

# 浙江省初始耐药结核病流行趋势

缪梓萍, 何海波, 柳正卫, 杨石波, 郑锦雷, 刘北斗

**摘要:** **目的** 了解浙江省初始耐药结核病疫情现状和变化趋势, 评价现行结核病控制策略的效果。**方法** 按世界卫生组织《结核病耐药监测指南》(WHO/IUATLD) 的要求对新登记初治涂阳肺结核病例进行耐药结核病监测, 并与浙江省 1998/1999 年第 1 次耐药监测结果进行比较。**结果** 30 个监测点共入选结核病病例 936 例, 对 834 株结核分枝杆菌进行 4 种抗结核药物[链霉素(S)、异烟肼(H)、利福平(R)和乙胺丁醇(E)]的耐药性测定, 初始耐药率为 26.6%, 初始耐多药率为 3.7%。初治耐药病例中, 65.8% 仅对 1 种药物耐药, 4 种药物的耐药率顺位由高到低依次为: S(19.2%)、H(12.4%)、R(5.0%)、E(4.0%), 对 1 种和 2 种及以上药物的初始耐药率分别为 17.5% 和 9.0%。与 1998/1999 年相比, 全省初始耐药率上升显著( $\chi^2 = 34.606, P = 0.000$ ), 耐多药率水平则呈现下降趋势, 结核分枝杆菌耐药性发生更趋向于耐单一药。**结论** 浙江省初始耐多药结核病情况虽有所改善, 但初始耐药结核病疫情依然严峻, 进一步提高结核病控制质量是当务之急。

**关键词:** 肺结核; 药物耐受性; 监测

中图分类号: R521

文献标识码: A

文章编号: 1003-9961(2009)03-0187-03

**Epidemic trend of initial drug-resistant tuberculosis in Zhejiang province** MIAO Zi-ping, HE Hai-bo, LIU Zheng-wei, YANG Shi-bo, ZHENG Jin-lei, LIU Bei-dou. Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

**Corresponding author:** MIAO Zi-ping, Email: zpmiao@cdc.zj.cn

**Abstract:** **Objective** To investigate the current status and trend of initial drug-resistant tuberculosis epidemic in Zhejiang province, and evaluate the effect of current TB control strategies. **Methods** The drug-resistant tuberculosis surveillance was performed for newly registered smear-positive tuberculosis cases in Zhejiang province according to the Guidelines for Surveillance of Drug-resistance in Tuberculosis by World Health Organization (WHO/IUATLD), and the results were compared with the first resistance surveillance in 1998/1999. **Results** A total of 936 TB cases were recruited from 30 surveillance spots. The resistance of 834 strains of Mycobacterium tuberculosis to four anti-TB drugs, streptomycin (S), isoniazid (H), rifampicin (R) and ethambutol (E) was tested. The initial drug resistance rate was 26.6%, and the initial multi-drug resistance rate was 3.7%. In initial drug-resistant cases, 65.8% were resistance to only one drug. The resistance rates to 4 anti-TB drugs ranked as follows: 19.2% for S, 12.4% for H, 5.0% for R and 4.0% for E. The initial resistance rates to 1 drug and to  $\geq 2$  drugs were 17.5% and 9.0%, respectively. Compared with the records in 1998/1999, the initial drug resistance rates increased significantly in the province ( $\chi^2 = 34.606, P = 0.000$ ), while multidrug resistance rate showed a decreasing trend. Mycobacterium tuberculosis tended to show single drug resistance. **Conclusion** Despite some alleviation, initial drug-resistant tuberculosis epidemic was still serious in Zhejiang, so it is necessary to improve the quality of DOTS.

**Key words:** tuberculosis; drug resistance; surveillance

肺结核病初始耐药性(initial drug resistance, IDR)监测是结核病流行病学和控制工作的一项重要内容,也是制定抗结核化学治疗方案的重要依据<sup>[1]</sup>。为了解浙江省初始耐药结核病特别是耐多药结核病(MDR-TB)疫情现状和变化趋势,评价现代结核病控制策略(DOTS策略)执行的效果,现将

浙江省 1998/1999 年与 2004/2005 年两次结核耐药监测的初始耐药性结果报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 资料来源 浙江省 30 个耐药监测点 1998 年 10 月至 1999 年 5 月与 2004 年 5-12 月耐药监测选例期间所有新登记初治涂阳肺结核患者耐药监测数据。

1.2 方法 采用 WHO 推荐的整群随机抽样方法,在全省随机抽取 30 个县(市、区)为监测点,对监测点选例期间的所有肺结核病例初诊痰标本做

作者单位:浙江省疾病预防控制中心传染病防制所,浙江 杭州 310051  
作者简介:缪梓萍,女,安徽省巢湖人,主要从事传染病预防控制工作  
通信作者:缪梓萍, Tel:0571-87115138, Email: zpmiao@cdc.zj.cn  
收稿日期:2008-10-23

