

住院肺结核病人对氧氟沙星耐药的分析

张 静* 张金福* 高 薇* 那希宽* 胡范彬* 马 屹*

摘要 目的 探讨住院肺结核病人对氧氟沙星的耐药性。**方法** 就 1993 年 1 月~1995 年 12 月我院住院肺结核病人痰结核菌培养阳性并有药敏结果者 205 例进行了对氧氟沙星耐药性的回顾性调查。**结果** 继发耐药者 11 例(17.5%), 原发耐药者 2 例(1.4%), 通过对氧氟沙星耐药病例的分析, 考虑用药时间长及相当于单一用药是氧氟沙星继发耐药产生的原因; 而原发耐药的产生, 可能与感染耐药菌有关。此外, 对氧氟沙星耐药者的疗效明显不及敏感者。**结论** 目前氧氟沙星耐药率较低, 故氧氟沙星不失为临床上一个新的、有效的抗结核药。

关键词 结核, 肺. 氧氟沙星 耐药性

Analysis of ofloxacin(OFLX) resistance of in patients with pulmonary tuberculosis

Zhang Jing, Zhang Jinfu, Gao Wei, et al. Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumour Institute, Beijing 501149

Abstract Objective To study the resistance of OFLX of in patients of pulmonary tuberculosis. **Methods** Retrospective investigation of 205 cases with pulmonary tuberculosis from Jan. 1993 to Dec. 1995 in our hospital. All cases were sputum culture-positive and possessed drug susceptibility test results. **Results** The result showed that 11 cases (17.5%) occurred secondary resistance, 2 cases (1.4%) occurred primary resistance. The analysis of patients with OFLX resistant bacilli suggests that long time administration of anti-TB drugs and equivalent to monotherapy with OFLX are the causes of secondary resistance and infected by OFLX-resistant bacilli may be associated with primary resistance. In addition, the therapeutic effects of OFLX-sensitive cases are remarkably superior to OFLX-resistant cases. **Conclusion** OFLX is a new and effective anti-tuberculosis drug for it's effect and low rate.

Key words Tuberculosis, pulmonary Ofloxacin Drug Resistance

结核菌耐药是结核病化疗失败的主要原因之一, 既往对 INH、SM、EMB、RFP 等药物的耐药问题已有多家报道^[1-3], 复治病人和由于药物过敏、肝肾功能异常的初治病人, 常采用含氧氟沙星的方案治疗, 但对氧氟沙星(OFLX)的耐药报导较少^[4], 本文对 1993 年 1 月~1995 年 12 月我院住院治疗的肺结核病人, 痰结核菌培养阳性具有含 OFLX 药敏试验结果者 205 例进行分析, 205 例中曾使用 OFLX 者 63 例(含环丙沙星者 1 例)。

方法 采用改良罗氏培养基行药敏试验, 鉴于目前尚无 OFLX 的耐药标准, 我院参比室参照“抗结核药物耐药性测定暂行规定”^[5], 设定 10 μ g/ml、20 μ g/ml、50 μ g/ml 及 100 μ g/ml 四个药检浓度行耐药性检查, 若在药物浓度 10 μ g/ml 时, 结核菌仍生长, 则定为对 OFLX 耐药。

原发耐药及继发耐药标准参见“现代结核病化疗及细菌耐药的对策”一文^[6]。

结 果

一、205 例耐药情况

205 例耐药性测定结果显示: 约 1/3 病例分别对

材料与方法

临床资料 205 例中, 初治 137 例, 复治 68 例, 初治者给予 HSER(Z) 治疗, 复治者暂用 INH、1321TH、PAS、KM 治疗, 待有药敏结果后再选择敏感药物治疗。

* 北京结核病胸部肿瘤研究所 101149

INH、RFP 耐药, 13 例(6.3%)对 OFLX 耐药, 其耐药浓度在 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 之间者 6 例, $\geq 20\mu\text{g/ml}$ 者 7 例(表 1)。

表 1 205 例病例耐药情况

	INH	RFP	SM	EMB	KM	OFLX	总计
例数	65	78	74	31	27	13	205
耐药率(%)	31.7	38.0	36.1	15.1	13.2	6.3	

二、OFLX 的原发耐药率及继发耐药率

205 例中, 在痰结核菌培养前曾使用含 OFLX 方案治疗者 63 例, 耐药性测定结果显示 11 例(11/63)对 OFLX 耐药, 继发耐药率为 17.5%, 其中 OFLX 治疗<1 个

月者 29 例中, 无一例耐药; 1~3 个月 10 例中, 3 例耐药(21.4%); >6 个月者 10 例中, 5 例耐药(50%), 而在既往从未用过氟喹诺酮类药物者 142 例中, 有 2 例对 OFLX 耐药, 原发耐药率 1.4%(2/142)。

