

上海市静安区2010—2015年肺结核传播状况及影响因素分析

韩志英 李静 顾凯侃 孙果梅 江渊 张阳奕 徐颺

200072 上海市静安区疾病预防控制中心慢性传染病科(韩志英、顾凯侃、孙果梅);
200336 上海市疾病预防控制中心结核病检测实验室(李静、江渊、张阳奕); 200032 上海, 复旦大学公共卫生学院教育部公共卫生安全重点实验室(徐颺)

韩志英、李静同为第一作者

通信作者:徐颺, Email:bxu@shmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.010

【摘要】 目的 了解上海市静安区肺结核传播状况及其影响因素。方法 收集2010—2015年上海市静安区结核病定点医院诊治的肺结核患者中分离到的结核分枝杆菌进行药物敏感性试验, 采用12个位点(QUB11b、QUB18、Mtub21、Miru26、QUB26、Mtub04、Miru31、Miru40、VNTR2372、VNTR3820、3232、4120)结核分枝杆菌可变数目串联重复序列(MIRU-VNTR)多态性分析, 结合现场流行病学调查, 分析结核分枝杆菌的成簇特征及其影响因素。结果 80株结核分枝杆菌菌株总耐药率为28.75%(23/80), 总耐多药率为16.25%(13/80)。MIRU-VNTR基因型分型结果显示, 58例患者的分离株为单一基因型(72.50%, 58/80), 22例为成簇菌株, 成簇比为27.50%(22/80), 共分7个簇, 每簇含2~10例菌株。结核分枝杆菌近期传播影响多因素分析结果显示, 耐多药($OR=35.799, 95\%CI: 4.239 \sim 302.346$)和合并症($OR=7.695, 95\%CI: 1.421 \sim 41.658$)与近期传播有关。成簇病例的现场流行病学调查发现, 1个簇患者含有10例耐多药结核病患者(MDR-TB), 9例患者相互间认识, 有确定的联系, 1例患者有可能的联系。结论 2010—2015年上海市静安区肺结核患者中存在一定比例的近期传播, 耐多药和合并症是结核病近期传播的重要危险因素。

【关键词】 肺结核; 结核分枝杆菌; 基因分型; 成簇; 传播

基金项目:上海市静安区卫生计生系统第三批十百千人才培养课题学科带头人培育项目(JWRC2014D14)

Recent transmission of pulmonary tuberculosis and its influencing factors in Jing'an district, Shanghai, 2010–2015 Han Zhiying, Li Jing, Gu Kaikan, Sun Guomei, Jiang Yuan, Zhang Yangyi, Xu Biao

Department of Chronic Infectious Diseases, Jing'an District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200072, China (Han ZY, Gu KK, Sun GM); Tuberculosis Laboratory, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China (Li J, Jiang Y, Zhang YY); School of Public Health, Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China (Xu B)

Han Zhiying and Li Jing are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding author: Xu Biao, Email: bxu@shmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To understand the recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), and to identify the influencing factors of recent transmission among pulmonary tuberculosis (TB) patients in Jing'an district, Shanghai. **Methods** The genotypes and drug resistances of MTB isolated from TB patients registered in the TB designated hospitals in Jing'an district during 2010–2015 were analyzed through 12-loci Mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat (MIRU-VNTR)(QUB11b, QUB18, Mtub21, Miru26, QUB26, Mtub04, Miru31, Miru40, VNTR2372, VNTR3820, 3232, 4120), and tested for drug susceptibility as well. With the results of field epidemiological investigation, univariate and multivariate analyses were performed to analyze the distribution of the clusters and influencing factors on recent transmission. **Results** This study enrolled 80 TB patients, 23 (28.75%) had a resistance to at least one anti-TB drug, and the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) was 16.25%. A total of 65 genotypes were identified

with 58 (72.50%, 58/80) being unique and 7 clusters with 2–10 isolated in each cluster. The proportion of clustering was 27.50% (22/80). Results from the multivariate analysis revealed that multidrug-resistance ($OR=35.799$, 95% CI : 4.239–302.346) and having comorbidity with TB ($OR=7.695$, 95% CI : 1.421–41.658) were independently associated with the clustering, which suggesting a recent transmission. The field investigation to the clustered cases proved that the patients in two clusters had epidemiological links, one was between family members, and the other contained 10 MDR-TB patients with 9 knowing each other which have a definite connection and 1 having the possible connection with them. **Conclusion** Recent transmission of tuberculosis happened among TB patients in Jing'an district, with high risks among the MDR-TB patients.