痰涂片检查,凡 $\geq 1$ 次痰涂片结果为阳性(300个视野中1至 $\geq 2$ 个菌)的初治病例,即为入选病例,每个点按顺序依次选满30例初治涂阳病例。采用问卷调查的方式,详细询问病例用药史、从就诊到治疗管理整个过程中相关的因素;并对其初诊痰标本进行培养,按世界卫生组织《结核病耐药监测指南》(WHO/IUATLD)的要求,进行菌株鉴定,采用“比例法”对每株结核菌进行异烟肼(H)、利福平(R)、链霉素(S)、乙胺丁醇(E)4种药物的耐药性测试。

1.3 质量控制 调查开始前,对相关专业人员集中培训,统一标准、调查方法和技巧,培养基由省参比室统一提供,凡培养阳性菌株及时送省参比室做药敏试验。

1.4 统计学分析 建立数据库,采用SPSS 13.0软件对两次耐药监测数据进行处理分析。

## 2 结果

2.1 选例概况 全省30个耐药监测点共入选初治涂阳病例936例,上送的936例抗酸杆菌分离株中,81株因生长不良、污染等原因未获得药敏结果,培养阳性855株,培养阳性率为91.3%;污染18株,污染率为1.9%。有药敏试验报告结果的855例病例中,834例(97.5%)为结核分枝杆菌复合群感染,21例(2.5%)为非结核分枝杆菌复合群感染。

2.2 流行特征 834株结核分枝杆菌中,612株对H、R、S、E共4种药物全部敏感,对 $\geq 1$ 种药物耐药222株,初始耐药率为26.6%;对1~4种药物的初始耐药率分别为17.5%、5.6%、2.0%、1.4%,同时对H、R耐药的31株,初始MDR为3.7%。4种抗结核药物的初始耐药率顺位由高到低依次为:S(19.2%)、H(12.4%)、R(5.0%)、E(4.0%)。

2.3 耐药菌株的构成 222例初始耐药菌株中,对1种、2种、3种和4种药物耐药的分别占65.8%、21.2%、7.7%、5.4%。

2.4 不同性别和年龄组患者的初始耐药分布情况 834例结核分枝杆菌复合群感染者中,男性591例,女性243例,男性初始耐药率和MDR分别为26.7%(158/591)和4.1%(24/591)高于女性的26.3%(64/243)( $\chi^2 = 0.014, P = 0.906$ )和2.9%(7/243)( $\chi^2 = 0.670, P = 0.413$ ),差异均无统计学意义;不同年龄组的耐药率以70~岁组最低,见表1。

表1 不同性别、年龄组初始耐药率

性别 例数	初始耐药率(%)								合计	
	0~10	10~20	20~30	30~40	40~50	50~60	60~70	70~岁		
男性 591	0	20.0	33.0	26.9	26.8	26.8	27.8	17.8	26.3	26.7
女性 243	-	30.0	27.0	25.5	35.7	12.5	27.8	23.5	26.9	26.3
合计 834	0	25.0	30.9	26.5	29.1	23.6	27.8	18.9	26.6	26.6

2.5 流行趋势 本次结果与1998/1999年第一次监测相比,初始耐药率呈上升趋势,差异有统计学意义( $\chi^2 = 34.606, P = 0.000$ );初始MDR率虽呈下降趋势,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.564, P = 0.453$ );4种基本抗结核药物中,S、H和E的耐药率呈现上升趋势,与1998/1999年相比差异有统计学意义( $\chi^2_S = 34.839, P_S = 0.000; \chi^2_H = 5.134, P_H = 0.023; \chi^2_E = 8.333, P_E = 0.004$ ),其耐药顺位由1998/1999年第3、1、4位至本次第1、2、4位,而R的耐药率则呈现下降趋势,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.273, P = 0.070$ ),其耐药顺位由1998-1999年的第2位下降至第3位,见表2。

表2 初治病例对常用抗结核药物耐药情况

药敏试验结果	1998/1999年(n=809)		2004/2005年(n=834)	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
全部敏感	689	85.2	612	73.4
耐 $\geq 1$ 种药 <sup>(1)</sup>	120	14.8	222	26.6
任何耐H	72	8.9	103	12.4
任何耐R	52	6.4	42	5.0
任何耐E	13	1.6	33	4.0
任何耐S	73	9.0	160	19.2
耐1种药	67	8.3	146	17.5
H	22	2.7	33	4.0
R	13	1.6	7	0.8
E	2	0.2	8	1.0
S	30	3.7	98	11.8
耐2种药	25	3.1	47	5.6
HR	10	1.2	8	1.0
HE	0	0.0	2	0.2
HS	12	1.5	32	3.8
RE	0	0.0	0	0.0
RS	3	0.4	3	0.4
ES	0	0.0	2	0.2
耐3种药	19	2.3	17	2.0
HRE	0	0.0	3	0.4
HRS	17	2.1	8	1.0
HES	2	0.2	5	0.6
RES	0	0.0	1	0.1
耐4种药	9	1.1	12	1.4
MDR	36	4.4	31	3.7

