

值,而且对发展新型结核病疫苗也有较大的应用前景⁽¹⁰⁻¹¹⁾,为本实验对结核病的进一步研究提供了基础。

参考文献

- (1) World Health Organization. WHO report 2010: global tuberculosis control surveillance planning financing [R]. Geneva: WHO 2010:3.
- (2) 黄飞,么鸿雁,刘剑君. 中国 2003-2006 年新涂阳肺结核病人发现趋势 [J]. 中国公共卫生 2009 25(5): 519-520.
- (3) 姜培安,章辉,李玲,等. 重组结核杆菌分泌融合蛋白活性鉴定及应用 [J]. 中国公共卫生 2006 22(5): 578-580.
- (4) 石君帆,漏磊君,宋广忠,等. 结核分枝杆菌 H37Rv 株重组抗原 ESAT-6 的表达纯化研究 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2007 34(3): 147-149.
- (5) Ordermeier HM, Whelan A, Cockle PJ, et al. Use of synthetic peptides derived from the antigen s ESAT-6 and CFP10 for differential diagnosis of bovine tuberculosis in cattle [J]. Clin Diagn Lab Immunol 2001 8(3): 571-578.
- (6) Munk ME, Orme IM, Saxena RK. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis [J]. J Infect

Dis 2001 183(1): 175-176.

- (7) 张小钢,庄玉辉,何秀云,等. 重组结核分支杆菌 38kD 和 16kD 蛋白用于结核病血清学诊断的价值 [J]. 中国防痨杂志 2001, 23(5): 281-283.
- (8) 刘贤杰,朱中元,陈奎霖. 结核分枝杆菌 38kDa 蛋白抗原制备及其血清学诊断价值 [J]. 中国热带医学 2008 8(8): 1275-1277.
- (9) Antunes A, Nina J, David S. Serological screening for tuberculosis in the community: an evaluation of the Mycotest procedure in an African population with high HIV-2 prevalence (Republic of Guinea-Bissau) [J]. Res Microbiol 2002 153(5): 301-305.
- (10) 王晓樱,鲍朗,赵明才,等. 核分枝杆菌 CFP10-ESAT6 融合蛋白的高效表达及免疫原性研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2006, 37(3): 353-356.
- (11) Bai Y, Xue Y, Gao H, et al. Expression and purification of *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 and MPT64 fusion protein and its immunoprophylactic potential in mouse model [J]. Protein Expr Purif 2008 59(2): 189-196.

收稿日期: 2010-10-26

(孔繁学编辑 郭薇校对)

【专题报道之三】

福建省结核病耐药性监测结果分析*

梁庆福¹, 陈求扬¹, 赵永¹, 魏淑贞¹, 林建¹, 林淑芳¹, 郑金凤^{1,2}

摘要: 目的 通过开展福建省结核病耐药监测点监测,了解结核病耐药状况,为制订结核病控制对策提供依据。方法 对福建省 9 个设区市的 9 个监测点 2008 年 9 月-2009 年 8 月门诊新登记涂阳患者分离的结核分枝杆菌复合群,采用 WHO/IUATLD 推荐的比例法进行异烟肼、链霉素、利福平和乙胺丁醇耐药性检测。结果 共 1 014 例病例纳入监测分析,总体耐药率为 19.8%,耐多药率为 4.6%,其中初始耐药率为 17.9%,初始耐多药率为 3.4%,获得性耐药率为 44.0%,获得性耐多药率为 20.0%。结论 福建省结核病耐药监测点耐药率低于全国平均水平,但高于国际平均水平,今后仍要进一步加强耐药结核病的防治工作。

关键词: 结核; 耐药性; 监测; 福建省

中图分类号: R 521

文献标志码: A

文章编号: 1001-0580(2012)04-0420-03

Analysis of drug resistance surveillance of tuberculosis in Fujian province LIANG Qing-fu, CHEN Qiu-yang, ZHAO Yong, et al. Department of Tuberculosis and Leprosy, Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention (Fuzhou 350001, China)

Abstract: Objective To access the situation of drug-resistance tuberculosis in Fujian province and to provide evidence for making TB control policy. **Methods** All new registered sputum smear-positive patients in 9 surveillance sites of Fujian province were collected from September 2008 to August 2009. Identification and susceptibility tests were done for all culture positive samples. Proportion method was used to conduct drug sensitivity test of isoniazid, rifampicin, streptomycin, and ethambutol according to the guidelines for surveillance of drug resistance (DR) in tuberculosis of WHO/IUATLD. **Results** Totally 1 014 TB cases were enrolled. The total DR rate was 19.8% and total multi-drug resistance (MDR) rate was 4.6%. The initial DR rate was 17.9% and initial MDR rate was 3.4%. The acquired DR rate was 44.0% and acquired MDR rate was 20.0%. **Conclusion** The prevalence of drug-resistant tuberculosis in Fujian province was lower than that of the average national level but higher than average international level, suggesting the necessity to strengthen the DR tuberculosis control program.

