

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201204.0828.002.html\(2020-12-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201204.0828.002.html(2020-12-04))

重庆市肺结核患者密切接触儿童的早期筛查研究*

余雅¹,王嘉涌²,刘英³,吴波^{4△}

(1. 重庆市结核病防治所区县防治科 400050; 2. 重庆市涪陵区结核病防治所防治科 408000;
3. 重庆市结核病防治所医教科 400050; 4. 重庆市结核病防治所综合防治科 400050)

[摘要] **目的** 通过对与活动性肺结核患者密切接触儿童进行主动追踪和筛查,提高肺结核患儿的早期发现率。**方法** 选取重庆市 10 个区县,分为干预组和对照组,于 2017 年 7 月 1 日至 2018 年 6 月 31 日采取连续选例的方法收集肺结核患者密切接触儿童信息,随访观察时间为 6 个月,干预组进行主动干预和早期筛查,对照组按照国家规划进行管理。比较两组结核菌素皮肤试验(TST)强阳性率和结核病检出率。**结果** 干预组有 746 例儿童密切接触者,对照组有 673 例。干预组 TST 强阳性率高于对照组[15.7%(117/746) vs. 2.7%(18/673)],差异有统计学意义($OR = 5.6, 95\%CI: 3.3 \sim 9.6, P < 0.05$)。干预组结核检出率高于对照组[6.0%(45/746) vs. 1.2%(8/673)],差异有统计学意义($OR = 3.5, 95\%CI: 1.5 \sim 8.0, P < 0.05$)。**结论** 通过对密切接触活动性肺结核患者的儿童进行早期 TST 筛查,有助于提高肺结核患儿的发现率。

[关键词] 结核,肺;儿童;接触者追踪;结核菌素试验;病例管理

[中图分类号] R184.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)03-0486-05

Study on early screening of pulmonary tuberculosis patients in close contact with children in Chongqing*

YU Ya¹, WANG Jiayong², LIU Ying³, WU Bo^{4△}

(1. Department of Control and Prevention, Chongqing Institute of Tuberculosis Control and Prevention, Chongqing 400050, China; 2. Department of Control and Prevention, the Institute for Tuberculosis Control and treatment of Fuling district, Chongqing 408000, China; 3. Department of Medical Administration, Chongqing Institute of Tuberculosis Control and Prevention, Chongqing 400050, China; 4. Outpatient Department, Chongqing Institute of Tuberculosis Control and Prevention, Chongqing 400050, China)

[Abstract] **Objective** By actively tracking and screening children who were in close contact with active tuberculosis patients, to increase the early detection rate of children with tuberculosis. **Methods** Selected 10 districts and counties of Chongqing and divided into the intervention group and the control group. From July 1, 2017 to June 31, 2018, the method of continuous selection was adopted to collect information on children in close contact. The follow-up observation time was 6 months. The intervention group was carried out active intervention and early screening, and the control group was managed according to the national plan. Compared the two groups of tuberculin skin test (TST) strong positive rate and tuberculosis detection rate. **Results** The intervention group included 746 close contacts of children, while the control group included 673 cases. The TST strong positive rate in the intervention group was higher than that in the control group [15.7%(117/746) vs. 2.7%(18/673)], the difference was statistically significant ($OR = 5.6, 95\%CI: 3.3 \sim 9.6, P < 0.05$). The detection rate of tuberculosis in the intervention group was higher than that in the control group

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM062);重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2015MSXM106)。作者简介:余雅(1983—),副主任医师,硕士,主要从事结核病预防控制研究。△ 通信作者, E-mail: 957571316@qq.com。

[6.0%(45/746) vs. 1.2%(8/673)], the difference was statistically significant ($OR=3.5, 95\%CI:1.5-8.0, P<0.05$). **Conclusion** Early screening for TST in children who are in close contact with patients with active tuberculosis could help increase the detection rate of children with tuberculosis.

