· 经验交流 ·

徐州市结核分枝杆菌耐药原因分析*

侯远沛，彭素真，彭韫丽，刘成永
（江苏省徐州市传染病医院　221004）

摘　要：目的　探讨徐州市结核分枝杆菌产生耐药的原因。**方法**　采用发放调查表的方式对 161 例肺结核患者分别从年龄、收入、职业、文化程度、治疗史、密切接触史等方面进行调查。**结果**　高中及以上文化程度的肺结核患者初治耐药率显著低于初中以下文化程度的肺结核患者（$\chi^2=6.61$，$P=0.01$），复治敏感患者与复治耐药患者在年龄、治疗史方面差异有统计学意义（$t=2.99$，$P=0.01$）、（$\chi^2=5.25$，$P=0.02$），中青年肺结核患者耐药率明显高于其他年龄组（$\chi^2=6.30$，4.10；$P=0.01$，0.04）。**结论**　应加强对肺结核患者尤其是文化程度低的肺结核患者的宣教工作，采取切实有效的措施加强对肺结核患者的管理，把直接面视下短程化疗（DOTS）策略[1]落到实处，提高首次治愈率，减少耐药结核病的发生。

关键词：分枝杆菌，结核；　结核；　抗药性
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2011.04.031　　**文献标识码：**B　　**文章编号：**1673-4130(2011)04-0493-02

据报道，全国多达 5.5 亿人感染过结核分枝杆菌，约占全国人口的 45%，全国每年新增活动性肺结核患者约 150 万例，其中传染性肺结核患者约 65 万例[2]，而根据估算中国已有耐药结核患者 55 万例，其中耐多药结核患者（MDR）21 万例，每年新增耐多药患者约 6 万例[3]。由于耐多药结核患者治疗时间长，治愈率低，死亡率高，因此探寻耐药结核病产生的原因，减少耐药结核病的产生尤为重要。

1　资料与方法

1.1　一般资料　标本来源于 2008 年 1 月至 2010 年 3 月徐州市城区结防门诊痰菌阳性且培养阳性的肺结核患者 161 例，男 128 例，女 33 例，年龄 15～92 岁，平均年龄为（48.86±19.63）岁，初治病例 102 例，复治 59 例，每位患者就诊时填写 1 份调查表。

1.2　方法

1.2.1　药敏试验　痰标本结核分枝杆菌的分离、培养与鉴定参照《结核病诊断细菌学检验规程》[4]。药敏试验方法按照 WHO/IUATLD《结核病耐药性监测指南》中的比例法进行[5]。所用药物浓度：异烟肼 0.2 μg/mL，链霉素为 4 μg/mL，利福平为 40 μg/mL，乙胺丁醇为 2 μg/mL。

1.2.2　分组

1.2.2.1　按年龄分组　青年组（≤25 岁）30 例；中青年组（>25～59 岁）79 例；老年组（>59 岁）52 例。

1.2.2.2　按患者类型分组　初治敏感；初治耐药；复治敏感；复治耐药。

1.2.2.3　职业分组　农民；待业/下岗；离退休人员；学生。

1.2.2.4　按文化程度分组　文盲/半文盲；小学/初中；高中/中专；大专/大学。

1.2.2.5　按家庭年收入分组：(1)≤0.25 万元；(2)>0.25～0.42 万元；(3)>0.42～2 万元；(4)>2 万元。

1.3　统计学处理　所有数据经过 PEMS3.0 软件进行统计分析，率的比较用 χ^2 检验，均数的比较用 t 检验。

2　结　　果

161 例肺结核患者中，女性 33 例占 20.50%（33/161），平均年龄为（43.58±19.54）岁，男性 128 例占 79.50%（128/161），平均年龄为（48.86±19.63）岁，男性与女性相比平均年龄差异无统计学意义（$t=1.74$，$P=0.08$），男性的患病率明显高于女性（$\chi^2=112.11$，$P=0.00$）。初治敏感患者的平均年龄为（46.58±21.33）岁，初治耐药患者的平均年龄为（45.45±19.39）岁，二者相比差异无统计学意义（$t=0.22$，$P=0.82$）；复治敏感患者的平均年龄为（62.76±16.95）岁，复治耐药患者的平均年龄为（49.36±15.05）岁，二者相比差异具有统计学意义（$t=2.99$，$P=0.01$）。复治敏感患者有中断治疗史的占 17.65%（3/17），复治耐药患者有中断治疗史的占 50.00%（21/42），二者相比差异有统计学意义（$\chi^2=5.25$，$P=0.02$）。

