

• 综述 •

香港老年人结核病疫情特征及影响因素的研究进展

李峻 钟沛康 梁立群 陈英凝 杨永强

【摘要】 人口老龄化与结核病的关系日益紧密,是实现全球 2015 年后消除结核病目标的主要挑战。过去几十年,香港老年人结核病负担逐渐增加,其登记率和患病率,潜伏感染、内源性复发的比率及死亡率均较高,是疫情下降缓慢的主要原因。香港老年结核病患者以男性居多,且呈现季节性和地理性的集中分布,社会经济条件较差,体质量较轻($BMI < 18.5$),有吸烟或被动吸烟史、结核病或并发症病史、结核病密切接触史,延迟诊断时间较长,具有非典型的结核病可疑症状和胸片表现,对一线抗结核药物敏感,易出现药物不良反应及不良治疗转归结果等。本综述系统总结了香港老年人结核病疫情特征及影响因素的研究进展,为推进香港及其他地区开展老年人结核病研究和制定政策措施提供借鉴和依据。

【关键词】 结核; 香港,老年人; 疾病传播; 因素分析,统计学

Research advances in tuberculosis epidemiological characteristics and risk factors of elderly in Hong Kong LI Jun, CHUNG Pui-hong, LEUNG Lap-kwan, CHAN Ying-yang, YEOH Eng-kiong. Division of Health System, Policy and Management, JC School of Public Health and Primary Care, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

Corresponding author: CHUNG Pui-hong, Email: chungpuihong@cuhk.edu.hk

【Abstract】 Aging of population is increasingly associated with tuberculosis (TB), which places a big challenge for achieving global post-2015 end TB targets. In Hong Kong, the high TB burden in elderly was demonstrated in significantly higher notification rate, prevalence, infection rate, proportion of endogenous reactivation and mortality rate, which accounted for the stagnant TB endemic since 1990s. TB patients in elderly were more likely to be male, having seasonal and geographical distribution, poor socio-economic situation; be weighting less ($BMI < 18.5$), active or passive smokers, having a history of TB, concomitant disease or close contact, a longer delay in diagnosis; having atypical symptom or chest radiographic presentation, be susceptible to first line anti-TB drug, having adverse effects and unfavorable treatment outcome. This study systematically reviewed the recent research evidence in TB epidemiological characteristics and risk factors of elderly in Hong Kong, aiming to provide evidence for further research and control strategy for elderly in Hong Kong and other regions.

【Key words】 Tuberculosis; Hong Kong, aged; Disease transmission, infectious; Factor analysis, statistical

结核病是全球严重的公共卫生问题之一。据世界卫生组织估算,2014 年全球新发结核病患者 960 万例,死亡 150 万例,与艾滋病并列成为主要的致死疾病^[1]。进入 21 世纪,全球人口老龄化的进程不断加速,给公共卫生及结核病防控工作带来巨大挑战。据推算,全球 60 岁及以上人口将由 2000 年的 6 亿激增至 2050 年的 20 亿,其中大部分增长发生在发展中国家^[2]。在中国,人口老龄化与结核病负担的关系日益紧密。第六次全国人口普查和第五次全国结核病流行病学抽样调查结果显示,2010 年全国 60 岁及以上人口 1.78 亿,约占全人口的 13.3%^[3],而活动性肺结核患者中 60 岁及以

上患者所占的比率高达 48.8%^[4]。研究表明,现有结核病的防控策略对降低全国疫情效果有限,而对 65 岁及以上老年人(以下简称“老年人”)采取主动干预措施将有效促进中国实现全球 2015 年后消除结核病的目标^[5]。然而,与耐药结核病、MTB 与 HIV 双重感染、流动人口等结核病高危人群相比,目前老年结核病患者还没有引起足够的重视,缺乏相应的防控指南及技术规范,试点及研究工作也较为有限。作为西太平洋地区(简称“西太区”)中等疫情水平的发达地区,香港结核病登记率在经历了 20 世纪中期的快速下降后,于 20 世纪 90 年代开始逐步放缓。多项研究表明,人口老龄化是香港结核病疫情下降缓慢的主要原因,也是实现消除结核病目标的最大挑战^[6-8]。因此,了解香港老年人结核病疫情特征及影响因素的研究进展,有助于探索针对性的防控策略和措施,为推进香港及其他地区开展老年人结核病研究和制定政策措施提供借鉴和依据。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.08.017