[Key words] tuberculosis, pulmonary; child; contact tracing; tuberculin test; case management

据世界卫生组织最新估算,2018 年 0~14 岁结核新发患儿约 112 万,占全球结核病新发患者总数的 11%^[1],而近 3 年肺结核患儿占新发结核患者的比例均不低于 10%^[1-3]。作为全球结核病第二高负担国家,我国肺结核患儿疫情也不容乐观^[4],全国报告的 0~14 岁肺结核患儿人数占全人口肺结核新发病例数的比例约 1%^[5],与估算发病数相差甚远^[6],但重庆市肺结核患儿登记报告与全国趋势一致^[7]。可见肺结核患儿发现率非常低。全球结核病的控制重点在于通过早发现、早诊断、及时有效治疗传染源,从而降低结核病的传播。因此,本研究旨在通过采取措施、扩大搜寻范围,增加筛查手段,以提高重庆市肺结核患儿的早期发现率,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2017 年 7 月 1 日至 2018 年 6 月 31 日采用简单抽样方法,于重庆市 39 个区县中选取 10 个区县作为研究范围,分为干预组和对照组,每组各 5 个区县,其中干预组为巴南区、涪陵区、潼南区、武隆区和彭水县,对照组为渝北区、垫江县、江津区、南川区和丰都县。纳入标准:(1)新诊断并登记治疗的活动性肺结核患者的密切接触者;(2)年龄 0~14 周岁。排除标准:(1)本人及监护人不同意参与研究;(2)合并有人免疫缺陷病毒(HIV)儿童。不符合任一纳入标准或满足任一排除标准的研究对象不纳入项目。密接接触者定义为在指示病例被诊断前 3 个月至开始治疗后 14 d,与其共同居住在同一住宅超过 7 d 的家庭成员,或与指示病例在同一密闭空间连续接触 8 h 或累计接触 40 h 及以上的同事、同学、朋友或邻居等。结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)强阳性的判定标准为皮肤硬结平均直径大于或等于 15 mm,或小于或等于 15 mm,但局部有水疱、坏死^[8-9]。本研究获得重庆市结核病防治所伦理委员会的审核批准,对活动性肺结核患者和相关儿童的调查研究均获得本人或监护人的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 研究方法

采取连续选例的方法,收集干预组所有活动性肺

结核患者和对照组所有痰涂片阳性肺结核患者信息,通过调查获得与其密切接触的儿童资料,并纳入研究。通过主动干预和早期筛查,比较两组密切接触者的 TST 强阳性率和结核病检出率情况。对所有研究对象使用结构化问卷进行调查,收集人口社会学数据。病例按肺结核诊断标准(WS288-2008)进行诊断。随访观察时间为 6 个月。

1.2.2 现场实施

干预组采用以下干预措施开展早期结核感染检测和后期随访复查。首先,对纳入研究的 0~14 岁儿童先进行 TST 检测,对强阳性的儿童再进行胸部 X 射线检查和痰涂片检查。如果无痰等确诊有困难时推荐到重庆医科大学附属儿童医院进一步明确诊断。其次,对 TST 检测强阳性的儿童,但通过进一步检查确定未患肺结核的儿童,连续进行定期随访,督促其定期到定点医院进行复查。最后,对所有干预组定期进行回访和健康教育宣传。对照组按照《中国结核病防治规划实施工作指南(2008 版)》^[10]的要求开展痰涂片阳性肺结核患者的儿童密切接触者症状询问,有肺结核可疑症状的儿童再进行 TST 检测和下一步检查,对无症状但自愿开展 TST 检测的儿童也纳入对照组研究。

1.2.3 样本量估算

按照以下假设进行:干预组比对照组结核筛查发现率提高 15%,对照组发现率根据以往调查和文献报道设置为 16%^[17], α 取单侧 0.05, β 取单侧 0.1,干预组和对照组至少各需要 51 例。

1.2.4 偏倚控制

制订详细明确的资料收集方法,对相关工作人员进行培训,定期进行现场督导,减少信息偏倚。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;相关性采用 logistic 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本情况

