

• 论著 •

2013—2016 年遵义地区 870 例肺结核患者
耐药状况分析

李瑜琴 向敏 陈玲 张建勇 何月娟 李娜娜

【摘要】 目的 分析近年来就诊于贵州省遵义医学院附属医院肺结核患者的耐药情况,为耐药结核病的防控提供依据。**方法** 选取 2013—2016 年期间就诊于遵义医学院附属医院的肺结核患者 870 例,采集患者的痰液及肺泡灌洗液标本,采用罗氏培养及比例法进行 4 种一线抗结核药物(异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素)的药物敏感性试验(简称“药敏试验”),并将患者的耐药情况进行比较分析。**结果** 870 例肺结核患者中,初治患者 611 例,复治患者 259 例;患者总耐药率为 26.6%(231/870),耐多药率为 12.1%(105/870)。初治患者的总耐药率为 16.4%(100/611),复治患者的总耐药率为 50.6%(131/259),差异有统计学意义($\chi^2=56.74, P<0.01$)。初治患者的单耐药率为 9.7%(59/611),复治患者的单耐药率为 10.0%(26/259),差异无统计学意义($\chi^2=0.03, P=0.862$)。初治患者的多耐药率为 3.1%(19/611),复治患者的多耐药率为 8.5%(22/259),差异有统计学意义($\chi^2=11.74, P<0.01$)。初治患者的耐多药率为 3.6%(22/611),复治患者的耐多药率为 32.0%(83/259),差异有统计学意义($\chi^2=138.69, P<0.01$)。**结论** 复治增加耐药风险,应加强复治肺结核患者耐药筛查,强调规范化治疗。

【关键词】 结核,肺; 结核,抗多种药物性; 小地区分析; 对比研究

Analysis of the drug-resistant status of 870 patients with pulmonary tuberculosis from 2013 to 2016 LI Yu-qin, XIANG Min, CHEN Ling, ZHANG Jian-yong, HE Yue-juan, LI Na-na. The Second Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China
Corresponding author: CHEN Ling, Email: lingjuncd@163.com

【Abstract】 Objective To understand the situation of drug resistant tuberculosis in the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College in order to provide scientific evidence for the drug resistant tuberculosis prevention and control strategies. **Methods** A total of 870 *Mycobacterium tuberculosis* isolates composed of sputum and bronchoalveolar lavage fluid were collected from patients with pulmonary tuberculosis (PTB) in the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College during the years of 2013 to 2016. Drug sensitivity tests against 4 anti-TB drugs (rifampicin, isoniazid, ethambutol and streptomycin) were performed using the Roche culture and proportion method. The demographic and drug resistance information were collected. **Results** Among the 870 cases, 611 cases were new patients and 259 cases were previously treated patients. The total rates of drug resistant and multidrug-resistant (MDR) were 26.6% (231/870) and 12.1% (105/870), respectively. The total drug resistant rates of new and previously treated patients were 16.4% (100/611) and 50.6% (131/259), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=56.74, P<0.01$). The single drug resistance rates of new and previously treated patients were 9.7% (59/611) and 10.0% (26/259), respectively, and the difference was not statistically significant ($\chi^2=0.03, P=0.862$). The polyresistance rates of new and previously treated patients were 3.1% (19/611) and 8.5% (22/259), respectively. The difference was statistically significant ($\chi^2=11.74, P<0.01$). The MDR rates of new and previously treated patients were 3.6% (22/611) and 32.0% (83/259), respectively. And the difference was statistically significant ($\chi^2=138.69, P<0.01$). **Conclusion** Retreatment would increase the risk of TB's resistance to drugs. Consequently, there is a urgent call for the improvement of drug resistance screening and standardized treatment for retreated PTB patients.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Tuberculosis, multidrug-resistant; Small-area analysis; Comparative study

