

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.12.016

## 2 271 例结核病患者耐药情况的流行病学特征分析

程曦<sup>1</sup>,李亚斐<sup>2△</sup>,饶英<sup>3</sup>,杨小红<sup>3</sup>,杜鸿<sup>3</sup>

(1.第三军医大学军事预防医学院,重庆 400038;2.第三军医大学军队流行病学教研室,重庆 400038;3.重庆市中山医院,重庆 400020)

**[摘要]** **目的** 探讨结核病患者耐药情况和流行病学特征,为结核病的有效预防和合理治疗提供参考依据。**方法** 对 2009 年 1 月至 2013 年 12 月重庆市中山医院江北院区收治的 2 271 例痰涂片阳性肺结核患者进行 10 种抗结核药物(异烟肼、链霉素、利福平、乙胺丁醇、对氨基水杨酸钠、卡那霉素、力克肺疾、丙硫异烟胺、卷曲霉素、氧氟沙星)的耐药性检测,分析其药敏结果。**结果** 2 271 例痰培养阳性肺结核病例中,总耐药率和总耐多药率分别为 61.91% 和 26.29%;初、复治患者的总耐药率分别为 52.85% 和 78.06%,耐多药率分别为 16.70% 和 43.38%;平均耐药率顺位前 5 位由高到低为链霉素(39.45%)、异烟肼(33.20%)、利福平(32.94%)、对氨基水杨酸钠(31.40%)、力克肺疾(21.53%);抗结核治疗史、性别、年龄和职业与耐药发生有显著关联( $P < 0.05$ )。**结论** 重庆局部地区近 5 年结核病患者结核病耐药形势严峻,应加强耐药结核患者的规范管理和治疗。

**[关键词]** 结核,肺;广泛耐药结核;流行病学;影响因素**[中图分类号]** R521;R181.35**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)12-1635-03

## Drug resistance situation in 2 271 tuberculous patients and epidemiological characteristics analysis

Cheng Xi<sup>1</sup>, Li Yafei<sup>2△</sup>, Rao Ying<sup>3</sup>, Yang Xiaohong<sup>3</sup>, Du Hong<sup>3</sup>

(1. College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Teaching and Researching Section of Epidemiology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 3. Chongqing Municipal Zhongshan Hospital, Chongqing 400020, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the drug resistance situation and the epidemiological characteristics in the tuberculous patients in order to provide the reference for effective prevention and treatment of TB. **Methods** Totally 2 271 patients with positive sputum smear pulmonary tuberculosis (TB) in the Jiangbei Branch Hospital of Chongqing Zhongshan Hospital from January 2009 to December 2013 were performed the drug resistance detection of 10 kinds of anti-TB drugs (isoniazid, streptomycin, rifampicin, ethambutol, para-aminosalicylic acid, kanamycin, pasiniazid, protionamide, capreomycin, and ofloxacin). **Results** Of all 2 271 cases of positive sputum culture pulmonary TB, the total drug resistance rate and total multi-drug resistance rate were 61.91% and 26.29%, respectively; the total drug resistance rates in initial treatment and retreatment patients were 52.85% and 78.06% respectively, and the multi-drug resistance rates were 16.70% and 43.38%, respectively; the top five in the average drug resistance rates from high to low were streptomycin (39.45%), isoniazid (33.20%), rifampicin (32.94%), para-aminosalicylic acid (31.40%) and pasiniazid (21.53%); the anti-TB treatment history, gender, age and occupation were significantly associated with the drug resistance occurrence ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The drug resistance situation of the TB patients in the local area of Chongqing is serious in the recent 5 years. The standardized management and treatment on the TB patients with drug resistance should be strengthened.

**[Key words]** tuberculosis, pulmonary; extensively drug-resistant tuberculosis; epidemiology; risk factors

目前,耐药结核尤其是耐多药结核已成为中国严重的公共卫生问题。据 WHO 2012 年全球结核病报告报道,结核分枝杆菌高耐药和耐多药问题是结核病病情恶化和死亡率增加的重要原因,已成为当前结核病临床和防治工作的难题<sup>[1]</sup>。本研究回顾性分析 2009 年 1 月至 2013 年 12 月在重庆市中山医院江北院区收治的 2 271 例痰培养阳性的肺结核病患者临床资料,对其进行 4 种一线抗结核药物(异烟肼、链霉素、利福平、乙胺丁醇)和 6 种二线抗结核药物(对氨基水杨酸钠、卡那霉素、力克肺疾、丙硫异烟胺、卷曲霉素、氧氟沙星)的耐药情况进行流行病学特征分析,以了解重庆局部地区近 5 年结核病患者耐药发生率和耐药趋势,为指导临床合理用药和防止耐药结核疫情的传播流行提供重要参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2013 年 12 月于重庆市

