

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 17. 017

四川泸州地区耐多药及广泛耐药结核病的临床特点

邹家凤¹, 税雪姣², 赵良华¹, 邓笑甜¹, 何文林¹, 黄永茂², 范佳^{3△}

(1. 四川省泸州市疾病预防控制中心 646000; 2. 西南医科大学附属医院感染科, 四川泸州 646000;

3. 西南医科大学附属中医医院耳鼻喉科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 分析泸州地区耐多药结核(MDR-TB)及广泛耐药结核(XDR-TB)的临床特点,为早期发现及防治提供临床经验。方法 采集泸州地区 2013 年 1 月至 2016 年 10 月 1 218 例痰涂片阳性肺结核患者临床资料,并对痰标本进行传统罗氏培养,培养菌株再进行线性探针杂交试验。对杂交试验提示为 MDR-TB 的菌株进行传统药物敏感试验,探讨传统药敏试验 MDR-TB 及 XDR-TB 的结核患者,并对其进行电话问卷调查,分析临床特点。结果 涂片阳性标本总计 1 218 例,最终获得结核分枝杆菌 1 055 例,非结核分枝杆菌 41 例。结核分枝杆菌耐药标本 188 例,总耐药率 17.82%(188/1 055),耐多药率 9.67%(102/1 055)。MDR-TB 患者 102 例,主要为男性(77.45%)、中老年(79.41%)、农民(80.39%)及复治(75.49%)患者。结论 泸州地区 MDR-TB 情况严重。MDR-TB 患者的依从性普遍较差;应特别重视复治及农民工的 MDR-TB 及 XDR-TB 问题。

关键词:耐多药及广泛耐药肺结核; 药物敏感试验; 线性探针杂交试验; 临床特点

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)17-2585-04

The clinical characteristics of multidrug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Luzhou

ZOU Jiafeng¹, SHUI Xuejiao², ZHAO Lianghua¹, DENG Xiaotian¹,

HE Wenlin¹, HUANG Yongmao², FAN Jia^{3△}

(1. Center of Disease Control of Luzhou, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Infectious

Diseases, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;

3. Department of ear-nose-throat, Affiliated of Traditional Chinese Medicine Hospital,

Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical features of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Luzhou region and provide clinical experience for its early detection and prevention. **Methods** A total of 1 218 sputum smear-positive pulmonary tuberculosis patients were collected from January 2013 to October 2016. All the sputum specimens were cultured by Lwenstein-Jensen culture. The resistance to RFP and INH was rapid detected by the line probe assays. The epidemiological characteristics of MDR-TB patients in Luzhou region were analyzed. **Results** A total of the samples were 1 218 from January 2013 to October 2016, including 1 055 Mycobacterium tuberculosis strains, 41 cases of Nontuberculous Mycobacteria (NTM). A total of 188 samples were drug-resistant, 17.82% (188/1 055) and 9.67% (102/1 055) showed drug-resistance and multi-drug resistance, respectively. The main prevalent clinical features were male (77.45%), middle-aged and elderly (79.41%), peasant (80.39%) and retreatment (75.49%) in 102 MDR-TB patients. **Conclusion** The prevalence of MDR-TB/XDR-TB is serious in Luzhou region. Compliance with MDR-TB patients is generally poor; the retreatment and migrant workers should be special attention.

Key words: MDR-TB and XDR-TB; drug sensitivity test; line probe assay; clinical features

耐药结核病尤其是耐多药结核(MDR-TB)和广泛耐药结核(XDR-TB)是目前结核病控制的一大难点,不但治疗费用高昂,疗程长,疗效差,且易导致因病致贫、致残,以及大范围的传播^[1]。世界卫生组织(WHO)发布的 2017 年全球结核病报告指出,2017 年全球约 1 000 万新发结核病病例,其中新发 50 万

MDR-TB 病例,MDR-TB 病例仅有约 26% 得到检测和报告,而开始接受 MDR-TB 治疗的病例约为 110 000,2012 年 MDR-TB 的平均治疗成功率仅为 50%^[2]。我国 MDR-TB 发病率居世界第 3 位,每年 MDR-TB 患者约为 100 000 例,其中初治患者 MDR-TB 为 5.7%,复治患者高达 25.6%^[3]。WHO 指出中

