

## • 短篇论著 •

## 广东省佛山市肺结核患者耐药情况分析

吴智龙 钟倩红 郭翠弟

**【摘要】** 对佛山市 2011 年 1 月至 2014 年 12 月确诊登记的 1546 例痰涂片阳性肺结核患者的痰标本进行培养,对分离得到的分枝杆菌菌株 1546 株进行菌种鉴定和药物敏感性试验,非结核分枝杆菌感染的患者 57 例,因菌株污染等无法进行耐药分析者 423 例,最终纳入耐药分析的患者 1066 例,得到总耐药率、耐多药率分别为 21.76% (232/1066)、5.53% (57/1066),初治、复治患者耐多药率分别为 2.50% (22/880)、18.82% (35/186);四种一线抗结核药物的耐药率顺位依次是:S (15.38%, 164/1066)、H (11.44%, 122/1066)、R (8.07%, 86/1066)、E (3.38%, 36/1066)。2011—2014 年每年的总耐药率分别为 22.06% (105/476)、23.50% (55/234)、22.64% (36/159)、18.27% (36/197),耐多药率分别为 3.15% (15/476)、7.26% (17/234)、8.18% (13/159)、6.09% (12/197),均呈现先上升后下降的趋势( $\chi^2=11.527, P=0.009; \chi^2=8.965, P=0.03$ )。佛山市肺结核总体耐药率和耐多药率相对较低,但总体疫情仍不可忽视,应加强对结核患者的健康教育工作。

**【关键词】** 结核; 抗药性; 结核,抗多种药物性; 佛山市

**Study on the status of drug-resistant tuberculosis in Foshan, Guangdong Province** WU Zhi-long, ZHONG Qian-hong, GUO Cui-di. Department of Internal Medicine, The Fourth People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China  
Corresponding author: GUO Cui-di, Email: cuidi-dee@163.com

**【Abstract】** A total of 1546 sputum smear-positive pulmonary tuberculosis (TB) patients, who were registered from January 2011 to December 2014 in Fuzhou City, were enrolled in this study and the sputum culture was performed on them. Subsequently, the strain identification and drug susceptibility test (DST) were performed on the culture-positive patients. It is found that 57 cases were non tuberculous mycobacterium (NTM) infections and 423 cases did not have DST results due to culture-negative, contamination and so on. Those patients were not included in the drug-resistance analysis while 1066 patients were finally analyzed on the status of drug resistance. The overall drug resistance rate and the multi-drug resistance (MDR) rate were 21.76% (232/1066) and 5.53% (57/1066) respectively; the MDR rate in the initial treatment TB patients and retreatment TB patients was 2.50% (22/880) and 18.82% (35/186) respectively. The mono-resistance rate to four first-line anti-TB drugs, from high to low, was 15.38% (S), 11.44% (H), 8.07% (R) and 3.38% (E) respectively. From 2011 to 2014, the yearly overall drug resistance rate was 22.06% (105/476), 23.50% (55/234), 22.64% (36/159) and 18.27% (36/197) respectively, the yearly MDR rate was 3.15% (15/476), 7.26% (17/234), 8.18% (13/159) and 6.09% (12/197) respectively; the trend of both rates increased at first and then decreased ( $\chi^2=11.527, P=0.009; \chi^2=8.965, P=0.03$ ). This study implies that the overall drug resistance rate and the MDR rate in pulmonary TB patients in Foshan City were relatively low, but the current situation should not to be ignored. The health education to TB patients should be strengthened.