按年龄分组中，中青年组耐药率最高 50.63%（40/79），与青年组、老年组相比较差异有统计学意义（$\chi^2=6.30$，4.10；$P=0.01$，0.04），耐多药率与青年组差异无统计学意义（$\chi^2=1.81$，$P=0.18$）；与老年组相比差异有统计学意义（$\chi^2=5.01$，$P=0.03$）。161 例不同年龄的肺结核患者具体耐药情况见表 1。

表 1　161 例不同年龄的肺结核患者耐药情况（n）

年龄	人数	耐药	MDR
青年组（≤25 岁）	30	7	4
中青年组（>25～59 岁）	79	40	20
老年组（>59 岁）	52	17	5
合计	161	64	29

按职业分组中，肺结核患者的感染率由高到低依次为农民、待业/下岗、离/退休（90/161，38/161，17/161），农民的感染率显著高于待业/下岗与离/退休人员（$\chi^2=35.06$，74.59，$P=0.00$）；耐药率由高到低依次为农民 44.44%（40/90）、离/退休 35.29%（6/17）、待业/下岗 31.58%（12/38），农民的耐药率与待业/下岗、离/退休人员相比差异无统计学意义（$\chi^2=0.11$，0.49，$P=0.74$，0.48）。不同职业的肺结核患者耐药情况见表 2。按文化程度分组中，肺结核患者的感染率由高到低依次为小学/初中、文盲/半文盲、高中/中专（83/161，38/161，31/161，9/161），小学/初中感染率显著高于其他两组（$\chi^2=26.81$，36.72，$P=0.00$），耐药率由高到低依次为小学/初中 44.58%（37/83）、文盲/半文盲 36.84%（14/38）、高中/中专 29.03%（9/

*　基金项目：徐州市科技局立项课题（XM08C042）。

31)，小学/初中的耐药率与其他 2 组相比差异无统计学意义(χ^2=0.63，0.26，P=0.42，0.13)，高中及以上文化程度患者初治耐药率显著低于初中以下文化程度(χ^2=6.61，P=0.01)，复治耐药率二者相比较无统计学差异(χ^2=23.62，P=0.06)。不同文化程度的肺结核患者耐药情况见表 3。大专/大学的患者人数较少，未单独纳入统计学分析。

表 2　不同职业的肺结核患者耐药情况

项目	农民	待业/下岗	离/退休	学生	其他
初治敏感	40	23	8	4	5
初治耐药	14	6	0	2	0
复治敏感	10	3	3	1	0
复治耐药	26	6	6	3	1
合计	90	38	17	10	6

学生与其他职业的患者人数较少，未纳入统计学分析。

表 3　不同文化程度的肺结核患者耐药情况

项目	文盲/半文盲	小学/初中	高中/中专	大专/大学
初治敏感	15	39	22	4
初治耐药	8	13	1	0
复治敏感	9	7	0	1
复治耐药	6	24	8	4
合计	38	83	31	9

按家庭年收入分组中(表 4)，肺结核患者的感染率由高到低依次为(3)＞(1)＞(2)＞(4)(68/161，45/161，26/161，22/161)，(3)组感染率显著高于其他 3 组(χ^2=7.21，26.50，32.63，P=0.00)，耐药率由高到低依次为(3) 44.12%(30/68)、(2) 42.31%(11/26)、(1)35.56%(16/45)、(4)31.82%(7/22)；(3)组的耐药率与其他 3 组相比差异无统计学意义(χ^2=0.82，0.03，1.03，P=0.36，0.87，0.31)。不同家庭年收入分组的肺结核患者耐药情况见表 4。

表 4　不同家庭年收入分组的肺结核患者耐药情况(n)

项目	(1)	(2)	(3)	(4)
初治敏感	24	13	30	13
初治耐药	4	8	9	1
复治敏感	5	2	8	2
复治耐药	12	3	21	6
合计	45	26	68	22

