

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233646

· 论 著 ·

2013—2018 年河南省 5 个耐药监测点结核分枝杆菌耐药性

王少华¹, 陈瑞琴², 常文静¹, 苏茹月¹, 马晓光¹, 郑丹薇¹, 朱岩昆¹, 石洁¹, 孙国清¹, 孙定勇¹, 郝义彬¹

(1. 河南省疾病预防控制中心, 河南 郑州 450016; 2. 郑州市金水区疾病预防控制中心, 河南 郑州 450016)

[摘要] **目的** 了解河南省 5 个耐药监测点结核分枝杆菌的耐药情况, 为制定结核病疫情控制策略提供参考。**方法** 收集 2013—2018 年河南省 5 个耐药监测点 1 716 例结核病患者临床分离株及临床信息, 采用比例法测定 9 种常用抗结核药物敏感性, 并分析其耐药特征变化。**结果** 结核患者的总耐药率为 24. 07% (413/1 716), 耐多药率为 3. 73% (64/1 716)。一线抗结核药物耐药率由高到低依次为: 链霉素(SM)13. 34% (229 株)、异烟肼(INH)10. 08% (173 株)、利福平(RIF)5. 19% (89 株)、乙胺丁醇(EMB)4. 49% (77 株); 二线抗结核药物耐药率由高到低为: 氧氟沙星(OFX)3. 15% (54 株)、卡那霉素(KAM)2. 51% (43 株)和卷曲霉素(CPM)2. 51% (43 株)、对氨基水杨酸(PAS)1. 98% (34 株)、丙硫异烟胺(PTO)1. 46% (25 株)。耐药谱结果显示, 413 株菌分布在 68 种不同耐药类型中, 单耐药中 SM、多耐药 INH+SM 组合、耐多药组合中 INH+RIF 和 INH+RIF+SM 组合的耐药率较高。初治患者耐药率和耐多药率分别为 20. 13% (216/1 073)、2. 80% (30/1 073), 复治患者耐药率和耐多药率分别为 30. 64% (197/643)、5. 29% (34/643), 复治患者耐药率和耐多药率均高于初治患者(均 $P < 0. 05$)。41~60 岁年龄组患者耐药率最高(29. 25%), 2~20 岁年龄组患者耐药率最低(13. 56%), 各年龄组耐药率比较, 差异有统计学意义($P < 0. 05$)。耐药趋势分析结果显示, 2013—2018 年仅耐多药率呈逐年升高趋势($P < 0. 05$)。**结论** 河南省 5 个耐药监测点结核分枝杆菌耐药情况仍然较为严重, 耐药谱结果显示耐药类型表现多样化和复杂化, 41~60 岁年龄组患者耐药率较高, 复治患者耐药率较高, 耐多药呈上升趋势。因此需要规范治疗, 同时开展耐药筛查, 减少耐药患者产生, 加强耐多药患者的治疗和管理, 防止传播。

[关键词] 肺结核; 结核分枝杆菌; 耐药; 耐多药; 多重耐药

[中图分类号] R181. 3⁺2 R521

Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in five monitoring sites of Henan Province, 2013—2018

WANG Shao-hua¹, CHEN Rui-qin², CHANG Wen-jing¹, SHU Ru-yue¹, MA Xiao-guang¹, ZHENG Dan-wei¹, ZHU Yan-kun¹, SHI Jie¹, SUN Guo-qing¹, SUN Ding-yong¹, HAO Yi-bin¹ (1. The Center for Disease Control and Prevention of Henan Province, Zhengzhou 450016, China; 2. Zhengzhou Jinshui District Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China)

[Abstract] **Objective** To understand the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) in five drug resistance monitoring sites in Henan Province, and provide reference for formulating the control strategies of tuberculosis epidemic. **Methods** The strains and clinical information of 1 716 tuberculosis patients were collected from five drug resistance monitoring sites in Henan Province in 2013–2018. *M. tuberculosis* was tested for the sensitivity to nine anti-tuberculosis drugs by proportional method, changes in their drug resistance was analyzed. **Results** The total drug resistance rate and multidrug resistance (MDR) rate of tuberculosis patients were 24. 07% (413/1 716) and 3. 73% (64/1 716) respectively. Drug resistance rates of the first-line anti-tuberculosis drugs from

