

## · 临床论著 ·

# 徐州地区 2 695 例涂阳肺结核患者结核分枝杆菌 耐药状况分析

席向宇<sup>1,2</sup> 戴明佳<sup>3</sup> 颜学兵<sup>3</sup>**【摘要】目的** 了解徐州地区耐药结核的流行情况及其耐药谱,探讨耐药结核发生的影响因素。

**方法** 选择本院收治的涂阳肺结核患者作为研究对象,采用统一设计的调查表获取患者的基本信息和相关流行病学资料;对研究对象的痰标本进行一线和二线抗结核药物敏感性试验,获取耐药性资料;数据录入 Excel 表格,采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。**结果** 本地区总的耐药率为 17.29%,耐多药[至少同时耐异烟肼(INH)和利福平(RFP)]率为 5.60%,广泛耐药率为 0.26%;复治患者的耐药率(37.26%)高于初治患者(13.56%),两者差异有统计学意义( $\chi^2 = 140.35, P < 0.05$ );单一耐药的菌株中耐 INH 的耐药率最高,在多耐药(对至少两种一线抗结核药耐药,但不包括同时耐 INH 和 RFP)组合中,以 INH + SM(链霉素)的组合构成比最高;耐多药组合中,以 INH + RFP 的组合构成比最高;耐药结核病在不同性别患者中分布的差异无统计学意义,在不同年龄患者中分布具有统计学意义,以 41 ~ 60 岁年龄组耐药率最高。**结论** 徐州地区结核病总耐药率虽然不高,但耐多药率较高,性别分布差异无统计学意义,年龄分布以 41 ~ 60 岁年龄段最多。

**【关键词】** 结核分枝杆菌; 耐药; 流行病学分析

**Drug resistance analysis on *Mycobacterium tuberculosis* of 2 695 sputum smear-positive patients with tuberculosis in Xuzhou area** Xi Xiangyu<sup>1</sup>, Dai Mingjia<sup>2</sup>, Yan Xuebing<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Xuzhou Infectious Hospital, 221004 Xuzhou, China; <sup>3</sup>The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Yan Xuebing, Email: yxbxuzhou@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the epidemic characteristics, spectrum and related factors of drug-resistant tuberculosis (TB) in Xuzhou area. **Methods** Sputum smear-positive patients with TB were selected from Xuzhou Infectious Hospital, the basic information and related epidemiological data of the patients were collected from questionnaire. The first-line and second-line anti-TB drugs sensitivity test was performed. **Results** The overall rate of resistance to anti-TB drugs was 17.29%. MDR rate was 5.60% and XDR rate was 0.26%. The resistance rates in retreated patients were higher than in initial patients. The single-resistant rate to INH took the highest proportion among all the drugs, the form INH + SM accounted for the largest proportion in multi-resistance, the form INH + RFP accounted for the largest proportion in XDR. The distribution of drug-resistant TB showed no statistically significant difference in different gender, but there was statistically significant difference in different age groups: drug resistance rate was significant higher in 41-60 years group than in other age groups. **Conclusions** The overall drug-resistance rate in Xuzhou was low, but MDR situation was serious. The distribution of drug-resistant TB showed no statistical significance difference in different gender, drug resistance rate was higher in 41-60 years group than in other age groups.

**【Key words】** *Mycobacterium tuberculosis*; Drug-resistant; Epidemiology analysis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.03.012

基金项目:江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金(No. RC2011117);江苏省“六大人才高峰”项目(No. 2011-WS-068);徐州市科技局社会发展基金(No. KC14SH054)

作者单位:221002 徐州市,徐州医学院<sup>1</sup>;221004 徐州市,徐州市传染病医院<sup>2</sup>;221006 徐州市,徐州医学院附属医院感染性疾病科<sup>3</sup>

