

·短篇论著·

2011—2013 年南京市胸科医院非结核分枝杆菌感染状况及耐药分析

胡春梅 王相栋 葛海波 张侠 解卫平 王虹

非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)是指除结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌等结核分枝杆菌复合群及麻风分枝杆菌以外的分枝杆菌总称。NTM 属于机会致病菌,在自然界广泛存在,仅少部分 NTM 对人体致病,可侵犯肺脏、淋巴结、骨骼、关节、皮肤和软组织等组织和器官,并可引起全身播散性疾病^[1-2]。因 NTM 肺部感染的症状常与结核病相似,易被误诊为结核病而延误病情。近年来,NTM 肺病在全球范围内呈上升趋势,这是一个不容忽视的危害公众健康的全球性公共卫生问题^[3-4]。为此,笔者对南京市胸科医院细菌室近 3 年来分离培养到的 NTM 菌株,进行回顾性调查研究,以了解本院 NTM 的感染状况及耐药情况。

材料和方法

一、菌株来源

选取 2011 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日,南京市胸科医院结核科痰分枝杆菌培养阳性菌株共 3750 株(例),并均进行菌种鉴定。共分离出 NTM 菌株 220 株。其中菌株计数时如有同一例多次菌株检测,同一菌株不重复计数,仅计数首次检测阳性的菌株。

二、菌种鉴定及药物敏感性试验

1. 试剂来源:菌种鉴定使用我院自制的对硝基苯甲酸、噻吩-羧酸酐鉴别培养基^[5]。药物敏感性试验(简称“药敏试验”)的抗结核药物均为国产的临床用注射剂或口服药,具体情况如下:沈阳红旗制药公司生产的利福平(rifampicin, RFP);天津金耀氨基酸有限公司生产的异烟肼(isoniazide, INH);大连美罗大药厂生产的链霉素(streptomycin sulphate, Sm);上海医药公司信谊制药总厂生产的盐酸乙胺丁醇(ethambutol hydrochloride, EMB);重庆华邦制药生产的对氨基水杨酸异烟肼(isoniazid aminosalicylate, Pa);扬子江药业公司生产的左氧氟沙星(levofloxacin, Lfx);哈药集团制药总厂生产的对氨基水杨酸钠(sodium aminosalicylate, PAS-Na);南宁中科药业生产的卷曲霉素(capreomycin, Cm);济南利民制药有限责任公司生产的阿米卡星(amikacin, Am)。以上药物按照结核分枝杆菌药敏试验标准化操

作规程及质量保证的要求配制^[6-7]。

2. 菌种鉴定及药敏试验方法:采用改良罗氏培养基进行结核分枝杆菌分离培养,阳性菌株用对硝基苯甲酸、噻吩-羧酸酐鉴别培养基做分枝杆菌菌种初步鉴定^[6-7],进行结核分枝杆菌与 NTM 的菌型鉴定,排除结核分枝杆菌菌株。用绝对浓度法,进行 9 种抗结核药物耐药性的检测^[6],并用 H37Rv 标准株(由国家结核病参比实验室提供)进行常规质控,同时运用比例法与绝对浓度法进行对比试验,以此对绝对浓度法进行质量控制。各药物均设高低 2 个浓度,Sm: 10、100 $\mu\text{g/ml}$;INH: 1、10 $\mu\text{g/ml}$; EMB: 5、50 $\mu\text{g/ml}$;RFP: 25、250 $\mu\text{g/ml}$;PAS-Na: 1、10 $\mu\text{g/ml}$; Am: 10、100 $\mu\text{g/ml}$; Cm: 10、100 $\mu\text{g/ml}$;Lfx: 2、20 $\mu\text{g/ml}$; Pa: 1、10 $\mu\text{g/ml}$ 。以对照管生长,含药高、低浓度管均不生长为敏感;含药低浓度管生长、高浓度管不生长为中度耐药;含药高、低浓度管均生长为高度耐药。本研究所指的耐药包括中度耐药和高度耐药。