注:(1)4种抗结核药物中耐其中任何1种药物,其他3种药物是否耐药不作考虑

2004/2005 年 65.8% 的病例仅对 1 种一线抗结核药物耐药, 14.0% 的病例耐多药, 较 1998/1999 年的 55.8% 的病例仅对 1 种一线抗结核药物耐药, 30% 的病例耐多药, 耐单一药的构成比上升了 17.9%, 耐多药的构成比下降了 53.3%。

### 3 讨论

浙江省 2 次耐药监测皆采用 WHO/IUATLD 中确定的统一抽样、选例、药敏试验方法和质量保证措施, 选例、培养阳性率、污染率等指标达到了 WHO 耐药监测指南的要求, 因此两次耐药监测数据与国内以省为单位参与 WHO 结核病耐药监测项目的省及国际监测结果是可比的<sup>[2]</sup>。本次监测调查结果表明, 2004/2005 年的初始耐药率明显高于 1996 - 1999 年国际平均水平的 10.7%<sup>[3]</sup>; 低于同处于全球前 1/3 高耐药行列的河南省 2001/2002 年第二次耐药监测结果 (27.8%), 但全省的初始耐药率呈上升趋势, 提示人群中发生了耐药分枝杆菌的传播, 但要分析其传播的原因和结核病防治规划执行中存在的问题, 不能只看总的初始耐药率, 更要分析耐药菌株的构成和对不同药物的耐药。浙江省单一药物的耐药构成比有上升的趋势, 但初始 MDR 率, 较 DOTS 策略实施前 1998/1999 年呈良好的潜在下降态势, 耐药的发生更趋向于耐单一药, 说明 MDR-TB 的发展势头得到了遏制, WHO 目前推行 5 个基本药物的联合标准化疗方案在今后相当长时间内对该地区初治患者仍是有效可行的。提示浙江省 2001 年开始全面推行的 DOTS 策略已初见成效, 继续执行并扩展 DOTS 策略, MDR-TB 将得到逐步控制。本次监测资料同时显示, 非结核分枝杆菌所占比例较 1998/1999 年明显增加, 若仅依据痰涂片来确诊肺结核, 约有 2.5% 的非结核分枝杆菌病被误诊, 因此对临床难治病例应行菌种鉴定和药敏试验, 为临床用药提供参考。

4 种基本抗结核药物中, S 和 H 始终居于初始耐药顺位的前 2 位, 这与其他地区相同<sup>[4]</sup>。S、H 和 E 的初始耐药率较本省第一次监测结果上升显著, 而 R 的初始耐药率较第一次监测结果呈下降趋势, 其耐药顺位亦由第 2 位退居第 3 位。这种结果与初始耐药尤其是耐单一药水平异常增高出现的原因可

能是: (1) 只用单一药物或进行试验性治疗。(2) 患者因其他疾病曾单一或不规则使用抗结核药, 尤其是 S 作为普通抗生素被滥用于上呼吸道感染及下呼吸道、消化道、胸腔等各种感染。(3) 浙江省是经济大省, 流动人口多, 个体医较为发达, 由于经济利益的驱动, 一些非定点诊治单位截留患者并单一或不规则使用抗结核药依然存在, 结核病归口管理工作尚存在薄弱环节。(4) 因药物不良反应, 各种原因的单一用药或不规则使用抗结核药更倾向于 S、H 和 E。以上结果表明随着浙江省结核病防治规划措施的逐步落实, 结核病的耐多药情况虽然有所改善, 但耐药结核病疫情形势依然十分严峻, 因此要重视耐药与耐多药结核病监测和预防工作, 针对耐药结核病产生的原因采取相应措施, 加强医疗机构结核病诊治规范化管理, 建立国家—省—地市的三级耐药结核病登记报告系统, 进一步改进抗结核药品的供应与管理系统, 制定切实可行的病例督导治疗管理办法和各项 DOTS 质量控制指标, 切实提高 DOTS 质量, 预防耐药与耐多药结核病发生。

### 参考文献

- [1] Shi HS, Wang SM, Liu YH. The overview on drug resistant tuberculosis[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2000, 23(7): 391 - 392. (in Chinese)  
施鸿生, 王苏民, 刘宇红. 结核病耐药监测述略[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(7): 391 - 392.
- [2] Li Q, Wang XM, He HB, et al. WHO sample survey on drug resistant tuberculosis in Zhejiang [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2000, 23(12): 718 - 721. (in Chinese)  
李群, 王晓萌, 何海波, 等. WHO 浙江省结核病耐药监测研究报告[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(12): 718 - 721.
- [3] Wang GB. Analysis on tuberculosis drug resistance surveillance in Henan[J]. *The Journal of Clinical Lung*, 2003, 8(4): 350 - 352. (in Chinese)  
王国斌. 河南省结核病耐药情况调查及分析[J]. *临床肺科杂志*, 2003, 8(4): 350 - 352.
- [4] Zhang SH, Liu YL. Epidemiological survey on the trend of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis complex in Macao during 2001 to 2005[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2007, 30(6): 411 - 414. (in Chinese)  
张淑华, 刘宇利. 2001 至 2005 年澳门地区耐药结核病的流行趋势分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(6): 411 - 414.