Key words: tuberculosis; drug resistance; surveillance; Fujian province

近年来,随着现代结核病控制策略的广泛实施,中国结核病疫情得到了有效的遏制。然而,结核病控制的总体形势仍然严峻,其中耐药结核病尤其是耐多药结核病是有效控制结

核病的严重障碍之一。因此通过对结核病耐药程度及趋势的监测,掌握结核病特别是耐药结核病的流行情况具有重要意义。为初步了解福建省结核病耐药情况,为制订结核病的控制对策提供依据,于 2008 年 9 月-2009 年 8 月在全省的 9 个设区市各选择 1 个县(市、区)作为监测点,进行结核病耐药性监测,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例选取 (1) 病例来源: 2008 年 9 月 1 日-2009 年 8

* 基金项目: 世行贷款/英国赠款福建省结核病控制项目(卫十项目)
作者单位: 1. 福建省疾病预防控制中心结麻所,福州 350001; 2. 福建省医科大学公共卫生学院教学基地
作者简介: 梁庆福(1977-),男,福建人,主管技师,本科,研究方向: 结核病细菌学检测与研究。
通讯作者: 郑金凤, E-mail: Zhjf_8888@126.com

月 31 日 9 个设区市的 9 个监测点门诊所有连续新登涂阳患者。9 个监测点分别为福州的长乐市、厦门的同安区、宁德的福安市、莆田的仙游县、泉州的南安市、漳州的漳浦县、龙岩的上杭县、三明的尤溪县和南平的延平区。(2) 纳入标准⁽¹⁾: 初治涂阳肺结核患者: 既往未用过或试用过抗结核药物治疗; 应用抗结核药物治疗(不论什么疾病) < 1 个月的涂阳肺结核患者。复治涂阳肺结核患者: 使用抗结核药物治疗 ≥ 1 个月的患者。

1.2 实验方法 (1) 涂片、培养和菌种鉴定: 按照中国防痨协会《结核菌诊断实验室检验规程》⁽²⁾ 进行。(2) 药物敏感性检测: 采用 WHO/IUATLD《结核病耐药检测指南》⁽³⁾ 推荐的比例法对 4 种抗结核药物异烟肼(INH、H)、链霉素(SM、S)、利福平(RFP、R)、乙胺丁醇(EMB、E) 进行敏感性试验。定义: 耐多药(multi-drug resistance, MDR): 指结核分枝杆菌至少对异烟肼、利福平 2 种及以上抗结核药物耐药⁽⁴⁾。

1.3 统计分析 采用 EpiData 3.0 软件对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 一般资料 本次结核病耐药性监测 9 个点共纳入并完成药敏试验 1 066 例, 除各种资料缺失、污染、次培养未能生

长或丢失等 35 例外, 最终获得完整资料病例 1 031 例。经菌群鉴定实验, 结核分枝杆菌复合群(MTBC) 1 014 例, 占 98.4%, 非结核分枝杆菌(NTM) 17 例, 占 1.6%。MTBC 中初治 939 例, 复治 75 例。男性 784 例, 女性 230 例。年龄为 15 ~ 87 岁。

2.2 监测结果(表 1) 本次纳入监测病例分离的结核分枝杆菌复合群菌株中, 对异烟肼(H)、利福平(R)、乙胺丁醇(E) 和链霉素(S) 4 种监测药物均敏感的菌株有 813 株(80.2%) 耐药菌株 201 株(19.8%), 其中 MDR 菌株 47 株(4.6%)。在 939 例初治患者中, 初始耐药率为 17.9%(168/939), 初始耐多药率为 3.4%(32/939); 在 75 例复治患者中, 获得性耐药率为 44.0%(33/75), 获得性耐多药率为 20.0%(15/75)。4 种抗结核药物的耐药率顺位由高到低依次为: H(11.0%)、S(10.2%)、R(7.2%)、E(5.4%); 初始耐药顺位为: S(9.8%)、H(9.4%)、R(5.3%)、E(4.0%); 获得性耐药顺位为: H(32.0%)、R(30.7%)、E(22.7%)、S(16.0%)。经 χ^2 检验显示, 不同性别、不同年龄组患者菌株耐药率、耐多药率间差异均无统计学意义; 不同地区患者菌株总的耐药率、耐多药率间差异无统计学意义; 但闽南地区获得性耐药率和耐多药率最高, 明显高于闽西地区($\chi^2 = 4.15, 5.95, P < 0.05$)。

