接受规则治疗两项因素尚需要进一步观察分析; 对单病例复发预测指数方程为: $W=3.4202+1.2346X_2+1.3214X_4-2.0077X_9+0.5524X_{10}+0.3212X_{11}+0.3766X_{12}-1.8707X_{13}+0.6037X_{14}$ 。解释变异度量 V_2 值为 47.82%, 显示所建模型的预测能力好。**结论** COX 比例风险模型在初治肺结核首次抗痨治疗临床治愈后复发危险因素研究中是一种有效的工具, 用所建 COX 模型对初治肺结核病人首次抗痨治愈后的复发进行预测效果好, COX 模型值得进一步研究推广。

[关键词] 初治肺结核; 复发; 危险因素;

[作者简介] 高建华 (1976.12—), 男, 壮族, 广西靖西人, 预防医学主治医师。研究方向: 结核病预防与控制、卫生经济与管理。联系方式: 广西百色市城乡路 9 号百色市疾病预防控制中心 (533000)、电话: 0776-2826790, 13807769848, 电子邮箱: gaojh1976@163.com。

Preliminary study on the risk factors for recurrence after initial treatment of tuberculosis cure in Baise, Guangxi

Gao Jian-hua

(Baise Center for Disease Control and Prevention, Guangxi, 533000)

虽然复治涂阴肺结核不属于《中国结核病防治规划实施工作指南》(2008 年版)规定的免费化疗对象, 但是现实当中“复治涂阴肺结核病人”还是普遍存在^[1], 也是疾病预防控制中心工作不可避免的事实之一^[2]。为了解广西百色市初治肺结核治愈后复发的危险因素, 对我市 345 例复治涂阴肺结核病人进行了回顾性调查分析, 并对影响病人治愈后复发的危险因素进行了 COX 比例风险模型研究^[3], 旨在探讨各种可能的危险因素在肺结核病人复发中所起的作用, 为进一步降低肺结核病复发率提供理论依据。

1.1 对象及方法

1.1.1 研究对象。本研究以广西百色市 2011-2012 年期间按照国家规划的标准方案治愈, 但于 1-2 年内复发就诊的 345 例具有本地户口的初治肺结核病人 (来源于当地初治治愈的 2180 例肺结核病人, 占 15.83%) 为研究对象。

1.1.2 诊断标准。肺结核诊断依据病史、体征、X 光及痰涂片或痰培养, 初治复发判定标准、规则治疗判定标准均符合《中国结核病防治规划实施工作指南》(2008 年版)规定。①肺结核病人治愈的标准为在完成预定的疗程 (6 个月), 最后 2 个月 (即 5 月末、6 月末) 连续痰菌阴性, 同时胸片 X 线检查示病灶无扩展、蔓延的, 即为阴转治愈。②对于痰菌涂

阴的肺结核病人，在完成预定的疗程（6个月），最后2个月（即5月末、6月末）连续痰菌阴性，同时胸片X线检查示病灶无扩展、蔓延的，为疗程治愈。②规则治疗的标准为在治疗过程中，病人按照DOTS策略的要求按时服药并完成疗程，期间持续中断服药不超过1周者。③肺结核复发的判定标准：为病人在完成国家规定的疗程并判定为治愈之后，又出现咳嗽咳痰等证状明显、胸片提示病灶增多或痰涂片检查阳转等均可判定肺结核复发。

1.1.3 资料收集方法。对上述研究对象通过查阅结核登记表、病历资料和各种检查结果，并按研究目的事先确定的要求和标准，详细记录调查可能影响预后的因素及相关内容，填写统一调查表，作为本次研究的内容。

1.1.4 研究方法。采用历史回顾性队列实验设计方法，首先初步选择14个可能影响初治肺结核首次抗痨化疗临床治愈后复发的观察指标（协变量）（见表1），并按表1的标准为研究因素进行变量赋值。单因素分析采用单因素COX比例风险模型，多因素分析采用多因素COX比例风险模型，用schoenfeld残差图，对引入模型的协变量进行PH假设检验。利用Schemper的 V_2 进行解释变异度量，以考察所研究COX模型对复发事件的预测能力。全部病例资料应用计算机录入Foxbase数据库，应用SAS 6.12 for window 软件进行统计分析及schoenfeld残差检验。

