

住院肺结核患者耐药性分析

黄洁锋, 廖光付

摘要 **目的** 探讨住院肺结核患者的耐药特征, 为结核病防治工作提供参考。 **方法** 对 2006 年 1 月~2008 年 12 月期间住院的痰样本结核分枝杆菌培养阳性肺结核患者的结核分枝杆菌对 4 种抗结核药物(INH、SM、EMB、RFP)的耐药性测定, 并进行回顾性分析。 **结果** 1 586 株结核分枝杆菌总的耐药率为 30.1%, 初始耐药率和获得性耐药率分别为 16.0%和 56.1% 耐多药率为 12.0% 其中初始耐多药率和获得性耐多药率分别为 3.1%和 28.6% 4 种抗结核药物的耐药率从高到低分别为 INH(22.5%)、RFP(17.0%)、SM(11.1%)和 EMB(6.2%) 耐 1 种、2 种、3 种和 4 种药物的初始耐药率和获得性耐药率分别为 10.6%、3.8%、1.2%、0.5%和 18.0%、19.2%、13.7%、5.2% 无论是获得性耐药率、耐多药率、耐 1 种、耐 2 种、耐 3 种和耐 4 种药均显著高于初始耐药率($P<0.005$)。 **结论** 住院肺结核患者结核分枝杆菌总耐药率、获得性耐药率尚处于较高水平, 获得性耐药更趋向于对多种药物耐药, 尤其是获得性 MDR-TB 发生率较高, 应引起注意, 需采取综合防治措施降低耐药率。

关键词 结核 肺 分枝杆菌 结核 药物耐受性

中图分类号 R521.1 **文献标识码** B **文章编号** :1009-9727(2011)12-1518-02

Determination of drug resistant of pulmonary tuberculosis inpatients. HUANG Jie-feng, LIAO Guang-fu. (Guangxi Zhuang Autonomous Region Chest Hospital, Liuzhou 545005, Guangxi, P. R. China)

Abstract **Objective** To determine status of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis inpatients for offering reference of preventing and treating tuberculosis. **Methods** The resistance of pulmonary tuberculosis inpatients positive for *Mycobacterium tuberculosis* to INH, SM, EMB and RFP were determined in 2006~2008. **Results** Of all 1 586 isolates of *Mycobacterium tuberculosis* the total drug resistance was 30.1%, the primary drug resistance rate was 16.0% and the acquired drug resistance rate was 56.1%. The multi-drug resistance rate was 12.0%. Among the multi-drug resistant cases, primary drug resistant rate was 3.1% and acquired drug resistant rate was 28.6%. The resistance rates to 4 first-line drugs from higher to lower were INH(22.5%), RFP(17.0%), SM(11.1%) and EMB(6.2%). The primary resistant rates were 10.6%, 3.8%, 1.2%, 0.5% and the acquired resistant rates were 18.0%, 19.2%, 13.7%, 5.2%. Despite of drug resistance or multi-drug resistance or resistant 1~4 drugs, the acquired resistant rates were higher than primary resistant rates ($P<0.001$). **Conclusion** *Mycobacterium tuberculosis* total drug resistant rates and acquired drug resistant rates are higher in inpatients, acquired drug resistance is trending to multi-drug resistance, especially the rate of acquiring MDR-TB is higher, we must notice and take completely managements to reduce drug resistant rates.

Key words Tuberculosis; Lung; *Mycobacterium tuberculosis*; Drug resistance

结核病(tuberculosis, TB)是危害人类健康的主要传染病之一, 目前全球结核病发病率明显回升, 其中结核杆菌耐药性的产生是本病上升的主要原因之一, 给家庭及社会带来了沉重的经济负担。据 WHO 调查数据显示全球结核病新增人数为 916 万, 死亡 166 万^[1]。中国的耐药结核菌发生率高于世界平均水平, 这已经引起世界范围的关注^[2]。因此, 掌握结核病特别是耐药结核的流行情况, 从而为采取有效的防控措施具有重要意义。为了解本地区结核分枝杆菌的耐药情况, 于 2006 年 1 月~2008 年 12 月对住院肺结核患者的结核分枝杆菌的耐药性测定结果进行分析, 现将结果报告如下。