通讯作者:颜学兵, Email: yxbxuzhou@126.com

近年来, 由于治疗不规范和医院的管理不当以及结核病和艾滋病的合并感染等原因, 使得耐药结核(特别是耐多药结核)疫情日益严重, 给结核病的防治带来严峻的挑战。而素有“五省通衢”之称的徐州, 交通便利, 人口复杂, 结核病的发病率始终居高不下, 近10年来一直处于全市各类法定报告传染病之首, 是本地区重点控制的重大传染病之一。鉴于此, 本文收集了本地区2011年1月至2014年4月于本院就诊的涂阳肺结核患者共2 695例, 对其耐药情况进行了详细的流行病学调查和分析, 报道如下。

## 资料与方法

### 一、材料

1. 本室保存的结核分枝杆菌(MTB)标准菌株 H37v。

2. 临床分离菌株: 收集2011年1月至2014年4月由徐州市传染病医院确诊的2 695例涂(阳)培(阳)肺结核患者的痰液, 经鉴定属于结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)的菌株。

3. 药物异烟肼(isoniazide, INH)、利福平(rifampicin, RFP)、链霉素(streptomycin, SM)、乙胺丁醇(ethambutol, EMB)、卡那霉素(kanamycin, KM)和氧氟沙星(ofloxacin, OFX)均由徐州市疾控中心提供。

表1 涂阳结核病病例的年龄分布

年龄(岁)	人数	构成比(%)
≤ 20	115	4.3
20 ~ 40	688	25.5
41 ~ 60	734	27.2
≥ 60	1 158	43.0
合计	2 695	100.0

4. 培养基: 改良罗氏培养基和含药改良罗氏培养基由徐州市疾控中心提供。比例法改良罗氏培养基内含药浓度按照中国防痨协会推荐的耐药标准: INH (0.2 μg/ml)、RFP (40 μg/ml)、SM (4 μg/ml)、EMB (2 μg/ml)、KM (30 μg/ml)、OFX (2 μg/ml)。

### 二、方法

改良罗氏培养检测与比例法药物敏感性试验均按照中国防痨协会制订的《结核病诊断实验室检验规程》<sup>[1]</sup>进行。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 患者的年龄为计量资料且呈正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示; 其余资料为计数资料, 以率和构成比表示, 统计分析采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.050$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般情况

2011年1月至2014年4月本院共登记2 695名涂阳肺结核病例, 年龄14~95岁, 平均年龄(52.90 ± 20.31)岁, 以60岁以上年龄组最多, 见表1; 其中初治患者2 271例, 复治患者424例; 男女性别比例为3.51(2 097/598); 职业分布方面, 农民最

表2 2695例涂阳结核病例中耐药情况分布

耐药种类	耐药人数	耐药率(%)
耐 INH	306	11.35
耐 RFP	194	7.20
耐 SM	113	4.19
耐 OFX	114	4.23
耐 KM	40	1.48
耐 EMB	40	1.48
MDR	151	5.60
XDR	7	0.26

表3 初治和复治结核患者的耐药情况

耐药情况	初治(2 271例)		复治(424例)		$\chi^2$	P
	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)		
耐 INH	178	7.84	128	30.19	177.33	0.00
耐 RFP	88	3.87	106	25.00	238.68	0.00
耐 SM	68	2.99	45	10.61	51.63	0.00
耐 OFX	88	3.87	26	6.13	4.49	0.03
耐 KM	21	0.92	19	4.48	30.91	0.00
耐 EMB	18	0.79	22	5.19	47.22	0.00
MDR	60	2.64	91	21.46	239.28	0.00
XDR	1	0.04	6	1.42	25.93	0.00
合计	308	13.56	158	37.26	140.35	0.00

表4 耐药数量不同的病例的分布情况

耐药数量	总例数(2 695例)		初治(2 271例)		复治(424例)		$\chi^2$	P
	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)		
1种	249	9.24	200	8.81	49	11.56	3.22	0.07
2种	124	4.60	70	3.08	54	12.74	75.86	0.00
3种	59	2.19	28	1.23	31	7.31	61.65	0.00
4种	33	1.22	9	0.40	24	5.66	81.86	0.00