3　讨　论

128 例男性肺结核患者中有 58.59%患者有抽烟史(75/128)，由于香烟中的有害物质损伤了呼吸系统，降低了呼吸道和肺组织的免疫力，有利于结核分枝杆菌的侵入和繁殖，这可能是肺结核患者男性人数明显高于女性的原因之一。复治敏感患者的平均年龄高于复治耐药患者，他们首次感染的时间大多为上世纪 50、60 年代，2 次感染时间距离最近的也有 8 年，复治耐药患者大多为近几年感染，复治时间间隔短，细菌的耐药都是随着时间的推移不断增加，因此早期感染的患者耐药率相对较低。

复治敏感与复治耐药患者中有中断治疗史的患者差异显著，说明未按疗程规范治疗极易导致结核分枝杆菌耐药，与何军等[6]报道的基本一致。24 例中断治疗患者中，有 67%(16/24)的患者自认为治愈，25%(6/24)的患者因为不良反应大，有 8%(2/24)的患者因为经济原因被迫中断治疗。

按年龄分组中，中青年耐药率最高，由于中青年工作繁忙，经常不能按时服药，有不良反应未咨询医生就自行停药，这种时断时续的服药方式极易导致结核分枝杆菌的耐药。不同职业、不同文化程度、不同收入的患者之间耐药率差异无统计学上的意义，说明各种人群治疗不规范、不合理均可导致耐药。高中及以上文化程度患者初治耐药率显著低于初中以下文化程度的患者，文化程度高的患者能够充分认识到结核分枝杆菌耐药的危害性，积极配合治疗，首次治愈率相对较高，对文化程度低的患者应加强结核病的宣传教育工作，使其充分认识到不配合治疗的严重性，规范地完成整个疗程的治疗，尽可能减少耐药结核病的发生。

161 份调查表中仅有 3 份填写与肺结核患者有过密切接触史，都是自己家人曾患过肺结核，其余人群均表示不清楚周围人是否患有此病，但从调查中发现耐药患者中有 51.6%(33/64)的人有经常到网吧上网的习惯，除少量在校学生外，大多为城乡结合部的农民，初中文化，无正当职业，而网吧拥挤、通风不畅、消毒不彻底，非常有利于结核分枝杆菌的传播。因此，在进行服药督导的同时应加强对这部分患者的管理，尤其是对多种药物耐药患者的管理[7]，本次调查中最小的 1 例多种药物耐药患者仅有 15 岁。梅建等[8]认为原发性耐药是目前耐药结核病产生的重要原因，有效控制结核病的传染源是减少耐药结核病产生的关键。因此，国家应采取切实有效的措施加强对肺结核患者的管理，减少结核分枝杆菌在人群中的传播。

161 份调查表中只有 31.06%(50/161)患者表示首次服药是在医生的督导下进行，其余患者都是在家人或者自己督导下服药，一方面是由于患者怕受到周围人的冷落和歧视，填写的地址不真实，不愿意让医务人员上门督导，另一方面患者人数多，督导人员少，大都采用电话督导的方式，离直接面视下短程化疗(DOTS)策略的真正要求还有一定距离，由于患者服药得不到有效监管，使得部分服药依从性差的患者容易耐药。

参考文献

[1] DeRiemer K, García-García L, Bobadilla-del-Valle M, et al. Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis[J]. Lancet, 2005, 365(1): 1239-1245.

[2] 顾援农. 结核病“卷土重来”的原因及对策[J]. 中国医药导报, 2009, 6(22): 223-224.

[3] 范永德，何广学，成诗明，等. 我国不同年龄组结核分支杆菌耐药状况综合分析[J]. 中国防痨杂志, 2008, 30(2): 85-89.

[4] 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(6): 28-31.

[5] WHO/IUATLD. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 1998, 2(3): 71-89.

[6] 何军，戴荣峰，张凡. 复治肺结核病例继发性耐药临床分析[J]. 江苏医药, 2009, 35(10): 1165-1166.

[7] 杨立涛，苑雪芹. 88 株耐异烟肼分支杆菌耐药模式分析[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(11): 1058-1059.

[8] 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.

(收稿日期：2010-05-10)