

2010-2015 年株洲市结核分枝杆菌一线抗结核药物耐药研究

庞力娟, 肖红卫, 周晋, 王林, 廖湘伟

湖南省株洲市疾病预防控制中心, 湖南 株洲 412000

摘要: **目的** 了解株洲市肺结核患者结核分枝杆菌对一线抗结核药物的耐药情况和影响因素, 为耐药结核病的治疗、预防和控制提供参考依据。 **方法** 收集 2010-2015 年株洲市涂阳肺结核患者的结核分枝杆菌, 进行四种一线抗结核药物耐药情况检测。 **结果** 589 株结核分枝杆菌对一线抗结核药物的耐药比例为 39.7%; 初治患者耐药比例和复治患者耐药比例分别为 25.6% 和 67.3%; 耐多药比例为 24.8%, 初治患者耐多药比例和复治患者耐多药比例分别为 10.5% 和 52.8%; 四种一线抗结核药物的耐药比例顺位依次为异烟肼 (32.6%)、利福平 (30.1%)、链霉素 (17.8%) 和乙胺丁醇 (9.3%)。非条件 logistic 回归分析结果显示: 肺结核患者类型 (初治和复治) 和年龄是结核分枝杆菌耐药的主要影响因素, 复治患者是耐多药病例产生的主要因素。 **结论** 株洲市复治肺结核患者耐药情况比较严重, 加强低年龄组肺结核患者的治疗管理可以减少耐药病例的产生, 减少复治患者是控制耐多药肺结核病例的一个有效措施。

关键词: 分枝杆菌; 结核病; 耐药; 耐多药

中图分类号: R378.91⁺1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)05-0582-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.05.020

肺结核是一种严重危害人类健康的慢性传染病, 目前仍然是人类面临的重大公共卫生问题之一。而耐药结核病患者的数量攀升、耐多药菌株的扩散, 导致出现更多难治性慢性传染源, 对结核病控制构成严重威胁。本研究探讨株洲市肺结核患者结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物的耐药状况和耐药影响因素, 为耐药结核病的治疗、预防和控制提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象 株洲市各县 (市)、区 2010-2015 年期间发现并报告的新涂阳和新登记的复治涂阳肺结核患

基金项目: 中国全球基金结核病项目

作者简介: 庞力娟 (1968-), 女, 硕士研究生, 主任医师, 主要从事疾病控制工作。

者, 由株洲市疾控中心结核病实验室进行痰涂片检查和培养, 共计培养结核分枝杆菌 589 株。

1.2 方法 589 株结核分枝杆菌进行药物敏感试验。药敏试验采用世界卫生组织/国际防痨和肺病联合会推荐的比例法, 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, H)、利福平 (RFP, R)、链霉素 (SM, S) 和乙胺丁醇 (EMB, E) 4 种药物开展药物敏感性试验。含药培养基中药物终浓度为 INH: 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, SM: 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, RFP: 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$, EMB: 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。耐药性以在临界药物浓度生长菌落的百分数来表示, 即试验管菌落数与对照管菌落数之比 > 1% 为耐药。

1.3 相关指标定义 初治肺结核患者是指新病例, 过去从未进行过抗结核治疗, 或治疗时间 < 1 个月的病

关院校设立和规范对老年医疗护理人员的培养模式, 进行有针对性、有专业化的特色培养。养老服务人员给予相应的薪酬管理制度, 提高养老服务人员的工作积极性与相应的地位、待遇, 使其能够敬业、乐业。将老年人的医疗、护理纳入社会保障制度框架内, 居民达到一定的年龄应缴纳老年护理保险费, 当达到年龄后通过申请和认定, 将会得到护理保险制度所提供的医疗护理服务。护理保险制度的建立, 是推动医养结合机构发展的有效措施。

参考文献

[1] 冯丹, 冯泽永, 王霞, 等. 对医养结合型养老机构的思考[J]. 医学与哲学, 2015, 36(4A): 27-28.

[2] 扬帆. 深化“医养融合”创新养老模式—以上海市为例[J]. 江南论坛, 2014, 9(1): 7-9.

[3] 何勇海. 养老院“医养结合”说易行难[J]. 公民导刊, 2014, 9(1): 56.

[4] 赵晓芳. 健康老龄化背景下“医养结合”养老服务模式研究[J]. 兰州学刊, 2014, 9(2): 129-136.

[5] 新华, 耿明哲. 用“医养结合”破解老有所养难题[J]. 劳动保障世界, 2014, 10(1): 26.

