

## · 呼吸系统疾病 · 论著 ·

# 温州市利福平耐药肺结核流行病学特征 (2015—2020 年)

叶慧<sup>1</sup> 缪星国<sup>1</sup> 宋启发<sup>2</sup> 陈栋<sup>1</sup> 苏菲菲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>温州医科大学定理临床学院 温州市中心医院 温州市第六人民医院感染科, 温州 325000; <sup>2</sup>宁波市第一医院感染科, 宁波 315010

通信作者: 苏菲菲, Email: feifeisuzs@163.com

**【摘要】** 目的 了解 2015—2020 年温州市利福平耐药肺结核患者的流行病学特征。方法 收集 2015—2020 年温州市利福平耐药肺结核患者病例资料, 并对其采用描述流行病学方法进行分析。结果 温州市 2015—2020 年利福平耐药肺结核患者 512 例, 男性 375 例, 女性 137 例, 年登记率为 0.92/10 万, 不同年度登记率变化趋势无统计学意义( $\chi^2_{趋势}=30.00, P=0.224$ )。利福平耐药患者中以初治患者多见(307 例, 59.96%), 不同年度初治、复治构成比差异具有统计学意义( $\chi^2_{趋势}=37.97, P<0.001$ )。地区分布以乐清市、永嘉县、鹿城区和瑞安市多见, 分别有 80 例(15.63%)、75 例(14.65%)、70 例(13.67%)、65 例(12.70%), 鹿城区利福平耐药患者占比呈下降趋势( $\chi^2_{趋势}=8.43, P=0.004$ ), 苍南县呈上升趋势( $\chi^2_{趋势}=6.66, P=0.010$ )。患者以<40 岁和温州市户籍患者为主(45.90%和 87.89%)。利福平耐药患者登记的最常见职业是其他及不详, 其中家政家务及待业( $\chi^2_{趋势}=13.74, P<0.001$ )、学生( $\chi^2_{趋势}=4.94, P=0.026$ )占比呈逐年升高趋势。结论 温州市耐药结核发生率总体平稳, 但结核防控形势仍较严峻。

**【关键词】** 结核, 肺; 耐药; 流行病学; 利福平; 新发病例

**基金项目:** 国家卫生健康委科学研究基金——浙江省卫生健康委重大科技计划重点项目(WKJ-ZJ-2138); 教育部产学合作协同育人重点项目(202101160011); 温州市新发与再发传染病诊治重点实验室

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220526-00121

## Epidemiological characteristics of rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis in Wenzhou(2015-2020)

Ye Hui<sup>1</sup>, Miao Xingguo<sup>1</sup>, Song Qifa<sup>2</sup>, Chen Dong<sup>1</sup>, Su Feifei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Sixth People's Hospital of Wenzhou, Wenzhou Central Hospital, the Ding Li Clinical College of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China

Corresponding author: Su Feifei, Email: feifeisuzs@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the epidemiological characteristics of rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis in Wenzhou from 2015 to 2020. **Methods** The data of rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis in Wenzhou from 2015 to 2020 were reviewed, and descriptive epidemiology was used to analyze the case information. **Results** There were 512 cases with rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis in Wenzhou from 2015 to 2020, including 375 males and 137 females. The annual registration rate was 0.92 per 100 000, and the changing trend of registration rate in years was not statistically significant ( $\chi^2_{trend}=30.00, P=0.224$ ). Patients with primary treatment were more commonly seen (307 cases, 59.96%), and the constituent ratios of primary treatment and retreatment in different years were statistically significant ( $\chi^2_{trend}=37.97, P<0.001$ ). Patients were mainly distributed in Yueqing City, Yongjia County, Lucheng District, and Rui'an City, with 80 cases(15.63%), 75 cases(14.65%), 70 cases(13.67%), and 65 cases (12.70%), respectively. The proportion of patients showed a decreasing trend in Lucheng District ( $\chi^2_{trend}=8.43, P=0.004$ ) and showed an increasing trend in Cangnan County( $\chi^2_{trend}=6.66, P=0.010$ ). Patients were mainly <40 years old and had Wenzhou registered residence(45.90% and 87.89%). The most common occupations registered by rifampicin-resistant patients were other and unknown, and the proportions of domestic housework and unemployment ( $\chi^2_{trend}=13.74, P<0.001$ ) and student ( $\chi^2_{trend}=4.94, P=0.026$ ) were increasing year by year.

