

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.14.014

北京市某院 923 例结核患者的耐药性分析

史剑权¹, 苏衍举², 骆宝建^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京胸科医院重症医学科 101149; 2. 黑龙江省哈尔滨市胸科医院结核科 150056)

摘要:目的 调查分析北京市某院 923 例结核患者的耐药状况,为结核病的防控、治疗提供依据。**方法** 调查该院 2015 年 1—12 月住院的患者,对其结核菌株的药物敏感性试验数据收集整理,获得耐药率和耐药谱数据,与该院 2010 年的数据及全国数据进行对比,并做统计学分析。**结果** 在 923 例患者中,该院结核杆菌的总体耐药率为 40.09%,与该院 2010 年 40.50%的总体耐药率相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。同时,初治患者的耐药率由 2010 年 39.90%下降至 2015 年的 25.08%,差异有统计学意义($P<0.05$),复治患者的耐药率由 2010 年 40.86%上升至 2015 年的 78.99%,差异有统计学意义($P<0.05$)。该院 2015 年结核患者的耐多药率为 21.24%(95%CI:18.60~23.87),广泛耐药率为 4.77%(95%CI:3.39~6.14)。该院 2015 年复治患者的耐药率(78.99%)、耐多药率(57.20%)、耐多药构成比(72.41%),均显著高于初治患者的耐药率(25.08%)、耐多药率(7.36%)、耐多药构成比(29.34%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 该院就诊的肺结核患者中复治结核患者耐药情况严重,治疗难度大。相关部门需提高重视,加强多方协作。

关键词:结核病; 耐药性分析; 药物敏感性试验

中图分类号:R521

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)14-2071-04

Drug resistance analysis of 923 tuberculosis strains in one hospital of Beijing

SHI Jianquan¹, SU Yanju², LUO Baojian^{1△}

(1. Department of ICU, Beijing Chest Hospital Affiliated of Capital Medical University, Beijing 101149, China; 2. Department of Tuberculosis, Harbin Chest Hospital, Harbin, Heilongjiang 150056, China)

Abstract: Objective To investigate and analyze the drug resistance status of tuberculosis strains in our hospital, so as to provide evidence for the prevention and treatment of tuberculosis. **Methods** Investigations were conducted among the inpatients between January 2015 to December 2015 to collect drug sensitivity test data for tuberculosis strains, and the data on drug-resistant rate and drug-resistant spectrum were obtained. Comparisons were made between the collected data and the data of our hospital in 2010 and 2015. Statistical analysis was conducted at the same time. **Results** Of the 923 cases in which drug sensitivity test results for tubercular bacillus were available, the overall drug-resistant rate of tubercular bacillus reached 40.09%(95%CI: 36.93~43.25) in our hospital, without significant change compared with the overall drug-resistant rate of 40.86% in our hospital in 2010($P>0.05$). At the same time, the drug-resistant rate of patients with initial treatment decreased from 39.90% in 2010 to 25.08% in 2015, difference was statistically significant($P<0.05$), and the drug-resistant rate among the patients with retreatment increased significantly from 40.90% in 2010 to 78.99% in 2015($P<0.05$). For the tuberculosis patients hospitalized in our hospital, the drug resistance was serious, the multidrug-resistant rate(MDR) reached 21.24%(95%CI:18.60—23.87), and the extensively drug-resistant rate came to 4.77%(95%CI:3.39—6.14). In retreated patients, the drug-resistant rate (78.99%), the MDR rate(57.20%) and the MDR constituent ratio(72.41%) were all significantly higher than those in initial treatment of 25.08%, 7.36% and 29.34% respectively, differences were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** The epidemic situation for pulmonary tuberculosis patients in our hospital is still not optimistic, especially those who have received retreatment. Drug resistance is serious among them, and there is much difficulty in treatment. The relevant departments need to pay more attention to it, and to strengthen collaboration.