[6] 穆光宗. 我国机构养老发展的困境与对策[J]. 华中师范大学学报 (人文社会科学版), 2012, 51(1): 31-38.

[7] 张智勇, 赵俊, 石园, 等. 养老服务集成商的服务质量决策分析[J]. 管理工程学报, 2015, 29(2): 160-166.

[8] 周燕珉, 林婧怡. 我国养老社区的发展现状与规划原则探析[J]. 城市规划, 2012, 36(1): 46-51.

[9] 鲁迎春. 政府供给养老服务的动力机制研究[J]. 中共浙江省委党校学报, 2016, 32(1): 109-114.

[10] 张乃仁. 我国养老服务产业发展的困境与对策[J]. 中州学刊, 2015, 12(1): 74-78.

收稿日期: 2016-11-11

人。复治肺结核患者是指过去曾经进行过抗结核治疗,或抗结核治疗时间>1 个月的病人,包括复发、返回、初治失败、复治失败及初治三月末痰检仍阳性的患者。耐药结核病是指结核病人感染的结核杆菌体外被证实对任何一种或一种以上一线抗结核药物耐药;单一耐药结核病是指结核病人感染的结核杆菌体外被证实仅对一种一线抗结核药物耐药;单药耐药是指结核病人感染的结核杆菌体外被证实至少对该药耐药;耐多药结核病是指结核病人感染的结核杆菌体外被证实至少对异烟肼、利福平耐药。

1.4 质量控制 严格按照《中国结核病防治规划实施工作指南》和《耐多药肺结核防治管理工作方案》中的规定开展工作。

1.5 统计分析 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析,数据采用 χ^2 检验、 χ^2 趋势检验和非条件 logistic 回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况 本次研究分析的 589 株结核分枝杆菌来源于株洲市 2010-2015 年发现报告的新涂阳和新登记的复治涂阳肺结核患者,其中株洲本地患者 542 名,外地患者 47 名,男性 452 例,女性 137 例,年龄最小的 13 岁,年龄最大的 87 岁,平均年龄(47.3±16.4)岁,初治患者 390 名,复治患者 199 名。

2.2 耐药情况 株洲市 2010-2015 年试验的 589 株结核分枝杆菌,对一线抗结核药物均敏感的 355 株,耐药菌株为 234 株,耐药比例为 39.7%;异烟肼、利福平、链霉素和乙胺丁醇的单药耐药比例分别为 32.6%、30.1%、17.8%和 9.3%,耐多药比例为 24.8%。单一耐药比例顺位为异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇,单药耐药比例顺位同单一耐药比例顺位。见表 1。

表 1 2010-2015 年株洲市 589 株结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物耐药情况($n=589$)

耐药类型	药物种类	耐药数	耐药比例(%)
对一线药物耐药总计		234	39.7
单一耐药	INH	35	5.9
	RFP	29	4.9
	SM	11	1.9
	EMB	0	0.0
单药耐药	INH	192	32.6
	RFP	177	30.1
	SM	105	17.8
	EMB	55	9.3
耐多药	H+R	146	24.8
	H+R+S	83	14.1
	H+R+E	53	9.0
	H+R+E+S	38	6.5

2.3 耐药单因素分析

2.3.1 不同年度结核分枝杆菌耐药情况 卡方趋势检验显示 2010-2015 年,试验的 589 株结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物的耐药比例、单药耐药比例和耐多药比例呈逐年下降趋势。结果见表 2~表 4。

表 2 不同年度结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物耐药比例比较

年度	实验菌株数	耐药菌株数	耐药比例(%)
2010	38	21	55.3
2011	124	59	47.6
2012	95	47	49.5
2013	88	30	34.1
2014	89	40	44.9
2015	155	37	23.9
合计	589	234	39.7

注: $\chi^2_{趋势}=21.08, P<0.01$ 。

表 3 不同年度结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物单药耐药比例比较

年度	试验菌株数	耐药数(比例,%)			
		INH	RFP	EMB	SM
2010	38	21(55.3)	14(36.8)	9(23.7)	7(18.4)
2011	124	57(46.0)	49(39.5)	19(15.3)	34(27.4)
2012	95	42(44.2)	32(33.7)	7(7.4)	28(29.5)
2013	88	25(28.4)	25(28.4)	11(12.5)	19(21.6)
2014	89	21(23.6)	34(38.2)	5(5.6)	8(9.0)
2015	155	26(16.8)	23(14.8)	4(2.6)	9(5.8)
合计	589	192(32.6)	177(30.1)	55(9.3)	105(17.8)

