

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.12.014

· 论 著 ·

西安市结核分枝杆菌耐药基线调查

李于于, 曾令城, 柳 巍

(西安市疾病预防控制中心, 陕西 西安 710054)

[摘要] **目的** 了解西安市肺结核患者的耐药疫情及初始耐药与获得性耐药的耐药情况, 为耐药结核病的治疗以及控制模式提供依据。**方法** 将 2015 年西安市 14 个区(县)结核病门诊和西安市胸科医院所有初治及复治痰结核分枝杆菌培养阳性的病例作为研究对象, 进行 4 种一线抗结核药物的敏感性试验。**结果** 西安市结核分枝杆菌总耐药率为 31.9%, 耐多药(MDR)率为 7.0%。初治组耐药率为 27.3%, MDR 率为 3.5%。复治组耐药率为 59.5%, MDR 率为 28.6%, 复治组耐药率与 MDR 率均明显高于初治组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。**结论** 西安市肺结核患者总耐药率低于全国平均水平, 但 MDR 率略高于全国水平, 说明西安市结核病防控工作虽然取得一定成效, 但形势依然严峻, 特别是要加强初治患者的管理以减少耐药结核病的发生。

[关键词] 结核分枝杆菌; 肺结核; 抗结核药物; 耐药; 耐多药; 基线调查

[中图分类号] R521 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)12-0952-04

Baseline survey on drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Xi'an city

LI Yu-yu, ZENG Ling-cheng, LIU Wei (Xi'an Center for Disease Control and Prevention, Xi'an 710054, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the baseline condition of initial and acquired drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Xi'an city, and provide a scientific basis for the prevention and control of drug-resistant tuberculosis. **Methods** Patients with positive *Mycobacterium tuberculosis* (MT) culture and received initial treatment and re-treatment in tuberculosis clinics of 14 districts (counties) in Xi'an and Xi'an Chest Hospital in 2015 were included in the study, antimicrobial susceptibility testing of 4 kinds of first-line anti-tuberculosis drugs were performed. **Results** The overall drug resistance rate of MT in Xi'an city was 31.9%, multidrug resistance rate (MDR) was 7.0%. Drug resistance rate and MDR in initial treatment group were 27.3% and 3.5% respectively, in re-treatment group were 59.5% and 28.6% respectively, drug resistance rate and MDR in re-treatment group were both higher than initial treatment group (both $P < 0.001$). **Conclusion** The overall drug resistance rate of pulmonary tuberculosis patients in Xi'an city is lower than the whole nation, but MDR is slightly higher than the national level, although TB prevention and control work has achieved some success, the situation is still serious, the management of patients with initial treatment should be strengthened to reduce the occurrence of drug resistance.

[Key words] *Mycobacterium tuberculosis*; pulmonary tuberculosis; anti-tuberculosis drug; drug resistance; multi-drug resistance; baseline survey

[Chin J Infect Control, 2016, 15(12):952-955]

据估计, 全球受结核分枝杆菌感染的人数已达 20 亿, 其中 5 000 万人感染耐药结核分枝杆菌, 现症结核患者中有三分之二以上有发生耐多药(multi-

drug resistance, MDR) 的危险^[1]。我国每年新发结核病患者 56 万例, MDR 肺结核患者 12 万例, 广泛耐药肺结核患者 1 万例^[2]。结核病的高耐药率和

[收稿日期] 2016-04-12

[基金项目] 西安市科技局项目[SF1208(5)]

[作者简介] 李于于(1987-), 女(汉族), 陕西省渭南市人, 检验师, 主要从事结核病防治研究。

[通信作者] 李于于 E-mail: liyuyu5524598@163.com

MDR 菌株的不断扩散,正成为全球结核病控制的一个重大问题。西安市一直是全国结核病高发地区之一,结核病耐药情况也比较严重,但该市尚无结核病耐药情况的基础数据,本研究旨在了解该市当前结核病的耐药水平及相关影响因素,为今后结核病防治工作提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2015 年 1—12 月西安市 14 个区(县)结核病门诊和西安市胸科医院所有初治及复治痰结核分枝杆菌培养阳性的病例。初治患者是指从未使用过抗结核药物或使用抗结核药物不满 1 个月的患者,共计 256 例;复治患者包括不规律抗结核治疗 ≥ 1 个月以及初治失败及复发患者,共计 42 例。