**【Key words】** Tuberculosis; Drug resistance; Tuberculosis, multi-drug resistance; Foshan City

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的传染病,是一种严重危害人类健康的慢性传染病。2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告显示<sup>[1]</sup>:我国肺结核患者耐药率较高,对检测的 11 种抗结核药物的任一耐药率为 42.1%,初治患者为 42.7%,复治患者为 38.5%;总耐药率为 6.8%,广

泛耐药率 2.1%;虽然耐多药率与 2000 年的 10.7%比下降了 3.9%,但仍高于全球的平均水平。可见,耐多药结核病问题渐趋严重,检测、控制耐多药结核病的流行刻不容缓。2006—2012 年肺结核一直居于佛山市甲、乙类法定传染病发病率的第一位<sup>[2]</sup>,为总结佛山市全球基金耐多药结核病项目取得的成效,了解佛山市肺结核耐药现状,现对佛山市 2011—2014 年结核病患者耐药情况进行分析,结果如下。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.07.017

基金项目:佛山市科学技术局科研项目(201308116)

作者单位:528000 广东省佛山市第四人民医院内科(吴智龙),  
结核病防治科(钟倩红、郭翠弟)

通信作者:郭翠弟,Email:cuidi-dee@163.com

## 资料和方法

## 一、对象

2011 年 1 月至 2014 年 12 月,佛山市新登记痰涂片抗酸

染色阳性的初、复治肺结核患者 1546 例。其中纳入的涂阳患者中,非结核分枝菌感染的患者有 57 例,非结核分枝杆菌感染率为 3.69%;因菌株污染、培养阴性或传代不成功等而无法进行耐药分析者有 423 例,因此,最终纳入耐药分析的患者有 1066 例。其中初治涂阳患者 880 例,复治涂阳患者 186 例;男 793 例,女 273 例;户籍人口为 467 例,流动人口为 599 例;最小年龄 13 岁,最大年龄 92 岁,中位年龄 44 岁。

## 二、研究方法

根据《耐多药肺结核防治管理工作方案》<sup>[3]</sup>(简称《方案》)纳入耐多药肺结核可疑患者,并对痰标本进行结核分枝杆菌分离培养和药物敏感性试验(简称“药敏试验”),按要求对患者进行登记、分类、报告、治疗和管理。

1. 痰培养、药敏试验:根据《方案》,痰培养采用罗氏培养基进行培养,培养基均由广东省参比实验室统一提供;药敏试验采用世界卫生组织推荐的比例法,检测分离培养阳性的菌株对异烟肼(H)、利福平(R)、链霉素(S)、乙胺丁醇(E)等一线抗结核药物的敏感性。

2. 质量控制:固定 2~3 名经过培训的技术人员进行菌种初步鉴定和药敏试验,并严格按照标准程序操作。药敏试验中使用的抗结核药物为国家结核病参比实验室推荐的企业生产。菌种初步鉴定和药敏试验以结核分枝杆菌标准菌株(H37Rv 敏感株)作为对照。药敏实验室已通过省级参比实验室评估并符合相应生物安全要求。

3. 耐药性分类<sup>[4]</sup>:从肺结核患者分离的结核分枝杆菌菌株,体外试验显示在一种或多种抗结核药物存在时仍能生长,即可确诊为耐药肺结核。(1)单耐药(mono-resistance):对一种一线抗结核药物耐药。(2)多耐药(poly-resistance, PR):对 2 种或 2 种以上抗结核药物耐药,同时对异烟肼和利福平耐药者除外。(3)耐多药(multidrug-resistance, MDR):至少同时对异烟肼和利福平耐药。

4. 统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据整理和统计学分析,采用  $\chi^2$  检验分析各组间率的差异,在  $\alpha=0.05$  双侧检验水准下,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、总体耐药情况

1066 例涂阳肺结核患者中,耐 1 种或以上药物 232 例,总耐药率为 21.76%。其中,初治耐药 162 例,初治耐药率为 18.41%(162/880);获得性耐药 70 例,复治耐药率为 37.63%(70/186),后者高于前者,差异有统计学意义( $\chi^2=33.33, P<0.01$ )。1066 例涂阳肺结核患者中,耐多药肺结核患者 57 例,耐多药率为 5.53%(57/1066);其中,初治耐多药率为 2.50%(22/880),复治耐多药率为 18.82%(35/186),后者高于前者,差异有统计学意义( $\chi^2=80.78, P<0.01$ )(表 1)。

