文章编号:1000-5404(2008)12-1183-03

论著

重庆市2003－2006年肺结核病耐药情况分析

林 辉[1],刘 洁[2],陈 林[2],王志斌[1],靖宽和[2],沈 静[2],詹 建[2],熊鸿燕[1],曹 佳[3] (第三军医大学军事预防医学院:[1]军队流行病学教研室,[3]卫生毒理学教研室,重庆 400038;[2]重庆市结核病防治所,重庆 400050)

摘 要:目的 了解近3年重庆市耐药结核病流行现状,为耐药结核病的预防、控制提供依据。**方法** 收集2003年6月至2006年6月间在重庆市结核病防治所及重庆市胸科医院就诊的肺结核病病例,按照《全国结核病诊断细菌学检验规程》,采用比例法对链霉素(Streptomycin, SM)、异烟肼(Isoniazide, INH)、利福平(Rifampicin, RFP)和乙胺丁醇(Ethambutol, EMB)共4种药物进行耐药性测定。**结果** 1 089例痰培养阳性肺结核病例中,总耐药率和总耐多药率分别为27.7%、7.3%,平均耐药率顺位由高到低是SM(16.3%)、INH(14.0%)、RFP(10.7%)、EMB(4.8%);近3年RFP、EMB的耐药率和耐多药率呈逐年上升趋势。**结论** 重庆市总体耐药水平接近全国平均水平,且近年耐多药率和RFP、EMB的耐药率呈上升趋势,复治、有服药史以及人均年可支配收入低于平均水平可能是结核病病例发生多耐药的相关因素。

关键词: 耐药; 结核病; 相关因素
中图法分类号: R181.35;R521;R969 **文献标识码:** A

Drug resistance of tuberculosis from 2003 to 2006 in Chongqing

LIN Hui[1], LIU Jie[2], CHEN Lin[2], WANG Zhi-bin[1], JIN Kuan-he[2], SHEN Jing[2], ZHAN Jian[2], XIONG Hong-yan[1], CAO Jia[3] ([1]Department of Epidemiology, [3]Department of Military Toxicology, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, [2]Institute of Tuberculosis Prevention and Treatment of Chongqing, Chongqing 400050, China)

Abstract: Objective To explore the prevalence of drug-resistant tuberculosis in the past 3 years in Chongqing. and found basis for prevention, control and treatment drug-resistant tuberculosis. Methods Cases diagnosed as pulmonary tuberculosis were collected from Chongqing Chest Hospital and Institute of Tuberculosis Prevention and Treatment of Chongqing from June 2003 to June 2006. Proportion method was used to test the drug susceptibility of isoniazide (INH), rifampicin (RFP), streptomycin (SM) and ethambutol (EMB). Results All 1 089 cases with positive sputum culture were subjected. The total frequency of drug resistance and multi-drug resistance were respectively 27.7% and 7.3%. The drug-resistance rate of SM, INH, RFP and EMB were respectively 16.3%, 14.0%, 10.7% and 4.8%. The drug resistance and multi-drug resistance to RFP and EMB were increased gradually. The factors including retreatment, drug history, and lower annual disposable income per capita may promote the occurrence of multi-drug resistant tuberculosis. Conclusion The frequency of drug resistance to tuberculosis in Chongqing is close to the average of whole nation, and, multi-drug resistant rate and the RFP and EMB resistance rates are increasing in recent years. We need to establish and strengthen the continal monitoring on drug resistant tuberculosis in order to prevent and control it.

Key words: drug resistance; tuberculosis; relate factors

基金项目: 国家自然科学基金(30700685)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30700685)
作者简介: 林 辉,男,四川省射洪县人,博士研究生,讲师,主要从事分子流行病学方面的研究,发表论文14篇。电话:(023)68752286;E-mail:linhpf1@163.com
通信作者: 曹 佳,电话:(023)68752270
收稿日期: 2008-01-28;**修回日期:** 2008-02-22

耐药结核病,尤其是耐多药结核病的发生和流行是自20世纪80年代以来结核病疫情迅猛回升的主要原因之一,已成为当前控制结核病疫情的重要障碍[1,2]。调研结核病耐药疫情基线数据和流行病学特征对于耐药结核病控制有重要意义。目前重庆地区尚无大样本量的耐(多)药结核病相关研究的报道,本研究对2003年6月至2006年6月在重庆市结核病防治所及重庆市胸科医院收集的1 089例结核患者的耐药特征进行研究,以期提供该市耐药(耐多药)结核病的相关基线资料,为耐药结核病的预防、控制提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 样本收集

