

115 例初治涂阳肺结核患者抗结核药物不良反应发生率及影响因素研究

熊姿¹ 白丽琼² 王孝君³ 李清香² 彭瑶² 潘林⁴

【摘要】 目的 探索初治涂阳患者接受抗结核治疗的不良反应发生率及影响因素。**方法** 在知情同意下,以 2013 年 10 月至 12 月到长沙市岳麓区和宁乡县接受固定复合制剂(FDC)治疗的 115 例初治涂阳患者为研究对象,监测其疗程中药物不良反应发生情况,采用单因素和多因素分析方法,研究其抗结核病药物发生的影响因素。**结果** 115 例患者中发生不良反应的共 43 例,不良反应发生率为 37.4%。单因素分析显示:不同年龄(Wald $\chi^2=6.436$, P 值=0.040)、文化程度(Wald $\chi^2=8.776$, P 值=0.032)、体重指数(Wald $\chi^2=6.534$, P 值=0.038)、饮酒史(Wald $\chi^2=4.019$, P 值=0.045)的患者不良反应情况差异均具有统计学意义;对单因素分析后有统计学意义的变量进行非条件 Logistic 回归多因素分析,结果显示:年龄偏大(Wald $\chi^2=14.337$, P=0.001)、文化程度低(Wald $\chi^2=16.042$, P=0.001)、饮酒史(Wald $\chi^2=8.392$, P=0.004)是抗结核药物不良反应危险因素。**结论** 该 115 例初治涂阳肺结核患者抗结核药物不良反应发生率较高,患者年龄大、文化程度低、有饮酒史可增加抗结核药物不良反应的发生率。

关键词: 结核病、抗结核药物、不良反应、危险因素

Study on the incidence and risk factors of adverse reactions of anti- tuberculosis drugs in 115 new smear positive pulmonary tuberculosis patients

XIONG Zi, BAI Li-qiong, WANG Xiao-jun, GONG De-hua, LI Qing-xiang, PENG Yao, PAN Lin

Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China

Corresponding author: BAI Li-qiong, E-mail: liqiong99@126.com

Abstract: Objective To explore the incidence and risk factors of adverse reactions of anti-tuberculosis (anti-TB) drugs in new smear positive pulmonary tuberculosis patients. **Methods** Totally, 115 new smear positive pulmonary tuberculosis patients who received fixed-dose combination (FDC) treatment in Yuelu District, Changsha and Ningxiang County from October to December 2013 were recruited. The incidence of adverse reactions of anti-TB drugs that occurred in the course of treatment was monitored. Risk factors of adverse reactions were explored by univariate and multivariate analysis. **Results** Adverse reactions occurred in 43

¹ 基金项目:湖南省科技厅科研基金(2013SK3225)湖南省卫生厅科研基金 B2013-115

作者单位:1. 410001 长沙 中南大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室(熊姿,1983 年出生,女,汉族,株洲人,现工作于长沙市疾病预防控制中心结核病防治科),2. 410013 长沙 湖南省结核病防治所(白丽琼,李清香,彭瑶)3. 长沙市疾病预防控制中心结核病防治科(王孝君)4. 长沙市宁乡县疾病预防控制中心结核病防治科(潘林)

通讯作者:白丽琼 Email: liqiong99@126.com

out of 115 cases, with an incidence rate of 37.4%. The univariate analysis showed that the incidence of adverse reactions was significantly different among groups by age (Wald $X^2 = 6.436$, P value = 0.040), education level (Wald $X^2 = 8.776$, P = 0.032), body mass index (Wald $X^2 = 6.534$, P value = 0.038), and drinking history (Wald $X^2 = 4.019$, P = 0.045). Multivariate non-conditioned logistic regression analysis indicated that advanced age (Wald $X^2 = 14.337$, P = 0.001), lower education level (Wald $X^2 = 16.042$, P = 0.001) and drinking history (Wald $X^2 = 8.392$, P = 0.004) were risk factors. **Conclusions** The incidence of adverse reactions of **anti-tuberculosis** drugs in the 115 new smear positive pulmonary tuberculosis **patients** is high. Advanced age, lower education level and drinking history can increase the incidence.