国预估的 MDR-TB 患者与实际发现的患者相差甚远,且进行治疗的 MDR-TB 患者不到 20%,所以急需提高 MDR-TB 及 XDR-TB 的发现率与治疗率^[4]。WHO 推荐在耐药高发的地区采用线性探针技术快速检测 MDR-TB^[5]。

本研究应用 GenoType® MTBDRplus 线性探针技术和传统药物敏感试验,明确泸州地区 2013—2016 年 MDR-TB 患者耐药情况及耐药基因突变情况,并采用回顾性问卷调查及电话随访方式,了解 MDR-TB 及 XDR-TB 患者的临床特点,为早期发现 MDR-TB 及防控提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 泸州地区 2013 年 1 月至 2016 年 10 月涂片阳性肺结核病例 1 218 例,所有病例均经痰抗酸染色、胸部影像学等检查,结合流行病学史及临床表现,参考《肺结核诊断标准》^[6]。确诊为肺结核且患者自愿参加该项研究,签署知情同意书,留痰标本及基本资料于疾病预防控制中心统一管理,并接受随访调查。

1.2 方法

1.2.1 结核杆菌培养(传统罗氏培养) 予以改良罗氏培养基进行培养,PNB 培养基鉴定结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌。

1.2.2 DNA 的提取及 GenoType® MTBDRplus 试剂盒 检测耐药基因突变,根据 GenoType® MTBDRplus 试剂盒说明书进行严格操作。

1.2.3 传统药物敏感试验(比例法) 药物敏感性检测采用 WHO/IUATLD《耐药监测指南》推荐的 1% 比例法,对培养阳性的结核分枝杆菌进行药物敏感性检测。

1.2.4 资料收集整理 传统药敏结果的 MDR-TB 进行数据整理,临床特点包括:(1)患者人口学特点,即年龄、性别、职业、住址。(2)经济状况(家庭年平均

年收入)及教育情况(小学及以下,初高中及同等学历,大专及以上)。(3)结核病接触史及外出务工史。(4)合并症(糖尿病、肝硬化、尘肺、肿瘤、自身免疫性疾病等)。(5)吸烟史(吸烟年限×吸烟支数/天)。(6)治疗情况,如初、复治患者是否规律服药等。

1.2.5 质量控制 所有试验均在泸州市疾病预防控制中心进行。该中心经国家结核病参比实验室验证通过,实验室技术人员均持有临床基因扩增检验技术资格证等证件。

1.2.6 相关定义 初治、复治患者及 MDR-TB 定义参照 WHO《耐药结核治疗指南》^[7]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 细菌学情况 2013 年 1 月至 2016 年 10 月总计 1 218 例标本,经传统罗氏培养后,去除污染及重复项,结核分枝杆菌 1 055 例,非结核分枝杆菌占 3.37% (41/1 218)。

2.2 传统药敏试验结果 1 055 例肺结核患者初次报告耐药者占 17.82% (188/1 055),单耐异烟肼占 3.98% (42/1 055),单耐利福平占 1.33% (14/1 055),耐多药占 9.67% (102/1 055)。1 055 例肺结核患者男 854 例,女 201 例,男、女性比为 4.25 : 1.00。

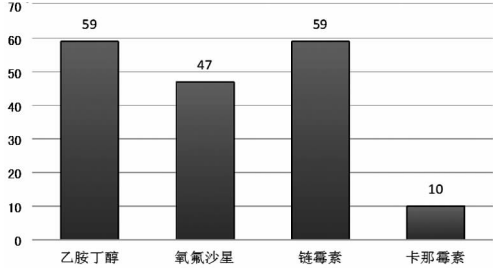


图 1 各种抗结核药物的耐药率 (%)