中山医院江北院区(原重庆市肺科医院)连续收治的所有痰培养阳性的肺结核病患者 2 271 例,其中男 1 538 例,女 733 例,男女性别比为 2.1 : 1.0;年龄 11~92 岁,平均 44.57 岁。初治患者 1 455 例(64.07%),复治患者 816 例(35.93%)。

## 1.2 方法

1.2.1 药物敏感性试验 痰培养和菌种鉴定方法按照中国防痨协会《结核病诊断实验室检验规程》<sup>[2]</sup>进行。药物敏感性检测采用 WHO/国际防痨与肺部疾病联合会《结核病耐药检测指南》<sup>[3]</sup>推荐的比例法,选择治疗前首次培养阳性的分离菌株进行药物敏感试验。检测的药物包括异烟肼(H)、利福平(R)、链霉素(S)、乙胺丁醇(E)、对氨基水杨酸钠(PAS)、卡那霉素(Km)、力克肺疾(D)、丙硫异烟胺(Pto)、卷曲霉素(Cm)、氧氟沙星(Ofx)。

1.2.2 耐药评价标准 根据 WHO/国际防痨与肺部疾病联合

表 1 2009~2013 年 2 271 例结核病患者耐药情况[n(%)]

年份	n	敏感例数	耐药例数	初治患者		复治患者	
				耐药例数	耐多药例数	耐药例数	耐多药例数
2009	378	147(38.89)	231(61.11)	153(53.50)	59(20.63)	78(84.78)	60(65.22)
2010	335	151(45.07)	184(54.93)	77(41.18)	24(12.83)	107(72.30)	66(44.59)
2011	462	176(38.10)	286(61.90)	153(51.34)	54(18.12)	133(81.10)	63(38.41)
2012	507	214(42.21)	293(57.79)	164(49.10)	49(14.67)	129(74.57)	77(44.51)
2013	589	177(30.05)	412(69.95)	222(63.43)	57(16.29)	190(79.50)	88(36.82)
合计	2 271	865(38.09)	1 406(61.91)	769(52.85)	243(16.70)	637(78.06)	354(43.38)

表 2 2009~2013 年一线抗结核药和二线抗结核药耐药率趋势(%)

耐药种类	2009	2010	2011	2012	2013	Z	P
单耐一线抗结核药	9.79	14.03	9.31	8.48	7.30	5.878	0.015
单耐二线抗结核药	12.43	8.06	17.53	12.62	11.54	0.032	0.858
耐一线抗结核药和二线抗结核药	38.89	32.84	35.06	33.93	45.84	6.392	0.011

会《结核病耐药检测指南》<sup>[3]</sup>,采用比例法对检测的抗结核药物进行耐药性测定。耐药性以在临界药物浓度生长菌落的百分数表示,即含药培养基上生长的菌落数与对照培养基上生长的菌落数之比,也称之为耐药百分比,若耐药百分比大于或等于 1%则为受试菌对该抗结核药耐药,反之则为敏感。

**1.3 统计学处理** 所有数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计数资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 患者耐药情况** 2 271 例患者中,865 例(38.09%)对异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇、对氨柳酸钠盐、卡那霉素、力克肺疾、丙硫异烟胺、卷曲霉素、氧氟沙星 10 种抗结核药全部敏感,对 1 种或 1 种以上药物耐药的共 1 406 例,总耐药率为 61.91%。初治结核患者总耐药率为 52.85%(769/1 455),耐多药率为 16.70%(243/1 455);复治结核患者总耐药率为 78.06%(637/816),耐多药率为 43.38%(354/816);初治与复治结核患者的总耐药率、耐多药率比较,均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 2009~2013 年一线和二线抗结核药耐药率趋势** 2 271 例结核患者对 4 种一线抗结核药物和 6 种二线抗结核药物平均耐药率前 5 位依次为链霉素(39.45%)、异烟肼(33.20%)、利福平(32.94%)、对氨柳酸钠盐(31.40%)、力克肺疾(21.53%)。2 271 例患者耐药趋向于同时耐一线和二线抗结核药物等多种药物,耐药种类为单耐一线抗结核药、同时耐一线抗结核药和二线抗结核药的耐药率趋势,均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),单耐一线抗结核药耐药率近 4 年有逐年下降趋势,单耐二线抗结核药耐药率近 3 年有逐年下降趋势,同时耐一线抗结核药和二线抗结核药的耐药率呈隔年增长趋势。近 5 年不同种类抗结核药物耐药率趋势,见表 2。

