

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.22.029

## 重庆市主城区肺结核耐药情况分析\*

汪清雅, 胡代玉, 刘英, 沈静  
(重庆市结核病防治所区县防治科 400050)

**摘要:**目的 分析评价重庆市主城区肺结核耐药情况,为下一步耐药防治工作提出建议。方法 对主城区 2009 年 9 月至 2010 年 6 月期间新登记的涂阳肺结核患者进行问卷调查,同时开展患者痰培养、药敏试验等相关实验室检测,对结果进行分析。结果 主城区涂阳肺结核患者总耐药率、耐多药率分别为 27.62%、10.50%,初治、复治患者耐多药率分别为 6.99%、23.68%;181 例肺结核患者耐药率顺序为异烟肼(H)为 19.34%、链霉素(S)为 18.23%、利福平(R)为 13.26%、乙胺丁醇(E)为 11.05%、氧氟沙星(Ofx)为 6.08%、卡那霉素(Km)为 2.21%;50 例耐药患者中,共计有 20 种结核病耐药谱型;男性、既往接受过抗结核治疗、咳嗽咳痰大于等于 2 周在耐药和非耐药肺结核患者间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 重庆市主城区肺结核耐药疫情形势严峻,应将耐药监测工作日常化,同时关注可能产生耐药的相关因素。

**关键词:**结核;耐药;重庆市

**中图分类号:**R978.3;R521

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2014)22-2913-03

### Study on the status of drug-resistant tuberculosis of urban area of Chongqing\*

Wang Qingya, Hu Daiyu, Liu Ying, Shen Jing

(Prevention and Treatment Department, Chongqing Institution of TB Prevention and Treatment, Chongqing 400050, China)

**Abstract:** **Objective** To analyse and evaluate the status of drug-resistant tuberculosis of urban area of Chongqing, and to provide advice for the work of drug-resistant tuberculosis. **Methods** The smear positive TB cases registered between September 2009 and June 2010 were administered to questionnaire survey. At the same time, the relating testing, such as the sputum culture testing and drug susceptibility testing, etc were conducted, then analysis. **Results** The drug resistance rate and multi-drug resistant rate of smear positive TB cases of urban area were 27.62% and 10.50% respectively. The multi-drug resistant rate of new cases and re-treatment cases were 27.62% and 23.68%. The sequence of the rates of resistance were as follows: isoniazid(19.34%), streptomycin(18.23%), rifampicin(13.26%), ethambutol(11.05%), ofloxacin(6.085%), kanamycin(2.21%). There were 20 types of drug-resistant spectrum among the 50 drug-resistant TB cases. The difference of the male gender and TB treatment and cough more than 2 weeks between the drug-resistant cases and the non drug-resistant cases were statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The epidemic situation of drug-resistant tuberculosis of urban area is severe, and the work of resistance monitoring should be routine. The correlative resistance factor should be concerned.

**Key words:** tuberculosis; drug-resistance; chongqing

结核病是一种严重危害人类健康的慢性传染病。自 20 世纪 90 年代以来,全球结核病疫情出现“复燃”趋势,耐药肺结核(DR-TB),尤其是耐多药肺结核(MDR-TB)的出现是造成全球结核病疫情回升的主要原因之一,在很多国家已成为重大的公共卫生问题,也是全球结核病控制工作难题。

中国于 2007~2008 年开展了全国耐药结核病基线调查,结果显示<sup>[1]</sup>:初治肺结核耐多药率为 5.7%,复治肺结核耐多药率为 25.6%,肺结核总的耐多药率为 8.3%,估算中国每年新发耐多药肺结核患者为 12 万。根据 2010 年全国第五次结核病流行病学调查结果显示<sup>[2]</sup>,估算中国现有 15 岁及以上耐多药肺结核患者 33.9 万,广泛耐药患者 10.5 万。据 WHO 估计<sup>[3]</sup>,2011 年中国的耐多药结核病负担居世界第 1 位。

为了解重庆市主城区肺结核耐药现状,现将主城 8 个区结核病防治机构 2009 年 9 月至 2010 年 6 月期间登记的 181 例涂阳肺结核患者资料进行分析,报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 连续选择重庆市主城 8 个区结核病防治机构

于 2009 年 9 月至 2010 年 6 月期间新登记的初治及复治涂阳肺结核患者进行研究。181 例肺结核患者中,男 139 例(76.8%),女 42 例(23.2%);年龄 12~81 岁,平均(42.08±30.23)岁;其中小于或等于 35 岁者 64 例(35.4%),36~50 岁者 54 例(29.8%),大于或等于 51 岁者 63 例(34.8%);文化程度为文盲 7 例(3.9%),小学 33 例(18.2%),中学(包括初中、高中、中专)120 例(66.3%),大专及以上 21 例(11.6%);体力劳动者 86 例(47.5%),非体力劳动者 95 例(52.5%)。

