

219 例复治肺结核耐药监测分析

刘培, 杜云飞, 叶飞翔

淮安市第四人民医院药学部, 江苏 淮安 223000

摘要: **目的** 分析淮安市 2018—2021 年 219 例复治肺结核耐药监测情况, 为结核病临床治疗与控制提供参考依据。**方法** 选取淮安市 2018 年 6 月—2021 年 6 月在淮安市第四人民医院结核病门诊登记的 219 例复治肺结核患者, 通过查找核实病历统计其对异烟肼 (isonicotinic acid hydrazide, INH)、利福平 (rifampicin, RFP)、阿米卡星 (amikacin, AMK)、氧氟沙星 (ofloxacin, Ofx) 耐药情况, 并分析结核分枝杆菌耐药基因突变类型。**结果** 219 例复治肺结核患者中耐药 71 例, 总耐药率 32.42%, 其中单耐药 23 例 (10.50%)、耐多药 32 例 (14.61%)、多耐药 14 例 (6.39%), 另外耐 Ofx+AMK 患者 2 例 (0.91%); 且不同性别、年龄、初治间隔时间结核分枝杆菌单耐药率、耐多药率、多耐药率、耐 Ofx+AMK 率及总耐药率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 71 例耐药结核分枝杆菌中 probeA 突变 12 例、probeB 突变 9 例、probeC 突变 6 例、probeD 突变 25 例、probeE 突变 19 例。**结论** 淮安市复治肺结核患者的整体耐药率处于较高水平, 治疗情况不容乐观, 临床应加强结核病耐药水平的监测。

关键词: 复治肺结核; 耐药监测分析; 异烟肼; 利福平; 乙胺丁醇; 吡嗪酰胺

中图分类号: R521 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2022)10-1250-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.10.024

近年来, 肺结核在世界范围内呈缓慢下降趋势, 但随着化学药物的广泛使用, 结核病耐药已成为结核病防治面临的重大挑战之一^[1-2]。耐药性是控制结核病

的重要障碍问题, 也是病情恶化的重要原因, 已成为临床结核病防治工作中的难题, 特别是对于临床治疗困难的复治肺结核患者^[3-4]。结核病耐药性调查是制定耐药结核病控制策略的重要方式^[5-6], 为了解淮安市耐药结核病的流行情况, 为今后结核病的防治工作提供一定参考依据, 本研究现对淮安市 2018—2021 年肺结核患者的耐药监测资料进行分析, 报告如下。

基金项目: 淮安市卫健委项目: 抗结核协定方联合化疗对初治菌阳肺结核治疗方案临床研究 (HABZ201905)

作者简介: 刘培 (1986-), 女, 江苏丹阳人, 本科, 主管药师, 研究方向: 肺结核耐药监测。

通信作者: 杜云飞, E-mail: 9218975@qq.com。

- [6] Galie N, Humbert M, Vachieri JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(1):67-119.
- [7] Faiz KW. VAS-visual analog scale [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3):323.
- [8] Reddy S, Jim B. Hypertension and pregnancy: management and future risks [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(2):137-145.
- [9] 李驰花, 曾仲萍, 刘秀丽, 等. ITGβ1, IFI16, TTR 血清水平与妊娠期高血压疾病进展程度关联性 & 临床表达意义探究 [J]. 实用预防医学, 2021, 28(6):691-694.
- [10] 章良. 右美托咪啶复合舒芬太尼全身麻醉对剖宫产术中新生儿氧摄取率的影响 [J]. 中国全科医学, 2017, 12(1):164-166.
- [11] Kameyama A, Ito H, Hibi D, et al. Relationships between intraoperative hemodynamic parameters and delayed hemodynamic recovery after valve deployment in transcatheter aortic valve replacement [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(4):920-926.
- [12] 吕新瑞, 尹志斌, 谭鸿伦. 舒芬太尼复合利多卡因硬膜外麻醉用于剖宫产术的有效性研究 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(15):125-127.
- [13] 沈韩雄, 严赞, 曲立哲, 等. 针刺麻醉复合小剂量瑞芬太尼用于甲状腺良性结节消融术的临床疗效观察 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(10):1936-1939.
- [14] Goffard P, Vercruysse Y, Leloup R, et al. Determination of the ED95 of intrathecal hyperbaric prilocaine with sufentanil for scheduled cesarean delivery: a dose-finding study based on the continual reassessment method [J]. BMC Anesthesiol, 2020, 20(1):293.
- [15] 马琨, 苏江涛. 妊娠期高血压综合征患者剖宫产术中应用右美托咪定的临床效果 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(5):603-605.
- [16] Khosravi F, Sharifi M, Jarineshin H. Comparative study of fentanyl vs dexmedetomidine as adjuvants to intrathecal bupivacaine in cesarean section: a randomized, double-blind clinical trial [J]. J Pain Res, 2020, 13(7):2475-2482.

