

## 福建省西南地区 451 例肺结核耐药监测分析

赵永 梁庆福 林建 魏淑贞 陈求扬

**摘要** **目的** 了解福建省西南地区的泉州市、漳州市、龙岩市 3 个县(区)的结核分枝杆菌对一线抗结核药物的耐药情况,为今后结核病防治工作提供参考依据。**方法** 采用 WHO 推荐的比例法对 451 株临床分离结核分枝杆菌进行药物敏感性试验。**结果** 对异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇四种药物的总耐药率为 20.4%,其中初始耐药率为 19.0%,获得性耐药率为 38.7%,耐多药(MDR)率为 6.7%。**结论** 福建省西南地区结核分枝杆菌耐药率较高,应引起相关卫生部门的关注。

**关键词** 分枝杆菌 结核 抗药性 细菌

**中图分类号** R521 **文献标识码** B **文章编号** :1009-9727(2011)10-1238-02

**Analysis of 451 anti-TB drug resistance surveillance in Fujian province.** ZHAO Yong, LIANG Qing-fu, LIN Jian et al. (Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou 350001, Fujian, P. R. China)

**Abstract: Objective** To understand the levels of drug resistance and multi-drug resistance to the firstline anti-tuberculosis drugs in counties (cities) of Quanzhou, Zhangzhou and Longyan of Fujian province and provide evidence for tuberculosis control. **Methods** The proportional method was used in drug sensitivity test according to the guidelines recommended by WHO. **Results** The total drug resistance rate was 20.4%, the initial and the acquired drug resistance rates were 19.0% and 38.7% respectively and the multi-drug resistance rate was 6.7%. **Conclusion** The tuberculosis drug resistance rate is high in the counties (cities) of Quanzhou, Zhangzhou and Longyan of Fujian province and the tuberculosis control departments should pay more attention to this situation.

**Key words:** Mycobacterium tuberculosis; Drug resistance

结核病是当今社会对人类最具威胁性的感染性疾病之一,我国是全球 27 个耐多药结核病高负担国家之一<sup>[1]</sup>。耐药结核病已成为结核病控制的焦点,尤其是耐多药结核病是当前结核病控制中亟待解决的问题。为了解福建西南地区泉州、漳州、龙岩 3 市的 3 个监测点结核病疫情和耐药基本情况,现将耐药监测结果分析如下。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

1.1.1 菌株来源 将福建省西南地区泉州市、漳州市、龙岩市 2008 年 9 月到 2009 年 8 月 1 年中 3 个县(区)发现的所有新发、复治涂阳肺结核病患者,其阳性菌株送福建省参比实验室进行药物敏感性实验和菌种鉴定。本次共调查菌株 465 例,除去非结核杆菌 14 例,实际用于分析的菌株 451 例。

1.1.2 药敏培养基 由珠海贝索生物技术有限公司提供。

#### 1.2 方法

1.2.1 病例纳入 参照世界卫生组织/国际防痨和肺部疾病联合会(WHO/IUATLD)结核病耐药监测指南<sup>[2]</sup>,收集调查地区一年连续新发涂阳病人及同期登记的复治涂阳病人作为监测病例。

1.2.2 培养 451 株结核分枝杆菌均分离自临床因症就诊病人,经痰涂片检查为阳性,病人痰标本用 4%氢氧化钠进行预处理,采用酸性改良罗氏培养基进行结核分枝杆菌分离培养。

1.2.3 药敏试验 采用世界卫生组织/国际防痨和肺病联合

会(WHO/IUATLD)推荐的比例法,所用对照和基础培养基为无淀粉改良罗氏培养基,分别对异烟肼(INH)、利福平(RFP)、链霉素(SM)、乙胺丁醇(EMB)四种药做药物敏感性试验。该 4 种含药培养基的临界药物浓度分别是 INH 0.2ug/ml, RFP 40 ug/ml, SM 4ug/ml, EMB 2ug/ml。所用菌液浓度为  $10^{-2}$ ~ $10^{-4}$ mg/ml,分别挑取 0.01ml 接种于含药及对照培养基上,37℃培养 4 周后观察记数培养基上菌落生长情况,并计算耐药百分比,即试验管(含药培养基)菌落数与对照管(不含药培养基)菌落数之比大于 1%为耐药<sup>[3]</sup>。

