

84 例痰涂片阳性肺结核患者耐药分析

张玉斌, 李 琴

(武汉市武昌区疾病预防控制中心, 430061)

[摘要] 目的 了解武汉市武昌区肺结核耐药状况, 评价涂阳肺结核患者治疗管理效果。方法 收集 2008 年 3 月 1 日~8 月 31 日肺结核痰涂片阳性病例。初治肺结核患者治疗方案: 2HRZE/4HR 或 2H3R3Z3E3/2H3R3; 复治方案: 2SHRZE/1HRZE/5HRE 或 2S3H3R3Z3E3/1H3K3Z3E3/5H3R3。实行强化期医务人员为主, 家庭督导为辅的全程督导(DOTS), 继续期家庭督导为主, 医务人员管理为辅的患者管理模式。治疗 5 个月末送痰标本结核菌培养。按《全国结核病防治规划指南》进行疗效评价。**结果** 可供检测患者 84 例, 其中初治肺结核 64 例, 复治肺结核 20 例。一线结核药物总耐药率 33.3% (28/84); 耐多药率 9.5% (8/84), 广泛耐药率 2.4% (2/84), 氧氟沙星耐药率 9.5% (8/84)。初治肺结核总耐药率 21.9% (14/64); 耐多药率 4.7%, 氧氟沙星耐药率 1.6% (1/64), 广泛耐药复治肺结核总耐药率 50.0% (10/20); 氧氟沙星耐药率 35.0% (7/20)。复治肺结核来源: 综合医院 20.0% (4/20); 结核病专科医院 15.0% (3/20); 防治机构 70.0% (14/20) **结论** 武昌区结核病耐药率和耐多药率高, 复治患者中氧氟沙星耐药率高; 复治肺结核产生的主要来源为结核病防治机构, 还需进一步加强 DOTS 策略的执行。耐药结核病是治疗失败的重要原因。

[关键词] 抗结核药; 耐药; 肺结核

[中图分类号] R978.3; R521

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)09-1218-02

耐药结核病特别是耐多药结核病是结核病控制的一大挑战。据 2000 年第 4 次全国结核病流行病学调查^[1], 及 WHO 对我国耐药的估计, 我国是结核病高负担国家, 也是耐药率和耐多药率高负担国家。为了解武汉市武昌区结核病耐药状况及结核病全程督导(DOTS)策略执行情况, 笔者对该区结核病门诊涂阳肺结核患者进行了痰结核菌培养, 分离出 84 株结核杆菌, 进行了耐药检测, 同时通过既往史调查, 记录治疗转归, 了解结核病耐药状况及肺结核病治疗管理情况, 为结核病的控制提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2008 年 3 月 1 日~8 月 31 日在武汉市武昌区结核病防治所门诊登记的肺结核患者进行涂片检查, 涂片阳性肺结核(排除已服用抗结核药物者)患者 102 例, 选两份质量好的痰标本送武汉市结核病防治所进行 L-J 氏分离培养, 共培养阳性标本 85 份, 送湖北省结核参比实验室进行药敏检测和菌型鉴定。对患者进行结核病既往史调查, 填写耐药调查表并记录治疗结果。纳入病例 102 例, 培养(+)85 株, 非结核分枝杆菌 1 株, 可供分析病例 84 例, 年龄 18~83 岁, 平均年龄(46.8±18.3)岁, 男 64 例, 女 20 例, 男女比例为 3.2:1。

1.2 治疗方法 对纳入涂阳肺结核患者给予《全国结核病防治规划指南》的标准方案进行化疗。初治患者方案: 2HRZE/4H3R3 或 2H3R3Z3E3/4H3R3; 复治患者方案: 2SHRZE/1HRZE/5HRE 或 2S3H3K3Z3E3/1H3R3Z3E3/5H3K3E3, 有胃肠道反应换利福喷丁, 不能坚持标准方案化疗者, 疗效分析时除外。

1.3 患者管理 实行强化期医务人员为主, 家庭督导为辅的全程督导(即医务人员面视下服药, DOTS); 继续期家庭督导为主, 医务人员管理为辅的患者管理模式, 即每周去社区卫生服务中心取药 1 次, 社区医生访视每个月 2 次, 家庭督导患者服药。

[收稿日期] 2009-06-15 **[修回日期]** 2009-07-01

[作者简介] 张玉斌(1962-), 男, 湖北武汉人, 主管医师, 主要从事疾病预防控制工作。电话: 027-88847610, E-mail: wejkyzb@163.com。