[收稿日期] 2022-11-30

[基金项目] 河南省科技攻关项目(192102310136); 河南省医学科技攻关项目(SBGJ202002013)

[作者简介] 王少华(1978-), 男(汉族), 河南省南阳市人, 副主任技师, 主要从事结核病检测研究。

[通信作者] 孙定勇 E-mail: sundy2222@126.com

high to low were as follows: streptomycin (SM) 13.34% ($n=229$), isoniazid (INH) 10.08% ($n=173$), rifampicin (RIF) 5.19% ($n=89$), and ethambutol (EMB) 4.49% ($n=77$). Drug resistance rates of the second-line anti-tuberculosis drugs from high to low were as follows: ofloxacin (OFX) 3.15% ($n=54$), kanamycin (KAM) 2.51% ($n=43$), capreomycin (CPM) 2.51% ($n=43$), p-aminosalicylic acid (PAS) 1.98% ($n=34$), and prothionamide (PTO) 1.46% ($n=25$). Drug resistance profile showed that 413 strains were distributed among 68 different drug resistance types, mono-drug resistance rate of SM, poly-drug resistance of INH + SM, as well as MDR rates of INH + RIF and INH + RIF + SM were higher. The drug resistance rates and MDR rates of initial treated patients were 20.13% (216/1 073) and 2.80% (30/1 073), respectively. Drug resistance rates and MDR rates of retreated patients were 30.64% (197/643) and 5.29% (34/643), respectively. Drug resistance rates and MDR rates of retreated patients were both higher than those of initial treated patients (both $P<0.05$). Patients aged 41 to 60 years had the highest drug resistance rate of 29.25%, and patients aged 2 to 20 years had the lowest drug resistance rate of 13.56%. There was statistically significant difference in drug resistance rates among different age groups ($P<0.05$). Drug resistance trend analysis showed that only the MDR rate increased year by year in 2013–2018 ($P<0.05$). **Conclusion** Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in five drug resistance monitoring sites in Henan Province is still serious, drug resistance profile showed that the types of drug resistance were diverse and complicated, drug resistance rates of patients aged 41–60 years and retreated patients are high, and MDR rate showed a rising trend. Therefore, it is necessary to standardize treatment, carry out screening on drug resistance, reduce the occurrence of drug-resistant patients, strengthen the treatment and management of MDR patients to prevent transmission.

[Key words] pulmonary tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance; multi-drug resistance; poly-drug resistance

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 引起的一种慢性感染性疾病, 传播途径以空气传播为主。根据 2022 年世界卫生组织 (WHO) 结核病报告估计, 2021 年全球新发结核病患病人数达 1 060 万例, 中国约 78.44 万例, 占 7.4%, 居世界第三位; 新发患者中, 耐多药或利福平耐药结核病的患者人数为 45 万例, 中国约 3.29 万例, 占 7.3%^[1]。耐药结核病疫情仍然是我国结核病防控的重点和难点, 监测结核病耐药特征, 有利于制定对应的防治策略, 实现精准防控。本研究分析 2013—2018 年河南省 5 个监测点收集的结核分枝杆菌对 9 种抗结核药物的药敏试验结果, 为耐药结核病防控策略的制定提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 2013 年 1 月—2018 年 12 月河南省 5 个结核病定点医疗机构就诊的可疑肺结核患者中痰涂片阳性患者。采集患者痰标本进行分离培养, 获得的阳性培养物送至市级参比实验室采用对硝基苯甲酸 (PNB) 生化试验法进行菌型鉴定及药敏检测, 并收集研究对象的性别、年龄、居住地、职业、治疗史等人口学信息。