Key words: Pulmonary tuberculosis; **Anti-tuberculosis** drug; Adverse reaction; Risk factor

肺结核是一种严重危害健康的传染病，目前已成为影响人类健康的全球性公共卫生问题。目前我省对肺结核患者采用固定复合制剂（FDC）标准短期化疗方式，不间断用药半年以上。在抗结核的治疗过程中，患者可能会出现各种不同程度的药物不良反应。而药物不良反应的出现又是导致患者中断治疗、复发、产生耐药的重要原因之一。本研究对长沙市岳麓区和宁乡县 2013 年 10 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日登记初治涂阳肺结核患者服用 FDC 制剂发生不良反应的情况进行分析，以了解我市该两区县的抗结核药品不良反应的发生率及影响因素，并提出提出预防和减少不良反应的对策。

1 资料和方法

1.1 样本量估计 研究表明^[4, 5, 6, 7]，活动性肺结核患者全疗程抗结核药物不良反应发生率有 30%~57%。本研究取 P=30%，即， $N = 1.96 \times P(1-P) / D^2$ ，设容许误差 $D=0.2P$ ，得 $N=114$ ；预设 10% 的失访和不应答，即需要现场调查 126 例确诊的连续登记初治涂阳肺结核患者。

1.2 研究现场和研究对象 本研究选长沙市岳麓区定点医院和宁乡县疾病预防控制中心为研究现场，在获得知情同意的情况下，以 2013 年 10 月至 12 月连续确诊登记的初治涂阳肺结核患者为研究对象。排除以下病例：(1)对药物过敏者；(2)心、肝、肾功能不全者；(3)有严重胃肠疾病者；(4)体重低于 30 公斤者；(5)有精神疾患者；(6)聋哑和智力障碍者；(7)孕妇。本研究参照世界卫生组织伦理委员会（WHO ERC）推荐的知情同意书的内容和条款，制定了本次调查用“抗结核病药物不良反应监测知情同意书”。并经过湖南省肺结核病防治所伦理委员会批

准使用。入组前向患者及其家庭成员详细解释本研究的目的、意义，确保调查对象完全知晓本研究的相关事项，并自愿参与。

1.3 诊断标准：按照新修订的肺结核诊断标准（WS288-2008）标准执行^[1]。

1.4 治疗方案：所有研究对象均予以标准化的短程化疗方案（FDC-2HRZE/4HR）

1.5 调查方法 采用自制的“抗结核药品不良反应调查表”为调查工具，主要内容包括患者的一般情况、结核病发病情况、实验室检测结果等。由从事结核病诊断、治疗的临床医生，对患者进行逐项面对面的调查。

1.6 实验室检查：抗结核治疗前检查肝肾功能、血常规、尿常规、空腹血糖、尿酸、肝炎五项等，治疗1个月、2个月、6个月（疗程末）进行一次肝肾功能、血尿常规、空腹血糖、尿酸检查。

1.7 药物不良反应的判定标准 按照《抗结核药品不良反应诊疗手册》的标准执行^[2]。按国家《药品不良反应报告和监测工作手册》，进行因果关系评价，即用药与不良反应的出现有合理的时间关系；停药或减量后反应消失或减轻；再次用可疑药品又出现同样反应，判定为抗结核药品不良反应。

1.8 统计分析 使用Epidata 3.1录入调查问卷，建立相关数据库。对各研究因素与抗结核药物不良反应发生的关系进行非条件Logistic回归单因素、多因素分析。所有数据处理过程用SPSS19.0统计软件包完成。所有统计量赋值见表1。

表1 抗结核药物不良反应危险因素Logistic回归分析各变量赋值

因素	变量名	赋值说明
是否发生 不良反应	Y	否=0，是=1
地区	X ₁	岳麓区=1，宁乡县=2
年龄	X ₂	18-34岁=1；35-64岁=2；65岁以上=3
性别	X ₃	男=1，女=2
民族	X ₄	汉族=1；非汉族=2
职业	X ₅	农民=1；非农民=2
文化程度	X ₆	小学以下=1，小学及初中=2，高中=3，大学及以上=4
婚姻状况	X ₇	未婚=1；已婚=2；离异或丧偶=3
年家庭总收入	X ₈	2.5万元以下=1；2.5万-5万元=2；5万元以上=3
体重指数	X ₉	小于18.5=0；18.6-23.99=1；24以上=2
过敏史	X ₁₀	无=1；有=2
饮酒史	X ₁₁	无=1；有=2

