

衢州市肺结核患者耐药影响因素分析

兰建华¹ 叶玲¹ 吴树根² 汪涛² 吴志宇² 彭春仙² 卢伟力² 卢滔²

¹浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; ²温州医科大学附属衢州医院感染科(衢州市人民医院感染科), 衢州 324000

兰建华和叶玲现在温州医科大学附属衢州医院进行规培

通信作者: 卢滔, Email: zjqzlutao@163.com

【摘要】 目的 了解衢州市肺结核患者对 4 种一线抗结核药物耐药的影响因素。方法 收集 2017—2021 年衢州市人民医院就诊的肺结核患者的临床资料, 纳入结核分支杆菌培养阳性且菌种鉴定为结核分支杆菌的病例, 统计分析其耐药情况。采用多因素 Logistic 回归分析耐药肺结核患者耐药的影响因素。结果 共收集 976 例患者, 其中初治肺结核患者 854 例, 复治肺结核患者 122 例, 总耐药率为 23.87% (233/976), 总耐多药率为 11.17% (109/976)。多因素 Logistic 回归分析显示, 来源于衢州市衢江区 ($OR=3.157, 95\%CI: 1.241\sim 5.521$)、常山县 ($OR=3.568, 95\%CI: 2.128\sim 5.865$) 和复治肺结核患者是发生耐药的危险因素 ($OR=4.035, 95\%CI: 3.011\sim 5.206$); 40 岁以上和复治患者是发生耐多药的危险因素 (40~<60 岁: $OR=3.425, 95\%CI: 1.566\sim 7.325$; ≥ 60 岁: $OR=3.157, 95\%CI: 2.241\sim 8.521$; 复治: $OR=7.321, 95\%CI: 5.353\sim 9.947$)。结论 衢州市衢江区和常山县来源的患者、40 岁以上以及复治是导致衢州市肺结核患者对 4 种一线抗结核药物耐药的危险因素。

【关键词】 结核, 肺; 复治; 抗药性; 危险因素

基金项目: 衢州市科技计划指导性项目 (2018072)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230405-00057

Influencing factors of drug resistance in pulmonary tuberculosis patients in Quzhou

Lan Jianhua¹, Ye Ling¹, Wu Shugen², Wang Tao², Wu Zhiyu², Peng Chunxian², Lu Weili², Lu Tao²

¹The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; ²Department of Infectious Diseases, the Quzhou Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (Department of Infectious Diseases, Quzhou People's Hospital), Quzhou 324000, China

Lan Jian Hua and Ye Ling now are working in Quzhou Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University undergoing regulatory training

Corresponding author: Lu Tao, Email: zjqzlutao@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate influencing factors of drug resistance to 4 first-line anti-tuberculosis drugs among pulmonary tuberculosis (TB) patients in Quzhou City. **Methods** Clinical data of TB patients who visited Quzhou People's Hospital during 2017 and 2021 were collected. Cases with positive *Mycobacterium* culture and species identification as *Mycobacterium tuberculosis* were included, and the drug resistance situation was analyzed. Multivariable Logistic regression analysis was used to identify the influencing factors for drug-resistant TB. **Results** A total of 976 patients were enrolled, including 854 initial treated TB patients and 122 re-treated TB patients. The overall drug resistance rate was 23.87% (233/976), and the overall multidrug resistance rate was 11.17% (109/976). Multivariable Logistic regression analysis showed that patients from Qujiang District ($OR=3.157, 95\%CI: 1.241\sim 5.521$) and Changshan County ($OR=3.568, 95\%CI: 2.128\sim 5.865$) in Quzhou City, re-treatment TB patients ($OR=4.035, 95\%CI: 3.011\sim 5.206$) were risk factors for drug resistance. Patients aged 40 and above (40-<60 years: $OR=3.425, 95\%CI: 1.566\sim 7.325$; ≥ 60 years: $OR=3.157, 95\%CI: 2.241\sim 8.521$) and re-treated TB patients ($OR=7.321, 95\%CI: 5.353\sim 9.947$) were risk factors for multidrug resistance. **Conclusions** Patients from Qujiang District and Changshan County in Quzhou City, as well as re-treated TB patients aged 40 and above, are risk factors for drug resistance to 4 first-line anti-tuberculosis drugs.