1.2 实验方法

1.2.1 菌株初步鉴定和药敏试验 采用传统的 PNB 培养法对分枝杆菌阳性培养物进行初筛及鉴定; 菌株在 PNB 鉴别培养基上能生长初步判定为非结核分枝杆菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM), 不能生长判定为结核分枝杆菌复合群^[2]。采用传统固体比例法检测结核分枝杆菌对一线药物异烟肼 (INH)、利福平 (RIF)、乙胺丁醇 (EMB)、链霉素 (SM) 和二线药物卡那霉素 (KAM)、氧氟沙星 (OFX)、卷曲霉素 (CPM)、丙硫异烟胺 (PTO)、对氨基水杨酸 (PAS) 等共 9 种药品的敏感性。接种环刮取一环对数生长期菌株, 用生理盐水配制成 1.0 麦氏单位菌液, 稀释成 10^{-2} 和 10^{-4} CFU/mL 菌液, 各取 0.01 mL 稀释菌液接种于不同含药培养基上, (36 ± 1) °C 培养 4 周观察结果^[2]。试验管 (含药培养基) 菌落数/对照管 (不含药培养基) 菌落数 $>1\%$ 判定为耐药。

1.2.2 NTM 菌种鉴定 采用分枝杆菌鉴定试剂盒 (厦门致善) 和基因测序对初筛判定为 NTM 菌株进行菌种鉴定^[3-4]。

1.3 相关定义 结核病耐药是指患者分离的结核分枝杆菌对一种或一种以上抗结核药物耐药。单耐药 (mono-resistance): 患者分离的结核分枝杆菌

药敏试验结果仅对一种抗结核药物耐药;多耐药 (poly-resistance);结核分枝杆菌对一种以上抗结核药物耐药 (不包括同时对 INH 和 RIF 耐药);耐多药 (multidrug resistance);结核分枝杆菌至少对 INH 和 RIF 同时耐药。广泛耐药 (extensive drug resistance, XDR);结核分枝杆菌在体外被证实至少同时对 INH 和 RIF 2 种一线抗结核药物耐药,且同时对氟喹诺酮类药物和至少 3 种二线静脉用抗结核药物 (CPM、卡那霉素、阿米卡星) 中 1 种耐药^[5-6]。

1.4 质量控制 每批试验均以结核分枝杆菌标准菌株 H37Rv 作为质控对照株。本研究中 5 所结核病定点医院均通过国家结核病参比实验室抗结核药物敏感性试验熟练度测试。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示;计数资料以例数或百分比表示,率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;耐药趋势变化采用趋势 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 共纳入 2013—2018 年来自河南省 5 个结核病定点防治机构痰标本分枝杆菌培养阳性患者 1 811 例,剔除 30 例信息不完整和 65 例 NTM,最终 1 716 例纳入研究。研究对象中,62.53% (1 073 例) 为初治结核病患者,37.47% (643 例) 为复治结核病患者;男性占 77.80% (1 335 例),女性占 22.20% (381 例);平均年龄 (49.80 ± 17.37) 岁。不同性别、居住地及职业患者分离结核分枝杆菌耐

药率比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$);不同年龄组患者分离结核分枝杆菌耐药率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 16.066, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同人群患者分离结核分枝杆菌耐药情况

Table 1 Drug resistance of *M. tuberculosis* isolated from patients in different populations

特征	患者数 (n = 1 716)	耐药株数 (n = 413)	耐药率 (%)	χ^2	P
性别				<0.001	>0.999
男性	1 335	321	24.04		
女性	381	92	24.15		
年龄 (岁)				16.066	0.001
10~	118	16	13.56		
21~	484	110	22.73		
41~	530	155	29.25		
61~96	584	132	22.60		
居住地				0.774	0.379
农村	1 360	321	23.60		
城镇	356	92	25.84		
职业				0.059	0.808
农民	1 304	312	23.93		
其他	412	101	24.51		

2.2 总体耐药情况 1 716 株结核分枝杆菌复合群菌株中,总耐药率为 24.07%,单耐药率为 12.70%,多耐药率为 7.63%,耐多药率为 3.73%。复治患者的单耐药率、多耐药率、耐多药率和总耐药率均高于初治患者,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 1 716 株结核分枝杆菌复合群菌株耐药情况

