

# 人类免疫缺陷病毒/结核分枝杆菌双重感染者结核分枝杆菌分离株一线药物耐药特征

郭倩 朱召芹 钱雪琴 金鑫 苏俊 张腾飞 魏剑浩

**【摘要】目的** 分析人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者的结核分枝杆菌(MTB)分离株对一线抗结核分枝杆菌药物的耐药特征,为临床治疗HIV/MTB双重感染提供参考依据。**方法** 选取上海市公共卫生临床中心2012年1月至2016年12月收治的HIV合并MTB感染者154例(实验组)和单纯结核分枝杆菌感染者357例(对照组),进行异烟肼(INH)、利福平(RFP)、乙胺丁醇(EMB)、链霉素(STR)4种一线药物耐药性检测,比较两组患者MTB的总耐药率和总耐多药率,初始及获得性耐药、耐多药率。**结果** HIV/MTB双重感染组患者总耐药率(44.2%, 68/154)、初始耐药率(42.2%, 19/45)、初始耐多药率(13.3%, 6/45)、STR总耐药率(31.8%, 49/154)和初始耐药率(28.9%, 13/45)显著高于单纯结核分枝杆菌感染组(33.9%、25.0%、3.8%、22.7%、11.4%) ( $P$ 均 $< 0.05$ )。INH、RFP、EMB耐药率与单纯结核分枝杆菌感染组差异无统计学意义 ( $P$ 均 $> 0.05$ )。单纯结核分枝杆菌感染组患者获得性耐药率(39.1%, 88/225)和获得性耐多药率(19.1%, 43/225)分别高于初始耐药率(25.0%, 33/132)和初始耐多药率(3.8%, 5/132) ( $\chi^2 = 16.785$ ,  $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 7.393$ ,  $P = 0.004$ )。**结论** HIV/MTB感染者分离的MTB对一线抗结核分枝杆菌药物耐药率和耐多药率高,其中STR耐药最为严重,提示临床治疗应重视HIV/MTB双重感染者的结核耐药问题,及时采取预防措施和制定个体化治疗方案。

**【关键词】** 人类免疫缺陷病毒; 结核分枝杆菌; 双重感染; 耐药特征

**First-line drug resistance characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients with human immunodeficiency virus/*Mycobacterium tuberculosis* coinfection** Guo Qian, Zhu Zhaoqin, Qian Xueqin, Jin Xin, Su Jun, Zhang Tengfei, Wei Jianhao. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China

Corresponding author: Wei Jianhao, Email: wjh0625@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the drug resistance characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) isolates to four first-line antituberculous drugs from patients with human immunodeficiency virus (HIV)/MTB coinfection, and to guide the clinical treatment. **Methods** MTB strains were isolated from 154 cases with HIV/MTB coinfection (experimental group) and 357 cases with HIV-negative tuberculosis (control group) who were admitted to Shanghai Public Health Clinical Center between January 2012 and December 2016. The drug resistance patterns to isoniazide (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EMB) and streptomycin (STR) were analyzed. The total drug resistance, multi-drug resistance, initial resistance and acquired drug resistance were compared, respectively. **Results** Among the 154 MTB isolates from tuberculosis patients with HIV infection, the rate of total resistance (44.2%, 68/154), initial resistance (42.2%, 19/45) initial multidrug-resistance (13.3%, 6/45), STR total resistance (31.8%, 49/154) and STR initial drug resistance (28.9%, 13/45) were significantly higher than those of TB patients without HIV infection (33.9%, 25.0%, 3.8%, 22.7%, 11.4%, respectively; all  $P < 0.05$ ). While the resistance to INH, RFP, EMB showed no statistically significant difference between the two groups (all  $P > 0.05$ ). Among patients with TB without HIV infection, the rate of acquired drug resistance (39.1%, 88/225) and acquired multidrug-resistance (19.1%, 43/225) were significantly higher than initial resistance (25.0%, 33/132) and initial multidrug-resistance (3.8%, 5/132) ( $\chi^2 = 16.785$ ,  $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 7.393$ ,  $P = 0.004$ ). **Conclusions** The situation of drug resistance and multidrug resistance