2003年6月至2006年6月于重庆市结核病防治所及重庆市胸科医院就诊并确诊为临床肺结核病患者纳入分析,进行病例信息填写并留痰,共收集痰培养阳性病例1 089例。

1.2 检测方法和标准

痰培养、耐药性测定方法和耐药标准均按照《全国结核病诊断细菌学检验规程》[3]规定,100个视野≥5个抗酸杆菌作为痰涂阳性;采用对硝基苯甲酸(PNB)和噻吩-2-羧酸肼(TCH)培养基作为菌种鉴定培养基;采用比例法对链霉素(Streptomycin,SM)、异烟肼(Isoniazide,INH)、利福平(Rifampicin,RFP)和乙胺丁醇(Ethambutol,EMB)进行耐药测定,培养基含药物浓度分别为0.2、40.0、0.4 μg/ml和2.0 μg/ml,含药培养基与对照培养基表面菌落之比≥1%时为耐药。将既往未用过抗结核药物或用药不超过1个月者列为初治病例,抗结核药物应用治疗时间大于1个月者列为复治病例;耐多药是指同时耐异烟肼(INH)和利福平(RFP)两种抗结核药物,无论其是否耐其他药物[4]。

1.3 质控方式

每次药敏试验均用结核分枝杆菌HRV37标准株作对照,进行质量控制。

1.4 统计学分析

采用EPI info2006和SPSS 13.0软件进行数据管理和χ^2检验。

2 结果

2.1 一般情况

2003年6月至2004年6月、2004年7月至2005年6月、2005年7月至2006年6月分别收集痰培养阳性肺结核病例308、394和387例,共1 089例,病例年龄最小16岁,最大85岁,平均39.8岁,男女性别比为2.01∶1(728/361),符合结核病患病特征。

2.2 耐药基本情况

1 089例中,以任何形式耐药的共302例,肺结核病总耐药率为27.7%(302/1 089),平均耐多药(耐INH+RFP)率为7.3%,平均耐药率顺位由高到低是SM(16.3%)、INH(14.0%)、RFP(10.7%)、EMB(4.8%)。经χ^2检验,近3年INH、SM的耐药率无明显变化,但RFP、EMB和耐多药率各年度间在统计学上存在显著性差异($P<0.05$,表1)。2005年7月至2006年6月的耐药病例中同时耐3种药物的比例显著高于2003年6月至2004年6月($P<0.05$,表2)。

从1 089例结核病主要流行病学特征看(表3),复治病例中耐(多)药率显著高于初治病例($P<0.05$),≤20岁组的耐多药率显著高于其他年龄组($P<0.05$)。

表1 重庆地区2003-2006年结核分枝杆菌耐药分布特征

年份	例数	药敏株(%)	耐药病例数和耐药率(%)				
			INH	RFP	SM	EMB	耐多药
2003-06-2004-06	308	236(76.6)	41(13.3)	22(7.1)	49(15.9)	7(2.3)	14(4.5)
2004-07-2005-06	394	281(71.3)	53(13.5)	46(11.7)	63(16.0)	19(4.8)	28(7.1)
2005-07-2006-06	387	270(69.8)	59(15.2)	49(12.7)[a]	65(16.8)	26(6.7)[a]	37(9.6)[a]
合计	1 089	787(72.3)	153(14.0)	117(10.7)	177(16.3)	52(4.8)	79(7.3)

a:$P<0.05$,与2003-06-2004-06比较

表2 耐药结核病病例中耐药组合的年度分布情况

年份	例数	耐药病例数和耐药率(%)			
		耐1药	耐2药	耐3药	耐4药
2003-06-2004-06	308	57(18.5)	17(5.5)	5(1.6)	4(1.3)
2004-07-2005-06	394	67(17.0)	24(6.1)	12(3.0)	7(1.8)
2005-07-2006-06	387	59(15.2)	22(5.7)	17(4.4)[a]	11(2.8)
合计	1 089	183(16.8)	63(5.8)	34(3.1)	22(2.0)