1.2 研究方法 对入选病例治疗前首次培养阳性的分离菌株进行菌种鉴定和药物敏感试验。菌种鉴定确定为结核分枝杆菌后,做药物敏感性试验,药敏试验采用比例法^[3],药物选用异烟肼(isoniazid, INH, H)、利福平(rifampicin, RFP, R)、乙胺丁醇(ethambutol, EMB, E)和链霉素(streptomycin, SM, S)。该四种含药培养基的临界药物浓度分别为 INH 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, RFP 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, EMB 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, SM 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。所用菌液浓度 10^{-2} mg/mL、 10^{-4} mg/mL, 分别挑取 0.01 mL 接种于含药及对照培养基上, 37℃ 培养 4 周后观察计数培养基上菌落生长情况,并计算耐药百分比,耐药性以在临界药物浓度生长菌落的百分数来表示,即试验管(含药培养基)菌落数与对照管(不含药培养基)菌落数之比大于 1% 为耐药。质量控制:若高稀释度菌液(10^{-4} mg/mL)在对照培养基上生长的菌落数小于 20 个,则从对照管传代培养,重复试验。

1.3 统计方法 应用 EXCEL 2007 及 SPSS 13.0 统计软件对数据进行整理和统计分析,率的比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药及 MDR 情况 在本次分枝结核杆菌阳性的 298 例患者中,对 INH、SM、RFP、EMB 四种抗

结核药全部敏感 203 例,对 1 种以上药物耐药 95 例,总耐药率为 31.9%。其中初治组耐药率为 27.3%;复治组耐药率为 59.5%。至少同时对 INH 和 RFP 耐药的 21 例,MDR 率为 7.0%。其中初治组 MDR 率为 3.5%;复治组 MDR 率为 28.6%。复治组耐药率与 MDR 率均高于初治组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 1。

表 1 2015 年西安市肺结核患者耐药及 MDR 情况

Table 1 Drug resistance and MDR in patients with pulmonary tuberculosis in Xi'an, 2015

耐药类型	初治组(n=256)		复治组(n=42)		合计(n=298)		χ^2	P
	例数	比率(%)	例数	比率(%)	例数	比率(%)		
耐药	70	27.3	25	59.5	95	31.9	20.296	<0.001
MDR	9	3.5	12	28.6	21	7.0	34.580	<0.001

2.2 单药耐药情况 初治组和复治组单药的耐药率由高至低均依次为 INH、SM、EMB、RFP,复治组对各药的耐药率均高于初治组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 2。

表 2 2015 年西安市肺结核患者的单药耐药情况

Table 2 Single drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Xi'an, 2015

耐药类型	初治组(n=256)		复治组(n=42)		合计(n=298)		χ^2	P
	例数	比率(%)	例数	比率(%)	例数	比率(%)		
耐 INH	57	22.3	25	59.5	82	27.5	25.112	<0.001
耐 REP	12	4.7	13	31.0	25	8.4	32.386	<0.001
耐 EMB	22	8.6	17	40.5	39	13.1	32.244	<0.001
耐 SM	41	16.0	20	47.6	61	20.5	22.136	<0.001

2.3 不同类型耐药情况 在耐一种药者中,初治组和复治组均以耐 INH 为主,其中对 INH 的耐药率初治组高于复治组($\chi^2 = 0.834, P = 0.549$)。初治组中耐两种药中以耐 INH、SM 为主,复治组中耐两种药中以耐 INH、RFP 为主。耐三种药中以耐 INH、EMB、SM 为主,耐三种药的耐药率均为复治组高于初治组,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.891, P < 0.001$)。见表 3。

2.4 耐药的影响因素分析 单因素分析结果显示,不同年龄、不同性别肺结核患者耐药率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同化疗史的肺结核患者耐药率比较,复治组高于初治组,差异有统计学意义($\chi^2 = 17.205, P < 0.001$)。见表 4。

表 3 2015 年西安市肺结核患者不同类型耐药情况

Table 3 Different types of drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Xi'an, 2015

