

2014—2015 年西安市胸科医院结核分枝杆菌耐药性分析

刘延梅, 魏香兰*, 党丽云*, 张增贤, 吕小会, 张 鑫

西安市胸科医院 药剂科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 回顾性分析西安市胸科医院 2014—2015 年结核分枝杆菌的耐药情况, 为本地区结核病的诊断、治疗以及预防提供参考。**方法** 收集西安市胸科医院 2014—2015 年门诊、住院患者结核分枝杆菌阳性菌株 2 583 株, 采用比例法对链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇、丙硫异烟胺、卷曲霉素、莫西沙星、利福喷丁、阿米卡星、对氨基水杨酸钠、左氧氟沙星共 11 种抗结核药物的耐药性进行测定。**结果** 共分离出 2 583 株结核分枝杆菌, 其中耐多药、广泛耐药、一线 4 种全耐药、二线 7 种全耐药、11 种药物全耐药菌株分别为 258、139、116、17、16 株, 耐药率分别为 9.99%、5.38%、4.49%、0.66%、0.62%。对 11 种抗结核药物单一耐药率, 由高到低分别为: 异烟肼 (23.96%)、链霉素 (21.76%)、利福喷丁 (14.83%)、利福平 (14.05%)、左氧氟沙星 (10.69%)、乙胺丁醇 (9.33%)、莫西沙星 (6.93%)、对氨基水杨酸钠 (5.81%)、卷曲霉素 (3.29%)、阿米卡星 (2.09%)、丙硫异烟胺 (1.55%)。耐多药菌株对利福喷丁和左氧氟沙星的耐药率较高, 分别为 87.98%、53.88%。对利福喷丁+左氧氟沙星、莫西沙星+利福喷丁组合的耐药率分别高达 51.94%、39.92%。广泛耐药菌株对对氨基水杨酸钠的耐药率最高, 为 32.37%。**结论** 2014—2015 年西安市胸科医院抗结核病药物单一耐药率虽然呈下降趋势, 但耐多药、广泛耐药和全耐药菌株的出现和增加提示还需要更加严格的执行结核病防控策略, 防止各种耐药菌株的产生、增加和传播。

关键词: 结核分枝杆菌; 耐药; 耐多药; 广泛耐药; 药敏试验

中图分类号: R978.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)08-1584-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.044

Analysis on drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Xi'an Chest Hospital from 2014 to 2015

LIU Yan-mei, WEI Xiang-lan, DANG Li-yun, ZHANG Zeng-xian, LU Xiao-hui, ZHANG Xin

Department of Pharmacy, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To analyze retrospectively the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Xi'an Chest Hospital from 2014 to 2015, and to provide information for diagnosis, treatment and policy on tuberculosis control. **Methods** A total of 2 583 strains of positive *M. tuberculosis* were collected from both the out-patients and in-patients of Xi'an Chest Hospital from 2014 to 2015. The drug resistance of *M. tuberculosis* against the following eleven antituberculosis agents: streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol, protionamide, capreomycin, moxifloxacin, rifapentine, amikacin, *p*-aminosalicylate sodium, and levofloxacin were detected by absolute concentration method. **Results** In 2 583 strains of *M. tuberculosis*, the strains of multidrug-resistant, extensive-drug resistance, resistant to the four first-line drugs, the seven second-line drugs, and the eleven drugs were 258, 139, 116, 17, and 16, accounting for 9.99%, 5.38%, 4.49%, 0.66%, and 0.62%, respectively. The resistant rate of *M. tuberculosis* against a single drug was listed from high to low as follows: isoniazid (23.96%), streptomycin (21.76%), rifapentine (14.83%), rifampicin (14.05%), levofloxacin (10.69%), ethambutol (9.33%), moxifloxacin (6.93%), *p*-aminosalicylate sodium (5.81%), capreomycin (3.29%), amikacin (2.09%), and protionamide (1.55%). The resistant rate of multidrug-resistant pathogenic bacteria against rifapentine and levofloxacin were high to 87.98% and 53.88%. The resistant rate of multidrug-resistant pathogenic bacteria against rifapentine + levofloxacin and moxifloxacin + rifapentine was high to 51.94% and 39.92%. The resistant rate (32.37%) of extensive-drug resistance pathogenic bacteria against *p*-aminosalicylate sodium was highest. **Conclusions** The drug resistance of *M. tuberculosis* against a

收稿日期: 2017-03-09

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目 (2016SF-032)

