

2013—2015年西安市胸科医院结核分枝杆菌的耐药性分析

赵丽芬¹, 刘延梅²

1. 陕西省结核病防治研究所 药械科, 陕西 西安 710048

2. 西安市结核病胸部肿瘤医院, 陕西 西安 710061

摘要:目的 了解西安市胸科医院结核分枝杆菌的耐药情况,为临床医生调整治疗方案和流行病学调查提供依据。**方法** 选取2013年1月—2015年11月西安市胸科医院结核分枝杆菌感染的住院患者392例,对分离出的病原菌的耐药性进行分析。**结果** 菌株来源于132例初治患者和260例复治患者,其中男性患者多于女性患者,年龄段主要集中在36~55岁。初治耐药率为22.5%,获得性耐药率为41.2%;链霉素的耐药率最高,为23.7%,乙胺丁醇的耐药率最低,为13.3%;单一耐药菌株有60株,耐药率为15.4%;多耐药菌株有37株,耐药率为9.4%;耐多药的菌株有52株,耐药率为13.2%;有27株全耐药,耐药率为6.9%。**结论** 西安市胸科医院结核分枝杆菌的耐药状况仍处较高水平,应做好结核分枝杆菌的培养和药敏试验,并根据药敏实验结果合理制定或调整治疗方案。

关键词: 抗结核药物; 结核分枝杆菌; 耐药性

中图分类号: R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)12-1542-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.026

Analysis on drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Xi'an Chest Hospital from 2013 to 2015

ZHAO Li-fen¹, LIU Yan-mei²

1. Department of Drug and Device Division, Shaanxi Institute of Tuberculosis Prevention and Control, Xi'an 710048, China

2. Xi'an Tuberculosis and Thoracic Tumor Hospital, Xi'an 710061, China

Abstract: **Objective** To investigate the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Xi'an Chest Hospital, and to provide reference for clinicians to adjust the therapeutic schedule, and epidemiological investigation. **Methods** Inpatients (392 cases) with hospital acquired infection in Xi'an Chest Hospital from January 2013 to November 2015 were selected. The drug resistance of pathogenic bacteria was analyzed. **Results** Strains were obtained from initial patients (132 cases) and retreated patients (260 cases). In which male patients were more than female patients, and the ages of most patients were 36 to 55 years old. Initial drug resistant rate was 22.5%, and acquired resistance was 41.2%. The drug resistant rate of streptomycin was the highest, taking for 23.7%. While the drug resistant rate of ethambutol was the lowest, accounting for the percentages of 13.3%. There were 60, 37, 52, and 27 strains of single drug resistant strains, multiple drug resistant strains, multi-drug resistant strains, and all the drug-resistant strains. And the percentage was 15.4%, 9.4%, 13.2%, and 6.9%, respectively. **Conclusion** The drug resistance of *M. tuberculosis* in Xi'an Chest Hospital is still at a higher level, the cultivation of *M. tuberculosis* and drug susceptibility test should be well done, and the therapeutic schedule should be set reasonably or adjusted according to the results of drug sensitive experiment.

Key words: antituberculosis drugs; *Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance

结核病是一种经呼吸道传播的慢性致死性传染病,是危害人类健康和导致人类死亡的重大传染性疾病,其致死率仅次于艾滋病(AIDS),是我国重点控制的重大疾病之一,也是全球关注的公共卫生问题和社会问题。自1990年至今,随着国家结核病控制项目策略的实施,结核病的发病率得到了有效

的控制,治愈率有了大幅度的提高。但由于结核病是一个慢性传染病,病程长,联合化疗副作用多等原因,尤其是当患者感染的结核分枝杆菌对1种或1种以上的抗结核药物产生了耐药性,即为耐多药结核病。耐多药结核病的出现更是给结核病防控工作带来严重挑战。目前,我国结核病疫情仍很严重,

收稿日期: 2015-10-04

作者简介: 赵丽芬,研究方向为肺结核。E-mail: zhaolifen7099@126.com

耐多药结核病的流行已明显影响结核病控制的进程。结核分枝杆菌的耐药性,尤其是结核分枝杆菌的耐多药性的检出已成为结核病诊治工作的重中之重。本文通过对西安市结核病胸部肿瘤医院(西安市胸科医院)2013年1月—2015年11月住院确诊患者中分离的结核分枝杆菌的耐药性进行分析,为临床医生调整化疗方案和流行病学调查提供依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

根据2011年中华医学会结核病学分会制定的《肺结核诊断和治疗指南》肺结核诊断标准^[1]。选择西安市胸科医院2013年1月—2015年11月住院确诊的肺结核患者进行痰结核菌培养及药敏试验,共检出392株结核分枝杆菌复合群阳性菌株。