注:INH $\chi^2_{趋势}=44.85$, RFP $\chi^2_{趋势}=16.14$, EMB $\chi^2_{趋势}=20.69$, SM $\chi^2_{趋势}=27.10$, 均 $P<0.01$ 。

表 4 不同年度结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物耐多药比例比较

年度	试验菌株数	耐药数(比例,%)			
		H+R	H+R+S	H+R+E	H+R+S+E
2010	38	14(36.8)	4(10.5)	8(21.1)	3(7.9)
2011	124	48(38.7)	33(26.6)	19(15.3)	16(12.9)
2012	95	31(32.6)	19(20.0)	7(7.4)	3(3.2)
2013	88	23(26.1)	13(14.8)	10(11.4)	9(10.2)
2014	89	15(16.9)	8(9.0)	5(5.6)	5(5.6)
2015	155	15(9.7)	6(3.9)	4(2.6)	2(1.3)
合计	589	146(24.8)	83(14.1)	53(9.0)	38(6.5)

注:H+R $\chi^2_{趋势}=39.33$, H+R+S $\chi^2_{趋势}=23.87$, H+R+E $\chi^2_{趋势}=19.21$, H+R+S+E $\chi^2_{趋势}=9.88$, 均 $P<0.01$ 。

2.3.2 不同年龄组患者结核分枝杆菌耐药情况 将结核病患者年龄分为 13~岁、40~岁和 60~87 岁三个年龄组,进行卡方趋势检验,比较四种一线抗结核药物的耐药比例,结果显示随着年龄的增加,结核分枝杆菌

耐药比例有下降趋势,异烟肼、利福平、链霉素单药耐药比例也逐渐下降,乙胺丁醇单药耐药比例在各年龄组差异无统计学意义。耐多药形式中异烟肼+利福平以及异烟肼+利福平+链霉素药物组合也显示年龄越大耐药比例越低的结果,见表5~表7。

表5 不同年龄组患者结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物耐药比例比较

年龄组(岁)	试验菌株数	耐药菌株数	耐药比例(%)
13~	182	85	46.7
40~	260	104	40.0
60~87	147	45	30.6
合计	589	234	39.7

注: $\chi^2_{趋势} = 8.81, P < 0.01$ 。

表6 不同年龄组患者结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物单药耐药比例比较

年龄组(岁)	试验菌株数	耐药数(比例,%)			
		INH*	RFP*	EMB	SM*
13~	182	70(38.5)	66(36.3)	17(9.3)	44(24.2)
40~	260	91(35.0)	78(30.0)	25(9.6)	45(17.3)
60~87	147	31(21.1)	33(22.4)	13(8.8)	16(10.9)
合计	589	192(32.6)	177(30.1)	55(9.3)	105(17.8)

注:* $P < 0.01$, INH $\chi^2_{趋势} = 10.58$, RFP $\chi^2_{趋势} = 7.34$, EMB $\chi^2_{趋势} = 0.02$, SM $\chi^2_{趋势} = 9.87$ 。

表7 不同年龄组患者结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物耐多药比例比较

年龄组(岁)	试验菌株数	耐药数(比例,%)			
		H+R*	H+R+S*	H+R+E	H+R+S+E
13~	182	55(30.2)	37(20.3)	17(9.3)	13(7.1)
40~	260	68(26.2)	35(13.5)	25(9.6)	15(5.8)
60~87	147	23(15.6)	11(7.5)	11(7.5)	10(6.8)
合计	589	146(24.8)	83(14.1)	53(9.0)	38(6.5)

注:* $P < 0.01$, H+R $\chi^2_{趋势} = 8.91$, H+R+S $\chi^2_{趋势} = 11.20$, H+R+E $\chi^2_{趋势} = 0.30$, H+R+S+E $\chi^2_{趋势} = 0.03$ 。

2.3.3 不同患者类型结核分枝杆菌耐药情况 将试验的结核分枝杆菌按照患者来源分为初治患者和复治患者,卡方检验结果显示对四种一线抗结核药物,复治患者的耐药比例、单药耐药比例及耐多药比例均显著高于初治患者($P < 0.01$)。初治患者四种一线抗结核药物的耐药比例顺位与复治患者顺位相同。见表8~表10。

