

耐多药结核病患者密切接触者感染状况分析*

韩志英^①, 张怀庆^①, 顾凯侃^①

摘要 目的 了解上海市静安区耐多药结核病患者密切接触者感染状况。方法 以2013—2019年在静安区结核病定点医院登记管理的结核分枝杆菌痰培养阳性中药敏结果为耐多药的患者的密切接触者为研究对象,采用结核感染T细胞斑点试验结合现场流行病学调查,分析耐多药结核患者的密切接触者结核感染现状及其影响因素。结果 纳入研究对象67人,胸部X线检查64人(3位14岁以下未拍片),均未见活动性结核病变;T-SPOT检查41人,结核感染阳性率为21.95%。耐多药结核患者密切接触者结核感染的影响多因素分析结果显示,未接种卡介苗($OR=12.860$, 95%CI: 1.391~118.905)是患者密切接触者结核感染相关的危险因素。结论 本研究中耐多药结核病患者密切接触者结核感染阳性率未呈现很高状况,目前接种卡介苗防治措施还不能松懈。建议结核患者化疗访视医生做好自我防护措施,同时对患者和家属进行针对性健康教育干预,以降低结核感染率。

关键词 肺结核; 耐多药; 结核感染; 密切接触者

doi:10.3969/j.issn.1001-568X.2020.07.0021

[中图分类号] R52 [文献标识码] B [文章编号] 1001-568X(2020)07-0075-04

Analysis of Latent Tuberculosis Infection among the Contacts in Multidrug- Patients with Tuberculosis/HAN Zhi- ying, ZHANG Huai-qing, GU Kai-kan//Chinese Primary Health Care, 2020, 34(7): 75-78

Abstract OBJECTIVE To investigate the situation of latent tuberculosis infection (LTBI) and associated risk factors among the multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) contacts in Jing'an District of Shanghai. METHODS The contacts of MDR-TB patients registered in the TB designated hospitals in Jing'an District during 2013 to 2019 were analyzed, LTBI screening was performed by T-SPOT.TB assay. With the results of field epidemiological investigation, univariate and multivariate analysis were performed to analysis the LTBI and influencing factors. RESULTS A total of 67 contacts were included in the study, 64 took chest X-ray check (3 under 14 years of age were not check), there no TB patients was diagnosed. 41 contacts were T-SPOT tested, latently infected with M.TB was identified in 21.95%.of the close contacts. the multivariate analysis revealed that BCG unvaccinated ($OR=12.860$, 95%CI: 1.391, 118.905) were independently associated with the LTBI among the studied close contacts. CONCLUSION The rate of LTBI in close contacts of MDR-TB cases was not significantly higher. However, the current measures for the BCG vaccinated were still necessary. It suggested that that doctors for tuberculosis patients who took chemotherapy should take self-protection measurement. Meanwhile, specific health education should be conducted on patients and their family members, so as to reduce the prevalence for tuberculosis.

Key words tuberculosis; multidrug-resistant; latent tuberculosis; contacts

First-author's address Jing'an District Disease Control and Prevention Center, Shanghai, 200075, China

结核病是一种慢性传染性疾病,长期密切接触可能会传播结核^[1],但偶然随机接触(发生在家庭、工作和社会活动场所之外的接触)也可能会传播结核。多次大的疫情暴发提示,耐药菌株的传播潜力不能低估,近期也有报道^[2-4],耐多药结核病(MDR-TB)更容易发生近期传播。上海市静安区肺结核传播状况研究^[5]中的家庭和社区内MDR-TB二级病例的产生在国内报道较少,这一结果进一步证明了耐多药结核菌株可能具有相当强的传播能力。目前国内外专家对结核病患者接触者结核感染调查已有很多文献报道,但针对耐药结核尤其是耐多药结核病患者的接触者结

核感染危险是否大于普通结核病患者的密切接触者研究结果尚未见文献报道。对上海静安区结核病流行特征的分子流行病学和现场流行病学研究发现^[5],该地区的结核病患者中存在一定比例的近期传播,在耐多药结核病患者中尤为突出。为了解耐多药结核病例密切接触者发病和感染状况,估计影响耐多药结核潜隐感染危险程度的相关因素,笔者对该人群进行流行病学调查、胸片检查和TSPOT.TB实验检查等,为预防和控制耐多药结核病的进一步扩散,降低耐多药结核新发感染率以及发病率提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以2013年1月—2019年12月在上海市静安区结