表 1 结核分枝杆菌复合群菌株药物敏感性结果

耐药情况	初治患者		复治患者		合计	
	菌株数	%	菌株数	%	菌株数	%
测试菌株数	939	92.6	75	7.4	1 014	100.0
全部敏感	771	82.1	42	56.0	813	80.2
耐任一药	168	17.9	33	44.0	201	19.8
任何耐 H	88	9.4	24	32.0	112	11.0
任何耐 R	50	5.3	23	30.7	73	7.2
任何耐 S	92	9.8	12	16.0	104	10.2
任何耐 E	38	4.0	17	22.7	55	5.4
耐单药	110	11.7	10	13.3	120	11.8
H	44	4.7	7	9.3	51	5.0
R	8	0.8	3	4.0	11	1.1
S	57	6.1	0	0.0	57	5.6
E	1	0.1	0	0.0	1	0.1
耐多药	32	3.4	15	20.0	47	4.6
HR	5	0.5	3	4.0	8	0.8
HRS	3	0.3	2	2.7	5	0.5
HRE	12	1.3	5	6.7	17	1.7
HRSE	12	1.3	5	6.7	17	1.7
H + 其他耐药	12	1.3	0	0.0	12	1.2
HS	7	0.7	0	0.0	7	0.7
HE	0	0.0	0	0.0	0	0.0
HSE	5	0.5	0	0.0	5	0.5
R + 其他耐药	10	1.1	5	6.7	15	1.5
RS	4	0.4	1	1.3	5	0.5
RE	4	0.4	3	4.0	7	0.7
RSE	2	0.2	1	1.3	3	0.3
其他多耐药	2	0.2	1	1.3	3	0.3
ES	2	0.2	1	1.3	3	0.3

2.3 药敏试验质控结果 实施前及实施中共接受过 3 轮, 每轮 30 株, 共计 87 株(2009 年有 3 株失活) 标准菌株的测试。4 种药物的检测结果达到了 WHO/IUATLD 规定的异烟肼和

利福平的符合率最低不能 < 90% 的要求, 确保药敏检测结果的科学性和准确性。

表 2 不同类型涂阳肺结核患者总耐药率和耐多药率情况

特征	初治患者				复治患者				合计				
	菌株数	任一耐药株 %	耐多药株 %		菌株数	任一耐药株 %	耐多药株 %		菌株数	任一耐药株 %	耐多药株 %		
性别													
男性	724	131 18.1	22 3.0		60	24 40.0	11 18.3		784	155 17.8	33 4.2		
女性	215	37 17.2	10 4.6		15	9 60.0	4 26.7		230	46 20.0	14 6.1		
年龄(岁)													
0~	46	12 26.1	1 2.2		1	1 100.0	1 100.0		47	13 27.6	2 4.2		
20~	301	52 17.3	14 4.6		18	8 44.4	5 27.8		319	60 18.8	19 6.0		
40~	350	62 17.7	12 3.4		39	17 43.6	7 17.9		389	79 20.3	19 4.9		
≥60	242	42 17.4	5 2.1		17	7 41.2	2 11.8		259	49 18.9	7 2.7		
地区													
闽东	125	19 15.2	1 0.8		11	4 36.4	2 18.2		136	23 16.9	3 2.2		
闽西	249	51 20.5	13 5.2		23	7 30.4	2 8.7		272	58 21.3	15 5.5		
闽南	343	58 16.9	12 3.5		27	16 59.2	9 33.3		370	74 20.0	21 5.7		
闽北	112	21 18.8	4 3.6		3	1 33.3	0 0.0		115	22 19.1	4 3.5		
闽中	110	19 17.3	2 1.8		11	5 45.4	2 18.2		121	24 19.8	4 3.3		
合计	939	168 17.9	32 3.4		75	33 44.0	15 20.0		1 014	201 19.8	47 4.6		

注: 闽东指宁德地区; 闽西指龙岩、三明地区; 闽南指厦门、泉州、漳州地区; 闽北指南平地区; 闽中指福州、莆田地区。

3 讨论

本监测参照 WHO/IUATLD 耐药监测指南的方法^[3], 入选并完成了 1 014 例结核分枝杆菌复合群菌株的检测。总耐药率为 19.8%, 耐多药率为 4.6%, 其中初始耐药率为 17.9%, 初始耐多药率为 3.4%, 获得性耐药率 44.0%, 获得性耐多药率为 20.0%, 均低于全国结核病耐药性基线调查报告(2007-2008 年)(以下简称基线调查)的结果(耐药率分别为 37.8%、35.2%、55.2%, 耐多药率分别为 8.3%、5.7%、25.6%)^[5], 也低于福建省部分地市曾经的报告^[6-7], 初始耐药率和耐多药率在国内外处于较低水平, 获得性耐药率和耐多药率处于中低水平^[8-16], 但初始与获得性耐药率和耐多药率指标仍高于国际平均水平(耐药率分别为 17%、35%, 耐多药率分别为 2.9%、15.3%)^[17]。表明福建省结核病耐药形势尚不容乐观。