Table 2 Drug resistance of 1 716 *M. tuberculosis* complex strains

特征	菌株	总耐药		单耐药		多耐药		耐多药	
		菌株	耐药率 (%)	菌株	耐药率 (%)	菌株	耐药率 (%)	菌株	耐药率 (%)
初治	1 073	216	20.13	122	11.37	64	5.96	30	2.80
复治	643	197	30.64	96	14.93	67	10.42	34	5.29
合计	1 716	413	24.07	218	12.70	131	7.63	64	3.73
χ^2			23.152		4.595		11.318		22.124
P			<0.001		0.032		0.001		<0.001

2.3 抗结核药物的任意耐药情况 1 716 株结核分枝杆菌复合群菌株对一线抗结核药物任意耐药率最高的是 SM (13.34%),其次为 INH (10.08%)、

RIF (5.19%) 和 EMB (4.49%)。初治患者对 INH、RIF、EMB、SM 任意耐药的耐药率与复治患者比较,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。菌株对二线抗

结核药物耐药率最高为 OFX(3.15%),其次为 KAM = CPM > PAS > PTO。初治患者对 KAM、PAS、

PTO 耐药的耐药率与复治患者比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 3 1 716 株结核分枝杆菌复合群菌株对抗结核药耐药情况

Table 3 Resistance of 1 716 *M. tuberculosis* complex strains to anti-tuberculosis drugs

抗菌药物	全部(n = 1 716)		初治(n = 1 073)		复治(n = 643)		χ^2	P
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)		
INH	173	10.08	84	7.83	89	13.84	54.890	<0.001
RIF	89	5.19	43	4.01	46	7.15	27.730	<0.001
EMB	77	4.49	31	2.89	46	7.15	42.236	<0.001
SM	229	13.34	112	10.44	117	18.20	72.405	<0.001
KAM	43	2.51	28	2.61	15	2.33	1.272	0.259
OFX	54	3.15	29	2.70	25	3.89	10.059	0.002
CPM	43	2.51	24	2.24	19	2.95	6.300	0.012
PTO	25	1.46	15	1.40	10	1.56	2.058	0.152
PAS	34	1.98	23	2.14	11	1.71	0.388	0.533

2.4 耐药谱分析

2.4.1 单耐药谱 218 株菌为单耐药,其中初治患者占 55.96%(122/218),复治患者占 44.04%(96/218),单耐药在耐药菌株中占 52.78%(218/413)。

单耐一线药有 146 株,耐药率为 8.51%;单耐二线药有 72 株,耐药率为 4.20%。菌株对 SM 耐药率最高(5.65%),其次为 INH、OFX,分别为 1.75%、1.63%。见表 4。

表 4 1 716 株结核分枝杆菌复合群菌株单耐药情况

Table 4 Mono-drug resistance of 1 716 *M. tuberculosis* complex strains

单药耐药	初治(n = 1 073)		复治(n = 643)		合计(n = 1 716)	
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)
INH	21	1.96	9	1.40	30	1.75
RIF	6	0.56	1	0.16	7	0.41
EMB	4	0.37	8	1.24	12	0.70
SM	52	4.85	45	7.00	97	5.65
KAM	12	1.12	1	0.16	13	0.76
OFX	15	1.40	13	2.02	28	1.63
CPM	4	0.37	13	2.02	17	0.99
PTO	2	0.19	5	0.78	7	0.41
PAS	6	0.56	1	0.16	7	0.41
合计	122	11.37	96	14.93	218	12.70

2.4.2 多耐药谱 131 株菌为多耐药,其中初治患者占 48.85%(64/131),复治患者占 51.15%(67/131)。多耐药在耐药菌株中占 31.72%(131/413)。131 株多耐药菌共 44 种耐药组合,其中 INH + SM 组合多耐药率最高(2.27%,39 株),其次为 INH + EMB 和 EMB + SM 组合,多耐药率分别为 0.52%(9 株)、0.41%(7 株)。见表 5。

