

老年耐多药肺结核的临床疗效及转归分析

陶满意,杨淇,张雷,李玉勤

(安徽省胸科医院结核五科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 探讨老年耐多药肺结核患者的临床疗效及其转归。**方法** 收集126例有完整资料的住院耐多药肺结核患者的临床资料,将其分为老年组47例(年龄 ≥ 65 岁)和中青年组79例(年龄16~<65岁)。分析两组患者的临床表现、治疗情况以及不良反应的情况等。**结果** 老年组的症状以咳嗽咳痰和胸闷气喘为主,其他症状与中青年组比较差异无统计学意义。老年组伴有合并症(63.83%,30/47)显著高于中青年组(18.99%,15/79)。老年组中有既往抗结核病史和不正规治疗的患者(95.74%,45/47;80.85%,38/47)显著高于中青年组(77.22%,61/79;49.37%,39/79),差异有统计学意义($\chi^2 = 7.571, 12.291$,均 $P < 0.05$)。老年组的肺部病灶广泛,大于3个肺野的患者(72.34%,34/47)显著高于中青年组患者(45.57%,36/79)。老年组的治愈率(38.30%,18/47)低于中青组(62.03%,49/79),病死率(17.02%,8/47)高于中青组患者(1.27%,1/79),两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 7.754, 8.773, P < 0.05$)。消化道反应、肝功能损害、血白细胞减少在老年组患者中的发生率分别为21.28%(10/47)、27.66%(13/47)和17.02%(8/47),明显高于中青年组的8.86%(7/79)、12.67%(10/79)和3.80%(3/79),两组比较差异有统计学意义(χ^2 值分别为3.892、4.444和4.911,均 $P < 0.05$)。老年组对左氧氟沙星耐药的患者(68.09%,32/47)显著高于中青年组患者(34.18%,27/79),其他耐药情况差异无统计学意义。**结论** 老年耐多药肺结核患者临床特征不典型,肺部病灶常伴有多发空洞,合并症较多,不良反应发生概率高,耐药程度高,临床疗效欠佳。

关键词:耐多药;肺结核;老年人

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.012

Clinical curative effect and the outcome of multidrug-resistant tuberculosis in elderly patients

TAO Manyi, YANG Qi, ZHANG Lei, LI Yuqin

(Fifth Ward of Tuberculosis, Anhui Provincial Chest Hospital, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical curative effect and outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in elderly patients. **Methods** Forty-seven elderly patients with MDR-TB aged above 65 were enrolled and 79 younger patients with MDR-TB aged between 16 and 65 during the same period served as the control group. Clinical data, clinical curative effect and adverse drug reactions of treatment were recorded, and the data of the two groups were compared using Chi-square tests. **Results** Compared with those of the younger patients, the clinical symptoms of the elderly patients showed no significant differences except cough, expectoration and shortness of breath. The proportion of complication in the elderly patients (63.83%, 30/47) was significantly higher than that in the younger group (18.99%, 15/79). The proportion patients retreated and irregularly treated in the elderly group (95.74%, 45/47; 80.85%, 38/47) was significantly higher than that in the younger group (77.22%, 61/79; 49.37%, 39/79) ($\chi^2 = 7.571, P < 0.05$; $\chi^2 = 12.291, P < 0.05$). The proportion of the patients with lesions involving greater than 3 lung fields in the elderly group was 72.34% (34/47), higher than that in the younger group (45.57%, 36/79). The treatment success rate in the elderly MDR-TB group was 38.30% (18/47), lower than that in the younger group (62.03%, 49/79). The death rate in the elderly group (17.02%, 8/47) was significantly higher than that in the younger group (1.27%, 1/79) ($\chi^2 = 7.754, 8.773, P < 0.05$). The incidences of gastrointestinal reaction, liver injury and leukocytopenia in the elderly group (21.28%, 10/47; 27.66%, 13/47; 17.02%, 8/47) were higher than those in the younger group (8.86%, 7/79; 12.67%, 10/79; 3.80%, 3/79) ($\chi^2 = 3.892, P < 0.05$; $\chi^2 = 4.444, P < 0.05$; $\chi^2 = 4.911, P < 0.05$). Compared with the younger patients, the drug resistance of the elderly patients showed no significant differences except levofloxacin resistance. **Conclusions** The clinical symptoms of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in the elderly patients was not typical. In elderly patients with MDR-TB, the pulmonary lesions were extensive, the number of complication and the incidence of adverse reactions were higher. The degree of drug resistance was severer and the clinical curative effect was bad for elderly patients with MDR-TB.

