

江苏省 2010 年结核病耐药流行病学调查

邵 燕,宋红焕,李国莉,杨丹丹,刘 巧,陈 诚,竺丽梅,许卫国,陆 伟*

(江苏省疾病预防控制中心慢性传染病防治所,江苏 南京 210009)

[摘要] 目的:分析江苏省结核分枝杆菌耐药谱及耐药结核病的危险因素,为制定结核病预防和控制策略提供科学依据。方法:收集 2010 年 6~7 月新登记报告的痰涂阳性的结核病患者痰标本,并经痰涂片检测和痰培养证实。运用 WHO/IUATLD 推荐的比例法药敏试验测定结核分枝杆菌分离株对 4 种常用一线抗结核药的敏感性,进行耐药谱分析,并探讨耐药结核病产生的影响因素。结果:收集 260 株结核分枝杆菌,216 株(83.1%)分离自初治患者;44 株(16.9%)分离自复治患者。186 株(71.5%)对利福平、异烟肼、乙胺丁醇、链霉素 4 种抗结核药全敏感;74 株(28.5%)对一种或一种以上药物耐药,33 株(12.7%)为单耐药菌株,34 株(13.1%)同时对异烟肼和利福平耐受,为耐多药菌株,17 株(6.5%)对 4 种一线药全耐受。多因素 Logistic 回归显示,抗结核治疗史与耐多药发生风险的关联有统计学意义,与初治患者相比,复治患者耐多药发生的风险增加,调整比值比(odds ratio, OR)=3.40 (95%CI:1.42~8.13)。结论:江苏省结核病耐药形势严峻,需加强对初治患者的管理,切实贯彻直接面视下短程化疗策略(direct observed therapy short course, DOTS),提高结核病患者的治疗依从性和治疗成功率,减少耐药结核发生。

[关键词] 结核;肺;耐药;流行

[中图分类号] R181.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)02-282-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20130235

Epidemiology of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Jiangsu Province in 2010

Shao Yan, Song Honghuan, Li Guoli, Yang Dandan, Liu Qiao, Chen Cheng, Zhu Limei, Xu Weiguo, Lu Wei*

(Department of Communicable Chronic Disease Control, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Objective: To describe the baseline data and epidemiological characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) strains circulating in Jiangsu Province, and to provide policy makers with recommendations for prevention and control of tuberculosis. **Methods:** Sputum smear-positive tuberculosis patients reported in June and July 2010 were continuously recruited. Diagnosis was further confirmed by sputum culture. Proportional method which was recommended by WHO/IUATLD was used to determine the sensitivity to the four first-line anti-tuberculosis drugs, and we further analyzed the drug resistant spectrum and possible risk factors. **Results:** Of all the 260 patients, there were 216 (83.1%) new cases and 44 (16.9%) previously treated ones, with the male-to-female ratio of 2.25:1. Drug resistant test indicated that 186 (71.5%) strains were sensitive to all the four anti-tuberculosis drugs, including rifampin, isoniazid, ethambutol, streptomycin, while 74 strains were resistant to at least one drug. The total resistance proportion was 28.5% and the MDR (at least resistant to INH and RFP at the same time) proportion was 34 (13.1%). Multivariate Logistic regression showed that treatment history was significantly associated with MDR. Compared with the new cases, previously treated ones had 3.40 times risk of MDR, with the adjusted OR of 3.40 (95% CI: 1.42-8.13). **Conclusion:** The high prevalence of drug resistance has been a major challenge for TB control. Prevention and control of drug-resistant tuberculosis should emphasize on the implementation of the DOTS (direct observed therapy) to increase the treatment compliance and treatment success rate and reduce the occurrence of drug resistance tuberculosis.

[Key words] tuberculosis; lung; drug-resistance; epidemic

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(2): 282-285, 290]

[基金项目] 医学重点学科(LJ201150);江苏省疾病预防控制中心科教兴业工程重点人才(JKRC2011005)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: weiluxx@163.com

全球约有5 000万人受耐药结核菌(drug resistance tuberculosis, DR-TB)感染,耐药率为20%~50%,耐多药(multidrug resistant, MDR)率为5%~20%,据估计2005年全球MDR-TB共有424 000例,广泛耐药结核(XDR-TB)27 000例,中国、印度和俄罗斯3个国家拥有全球62%的MDR-TB^[1-3]。虽然我国的前三次流行病学调查显示TB耐药率有逐年降低趋势,但是第四次流行病学调查显示总耐药率为27.8%,初始耐药率18.6%,获得性耐药率46.5%^[4],仍属高耐药国家。江苏是东南沿海经济相对发达的地区之一,同时也是结核发病率和耐药率较高的地区。