1.4 疗效判定标准 按《全国结核病控制规划实施指南》进行痰菌检查和复查, 并进行疗效评定。治愈标准: 初治患者完成 6 个月治疗, 治疗 5 个月末、6 个月末痰涂片结核杆菌阴性; 复治患者完成 8 个月治疗, 治疗 5 个月末和 8 个月末痰涂片阴性; 完成疗程: 完成治疗没有进行痰细菌检查; 丢失: 未完成疗程与患者失去联系。治疗完成后复查胸部 X 线片与确诊胸部 X 线片进行比较, 分显著吸收(病灶吸收≥1/2)、吸收(病灶有吸收但<1/2)、不变(病灶无明显变化)、恶化(病灶扩大或播散)。所有在治患者 5 个月末再送痰标本到武汉市结核病防治所进行痰结核分枝杆菌培养。

1.5 质量控制 调查表由门诊医生负责问卷, 由主管医师进行复核。痰涂片质量和培养质量按国家规定进行质量控制。药敏检测采用罗氏培养基比例法, 检测药物由国家结核病控制中心结核病实验室提供并负责质量控制。痰分离培养由武汉市结核病防治所进行; 药敏检测和菌型鉴定由湖北省结核参比实验室进行。检测 4 种一线抗结核药: 链霉素(SM), 浓度 4 μg·mL⁻¹, 异烟肼(INH)0.2 μg·mL⁻¹, 利福平(RFP)40 μg·mL⁻¹, 乙胺丁醇(EMB)2 μg·mL⁻¹; 抗结核二线药物: 卡那霉素(KM)30 μg·mL⁻¹, 氧氟沙星 3 μg·mL⁻¹。检测结果主治医师和患者不知。所有检查和问卷调查均告知患者并签知情同意书。

1.6 统计学方法 用 EpiData 软件进行数据录入和 SPSS13.0 进行数据分析。

2 结果

2.1 痰涂片结果 涂阳肺结核 85 例, 分离出结核分枝杆菌 84 例, 其中人型 82 例, 牛型结核分枝杆菌 2 例; 非结核分枝杆菌 1 例。

2.2 耐药性 总耐药率(耐 4 种一线抗结核药任意一种)33.3% (28/84), 耐多药率(同时耐 INH、RFP)9.5% (8/84), 广泛耐药率 2.4% (2/84), 氧氟沙星耐药率 9.5% (8/84)。

2.3 初/复治耐药情况比较 见表 1。

2.4 治疗转归 初治: 治愈 60 例, 完成疗程 1 例, 失败 3 例, 治

愈率 93.8%。复治:治愈 15 例,失败 5 例,治愈率 75.0%。无丢失病例(表 2)。

表 1 84 例初/复治涂阳肺结核耐药情况

类型	例数	总耐药		耐多药		广泛耐药		耐氧氟沙星	
		例	%	例	%	例	%	例	%
初治	64	14	21.9	3	4.7	0	0.0	1	1.6
复治	20	14	70.0 ^{*1}	5	25.0 ^{*1}	1	5.0 ^{*1}	7	35.0 ^{*1}

与初治患者比较, *¹P < 0.01

表 2 84 例肺结核患者治疗转归

类型	例数	治愈		完成疗程		失败		丢失	
		例	%	例	%	例	%	例	%
初治	64	60	93.8	1	1.6	3	4.7	0	0.0
复治	20	15	75.0	0	0.0	5	25.0	0	0.0

初治失败 5 例含耐多药 2 例。复治病例失败为广泛耐药 1 例, HREO1 例, 而 HR 2 例, SHE 1 例。84 例患者治疗末胸部 X 线片除 2 例初诊患者病灶有显著吸收外, 其余均有不同程度吸收。

2.5 5 个月末痰培养结果 5 个月末时, 共有 74 例患者进行了痰培养, 见表 3。

表 3 5 个月末痰培养结果

菌株	株数	株	
		阳性	阴性
耐药	12	6	6
敏感	62	1	61

2.6 复治结核患者来源 复治结核患者来自结核病防治机构 70.0% (14/20), 结核病专科医院 15.0% (3/20), 综合医院 20.0% (4/20)。