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.05.004

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研项目 (No. 20164Y0226); 上海市公共卫生临床中心科研课题 (No. KY-GW-2017-10); 传染病预防控制国家重点实验室开放课题 (No. 2016SKLID303)

作者单位: 201508 上海, 上海市公共卫生临床中心医学检验科

通信作者: 魏剑浩, Email: wjh0625@126.com

in HIV/MTB coinfecting patients was serious, especially STR, which indicated that clinicians should pay attention to MTB drug resistance in HIV infected patients and take timely preventive measures as well as individual treatment.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; *Mycobacterium tuberculosis*; Coinfection; Drug resistance characterization

结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 是人类免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺陷综合征 (human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome, HIV/AIDS) 患者最常见的机会性感染之一, 是导致HIV/AIDS患者死亡的主要诱因<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 估计, 2016年全球约37.4万例HIV相关死亡是因MTB感染造成的, 而HIV感染也是目前已知的促使结核分枝杆菌潜伏感染发展成为活动性结核病的最危险因素<sup>[2]</sup>。两种疾病互相影响, 互为因果。近年来, 耐多药结核病 (multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB) 的出现和蔓延严重阻碍了结核病防治工作的进程。我国关于HIV/MTB双重感染的MTB耐药报道较少, 故迫切需要了解该类患者的耐药特征。

本研究通过回顾性分析上海市公共卫生临床中心2012年至2016年确诊为HIV/MTB双重感染者与同时期单纯结核分枝杆菌感染者的耐药特征, 旨在为临床明确诊断、制定合理的预防措施及个体化治疗方案提供科学依据, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取2012年1月至2016年12月于上海市公共卫生临床中心 (上海市AIDS诊治定点医院) 确诊的154例HIV/MTB双重感染住院患者为观察组, 随机选取357例本院同时期抗-HIV初筛试验 (免疫酶联吸附法) 阴性的结核病住院病例作对照组。两组患者均排除经结核分枝杆菌分泌蛋白64 (Mycobacterial protein from BCG of Rm 0.64 in electrophoresis, MPB64) 抗原检测为非结核分枝杆菌感染的病例。同一患者一次入院采集的多份标本视为1例。结核初治患者指既往未接受过抗结核分枝杆菌药物或接受抗结核分枝杆菌药物治疗不超过1个月的患者, 其发生的耐药称为初始耐药。复治患者指既往抗结核分枝杆菌治疗超过1个月, 其发生的MTB耐药称为获得性耐药。耐多药结核

病 (MDR-TB) 指至少同时对抗结核分枝杆菌药物异烟肼 (Isoniazid, INH) 和利福平 (Rifampin, RFP) 耐药的结核病。

### 二、研究方法

1. 标本采集: 采集患者的痰、支气管肺泡灌洗液、脑脊液、胸腹水、淋巴结分泌物、粪便等标本用罗氏培养基 (贝索公司) 和 (或) BACTEC MGIT960液体培养基 (美国BD公司) 进行培养。血液标本用BACTEC 9120血培养系统 (美国BD公司) 进行培养, 仪器检测阳性后再转种至罗氏培养基进行培养。

2. 实验室检测: 所有患者结核分枝杆菌培养阳性者, 采用比例法药敏试验, 实验过程按照《结核病诊断实验室检验规程》进行。培养基中各药物终浓度为: 异烟肼0.2  $\mu\text{g/ml}$ 、利福平40.0  $\mu\text{g/ml}$ 、乙胺丁醇2  $\mu\text{g/ml}$ 和链霉素4  $\mu\text{g/ml}$ 。采用MPB64抗原免疫胶体金检测试剂盒 (杭州创新生物公司) 作菌种鉴定。每批菌种鉴定及药敏试验均用结核分枝杆菌标准株H37Rv (ATCC 27294) 作敏感对照。