*基金项目:上海市静安区科委课题面上项目(2016MS14)。

①上海市静安区疾病预防控制中心 上海 200075

核病定点医院登记管理的结核分枝杆菌痰培养阳性中药敏结果为耐多药的病例的密切接触者为研究对象。排除伴有人免疫缺陷病毒感染史或者服用免疫抑制剂者。

1.2 流行病学调查资料

对所有纳入对象进行面对面的问卷调查，结核病患者密切接触者问卷包括社会人口学信息(年龄、性别和受教育程度等)、卡介苗接种史、用药史以及与接触病人的接触情况等信息。在定点医院进行痰菌涂片和培养检查、胸片检查，采集血样以进行T-SPOT.TB实验检测。调查前均向患者的密切接触人员进行告知并获得知情同意。卡介苗接种史通过询问和检查卡痕获得。

1.3 T-SPOT.TB试验

1.3.1 操作方法：采用英国 OXFORD 公司生产的T-SPOT.TB 试剂盒，严格按照说明书，对采集的血液样本进行检测。

1.3.2 结果判读：第1孔为阴性对照孔，第4孔为阳性对照孔。如阳性对照孔出现斑点，说明试验成功。第2孔、3孔为实验孔，当混合多肽ESAT-6或CFP-10孔达到以下标准则判定为阳性结果：(1)如果阴性对照孔斑点数为0~5个，测试孔斑点数—阴性对照孔斑点数 ≥ 6 个；(2)如果阴性对照孔斑点数 ≥ 6 个，测试孔斑点数 ≥ 2 倍的阴性对照孔斑点数。

1.3.3 质量控制：采血后2 h内血样送达实验室，从样本采集到试验完成控制在8 h以内，并抽取部分结核患者血标本作平行试验进行质控。

1.4 定义

肺结核患者的密切接触者是指肺结核患者有症状期间的接触者，包括与肺结核患者直接接触的家庭成员、同事、同学和家访医生等，至少与肺结核患者于诊断前2个月至开始治疗之后1个月内有接触。耐多药结核病(MDR-TB)：结核分枝杆菌对包括异烟肼、利福平等同时耐药在内的至少二种以上的一线抗结核药物耐药^[6]；结核分枝杆菌潜伏感染者(LTBI)指的是机体内感染了结核分枝杆菌，但没有发生临床结核病，没有临床细菌学或者影像学方面活动结核的证据^[6]。本研究中以试验阳性且无活动性结核的临床表现和影像学改变为诊断标准。

1.5 计算机软件辅助和统计分析处理

采用EpiData 3.0 软件建立数据库。应用SPSS 16.0统计软件进行数据整理及统计分析。分类变量资料采用百分比进行描述，两样本率的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法，多因素分析采用二元logistic回归分析，检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者密切接触者基本情况

共纳入研究对象67人，无免疫系统疾病史。痰涂片检查只有8人，全部阴性；痰菌培养6人，全部阴性，胸部X线检查64人(3位14岁以下未拍片)，未见活动性结核病变；其中41人同意采集血标本进行T-SPOT检测。T-SPOT检查41人，9人阳性，结核感染阳性率为21.95%。

密切接触者中进行结核感染检测的41人，最小年龄4岁，最大79岁，平均年龄(42.80 ± 17.47)岁；男性12人，女性29人；文化程度：高中及以上(占63.4%)，初中及以下(占36.6%)；职业以访视医生(占34.1%)、离退休人员(占24.4%)和商业服务人员(占12.2%)为主，其次是家务人员(占12.2%)、学生(占12.2%)、工人(占2.4%)和干部(占2.4%)。

2.2 密切接触者接触特征

在进行感染检测的密切接触者中与病人接触最多的地点是家里(92.7%)，另外有少数人接触地点是办公室(7.3%)；与结核病人的关系分别是配偶(22.0%)、访视医生(34.1%)、父母(14.6%)、子女(14.6%)、邻居(8.96%)和兄弟姊妹(14.6%)等；共同居住(48.8%)；与病人接触时间都持续在3个月以上。

2.3 耐多药结核患者密切接触者结核感染的影响因素分析

结核感染的单因素分析结果：接种卡介苗的患者密接者结核感染率明显高于未接种卡介苗密接者感染率($\chi^2=6.073$, $P=0.025$)。未发现年龄、性别、职业种类、文化程度、与病人关系、患者治疗类型、是否共同居住、接触场所、接触频率、每次接触时间和一共接触了多久以及患者患病前是否了解结核与密切接触者感染之间的联系有统计学意义(P 均 >0.05)，见表1。

以病人TSPOT细胞斑点试验是否阳性作为应变量，是阳性为1，非阳性为0。将可能的危险因素年龄(<60岁和≥60岁)、共同居住、主要接触场所、是否接种卡介苗、接触频率(每周3次及以上和每周3次以下)和每次接触时间(1小时及以上和不到1小时)纳入二元logistic回归模型，使用ENTER法分析。结果表明未接种卡介苗($OR=12.860$, 95% CI: 1.391~118.905)是患者密切接触者结核感染相关的危险因素，见表2。

