

# 耐多药肺结核 48 例分析

侯静,韩明锋,刘海清,程国玲

(阜阳市第二人民医院结核科,安徽 阜阳 236015)

**摘要:目的** 探讨阜阳地区肺结核患者耐多药状况。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2014 年 7 月在阜阳市第二人民医院接受治疗的 345 例痰结核分枝杆菌培养阳性的肺结核患者,其结核分枝杆菌进行二线药物的耐药性检测,对耐多药进行统计学分析。**结果** 345 例肺结核患者中,耐多药 48 例,耐多药率为 13.9%。初治患者耐多药率 5.2%,复治患者耐多药率 21.1%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 17.998, P < 0.001$ )。男性患者耐多药率为 14.0%,女性患者耐多药率为 13.3%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.020, P = 0.886$ )。青年组、中年组初治患者耐多药率分别为 17.6%、18.2%,差异无统计学意义(Fisher 确切检验值为 1)。青年组、中年组复治患者耐多药率分别为 9.8%、21.1%,中年组高于青年组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.467, P = 0.029$ )。48 例耐多药结核患者转归达到治愈标准仅 8 例,治疗成功率为 16.7%。**结论** 阜阳地区耐多药结核形式严峻,应该提高初治病人的治愈率,复治是耐药的危险因素,需要重视中年组耐多药问题,加强耐多药患者的管理,规范治疗,加强对病人实行全程督导短程化疗,以避免或降低耐药率。

**关键词:** 结核,肺;结核,抗多种药物性;微生物敏感性试验;药物治疗法管理

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.013

## Analysis of 48 cases of multidrug resistance in patients with pulmonary tuberculosis

HOU Jing, HAN Mingfeng, LIU Haiqing, CHENG Guoling

(Department of Tuberculosis Disease, The Second People's Hospital of Fuyang, Fuyang, Anhui 236015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the situation of multidrug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Fuyang area. **Methods** Three hundred and forty-five pulmonary tuberculosis patients positive of mycobacterium tuberculosis culture and admitted to The Second People's Hospital of Fuyang from January 2012 to July 2014 were selected. Their drug resistance of mycobacterium tuberculosis was detected by second-line drug. Multidrug resistance was analyzed. **Results** Among 345 cases of pulmonary tuberculosis, 48 cases were multidrug resistant, and the multidrug resistant rate was 13.9%. The rate of multidrug resistance in newly diagnosed patients was 5.2%, and the rate of multidrug resistance in retreated patients was 21.1%. The difference was statistically significant ( $\chi^2 = 17.998, P < 0.001$ ). The rate of multidrug resistance in male patients was 14%, and the multidrug resistance rate in female patients was 13.3%; the difference was not statistically significant ( $\chi^2 = 0.020, P = 0.886$ ). The rates of multidrug resistance in groups of young and middle-aged newly diagnosed patients were 17.6% and 18.2%, respectively, and the difference was not statistically significant (Fisher's exact test value was 1). The rates of multidrug resistance in groups of young and middle-aged retreated patients were 9.8% and 21.1%, respectively. The middle-aged group was higher than the young group. The difference between the middle-aged group and the young group was statistically significant ( $\chi^2 = 4.467, P = 0.029$ ). Among 48 cases of multidrug-resistant tuberculosis there were only 8 cases who reached the cure standard; the treatment success rate was 16.7%. **Conclusions** Multidrug resistant tuberculosis in Fuyang is severe, and the cure rate of the patients should be improved. The retreatment is the risk factor of drug resistance. It is necessary to pay attention to the problem of multidrug resistance in the middle-aged group, strengthen the management of the patients with multidrug resistance, standardize the treatment, and promote the directly-observed treatment strategy for the patients in order to avoid or reduce the rate of resistance.

**Keywords:** Tuberculosis, pulmonary; Tuberculosis, multidrug-resistant; Microbial sensitivity tests; Medication therapy management

结核病作为临床常见的慢性传染病,是由结核分枝杆菌引起,并可侵及全身诸多脏器,其中以肺结核最为常见<sup>[1]</sup>。近年来,尽管结核病患病率有所下降,但在世界范围内,随着肺结核耐药性不断增加,耐多药结核的迅速传播对结核的全球控制造成

严重影响,成为结核病控制工作的三大挑战之一<sup>[2-3]</sup>。由于医疗费用高、药物疗效差、药物副作用大、治愈难度高以及死亡率高等多方面原因,耐多药结核的发病率逐年上升,大大增加了发展中国家的社会经济负担。笔者选取 345 例痰结核分枝杆菌

培养阳性的肺结核患者,其结核分枝杆菌进行二线药物的耐药性检测,并对耐多药状况进行统计学分析。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经阜阳市第二人民医院医学伦理委员会批准后,收集2012年1月至2014年7月在阜阳市第二人民医院接受治疗的345例痰结核分枝杆菌培养阳性的肺结核患者的临床资料,其中耐多药肺结核患者48例。48例患者中,其中女8例,男40例,病程为2~40年,平均病程9.80年,年龄范围在19~76岁,平均年龄46.19岁。分为青年组(18~40岁)、中年组(>40~60岁)和老年组(>60岁)。对所有患者均说明研究内容,并取得患者知情同意。