1 材料与方

1.1 材料 菌株来源为 2006 年 1 月~2008 年 12 月期间的住院治疗肺结核患者痰标本, 分枝杆菌培养阳性并鉴定为结核分

枝杆菌, 共 1 586 株, 其中初治患者 1030 株, 复治患者 556 株; 质控菌株为结核分枝杆菌标准株(H37Rv)全敏感株, 由中国疾病预防控制中心国家结核病参比实验室提供。

1.2 方法 药敏试验方法采用《结核病诊断细菌学检验规程》^[3]的绝对浓度间接法。

1.3 统计学分析 实验数据中计数资料用 χ^2 检验。检验水平以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总耐药性检测 1 586 株结核分枝杆菌对异烟肼(INH)、链霉素(SM)、乙胺丁醇(EMB)、利福平(RFP)4 种常用抗结核药物的总耐药率为 30.1%, 耐多药(MDR-TB)率为 12.0%, 见表 1。

2.2 两组耐药情况比较 初始耐药率为 16.0%、获得性耐药率为 56.1%, 后者显著高于前者($\chi^2=269.32$, $P<0.001$)。初始耐药中

对 1 种、2 种、3 种、4 种药物耐药率分别为 10.6%、3.8%、1.2% 和 0.5% ;获得性耐药中上述耐药率分别为 18.0%、19.2%、13.7% 和 5.2% , 获得耐药率显著高于初始耐药率 (χ^2 分别为 17.71、103.23、107.72、38.52 $P < 0.001$)。初始 MDR-TB 为 3.1% , 获得性 MDR-TB 为 28.6% , 后者显著高于前者 ($\chi^2 = 221.50 P < 0.001$)。见表 1。

2.3 对不同抗结核药物的耐药顺位由高到低依次为 H (22.5%) > R(17.0%) > S(11.1%) > E(6.2%) , 在初始耐药中为 H(11.8%) > R(5.0%) = S(5.0%) > E(1.7%) , 在获得性耐药中为 H(42.3%) > R(39.0%) > S(22.5%) > E(14.6%) , 见表 1。

表 1 1 586 株结核分枝杆菌耐药情况

| 药敏试验结果 | 初治患者菌株数 (%) | 复治患者菌株数 (%) | 合计 (%) |
|------------------|-------------|-------------|--------------|
| 全部敏感 | 865 (84.0) | 244 (43.9) | 1 109 (69.9) |
| 对 1 种或 1 种以上药物耐药 | 165 (16.0) | 312 (56.1) | 477 (30.1) |
| 任何耐 H | 122 (11.8) | 235 (42.3) | 357 (22.5) |
| 任何耐 S | 51 (5.0) | 125 (22.5) | 176 (11.1) |
| 任何耐 E | 18 (1.7) | 81 (14.6) | 99 (6.2) |
| 任何耐 R | 52 (5.0) | 217 (39.0) | 269 (17.0) |
| 耐 1 种药物 | 109 (10.6) | 100 (18.0) | 209 (13.2) |
| H | 70 (6.8) | 57 (10.2) | 127 (8.0) |
| S | 20 (1.7) | 16 (2.9) | 36 (2.3) |
| E | 3 (0.3) | 1 (0.2) | 4 (0.3) |
| R | 16 (1.6) | 26 (4.7) | 42 (2.6) |
| 耐 2 种药物 | 39 (3.8) | 107 (19.2) | 146 (9.2) |
| H+S | 16 (1.6) | 12 (2.2) | 28 (1.8) |
| H+E | 2 (0.2) | 6 (1.1) | 8 (0.5) |
| H+R | 17 (1.6) | 62 (11.1) | 79 (5.0) |
| S+E | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.1) |
| S+R | 2 (0.2) | 17 (3.0) | 19 (1.2) |
| E+R | 2 (0.2) | 8 (1.4) | 10 (0.6) |
| 耐 3 种药物 | 12 (1.2) | 76 (13.7) | 88 (5.5) |
| H+S+E | 2 (0.2) | 1 (0.2) | 3 (0.2) |
| H+E+R | 4 (0.4) | 27 (4.9) | 31 (2.1) |
| S+E+R | 0 (0.0) | 7 (1.2) | 7 (0.4) |
| S+R+H | 6 (0.6) | 41 (7.4) | 47 (3.0) |
| 耐 4 种药物 | 5 (0.5) | 29 (5.2) | 34 (2.1) |
| 耐多药 (MDR) | 32 (3.1) | 159 (28.6) | 191 (12.0) |

