

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1243.004.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1243.004.html(2021-01-18))

## 重庆市初治肺结核合并糖尿病患者的耐药情况分析\*

汪清雅, 胡代玉, 张婷, 苏倩, 陈健, 吴成果<sup>△</sup>

(重庆市结核病防治所区县科 400050)

**[摘要]** **目的** 分析重庆市初治肺结核合并糖尿病患者的耐药情况。**方法** 收集重庆市各区县结核病定点医院医疗机构在 2014 年 1 月至 2017 年 9 月开展耐药检测和糖尿病筛查的 1 563 例初治肺结核病例, 比较合并糖尿病患者与非合并糖尿病患者的耐药率, 并分析合并糖尿病耐药患者的耐药特征。**结果** 合并糖尿病的初治肺结核患者耐药率和耐多药率分别为 13.2%、6.2%, 高于非合并糖尿病的患者, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 合并糖尿病的初治肺结核耐药患者的耐药率由高到低依次是异烟肼(10.1%)、利福平(8.5%)、乙胺丁醇(3.9%)、链霉素(3.5%)、氧氟沙星(2.3%)、卡那霉素(0); 合并糖尿病的初治肺结核耐药患者共有 12 种结核病耐药谱, 其中耐多药谱中以异烟肼+利福平(37.5%)最高。合并糖尿病的初治肺结核患者空腹血糖(FPG)  $> 14.0$  mmol/L 组耐药率最高(20.8%), 其次为 7.1~14.0 mmol/L 组(13.6%),  $< 7.1$  mmol/L 组最低(4.2%), 其中 FPG  $> 14.0$  mmol/L 组与 FPG  $< 7.1$  mmol/L 组的耐药率有明显差异 ( $P < 0.05$ )。**结论** 重庆市初治肺结核合并糖尿病患者耐药率高, 且初治肺结核患者 FPG 越高, 耐药率越高。

**[关键词]** 结核, 肺; 糖尿病; 耐药结核; 重庆市

**[中图分类号]** R521;587.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)02-304-04

## Analysis on drug resistance of initial pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus in Chongqing\*

WANG Qingya, HU Daiyu, ZHANG Ting, SU Qian, CHEN Jian, WU Chengguo<sup>△</sup>

(Department of County, Chongqing Tuberculosis Control Institute, Chongqing 400050, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze and evaluate drug resistance of initial pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus in Chongqing. **Methods** A total of 1 563 initial pulmonary tuberculosis cases were collected from January 2014 to September 2017, which had carried out drug susceptibility test and diabetes screening in designated medical facilities for tuberculosis of Chongqing. The drug resistance rates of patients with and without diabetes Mellitus were compared; and the drug resistance characteristics of patients with diabetes Mellitus were analyzed. **Results** The total drug resistant rate and multi-drug resistant rate of initial pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus were 13.2% and 6.2% respectively, which were higher than those without diabetes mellitus; and the difference was not considered statistically significant ( $P > 0.05$ ). The drug resistance of initial pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus was isoniazide (10.1%), rifampicin (8.5%), ethambutol (3.9%), streptomycin (3.5%), ofloxacin (2.3%), kanamycin (0) in descending order. There were 12 kinds of drug resistant spectrum among initial pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus, of which the highest was HR(37.5%) in multi-drug resistant spectrum. The drug resistance rate of fast bloodglucose (FPG)  $> 14.0$  mmol/L group(20.8%) was the highest, followed by 7.1~14.0 mmol/L group(13.6%) and  $< 7.1$  mmol/L group (4.2%). There was a significant difference of drug resistance between the group of FPG  $> 14.0$  mmol/L and FPG  $< 7.1$  mmol/L ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Drug resistant rate of initial pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus is high. The FBG level is positively correlated with the drug resistant rate of initial pulmonary tuberculosis.