1.2 方法

1.2.1 痰液标本采集 入选患者均采用晨痰,自然咳嗽法留取痰液3~5 mL,咳痰前用复方氯己定含漱液漱口,然后深吸气用力咳嗽,尽量咳出气道深部的痰液,将痰液收集到无菌培养盒内。制备痰涂片2~3张,瑞氏-姬姆萨染色后进行细胞计数及分类,低倍镜下白细胞数>25个、鳞状上皮细胞<10个为合格标本。

1.2.2 结核菌培养 使用美国BD公司提供的7H9液体培养基进行结核菌培养。标本前处理:采用中和离心法。按操作程序将处理好的样本接种到7H9液体培养基中,使用BACTEC MGIT 960操作系统,将接种好的培养管放入仪器内进行孵育,等待仪器自动报告结果。仪器报告阳性或肉眼观察呈阳性时经涂片抗酸染色进行镜检确认为抗酸杆菌且没有其他污染菌共存。结核分枝杆菌培养阳性菌株用MPB64进行结核菌和非结核性抗酸菌的鉴别。共获得392株结核菌菌株。

1.2.3 药物敏感试验 采用比例法(液体)药敏试验。当在液体培养基中加入一定浓度药物时结核分枝杆菌培养系统即成为结核分枝杆菌药物检测系统。结核菌培养及药敏实验均在三级防护安全实验室、二级生物安全柜(B2)内进行。所用标准菌株H37Rv购于中国食品药品检定研究院。结核分枝杆菌抗原检测试剂盒(胶体金法)购自杭州创新生物检控技术有限公司。抗结核药物均为国家结核病参比实验室推荐的厂家产品。

1.3 统计学方法

所有数据均应用SPSS 17.0统计学软件处理。

计数资料采用 χ^2 检验,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 患者的性别及年龄分布

392例结核分枝杆菌复合群阳性菌株来源于初治患者和复治患者,其中初治患者132例,男84例,女48例,男性患者多于女性,且36~55岁患者最多;复治患者260例,男175例,女85例,男性患者多于女性,且36~55岁患者最多,见表1。

2.2 初治和复治耐药的情况

初治患者132例,其中有30例对1种及1种以上药物耐药,初治耐药率为22.5%;260例复治患者中有107例对1种及1种以上药物耐药,获得性耐药率为41.2%,见表2。

2.3 单药的耐药情况

不考虑多耐药和耐多药情况,只计算单种药物的耐药情况。链霉素的耐药率最高,为23.7%,乙胺丁醇的耐药率最低,为13.3%,异烟肼和利福平的耐药率分别为19.1%、18.9%,见表3。

2.4 总体耐药情况

392株结核分枝杆菌中,只对1种一线药物耐药的有60株,耐药率为15.4%;多耐药菌株(不包括同时耐异烟肼和利福平的菌株)有37株,耐药率为9.4%;耐多药的菌株(不含全耐药菌株)有52株,耐药率为13.2%;有27株全耐药,耐药率为6.9%,见表4。

表1 患者的性别及年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	初治患者/例		复治患者/例	
	男	女	男	女
15~35	22	10	30	12
36~55	39	21	107	41
56~75	12	15	29	25
>75	11	2	9	7
合计	84	48	175	85

表2 结核分枝杆菌的初治和复治耐药的情况

Table 2 Initial and retreated drug resistance of *M. tuberculosis*

级别	例数/例	敏感株/例	耐药株/例	耐药率/%
初治耐药	132	102	30	22.5
获得性耐药	260	153	107	41.2
合计	392	255	137	63.7

表3 结核分枝杆菌的单药耐药率

Table 3 Single drug resistant rate of *M. tuberculosis*

药物	初治分离菌		复治分离菌		综合耐药	
	株数/株	耐药率/%	株数/株	耐药率/%	株数/株	耐药率/%
异烟肼	7	5.3	68	26.2	75	19.1
链霉素	21	15.9	72	27.7	93	23.7
利福平	15	11.4	59	22.7	74	18.9
乙胺丁醇	11	8.3	41	15.8	52	13.3
合计	54	40.9	240	92.4	294	75.0

表4 结核分枝杆菌的总体药耐情况

Table 4 Overall drug resistance of *M. tuberculosis*

药物	初治分离菌		复治分离菌		综合耐药	
	株数/株	耐药率/%	株数/株	耐药率/%	株数/株	耐药率/%
单一耐药	17	12.9	43	16.6	60	15.4
多耐药	6	4.5	31	11.9	37	9.4
耐多药	6	4.5	46	17.7	52	13.2
全耐药	3	2.3	24	9.2	27	6.9
合计	32	24.2	144	55.4	176	44.9

