

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205260

· 论 著 ·

肺结核患者结核杆菌耐药情况及耐多药结核病的危险因素

于海娟¹, 赵梅¹, 王佳月², 符婷³

(海南省第三人民医院 1. 急诊科; 2. 感染科; 3. 医院感染控制科, 海南 三亚 572000)

[摘要] **目的** 明确肺结核患者的耐药情况, 探索耐多药结核病(MDR-TB)的危险因素, 为 MDR-TB 的防治提供依据。**方法** 收集肺结核患者 468 例, 分为初治患者 365 例和复治患者 103 例。采用比例法检测结核分枝杆菌对抗结核药物的敏感性。应用单因素及多因素 logistic 回归分析 MDR-TB 发生的危险因素。**结果** 468 例患者的总耐药率、耐多药率和广泛耐药率分别为 25.85%、11.97%、3.21%。复治患者总耐药率(49.51%)、耐多药率(34.95%)和广泛耐药率(10.68%)高于初治患者(分别为 19.18%、5.48%、1.10%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。6 种抗结核药中, 总体耐药顺位由高至低依次为: 异烟肼(INH) > 利福平(RFP) > 氧氟沙星(OFX) > 乙胺丁醇(EMB) > 链霉素(SM) > 卡那霉素(KM)。单因素及多因素 logistic 回归分析显示, 居住农村($OR = 2.316, 95\%CI: 1.604 \sim 5.118$)、复治($OR = 6.150, 95\%CI: 4.728 \sim 13.824$)、有结核空洞($OR = 3.219, 95\%CI: 2.405 \sim 8.627$)、治疗过程中断($OR = 5.826, 95\%CI: 4.610 \sim 12.507$)及首次治疗未联合用药($OR = 2.508, 95\%CI: 1.813 \sim 5.646$)是 MDR-TB 的危险因素。**结论** 肺结核患者耐药率较高, 影响 MDR-TB 发生的危险因素较多, 需积极采取干预措施, 控制 MDR-TB 的发生。

[关键词] 耐多药结核病; 结核分枝杆菌; 耐药性; 危险因素

[中图分类号] R521

Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and risk factors of multi-drug-resistant tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis

YU Hai-juan¹, ZHAO Mei¹, WANG Jia-yue², FU Ting³ (1. Department of Emergency; 2. Department of Infection; 3. Department of Healthcare-associated Infection Control, Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China)

[Abstract] **Objective** To clarify the drug resistance of patients with pulmonary tuberculosis, explore the risk factors for multidrug-resistant tuberculosis(MDR-TB), and provide basis for the prevention and treatment of MDR-TB. **Methods** 468 patients with pulmonary tuberculosis were collected, including 365 newly treated patients and 103 retreated patients. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to antituberculous drugs was detected by proportion method. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were adopted to analyze the risk factors for MDR-TB. **Results** The overall drug resistance rate, multidrug resistance rate and extensive drug resistance rate of 468 patients were 25.85%, 11.97%, and 3.21%, respectively. The overall drug resistance rate, multi-drug resistance rate and extensive drug resistance rate in retreated patients were all significantly higher than those in newly treated patients (49.51% vs 19.18%; 34.95% vs 5.48%; 10.68% vs 1.10%, respectively, all $P < 0.05$). The overall drug resistance from high to low was as follows: isoniazide(INH) > rifampicin(RFP) > ofloxacin(OFX) > ethambutol (EMB) > streptomycin (SM) > kanamycin (KM). Univariate and multivariate logistic regression analysis showed that living in rural areas ($OR = 2.316, 95\%CI: 1.604 - 5.118$), retreatment ($OR = 6.150, 95\%CI: 4.728 - 13.824$), tuberculosis cavity ($OR = 3.219, 95\%CI: 2.405 - 8.627$), treatment interruption ($OR = 5.826, 95\%CI: 4.610 - 12.507$) and initial treatment without combined medication ($OR = 2.508, 95\%CI: 1.813 -$

[收稿日期] 2019-04-09

[作者简介] 于海娟(1985-), 女(汉族), 黑龙江省鸡西市人, 主管护师, 主要从事医院感染管理及重症医学研究。

[通信作者] 赵梅 E-mail: 529275773@qq.com

5.646) were risk factors for the occurrence of MDR-TB. **Conclusion** Drug resistance rate of pulmonary tuberculosis patients is high, and there are multiple risk factors affecting the occurrence of MDR-TB, active intervention measures should be taken to control the occurrence of MDR-TB.