**[Key words]** tuberculosis, pulmonary; diabetes mellitus; drug-resistant tuberculosis; Chongqing city

\* 基金项目: 重庆市卫生和 health 委员会医学科研项目(2015MSXM104)。 作者简介: 汪清雅(1979—), 副主任医师, 硕士, 主要从事结核病防治工作。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wcguo94@163.com。

2017 年全球范围内约有 4.25 亿例糖尿病患者,到 2045 年预计将增加至近 6.29 亿例,糖尿病已成为一种全球肆虐的流行病;而结核病是世界上由单一传染病引起死亡的主要原因,每年全球范围内仍有 1 000 万左右的新发结核病病例,结核病仍然是一个重大的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。研究显示,糖尿病是结核病的重要相关疾病之一<sup>[2]</sup>,结核病合并糖尿病的流行,加上耐药肺结核的增多,严重阻碍了结核病防控工作的进程。关于糖尿病与耐药结核是否存在相关性,国内外研究结果尚不统一。有研究显示,糖尿病与耐多药肺结核无明显相关性<sup>[3]</sup>;也有研究显示,糖尿病与耐药肺结核密切相关,结核病合并糖尿病可显著增加结核病产生耐多药的几率<sup>[4-5]</sup>;另一项 meta 分析表明,糖尿病是耐多药肺结核,特别是原发性耐多药肺结核的独立危险因素<sup>[6]</sup>。本研究将重庆市各区县的结核病定点医疗机构在 2014 年 1 月至 2017 年 9 月开展耐药检测和糖尿病筛查的 1 563 例初治肺结核病例作为研究对象进行分析,旨在了解重庆市初治肺结核合并糖尿病患者的耐药现状,为肺结核合并糖尿病的防治工作提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 调查对象

连续选择重庆市各区县结核病定点医疗机构在 2014 年 1 月至 2017 年 9 月开展耐药筛查和糖尿病筛查的 1 563 例初治肺结核病例进行研究,其中男 1 146 例(73.3%),女 417 例(26.7%);年龄小于 40 岁 421 例(26.9%),40~60 岁 620 例(39.7%),>60 岁 522 例(33.4%);职业为农民 978 例(62.6%),家政、家务及待业 248 例(15.9%),工人 67 例(4.3%),离退休 60 例(3.8%),其他 210 例(13.4%),病例入选情况见图 1。

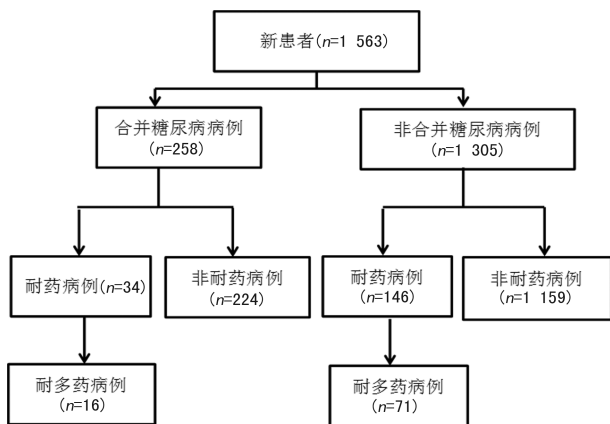


图 1 病例入选情况

### 1.2 方法

本研究采取现状研究、连续抽样的方法,分析评价重庆市初治肺结核合并糖尿病患者的耐药情况。

#### 1.2.1 痰培养、菌种鉴定和药敏试验

各区县结核病定点医疗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(INH,H)、利福平(RFP,R)、链霉素(Sm,S)、乙胺丁醇(EMB,E)、卡那霉素(Km)、氧氟沙星(Ofx)等药物进行敏感性测定。

#### 1.2.2 糖尿病筛查

糖尿病诊断标准参照世界卫生组织(WHO)1999 年颁布的《糖尿病诊断标准》<sup>[7]</sup>,本研究中仅调查 2 型糖尿病。

#### 1.2.3 耐药性分类

从肺结核患者分离的结核分枝杆菌,经体外试验显示在 1 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。