本次监测中 4 种抗结核药物的初始耐药顺位与基线调查的结果^[5]一致, 也与福建省厦门市报道^[7]的一致, 但获得性耐药顺位与基线调查结果^[5]相差较大, 本次研究获得性耐药频率最低的药物是 S, 而基线调查结果^[5] S 获得性耐药频率仅次于 H, 获得性耐药率为 37.2%, 明显高于本研究结果($\chi^2 = 13.57$, $P < 0.01$)。产生这种结果可能原因: (1) 初治肺结核标准治疗方案中未使用 S; (2) 因担心使用 S 存在医疗事故的风险, 福建省基层结防机构中复治肺结核治疗很少使用 S, 结防系统外的医疗机构非结核病治疗中也比较少用 S。4 种抗结核药物中 H 耐药率较高, 与该药价格低廉容易获得并且较早广泛用于结核病的治疗等因素有关。

本次监测分析显示, 不同性别、不同年龄组患者耐药率、耐多药率间差异均无统计学意义, 但获得性耐多药率高峰发生在 20~39 岁青壮年, 与这部分患者接受 H、R 化疗机会多、流动性大、治疗期间难于督导管理有关, 值得重视。同时, <20 岁年龄组初始耐药率最高, 提示耐药率在最近一定时期有引起各地升高的可能, 应加强监测。不同地区患者总的耐药率、耐多药率无明显差异, 这从另一角度反映福建省耐药结核病分布的广泛性, 但闽南地区获得性耐药率和耐多药率最高, 明显高于闽西地区, 值得引起关注, 这可能与该地区流动人口

结核病患者多、流动性大难于督导管理有关。

志谢 感谢本省 9 个设区市和长乐市、同安区、福安市、仙游县、南安市、漳浦县、上杭县、尤溪县及延平区疾病预防控制中心对本项监测工作的大力支持与协助

参考文献

- (1) 卫生部疾病预防控制局, 卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版) [S]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009.
- (2) 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 [S]. 北京: 中国教育文化出版社, 2006.
- (3) World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis [R]. Geneva: WHO, 1997.
- (4) 全国耐药结核病学术研讨会纪要 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 23(2): 79.
- (5) 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) [R]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- (6) 邹盛华, 代腊梅, 张丽水. 1008 例初治菌阳肺结核患者的初始耐药情况分析 [J]. 海峡预防医学杂志, 2004, 10(4): 5-8.
- (7) 郑蓉蓉, 张向东, 黄成基. 875 株结核分枝杆菌耐药情况分析 [J]. 现代预防医学, 2008, 35(23): 4697-4698.
- (8) 钟球, 钱明, 李伟建, 等. 广东省 WHO 结核病耐药监测研究 [J]. 中国防痨杂志, 2001, 23(1): 5-8.
- (9) 李国明, 晏必荣, 张缙, 等. 湖北省结核分枝杆菌耐药性监测研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(12): 723-726.
- (10) 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.
- (11) 李国刚, 董彬, 王峰, 等. 复治肺结核病例分枝杆菌分离株药敏试验分析 [J]. 中国公共卫生, 2006, 22(12): 1529.
- (12) 缪梓萍, 李群, 何海波, 等. 浙江省耐药结核病现状及趋势研究 [J]. 中国防痨杂志, 2007, 29(3): 215-218.
- (13) 安燕生, 丁北川, 朱建华, 等. 北京市 WHO 结核病药物耐药性监测研究 [J]. 中国防痨杂志, 2007, 29(6): 475-478.
- (14) 贾卫, 吴卫东, 张伟, 等. WHO 新疆结核病耐药监测报告 [J]. 中国防痨杂志, 2008, 30(4): 307-310.
- (15) 谢艳光, 李发斌, 闫兴录. 黑龙江省 WHO 结核病耐药监测报告 [J]. 中国防痨杂志, 2008, 30(5): 395-398.
- (16) 东洋, 于梅, 平国华. 宁波地区流动人口结核病耐药状况分析 [J]. 中国公共卫生, 2011, 27(4): 394-395.
- (17) WHO/IUATLD. The WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world [R]. Geneva: WHO, 2008.

收稿日期: 2011-07-25

(郭长胜编辑 郭薇校对)