

◇ 医院药学 ◇

初次复治肺结核患者出现耐药的原因分析

王玉红,王智慧,董雅坤,谢兰品,杨帆,王秋梅,池跃鹏,梁亚充

(河北省胸科医院结核科,河北 石家庄 050041)

摘要:目的 对初次复治肺结核患者的复发与治疗资料进行整理,分析初次复治肺结核出现肺结核的原因,并对患者产生原发性耐药、获得性耐药的发生原因、临床处置以及治疗对策。**方法** 选取 242 例复治肺结核患者,对所选患者进行肺结核复治的原因分析,并对患者出现的耐药类型,耐药情况进行分析,总结患者出现原发性耐药或获得性耐药的原因以及对策,并对患者的治疗进行分析,总结经验。**结果** 不同年龄段不同耐药性患者的单耐药率、多耐药率、耐多药率、广泛耐药率、利福平耐药率差异无统计学意义($P>0.05$),青年组患者的获得性耐药发生率高于中年组和老年组患者,可见不同年龄段肺结核患者的耐药率相似但差异无统计学意义($P>0.05$),治疗不良反应发生率 6.74%,患者用药时间 0~4 个月时的耐药性值明显低于用药 5~8 个月的患者以及用药 9~12 个月的患者,患者中出现并发症患者的任一药物耐药率为 40.14%,未出现并发症的患者任一药物耐药率为 43.00%。**结论** 继发性耐药是我国初次复治肺结核患者耐药的主要类型,用药时间越长,耐药率越高,在临床治疗过程中,应提高治疗效果,减少耐药的发生,同时对结核病的传染源进行有效控制,减少原发耐药的发生。

关键词:复治肺结核;原发性耐药;获得性耐药

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.050

Causes of drug resistance in initial retreatment of pulmonary tuberculosis patients

WANG Yuhong, WANG Zhihui, DONG Yakun, XIE Lanpin, YANG Fan, WANG Qihai, CHI Yuepeng, LIANG Yachong

(Department of Tuberculosis, Chest Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050041, China)

Abstract: Objective To summarize the recurrence and treatment data of pulmonary tuberculosis patients in Chest Hospital of Hebei Province, to analyze the causes of pulmonary tuberculosis in primary tuberculosis patients and to analyze the causes of primary drug resistance and acquired resistance, disposal and treatment strategies. **Methods** A total of 242 patients with tuberculosis were enrolled. The causes of tuberculosis resuscitation, the types and consequences of drug resistance were analyzed. Meanwhile, the causes of primary drug resistance or acquired resistance as well as the countermeasures were summarized. Data of treatment was analyzed and experience of treatment was summed up. **Results** There were no significant differences in the rates of single drug resistance, multi-drug resistance, resistance to various drugs, extensive drug resistance and rifampicin resistance among different drug-resistant patients in different age groups ($P>0.05$). The rate of acquired drug resistance among patients of youth group was higher than those of middle-age group and elderly group. The drug resistance rates of patients were similar among different age groups yet there were no significant differences ($P>0.05$). The incidence of adverse drug reactions was 6.74%. The time of drug use was 0-to-4-months. Drug resistance rate of patients with 0-to-4-month drug use was significantly lower than patients with 5-to-8-month drug use and patients with 9-to-12-month drug use. The any drug resistance rates of patients with complications and patients without complications were 40.14% and 43.00%. **Conclusions** Secondary drug resistance is the main type of drug resistance in the first retreatment of pulmonary tuberculosis patients in China. The longer the time of drug use, the higher the drug resistance rate. During the clinical treatment, we should improve the treatment effect and reduce the occurrence of drug resistance. Meanwhile, tuberculosis infection source should be controlled effectively to reduce the incidence of primary resistance.

Key words: Retreatment of tuberculosis; Primary resistance; Acquired resistance

我国属于结核病第二大高负担国家,有些患者在接受过规律抗结核治疗并且痊愈后出现复发病

状,有些患者甚至未出现发热、咳嗽等症状,但已经出现了复治肺结核,有些患者经规律抗结核治疗痰菌阳性,在临床中这些患者均为复治患者,研究表明^[1]复治肺结核患者临床上症状较为严重,且患者的耐药性会明显提高,对患者的临床治疗产生较为

基金项目:河北省科技计划项目(132777249)