3 讨论

肺结核病患者为主要传染源，与传染性肺结核病患者同一环境生活、工作的密切接触人群，受到结核菌感染的危险性往往大于普通人群，不同地区和人群

表1 耐多药结核病患者密切接触者结核感染的单因素分析

因素	试验阳性	试验阴性	χ^2	P	人(%)
年龄(岁)					
<60(n=32)	8(25.0)	24(75.0)	0.791	0.374	
≥60(n=9)	1(11.11)	8(88.89)			
性别					
男性(n=12)	3(25.0)	9(75.0)	0.092	0.762	
女性(n=29)	6(20.69)	23(79.31)			
文化程度					
初中及以下(n=15)	1(6.7)	14(93.3)	3.225	0.073	
高中及以上(n=26)	8(30.8)	18(69.2)			
职业					
医生(n=14)	4(28.6)	10(71.4)	0.587	0.746	
退休和待业人员(n=15)	3(20.0)	12(80.0)			
其他(n=12)	2(16.7)	10(83.3)			
与病人关系					
家属(n=27)	5(18.5)	22(81.5)	0.544	0.461	
医生(n=14)	4(28.57)	10(71.43)			
是否接种卡介苗					
否(n=10)	5(50.0)	5(50.0)	6.073	0.025*	
是(n=31)	4(12.9)	27(87.1)			
患者治疗类型					
初治(n=23)	5(21.7)	18(78.3)	0.001	1.000	
复治(n=18)	4(22.2)	14(77.8)			
主要接触场所					
家里(n=38)	7(18.4)	31(81.6)	3.778	0.052	
办公场所(n=3)	2(66.7)	1(33.3)			
共同居住					
是(n=20)	3(15.0)	17(85.0)	1.101	0.454	
否(n=21)	6(28.57)	15(71.43)			
接触的频率(次/周)					
≥3(n=25)	5(20.0)	20(80.0)	0.142	0.706	
<3(n=16)	4(25.0)	12(75.0)			
每次接触的时间(h)					
≥1(n=25)	5(20.0)	20(80.0)	0.142	0.706	
<1(n=16)	4(25.0)	12(75.0)			
共接触了多久(月)					
>6(n=39)	9(23.1)	30(76.9)	0.591	0.442	
<6(n=2)	0(0.0)	2(100.0)			
之前了解结核防治知识					
是(n=33)	9(27.3)	24(72.7)	2.795	0.095	
否(n=8)	0(0.0)	8(100.0)			

的潜隐结核感染率有明显差异^[7]。而在结核低发病率地区，对于结核潜隐感染(LTBI)的识别和预防性治疗是减少结核病发病的关键。

本研究应用T-SPOT.TB实验诊断潜隐结核感染，结核分枝杆菌特异性γ-干扰素释放试验(IGRAs)在目前LTBI的诊断中由于消除卡介苗接种和环境分枝杆菌感染对实验结果的影响，具有较高的灵敏度和特异

度^[8]。

本研究中共纳入研究对象67人，未见活动性结核病变。耐多药结核患者的密切接触者的结核感染阳性率为21.9%，并没有明显高于文献报道中的普通结核密接的感染率。上海市某区菌阳肺结核患者密切接触者潜伏感染率为20.0%^[9]，流动肺结核患者密切接触者潜伏感染率为17.0%^[10]。从目前本研究结果来

表2 影响结核感染二元 logistic 回归分析结果

变量	参数估计	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	2.059	1.529	1.812	0.178	7.835	(0.391,156.962)
共同居住	1.720	1.243	1.913	0.167	5.584	(0.488,63.874)
主要接触场所	-1.132	1.786	0.402	0.526	0.322	(0.010,10.677)
卡介苗接种	2.554	1.135	5.066	0.024	12.860	(1.391,118.905)
接触频率	0.717	1.343	0.285	0.593	2.048	(0.147,28.460)
每次接触时间	0.717	1.343	0.285	0.593	2.048	(0.147,28.460)

看，耐多药结核病患者的密接结核感染的阳性率未呈现很高状况。有研究分析高龄会导致机体的免疫力下降^[11]，引起效应T细胞功能低下，从而减少γ-干扰素的释放，继而易降低T-SPOT结果的敏感性。本次密接中60岁及以上密切接触阳性率为11.11%，60岁以下为25.0%，但没有统计学差异，是否是由于年龄较大，导致外周血T-SPOT.TB检查敏感性偏低而致结果阴性还有待进一步研究证实。之前日本及韩国也有类似的报道，在20~29岁的结核病患者中，QFT-GTB检测的敏感性较高^[12]。