**2.3 流行病学特征** 2 271 例患者年龄以 30~60 岁为主,占 54.60%(1 240/2 271),患者职业主要以农民和无业为主,所有患者中耐药率和耐多药率最高的职业均为无业和农民。复治患者耐药率和耐多药率明显高于初治患者( $P < 0.05$ )。不同流行病学特征的人群耐药情况,见表 3。

表 3 流行病学特征与结核病耐药情况[n(%),n=2 271]

特征	总数	耐药	耐多药	$\chi^2$	P
性别				102.348	0.000
男	1 538(67.72)	970(63.07)	403(26.20)		
女	733(32.28)	436(59.48)	194(26.47)		
年龄(岁)				15.940	0.000
<30	601(26.46)	351(58.40)	138(22.96)		
30~60	1 240(54.60)	813(65.56)	380(30.65)		
>60	430(18.93)	242(56.28)	91(21.16)		
职业				90.016	0.000
无业	603(26.55)	449(74.46)	236(39.14)		
农民	734(32.32)	486(66.21)	201(27.38)		
工人	373(16.42)	210(56.30)	75(20.11)		
干部	79(3.48)	16(20.25)	5(6.33)		
学生	97(4.27)	44(45.36)	20(20.62)		
其他	385(16.95)	201(52.21)	60(15.58)		
治疗史				140.918	0.000
初治	1 455(64.07)	769(52.85)	243(16.70)		
复治	816(35.93)	637(78.06)	354(43.38)		
居住地				2.625	0.105
农村	1 321(58.17)	830(62.83)	359(27.18)		
城镇	950(41.83)	576(60.63)	238(25.05)		

## 3 讨 论

耐药结核疫情形势严峻,做好耐药结核患者的规范管理、督导和治疗具有重要意义。本研究选取重庆市法定收治结核病的专业医疗机构重庆市中山医院江北院区(原重庆市肺科医院)近 5 年间连续收治的痰培养阳性的 2 271 例肺结核患者,样本具有一定代表性,且药物敏感试验严格按照《结核病诊断实验室检验规程》进行,得到的药敏数据较可靠。

谭云洪等<sup>[4]</sup>报道湖南省肺结核患者总耐药率为 56.1%,

耐多药率为 40.2%；丁昊等<sup>[5]</sup>报道南京市胸科医院结核分枝杆菌总耐药率为 70.0%，耐多药率为 54.9%。本结果显示，2009~2013 年收治的 2 271 例肺结核患者的总耐药率为 61.91%，耐多药率为 26.29%，与湖南和南京的报道结果近似，但是高于 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告中的 42.1%<sup>[6]</sup>，也高于 WHO 对全世界 116 个国家和地区耐药监测得出的全球平均总耐药水平 20.0%<sup>[7]</sup>。初治和复治患者耐药率顺位前 5 位抗结核药物都包含了 2 种二线抗结核药物，说明耐药形势严峻，必须积极采取有效措施控制耐药结核的发生。

从 2 271 例结核病患者的主要流行病学特征看(表 3)，复治患者中耐(多)药率显著高于初治患者( $P < 0.05$ )，同相关研究一致<sup>[8-10]</sup>，本研究发现复治患者比初治患者更易于耐药，主要与复治患者多服药不规范和用药不当有关，应引起高度重视。本研究显示复治患者、中老年患者、男性患者以及职业为无业、农民的结核病患者更易导致耐药和耐多药结核的发生。由于研究病例收集医院为结核病专科医院特殊性，患者来源多为经外院转诊或经多次抗结核治疗效果不佳的患者，这部分患者依从性差，用药不规范，而且复治结核和耐药结核患者比例高，是导致该院耐药率高的原因之一，与文献<sup>[11]</sup>报道结果相似。