表1 影响初治肺结核首次抗痨化疗临床治愈后的复发危险可疑因素性质和赋值

变量代号	变量名称	赋值
X ₁	性别	男(1),女(2)
X ₂	年龄	<35(1),35-65(2),>65岁(3)
X ₃	婚姻	未婚(1),已婚(2)
X ₄	吸烟	不吸(1),1-20支/天(2),20支以上(3)
X ₅	营养状况	差(1),一般(2),中等(3),良好(4)
X ₆	始治时痰菌量	无(1),+(2),++(3),+++(4),++++(5)
X ₇	始治病变范围	1个肺野(1),2-3个肺野(2),≥4个肺野(3)
X ₈	规则治疗	不规则*(1),规则(2)
X ₉	停药时残留空洞	无(1),有(2)
X ₁₀	合并糖尿病	无(1),有(2)
X ₁₁	合并HIV	无(1),有(2)
X ₁₂	免疫治疗	无(1),有(2)
X ₁₃	疗程完成之后自费增加疗程**	无(1),有(2)
X ₁₄	耐药情况	未做(1),无耐药(2),有耐药(3)

*不规则治疗的定义：为病人在服药过程中中断服药达到1个月以上的或不按要求完成国家规定疗程的。

**增加疗程的定义：为病人在完成国家规定的疗程之后，还增加了1个月以上的治疗疗程的。

1.2 结 果

1.2.1 研究对象的具体分布情况 见表2。按照国家结核病防治规划的要求，每年度以县为单位病人治愈率均达到85%以上的要求，但经过1—2年后的观察，每县（区）复发人数占每年治愈人数的比例也相当高，两个年度合计高达15.83%。

表2 广西百色市初治肺结核治愈及复发情况分布统计表

县(区) 别	2011年治疗	2012年治疗	合计
-----------	---------	---------	----

	治愈					治愈					治愈				
	登记病 人数	治愈 人数	治愈率 (%)	复发 人数	复发率 (%)	登记病 人数	治愈 人数	率 (%)	复发 人数	复发率 (%)	登记病 人数	治愈人 数	治愈率 (%)	复发人 数	复发率 (%)
	a	b	C=a/b	d	E=d/b	f	g	H=g/f	i	J=i/g	K=a+f	L=b+g	M=l/k	N=d+i	O=n/l
右江区	103	97	94.18	16	16.50	91	82	90.11	12	14.63	194	179	92.27	28	15.64
田阳县	111	101	90.99	23	22.77	111	102	91.89	14	13.73	222	203	91.44	37	18.23
田东县	125	108	86.40	15	13.89	113	100	88.50	16	16.00	238	208	87.40	31	14.90
平果县	141	125	88.65	17	0.136	141	124	87.94	13	10.48	282	249	88.30	30	12.05
德保县	109	96	88.07	16	16.67	103	96	93.20	13	13.54	212	192	90.57	29	15.10
靖西县	165	151	91.52	27	17.88	161	155	96.27	21	13.55	326	306	93.87	48	15.69
那坡县	67	61	91.05	12	19.67	57	54	94.74	9	16.67	124	115	92.74	21	18.26
凌云县	69	60	86.96	11	18.33	54	48	88.90	11	22.92	123	108	87.81	22	20.37
乐业县	56	51	91.07	7	13.73	48	45	93.75	8	17.78	104	96	92.31	15	15.63
田林县	98	89	90.82	13	14.61	68	64	94.12	14	21.88	166	153	92.17	27	17.65
隆林县	62	54	87.10	8	14.82	42	40	95.24	7	0.175	104	94	90.39	15	15.96
西林县	167	146	87.43	26	17.81	145	131	90.35	16	12.21	312	277	88.78	42	15.16
合计	1273	1139	89.47	191	16.77	1134	1041	91.80	154	14.80	2407	2180	90.57	345	15.83

1.2.2 单因素筛查情况。本研究共收集研究对象 345 例（最小年龄 26 岁、最大年龄者 71 岁，男女性别比 1.24:1），首先应用单因子 COX 比例风险模型分析法对单个研究因素（协变量）进行筛选，按照检验水准 $\alpha=0.01$ 标准将 P 值大的因子（协变量）剔除，结果见表 3。

