

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.16.019

耐药结核病的危险因素分析及风险预测模型的建立*

胡海娟, 邹圣强[△]

(江苏大学附属镇江三院重症医学科, 江苏镇江 212005)

[摘要] **目的** 筛选耐药结核病(DR-TB)的危险因素,并构建风险预测模型。**方法** 选择该院 2014 年 1 月到 2015 年 1 月确诊的 126 例 DR-TB 患者为病例组和 126 例非耐药性结核病患者为对照组。回顾性收集纳入患者的临床资料。采用 Logistic 回归分析筛选危险因素,建立预测模型,并用 H-L χ^2 检验来检验模型的拟合优度,用 ROC 曲线下面积来评价模型的预测效能。**结果** Logistic 回归分析结果显示,复治结核、第 1 次治疗时间大于 8 个月、抗结核药物不良反应、肺结核病灶数大于 3 个、合并糖尿病是 DR-TB 的独立危险因素。H-L χ^2 检验($\chi^2=8.760, P=0.363$),ROC 曲线下面积为 0.826,95%CI(0.766,0.886)。**结论** 研究中拟合的 Logistic 回归模型预测准确率较高,对 DR-TB 发生风险的评估有一定的参考价值。

[关键词] 结核,抗多种药物性;危险因素;Logistic 模型**[中图分类号]** R521.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)16-2220-03

Risk factors for drug resistance-tuberculosis and establishment of risk predictive model*

Hu Haijuan, Zou Shengqiang[△]

(Intensive Care Unit, the Affiliated Third Hospital of Zhenjiang of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212005, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors for drug resistance-tuberculosis(DR-TB),and to establish a clinical risk predictive model. **Methods** A total of 126 cases of DR-TB patients and 126 cases of non-DR-TB patients treated in our hospital from January 2014 to January 2015 were included in this study. The clinical data of these patients were collected. We used univariate and multivariate logistic regression analysis to determine the independent risk factors and established a risk predictive model. The calibration and discrimination of the model were assessed by the H-L test and the area under the ROC curve, respectively. **Results** Statistical analysis showed that the risk factors included previous treatment, a duration of first treatment of more than 8 months, adverse effects of anti-TB medication, more than three TB foci in the lung and diabetes mellitus. H-L statistic($\chi^2=8.760, P=0.363$). The area under the ROC was 0.826,95%CI(0.766,0.886). **Conclusion** Logistic regression model established in the study can predict the incidence of DR-TB with high prediction accuracy.

[Key words] tuberculosis, multidrug-resistant; risk factors; Logistic models

结核病(TB)仍然是一个重大的全球性公共卫生问题。它会导致每年有数百万人患病,并且被列为世界传染病的第二大死亡原因^[1-2]。耐药结核病(DR-TB)尤其是耐多药结核病(MDR-TB)和广泛耐药结核病(XDR-TB)的流行,又给全球结核病控制工作带来了严峻的考验^[3]。WHO在《第十八届全球结核病报告》中估算,全球每年约有130万人死于结核病,其中约17万人死于MDR-TB,全球每年新发MDR-TB病例超过45万例^[4]。我国是世界上结核病高负担国家之一。基于2010年第5次全国结核病流行病学调查^[5],大约有140万结核病患者在中国,约占全球的12%,结核分枝杆菌的总耐药率高达42.1%,耐多药率为6.8%,广泛耐药率为2.1%。有研究表明,引起DR-TB的危险因素有多种,如不规范的治疗、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、合并糖尿病等^[6-8],但是不同的研究之间差异较大,所以本研究旨在筛选出DR-TB的危险因素,并构建其风险预测模型,从而为结核病患者耐药风险的评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年1月至2015年1月在本院被诊断为DR-TB的患者126例为研究组,同时抽取被确诊为结核

病,但经药敏试验确定对抗结核药物敏感的患者126例作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 纳入的危险因素 通过查阅所纳入研究的患者的病例资料,收集可能与DR-TB有关的危险因素。包括:性别、年龄、文化程度、居住条件、吸烟史、酗酒史、登记分类、结核病类型、第1次治疗时间、是否有抗结核不良反应、肺结核病灶数、是否有空洞、体质指数、合并糖尿病、合并其他疾病等。

1.2.2 变量赋值 将收集到的上述可能的危险因素作为 Logistic 回归的自变量 X,并给自变量 X 赋值,自变量的编号和赋值见表1;因变量为耐药性肺结核,用 Y 表示,1 表示发生,0 表示未发生,见表1。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。通过单因素 Logistic 回归分析筛选出 DR-TB 的危险因素,再通过多因素 Logistic 回归分析构建风险预测模型。此外,采用 H-L χ^2 检验来检验模型的拟合优度;采用 ROC 曲线下面积来评价模型的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素 Logistic 回归分析 对 15 个研究因素进行单因