#### 1.2.4 相关定义<sup>[8]</sup>

(1)单耐药:仅对 1 种抗结核药物耐药;(2)多耐药:对 1 种以上抗结核药物耐药,除外同时对 H 和 R 耐药;(3)耐多药:至少对 H 和 R 同时耐药。

### 1.3 统计学处理

采用 EpiData3.0 进行数据双向录入并核对,然后运用 SPSS18.0 软件进行数据整理及统计分析,计数资料以例数或百分比表示,用  $\chi^2$  检验分析各组间的差异,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 重庆市初治肺结核合并糖尿病患者的耐药总体情况

1 563 例初治肺结核患者中 180 例患者对 1 种或 1 种以上药物耐药,总耐药率为 11.5%。其中,合并糖尿病的患者耐药率和耐多药率、单耐药率、多耐药率分别为 13.2%、6.2%、4.6%、2.3%,非合并糖尿病的患者耐药率和耐多药率、单耐药率、多耐药率分别为 11.2%、5.4%、4.8%、0.9%,合并糖尿病的患者耐药率、耐多药率和多耐药率均高于非合并糖尿病患者,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 1 563 例初治肺结核患者总体耐药情况[n(%)]

是否合并糖尿病	n	耐多药 (含广泛耐药)	单耐药	多耐药	耐药
是	258	16(6.2)	12(4.6)	6(2.3)	34(13.2)
否	1 305	71(5.4)	63(4.8)	12(0.9)	146(11.2)
合计	1 563	87(5.6)	75(4.8)	18(1.2)	180(11.5)

### 2.2 重庆市初治肺结核合并糖尿病患者抗结核药品

## 耐药顺位

在检测的 6 种药中,1 563 例初治肺结核患者耐药率由高到低依次为 H (8.2%)、R (7.2%)、S (4.4%)、E (2.6%)、Ofx (2.3%)、Km (0.4%),其中合并糖尿病肺的患者耐药率由高到低依次为 H (10.1%)、R (8.5%)、E (3.9%)、S (3.5%)、Ofx (2.3%)、Km (0),见表 2。

表 2 抗结核药品耐药顺位情况[n(%)]

药敏结果	合并糖尿病 (n=258)	非合并糖尿病 (n=1 305)	总耐药 (n=1 563)
任何耐 H	26(10.1)	102(7.8)	128(8.2)
任何耐 R	22(8.5)	91(7.0)	113(7.2)
任何耐 S	9(3.5)	60(4.6)	69(4.4)
任何耐 E	10(3.9)	30(2.3)	40(2.6)
任何耐 Ofx	6(2.3)	30(2.3)	36(2.3)
任何耐 Km	0	7(0.5)	7(0.4)

## 2.3 不同耐药类型耐药谱

180 例耐药患者中,共计有 21 种耐药谱型,包括单耐药 6 种、多耐药 4 种、耐多药 11 种。合并糖尿病的患者共有 12 种耐药谱型,其中单耐药中以 R (50.0%)最高,多耐药中以 H+E(83.8%)最高,耐多药中以 HR(37.5%)最高,非合并糖尿病患者耐药病例共有 21 种谱型,其中单耐药中以 H(36.5%)最高,多耐药中以 H+S(41.7%)最高,耐多药中以 HR (23.9%)最高,见表 3。

表 3 不同耐药类型耐药谱[n(%)]

耐药分类及药物种类	合并糖尿病 (n=34)	非合并糖尿病 (n=146)	合计
单耐药			
H	4(33.3)	23(36.5)	27(36.0)
R	6(50.0)	17(27.0)	23(30.7)
S	0	14(22.2)	14(18.7)
E	0	1(1.6)	1(1.3)
Ofx	1(8.3)	7(11.1)	8(10.7)