【Key words】 Pulmonary tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; Genotype; Cluster; Transmission

Fund program: The Third Cultivation Project of Ten Hundred Thousand for Academic Leaders in Health and Family Planning Commission, Jing'an District (JWRC 2014D14)

结核病目前已成为全球受关注的重大公共卫生问题之一。据 WHO 全球结核病报告估算^[1], 2015 年全球登记的新发结核病患者约 1 040 万, 其中约 48 万为同时耐异烟肼和利福平的耐多药结核病 (multiple drug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 患者。我国新发肺结核人数为 91.8 万 (67/10 万), MDR-TB 患者约 5.8 万。2015 年上海市报告肺结核病例 6 699 例, 报告发病率为 27.62/10 万, 总耐药率为 22.90%, 总耐多药率为 6.50%。2010—2015 年静安区结核病报告发病率居本区甲乙类传染病报告发病前 3 位。掌握结核病的传播规律, 有助于控制结核病的传播和流行。

由于结核病潜伏期长, 传统流行病学方法较难深入揭示其发病原因及传播状况, 结合传统流行病学建立的分子流行病学能更好地解释结核病的传播特点^[2-4]。目前, 结核分枝杆菌可变量目串联重复序列 (Mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat, MIRU-VNTR) 多态性分析方法已广泛用于研究鉴别内源性复发和近期外源性感染、耐药菌株的传播等。Supply 等^[5] 2006 年提出的 15 个或 24 个位点可变量目串联重复 (VNTR) 是应用最多的方案, 但该方案对我国高度流行的北京家族菌株的分辨率较低^[6]。本研究采用 Luo 等^[6] 2014 年建立的一套位点数少且对北京家族菌株分辨率较高的 12 个位点 MIRU-VNTR 基因型分型法, 结合现场流行病学调查从人群角度分析结核分枝杆菌成簇特征及其影响因素, 了解静安区结核病的传播状况。

对象与方法

1. 样本来源: 选择上海市 CDC 菌株库保存的 2010—2015 年静安区定点医院治疗管理的肺结核全部菌株 92 株, 经菌型鉴定、剔除重复菌株和复苏失败菌株后获得有效菌株 80 株, 进行药物敏感性试验和 MIRU-VNTR 基因型分型。

2. 流行病学调查: 采用电话访谈、上门调查与查阅病史资料、结核病登记管理资料相结合的方式收

集患者基本情况、临床特征、治疗情况、副作用、转归等。调查对象首选患者本人, 如果患者因某些原因无法完成调查, 则选择患者的密切接触者 (如配偶、子女、父母等)。调查前均向患者或患者的密切接触者告知并获得知情同意。结核病患者现场调查按《中国结核病防治规划实施工作指南》(2008 版) 相关规定实施。

对成簇病例开展现场流行病学调查, 使用自制的调查问卷, 收集成簇病例的密切接触者、人际关系、居住地点、常去地点、医院就诊情况等信息, 以确定成簇病例之间的相互关联性。如果成簇病例之间为密切接触者或相互认识、或者居住在同一地点, 则认为该组病例之间存在“确定的流行病学联系”; 如果成簇病例之间居住地点较近、或有共同的常去地点, 则认为该组病例之间存在“可能的流行病学联系”。

3. 药物敏感性试验: 按照中国防痨协会《结核病实验室检验规程》^[7] 进行, 采用《结核病耐药监测指南》^[8] 推荐的比例法。采用 L-J 培养基, 进行 4 种一线抗结核药物敏感性试验。抗结核药物的终浓度: 异烟肼 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、链霉素 4.0 $\mu\text{g/ml}$ 、利福平 40.0 $\mu\text{g/ml}$ 、乙胺丁醇 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 。耐药判定: 根据菌落在培养基上生长情况, 若含药培养基上生长的菌落数/对照培养基上生长的菌落数 $> 1\%$, 则认为受试菌对该抗结核药物耐药。