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的慢性传染病,以肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)最为多见,主要通过空气飞沫传播,具有高发病率和死亡率的特点。我国是全球 30 个结核病高负担国家之一,2016 年全球近 1/10 的新发结核病患者发生在中国^[1]。目前,结核病治疗仍以异烟肼(isoniazid, INH)、利福平(rifampicin, RFP)、吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)、乙胺丁醇(ethambutol, EMB)、链霉素(streptomycin, Sm)作为首选药物^[1-2]。但是近年来随着耐药结核病的出现,尤其是耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)的出现和传播,增加了结核病治疗的难度,成为当前世界结核病防控工作中的一大难题。我国是 MDR-TB 疫情最严重的国家之一,贵州省属于西部经济欠发达地区,疫情更为严峻。据 2010—2015 年调查表明,贵州省肺结核发病率达到 133.5/10 万,居全国第 3 位(仅次于新疆和西藏)^[3-4]。本研究选取 2013—2016 年就诊于遵义医学院附属医院的肺结核患者,进行痰培养及一线抗结核药物(INH、RFP、EMB、Sm)的药物敏感性试验(简称“药敏试验”),以了解此类患者的耐药状况,为结核病防控工作提供相应的数据。

对象和方法

一、研究对象

选取 2013—2016 年期间就诊于遵义医学院附属医院的 870 例经痰或肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养及菌种鉴定确诊为肺结核的患者,其中初治患者 611 例,复治患者 259 例;男 556 例,占 63.9%;女 314 例,占 36.1%;男:女=1.77:1。年龄 5~95 岁,平均年龄(47.9±18.8)岁。

二、方法

1. 结核分枝杆菌培养:根据《结核病诊断细菌学检验规程》^[5]规定要求进行痰液或肺泡灌洗液的收集,用 4 倍体积的 4% NaOH 溶液消化新鲜标本,间断涡旋振荡直至标本充分液化后,接种于 2 支自制酸性培养基斜面上,标记后放于 37℃ 恒温培养箱中,4~8 周后可报告结果。

2. 菌种鉴定:根据《结核病诊断细菌学检验规程》^[5],将上述培养阳性的分枝杆菌菌落分别制备成浓度为 10^{-2} mg/ml 和 10^{-4} mg/ml 的含菌液,分别接种于含对硝基苯甲酸(PNB, 500 μg/ml)、噻吩-2-羧酸肼(TCH, 2.5 μg/ml)和对照改良培养基进行菌种鉴定。当 TCH 和对照无药培养基上有菌落生

长且 PNB 上无菌落生长则可判定为结核分枝杆菌。

3. 结核分枝杆菌传统药敏试验(比例法):按照 WHO 推荐的比例法进行药敏试验^[5],将上述经菌种鉴定为结核分枝杆菌的菌落分别制备成浓度为 10^{-2} mg/ml 和 10^{-4} mg/ml 的含菌液,分别接种于含 INH (0.2 μg/ml)、RFP (40 μg/ml)、EMB (2 μg/ml)和 Sm (4 μg/ml)的自制药敏培养基上。耐药性结果判定:结核分枝杆菌在无药对照培养基上生长良好,且含药培养基上的菌落数与对照培养基上菌落数的耐药百分比 $\geq 1\%$ 判定为对该抗结核药物耐药。采用 H37Rv 标准菌株做常规质量控制监测。

三、相关定义

具体参考文献^[6],单耐药:对 1 种抗结核药物耐药的结核病;多耐药:对 1 种以上抗结核药物耐药的结核病(但不包括同时对异烟肼和利福平耐药);耐多药:至少同时对异烟肼和利福平耐药的结核病;初治患者是指从未接受过抗结核药物治疗或治疗未超过 1 个月的结核病患者;复治患者是指复发或治疗失败的患者,或者是接受过抗结核药物治疗 1 个月及以上的结核病患者。

四、统计学处理

应用 SPSS 21.0 软件进行数据整理与分析,计数资料用构成比描述,组间率的比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者一般情况

(1) 性别情况:初治患者 611 例,男性占 62.2%,女性占 37.8%;复治患者 259 例,男性占 68.0%,女性占 32.0%;初治和复治患者在性别分布上差异无统计学意义($\chi^2 = 2.62, P = 0.106$)。(2) 年龄情况:611 例初治患者中, <18 岁和 ≥ 60 岁的患者 244 例,占 39.9%;259 例复治患者中, <18 岁和 ≥ 60 岁的患者 80 例,占 30.9%,初治和复治组患者在年龄分布上差异有统计学意义($\chi^2 = 13.04, P = 0.005$)。(3) 地域分布情况:870 例肺结核患者主要来自贵州省内(占 99.1%);初治和复治患者都以贵州省内为主,两组在地区分布上差异无统计学意义($\chi^2 = 0.09, P = 0.767$)。详见表 1。