1 资料与方法

1.1 资料

参考世界卫生组织/国际防痨和肺病联合会(World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Federation, WHO/IUATLD)《结核病耐药监测指南》^[5],采用整群抽样方法在江苏省随机抽取30个县(区)为调查点。2010年6~7月,连续收集这30个耐药调查点的新登记涂阳患者的痰标本,并加以痰培养证实。与此同时让患者填写患者信息调查表,调查表内容包括一般情况、个人疾病史、家族史、主要危险因素暴露史、治疗史等。所有调查对象均获知研究目的和意义,并签署知情同意书。调查对象的个人信息、疾病史、家族史、基因信息等均严格保密。研究方案获得江苏省疾病预防控制中心医学伦理学委员会批准。

最终收集痰涂片阳性结核病例痰分离菌株283例,除去污染菌2例、非结核分枝杆菌5例,及因保存不当致部分菌株死亡外,最后经痰培养证实阳性的菌株为260株。260例中初治患者216例,占83.1%;复治患者44例,占16.9%。男180例,占69.2%,女80例,占30.8%,男女性别比为2.25:1。年龄最小者16岁,最大者88岁,平均年龄(48.47±20.08)岁。

1.2 方法

1.2.1 菌种鉴定

经痰涂片检查为阳性,采用酸性改良罗氏培养基进行结核分枝杆菌分离培养。全部阳性菌株用对硝基苯甲酸(PNB)、噻吩二羧酸肼(TCH)进行人型与牛型、结核分枝杆菌与非结核分枝杆菌的菌种鉴定。其中牛分枝杆菌11株,占4.2%,结核分枝杆菌249株,占95.8%。

1.2.2 药敏试验

采用WHO/IUATLD推荐的比例法^[5],所用对照和基础培养基为无淀粉改良罗氏培养基,分别对异烟肼(isoniazid, INH)、利福平(rifampin, RFP)、链霉素(streptomycin, SM)、乙胺丁醇(ethambutol, EMB)做药物敏感性试验。含药培养基中药物终浓度为:INH 0.2 μg/ml, SM 4.0 μg/ml, RFP 40.0 μg/ml, EMB 2.0 μg/ml。用标准接种环分别取1满环(即0.01 ml)10⁻² mg/ml和10⁻⁴ mg/ml的菌液,用划线法均匀接种至对照及含药培养基表面。接种后的培养基置于36℃恒温培养箱内培养,4周后报告结果。并计算耐药百分比,耐药性以在临界药物浓度生长菌落的百分数来表示,即试验管(含药培养基)菌落数与对照管(不含药培养基)菌落数之比>1%为耐药。

1.2.3 指标定义

初治结核病例:指从未进行抗结核治疗,或治疗时间<1个月的患者。复治结核病例:指过去曾经进行过抗结核治疗,或抗结核治疗时间>1个月的患者。MDR-TB:至少同时耐RFP和INH的结核病患者。

1.3 统计学方法

调查表用EpiData3.1软件双轨录入,并进行一致性检验。应用SPSS13.0统计软件进行数据整理与分析,连续性变量用均数和标准差描述,并用 t 检验进行两组间比较。分类资料用构成比描述,组间比较采用卡方检验。采用非条件Logistic回归模型计算比值比(odds ratios, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)以表示各因素与耐药肺结核之间的关联强度。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结核分枝杆菌耐药谱

260株分离株中,186株(71.5%)对INH、RFP、EMB、SM等4种抗结核病药全部敏感。对一种或一种以上药物耐药有74株,总耐药率为28.5%,单耐药33株(12.7%),MDR-TB 34株(13.1%),其中17株(6.5%)耐全部4种一线药物。单耐药率顺位由高到低依次为:SM 17株(6.5%)、INH 11株(4.2%)、RFP 4株(1.5%)、EMB 1株(0.4%)。

2.2 不同类型患者耐药情况分析

4种抗结核药物的耐药率顺位为:INH 51例(19.6%)、SM 49例(18.8%)、RFP 39例(15.0%)、EMB 21例(8.1%)。初治患者中任何耐INH有33例(15.23%),复治患者中任何耐INH有18例(40.9%),两组间差异有统计学意义($P < 0.001$)。初治患者中任何耐RFP有24例(11.1%),复治患者中任何耐RFP

有 15 例 (34.1%), 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。初治患者中任何耐 SM 有 36 例 (16.7%), 复治患者中任何耐 SM 有 13 例 (29.5%), 两组间差异有统