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取淮安市 2018 年 6 月—2021 年 6 月内在淮安市第四人民医院结核病门诊登记的 219 例复治肺结核患者,既往经临床确诊且符合《肺结核基层诊疗指南(2018 年)》中肺结核诊断标准^[7],曾使用过抗结核药物治疗>1 个月,因初次治疗失败或其他各种原因复发的肺结核患者;临床资料完整。排除伴有肝肝肾等其他脏器严重疾病;合并艾滋病、梅毒等其他传染性疾病;严重肝肾功能异常;伴有认知功能障碍或精神类疾病;依从性较差无法配合检查或治疗。

1.2 方法

1.2.1 患者基本情况及抗生素药物的统计 通过查找核实病历,统计患者基本情况,包括性别、年龄、与初治间隔时间、空洞情况、粟粒情况、户籍及抗生素的使用情况,主要包括异烟肼(isonicotinic acid hydrazide, INH;杭州民生药业股份有限公司,国药准字 H33021636)、利福平(rifampicin, RFP;沈阳红旗制药有限公司,国药准字 H21021905)、阿米卡星(amikacin, AMK;江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂,国药准字 H32021408)、氧氟沙星(ofloxacin, Ofx ;山东罗欣药业集团股份有限公司,国药准字 H20073132);治疗原则为早期、规律、全程、适量、联合。

1.2.2 耐药情况及耐药结核杆菌基因分型统计 参考《结核病诊断细菌学检验规程》中操作流程^[8],对患者耐药情况进行鉴定及耐药性分析。其中结核分枝杆菌对一种抗结核药物耐药的情况定义为单耐药;结核菌至少同时对 RFP 和 INH 两种或两种以上抗结核药物耐药的结核病定义为耐多药;结核菌同时对两种或两种以上抗结核药物耐药,但不同时对 RFP 和 INH 耐药的结核病定义为多耐药。耐药结核杆菌基因分型统计包括 probeA、probeB、probeC、probeD、probeE。

1.3 质量控制 采用 Epi Data 软件及双人平行录入法对数据进行录入,由 2 名医务工作人员将本次检测数据同时输入计算机,并进行一致性核对。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 对数据进行分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,理论频数<5 则进行校正,理论频数<1 则采用 Fisher 精确概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 219 例患者中男 185 例,女 34 例;年龄 15~76 岁,平均(47.59±9.52)岁;与初治间隔时间 1~5 年,平均(3.54±1.07)年;空洞情况:101 例有,118 例无;粟粒情况:32 例有,187 例无;户籍:常住

121 例,流动 98 例。

2.2 耐药监测结果分析 219 例结核分枝杆菌中耐药 71 例,总耐药率 32.42%,其中单耐药 23 例(10.50%)、耐多药 32 例(14.61%)、多耐药 14 例(6.39%),另外耐 Ofx+AMK 患者 2 例(0.91%),见表 1。

表 1 耐药监测结果分析($n=219$)