### 二、抗结核药物耐药顺位情况

在检测的 4 种药物中,1066 例肺结核患者耐药率顺序为耐 S 164 例(15.38%)、耐 H 122 例(11.44%)、耐 R 86 例

(8.07%)、耐 E 36 例(3.38%);初治患者的耐药率顺位为 S(14.09%)、H(8.07%)、R(4.55%)、E(2.16%);复治患者的耐药率顺位为 H(27.42%)、R(24.73%)、S(21.51%)、E(9.14%)(表 1)。

### 三、不同耐药类型的耐药谱

1066 例肺结核患者单耐药的耐药率最高,为 12.01%,且以耐 S 居首,为 7.22%。耐 2 种、3 种药物以耐 HS、HRS 最高,分别为 3.28%和 1.50%。其中,初治患者中耐 1 种药物以 S 最高,为 7.81%;耐 2 种、3 种药物以耐 HS、HRS 较高,分别为 2.95%和 0.91%。复治患者中耐 1 种药物以 R 最高,为 4.84%;耐 2 种、3 种药物以耐 HR、HRS 较高,分别为 5.91%和 4.30%(表 1)。

### 四、不同年份总体耐药情况

2011 年到 2014 年每年的总耐药率分别为 22.06%(105/476), 23.50%(55/234), 22.64%(36/159), 18.27%(36/197), 耐多药率分别为 3.15%(15/476), 7.26%(17/234), 8.18%(13/159), 6.09%(12/197), 均呈现先上升后下降的趋势,差异具有统计学意义( $\chi^2=11.527, P=0.009; \chi^2=8.965, P=0.03$ )(表 2)。

## 讨 论

耐药肺结核,特别是耐多药肺结核患者治愈率低、病死率高,已成为国家结核病防治规划实施的重大障碍,是全球结核病控制中的一个重大难点问题。

本研究显示,佛山市涂阳肺结核患者总耐药率为 21.76%,低于全国第五次结核病流行病学抽样调查检测的 4 种一线药物总耐药率的 36.8%<sup>[1]</sup>,也比 2010 年重庆市主城区的 27.62%<sup>[5]</sup>高,比武汉市的 44.1%<sup>[6]</sup>和连云港市的 31.5%<sup>[7]</sup>低;佛山市耐多药率为 5.53%,低于全国第五次结核病流行病学抽样调查的 6.8%<sup>[1]</sup>,也低于武汉市的 21.9%<sup>[6]</sup>;2011—2014 年佛山市的总耐药率和耐多药率均呈现先上升后下降的趋势,可能是由于在 2011 年时加强了肺结核耐药患者的筛查力度,同时加强患者的治疗管理力度,故总耐药率和耐多药率呈现先上升后下降的趋势。由此可见,佛山市实施全球基金结核病项目以来取得较好的成绩,佛山市耐药结核病疫情相对较轻,低于全国耐药水平。

复治耐药率和耐多药率(37.63%和 18.82%)均高于初治耐药率和耐多药率(18.41%和 2.50%),说明复治是耐药和耐多药产生的一个危险因素,这与其他相关研究一致<sup>[5-7]</sup>。复治意味着既往治疗中可能存在不合理、不规则用药史,提示佛山市肺结核患者,尤其是复治肺结核病患者可能没有做到“早期、规律、全程、联合、适量”地使用抗结核药物。今后在工作中要加强结核病患者及其家属对结核病,尤其是耐药结核病的认知,增强患者治疗服药依从性,减少不合理、不规则服药现象,提高结核病患者治疗率。初治总耐药率(18.41%和 37.63%)均高于广东省结核病耐药性基线调查<sup>[4]</sup>的总耐药率(14.10%和 22.5%),提示除了复治是佛山市耐药结核病产生的因素以外,初治患者也是不可忽视的因