药敏类型	初治组 (n=256)		复治组 (n=42)		合计 (n=298)		χ^2	P
	例数	比率 (%)	例数	比率 (%)	例数	比率 (%)		
全敏感	187	73.0	16	38.1	203	68.1	20.296	<0.001
耐一种药	34	13.3	3	7.1	37	12.4	-	0.323*
H	23	9.0	2	4.8	25	8.4	-	0.549*
R	2	0.8	1	2.4	3	1.0	-	0.367*
S	9	3.5	0	0.0	9	3.0	-	0.617*
耐两种药	12	4.7	5	11.9	17	5.7	-	0.074*
HS	9	3.5	2	4.8	11	3.7	-	0.658*
HR	3	1.2	3	7.1	6	2.0	-	0.039*
耐三种药	18	7.0	10	23.8	28	9.4	-	0.002*
HRS	1	0.4	1	2.4	2	0.7	-	0.262*
HES	16	6.3	9	21.4	25	8.4	-	0.003*
RES	1	0.4	0	0.0	1	0.3	-	1.000*
耐四种药	5	2.0	8	19.0	13	4.4	-	<0.001*
HRES	5	2.0	8	19.0	13	4.4	-	<0.001*

* ,Fisher 确切概率法

表 4 2015 年西安市肺结核患者耐药影响因素分析

Table 4 Influencing factors for drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Xi'an, 2015

因素	监测例数	耐药例数	耐药率 (%)	χ^2	P
年龄 (岁)				6.183	0.103
0~19	21	8	38.1		
20~39	147	37	25.2		
40~59	91	36	39.6		
≥60	39	14	35.9		
性别				2.904	0.088
女	93	39	41.9		
男	205	56	27.3		
化疗史				17.738	0.000
初治	256	70	27.3		
复治	42	25	59.5		

3 讨论

结核病报告发病人数始终位居法定报告甲、乙类传染病前列,西安市一直是全国结核病高发地区之一,结核病患者耐药情况也比较严重。耐药性数据不仅是临床用药和评价化疗方案的重要依据,更是流行病学和结核病控制工作的重要指标。原发耐药率是反映一段时间内结核病控制效能的最佳流行病学指标,获得性耐药率是反映过去结核病控制情况和治疗有效性的混合指标^[4]。在结核患者中进行常规、定期的耐药监测,对制订结核病控制规划和统一的化疗方案具有重大意义^[5]。

本文通过对西安市 2015 年耐药情况的检测,结

果显示,总耐药率为 31.9%,低于全国耐药率 36.8%,总 MDR 率为 7.0%,略高于全国 MDR 率 6.8%;其中初治组耐药率为 27.3%,MDR 率为 3.5%,与漆运等^[6] 2007 年报道的初治耐药率 26.9%基本持平,低于其 MDR 率(6.6%);虽然与漆运报道的复治耐药率 83.3%,MDR 率 61.8%相比,该市获得的复治组耐药率 59.5%,MDR 率 28.6%已经大幅下降,但仍高于全国复治耐药率 35.9%、MDR 率 15.4%。

本次耐四种一线抗结核药物单药的耐药率由高至低依次为 INH (27.5%),SM (20.5%),EMB (13.1%),RFP(8.4%);初始单药和获得性单药的耐药率由高至低也均为 INH>SM>EMB>RFP。漆云等 2007 年报道的西安地区结核耐药性现状调查中单药耐药和耐药率由高至低为 INH(40.9%),SM(33.8%),RFP(28.6%),EMB(23.0%),与 2007 年相比西安市各单药的耐药率已经明显下降,且对 INH 和 SM 的耐药率始终处于西安市单药耐药率的前两位,与李妍等^[7]报道的陕西省结核病防治研究所 174 株结核分枝杆菌耐药情况和刘宇红等^[8]报道的 INH 和 SM 在历次流行病学调查中始终居于耐药率的前两位相一致。

RFP 的耐药水平是结核病一个非常重要的指标。从本次监测数据看,RFP 在初治组的耐药率仅为 4.7%,而复治组则达 31.0%。虽然比漆云等^[6] 2007 年报道的初治组的耐药率 7.8%,复治组的耐药率 62.7%已经降低了近一半,但复治组耐药率却接近 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查中复治耐药率 7.5%~33.5%的上限。因此,就西安市的情况来看,应加强复治患者的治疗管理,减少复治病例,对降低耐药率,提高治愈率至关重要。

在不同耐药类型中,耐一种、两种、三种、四种药的耐药率分别为 12.4%、5.7%、9.4%和 4.4%,可看出耐一种药的耐药率最高,复治组对各类型的耐药率高于初治组。在耐一种药中,不论是初治组还是复治组,INH 的耐药率远高于其他种类的药。应对此数据引起重视,因为有研究^[9]显示耐 INH 结核病患者更容易发展为 MDR 结核病,分析认为 INH 作为一线抗结核药物,是临床最常用药物,但由于患者在治疗过程中存在治疗不规律等情况,进而使结核分枝杆菌菌株发生选择性生长,导致 MDR 结核病的发生^[10]。在耐两种药中,初治组以耐 HS 为主,HR 的耐药率仅为 1.2%,影响不大;复治组以耐 HR 为主,耐药率为 7.1%,由于对两种最强的抗

