

## • 论著 •

## 耐多药肺结核患者二线药敏试验结果分析

洪峰 邢青 朱建华 杨新宇 王甦民

(北京结核病控制研究所 北京 100035)

**摘要:** **目的** 了解 2006 和 2007 年北京市耐多药病例菌株耐二线药物状况,为制定耐多药病例治疗方案提供依据。**方法** 采用绝对浓度法对确定的 43 例耐多药菌株进行二线抗结核药物敏感试验。**结果** 43 例 MDR-TB 中 XDR-TB 占 2.3%,耐 LFX 14%,耐 AK, PAS, Pto 均为 9.3%,耐 CM 2.3%。69.8% 的耐多药菌株对二线药敏感。**结论** 对于耐多药病例,进行二线药敏试验,有利于耐多药结核病标准化方案和个体方案的制定。

**关键词:** 结核, 肺/药物治疗; 结核, 抗多种药物性/药物治疗; 微生物敏感性试验

## The results of the second-line drug susceptibility testing in the MDR-TB patients

Hong Feng, Xing Qing, Zhu Jianhua, Yang Xinyu, Wang Sumin

Beijing Research Institute for TB Control, Beijing 100035, China

**Abstract:** **Objective** To understand the *M. tuberculosis* resistance to 5 second-line anti-TB drugs in the MDR-TB patients from 2006 to 2007, and provide the evidence for making the treatment regimens. **Methods** The absolute concentration method was used in drug susceptibility testing with 5 second-line anti-TB drugs in 43 confirmed MDR-TB cases. **Results** In 43 MDR-TB cases, 2.3% was XDR-TB cases, 14% was resistant to LFX, 9.3% was resistant to AK, PAS and Pto respectively, and 2.3% was CM. 69.8% of the MDR-TB strains were sensitive to the 5 second-line anti-TB drugs. **Conclusions** The second-line anti-TB drug susceptibility testing will help us to make the standard and individual treatment regimens for the MDR-TB cases.

**Key words:** Tuberculosis, pulmonary/drug therapy; Tuberculosis, multidrug-resistant/drug therapy; Microbial sensitivity tests

**Correspondence to:** Xing Qing, e-mail: xqxingqing@yahoo.cn

耐多药结核病治愈率低,病人耐受性差,复发率高,并且是原发性耐多药结核病的传染源,WHO 估计全世界每年有约 50 多万例 MDR-TB,特别是治疗失败,会导致 XDR-TB<sup>[1]</sup>。有效控制 MDR-TB,是结核病控制面对的迫切问题。为解决这一难题,掌握北京市 MDR-TB 病例耐二线抗结核药物状况,北京市于 2008 年初制定了耐多药结核病控制项目实施方案,对耐多药病例进行二线抗结核药敏试验,以便根据二线药敏试验结果确定治疗方案。对纳入项目的耐多药病例进行规范化治疗和督导管理,尽快控制感染,最大限度减少耐多药肺结核的传播,降

低耐多药肺结核的发病率,最终达到遏制耐多药肺结核的目的。

## 1 资料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 菌株来源** 选取 2006 年本所保存的耐多药菌株及 2007 年一线药敏确定的临床耐多药分离株,经菌种初步鉴定,共 43 株被确定为结核分枝杆菌。

**1.1.2 耐药试验所用 5 种二线抗结核药纯品**均由中国 CDC 结核病防治临床中心参比实验室提供。

**1.1.3 二线含药培养基**由本所工作人员参照《结核

病诊断实验室检验规程》自行配制。

## 1.2 方法

**1.2.1 药敏试验** 根据结核病诊断实验室检验规程<sup>[2]</sup>, 采用绝对浓度法间接法, 分别对左氧氟沙星(LFX)、阿米卡星(AK)、卷曲霉素(CM)、丙硫异烟胺(Pto)、对氨基水杨酸(PAS)5 种药物进行敏感试验。5 种含药培养基的临界药物浓度分别设置为: LFX 5  $\mu\text{g/ml}$ , AK 10  $\mu\text{g/ml}$ , CPM 10  $\mu\text{g/ml}$ , Pto 25  $\mu\text{g/ml}$ , PAS 1  $\mu\text{g/ml}$ 。

**1.2.2 质量控制** (1) 每批试验以结核分枝杆菌标准株 H<sub>37</sub>Rv 10<sup>-3</sup> mg 检测含药培养基的质量。(2) 每份标本接种菌量为 10<sup>-3</sup> mg。如果对照管中生长菌落数少于 50 个, 则重新进行药敏试验。

**1.2.3 统计** 北京市执行耐多药结核病控制项目方案前耐多药病例的情况。

## 2 结果

43 例耐多药病例中, 同时耐左氧氟沙星和阿米卡星 1 例, XDR-TB 占 MDR-TB 的 2.3%, 18.6% 耐多药菌株耐一种二线药, 耐 2 种和 3 种药的比例分别占 7% 和 4.6%, 而 69.8% 的耐多药菌株对二线药完全敏感。见表 1。耐左氧氟沙星 6 例, 占 14% (6/43), 耐阿米卡星、对氨基水杨酸和丙硫异烟胺均为 4 例, 分别占 9.3% (4/43), 耐卷曲霉素 2 例, 占 4.6% (2/43) (表 1)。