13.74,  $P < 0.001$ ) and students ( $\chi^2_{trend} = 4.94, P = 0.026$ ) showed an increasing trend year by year. **Conclusions** The incidence of rifampicin-resistant tuberculosis in Wenzhou is generally stable, but the situation of prevention and control of the drug-resistant tuberculosis epidemic is still severe.

**[Key words]** Tuberculosis, pulmonary; Drug-resistance; Epidemiology; Rifampicin; New cases

**Fund program:** Key Project of the Major Science and Technology Plan of the Zhejiang Provincial Health Commission (WKJ-ZJ-2138); Key Projects of Industry-University Cooperation and Collaborative Education of the Ministry of Education (202101160011); Wenzhou Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Emerging Infectious Diseases

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220526-00121

WHO 发布的结核病报告显示<sup>[1]</sup>,2020 年全球约有 13.2 万新发耐多药结核/利福平耐药结核(MDR/RR-TB)患者和约 2.56 万准广泛耐药(表型药敏试验提示对利福平、异烟肼同时耐药,且对喹诺酮类或二线注射药物耐药)或广泛耐药(对利福平、异烟肼、任何喹诺酮类+至少一种二线类注射药物耐药)结核病患者。我国 2020 年新增 RR-TB 患者约有 2.5 万例,是全球新增耐药结核患者较多的国家之一。据报道,2019 年全球 MDR/RR-TB 的治疗成功率约为 57%<sup>[2]</sup>,显著低于非耐药结核病。MDR/RR-TB 增加了社会经济负担,威胁人类生命健康,因此有必要了解其在本地地区的流行情况。本研究对 2015—2020 年温州市中心医院登记的 RR-TB 患者特征进行分析,从而了解温州市 RR-TB 的流行现状,为其防控提供科学依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

温州市中心医院是温州市耐药肺结核患者唯一定点医院,本研究收集 2015—2020 年在温州市中心医院登记的 RR-TB 患者作为研究对象,所有患者痰液或肺泡灌洗液样本经处理后,接种于液体培养管内,经 BactecMGIT960 系统培养显示检出结核分枝杆菌,且表型药敏显示对利福平耐药;Xpert MTB/RIF 检测提示利福平耐药,体外培养结果为阴性的患者未纳入研究。2015—2020 年温州市常住人口数资料来源于温州市统计局官网。本研究经温州市中心医院伦理委员会批准(审批号:L2022-02-049)。

### 二、方法

结核病分类参考《肺结核诊断标准 (WS288—

2017)》<sup>[3]</sup>:(1)新发患者指未抗结核治疗或抗结核治疗少于 1 个月;(2)复发患者指完成抗结核治疗后,再次痰细菌学阳性;(3)初治失败患者指初治患者治疗第 5 个月末或疗程结束示痰菌仍阳性;(4)其他指除上述外其他情况。RR-TB 定义为结核分枝杆菌体外培养药敏试验证实对利福平耐药<sup>[5]</sup>。

### 三、统计学分析

采用 WPS 软件整理数据,使用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。计数资料采用例数或率表示,不同年份率的变化采用趋势  $\chi^2$  检验,组间率的比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、发病概况

温州市 2015—2020 年累计登记 RR-TB 患者 512 例,年均登记率为 0.92/10 万,不同年度登记率变化趋势无统计学意义 ( $\chi^2_{趋势} = 30.00, P = 0.224$ ),见表 1。RR-TB 初治耐利福平肺结核患者共 307 例(59.96%),其占比呈现逐渐升高趋势( $\chi^2_{趋势} = 37.97, P < 0.001$ ),并在 2020 年达到最高,为 76.19%,见表 1。

### 二、地区分布

512 例 RR-TB 患者中,以乐清市、永嘉县、鹿城区和瑞安市占比最高,分别为 15.63%(80 例)、14.65%(75 例)、13.67%(70 例)和 12.70%(65 例),其中鹿城区 ( $\chi^2_{趋势} = 8.43, P = 0.004$ ) 的占比呈下降趋势,苍南县 ( $\chi^2_{趋势} = 6.66, P = 0.010$ ) 的占比呈上升趋势,见表 2。

