

# 中国6个省份结核分枝杆菌耐药状况及影响因素分析

宋艺 万李 陈双双 徐永娟 刘志广 赵秀芹 刘海灿 吴移谋 万康林  
管茶香 刘民

100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(宋艺、刘民); 410000 长沙, 中南大学湘雅医学院生理学系(万李、管茶香); 102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 传染病预防控制国家重点实验室 传染病诊治协同创新中心(宋艺、万李、陈双双、徐永娟、刘志广、赵秀芹、刘海灿、万康林); 421000 衡阳, 南华大学病原生物学研究所(陈双双、徐永娟、吴移谋、万康林)

宋艺、万李同为第一作者

通信作者: 刘民, Email: liumin@bjmu.edu.cn; 管茶香, Email: guanchaxiang@csu.edu.cn; 万康林, Email: wankanglin@icdc.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.07.008

**【摘要】目的** 分析北京、吉林、新疆、陕西、湖南、河南6省份结核分枝杆菌耐药性数据, 了解耐药性结核病分布特征及影响因素。**方法** 在6省份采用问卷调查收集背景资料, 并使用比例法药物敏感性试验对4种一线抗结核药物(异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇)进行检测, 再利用SPSS 20.0软件分析其危险因素。**结果** 总体耐药率和耐多药率分别为23.42%和13.51%。北京、吉林、湖南、河南、陕西、新疆分离株耐药率分别为21.50%、12.24%、36.27%、42.86%、27.78%、24.39%, 耐多药率分别为4.67%、8.16%、24.51%、26.53%、15.28%、14.15%。 $\chi^2$ 检验结果显示, 各省份间单种药物耐药率、总体耐药率和耐多药率差异均有统计学意义( $P=0.000$ )。单因素分析结果显示, 结核病的复发、治疗史与耐药结核病的产生具有明显的相关性, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 我国耐药结核病的形势非常严峻, 调查地区结核病耐药性存在明显差异, 应针对各地区主要的危险因素加强预防干预。

**【关键词】** 结核分枝杆菌; 耐药结核病; 耐多药结核病; 危险因素

**基金项目:** 国家科技重大专项(2013ZX10003002-001); 中南大学研究生创新基金(2015zzts280)

**Analysis on drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and influencing factors in six provinces of China** Song Yi, Wan Li, Chen Shuangshuang, Xu Yongjuan, Liu Zhiguang, Zhao Xiuqin, Liu Haican, Wu Yimou, Wan Kanglin, Guan Chaxiang, Liu Min

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China (Song Y, Liu M); Department of Physiology, Xiangya Medical School, Central South University, Changsha 410000, China (Wan L, Guan CX); State Key Laboratory of Communicable Disease Prevention and Control, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Song Y, Wan L, Chen SS, Xu YJ, Liu ZG, Zhao XQ, Liu HC, Wan KL); Institute of Pathogenic Biology, University of South China, Hengyang 421000, China (Chen SS, Xu YJ, Wu YM, Wan KL)

Song Yi and Wan Li are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding authors: Liu Min, Email: liumin@bjmu.edu.cn; Guan Chaxiang, Email: guanchaxiang@csu.edu.cn; Wan Kanglin, Email: wankanglin@icdc.cn

**【Abstract】Objective** To analyze the drug-resistance of clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from the tuberculosis (TB) patients in six provinces in China and related risk factors, and provide evidences for the effective prevention and treatment of drug resistant TB. **Methods** Six

provinces were selected from China. The background information of the TB patients was investigated with questionnaire survey, and the drug susceptibilities of the clinical *M. tuberculosis* strains to isoniazid, rifampin, ethambutol and streptomycin were tested by means of the proportional drug susceptibility test. Then the results and related risk factors were analyzed with software SPSS 20.0.

**Results** The overall drug resistant rate and multi drug-resistant (MDR) rate were 23.42% and 13.51% respectively. The overall drug resistant rate and MDR rate in Beijing, Jilin, Hunan, Henan, Shaanxi, Xinjiang were 21.50%, 12.24%, 36.27%, 42.86%, 27.78%, 24.39% and 4.67%, 8.16%, 24.51%, 26.53%, 15.28%, 14.15%, respectively. The  $\chi^2$  analysis results showed that the differences in single drug-resistant rate, overall drug resistant rate and MDR rate in these provinces had significant differences ( $P=0.000$ ). The univariate statistical analysis results showed that the retreatment for TB and TB treatment history were the risk factors associated with drug resistance ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** The drug resistance of TB was very serious in China, but the TB drug resistance varied with province. The preventive intervention should be strengthened against all the major risk factors associated with the drug resistance for the better prevention and control of TB.