表 4 不同 FPG 水平合并糖尿病患者的耐药情况

FPG (mmol/L)	n	敏感		耐药		单耐药		耐多药(包括广泛耐药)		多耐药	
		n	敏感率(%)	n	耐药率(%)	n	单耐药率(%)	n	耐多药率(%)	n	多耐药率(%)
<7.1	48	46	95.8	2	4.2	0	0	2	4.2	0	0
7.1~14.0	162	140	86.4	22	13.6	8	4.9	10	6.2	4	2.5
>14.0	48	38	79.2	10	20.8	4	8.3	4	8.3	2	4.2
合计	258	224	86.8	34	13.2	12	4.7	16	6.2	6	2.3

续表 3 不同耐药类型耐药谱[n(%)]

耐药分类及药物种类	合并糖尿病 (n=34)	非合并糖尿病 (n=146)	合计
Km	1(8.3)	1(1.6)	2(2.7)
合计	12(100.0)	63(100.0)	75(100.0)
多耐药			
H+E	5(83.3)	3(25.0)	8(44.4)
H+S	1(16.7)	5(41.7)	6(33.3)
H+Km	0	1(8.3)	1(5.6)
R+S	0	3(25.0)	3(16.7)
合计	6(100.0)	12(100.0)	18(100.0)
耐多药(含广泛耐药)			
HR	6(37.5)	17(23.9)	23(26.4)
HR+E	1(6.2)	4(5.6)	5(5.7)
HR+S	4(25.0)	16(22.5)	20(23.0)
HR+Ofx	1(6.2)	5(7.0)	6(6.9)
HR+E+S	1(6.2)	11(15.5)	12(13.8)
HR+S+Ofx	0	5(7.0)	5(5.7)
HR+E+Ofx	0	6(8.4)	6(6.9)
HR+S+Ofx+Km	0	2(2.8)	2(2.3)
HR+E+S+Ofx	3(18.8)	3(4.2)	6(6.9)
HR+E+Ofx+Km	0	1(1.4)	1(1.1)
HR+E+S+Ofx+Km	0	1(1.4)	1(1.1)
合计	16(100.0)	71(100.0)	87(100.0)

## 2.4 不同空腹血糖(FPG)水平对耐药性的影响

258 例合并糖尿病的患者中,FPG<7.1 mmol/L 者 48 例,7.1~14.0 mmol/L 者 162 例,>14.0 mmol/L 者 48 例。在不同 FPG 水平组别中,FPG>14.0 mmol/L 组耐药率、单耐药率、耐多药率和多耐药率最高,分别为 20.8%、8.3%、8.3%、4.2%,其中 FPG>14.0 mmol/L 组与 FPG<7.1 mmol/L 组的耐药率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.10, P = 0.03$ );其余不同 FPG 水平组间耐药率、单耐药率、耐多药率及多耐药率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

### 3 讨 论

我国是典型的结核病和糖尿病大国,而重庆地处我国西部地区,是典型的大城市带动大农村,结核病和糖尿病的流行形势均十分严峻。本研究结果显示,除单耐药率外,合并糖尿病的初治肺结核患者耐药率(13.2%)、耐多药率(6.2%)、多耐药率(2.3%)均高于非合并糖尿病的初治肺结核患者,但其差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与其他文献报道比较,重庆市合并糖尿病的初治肺结核患者耐药率、耐多药率低于王华等<sup>[9]</sup>报道的糖尿病合并初治菌阳肺结核耐药率(35.71%)和耐多药率(11.11%),也低于操敏等<sup>[10]</sup>报道的糖尿病合并初治肺结核耐药率(33.8%)和耐多药率(7.6%)。分析原因为重庆市耐药肺结核整体疫情不严重,2007—2008 年全国结核病耐药性基线调查显示重庆市耐药监测初始耐药率、初始耐多药率分别为 11.0%、2.4%<sup>[11]</sup>,低于全国初治涂阳患者耐药率(35.16%)及耐多药率(5.17%)<sup>[12]</sup>。但本研究中合并糖尿病的初治肺结核患者耐药率、耐多药率均高于重庆市耐药监测水平,究其原因可能为结核杆菌基因组的随机突变,合并糖尿病的患者具有较高的结核分枝杆菌负荷,因此具有更高基因突变的菌量,出现更高的耐多药概率<sup>[13]</sup>。基于上述原因,再加上初治患者基数大,提示重庆市初治肺结核合并糖尿病发生耐药的形势依然不容忽视。