1.2 检测方法 按照《结核病诊断细菌学检验规程》<sup>[4]</sup>规定,对标本进行收集、处理、分离培养以及分枝杆菌菌种鉴定,检测出同时对异烟肼和利福平耐药的48例耐多药结核分枝杆菌,应用绝对浓度法对其进行二线药物的耐药性检测。药物浓度(mg·L<sup>-1</sup>)为:丁胺卡那(10/100)(上海新亚药业高邮有限公司生产,生产批号14061011)、对氨基水杨酸(1/10)(哈药集团制药总厂生产,生产批号B1409001-2)、卷曲霉素(10/100)(浙江海正药业股份有限公司生产,生产批号5170303)、丙硫异烟胺(25/100)(沈阳红旗制药有限公司,生产批号0910021)和左氧氟沙星(5/50)(河南双鹤华利药业有限公司生产,生产批号14090503B)。

1.3 有关定义 初治:从未接受过抗结核药物治疗或治疗疗程未超过1个月者。复治:指初治失败或治疗后再次复发,或曾接受过抗结核治疗疗程超过1个月者。耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis,MDR-TB):结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外药敏检测技术(drug sensitivity test,DST)证实至少同时对异烟肼和利福平耐药。广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis,XDR-TB):结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外DST证实耐多药的基础上至少同时对一种氟喹诺酮类和一种二线注射类抗结核药物耐药<sup>[5]</sup>。

1.4 转归评价标准 根据2011年《耐多药肺结核防治管理工作方案》<sup>[6]</sup>,以实验室痰涂片和结核分枝杆菌培养检查作为耐多药肺结核患者治疗转归判定的主要手段。转归主要有:治愈;完成治疗;死亡;失败;丢失;不能评价。其中治愈标准为:患者完成规定疗程,疗程结束时连续2次痰涂片或培养阴性,每次间隔至少30d,第2次阴性结果在疗程最

后1个月末。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0软件对数据进行分析。观测资料均为计数资料,以例数和构成比(%)表示。组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初治与复治耐多药率比较 345例肺结核患者中,耐多药48例,耐多药率为13.9%。初治患者耐多药率5.2%,复治患者耐多药率21.1%,两者比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

| 表1 初治与复治耐多药率比较/例(%) |     |           |                       |
|---------------------|-----|-----------|-----------------------|
| 组别                  | 例数  | 敏感        | 耐多药                   |
| 初治                  | 190 | 147(94.8) | 8(5.2)                |
| 复治                  | 155 | 150(78.9) | 40(21.1) <sup>a</sup> |

注:两组比较,<sup>a</sup> $\chi^2=17.998,P<0.01$

2.2 不同性别耐多药率比较 男性患者耐多药率为14.0%,女性患者耐多药率为13.3%,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

| 表2 不同性别耐多药率比较/例(%) |     |           |                      |
|--------------------|-----|-----------|----------------------|
| 性别                 | 例数  | 敏感        | 耐多药                  |
| 男                  | 285 | 245(86.0) | 40(14.0)             |
| 女                  | 60  | 52(86.7)  | 8(13.3) <sup>a</sup> |

注:男女比较,<sup>a</sup> $\chi^2=0.020,P=0.886$

2.3 不同年龄组耐多药率比较 青年组、中年组初治患者耐多药率分别为17.6%(6/34),18.2%(2/11),差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

青年组、中年组复治患者耐多药率分别为9.8%(10/102),21.1%(19/90),中年组高于青年组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

| 表3 不同年龄组初治耐多药率比较/例(%) |    |          |         |
|-----------------------|----|----------|---------|
| 组别                    | 例数 | 敏感       | 耐多药率    |
| 青年组                   | 34 | 28(82.4) | 6(17.6) |
| 中年组                   | 11 | 9(81.8)  | 2(18.2) |

注:两组比较,Fisher确切检验值=1.00, $P>0.05$

| 表4 不同年龄组复治耐多药率比较/例(%) |     |          |                       |
|-----------------------|-----|----------|-----------------------|
| 组别                    | 例数  | 敏感       | 耐多药率                  |
| 青年组                   | 102 | 92(90.2) | 10(9.8)               |
| 中年组                   | 90  | 71(78.9) | 19(21.1) <sup>a</sup> |

注:两组比较,<sup>a</sup> $\chi^2=4.767,P=0.029$

2.4 耐多药患者治疗转归情况 48例耐多药结核患者抗耐多药治疗总疗程约为24个月,根据《耐多药肺结核防治管理工作方案》标准,转归达到治愈

标准仅 8 例,治疗成功率为 16.67%。

### 3 讨论

结核病是由结核分支杆菌引起的慢性传染性疾病,目前已成为危害全球的重大公共卫生问题。我国是结核病高负担国之一,患者总数居全世界第二位<sup>[7]</sup>。随着耐药问题的日益突出,结核病的防控形势日益严峻。由于结核病医疗费用高、治愈难度高及死亡率高等多方面原因,耐药结核病的治疗难度加大,是普通结核病的一百倍以上<sup>[8]</sup>,给社会和家庭带来了沉重的经济负担,也使患者生活质量明显降低。