Key words: tuberculosis; drug resistance analysis; drug-sensitivity test

我国是全球 22 个结核病高负担国家之一,发病 严重危害公众健康,增加患者和社会负担。本院作为 人数位居世界第三^[1]。结核病,特别是耐药结核病, 结核病专科医院,长期以来,专门收治来自全国各地

特别是北京及周边地区的结核病患者。本文通过调查首都医科大学附属北京胸科医院(以下简称“本院”)2015年1—12月结核菌株的药物敏感性试验(DST)结果,获得耐药率和耐药谱数据,并与本院2010年的数据及全国数据进行对比,为结核病的防控、治疗提供依据。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1—12月在首都医科大学附属北京胸科医院(结核内科、骨科及ICU)住院的肺结核患者资料,共收到有结核杆菌药物敏感试验的患者共923例。其中,男657例,女266例;男女比例为2.47:1.00。男性年龄14~99岁;女性年龄12~91岁。

1.2 方法 在本院的国家结核病临床实验室进行研究。采用改良罗氏培养基进行培养,采用绝对浓度法行痰抗酸杆菌培养、菌种鉴定和DST。DST的药物包括:异烟肼(INH)、利福平(RFP)、利福喷汀(RFT)、利福布汀(RFB)、链霉素(SM)、乙胺丁醇(EMB)、氧氟沙星(OFX)、左氧氟沙星(LFX)、丁胺卡那霉素(AM)、卷曲霉素(CM)、对氨基水杨酸钠(PAS)、丙硫异烟胺(Pto)。其中,一线抗结核药物有INH、RFP、SM、EMB,其余均为二线抗结核药物^[2-3]。耐药标准判定^[2]:单耐药结核病(MR-TB),结核分枝杆菌(Mtb)经体外DST证实对1种一线抗结核药物耐药;多耐药结核病(PR-TB),Mtb对1种以上一线抗结核药物耐药(但不包括同时对INH和RFP耐药);耐多药结核病(MDR-TB),Mtb经体外DST证实至少同时对INH和RFP耐药;广泛耐药结核病(XDR-TB),Mtb经体外DST证实在耐多药的基础上

至少同时对1种氟喹诺酮类和1种二线注射类抗结核药物耐药。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0软件对数据进行分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以95%的可信区间(95%CI)估计总体耐药率的范围。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体耐药情况 在923例患者中,初治患者666例,耐药167例,耐药率25.08%;复治患者257例,耐药203例,耐药率78.99%;对所有12种抗结核药物均耐药的有370例,耐药率为40.09%,与本院2010年40.50%的总体耐药率相比,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.02, P > 0.05$)。但初治患者的耐药率由39.90%下降至25.08%,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.49, P < 0.05$);复治患者的耐药率由40.86%上升至78.99%,差异有统计学意义($\chi^2 = 77.80, P < 0.05$)。男性患者的耐药率为39.12%,女性患者的耐药率为42.48%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.89, P > 0.05$)。进一步分层分析,在初治患者中,男性耐药率为23.68%,女性耐药率为28.50%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.69, P > 0.05$);在复治患者中,男性耐药率为78.80%,女性耐药率为79.45%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.01, P > 0.05$)。本院复治患者的耐药率78.99%,明显高于初治患者25.08%,差异有统计学意义($\chi^2 = 224.43, P < 0.05$)。

2.2 耐药种类构成及耐药率 结果显示,本院耐药结核患者共370例,以MDR-TB型最为常见,共196例(52.97%);而在复治患者中,这一比例更高,达72.41%。见表1。

表1 本院2015年耐药种类构成比及耐药率

耐药种类	初治耐药患者(n=167)				复治耐药患者(n=203)				合计耐药患者(n=370)			
	n	构成比(%)	耐药率(%)	95%CI	n	构成比(%)	耐药率(%)	95%CI	n	构成比(%)	耐药率(%)	95%CI
MR-TB	53	31.74	7.96	5.90~10.01	16	7.88	6.23	3.27~9.18	69	18.65	7.48	5.78~9.17
PR-TB	33	19.76	4.95	3.31~6.60	36	17.73	14.01	9.76~18.25	69	18.65	7.48	5.78~9.17
MDR-TB	49	29.34	7.36	5.37~9.34	147	72.41	57.20	51.15~63.25	196	52.97	21.24	18.60~23.87
XDR-TB	2	1.20	0.30	-0.12~0.72	42	20.69	16.34	11.82~20.86	44	11.89	4.77	3.39~6.14