作者单位:999077 香港中文大学赛马会公共卫生及基层医疗学院 卫生体系、政策与管理系

通信作者:钟沛康,Email:chungpuihong@cuhk.edu.hk

香港老年人结核病的疫情特征

一、老年结核病患者登记率较高

随着人均期望寿命的提高和生育率的下降,香港老年人占全人口的比率由 1965 年的 3.6%,升高至 2004 年的 11.9%^[6]和 2013 年的 14.2%^[9]。与此同时,每年登记的结核病患者中老年人所占的比率由 1985 年的 15.3%,快速升高至 2004 年的 39.0%^[6],至 2013 年一直维持在 40%左右^[10],结核病患者老龄化程度高于全人群。2013 年,香港结核病登记率随年龄的递增而不断升高,其中老年人登记率约为 175/10 万,高于 65 岁以下人群的 47/10 万^[10]。Chan-Yeung 等^[11]研究发现,1989 年及随后的 10 年间,香港地区 60 岁以下菌阳和菌阴结核病患者登记率在不断下降,在 60~70 岁年龄组患者登记率没有变化,而在 70 岁及以上人群中登记率呈上升趋势;60 岁及以上结核病患者增加数量基本涵盖了期间所有患者例数的增量。与英格兰、威尔士出生队列的发病情况相比,Tocque 等^[12]发现香港 1978 年前结核病登记率高峰分布在 25~39 岁人群,而之后所有出生队列人群登记率与年龄均呈正相关,老年结核病负担将持续加重。

二、结核分枝杆菌感染和患病率较高

在香港敬老院或护理院开展的 4 项研究表明,采用结核菌素皮肤试验(PPD 试验)进行筛查,以硬结平均直径 ≥ 10 mm 作为阳性判断标准,发现老年人的阳性反应率分别为 69.6%、46.3%、68.6%和 43.8%^[13-16]。其中 3 项研究同时进行胸部 X 线摄影,对于结果异常的患者进行痰涂片检查,发现结核病患者率分别为 323/10 万、669/10 万和 1.2%~2.6%^[13, 15-16]。研究同时表明,使用 PPD 试验筛查老年结核病患者效果有限^[16];1996 年登记的老年患者中 PPD 试验的阳性率仅有 61.9%,低于 65 岁以下人群的 80.3%^[17]。与此同时,Noertjojo 等^[18]对香港活动性肺结核患者的密切接触者进行主动筛查,发现 60 岁及以上密切接触者的患病率为 3347/10 万(95%CI:1456/10 万~6489/10 万),与其他年龄组相比差异有统计学意义。研究结果提示,应加强老年结核病的早期发现和规范治疗,减少老年人聚集场所内的结核分枝杆菌传播。

三、内源性复发的比率逐年升高

结核病发病模式的转变也是造成香港结核病登记率下降缓慢的原因之一。实施 DOTS 策略可以有效降低社区内的传播,从而减少原发性感染和外源性感染的概率。然而,对于早期及累积暴露在高疫情环境而潜伏感染的老年人,由于缺乏有效的主动发现和预防措施,不断增加的内源性复发伴随着人口的老齡化,逐渐促使“疫情老齡化”^[6]。Chan-Yeung 等^[19]基于分子生物学检测结果,估算香港地区登记报告的活动性肺结核患者中仅有 15%~20%归因于近期传播。Vynnycky 等^[8]通过数学模型分析发现,香港地区居民特别是男性老年人有明显的内源性复发风险,因而在缺少有效干预措施的情况下,目前的防控措施对疫情下降的影响较为有限。Wu 等^[7]同样采用数学模型分析,发现内源性复发

的比率由 1968 年的 46%提高至 2008 年的 70%,并以此推算到 2018 年香港地区结核病患者登记率仅能下降至 56/10 万。同时,多项老年人聚集场所感染率较高的调查结果也支持了以上研究结论^[13-16]。

四、老年结核病患者死亡率较高

2013 年香港地区登记死亡的肺结核患者中,老年患者所占比率高达 75%,老年患者的死亡率随着年龄的增加而快速升高,且明显高于其他年龄组人群^[10]。3 项调查研究结果表明,老年结核病患者死亡率分别为 8.8%、16.0%和 9.4%,而非老年人群的死亡率平均仅约为 1%,差异有统计学意义^[11, 17, 20]。在老年结核病患者中,89%的死亡患者均伴有不同程度的并发疾病^[11]。