干预组共 815 例密切接触儿童,其中 69 例因发热、过敏等原因无法进行 TST 检测,未纳入研究,最

终纳入 746 例, 年龄 2~14 岁, 平均(12.6±1.3)岁。对照组共 673 例密切接触儿童, 年龄 1~14 岁, 平均(11.7±2.9)岁。两组年龄、性别、受教育阶段、户籍和与指示病例关系比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 研究对象的基本情况(n)

项目	干预组($n=746$)	对照组($n=673$)	χ^2	P
年龄			95.2	<0.001
0~<5 岁	14	16		
5~<10 岁	74	206		
10~14 岁	658	451		
性别			10.5	0.001
男	419	320		
女	327	353		
受教育阶段			72.3	<0.001
未上学	4	14		
幼儿园	14	12		
小学	149	262		
初中	579	385		
户籍			12.5	<0.001
城镇	279	314		
农村	467	359		
与指示病例关系			11.35	0.003
家属	65	31		
同学/师生	679	642		
邻居/朋友	2	0		

2.2 密切接触儿童筛查情况

表 2 不同指示病例的儿童密切接触者强阳性率比较

组别	n	TST 检测(n)	TST 检测皮肤硬结平均直径(n)				强阳性率 (%)
			<5 mm	5~<10 mm	10~<15 mm	≥15 mm, 或双圈、水疱、坏死及淋巴管炎	
干预组	746	746	510	55	64	117	15.7
对照组	673	335	264	30	23	18	2.7

3 讨 论

由于儿童结核病的临床症状及影像学特征不典型, 难以获取高质量的痰标本进行病原学检测, 导致儿童结核病的发现率均远低于成人。儿童感染结核分枝杆菌后, 如不及时发现治疗, 易合并严重的肺外结核^[11], 进展迅速、危及生命。要有效控制儿童结核病, 首先要更早、更多地检出已经患病的儿童, 但由于各地经费、人员等条件的限制, 在全国范围内开展大规模的儿童结核病的筛查不符合实际。

2.2.1 症状筛查

干预组中有症状的有 45 例(6.0%), 其中有咳嗽咳痰症状的 35 例, 有胸痛、头晕等其他症状 10 例, 无症状 701 例。对照组中有症状的 20 例(3.0%), 其中有咳嗽咳痰症状的 19 例, 有胸痛症状 1 例, 无症状 653 例。

2.2.2 TST 检测

干预组对全部密切接触儿童进行 TST 检测, 其中强阳性 117 例(15.7%)。对照组共对 13 例有症状和 322 例无症状密切接触儿童进行 TST 检测, 其中强阳性 18 例(2.7%)。logistic 回归结果显示, 干预组 TST 强阳性率高于对照组($OR = 5.6, 95\% CI = 3.3 \sim 9.6$), 见表 2。

2.3 密切接触儿童的肺结核检出情况

干预组胸片异常 45 例, 痰涂片阳性 3 例、阴性 32 例, 无痰等未做痰涂片检查的 10 例, 结合密切接触史, TST 检测、胸片和痰涂片检查结果综合考虑, 最终诊断肺结核患儿 45 例, 其中痰涂片阳性 3 例。对照组诊断肺结核患儿 8 例, 其中痰涂片阳性 1 例、阴性 6 例, 结核性胸膜炎 1 例。logistic 回归进行分析结果显示, 干预组结核病检出率高于对照组($OR = 3.5, 95\% CI: 1.5 \sim 8.0$)。干预组中菌阴肺结核密切接触者的肺结核检出率为 3%(20/656), 干预组中菌阴肺结核密切接触儿童的结核检出率和对照组中菌阳肺结核密切接触儿童的结核检出率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 5.300, P = 0.018$)。