耐药类型		例数	耐药率(%)	合计($n, \%$)
单耐药	INH	10	4.57	23(10.50)
	RFP	2	0.91	
	AMK	9	4.11	
耐多药	Ofx	2	0.91	32(14.61)
	RFP+INH	8	3.65	
	RFP+INH+Ofx	13	5.94	
	RFP+INH+AMK	3	1.37	
	RFP+INH+Ofx+AMK	8	3.65	
多耐药	RFP+AMK	3	1.37	14(6.39)
	RFP+Ofx	4	1.83	
	RFP+AMK+Ofx	2	0.91	
	INH+AMK	1	0.46	
	INH+Ofx	2	0.91	
	INH+AMK+Ofx	2	0.91	
Ofx+AMK		2	0.91	2(0.91)

2.3 不同性别耐药分布情况 不同性别结核分枝杆菌单耐药率(9.73% vs. 14.71%)、耐多药率(13.51% vs. 20.59%)、多耐药率(5.95% vs. 8.82%)、耐 Ofx+AMK 率(1.08% vs. 0.00%)及总耐药率(30.27% vs. 44.12%)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同性别耐药分布情况($n, \%$)

性别	例数	单耐药 ($n=23$)	耐多药 ($n=32$)	多耐药 ($n=14$)	Ofx+AMK ($n=2$)	总耐药率 ($n=71$)
男性	185	18(9.73)	25(13.51)	11(5.95)	2(1.08)	56(30.27)
女性	34	5(14.71)	7(20.59)	3(8.82)	0(0.00)	15(44.12)
χ^2 值		0.757	1.152	0.397	—	2.514
P 值		0.384	0.283	0.528	0.710 ^a	0.113

注:a 为 Fisher 精确概率法。

2.4 不同年龄耐药分布情况 不同年龄结核分枝杆菌单耐药率(11.29% vs. 10.34% vs. 10.00%)、耐多药

率 (14. 52% vs. 14. 94% vs. 14. 29%)、多耐药率 (3. 23% vs. 8. 05% vs. 7. 14%)、耐 Ofx + AMK 率 (0. 00% vs. 1. 15% vs. 1. 43%) 及总耐药率 (29. 03% vs. 34. 48% vs. 32. 86%) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0. 05$), 见表 3。

表 3 不同年龄耐药分布情况 (n, %)

年龄 (岁)	例数	单耐药 (n=23)	耐多药 (n=32)	多耐药 (n=14)	Ofx+AMK (n=2)	总耐药率 (n=71)
15~	62	7 (11. 29)	9 (14. 52)	2 (3. 23)	0 (0. 00)	18 (29. 03)
36~	87	9 (10. 34)	13 (14. 94)	7 (8. 05)	1 (1. 15)	30 (34. 48)
60~76	70	7 (10. 00)	10 (14. 29)	5 (7. 14)	1 (1. 43)	23 (32. 86)
χ^2 值		0. 639	0. 147	-	-	0. 639
P 值		0. 423	0. 845	0. 574 a	0. 278 ^a	0. 472

注: a 为 Fisher 精确概率法。

2. 5 不同初治间隔时间耐药分布情况 不同初治间隔时间结核分枝杆菌单耐药率 (9. 80% vs. 11. 11%)、耐多药率 (13. 73% vs. 15. 38%)、多耐药率 (4. 90% vs. 7. 69%)、耐 Ofx+AMK 率 (0. 98% vs. 0. 85%) 及总耐药率 (29. 41% vs. 35. 04%) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0. 05$), 见表 4。

表 4 不同初治间隔时间耐药分布情况 (n, %)

初治间隔 时间 (年)	例数	单耐药 (n=23)	耐多药 (n=32)	多耐药 (n=14)	Ofx+AMK (n=2)	总耐药率 (n=71)
<3	102	10 (9. 80)	14 (13. 73)	5 (4. 90)	1 (0. 98)	30 (29. 41)
≥3	117	13 (11. 11)	18 (15. 38)	9 (7. 69)	1 (0. 85)	41 (35. 04)
χ^2 值		0. 099	0. 120	0. 709	-	0. 789
P 值		0. 753	0. 729	0. 400	0. 922 ^a	0. 375

注: a 为 Fisher 精确概率法。

2. 6 结核分枝杆菌耐药基因突变分析 71 例耐药结核分枝杆菌中 probeA 突变 12 例、probeB 突变 9 例、probeC 突变 6 例、probeD 突变 25 例、probeE 突变 19 例, 见表 5。