本研究结果显示耐多药率为 13.9%,略高于全国耐多药率,分析其可能与以下三方面有关:(1)阜阳人口基数大,外出务工人员多,服药依从性差,不利于对肺结核患者进行全程督导化学治疗;(2)阜阳地区经济相对落后,医疗技术条件有限,多数患者无法得到及时有效的治疗;(3)结核药物不良反应较多,因药物过敏反应,肝功能异常等被迫停药。初治患者耐多药率 5.2%,复治患者耐多药率 21.1%,复治患者耐多药率显著高于初治患者耐多药率。国内外研究显示,结核分枝杆菌耐药多数是由于药物作用的靶位突变导致,故耐药的产生多半是获得性的<sup>[9]</sup>。复治患者耐多药率高可能与以下因素有关:(1)患者未到正规医院接受合理规范的治疗,从而在一定程度上延误了病情。Uchimura 等<sup>[10]</sup>指出:肺结核耐多药的主要影响因素之一是抗结核治疗期间的不规范用药。(2)患者对自身疾病的认识不够,治疗依从性差,未完成抗结核疗程往往引起结核病迁延不愈,银丽娟<sup>[11]</sup>的研究表明未严格按医嘱服药的情况普遍存在于复治的肺结核患者中。(3)多数耐多药结核患者自身免疫力差。(4)抗结核药物质量或供应缺陷,如药物本身治疗效果较差或药物贮存环境及条件较差导致药效下降。(5)抗结核治疗过程中,不良反应较重,从而放弃治疗。(6)医务人员对肺结核患者宣传教育不足,患者对此病的了解过少,对结核病的防范意识薄弱等。(7)部分低收入肺结核患者无法承担治疗费用。总之,复治耐多药肺结核的发病与多种因素紧密相关。对于肺结核患者来说,规律有效的化学治疗可以防止继发耐药的产生,此外,从流行病学角度而言,每一个肺结核患者的有效治疗可从长远的角度降低原始耐药率。

本研究显示男性患者耐多药率同女性患者耐多药率之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同年龄组耐多药肺结核患者中,中年组复治患者的

耐多药率高于青年组,考虑与本地区经济水平有关,中年患者常为家庭主要劳动力,流动性大,对肺结核疾病的认识不足,机体耐受性强,治疗依从性差。同时作为家庭乃至社会的主要劳动力,中年组面临的工作及生活压力更大。此外中年逐步向老年期过渡,且其中包括更年期,一旦发病对身体及家庭影响更为明显,故需要对中年组耐多药问题加以重视。

本研究中,48 例耐多药结核患者治愈仅 8 例,治愈率为 16.7%。根据世界卫生组织报道,中国是全世界 27 个耐多药结核高负担国家之一,患者的绝对数量位居全球第二位<sup>[12]</sup>。耐多药结核的防控工作依然任重而道远,应严格执行全程督导化疗策略,有效的进行结核耐药检测,减少盲目用药,突出对患者的合理治疗及督导,防止耐药结核患者及耐药菌株的产生,提高耐多药结核的治疗成功率。

### 参考文献

- [1] PARK CK, KWON YS. Respiratory review of 2014: tuberculosis and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease [J]. Tuberc Respir Dis, 2014, 77(4): 161-166.
- [2] LAURENCE YV, GRIFFITHS UK, VASSALL A. Costs to health services and the patient of treating tuberculosis: a systematic literature review [J]. Pharmacoeconomics, 2015, 33(9): 939-955.
- [3] 熊延军, 李东方. 左氧氟沙星佐治耐多药肺结核的临床疗效分析 [J]. 当代医学, 2014, 20(28): 132-133.
- [4] 中国防痨协会. 结核病诊断细菌学检验规程 [J]. 中国防痨杂志, 1996, 18(1): 28-31.
- [5] 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.
- [6] 王宇. 耐多药肺结核防治管理工作方案 [M]. 北京: 军事医学科技出版社, 2011: 39.
- [7] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015 [R]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [8] 郑春秀, 崔振玲. 耐药结核病流行状况调查分析 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(9): 1156-1158.
- [9] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学 [M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 592-611.
- [10] UCHIMURA K, NGAMVITHAYAPONG-YANAI J, KAWATSU L, et al. Characteristics and treatment outcomes of tuberculosis cases by risk groups, Japan, 2007-2010 [J]. Western Pacific Surveillance and Response Journal, 2013, 4(1): 11-18.
- [11] 银丽娟. 结核耐药试验结果的相关因素分析 [J]. 大家健康 (学术版), 2014, 8(14): 62.
- [12] ZHAO LL, SUN Q, ZENG CY, et al. Molecular characterisation of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in China [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(2): 137-143.

(收稿日期: 2016-12-28, 修回日期: 2018-04-17)