

202 例肺结核患者痰培养阳性菌株耐药性分析

徐 妍^{1,2}, 王 莉¹, 朱雅娟², 苏新明¹

(1 中国医科大学第一附属医院呼吸疾病研究所, 辽宁 沈阳 110001; 2 沈阳市胸科医院, 辽宁 沈阳 110044)

[摘要] **目的** 了解某市胸科医院住院患者痰标本分离结核分枝杆菌的耐药情况。**方法** 回顾性调查该院 2003 年 1 月 1 日—2006 年 12 月 31 日所有新发和复治的肺结核病患者痰标本分离结核分枝杆菌对异烟肼、链霉素、乙胺丁醇和利福平的敏感性。**结果** 4 年间 202 例住院肺结核患者痰标本分离的结核分枝杆菌总耐药率为 39.11% (79/202), 总耐多药率为 10.89% (22/202)。初始耐药率为 35.11%, 获得性耐药率为 46.48%。获得性耐多药率 16.90%, 明显高于初始耐多药率 7.63% ($\chi^2 = 4.08, P = 0.049$)。2004 年度获得性耐多药率 36.36%, 明显高于初始耐多药率 5.66% ($\chi^2 = 5.95, P = 0.02$); 2006 年获得性耐多药率与初始耐多药率相同, 均为 13.51%。复治患者对异烟肼、链霉素、利福平均显示较高的耐药性, 耐药率分别为 47.89%、46.48%、36.62%, 复治患者耐多药率为 35.21%; 初治患者单耐药率和多耐药率均为 16.03%。**结论** 耐药和耐多药肺结核病疫情严重, 特别是初始耐药和耐多药结核病, 故有效控制耐药结核病是我们当前所面临的紧迫任务。

[关键词] 结核分枝杆菌; 抗药性; 微生物; 耐多药性; 初始耐药; 获得性耐药

[中图分类号] R521 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)01-0014-04

Analysis of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from sputum of 202 patients with pulmonary tuberculosis

XU Yan^{1,2}, WANG Li¹, ZHU Ya-juan², SU Xin-ming¹ (1 The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2 The Chest Hospital of Shenyang, 110044, China)

[Abstract] **Objective** To investigate drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) isolated from inpatients with pulmonary tuberculosis in Shenyang Chest Hospital in recent 4 years. **Methods** Retrospective analysis of drug susceptibility test of *M. tuberculosis* to isoniazid (INH), streptomycin (SM), ethambutol (EB) and rifampicin (RFP) was conducted, *M. tuberculosis* were isolated from new cases and retreated pulmonary tuberculosis patients with positive sputum culture in Shenyang Chest Hospital from January 1, 2003 to December 31, 2006. **Results** The total drug-resistant rate of *M. tuberculosis* was 39.11% (79/202), multidrug-resistant rate was 10.89% (22/202). The initial drug-resistant rate and acquired drug-resistant rate was 35.11% and 46.48% respectively. The acquired multidrug-resistant rate was 16.90%, which was obviously higher than that of initial multidrug-resistant rate of 7.63% ($\chi^2 = 4.08, P = 0.049$). In 2004, the acquired multidrug-resistant rate (36.36%) was obviously higher than that of initial multidrug-resistant rate (5.66%) ($\chi^2 = 5.95, P = 0.02$). However in 2006, the two rates were the same (13.51%). The retreated patients showed a higher drug resistance to INH (47.89%), SM (46.48%) and RFP (36.62%). Multidrug-resistant rate of retreated patients was 35.21%, single drug-resistant rate and multidrug-resistant rate of initial patients were both 16.03%. **Conclusion** The results showed that the drug resistance and multidrug resistance of pulmonary tuberculosis are still serious, especially the initial drug resistance and multidrug resistance. So effective control of drug resistant tuberculosis is critical task currently.

[Key words] *Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance, microbial; multidrug resistance; initial drug resistance; acquired drug resistance

[Chin Infect Control, 2009, 8(1): 14-17]

[收稿日期] 2008-04-28

[作者简介] 徐妍(1973-), 女(汉族), 辽宁省沈阳市人, 主治医师, 主要从事结核病临床研究。

[通讯作者] 王莉 E-mail: wanglizsb@hotmail.com

近年来,全球耐药结核病的疫情相当严峻。目前全球受结核分枝杆菌感染的人数已达 20 亿,其中约 5 000 万人感染了耐药结核菌株^[1],我国是耐药结核病的高发国家之一^[2]。据 2000 年全国结核病流行病学抽样调查资料估计,我国约有耐多药结核病患者 50 万例,每年新发耐多药结核病患者约 13 万例^[3]。进行结核病耐药和耐多药的流行病学调查及监测,对于评价结核病防治成效,制定预防与控制耐药和耐多药结核病措施均有重要意义。本文分析了沈阳市胸科医院 2003—2006 年痰培养阳性标本分离的 202 株结核分枝杆菌的耐药性,结果如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集沈阳市胸科医院 2003 年 1 月 1 日—2006 年 12 月 31 日间经住院诊治的全部新发及复治的首次痰培养结核分枝杆菌阳性的 202 例患者资料。其中,男性 157 例,女性 45 例;年龄 18~80 岁,平均(40.00±32.70)岁;初治 131 例,复治 71 例。新发/初治肺结核患者指从未使用过抗结核药物或使用抗结核药物不足 4 周者;复治肺结核患者包括既往使用抗结核药物>4 周的新发、初治失败和复发者^[4]。