三、耐药原因调查

在应用 OFLX 抗痨治疗的 63 例中, 11 例对 OFLX 产生继发耐药(继发耐药组), 52 例仍敏感(用药后敏感组), 前者用药时间 30~380 天, 平均 164.8 ± 82.72 天, 后者用药时间 30~60 天, 平均 69.49 ± 82.72 天, 两组比较 $P < 0.05$, OFLX 继发耐药组和用药后敏感对各种抗结核药耐药情况比较, 见表 2。

表 2 OFLX 继发耐药组和用药后敏感组对抗结核药耐药情况比较

	例数	OFLX	INH	RFP	SM	EMB	KM
继发敏感组	11	11	9	11	10	9	8
	(%)	100.0	81.8	100.0	90.9	81.8	72.7
用药后敏感组	52	0	21	33	28	19	12
	(%)	0	40.4	63.5	53.8	36.5	23.1

由上表可看出, 继发耐药组对其它各种抗结核药的耐药率均明显高于 OFLX 敏感组, 两组对各种抗结核药的耐药率相比, P 值均 < 0.05 。

经调查, 对 OFLX 继发耐药的 11 例中有 8 例(72.7%)是 OFLX 与已经发生耐药的抗结核药物同时加用, 当应用 OFLX 时, 相当于单一用药; 原发耐药 2 例, 其中 1 例与结核病患者有密切接触史。

四、继发耐药组与敏感组疗效比较

继发耐药组 11 例中, 完成 3 个月疗程者 11 例, 无 1 例痰菌阴转, 完成 6 个月疗程者 11 例, 仅 1 例痰菌阴转, 完成 9 个月疗程者 10 例, 2 例(20.0%)痰菌阴转。

而用药后敏感组 52 例中, 完成 3 个月、6 个月、9 个月疗程者分别为 43 例、31 例、16 例, 3 个月、6 个月、9 个月痰菌阴转数分别为 22 例(51.2%)、21 例(67.7%)、12 例(75.0%), 两组痰菌阴转率相比, $P < 0.05$, 见表 3。

表 3 两组病例完成各疗程痰菌阴转率(%)

例数	3 个月		6 个月		9 个月	
	例数	阴转	例数	阴转	例数	阴转
继发耐药组	11	0(0)	11	1(9.1)	10	2(20.0)
用药后敏感组	52	22(51.2)	31	21(67.7)	16	12(75.0)

氧氟沙星在我国抗结核应用已近 10 年, 其疗效已被临床证实, 但对其耐药问题却较少报道, 本文报道 11 例对氧氟沙星耐药, 2 例原发耐药病例, 继发耐药的产生与用药时间长、相当于单一用药有关, 这与其它抗结核药耐药产生的原因相似^[7], OFLX 原发耐药问题, 本组中有 2 例(其中 1 例有结核病密切接触史), 究系 OFLX 耐药标准的确立不当或系菌群不均一性所致尚需进一步观察。因此, 联合、规律用药是减少 OFLX 耐药的关键。对复治, 多耐药的病人应选择至少 2~3 种敏感的抗结核药物治

疗, 同时也应谨慎应用其它氟喹诺酮类药物。

目前国内尚无统一的 OFLX 耐药标准, 我院参比室设定在药检浓度 10 $\mu\text{g/ml}$ 时, 结核菌仍生长者为 OFLX 耐药, 其方法及设定浓度是否与临床相符, 有待进一步证实。

近来, 抗结核药物的耐药率有增长的趋势^[8], 本组观察结果显示 OFLX 耐药率低, 因此, OFLX 不失为一个新的、有效的抗结核药。

参 考 文 献

- 1 明安宇. 297 例耐抗痨药物病例的临床观察(摘要). 见: 抗菌素研究. 上海科学技术出版社, 1962. 115.
- 2 黄万友, 刘秉公, 罗廷誉. 212 例初治肺结核病人耐药情况分析. 中国防痨通讯, 1987, 9(2): 68—69.
- 3 高薇, 杨海燕, 高孟秋, 等. 住院肺结核病人耐药情况分析. 中国防痨杂志, 1993, 15(1): 14—15.
- 4 王志刚, 陈素真, 吴鸿友. 176 株结核分枝杆菌对氟喹诺酮耐药性测定结果分析. 中国防痨杂志, 1997, 19(2): 96—97.
- 5 抗结核药物耐药性测定暂行规定. 中华结核和呼吸杂志, 1980, 3(2): 126.
- 6 郑燕春. 现代结核病化疗及细菌耐药的对策. 中华结核和呼吸杂志, 1992, 15(6): 360—362.
- 7 Richard J O' Brien. Drug-Resistant Tuberculosis: Etiology, Management and Prevention. Seminars in Respiratory Infections. 1994, (2): 104—112.
- 8 Rieder HL. Drug-resistant tuberculosis: issues in epidemiology and challenge for public health, Tubercle and Lung Disease, 1994, 75(3): 321—323.

(收稿 1997-11-10 修回 1998-02-19)