**【Key words】** *Mycobacterium tuberculosis*; Drug-resistant tuberculosis; Multidrug-resistant tuberculosis; Risk factor

**Fund programs:** National Science and Technology Major Project of China (2013ZX10003002-001); Graduate Student Innovation Fund of Central South University (2015zzts280)

结核病现今仍是严重威胁全球卫生安全的重要传染病之一<sup>[1-2]</sup>。我国是世界结核病高负担国家,新发活动性肺结核病例数居全球第二位,耐多药结核病(MDR-TB)发病率居世界第三位<sup>[3]</sup>。在过去 10 年我国结核病患病率虽有所下降,但耐药结核病的比例却逐渐增加,特别是 MDR-TB 增加明显<sup>[4-5]</sup>。耐药结核病的流行会严重影响其控制效果,因此对耐药结核病的研究有非常重要的意义。

## 材料与方 法

1. 试验菌株:从中国 CDC 传染病预防控制所结核病实验室菌株库中,分别选取国内 6 省份源于 2004—2006 年分离自病例的结核分枝杆菌药物敏感性试验结果及其病历资料。结核分枝杆菌共计 999 株,其中北京 107 株,吉林 343 株,新疆 205 株,陕西 144 株,湖南 102 株,河南 98 株。

### 2. 研究方法:

(1) 病例调查:采用问卷调查方法,调查问卷在查阅文献的基础上结合实际情况制定,内容包括一般人口学信息、病例类型、治疗史、并发症等。调查员由调查地区经过专业培训的省级结核病医院或结核防治所结核病防治人员和医务人员等组成。

(2) 菌株鉴定和药物敏感试验:分离菌株标本均由中国 CDC 传染病预防控制所结核病实验室负责,采用 PNB/TCH 鉴别培养基和基于改良罗氏固体培养基的比例法分别进行菌种鉴定和 4 种一线抗结核药物[异烟肼(INH)、利福平(RFP)、链霉素(SM)、乙胺丁醇(EMB)]的药物敏感试验。4 种药物培养基内含药浓度分别为 0.2、40、4 和 2  $\mu\text{g/ml}$ <sup>[6]</sup>。

3. 统计学分析:应用 Excel 2003 软件整理数据,

并建立数据库。SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 菌株耐药性检测:结果显示(表 1),分离自 6 省份 999 株结核分枝杆菌总体耐药率和耐多药(MDR)率分别为 23.42% 和 13.51%。分离自北京、吉林、湖南、河南、陕西、新疆的菌株耐药率分别为 21.50%、12.24%、36.27%、42.86%、27.78%、24.39%, MDR 率分别为 4.67%、8.16%、24.51%、26.53%、15.28%、14.15%,各省份菌株单种药物耐药率、总体耐药率和 MDR 率差异均有统计学意义( $P=0.000$ )。

### 2. 单因素分析:

(1) 耐药影响因素:选取结核病患者性别、年龄、病例类型、治疗史、并发症 5 个因素进行分析(表 2)。北京和吉林的结核病患者新发、复发类型及有无治疗史与耐药结核病有明显相关性,结果有统计学意义( $P<0.05$ );河南的结核病患者有无并发症与耐药结核病有明显相关性,结果有统计学意义( $P<0.05$ );陕西的结核病患者新发、复发类型,有无治疗史及有无并发症与耐药结核病有明显相关性,结果有统计学意义( $P<0.05$ );而湖南和新疆的结核病患者上述耐药影响因素的单因素分析结果均无统计学意义( $P>0.05$ )。

(2) MDR 影响因素:选取相同的 5 个影响因素,分析结果显示北京、吉林、河南和陕西结核病患者新发、复发类型及有无治疗史与 MDR-TB 有明显相关性,结果有统计学意义( $P<0.05$ );新疆结核病患者新发、复发类型与 MDR-TB 有明显相关性,结果有统计学意义( $P<0.05$ );湖南结核病患者单因素分析