不管是否合并糖尿病,初治肺结核患者对 6 种抗结核药物的总耐药率排前 2 位的均是 H、R,这可能是因为 H 和 R 为普通肺结核治疗主要一线用药,而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,产生 H 和 R 耐药。初治肺结核耐药患者中耐药谱有 21 种,呈现多样性,其中合并糖尿病患者的耐药谱型有 12 种,耐多药中以 HR 为主(37.5%),与非合并糖尿病的患者一致,提示有必要开展日常的耐药监测工作,以便为合并糖尿病的患者提供有效的治疗方案。

本研究显示,FPG $>14.0$  mmol/L 组耐药率、单耐药率、耐多药率和多耐药率最高,且与 FPG $<7.1$  mmol/L 组的耐药率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示血糖越高,耐药率越高,这与大多数的研究结果一致,血糖水平与耐药率呈正相关<sup>[14]</sup>。分析原因为糖尿病患者尤其是血糖控制欠佳者,常有糖、脂肪、蛋白质代谢异常,导致机体的免疫功能减退,同时体内葡萄糖大量堆积,脂肪分解,三酰甘油增多,为结核分枝杆菌包括耐药菌提供了一个良好的生存及繁殖环境;此外,胆固醇被认为是结核分枝杆菌存活、感染的重要营养素,丙酮酸也有促进结核分枝杆菌生长

的作用,使得结核分枝杆菌快速繁殖,且由于菌量大,易产生耐药变异菌<sup>[15]</sup>。

综上所述,重庆市合并糖尿病的初治肺结核患者耐药率高于非合并糖尿病的患者,初治肺结核患者 FPG 越高,耐药率越高,提示应高度重视肺结核合并糖尿病患者耐药防控工作,将耐药检测工作日常化,同时积极控制肺结核合并糖尿病患者的血糖水平,以减少耐药的发生。

### 参考文献

- [1] LIN Y, HARRIES A D, KUMAR A M V, et al. Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice [R]. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019.
- [2] CHENG J, ZHANG H, ZHAO Y L, et al. Mutual impact of diabetes mellitus and tuberculosis in China [J]. Biomed Environ Sci, 2017, 30(5): 384-389.
- [3] MI F L, JIANG G L, DU J, et al. Is resistance to anti-tuberculosis drugs associated with type 2 diabetes mellitus? A register review in Beijing, China [J]. Global Health Action, 2014, 7(1): 24022.
- [4] SAKTIAWATI A M I, SUBRANTO Y W. Influence of diabetes mellitus on the development of multidrug resistant-tuberculosis in Yogyakarta [J]. Acta Med Indones, 2018, 50(1): 11-17.
- [5] TEGEGNE B S, MENGESHA M M, TEFERRA A A, et al. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis [J]. Syst Rev, 2018, 7(1): 161.
- [6] LIU Q Q, LI W Z, XUE M, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7: 1090.
- [7] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Report of a WHO consultation [R]. Geneva: WHO, 1999.
- [8] 中国防痨协会, 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年) [M]. 北京: 人民卫(下转第 313 页)