表2 MDR-TB分离株的耐药谱及构成[n(%)]

耐药种类	初治耐药(n=49)	复治耐药(n=147)	合计
INH+RFP+SM	20(40.82)	20(13.61)	40(20.41)
INH+RFP+SM+FQ	7(14.29)	21(14.29)	28(14.29)
INH+RFP	6(12.24)	14(9.52)	20(10.20)
INH+RFP+SM+FQ+二线注射剂	1(2.04)	19(12.93)	20(10.20)
INH+RFP+FQ	2(4.08)	15(10.20)	17(8.67)
INH+RFP+EMB+SM+FQ	3(6.12)	11(7.48)	14(7.14)
INH+RFP+EMB+SM+FQ+二线注射剂	1(2.04)	12(8.16)	13(6.63)
INH+RFP+EMB+SM	5(10.20)	7(4.76)	12(6.12)
INH+RFP+SM+二线注射剂	3(6.12)	7(4.76)	10(5.10)
INH+RFP+FQ+二线注射剂	0(0.00)	6(4.08)	6(3.06)

续表 2 MDR-TB 分离株的耐药谱及构成[n(%)]

耐药种类	初治耐药(n=49)	复治耐药(n=147)	合计
INH+RFP+EMB+FQ	1(2.04)	4(2.72)	5(2.55)
INH+RFP+EMB+FQ+二线注射剂	0(0.00)	5(3.40)	5(2.55)
INH+RFP+二线注射剂	0(0.00)	3(2.04)	3(1.53)
INH+RFP+EMB+SM+二线注射剂	0(0.00)	2(1.36)	2(1.02)
INH+RFP+EMB+二线注射剂	0(0.00)	1(0.68)	1(0.51)

2.3 MDR-TB 分离株的耐药谱及构成比 结果显示,MDR-TB 的耐药谱,以“耐 INH+RFP+SM”和“耐 INH+RFP+SM+氟喹诺酮类(FQ)”的组合最为常见。见表 2。

3 讨 论

新中国成立以来,在党中央的领导下,在各级政府、卫生部门及全国广大医务工作者的共同努力下,我国的结核病防控工作取得了举世瞩目的成就,结核病疫情得到了有效控制^[4]。2010—2015 年我国肺结核报告发病率呈逐年下降的趋势,年递降率为 3.0%,高于全球的平均递降水平(1.5%)^[5]。本研究中,在本院就诊的住院肺结核患者当中,初治耐药率从 2010 年的 39.90% 下降至 2015 年的 25.08%。由于初始耐药水平是检验结核病控制规划成效的重要标志,所以,这也从另一个方面反映了我国结核病防控工作所取得的成效。

本院作为结核病专科医院,收治全国各地大量的肺结核患者,其中不乏难治的肺结核患者。通过本研究发现,来本院就诊的肺结核患者具有以下特点:(1)耐多药率、广泛耐药率较高。本院结核菌耐多药率 21.24%、广泛耐药率 4.77%,这在我国多个省份的研究中属于较高水平^[6-8]。(2)耐药结核类型中,以 MDR-TB 为主。本院 MDR-TB 构成比为 52.97%,即 52.97% 的耐药患者为同时耐 INH 和 RFP 的 MDR 患者。MDR 的存在会显著增加结核病治疗的失败率和复发率,增加了治疗结核病的难度^[9]。(3)XDR-TB 占耐多药菌株的比例高。196 例耐多药菌株中,44 例 XDR-TB,占 22.45%。(4)复治患者较初治患者,耐药情况更为严重。本院复治患者的耐药率 78.99%、耐多药率 57.20%、耐多药构成比 72.41%,均显著高于初治患者的耐药率 25.08%、耐多药率 7.36%、耐多药构成比 29.34%,差异均有统计学意义($\chi^2=224.43,275.42,68.24,P<0.05$)。因此,在本院就诊的肺结核患者,其结核疫情仍不容掉以轻心;特别是复治结核患者,其耐药情况严重,治疗难度大,需引起足够重视。