[Key words] Tuberculosis, pulmonary; Re-treated; Drug resistance; Risk factors

Fund program: Guiding Science and Technology Project of Quzhou(2018072)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230405-00057

近年来,耐药结核病一直是全球抗结核治疗工作重点关注并需要着重解决的问题,尤其是耐多药结核病,虽然 2015—2022 年来耐药结核病及耐多药结核病的总量较前逐渐降低,但仍不能放松警惕^[1]。为了解近几年衢州市肺结核患者对一线抗结核药物的耐药特征,以及发生耐药和耐多药的危险因素,本研究对 2017—2021 年就诊于衢州市人民医院感染性疾病科的衢州市常住人口中肺结核患者的耐药情况进行分析,旨在为衢州市结核病的防控政策提供科学依据。

对象与方法

一、研究对象

收集 2017—2021 年衢州市人民医院感染性疾病科就诊的衢州市常住人口中的肺结核患者的临床资料。患者入选标准:(1)符合肺结核诊断标准^[2];(2)所有病例均采用液体比例法进行药敏测试;(3)所有患者均自愿且知情同意。排除标准:(1)菌群鉴定结果为结核分枝杆菌(MTB)培养阴性;(2)资料不全患者;(3)重复菌株。纳入 MTB 培养阳性且菌种鉴定为 MTB 的病例,制定统一的病例报告表及编号,通过国家结核病信息管理系统和结核病实验室信息系统(laboratory information system, LIS)收集所有研究对象的性别、年龄、户籍、职业、患者分类(初治和复治)、肺部有无空洞、有无糖尿病、患者来源及现居住地(柯城区、衢江区、龙游县、江山市、常山县、开化县)及 MTB 培养和药敏试验结果等信息。本研究经衢州市人民医院伦理委员会审批通过[审批号:伦理 Y 第(实 2018-080)号]。

二、研究方法

MTB 培养及药敏试验:所有患者痰样本或肺泡灌洗液均进行 Bactec MGIT 960 系统快速培养,药敏试验均采用液体比例法。Bactec MGIT 960 分枝杆菌液体培养管(MGIT 培养管)及分枝杆菌联合药敏

试剂盒(SIRE kit)购自美国 BD 公司,7H9 培养基干粉购自美国 Sigma 公司,OADC 增菌剂、灭菌生理盐水和刃天青钠盐显色剂购自上海生物工程有限公司。全部操作均严格按照《结核病实验室检验规程》进行。MTB 标准菌株 H37Rv(ATCC 27294)由浙江省 CDC 提供。

三、耐药相关定义

单耐药结核:对 1 种一线抗结核药物耐药;多耐药结核:对 1 种以上的一线抗结核药物耐药,但不包括异烟肼和利福平同时耐药;耐多药结核:对包括异烟肼和利福平同时耐药在内的至少 2 种以上一线抗结核药物耐药^[3]。

四、统计学处理

采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。将所有研究变量作为自变量,根据药敏情况将患者分为耐药或耐多药作为因变量进行单因素分析。计数资料采用例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验,将单因素分析中差异有统计学意义的影响因素纳入多因素 Logistic 回归分析模型进行分析, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料

共收集确诊的活动性肺结核患者 2 548 例,纳入痰分枝杆菌培养阳性且菌种鉴定为 MTB 的患者 976 例作为研究对象(重复者除外),男性占 68.03%(664/976),女性占 31.97%(312/976),年龄 12~89 岁,中位年龄为 45 岁,初治占 87.50%(854/976),衢州户籍占 81.15%(792/976),以农民和民工为主共计 397 例(40.68%,397/976),具体结果见表 1。

二、药敏结果

976 例肺结核患者中有 233 例至少对 1 种一线抗结核药物耐药,耐药率为 23.87%(233/976),耐抗结核药物依次为异烟肼、链霉素、利福平和乙胺丁

表 1 衢州市 2017—2021 年肺结核患者的基础资料(n=976)