肺结核患者是肺结核病的主要传染源, 其密切接触者是结核病的高危人群, 与普通人群相比具有更高的感染率和发病率^[12], 尤其是机体免疫功能尚未发育成熟的儿童。而根据文献报道, 51.5% 的肺结核患儿有明确的接触史^[13], 儿童结核的传染源往往来自有密切接触的家人、同学、保姆或幼儿园保育人员等肺结核患者^[14-15]。大量研究证实, 密切接触者筛查是发现结核病患者有效方法之一, 但由于接触者的配合、调查者的态度和沟通技能及地理经济等因素, 密切接

触者筛查的效果受到影响^[16]。重庆市目前执行全国统一的密切接触者筛查策略,即仅对涂片阳性的肺结核患者的密切接触者进行症状筛查,然而国内研究发现,菌阴肺结核的密切接触者结核感染率高达 30%^[17],那么现行的筛查方法势必会漏掉那些与菌阴肺结核患者密切接触的儿童。因此,本研究从有密切接触史的儿童着手,同时将筛查的对象扩大到与活动性肺结核密切接触的儿童,分析是否能提高儿童结核病例的发现及效果。

现行的筛查流程为先进进行症状询问,无症状则筛查终止,有肺结核可疑症状者再提供进一步的结核感染筛查和相关检查。然而由于症状判断的主观性较强,部分儿童密切接触者年龄较小,不能准确描述是否有咳嗽咳痰等肺结核可疑症状,家长或监护人对肺结核的相关知识不了解,误以为是感冒等未告知医生,导致部分儿童只进行了症状询问,未进行下一步结核感染筛查。

国外研究发现,在适当的环境下,采用积极的病例发现策略,如加强社区筛查、接触者追踪、鼓励动员居民参加健康筛查和挨家挨户上门随访可提高肺结核病例的发现^[18]。国内 4 个省份^[19]和乌干达^[20]的研究发现,家庭中有症状和无症状的接触者罹患结核的风险均很高,建议对无症状的接触者也要进行结核筛查。尼泊尔的一项加强儿童肺结核病例发现的研究发现,在采用了家庭接触者筛查、公立和私营诊所合作,报销私营诊所诊疗费用、社区保健医生上门访问等一系列干预措施后,干预组肺结核病例报告数量显著高于对照组^[21]。但上述研究均是在痰涂片阳性肺结核的接触者中进行,忽略了菌阴肺结核在其密切接触者中也有一定的传播。一项来自印度的研究发现,只筛查痰涂片阳性肺结核的密切接触者会漏掉 1/3 的结核感染者,对所有诊断为肺结核患者的接触者进行筛查是更适当的方法^[22]。

对重庆市近 2 年与痰涂片阳性肺结核患者密切接触的儿童筛查情况进行分析,发现基层结核病定点医疗机构对目标儿童的筛查力度不足,有接近一半的密切接触儿童没有进行症状筛查后的其他检查,儿童密切接触者中肺结核病例的检出率仅为 0.3%^[23]。因此,本研究在扩大筛查范围的同时,在儿童及其监护人知情同意的基础上,对干预组同时进行症状询问和 TST 结核感染筛查。通过优化筛查流程,增加筛查手段,干预组发现了更多的儿童结核感染者。这部分儿童是结核发病的高危人群,将作为下一步的重点

观察对象,通过结核病防治机构对其进行定期的随访,第一时间掌握其发病情况。经过进一步检查,干预组检出了更多的儿童肺结核病例,及时地进行了规范治疗和随访管理,避免儿童病情延误,对儿童结核病疫情的控制具有重要意义。

本文研究存在一定的局限性,两组研究对象在人口社会学特征上分布不均衡,因此在计算 TST 强阳性率和儿童肺结核病例检出率的时候,将年龄、性别、受教育阶段、户籍和与指示病例关系作为协变量,采用 logistic 回归分析,以减少研究结果偏倚。