耐药结核病产生的危险因素较多,较为复杂:(1)多年以来,医学界普遍认为,抗结核治疗不规范及患者依从性差是影响耐药性产生的主要危险因素。(2)耐药结核菌株的传播,是耐药结核病的另一种主要类型。如近期研究显示^[10],上海市 2009—2012 年,高达 73% 的耐多药结核患者由传播导致。(3)基因突变,结核杆菌野生菌株在持续繁殖中产生耐药突变,或结

核杆菌在抗结核药等因素的筛选下,发生基因突变而产生耐药。FQ 和二线注射类药物是 MDR-TB 患者的核心药物。本研究还发现,在 196 株 MDR-TB 菌株中,同时对 FQ 产生耐药的菌株比例为 55.10%,对二线注射类药物产生耐药的比例为 30.61%。特别是本院复治的 MDR-TB 患者,对 FQ 药物和二线注射类药物的耐药率更高达 63.27% 和 37.41%。这无疑加大了治疗 MDR-TB 的难度。医疗过程中,如果滥用 AM、FQ 等药,那么就会对潜伏在体内的结核杆菌产生药物暴露,并可能导致耐药的发生。因此,要严格选择抗菌药物的适应证,对于不能排除结核病的感染者,应尽量避免使用氨基糖苷类或 FQ 药物。同时,鉴于 MDR-TB 对 FQ 有如此高的耐药率,建议应开展 FQ 的药敏试验,根据结果进行选药^[11]。性别与结核病患者耐药之间的关系尚无定论。有研究认为男性是耐药结核病的危险因素^[12]。我国也有学者认为,女性是复治结核患者产生耐药的危险因素^[13]。在本研究中,不论是初治还是复治结核患者,男女耐药率的差异均无统计学意义($P>0.05$),提示性别与结核耐药无关联。所以,关于性别与结核病患者耐药之间的关系,还需要进一步大样本进行多中心的深入研究。总之,针对结核疫情仍较重,特别是复治结核患者耐药情况严重的特点,需提高重视,加强多方协作。(1)尽可能给每个结核患者留取结核菌 DST 标本,特别是复治患者。DST 结果是临床专家制订耐药结核病治疗方案的重要参考,需提高对 DST 的重视度。(2)临床医生要熟悉本院耐药结核患者的耐药谱、耐药类型及变化趋势,尤其是当无法得到患者的结核菌药敏结果时,熟悉本院、本地区结核的耐药特点,对于及时治疗结核病有重要意义。(3)包括院感在内的医院各个部门应通力合作,对耐药患者(特别是 MDR-TB 及利福平耐药结核病)及时上报,做好隔离,防止耐药结核病的传播。(4)早期诊断,早期发现结核病^[14-15]。快速诊断结核分枝杆菌感染对于预防和控制结核病非常重要,要在诊断方法和发现策略方面采取更有效的措施。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016[R]. Geneva: World Health Organization, 2016: 1-201.
 [2] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015)[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469. (下转第 2076 页)

TEG启动凝血的试剂是以组织因子、高岭土和脑磷脂为主的复合试剂,可同时启动内源性和外源性两条凝血途径,而普通血栓弹力图的凝血启动试剂是以高岭土、脑磷脂为主的复合试剂,以启动内源性凝血途径为主。因此,对于多以外源性凝血途径启动为主的急诊严重创伤患者来说,ACT值在大幅缩短检测时间的同时也和创伤严重程度、输血量有较好的一致性。

本研究发现,普通血栓弹力图约需6 min测得R值,而r-TEG仅需2 min左右即可测得ACT值,在严重创伤患者早期救治中,检测ACT值明显更具优势。r-TEG除了及时提供急诊严重创伤患者凝血功能和指导治疗以外,在预后评估方面也有较大的价值^[8]。本研究发现,生存组和死亡组R值差异无统计学意义($P>0.05$)。R值无明显增高可能为创伤患者在创伤早期(24 h内)红细胞与血浆等比例丢失,机体处于急剧应激状态,出现凝血功能异常改变,呈高凝状态,且持续时间在48~96 h甚至更长时间^[9-10]。死亡组ACT值较生存组明显升高,B组ACT值也较A组明显升高,可能和严重创伤患者的组织损伤加重有关,也可能和大出血导致外源性凝血因子大量丢失引起创伤性凝血功能障碍有关,同时这也说明ACT值与创伤严重程度具有良好的相关性。因此,急诊严重创伤患者在许多耗时检查结果未出时,ACT值对及时制订相应的救治策略,提高患者生存率具有重要意义。