2.4.3 耐多药谱 64 株菌为耐多药,其中初治患者占 46.88%(30/64),复治患者占 53.12%(34/64),耐多药在耐药菌株中占 15.50%(64/413)。64 株耐多药菌株(含 5 株 XDR-TB),表现为 15 种不同的耐药类型。耐药组合中 INH + RIF 和 INH + RIF + SM 耐多药率并列最高(0.87%,15 株),INH + RIF + EMB + SM 次之(0.76%,13 株)。见表 6。

表 5 1 716 株结核分枝杆菌复合群菌株多耐药情况
Table 5 Poly-drug resistance of 1 716 *M. tuberculosis* complex strains

多耐药组合	初治($n=1\ 073$)		复治($n=643$)		合计($n=1\ 716$)	
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)
INH + SM	19	1.77	20	3.11	39	2.27
INH + EMB	5	0.47	4	0.62	9	0.52
EMB + SM	2	0.19	5	0.78	7	0.41
INH + SM + PAS	1	0.09	4	0.62	5	0.29
SM + KAM	3	0.28	2	0.31	5	0.29
INH + EMB + SM	1	0.09	3	0.47	4	0.23
RIF + SM	1	0.09	3	0.47	4	0.23
RIF + PTO	3	0.28	1	0.16	4	0.23
SM + CPM	4	0.37	0	0	4	0.23
INH + PAS	2	0.19	1	0.16	3	0.17
RFP + EMB	1	0.09	2	0.31	3	0.17
CPM + PAS	2	0.19	1	0.16	3	0.17
INH + EMB + SM + PAS	1	0.09	1	0.16	2	0.12
INH + SM + KAM	0	0	2	0.31	2	0.12
INH + SM + KAM + CPM + PAS	2	0.19	0	0	2	0.12
INH + SM + PTO	1	0.09	1	0.16	2	0.12
INH + KAM	1	0.09	1	0.16	2	0.12
INH + OFX	2	0.19	0	0	2	0.12
RFP + OFX + CPM	2	0.19	0	0	2	0.12
SM + PTO	1	0.09	1	0.16	2	0.12
OFX + CPM	1	0.09	1	0.16	2	0.12
其他	9	0.84	14	2.18	23	1.34

表 6 1 716 株结核分枝杆菌复合群菌株的耐多药情况
Table 6 Multidrug resistance of 1 716 *M. tuberculosis* complex strains

耐多药组合	初治($n=1\ 073$)		复治($n=643$)		合计($n=1\ 716$)	
	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)
INH + RIF	9	0.84	6	0.93	15	0.87
INH + RIF + SM	8	0.75	7	1.09	15	0.87
INH + RIF + EMB + SM	4	0.37	9	1.4	13	0.76
INH + RIF + EMB	2	0.19	1	0.16	3	0.17
INH + RIF + EMB + OFX	0	0	3	0.47	3	0.17
INH + RIF + EMB + SM + OFX	3	0.28	0	0	3	0.17
INH + RIF + SM + OFX	1	0.09	1	0.16	2	0.12
INH + RIF + EMB + SM + KAM + OFX + CPM + PAS*	2	0.19	0	0	2	0.12
INH + RIF + EMB + SM + KAM + OFX + CPM + PAS + PTO*	0	0	2	0.31	2	0.12
INH + RIF + OFX + CPM + PAS*	0	0	1	0.16	1	0.06
其他	1	0.09	4	0.62	5	0.29

注：* 表示属于 XDR-TB。

2.5 耐药变化趋势 2013—2018 年结核分枝杆菌对抗结核药任意耐药率、年度耐药率比较,差异均无

统计学意义(均 $P > 0.05$),耐多药率呈上升趋势(趋势 $\chi^2 = 6.238, P = 0.013$),见表 7。

表 7 2013—2018 年结核分枝杆菌复合群菌株耐药趋势分析[株(%)]

Table 7 Drug resistance trends of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains in 2013–2018 (No. of isolates[%])