表 1 2006 及 2007 年耐多药临床分离菌株二线药的耐药情况

	合计		耐药种类	例数
	例数	百分比 (%)		
耐 1 药	8	18.6	LFX	4
			AK	1
			Pto	1
			PAS	2
耐 2 药	3	7	AK+CPM	2
			Pto+PAS	1
耐 3 药	2	4.6	LFX+Pto+PAS	1
			LFX+AK+Pto	1
全敏感	30	69.8		

## 3 讨论

20 世纪 80 年代以来, 含利福平和异烟肼的短程化疗方案广泛推行, 全球结核病化疗工作取得了重大进展。但随之产生的一个重要问题是同时耐利福平和异烟肼的耐多药结核病 (MDR-TB) 的流行,

对结核病控制规划的实现构成了严重威胁<sup>[3]</sup>。不幸的是, 近年来又发现在耐多药的基础上, 对二线抗结核药物中的任何一种注射剂和任何氟喹诺酮类药物产生耐药, 即广泛耐药结核病例 (XDR-TB), 此类结核病治疗更困难, 将成为结核病控制工作中的“老大难”问题<sup>[4]</sup>。

因此, 对耐多药结核病例的菌株开展二线药物敏感性试验, 掌握本地区耐多药病例中耐二线药的情况, 特别是耐阿米卡星和氟喹诺酮类药物的情况, 对开展耐多药结核病控制工作, 确定合理、规范的治疗方案具有非常重要的意义。北京市在 2008 年开展耐多药结核病控制项目时, 对 2006 和 2007 年 43 例耐多药病例菌株进行了二线药物的药敏试验。结果显示, 43 例耐多药病例中, 14% 耐左氧氟沙星, 耐阿米卡星、对氨基水杨酸和丙硫异烟胺均为 9.3%, 耐卷曲霉素为 4.6%, 同时耐左氧氟沙星和阿米卡星 (XDR-TB) 占 2.3%。这些数据为北京市制定耐多药结核病标准化方案和根据二线药敏结果确定个体化方案提供了重要依据。

北京市 MDR-TB 患者中耐氟喹诺酮类药物的比例较高 (14%), 应引起高度重视。氟喹诺酮类药物是 MDR-TB 治疗方案中的核心药物, 目前常用的氟喹诺酮类药品包括氧氟沙星、左氧氟沙星、莫西沙星等。对结核杆菌的最低抑菌浓度为莫西沙星低于左氧氟沙星, 左氧氟沙星低于氧氟沙星。我国治疗 MDR-TB 时一般选用左氧氟沙星。在治疗 XDR-TB 时选用莫西沙星。如果对该类药物产生耐药, 治疗效果将受到严重影响。最近美国学者提出早期 XDR-TB 的概念<sup>[5]</sup>, 即在 MDR-TB 的基础上, 对氟喹诺酮类药物中的任何一种或 3 种二线注射药物中的任何一种耐药的结核病。根据美国加利福尼亚州 1993—2006 年期间的统计, 在 424 例 MDR-TB 患者中 77 例 (18%) 为早期 XDR-TB, 由 1993 年的 7% 上升到 2005 年的 32%。北京市 43 例 MDR-TB 患者中, 1 例为 XDR-TB, 但有 8 例 (18.6%) 符合早期 XDR-TB 的定义。分出早期 XDR-TB 的目的是为了更好地预防其产生和进行合理的治疗。目前北京市在抗炎和抗结核治疗中, 比较普遍地存在不合理使用氟喹诺酮类药物的情况, 应予改进。

北京市在 2008 年执行耐多药结核病控制项目之前已经开始耐多药结核病的治疗工作, 但治疗缺乏统一的规范的用药原则和要求, 多依据医师的经验确定治疗方案, 其疗效不太理想。2008 年北京市根据世界卫生组织耐药结核病规划管理指南<sup>[6]</sup>, 结合北京市具体情况实施规范的治疗方案和管理要

求,其效果将会有进一步的提高。

## 4 参考文献

- [1] 耐多药/广泛耐药结核病高负担国家部长级会议,关于结核病控制和患者治疗的北京“行动倡议”——共同应对全球耐多药/广泛耐药结核病的流行[J]. 中国防痨杂志, 2009,5:253—254.
- [2] 王甦民,主编. 结核病诊断实验室检验规程[M]. 中国教育文化出版社,2006. 46—51.
- [3] 屠德华. 实施耐多药结核病控制策略,遏制耐多药结核病流行[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006,29(8):507—508.
- [4] 屠德华. 试论耐药结核病的发生[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007,30(6):403—405.
- [5] Banerjee R, Allen J, WesTenhouse J, Oh P, Elms W, Desmond E, Nitta A, Royce S, Flood J. Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993—2006[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(4):450—457.
- [6] Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis[S]. Geneva, WHO, 2006(WHO/HTM/T13.361)

(收稿日期:2009—04—23)