·调查报告与分析·

云南省涂阳肺结核病例耐药监测分析

茹浩浩，许琳，陈连勇，杨慧娟，杨星，闫双群，陈涛

【摘　要】**目的** 了解云南省涂阳肺结核病例的耐药情况，为制定肺结核耐药防治策略提供参考依据。**方法** 以云南省 2008 年涂阳肺结核病例数为基数，采用按样本容量比例概率抽样方法抽取云南省 30 个县（市、区）监测点 2009 — 2011、2013、2014、2015 年登记的 5 591 例涂阳肺结核病例进行培养、初步菌型鉴定和药敏试验，分析涂阳肺结核病例的耐药情况。**结果** 云南省 5 591 例涂阳肺结核病例菌型鉴定有 5 319 株为结核分枝杆菌菌株，共检出 269 例耐多药病例，其中 19 例为广泛耐药病例，耐多药率和广泛耐药率分别为 5.06 % 和 0.36 %；2009 — 2011、2013、2014 和 2015 年涂阳肺结核病例的耐多药率分别为 7.46 %、4.67 %、3.97 % 和 4.28 %，广泛耐药率分别为 0.39 %、0.19 %、0 和 0.60 %，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）；2009 — 2011、2013、2014、2015 年非耐多药肺结核病例对氧氟沙星和卡那霉素的耐药率分别为 1.53 % 和 7.29 %、2.90 % 和 3.60 %、2.27 % 和 0.31 %、2.63 % 和 1.95 %，均低于耐多药肺结核病例的 15.79 % 和 11.58 %、14.29 % 和 14.29 %、5.00 % 和 2.50 %、25.88 % 和 15.29 %，2 组病例除 2014 年氧氟沙星和 2009 — 2011 年卡那霉素耐药率差异无统计学意义外，其余年份差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。**结论** 云南省涂阳肺结核病例耐多药率近年来有一定程度降低，但仍在一定范围内波动，应避免耐多药结核菌的传播，并重视临床治疗过程中氧氟沙星和卡那霉素等二线抗结核药物滥用的问题。

【关键词】耐多药；广泛耐药；涂阳肺结核病例

中图分类号:R 521　**文献标志码:**A　**文章编号:**1001-0580(2018)10-1383-04　**DOI:**10.11847/zgggws1116851

Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Yunnan province: surveillance data analysis

RU Hao-hao, XU Lin, CHEN Lian-yong, et al (*Institute of Tuberculosis Control and Prevention*, *Yunnan Provincial Center for Disease Control and Prevention*, *Kunming*, *Yunnan Province* 650022, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the status of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) strains isolated from smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Yunnan province and to provide evidences for developing strategies for the prevention and treatment of drug resistance tuberculosis. **Methods** Based on the number of reported smear-positive pulmonary tuberculosis cases in Yunnan province in 2008, 30 counties were selected with probability proportional to size (PPS) sampling and sputum specimens were collected from 5 591 smear-positive pulmonary tuberculosis patients reported in the 30 counties during the periods from 2009 to 2011 and from 2013 to 2015 for isolation, identification, and drug susceptibility test (DST) of MTB. **Results** Totally 5 319 MTB strains were isolated from all the patients. For all the MTB strains isolated, 269 multidrug-resistant (MDR) and 19 extensively drug-resistant (XDR) strains were detected; the rate of MDR and XDR were 5.06% and 0.36%; the MDR rates were 7.46%, 4.67%, 3.97%, and 4.28% and the XDR rates were 0.39%, 0.19%, 0.00%, and 0.60% for the MTB strains isolated during 2009 – 2011, 2013, 2014, and 2015, respectively, with significant difference in the rates among various time periods (all $P < 0.05$). Compared to those of the MDR strains isolated during 2009 – 2011, 2013, 2014, and 2015, the ofloxacin- and kanamycin-resistant rate of the isolated non-MDR strains were lower (for ofloxacin-resistant: 1.53% vs. 15.79%, 7.29% vs. 11.58%, 2.90% vs. 14.29%, and 3.60% vs. 14.29%; for kanamycin-resistant: 2.27% vs. 5.00%, 0.31% vs. 2.50%, 2.63% vs. 25.88%, and 1.95% vs. 15.29%) and all the differences in the rates between the two groups were of significance (all $P < 0.05$), except for the difference in ofloxacin-resistant rate in 2014 and in ofloxacin- and kanamycin-resistant rate during 2009 – 2011. **Conclusion** The drug resistance rate decrased to some extent for the MTB strains isolated from smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Yunnan province in recent years but unreasonable clinic usage of second-line anti-TB drugs such as ofloxacin and kanamycin needs to be concerned for the prevention of MDR among pulmonary tuberculosis patients.