表 1 4 种药物不同耐药谱的初始和复治耐药情况

耐药谱	初治耐药(880 例)		复治耐药(186 例)		合计(1066 例)	
	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)
耐一种及以上药物	162	18.41	70	37.63	232	21.76
任何耐 S	124	14.09	40	21.51	164	15.38
任何耐 H	71	8.07	51	27.42	122	11.44
任何耐 R	40	4.55	46	24.73	86	8.07
任何耐 E	19	2.16	17	9.14	36	3.38
耐 1 种药物	105	11.93	23	12.37	128	12.01
H	20	2.27	6	3.23	26	2.44
R	14	1.59	9	4.84	23	2.16
E	2	0.23	0	0.00	2	0.19
S	69	7.84	8	4.30	77	7.22
耐 2 种药物	34	3.86	23	12.37	57	5.35
HR	2	0.23	11	5.91	13	1.22
HE	0	0.00	1	0.54	1	0.09
HS	26	2.95	9	4.84	35	3.28
RE	0	0.00	0	0.00	0	0.00
SR	4	0.45	2	1.08	6	0.56
SE	2	0.23	0	0.00	2	0.19
耐 3 种药物	11	1.25	11	5.91	22	2.06
HRE	0	0.00	3	1.61	3	0.28
HRS	8	0.91	8	4.30	16	1.50
HSE	3	0.34	0	0.00	3	0.28
SRE	0	0.00	0	0.00	0	0.00
耐 4 种药物	12	1.36	13	6.99	25	2.35
耐多药	22	2.50	35	18.82	57	5.35

表 2 2011—2014 年总体耐药情况

年份	总例数(例)			总耐药[例数(率, %)]			MDR-TB [例数(率, %)]		
	初治	复治	合计	初治	复治	合计	初治	复治	合计
2011	406	70	476	81(19.95)	24(34.29)	105(22.06)	6(1.48)	9(12.86)	15(3.15)
2012	191	43	234	36(18.85)	19(44.19)	55(23.50)	6(3.14)	11(25.58)	17(7.26)
2013	127	32	159	23(18.11)	13(40.63)	36(22.64)	8(6.30)	5(15.63)	13(8.18)
2014	156	41	197	22(14.10)	14(34.15)	36(18.27)	2(1.28)	10(24.39)	12(6.09)

素。说明佛山市初治肺结核患者可能受到耐药结核分枝杆菌感染较多,也可能与佛山市流动人口较多、交通发达有关,导致初治肺结核患者耐药率较高。以后工作中要注意避免普通患者与耐药患者的交叉感染,给患者做好宣传教育工作,在日常生活中要做好防护措施、控制传染源,避免将结核分枝杆菌传染给健康人群,最大限度地降低耐药结核病的发生。

本研究中分析的 4 种一线药物,均存在不同程度耐药现象。结果显示, S 耐药率最高(15.38%),其后依次为 H

(11.44%)、R(8.07%)和 E(3.38%),这与全国第五次结核病流行病学抽样调查报告的 4 种一线药物的耐药顺位 H、S、R、E 略有差别<sup>[1]</sup>。耐药谱也呈现出多态性和复杂性。4 种一线药物具有单耐药产生并以 S、H 耐药为主;耐 2 种、3 种药物以耐 HS、HRS 最高。这可能是由于肺结核患者在诊断为结核病之前往往被误诊为呼吸道感染,很有可能反复使用 S 进行治疗,从而导致 S 的高耐药现状<sup>[8]</sup>;也可能与 20 世纪 80 年代中期以前,化疗方案以 S 和 H 组合为主有关<sup>[5]</sup>。因此,在制定耐药结核病个体化治疗方案时,应特别注意 S 和

H 这 2 种药物的耐药疫情。此外, H、R、E 等一线药物获得性耐药较初始耐药更为常见, 可见既往抗结核治疗史仍然是—线药物产生耐药的主要因素<sup>[4]</sup>。

综上所述, 佛山市肺结核患者耐药率及耐多药率均低于全国水平, 但仍然不容忽视。在今后的工作中应进一步加强肺结核患者的发现、治疗和管理, 严防与控制耐药肺结核的产生及传播。同时, 要将耐药肺结核患者进行系统监测和分析, 掌握其流行趋势, 还要进行深入地研究, 阐明其传播规律和特点及分析产生耐药的影响因素, 为政府制定有效的控制策略提供依据。

### 参 考 文 献

- [1] 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.