初始耐药指既往未接受过抗结核药物治疗或接受治疗不足 4 周结核病患者带有对抗结核药物耐药结核分枝杆菌。获得性耐药指结核患者开始接受抗结核药物治疗,在治疗 1 个月以上,结核分枝杆菌对 1 种或多种药物产生耐药性。单耐药指结核分枝杆菌对 1 种一线抗结核药物耐药。多耐药指结核分枝杆菌对不包括同时耐异烟肼、利福平在内的 1 种以上的一线抗结核药物耐药。耐多药指结核分枝杆菌至少对异烟肼、利福平同时耐药。

表 1 202 例结核分枝杆菌感染者耐药率、耐多药率情况(株,%)

Table 1 Drug resistant rates and multidrug resistant rates of 202 patients infected with *Mycobacterium tuberculosis* (strain, %)

年份	初始耐药			获得性耐药			合计			χ^2	P
	检测株数	耐药	耐多药	检测株数	耐药	耐多药	检测株数	耐药	耐多药		
2003	26	12(46.15)	0(0.00)	9	6(66.67)	0(0.00)	35	18(51.43)	0(0.00)	0.46	0.50
2004	53	21(39.62)	3(5.66)	11	6(54.55)	4(36.36)	64	27(42.19)	7(10.94)	0.33	0.56
2005	15	4(26.67)	2(13.33)	14	8(57.14)	3(21.43)	29	12(41.38)	5(17.24)	1.66	0.20
2006	37	9(24.32)	5(13.51)	37	13(35.14)	5(13.51)	74	22(29.73)	10(13.51)	0.58	0.45
合计	131	46(35.11)	10(7.63)	71	33(46.48)	12(16.90)	202	79(39.11)	22(10.89)	1.32	0.25

χ^2 与 P 值均为获得性耐药率与初始耐药率比较统计值

1.2 方法 采用回顾性调查方法。痰结核分枝杆菌培养参照《结核病诊断实验室检验规程》^[5],应用 BACTEC MGIT 960 自动培养系统进行。选择 4 种常用的一线抗结核药物[异烟肼(H)、利福平(R)、链霉素(S)、乙胺丁醇(E)]进行体外药物敏感性(药敏)试验,抗结核药物浓度分别为 H: 0.1 mg/L, R: 1.0 mg/L, S: 1.0 mg/L, E: 5.0 mg/L;采用世界卫生组织(WHO)/国际防痨与肺部疾病联合会《耐药检测指南》推荐的比例法^[6]。

1.3 质量控制 每批药敏试验用已知参考标准结核敏感株 H₃₇RV 作为质量控制对照,以考核含药培养基的质量。耐药率计算只选患者住院后首次培养阳性的分离菌株。

1.4 统计方法 采用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析。耐药率和耐多药率比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药率比较 见表 1。202 例患者总耐药率和总耐多药率分别为 39.11%(79/202)和 10.89%(22/202)。获得性耐药率 46.48%稍高于初始耐药率 35.11%,但差异无显著性($\chi^2 = 1.32, P = 0.25$);获得性耐多药率 16.90%明显高于初始耐多药率 7.63%($\chi^2 = 4.08, P = 0.049$)。2003 年无获得性耐多药和初始耐多药病例;2004 年获得性耐多药率 36.36%明显高于初始耐多药率 5.66%($\chi^2 = 5.95, P = 0.02$);2005 年获得性耐多药率 21.43%稍高于初始耐多药率 13.33%,但差异无显著性($\chi^2 = 0.01, P = 0.93$);2006 年获得性耐多药率和初始耐多药率均为 13.51%。

2.2 对常见 4 种抗结核药物耐药情况 见表 2。对

一种抗结核药物耐药的顺序由高至低依次为异烟

胍、链霉素、利福平、乙胺丁醇。初治患者耐抗结核药物的顺序由高至低依次为异烟肼、链霉素、乙胺丁醇、利福平；复治患者耐抗结核药物的顺序由高至低依次为异烟肼、链霉素、利福平、乙胺丁醇。初治患者耐一种药物、耐≥2 种药物、耐多药率分别为 16.03%、16.03%、7.63%；复治患者耐一种药物、耐≥2 种药物、耐多药率分别为 5.63%、15.49%、35.21%。