多(占 82.89%), 其次是离退休人员(4.16%)和家政、家务及待业人员(4.01%)。

## 二、总体耐药情况

2 695 例涂阳结核病例中, 对 6 种药物(INH、RFP、SM、EMB、KM 和 OFX)全部敏感者 2 229 例, 耐药者 466 例, 总耐药率为 17.29%, 耐药率最高的为异烟肼(11.35%), 最低的为卡那霉素和乙胺丁醇(1.48%)。耐多药率为 5.60%, 广泛耐药(不但耐 INH 和 RFP, 同时还对任何氟喹诺酮和 3 种注射药物硫酸卷曲霉素、卡那霉素、阿米卡星中至少一种耐药)耐药率率为 0.26%, 详见表 2。

初治和复治患者的耐药情况也各不相同, 总的来看, 复治患者的耐药率均高于初治患者, 且两者差异具有统计学意义, 详见表 3。

## 三、不同耐药类型的情况

从耐药数量的分布来看, 复治病例中耐 2 种、3 种和 4 种药物的耐药率均高于初治病例, 两者差异具有统计学意义, 见表 4。

在仅对一种药物耐药的病例中, 无论是初治

还是复治病例, 异烟肼的单耐药率都是最高的, 初治患者中单耐药率排名居第 2 位的是氧氟沙星, 而复治患者则是利福平, 具体单耐情况见表 5。

2 695 株结核分枝杆菌分离株中, 多耐药菌株有 65 株, 多耐药率为 2.41%, 其中初治病例有 47 株, 复治病例有 18 株; 在多耐组合中, 以 INH + SM 的所占比例最高, 详见表 6。

2 695 株结核分枝杆菌分离株中, 耐多药菌株有 151 株, 主要有 7 种不同的组合, 以 INH + RFP 的组合构成比最高, 最后一种组合为广泛耐药, 详见表 7。

## 四、耐药结核的分布情况

对不同年龄阶段的耐药率分析发现, 不同年龄间耐药率的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); > 60 岁年龄组的耐药率在初治、复治患者中均最低, 分别为 11.86% 和 26.34%, 见表 8。

从性别分布来看, 耐药率分布差异无统计学意义, 详见表 9。

表 5 涂阳结核病例的单耐药谱

药物种类	初治 (2 271 例)		复治 (424 例)		合计 (2 695 例)	
	例数	耐药率 (%)	例数	耐药率 (%)	例数	耐药率 (%)
INH	85	3.74	24	5.66	109	4.04
RFP	19	0.84	11	2.59	30	1.11
SM	30	1.32	4	0.94	34	1.26
OFX	51	2.25	8	1.89	59	2.19
KM	10	0.44	2	0.47	12	0.45
EMB	5	0.22	0	0.00	5	0.19

表 6 涂阳结核病例的多耐药谱

药物种类	初治 (2 271 例)		复治 (424 例)		总例数 (2 695 例)	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
INH + EMB	2	4.25	1	5.56	3	4.62
INH + SM	19	40.43	5	27.78	24	36.92
INH + OFX	7	14.89	3	16.67	10	15.38
INH + KM	1	2.13	3	16.67	4	6.15
RFP + SM	0	0.00	1	5.56	1	1.54
RFP + OFX	8	17.02	2	11.11	10	15.38
RFP + KM	1	2.13	1	5.55	2	3.08
OFX + KM	6	12.77	1	5.55	7	10.77
INH + EMB + SM	2	4.25	1	5.55	3	4.62
INH + OFX + KM	1	2.13	0	0.00	1	1.54
合计	47	100.00	18	100.00	65	100.00