**1.2 方法** 本研究采取现状研究、连续抽样的方法,分析评价重庆市主城区肺结核患者耐药情况。

**1.2.1 患者信息收集** 对新登记的初治及复治涂阳肺结核患者进行问卷调查,收集患者基本资料(年龄、职业、文化程度等)、既往治疗史(抗结核药物治疗史)、临床指标(症状、体征等)。

**1.2.2 痰培养、菌种鉴定和药敏试验** 主城区各结核病防治机构对痰涂片抗酸染色阳性痰标本采用改良罗氏培养基进行培养(污染率控制在 5%以内),然后将阳性菌株运送至市级参

\* 基金项目:国家科技重大专项基金资助项目(2008ZX10003008-002-008)。 作者简介:汪清雅(1979—),主治医师,硕士,主要从事结核病防治工作。

比实验室,由通过国家参比实验室药敏试验熟练度测试的市级参比实验室对阳性菌株进行药敏试验,采用比例法,对异烟肼(H)、链霉素(S)、利福平(R)、乙胺丁醇(E)、氧氟沙星(Ofx)、卡那霉素(Km)等药物进行敏感性测定。门诊医生结合患者病史、胸部影像学及实验室等相关检查,对患者进行确诊。

**1.3 耐药性分类<sup>[4]</sup>** 从肺结核患者分离的结核分支杆菌,体外试验显示在一种或多种抗结核药物存在时仍能生长,即可确诊为耐药肺结核。(1)单耐药:仅对一种抗结核药物耐药。(2)多耐药:对一种以上的抗结核药物耐药,除外同时对异烟肼和利福平耐药。(3)耐多药:至少对异烟肼和利福平同时耐药。

**1.4 统计学处理** 采用 EpiData3.0 软件进行数据双向录入并核对,然后运用 SAS8.0 软件进行数据整理及统计分析,采用  $\chi^2$  检验分析各组间率的差异,在  $\alpha=0.05$  双侧检验水准下,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 总体耐药情况** 181 例肺结核患者中 50 例患者对 1 种或 1 种以上药物耐药,总耐药率为 27.62%。初治患者总耐药率为 18.18%,复治患者总耐药率为 63.16%。复治肺结核患者的总耐药率明显高于初治患者( $P<0.001$ )。181 例肺结核患者中 19 例患者为耐多药肺结核,总耐多药率为 10.50%,初治患者耐多药率为 6.99%,复治患者耐多药率为 23.68%。复治肺结核患者的耐多药率明显高于初治患者( $P<0.001$ ),见表 1。

表 1 181 例肺结核患者总体耐药情况[n(%)]

患者类型	n	总耐药	耐多药
初治患者	143	26(18.18)	10(6.99)
复治患者	38	24(63.16)	9(23.68)
合计	181	50(27.62)	19(10.50)

**2.2 抗结核药品耐药顺位情况** 在检测的 6 种药中,181 例肺结核患者耐药率顺序为 H(19.34%)、S(18.23%)、R(13.26%)、E(11.05%)、Ofx(6.08%)、Km(2.21%);初治患者的耐药率顺序为 H(13.99%)、S(13.29%)、R(7.69%)、E(7.69%)、Ofx(2.80%)、Km(2.10%);复治患者的耐药率顺序为 H(39.47%)、S(36.84%)、R(34.21%)、E(23.68%)、Ofx(18.42%)、Km(2.63%),见表 2。

表 2 抗结核药品耐药顺位情况[n(%)]

药敏结果	初治患者(n=143)	复治患者(n=38)	总耐药
任何耐 H	20(13.99)	15(39.47)	35(19.34)
任何耐 R	11(7.69)	13(34.21)	24(13.26)
任何耐 S	19(13.29)	14(36.84)	33(18.23)
任何耐 E	11(7.69)	9(23.68)	20(11.05)
任何耐 Ofx	4(2.80)	7(18.42)	11(6.08)
任何耐 Km	3(2.10)	1(2.63)	4(2.21)

**2.3 不同耐药类型耐药谱** 50 例耐药患者中,共计有 20 种耐药谱型,包括单耐药 5 种、多耐药 8 种、耐多药 7 种。单耐药中以 S(38.9%)最高,其次为 H(27.8%)、R(16.7%)。多耐药中以 H+S(33.3%)最高,其次为 H+S+E(16.7%)。在耐多药中以 HR+S+E(30%)最高,其次为 HR+S+E+Ofx

(25%),见表 3。

表 3 不同耐药类型在初治与复治涂阳患者中的耐药谱[n(%)]