以上结果显示，重庆市局部地区结核病耐药形势严峻，应积极采取科学、有效、合理的措施控制耐药结核病的发生和疫情蔓延。(1)加强普通结核患者的管理，强化直接督导下的短程化疗(DOTS)方案；(2)加强耐药结核防治工作，特别是重点地区、重点人群的耐药监测，及时发现，及时治疗，减少耐药及耐多药肺结核的传播和广泛耐多药结核的产生<sup>[12-14]</sup>。(3)建立完善的、医疗合作的耐药结核病防治服务体系指导提高耐药结核病患者的依从性，遏制耐药结核病的传播<sup>[15]</sup>。

## 参考文献

- [1] World Health Organization Global tuberculosis control 2011 [EB/OL]. (2012-11-08)[2012-12-22]. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2011/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/en/index.html).
- [2] 中国防痨协会基础专业委员会. 结核病诊断实验室检验规程[M]. 深圳: 中国教育文化出版社, 2006: 46-52.
- [3] World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug re-sistance in tuberculosis [EB/OL]. (2012-05-07) [2012-12-22]. [http://www.who.int/tb/publications/mdr\\_surveillance/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/mdr_surveillance/en/index.html).
- [4] 谭云洪, 姚孟晖, 易松林, 等. 湖南省 2001~2006 年结核分枝杆菌耐药性分析[J]. 中国预防医学杂志 2008, 9(3): 193-196.
- [5] 丁昊, 陈宇炼. 1 800 株结核分枝杆菌对 10 种抗结核药物耐药分析[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2008, 10(10): 1361-1364.
- [6] 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): 494-495.
- [7] Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculous drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance [J]. Lancet, 2009, 373 (9678): 1861-1873.
- [8] Doustdar F, Khosravi AD, Farnia P, et al. Molecular analysis of isoniazid resistance in different genotypes of Mycobacterium tuberculosis isolates from Iran [J]. Microbial Drug Res, 2008, 14(4): 273-279.
- [9] DeRiemer K, Garcia-Garcia L, Bobadilla-del-Valle M, et al. Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis? [J]. Lancet, 2005, 365(15): 1239-1245.
- [10] Munsiff SS, Li J, Cook SV, et al. Trends in drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in New York City, 1991 - 2003 [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(6): 1702-1710.
- [11] 接力, 许苗. 新疆肺科医院 5 年结核菌培养结果分析[J]. 临床肺科杂志, 2005, 9(5): 246-248.
- [12] Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions [J]. Indian J Tuberc, 2010, 57(4): 180-191.
- [13] 刘君, 裴豪, 陈丽艳, 等. 无锡地区 M/XDR-TB 药敏情况调查及结果分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(11): 1001-1003.
- [14] Moniruzzaman A, Elwood RK, Schulzer M, et al. A population-based study of risk factors for drug-resistant TB in British Columbia [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(6): 631-638.
- [15] 陆伟, 周扬, 陈诚, 等. 江苏省社区人群结核杆菌耐药状况及影响因素研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(7): 560-563.

(收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2015-02-10)

(上接第 1634 页)

- 进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(5): 424-426.
- [7] 王娇, 梅丽, 孟会红, 等. 脑卒中后睡眠障碍的临床相关因素研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21(4): 281-284.
- [8] Evans BM. What does brain damage tell us about the mechanisms of sleep [J]. J R Soc Med, 2002, 95(12): 591-597.
- [9] Schreiber S, Barkai G, Gur-Hartman T. Long-lasting sleep patterns of adult patients with minor traumatic brain injury (mTBI) and non-mTBI subjects [J]. Sleep Med, 2008, 9(5): 481-487.
- [10] Jang Y, Chem JS, Lin KC. Validity of the Loewenstein oc-

- cupational therapy cognitive assessment in people with intellectual disabilities [J]. Am J Occup Ther, 2009, 63(4): 414-422.
- [11] Cui Y, Liu F, Zhang XY, et al. Auditory P300 in the patients with traumatic brain injury [J]. Fa Yi Xue Za Zhi, 2009, 25(1): 19-23.
- [12] Curry DT, Eisenstein RD, Walsh JK. Pharmacologic management of insomnia: past, present, and future [J]. Psychiatr Clin N Am, 2006, 29(4): 871-893.
- [13] Swick TJ. The neurology of sleep [J]. Neurol Clin, 2005, 23(4): 967-989.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2015-02-10)