### 三、人群分布

512 例 RR-TB 患者中,男性 375 例,占

表 1 温州市中心医院 2015—2020 年 RR-TB 的登记率及其初治患者的占比

年份	例数(例)	初治 RR-TB [例(%)]	RR-TB 登记率(1/10 万)
2015	91	40(43.96)	1.00
2016	79	27(34.18)	0.86
2017	91	56(61.54)	0.99
2018	98	73(74.49)	1.06
2019	90	63(70.00)	0.97
2020	63	48(76.19)	0.66
$\chi^2$ 趋势值		37.97	30.00
P 值		<0.001	0.224

注:RR-TB:利福平耐药结核

73.24%。按年龄将患者分为<40 岁组, 40~<60 岁组和 ≥60 岁组, 其中<40 岁的患者居多, 占 45.90%。

温州市户籍患者占绝大多数(87.89%), 且温州户籍的占比呈上升趋势( $\chi^2$  趋势=19.70,  $P<0.001$ )。职业最常见为其他及不详的患者有 216 例(42.19%), 家政、家务及待业( $\chi^2$  趋势=13.74,  $P<0.001$ )和学生( $\chi^2$  趋势=4.94,  $P=0.026$ )的占比呈上升趋势, 固定工作( $\chi^2$  趋势=9.03,  $P=0.003$ )的占比呈下降趋势, 见表 3。利福平耐药患者中以新发患者最为多见(307 例, 59.96%), 其次为复发患者(137 例, 26.76%), 新发患者的占比呈上升趋势( $\chi^2$  趋势=37.97,  $P<0.001$ ), 而复发( $\chi^2$  趋势=8.87,  $P=0.003$ )、初治失败( $\chi^2$  趋势=16.41,  $P<0.001$ )、复治失败( $\chi^2$  趋势=11.87,  $P=0.001$ )患者的占比呈下降趋势, 见表 4。

表 2 温州市 2015—2020 年不同地区利福平耐药肺结核患者分布

地区	例数(例)	年份[例%]						$\chi^2$ 趋势值	P 值
		2015 年(n=91)	2016 年(n=79)	2017 年(n=91)	2018 年(n=98)	2019 年(n=90)	2020 年(n=63)		
鹿城区	70	20(21.98)	11(13.92)	17(18.68)	9(9.18)	6(6.67)	7(11.11)	8.43	0.004
瓯海区	44	7(7.69)	11(13.92)	6(6.59)	4(4.08)	11(12.22)	5(7.94)	0.03	0.870
龙湾区	32	5(5.49)	4(5.06)	4(4.40)	6(6.12)	7(7.78)	6(9.52)	1.52	0.217
乐清市	80	3(3.30)	19(24.05)	19(20.88)	19(19.39)	12(13.33)	8(12.70)	0.53	0.468
瑞安市	65	17(18.68)	7(8.86)	12(13.19)	17(17.35)	4(4.44)	8(12.70)	2.14	0.143
永嘉县	75	14(15.38)	10(12.66)	13(14.29)	14(14.29)	17(18.89)	7(11.11)	<0.01	0.950
苍南县	49	9(9.89)	3(3.80)	4(4.40)	8(8.16)	14(15.56)	11(17.46)	6.66	0.010
平阳县	47	7(7.69)	6(7.59)	7(7.69)	8(8.16)	12(13.33)	7(11.11)	1.72	0.190
洞头区	6	2(2.20)	1(1.27)	0(0.00)	3(3.06)	0(0.00)	0(0.00)	1.21	0.271
泰顺县	14	1(1.10)	0(0.00)	2(2.20)	6(6.12)	4(4.44)	1(1.59)	2.38	0.133
文成县	19	4(4.40)	5(6.33)	5(5.49)	3(3.06)	0(0.00)	2(3.17)	2.73	0.098
不详	11	2(2.20)	2(2.53)	2(2.20)	1(1.02)	3(3.33)	1(1.59)	<0.01	0.937