a:$P<0.05$,与2003-06-2004-06比较

表3 1 089例结核病病例的药敏实验结果及主要流行病学特征

项目	例数	耐药种类及耐药率					
		耐INH(%)	耐RFP(%)	耐SM(%)	耐EMB(%)	耐多药(%)	敏感(%)
年龄(岁)							
≤20	106	14(13.2)	15(14.2)	20(18.9)	5(4.7)	11(10.4)	77(72.6)
21~40	468	78(16.7)	60(12.8)	80(17.1)	25(5.3)	42(9.0)	326(69.7)
41~60	321	44(13.7)	28(8.7)	46(14.3)	15(4.7)	19(5.9)[a]	239(74.5)
≥61	194	17(8.8)	14(7.2)	31(16.0)	7(3.6)	7(3.6)[a]	145(74.7)
患者分类							
初治	929	92(9.9)	67(7.2)	119(12.8)	25(2.7)	36(3.8)	716(77.1)
复治	160	61(38.1)[b]	50(31.3)[b]	58(36.3)[b]	27(16.9)[b]	43(26.9)[b]	71(44.4)[b]
性别							
男	728	102(14.0)	79(10.9)	122(16.8)	35(4.8)	49(6.7)	519(71.3)
女	361	51(14.1)	38(10.5)	55(15.2)	17(4.7)	30(8.3)	268(74.2)
居住地							
城镇	610	83(13.6)	63(10.3)	109(17.9)	28(4.6)	40(6.6)	428(70.2)
乡村	479	70(14.6)	54(11.3)	68(14.2)	24(5.0)	39(8.1)	359(74.9)
合计	1 089	153(14.0)	117(10.7)	177(16.3)	52(4.8)	79(7.3)	787(72.3)

a:$P<0.05$,与≤20岁组比较;b:$P<0.01$,与初治组比较

2.3 多耐药相关因素分析

将1 089例结核病患者中的耐2药以上的病例与其中的药物敏感者比较分析多耐药相关因素,其中比值比(odds ratio,*OR*)大于2,且*OR* 95%可信限不包含1的因素有复治病例、有服药史以及人均年可支配收入低于平均水平3个因素,提示它们可能与多耐药结核病的发生有关(表4)。

表 4　耐药相关因素分析

项目	例数	药敏数(%)	耐 2 药及以上(%)	*OR*(95% *CI*)	χ^2值	*P* 值
患者分类					148.20	0.00
初治	929	716(77.1)	58(6.2)	1.00		
复治	160	71(44.4)	61(38.1)	10.6(6.9 ~ 16.4)		
年龄(岁)					5.91	0.12
≤20	106	82(77.4)	8(7.5)	1.00		
21 ~ 40	468	328(70.0)	62(13.2)	1.94(0.89 ~ 4.21)		
41 ~ 60	321	232(72.2)	34(10.6)	1.50(0.67 ~ 3.38)		
≥61	194	145(74.7)	15(7.7)	1.05(0.43 ~ 2.59)		
居住地					0.96	0.33
城	610	428(70.2)	59(9.7)	1.00		
乡	479	359(74.9)	60(12.5)	1.21(0.82 ~ 1.78)		
性别					0.01	0.93
男	728	519(71.3)	78(10.7)	1.00		
女	361	268(74.2)	41(11.4)	1.02(0.68 ~ 1.53)		
服药史					207.10	0.00
无	900	706(78.4)	43(4.8)	1.00		
有	189	81(42.9)	76(40.2)	15.41(9.93 ~ 23.90)		
人均年可支配收入 *					6.29	0.01
≥6 200 元	662	504(76.1)	62(9.4)	1.00		
<6 200 元	427	283(66.3)	57(13.3)	1.63(1.11 ~ 2.41)		

*：据重庆市统计局(2006 年)公布的 2005 年重庆人均年可支配收入 6 172.95 元划分

3　讨论

本研究的病例来源于重庆市法定专业结核病防治机构(结核病防治所和胸科医院),样本量为 1 089 例,具有一定代表性;研究对象相关特征符合结核病的患病特征,且相关实验均参照《全国结核病诊断细菌学检验规程》进行,能较真实反映重庆市肺结核病病例中耐药现状。