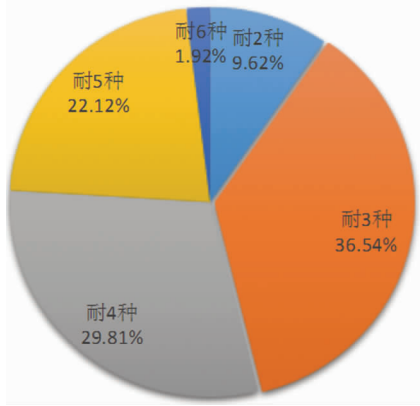
表 1 广泛耐药的结核病患者临床特点

编号	性别	年龄(岁)	职业	教育程度	糖尿病	人均年收入(万元)	外出务工	初复治	初始治疗规律
1	男	69	农民	小学及以下	有	<1	否	复治	是
2	女	30	农民工	初高中	无	≥1	是	复治	是
3	女	75	农民	小学及以下	无	<1	否	初治	是
4	女	44	农民	小学及以下	无	<1	是	复治	是
5	女	25	农民	大专及以上	无	<1	否	复治	否
6	男	61	农民工	初高中	有	<1	否	复治	否
7	男	84	农民	小学及以下	无	<1	否	初治	否

2.3 MDR-TB 患者临床特点 (1)2013—2016 年共计 MDR-TB 患者 102 例:男性 77.45% (79/102),女性 22.55% (23/102)。年龄 18~84 岁,21~<41 岁 17.65% (18/102),41~60 岁 54.90% (56/102),>

61 岁 24.51% (25/102)。初治者 16.67% (17/102),复治者 75.49% (77/102),8 例因病死数据缺失。农民 80.39% (82/102)。小学及以下学历 54.90% (56/102)。(2)69 例 (67.65%) 家庭人均年收入小于 1 万

元。有接触史者仅 8 例。24 例(23.53%)有外出务工史及外地长期居住史。35 例(34.31%)合并慢性病,其中合并糖尿病 13 例,其他疾病主要包括尘肺(5 例)、乙型病毒性肝炎(4 例)及肾脏疾病(4 例)。(3)各种抗菌药物耐药率,102 例 MDR-TB 耐其他 4 种药物分别为:乙胺丁醇 57.84%(59/102),链霉素 57.84%(59/102),氧氟沙星 46.08%(47/102),卡那霉素 9.80%(10/102)。(4)耐多药种类,耐 3 种药物占 35.29%(36/102),耐 4 种占 30.39%(31/102),耐 5 种占 22.55%(23/102)。(5)XDR-TB 患者 7 例,在耐多药比例中占 6.86%(7/102)。(6)102 例 MDR-TB 患者初始治疗不规律占 42.16%(43/102)。见图 1、2 和表 1。



注:耐 2 种药为 HR;耐 3 种药包括 HROfx,HRSm,HRE;耐 4 种药包括 HROfxSm,HREOfx,HROfxKm,HRESm;耐 5 种药包括 HREOfxSm,HREKmSm,HROfxKmSm,HREOfxKm;耐 6 种药为 HREOfxSmKm

图 2 各种组合耐药的分布

3 讨 论

MDR-TB 是导致近年来结核病再度流行的主要原因之一,MDR-TB 特别是 XDR-TB 难以治愈且易加速患者病死,造成严重的经济负担(平均每治疗 1 例 MDR-TB 患者,费用高达 85 300 美元,治疗 XDR-TB 患者平均费用达 319 000 美元),并可能造成 MDR-TB 的广泛传播^[8]。因此,掌握该地区耐药结核病尤其是 MDR-TB 的流行病学特征、临床特点,对早期发现 MDR-TB 及制定有效的治疗措施具有很大的临床价值,也是控制耐药结核病的途径。

本研究 MDR-TB 患者 102 例,年龄 41~60 岁占多数,达 56 例(54.90%),61 岁及以上 25 例(24.51%),提示中老年患病率明显高于青少年。全国第五次结核病流行病学抽样调查报告显示,60 岁及以上老年人占全国人口的 13.3%,中老年肺结核患者比例达 48.8%,其中近 40%的老年患者无结核病症状,有症状者又超过 50%的患者未就诊。本研究 60 岁及以上老年人占 33.74%,涂片阳性的肺结核患者已占很大比例,所以对老年人肺结核的筛查应引起重视。