香港老年人结核病疫情的影响因素

一、一般人口学因素

多项研究表明,男性是香港地区结核病患者发病的高危因素,特别是在老年患者中男性的登记率、所占比率及患病率均明显高于女性^[10, 12, 14-17, 21]。时间和地理分布也会对老年人结核病疫情产生影响,香港地区老年人结核病发病季节性波动的振幅为 20.2%,明显高于 15~65 岁年龄组;老年人口分布比例较高的社区其结核病登记率较高,且差异有统计学意义^[22-23]。Leung 等^[24]对 2006 年香港地区登记患者按照出生地分析,发现在大陆出生的结核病患者中老年人占 60.1%,远高于香港出生及其他移民患者中老年人所占的比率。老年结核病患者往往属于社会经济上的弱势群体,1996 年香港地区登记的老年患者中,17.3%长期居住在护理机构,10.9%独自居住,13.1%接收公共财政的援助,所占比率均明显高于 65 岁以下人群^[17]。

二、行为因素

吸烟是香港地区老年人结核病负担的高危因素^[14]。3 项研究发现,老年人中吸烟人群、既往吸烟人群及非吸烟人群的结核病年登记率分别为 735/10 万、427/10 万和 174/10 万;标准化危险比分别为 2.63(95%CI=1.87~3.70)、1.41(95%CI=1.02~1.95)和 1.00;在吸烟人群中,结核病患者每天吸烟量明显更多,剂量反应关系差异有统计学意义^[25-27]。与全人群相比,男性和女性老年患者有吸烟史的 OR 值分别为 2.09 和 2.83(Mantel-Haenszel weighted OR=2.19, 95%CI=1.60~2.98)。与主动吸烟相同,被动吸烟也与老年结核病患者发病密切相关,活动性结核病和菌阳结核病患者发病的危险比分别为 1.49(95%CI=1.01~2.19)和 1.70(95%CI=1.04~2.80)。由于症状及胸片表现不典型等原因,香港地区老年结核病患者诊断延迟时间较长,继而延迟开始治疗的时间,增加传播风险^[17]。Leung 等^[28]研究表明,60 岁及以上老年患者较年轻患者有更高的可能性出现确诊延迟(OR=1.5; 95%CI=1.1~2.0)和诊断总延迟(OR=2.6; 95%CI=1.3~5.1)。

三、疾病及诊疗因素

与 65 岁以下人群相比,香港地区老年结核病患者在以

下疾病及诊疗因素中差异有统计学意义:如体质质量较轻($BMI < 18.5$)^[13, 17, 29]、有结核病患病史或密切接触史^[14, 17-18]、使用免疫抑制剂,以及并发糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、心脑血管疾病、肝脏疾病,等等^[11, 17, 30]。在临床症状方面,香港地区老年结核病患者更多出现呼吸困难、体质质量减轻、身体不适,以及其他非特异性的疑似症状^[17, 29],而较少有咯血表现^[29]。胸片呈现下膈区及扩散性浸润等非典型表现^[17, 29],治疗期间有肝功能损伤等不良反应^[17];确诊时痰涂片和痰培养呈现阳性结果的比例较高^[17],而对一线抗结核药物耐药的比例较低^[17, 24, 31-32]。同时,研究表明老年人 PPD 试验结果阳性率在 60~70 岁年龄段及没有住院史人群中较高^[16],而在 70 岁以上,有癌症或者慢性阻塞性肺疾病患病史,以及较低的 BMI 指数的人群中较低^[14]。Leung 等^[33-35]的多项研究发现,老年结核病与肺癌死亡率密切相关,标准化危险比为 2.01(95%CI=1.40~2.90);糖尿病与活动性结核病、菌阳结核病和单纯肺结核(排除肺外结核)老年患者发病关系密切,与非糖尿病患者相比,标准化危险比分别为 1.77(95%CI=1.41~2.24)、1.91(95%CI=1.45~2.52)和 1.89(95%CI=1.48~2.42),糖化血红蛋白 $\geq 7\%$ 的糖尿病患者有更高的标准化危险比;而肥胖($BMI \geq 30$)和超体质量($25 \leq BMI < 30$)的老年人患结核病的风险较低,危险比分别为 0.36(95%CI=0.20~0.66)和 0.55(95%CI=0.44~0.70)。

四、治疗依从性和治疗转归的影响因素

多项研究表明,香港老年结核病患者治疗转归结果较差。Leung 等^[17, 24]的研究发现,老年患者出现不良治疗转归结果的风险约为 65 岁以下人群的 2.13 倍(95%CI=1.41~3.75),而成功治疗率仅为 15~34 岁人群的 1/2(95%CI=0.40~0.64)。Tam 等^[20]的研究发现,在治疗开始的第 12 个月和第 24 个月,60 岁及以上老年患者治疗完成率为 76%和 81.9%,明显低于非老年患者的 82.7%和 86.3%;治疗依从性较差,在不同服务机构流动诊治及老年结核病患者较高的死亡率,是影响香港结核病治疗转归结果的主要因素。尽管其他研究也表明治疗依从性是不良治疗转归结果的主要影响因素^[36-37],香港老年患者的治疗依从性却未呈现特异性。Wong 等^[37]研究表明,不管是否在治疗强化期参与 DOTS,60 岁以上老年患者的治愈率与其他年龄组患者相比差异无统计学意义;Chan-Yeung 等^[38]和 Chang 等^[36]研究表明,治疗期间出现丢失的患者年龄构成与坚持完成疗程患者相比,差异无统计学意义。