二、患者的总耐药情况

870 例患者中,初治患者 611 例(70.2%),复治患者 259 例(29.8%)。总耐药率为 26.6%(231/870),初治患者耐药率为 16.4%(100/611),复治患者耐

表 1 一般特征在初治与复治患者间的比较与分析

一般特征	初治患者(611 例)		复治患者(259 例)		合计(870 例)		χ^2 值	P 值
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
性别							2.62	0.106
男	380	62.2	176	68.0	556	63.9		
女	231	37.8	83	32.0	314	36.1		
年龄组(岁)							13.04	0.005
<18	35	5.7	3	1.2	38	4.3		
18~	175	28.7	78	30.1	253	29.1		
40~	192	31.4	101	39.0	293	33.7		
≥60	209	34.2	77	29.7	286	32.9		
地区							0.09	0.767
贵州省内	605	99.0	257	99.2	862	99.1		
贵州省外	6	1.0	2	0.8	8	0.9		

药率为 50.6%(131/259),差异有统计学意义($\chi^2=56.74, P<0.01$)。

三、患者的不同耐药类型分析

870 例肺结核患者中,总单耐药率为 9.8%,其中初治患者单耐药率为 9.7%,复治患者单耐药率为 10.0%;4 种一线抗结核药物单耐药顺位依次为 Sm (4.4%)、INH (3.2%)、RFP (1.1%)、EMB (1.0%);初治患者和复治患者的单耐药率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.03, P=0.862$)。总多耐药率为 4.7%,其中初治患者多耐药率为 3.1%,复治患者多耐药率为 8.5%,差异有统计学意义($\chi^2=11.74, P=0.001$);多耐药率较高的 3 种组合为 INH+Sm、INH+EMB+Sm、EMB+Sm;初治和复治患者多耐药组合最多者均为 INH+Sm,在多耐药组合分布上,初治和复治患者间差异无统计学意义($\chi^2=7.32, P=0.292$)。总耐多药率为 12.1%,其中初治患者耐多药率为 3.6%,复治患者耐多药率为 32.0%,差异有统计学意义($\chi^2=138.69, P<0.01$);耐多药组合前 3 者为 INH+RFP+EMB+Sm、INH+RFP+EMB、INH+RFP+Sm,初治和复治患者耐多药率最高的组合均为 INH+RFP+Sm+EMB,在耐多药分布上,初治和复治患者差异无统计学意义($\chi^2=1.67, P=0.643$)(表 2)。

讨 论

我国是全球结核病高负担国家之一,新发耐药结核病患者例数位居全球第二位^[1],贵州省经济社会发展相对滞后,结核病疫情尤为严重;本研究通过回顾性分析遵义医学院附属医院 870 例肺结核患者

情况,发现复治患者耐药率(50.6%)和耐多药率(32.0%)均高于初治患者(16.4%)和(3.6%),与国内外相关报道一致^[7-15]。说明复治患者是耐药结核病和 MDR-TB 产生的危险因素之一,可能原因是部分患者对结核病缺乏必要的认知,治疗不规范、不及时,中途停药或自行中断治疗,以及不规则治疗等因素,导致耐药结核病多发。

870 例肺结核患者中,男性 556 例,占 63.9%;18~59 岁中青年患者占全部患者例数的 62.8%(546/870),其中初治患者占 60.1%(367/611),复治患者占 69.1%(179/259)。中青年人群作为家庭主要的劳动力,患病后劳动能力下降,家庭收入减少,又因为治疗费用较高,往往会选择不规则治疗,甚至中断治疗;可见,中青年患者是耐药结核病的高发人群。