Key words: Multidrug-resistant; Pulmonary tuberculosis; Aged

目前,耐多药肺结核(MDR-TB)疾病具有快速增长的趋势,给结核病的防治工作带来了严峻挑战。随着我国老年人口越来越多,老年耐多药结核病也呈明显的上升趋势^[1]。由于老年肺结核患者免疫力低下,对抗结核药物耐受性差、治疗的依从性欠佳,极易发展为MDR-TB。老年MDR-TB的临床表现往往不典型,但病情进展快、治疗疗程长、不良反应多、预后差、治愈率低、病死率高,给结核病的控制带来很大的困难^[2]。本文通过对126例MDR-TB患者进行研究,以了解老年MDR-TB的临床特征和治疗转归情况,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2013年1月—2014年12月安徽省胸科医院收治的126例MDR-TB患者作为研究对象,并根据年龄将其分为两组:年龄 ≥ 65 岁的为老年组,共47例,其中男性38例(80.9%),女性9例(19.1%)。年龄18~<65之间的为中青年组,共79例,其中男性60例(75.9%),女性19例(24.1%)。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 记录患者的发病情况、在抗结核治疗期间的临床症状、影像学以及实验室检查的各项指标。根据MDR-TB患者的既往用药史、药敏情况和《耐药结核病化学治疗指南(2009)》^[3]为患者制定个体化治疗方案,疗程为2年。老年MDR-TB患者的肾功能基础差,因此对老年组患者不用氨基糖苷类抗结核药物,其他治疗与中青年组相同。

1.3 观察指标 (1)两组MDR-TB患者在发病时的临床症状以及既往治疗的情况(初、复治);(2)痰菌检查:治疗前查痰菌3次,痰结核分枝杆菌培养1次,治疗中每2个月查痰结核菌1次,结核分枝杆菌培养1次至第24个月疗程结束;(3)X线全胸片或胸部CT:治疗前和治疗结束各1次,治疗中每两个月1次;(4)每月定期查肝肾功能、血常规、血沉、血糖、电解质;(5)抗结核治疗期间的不良反应;(6)治疗转归:根据患者的痰涂片和痰结核菌培养的阴转情况作为评定治疗效果的依据^[3],分为①治愈:患者完成疗程,在治疗的最后12个月,至少最后5次

连续痰培养阴性,每次间隔至少1个月;或者在疗程的最后12个月,仅有1次痰培养阳性,其后最少连续3次培养阴性,其间隔至少30d,临床症状不加重;②完成治疗:患者完成了疗程,但由于缺乏细菌学检查结果,即在治疗的最后12个月痰培养次数少于5次,未达到治愈的标准;③死亡:在治疗过程中由于各种原因导致死亡的患者;④失败;⑤其他(丢失和不能评价)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析。观测资料均为计数资料,两组间比较采用 χ^2 检验(非等级资料)或秩和检验(等级资料),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床症状的比较 老年组患者主要以咳嗽咳痰、胸闷或气喘为主,发生比例明显高于中青年组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),发热、咯血或痰血、盗汗、胸痛等临床症状比较差异无统计学意义,具体数据见表1。

2.2 两组患者临床资料的比较 老年组患者的合并症明显多于中青年组,除了肝脏疾病、恶性肿瘤在两组间差异无统计学意义,其余合并症均差异有统计学意义。老年组MDR-TB患者在既往抗结核治疗史和不正规治疗方面明显高于中青年组,但两组的吸烟情况差异无统计学意义。在影像学表现上,老年组患者肺部病灶分布广泛且多合并多发空洞,和中青年组比较,两组比较差异有统计学意义,具体数据见表2。

2.3 两组患者临床疗效和治疗转归情况的比较 老年组患者的临床治愈率低于中青年组患者,同时老年组患者的病死率也较高,两组间比较差异有统计学意义。但在治疗失败和其他(丢失、不能评价)方面两组间差异无统计学意义,具体数据见表3。