综上所述,香港老年人结核病负担较重,是实现 2015 年后消除结核病目标的主要挑战,应作为重点人群强化防控措施。目前,香港老年人结核病的研究从流行病学角度系统地分析了疫情特征及其影响因素,但缺少对干预措施和防控策略的探索和评价。同时,在结核病防治核心知识知晓率、就医行为、患者关怀、主动发现、预防性治疗,以及定性研究等方面还应进一步进行研究探索。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [2] World Health Organization. What are the public health implications of global ageing? Geneva: World Health Organization, 2011.
- [3] 中华人民共和国国家统计局. 2010 年第六次全国人口普查主要数据公报(第 1 号)[EB/OL]. 北京:中华人民共和国国家统计局, 2011(2011-04-28)[2016-04-16]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/201104/t20110428_30327.html.
- [4] 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. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [5] Huynh GH, Klein DJ, Chin DP, et al. Tuberculosis control strategies to reach the 2035 global targets in China: the role of changing demographics and reactivation disease. BMC Med, 2015, 13:88.
- [6] Department of Health, Government of the HKSAR. Tuberculosis manual. Hong Kong: Department of Health, Government of the HKSAR, 2006.
- [7] Wu P, Lau EH, Cowling BJ, et al. The transmission dynamics of tuberculosis in a recently developed Chinese city. PLoS One, 2010, 5(5): e10468.
- [8] Vynnycky E, Borgdorff MW, Leung CC, et al. Limited impact of tuberculosis control in Hong Kong: attributable to high risks of reactivation disease. Epidemiol Infect, 2008, 136(7): 943-952.
- [9] Census and Statistics Department, Government of the HKSAR. Hong Kong annual digest of statistics-2014. Hong Kong: Census and Statistics Department, Government of the HKSAR, 2014.
- [10] Department of Health, Government of the HKSAR. TB annual report 2013. Hong Kong: Department of Health, Government of the HKSAR, 2014.
- [11] Chan-Yeung M, Noertjojo K, Tan J, et al. Tuberculosis in the elderly in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6(9): 771-779.
- [12] Tocque K, Bellis MA, Tam CM, et al. Long-term trends in tuberculosis. Comparison of age-cohort data between Hong Kong and England and Wales. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(2): 484-488.
- [13] Chan-Yeung M, Dai DL, Cheung AH, et al. Tuberculin skin test reaction and body mass index in old age home residents in Hong Kong. J Am Geriatr Soc, 2007, 55(10): 1592-1597.
- [14] Chan-Yeung M, Cheung AH, Dai DL, et al. Prevalence and determinants of positive tuberculin reactions of residents in old age homes in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(8): 892-898.
- [15] Chan-Yeung M, Chan FH, Cheung AH, et al. Prevalence of tuberculous infection and active tuberculosis in old age homes in Hong Kong. J Am Geriatr Soc, 2006, 54(9): 1334-1340.
- [16] Woo J, Chan HS, Hazlett CB, et al. Tuberculosis among elderly Chinese in residential homes: tuberculin reactivity and estimated prevalence. Gerontology, 1996, 42(3): 155-162.
- [17] Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Tuberculosis in older people: a retrospective and comparative study from Hong Kong. J Am Geriatr Soc, 2002, 50(7): 1219-1226.
- [18] Noertjojo K, Tam CM, Chan SL, et al. Contact examination for tuberculosis in Hong Kong is useful. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6(1): 19-24.
- [19] Chan-Yeung M, Tam CM, Wong H, et al. Molecular and con-

