

河南省 WHO 结核病耐药监测报告

王国斌* 彭义利* 张国龙* 邢进* 李登旭* 王林* 桑怀周* 丁德煌*

摘要 目的 1996 年 4 月~12 月河南省作为 WHO 全球耐药监测网第一个中国成员,在全省 30 个点进行了结核病耐药监测,以提供结核病控制参考资料。**方法** 按 WHO/IUATLD 耐药监测指南实施。随机整群抽样 30 个监测点,用抗结核药史 <1 月及 ≥1 月的涂阴肺结核顺序入选前对用药史复核, L-J 培养基培养,比例法作药敏 SHRE4 药接受南韩 SRL 质控及达标,资料分析用 WHO SDRTB 软件分析。 χ^2 检验等统计学处理。**结果** 入选 1372 例,无用药史(含用药 <1 月)916 例,有用药史(用药 ≥1 月)456 例;初始耐药率 43.1%,获得性耐药率 68.2%,综合耐药率 51.4%。各药初耐率 S、H、R、E 依次为 32.5%,31.0%,20.7%,10.3%,获耐率相应为 52.2%,49.5%,48.3%,20.4%。耐药率初耐 16.5%,获耐 37.1%,含无用药史组,初耐率与初多耐率为 35.9%、11.1%,用药 <1 月组分别为 66.1%,25.3%,≥1 月组分别为 68.3%,38.7%。因非结核用抗结核药者混入无用药史组时对初耐率影响(上升 10%),超过因结核用抗结核药者(上升 8%)。性别间耐药率无差异,60~69 年龄组耐药率最低。**结论** (1)河南省结核病初始耐药率,初始多耐药率以及获得性耐药率均居世界各国严重耐药之列。应引起政府卫生主管部门和社会各界高度重视。(2)非结核用抗结核药应加强管理。(3)用药 <1 月也影响耐药率,建议调整初耐标准。

关键词 分枝杆菌,结核 抗药性 监测

近十多年,全球结核病疫情明显回升。其主要原因之一是结核菌耐药或耐多药。耐多药结核在 HIV 感染人群的暴发流行及其短期内的高死亡率更引起世人广泛关注。^[2] 因此,研究、监测结核菌耐药情况及趋势成为当前全球结核病控制的紧迫任务。^[1-4]

河南省是中国人口最多的省份之一,人口 9 200 万。1990 年流调结果,结核病疫情与耐药情况接近全国平均水平。

1994 年~1996 年河南省实施卫生部加强与促进结核病控制项目。先后加入的项目县已达 45 个,人口覆盖率达 38.8%。病人发现率较实施项目前提高了 36.6%,初治涂阳治愈率也有明显提高。省结防所参比室的设备与工作及各项目县以至非项目县的痰检工作和结核病诊治管水平也有明显提高,为实行耐药监测提供了较好的组织管理与实验条件。

1994 年治管结核总数 39 078,即登记治管率 42.9/10 万,涂阳 10 401 例。HIV 感染无报告。全省 1990 年流调 RFP 初始耐药率为 6.5%。

1995 年,经 WHO 有关官员、专家(Dr. Spinaci, Dr. John Qenly, Dr. Kim)考察确认,我省结核病防治研究所于 10 月份起参加全球结核菌耐药监测网工作。按 WHO 耐药指南要求开展各项工作。1996 年 4 月全省 30 个人选县同步启动,1996 年 4~12 月 30 日完成入选工作。目前实验室工作及其质控结果已作分析,病史复核

工作也已结束,兹报告结果如下。

本研究目的:(1)提供 WHO 作耐药监测资料汇集,用于评价、指导全球结核病控制工作;(2)供我省、我国结核病控制和统一化疗方案修订参考;(3)提供按 WHO 统一方案和标准所作耐药监测的可比性资料,便于交流。(4)提高实验室技术水平。

材料与方 法

一、抽样:按 WHO/IUATLD《结核病耐药监测指南》方法以保证样本的代表性。^[1]