表 2 202 株结核分枝杆菌对 4 种抗结核药物的耐药情况 (株,%)

Table 2 Resistance of 202 strains of *Mycobacterium tuberculosis* to 4 antituberculous drugs (strain, %)

药敏结果	初治患者	复治患者	合计
全部敏感	79(60.31)	31(43.66)	110(54.46)
耐≥1 种药物 ¹⁾	52(39.69)	40(56.34)	92(45.54)
任何耐 H	35(26.72)	34(47.89)	69(34.16)
任何耐 R	16(12.21)	26(36.62)	42(20.79)
任何耐 E	23(17.56)	18(25.35)	41(20.30)
任何耐 S	28(21.37)	33(46.48)	61(30.20)
耐 1 种药物	21(16.03)	4(5.63)	25(12.38)
H	8(6.11)	1(1.41)	9(4.46)
R	1(0.76)	0(0.00)	1(0.05)
E	9(6.87)	2(2.82)	11(5.45)
S	3(2.29)	1(1.41)	4(1.98)
耐≥2 种药物 ²⁾	21(16.03)	11(15.49)	32(15.84)
耐多药 ³⁾	10(7.63)	25(35.21)	35(17.33)
合计	131(64.85)	71(35.15)	202(100.00)

1)对 4 种抗结核药物中的任何一种药物耐药,其他 3 种药物是否耐药不作考虑;2)对 4 种抗结核药物中的任何 2 种药物耐药,其他 2 种药物是否耐药不作考虑;3)至少对异烟肼、利福平同时耐药

3 讨论

沈阳市胸科医院是结核病专科医院,每年收治肺结核患者约 5 500 余人。我们对该院 2003—2006 年间 202 例住院肺结核患者痰结核分枝杆菌培养阳性者的菌株进行 4 种抗结核药物的耐药性分析。结果显示,总耐药率为 39.11%,总耐多药率为 10.89%,高于我国第四次结核病流行病学调查的结果(27.8%、10.7%)^[7]。初治耐药率(35.11%)明显高于全球 74 个国家和地区的调查结果(10.2%)以及我国第四次结核病流行病学调查结果(19%)^[7-8]。获得性耐药率(46.48%)稍低于我国第四次结核病流行病学调查的结果(47%)^[7],但明显高于全球 66 个国家和地区的获得性平均耐药率(18.4%)^[8]。其主要原因为:(1)该院收治的患者大多为难治的复治重症结核患者;(2)复治患者间断用

药或化学治疗方案不合理;(3)患者因经济条件差而未用抗结核药物。

本研究结果显示,2003—2006 年各年度的结核分枝杆菌总耐药率、初始耐药率和获得性耐药率虽均有下降,但无统计学差异。说明 4 年间耐药肺结核病发病率无下降趋势,其中不仅获得性耐药肺结核无下降而且初始耐药肺结核有较高的发病率。2003 年,无论初治还是复治结核病患者均未发现耐多药病例。但 2004—2006 年,无论初始还是获得性肺结核患者均出现较高的耐多药率,特别突出的是初始耐多药率显著增高。提示耐多药结核病的流行问题相当严峻,特别是对耐药和耐多药结核病的控制不良,说明结核病的传染源控制,尤其是对耐药结核菌的传播控制不力^[9]。

本研究结果显示,各年度间结核病获得性耐药率均高于初始耐药率,虽无统计学差异,但反映每年度初始耐药情况与获得性耐药情况均很严重。2006 年的结核病获得性耐多药率和初始耐多药率相同,说明初始耐多药结核病在增加。初治患者对 4 种抗结核药物的耐药率由高至低依次为异烟肼(26.72%)、链霉素(21.37%)、乙胺丁醇(17.56%)、利福平(12.21%);复治患者分别为异烟肼(47.89%)、链霉素(46.48%)、利福平(36.62%)、乙胺丁醇(25.35%),复治患者对短程化学治疗方案的常用杀菌药物异烟肼、链霉素、利福平均显示出较高的耐药率。初治患者耐一种(16.03%)、耐≥2 种(16.03%)、耐多药率(7.63%)高于 WHO 和国际抗结核及肺病联盟(WHO/IUATLD)最新统计的全球耐药结核病初治单耐药率 10.2%和耐多药率 1.1%^[10],初治患者表现为单耐药和多耐药情况严重。复治患者耐多药率(35.21%)明显高于 WHO/IUATLD 统计的耐多药率 7.0%^[10],复治患者表现为耐多药情况相当严重。