【**Key words**】 multiple drug resistance; extensive drug resistance; smear-positive pulmonary tuberculosis patients

结核病是中国重点控制的重大疾病之一，也是全球关注的公共卫生问题和社会问题。既往研究表明，耐药结核病已成为云南省结核病防治工作的重要挑战[1－3]。为了解云南省涂阳肺结核病例的耐药情况，为制定肺结核耐药防治策略提供参考依据，本研究以云南省 2008 年涂阳肺结核病例数为基数，采用按样本容量比例概率抽样方法抽取云南省 30 个县（市、区）监测点 2009 — 2011、2013、2014、2015 年登记的 5 591 例涂阳肺结核病例进行培养、初步菌型鉴定和药敏试验，分析涂阳肺结核病例的

作者单位:云南省疾病预防控制中心结防所，昆明 650022
作者简介:茹浩浩（1987 – ），男，河南洛阳人，检验师，本科，研究方向：病原微生物。
通信作者:许琳，E-mail：xulinth@hotmail.com
数字出版日期: 2018 - 04 - 09 21:04
数字出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20180409.2104.036.html

耐药情况。结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 以云南省 2008 年涂阳肺结核病例数为基数，采用按样本容量比例概率抽样方法抽取云南省 30 个县（市、区）监测点 2009 — 2011、2013、2014、2015 年登记的 5 591 例涂阳肺结核病例进行培养、初步菌型鉴定和药敏试验，分析涂阳肺结核病例的耐药情况。

1.2 方法 由统一培训的调查员收集调查对象基本信息（姓名、年龄、结核病病史、抗结核治疗史等）。并采集病例即时痰、夜痰、和晨痰共 3 份痰标本，运送至云南省 30 个县（市、区）监测点实验室按照以下规则进行培养：（1）3 份痰标本均为阳性，选取阳性级别高的 2 份痰标本进行培养；（2）3 份痰标本 2 份阳性，选取 2 份阳性痰标本进行培养；（3）3 份痰标本 1 份阳性，选取阳性标本和 1 份质量好的阴性标本进行培养。痰涂片抗酸染色按《中国结核病防治规划 – 痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册》[4]规定，分离培养、药敏试验和菌型鉴定依据中国防痨协会基础专业委员会 2006 年编著的《结核病诊断实验室检验规程》[5]进行。分枝杆菌分离培养采用碱处理 – 直接法，采用噻吩 – 2 – 羧酸肼和对硝基苯甲酸培养基进行菌种初步鉴定，药物敏感性试验采用比例法。改良罗氏培养基、药敏试验及菌型鉴定采用的培养基均购自珠海 BASO 公司。培养基内药物终浓度为：异烟肼 0.2 μg/mL、利福平 40 μg/mL、氧氟沙星 2 μg/mL、卡那霉素 30 μg/mL、采用噻吩 – 2 – 羧酸肼 5 μg/mL、硝基苯甲酸 500 μg/mL。药物敏感性试验每批次均采用 H37Rv 标准菌株进行质控；云南省疾病预防控制中心结防所抽取对县（市、区）药敏检测结果显示耐药的全部菌株及敏感的 20 % 的菌株进行复核，复核吻合率达 100 %；所有调查员均通过云南省疾病预防控制中心结防所的专项培训，云南省疾病预防控制中心结防所每年至少 2 次现场督导，核对问卷信息，以确保调查质量。根据《耐多药结核病防治标准化培训教程》[6]，耐多药指至少对异烟肼和利福平同时耐药；广泛耐药指在同时对异烟肼和利福平耐药的基础上，还对任意 1 种氟喹诺酮类药物和 3 种二线抗结核药物注射剂（卷曲霉素、卡那霉素和阿米卡星）中至少 1 种耐药，本研究选择氧氟沙星和卡那霉素作为广泛耐药结核的判定依据。

1.3 统计分析 采用 Epi Data 3.1 建立数据库双录入数据，应用 SPSS 19.0 软件进行一般描述性分析、χ^2 检验和 Fisher 确切概率法检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 云南省 5 591 例涂阳肺结核病例中，185 例（3.31 %）痰培养失败；培养成功的 5 406 株菌株中，菌型鉴定有 87 株（1.61 %）为非结核分枝杆菌，5 319 株（98.39 %）为结核分枝杆菌。5 319 例菌型鉴定为结核分枝杆菌的病例中，男性 3 789 例（71.24 %），女性 1 530 例（28.76 %）；0 ~ 14 岁 21 例（0.39 %），15 ~ 24 岁 764 例（14.36 %），25 ~ 34 岁 932 例（17.52 %），35 ~ 44 岁 1 086 例（20.42 %），45 ~ 54 岁 993 例（18.67 %），55 ~ 64 岁 795 例（14.95 %），≥ 65 岁 728 例（13.69 %）；初治病例 4 611 例（86.69 %），复治病例 708 例（13.31 %）。