综上所述,r-TEG结果在指导急诊严重创伤患者的及时科学救治,防止凝血功能恶化,降低血液制品使用率,降低治疗成本和改善生存率方面有重要意义。

参考文献

- [1] EVANS J A, VAN WESSEM K J, MCDUGALL D A, et al. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive Population-Based assessment[J]. *World J Surg*, 2010, 34(1):158-163.
 - [2] 张连阳. 重视严重创伤院内救治质量控制[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(23):2475-2477.
 - [3] 文爱清, 张连阳, 蒋东坡, 等. 严重创伤输血专家共识[J]. *中华创伤杂志*, 2013, 29(8):706-710.
 - [4] 马学斌, 马骢, 杨明, 等. TEG血栓弹力图同常规凝血试验的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(24):3335-3336.
 - [5] MAHAMBREY T, PENDRY K, NEE A, et al. Critical care in emergency department: massive haemorrhage in trauma[J]. *Emerg Med J*, 2013, 30(1):9-14.
 - [6] COTTON B A, FAZ G, HATCH Q M, et al. Rapid thromboelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission[J]. *J Trauma*, 2011, 71(2):407-414.
 - [7] 宋嶂, 屈正. 血栓弹力图在心脏外科的发展及应用[J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(7):595-598.
 - [8] 张雪, 虞雪融, 黄宇光. 血栓弹力图的临床应用[J]. *协和医学杂志*, 2016, 7(4):303-305.
 - [9] 闵凡水, 侣同花, 李姗姗, 等. 血栓弹力图在严重创伤患者中的应用[J]. *菏泽医学专科学校学报*, 2016, 28(4):24-27.
 - [10] YIN J, ZHAO Z, LI Y, et al. Goal-directed transfusion protocol via thromboelastography in patients with abdominal trauma: a retrospective study[J]. *World J Emerg Surg*, 2014, 9(9):28.
- (收稿日期:2017-11-12 修回日期:2018-02-03)
-
- (上接第2073页)
- [3] World Health Organization. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis[M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
 - [4] 王隼, 王庆枫, 杜亚东, 等. 初复治肺结核患者160例耐药情况分析[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(3):735-737.
 - [5] 陈伟, 夏愔愔, 李涛, 等. 2015年全球及中国结核病疫情形势分析[J]. *结核病与肺部健康杂志*, 2016, 5(1):32-36.
 - [6] 宋艺, 万李, 陈双双, 等. 中国6个省份结核分枝杆菌耐药状况及影响因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(7):945-948.
 - [7] 李香社, 祝玉芬. 我国结核分枝杆菌耐药现状及研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2017, 30(7):114-116.
 - [8] 李于于, 曾令城, 柳巍. 西安市结核分枝杆菌耐药基线调查[J]. *中国感染控制杂志*, 2016, 15(12):952-955.
 - [9] 王直, 李军孝, 霍雪娥, 等. LNR颈部淋巴结核外科临床分期系统的构建与应用[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(3):31-34.
 - [10] YANG C, LUO T, SHEN X, et al. Transmission of multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Shanghai, China: a retrospective observational study using whole-genome sequencing and epidemiological investigation[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(3):275-284.
 - [11] 姚岚, 刘一典, 唐神结, 等. 耐药结核病化学治疗方案研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(8):630-632.
 - [12] MUNIR S, MAHMOOD N, SHAHID S, et al. Molecular detection of Isoniazid, Rifampin and Ethambutol resistance to M. tuberculosis and M. bovis in multidrug resistant tuberculosis(MDR-TB) patients in Pakistan[J]. *Microb Pathog*, 2017, 110:262-274.
 - [13] 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.
- (收稿日期:2017-11-24 修回日期:2018-02-16)