抗菌药物	2013 年 (n = 400)	2014 年 (n = 289)	2015 年 (n = 318)	2016 年 (n = 263)	2017 年 (n = 209)	2018 年 (n = 237)	χ^2	P
INH	53(13.25)	28(9.69)	26(8.18)	20(7.60)	20(9.57)	26(10.97)	1.533	0.216
RIF	18(4.50)	16(5.54)	14(4.40)	12(4.56)	14(6.70)	15(6.33)	1.198	0.274
EMB	22(5.50)	8(2.77)	9(2.83)	15(5.70)	12(5.74)	11(4.64)	0.189	0.664
SM	66(16.50)	40(13.84)	27(8.49)	38(14.45)	27(12.92)	31(13.08)	1.284	0.257
KAM	13(3.25)	3(1.04)	8(2.52)	8(3.04)	7(3.35)	4(1.69)	0.054	0.816
OFX	9(2.25)	9(3.11)	12(3.77)	8(3.04)	4(1.91)	12(5.06)	1.548	0.213
CPM	11(2.75)	8(2.77)	10(3.14)	9(3.42)	2(0.96)	3(1.27)	1.963	0.161
PTO	5(1.25)	5(1.73)	2(0.63)	2(0.76)	10(4.78)	1(0.42)	0.429	0.513
PAS	6(1.50)	8(2.77)	12(3.77)	1(0.38)	5(2.39)	2(0.84)	0.823	0.364
MDR	10(2.50)	9(3.11)	9(2.83)	11(4.18)	12(5.74)	13(5.49)	6.238	0.013
DR-TB	103(25.75)	76(26.30)	65(20.44)	71(27.00)	46(22.01)	52(21.94)	6.001	0.306

注:MDR 表示耐多药,DR-TB 表示耐药结核。

3 讨论

耐药结核病防治是全球结核病防控工作的重点难题之一。我国第四次和第五次结核病流行病学抽样调查显示总耐药率分别为 27.8%、42.1%，呈上升趋势^[7-8]，是耐药结核病疫情较为严重的国家之一。本组研究表明，河南省 5 个耐药监测点的临床分离菌株对抗结核药物总耐药率为 24.07%，低于四川省^[9] (32.1%)、河北省^[10] (34.1%) 的研究报道，高于末阳市^[11] (22.13%)，与江西省^[12] (25.6%)、许昌市^[13] (24.24%) 报道的总耐药率相当。虽然我国耐药流行处于较高水平，但各地具体情况不同，因此需要针对本地的结核病患者开展耐药监测，了解耐药规律。本研究中，5 个耐药监测点的耐多药率为 3.73%，低于全国第四次和第五次结核病流行病学抽样调查的结果^[7-8] (10.7%、6.8%) 和北京市^[14] 的调查结果 (10.2%)，高于抚州市^[15] (3.26%)，表明河南省总耐药率和耐多药率在国内处于中下水平，可能与河南省对结核病防治工作的重视，以及现代结核病控制策略(DOTS 策略)的 100% 实施有关^[16]。

本组药敏结果显示，一线药物耐药率顺序为 SM (13.34%) > INH (10.08%) > RIF (5.19%) > EMB (4.49%)；第五次流调一线药物耐药顺序为 INH

(28.2%) > SM (20.7%) > RIF (7.5%) > EMB (6.2%)^[6]；湖南末阳市一线药物耐药顺序为 INH (13.38%) > SM (9.15%) > RIF (8.45%) > EMB (3.35%)^[11]。二线药物耐药率最高为 OFX (3.15%)，与末阳市的研究^[11] 结果一致。OFX 属于喹诺酮类药物，喹诺酮作为广谱抗菌药物在临床治疗中广泛使用，容易导致耐药的产生，因此结核病门诊要严格控制在初治患者中，以防止耐药的产生^[11]。耐药谱结果显示，413 株菌分布在 68 种不同耐药类型中，耐药类型表现出多样化和复杂化。单耐药中 SM，多耐药 INH + SM 组合，耐多药组合中 INH + RIF 和 INH + RIF + SM 组合的耐药率较高，与刘彬彬等^[6] 的报道相同。INH 和 RIF 作为主要一线抗结核药物，使用频次更高，可能更易产生耐药性。SM 在目前抗结核治疗中不再使用^[17]，但数据显示，产生的耐药菌株仍在流行传播，因此需要加强对正在使用抗结核药物的监测，避免出现耐药累积情况发生。