表8 不同类型患者结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物耐药比例比较

患者类型	试验菌株数	耐药菌株数	耐药比例(%)
初治	390	100	25.6
复治	199	134	67.3
合计	589	234	39.7

注: $\chi^2 = 95.669, P < 0.01$ 。

表9 不同类型患者结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物单药耐药比例比较

患者类型	试验菌株数	耐药数(比例,%)			
		INH	RFP	EMB	SM
初治	390	74(19.0)	60(15.4)	17(4.4)	38(9.7)
复治	199	118(59.3)	117(58.8)	38(19.1)	67(33.7)
合计	589	192(32.6)	177(66.1)	55(9.3)	105(17.8)

注: INH $\chi^2 = 97.50$, RFP $\chi^2 = 118.12$, EMB $\chi^2 = 33.80$, SM $\chi^2 = 51.49$, 均 $P < 0.01$ 。

表10 不同类型患者结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物耐多药比例比较

患者类型	试验菌株数	耐药数(比例,%)			
		H+R	H+R+S	H+R+E	H+R+S+E
初治	390	41(10.5)	23(5.9)	17(4.4)	15(3.8)
复治	199	105(52.8)	60(30.2)	36(18.1)	23(11.6)
合计	589	146(24.8)	83(14.1)	53(9.0)	38(6.5)

注: H+R $\chi^2 = 126.17$, H+R+S $\chi^2 = 64.03$, H+R+E $\chi^2 = 30.34$, H+R+S+E $\chi^2 = 12.98$, 均 $P < 0.01$ 。

2.3.4 不同地区患者结核分枝杆菌耐药情况 按照结核分枝杆菌来源分为株洲本地和外地患者,比较不同地区患者耐药情况,结果显示四种一线抗结核药物,外地患者的耐药比例和耐多药比例与本地患者相比差异均有统计学意义($P < 0.01$),外地患者耐药比例和耐多药比例均高于本地患者,结果见表11、表12。47例外地患者中44例为复治病例,远高于本地患者中的复治病例比例,结果见表13。

表11 不同地区患者结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物耐药比例比较

地区	试验菌株数	耐药菌株数	耐药比例(%)
本地	542	187	34.5
外地	47	47	100.0
合计	589	234	39.7

注: $\chi^2 = 77.487, P < 0.01$ 。

表12 不同地区患者结核分枝杆菌对四种一线抗结核药物耐多药比例比较

地区	试验菌株数	耐药数(比例,%)			
		H+R	H+R+S	H+R+E	H+R+S+E
本地	542	99(18.3)	51(9.4)	38(7.0)	27(5.0)
外地	47	47(100.0)	32(68.1)	15(31.9)	11(23.4)
合计	589	146(24.8)	83(14.1)	53(9.0)	38(6.5)

注: H+R $\chi^2 = 154.98$, H+R+S $\chi^2 = 123.00$, H+R+E $\chi^2 = 32.76$, H+R+S+E $\chi^2 = 24.32$, 均 $P < 0.01$ 。

2.4 耐药及耐多药影响因素分析 为进一步分析结核分枝杆菌耐药及耐多药影响因素,排除混杂因素的干扰,以单因素分析作用较大的年度(X_1)、年龄(X_2)、

患者类型(X_3)和患者地区(X_4)4个变量为自变量,分别以是否耐药和是否耐多药为结果变量,以0.05为引入变量的显著性水准,0.10为剔除变量的显著性水准,采用后退法非条件 logistic 回归分析,结果显示患者类型(X_3)和年龄(X_2)是结核分枝杆菌耐药的主要影响因素,复治患者和低年龄组人群更容易产生耐药。耐多药的主要影响因素为患者类型(X_3),即复治患者更容易导致耐多药病例的产生。回归方程分别为: $\text{logit}P = -2.148 + 1.813X_3 - 0.385X_2$, $\text{logit}P = -13.873 + 1.785X_3 + 9.870X_4$,对回归方程进行检验, $P = 0.000$,说明 logistic 回归方程有统计学意义。结果见表 14 和表 15。

表 13 不同地区患者类型比较

患者地区	患者数(比例,%)		
	初治	复治	合计
本地	387(71.4)	155(28.6)	542(100.0)
外地	3(6.4)	44(93.6)	47(100.0)
合计	390(66.2)	199(33.8)	589(100.0)

注: $\chi^2 = 81.729, P < 0.01$ 。

表 14 耐药影响因素非条件 logistic 回归分析结果

选入变量	回归系数	Wald χ^2 值	P 值	OR	OR95%CI
常数项	-2.148	37.304	0.000		
患者类型	1.813	88.195	0.000	6.129	4.197~8.944
年龄组	-0.385	9.274	0.002	0.680	0.531~0.872

