

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.33.015

依赖利福平结核分枝杆菌 Rv0341 抗体阳性初治肺结核患者的临床特点分析*

李 桓¹, 严晓峰¹, 王 静², 杨 坤², 李同心², 陈天刚², 廖传玉², 钱春芳¹, 姚 宇¹, 沈 明¹, 钟 敏^{2△}

(重庆市公共卫生医疗救治中心:1. 感染科;2. 检验科 400036)

[摘要] **目的** 探讨依赖利福平结核分枝杆菌(简称依 R 菌)Rv0341 抗体阳性初治肺结核患者的临床特点。**方法** 纳入 42 例依 R 菌 Rv0341 抗体阳性的初治肺结核患者作为研究组,45 例依 R 菌 Rv0341 抗体阴性的初治肺结核患者作为对照组,对两组的临床症状、X 线影像学表现、痰结核分枝杆菌和依 R 菌培养阳性率、治疗效果等方面进行对比分析。**结果** 研究组咳嗽、咯血、气促的发生率明显高于对照组($P < 0.05$);X 线影像学表现研究组病变更多累及双肺及多个肺野($P < 0.05$),对照组病变更多局限于单肺和一个肺野($P < 0.05$),且研究组出现空洞的比率高于对照组($P < 0.05$);在痰结核分枝杆菌培养阳性率上两组差异无统计学意义($P > 0.05$),但研究组痰依 R 菌培养阳性率明显高于对照组($P < 0.05$);对照组的治愈、好转率高于研究组($P < 0.05$),对照组治疗无效的比例也低于研究组。**结论** 依 R 菌 Rv0341 抗体阳性初治肺结核患者具有临床症状重,病变范围广,易出现空洞,依 R 菌培养阳性率较高,治疗效果欠佳的特点。

[关键词] 结核,肺;利福平;Rv0341 抗体**[中图分类号]** R521**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)33-4655-03

Clinical features of initially treated pulmonary tuberculosis patients with rifampin dependent mycobacterium tuberculosis Rv0341 antibody positive

Li Huan¹, Yan Xiaofeng¹, Wang Jing², Yang Kun², Li Tongxin², Chen Tiangang²,Liao Chuanyu², Qian Chunfang¹, Yao Yu¹, Shen Ming¹, Zhong Min^{2△}

(1. Department of Infection; 2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Public Health Medical Rescue Center, Chongqing 400036, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features of initially treated pulmonary tuberculosis (TB) patients with rifampin dependent mycobacterium tuberculosis Rv0341 antibody positive. **Methods** Forty-two initially treated pulmonary TB patients with rifampin dependent mycobacterium tuberculosis Rv0341 antibody positive were included as the study group and 42 initially treated pulmonary TB patients with rifampin dependent mycobacterium tuberculosis Rv0341 antibody as the control group. The aspects of clinical symptoms, X-ray imaging manifestations, positive rate in sputum culture of Mycobacterium tuberculosis and rifampin dependent mycobacterium tuberculosis, treatment effects, etc. were compared between the two groups. **Results** The incidence rates of expectoration, hemoptysis and shortness of breath in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the X-ray image manifestations in the study group showed that the lesions were much more involved in two lungs and multiple lung fields ($P < 0.05$), while thlesions in the control group more confined to single lung and one lung field ($P < 0.05$), moreover the rate appearing pulmonary cavity in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$); the sputum culture positive rate of Mycobacterium tuberculosis had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$), but the sputum culture positive rate of rifampin dependent mycobacterium tuberculosis in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); as for the treatment effects, the cure rate in the control group was higher than that in the study group ($P < 0.05$), the ineffective ratio in the control group was less than that in the study group. **Conclusion** Initially treated pulmonary TB patients with rifampin dependent mycobacterium tuberculosis Rv0341 antibody positive have the characteristics of severe clinical symptoms, wide range lesions, easily appearing cavity, high culture positive rate of rifampin dependent mycobacterium tuberculosis and poor treatment effect.