作者简介: 刘延梅, 女, 主管药师, 本科, 研究方向为医院药学。Tel: 15902979649 E-mail: 842644171@qq.com

*通信作者 党丽云, 女, 硕士, 研究方向为耐药肺结核。E-mail: dangliyun@sina.com

魏香兰, 女, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: weixianglan0701@sina.com

single antituberculosis drug is in a trend of decline in Xi'an Chest Hospital from 2014 to 2015, yet the emergence and increase of the multidrug-resistant and extensive-drug resistance pathogenic bacteria suggest that control strategies should be implemented more strictly to prevent the emergence and spread of the new drug-resistance tuberculosis.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance; multi-drug resistance; extensive-drug resistance; drug sensitivity test

我国是结核病高发国家,近年来耐药结核杆菌,尤其是耐多药结核杆菌和广泛耐药结核杆菌的出现,使各国的结核病防治均面临严峻考验^[1]。WHO资料显示,我国境内现有的耐药结核病患者约占全球患者的20%,结核病防治工作正面临重大考验。因此,加强结核病的防治已经迫在眉睫,而耐药结核病的防治更是成为了当前结核病控制的焦点。西安市胸科医院是西部地区最大的一所集医疗、教学、科研为一体的三级甲等结核病专科医院。近年来随着就诊患者的不断增加,新的耐药种类不断出现,使结核病的防治形势变得更加严峻。本研究在赵丽芬等^[2]研究的基础上更全面地回顾性分析西安市胸科医院2014年1月—2015年12月诊治的结核病患者所感染结核分枝杆菌的耐药情况,以指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

临床分离来自西安市胸科医院2014年1月—2015年12月住院、门诊患者晨痰、胸水、支气管灌洗液、脑脊液、24h尿沉渣等中培养的结核分枝杆菌阳性菌株2583株。参照《结核病诊断细菌学检验规程》^[3]的要求进行结核分枝杆菌培养,所分离菌株作药物敏感性试验。

1.2 方法

1.2.1 药敏方法 采用比例法进行结核分枝杆菌的敏感性试验,所用培养基为珠海银科医学工程公司生产的分枝杆菌药敏罗氏培养基。

1.2.2 实验过程 参照《传染性结核病诊断及处理原则》^[4]和《全国结核病防治工作手册》^[5]。在含有链霉素1 μg/mL、异烟肼0.1 μg/mL、利福平1 μg/mL、乙胺丁醇4.94 μg/mL、丙硫异烟胺40 μg/mL、卷曲霉素40 μg/mL、莫西沙星2 μg/mL、利福喷丁40 μg/mL、阿米卡星30 μg/mL、对氨基水杨酸钠1 μg/mL、左氧氟沙星2 μg/mL的含药培养基上和对照培养基上分别接种一定浓度的阳性菌株。37℃培养4周后,通过菌株在含药培养基和对照培养基上的生长状态进行药物敏感性鉴定。

1.2.3 判定标准 将接种阳性菌株的含药培养基和

对照培养基37℃培养4周后观察结果。当对照培养基菌体生长良好后,进行下一步菌体药物敏感性鉴定,报告结果。耐药百分比大于1%判定为阳性,认为受试菌对该抗结核药耐药,否则为敏感。

耐药百分比=含药培养基上生长的菌落数/对照培养基上生长的菌落数

1.3 耐药分类

单一耐药:指患者所感染结核分枝杆菌对一种抗结核药物耐药。**耐多药:**患者所感染结核分枝杆菌至少同时对异烟肼、利福平两种主要的一线抗结核药物耐药。**广泛耐药:**患者所感染结核分枝杆菌除同时对异烟肼、利福平和喹诺酮类抗生素耐药外,还对二线抗结核注射药物中的至少一种耐药^[6]。

1.4 统计学方法

所有信息采用Excel软件录入,建立数据库。再以SPSS 19.0软件进行数据分析。计数资料以百分率表示。

2 结果

2.1 总体耐药情况

2014—2015年共分离出2583株结核分枝杆菌阳性菌株,其中耐多药、广泛耐药、一线4种全耐药、二线7种全耐药、11种药物全耐药菌株分别为258、139、116、17、16株,耐药率分别为9.99%、5.38%、4.49%、0.66%、0.62%。2014—2015年结核分枝杆菌总体耐药情况见表1。

2.2 单一耐药率

2014年共分离出结核分枝杆菌阳性菌株820株,2015年共分离出1763株。忽略交叉耐药,11种测

表1 2014—2015年结核分枝杆菌总体耐药情况
Table 1 Overall drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* from 2014 to 2015

耐药分类	耐药菌株/株	耐药率/%
耐多药	258	9.99
广泛耐药	139	5.38
一线4种全耐药	116	4.49
二线7种全耐药	17	0.66
11种药物全耐药	16	0.62

试药品中有 9 种药物的单一耐药率，2015 年较 2014 年显著降低，但是另外 2 种药物利福喷丁和左氧氟沙星的耐药率，2015 年较 2014 年却有所上升。综合来看，2014—2015 年单一耐药率由高到低分别是：异烟肼（23.96%）、链霉素（21.76%）、利福喷丁（14.83%）、利福平（14.05%）、左氧氟沙星（10.69%）、