表 3 单因子 COX 回归因子模型结果

因素	回归系数	相对危险度	标准回归系数	标准误	Wald 统计量	概率	是否
χ	b	RR	b'	SE(b')	χ^2	P	剔除
X ₁	0.5795	1.0031	0.4123	0.3956	1.0332	0.7866	是
X ₂	0.8598	1.9335	0.8312	0.4218	1.6021	0.0030	否
X ₃	0.4217	1.2125	0.6533	0.3114	1.0926	0.0405	是
X ₄	1.0014	2.0601	0.7723	0.4033	1.1418	0.0089	否
X ₅	1.8966	0.9234	0.9963	0.4935	1.0207	0.0323	是
X ₆	1.2215	1.7364	1.8185	0.4756	3.9566	0.0401	是
X ₇	1.7144	1.4225	1.0125	0.4657	1.6920	0.0205	是
X ₈	1.5961	1.5042	0.30721	0.27852	1.4003	0.0105	是
X ₉	0.5013	0.8812	0.4173	0.4002	1.0921	0.0014	否
X ₁₀	0.6524	0.7970	0.5001	0.2765	1.3912	0.0041	否
X ₁₁	0.7245	0.4833	0.6117	0.5054	1.0806	0.0033	否
X ₁₂	0.6566	0.8787	0.7213	0.4153	0.0038	0.0039	否
X ₁₃	-1.0179	1.2521	-1.4163	1.7125	1.0820	0.0049	否
X ₁₄	2.0037	2.7042	1.3952	0.5127	1.3025	0.0046	否

1.2.3 多因素 COX 比例风险模型结果。用 schoenfeld 残差图对上述初筛出的协变量

进行 PH 假设检验，各协变量按表 1 的标准进行分层之后所作的曲线图表明，各变量残查图散点随机分布，因此可以认为各协变量满足 PH 假设。将初步筛选出的因子（协变量）引入多因子 COX 比例风险模型，按照检验水准 $\alpha=0.05$ ，结果显示以下几个因素与初治肺结核首次抗痨治疗临床治愈后复发有关，详见表 4。

表 4 多因子 COX 比例风险模型结果

因素 χ	回归系数 b	相对危险度 RR	标准回归系数 b'	标准误 SE(b')	Wald 统计量 χ^2	概率 P
X ₂	1.2346	2.0151	1.2453	0.3771	5.9147	0.0049
X ₄	1.3214	2.0001	1.4421	0.4012	4.8816	0.0053
X ₉	-2.0077	0.0212	-1.4173	0.4302	6.0921	0.0069
X ₁₀	0.5524	1.7938	0.7024	0.3765	5.6955	0.0065
X ₁₁	0.3212	2.4811	0.4125	0.4954	6.0813	0.0058
X ₁₂	0.3766	2.1542	0.5217	0.4143	6.0138	0.0061
X ₁₃	-1.8707	0.0521	-1.6141	0.4128	7.0813	0.0094
X ₁₄	0.6037	4.1942	1.0934	0.5127	6.3021	0.0086

1.3 讨论

初治肺结核首次抗结核化疗治愈后的复发现象是一个长期围绕防痨界的难题^[4]，也是肺结核病难以控制的原因之一^[5]。地处桂西地区的百色市每年治疗的新涂阳肺结核病人达到 1000 例以上，治疗方法与方案均按《中国结核病防治规划实施工作指南》(2008 年版)的要求进行，一般治疗期为 6 个月（复治涂阳 8 个月），疗程结束后根据最后 2 个月（即 5 月末、6 月末）连续痰菌阴性，同时胸片 X 线检查示病灶无扩展、漫延的判定为治愈。病人治愈之后，又出现咳嗽咳痰等证状明显、胸片提示病灶增多或痰涂片检查阳转等判定为肺结核复发。本研究观察了百色市 2011、2012 两个年度全部治愈病人的复发情况，得到复发率相当高（达到 15.83%），而且地区、年龄分布比较均衡，与国内等的研究有近似之处。故参照吴利健^[5]、汪敏^[6]等的文献等，初定了性别、年龄等 14 个常见因素运用 COX 比例风险模型进行危险因素初筛。

众所周知，有多种因素共同参与了肺结核病的复发机理，国内外对此虽有不少研究^[7-11]，但大多数是建立在单因素、线性分析基础之上，而且忽略了各因素之间的交互作用。本研究采用回顾性调查研究的方法，统计分析方法上运用 COX 比例风险模型是一种适用于对含截尾数据进行分析的多因素回归模型（原始资料分布类型可以是未知，属于半参数模型，对自变量类别的分布没有限制），其基本形式为： $h(t/x)=h_0(t)\exp(x\beta)$ 。一个比例风险模型具有不同个体有成比例的风险函数性质，即对于两个协变量 X_1 和 X_2 ， $h(t/x_1)$ 和 $h(t/x_2)$ 不随时间 t 改变，简称 PH(proportional hazards)假定，同时由于本研究用 schoenfeld 残差图进行了协变量的 PH 假设检验，从而在一定程度上保证研究结论的可靠性。