三、统计学方法

应用 Excel 2003 软件进行数据整理,多组间率的比较采用 χ^2 检验(如果行列表中的各格理论频数 $T < 1$,或者 $1 \leq T < 5$ 时,则改为双向无序 $R \times C$ 表的 Fisher 确切概率法),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、NTM 检出率及感染趋势

2011 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日,在我院结核科门诊或住院的患者留取的所有痰标本中,分枝杆菌培养阳性菌株共 3750 株,其中结核分枝杆菌 3530 株,NTM 220 株,NTM 总分离率为 5.9%(220/3750)。2011—2013 年各年的 NTM 分离率见表 1,三组间率的比较采用 χ^2 检验, $\chi^2 = 3.503, P = 0.174$,差异无统计学意义。

表 1 2011—2013 年南京市胸科医院 NTM 分离率

年份	菌株数	NTM 株数	分离率(%)
2011	1046	53	5.1
2012	1283	71	5.5
2013	1421	96	6.8
合计	3750	220	5.9

二、NTM 耐药情况

药敏试验结果显示,220 株 NTM 对 9 种进行药敏试验的抗结核药物均具有较高的耐药率,其中对 INH 耐药最为明显,耐药率为 91.8%(202/220),具体见表 2。3 年间 NTM 对 9 种抗结核药物耐药率的比较采用 χ^2 检验,2013

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.11.014

作者单位:210029 南京市胸科医院结核科(胡春梅、葛海波、张侠),检验科(王相栋);南京医科大学第一附属医院呼吸科(胡春梅、解卫平、王虹)

通信作者:王虹,Email:hongwang@njmu.edu.cn

表 2 南京市胸科医院 2011—2013 年分离的 NTM 对 9 种抗结核药物的耐药情况

年份	例数	Sm 耐药株数	INH 耐药株数	EMB 耐药株数	RFP 耐药株数	Am 耐药株数	PAS-Na 耐药株数	Cm 耐药株数	Lfx 耐药株数	Pa 耐药株数
2011	53	52(98.1)	53(100.0)	43(81.1)	52(98.1)	46(86.8)	52(98.1)	49(92.5)	50(94.3)	52(98.1)
2012	71	67(94.4)	71(100.0)	64(90.1)	69(97.2)	61(85.9)	69(97.2)	63(88.7)	68(95.8)	70(98.6)
2013	96	72(75.0)	78(81.3)	65(67.7)	77(80.2)	64(66.7)	73(76.0)	67(69.8)	74(77.1)	75(78.1)
合计	220	191(86.8)	202(91.8)	172(78.2)	198(90.0)	171(77.7)	179(81.4)	179(81.4)	192(87.3)	197(89.5)

注 括号中数据为“耐药率(%)”，耐药率=耐药菌株/总菌株数×100%

年 NTM 对 9 种 (Sm、INH、EMB、RFP、Am、PAS-Na、Cm、Lfx、Pa) 抗结核药物耐药率均大幅度下降, 差异均有统计学意义 (χ^2 值分别为: 21.16、25.32、12.40、18.17、12.05、24.11、15.32、15.98、23.75, P 值均 <0.05)。

讨 论

近年来, 在一些国家和地区, 越来越多的 NTM 临床患者被诊断、发现与治疗^[8-9], NTM 感染率及发病率急剧上升, 分析其可能原因^[10-11] 如下: (1) 老龄人口、糖尿病患者及人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者逐年增多, 这些人群免疫功能低下, 易感染 NTM 甚至并发 NTM 病; (2) NTM 感染的疾病越来越引起人们的重视, 送检率提高; (3) 检测 NTM 的技术提高, 检出率增加。