本研究显示 2003 – 2006 年肺结核病总耐药率和总耐多药率分别为 27.7% 和 7.3%,接近 2000 年全国结核病流行病学抽样调查结果(分别为 27.8% 和 10.7%)。与国内其他地区耐药监测报告(采用 WHO 推荐监测方案)相比,低于河南省 2001 年[5]监测结果(35.3%、12.9%),但高于湖北省 1999 年、浙江省 1999 年和广东省 1998 年监测结果(分别是 23.3%、6.4%;21.5%、9.0%;19.6%、6.4%),提示在国内,重庆市的总体耐药水平较高。耐多药率(7.3%)高于全球平均水平(4.3%)[6],尽管低于俄罗斯、巴西等地区报道[6,7],但耐多药率近年呈上升趋势(表 1),提示重庆市应加强耐多药结核病的预防和控制。

本研究提示重庆市近 3 年平均耐药率顺位由高到低是 SM(16.3%)、INH(14.0%)、RFP(10.7%)、EMB(4.8%),与文献[5]报道结果相似,可能与国内 20 世纪 80 年代以前,化疗方案以 SM、INH 的组合为主,同时治疗不规范等有关。近 3 年重庆市 INH、SM 的耐药率无明显变化,但耐 RFP、EMB 和耐多药率以及同时耐 3 种及 3 种以上药物的病例比例呈逐年上升趋势(表 1、2),INH、SM、RFP、EMB 是目前 WHO 推荐使用的一线抗结核组合药物,这将明显影响该组合药物治疗效果。耐(多)药结核病和广泛性抗药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)[8,9]的发生和流行将成为结核病控制的重要障碍。

探讨耐(多)药结核病发生的相关因素,对于耐(多)药结核病的控制有重要意义。本研究表明,复治病例中耐药率显著高于对应组,≤20 岁病例中的耐多药率较高(表 3);耐 2 种及以上药物的结核病在复治、有服药史以及人均年可支配收入低于平均水平的病例中分布具有统计学显著性差异(表 4),提示这些因素可能与多耐药结核病的发生相关。因此应加强相关病例的耐药监测和检测,同时根据药敏实验结果选择敏感药物组合治疗,以控制和减少耐药结核病的传染源。但本研究收集研究对象相关因素暴露情况不充分,难以多耐药结核病相关因素进行全面分析,有待更科学的设计并进一步调查研究。

梅建等[10]通过分子流行病学研究发现原发性耐药是耐药结核病产生的重要原因之一。本次调查中也发现部分耐药(耐多药)病例并无服药史,提示这部分耐药(耐多药)病例可能是由感染耐药结核分枝杆菌引起的,但未发现这部分耐药病例发生的时间和地点聚集现象,提示本地区可能存在耐药结核分枝杆菌的散在传播,因此应加强耐药监测尤其分子水平的监测,以利于早期发现耐药结核分枝杆菌大规模的扩散,对于控制耐(多)药结核病疫情有重要意义。

参考文献:

[1] Cardoso E M. Multiple drug resistance: a threat for tuberculosis control [J]. Rev Panam Salud Publica, 2004, 16(1): 68 – 73.

[2] Lawn S D, Wilkinson R. Extensively drug resistant tuberculosis[J]. BMJ, 2006, 333(7568): 559 – 560.

[3] 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(2): 80 – 85.

[4] World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis[R]. 2nd ed. Geneva: WHO, 2003.

[5] 杜长梅, 王国斌, 徐吉英, 等. 河南省第二轮结核病耐药监测及耐药趋势研究[J]. 中国防痨杂志, 2006, 28(2): 95 – 100.

[6] Zignol M, Hosseini M S, Wright A, *et al*. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2006, 194(4): 479 – 485.

[7] Matos E D, Lemos A C, Bittencourt C, *et al*. Anti-tuberculosis drug resistance in strains of Mycobacterium tuberculosis isolated from patients in a tertiary hospital in Bahia[J]. Braz J Infect Dis, 2007, 11(3): 331 – 338.

[8] Zager E M, McNerney R. Multidrug-resistant tuberculosis [J]. BMC Infect Dis, 2008, 8: 10.

[9] Fattorini L, Migliori G B, Cassone A. Extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: an old and new threat[J]. Ann Ist Super Sanita, 2007, 43(4): 317 – 319.

[10] 梅　建, 薛　桢, 沈　鑫, 等. 原发性耐药是耐药结核病产生的重要原因[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(2): 75 – 78.

(编辑　吴培红)