

· 临床论著 ·

54 例非结核分枝杆菌感染者对二线抗结核药的耐药分析

邹远妩 周祎 高漫 李王平

【摘要】目的 观察分析非结核分枝杆菌 (NTM) 的耐药情况。**方法** 收集本院分枝杆菌培养阳性并鉴定为非结核分枝杆菌的病例, 并对其药效结果进行分析。**结果** 320 例分枝杆菌培养阳性病例中, 54 例为非结核分枝杆菌, 占 16.9%, 对二线抗结核药物阿米卡星 (AK), 卷曲霉素 (CPM), 对氨基水杨酸钠 (PAS), 莫西沙星 (MXF), 左氧氟沙星 (LFX) 和丙硫异烟胺 (TH₁₃₂₁) 均有不同程度的耐药, 耐药率高达 87.0%, 且大多数呈现多耐药。**结论** 非结核分枝杆菌对抗结核药呈现耐药现象, 故临床用药困难, 对临床抗结核治疗效果不佳或疑似 NTM 肺病的患者应及早做痰培养、菌型鉴定及药物敏感试验并寻求其他有效的治疗方法。

【关键词】 非结核分枝杆菌; 抗结核药; 耐药

Analysis of nontuberculosis *Mycobacteria* resistance to second-line anti-tuberculosis drug in 54 cases

ZOU Yuanwu*, ZHOU Yi, GAO Man, LI Wangping. *Shanxi Tuberculosis Hospital, Xi'an 710100, China

Corresponding author: LI Wangping. Email: qxd25@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the drug resistance actuality of *nontuberculosis Mycobacteria* (NTM). **Methods** Analysis was carried out on anti-tuberculosis (TB) drug efficacy in the patients who were confirmed to be *Mycobacterial* culture positive but not *Mycobacterium tuberculosis* cases. **Results** There were 54 cases of *nontuberculosis Mycobacteria* among 320 cases of *Mycobacteria* culture positive cases, accounting for 16.9%, exhibited different degrees of drug tolerance to second-line anti-TB drugs, such as amikacin (AK), capreomycin (CPM), sodium para-aminosalicylate (PAS), moxifloxacin (MXF), levofloxacin (LFX) and prothionamide (TH₁₃₂₁), and most of which presented multidrug resistance. **Conclusions** Resistance of *nontuberculosis Mycobacteria* to anti-TB drug leads to the difficulties of clinical application. Sputum culture, bacteria identification, drug sensitive test and other treatments should be adopted for patients with unacceptable clinical anti-TB treatment effects or patients with suspected NTM lung disease.

【Key words】 *Nontuberculosis mycobacteria* (NTM); Anti-tuberculosis drug; Drug resistance

非结核分枝杆菌 (*nontuberculosis Mycobacteria*, NTM) 肺病是指由结核分枝杆菌和麻风分枝杆菌以外的分枝杆菌感染所致的肺病。2000 年第四次全国结核病流行病学调查结果显示 NTM 总感染率为 11.1%^[1], 而 2010 年第五次全国结核病流行病学调查结果显示非结核分枝杆菌占分离株比率为 22.9%, 为 2000 年调查结果的 2 倍^[2]。结果显示非结核分枝杆菌感染发病率呈逐年上升趋势^[3], 由

于细菌学检测周期长且耐药率高, 常被误诊为结核病而延误治疗^[4-6]。为了更好地指导临床工作, 本文统计本院 2012 年 8 月至 2013 年 1 月收集的 320 例痰分枝杆菌培养阳性病例, 其中 54 例为非结核分枝杆菌, 占 16.9%, 其对结核药的耐药率高达 87.0%, 具体报道如下。

资料与方法

一、标本来源

材料菌株来自本院 2012 年 8 月至 2013 年 1 月住院及门诊患者痰液标本, 所有标本均采用

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.009

基金项目: 陕西省攻关项目 (No. 2010K16-04-08)