乙胺丁醇（9.33%）、莫西沙星（6.93%）、对氨基水杨酸钠（5.81%）、卷曲霉素（3.29%）、阿米卡星（2.09%）、丙硫异烟胺（1.55%）。特别值得注意的是，2014—2015 年二线药物利福喷丁耐药率为 14.83%，高于一线药物利福平耐药率 14.05%。2014—2015 年抗结核病药物的单一耐药率见表 2。

表 2 2014—2015 年抗结核病药物的单一耐药率

Table 2 Single drug resistant rate of anti-tuberculosis drugs from 2014 to 2015

药物名称	2014 年		2015 年		总耐药菌株/株	总耐药率/%
	菌株数/株	耐药率%	菌株数/株	耐药率%		
异烟肼	223	27.20	396	22.46	619	23.96
链霉素	204	24.88	358	20.31	562	21.76
利福喷丁	107	13.05	276	15.66	383	14.83
利福平	153	18.66	210	11.91	363	14.05
左氧氟沙星	72	8.78	204	11.57	276	10.69
乙胺丁醇	118	14.39	123	6.98	241	9.33
莫西沙星	52	6.34	127	7.20	179	6.93
对氨基水杨酸钠	78	9.51	72	4.08	150	5.81
卷曲霉素	46	5.61	39	2.21	85	3.29
阿米卡星	20	2.44	34	1.93	54	2.09
丙硫异烟胺	14	1.71	26	1.47	40	1.55
合计	820		1 763		2 583	

2.3 耐多药菌株对二线药物及组合的耐药情况

2014 年以前只对链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇 4 种一线抗结核药物进行药物敏感性试验。之前的耐多药药物及药物组合较少，数据不完全。2014 年开始对丙硫异烟胺、卷曲霉素、莫西沙星、利福喷丁、阿米卡星、对氨基水杨酸钠、左氧氟沙星 7 种二线抗结核病药物的耐药性进行检测，其中耐多药菌株对利福喷丁和左氧氟沙星的耐药率较高，分别为 87.98%、53.88%。对利福喷丁+左氧氟沙星、莫西沙星+利福喷丁组合的耐药率分别高达 51.94%、39.92%。耐多药菌株对二线药物及组合的耐药情况见表 3。

2.4 广泛耐药菌株对二线药物及组合的耐药情况

139 株广泛耐药菌株对对氨基水杨酸钠的耐药率最高，为 32.37%。药物组合卷曲霉素+对氨基水杨酸钠+阿米卡星的耐药率最低，为 15.11%。广泛耐药菌株对二线药物及组合的耐药情况见表 4。

3 讨论

我国位居世界耐多药结核病高负担国家的第 2 位。耐药已经成了我国结核病疫情严重的主要原因。

表 3 耐多药菌株对二线抗结核病药物及组合的耐药情况

Table 3 Drug resistance of multidrug resistant strains to second-line anti-tuberculosis drugs and drug combinations

药品名称	耐药菌株/株	耐药率/%
丙硫异烟胺	33	12.79
莫西沙星	107	41.47
利福喷丁	227	87.98
左氧氟沙星	139	53.88
丙硫异烟胺+莫西沙星	26	10.08
莫西沙星+利福喷丁	103	39.92
利福喷丁+左氧氟沙星	134	51.94
丙硫异烟胺+左氧氟沙星	28	10.85
丙硫异烟胺+利福喷丁	30	11.63
莫西沙星+左氧氟沙星	101	39.15
丙硫异烟胺+莫西沙星+利福喷丁	25	9.69
莫西沙星+利福喷丁+左氧氟沙星	99	38.37
利福喷丁+左氧氟沙星+丙硫异烟胺	26	10.08
莫西沙星+左氧氟沙星+丙硫异烟胺	23	8.91
莫西沙星+左氧氟沙星+丙硫异烟胺+利福喷丁	23	8.91

表 4 广泛耐药菌株对二线抗结核病药物及其组合的耐药情况
Table 4 Drug resistance of extensively drug-resistant strains to second-line anti-tuberculosis drugs and drug combinations

药品及其组合名称	耐药菌株/株	耐药率/%
卷曲霉素	32	23.02
阿米卡星	29	20.86
对氨基水杨酸钠	45	32.37
卷曲霉素+阿米卡星	24	17.27
阿米卡星+对氨基水杨酸钠	24	17.27
卷曲霉素+对氨基水杨酸钠	27	19.42
卷曲霉素+对氨基水杨酸钠 +阿米卡星	21	15.11