据河南省情,取整群抽样法,选点 30 个。

按抽样间隔 250(7 510/30),再从治管工作量顺序排列的各县依次抽选确定出 30 个县为耐药监测点。样本量计算是据 1990 年河南流调 RFP 初始耐药率 6.5%与 1994 年全省治管涂阳肺结核病人 7 510,可信限按 95%,精确度 2%,代入公式算出初治样本量为 540。因取整群抽样法故加倍为 1 080。公式:样本量 = $n/[1 - (n/\text{人口})]$, $n = Z \cdot Z[P(1 - P)]/D \cdot D$ 。

二、病例入选

(一)各点入选例数:按 1 080 总量分配至 30 点,各点依次入选无治疗史涂阳病例 36 例。有治疗史病例亦随

机入选至比例达 30% 为止。

(二) 入选标准与方法: 凡在监测县诊断中心经痰涂片抗酸染色检查, 抗酸杆菌阳性(至少每 100 视野发现 5 条以上抗酸菌), 治疗史已查明, 送培养生长并作药敏者作为入选病例。诊断中心对查出的涂阳病人详询病史及/或查阅病历资料确认用药史; 认真填写病例卡 2 份; 留用当日标本或次日标本(晨痰)至少 2 份, 装入有螺旋盖、防漏塑料痰盒以防挤压破碎; 加防腐剂 CPB 并密封处理; 连同卡片邮寄或直送省所参比室作培养及药敏。

(三) 病例定义: 患者痰涂片并培养 MTB 阳性, 药敏试验对 H、R、S、E 之一种或一种以上耐药, 完全无抗结核药治疗史或治疗史 < 1 月者为初始耐药, 抗结核药治疗史 ≥ 1 月者为获得性耐药。

三、耐药监测的组织实施

建立全省耐药监测领导组, 技术指导组, 制订实施方案, 在 2 个县进行预试验, 培训有关人员, 宣传协调督导。痰标本的收集、运送、保存等工作, 均按 WHO 指南进行。除驻马店、周口两地区所辖 5 县痰标本, 培养阳性者转送培养管至省所参比室外, 其余 25 个县的痰标本均直接送省所参比室。非处理中痰标本均置 4℃ 冰箱保存。

四、实验室方法与耐药标准: 痰涂片用 Zhiel-Neelsen 法染色镜检; 痰培养用 L-J 培养基, 加防腐剂的 CPB 痰标本用无菌生理盐水清洗。药敏试验: 入选病例均用比

例法; 试验用 H、R、E、S 的药浓度分别为 0.2 μg/ml, 40 μg/ml, 2 μg/ml, 4 μg/ml。国际质控菌株 52 株用比例法与绝对浓度法同时药敏试验以作比较。绝对浓度法所用药浓度 H、R、E、S 分别为 1, 50, 5, 10 μg/ml。

耐药标准: 比例法: 含药管培养基菌落数/对照管不含药培养基菌落数 > 1% 为耐药。H、R、E、S 四药用同一标准。绝对浓度法: 含药培养基菌落数 ≥ 20 为耐药。

五、质量控制

病例入选: 严格按 WHO 抽样方法抽样, 选点和入选病例。由 WHO 有关专家指导、考核。

病人用药史: 先后经一次询问复核和一次查资料复核, 并考核治疗结果。

实验室质控: 按 WHO 指南要求进行室内质控与室间质控。SLR 先后三次送标本 90 株到省所参比室作国际质控考核, 我们的部分培养标本送韩国 SRL 检查, 有考核结果的 293 株。

六、资料处理与统计分析: 来自各监测点有药敏结果的人选病例登记卡 1.2。连同其治疗效果、随访结果均输入微机 SDRTB 软盘(WHO), 以便按统一标准分析其结果。率的显著性测验取 95% 可信限, 用卡方检验。

(编辑组按: 本论文篇幅较大, 本期刊出第一部分, 其余部分——结果、讨论、英文摘要及参考文献将于本年第 4 期刊出)