2.4 两组患者发生不良反应的情况比较 老年组不良反应的发生率是80.85%(38/47),中青年组不良反应的发生率是44.30%(35/79),差异有统计学意义(χ^2 值为16.151, $P < 0.001$)。老年组患者在肝功能损伤、消化道反应和血白细胞减少等不良反应的发生率方面比中青年组高,而其他种类的不良反

表1 两组患者临床症状的比较/例(%)

| 组别 | 例数 | 发热 | 咳嗽咳痰 | 胸闷或气喘 | 咯血或痰血 | 盗汗 | 胸痛 |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 老年组 | 47 | 15(31.91) | 44(93.62) | 23(48.94) | 16(34.04) | 5(10.64) | 7(14.89) |
| 中青年组 | 79 | 28(35.44) | 61(71.22) | 13(16.46) | 31(39.24) | 16(20.25) | 15(18.99) |
| χ^2 值 | | 0.163 | 5.708 | 15.233 | 0.340 | 1.961 | 0.343 |
| P 值 | | 0.686 | 0.017 | <0.001 | 0.560 | 0.161 | 0.558 |

应发生率两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$), 具体数据见表4。

2.5 两组患者耐药情况比较 两组患者除了对异烟肼和利福平耐药外,老年组患者对左氧氟沙星的耐药率明显高于中青年组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);其他药物的耐药率在两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表5。

3 讨论

中国是世界上耐药结核病疫情最为严重的国家之一,MDR-TB的例数位居全球第二位。据统计在我国,耐多药和广泛MDR-TB患者的例数每年分

别以12万和1万的速度在增长,因此让MDR-TB患者尽早确诊并得到及时、有效的治疗不仅能使患者早期治愈,更重要的是能控制耐药菌株的进一步传播,从而使其对家庭和社会的危害性降到最低。

文献[4-6]研究结果显示,糖尿病、既往不规则治疗、反复治疗、低蛋白血症、体质量指数、居住在农村和多发空洞等多种因素对MDR-TB患者的疗效和预后均有影响。本文老年组MDR-TB患者的复治病例较多,但治愈率和完成治疗的比例较低,郝晓晖等^[7]通过对408例MDR-TB患者的研究结果显示,初治组的治愈率为83.15%,远高于复治

表2 两组患者临床资料的比较/例(%)

| 组别 | 例数 | 合并症 | | | | | | | | 合并空洞数 |
|------------|----|-----------|----------|----------|-----------|-----------|---------|----------|-----------|-----------|
| | | 糖尿病 | 高血压 | 肝脏疾病 | 低蛋白血症 | 其他肺部疾病 | 恶性肿瘤 | 心脏、肾脏疾病 | 合计 | |
| 老年组 | 47 | 14(29.79) | 7(14.89) | 3(6.38) | 12(25.53) | 21(44.68) | 2(4.26) | 7(14.89) | 30(63.83) | 25(53.19) |
| 中青年组 | 79 | 10(12.66) | 2(2.53) | 8(10.13) | 6(7.59) | 5(6.33) | 0 | 2(2.53) | 15(18.99) | 35(44.30) |
| χ^2 值 | | 5.607 | 5.051 | 0.163 | 7.743 | 26.466 | 1.242 | 5.054 | 25.809 | 0.933 |
| P 值 | | 0.018 | 0.013 | 0.536 | 0.005 | 0.002 | 0.137 | 0.013 | <0.001 | 0.334 |

| 组别 | 既往抗结核治疗史(复治) | 不规范治疗 | 吸烟 | 病灶范围(肺野)/个 | | | 病灶情况 | |
|------------|--------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | 1 | 2~3 | ≥4 | 单发 | 多发 |
| 老年组 | 45(95.74) | 38(80.85) | 15(31.91) | 4(8.51) | 9(19.15) | 34(72.34) | 6(12.77) | 19(40.43) |
| 中青年组 | 61(77.22) | 39(49.37) | 28(35.44) | 19(24.05) | 24(30.38) | 36(45.57) | 20(25.32) | 15(18.99) |
| χ^2 值 | 7.571 | 12.291 | 0.163 | 4.775 | 1.923 | 8.554 | 2.834 | 6.874 |
| P 值 | 0.004 | <0.001 | 0.686 | 0.016 | 0.160 | 0.007 | 0.092 | 0.009 |