表 7 涂阳结核病例的耐多药谱

药物种类	初治 (2 271 例)		复治 (424 例)		总例数 (2 695 例)	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
INH + RFP	26	43.33	37	40.66	63	41.72
INH + RFP + EMB	1	1.67	2	2.20	3	1.99
INH + RFP + SM	10	16.67	16	17.58	26	17.22
INH + RFP + OFX	14	23.33	6	6.59	20	13.24
INH + RFP + KM	1	1.67	6	6.59	7	4.64
INH + RFP + EMB + SM	7	11.66	18	19.79	25	16.55
INH + RFP + OFX + KM	1	1.67	6	6.59	7	4.64
合计	60	100.00	91	100.00	151	100.00



## 讨 论

耐药结核病尤其耐多药结核病的发生和流行成为当前结核病疫情回升的主要原因之一和结核病控制的重要障碍,据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计<sup>[2]</sup>,截止2012年底,全球约有860万结核患者,其中耐多药结核患者约45万,死于耐多药结核的人数约17万。中国依然是结核病高负担国家之一,结核患者总数大概占全球总病例的12%,仅次于印度(26%)。

本研究显示徐州地区结核分枝杆菌总耐药率为17.29%,耐多药率为5.60%,与全国相比,徐州地区的总耐药率及耐多药率均低于全国水平(36.8%, 6.8%)<sup>[3]</sup>,耐多药率略高于全球水平(5.23%)<sup>[4]</sup>。与其他一些省市比较也略有差异<sup>[5-6]</sup>。尽管徐州地区的耐药水平低于全国水平,然而徐州属于多省交界的城市,流动人口多,周边都是经济条件相对落后的地区,结核病的发病率在全省一直处于很高水平,必须注意加大对耐药结核病的预防与控制力度,采取针对性的防控措施,有效控制和降低耐药结核病的发生与流行。

从耐药种类来看,对6种抗结核药物(即异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素、氧氟沙星和卡那霉素)的耐药率从高到低依次为(INH: 11.5%, RFP: 7.20%, OFX: 4.23%, SM: 4.19%, KM: 1.48%和EMB: 1.48%);复治患者对6种药物的耐药率显著高于初治患者,两者差异有统计学意义。我国目前推行的复治化疗方案中抗结核药物主要包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇和链霉素等一线药物和氟喹诺酮类、卡那霉素等二线药物。氟喹诺酮类药物具有良好的抗结核活性,是二线抗结核药物中的核心药物,也是目前治疗MDR-TB的核心药物<sup>[7]</sup>。本研究显示OFX的耐药率为4.23%,排在第3位,耐

药比例与其他研究不完全一致<sup>[8-9]</sup>,可能与目前徐州地区实施的化疗方案有关。此外,徐州地区复治患者分离的菌株耐多药率高达21.46%,如果按现行的复治方案治疗,这些耐多药的患者很可能治疗失败。因此,非常有必要对我国目前采用的复治治疗方案重新评估和调整。

从耐药数量来看,复治患者中耐2种、3种和4种药物的耐药率均高于初治病例,两者差异有统计学意义( $P < 0.05$ );耐药谱显示,单耐中以耐INH率为最高(4.04%);在多耐组合中,以INH + SM的构成最高(36.92%);耐多药菌株中,则以INH + RFP的组合构成最高(41.72%)。耐药问题的存在势必对治疗效果产生影响,甚至导致新的耐药(尤其是耐多药)的产生,因此详细了解耐药情况,对于以后治疗方案的改进有一定的指导作用。

耐药结核病的分布显示,耐药患者的性别分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),各年龄组之间耐药率差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中以41~60岁年龄组耐药率最高,说明徐州地区耐药结核病多发生于中年人群,而中年人群正是社会劳动力的主要构成群体,耐药结核的发生给患者家庭和社会带来巨大的精神压力和经济负担;此外,由于这类人群交际范围较广、活动能力较强,更具有感染和传播耐药结核的风险,因此,关注重点人群的耐药结核发生情况,加强监测,采取相应控制措施,有助于降低耐药结核的发生和传播。