3 讨论

耐多药结核病的不断扩散使结核病控制规划的效率受到严重威胁。流行病学调查显示耐多药率 10%; 2007 ~ 2008 年在全国开展的结核病基线耐多药率 8.30%, 广泛耐多药率 0.68%^[2], 本检测分别为 9.5% 和 2.4%。复治肺结核的耐多药率高达 17.1%, 并出现了广泛耐药肺结核患者。更严重的是氧氟沙星的耐多药率也达到了 9.5%。初始耐多药率高于全省耐多药率 2.1%, 超过 3.0%。从全国 8 个省的监测资料来, 武昌区的耐多药率高, 特别是复治肺结核耐多药率高。DOTS 策略下的短程化疗难以治愈已经发生的耐药及耐多药结核 (MDR-TB) 病例。在化疗转归中失败的病例大部分是耐多药病例。在本耐药检测中氧氟沙星耐多药率高, 尤以复治患者严重, 达 35.0% (7/20), 并出现广泛耐药病例。初治肺结核中也出现了氧氟沙星耐药。MDR-TB 病例治疗在以前很困难, 近年来有了较高的治疗有效率, 其中很重要的药物是氟喹诺酮类药物, 疗效欠佳是不含氟喹诺酮类药物方案^[3-10]。土耳其和中国香港研究报道应用氟喹诺酮获得了很好的治疗结果, 同时失败与氟喹诺酮类药物耐药有关^[4,10]。氟喹诺酮类药物耐药将会使耐多药结核病治疗更困难。规范氟喹诺酮的使用, 减少耐药性意义重大。鉴于氟喹诺酮是非常有效的二线抗结核药, 尽管是社区获得性肺炎治疗的一线药物, 建议在怀疑肺结核的患者中尽量选择其他抗菌药而不用氟喹诺酮类药物。在肺结核患者的治疗中更应规范使用氟喹诺酮类药物。

本检测中复治肺结核耐多药率 25.0%, 氧氟沙星耐药率达

35.0%; 尽管复治肺结核治愈率达到了 75.0%。但是在治愈的患者中还有 3 例 5 个月末痰培养是阳性; 失败患者中尽管 8 个月末涂片阳性但有 3 例培养阴性。据此复治肺结核的治愈率很可能达不到国家要求 (75.0%)。近年来耐药患者逐渐增加, 特别是初治多耐药率和耐多药率增加使复治患者的治疗更复杂。根据 5 个月末痰培养的结果, 现有的结核病控制规划推荐的复治方案治疗和疗效评价是否需进一步进行现场调研和修订值得研究。

耐药率增高反映 DOTS 质量欠佳。复治肺结核患者中有 60% 来源于结核病防治机构, 要加强结核病防治机构 DOTS 策略的执行。结核病的耐药产生特别是耐多药和广泛耐药以及耐氧氟沙星的产生使结核病控制更加困难。

在控制耐药结核病的流行中, 预防耐药结核病产生是关键。有必要建立完善的结核病耐药监测网络, 加强 DOTS 策略的执行, 规范二线抗结核药物的使用; 以 WHO 提出的《耐药结核病规划管理指南》为指导, 尽快制定我国耐药结核病控制策略即 DOTS-PLUS 策略, 使 MDR-TB 病例得到彻底有效的治疗, 控制耐药结核病的流行。

(志谢: 本项工作得到武汉市结核病防治所的大力支持和符志军老师的悉心指导和帮助)

[DOI] 10.3870/yydb.2009.09.049

[参考文献]

- [1] 端木宏瑾. 4 次全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(1): 3-7.
- [2] 端木宏瑾. 耐药结核病的流行和监测[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(6): 509-511.
- [3] FARMER P. The major infectious diseases in the world to treat or not treat[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2): 208-210.
- [4] TELZAK E E, SEPKOWITZ K, ALPERT P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patient without HIV infection[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(9): 907-911.
- [5] YEW W W, CHAN C K, CHAN C H, et al. Outcomes of patient with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens[J]. *Chest*, 2002, 117(7): 744-751.
- [6] TAHAOGLU K, TORUN T, SEVIM T, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in turkey[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2): 170-174.
- [7] MITNICK C, BAYONA J, PALACIOS E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(1): 119-128.
- [8] MUKHERJEE J S, RICH M L, SOCCI A R, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Lancet*, 2004, 363(4): 474-481.
- [9] LEIMANE V, RIEKSTINA V, HOLTZ T H, et al. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2005, 365(9456): 318-326.
- [10] PARK S K, KIM C T, SONG S D. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis to isoniazid and rifampin[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998, 2(11): 877-884.