2.2 云南省涂阳肺结核病例耐药情况（表 1） 云南省 5 591 例涂阳肺结核病例菌型鉴定有 5 319 例为结核分枝杆菌的涂阳肺结核病例，共检出 269 例耐多药病例，其中 19 例为广泛耐药病例，耐多药率和广泛耐药率分别为 5.06 % 和 0.36 %，各年份耐多药率和广泛耐药率差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）；4 611 例初治病例中，耐多药者和广泛耐药者分别为 169 和 13 例，耐多药率和广泛耐药率分别为 3.67 % 和 0.28 %；708 例复治病例中，耐多药者和广泛耐药者分别为 100 和 6 例，耐多药率和广泛耐药率分别为 14.12 % 和 0.85 %。2009 — 2011、2013、2014、2015 年耐多药率和广泛耐药率比较，复治病例耐多药率和全部病例耐多药率、广泛耐药率差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。

表 1 云南省不同年份涂阳肺结核病例耐药情况比较

年份	初治病例					复治病例					全部病例				
	例数	耐多药		广泛耐药		例数	耐多药		广泛耐药		例数	耐多药		广泛耐药	
		例数	率（%）	例数	率（%）		例数	率（%）	例数	率（%）		例数	率（%）	例数	率（%）
2009 — 2011	1 058	47	4.44	2	0.19	216	48	22.22	3	1.39	1 274	95	7.46	5	0.39
2013	950	41	4.32	2	0.21	100	8	8.00	0	0	1 050	49	4.67	2	0.19
2014	882	21	2.38	0	0	126	19	15.08	0	0	1 008	40	3.97	0	0
2015	1 721	60	3.49	9	0.52	266	25	9.40	3	1.13	1 987	85	4.28	12	0.60
合计	4 611	169	3.67	13	0.28	708	100	14.12	6	0.85	5 319	269	5.06	19	0.36

2.3　云南省涂阳肺结核病例对二线抗结核药物耐药情况（表 2、3）　非耐多药病例与耐多药病例对氧氟沙星的耐药率比较，除初治病例 2014 年、复治病例 2013 和 2014 年及全部病例 2014 年差异无统计学意义外，其余年份差异均有统计学意义（均 $P < 0.001$）。非耐多药病例与耐多药病例对卡那霉素的耐药率比较，除初治病例 2009 — 2011 和 2014 年，复治病例 2009 — 2011、2013 和 2014 年及全部病例 2009 — 2011 年差异无统计学意义外，其余年份差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。

表 2　云南省不同组别涂阳肺结核病例对氧氟沙星耐药情况比较

年份	初治病例						复治病例						全部病例					
	非耐多药病例			耐多药病例			非耐多药病例			耐多药病例			非耐多药病例			耐多药病例		
	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）
2009 — 2011	1 011	15	1.48	47	8	17.02 [a]	168	3	1.79	48	7	14.58 [a]	1 179	18	1.53	95	15	15.79 [a]
2013	909	26	2.86	41	7	17.07 [a]	92	3	3.26	8	0	0 [b]	1 001	29	2.90	49	7	14.29 [a]
2014	861	20	2.32	21	1	4.76 [b]	107	2	1.87	19	1	5.26 [b]	968	22	2.27	40	2	5.00
2015	1 661	42	2.53	60	14	23.33 [a]	241	8	3.32	25	8	32.00 [a]	1 902	50	2.63	85	22	25.88 [a]

注：与非耐多药病例比较，a $P < 0.001$；b 采用 Fisher 确切概率法检验。

表 3　云南省不同组别涂阳肺结核病例对卡那霉素耐药情况比较

年份	初治病例						复治病例						全部病例					
	非耐多药病例			耐多药病例			非耐多药病例			耐多药病例			非耐多药病例			耐多药病例		
	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）	例数	耐药数	耐药率（%）
2009 — 2011	1 011	71	7.02	47	4	8.51	168	15	8.93	48	7	14.58	1 179	86	7.29	95	11	11.58
2013	909	30	3.30	41	7	17.07 [b]	92	6	6.52	8	0	0 [c]	1 001	36	3.60	49	7	14.29 [b]
2014	861	2	0.23	21	0	0 [c]	107	1	0.93	19	1	5.26 [c]	968	3	0.31	40	1	2.50 [a]
2015	1 661	30	1.81	60	10	16.67 [b]	241	7	2.90	25	3	12.00 [a]	1 902	37	1.95	85	13	15.29 [b]