### 三、统计学处理

检验结果采用SPSS 23.0统计软件完成统计分析, 计量资料和计数资料分别采用  $\bar{x} \pm s$  和频数进行统计描述。对于服从正态分布、方差齐性资料两组间比较采用  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

154例HIV/MTB双重感染者标本类型主要为痰液、血液、脑脊液、胸腹水、穿刺液和分泌物等。其中痰液标本所占比例最大, 占60.4%; 其次为血液 (7.8%) 和脑脊液 (7.1%)。单纯TB患者标本中痰液占61.3%; 其次为分泌物 (9.0%) 和穿刺液 (8.1%)。

在154例确诊为HIV/MTB双重感染者中, 男性130例, 女性24例, 年龄2~82岁, 平均年龄为 (39.50  $\pm$  12.90) 岁。45例 (29.2%) 为初治患

者。357例单纯结核分枝杆菌感染者中有79.6%为男性;年龄1~89岁,平均年龄为(42.22±22.45)岁;初治患者132例,复治患者225例。两组结核患者年龄分布、性别构成与治疗史差异均无统计学意义,见表1。

## 二、两组患者的总耐药率

从HIV患者分离的154株MTB菌株中有86株(55.8%)为全敏感菌株,其余68株(44.2%)至少对4种一线抗结核分枝杆菌药物中的一种耐药;单纯结核分枝杆菌感染者分离的菌株中,有236株(66.1%)为全敏感,121株(33.9%)为耐药菌株。两组病例总耐药率差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.862$ 、 $P = 0.018$ ) (表2)。HIV/MTB双重感染组和单纯结核分枝杆菌感染组患者耐多药率分别为18.8% (29/154) 和13.4% (48/357), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.439$ 、 $P = 0.078$ )。

## 二、两组患者的初始耐药率和获得性耐药率

HIV/MTB双重感染组患者初始耐药率为42.2% (19/45), 与单纯结核分枝杆菌感染组相比(25.0%, 33/132), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.798$ 、 $P = 0.024$ )。抗-HIV阳性组患者和阴性对照组的初始耐多药率分别为13.3% (6/45) 和3.8% (5/132), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.246$ 、 $P =$

0.032)。两组患者获得性耐药率与获得性耐多药率分别为45.0% (49/109)、39.1% (88/225) 和21.1% (23/109)、19.1% (43/225), 差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ), 见表2。

HIV/MTB双重感染组患者获得性耐药率和获得性耐多药率分别高于初始耐药率和初始耐多药率, 但差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.096$ 、 $P = 0.449$ ,  $\chi^2 = 0.207$ 、 $P = 0.381$ )。单纯结核分枝杆菌感染组患者获得性耐药率和获得性耐多药率分别高于初始耐药率和初始耐多药率, 且差异具有统计学意义( $\chi^2 = 16.785$ 、 $P < 0.001$ ,  $\chi^2 = 7.393$ 、 $P = 0.004$ )。

## 三、两组患者的单耐药和多耐药

在4种一线抗结核分枝杆菌药物中, 154株HIV/MTB双重感染的患者分离菌株总耐药率、初始耐药率及复治耐药率顺位为STR (31.8%, 49/154; 28.9%, 13/45; 33.0%, 36/109)  $>$  INH (29.2%, 45/154; 20.0%, 9/45; 33.0%, 36/109)  $>$  RFP (24.7%, 38/154; 20.0%, 9/45; 26.6%, 29/109)  $>$  EMB (16.2%, 25/154; 8.9%, 4/45; 19.3%, 21/109) (见表3), 而357例单纯结核分枝杆菌感染者分离菌株总耐药率、初始耐药率及复治耐药率顺位为INH (26.1%, 93/357; 15.9%, 21/132; 32.0%, 72/225)  $>$

表1 HIV/MTB 双重感染组与单纯结核病患者的一般资料 [例 (%)]