表 5 结核分枝杆菌耐药基因突变分析 (n, %)

突变基因	例数 (n=71)	突变率
probeA	12	16. 90
probeB	9	12. 68
probeC	6	8. 45
probeD	25	35. 21
probeE	19	26. 76

3 讨论

随着抗结核药物的普遍使用, 结核病流行趋势下降, 一度被认为已得到控制。但随着人口流动及耐药菌株的出现, 全球结核病流行情况再次加重^[9-10]。结核病耐药性监测调查是获得耐药结核病流行情况的重要渠道, 能为治疗方案的制定提供参考, 同时有助于科学的结核病防控规划^[11]。

本研究对淮安市 219 例复治肺结核患者进行耐药情况监测, 其中耐药 71 例, 总耐药率 32. 42%, 表明淮安市复治肺结核患者耐药率整体偏高, 耐药菌株在结核病患者中传播广泛, 可能是初治失败的重要原因, 提示需高度关注淮安市现阶段结核病变化趋势及耐药菌株在人群中的传播。分析复治肺结核患者耐药的原因可能与用药史有关, 由于肺结核治疗周期较长, 在此过程中缺乏实际有效的督促服药措施, 导致患者不规律服药或自行停药^[12-13]; 同时患者对结核病防治认知程度较低, 导致服药依从性差、未到指定专业的结核病防治机构就医^[14]。本研究对耐药监测结果进行分析, 其中单耐药 23 例 (10. 50%), INH、RFP 等作为高效一线抗结核菌药物在国家结核病规划案中占有十分重要的地位, 本次研究结果中单一耐药率分别为 4. 57%、0. 91%、4. 11%、0. 91%, 反映出在淮安市治疗结核病时单一 INH、AMK 出现的耐药率比较高, 可能与以往治疗方案中两者用药频率高、结核杆菌本身、服药管理不足有关^[15]; INH 是目前最高效、最广泛的抗结核药物, 其耐药与规范化应用是临床关注重点^[16]。结核病耐多药是目前我国结核病控制工作的难点之一, 本研究中耐多药 32 例, 占比 14. 61%, 由于对 2 种最强效的抗结核药物同时耐药, 会严重增加此部分患者的治疗难度, 同时若控制不当继续传播耐多药结核杆菌, 导致其他新感染患者直接成为初治耐多药, 从而严重影响公共卫生^[17-18]。因此, 临床应加强耐药结核患者的管理与治疗, 针对复治患者自身特点给予全程监督指导, 从而减少耐药菌株的产生与传播。另外, 结核病还存在多耐药情况, 药物涉及比较广泛, 表明淮安市耐药形式具有复杂化与多样化的特点, 形式极为严峻, 且有可能出现超级耐药菌株, 加大了结核病的防治难度^[19-20]。

本研究还对复治肺结核患者的性别、年龄等人口学特征进行分析, 结果表示不同性别、年龄、初治间隔时间结核分枝杆菌单耐药率、耐多药率、多耐药率、耐 Ofx+AMK 率及总耐药率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0. 05$)。有研究指出^[21], 以初治失败、复发返回等重点高危人群为观察对象进行优先筛查控制是发现耐多药肺结核患者的重要策略。本研究中各个年龄段耐

药趋势具有一致性,提示结核病耐药形式可能已经向青壮年转移,但是也不排除与本研究样本量小有关。结核分枝杆菌耐药的主要发生机制是由于基因突变的发生,对产生耐药的 71 例结核分枝杆菌进行基因检测,结果显示 probeA 突变 12 例、probeB 突变 9 例、probeC 突变 6 例、probeD 突变 25 例、probeE 突变 19 例,表明本研究中检测的结核分枝杆菌均为基因型耐药。淮安市经济发展迅速,人口流动密集,有关部门应高度重视复治肺结核患者耐药现状,加大对各个年龄段肺结核宣传防治的实施力度,为该市结核病防控策略提供科学依据^[22-23]。

综上所述,淮安市复治肺结核患者的整体耐药率处于较高水平,治疗情况不容乐观,因此开展结核分枝杆菌耐药性监测,对控制结核病疫情、协助治疗方案的制定具有非常重要的意义。

