

# 肺结核患者耐多药监测结果分析\*

袁 薇<sup>1</sup>, 杨敬源<sup>2</sup>, 雷世光<sup>1</sup>, 陈依江<sup>1</sup>, 张 铭<sup>1</sup> (1. 贵州省疾病预防控制中心结核病防治研究所, 贵阳 550004; 2. 贵阳医学院公共卫生学院, 贵州 550003)

**【摘要】 目的** 了解结核分枝杆菌耐药状况。**方法** 在监测县收集结核菌株, 用比例法进行 4 种抗结核药物异烟肼(INH)、链霉素(SM)、乙胺丁醇(EMB)、利福平(RFP)的药物敏感性测定。**结果** 监测质量控制指标完成较好, 388 株结核分枝杆菌总耐药率为 14.7%, 耐多药率为 4.6%。初始耐药率和获得性耐药率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 初始耐多药率和获得性耐多药率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。4 种抗结核药物的耐药率由高到低分别为 INH(9.5%)、SM(7.7%)、RFP(6.7%)、EMB(2.3%)。不同性别组间的耐药率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 当前结核病控制工作取得一定成效, 应继续贯彻以控制结核病传染源为重点, 加强质量管理的措施, 阻止耐药结核病的流行, 定期监测, 掌握耐药流行趋势, 为评价和制订结核病控制措施提供科学依据。

**【关键词】** 结核病; 耐药; 监测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.13.002 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)13-1635-03

**Analysis of monitoring results of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis patients\*** YUAN Wei<sup>1</sup>, YANG Jing-yuan<sup>2</sup>, LEI Shi-guang<sup>1</sup>, CHEN Yi-jiang<sup>1</sup>, ZHANG Ming<sup>1</sup> (1. Tuberculosis Prevention Research Center for Disease Control and Prevention of Guizhou province, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. School of Public Health, Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550003, China)

**【Abstract】 Objective** To understand the status of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis. **Methods** Collection of Mycobacterium tuberculosis in monitoring the county, with the proportion of 4 kinds of anti-tuberculosis drug isoniazid (INH), streptomycin (SM), ethambutol (EMB), rifampicin (RFP) determination of the drug sensitivity. **Results** Monitoring quality control indexes completed well, 388 strains of Mycobacterium tuberculosis total drug resistance rate was 14.7%, multiple drug resistance rate was 4.6%. The initial drug resistance and acquired resistance had no significant difference ( $P>0.05$ ), there was significant difference in multi-drug resistant rate ( $P<0.05$ ). Four kinds of anti-tuberculosis drug resistance rate from high to low were respectively INH (9.5%), SM (7.7%), RFP (6.7%), EMB (2.3%). Drug resistance of different gender groups had significant difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The current tuberculosis control work has achieved certain results, should continue to carry out to control tuberculosis infection source as the focus, strengthen quality management, prevent drug-resistant tuberculosis epidemic, regular monitoring of drug resistance, grasp the popular trend, to provide a scientific basis for evaluating and developing tuberculosis control measures.

**【Key words】** tuberculosis; drug resistance; monitoring

近年来,在卫生行政部门的高度重视下,贵州省加强了结核病防治工作力度。2012 年,在省卫生厅安排下,贵州省首次实施了肺结核患者耐多药监测工作,现将 7 个地区 10 个县的监测结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 1 月 3 日至 2012 年 12 月 31 日来本院救治的肺结核患者经临床、X 线胸片、痰涂片、痰培养等检查确诊的 388 例肺结核,男 283 例,女 105 例,男女比例为 2.7:1;年龄 11~82 岁,平均 41.8 岁。305 例为新患者(其中 291 例为初治涂阳、14 例为初治涂阴患者),83 例为复治患者(其中 81 例复治涂阳、2 例涂阴患者)。

## 1.2 监测方法

**1.2.1 县级** 县级结核病防治门诊对病例进行调查,对病例痰标本进行分离培养。(1)病例调查:对监测对象进行详细的

病史询问,内容包括性别、年龄、户籍、婚姻、文化程度、职业、结核病接触史等,录入结核病专报网。(2)痰标本涂片、培养按照中国防痨协会《结核病诊断细菌学检验规程》<sup>[1]</sup>进行,痰标本经抗酸染色涂片检查后再进行结核分枝杆菌分离培养。