- [3] 王变丽,程燕,朱广玲.持续性护理健康教育在乳腺疾病手术患者的应用[J].国际护理学杂志,2012,33(2):332-334.
- [4] 顾炜珺,赵列宾,郭薇薇.儿科日间手术开展现状及风险管理探索[J].中国卫生资源,2017,20(4):352-355.
- [5] 王永红.外科大手术患者主要照护者照护能力、照护负荷及照护相关健康教育需求的研究[D].上海:复旦大学,2012.
- [6] FARRAN C J, MCCANN J J, FOGG L G, et al. Developing a measurement strategy for assessing family caregiver skills: conceptual issues [J]. *Alzheimers Care Today*, 2009, 10(3): 129-139.
- [7] 钱淑君.恶性血液病家庭照顾者照顾能力量表的改编[D].苏州:苏州大学,2016.
- [8] 靳修,芦鸿雁,禹晓琴.中文版老年患者家庭照护能力量表的信效度研究[J].中国全科医学,2016,19(1):84-87.
- [9] 吴惠芳,毕轩懿,李娟,等.白血病患者父母照顾能力及其影响因素分析[J].解放军护理杂志,2020,37(2):18-22.
- [10] 魏琳,梁好,卢咏梅,等.临床护士老年护理能力评价量表的编制及信效度检验[J].中华护理杂志,2019,54(9):1378-1384.
- [11] 陈菲,王寿勇,刘巍,等.探讨儿童日间手术麻醉管理规范[J].重庆医学,2018,47(8):1130-1132.
- [12] 余建英,何旭宏.数据统计分析与 SPSS 应用 [M].北京:人民邮电出版社,2003.
- [13] 吴明隆.问卷统计分析实务:SPSS 操作与应用 [M].重庆:重庆大学出版社,2010.
- [14] POLIT D F, BECK C T. The content validity index: are you sure you know what's being reported? Critique and recommendations [J]. *Res Nurs Health*, 2006, 29(5): 489-497.
- [15] 郑日昌.心理测量与测验 [M]. 2 版.北京:中国人民大学出版社,2013.
- [16] 杨晓宇,王健,孟彦,等.中国日间手术在探索中前行[J].中国卫生经济,2020,39(4):19-22.
- [17] HALLIDAY S, HUNTER D J, MCMILLAN L. Ward staff perceptions of the role of the advanced nurse practitioner in a 'hospital at day' setting [J]. *Br J Nurs*, 2018, 27(2): 92-97.
- [18] 刘蔚东.日间手术合理调配诊疗资源[J].中国卫生人才,2016,18(3):27-30.
- [19] 戴燕,张雨晨.日间手术护理的发展及启示[J].中华现代护理杂志,2016,22(32):4589-4591.
- [20] 房良,张薇,杜宁,等.基于增进患者满意度的日间手术效果评价研究[J].中国医院,2015,19(1):16-18.
- [21] 王亚菲.肠造口患儿家庭主要照顾者照护能力测评量表的编制[D].济南:山东大学,2019.

(收稿日期:2020-05-18 修回日期:2020-10-02)

(上接第 307 页)

- 生出版社,2019:1-23.
- [9] 王华,熊延军,孙菁,等.糖尿病合并初治肺结核患者结核分枝杆菌耐药性分析[J].安徽医学,2018,39(5):553-556.
- [10] 操敏,孙桂新,张国红,等.2 型糖尿病合并初治肺结核患者耐药情况及影响因素分析[J].临床肺科杂志,2016,21(10):1757-1762.
- [11] 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.
- [12] 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 年) [M].北京:人民卫生出版社,2010:5-61.
- [13] 杨松,严晓峰.结核病与糖尿病:相互关系和诊治的研究新进展[J/CD].新发传染病电子杂志,2018,3(4):234-238.
- [14] 王彩琳,李元军,韩笑,等.肺结核合并糖尿病耐药机制及其与血糖水平关系[J].中国疗养医学,2018,27(12):1247-1250.
- [15] 高绪胜,熊瑜,丁彩红.复治肺结核合并糖尿病患者抗结核药物耐药分析[J].中国预防医学杂志,2015,16(1):27-30.

(收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-09-21)