基本资料	HIV/MTB双重感染组 (154例)	单纯结核组 (357例)	统计值	P值
性别 [例 (%)]			$\chi^2 = 1.655$	0.121
男	130 (84.4)	284 (79.6)		
女	24 (15.6)	73 (20.4)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	39.50 ± 12.90	42.22 ± 22.45	$t = 1.710$	0.088
治疗史 [例 (%)]			$\chi^2 = 2.857$	0.055
初治	45 (29.2)	132 (37.0)		
复治	109 (70.8)	225 (63.0)		
标本类型 [例 (%)]				
痰液	93 (60.4)	219 (61.3)	$\chi^2 = 0.041$	0.457
血液	12 (7.8)	6 (1.7)	$\chi^2 = 11.825$	0.001
脑脊液	11 (7.1)	5 (1.4)	$\chi^2 = 11.697$	0.001
胸腹水	7 (4.5)	21 (5.9)	$\chi^2 = 0.371$	0.354
穿刺液	7 (4.5)	29 (8.1)	$\chi^2 = 2.103$	0.101
分泌物	6 (3.9)	32 (9.0)	$\chi^2 = 4.014$	0.030
其他	18 (11.7)	45 (12.6)	$\chi^2 = 0.084$	0.449
DST结果 [例 (%)]			$\chi^2 = 4.862$	0.018
全敏感	86 (55.8)	236 (66.1)		
耐药	68 (44.2)	121 (33.9)		
MDR-TB [例 (%)]	29 (18.8)	48 (13.4)	$\chi^2 = 2.439$	0.078

STR (22.7%, 81/357; 11.4%, 15/132; 29.3%, 66/225) > RFP (17.4%, 62/357; 8.3%, 11/132; 22.7%, 51/225) > EMB (10.9%, 39/357; 4.5%, 6/132; 14.7%, 33/225)。经统计学分析, HIV/MTB双重感染组的STR初始耐药率和总耐药率显著高于单纯结核分枝杆菌感染组, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.734$ 、 $P = 0.046$ ;  $\chi^2 = 4.727$ 、 $P = 0.020$ )。

双重感染病例组患者单耐INH、RFP、链霉素 (Streptomycin, STR) 的耐药率分为3.9%、4.5%和7.8%; 单纯结核分枝杆菌感染者单耐此3种药物的耐药率分别为4.8%、2.8%和3.9%。两组患者中均未见EMB单耐药株。

在HIV合并MDR-TB患者的分离菌株中, 耐药顺位为INH+RFP+EMB+STR (12.3%, 19/154) > INH+RFP+STR (3.2%, 5/154) > INH+RFP (2.6%,

表2 HIV/MTB 双重感染组与单纯结核分枝杆菌感染组患者耐药情况 [例 (%)]

耐药	HIV/MTB双重感染组 (154例)	单纯结核分枝杆菌感染组 (357例)	$\chi^2$ 值	P值
全敏感	86 (55.8)	236 (66.1)		
耐药	68 (44.2)	121 (33.9)	4.862	0.018
MDR-TB	29/154 (18.8)	48/357 (13.4)	2.439	0.078
初始耐药	19/45 (42.2)	33/132 (25.0)	4.798	0.024
初始MDR-TB	6/45 (13.3)	5/132 (3.8)	5.246	0.032
获得性耐药	49/109 (45.0)	88/225 (39.1)	1.036	0.184
获得性MDR-TB	23/109 (21.1)	43/225 (19.1)	0.183	0.386

注: 耐多药率为耐多药菌株数/双重感染组或单纯TB组的总菌株数; 初始耐药率为初始耐药的菌株数/两组初治患者数; 初始耐多药率为初始耐多药菌株数/两组初治患者数

表3 HIV/MTB 双重感染组与单纯结核分枝杆菌感染组患者多种药物耐药率 [例 (%)]