- ventional epidemiology of tuberculosis in Hong Kong: a population-based prospective study. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(6):2706-2708.
- [20] Tam CM, Leung CC, Noertjojo K, et al. Tuberculosis in Hong Kong-patient characteristics and treatment outcome. *Hong Kong Med J*, 2003, 9(2): 83-90.
- [21] Chan-Yeung M, Noertjojo K, Chan SL, et al. Sex differences in tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(1):11-18.
- [22] Leung CC, Yew WW, Chan TY, et al. Seasonal pattern of tuberculosis in Hong Kong. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(4): 924-930.
- [23] Chan-yeung M, Yeh AG, Tam CM, et al. Socio-demographic and geographic indicators and distribution of tuberculosis in Hong Kong: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(12):1320-1326.
- [24] Leung CC, Chan CK, Chang KC, et al. Immigrants and tuberculosis in Hong Kong. *Hong Kong Med J*, 2015, 21(4): 318-326.
- [25] Leung CC, Li T, Lam TH, et al. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(9):1027-1033.
- [26] Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Smoking and tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(10): 980-986.
- [27] Leung CC, Lam TH, Ho KS, et al. Passive smoking and tuberculosis. *Arch Intern Med*, 2010, 170(3): 287-292.
- [28] Leung EC, Leung CC, Tam CM. Delayed presentation and treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J*, 2007, 13(3): 221-227.
- [29] Chan CHS, Woo J, Or KK, et al. The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis. *Tuber Lung Dis*, 1995, 76(4): 290-294.
- [30] Tam LS, Leung CC, Ying SK, et al. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong—the role of TNF blockers in an area of high tuberculosis burden. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(5): 679-685.
- [31] Kam KM, Yip CW, Tse LW, et al. Trends in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in relation to sputum smear positivity in Hong Kong, 1989-1999. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(3): 324-329.
- [32] Kam KM, Yip CW. Surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in Hong Kong, 1986-1999, after the implementation of directly observed treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(9): 815-823.
- [33] Leung CC, Hui L, Lee RS, et al. Tuberculosis is associated with increased lung cancer mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(5): 687-692.
- [34] Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol*, 2008, 167(12): 1486-1494.
- [35] Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al. Lower risk of tuberculosis in obesity. *Arch Intern Med*, 2007, 167(12): 1297-1304.
- [36] Chang KC, Leung CC, Tam CM. Risk factors for defaulting from anti-tuberculosis treatment under directly observed treatment in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(12): 1492-1498.
- [37] Wong MY, Leung CC, Tam CM, et al. Directly observed treatment of tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(4): 443-449.
- [38] Chan-Yeung M, Noertjojo K, Leung CC, et al. Prevalence and predictors of default from tuberculosis treatment in Hong Kong. *Hong Kong Med J*, 2003, 9(4): 263-268.

(收稿日期:2016-04-29)

(本文编辑:王然 李敬文)

第三届耐药结核病防控与诊治新进展研讨会征文通知

由中国防痨协会结核病临床专业分会、《中国防痨杂志》期刊社、中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会、同济大学附属上海市肺科医院联合主办,苏州市第五人民医院和江苏省疾病预防控制中心结核病防治研究所承办的“第三届耐药结核病防控与诊治新进展研讨会”拟于 2016 年 11 月 16—19 日(16 日为报到日,19 日为撤离日)在苏州召开。本届论坛将邀请国内外著名结核病专家进行专题学术讲座,并就耐药结核病的基础、诊断、治疗、预防等方面的最新研究成果及相关进展进行探讨。

1. 征文要求:(1)稿件要求未在国内公开发行人物上发表(请在文题上方注明未公开发表,未一稿多投);(2)论著类稿件为全文+800 字左右的摘要,摘要包括目的、方法、结果和结论,也可仅提供符合上述要求的摘要;(3)其他类型稿件为全文投稿;(4)全文 4000 字以内,编排顺序为:题目、单位、邮编、姓名、中文摘要、正文、参考文献;(5)本次会议征文不接收通过邮局邮寄的纸质版论文,只接收 Word 版电子文件,格式要求为题目 3 号黑体、正文 5 号宋体,单倍行距;

(6)请务必附第一作者与通信作者的通信地址、联系电话、手机、Email。

2. 征文发送注意事项:(1)请通过 Email 发送至联系人邮箱,邮件注明“耐药结核病会议征文”; (2)截止日期:2016 年 10 月 10 日。

3. 联系人:李敬文,手机:13691010045;电话(传真):010-62257587;Email:lijwflzz@163.com。

入选论文将纳入会议《论文汇编》,优秀论文将由大会学术委员会推荐刊登于《中国防痨杂志》或《结核病与肺部健康杂志》。参加会议者均可获得国家级继续医学教育学分证书。欢迎结核病及相关专业的临床医师及广大学者积极撰写会议征文并参加本次论坛。

中国防痨协会结核病临床专业分会

《中国防痨杂志》期刊社

中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会

同济大学附属上海市肺科医院

2016 年 2 月