基础资料	例数	构成比(%)	基础资料	例数	构成比(%)
性别			糖尿病		
男	664	68.03	有	186	19.06
女	312	31.97	无	790	80.94
年龄(岁)			职业		
<20	61	6.25	农民和民工	397	40.68
20~<40	346	35.45	工人	105	10.76
40~<60	242	24.80	离退休人员	149	15.27
≥60	327	33.50	学生	58	5.94
患者分类			经商	92	9.43
初治	854	87.50	公职人员	73	7.48
复治	122	12.50	其他 ^a	102	10.45
户籍			居住地		
衢州市	792	81.15	柯城区	394	40.37
衢州市外	184	18.85	衢江区	279	28.59
患者来源			龙游县	35	3.59
因症就诊	386	39.55	江山市	48	4.92
转诊	502	51.43	常山县	139	14.24
追踪	88	9.02	开化县	81	8.30
肺部空洞					
有	853	87.40			
无	123	12.60			

注：^a其他职业包括职业不详、服务行业从业人员以及无业人员等

醇;耐多药 109 例,总耐多药率为 11.17%(109/976)。其中,854 例初治肺结核患者中 170 例 (19.91%, 170/854)耐药,耐多药 65 例(7.61%,65/854);122 例复治肺结核患者中 63 例(51.64%,63/122)耐药,耐多药 44 例(36.07%,44/122)。复治肺结核患者总体耐药率、耐多药率均高于初治患者,差异均有统计学意义($\chi^2=59.149$ 和 $94.043, P$ 均 <0.001)。具体结果见表 2。

不同年份的耐药情况显示,2017—2021 年 976 例肺结核患者耐药率分别为 22.71% (47/207)、26.13% (52/199)、25.41% (46/181)、22.97% (48/209) 和 22.22%(40/180);耐多药率分别为 11.11%(23/207)、13.07% (26/199)、12.15% (22/181)、11.96% (25/209) 和 7.22%(13/180), 不同年份肺结核患者耐药率和耐多药率差异均无统计学意义 ($\chi^2=1.485$ 和 $1.843, P=0.829$ 和 0.765)。

三、肺结核患者发生耐药和耐多药单因素分析
单因素分析结果显示,不同分类和居住地区的

患者耐药率差异具有统计学意义 ($\chi^2=59.149$ 和 $19.655, P$ 均 <0.001);不同年龄和分类患者的耐多药率差异具有统计学意义($\chi^2=12.271$ 和 $94.043, P$ 均 <0.001),具体结果见表 3。

四、肺结核患者发生耐药和耐多药多因素分析
多因素 Logistic 回归分析显示,衢州市衢江区 ($OR=3.157, 95\%CI: 1.241\sim5.521$) 和常山县 ($OR=3.568, 95\%CI: 2.128\sim5.865$)、复治肺结核患者 ($OR=4.035, 95\%CI: 3.011\sim5.206$) 是发生耐药的危险因素。相对于初治的年轻肺结核患者,40 岁以上的患者 (40~<60 岁: $OR=3.425, 95\%CI: 1.566\sim7.325$; ≥60 岁: $OR=3.157, 95\%CI: 2.241\sim8.521$) 和复治肺结核患者 ($OR=7.321, 95\%CI: 2.353\sim9.947$) 是发生耐多药的危险因素。

讨 论

结核病是全球面临的严重的公共卫生问题,而如何降低耐药及耐多药的发生率是目前临床亟

表 2 衢州市 2017—2021 年不同类别肺结核患者的药敏结果[例(%)]

药敏结果	初治(n=854)	复治(n=122)	合计(n=976)
敏感	684(80.09)	59(48.36)	743(76.13)
耐药	170(19.91)	63(51.64)	233(23.87)
耐任一药物			
异烟肼	123(14.40)	56(45.90)	179(18.34)
利福平	73(8.55)	48(39.34)	121(12.40)
乙胺丁醇	42(4.92)	24(19.67)	66(6.76)
链霉素	130(15.22)	48(39.34)	178(18.24)
单耐药	71(8.31)	9(7.38)	80(8.20)
异烟肼	26(3.04)	4(3.28)	30(3.07)
利福平	6(0.70)	2(1.64)	8(0.82)
乙胺丁醇	1(0.12)	0(0)	1(0.10)
链霉素	38(4.45)	3(2.50)	41(4.20)
耐多药	65(7.61)	44(36.07)	109(11.17)
异烟肼+利福平	5(0.59)	6(4.92)	11(1.13)
异烟肼+利福平+乙胺丁醇	1(0.12)	2(1.64)	3(0.31)
异烟肼+利福平+链霉素	23(2.69)	17(13.93)	40(4.10)
异烟肼+利福平+乙胺丁醇+链霉素	36(4.22)	19(15.57)	55(5.64)
多耐药	34(3.98)	10(8.20)	44(4.51)
异烟肼+乙胺丁醇	1(0.12)	1(0.82)	2(0.20)
异烟肼+链霉素	29(3.40)	6(4.92)	35(3.59)
利福平+链霉素	1(0.12)	1(0.82)	2(0.20)
异烟肼+乙胺丁醇+链霉素	2(0.23)	1(0.82)	3(0.31)
利福平+乙胺丁醇+链霉素	1(0.12)	1(0.82)	2(0.20)