4. MIRU-VNTR 基因型分型:

(1) 结核分枝杆菌 DNA 制备: 采用煮沸裂解法进行提取^[9], 从罗氏培养基上刮取 1~2 个接种环阳性培养物, 重悬于 200 μl TE (Tris-EDTA, 三羟甲基氨基甲烷-乙二胺四乙酸) 溶液中, 80 $^{\circ}\text{C}$ 灭活 30 min。灭活后的菌株 DNA 100 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 10 min 煮沸裂解, 立即置冰上 2 min, 13 000 $\times g$ 离心 15 min 后, 取上清置于另一无菌 1.5 ml 离心管中, -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用。

(2) MIRU-VNTR 基因型分型: 采用 12 个位点 MIRU-VNTR 基因分型法^[10]: 包括 9 个位点: QUB11b、QUB18、Mtub21、Mitu26、QUB26、Mtub04、

Miru31、Miru40、VNTR2372和3个高变位点：VNTR3820、3232、4120。利用北京康为世纪生物科技有限公司生产的结核病鉴定试剂盒II进行结核分枝杆菌VNTR多态性分析。PCR反应体系和条件参考试剂盒说明书。取1 μl PCR扩增产物用1%的琼脂糖凝胶进行电泳。电泳读数：根据各样本扩增条带与Marker相对位置，利用各VNTR位点重复单元读数表及VNTR各位点重复单元电泳图，计算出各菌株在该位点的重复单元数。以H37Rv标准株作为质控菌株。

5. 定义：“簇(cluster)”菌株是指从不同病例分离得到的≥2个具有相同VNTR基因型的菌株，代表着该组病例很可能是由于“近期感染”而发病；而将从不同患者分离到的具有特异VNTR基因型的菌株定义为单一基因型菌株(unique)，代表该病例很可能是由于潜伏感染的“内源性复燃”而发病^[10-13]。成簇比(近期传播率)：反映结核病近期传播情况，估算公式为 $C=n/N$ ，其中 C 代表成簇比， n 代表簇菌株数， N 代表总菌株数(即簇菌株数+单一基因型菌株数)^[10]。

初治患者是指从未用过抗结核药物或用抗结核药物不超过28 d的患者。复治患者是指接受抗结核治疗超过1个月的患者(包括复发、初治失败和返回的患者)。耐多药是指患者感染的结核分枝杆菌至少同时对异烟肼、利福平耐药。

6. 统计学分析：采用EpiData 3.0软件建立数据库对资料进行双录入及一致性检验。应用SPSS 16.0软件进行数据整理及统计学分析。分类变量资料采用百分比进行描述，两样本率的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法，多因素分析采用logistic回归方法，对80株菌株检测的12个MIRU-VNTR位点的重复次数采用Bio Numerics 5.0软件进行聚类分析。检验水准为 $\alpha=0.05$ ，双侧检验。

结 果

1. 基本情况：共登记173例肺结核患者，其中结核分枝杆菌培养阳性92例，最终纳入获得有效菌株的患者80例。患者年龄17~89(47.15±20.02)岁， $M=52$ 岁；男性69例(86.25%)，女性11例(13.75%)；初治患者63例(78.75%)，复治患者17例(21.25%)。职业以退休为主(25例，31.25%)，待业(24例，30.00%)。

2. 耐药情况：80株结核分枝杆菌菌株中，57株对全部4种一线抗结核药物(异烟肼、链霉素、利福平和乙胺丁醇)敏感，23株对至少1种抗结核药物耐

药，总耐药率为28.75%(23/80)，初治患者耐药率28.57%(18/63)，复治患者耐药率为29.41%(5/17)，差异无统计学意义($\chi^2=0.005$, $P=0.946$)。耐多药结核分枝杆菌为13株，总耐多药率为16.25%(13/80)，初治患者耐多药率为14.29%(9/63)，复治患者耐多药率为23.53%(4/17)，差异无统计学意义($\chi^2=0.841$, $P=0.359$)。