* 基金项目:江苏大学医学临床科技发展基金项目(JLY20140022)。 作者简介:胡海娟(1988-),硕士,主要从事结核病的流行病学研究。

[△] 通讯作者, Tel: (0511)80578887; E-mail: 1210xyz@163.com。

素分析,结果显示:文化程度、登记分类、第 1 次治疗时间、抗结核不良反应、肺结核病灶数、体质量指数、合并糖尿病、合并其他疾病与 DR-TB 有相关性($P < 0.05$),见表 2;而性别、居住条件、吸烟史、酗酒史、结核类型、结核空洞对 DR-TB 无相关性($P > 0.05$)。

表 1 DR-TB 分析因素的编号和赋值表

变量	赋值
X1 性别	男=0,女=1
X2 年龄	<65 岁=0,≥65 岁=1
X3 文化程度	文盲及小学以下=1,初中=2,高中及高中以上=3
X4 居住条件	城镇=0,农村=1
X5 吸烟史	无=0,有=1
X6 酗酒史	无=0,有=1
X7 登记分类	初治=0,复治=1
X8 结核类型	肺结核=0,其他=1
X9 第 1 次治疗时间	≤8 个月=0,>8 个月=1
X10 抗结核不良反应	无=0,有=1
X11 肺结核病灶数	≤3 个=0,>3 个=1
X12 结核空洞	无=0,有=1
X13 体质量指数(kg/m ²)	<18.5=1,18.5~25.0=2,>25.0=3
X14 合并糖尿病	无=0,有=1
X15 合并其他疾病	无=0,有=1

表 2 单因素 Logistic 回归分析结果

变量	P	OR(95%CI)
X3 文化程度	0.017	0.402(0.190~0.852)
X7 登记分类	0.000	4.923(2.318~10.455)
X9 第 1 次治疗时间	0.000	3.520(1.871~6.623)
X10 抗结核不良反应	0.000	3.241(1.722~6.100)
X11 肺结核病灶数	0.014	2.187(1.170~4.088)
X13 体质量指数	0.015	0.288(0.160~0.784)
X14 合并糖尿病	0.007	2.957(1.347~6.490)
X15 合并其他疾病	0.035	2.750(1.075~5.037)

2.2 多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中筛选出的自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,采用逐步向前法筛选自变量,最终选出 5 个有统计学意义的变量用以拟合回归模型,见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	Wald	P	OR(95%CI)
X7 登记分类	1.462	11.106	0.001	4.314(1.826~9.912)
X9 第 1 次治疗时间	1.353	13.518	0.000	3.871(1.881~7.964)
X10 抗结核不良反应	0.946	6.759	0.009	2.577(1.262~5.260)
X11 肺结核病灶数	0.789	4.521	0.033	2.202(1.064~4.559)
X14 合并糖尿病	1.177	5.812	0.016	3.245(1.246~8.448)
常数项	-2.619	44.341	0.000	0.073

2.3 预测模型的建立、模型拟合优度的检验及预测价值的评价 根据 5 个危险因素的回归系数建立回归方程: $\text{Logistic}(P) = \ln(p/1-p) = -2.619 + 1.462X7 + 1.353X9 + 0.946X10 + 0.789X11 + 1.177X14$; 预测发生 DR-TB 的概率模型: $P = 1/1 + \exp(-2.619 + 1.462X7 + 1.353X9 + 0.946X10 + 0.789X11 + 1.177X14)$ 。检验该模型: H-L χ^2 检验($\chi^2 = 8.760, P > 0.05$); ROC 曲线下面积为 0.826, 95%CI(0.766, 0.886), 见图 1。

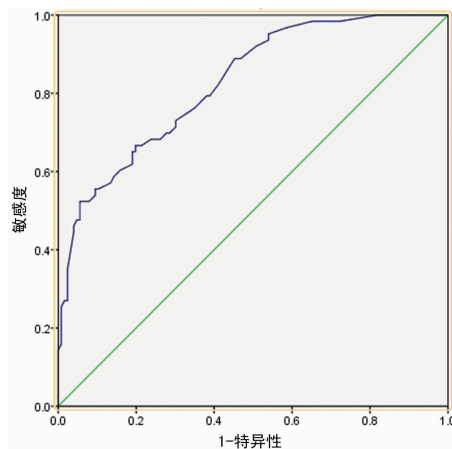


图 1 预测模型的 ROC 曲线

3 讨论

抗结核治疗不当是导致结核耐药产生的最主要的人为因素,也是导致初治失败和延长疗程的直接原因^[9-10]。本研究结果显示,复治结核及第 1 次治疗时间大于 8 个月为产生结核耐药的高危因素。其中复治结核为本研究中最强的危险因子(OR=4.314),这与其他许多研究结果^[11-14]相一致。1 篇来自欧洲 12 个国家的系统评价^[8]显示,复治结核为欧洲 MDR-TB 产生的决定性因素。复治延长了抗结核治疗时间,增加了菌株发生耐药相关的遗传突变的可能性,同时一线药物的反复使用也加重了药物选择压力,耐药菌因此发生选择性生长,从而导致 DR-TB 的流行。在我国,第 1 次抗结核治疗时间通常为 6 或 8 个月,如果时间超过 8 个月,将会增加采用非标准治疗方案的风险^[15]。国内也有研究表明较长时间的非标准方案导致更多的 MDR-TB 产生^[16]。本研究中第 1 次治疗时间大于 8 个月的 OR=3.871。