[Key words] tuberculosis, pulmonary; rifampicin; RV0341 antibody

世界卫生组织报告,结核病在全球范围仍然是最严重的公共卫生威胁,2014 年中国新发肺结核人数为 93 万,仅次于印度和印度尼西亚位居全球第三位^[1]。耐药结核病是影响结核病疫情控制的重要因素之一^[2-3]。依赖利福平结核分枝杆菌,简称依 R 菌,1999 年首次被国内学者报道^[4],是指某些结核分

枝杆菌在含利福平罗氏药敏培养基中具有菌落生长旺盛、菌体粗大、浓染,对照管中生长不良、菌体细小的特点^[5]。在对依 R 菌的研究中发现:结核分枝杆菌假设蛋白 Rv0341 的高表达与依 R 菌结核病密切相关,可视为依 R 菌的相关蛋白或标志物,可用于诊断依赖利福平结核分枝杆菌结核病(其蛋白 2009 年

6 月已获得国家发明专利,专利号:200510057486.3^[6]。本文对 42 例依 R 菌 Rv0341 抗体阳性的初治肺结核患者进行了临床对照研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 7 月至 2012 年 3 月在重庆市公共卫生医疗救治中心门诊及住院的初治肺结核患者,依 R 菌 Rv0341 抗体阳性患者为研究组,共纳入 42 例患者,男 28 例,女 14 例,平均(40.59±8.27)岁;依 R 菌 Rv0341 抗体阴性患者为对照组,共纳入 45 例患者,男 30 例,女 15 例,平均(38.79±9.34)岁。纳入标准:符合初治肺结核诊断标准^[7],无肺外结核,无其他并发症,年龄 18~60 岁。

1.2 方法

1.2.1 血清学筛查 采取基因克隆表达、纯化和鉴定的 Rv0341 蛋白(由第三军医大学检验系微生物免疫教研室提供)作为靶抗原建立快速免疫金渗滤法(Dot-immuogold filtration assay, DIGFA, 简称金标法)对初治肺结核患者进行血清抗体筛查。空腹静脉采血,及时分离血清,并在 4 h 内完成检测。

1.2.2 痰菌培养 临床常规 BD960 分枝杆菌分离培养中同时接种 L-J R100(依 R 菌最佳生长药物浓度)和 L-J 平行培养^[8]。

1.2.3 临床资料分析 对两组患者进行追踪随访,收集临床症状、X 线影像学表现、痰结核分枝杆菌和依 R 菌培养阳性率、治疗效果等资料进行对比分析。

1.3 统计学处理 数据使用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状 两组患者发热、咳嗽发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而咳痰、咯血、气促发生率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床症状对比[n(%)]

组别	n	发热	咳嗽	咳痰	咯血	气促
研究组	42	35(83.33)	34(80.95)	30(71.43)	23(54.76)	20(47.62)
对照组	45	37(82.22)	35(77.78)	22(48.89)	15(33.33)	10(22.22)

2.2 X 线影像学表现

2.2.1 两组患者病变累及范围 两组患者病变累及范围在单肺、双肺、单个肺野、两个及以上肺野的比率,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者病变累及范围对比[n(%)]

组别	n	单肺	双肺	单个肺野	两个及以上肺野
研究组	42	18(42.86)	24(57.14)	10(23.81)	32(76.19)
对照组	45	30(66.67)	15(33.33)	25(55.56)	20(44.44)

2.2.2 两组患者病变影像学表现 两组患者病变絮状浸润影比率的比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),从合并空洞的比率来看,研究组 32 例(76.19%),对照组 17 例(37.78%),差异具有统计学意义($P < 0.05$),其他表现差异无统计学意义($P > 0.05$)见表 3。

表 3 两组患者病变影像学表现对比[n(%)]

组别	n	絮状浸润影	纤维条索	结节团块	空洞伴周围浸润	空洞伴纤维条索	浸润、纤维条索、空洞
研究组	42	5(11.90)	3(7.14)	2(4.76)	10(23.81)	10(23.81)	12(28.57)
对照组	45	20(44.44)	5(11.11)	3(6.67)	6(13.33)	4(8.89)	7(15.56)

2.3 痰结核分枝杆菌培养及依 R 菌培养阳性率 两组痰结核分枝杆菌培养阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但其中依 R 菌培养阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者痰结核分枝杆菌和依 R 菌培养阳性率对比[n(%)]