3. MIRU-VNTR基因型分型结果及成簇情况(近期传播率)：80株结核分枝杆菌菌株的12个位点MIRU-VNTR基因型分型结果和聚类分析树状结构，见图1。VNTR基因型分析，共鉴定出65种基因型。58(72.50%)例患者的分离株为单一基因型，22例为成簇菌株，成簇百分比为27.50%(22/80)。22例成簇菌株共分7个簇，其中6个簇(85.71%)分别只包含2例菌株，1个簇包含10例菌株，均为MDR-TB患者。所有13例MDR-TB菌株共鉴定出4种VNTR基因型，其中10例菌株形成1个簇，耐多药菌株的成簇百分比为76.92%。耐多药菌株成簇百分比明显高于全敏感结核菌株成簇百分比($\chi^2=16.739$, $P<0.001$)。

4. 菌株成簇病例的分布特征：成簇病例中以初治(81.82%，18/22)、男性(86.36%，19/22)、<65岁(81.82%，18/22)的患者居多，职业主要为退休(31.82%，7/22)和待业(27.27%，6/22)。成簇病例中耐药比例为50.00%(11/22)，MDR-TB为45.45%(10/22)。

5. 近期传播的影响因素分析：

(1)成簇的单因素分析：有合并症患者成簇百分比明显高于无合并症患者($\chi^2=9.881$, $P=0.002$)、耐药患者明显高于全敏感患者($\chi^2=6.689$, $P=0.010$)，MDR-TB患者明显高于非MDR-TB患者($\chi^2=16.739$, $P=0.000$)，痰菌涂阳患者明显高于涂阴患者($\chi^2=8.188$, $P=0.004$)，有既往住院史患者明显高于无既往住院史患者($\chi^2=6.180$, $P=0.013$)。未发现年龄、性别、职业种类、文化程度、婚姻状况、化疗史、肺部有无空洞、是否遵医嘱服药、平常就诊定点医院以及患病前听说过肺结核与病例菌株成簇间有统计学联系(均 $P>0.05$)。见表1。

(2)多因素logistic回归分析：以患者的结核分枝杆菌分离株是否成簇作为因变量，成簇项为1，非成簇项为0。将可能的危险因素(合并症、耐多药、痰涂片、既往住院史、抗结核治疗史和年龄、性别)为自变量纳入logistic回归模型，使用ENTER法分析。结果表明耐多药($OR=35.799$, 95% $CI:4.239\sim302.346$)和合并症($OR=7.695$, 95% $CI:1.421\sim41.658$)是近期传播相关的危险因素，相比于敏感菌株，MDR-TB