3 讨论

结核病是严重危害人民健康并可致命的一种慢性传染病,是各种传染病和寄生虫病死亡总和的两倍。全国现有肺结核患者451万,同时每年因结核病死亡的患者约有13万。到目前为止,对于感染结核分枝杆菌的患者主要的治疗方法是抗结核化学药物的联合用药。然而,耐多药结核分枝杆菌菌株的出现在很大程度上减弱了药物治疗的有效性,对结核患者的治疗带来严重的影响。我国是耐药结核高负担国家之一,据世界卫生组织估计,1/4~1/5耐多药结核患者发生在中国,耐药结核病的流行情况较为严重,2007—2008年开展的全国结核病耐药性基线调查结果显示,我国肺结核患者中耐多药率为8.3%^[2]。结核菌培养、药敏实验结果是耐多药患者诊断、化疗方案和疗效判定的重要依据,是早期发现耐多药肺结核患者,切断传播途径的关键环节,也是结核分枝杆菌耐药性监测的重要组成部分。

目前,临床上根据抗结核药的疗效高低、不良反应程度的轻重和患者的顺应性情况把抗结核药物分为一线抗结核药和二线抗结核药。一线抗结核药是目前治疗结核病的首选药,主要包括异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇,常见的二线抗结核药物有喹诺酮类(氧氟沙星、左氧氟沙星、莫西沙星和

加替沙星等)、氨基糖苷类(阿米卡星,卡那霉素)、大环内酯类(阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素)、异烟酸衍生物类(乙硫异烟胺、丙硫异烟胺)、吩噻嗪类(氯法齐明)、环多肽类(卷曲霉素)^[3-4]。普遍认为二线抗结核药物治疗周期相对较长,大概在2~4年,且二线抗结核药物不如一线抗结核药物治疗效果好,常伴有严重的不良反应,导致患者的顺应性差,复发率高,还可能导致广泛耐药结核菌的出现。因此本研究对西安市胸科医院2013年1月—2015年11月的一线抗结核药物的耐药情况进行了回顾性分析,并与其他省市结核菌耐药情况进行了比较,旨在了解西安市结核病的耐药情况。

本研究发现392例结核分枝杆菌复合群阳性菌株包括初治患者132例,复治患者260例,男性患者多于女性患者,年龄段主要集中在36~55岁。已有较多研究表明,结核易感性的遗传因素在疾病中起重要作用,导致不同个体对结核药物治疗易感性、敏感性存在差异,本研究结果提示结核患者耐药性别、年龄结果差异与其社会环境影响因素如结核接触史、粉尘接触史、吸烟史、饮酒史等密切相关^[2-4]。

本监测结果显示西安市胸科医院的总耐药率44.9%,高于全国第4次结核病流行病学抽调结果(27.8%)^[5],同时也高于成都(28.8%)^[6]、重庆(14.9%)^[7]、绵阳(21.5%)^[8]的监测结果;耐多药率高于全国平均水平^[5]、绵阳^[8]、重庆^[7],低于成都^[6]的监测结果;初始耐药率高于全国平均水平,也高于绵阳^[8]、成都^[6]、重庆^[7]的监测结果,获得性耐药率高于全国平均水平^[5]、重庆^[7]和绵阳^[8],低于成都^[6]的监测结果。这一结果表明本院结核病耐药状况仍然比较严重,需进一步加强耐药结核的监测和控制。本监测结果与耐多药肺结核诊疗定点医院检测结果比较,本院的监测结果,低于山东省胸科医院的监测结果^[9],但均高于全国第4次结核病流行病学抽调结果。这一结果说明具有临床诊疗资质的结核病专科医院是消除传染性、阻断传播和治愈患者的关键部门,它们的工作应受到政府的高度重视和大力支持。

本院的单耐药顺序由高到低为链霉素>异烟肼>利福平>乙胺丁醇,与绵阳的监测顺位(异烟肼>链霉素>利福平>乙胺丁醇)基本一致^[8],与山东省胸科医院(异烟肼>利福平>链霉素>乙胺丁醇)^[9]的监测顺序不同,说明药物的耐药情况具有地区差

异,应重视结核分枝杆菌的培养和药敏试验,并根据药敏试验结果合理制定或调整化疗方案。

综上所述,西安市结核病耐药状况仍然比较严重,一线抗结核药物获得性耐药率高,因此,应进一步加强耐药结核的监测和控制。

参考文献

- [1] 中华医学会结合病学分会. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 24(2): 70-72.
- [2] 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] Blumberg H M, Burman W J, Chaisson R E, *et al.* Treatment of tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(175): 603-620.
- [4] Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and the future [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16: 724-732.
- [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 - 结核分枝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] 罗 霖, 叶 飞, 罗 涛, 等. 成都市结核分枝杆菌耐药状况分析 [J]. 华西医学, 2010, 25(10): 1854-1856.
- [7] 刘 洁, 靖宽和, 刘 英, 等. 2005 年重庆市结核病耐药监测结果分析 [J]. 检验医学与临床, 2009, 6(12): 963-965.
- [8] 陈 志, 张佩如, 杨 虹, 等. 绵阳市结核分支杆菌耐药性分析 [J]. 预防医学情报杂志, 2012, 29(2): 133-135.
- [9] 孙道芳, 陈延芳. 156 例住院肺结核患者结核杆菌耐药情况分析 [J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(8): 470-471.