41~60 岁患者多为家庭主力支撑人员,对疾病耐

受力较大,疾病重视度不够,为吸烟、饮酒主要人群,依从性较差,不能正规治疗,导致耐药甚至耐多药的发生。61 岁及以上老年人 MDR-TB 原因主要为我国老年人比例增高,免疫力下降,慢性基础疾病较多,合并症较多,发病症状不典型,就诊延迟、漏诊、误诊,治疗不积极,长期不规律治疗且迁延等,且老人胸部影像学提示病灶多,治疗效果差,不良发应多。

本研究结果表明,农村患者占 80.39%(82/102)。小学及以下文化程度居多,以及收入偏低是 MDR-TB 的重要临床特点。农村患者经济收入少、交通不利、受宣传教育的程度低,且农村患者不规律用药和规律用药未完成疗程者所占比例均较高,致使治疗延误。收入和教育直接影响患者的依从性,不正规的治疗极易导致获得性耐药,临床工作应对该部分患者耐心教导,反复告知其治疗的必要性及不治疗的风险,并反馈到当地疾控中心进行随访。

本研究患者以男性(77.45%)为主,绝大多数都是体力劳动者,高达 23.53%(24/102)的患者有外出务工史或外地长期居住中,农民问题和流动人口突出,对大城市 MDR-TB 的影响不可忽视^[9]。糖尿病、尘肺、艾滋病等与结核病的发生、发展密切相关,糖尿病患者的肺结核危险度比一般人群高 3~4 倍,最高可达 9.5 倍的糖尿病合并肺结核,两者相互影响,互相加重,互为因果,恶性循环^[10-11]。所以对这部分 MDR-TB 患者治疗效果更差。MDR-TB 耐药种类以 3 种最多,其次是耐 4 种及耐 5 种抗菌药物,给临床治疗带来更大的困难。102 例 MDR-TB 患者中既往有未正规治疗者近半数,普遍存在依从性差,导致 MDR-TB,甚至成为 XDR-TB 患者。

复治患者占绝大多数,目前普遍认为治疗史是结核分枝杆菌产生耐药性的危险因素,部分患者首次治疗不正规,包括治疗疗程不足,剂量不够,服药不规律,药物不良反应未正规就诊而自行停药,故导致 MDR-TB 复治患者比例远远高于初治^[12]。WHO 也强烈建议初治失败者予以耐药检测。本研究结果显示,相当一部分患者治疗次数达 4~5 次,对肺结核患者的防治结核知识教育有待提高,同时注意对基层结核病防治人员进行培训,不能治疗效果不佳还反复抗结核治疗,从而导致结核耐药谱的扩大。在随访调查中,MDR-TB 患者不规律治疗比例相当大。XDR-TB 分布于各个年龄段,复治及初治患者均有,提示耐药结核的传播情况非常严重。1 例女性患者仅 25 岁,说明 XDR-TB 对年轻人也是极大的威胁。同时对耐药结核患者的治疗及规范化管理至关重要。102 例 MDR-TB 患者注射链霉素的耐药率为 57.84%,卡那霉素的耐药率为 9.80%;氟喹诺酮类药物(氧氟沙星)的耐药率达 46.08%,与赵冰等^[13]结果相近。提示复治患者再使用链霉素已存在很大的风险。对卡那霉素的耐药率相对较低,仍可作为 MDR-TB 治疗的首

选药物^[14]。

综上所述,泸州地区肺结核耐多药情况严重,以男性、中老年、农民、低收入、低文化水平、复治患者为主。MDR-TB 患者外出打工普遍;合并其他疾病的比例高,以慢性疾病为主。患者依从性普遍较差。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2012[Z]. Geneva:WHO,2012.

[2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017[Z]. Geneva:WHO,2017.

[3] ZHAO Y L,XU S F,WANG L X,et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. N Engl J Med, 2012,366(23):2161-2170.