表 15 耐多药影响因素非条件 logistic 回归分析结果

选入变量	回归系数	Wald χ^2 值	P 值	OR	OR95%CI
常数项	-13.873	0.947	0.330		
患者类型	1.785	56.689	0.000	5.959	3.745~9.485
患者地区	9.870	0.488	0.488	19.348.100	0.000~2.596 $\times 10^{16}$

3 讨论

本研究对株洲地区 2010-2015 年发现的活性肺结核病例上送的 589 株结核分枝杆菌进行了四种一线抗结核药物敏感性测定,试验结果虽然不能完全反映株洲地区全人群耐药结核和耐多药结核的流行情况,但可以初步了解株洲地区肺结核患者的结核分枝杆菌的耐药和耐多药情况。本次调查结果显示,589 株结核分枝杆菌的耐药比例为 39.7%,高于 2000 年湖南省结核病流行病学调查结果 23.5%^[1],接近 2007 年全国结核病耐药性基线调查的平均水平 37.8%,耐多药比例为 24.8% 远高于全国 8.3% 的平均水平^[2],总耐药比例和耐多药比例也均高于湖南省岳阳调查结果^[3],而与长沙研究结果相近^[4]。复治患者,无论是耐药还是耐多药,比例均高于初治患者,多因素分析结

果也进一步证实复治患者是产生耐药和耐多药的主要因素,这与其他人研究结果相同^[5-7],提示加强对初治患者的规范管理,减少初治患者转为耐药病人是耐药结核病控制的基础和关键措施。分析还显示,年龄越大,耐药比例越低,可能与高年龄组患者更加关注自身的健康状况,对治疗管理的依从性更好有关,建议今后的工作中关注不同年龄组患者的耐药情况,加强低年龄组患者的规范管理和治疗的依从性教育,采取有效措施预防和控制耐药病例的产生。分析同时发现,外地患者中 93.6% 为复治病例,远高于本地患者中复治病例的比例,说明外地流入本地的肺结核患者多为耐药病例,是本地耐药患者的重要来源之一,与陆伟和竺丽梅的研究结果类似^[8-9],提示加强对流动人口的结核病防治与管理是控制当前耐药肺结核的一个重要任务。

耐药结核病治疗周期长、治疗费用高、治疗效果差、病死率高,对人类健康构成极大威胁,而耐多药结核菌的传播已成为新的公共卫生问题。根据本次研究结果,针对耐药肺结核病控制提出以下建议:一是加强对初治普通肺结核患者的有效管理,特别是传染性肺结核患者的管理,切实提高患者的治愈率,减少甚至杜绝复治病例的产生;二是规范耐药肺结核患者的发现、治疗和管理。目前耐药肺结核患者的诊断技术创新、确诊时间的缩短、治疗方案的科学制定以及患者的严格管理,是结核防控工作面临的主要挑战,也是制约耐药结核病防控的主要因素。

参考文献

- [1] 谭运洪. 湖南省结核病四次流行病学调查细菌学耐药结果比较[J]. 实用预防医学, 2004, 11(1): 119-120.
- [2] 中华人民共和国全国结核病耐药性基线调查调查报告(2007-2008年)[R]. 北京:人民卫生出版社, 2010.
- [3] 袁正泉, 陈中湘, 刘湘林. 岳阳市 2009-2010 年结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. 实用预防医学, 2011, 18(9): 1777-1778.
- [4] 郭婧玮, 谭云洪, 易松林, 等. 长沙市某院 6 535 例肺结核患者耐药结果分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(8): 1014-1017.
- [5] 李晓芬, 韩珍, 柯晓明. 惠州市耐药结核病筛查结果分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(5): 527-529.
- [6] 陈彬, 王晓萌, 钟节鸣, 等. 浙江省 5 地市耐多药结核病防治策略效果评价[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(4): 385-387.
- [7] 田杰, 刘海涛, 郭淑湘. 唐山市 261 株结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. 中国热带医学, 2015, 15(11): 1347-1349.
- [8] 竺丽梅, 许卫国, 彭红, 等. 苏南地区肺结核病例人口特征及流动人口病例对当地肺结核疫情的影响[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(11): 975-977.
- [9] 陆伟, 周扬, 陈诚, 等. 江苏省社区人群结核杆菌耐药状况及影响因素研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(7): 560-563.

收稿日期: 2016-10-21