我国 1979 年第一次全国结核病流行病学抽样调查 (简称“流调”) NTM 的分离率为 4.3%^[12]; 1984—1985 年第二次全国结核病流调的分离率为 4.2%^[13]; 1990 年第三次流调的分离率为 4.9%^[14]; 2000 年第四次全国结核病流调的 NTM 分离率为 11.1%^[15]; 2010 年第五次全国结核病流调的 NTM 分离率为 22.9%^[16], 这些数据基本反映出我国 NTM 的分离率呈明显的动态上升趋势。南京市胸科医院 2002—2010 年的分离率是 4.45% (330/7412)^[17], 2011—2013 年 NTM 分离率为 5.87%, 亦呈动态上升, 和我国 NTM 的发病趋势一致。但是, 南京市胸科医院的 NTM 分离率低于同时期全国第四、五次的流调水平, 呈现明显的地区特性; 和全国局部地区相比, 高于新疆乌鲁木齐市的 4.98%^[18]; 沈阳地区的 1.87%^[19]; 与上海市肺科医院的 NTM 分离率较为接近^[20]。

NTM 对抗结核药物具有天然的耐受性。本院 220 株 NTM 药敏试验结果显示对大多数抗结核药物耐药, 特别是对常用的 INH、RFP 等均高度耐药, 与相关文献报道一致^[21], 进一步表明 NTM 对常用的抗结核药物多呈高度耐药。NTM 的高耐药性给 NTM 病的治疗带来了极大的困难, 目前新药的研制与开发明显滞后, 大多数 NTM 病的临床治疗效果欠佳。长期抗结核治疗出现的药物不良反应, 治疗所需的高昂费用与临床疗效明显不呈正比, 这些问题均需引起重视, 做进一步的深入研究与探讨。

分析 2011—2013 年间南京市胸科医院结核科的 NTM 对 9 种抗结核药物的耐药率呈逐年下降趋势, 可能原因如下: (1) NTM 的检测技术提高, 检出率增加; (2) 随着糖尿病、HIV 感染等免疫功能低下人群的增多, 初次患结核病易感

染 NTM 甚至并发 NTM 病的患者增多; 该类人群不同于临床上反复治疗后继发 NTM 感染的患者, 有可能对部分抗结核药尚敏感, 而出现耐药率下降。然而, 由于本研究资料仅来源于我院, 仅能代表我院近 3 年的 NTM 感染状况, 具有一定局限性。今后需扩大样本量, 开展多中心临床观察, 以便获得更加具有代表意义的研究结果。

参 考 文 献

[1] 唐神结, 沙巍, 肖和平, 等. 非结核分枝杆菌病的研究进展. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7): 527-531.

[2] Taiwo B, Glassroth J. Nontuberculous mycobacterial lung diseases. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24(3): 769-789.

[3] 马巧. 关注非结核分枝杆菌肺病的诊断与治疗. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(8): 566-568.

[4] Alvarez-Uria G. Lung disease caused by nontuberculous mycobacteria. Curr Opin Pulm Med, 2010, 16(3): 251-256.

[5] 施旭东, 刘正华, 吴晓涓, 等. 分枝杆菌菌种快速荧光初步鉴定方法的研究. 中国防痨杂志, 2004, 26(5): 295-297.

[6] 赵雁林, 王黎霞, 成诗明, 等. 结核分枝杆菌药物敏感试验标准化操作规程及质量保证手册. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 29-35.

[7] 中国防痨协会. 结核病诊断细菌学检验规程. 中国防痨杂志, 1996, 18(1): 28-31.

[8] Moore JE, Kruijshaar ME, Ormerod LP, et al. Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995—2006. BMC Public Health, 2010, 10: 612.

[9] Ahmed I, Jabeen K, Hasan R. Identification of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens at a tertiary care hospital: a cross-sectional study. BMC Infect Dis, 2013, 13: 493.

[10] Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacteria infections. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(6): 665-671.