1.2.4 全部阳性菌株用对硝基苯甲酸(PNB)、噻吩-2-羧酸肼(TCH)生长试验进行人型与牛型,结核分枝杆菌与非结核分枝杆菌的菌种鉴定<sup>[3]</sup>。

1.2.5 质量控制 若高稀释度菌液( $10^{-4}$ mg/ml)在对照培养基上生长的菌落数少于 20 个菌落,则从对照管传代培养,重复试验<sup>[3]</sup>。

### 2 结果

2.1 初始与获得性耐药率 451 株结核分枝杆菌中,359 株对 S、H、R、E 等 4 种抗结核药全部敏感,对 1 种以上药物耐药 92 株,总耐药率为 20.4%。其中初始耐药率为 19.0%(80/420),获得性耐药率为 38.7%(12/31),复治组与初治组耐药率差异有统计学意义( $\chi^2=6.87, P<0.01$ )

2.2 初始与获得性耐多药率 本次 451 例病人中,至少同时对 INH 和 RFP 耐药的耐多药(MDR)者 30 例,耐多药率为 6.7%,

其中初始耐多药率为 5.5%, 获得性耐多药率为 22.6%, 明显高于初治组, 两组耐多药率差异有统计学意义 ( $\chi^2=13.60, P<0.001$ ) (表 1)。

2.3 耐 药 率 顺 位 4 种 抗 结 核 药 物 的 耐 药 率 顺 位 由 高 到 低 依 次 为 :H (12.4%)、R (10.6%)、H (9.1%)、S (8.9%)。其中初始耐药率的顺位为 :H (10.7%)、R (9.0%)、S (8.8%)、H (7.4%)。获得性耐药率顺位为 :H (35.5%)、R (32.3%)、H (32.3%)、S (9.7%)。两组对 INH、RFP、EMB 的耐药频度差异有统计学意义, 对 SM 的耐药频度差异无统计学意义 (表 2)。

表 1 451 份结核菌株耐多药情况

组别	例数	耐 HR		耐 HRS		耐 HRE		耐 HRSE		合计	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
初治组	420	5	1.2	2	0.5	8	1.9	8	1.9	23	5.5
复治组	31	1	3.2	0	0.0	4	12.9	2	6.5	7	22.6*
合计	451	6	1.3	2	0.4	12	2.7	10	2.2	30	6.7

注 : \* 初治组与复治组耐多药率比较,  $\chi^2=13.60, P<0.001$

表 2 451 份结核菌株耐各药的频度

组别	例数	任一耐 NH		任一耐 RFP		任一耐 SM		任一耐 EMB	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
初治组	420	45	10.7	38	9.0	37	8.8	31	7.4
复治组	31	11	35.5	10	32.3	3	9.7	10	32.3
合计	451	56	12.4	48	10.6	40	8.9	41	9.1

注 : 初治组与复治组耐多药率比较, INH:  $\chi^2=16.29, P<0.001$ ; RFP:  $\chi^2=16.35, P<0.001$ ; SM:  $\chi^2=0.027, P>0.05$ ; EMB:  $\chi^2=21.62, P<0.001$

2.4 耐 单 药 率 451 株 菌 株 中, 只 对 1 种 药 物 耐 药 的 有 45 株, 单药总耐药率为 10.0%, 对 4 种药的耐单药率分别为 H (4.2%)、R (1.8%)、S (3.8%)、H (0.2%), 初治组以耐 S、H 为主, 复治组以耐 H、R 为主, 两组耐单药率差异无统计学意义 (表 3)。

表 3 451 份结核菌株耐单药的情况

组别	例数	耐 INH		耐 RFP		耐 SM		耐 EMB		合计	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
初治组	420	16	3.8	7	1.7	17	4.0	1	0.2	41	9.8
复治组	31	3	9.7	1	3.2	0	0.0	0	0.0	4	12.9
合计	451	19	4.2	8	1.8	17	3.8	1	0.2	45	10.0