耐药分类药物种类	初治涂阳	复治涂阳	合计
<b>单耐药</b>			
H	3(33.3)	2(22.2)	5(27.8)
R	1(11.1)	2(22.2)	3(16.7)
S	4(44.4)	3(33.3)	7(38.9)
E	0(0.0)	1(11.1)	1(5.6)
Ofx	1(11.1)	1(11.1)	2(11.1)
小计	9(100.0)	9(100.0)	18(100.0)
<b>多耐药</b>			
H+S	3(42.9)	1(20.0)	4(33.3)
H+E	0(0.0)	1(20.0)	1(8.3)
H+S+Km	1(14.3)	0(0.0)	1(8.3)
H+S+E	2(28.6)	0(0.0)	2(16.7)
H+E+Km	1(14.3)	0(0.0)	1(8.3)
H+S+Ofx	0(0.0)	1(20.0)	1(8.3)
R+S+Ofx	0(0.0)	1(20.0)	1(8.3)
H+S+E+Ofx	0(0.0)	1(20.0)	1(8.3)
小计	7(100.0)	5(100.0)	12(100.0)
<b>耐多药(含广泛耐药)</b>			
HR	1(10.0)	2(20.0)	3(15.0)
HR+S	1(10.0)	2(20.0)	3(15.0)
HR+E	0(0.0)	1(10.0)	1(5.0)
HR+S+E	5(50.0)	1(10.0)	6(30.0)
HR+S+E+Ofx	2(20.0)	3(30.0)	5(25.0)
HR+S+E+Km	0(0.0)	1(10.0)	1(5.0)
HR+S+E+Ofx+Km	1(10.0)	0(0.0)	1(5.0)
小计	10(100.0)	10(100.0)	20(100.0)

H:异烟肼;R:利福平;S:链霉素;E:乙胺丁醇;Ofx:氧氟沙星;Km:卡那霉素。

**2.4 非耐药和耐药肺结核患者不同特征比较** 非耐药和耐药肺结核患者一般特征(性别、年龄、职业、文化程度、吸烟情况、饮酒情况、BMI)、临床症状及体征(合并糖尿病、既往接受抗结核治疗、咳嗽、咳痰、咯血或(和)血痰、发热、胸痛)比较,发现男性、既往接受过抗结核治疗、咳嗽咳痰大于等于 2 周在两组肺结核患者间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 非耐药和耐药肺结核患者不同特征比较[n(%)]

变量	非耐药	耐药	$\chi^2$	P	
性别	男	106(58.6)	33(18.2)	4.518 2	0.038 5
	女	25(13.8)	17(9.4)		
抗结核药物治疗史	是	49(27.1)	32(17.7)	10.352 6	0.001 3
	否	82(45.3)	18(9.9)		
咳嗽咳痰大于等于 2 周	是	95(52.5)	46(25.4)	7.977 4	0.004 7
	否	36(19.9)	4(2.2)		

### 3 讨 论

耐药肺结核,特别是耐多药患者治愈率低、病死率高。鉴于其危害性与难治性,从源头上控制其发生和流行是关键,必须深刻了解其流行病学特征及临床特点,积极探讨其影响因素<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,重庆市主城区涂阳肺结核患者总耐药率为 27.62%,低于 2007 年全国耐药监测结果(37.8%)<sup>[1]</sup>,但耐多药率(10.5%)高于全国数据(8.3%),同时主城区总耐药率和耐多药率均高于 2007 年重庆市结核病耐药监测结果(14.9%、4.6%)<sup>[6]</sup>,分析原因可能为主城区经济发达,流动人口较多,由于流动人口具有流动性强、大多以群居方式生活、治疗管理困难等特点,而更易产生耐药<sup>[7]</sup>。也有国外文献报道城市和农村地区结核病患者耐药率没有显著性差别<sup>[8]</sup>。在本研究中,复治患者耐药率和耐多药率(63.16%和 23.68%)远高于初治患者(18.18%和 6.99%),说明复治是耐药和耐多药产生的一个危险因素,这与其他相关研究一致<sup>[6,9]</sup>。

6 种抗结核药物的总耐药率排前 4 位的分别是:H、S、R、E,这与米热班·热夏提等<sup>[10]</sup>报道的前 4 位顺序相符,与 2010 年全国第五次结核病流行病学调查结果<sup>[4]</sup>和 2007 年重庆市结核病耐药监测结果比较有差异。H 和 S 在总耐药率、初治耐药率、复治耐药率中排序均为前 2 位,这可能与 20 世纪 80 年代中期以前,化疗方案以 H、S 的组合为主<sup>[6]</sup>以及早期 S 广泛应用于不同传染病治疗和伤口抗感染治疗<sup>[11-12]</sup>有关,也与早期防痨网络不健全,督导管理工作不到位导致患者治疗不规范有关。本研究发现 Ofx 在复治患者中耐药率较高(18.42%),可能与喹诺酮类药物在抗感染及结核病治疗中的广泛应用有关,导致耐药率不断增加,也可能与部分综合性医疗机构使用不规范有关。