组别	n	结核分枝杆菌培养阳性	依 R 菌培养阳性
研究组	42	20(47.62)	11(26.19)
对照组	45	16(35.56)	0(0)

2.4 治疗效果 初始治疗均采用利福平、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺联合治疗,痰菌培养阳性患者依据药敏结果调整治疗方案。根据临床症状是否改善、痰菌是否阴转、X 线病灶变化情况、疗程等综合判定疗效。研究组治愈 20 例(47.62%),好转 10 例(23.81%),无效 12 例(28.57%);对照组治愈 30 例(66.67%),好转 14 例(31.11%),无效 1 例(2.22%)。经 χ^2 检验, $P < 0.05$,提示在治愈率和好转率上,对照组优于研究组;而对照组治疗无效的比例也少于研究组。

3 讨论

本研究显示,与依 R 菌 Rv0341 抗体阴性初治肺结核患者

比较,依 R 菌 Rv0341 抗体阳性的初治肺结核患者临床症状更重,咳痰、咯血、气促的发生率更高;X 线影像学表现显示阳性患者病变范围更广,多累及双肺和两个及以上肺野,且多伴有空洞,而阴性患者病灶多较局限,伴空洞者较少;虽然两组痰结核分枝杆菌培养阳性率差异无统计学意义,但其中阳性患者依 R 菌培养阳性率明显高于阴性患者。阳性患者的治疗效果不及阴性患者,无效病例明显多于阴性患者。在这 12 例治疗无效的依 R 菌 Rv0341 抗体阳性患者中,有 8 例为结核分枝杆菌阴性患者,其中 7 例患者在治疗半年因不满意疗效失访,1 例并发呼吸衰竭死亡。另 4 例为结核分枝杆菌阳性患者,其中 2 例为耐多药结核(MDR-TB),2 例为广泛耐药结核(XDR-TB)。综上所述,依 R 菌 Rv0341 抗体阳性初治肺结核患者具有临床症状重,病变范围广,易出现空洞,依 R 菌培养阳性率较高,治疗效果欠佳的特点。

近年来,结核分枝杆菌对抗结核药物依赖的现象受到了临床医生及科研人员的重视^[9-10]。目前临床诊断依 R 菌感染主要是依赖细菌学培养和药敏^[11],这一诊断方法有如下不足:(1)只能针对结核分枝杆菌培养阳性的肺结核患者,对 56.4% 的结核分枝杆菌阴性结核患者^[12]无法进行检测;(2)检测时间较长,常规方法从分枝杆菌的分离、培养到药物敏感实验,至少需要半个月左右的时间才能观察到致病菌是否存在药物依赖

现象^[13]。国内相关研究报道以天然蛋白 Rv0341 为抗原, DIGFA 检测血清 Rv0341 抗体, 对于诊断依 R 菌感染肺结核病具有较好的特异性和敏感性^[14]。本研究中依 R 菌 Rv0341 抗体阳性患者中, 依 R 菌培养阳性率占同组结核分枝杆菌培养阳性患者的比率为 55%, 而依 R 菌 Rv0341 抗体阴性患者依 R 菌培养阳性率为 0, 提示该检测方法的敏感性达 55%, 特异性达 100%, 对于依 R 菌感染肺结核病具有一定的辅助诊断价值, 建议在临床常规开展此项检测。

利福平是结核病化疗方案中的关键药物, 为快速杀菌剂, 在短程化疗中起重要作用^[15]。依 R 菌感染所导致的结核病, 如果再使用利福平, 可能导致患者临床症状反复而且加重, 痰菌持续阳性, 治疗失败^[16-17]。典型的依 R 菌肺结核个案追踪研究结果表明: 依 R 菌的早期发现和干预, 单因素去掉利福平后能够使患者获得满意的痊愈治疗效果^[18]。对于体外不能获得细菌学指标的菌阴结核病, 开展此项辅助检查, 结合患者临床特点, 既可以为临床医生判断病情提供一定的耐药预警参考, 也可以对疗效不佳的依 R 菌 Rv0341 抗体阳性患者更改治疗方案提供一定的依据。尤其对于那些潜在的单纯依 R 菌的耐药患者, 在和患者进行良好沟通的情况下, 若能及时去掉利福平, 将会改善疗效。

本研究的局限性在于纳入研究的患者病例数太少, 相关结论尚需后续大样本的研究来进一步验证。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 [M]. Introduction: World Health Organization, 2015:3.