计学意义 ($P = 0.046$)。初治患者中任何耐 EMB 有 9 例 (4.2%), 复治患者中任何耐 EMB 有 12 例 (27.3%), 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 表 1)。

表 1 260 株结核分枝杆菌耐药结果

Table 1 The results of drug resistant test of 260 *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) strains

类别	初治病例		复治病例		χ^2 值	P 值
	病例数	耐药率 (%)	病例数	耐药率 (%)		
单一耐药	25	11.6	8	18.2	1.44	0.230
INH	7	3.2	4	9.1		0.095*
RFP	2	0.9	2	4.5		0.134*
SM	16	7.4	1	2.3		0.321*
EMB	0	0.0	1	2.3		0.169*
MDR	22	10.2	12	27.3	9.39	0.020
INH+RFP	5	2.3	1	2.3		1.000*
INH+RFP+SM	8	3.7	1	2.3		1.000*
INH+RFP+EMB	1	0.5	1	2.3		0.310*
耐四种药物	8	3.7	9	20.5		< 0.001*
耐 INH	33	15.3	18	40.9	15.23	< 0.001
耐 RFP	24	11.1	15	34.1	15.14	< 0.001
耐 SM	36	16.7	13	29.5	3.96	0.046
耐 EMB	9	4.2	12	27.3		< 0.001*
至少耐一种药物	51	23.6	23	52.3	14.75	< 0.001
全敏感	165	76.4	21	47.7	14.75	< 0.001

* : Fisher 确切概率法。

2.3 不同性别、年龄病例的耐药率

对 260 例结核病患者耐药情况作进一步分析, 男性初治患者耐药率为 24.1%, 女性为 22.7%, 男性

复治患者耐药率为 51.3%, 女性为 60.0%。此外, 男性初治患者 MDR 率为 9.2%, 女性为 12.0%, 男性复治患者 MDR 率为 30.8%, 女性为 0.0% (表 2)。

表 2 不同性别耐药情况分析

Table 2 The results of drug resistant test of different genders

[n(%)]

性别	初治患者			复治患者			合计		
	n	耐药	MDR	n	耐药	MDR	n	耐药	MDR
男	141	34(24.1)	13(9.2)	39	20(51.3)	12(30.8)	180	54(30.0)	25(13.9)
女	75	17(22.7)	9(12.0)	5	3(60.0)	0(0.0)	80	20(25.0)	9(11.3)
合计	216	51(23.6)	22(10.2)	44	23(52.3)	12(27.3)	260	74(28.5)	34(13.1)

16~29 岁年龄组初治结核病患者耐药人数 17 例, 耐药率 28.8%, 复治患者 1 例, 耐药率 25.0%; 29~49 岁组初治结核病患者耐药人数 14 例, 耐药率 25.9%, 复治患者 8 例, 耐药率 61.5%; 49~65 岁年龄组初治结核病患者耐药人数 7 例, 耐药率 14.9%, 复治患者 8 例, 耐药率 41.7%; ≥ 65 岁年龄组初治结核病患者耐药人数 13 例, 耐药率 23.2%, 复治患者 6 例, 耐药率 54.5%。16~29 岁年龄组初治结核病患者耐多药人数 8 例, 耐多药率 13.6%, 复治患者 0 例; 29~49 岁组初治结核患者耐多药人数 9 例, 耐多药率 16.7%, 复治患者 5 例, 耐多药率 38.5%; 49~65 岁年龄组初治结核病患者耐多药人数 2 例, 耐多药

率 4.3%, 复治病患者 4 例, 耐多药率 25.0%; ≥ 65 岁年龄组初治结核病患者耐多药人数 3 例, 耐多药率 5.4%, 复治患者 3 例, 耐多药率 27.3% (表 3)。

2.4 MDR-TB 相关危险因素分析

分析性别、年龄、治疗史、卡介苗接种史及是否是流动人口这五个因素与耐多药结核之间的关系, 多因素 Logistic 回归显示, 初治患者与复治病之间耐多药差异有统计学意义, 复治患者与初治患者相比耐多药的发生风险增加, $P = 0.006$, 调整后 OR 为 3.40 (95%CI: 1.42~8.13)。本次研究未发现 MDR-TB 与性别、年龄、卡介苗接种史及流动人口间的关联存在统计学意义 (表 4)。

表 3 不同年龄组耐药情况分析

Table 3 The results of drug resistant test of different age groups [n(%)]