注:因有的患者不止一种合并症,故合并症各项例数之和大于合计。

表3 两组患者临床疗效和治疗转归情况比较/例(%)

| 组别 | 例数 | 治愈 | 完成治疗 | 失败 | 死亡 | 其他(丢失、不能评价) | 治愈率(治愈+完成治疗) |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|----------|-------------|--------------|
| 老年组 | 47 | 12(25.53) | 6(12.77) | 16(34.04) | 8(17.02) | 5(10.60) | 18(38.30) |
| 中青年组 | 79 | 39(49.37) | 10(12.66) | 24(30.38) | 1(1.27) | 5(6.33) | 49(62.03) |
| χ^2 值 | | 7.809 | 0.005 | 0.181 | 8.773 | 0.272 | 7.754 |
| P 值 | | 0.005 | 0.945 | 0.787 | 0.002 | 0.505 | 0.005 |

表4 两组患者发生不良反应的情况比较/例(%)

| 组别 | 总例数 | 肝功能损伤 | 消化道反应 | 肾功能损伤 | 白细胞减少 | 血小板减少 | 过敏反应 | 单纯尿酸升高 | 合计 |
|------------|-----|-----------|-----------|---------|----------|---------|---------|-----------|-----------|
| 老年组 | 47 | 13(27.66) | 10(21.28) | 2(4.26) | 8(17.02) | 1(2.13) | 1(2.13) | 3(6.28) | 38(80.85) |
| 中青年组 | 79 | 10(12.67) | 7(8.86) | 1(1.27) | 3(3.8) | 1(1.27) | 3(3.80) | 10(12.66) | 35(44.30) |
| χ^2 值 | | 4.444 | 3.892 | 0.215 | 4.911 | 0.132 | 0 | 0.677 | 16.151 |
| P 值 | | 0.035 | 0.049 | 0.555 | 0.019 | 0.609 | 0.537 | 0.368 | <0.001 |

表5 两组患者耐药情况比较/例(%)

| 组别 | 例数 | 乙胺丁醇 | 链霉素 | 左氧氟沙星 | 阿米卡星 | 卷曲霉素 | 对氨基水杨酸 | 广泛耐药结核病 |
|------------|----|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 老年组 | 47 | 5(10.6) | 32(68.16) | 32(68.09) | 17(36.17) | 16(34.04) | 10(21.28) | 12(25.53) |
| 中青年组 | 79 | 13(16.5) | 59(74.71) | 27(34.18) | 19(24.05) | 35(44.30) | 21(26.58) | 23(29.11) |
| χ^2 值 | | 0.814 | 0.640 | 13.607 | 2.121 | 1.288 | 0.447 | 0.180 |
| P 值 | | 0.367 | 0.424 | <0.001 | 0.145 | 0.256 | 0.504 | 0.664 |

组的 51.72%, 与本文研究结果相似。因老年患者具有组织器官功能衰退、免疫功能降低、结核中毒症状不典型、病程持续时间长、初治治愈率低、肺部病灶范围广泛且伴有多发空洞的特点; 同时老年复治患者在服用抗结核药物的过程中可能会出现耐受性和依从性差、治愈信心下降、治疗疾病动力不足等问题, 以上问题使老年 MDR-TB 的治疗更加困难, 因此对于老年复治 MDR-TB 患者除了药物治疗, 还应对其提供心理支持等方法措施, 以提高治疗的依从性和治疗效果。

由于老年肺结核患者的免疫功能和抵抗能力下降, 容易合并多种疾病, 本文研究结果显示, 老年组患者多合并糖尿病、低蛋白血症、肝脏疾病和其他肺部疾病, 且肺部病灶广泛和伴有多发空洞, 与中青年组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这些合并症会严重影响耐多药结核病的治疗效果和预后, Skowronski 等^[8] 研究结果显示, 合并糖尿病的结核病患者治疗困难、预后欠佳, 肺部病灶合并空洞的发生率达 71.0%, 高于非糖尿病的肺结核患者 (45.5%), 痰结核菌培养阴转时间长于无糖尿病的患者, 病死率也高于非糖尿病患者。因此要想早期治愈老年 MDR-TB 就必须同时治疗合并症, 否则结核病的病情就不容易得到良好的控制。本文研究显示, 老年组患者的临床症状多为咳嗽、咳痰和胸闷气喘, 因老年人免疫功能低、免疫应答减弱, 结核中毒症状表现不典型, 因而容易被误诊为肺部其他疾病, 甚至在行影像学检查后也不能及时明确诊断, 因而延误治疗, 从而导致治愈率降低、病死率增高。