任何类型的抗结核治疗方案都有导致药物不良反应的风险,尤其是对 DR-TB 的患者^[17]。研究表明抗结核药物不良反应是 DR-TB 的危险因素^[18],本研究也证明了这一观点(OR=2.577)。分析其原因,药物不良反应会增加治疗方案更改和治疗中断的机会,从而提高了 DR-TB 发生的可能性。

糖尿病与 TB 均是临床上的常见病和多发病,两者可以合并存在,相互影响。糖尿病不仅是 TB 的危险因素,也是导致 DR-TB 的危险因素^[19],而且血糖控制越差,发生耐药的风险也越大^[20]。这与本研究得出的结论相符(OR=3.245)。此外,多因素回归分析还表明肺结核病灶数大于 3 个会增加 DR-TB 的发生风险(OR=2.202)。

有报道性别、年龄及肺结核空洞与 DR-TB 之间存在着关系,如年龄小于 45 岁^[10]、女性^[21]、有肺结核空洞^[22]是发生结核耐药的危险因素。本研究对上述变量进行单因素分析

发现结果差异无统计学意义($P>0.05$)。同时,单因素分析显示文化程度越低、体质量指数越低发生 DR-TB 的风险越大,但是这两个变量最终未能进入多因素回归模型。

本研究存在的不足,首先它是单中心的回顾性研究,样本量较少,因而其代表性可能较差。其次由于样本的来源有限,我们未收集到合并有 HIV 感染等其他病例,因而未能将 HIV 感染等其他可能的危险因素纳入本研究中。尽管如此,DR-TB 的风险模型却是首次建立,它可以为本地区的 DR-TB 的风险评估提供有用的信息。当然,鉴于它的局限性,还需要开展高质量的大规模、多中心研究来进一步补充论证。

参考文献

- [1] WHO. Global tuberculosis control: WHO report 2010 [M]. World Health Organization, 2010; 35-40.
- [2] Zumla A, George A, Sharma V, et al. WHO's 2013 global report on tuberculosis: successes, threats, and opportunities[J]. *Lancet*, 2013, 382(997): 1765-1767.
- [3] 唐神结, 许绍发, 李亮. 耐药结核病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 8-9.
- [4] WHO. Global tuberculosis report 2013 [R]. Geneva: WHO, 2013: 66-70.
- [5] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. *中国防痨杂志*, 2012, 34(8): 485-508.
- [6] Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses[J]. *Nat Med*, 2004, 10(12 Suppl): S122-S129.
- [7] Hsu AH, Lee JJ, Chiang CY, et al. Diabetes is associated with drug-resistant tuberculosis in Eastern Taiwan[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(3): 354-356.
- [8] Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review[J]. *Thorax*, 2006, 61(2): 158-163.
- [9] Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant tuberculosis and extensively Drug-Resistant tuberculosis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(9): a017863.
- [10] Günther G, Van Leth F, Alexandru S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(3): 409-416.
- [11] Shamaei M, Marjani M, Chitsaz E, et al. First-line anti-tuberculosis drug resistance patterns and trends at the National TB referral center in Iran—eight years of surveillance[J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13(5): e236-e240.
- [12] Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(23): 1641-1649.
- [13] Daniel OE, Risk FW. Nigeria[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2011, 4(2): 148-151.
- [14] Aerts A, Habouzit M, Mschiladze L, et al. Pulmonary tuberculosis in prisons of the ex-USSR state Georgia: results of a nation-wide prevalence survey among sentenced inmates[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(12): 1104-1110.
- [15] Espinal MA, Laserson K, Camacho M, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(10): 887-893.
- [16] Chen S, Huai P, Wang X, et al. Risk factors for multidrug resistance among previously treated patients with tuberculosis in eastern China: a case-control study[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(12): e1116-e1120.
- [17] Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, et al. Factors associated with anti-tuberculosis medication adverse effects: a case-control study in Lima, Peru [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27610.
- [18] Wang K, Chen S, Wang X, et al. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis among previously treated patients: a case-control study from China [J]. *Microb Drug Resist*, 2014, 20(4): 294-300.
- [19] Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, López-Meza S, et al. Diabetes and other risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in a Mexican population with pulmonary tuberculosis: case control study [J]. *Arch Med Res*, 2015, 46(2): 142-148.
- [20] Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, et al. Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119332.
- [21] Lomtadze N, Aspindzelashvili R, Janjgava M, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in the Republic of Georgia: a population-based study [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(1): 68-73.
- [22] Lee SW, Jeon K, Kim KH, et al. Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis among young Korean soldiers in a communal setting [J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(4): 592-595.

(收稿日期: 2015-12-08 修回日期: 2016-02-24)