作者单位: 710100 西安市, 陕西省结核病防治院检验科 (邹远妩、周祎、高漫); 第四军医大学唐都医院呼吸内科 (李王平)

通讯作者: 李王平, Email: qxd25@163.com

BACTEC MGIT 系统常规方法做快速培养, 并进行菌型鉴定和药敏试验。

二、方法

1. 标准菌株来源: 人型 H37Rv 敏感株作为质控菌株, 由中国疾病预防控制中心国家参比实验室提供。

2. 试剂: 分枝杆菌培养采用 BACTEC MGIT 系统(美国 BECTON Dickinson 公司); 分枝杆菌菌型鉴定采用结核分枝杆菌抗原检测试剂盒(胶体金法, 杭州创新生物检控技术有限公司); 药敏试验采用分枝杆菌药敏罗氏培养管(珠海贝索公司), 方法为比例法药敏试验。试验浓度分别为: Amikacin (AK 30 $\mu\text{g/ml}$), Capreomycin (CPM, 40 $\mu\text{g/ml}$), Protionamide (TH1321, 40 $\mu\text{g/ml}$), Sodium para-aminosalicylate (PAS, 1 $\mu\text{g/ml}$), Levofloxacin (LFX, 2 $\mu\text{g/ml}$), Moxifloxacin (MFX, 2 $\mu\text{g/ml}$)。最终接种菌量为 10^{-4} mg 和 10^{-6} mg。

3. 耐药性判定标准: 含药培养基上, 生长菌落数大于 20 个判定为耐药。

三、病史回顾性分析

收集病例资料进行回顾并分析其特点。

结 果

一、一般资料

收集本院 2012 年 8 月至 2013 年 1 月住院及门诊患者痰液标本共 1200 例, 其中男性 834 例, 女性 366 例。痰培养结果回报的最短时间 7 d, 最长时间 15 d, 平均 (13 ± 2) d。菌种鉴定 1 d。药敏实验 28 d。培养阳性共计 320 例, 其中经菌型鉴定为 NTM 者 54 例。

二、耐药情况分析

54 例非结核分枝杆菌对 6 种常用二线抗结核药物呈现不同程度耐药, 全敏感仅 7 例, 占 12.9%, 耐药 47 例, 耐药率为 87.0%。单耐药 2 例, 占 3.7%, 多耐药 45 例, 占 83.3%。但耐药菌株中, 对 PAS 耐药率最高 (79.6%), 其次是对 CPM 和 MFX, 详见表 1。

表 1 54 株非结核分枝杆菌对 6 种药物单耐药情况

药物种类	例数	耐药率 (%)
PAS	43	79.6
CPM	26	48.1
MFX	26	48.1
LFX	22	40.7
AK	19	35.2
TH ₁₃₂₁	13	24.1

注: PAS: 对氨基水杨酸钠; CPM: 卷曲霉素; MFX: 莫西沙星; LFX: 左氧氟沙星; AK: 丁胺卡那霉素; TH₁₃₂₁: 丙硫异烟胺

耐多药情况分析结果显示, 耐 1 种药 2 例, 耐 2 种药 17 例, 耐 3 种药 11 例, 耐 4 种药 7 例, 耐 5 种药 6 例, 全耐药 4 例, 全敏感共 7 例, 见表 2。