870 例患者中,有 15 种耐药谱,单耐药中以 Sm 耐药率最高(4.4%),其中初治患者为 4.7%,复治患者为 3.5%,可能是因为 Sm 最早用于抗结核治疗,耐药机会多。多耐药组合中,INH+Sm 耐药率最高(1.8%),可能与 Sm 耐药率高密切相关。耐多药组合中,INH+RFP+EMB+Sm 耐药率最高(6.1%);EMB 作为常规一线抗结核药物,WHO 推荐 EMB 可作为 MDR-TB 治疗方案中的添加药物^[16],但是从本研究看,MDR-TB 患者中对 EMB 耐药的可能性极大,故在没有进行对 EMB 的药敏试验时,不推荐此药作为 MDR-TB 患者的常规用药。本组 870 例肺结核患者中,总耐药率为 26.6%,其中初治患者耐药率为 16.4%,低于袁薇等^[4]的研究结果(37.1%、33.3%),也低于 2010 年

表 2 不同耐药类型在初治与复治肺结核患者中的分布与比较

耐药类型	初治(611 例)		复治(259 例)		合计(870 例)		χ^2 值	P 值
	例数	耐药率 (%)	例数	耐药率 (%)	例数	耐药率 (%)		
单耐药	59	9.7	26	10.0	85	9.8	0.03	0.862
单耐 INH	18	2.9	10	3.9	28	3.2	1.65	0.648
单耐 RFP	6	1.0	4	1.5	10	1.1		
单耐 EMB	6	1.0	3	1.2	9	1.0		
单耐 Sm	29	4.7	9	3.5	38	4.4		
多耐药	19	3.1	22	8.5	41	4.7	11.74	0.001
INH+EMB	1	0.2	0	0.0	1	0.1	0.27	0.786
INH+Sm	8	1.3	8	3.1	16	1.8		
RFP+EMB	1	0.2	4	1.5	5	0.6		
RFP+Sm	1	0.2	1	0.4	2	0.2		
EMB+Sm	3	0.5	2	0.8	5	0.6		
RFP+EMB+Sm	0	0.0	4	1.5	4	0.5		
INH+EMB+Sm	5	0.8	3	1.2	8	0.9		
耐多药	22	3.6	83	32.0	105	12.1	138.69	<0.01
INH+RFP	4	0.7	9	3.5	13	1.5	1.67	0.643
INH+RFP+EMB	3	0.5	19	7.3	22	2.5		
INH+RFP+Sm	3	0.5	14	5.4	17	2.0		
INH+RFP+EMB+Sm	12	2.0	41	15.8	53	6.1		

全国第五次结核病流行病学抽样调查结果(36.8%, 36.9%)^[17],较本课题组 2007—2008 年的耐药数据(54.4%, 43.3%)^[18]有所下降,提示我院初治患者耐药率呈逐年下降趋势,总耐药率亦有下降趋势;这可能与贵州省近年来不断加强结核病防控,对肺结核患者实施规范管理与治疗有关。本组中 50.6% 的复治患者存在不同程度的耐药,耐药程度较初治患者高;复治患者耐多药率达 32.0%,不仅高于全国第五次结核病流行病学抽样调查报告中的复治患者耐多药水平(15.4%)^[17]及 2017 年全球结核病报告中复治患者耐多药水平(19%)^[1],同时也高于 Banus 等^[11]、Nhung 等^[12]、Tahseen 等^[13]、Aia 等^[14]的报道。这一结果说明我院复治患者耐多药情况非常严峻,需进一步加强对复治患者 MDR-TB 的预防和控制。

本次研究中复治患者耐多药率较我院 2008—2010 年^[10]和 2007—2008 年^[18]报道的数据明显下降,可能与贵州省近年来不断加强结核病防控工作力度有关,同时加强了肺结核患者的规范化管理和治疗;也与我近年来参与“全球基金”,以及“十一五”、“十二五”国家传染病防治重大专项等研