目前用于结核感染筛查的方法主要有 TST 检测和 γ 干扰素释放试验(interferon- γ release assays, IGRAs),但由于 IGRAs 检测费用较高,且大部分县区的结核病定点医疗机构不具备 IGRAs 检测的技术,不适合在条件不成熟的地区大规模的开展。TST 检测费用较低,技术成熟,用于儿童密切接触者的筛查符合成本效益,因此对有密切接触史的儿童同时进行症状询问和 TST 检测,有助于提高儿童结核感染者和肺结核病例的发现。同时,考虑接触菌阴肺结核患者的密切接触者结核感染率也较高,故在经费和人员充足的县区可将筛查范围扩大到接触活动性肺结核患者的儿童,加大筛查力度,提高儿童肺结核病例的发现,做好有效控制儿童结核疫情的第一步。

综上所述,重庆市儿童结核疫情严重,目前仍有大量儿童结核病例未被发现。因此,为有效控制本市的儿童结核疫情,首先要提高儿童结核病例的发现率,通过结核分枝杆菌感染筛查可及时发现儿童结核感染者,有助于开展进一步的检查。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019[M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017[M]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [4] 刘二勇,马艳,李涛,等. 全国 14 岁以下儿童肺结核疫情特征分析[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(12):1015-1020.

- [5] YANG R, LIU M, JIANG H, et al. The epidemiology of pulmonary tuberculosis in children in Mainland China, 2009 – 2015 [J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(4):319-325.
- [6] 卢水华. “儿童结核病零死亡率”: 我们准备好了吗? [J]. *中国防痨杂志*, 2014, 36(12): 1008-1010.
- [7] 余雅, 刘英, 张舜, 等. 2009—2013 年重庆市儿童结核病疫情及流行病学特征分析[J]. *重庆医学*, 2015, 44(24): 3396-3398.
- [8] 成诗明, 周林, 赵顺英, 等. 中国儿童结核病防治手册[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [9] 李涛, 卢水华. 儿童结核病需要关注的几个问题 [J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(8): 679-682.
- [10] 卫生部. 中国结核病防治规划实施工作指南 (2008 年版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009.
- [11] 蔡文瑜. 1 360 例儿童结核病临床特征分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [12] 钟倩红, 吴智龙, 郭翠弟. 活动性肺结核密切接触者发病影响因素的 meta 分析[J]. *中国防痨杂志*, 2016, 38(3): 222-227.
- [13] 要玉霞, 郭慧明, 赵富商. 儿童结核病患者结核接触史情况的回顾性调查[J]. *临床荟萃*, 2013, 28(8): 884-885.
- [14] World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [15] 王伟. 儿童结核病的发现、预防与控制对策[J]. *中国初级卫生保健*, 2006, 20(1): 59-60.
- [16] 成诗明, 陈伟. 痰涂片阳性肺结核患者家庭密切接触者调查研究[M]. 北京: 科学出版社, 2014.
- [17] 黎燕琼, 谭守勇, 谭耀驹. 儿童结核病密切接触者结核感染与患病状况分析[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(23): 3821-3823.
- [18] MHIMBIRA F A, CUEVAS L E, DACOMBE R, et al. Interventions to increase tuberculosis case detection at primary healthcare or community-level services[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11: CD011432.
- [19] JIA Z, CHENG S, MA Y, et al. Tuberculosis burden in China: a high prevalence of pulmonary tuberculosis in household contacts with and without symptoms[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 64.
- [20] MARTINEZ L, SHEN Y, HANDEL A, et al. Effectiveness of WHO's pragmatic screening algorithm for child contacts of tuberculosis cases in resource-constrained settings: a prospective cohort study in Uganda[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(4): 276-286.
- [21] JOSHI B, CHINNAKALI P, SHRESTHA A, et al. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal [J]. *Public Health Action*, 2015, 5(2): 93-98.
- [22] SINGH M, MYNAK M L, KUMAR L, et al. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis[J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(6): 624-628.
- [23] 余雅, 胡代玉, 吴成果, 等. 2015—2017 年重庆市涂阳肺结核患者的儿童密切接触者筛查情况分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2018, 34(9): 1127-1130.

(收稿日期: 2020-04-23 修回日期: 2020-10-17)