结核分枝杆菌耐药率：不同性别、居住地及职业人群比较，差异均无统计学意义；不同年龄组比较，差异有统计学意义，其中 41~60 岁年龄组耐药率最高 (29.25%)，21~40 岁和 61~96 岁年龄组次之 (22.73%、22.60%)，2~20 岁以上年龄段最低 (13.56%)。这可能与不同年龄组对结核病服药的

依从性有差异,不能按规律服药,应加强对此部分人群的宣教和服药管理,减少耐药产生^[18-19]。本研究复治患者耐药率和耐多药率均高于初治患者,与相关报道^[13-15,20]结果一致,表明既往不规则抗结核治疗能够增加结核病患者耐药率,因此要确保对结核病患者进行规范化治疗,增加患者的依从性,从而提高初治患者的治愈率,降低耐药产生的概率。

2013—2018 年河南省结核分枝杆菌耐多药率呈上升趋势。相比于普通结核病,耐多药结核病疗程长、副作用大、治愈率低,给患者造成严重的经济负担^[21]。我国耐多药防治工作存在服务体系能力不足,患者发现率低,纳入治疗率低,治疗管理不规范等问题,因此需要加强防止耐多药服务体系建设,完善治疗和管理,提高医疗保障水平^[22]。同时,使用分子生物学等新型诊断试剂尽早发现耐多药结核病患者,控制耐多药结核病的传播^[23]。

综上所述,河南省 5 个耐药监测点耐药水平居于全国中下水平,41~60 岁年龄组耐药率较高,耐药谱分析表明耐药类型表现为多样化和复杂化,复治患者中耐药率较高,同时耐多药呈上升趋势。因此需加强对相关患者的健康宣教,制定合理的治疗方案,规范服药,减少耐药患者的产生和传播;同时开展耐药监测,及时掌握耐药变化动态,调整防治策略。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022 [EB/OL]. [2022-11-01]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
- [2] 中国防痨协会. 结核病实验室检验规程[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:59-87.
Chinese Antituberculosis Association. Tuberculosis laboratory test protocol [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 59-87.
- [3] Xu Y, Liang B, Du C, et al. Rapid identification of clinically relevant *Mycobacterium* species by multicolor melting curve analysis[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(1): e01096-18.
- [4] 赵东阳,王少华,苏茹月,等. 2013—2018 年河南省耐药监测点非结核分枝杆菌流行特征分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(2): 128-132, 187.
Zhao DY, Wang SH, Su RY, et al. Analysis of characteristics of nontuberculous mycobacterial infections at drug resistance monitoring points in Henan Province, 2013-2018[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2021, 37(2): 128-132, 187.
- [5] CDC. Revised definition of extensively drug resistant tuberculosis[J]. MMWR, 2006, 55(34): 1176.
- [6] 刘彬彬,胡培磊,龚道方,等. 湖南省浏阳肺结核患者结核分枝杆菌耐药谱及其影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(2): 73-78.
Liu BB, Hu PL, Gong DF, et al. Profile and influencing factors of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Hunan Province [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2016, 15(2): 73-78.
- [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.
Liu YH, Jiang GL, Zhao LP, et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in a nationwide epidemiological survey in China in the year of 2000[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2002, 25(4): 224-227.
- [8] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 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): 485-508.
Technical Guidance Group of the Fifth National TB Epidemiological Survey, The Office of the Fifth National TB Epidemiological Survey. The fifth national tuberculosis epidemiological survey in 2010[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2012, 34(8): 485-508.
- [9] Zhou RF, Zheng TL, Luo DX, et al. Drug resistance characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained between 2018 and 2020 in Sichuan, China[J]. Epidemiol Infect, 2022, 150: e27.
- [10] Li YN, Cao XR, Li SM, et al. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Hebei, China: genotypes and drug susceptibility phenotypes[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 107.
- [11] 贺文从,谭云洪,梁伟民,等. 2013—2017 年湖南省耒阳市结核分枝杆菌耐药性特征的动态研究[J]. 疾病监测, 2020, 35(4): 350-356.
He WC, Tan YH, Liang WM, et al. Dynamic characteristics of drug resistant tuberculosis in Leiyang, Hunan, 2013-2017 [J]. Disease Surveillance, 2020, 35(4): 350-356.
- [12] 赵竟男,江友桥,伍文华,等. 江西省 3 个监测点结核分枝杆菌耐药性及耐药基因检测分析[J]. 疾病监测, 2022, 37(1): 127-131.
Zhao JN, Jiang YQ, Wu WH, et al. Drug resistance and drug resistance genes of *Mycobacterium tuberculosis* in three surveillance areas in Jiangxi[J]. Disease Surveillance, 2022, 37(1): 127-131.
- [13] 宁红晓. 许昌市 363 株结核分枝杆菌耐药性和菌型分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(14): 2631-2633, 2643.
Ning HX. Analysis of drug resistance and strain type of 363 *Mycobacterium tuberculosis* in Xuchang[J]. Modern Preventive Medicine, 2020, 47(14): 2631-2633, 2643.