[4] XUE H G,VAN DENHOF S,VAN DERWERF M J,et al. Inappropriate tuberculosis treatment regimens in Chinese tuberculosis hospitals[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(7):e153-e156.

[5] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis-2011 update[Z]. Geneva:WHO,2011.

[6] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines-4th ed[Z]. Geneva:WHO/HTM/TB,2009.

[7] FALZON D,JARAMILLO E,SCHNEMANN H J,et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis:2011 update[J]. Eur Respir J, 2011,38(3):516-528.

[8] MARKS S M,ARMSTRONG L,FLOOD J,et al. Treatment practices,outcomes,and cost of Multidrug-Resistant (MDR)and extensively drug resistant(XDR) tuberculosis

(TB)in the United States(U. S.),preliminary results[J]. Am J Respir Crit Care Med,2012,185(1 Meeting Abstracts):A3308.

[9] JIMMA W,GHAZISAEEDI M,SHAHMORADI L,et al. Prevalence of and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Iran and its neighboring countries: systematic review and meta-analysis[J]. Rev Soc Bras Med Trop,2017,50(3):287-295.

[10] ZHENG C,HU M,GAO F. Diabetes and pulmonary tuberculosis;a global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden[J]. Glob Health Action,2017,10(1):1-11.

[11] ABDELBARY B E,GARCIA-VIVEROS M. Tuberculosis-diabetes epidemiology in the border and non-border regions of Tamaulipas [J]. Biood, 2016, 87(21):1187-1191.

[12] KHAN M S,HUTCHISON C,COKER R J. Risk factors that may be driving the emergence of drug resistance in tuberculosis patients treated in Yangon, Myanmar [J]. PLoS One,2017,12(6):e0177999.

[13] 赵冰,宋媛媛,逢宇,等. 中国耐多药结核分枝杆菌二线抗结核药物敏感性分析[J]. 中国防痨杂志,2013,35(10):831-834.

[14] GEORGHIOU S B,MAGANA MARISA,GARFEIN R S,et al. Evaluation of genetic mutations associated with Mycobacterium tuberculosis resistance to amikacin,kanamycin and capreomycin;a systematic review [J]. PLoS One,2012,7(3):e32375.

(收稿日期:2018-04-17 修回日期:2018-06-20)

(上接第 2584 页)

trophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with lung adenosquamous cancer[J]. Oncol Lett,2017,14(4):4331-4338.

[13] KUO K C,HUANG Y H,CHEN I L,et al. Are antibiotics beneficial to children suffering from enterovirus infection complicated with a high C-reactive protein level[J]. Int J Infect Dis,2014,25(12):100-103.

[14] TOYA M,ENDO Y,TANIZAKI H,et al. An adult case of severe hand-foot-mouth disease accompanying persistent fever and systemic arthritis[J]. Dermatol Online J, 2012,18(8):14-19.

[15] BOZBAY M,UYAREL H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio:A novel and simple prognostic marker for infective endocarditis[J]. J Crit Care,2015,30(4):822-825.

[16] YOMBI J C,SCHWAB P E,THIENPONT E. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) distribution shows a better kinetic pattern than C-reactive protein distribution for

the follow-up of early inflammation after total knee arthroplasty[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2016,24(10):3287-3292.

[17] RAFFETTI E,DONATO F,CASTELLI F,et al. The predictive role of NLR and PLR for solid non-AIDS defining cancer incidence in HIV-infected subjects;a MASTER cohort study[J]. Infect Agent Cancer, 2015, 10(10):34-38.

[18] LI Y,ZHU R,QIAN Y,et al. The characteristics of blood glucose and WBC counts in peripheral blood of cases of hand foot and mouth disease in China;a systematic review [J]. PLoS One,2012,7(1):e29003.

[19] LIN W,SU Y,JIANG M,et al. Clinical features for 89 deaths of hand,foot and mouth disease in Guangxi,China,2014[J]. Int J Infect Dis,2017,64(9):15-19.

(收稿日期:2018-04-13 修回日期:2018-06-14)