**1.2.2 市(州)级** 采用世界卫生组织推荐使用的比例法<sup>[2]</sup>对县级菌株进行药物敏感性检测和菌种鉴定,选择治疗前首次培养阳性的分离菌株进行菌种鉴定和对利福平(RFP)、异烟肼(INH)、链霉素(SM)和乙胺丁醇(EMB)的药物敏感试验。分离培养基以及含药培养基购自武汉 BASO。

## 1.2.3 省级进行技术指导并开展监测质量控制

**1.2.3.1 质量控制指标** (1)监测病例个案调查率达 100%; (2)初治涂阳患者阳性分离率达 90% 以上,培养污染率小于 5%; (3)县级实验室收到标本后,在 3 d 内完成涂片检测和培养接种,标本及时检测率达 100%; (4)对县级上送的菌株,市

\* 基金项目:贵州省科教青年英才培养工程基金支持[黔省专合字(2012)182 号]。

(州)实验室在 3 个月内完成抗结核药物敏感性检测,在 3 个月内完成检测率达 80% 以上;(5)市(州)实验室将药物敏感和菌种初步鉴定结果,于出报告后的 3 d 内将检测结果反馈县级,及时反馈率 100%。

**1.2.3.2 抗结核药物敏感试验熟练度测试** 对市(州)级发放 30 株盲样菌株,其对 RFP 和 INH 的检测符合率需达 90% 以上,SM 和 EMB 的符合率需达 80% 以上。每批药物敏感试验均用结核分枝杆菌标准菌株 ATCC27294 H37Rv 作对照。盲样菌株和标准菌株由中国疾病预防控制中心国家结核病参比室提供。

**1.2.3.3 用基因芯片检测技术对市(州)检测出的耐多药患者进行复核。**

**1.3 相关定义**

**1.3.1 初治涂阳病例和复治涂阳病例** 下述两种情况下的痰涂片阳性病例,初治指有下列情况之一者:(1)从未因结核病应用过抗结核药品治疗的患者;(2)不规则化疗未一个月的患者。复治指有下列情况之一者:(1)因结核病不合理或不规律用抗结核药品治疗超过一个月的患者;(2)初治失败和复发性患者<sup>[3]</sup>。

**1.3.2 任一耐药** 患者感染的结核分枝杆菌在体外被证实对任何一种抗结核药物耐药。耐多药(MDR-TB)指患者感染的结核分枝杆菌体外被证实至少对异烟肼和利福平两种一线抗结核药物同时耐药。初始耐药指从未因结核病而被治疗过或曾因结核病被治疗过但少于 1 个月的患者出现耐药,获得性耐药指因结核病而被治疗达 1 个月或以上的患者(包括初治失败,复发,慢性患者等)出现的耐药。

**1.4 统计学处理** 数据录入采用 EXCEL,通过 SPSS17.0 软件进行统计分析。主要分析方法包括描述性统计分析, $\chi^2$  检验和相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 监测指标完成情况** 7 个市(州)中的 6 个通过熟练度测试。10 个县中的 9 个初治涂阳患者的阳性分离率达 90%,其余监测指标病例个案调查率、培养污染率、标本及时检测率、结果及时反馈率 10 个县均达指标要求。

**2.2 菌株菌性鉴定和药物敏感情况** 1 个市(州)未通过熟练度测试,其所辖 2 个监测县培养菌株未获检测结果。其余 6 个市(州)8 个县共计 388 例病例的菌株,均为结核分枝杆菌复合群,总耐药率为 14.7%。18 例 MDR-TB 经基因芯片技术复核,结果一致,耐多药率为 4.6%。初始耐药率和获得性耐药率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),耐多药率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),4 种抗结核药物的耐药率由高到低分别为 INH(9.5%)、SM(7.7%)、RFP(6.7%)、EMB(2.3%),见表 1。

**2.3 男性、女性总耐药率分别为 16%(46/283)、10%(11/**

105);耐多药率分别为 4%(12/283)、6%(6/105),其差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.4 各市(州)监测县菌株总耐药率差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),因例数少,未做各市州之间单耐、多耐、耐多药分析,见表 2。**

**2.5 2012 年 6 个市(州)监测县初治涂阳患者系统管理率、治愈率和总耐药率呈负相关( $r = -0.454, r = -0.429$ ),差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗转归情况见表 3。**