注：与非耐多药病例比较，a $P < 0.05$；b $P < 0.001$；c 采用 Fisher 确切概率法检验。

3 讨　论

本研究结果显示，云南省涂阳肺结核病例耐多药率为 5.06 %，低于全国结核病耐药基线调查耐多药率的 8.32 %[7]，高于福建省耐多药率的 4.6 %[8]；广泛耐药率为 0.36 %，亦低于全国结核病耐药基线调查的 0.68 %[7]。同时，云南省涂阳肺结核病例耐多药率在 2009 — 2011 年时最高，在 2013、2014 和 2015 年呈下降后在小范围内波动，提示云南省耐多药肺结核疫情得到一定的控制，但防控形势依然不容乐观，需要进一步给予持续的重视。

近年来，陆续有文献报道，耐多药结核传播是现阶段耐多药结核高发的最重要原因，而不是以往认为的仅仅是由于不合理、不规范地使用抗结核药物所导致的获得性耐药[9－10]。本次研究结果显示，复治病例的耐多药率为 14.12 %，低于徐彩红等[11]报道的广东等 6 个省复治患者耐多药率的 36.6 %；初治病例的耐多药率为 3.67 %，虽然复治病例各年份的耐多药率均高于初治病例，但复治病例较初治病例者例数相对较少，这也印证了传播导致的原发性耐药才是耐多药患者产生的主因[9]。由于耐多药肺结核患者与普通肺结核患者相比治疗疗程长、治愈率低，因而传播的周期更长。同时，耐多药肺结核患者作为传染源会持续产生大量耐多药患者，造成非常严重公共卫生问题。本研究还显示，复治病例耐多药率在 2009 — 2011 年后下降明显，在 2013、2014 和 2015 年在一定范围内波动，而初治病例耐多药率各年份并未发生明显变化。这可能得益于直接面视下的短程化疗策略在云南省的有效实施，保证了结核病病例用药的依从性，大部分病例能在结防机构得到规范的一线药物治疗，因而由于不规范治疗导致的耐多药已明显减少，复治病例的耐多药率也得到了一定的控制；而初治病例的耐多药代表病例在进行规范抗结核治疗前体内的结核分枝杆菌已

是耐多药，这一部分的耐多药率各年份并未发生明显变化提示了传播导致的耐多药一直处于一个相对稳定的范围，需要采取相应的措施对其加以有效的控制。因此，及时发现和治疗耐多药肺结核病例及管理好耐多药肺结核病例已成为目前亟需解决的问题。

氧氟沙星和卡那霉素是耐多药结核病治疗的核心二线药物。本研究结果显示，非耐多药病例对氧氟沙星和卡那霉素的耐药率均低于耐多药病例。提示耐多药病例对于氧氟沙星和卡那霉素这 2 种药物往往有更高的耐药率。而作为耐多药结核病治疗的重要药物，耐多药肺结核病例如果同时对氧氟沙星和卡那霉素耐药将给治疗带来极大的困难，特别是发展为广泛耐药肺结核后，就可能面临着无药可用的风险。因此，建议相关部门对临床中肺结核可疑症状者在治疗过程中是否存在二线药物滥用的情况应给予高度的重视。

参考文献

[1] 许琳, 陈连勇, 马利, 等. 云南省结核病耐药性调查[J]. 预防医学情报杂志, 2015, 31(12): 933 – 937.

[2] 许琳, 茹浩浩, 陈连勇, 等. 云南省定点医院结核分枝杆菌耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(16): 2819 – 2821.

[3] 杨星, 陈连勇, 马利, 等. 2012 — 2014 年云南省结核分枝杆菌耐药分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(12): 2263 – 2266.

[4] 卫生部疾病预防控制局, 中国疾病预防控制中心. 痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2009.

[5] 中国防痨协会基础专业委员会.结核病诊断实验室检验规程[M]. 北京:中国教育文化出版社,2006.

[6] 陈明亭, 李仁忠, 阮云洲. 耐多药结核病防治标准化培训教程[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015.

[7] 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.

[8] 梁庆福, 陈求扬, 赵永, 等. 福建省结核病耐药性监测结果分析[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(4): 420 – 422.

[9] 高谦, 梅建. 传播才是造成我国结核病高耐药率的主要原因[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(11): 1091 – 1096.

[10] Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis[J]. Lancet Respiratory Medicine, 2015, 3 (12): 963.

[11] 徐彩红, 富韵婷, 阮云洲, 等. 中国 6 省复治肺结核患者耐药情况调查[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(1): 59 – 61.

收稿日期: 2017 - 09 - 07 （郭薇编校）