年龄组(岁)	初治患者			复治患者			合计		
	n	耐药	MDR	n	耐药	MDR	n	耐药	MDR
16~	59	17(28.8)	8(13.6)	4	1(25.0)	0(0.0)	63	18(28.6)	8(12.7)
29~	54	14(25.9)	9(16.7)	13	8(61.5)	5(38.5)	67	22(32.8)	14(20.9)
49~	47	7(14.9)	2(4.3)	16	8(41.7)	4(25.0)	63	15(23.8)	6(9.5)
≥65	56	13(23.2)	3(5.4)	11	6(54.5)	3(27.3)	67	19(28.4)	6(9.0)
合计	216	51(23.6)	22(10.2)	44	23(52.3)	12(27.3)	260	74(28.5)	34(13.1)

表 4 耐多药结核影响因素分析

Table 4 Factors associated with multidrug resistant tuberculosis [n(%)]

因素	例数(n=260)	非 MDR(n=226)	MDR(n=34)	粗 OR 值(95%CI)	P 值	调整 OR 值(95%CI)	P 值
性别							
男	180	155(68.6)	25(73.5)	1		1	
女	80	71(31.4)	9(26.5)	0.79(0.35~1.77)	0.561	0.86(0.36~2.08)	0.739
年龄(岁)							
16~	63	55(24.3)	8(23.5)	1		1	
29~	67	53(23.5)	14(41.2)	1.82(0.70~4.68)	0.217	1.16(0.40~3.35)	0.781
49~	63	57(25.2)	6(17.6)	0.72(0.24~2.22)	0.572	0.20(0.03~1.19)	0.077
≥65	67	61(27.0)	6(17.6)	0.68(0.22~2.07)	0.493	0.21(0.03~1.23)	0.084
治疗史							
初治	216	194(85.8)	22(64.7)	1		1	
复治	44	32(14.2)	12(35.3)	3.31(1.49~7.34)	0.002	3.40(1.42~8.13)	0.006
卡介苗接种史							
无	142	125(55.3)	17(50.0)	1		1	
有	118	101(44.7)	17(50.0)	1.24(0.60~2.55)	0.562	0.42(0.11~1.63)	0.209
流动人口							
否	174	151(66.8)	23(67.6)	1		1	
是	86	75(33.2)	11(32.4)	0.96(0.45~2.08)	0.923	0.82(0.35~1.93)	0.649

3 讨论

近年来耐药结核菌的出现使结核病的治疗更加困难,耐药和耐多药菌株的不断扩散已成为全球结核病控制中的一个重大问题,它的传播给结核病的控制带来了更大的难度。据 WHO 估计目前全球约有 5 000 万人感染了耐药结核菌,致使耐药结核病例数明显增多,而且在结核病患者中又有发生耐药结核病的危险。2007 年,MDR 结核病例估计为 50 万例,85%集中在 27 个国家(其中 15 个是欧洲区域国家)。MDR 结核病例总数排名前 5 位的国家是:印度(13.1 万)、中国(11.2 万)、俄罗斯联邦(4.3 万)、南非(1.6 万)和孟加拉国(1.5 万)^[6]。截至 2005 年底,共有 55 个国家和地区报告了广泛耐药结核病例。据 1996~2002 年在山东、浙江、广东、湖北、辽宁等十个省(自治区、直辖市)进行的全球耐药结核病监测结果显示,初治患者耐药率平均为 24.3%,复治患者耐药率平均为 51.8%^[7]。本研究显示,260 株菌株中,28.5%对一种及

以上的抗结核药物耐药,初治患者耐药率为 23.6%,复治患者耐药率为 52.3%;13.1%为 MDR-TB,初治患者 MDR 率为 10.2%,复治患者 MDR 率为 27.3%,复治患者耐药和 MDR 明显高于初治患者,和上述研究结果比较接近。2002~2007 年对 83 个国家的结核病耐药监测项目显示,全球结核病初治患者耐药率为 11.1%,复治患者耐药率为 25.1%^[8]。从本研究结果来看,江苏省耐药明显要高于全球结核病的耐药水平,耐药形势依然严峻。须进一步加强结核病控制规划的落实,提高各项防治工作的实施质量,减少耐药结核的产生和传播,有效控制结核病的流行。

本研究对 4 种一线抗结核药的总耐药率耐药顺位从高到低为:INH 51 例(19.6%)、SM 49 例(18.8%)、RFP 39 例(15.0%)、EMB 21 例(8.1%),4 种一线抗结核药耐药率复治患者均明显高于初治患者。本研究中,无论是初治患者还是复治患者都是以单耐药为主,且单耐药率远高于耐两种及以上药物
(下转第 290 页)