**表 1 388 株结核菌抗结核药物敏感性检测结果[n(%)]**

项目	初治患者	复治患者	合计
总例数	305	83	388
对药物全敏感数	259(0.849)	72(0.867)	331(0.853)
≥1 种药物耐药(总耐药)	46(0.151)	11(0.133)	57(0.147)
单耐 I	8(0.026)	0(0.000)	8(0.021)
单耐 R	5(0.016)	3(0.036)	8(0.021)
单耐 E	0(0.000)	0(0.000)	0(0.000)
单耐 S	11(0.036)	1(0.012)	12(0.031)
耐 I+R	5(0.016)	1(0.012)	6(0.015)
耐 I+E	1(0.003)	0(0.000)	1(0.003)
耐 I+S	8(0.026)	0(0.000)	8(0.021)
耐 I+R+S	3(0.010)	3(0.036)	6(0.015)
耐 I+E+S	2(0.007)	0(0.000)	2(0.005)
耐 I+R+E	2(0.007)	2(0.024)	4(0.010)
耐 I+R+E+S	1(0.003)	1(0.012)	2(0.005)
MDR(含所有耐 I+R)	11(0.036)	7(0.084)	18(0.046)

注:I 指 INH,S 指 SM,R 指 RFP,E 指 EMB。初治患者和复治患者总耐药率比较: $\chi^2 = 0.174, P = 0.676$ ,新患者和复治患者 MDR 比较: $\chi^2 = 6.48, P = 0.011$ 。

**表 2 各市(州)病例菌株检测情况**

市(州)	县名	患者例数	总耐药例数				敏感率(%)	敏感例数
			单耐	多耐药	耐多药	合计		
铜仁市	石阡、松桃	62	10	6	5	21	33.9	41
六盘水市	水城县	49	1	1	1	3	6.1	46
遵义市	湄潭、红花岗	35	2	3	2	7	20.0	28
毕节市	七星关	156	12	1	7	20	12.8	136
黔西南	兴义	58	2	0	1	3	5.2	55
黔东南	三穗	28	1	0	2	3	10.7	25
合计		388	28	11	18	57	14.7	331

注:各市(州)总耐药率比较, $\chi^2 = 26.84, P = 0.00$ 。

**表 3 2012 年初治涂阳患者队列分析[n(%)]**

市州	县	登记患者数	系统管理的患者	治愈	完成疗程	失败	丢失	转入耐多药治疗	其他
铜仁市	石阡、松桃	302	291(0.964)	267(0.884)	2(0.007)	3(0.010)	14(0.046)	1(0.003)	14(0.046)
六盘水	水城县	238	234(0.983)	227(0.954)	6(0.025)	1(0.004)	0(0.000)	0(0.000)	4(0.017)
遵义市	红花岗、湄潭	302	295(0.977)	292(0.967)	2(0.007)	0(0.000)	3(0.010)	0(0.000)	5(0.017)
毕节市	七星关区	680	678(0.997)	626(0.921)	0(0.000)	16(0.024)	0(0.000)	0(0.000)	38(0.056)

续表 3 2012 年初涂阳患者队列分析[n(%)]

市州	县	登记患者数	系统管理的患者	治愈	完成疗程	失败	丢失	转入耐多药治疗	其他
黔西南	兴义市	369	368(0.997)	364(0.986)	0(0.000)	4(0.011)	0(0.000)	0(0.000)	1(0.003)
黔东南	三穗县	112	106(0.946)	93(0.830)	4(0.036)	5(0.045)	0(0.000)	0(0.000)	9(0.080)
合计		2 003	1 972(0.985)	1 869(0.933)	14(0.007)	29(0.014)	17(0.008)	1(0.000)	71(0.035)

注:系统管理率和耐药率  $r = -0.454, P = 0.354$ ;治愈率和耐药率  $r = -0.429, P = 0.397$ 。

### 3 讨 论

本次监测调查分布 7 个市州、10 个区县,在监测质量控制中,监测指标完成情况较好,保证了监测的可靠性,真实地反映了监测点结核病耐药基本情况。由于覆盖面较小,标本量相对较少,作为贵州省结核病耐药总体情况来讲,代表性较差。但本次监测工作的开展,完善了结核病专报网耐药病例报告,建立了统一的细菌学耐药性监测系统和质量控制系统<sup>[4]</sup>,为获得贵州省结核病耐药监测数据打下了坚实基础,也为进一步动态监测结核病耐药趋势提供了可靠的资料。在促进贵州省耐多药结核病的预防和控制工作方面具有重要的意义。