耐药	HIV/MTB双重感染组			单纯结核分枝杆菌感染组		
	初治 (45例)	复治 (109例)	合计 (154例)	初治 (132例)	复治 (225例)	合计 (357例)
任何耐药						
INH	9 (20.0)	36 (33.0)	45 (29.2)	21 (15.9)	72 (32.0)	93 (26.1)
RFP	9 (20.0)	29 (26.6)	38 (24.7)	11 (8.3)	51 (22.7)	62 (17.4)
EMB	4 (8.9)	21 (19.3)	25 (16.2)	6 (4.5)	33 (14.7)	39 (10.9)
STR	13 (28.9)	36 (33.0)	49 (31.8)	15 (11.4)	66 (29.3)	81 (22.7)
单药耐药						
INH	2 (4.4)	4 (3.7)	6 (3.9)	11 (8.3)	6 (2.7)	17 (4.8)
RFP	3 (6.7)	4 (3.7)	7 (4.5)	4 (3.0)	6 (2.7)	10 (2.8)
STR	7 (15.6)	5 (4.6)	12 (7.8)	6 (4.5)	8 (3.6)	14 (3.9)
2种药物耐药						
INH+RFP	1 (2.2)	3 (2.8)	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (1.1)
RFP+STR	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.3)	2 (1.5)	2 (0.9)	4 (1.1)
INH+EMB	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.8)	2 (0.9)	3 (0.8)
INH+STR	1 (2.2)	6 (5.5)	7 (4.5)	4 (3.0)	18 (8.0)	22 (6.2)
EMB+STR	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3种药物耐药						
INH+RFP+EMB	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.5)	4 (1.8)	6 (1.7)
INH+RFP+STR	1 (2.2)	4 (3.7)	5 (3.2)	0 (0.0)	11 (4.9)	11 (3.1)
INH+EMB+STR	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (0.8)
4种药物耐药						
INH+RFP+EMB+STR	4 (8.9)	15 (13.8)	19 (12.3)	3 (2.3)	24 (10.7)	27 (7.6)
合计	19 (42.2)	49 (45.0)	68 (44.2)	33 (25.0)	88 (39.1)	121 (33.9)

注: 任何耐药: 对任1~4种药物的耐药, 如INH耐药为至少对INH耐药, 包括单药耐药INH与多药耐药中包含耐INH的所有例数



4/154) > INH + RFP + EMB (0.6%, 1/154)。单纯MDR-TB组患者耐药顺位为INH + RFP + EMB + STR (7.6%, 27/357) > INH + RFP + STR (3.1%, 11/357) > INH + RFP + EMB (1.7%, 6/357) > INH + RFP (1.1%, 4/357)。

## 讨 论

结核病与HIV感染有着紧密联系。HIV感染可使结核病发病率增加24~28倍<sup>[3]</sup>,是导致全球结核病死灰复燃的主要原因。反之,结核分枝杆菌感染可促进HIV复制,加速AIDS进展<sup>[4]</sup>。近年来,耐药结核尤其是MDR-TB在HIV感染者中的高发率和高病死率受到了全球学者的广泛关注<sup>[5-6]</sup>,但HIV感染者MTB耐药特征的系统性研究,我国鲜有文献报道。