在WHO的帮助下,徐州地区实施了全球基金结核病项目,为耐多药和广泛耐药结核病患者提供免费住院和免费治疗。但是研究显示本地的耐药形势依然严峻,耐药结核中耐多药的比例达到32.4%(151/466)。因此,还必须加大力度采取行之有效的措施,如尽早发现和治理耐药患者,减少潜在传播,降低社会经济负担<sup>[10]</sup>,推广可靠的快速耐药诊

表8 不同年龄结核患者的耐药分析

年龄(岁)	总例数(2 695例)			初治(2 271例)			复治(424例)		
	例数	耐药例数	耐药率(%)	例数	耐药例数	耐药率(%)	例数	耐药例数	耐药率(%)
≤ 20	115	19	16.52	114	18	15.79	1	1	100.00
20 ~ 40	688	113	16.42	607	78	12.85	81	35	43.21
41 ~ 60	734	167	22.75	597	99	16.58	137	68	49.64
≥ 60	1158	167	14.42	953	113	11.86	205	54	26.34
合计	2695	466	17.29	2271	308	13.56	424	158	37.26
$\chi^2$		22.38			87.06			22.34	
$P$		0.00			0.00			0.00	

表9 不同性别结核患者的耐药分析

性别	总例数(2 695例)		初治(2 271例)		复治(424例)	
	耐药例数	耐药率(%)	耐药例数	耐药率(%)	耐药例数	耐药率(%)
男	350	16.69	228	13.02	122	35.26
女	116	19.40	80	15.38	36	46.15
合计	466	17.29	308	13.56	158	37.26
$\chi^2$		2.39		1.91		3.23
$P$		0.12		0.17		0.07

断技术等, 加强对耐药结核病的控制和管理。有研究显示前期的不规范治疗或不能有效治疗是耐药结核, 尤其是耐多药和广泛耐药结核产生的重要危险因素<sup>[1]</sup>。本研究只对本地区耐药结核的流行情况进行了调查, 但对其流行的影响因素未进一步分析, 下一步将继续对其影响因素进行分析, 从而找出耐药结核产生的原因, 为防止耐药结核病的发生、减少耐药结核病患者人数、控制耐药菌株的传播、科学制定结核病防治策略奠定基础。

### 参 考 文 献

- 1 中国防痨协会. 结核病诊断细菌学检验规程[J]. 中国防痨杂志, 1996, 18(1): 28-31.
- 2 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013[R]. Geneva: WHO, 2013.
- 3 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[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- 4 中华人民共和国卫生部. 全国结核病耐药性基线调查报告 (2007-2008)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- 5 李永文, 李新旭, 耿红等. 山东省结核分枝杆菌的耐药流行状况[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(9): 667-70.
- 6 罗丹, 黄敏莹, 刘飞鹰. 广西壮族自治区肺结核流行特征分析及防控策略探讨[J]. 中国健康教育, 2013, 29(1): 22-24.
- 7 Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens[J]. Chest, 2000, 117(3): 744-751.
- 8 Devasia RA, Blackman A, Gebretsadik T, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(4): 365-370.
- 9 王继江, 胡屹, 蒋伟利, 等. 华东农村地区利福平耐药结核病的分子流行病学特征研究[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(11): 1189-1193.
- 10 Menon S, Dharmshale S, Chande C, et al. Drug resistance profiles of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to first line anti-tuberculous drugs: a five years study[J]. Lung India, 2012, 29(3): 227-231.
- 11 Lalor MK, Greig J, Allamuratova S, et al. Risk factors associated with default from multi- and extensively drug-resistant tuberculosis treatment, Uzbekistan: a retrospective cohort analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e78364.

(收稿日期: 2014-09-07)

(本文编辑: 孙荣华)

席向宇, 戴明佳, 颜学兵. 徐州地区2 695例涂阳肺结核患者结核分枝杆菌耐药状况分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(3): 347-351.