耐药结核菌已经严重阻碍了我国结核病的预防和控制进程，成为了严重的公共卫生和社会问题。结核病是一种慢性难治性传染病，近年来耐药结核病的迅速传播和广泛分布，更加加大了本病的治疗难度。而广泛耐药和全耐药菌株的出现更是对全球结核病的防控带来了极其严峻的考验。然而用于治疗耐药结核病的敏感药物却十分有限，这就要求给予抗结核病药物以足够的保护，才能使其发挥更加有效的抗结核作用。随着医药事业的不断发展进步，利奈唑胺、环丝氨酸等药物对耐药菌株显示出了强大的抗菌活性，在治疗耐药结核病中显示出了一定的优势，为耐药结核病的治疗带来了新的希望^[6-7]。随着硝基咪唑 OPC-67683、二芳基喹啉 TMC207 等新的抗结核病药物的研发，不久的将来一定会有更有效的治疗结核病的药物应用于临床^[8]。

本研究结果显示 2014—2015 年抗结核药物单一耐药率总体呈下降趋势，说明西安市胸科医院坚持现代结核病控制策略是有效的。值得注意的是二线药物利福喷丁的耐药率在本次检测中超过了一线药物利福平。二线药物喹诺酮类的耐药情况也较为严重，其中左氧氟沙星的耐药率超过了一线药物乙胺丁醇。本结果否定了以前经验治疗中如果采用一线药物治疗效果不理想，则改用二线药物的方法^[9]。西安市胸科医院从 2014 年开始检测本研究后 7 种药物的耐药性，所以广泛耐药较前无法比较，但整体耐药情况大于 2007—2008 年全国结核病耐药基线调查的结果（耐多药率为 8.32%，广泛耐药率为 0.68%）^[10]。可见本地区耐多药、广泛耐药情况较为严重，需加强防控。值得注意的是利福喷丁+左氧

氟沙星组合耐药率高达 51.94%。莫西沙星+利福喷丁组合耐药率也较高，为 39.92%，高于全国第 4 次结核病流行病学抽调结果（27.8%）^[11]。该结果提示，即使是结核病常规治疗中并不常用且价格较贵的药物莫西沙星也有很高的耐药率，提醒临床医师联合用药时注意。特别是 11 种药物全耐药菌株的出现，警示必须加强对耐药结核患者的有效治疗和严格管理。迫切需要加强实验室诊断技术的创新和研发，以便于有更多的患者得到精准的诊断和治疗。今后重点要加强对耐多药、广泛耐药和全耐药患者的管理和治疗，以防止各种耐药菌株的产生、增加和传播。

本研究显示患者耐多药和广泛耐药较为严重，本结果可能与耐药患者治疗愿望强烈，在短时期内重复做药敏试验有关。另外患者在基层医院治疗不理想已经产生耐药后转入西安市胸科医院就诊，也是本次检测耐药率较高的原因之一。为加强耐药患者的管理和最终治愈，笔者建议医院建立耐药结核病患者个人档案，专人专职为耐药患者提供全程合理用药指导和人文心理关怀。并对周边群众进行结核病防治宣传和教育的。密切关注并指导西安市胸科医院对口支援的基层医院的结核病防控工作。建立健全临床所使用的所有抗结核药物敏感性检测的标准化方法，为临床科学治疗结核病提供可靠的依据和参考。临床医师和药师应及时收集整理二线抗结核药物和新研发抗结核药物的耐药趋势，向临床提供最新的、科学的耐药数据和新的敏感药物信息。为医师个性化的治疗方案提供支持。

参考文献

- [1] 王胜芬, 赵冰, 宋媛媛, 等. 我国耐药结核病的危险因素——2007 年全国结核病耐药基线调查资料分析 [J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(4): 221-226.
- [2] 赵丽芬, 刘延梅. 2013—2015 年西安市胸科医院结核分枝杆菌的耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1542-1545.
- [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 [J]. 中国防痨杂志, 1996, 18(1): 221-226.
- [4] 中华人民共和国卫生部, 国家技术监督局. 传染性肺结核诊断标准及处理原则 [S]. GB 15987-1995.
- [5] 卫生部疾病控制司, 卫生部医政司. 全国结核病防治工作手册 [S]. 1999.
- [6] 唐神结, 肖和平. 利奈唑胺抗结核作用的研究及其最新

- 进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(1): 63-66.
- [7] 龙波, 罗大勇, 陈丹. 含环丝氨酸治疗耐多药肺结核病患者的临床疗效 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(33): 6.
- [8] 马鹏飞, 江云贵. 抗结核病化疗药物研究的新进展 中国临床药学杂志, 2015, 24(1): 66-72.
- [9] 郭颖, 许钦龙. 110 株结核分枝杆菌二线药敏结果分析 [J]. 临床肺科杂志. 2011, 16(8): 1279-1280.
- [10] 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.
- [11] 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.