待解决的难题之一^[3-4]。本研究结果显示,2017—2021 年衢州市 976 例肺结核患者对 4 种一线抗结核药物的总耐药率为 23.87%(233/976), 与于海娟等^[5]和汪敏^[6]等的研究报道基本一致, 低于 2010 年我国第 5 次结核病流行病学抽样调查的 36.8%^[7]和浙江省第 3 次结核病耐药性监测的 28.3%^[8]。本研究总耐多药率为 11.17%(109/976), 虽然明显低于部分不发达国家的 25%^[9], 但却高于我国第 5 次结核病流行病学抽样调查的 6.8%^[7]和浙江省第 3 次结核病耐药监测的 5.8%^[8], 也高于上海市肺结核患者的耐多药水平^[6]。可见, 与全国水平相比, 衢州市在肺结核耐药状况的防治工作取得一定成绩, 但耐多药结核感染形势仍不容乐观, 需要进一步采取措施减少耐多药结核感染的发生。

在本研究中, 复治肺结核患者发生耐多药的比例是初治患者的 4.74 倍, 可见复治是产生耐多药的危险因素之一^[10], 可能与医生诊疗经验水平差异及

患者治疗出现中断或间歇治疗等有关^[11]。对可能影响肺结核患者发生耐药和耐多药的相关危险因素进一步分析, 结果显示复治肺结核患者是发生耐药的独立危险因素, 40 岁以上的复治肺结核患者则更容易发生耐多药^[12-13]。由此可见, 在衢州市诊疗肺结核临床工作中, 对 40 岁以上复治肺结核患者尤其注意耐多药的筛查, 及时留取分枝杆菌培养并进行药敏检测, 以便尽早发现耐药情况^[14], 制定相应的治疗方案。衢州市不同居住地肺结核患者的耐药率也存在一定的差异, 以衢江区和常山县的耐药情况较为严重, 这可能由于两地位于衢州市浙西地区, 地形复杂, 多为山区, 经济发展缓慢, 整体医疗卫生水平不高, 在一定程度上增加了肺结核的耐药率。

本研究结果显示, 存在肺部空洞以及合并糖尿病并非衢州市肺结核患者发生耐多药的危险因素, 与以往报道不同^[15-16], 可能是不同地区影响耐多药发生的危险因素存在差异^[17]。但根据既往研究, 仍需对