通信作者:谢兰品,女,教授,硕士生导师,研究方向:肺结核发病机制及防治研究, E-mail:861630444@qq.com

严重的影响。目前临床上对于肺结核的治疗病程、用药等方面的资料准确性较低,对于出现复治肺结核的患者耐药性发生情况无法明确界定,因此临床上将首次出现耐药反应的患者作为原发性耐药患者,如患者具有既往病史和治疗史,且超过1个月,患者出现耐药性后称为继发性耐药患者,耐药的产生对于患者的治疗与预后均有巨大的影响,患者的用药方式、治疗效果均会产生巨大的变化,作为复治肺结核的临床治疗,首先要对患者的耐药情况进行分析,针对患者的耐药情况选择适宜的治疗方法,肺结核耐药性在我国临床上对肺结核的控制和影响十分巨大^[2]。现对242例复治肺结核患者的治疗资料与耐药性分析资料进行对比,总结不同耐药性患者的耐药情况,对未来肺结核治疗带来依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月—2015年12月河北省胸科医院结核科收治的242例复治肺结核患者,其中男性125例,女性117例,年龄24~89岁,平均年龄(58.41±8.34)岁,病程1~15年,平均病程(6.56±5.33)年。所有患者均已确诊为复治肺结核,并且均为第一次复治患者,对患者的痰液进行收集和分析后可知,患者均存在肺泡灌洗液浓缩集菌抗酸染色体阳性,患者均为不合理、不规范使用抗结核药物治疗患者,且治疗时间均保证1个月以上,患者出现初治失败,或出现复发病状,患者均排除具有其他器官、组织结核传染,并排除具有其他重大器官衰竭,排除具有肿瘤疾病接受过化疗治疗的患者。患者均在河北省胸科医院接受检查和治疗,患者自愿参与本次研究并签署相关同意书,本次研究符合相关医学伦理学规定。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 患者入院后即对患者进行治疗时间、病史等资料的收集,包括既往用药史、用药疗程、治疗效果、停药原因、过敏史、合并症等指标。分析患者的并发症情况。

1.2.2 分组方法和研究方法 将患者按照年龄分为青年组76例(24~<45)岁、中年组85例(45~<60)岁以及老年组81例(60~<89)岁,依据用药时间分为0~4个月,5~8个月,9~12个月,比较不同年龄、不同用药时间的耐药率的差异。

1.2.3 检验与培养 对患者所选痰液和支气管肺泡灌洗液进行细菌培养,细菌收集、处理和培养方法均严格按照《结核病诊断实验室检验规程》^[3]的要求进行,首先对患者进行晨痰的收集,或在相同

时间内对患者的支气管肺泡进行灌洗,利用消化、去污染处理等方法对患者的晨痰或灌洗液进行处理,处理后将标本放置在BACTEC MGIT 960快速培养基中进行培养,并采用相同厂家的试剂进行检验。

1.2.4 检验方法 首先利用快速培养基对报阳者经涂片进行确认,并将药敏进行培养,利用抗结核药物进行敏感试验,试验药物分为低浓度和高浓度,分别为:链霉素(SM)10、100 mg·L⁻¹;异烟肼(INH)、10 mg·L⁻¹;利福平(RFP)50、250 mg·L⁻¹;乙胺丁醇(EMB)5、50 mg·L⁻¹;吡嗪酰胺(PZA)1、10 mg·L⁻¹;左氧氟沙星(LFX)2、20 mg·L⁻¹;利福布汀(RFB)5、25 mg·L⁻¹;阿米卡星(AM)10、100 mg·L⁻¹。分析患者的耐药率,耐药结果判读:以每一种药物的低、高浓度耐药1+为耐药。耐药率=耐药数/总数×100%。

1.3 统计学方法 采用SPSS19.0的统计学软件对数据进行分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄组的患者耐药情况 不同年龄段不同耐药性患者的单耐药率、多耐药率、耐多药率、广泛耐药率、利福平耐药率比较差异无统计学意义,青年组患者的获得性耐药发生率高于中年组和老年组患者,可见不同年龄段肺结核患者的耐药率相似但差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表1。

242例患者中耐药患者为100例,耐药率为41.32%,在耐药人群中青年人数为35例,中年人数为33例,老年人数为32例,原发耐药比例各组均控制在个位数,年龄对耐药率无意义,但是获得性耐药在青年组中较中、老年组多。

表1 不同年龄组的患者耐药情况比较分析/例						
组别	例数	耐药情况				利福平耐药
		单耐药	多耐药	耐多药	广泛耐药	
青年组	76	12	3	19	1	25
中年组	85	10	4	18	1	24
老年组	81	10	5	16	1	25
合计		32	12	53	3	74
χ^2 值		0.615	0.458	0.604	0.006	0.407
P 值		0.735	0.795	0.739	0.997	0.816