- [14] Zhang J, Ren YX, Pan LP, et al. Analysis of drug resistance and mutation profiles in *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a surveillance site in Beijing, China[J]. J Int Med Res, 2021, 49(1): 300060520984932.
- [15] 严樟华, 徐弢, 周见军, 等. 2015—2019 年抚州市结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. 实用临床医学, 2021, 22(2): 68-73.
Yan ZH, Xu T, Zhou JJ, et al. Analysis of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Fuzhou from 2015 to 2019[J]. Practical Clinical Medicine, 2021, 22(2): 68-73.
- [16] 邢进, 张艳秋, 靳鸿建, 等. 对河南省《关于加强结核病防治工作的决定》的解读与感悟[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2015, 4(2): 73-84.
Xing J, Zhang YQ, Jin HJ, et al. Understanding of the decision on strengthening tuberculosis prevention and control in Henan Province [J]. Journal of Tuberculosis and Lung Health, 2015, 4(2): 73-84.
- [17] Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis. A historical perspective[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(12): 1749-1759.
- [18] 许怡, 张志, 田岳颺, 等. 河北省五市结核分枝杆菌耐药情况及耐多药菌株对利奈唑胺的敏感性[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(3): 191-195.
Xu Y, Zhang Z, Tian YY, et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and susceptibility of multidrug-resistant strains to linezolid in 5 cities in Hebei Province[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2018, 17(3): 191-195.
- [19] 范大鹏, 张艳, 夏强, 等. 2010—2011 年杭州市 636 例肺结核患者耐药情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(11): 750-752.
Fan DP, Zhang Y, Xia Q, et al. Analysis of drug resistance in 636 pulmonary tuberculosis patients in Hangzhou from 2010 to 2011[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2012, 34(11): 750-752.
- [20] 宋艺, 万李, 陈双双, 等. 中国 6 个省份结核分枝杆菌耐药状况及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(7): 945-948.
Song Y, Wan L, Chen SS, et al. Analysis on drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and influencing factors in six provinces of China [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2016, 37(7): 945-948.
- [21] Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, et al. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review[J]. Eur Respir J, 2014, 43(6): 1763-1775.
- [22] 成诗明. 我国耐多药结核病防治现状与建议[J]. 中国热带医学, 2017, 17(3): 213-215.
Cheng SM. Current situation and recommendation of MDR-TB prevention and control in China[J]. China Tropical Medicine, 2017, 17(3): 213-215.
- [23] Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, et al. MDR tuberculosis-critical steps for prevention and control[J]. N Engl J Med, 2010, 363(11): 1050-1058.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:王少华,陈瑞琴,常文静,等. 2013—2018 年河南省 5 个耐药监测点结核分枝杆菌耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(6): 629-636. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233646.

Cite this article as: WANG Shao-hua, CHEN Rui-qin, CHANG Wen-jing, et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in five monitoring sites of Henan Province, 2013-2018[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(6): 629-636. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233646.