注 : 初治组与复治组耐多药率比较, INH:  $\chi^2=2.46, P>0.05$ ; RFP:  $\chi^2=0.40, P>0.05$ ; SM:  $\chi^2=1.30, P>0.05$ ; EMB:  $\chi^2=0.07, P>0.05$

3 讨论

化学疗法目前仍为结核病控制的主要手段, 但随着化学药物的广泛应用, 耐药结核病的疫情逐年上升, 现已对结核病控制造成严重威胁。预防和减少细菌耐药性的发生是结核病化学治疗成功的关键, 耐药监测对评价当地结核病控制效果, 制定结核病控制策略具有重要意义。

我国结核病耐药情况严重, 2007~2008 年全国结核病耐药性基线调查报告结果显示: 总耐药率为 37.79%, 初始耐药率 35.16%, 获得性耐药率 55.17%<sup>[4]</sup>。本次调查 451 例菌株耐药情况, 总耐药率 20.4%, 其中初始耐药率 19.0%, 获得性耐药率 38.7%。尽管西南地区耐药率明显低于全国平均水平, 但与其他

先进地区相比, 还是偏高。这说明西南地区的结核病防治工作取得一定成效, 但初始耐药率与获得性耐药率较高, 一方面提示耐药结核病在人群中的传播, 另一方面反映出西南地区结核病病人的规范化治疗和管理必须进一步加强。相关部门应高度重视耐药率高的现状, 认真研究耐药疫情产生的原因及主要影响因素, 切实采取有效的措施, 加强结核病的医防合作, 提高潜在病人的发现率, 落实督导治疗管理; 加大健康教育力度, 使患者充分了解结核病防治知识, 增强患者依从性, 规则服药, 减少耐药病人的产生。

本次调查肺结核患者耐 4 种药的频度, 以耐 INH、RFP 为主, 其中初治组以 INH 的耐药率 (10.7%) 最高、其余依次是 RFP (9.0%)、SM (8.8%)、EMB (7.4%), 对 4 种药的耐药率相差不大, 提示初治患者耐药的广泛性。复治组也是以 INH 的耐药率 (35.5%) 最高, 其次是 RFP (32.3%), EMB (32.3%), 而 SM 的耐药率 (9.7%) 最低, 说明复治患者对 SM 的敏感性较高, 这对于化疗方案的选择有指导意义, 但由于复治病病人例偏少, 其代表性有一定的局限性。此次调查初、复治组耐单药率均不高, 初治组以耐 SM、INH 为主, 复治组以耐 INH、RFP 为主, 表明耐单药患者使用原化疗方案治疗仍可取得较好的效果。

耐多药率是耐药监测的重要指标。耐多药结核病 (MDR-TB) 定义为: 对两种及以上抗结核药耐药, 且至少对异烟肼 (INH) 和利福平 (RFP) 耐药。本次监测耐多药率 6.7%, 其中初始耐多药率 5.5%, 获得性耐多药率 22.6%, 初始及获得性耐药均以耐 HRE、HRSE 组合所占比例最高, 耐 HRS 组合最低, 提示耐多药率发生与获得性耐药的情况可能是相关的。在初治 MDR-TB 患者中, 对乙胺丁醇和链霉素的耐药率分别为 69.6% 和 43.5%, 在复治 MDR-TB 患者中, 对乙胺丁醇和链霉素的耐药率分别为 85.7% 和 28.6%, MDR-TB 患者对这两种药物尤其是乙胺丁醇的耐药率之高, 除了与我国短程治疗方案中大量使用这两种药物有关外, 还可能是药物的不合理使用引起。因此建议, 为减少对这两种药物的耐药性, 在新发肺结核患者中应规范使用这两种药物, 还要对复治患者进行药物敏感试验, 根据药敏试验结果制定合理的化疗方案, 这将有利于提高复治患者疗效, 减少耐药结核病的发生。

参考文献:

[ 1 ] 卫生部疾病预防控制局. 中国结核病防治规划实施工作指南 [ M ]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009: 71.

[ 2 ] World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis [ S ]. Geneva: WHO, 1997.

[ 3 ] 中国防痨协会. 结核病诊断实验室检验规程 [ M ]. 中国: 中国教育文化出版社, 2006: 50~52.

[ 4 ] 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: 3.

收稿日期 2011-04-20 编辑 符式刚