重庆市主城区菌株耐药谱呈现多样性,单耐药组有 5 种组合,以 S、H 耐药为主,多耐药组有 8 种组合,以 H+S 和 H+S+E 为主,耐多药组有 7 种组合,以 HR+S+E 和 HR+S+E+Ofx 为主,提示有必要开展日常的耐药监测工作。耐药监测是为患者制定个性化治疗方案的一个关键中间步骤,药敏试验应当作为一项常规的检测手段,以防止单耐药转变为耐多药,同时为耐多药患者提供有效的治疗<sup>[13]</sup>。

本研究发现肺结核患者中性别、抗结核药物治疗史、咳嗽咳痰是影响耐药患者产生的因素,分析结果表明男性、有抗结核药物治疗史、咳嗽咳痰大于等于 2 周的患者更易产生耐药。男性比女性更易产生耐药,可能原因为男性相对女性治疗依从性低,而且男性通常作为家庭主要经济支柱,在外工作时间较多,更容易感染耐药结核分支杆菌<sup>[12]</sup>。也有文献报道女性是耐多药结核病的危险因素<sup>[14]</sup>。有抗结核治疗史是患者产生耐药的危险因素,和其他相关研究一致<sup>[7,14]</sup>。在抗结核治疗中治疗方案不合理(单用药、滥用二线抗结核药等)、患者治疗依从性差(中断治疗、不规律服药等)等都可能造成耐药。咳嗽、咳痰大于等于 2 周的患者更易产生耐药。但也有文献报道咳嗽咳痰不是耐药患者的危险因素<sup>[15]</sup>。

综上所述,重庆市主城区肺结核耐药疫情形势严峻,在今后的工作中应将耐药结核病防治作为工作重点之一,建议将耐药监测工作日常化,同时关注可能产生耐药的相关因素,从根本上达到控制耐药肺结核疫情的目的。

志谢:感谢重庆市渝中区、沙坪坝区、大渡口区、九龙坡区、南岸区、江北区、渝北区、巴南区结核病防治机构的同仁对本研究给予的大力支持。

### 参考文献:

- [1] Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23):2161-2170.
- [2] 卫生部疾病预防控制局, 中国疾病预防控制中心. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011:41-43.
- [3] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; 2011 update. WHO/HTM/TB2011. 6 [R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [4] 卫生部, 中国疾病预防控制中心. 耐药肺结核规划管理指南(修订版)[Z]. 北京: 2010.
- [5] 何佩贤, 黎婉媚, 康莉娟. 321 例耐多药结核病耐药情况分析[J]. *中国防痨杂志*, 2012, 34(8):514-518.
- [6] 刘英, 刘洁, 靖宽和, 等. 重庆市结核病药物耐药监测结果分析[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(3):692-694.
- [7] 沈鑫, 沈梅, 桂晓虹, 等. 上海市流动人口的结核病耐药状况及相关因素分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 3(6):407-409.
- [8] Joseph MR, Shoby CT, Amma GR, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in Ernakulam District, Kerala State, South India[J]. *Int J Tubercul Lung Dis*, 2007, 11(4):443-449.
- [9] 王东海, 谢艳光, 闫兴录, 等. 耐多药肺结核相关因素探讨[J]. *中国防痨杂志*, 2011, 33(2):109-112.
- [10] 米热班·热夏提, 胡昕, 徐仰玲, 等. 新疆喀什地区 214 株结核分支杆菌耐药情况及菌型分析[J]. *中国防痨杂志*, 2012, 34(8):538-541.
- [11] Hang NT, Maeda S, Lien LT, et al. Primary drug-resistant tuberculosis in Hanoi, Viet Nam; present status and risk factors[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71867.
- [12] Merza MA, Famia P, Tabarsi P, et al. Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB centre in Iran; a retrospective analysis[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2011, 5(7):511-519.
- [13] Shao Y, Yang D, Xu W, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance in a Chinese population; current situation and challenges ahead[J]. *BMC Public Health*, 2011, 11:110.
- [14] 王胜芬, 赵冰, 宋媛媛, 等. 我国耐药结核病的危险因素[J]. *中国防痨杂志*, 2013, 35(4):221-226.
- [15] 孟素艳, 范梦柏, 王晶晶, 等. 肺结核患者结核病耐药性危险因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2012, 28(2):241-242.