结核药物 INH 和 RFP 同时耐药,MDR 结核病患者的治疗难度大大增加,其不仅成为难治甚至有可能成为不可治愈的患者,更为重要的是其持续传播 MDR 结核分枝杆菌使新感染者成为原发性耐药者,造成严重的流行病学和公共卫生后患^[11]。

研究结果显示,化疗史是影响耐药的主要因素。既往治疗过程中用药的不合理、不规律是导致耐药的主要原因。一些患者对结核病治疗药物会产生不良反应,对不良反应耐受性差的患者会拒绝或者自行停药;有的患者由于服药时间长,自觉症状减轻以为病已痊愈停止服药,未遵照医嘱;虽然国家对结核病治疗过程中实行了部分检查和药物免费的政策,但还有患者无法负担辅助的检查和药物费用。

应通过加强结核病健康教育的宣教,建立良好的医患关系,提高患者的依从性,加强服药指导,强化直接督导下的短程化疗(DOTS)策略^[12]的执行,从而最大限度地避免耐药结核病患者的产生。

[参 考 文 献]

- [1] 施鸿生,王苏民,刘宇红. 结核病耐药监测述略[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(7):391-392.
- [2] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25

(1):3-7.

- [3] 赵雁林,王黎霞,成诗明,等. 结核分枝杆菌药物敏感性试验标准化操作程序及质量保证手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:15-25.
- [4] 么鸿雁,施倡元. 我国结核病耐药状况及其变化趋势的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2003, 12(4): 202-204.
- [5] 柳正卫,何海波,缪粹萍,等. 984 株结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2007, 29(2):167-170.
- [6] 漆运,石志红,张增贤. 西安地区结核耐药性现状调查研究[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(13):1662-1664.
- [7] 李妍,王西娣,陈美玲,等. 174 株结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(8):1460-1462.
- [8] 刘宇红,姜广路,赵立平,等. 第四次全国结核病流行病学抽样调查-结核分枝杆菌耐药性分析与评价[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(4):224-227.
- [9] 王燕森,管茶香,万康林,等. 异烟肼耐药结核病与耐多药结核病的影响因素研究[J]. 中国预防医学杂志, 2015, 16(10): 792-795.
- [10] 徐飏,胡屹,王伟炳,等. 华东农村地区耐药结核病传播及其影响因素的分子流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(5):525-529.
- [11] 张立兴,屠德华. 加强预防和合理治疗耐多药结核病[J]. 中国防痨杂志, 2003, 25(1):2-3.
- [12] 卫生部疾病预防控制局. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008.

(本文编辑:陈玉华)

(上接第 951 页)

- [4] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting[J]. Am J Infect Control, 2008, 36(5):309-332.
- [5] Rosenthal VD, Richtmann R, Singh S, et al. Surgical site infections, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 30 countries, 2005-2010[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013, 34(6):597-604.
- [6] 龚瑞娥,吴安华,冯丽,等. 手术部位感染的目标性监测[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(7):524-526.
- [7] Young H, Knepper B, Vigil C, et al. Sustained reduction in surgical site infection after abdominal hysterectomy[J]. Surg Infect (Larchmt), 2013, 14(5):460-463.
- [8] Rosenberger LH, Politano AD, Sawyer RG. The surgical care improvement project and prevention of post-operative infection, including surgical site infection[J]. Surg Infect (Larch-

mt), 2011, 12(3):163-168.

- [9] 侯铁英,江飞舟,张友平,等. 提高医务人员手卫生依从性的干预方法研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(11):1576-1578.
- [10] Lee I, Agarwal RK, Lee BY, et al. Systematic review and cost analysis comparing use of chlorhexidine with use of iodine for preoperative skin antisepsis to prevent surgical site infection[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(12):1219-1229.
- [11] Stridh Ekman G, Ringbäck Weitoft G, Nyrén O, et al. National surveillance of surgical-site infection through register-based analysis of antibiotic use after inguinal hernia repair[J]. Br J Surg, 2010, 97(11):1722-1729.

(本文编辑:孟秀娟)