本次调查中患者督导访视医生感染阳性率为28.6%。社区督导访视医生虽然追踪访视病人只是其中的一部分工作，每天面对的结核病患者数量并将没有临床医生那么多，但大部分都是上门访视，与病人交流沟通，每次时间也比较长，通风情况不能保证，所以还是提示在进行抗结核传播干预时，考虑与患者接触的密切程度，做好自我防护措施，同时对患者和家属进行针对性宣传教育工作，以加强结核防治效果。

本研究显示，未接种卡介苗是患者密切接触者结核感染相关的危险因素。但有关卡介苗对结核感染的作用仍然存在争议^[13]。全球一些大规模的随机化临床试验发现，卡介苗对于肺结核的保护效力在0%~80%^[14]。但也有专家报道^[10]与年龄、卡介苗接种以及接触场所环境等因素无关，与有症状(咳嗽、咳痰等)的患者接触及接触时间长是密切接触者发生感染的危险因素，也有报道^[11]与接触场所的通风情况差及60岁以上密切接触者发生潜伏感染风险更大等。但本研究未见密切接触者潜伏感染状况在不同接触场所、接触频率及接触时间的统计学差异。可能与本研究样本量偏少有关。考虑到本研究只纳入了67名密切接触者，而且感染检测只有41例，样本量偏小，一定程度上影响了研究结果的精确性。

同样的结核菌暴露环境，也只有部分人会被感染，提示个体差异可能与结核病易感性相关，全基因组关联研究病例对照研究进一步证实了遗传因素在结核感染发病中的作用^[15]。

结核为多因素影响的复杂疾病，对结核病感染易感性的研究需要综合考虑宿主的遗传易感性、人口学和社会经济学特点以及卫生服务实施效果等因素的影响，因此，未来可进一步扩大样本数量，采

用队列研究证实社会学特征及环境、遗传因素等与结核潜伏感染的关系。

参考文献

- [1] 徐飚,胡屹,王伟炳,等.华东农村地区耐药结核病传播及其影响因素的分子流行病学研究[J].中华流行病学杂志,2010,31(5):525-529.
- [2] 杨崇广.中国部分地区以人群为基础的结核病分子流行病学研究[D].上海:复旦大学,2013.
- [3] 王伟炳.农村地区结核病传播机制及主动发现模式的流行病学研究[D].上海:复旦大学,2006.
- [4] LI X, ZHANG Y, SHEN X, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis among treated patients in Shanghai[J]. China. J Infect Dis, 2007, 195(6): 864-869.
- [5] 韩志英,李静,顾凯侃.上海市静安区2010—2015年肺结核传播状况及影响因素分析[J].中华流行病学杂志,2018, 39(10):1339-1345.
- [6] 原国家卫生计生委.中华人民共和国卫生行业标准-结核病分类(WS196—2017)[S].2017-12-12.
- [7] FOURNIER A, ANTOUN F, COLLIGNON A, et al. Screening contacts for latent tuberculosis infection(LTBI) using an interferon test in Paris in 2009[J]. Rev Mal Respir, 2012, 29(1): 28-39.
- [8] 陈伟,成诗明.我国学生结核分枝杆菌潜伏感染和预防治疗现状[J].中华结核和呼吸杂志,2016, 39(1): 21-24.
- [9] 谢欣,唐利红,黄晓霞,等.上海市某区菌阳肺结核患者密切接触者结核分枝杆菌潜伏感染及其相关因素[J].中华结核和呼吸杂志,2016, 39(12): 944-947.
- [10] 胡江俊,胡屹,蒋伟利,等.上海市流动人口肺结核患者密切接触者结核分枝杆菌潜伏感染情况及危险因素[J].中华结核和呼吸杂志,2016, 39(1): 25-29.
- [11] 张群. T-SPOT.TB 对结核病诊断敏感性及其影响因素的探讨[D].济南:山东大学,2016.
- [12] JEON Y L, NARN Y S, YOU E, et al. Factors influencing discordant results of the Quanti. FERON-TB Gold In-tube test in patients with active TB[J]. J Infect., 2013, 67(4): 288-293.
- [13] COLDITZ G A, BREWER T F, BERKEY C S, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature[J]. JAMA, 1994(271): 698-702.
- [14] FINE P E. Variation in protection by BCG :implications of and for heterologous immunity[J]. Lancet, 1995(346): 1339-1345.
- [15] MAHASIRIMONGOL S, YANAI H, NISHIDA N, et al. Genome-wide SNP-based linkage analysis of tuberculosis in Thais[J]. Genes Immun, 2009, 10(1): 77-83.

[收稿日期：2020-04-16] (编辑：姜建良)