**表1** 我国6省份999株结核分枝杆菌耐药率比较

药物	地区	检测菌株数	耐药菌株数	非耐药菌株数	耐药率 (%)	$\chi^2$ 值	P值
INH	北京	107	14	93	13.08	55.224	0.000
	吉林	343	32	311	9.33		
	湖南	102	30	72	29.41		
	河南	98	37	61	37.76		
	陕西	144	33	111	22.92		
	新疆	205	39	166	19.02		
	合计	999	185	814	18.52		
RFP	北京	107	5	102	4.67	42.497	0.000
	吉林	343	34	309	9.91		
	湖南	102	28	74	27.45		
	河南	98	28	70	28.57		
	陕西	144	26	118	18.06		
	新疆	205	35	170	17.07		
	合计	999	156	843	15.62		
EMB	北京	107	1	106	0.93	29.082	0.000
	吉林	343	13	330	3.79		
	湖南	102	16	86	15.69		
	河南	98	8	90	8.16		
	陕西	144	5	139	3.47		
	新疆	205	12	193	5.85		
	合计	999	55	944	5.51		
SM	北京	107	18	89	16.82	30.300	0.000
	吉林	343	23	320	6.71		
	湖南	102	19	83	18.63		
	河南	98	25	73	25.51		
	陕西	144	19	125	13.19		
	新疆	205	35	170	17.07		
	合计	999	139	860	13.91		
任何一种	北京	107	23	84	21.50	55.772	0.000
	吉林	343	42	301	12.24		
	湖南	102	37	65	36.27		
	河南	98	42	56	42.86		
	陕西	144	40	104	27.78		
	新疆	205	50	155	24.39		
	合计	999	234	765	23.42		
MDR	北京	107	5	102	4.67	40.771	0.000
	吉林	343	28	315	8.16		
	湖南	102	25	77	24.51		
	河南	98	26	72	26.53		
	陕西	144	22	122	15.28		
	新疆	205	29	176	14.15		
	合计	999	135	864	13.51		

结果无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

### 讨论

本研究参考我国耐药结核病相关危险因素的研究结果,对北京等6省份分离自病例的结核分枝杆菌耐药率及因素进行分析。结果显示,各省份分离的菌株之间无论是单种药物耐药率、总体耐药率,还是MDR率的差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。影响菌株耐药的单因素分析显示,不同省份菌株耐药及

**表2** 我国6省份结核病患者结核分枝杆菌耐药影响因素的单因素分析

地区	耐药菌株数	非耐药菌株数	$\chi^2$ 值	P值	
北京	类型 新发	15	75	7.827	0.005
	复发	8	9		
	治疗史 有	7	7	7.756	0.005
	无	16	77		
吉林	类型 新发	18	51	14.868	0.000
	复发	24	245		
	治疗史 有	24	245	14.430	0.000
	无	18	52		
河南	并发症 有	14	9	3.971	0.046
	无	24	41		
陕西	类型 新发	30	95	6.547	0.011
	复发	7	5		
	治疗史 有	12	7	14.194	0.000
	无	24	88		
并发症 有	2	18	4.234	0.040	
	无	31			63

注:仅列出 $P<0.05$ 的结果

**表3** 我国6省份结核病患者结核分枝杆菌MDR影响因素的单因素分析

地区	耐药菌株数	非耐药菌株数	$\chi^2$ 值	P值	
北京	类型 新发	2	88	7.637	0.006
	复发	3	14		
	治疗史 有	3	11	10.152	0.001
	无	2	91		
吉林	类型 新发	14	55	16.448	0.000
	复发	14	255		
	治疗史 有	14	255	16.047	0.000
	无	14	56		
河南	类型 新发	13	52	5.483	0.019
	复发	7	7		
	治疗史 有	13	18	4.936	0.026
	无	12	48		
陕西	类型 新发	15	110	12.182	0.000
	复发	6	6		
	治疗史 有	7	12	7.151	0.007
	无	14	98		
新疆	类型 新发	14	123	7.384	0.007
	复发	13	37		

注:仅列出 $P<0.05$ 的结果

产生MDR-TB的影响因素不同,同文献报道一致<sup>[7]</sup>。除地理位置、气候条件、社会经济和文化等影响耐药性的因素外,还包括新发、复发病例类型和有