- [2] 杨泽峰, 黄祖星. 2005—2012 年广东省佛山市甲、乙类法定传染病疫情分析. 疾病预防控制中心通报, 2013, 28(6): 20-23.  
[3] 王宇. 耐多药肺结核防治管理工作方案. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 6-15.  
[4] 钟球, 尹建军, 钱明, 等. 广东省结核病耐药性基线调查研究. 中国防痨杂志, 2011, 33(7): 393-399.  
[5] 汪清雅, 胡代玉, 刘英, 等. 重庆市主城区肺结核耐药情况分析. 重庆医学, 2014, 43(22): 2913-2915.  
[6] 周美兰, 陈梓, 王坚杰, 等. 武汉市涂阳肺结核患者耐药率及耐药谱分析. 中国防痨杂志, 2013, 35(2): 97-102.  
[7] 王前, 时金艳, 孟尔旺, 等. 江苏省连云港市肺结核患者耐药状况分析. 中国防痨杂志, 2013, 35(12): 969-972.  
[8] 朱建福, 王伟炳, 王学才, 等. 德清县耐药肺结核流行情况及危险因素研究. 浙江预防医学, 2009, 21(9): 6-8.

(收稿日期: 2016-02-17)

(本文编辑: 范永德)

## 煤工尘肺患者并发肺结核的相关因素分析

刘建坤 王洪武 陈刚 陈东进 邹珩 张洁莉

**【摘要】** 笔者共入选 279 例煤工尘肺患者, 分别对他们的年龄、工龄、开始接触粉尘(简称“触尘”)年龄、发病年龄、煤工尘肺期别进行统计分析, 以了解煤工尘肺并发肺结核的情况及特点, 并探索其发生及发展规律, 为制定有效的防治措施提供依据。

**【关键词】** 尘肺; 结核, 肺; 问卷调查

**Analysis of related factors of coal workers' pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis** LIU Jian-kun, WANG Hong-wu, CHEN Gang, CHEN Dong-jin, ZOU Heng, ZHANG Jie-li. Department of Respiratory and Occupational Diseases, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China  
Corresponding author: LIU Jian-kun, Email: liujiankun1975@sina.com

**【Abstract】** In order to explore characteristics of coal workers' pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis, as well as general rules of disease development, and then to provide basis for effective control measures, 279 pneumoconiosis coal workers were included in the study, their age, seniority, when began to contact with dust, first onset of pneumoconiosis and stages were analyzed.

**【Key words】** Pneumoconiosis; Tuberculosis, pulmonary; Questionnaires

煤工尘肺是严重危害煤矿职工身体健康的主要职业病, 煤工尘肺患者是肺结核的好发人群, 肺结核是尘肺患者的主要直接死因之一<sup>[1]</sup>。为了解煤工尘肺并发肺结核的情况及特点, 本研究共选取 279 例煤工尘肺患者为研究对象, 通过相关研究, 了解煤工尘肺并发肺结核的情况及特点, 并探索其发生及发展规律, 为制定有效的防治措施提供依据。

### 对象和方法

#### 一、研究对象及研究方法

选取 2012 年 12 月至 2013 年 1 月、2013 年 11 月至 2014 年 2 月期间在煤炭总医院职业病科及北京京煤集团总医院结核病科住院的全部煤工尘肺患者共 310 例。煤工尘肺的诊断, 2002 年以后的采用 GBZ70-2002 诊断标准, 2009 年以后的采用 GBZ70-2009 诊断标准<sup>[2]</sup>。采用统一设计的调查问卷对患者进行问卷调查, 了解煤工尘肺患者的相关信息, 并进行数据统计分析。一共发放调查问卷 310 份, 有 20 例患者拒绝接受问卷调查, 共回收 290 份, 有 11 例患者不能配