究工作和结核病规范化管理项目有关。

综上所述,我院耐药结核病疫情依然严峻,尤其是复治患者耐药结核病,故在加强对肺结核患者耐药性检测的同时,应十分强调规范化治疗。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] Glaziou P, Falzon D, Floyd K, et al. Global epidemiology of tuberculosis. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34(1): 3-16.
- [3] 陈伟,夏愔愔,李涛,等. 2015 年全球及中国结核病疫情形势分析. 结核病与肺部健康杂志, 2016, 5(1): 32-36.
- [4] 袁薇,张铭,陈依江,等. 贵州省 2010 年五个点结核病流行病学抽样调查细菌学结果分析. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(6): 1586-1589.
- [5] 中国防痨协会基础专业委员会. 结核病诊断细菌学检验规程. 北京: 中国教育文化出版社, 2006.
- [6] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心, 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009.
- [7] 陈松华, 吴蓓蓓, 柳正卫, 等. 浙江省结核病耐药状况分析. 预防医学, 2016, 28(8): 757-761.
- [8] 朱爱平, 朱丽, 张修磊, 等. 2009—2012 年山东省项目市耐多药结核病可疑患者耐药情况分析. 预防医学论坛, 2012, 18(10): 790-793.
- [9] 赵丽芬, 刘延梅. 2013—2015 年西安市胸科医院结核分枝杆菌的耐药性分析. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1542-1545.
- [10] Chen L, Li N, Liu M, et al. High prevalence of multidrug-

- resistant tuberculosis in Zunyi, Guizhou Province of China. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(10): 2435-2437.
- [11] Banu S, Rahman MT, Ahmed S, et al. Ahmed, etc. Multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh: results from a sentinel surveillance system. Int J Tuberc Lung Dis, 2017, 21(1): 12-17.
- [12] Nhung NV, Hoa NB, Sy DN, et al. The fourth national anti-tuberculosis drug resistance survey in Viet Nam. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(6): 670-675.
- [13] Tahseen S, Qadeer E, Khanzada FM, et al. Use of Xpert MTB/RIF assay in the first national antituberculosis, drug resistance survey in Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(4): 448-455.
- [14] Aia P, Kal M, Lavu E, et al. The burden of drug-resistant tuberculosis in Papua New Guinea: Results of a large population-based survey. PLoS One, 2016, 11(3): e0149806.
- [15] 刘桑, 吕康言, 孟皎, 等. 360 例耐多药肺结核患者耐药情况分析. 中国防痨杂志, 2017, 39(8): 878-882.
- [16] 世界卫生组织结核病研究和培训合作中心, 中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心. 结核病治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [17] 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.
- [18] 李娜娜, 陈玲, 张泓, 等. 肺结核患者结核分枝杆菌的耐药性分析. 临床检验杂志, 2010, 28(5): 387-388.

(收稿日期: 2018-03-16)

(本文编辑: 王然 李敬文)

《中国防痨杂志》与《结核病与肺部健康杂志》征订启事

自 2016 年开始, 中国防痨协会决定不再大批量为团体会员和个人会员赠送《中国防痨杂志》和《结核病与肺部健康杂志》。编辑部只有在收到费用后才会安排邮寄(付款方式:

银行转账、支付宝), 杂志邮寄方式: 挂号。订购电话: 010-62257587, Email: zgflzz@163.com, 联系人: 杨颖。希望相关单位及专家积极订阅两刊, 谢谢!

订阅期刊									
刊 名		期数/年		每期(元, 含挂号费)		全年(元, 含挂号费)		订数(套)	
2018 年《中国防痨杂志》		12 期		28		336			
2018 年《结核病与肺部健康杂志》		4 期		18		72			
付款金额: ¥ 付款方式: <input type="checkbox"/> 支付宝 <input type="checkbox"/> 银行 备注说明: (只订购某期请在此行说明) 特别提醒: 价格含邮寄费。									
收刊信息									
收 件 人		邮 编		手 机		邮 箱			
邮寄地址									
电子发票信息 (我刊将为您开具电子发票, 以下请务必询问贵单位财务后填写)									
发票抬头					纳税人识别号				
地址、电话					开户行及账号				
收件人邮箱					收件人手机				
银行汇款				支付宝					
收款人: 《中国防痨杂志》期刊社 开户行: 工商银行永定门分理处 账 号: 0200001519217904993				户 名: 《中国防痨杂志》期刊社 账 户: zgflzz@163.com					

注 订单电子版可从《中国防痨杂志》(www. zgflzz. cn) 和《结核病与肺部健康杂志》(www. jthlh. cn) 网站下载