表 3 温州市 2015—2020 年耐药肺结核患者人口学特征

特征	例数(例)	年份[例%]						$\chi^2$ 趋势值	P 值
		2015 年(n=91)	2016 年(n=79)	2017 年(n=91)	2018 年(n=98)	2019 年(n=90)	2020 年(n=63)		
男性	375	67(73.63)	53(67.09)	72(79.12)	71(72.45)	62(68.89)	50(79.37)	0.19	0.666
年龄(岁)									
<40	235	49(53.85)	30(37.97)	39(42.86)	46(46.94)	40(44.44)	31(49.21)	0.02	0.888
40~<60	176	28(30.77)	36(45.57)	34(37.36)	34(34.69)	28(31.11)	16(25.40)	2.10	0.147
≥60	101	14(15.38)	13(16.46)	18(19.78)	18(18.37)	22(24.44)	16(25.40)	3.66	0.056
温州市户籍	450	70(76.92)	67(84.81)	78(85.71)	89(90.82)	85(94.44)	61(96.83)	19.70	<0.001
职业									
学生	15	1(1.10)	1(1.27)	0(0)	6(6.12)	4(4.44)	3(4.76)	4.94	0.026
固定工作	59	21(23.08)	6(7.59)	10(10.99)	12(12.24)	6(6.67)	4(6.35)	9.03	0.003
民工/农民	122	27(29.67)	24(30.38)	15(16.48)	29(29.59)	19(21.11)	8(12.70)	2.70	0.101
家政家务及待业	100	8(8.79)	12(15.19)	8(8.79)	27(27.55)	30(33.33)	15(23.81)	13.74	<0.001
其他及不详	216	34(37.36)	36(45.57)	58(63.74)	24(24.49)	31(34.44)	33(52.38)	14.68	<0.001

表 4 温州市 2015—2020 年耐药肺结核患者登记分类情况

年份	耐药肺结核患者登记分类情况[例(%)]				
	新发 (n=307)	复发 (n=137)	初治失败 (n=23)	复治失败 (n=21)	其他 (n=24)
2015	40(43.96)	34(37.36)	5(5.49)	8(8.79)	4(4.00)
2016	27(34.18)	25(31.65)	14(17.72)	6(7.59)	7(8.86)
2017	56(61.54)	25(27.47)	3(3.30)	4(4.40)	3(3.30)
2018	73(74.49)	19(19.39)	0(0)	2(2.04)	4(4.08)
2019	63(70.00)	22(24.11)	1(1.11)	0(0)	4(4.44)
2020	48(76.19)	12(19.05)	0(0.00)	1(1.59)	2(3.17)
$\chi^2$ 趋势值	37.97	8.87	16.41	11.87	0.72
P 值	<0.001	0.003	<0.001	0.001	0.398

注:其他指除新发、复发、初治失败、复治失败外的其他情况

## 讨 论

RR-TB 是最常见的耐药结核病,相较于非利福平耐药结核病,前者的治疗方案更复杂、疗程更长<sup>[4]</sup>,治疗成功率更低,成为结核病防控的重点及难点。了解温州地区 RR-TB 的流行情况、趋势以及特点,有助于制定本地区耐药结核病的防控政策,从而有效地阻止其传播。本研究发现温州市 2015—2020 年 RR-TB 患者呈现以下流行病学特征。

### 一、温州市 RR-TB 疫情好转

本研究显示,2015—2020 年 RR-TB 患者登记率为 0.92/10 万,较温州市 2014—2017 年登记率(4.74/10 万)下降明显<sup>[5]</sup>,提示温州市 RR-TB 疫情有好转,原因可能为分子生物学检测在温州市的普及,极大缩短了 RR-TB 的检测时间,早期快速检测有利于尽早筛查出 RR-TB 患者,进而减少耐药菌株的传播。此外,利奈唑胺、氯法齐明、贝达喹啉等药物陆续纳入医保,更多的患者能够承担更优抗结核方案的经济费用,提高了 RR-TB 的治疗成功率。本研究结果显示 2020 年 RR-TB 患者登记人数相较于 2015—2019 年有下降,人数的下降是否因新型冠状病毒肺炎疫情影响导致就诊人数减少,还是确实因为耐药结核防控措施引起患者人数下降,需要随后几年的流行病学数据来进一步验证。与重庆市 2016—2020 年耐药结核登记率呈上升趋势不同<sup>[6]</sup>,温州市耐药结核登记率的趋势变化无统计学意义,

表明耐药结核登记率与地域因素有关,同时亦说明温州结核防控取得一定的效果。

### 二、RR-TB 初治患者比例高

本研究 RR-TB 核登记患者中,初治患者占大多数,与王萌等<sup>[7]</sup>的研究结果不一致,可能原因如下:(1)继发性耐药肺结核发生最常见的原因非耐药肺结核患者抗结核治疗不规范<sup>[8]</sup>,导致耐药的产生,最终传播给非结核患者,因此规范的抗结核治疗可以减少继发性耐药结核患者的发生;(2)肺结核的传播方式为呼吸道传播,耐药肺结核患者防护措施的不足,可引起健康人群原发耐药结核的感染;(3)目前临床上 Xpert MTB/RIF 检测技术的广泛应用,提高了利福平耐药患者的检出<sup>[9]</sup>,从而达到早期对耐药结核的治疗,减少了传播的风险。此外,新发患者的占比呈现升高趋势,初治患者耐药情况反映了本地区耐药结核传播及控制情况,因此需要加强对传染源的管控,切断结核在本地区传播,同时规范抗结核治疗,对经治患者定期复查痰液分枝杆菌培养或痰液 Xpert MTB/RIF 检查,早期发现耐药结核菌。