WHO/IUATLD 的全球耐药检测调查结果显示,我省为耐药疫情较高的省份之一。本研究结果显示沈阳市胸科医院 2003—2006 年住院肺结核患者的耐药和耐多药情况很严重,特别是初始耐药和耐多药结核病尤为突出。结核病耐药率的高低是综合评价一个地区结核病防治工作成效的重要指标之一。有研究认为^[11],耐药结核病的产生主要是由于不规律治疗、不合理用药等人为因素所致,因此规范化学治疗结核病是预防耐药或耐多药结核病发生的重要措施。直接面视下短程化学治疗法(DOTS)是目前国内外公认的控制结核病,防止耐多药结核病

产生的最佳、最有效的策略。防治耐多药结核病的具体措施^[12]:一是采用 DOTS 治疗新发痰涂片阳性肺结核病以阻止耐多药结核病的发生;二是在 DOTS 管理基础上,采用二线抗结核药物治疗已有的耐多药结核病患者。目前,WHO 建议在高耐药国家采用耐多药结核病控制策略(DOTS-PLUS 策略)^[13]以控制耐药结核病的流行。总之,耐药和耐多药结核病的防治是一项艰巨的工作,这有赖于政府的支持、全社会的参与、多部门的合作,结核病专科医院发挥医疗诊治的优势,最终达到控制结核病的流行及耐药结核病的蔓延。

[参考文献]

[1] World Health Organization. International union against tuberculosis and lung disease. anti-tuberculosis drug resistance in the world; the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance [R]. geneva: WHO/IUATLD,1997;1-120.

[2] World Health Organization. International union against tuberculosis and lung disease. anti-tuberculosis drug resistance in the world; the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Report No. 2 prevalence and trends[R]. geneva: WHO/IUATLD,2000;1-107.

[3] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志,2002,24(2):65-108.

[4] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2001,24(2):70-74.

[5] 中国防痨协会. 结核病诊断实验室检验规程[M]. 北京:中国教育文化出版社,2006:13-45.

[6] Canetti G, Fox W, Khomenko A, *et al.* Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmers[J]. Bull World Health Organ,1969,41:21-43.

[7] 刘宇红,姜广路,赵立平,等. 第四次全国结核病流行病学抽样调查——结核分枝杆菌耐药性分析与评价[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(4):224-227.

[8] World Health Organization. International union against tuberculosis and lung disease. Anti-tuberculosis drug resistance in the world; the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance; report No. 3. prevalence and trends[R]. Geneva: WHO/IUATLD,2004;1-94.

[9] 梅建,薛桢,沈鑫,等. 原发性耐药是耐药结核病产生的重要原因[J]. 中华结核和呼吸杂志,2006,29(2):75-78.

[10] World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world (third Global Report)[R]. Geneva: WHO, 2004; 15-18.

[11] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: WHO,2006;361.

[12] 张立兴,屠德华. 加强预防和合理治疗耐多药结核病[J]. 中国防痨杂志,2003,25(1):1.

[13] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis[R]. WHO,2006;8-18.

(上接第 6 页)

[2] Feld J J, Ghany M G. Evolution of therapy for chronic hepatitis B; progressing from the simple to the complex[J]. Ann Intern Med,2007,147(11):806-808.

[3] Asano N. Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use[J]. Glycobiology, 2003, 13(10):93R-104R.

[4] Liu M C, Yu M, Zhang N L, *et al.* Dynamic analysis of hepatitis B virus DNA and its antigens in 2. 2. 15 cells[J]. J Viral Hepat, 2004, 11(2):124-129.

[5] Guan R. Treatment of chronic hepatitis B infection using interferon[J]. Med J Malaysia,2005,60(Suppl B): 28-33.

[6] Fenouillet E, Papandreou M J, Ian M, *et al.* Recombinant HIV envelope expressed in an α -glucosidase 1-deficient CHO cell line and its parental cell line in the presence of 1-deoxynojirimycin is functional[J]. Virology, 1997, 231(1):89-95.

[7] Taylor D L, Sunkara P S, Liu P S. 6-0-butanoylcastanosper-

mine (MDL 28,574) inhibits glycoprotein processing and the growth of HIVs[J]. AIDS, 1991, 5(6):693-698.

[8] Tan A, van den Brock L, van Boeckel S, *et al.* Chemical modification of the glucosidase inhibitor 1-deoxynojirimycin structure activity relation ship[J]. J Bio Chem, 1998, 266(22): 14504-15410.

[9] Mehta A, Lu X, Block T M, *et al.* Hepatitis B virus (HBV) envelope glycoproteins vary drastically in their sensitivity to glycan processing: evidence that alteration of a single N-linked glycosylation site can regulate HBV secretion[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(5):1822-1827.

[10] Lu X, Mehta A, Dwek R, *et al.* Evidence that N-linked glycosylation is necessary for hepatitis B virus secretion[J]. Virology, 1995, 213 (2):660-665.