本研究中HIV/MTB双重感染组患者一线抗结核分枝杆菌药物的总耐药率、初始耐药率和获得性耐药率与广东<sup>[7]</sup>、广西<sup>[8]</sup>地区结果接近但高于印度<sup>[9]</sup>(33.7%、25.4%、44.3%);总耐药率、初始耐药率显著高于HIV阴性对照组,与国内外文献报道相似<sup>[10-11]</sup>,提示结核分枝杆菌合并HIV感染时耐药情况更加严重,HIV感染可能是结核分枝杆菌耐药的一个风险因素。除此之外,HIV感染与MDR-TB发病率的关系尚存在争议。Yoshiyama等<sup>[12]</sup>于1996年至1998年在泰国北部Ching Rai省,调查了痰涂阳性肺结核病例1 590例,HIV阳性患者原发耐药率为8.5%,而HIV阴性患者为4.4%。韩国<sup>[13]</sup>一项研究指出,AIDS患者较HIV阴性者发生MDR-TB的危险性显著增加,前者高达32.7%,后者仅为9.0%。来自荷兰<sup>[14]</sup>、秘鲁<sup>[15]</sup>的报道也证实HIV/AIDS与MDR-TB发生相关。而Rodwell等<sup>[16]</sup>调查美国小镇1993年至2007年AIDS合并结核病患者耐药情况,结果发现HIV阳性结核患者的MDR-TB发病率与HIV阴性患者差异无统计学意义,与Suarea-Garcia等<sup>[17]</sup>、Andrews等<sup>[18]</sup>研究结论一致。本研究数据显示,HIV合并MTB感染者的初始MDR-TB发病率高于非HIV感染者,考虑HIV感染者对MDR-TB存在一定易感性,故HIV/MTB双重感染者应采取隔离治疗,尽量避免暴露在耐药结核分枝杆菌环境中。再者,HIV感染者并发结核病后的症状、影像学表现不典型,肺外结核多见,与其他肺部机会性感染表现类似,易漏诊甚至误诊。另一方面,在HIV感

染组中获得性耐药率和获得性MDR-TB率与初始无显著差异,结果与汤卓等<sup>[19]</sup>一致,但与Gao等<sup>[11]</sup>报道有所不同,考虑可能与地域差异和样本量较小有关。而单纯结核分枝杆菌感染组中获得性耐药率和获得性MDR-TB发病率显著高于初治患者,故MDR-TB可能与抗结核分枝杆菌药物的不合理使用有关,提示临床要坚持“早期、联合、足量、规则、全程”的治疗原则。

在耐药顺位方面,154株HIV合并MTB双重感染者中耐药顺位为STR > INH > RFP > EMB,与Mai等<sup>[20]</sup>、Tabarsi等<sup>[21]</sup>研究结果一致,但不同于我国深圳一项研究结果(INH > STR > RFP > EMB)<sup>[22]</sup>,提示在耐药顺位上可能存在地域差异;另一方面,HIV患者的MTB耐药顺位与单纯结核分枝杆菌感染者INH > STR > RFP > EMB亦不相同,且STR初始耐药率和总耐药率显著高于单纯结核分枝杆菌感染组,提示HIV感染者中MTB一线抗结核分枝杆菌药物耐药情况与单纯结核分枝杆菌感染者有所不同,而且STR耐药情况更为严重。HIV/MTB双重感染者中,抗病毒与抗结核分枝杆菌治疗相互影响,导致药物吸收不良、耐受性差、依从性差是产生耐药的重要原因。提示临床要注意药物间的相互作用,制定个体化治疗方案。本研究中HIV/MTB合并感染者均在接受抗结核分枝杆菌药物治疗的同时接受了抗逆转录病毒治疗。但除病毒因素之外抗病毒药物治疗是否也与MTB耐药相关尚未明确,需进一步探讨。

综上,对HIV/MTB双重感染者应尽早采取检测措施、制定合理的预防措施,避免结核分枝杆菌发生耐药,或早期发现耐药结核分枝杆菌,合理选择有效的抗结核分枝杆菌药物及治疗方案,对改善预后和控制耐药结核的传播具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] Apidechkul T. A 20-year retrospective cohort study of TB infection among the Hill-tribe HIV/AIDS populations, Thailand[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 72.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017[R]. Geneva, Switzerland: WHO, 2017. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
- [3] World Health Organization. TB/HIV facts 2015[R]. Geneva, Switzerland: WHO, 2015. [http://www.who.int/hiv/topics/tb/tbhiv\\_facts\\_2015/en/](http://www.who.int/hiv/topics/tb/tbhiv_facts_2015/en/).
- [4] Perenboom RM, Richter C, Swai AB, et al. Clinical features of HIV seropositive and HIV seronegative patients with tuberculous lymphadenitis in Dar es Salaam[J]. Tuber Lung Dis, 1995, 76(5): 401-