Faustini 等^[9] 通过研究指出, 既往接受抗结核治疗的情况是影响 MDR-TB 患者预后和疗效的重要因素。2008 年 WHO 在耐药结核病的全球报告中指出既往结核病治疗史是 MDR-TB 的危险因素之一, 李哲明等^[10] 在研究中指出既往结核病史是影响 MDR-TB 患者疗效的独立因素, 并指出既往治疗时间越长, 本次治疗的痰菌阴转率越低, 这表明如果 MDR-TB 患者不能得到早期诊断和治疗就会使临床疗效降低, 增加治疗的难度。丁晓艳等^[11] 通过研究结果显示, 175 例 MDR-TB 患者中有 11 例既往未使用过抗结核药物, 治疗成功率为 63.64%; 87 例仅使用过一线药物, 治疗成功率为 58.62%; 77 例同时使用过一线和二线抗结核药物, 治疗成功率为 48.05%。即初治 MDR-TB 患者的疗效较复治患者好, 未使用过复治方案患者的疗效比使用过复治方案的患者要好。本文老年组的治愈率和完成治疗率较低的原因应考虑与耐多药患者既往接受过抗

结核治疗史有关。

耐药程度也是影响患者疗效和预后的重要因素^[12], 本文中老年组患者对左氧氟沙星的耐药程度高于中青年组, 因此老年组患者的疗效较差。张红伟等^[13] 通过研究显示, 青年组、中年组和老年组 MDR-TB 患者不良反应的发生率分别为 53.0%、70.7% 和 88.9%, 三组之间差异有统计学意义, 结果显示不良反应的发生率会随着年龄的增长而增高, 与本文的研究结果得出的结论相同, 再次验证了不良反应的发生率与年龄呈正相关的关系, 可能原因为: 首先, 随着年龄的增长, 老年患者肝肾功能衰退, 使用抗结核药物后, 肝脏不能及时代谢, 导致药物在体内蓄积, 加重对肝细胞的损害, 从而引起不良反应; 第二, 老年患者常合并糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病及肺心病等疾病, 多药联合应用加重了肝肾负担, 容易引起不良反应^[14]。本文老年组不良反应中消化道反应、肝功能损伤和白细胞减少较常见, 导致患者用药的依从性降低, 出现不规范治疗的情况, 从而影响老年患者的治疗效果和预后。

本文中因考虑到老年患者肾功能减退, 耐受性差, 在治疗方案中均不使用阿米卡星、卷曲霉素等氨基糖苷类药物, 这也直接影响患者的疗效和转归, 降低了老年组患者的治愈率。因此, 对老年 MDR-TB 患者应进一步推广个体化治疗, 在遵循世界贸易组织和我国耐药结核病诊治指南的基础上, 综合考虑老年肺结核患者的病情、既往用药史、药敏史、经济情况及当地的医疗资源等因素, 制定安全、有效的个体化治疗方案, 以提高老年 MDR-TB 患者的治愈率。对于老年 MDR-TB 患者, 根据肾功能的情况谨慎使用氨基糖苷类药物, 是否能提高老年患者的治愈率, 还需要进一步研究。

参考文献

- [1] 邓荣. 580 例耐多药肺结核临床分析 [J]. 中国医药导刊, 2009, 11(10): 1809-1810.
- [2] DAS SK, MUKHERJEE RS, GHOSH IN, et al. A study of pulmonary tuberculosis in the elderly [J]. J Indian Med Assoc, 2007, 105: 436-439.
- [3] 中国防痨协会. 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.
- [4] 高会霞, 侯军良, 张志, 等. 346 例肺结核患者结核分枝杆菌耐药性调查及耐多药结核病影响因素分析 [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(11): 1130-1135.
- [5] 余述凤, 梅晓东, 阚晓宏, 等. 安徽省耐多药肺结核危险因素病例对照研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(10): 1026-1028.
- [6] 刘荣梅, 高孟秋, 秦世炳, 等. 耐多药肺结核危险因素病例对照研究 [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(8): 853-858.