2.2 不同用药时间对耐药的影响 患者初次治疗用药时间0~4个月时的耐药率明显低于初次治疗

用药时间为5~8个月者和用药时间9~12个月者,三组之间整体比较,差异有统计学意义($\chi^2=9.143, P=0.01$),具体数据见表2。

表2 用药时间对耐药的影响/例

用药时间/月	非耐药数	耐药数	耐药率/%
0~4	50	20	28.57
5~8	49	33	40.24
9~12	43	47	52.22

2.3 合并症存在的情况 242例患者中有142例合并其他疾病,合并症发生率是58.68%,其中以糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)两种疾病的发病率最高,分别占19.42%和10.33%,具体数据见表3。

表3 合并症存在的情况(n=242)

合并症	例数	发病率/%
COPD	25	10.33
哮喘	1	0.41
支扩	3	1.24
肺部感染	5	2.07
糖尿病	47	19.42
白细胞减少症	1	0.41
血小板减少症	2	0.83
恶性肿瘤	9	3.72
乙肝	10	4.13
丙肝	1	0.41
尘肺	5	2.07
精神疾病	3	1.24
高血压、冠心病	19	7.85
妊娠	2	0.83
甲亢	1	0.41
胃炎、胃大部切除术后	4	1.65
免疫系统疾病	3	1.24
肾病	1	0.41
合计	142	58.68

2.4 有无并发症对患者耐药性的影响 并发症与无并发症的非耐药分别为85例和57例,耐药数发生并发症及无发病症例数为57例和43例,差异无统计学意义($\chi^2=0.198, P=0.656$),结果表明患者是否出现并发症,对于患者的耐药性并未造成影响。

3 讨论

我国临床上以获得性耐药的发病人数较多,大部分患者在初次患有肺结核后,即到附近的防疫站进行治疗,虽然能够从一定程度上控制患者的病

情,但无法做到对患者进行药敏分析,因此患者在治疗时的耐药性无法得到控制,一些患者甚至在复治肺结核时才有耐药的概念,并接受耐药检查,尽管原发性耐药患者中有一部分患者属于获得性耐药患者,但患者的临床治疗依旧处于较为严峻的阶段。因此对患者的耐药性进行研究,依旧是我国结核病治疗的关键^[3-4]。结核病是我国临床高发病,且我国属于全球肺结核发病率较高的国家,我国人民受到肺部结核的影响较大,患者发生肺部结核后,可选择临床抗结核药物进行治疗,效果显著,但部分患者会出现过敏等并发症,严重影响了治疗进展。许多患者因此出现复治肺结核,复治肺结核能够反复发作,对患者的生命与健康带来巨大的影响^[5-6]。患者通过药物治疗后容易出现耐药性,导致复治肺结核的耐药性增强,无法保证后续的治疗效果,临床上普遍认为患者出现耐药性肺结核的主要原因是,在患者初次治疗肺结核时采用的治疗方案不够合理,或患者在治疗过程中并未按照治疗方案科学服药导致,但该情况多适用于获得性耐药患者,是获得性耐药患者出现耐药性的主要原因,但原发性耐药患者的发病原因与此不同,我国获得性耐药的患者人数不断增加,患者的治疗形势逐步产生更加严峻的表现^[7-8],可见肺结核患者的临床治疗效果会随着患者用药情况、耐药发生率出现变化,结核病患者出现耐药是导致临床上结核病治疗困难的主要原因之一,原发性耐药的发病原因,与患者在患病后出现耐药结核分支杆菌传播有关,患者由于与具有获得性耐药的复治肺结核患者接触并传染,并最终患有原发性耐药复治肺结核^[9-10]。原发性耐药患者的治疗较获得性耐药患者的治疗难度更高,患者的预后难度更大,可见在对肺结核患者进行治疗时,不但要对患者的疾病进行治疗,还要对患者的预后、复发进行干预和观察,避免患者由于相互传染出现原发性耐药,降低患者的治疗难度。不同年龄段不同耐药性患者的单耐药率、多耐药率、耐多药率均有不同,不良反应发生率6.74%,耐药率为41.32%,患者中142例患者合并其他疾病,合并症发生率58.68%,其中以糖尿病、COPD两种疾病的发病率最高,分别占19.42%和10.33%,可见初次复治肺结核患者的治疗效果较高,但患者当中原发性耐药的发病率较高,且患者容易同时患有糖尿病或COPD,需在临床治疗当中进行注意^[11-12]。

综上所述,初次复治肺结核患者的原发性耐药发病率更高,值得临床关注。