[**Key words**] multidrug-resistant tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance; risk factor

肺结核是一种严重危害人类健康的慢性传染病,其病程较长、治疗费用较高、药物不良反应较大,已成为全球重大的公共卫生和社会问题^[1-2]。我国结核病防治规划已实施多年,大批结核病患者被发现和治疗,有效遏制了结核病传播和流行的势头。但由于抗结核药物的广泛使用,尤其是不规范使用,导致耐药结核病的发生和传播。耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)是指至少对异烟肼和利福平耐药的结核病,我国每年新发 MDR-TB 达 12 万例,占全球每年新发 MDR-TB 的 25%,是全球第二大 MDR-TB 的高负担国家^[3-4]。目前,MDR-TB 的发生机制尚未明确,不同国家和地区影响 MDR-TB 发生的危险因素存在明显的差异^[5-6]。评价肺结核患者的耐药情况有助于改变和调整疾病控制方案,是目前我国 MDR-TB 防控的重中之重。本研究通过调查 468 例肺结核患者的耐药情况,分析发生 MDR-TB 的危险因素,旨在了解本地区 MDR-TB 感染的现状,并为科学制定防治措施提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2011 年 1 月 1 日—2018 年 6 月 30 日海南省第三人民医院和三亚市疾病预防控制中心收治的肺结核患者。纳入标准:(1)所有肺结核患者均经痰结核分枝杆菌培养阳性;(2)无精神疾病史,与调查人员沟通无障碍,同意签署知情同意书者。排除标准:生活不能自理者,不能配合本次研究者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 采用回顾性研究方法,收集患者的相关资料,主要包括患者的性别、年龄、婚姻状况、文化程度、户籍、抗结核治疗史、肺内是否出现结核空洞、距首次抗结核治疗时间、结核病接触史等情况。

1.2.2 痰结核分枝杆菌培养及药敏试验 采用 BACTEC MGIT 960 全自动分枝杆菌快速培养药敏仪,根据《结核病诊断实验室检验规程》^[7]进行结核分枝杆菌培养及菌种鉴定,菌种鉴定培养基为对硝基苯甲酸(PNB)和噻吩-2-羧酸肼(TCH),PNB 和 TCH 由

中国珠海贝索实业公司生产(批号:P130329)。药敏试验采用比例法,检测 4 种一线抗结核药物异烟肼(INH)、利福平(RFP)、链霉素(SM)、乙胺丁醇(EMB)和 2 种二线药物氧氟沙星(OFX)、卡那霉素(KM),药敏试剂由美国 BD 公司生产(批号:7074935)。

1.2.3 结果判读标准 敏感:当分离菌株对检测的 6 种抗结核药物均敏感时称为“敏感”,耐药:对检测的任一种或一种以上的抗结核药物耐药时称为“耐药”,耐多药:至少同时对异烟肼和利福平 2 种或 2 种以上抗结核药物同时耐药,广泛耐药:除同时耐异烟肼和利福平外,还同时对一种氟喹诺酮类和一种二线注射类抗结核药物耐药。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件分析。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素分析 MDR-TB 感染的相关危险因素,并筛选出有统计学意义的因素进行多因素 logistic 回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。资料记录通过双录入方式建立数据库,进行逻辑校核和双重核查。

2 结果

2.1 基本情况 2011 年 1 月 1 日—2018 年 6 月 30 日海南省第三人民医院和三亚市疾病预防控制中心共收治肺结核患者 493 例,最终纳入 468 例,其中男性 292 例,女性 176 例,年龄 18~76 岁,平均年龄(43.85 ± 8.36)岁。

2.2 不同肺结核患者耐药类型 468 例患者中,初治患者 365 例,复治患者 103 例。347 例对 6 种药物全部敏感,121 例至少对 1 种药物耐药,总体耐药率为 25.85%;耐多药者 56 例,耐多药率为 11.97%;广泛耐药者 15 例,广泛耐药率为 3.21%。总体耐药率、耐单药率、耐多药率和广泛耐药率初治患者分别为 19.18%、12.60%、5.48%、1.10%,复治患者分别为 49.51%、3.88%、34.95%、10.68%,复治患者总体耐药率、耐多药率和广泛耐药率高于初治患者,但单耐药率低于初治患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同肺结核患者耐药类型分布