- 406.
- [5] Liberato IR, De Albuquerque Mde F, Campelo AR, et al. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil[J]. Rev Soc Bras Med Trop,2004,37(1):46-50.
- [6] Kapata N, Chanda-Kapata P, Grobusch MP, et al. Scale-up of TB and HIV programme collaborative activities in Zambia--a 10-year review[J]. Trop Med Int Health,2012,17(6):760-766.
- [7] 陈彩兰, 唐海凤. 40例结核病, 艾滋病双重感染耐多药的临床分析[J]. 吉林医学,2014,35(34):7625-7626.
- [8] 林艳荣, 许丁空, 汤卓, 等. HIV/TB双重感染与HIV阴性结核病结核分枝杆菌耐多药现状分析[J]. 中国艾滋病性病,2010,16(3):236-238.
- [9] Isaakidis P, Das M, Kumar AM, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients in metropolitan Mumbai, India[J]. PLoS One,2014,9(10):e110461.
- [10] Khue PM, Phuc TQ, Hung NV, et al. Drug resistance and HIV co-infection among pulmonary tuberculosis patients in Haiphong City, Vietnam[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2008,12(7):763-768.
- [11] Gao GJ, Lian L, Sun Y, et al. Drug resistance characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to four first-line antituberculous drugs from tuberculosis patients with AIDS in Beijing, China[J]. Int J Antimicrob Agents,2015,45(2):124-129.
- [12] Yoshiyama T, Supawitkul S, Kunyanone N, et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2001,5(1):32-39.
- [13] Joh JS, Hong HC, Jeong IA, et al. Proportion of multidrug-resistant tuberculosis in human immunodeficiency virus/*mycobacterium tuberculosis* co-infected patients in Korea[J]. J Korean Med Sci,2012,27(10):1143-1146.
- [14] Haar CH, Cobelens FG, Kalisvaart NA, et al. Tuberculosis drug resistance and HIV infection, the Netherlands[J]. Emerg Infect Dis,2007,13(5):776-778.
- [15] Campos PE, Suarez PG, Sanchez J, et al. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected persons, Peru[J]. Emerg Infect Dis,2003,9(12):1571-1578.
- [16] Rodwell TC, Barnes RF, Moore M, et al. HIV-tuberculosis coinfection in Southern California: evaluating disparities in disease burden[J]. Am J Public Health,2010,100(Suppl 1):S178-S185.
- [17] Suarez-Garcia I, Rodriguez-Blanco A, Vidal-Perez JL, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2009,28(4):325-330.
- [18] Andrews JR, Shah NS, Weissman D, et al. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community[J]. PLoS One,2010,5(12):e15735.
- [19] 汤卓, 林艳荣, 许丁空. 艾滋病合并耐多药结核病临床研究[J]. 临床肺科杂志,2010,15(6):819-820.
- [20] Mai TQ, Van Anh NT, Hien NT, et al. Drug resistance and *Mycobacterium tuberculosis* strain diversity in TB/HIV co-infected patients in Ho Chi Minh city, Vietnam[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2017,10:154-160.
- [21] Tabarsi P, Chitsaz E, Moradi A, et al. First-line antituberculosis drug resistance prevalence and its pattern among HIV-infected patients in the national referral tuberculosis centre, Iran[J]. Int J STD AIDS,2009,20(8):566-570.
- [22] 周泱, 陈建波, 秦杰, 等. 深圳市HIV感染者结核分枝杆菌初始耐药谱分析[J]. 中国艾滋病性病,2014,20(7):516-518, 523.

(收稿日期: 2018-01-22)

(本文编辑: 孙荣华)

郭倩, 朱召芹, 钱雪琴, 等. 人类免疫缺陷病毒/结核分枝杆菌双重感染者结核分枝杆菌分离株一线药物耐药特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(5):434-439.