### 三、鹿城区占比呈下降趋势

从地区分布来看,温州市 RR-TB 登记人数较多的地区分别是乐清市、永嘉县、鹿城区和瑞安市,与单志力等<sup>[5]</sup>的研究一致。此外,本研究显示鹿城区 RR-TB 占比呈下降趋势,原因可能为温州地区医疗资源分布不均,鹿城区分子生物学检测开展早,对 RR-TB 的检测力度高,易于早期发现 RR-TB 患者;苍南县则呈上升趋势,建议加强结核病的宣传教育和病原学的检测。耐药登记人数较多的地区基本是温州市经济排名靠前的地区,人口流动性增加可造成结核病的传播。

### 四、非老年和男性患者比例高

从年龄分布来看,RR-TB 患者中 <60 岁占 80.7%,显著高于 ≥60 岁患者,与既往研究一致<sup>[6]</sup>。男性患者比例明显高于女性,分析原因可能为非老年或男性患者为家庭主要劳动力,流动性较其他年龄层或女性大,增加了被传染的概率。老年人或女性患者活动场所相对固定,耐药结核暴露风险较小,而且该部分人群管理依从性更高,更容易规范抗结



核治疗,从而减小结核菌耐药突变的风险。

### 五、温州市户籍和低教育程度的患者更易发生耐药

户籍构成比分析,温州市户籍的构成比明显高于非温州市户籍,且呈逐年升高趋势,可能与该部分人群流动性较非温州市户籍人群小有关,此外也不排除本市人员市外感染耐药结核菌后传入温州。除职业登记为不详或其他,民工/农民、家政家务及待业的人群耐药结核占比较高,这两类人群的教育程度相对较低,全程督导化疗的管理相对困难,更容易发生治疗失败或复发情况,从而导致耐药菌的产生。

### 六、结语

总体来说,温州市的耐药结核疫情总体稳定,部分县区取得一定的成效,但部分地区结核防控需进一步加强。此次入选为痰液或肺泡灌洗液培养阳性的患者,分子生物学检测(如 Xpert 检测)提示利福平耐药,体外培养阴性患者并未纳入分析,因此有一定的局限性,需更多的病例进一步证明本研究结果。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 叶慧:收集数据、撰写文章;缪星国:收集数据、统计分析;宋启发、陈栋:指导写作、审阅文章;苏菲菲:提供思路、指导写

作、审阅文章

### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report WHO 2021 [R]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] 初乃惠,聂文娟.耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识(2021年版)[J].中国防痨杂志,2021,43(9):859-866.
- [3] 肺结核诊断标准(WS 288—2017)[J].新发传染病电子杂志,2018,3(1): 59-61.DOI:10.19871/j.cnki.xferbzz.2018.01.017.
- [4] 中华医学会结核病学分会.中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(10): 733-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001?0939.2019.10.006.
- [5] 单志力,李君,逢颖鑫,等.温州市耐多药/耐利福平肺结核空间聚集性分析[J].预防医学,2019,31(3):242-245. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.03.006.
- [6] 苏倩,张婷.重庆市 2016—2020 年耐药肺结核患者流行病学特征[J].中国热带医学,2021,21(10):948-951+964.DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2021.10.07.
- [7] 王萌,万义友,谢添,等.2019—2020 年江西省赣州市利福平耐药肺结核流行特征分析[J].中国防痨杂志,2021,43(12):1287-1291.
- [8] 张国钦,钟达.耐药肺结核发生和流行的危险因素[J].中国慢性病预防与控制,2017, 25(7): 557-560. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2017.07.023.
- [9] 陈涛,王玉香,郑俊峰,等.Xpert MTB/RIF 在呼吸道标本检出极低值并利福平耐药时的诊断可靠性分析[J].新发传染病电子杂志, 2021, 6(4): 319-322. DOI: 10.19871/j.cnki.xferbzz.2021.04.012.

(收稿日期:2022-05-26)