Table 1 Distribution of drug resistance types in different pulmonary tuberculosis patients

组别	总体耐药		耐单药		耐多药		广泛耐药	
	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)
初治患者(n=365)	70	19.18	46	12.60	20	5.48	4	1.10
复治患者(n=103)	51	49.51	4	3.88	36	34.95	11	10.68
χ^2		38.565		6.400		66.238		23.782
P		<0.001		0.011		<0.001		<0.001

2.3 不同肺结核患者检出结核分枝杆菌对 6 种抗结核药的耐药情况 6 种抗结核药中,总体耐药率由高至低依次为:INH>RFP>OFX>EMB>SM>KM;初治患者耐药率由高至低依次为:INH>RFP>OFX>EMB>SM>KM;复治患者耐药率由高至低依次为:INH>RFP>EMB>OFX>SM>KM;一线抗结核药中,耐 SM 的病例最少,二线抗结核药中耐 KM 的病例最少。见表 2。

表 2 不同肺结核患者结核分枝杆菌对抗结核药的耐药情况

Table 2 Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to antituberculous drugs in different pulmonary tuberculosis patients

耐药类型	初治患者(n=365)		复治患者(n=103)		合计(n=468)	
	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)	例数	耐药率(%)
耐 INH	41	11.23	50	48.54	91	19.44
耐 RFP	26	7.12	48	46.60	74	15.81
耐 SM	11	3.01	14	13.59	25	5.34
耐 EMB	12	3.29	18	17.48	30	6.41
耐 KM	4	1.10	11	10.68	15	3.21
耐 OFX	24	6.58	16	15.53	40	8.55

2.4 MDR-TB 发生的单因素分析 病例组为 56 例 MDR-TB 患者,对照组为 347 例感染敏感结核分枝杆菌的肺结核患者。病例组与对照组的年龄、居住地、治疗史、结核病接触史、距首次抗结核治疗时间、有无结核空洞、有无治疗过程中断及首次治疗用药方式比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组的性别、民族、婚姻状况及文化程度比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

2.5 MDR-TB 发生的多因素 logistic 回归分析 以是否发生 MDR-TB 为因变量,将单因素有统计学意义的项目:年龄、居住地、治疗史、结核病接触史、距首次抗结核治疗时间、有无结核空洞、有无治疗过程中断及首次治疗用药方式为自变量,按 $\alpha = 0.05$

水平将该 8 个因素进行多因素 logistic 回归分析,结果显示居住农村、复治、有结核空洞、治疗过程中断及首次治疗未联合用药是 MDR-TB 发生的独立危险因素,其 OR(95%CI)值分别为 2.316(1.604~5.118)、6.150(4.728~13.824)、3.219(2.405~8.627)、5.826(4.610~12.507)、2.508(1.813~5.646)。见表 4。

3 讨论

控制肺结核是我国重大传染病防治工作的重点之一,近年来由于耐药性结核分枝杆菌的不断增加,尤其是 MDR-TB 的出现,给全球结核病防控工作带来了严峻挑战^[8]。定期的药敏检测是临床诊断和治疗肺结核的重要指标,为制定合理的抗结核药物治疗方案提供可靠的实验室依据。本研究结果显示,468 例患者的总耐药率、耐多药率和广泛耐药率分别为 25.85%、11.97%、3.21%,与 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告^[3]显示总耐药率(36.8%)及 2007—2008 年耐药基线调查^[9]显示总耐药率(37.79%)相比明显下降,但耐多药率高于全国流行病学调查(6.8%)及耐药基线调查(8.32%)。分析其原因可能是由于广谱抗结核药物的大量使用,使结核分枝杆菌的耐药谱发生了变化,导致耐多药率增高。本研究中初治患者总耐药率、单耐药率、耐多药率和广泛耐药率分别为 19.18%、12.60%、5.48%、1.10%,复治患者总耐药率、单耐药率、耐多药率和广泛耐药率分别为 49.51%、3.88%、34.95%、10.68%,复治患者总耐药率、耐多药率和广泛耐药率高于初治患者,与刘桑等^[10]研究结果相符。复治患者耐药率较高与患者治疗依从性欠佳,不能规律用药,出现中断或间歇治疗等现象有关。因此,提高初治肺结核患者的治愈率,减少其复发及耐药性的发生,是防治 MDR-TB 的有效方法。本研究显示,在 4 种一线抗结核药物中,INH 和 RFP