吸烟史	X ₁₂	无=1；有=2
空腹血糖	X ₁₃	正常=1；异常=2
肝炎五项	X ₁₄	正常=1；异常=2
病灶肺野个数	X ₁₅	累及 1 个肺野=1；累及 2-3 个肺野=2；累及 4-6 个肺野=3

2 结 果

2.1 研究对象的一般情况

研究期间共纳入 123 例初治涂阳肺结核病例，其中 115 例患者的完成疗程，失访 8 例，失访率 6.5%。研究对象中，男性 77 例，女性 38 例，男女比例为 2.03:1（77/38）；平均年龄 48.39±16.83 岁，最小年龄 18 岁，最大年龄 83 岁，中位数年龄为 49 岁。

2.2 抗结核药物不良反应的发生情况

2.2.1 不良反应发生率：本文发生抗结核药物不良反应的患者共 43 例，不良反应发生率为 37.39%（43/115）。

2.2.2 不良反应发生类型：不良反应的发生均出现在强化期（治疗 1 个月、2 个月），其中仅出现一种不良反应的 39 例（占 90.70%），出现两种或两种以上的 4 例（占 9.30%）。出现消化道反应的占 16.28%（7/43），肝功能损害占 32.56%（14/43），肾功能损害占 13.95%（6/43），骨关节损害（高尿酸血症）占 11.63%（5/43），变态反应（皮肤瘙痒为主）占 16.28%（7/43）。

2.2.3 不良反应的处理：不良反应的患者中予以更改服药时间、对症处理的 36 例，占 83.72%；停药处理 7 例（其中肝功能损害 4 例，肾功能损害 2 例，高尿酸血症 1 例），占 16.28%。

2.3 抗结核药物不良反应发生的相关影响因素

2.3.1 单因素分析：本研究对 15 个因素进行统计分析，其中 11 项与服药 FDC 患者不良反应发生率无关，分别是地区、性别、职业、民族、婚姻状况、年家庭总收入、过敏史、吸烟史、空腹血糖、肝炎五项、病灶肺野个数，经单因素非条件 Logistic 回归分析发现上述因素的 P 值均大于 0.05。另发现年龄、文化程度、体重指数、饮酒史共 4 个因素与不良反应的发生率有关，（P<0.05）有统计学意义，统计分析参数见表 1。

表1 抗结核药物不良反应危险因素非条件Logistic回归单因素分析结果

变量	是否出现药物不良反应		Wald χ^2	P 值
	否	是 发生率（%）		

地区				1.492	0.222
岳麓区	16	14	46.67		
宁乡县	56	29	34.12		
性别				0.007	0.932
男	48	29	37.66		
女	24	14	36.84		
年龄（岁）				6.436	0.040
18-34	19	7	26.92		
35-64	41	20	32.79		
>65	12	16	57.14		
民族				3.635	0.057
汉族	60	41	40.59		
非汉族	12	2	14.29		
职业				1.936	0.164
农民	21	18	46.15		
非农民	51	25	32.89		
文化程度				8.776	0.032
小学及以下	28	15	34.88		
初中	33	13	28.26		
高中	7	5	41.67		
大学及以上	4	10	71.43		
婚姻状况				0.061	0.97
未婚	13	7	35.00		
已婚	51	31	37.80		
离异或丧偶	8	5	38.46		
年家庭总收入(元)				2.38	0.304
<25000	28	18	39.13		
25000-50000	34	15	30.61		
>50000	10	10	50.00		
体重指数				6.534	0.038
<18.50	24	17	41.46		
18.6-23.99	44	18	29.03		
>24	4	8	66.67		
过敏史				2.391	0.122
无	68	37	35.24		
有	4	6	60.00		
吸烟史				0.001	0.978
无	40	24	37.50		
有	32	19	37.25		
饮酒史				4.019	0.045
无	39	15	27.78		
有	33	28	45.90		
空腹血糖				0.43	0.512
正常	69	40	36.70		