[11] Gopinath K, Singh S. Non-tuberculous mycobacteria in TB-endemic countries: are we neglecting the danger? PLoS Negl Trop Dis, 2010, 4(4): e615.

[12] 中华人民共和国卫生部. 全国结核病流行病学抽样调查资料汇编. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1982.

[13] 阚冠卿, 张立兴. 全国第二次结核病流行病学抽样调查结果的启示. 中国防痨通讯, 1989, 11(3): 97-101.

[14] 阚冠卿, 张立兴. 全国第三次结核病流行病学抽样调查结果的启示. 中国防痨杂志, 1994, 16(2): 49-51.

[15] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(1): 3-7.

[16] 王宇. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编. 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 26.

[17] 王生伟, 李敏, 尹春阳, 等. 南京地区非结核分枝杆菌耐药性分析. 临床肺科杂志, 2012, 17(4): 764-765.

[18] 王泉, 吴龙章, 李君莲, 等. 新疆乌鲁木齐市 2009—2011 年非结核分枝杆菌药物敏感性试验结果分析. 实用医药杂志, 2012,

28(22):3827-3829.

[19] 张娟,孙炳奇,孙秀华,等. 2008—2012 年沈阳地区非结核分枝杆菌感染及耐药情况分析. 山东医药,2013,39(53):49-51.

[20] Wang HX, Yue J, Han M, et al. Nontuberculous Mycobacteria; susceptibility pattern and prevalence rate in Shanghai from 2005 to 2008. Chin Med J(Engl), 2010, 123(2):184-187.

[21] 吴龙章,谭守勇,谭耀驹,等. 1819 株非结核分枝杆菌行药物敏感性试验的结果分析. 中国防痨杂志, 2012, 34(12):821-824.

(收稿日期:2014-04-29)

(本文编辑:王然 张晓进)

《结核病与肺部健康杂志》第一届编辑委员会委员名单

主 编	王擷秀							
常 务 副 主 编	薛爱华							
副 主 编	(按姓氏汉语拼音排序)							
	洪 峰	江国虹	刘志敏	梅 建	孙永昌	谭守勇	王国治	王黎霞
	伍建林	杨永弘	赵雁林	支修益				
编 辑 委 员	(按姓氏汉语拼音排序)							
	陈根旺	陈海婴	陈明亭	陈晓红	陈效友	崔文玉	崔振玲	党丽云
	邓群益	杜建伟	范梦柏	范永德	付秀华	傅衍勇	高剑波	高 谦
	郭述良	洪 峰	侯代伦	胡 华	胡忠义	纪滨英	江国虹	金发光
	梁 艳	李 芳	刘国华	刘文恩	刘志敏	陆 林	陆 伟	路 丽
	路希维	梅 建	欧陕兴	齐曼古力·吾守尔	申阿东	时国朝	宋言峥	
	孙江平	孙永昌	谭守勇	谭耀驹	田 明	王 毳	王国治	王黎霞
	王培军	王 维	王卫华	王擷秀	吴妹英	吴卫东	伍建林	夏国光
	徐广保	徐 苗	徐永健	徐作军	许 琳	薛爱华	杨枢敏	杨廷忠
	杨永弘	岳 冀	张 娟	张树才	张天托	张文宏	张 侠	张湘燕
	张志勇	赵雁林	郑桂兰	支修益	周 琳	朱凤才		
通信编辑委员	(按姓氏汉语拼音排序)							
	陈 岗	陈 坤	陈胜利	陈 曦	陈心春	成官迅	丁卫忠	范月玲
	冯永红	高 斌	戈宝学	何 晶	黄文杰	蒋根娣	蒋军广	李 波
	李发滨	李国华	林 辉	林明贵	柳 澄	卢水华	陆兰英	裴新亚
	沙 巍	施军卫	施裕新	史景云	覃 杰	谭理连	谭卫国	王传庆
	王 峰	王仕昌	姚开虎	张彦舫	张运剑			