表 3 MDR-TB 发生的单因素分析[例数(%)]

Table 3 Univariate analysis on occurrence of MDR-TB (No. of cases[%])

因素	对照组 (n = 347)	病例组 (n = 56)	χ^2	P	因素	对照组 (n = 347)	病例组 (n = 56)	χ^2	P
性别			0.259	0.611	治疗史			68.663	<0.001
男性	217(62.54)	37(66.07)			初治	295(85.01)	20(35.71)		
女性	130(37.46)	19(33.93)			复治	52(14.99)	36(64.29)		
年龄(岁)			5.762	0.016	结核病接触史			30.051	<0.001
<50	208(59.94)	24(42.86)			有	29(8.36)	19(33.93)		
≥50	139(40.06)	32(57.14)			无	318(91.64)	37(66.07)		
居住地			9.553	0.002	距首次抗结核 治疗时间(年)			5.097	0.024
城市	256(73.78)	30(53.57)			<2	250(72.05)	32(57.14)		
农村	91(26.22)	26(46.43)			≥2	97(27.95)	24(42.86)		
民族			3.101	0.078	结核空洞			13.342	<0.001
汉族	326(93.95)	49(87.50)			有	133(38.33)	36(64.29)		
少数民族	21(6.05)	7(12.50)			无	214(61.67)	20(35.71)		
婚姻状况			0.528	0.467	治疗过程中断			52.313	<0.001
已婚	228(65.71)	34(60.71)			有	42(12.10)	29(51.79)		
未婚/其他	119(34.29)	22(39.29)			无	305(87.90)	27(48.21)		
文化程度			0.413	0.521	首次治疗用药			9.454	0.002
高中及以上	220(63.40)	33(58.93)			联合用药	294(84.73)	38(67.86)		
初中及以下	127(36.60)	23(41.07)			未联合用药	53(15.27)	18(32.14)		

表 4 MDR-TB 发生的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression on occurrence of MDR-TB

因素	β	S_b	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	0.082	0.026	0.812	1.104	0.940~1.405	0.630
居住地	0.985	0.247	4.904	2.316	1.604~5.118	0.018
治疗史	1.903	0.947	9.813	6.150	4.728~13.824	<0.001
结核病接触史	0.165	0.046	1.984	1.207	0.985~1.650	0.117
距首次抗结核治疗时间	0.062	0.020	1.708	0.985	0.880~1.262	0.268
结核空洞	1.306	0.502	5.312	3.219	2.405~8.627	0.014
治疗过程中断	1.784	0.875	15.206	5.826	4.610~12.507	<0.001
首次治疗用药	1.042	0.280	4.712	2.508	1.813~5.646	0.025

居于耐药顺位的前 2 位,而无论是初治患者还是复治患者,SM 耐药率均较低,与应潜等^[11]研究结果基本一致。我国《耐药结核病化学治疗指南 2015》建议,低代氟喹诺酮类药物耐药时,可使用高代氟喹诺酮类药物,但不应作为治疗方案中的核心药物^[12]。MDR-TB 患者单一用药治疗效果欠佳,应采取以化学治疗为主的综合性治疗措施,才能提高治疗效果。

本研究对可能影响 MDR-TB 发生的相关因素

进行单因素及多因素 logistic 回归分析,结果显示居住农村、复治、结核空洞、治疗过程中断及首次治疗未联合用药是 MDR-TB 发生的危险因素。居住农村是 MDR-TB 发生的危险因素,可见居住环境与 MDR-TB 的发生有关。其原因可能是农村医疗条件较城市差,缺乏肺结核防治知识,患病后未按规范治疗。余述凤等^[13]研究也显示,居住地为农村是耐药药肺结核的危险因素(OR = 3.114, 95% CI:

1.573~4.167),应提高肺结核相关知识的宣传教育。复治患者发生 MDR-TB 的危险性是初治患者的 6.150 倍,复治患者多来自农村地区,在治疗期间可能存在服药不规律,拖延至病情加重后才来专科医院治疗,导致发生 MDR-TB 的风险增高。高会霞等^[14]对 MDR-TB 患者多因素分析表明,复治可能是导致患者耐多药的危险因素($OR = 9.439, 95\% CI: 4.317 \sim 20.639$)。结核空洞患者的肺部病变较严重,空洞里往往有大量结核分枝杆菌,不断增殖并向外释放,易引起结核病的广泛传播,增加 MDR-TB 发生的风险。Mulu 等^[15]研究表明,肺结核患者肺内空洞越多,病变范围越广泛,发生耐多药的危险性越大($OR = 1.90, 95\% CI: 1.10 \sim 3.38$)。患者治疗过程中断,未按时、定量、全程服药,容易导致病情反复,治疗不彻底,体内耐药突变菌逐渐发展成为优势菌,从而增加耐药风险和传播机会。Stosic 等^[16]对 31 例耐多药结核分枝杆菌感染患者和 93 例非耐多药结核分枝杆菌感染患者进行病例对照研究,结果显示患者治疗过程中断是 MDR-TB 发生的危险因素($OR = 3.33, 95\% CI: 1.14 \sim 9.09$)。首次治疗未联合用药容易造成患者多次反复治疗,从而增加了 MDR-TB 发生的风险。管红云等^[17]研究发现,不规律用药患者发生耐多药的危险是规律用药患者的 2.063 倍。由此可见,MDR-TB 发生的危险因素较为复杂,应争取早期发现、快速诊断、规范诊疗,以降低 MDR-TB 发生的风险。

综上所述,肺结核患者耐药率较高,以 INH、RFP 和 OFX 耐药为主,MDR-TB 疫情仍然不容乐观,居住农村、复治、有结核空洞、治疗过程中断及首次治疗未联合用药是 MDR-TB 发生的危险因素,应积极开展耐药检测新技术和提高结核病实验室检测能力,规范临床治疗,制订个体化的治疗方案,从而减少 MDR-TB 的发生。

[参 考 文 献]

- [1] Kazempour Dizaji M, Kazemnejad A, Tabarsi P, et al. Risk factors associated with survival of pulmonary tuberculosis[J]. Iran J Public Health, 2018, 47(7): 980-987.
- [2] 冯地忠,何伏华,丁守华,等. 2012—2017 年淮安市学生肺结核流行病学分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(3): 411-414.
- [3] 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.

- [4] 吴金伟,姚晓英,沈盾. 初治肺结核患者门诊治疗费用影响因素分析[J]. 预防医学, 2018, 30(3): 289-290, 293.
- [5] GBD Tuberculosis Collaborators. Global, regional, and national burden of tuberculosis, 1990-2016: results from the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2016 study [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(12): 1329-1349.
- [6] Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: a global systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2018, 77(6): 469-478.
- [7] 中国防痨协会. 结核病诊断细菌学检验规程[J]. 中国防痨杂志, 1996, 18(2): 80-85.
- [8] 姚晶,陈红,李智红. 上海市闸北区肺结核患者治疗费用分析及减免政策满意度调查[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(2): 207-212.
- [9] 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: 25-33.
- [10] 刘桑,吕康言,孟皎,等. 360 例耐多药肺结核患者耐药情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(8): 878-882.
- [11] 应潜,黄文辉,陈小菁,等. 282 例肺结核患者结核分枝杆菌耐药基线调查及耐多药结核病影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(19): 3597-3600, 3604.
- [12] 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.
- [13] 余述凤,梅晓冬,阚晓宏,等. 安徽省耐多药肺结核危险因素病例对照研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(10): 1026-1028.
- [14] 高会霞,侯军良,张志,等. 346 例肺结核患者结核分枝杆菌耐药性调查及耐多药结核病影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(11): 1130-1135.
- [15] Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, et al. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State[J]. Afr Health Sci, 2015, 15(2): 368-377.
- [16] Stosic M, Vukovic D, Babic D, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study[J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 1114.
- [17] 管红云,谭卫国,杨应周,等. 深圳市肺结核患者产生耐多药的危险因素[J]. 中国热带医学, 2017, 17(6): 564-568.

(本文编辑:周鹏程、陈玉华)

本文引用格式:于海娟,赵梅,王佳月,等. 肺结核患者结核杆菌耐药情况及耐多药结核病的危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(1): 58-62. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205260.

Cite this article as: YU Hai-juan, ZHAO Mei, WANG Jia-yue, et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(1): 58-62. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205260.