[2] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015)[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.

[3] 刘群群, 苗艳芳. 651 例住院肺结核患者结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(4): 406-408.

[4] 中华医学会结核病学分会. 全国耐药结核病学术研讨会纪要[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(2): 79-81.

[5] 李艳, 谭守勇, 罗春明, 等. 依赖利福平与耐利福平结核杆菌肺结核的临床特点[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(2): 287-289.

[6] 吴园, 胡频频, 王易伟, 等. 结核分枝杆菌 Rv0341 蛋白编码基因 iniB 的多态性分析[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(11): 756-759.

[7] 中华医学会. 临床诊疗指南·结核病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 120-121.

[8] 李同心, 陈天刚, 廖传玉, 等. 临床分枝杆菌培养中同步筛选依赖利福平菌的应用价值探讨[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(6): 439-442.

[9] 吴龙章, 罗春明, 吴幸怡, 等. 广州市依赖药物结核分枝杆菌分离率的初步调研[J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(1): 53-56.

[10] 李强, 马丽萍, 高孟秋. 结核分枝杆菌依赖利福平的实验观察[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(12): 2163-2165.

[11] 石洁, 朱岩坤, 刘国栋, 等. 结核分枝杆菌利福平依赖株和耐药株表观形态及分子生物学差异性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2014, 9(7): 587-590.

[12] 高爱忠. 两种试验对菌阴肺结核诊断价值的比较[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(3): 432-434.

[13] 胡彦, 陈娟娟, 王小中. 结核分枝杆菌实验室诊断及评价[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(2): 177-182.

[14] 王易伟, 吴园, 胡频频, 等. 依赖利福平结核分枝杆菌 Rv0341 天然蛋白诊断价值的初步探讨[J]. 中国生物学制品杂志, 2009, 11(27): 107-111.

[15] Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance[J]. New England J Med, 2010, 363(11): 1005-1015.

[16] 李艳, 黄冬生, 罗春明, 等. 61 例依赖利福平结核杆菌肺结核临床特点分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(12): 1990-1992.

[17] 金海霞, 付雷, 王彬, 等. 结核分枝杆菌利福平依赖性的初步研究[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(10): 670-674.

[18] Zhong M, Zhang Y, Zhang WH, et al. An interesting case of rifampin-dependent/enhanced multidrug-resistant tuberculosis[J]. Int J Tub Lung Dis, 2010, 14(1): 40-44.

(收稿日期: 2016-04-03 修回日期: 2016-06-16)

(上接第 4654 页)

[6] Wormald PJ. The agger nasi cell: the key to understanding the anatomy of the frontal recess [J]. Otolaryngol Head neck Surg, 2003, 129(5): 497-507.

[7] Choibi, Hj L, Jk H, et al. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas; value of triphasic helical ct compared with iodized oil ct [J]. Ajr, 2015, 157(2): 219-224.

[8] Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2000, 32(5): 792-797.

[9] Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2010, 11(1): 61-74.

[10] Endemann D, Schiffrin E. Endothelial dysfunction [J]. J

Am Soc Nephrol, 2013, 15(8): 1983-1992.

[11] Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, et al. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage [J]. J Hypertens, 2005, 23(2): 247-250.

[12] Nicolls MR, Haskins K, Flores SC. Oxidant stress, immune dysregulation, and vascular function in type I diabetes [J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(7): 879-889.

[13] Gokce N, Vita J, McDonnell M, et al. Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients [J]. Circulation, 2005, 112(2): 266-268.

[14] Lteifa A, Hank A, Mather KO, et al. And the metabolic syndrome: determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks [J]. Circulation, 2015, 112(1): 32-38.

(收稿日期: 2016-03-29 修回日期: 2016-06-13)