参考文献

- [1] 叶莺,严延生. 耐多药结核的流行概况[J]. 疾病控制杂志, 2008,12(1):63-65.
- [2] Turner RD. Cough in pulmonary tuberculosis: existing knowledge and general insights[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2019,23(55):89-94.
- [3] Kundu S,Marzan M,Gan SH,et al. Prevalence of antibiotic-resistant pulmonary tuberculosis in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis[J]. Antibiotics (Basel), 2020,9(10):710.
- [4] 何昱颖,胡屹,陈玮,等. 2014—2018 年贵州省利福平耐药结核病的危险因素及治疗转归分析[J]. 中华传染病杂志,2021,39(5):289-294.
- [5] Dong S, Shen X, Xia Z, et al. Changes in the epidemic of pulmonary tuberculosis in Shanghai from 1992 to 2016 [J]. Trop Med Int Health, 2019,24(2):220-228.
- [6] Wang JL,Zhou XL,Han C,et al. Prevalence of invasive aspergillosis in suspected pulmonary tuberculosis at a referral tuberculosis hospital in Shandong, China[J]. Epidemiol Infect,2020,5(148):1-15.
- [7] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 肺结核基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志,2019,18(8):709-717.
- [8] 中国防痨协会专业委员会. 结核病诊断细菌学检验规程[M]. 北京:中国教育文化出版社,2006:30-96.
- [9] 张旭霞,梁晨,姚丛,等. 北京地区 2008—2010 年肺结核病复发流行病学和机制分析[J]. 国际呼吸杂志,2020,40(9):679-683.

- [10] Sinshaw W, Kebede A, Bitew A, et al. Prevalence of tuberculosis, multidrug resistant tuberculosis and associated risk factors among smear negative presumptive pulmonary tuberculosis patients in Addis Ababa, Ethiopia[J]. BMC Infect Dis,2019,19(1):641.
- [11] Li T,Shi T,Sun Y,et al. Molecular characteristics of drug-resistance *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from extra pulmonary tuberculosis sites[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2021,39(4):168-173.
- [12] 陈兴,陈勇毅. 阳江市肺结核患者耐药状况调查及影响因素分析[J]. 实用药物与临床,2019,22(3):321-324.
- [13] 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.
- [14] 高天慧,舒薇,高静韬,等. 254 例耐药肺结核患者克拉霉素耐药情况及影响因素分析[J]. 中国防痨杂志,2020,42(3):259-265.
- [15] 时翠林,牛广豪,王霞芳,等.耐药结核病治疗药物研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(1):58-63.
- [16] 刘盛盛,王莲芝,唐神结. 耐多药和利福平耐药结核病化学治疗研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(4):371-375.
- [17] Sharma M, Kumar D, Bohra GK, et al. Study of the prevalence of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) in Western Rajasthan using line probe assay [J]. J Family Med Prim Care, 2020,9(2):1093-1097.
- [18] Wang P, Gu J, Yang J, et al. Effect of Xpert MTB/RIF on the treatment of multi-drug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis screened out from re-treatment pulmonary tuberculosis patients, a prospective cohort study [J]. Ann Palliat Med,2020,9(2):239-246.
- [19] 马进宝,任斐,曾令城,等. 2015—2019 年西安市 680 例耐多药结核病患者耐药情况分析[J]. 中国防痨杂志,2020,42(6):83-87.
- [20] 陈其琛,雷宇,刘国标.2013—2017 年广州市户籍耐多药肺结核流行特征[J]. 实用预防医学,2020,27(2):219-223.
- [21] 赵亚玲,黎舒,邱媛. 2012—2016 年南宁市耐多药肺结核高危人群筛查情况分析[J]. 应用预防医学,2019,25(1):4.
- [22] 何伏华,冯地忠,丁守华. 2014—2018 年淮安市非结核定点医院疑似肺结核患者转诊追踪和定诊情况分析[J]. 预防医学论坛,2019,25(7):62-64,67.
- [23] 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.

收稿日期:2021-12-03