异常	3	3	50.00		
肝炎五项				2.318	0.128
正常	70	39	35.78		
异常	2	4	66.67		
病灶肺野个数				3.512	0.173
轻度	23	8	25.81		
中度	32	19	37.25		
重度	17	16	48.48		

2.3.2 多因素分析：以单因素分析中有意义的因素年龄、文化程度、体重指数、饮酒史为应变变量，进行多因素非条件Logistic逐步回归分析共筛选出三个有意义的因素，发现年龄大、文化程度低、饮酒史是影响发生抗结核药物不良反应发生的危险因素。见表2

表2 抗结核药物不良反应危险因素非条件Logistic回归分析结果

变量	β	Wald χ^2	P 值	EXP(B) 的 下限	95.0% CL 上限
常量	-3.661	14.77	0		
年龄		14.337	0.001		
36-64 岁	0.964	1.88	0.170	0.661	10.399
65 岁以上	3.096	11.842	0.001	3.791	128.884
文化程度		16.042	0.001		
初中	0.586	1.011	0.315	0.573	5.633
高中	1.899	4.892	0.027	1.241	35.955
大学	3.736	14.89	<0.001	6.287	279.850
饮酒史	1.526	8.392	0.004	1.638	12.912

3讨 论

我国是全球 22 个结核病流行严重的国家之一，结核病报告发病人数始终位居法定报告甲、乙类传染病前列^[1]。目前抗结核药物采取联合、足量、全程的化疗方案，就是要求结核病患者联合使用多种抗结核药品， 规则服药半年以上，但是在治疗过程中患者有可能出现各种不同程度的药品不良反应（adverse drug reactions，ADR），而影响结核病的防治^[3] 。因此，减少抗结核药品不良反应发生、正确、及时诊断及处理抗结核药物所致的不良反应是减少治疗中断率、提高治愈率的重要保证。

我市2011年开始在全市普及使用固定剂量复合剂（FDC）抗结核治疗。FDC是将多种一线抗结核药物按照一定剂量配方制成的一种复合制剂，根据患者的体重不同用药量不同，且单次服药片数少，有利于提高结核病患者治疗依从性。但当患者出现某种药物的不良反应时需要全部停药。由于观察的患者在

抗结核治疗过程中采用的是联合用药,难以明确患者是对哪种抗结核药品发生的不良反应,本研究未作此分析。

3.1 不良反应发生率

查阅文献发现,谢靖^[4]、金韬^[5]等对接受抗结核治疗的患者进行监测,ADR 发生率分别为 33.47%和 33%。国外也有类似报道,在伊朗 Mohammad Reza^[8]的研究中,204 名使用抗结核药物的患者,ADR 发生率为 45.1%。本文通过对 115 例初治涂阳患者的密切观察,发现出现药物不良反应的有 43 例,发生率为 37.39%,与上述文献中得出的结果相近。而夏愔愔^[9]等对 1996 至 2005 年的文献,对文献的报道内容进行综合分析,发现抗结核药物引起的不良反应合计发生率为 12.62%。抗结核药物不良反应发生率的研究结果有所不同,主要与不良反应标准的判定、纳入病例的自身条件、使用的化疗方案、观察方法等相关。

3.2 不良反应发生的相关危险因素分析

有研究表明^[10],抗结核药物不良反应的发生与机体状态,尤其是机体处于病理状态时影响了机体的各项功能,从而影响到药物的作用。抗结核药物不良反应的发生,被认为与年龄、性别、人种、营养状态、肝病史、HIV 阳性、嗜酒、糖尿病等有关^[11]。本研究中,通过非条件Logistic回归单因素分析发现,不同年龄、文化程度、体重指数及饮酒史的患者抗结核药物不良反应发生率存在差异,进一步对这四个因素进行多因素回归分析,发现年龄大、文化程度低、有饮酒史是发生抗结核不良反应的危害因素。