388 例患者的总耐药率、耐多药率分别为 14.7%、4.6%,与国内其他地区耐药监测报告相比,总耐药率低于 2008 年新疆和田地区(32.6%)<sup>[5]</sup>、浙江省(28.3%)<sup>[6]</sup>,耐多药率略高于和田(4.0%);低于 2010 年全国结核病流行病学调查总耐药率(36.8%)及耐多药率(6.8%)<sup>[7]</sup>。同时,也低于 2006 年贵州 12 个县总耐药率(34.5%)和耐多药率(13.5%)<sup>[8]</sup>,说明监测点总体耐药率较低。监测点初治涂阳患者系统管理率、治愈率与耐药率成负相关,由于标本量少,差异无统计学意义,但提示了结核病全程治疗过程中,规范的系统管理和治愈患者对耐药控制有重要作用。

耐药性资料不仅是临床选择化疗方案的依据,更是流行病学的重要指标。初始耐药被认为是过去一段时间内国家结核病控制规划(NTP)实施效果的反映,而获得性耐药则标志着当前 NTP 能否很好地发挥作用<sup>[9]</sup>。近年来,在卫生行政部门的高度重视下,贵州省加强了结核病防治工作力度,采取了提高短程化疗管理质量、加强各级能力建设等系列措施,开展了结核病防治规范管理考评、重点帮扶等系列工作,各地结核患者系统管理率和治愈率逐渐提高,患者治疗管理质量得到加强。此次耐药监测结果说明,当前所采取的结核病控制措施、取得了一定成效。

贵州省结核病疫情较重,总体情况不容乐观,防治工作依

然艰巨。实施结核病耐药监测,有助于早期掌握耐药结核病疫情的特点和变化,同时评价结核病防控策略实施效果<sup>[10]</sup>。由于监测工作需耗大量财力和物力,可作定期考察<sup>[11]</sup>,以评价贵州省结核病耐药流行率的动态发展趋势。

### 参考文献

- [1] 王甦民,赵德福,王国治,等. 结核病诊断实验室检验规程[M]. 广东:中国教育文化出版社,2006:49-51.
- [2] WHO/iat LU. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis[M]. Geneva: WHO,2010:18.
- [3] 肖东楼,赵明刚,王宇,等. 中国结核病防治规划实施工作指南[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
- [4] 邓云峰,孙淑丽,于春宝,等. 结核病耐药监测研究报告初步评价[J]. 中国防痨杂志,2004,26(2):101-103.
- [5] 贾卫,吴卫东,顾小明,等. 新疆和田地区结核病耐药监测调查[J]. 地方病通报,2008,23(1):46-48.
- [6] 柳正卫,何海波,王晓萌,等. 浙江省第三次结核病耐药性监测结果分析[J]. 中华预防医学杂志,2011,45(2):171-172.
- [7] 王宇. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编[M]. 北京:军事医学科学出版社,2011.
- [8] 袁薇,周华,张铭,等. 200 株结核分枝杆菌药敏试验结果分析[J]. 贵州医药,2006,30(2):168-169.
- [9] 宋文虎. 有关结核病耐药监测的几点看法[J]. 中华结核和呼吸杂志,2000,23(2):73-74.
- [10] 杜昕,黄飞,陈伟,等. 我国结核病监测工作的发展与改进[J]. 中国防痨杂志,2012,34(12):751-759.
- [11] 施鸿生,王苏民,刘宇红,等. 结核病耐药监测述略[J]. 中华结核和呼吸杂志,2000,23(7):391-392.

(收稿日期:2013-02-04 修回日期:2013-03-21)

(上接第 1634 页)

受体[J]. 生理科学进展,2005,36(1):86-92.

- [8] Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function[J]. Mol Immunol,2001,38(2):189-197.
- [9] 袁伟杰. 细胞因子与肾小球肾炎[J]. 上海免疫学杂志,1992,12(3):191-193.
- [10] Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [J]. Eur Respir,2003,22(4):672-688.
- [11] Vara-Thorbeck R, Guerrero JA, Rosell J, et al. Exogenous growth hormone: effects on the catabolic response to sur-

gically produced acute stress and on postoperative immune function[J]. World J Surg,1993,17(4):530-537.

- [12] 陈海金,吴国忠,黄宗海,等. 生大黄鼻饲在胃癌术后患者快速康复中的应用[J]. 广东医学,32(21):2861-2862.
- [13] Clarkson R, Waldner H, Siebeck M, et al. Does laparoscopic appendectomy have advantages? Laparoscopic appendectomy in comparison with conventional appendectomy—an observational study during introduction of laparoscopy[J]. Zentralbl Chir,1993,118(12):733-740.

(收稿日期:2013-01-23 修回日期:2013-03-12)