从 14 个待选观察指标中筛选出 8 个对初治肺结核经首次抗痨治疗临床治愈后的复发有影响的因子（协变量）的分析，结果表明：①高年龄组病人复发是危险因素之一，与老年人体质相对差、机体抵抗力差有关^[12]。②吸烟与复发关系密切。③停药时残留有空洞是肺结核病复发的危险因素之一^[13]。④合并糖尿病、HIV 感染以及耐药结核病出现也是肺结核病复发的危险因素之一^[14,15]。⑤在规定的疗程结束之后增加治疗疗程或接受免疫治疗与否与肺结核病复发呈负相关，表明了有效改善机体的免疫力可以有效预防肺结核的复发，同时也提示在国家规定的满 6 个月免费疗程之后再适当增加治疗疗程对预防复发有积极意

义^[16-17]。⑦本研究暂未发现病人性别、婚姻状况、诊断分型、始治时病变范围与肺结核病复发有直接关系。本研究虽已剔除了规则治疗与否因素的数据,但从更严谨的科学研究态度来讲,该因素尚需要进一步研究分析($P=0.0105$,与 $\alpha=0.01$ 标准并无太大差别),“营养状况”在本研究中由于没有办法对病人既往营养状况进行很好地评价,故有存在偏倚的可能性。另外,对于“不规则治疗”及“增加治疗疗程”两个因素,理当按照不规则治疗的月份、增加治疗疗程月份等进行细分,但由于本研究仅限于初筛的定位没有更深一步探纠,是本研究的不足之处。

为研究考察所建立的 COX 模型对新的单个病例复发的预测能力,我们应用了 *schemper* 的 V_2 进行解释变异度量,结果 V_2 值高达 47.82%,因此认为可以用所建 COX 模型对单病例复发预测指数方程为 $W=3.4202+1.2346X_2+1.3214X_4-2.0077X_9+0.5524X_{10}+0.3212X_{11}+0.3766X_{12}-1.8707X_{13}+0.6037X_{14}$ 。相信这将有助于认识多种因素参与了初治肺结核病经首次抗痨治疗临床治愈后的复发,便于我们采取更有针对性的措施开展肺结核病疫情控制工作。

参考文献

- [1]陈文芳,曾晓蓉,王秀莲.复治涂阴肺结核资料的回顾性分析[J]. 海峡预防医学杂志. 2010,16(5):88-88.
- [2]陈友兰,杨晓剑,田丁等.厦门市实施世行贷款/英国赠款结核病控制项目健康教育效果评价[J].中国健康教育.2010,26(03):163-167.
- [3]方积乾.卫生统计学[M].人民卫生出版社.2003年8月(第5版):第377-379页.
- [4]伍小英,张晋昕,梁国飞. 初治涂阳肺结核治愈后近期复发的影响因素[J].实用医学杂志. 2008,24(15):2598-2599.
- [5]吴利健,刘朔,苍保宏等.552例肺结核首次复发危险因素分析[J].实用预防医学. 2014,21(8):906-908.
- [6]汪敏,邝浩斌,李艳等. 2型糖尿病合并肺结核患者抗结核化疗2个月末痰菌阴转影响因素分析[J].实用医学杂志.2013,29(23):3808-3811.
- [7]邓斌,何庆伟,余锦香等. 初治肺结核治愈后复发危险因素 COX 比例风险模型研究[J]. 国际医药卫生导报.2005,21(17):28-30.
- [8]李林忠,陆兆文.203例初治涂阳老年肺结核患者临床观察[J].重庆医学.2012,41(23):2414-2415.
- [9]刘祥荣,肖威志,李拯民等.肺结核化疗后复发及影响因素研究[J].中华结核和呼吸杂志. 2012,34(2):69-72.
- [10] Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk[J]. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2007, (08):828-837.
- [11] Narayanan S, Swaminathan S, Supply P. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India[J]. Journal of Infectious Diseases, 2010, (05):691-703.
- [12]谢艳光,房宏霞,闫兴录等.黑龙江省耐多药与非耐多药肺结核患者在 DOTS 策略下远期治疗效果分析[J].中国防痨杂志.2012,34(02):73-78.
- [13]林欣莉. 厦门市老年人肺结核临床表现综合分析[J]. 海峡预防医学杂志.2007,13(05):96-封3.
- [14]张雷,郁华,张晓芳等.直接面视下短程化疗对复治涂阳肺结核疗效分析[J].安徽医学. 2008,29(01):76-77.
- [15]陈廷瑞.苍南县 4923 例初复治肺结核病例比较分析[J].中国公共卫生管理.2013,29(01):68-69.

- [16]邢国胜.耐药肺结核患者耐药分析[J].医药论坛杂志.2008,29(16):68-69
- [17]王琳,翁丽珍,齐巧芳等.住院复治涂阳肺结核患者的治疗状况调查[J].海峡预防医学杂志.2007,13(05):20-22.