无治疗史<sup>[3,8]</sup>。结合文献研究结果<sup>[9-14]</sup>,提示上述影响因素对耐药及MDR-TB的产生有着非常重要的意义。

目前普遍认为“治疗史”是结核分枝杆菌产生耐药性的危险因素之一<sup>[9-14]</sup>,本研究分析结果显示该因素与耐药或MDR-TB的产生具有明显的相关性( $P<0.05$ )。由于结核病治疗时间至少需要6个月,这使结核分枝杆菌有足够的时间和机会产生耐药性。本文分析还显示,河南、陕西结核病患者有无并发症与耐药结核病的产生有关,但结核病的并发症较多,因此具体判断哪些并发症可能产生影响还有待进一步分析。

综上所述,我国结核病耐药状况依旧严峻,不同地区结核分枝杆菌产生耐药的影响因素存在差异,因此对耐药结核病的预防控制必须针对不同的危险因素采取相应措施,以此取得更好的预防控制效果。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] WHO. Global tuberculosis report, 2015[EB/OL]. [2015-10-30]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/I0665/191102/9789241565059-eng.pdf?ua=1>.

[2] Goldberg DE, Siliciano RF, Jacobs WR Jr. Outwitting evolution: fighting drug-resistant TB, malaria, and HIV[J]. Cell, 2012, 148(6): 1271-1283. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.021.

[3] WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response[R]. Geneva: WHO, 2010.

[4] Chiang CY, Centis R, Migliori GB. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future[J]. Respirology, 2010, 15(3): 413-432. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01738.x.

[5] Akachi Y, Zumla A, Atun R. Investing in improved performance of national tuberculosis programs reduces the tuberculosis

burden: analysis of 22 high-burden countries, 2002-2009[J]. J Infect Dis, 2012, 205 Suppl 2: S284-292. DOI: 10.1093/infdis/jis189.

[6] 陈明亭, 万康林. 结核病实验室技术手册[M]. 北京: 科学出版社, 2011.

Chen MT, Wan KL. The technical manual of tuberculosis laboratory[M]. Beijing: Science Press, 2011.

[7] Zhao YL, Xu SF, Wang LX, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. N Engl J Med, 2012, 366(23): 2161-2170. DOI: 10.1056/NEJMoa1108789.

[8] He GX, Zhao YL, Jiang GL, et al. Prevalence of tuberculosis drug resistance in 10 provinces of China[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8(1): 166. DOI: 10.1186/1471-2334-8-166.

[9] Espinal MA, Laserson K, Camacho M, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2001, 5(10): 887-893.

[10] Lomtadze N, Aspindzelashvili R, Janjgava M, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in the Republic of Georgia: a population-based study[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(1): 68-73.

[11] Aguiar F, Vieira MA, Staviack A, et al. Prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in an HIV/AIDS reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(1): 54-61.

[12] Clark CM, Li J, Driver CR, et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis among non-US-born persons in New York city[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2005, 9(9): 964-969.

[13] Boonsarngsuk V, Tansirichaiya K, Kiatboonsri S. Thai drug-resistant tuberculosis predictive scores[J]. Singapore Med J, 2009, 50(4): 378-384.

[14] Kliiman K, Altraja A. Predictors of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(11): 766-775. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00004.

(收稿日期: 2015-11-09)

(本文编辑: 张林东)

## 中华流行病学杂志第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

- |         |         |         |         |         |         |         |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 陈 曦(湖南) | 党少农(陕西) | 窦丰满(四川) | 高 婷(北京) | 高立冬(湖南) | 还锡萍(江苏) | 贾曼红(云南) |
| 金连梅(北京) | 荆春霞(广东) | 李 琦(河北) | 李十月(湖北) | 李秀央(浙江) | 林 玫(广西) | 林 鹏(广东) |
| 刘 莉(四川) | 刘 玮(北京) | 刘爱忠(湖南) | 马家奇(北京) | 倪明健(新疆) | 欧剑鸣(福建) | 潘晓红(浙江) |
| 彭晓旻(北京) | 彭志行(江苏) | 任泽舫(广东) | 施国庆(北京) | 汤奋扬(江苏) | 田庆宝(河北) | 王 丽(北京) |
| 王 璐(北京) | 王金桃(山西) | 王丽敏(北京) | 王志萍(山东) | 武 鸣(江苏) | 谢 娟(天津) | 解恒革(海南) |
| 严卫丽(上海) | 阎丽静(北京) | 么鸿雁(北京) | 余运贤(浙江) | 张宏伟(上海) | 张茂俊(北京) | 张卫东(河南) |
| 郑 莹(上海) | 郑素华(北京) | 周脉耕(北京) | 朱益民(浙江) | 祖荣强(江苏) |         |         |