注 :1.初治患者 1 030 株 ,复治患者 556 株。2.耐 4 种药物者 ,因均含有 INH 和 RFP ,故均为耐多药。

2.4 在耐 1 种药中 ,以耐 H 最高为 8.0% ,耐 2 种药物中 ,以耐 H+R 最高为 5.0% ,耐三种药物中以耐 H+R+S 为最高为 3.0%。

3 讨论

近年来 ,结核病发生率上升以及结核分枝杆菌对常用抗结核药物耐药性的增加 ,对国家结核病规划(NTP)实施效果的影响正在日益增加。结核分枝杆菌耐药性监测的结果应作为评价和改进国家结核病控制措施的重要参考因素之一^[4]。从本组病例来源看 ,虽然大部分病人来自柳州市和来宾市及辖县 ,但病人的总体分布分别来自广西的 54 个市、县。因此 ,本组病人

结核分枝杆菌的耐药情况在一定程度上可反映广西的结核病人耐药情况。本组结核分枝杆菌对 4 种常用的抗结核药物耐药调查结果显示 ,总耐药率 ,初始耐药率与第四次全国结核病流行病学调查总耐药率和初始耐药率 (分别为 27.8%、18.6%)^[5] 致。初始耐多药率低于上述报道 7.6%^[5]、获得性耐药率和获得性耐多药率高于上述报道(分别 46.5%和 17.1%)^[5] ,与廖光付报道(分别为 57.5%和 30.4%)^[6]一致。从初始耐药与获得耐药比较看 ,获得性总耐药率、获得性耐多药率及对 1、2、3、4 种药物的耐药率均显著高于初始耐药各项 ,差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。说明肺结核病人耐药以获得性耐药为主 ,提示结核病耐药情况较为严重 ,尤其获得性耐药率及获得性耐多药率仍处于较高水平。

从对 4 种主要的抗结核药的耐药顺位看 ,INH 和 RFP 无论是初始耐药或是获得性耐药都分别位居第一和第二 ,这可能与近十年来肺结核病人的化疗方案都采用了以 INH 和 RFP 为主的短程化疗方案有关。

在初始耐药中 ,以耐 1 种药物为主 ,占耐药总数的 66.1% (109/165) ,初始耐多药率为 3.1% ,对重要杀菌药 RFP 的初始耐药率为 5.0% ,说明全区初治耐药患者中的绝大多数人应该对含 3 种以上强力杀、灭菌敏感药的组合有显效。在无条件及时、准确地获得药敏试验结果情况下 ,直接利用 WHO 推荐的 SHRZ4 药联合初治方案对我区绝大多数初治患者能取得良好效果。在获得性耐药中 ,以耐 2 种药物以上占 67.9%(212/312) ,获得性耐多药达 28.6% ,提示我们应加强对复治病人进行耐药监测 ,以便更合理地制定联合复治方案 ,防止复治治疗的失败。因此 ,在结核病防治工作中 ,必须加强对结核病人的卫生宣教工作以提高病人服药的依从性、加强归口管理和归口治疗、对耐多药病人应该住院隔离治疗以及增加经费投入等综合的防治措施 ,降低结核病人的耐药率 ,特别是 MDR-TB 发生率。

参考文献 :

[1] World Health Organization . WHO Report 2008 :Global Tuberculosis control -Surveillance ,Planning Financing . Geneva ,Switzerland :World Health Organization ,2008.

[2] World Health Organization . WHO Report 2001 :Global Tuberculosis control[R] . Geneva ,Switzerland: World Health Organization . 2001.

[3] 中国防痨协会基础专业委员会 . 结核病诊断细菌学检验规程[M] . 北京 :中国教育文化出版社 ,2006 :34.

[4] 施旭东 ,陈清花 ,柏苏红 ,等 . 南京地区结核分枝杆菌耐药状况的调查[J] . 临床检验杂志 ,2010 ,28(3) :234-235.

[5] 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-结核分支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.

[6] 廖光付 ,蓝红 ,许建荣 ,等 . 不同年龄复治肺结核患者结核分支杆菌耐药性的研究[J] . 广西医学 ,2006 ,28(10) :1520-1522.