表 3 衢州市 2017—2021 年肺结核患者发生耐药和耐多药的单因素分析

影响因素	总例数	肺结核患者发生耐药的单因素分析			肺结核患者发生耐多药的单因素分析		
		例数(%)	χ^2 值	P 值	例数(%)	χ^2 值	P 值
性别			1.465	0.226		1.448	0.229
男	664	151(22.74)			69(10.39)		
女	312	82(26.28)			40(12.82)		
年龄(岁)			3.759	0.289		12.271	<0.001
<20	61	11(18.03)			2(3.28)		
20~<40	346	75(21.68)			27(7.80)		
40~<60	242	59(24.38)			32(13.22)		
≥60	327	88(26.91)			48(14.68)		
户籍			0.000	0.989		3.086	0.079
衢州市	792	189(23.86)			96(12.12)		
衢州市外	184	44(23.91)			13(7.07)		
职业			4.229	0.646		10.350	0.111
农民和民工	397	99(24.94)			47(11.84)		
工人	105	22(20.95)			9(8.57)		
离退休人员	149	43(28.86)			26(17.45)		
学生	58	11(18.97)			3(5.17)		
经商	92	20(21.74)			7(7.61)		
公职人员	73	16(21.92)			8(10.96)		
其他 ^a	102	22(21.57)			9(8.82)		
肺部空洞			0.286	0.593		1.225	0.268
有	853	206(24.15)			99(11.61)		
无	123	27(21.95)			10(8.13)		
糖尿病			0.028	0.976		3.127	0.082
有	186	43(23.12)			12(6.45)		
无	790	190(24.05)			95(12.03)		
患者分类			59.149	<0.001		94.043	<0.001
初治	854	170(19.91)			65(7.61)		
复治	122	63(51.64)			44(36.07)		
患者来源			3.277	0.194		4.842	0.089
因症就诊	386	103(26.68)			53(13.73)		
转诊	502	108(21.51)			46(9.16)		
追踪	88	22(25.00)			10(11.36)		
居住地			19.655	<0.001		8.623	0.125
柯城区	394	100(25.38)			42(10.66)		
衢江区	279	66(23.66)			32(11.47)		
龙游县	35	9(25.71)			5(14.29)		
江山市	48	12(25.00)			7(14.58)		
常山县	139	42(30.22)			20(14.39)		
开化县	81	4(4.94)			3(3.70)		

注：^a其他职业包括职业不详、服务行业从业人员以及无业人员等

糖尿病患者和合并肺部空洞的患者重点关注,并需要在下一次研究中纳入更多的基础疾病/考虑其他混杂因素进行分析,争取早期发现、快速诊断、规范诊疗,以降低耐多药发生的风险。

本研究也存在一定的局限性。首先本研究为单

中心研究且样本量有限,部分患者依从性不足或信息不完整,存在一定选择偏倚,结论仍需扩大样本量,采用规范化的样本处理方案进一步证实。其次,本研究未能对二线抗结核药物进行耐药性分析,有待今后完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 兰建华、叶玲: 研究设计, 论文撰写; 吴树根、汪涛: 临床资料收集; 吴志宇、彭春仙: 数据整理, 统计分析; 卢伟力、卢滔: 研究指导, 论文修改

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [R]. World Health Organization, 2023.
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 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.xfcrbzz.2018.01.017.
- [3] 初乃惠, 周文强. 耐药结核病的诊治进展[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(7): 385-391. DOI: 10.3760/ema.j.cn311365-20210414-00133.
- [4] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.002.
- [5] 于海娟, 赵梅, 王佳月, 等. 肺结核患者结核杆菌耐药情况及耐药结核病的危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(1): 58-62. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205260.
- [6] 汪敏, 李静, 张阳奕, 等. 2013-2017 年上海市结核病耐药状况及影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(12): 1269-1276. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.12.007.
- [7] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [8] 柳正卫, 何海波, 王晓萌, 等. 浙江省第三次结核病耐药性监测结果分析[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(2): 171-173. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-9624.2011.02.017.
- [9] Lange C, Dheda K, Chesov D, et al. Management of drug-resistant tuberculosis[J]. Lancet, 2019, 394(10202): 953-966. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31882-3.
- [10] Montes K, Atluri H, Silvestre Tuch H, et al. Risk factors for mortality and multidrug resistance in pulmonary tuberculosis in Guatemala: A retrospective analysis of mandatory reporting [J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2021, 25: 100287. DOI: 10.1016/j.jctube.2021.100287.
- [11] Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis[J]. Lancet, 2019, 393(10181): 1642-1656. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3.
- [12] 雷倩, 王皓, 吕小会, 等. 1 201 例肺结核患者耐药情况及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(1): 1-5. DOI: 10.12183/j.scjpm.2021.0001.
- [13] 王茂军. 复治肺结核患者耐多药的风险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(12): 2243-2247. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.12.030.
- [14] 奚莹, 唐军, 乔瑞君, 等. 249 例老年肺结核患者耐药状况及产生耐多药的危险因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(6): 636-641. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.06.020.
- [15] Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA, et al. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: Evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2018, 7 (1): 161. DOI: 10.1186/s13643-018-0828-0.
- [16] Liu Q, Li W, Xue M, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: A meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1090. DOI: 10.1038/s41598-017-01213-5.
- [17] Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2018, 77(6): 469-478. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.10.004.

(收稿日期: 2023-04-05)