3.2.1 年龄与不良反应发生率

本文的研究分析年龄分组中,老年组的不良反应发生率明显高于中青年组。王秀丽^[12]研究的老年患者抗结核药物不良反应发生率为62%,显著高于青壮年患者。老年患者的新陈代谢减慢,器官功能减退,体内蛋白质合成与分解速度明显低于年轻人,血液中蛋白含量降低,与药物的结合能力随之下降,出现药物不良反应的机率较高。

3.2.2 文化程度与不良反应发生率

杨红^[13]等研究发现,肺结核患者的文化程度越低,对结核病知识的了解程度就越低,对患者治疗的依从性和治愈率有影响。本文研究结果显示文化程度

低的患者发生药物不良反应的机率较文化程度高的患者高。所以在开展健康促进活动时，应针对不同文化程度的患者，特别是低文化程度的患者，开展适当、有效的健康教育和心理咨询，提高其认知水平，对处理药物不良反应有促进作用，能帮助患者坚持完成全疗程，达到治愈的目的。

3.2.3 饮酒史与不良反应发生率

有学者研究^[14]，饮酒对肝脏有一定的影响，特别是长期饮酒会使肝脏产生一些适应性反应。酒精能诱导与药物代谢有关的微粒体酶P-450，增加毒性中间代谢产物的形成。而抗结核药物合并使用对肝脏也有影响：异烟肼、利福平在肝内代谢均需乙酰化转移酶，代谢形成酰胺化合物，彼此之间存在酶的竞争，增加肝毒性。利福平是肝微粒体酶诱导剂，可加快异烟肼代谢，增加其毒性。故长期饮酒的肺结核患者服用抗结核药物时可加重肝脏负担，出现药物不良反应高，特别是肝功能的损害。有饮酒史的肺结核患者在治疗过程中，多嘱其戒酒，以减少不良反应的发生，确保其完成全疗程。

综上所述，肺结核患者自身因素（包括年龄、文化程度、饮酒史）可影响抗结核药品不良反应的发生率。加强对药物不良反应的监测，及早发现和合理有效的处理，可避免或减少不良反应的发生。

参 考 文 献

- 1、肖东楼，赵明刚，王宇，中国结核病防治规划实施工作指南[S]，北京：中国协和医科大学出版社，2008
- 2、肖东楼，抗结核药品不良反应诊疗手册[S]，人民卫生出版社，2009
- 3、端木宏谨，陆宇，抗结核药不良反应概述[J]. 医药导报，2008，27（3）：245-249
- 4、谢靖等，抗结核板式药物治疗肺结核不良反应对照研究，实用预防医学[J]，2013，20（11），1288-1291
- 5、金韬等，板式抗结核组合药物不良反应调查，临床荟萃[J]，2014，29（6），614-616
- 6、杨年忠，王金花，郑丽君. 321例肺结核抗结核组合药不良反应临床监测[J]，中国医院药学杂志，2007，27（1）：83-84.
- 7、谢莉、高微微、卜建玲、马珂，702例抗结核药物所致不良反应分析[J]，中国防痨杂志，2008.8,30(4)，275-278
- 8、Javadi MR, Shalviri G, Gholami K, et al . Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors [J] . Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2007,16(10) : 1104-1110.
- 9、夏愔愔，詹思延，国内抗结核药不良反应发生率的综合分析，中华结核和呼吸杂志，2007,30（6），419-423
- 10、罗丹，董柏青，抗结核药品不良反应研究进展[J]，实用预防医学，2009.12,16(6)，1988-1991
- 11、Tost JR, Vidal R, Cayla J, et al. Severe hepatotoxicity due to

antituberculosis drugs in Spain [J] . Int Tuberc Lung Dis, 2005, 9(5) : 534—540.

12、王秀丽, 张乐平, 汪远红. 抗结核药物治疗老年肺结核患者的不良反应及防治方法 [J] . 中国医药, 2010, 5(3) : 223 — 224.

13、杨红, 王宏, 汪洋, 结核病健康教育相关因素研究进展 (J) , 中国社会医学杂志, 2006, 9, 23 (3) , 140-143

14、王珂, 赵一红, 刘卫华, 酒精对抗结核药物肝损害的影响 [J] , 中国社区医师. 医学专业, 2012, 14 (300) , 141