讨 论

非结核分枝杆菌 (NTM) 主要侵犯肺部, 亦可累及淋巴结、皮肤以及软组织。根据 2010 年第五次全国结核病流行病学调查结果显示, 非结核分枝杆菌占分离株的 22.9%, 较 1979 年第一次全国结核病流行病学调查结果 NTM 总感染率 4.3%、1984/1985 年第二次全国结核病流行病学调查结果 NTM 总感染率为 4.2%、1990 年第三次全国结核病流行病学调查结果 NTM 总感染率为 4.9%、2000 年第四全国结核病流行病学调查结果 NTM 总感染率为 11.1% 呈显著增加趋势。可能与我国结核病疫情下降有关, 也可能与近年来检验技术快速发展有关^[7-8]。虽然 NTM 肺病与肺结核为两种完全不同的疾病, 但由于 NTM 肺病临床症状、病理改变、胸部 X 线表现均与肺结核十分相似, 又缺少特征性, 且因多数患者有肺部基础疾病, 因此常难于鉴别, 导致临床误诊^[9]。而在临床治疗中, 当患者痰涂片检查发现抗酸杆菌 (acid-fast bacillus, AFB), 且又具有临床相关症状及影像学改变时, 常被诊断为肺结核而接受 INH、RFP、EMB 和 PZA 此 4 种一线抗结核药物的治疗, 部分在治疗无效时改用二线方案, 治疗效果仍欠佳, 给临床诊断及治疗带来极大困难, 给患者造成极大痛苦, 这与 NTM 对一线抗结核药物欠敏感乃至高耐药有关^[10]。本研究中 54 例患者痰涂阳性 (AFB) 者 9 例, 由于在综合医院诊断, 未做细菌培养及鉴定。院外按肺结核治疗者 30 例, 占本组病例数的 55.6%, 后均由于治疗无效转入本院治疗。研究显示, NTM 的获得性耐药, 多由单一抗结核药物预防和治疗引起^[9], 这一现象在菌型鉴定不普遍的基层地区或综合医院尤为严重。本组统计 54 例 NTM 患者中, 对二线抗结核药物的耐药现象严重, 全敏感仅 7 例, 耐药率高达

表 2 54 株非结核分枝杆菌对 6 种药物多耐药情况

多耐药种数	例数	耐药率 (%)
耐 2 种药	17	31.5
耐 3 种药	11	20.4
耐 4 种药	7	13.0
耐 5 种药	6	11.1
耐 6 种药	4	7.4
耐 1 种药	2	3.7

87.0%。因此,NTM 肺病如按肺结核治疗不仅会造成医疗资源浪费、延误治疗而且会给患者带来极大的经济负担和痛苦。

根据本研究病例资料结果,可以得出结论:临床治疗中首先应尽早进行菌型鉴定及药敏试验,将NTM 肺病与肺结核鉴别开。建议基层结核病防治机构能够创造条件进行分枝杆菌菌型鉴定。现有的鉴定及药敏方法耗时长、成本高,故急待研究出更快速、准确、经济的诊断方法。虽然NTM 对二线药物的耐药率比一线药耐药率低,但耐药率仍很高,故治疗中应严格按照NTM 病的诊断、处理标准执行,更希望有高效的治疗药物出现,解决其耐药问题,是当前迫切的需要。临床医生应充分认识和重视非结核分枝杆菌引起的疾病,应在诊断和治疗时考虑到NTM 肺病的可能,并尽早进行鉴别和诊断。

邹远妩,周祎,高漫,等. 54例非结核分枝杆菌感染者对二线抗结核药的耐药分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2014, 8(1): 42-44.

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. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志,2012,34(8):485-508.
- 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 王宇. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编[C]. 军事医学科学出版社,2010:26.
- 4 马晓光,杨洪毅. 非结核分枝杆菌快速检测方法的评价[J]. 河南预防医学杂志,2009,20(6):498-500.
- 5 马晓波,梁朝霞,徐庆雷,等. 11例非结核分枝杆菌耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(24):2748-2749.
- 6 李洁译. 非结核分枝杆菌病的现代诊断与治疗[J]. 中国感染控制杂志,2009,8(1):69-72.
- 7 马巧. 关注非结核分枝杆菌肺病的诊断与治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34(8):566-568.
- 8 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病的诊断与处理指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2000,23(11):650-653.
- 9 何国钧,肖和平. 非结核分枝杆菌病治疗的探讨[J]. 中华结核和呼吸杂志,2000,23(5):304-310.
- 10 李定越,杨筠,刘兴菊,等. 四川省非结核分枝杆菌耐药分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病,2012,10(3):159-161.

(收稿日期: 2013-06-14)

(本文编辑: 孙荣华)

中华医学会