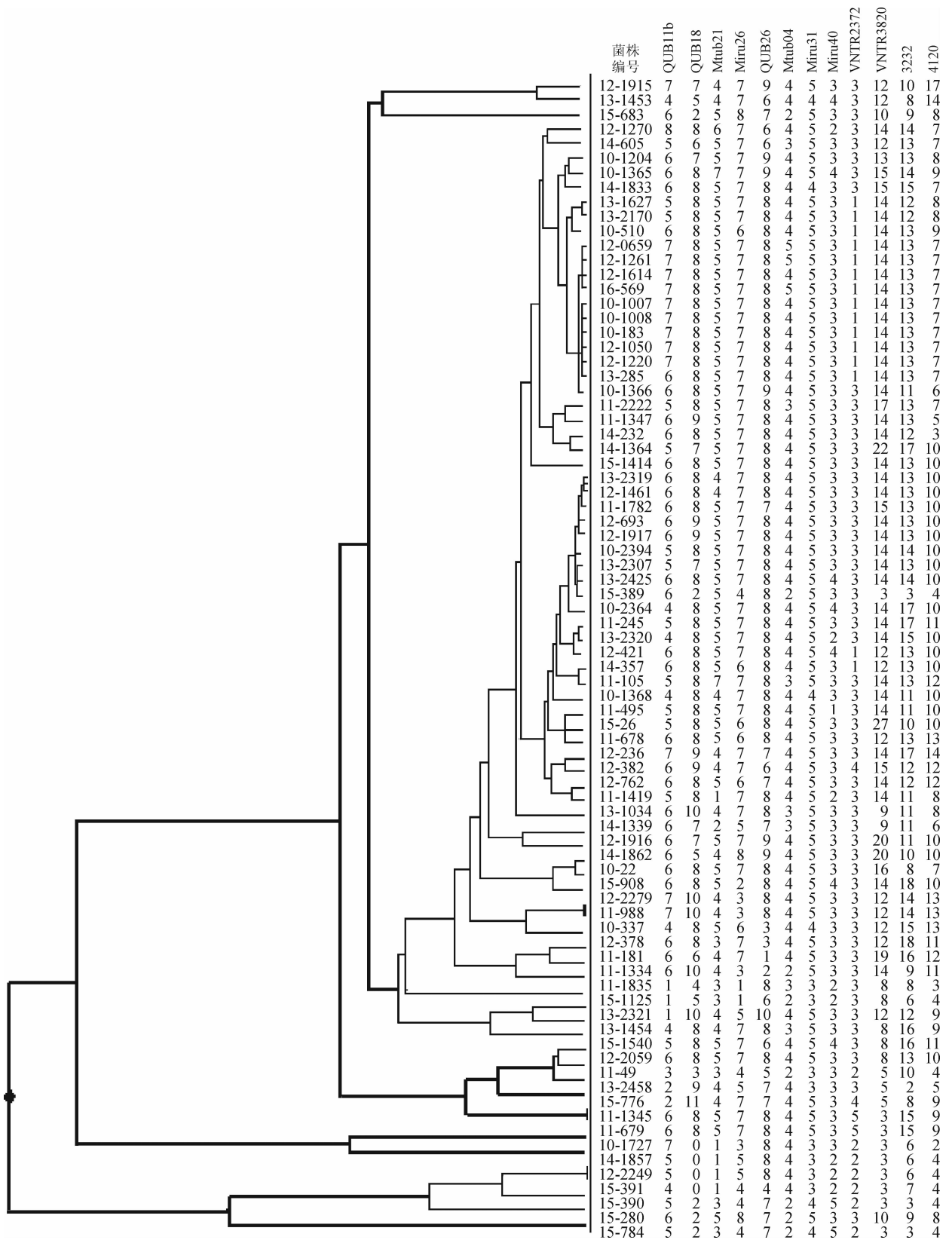


图1 结核分枝杆菌可变量目串联重复序列多态性分析法基因分型聚类分析树状结构图

病例更容易发生近期传播。见表1。

6. 成簇患者的现场流行病学调查:对成簇患者进行现场流行病学调查结果发现,22例成簇患者

中,11例患者存在“确定的流行病学联系”,9例患者存在“可能的流行病学联系”,2例患者暂未发现流行病学联系。最大的一簇包含10例MDR-TB患者,

表1 2010—2015年上海市静安区影响肺结核近期传播的影响因素分析

变量	例数	肺结核患者		单因素分析		多因素分析	
		非成簇患者	成簇患者	χ^2 值	P值	OR值(95%CI)	P值
年龄组(岁)				0.083	0.773		0.591
≥65	13	4(30.77)	9(69.23)			0.636(0.122 ~ 3.314)	
<65	67	18(26.87)	49(73.13)			1.000	
性别				0.000	0.985		0.847
男	69	19(27.54)	50(72.46)			0.832(0.128 ~ 5.393)	
女	11	3(27.27)	8(72.73)			1.000	
职业				3.860	0.570		
干部	8	2(25.00)	6(75.00)				
工人	8	1(12.50)	7(87.50)				
学生	4	0(0.00)	4(100.00)				
商业服务	11	4(36.36)	7(63.64)				
家务待业	24	6(25.00)	18(75.00)				
离/退休	25	9(36.00)	16(64.00)				
文化程度				5.258	0.154		
小学	22	9(40.91)	13(59.09)				
初中	29	8(27.59)	21(72.41)				
高中	14	4(28.57)	10(71.43)				
大专及以上	15	1(6.67)	14(93.33)				
婚姻状况				3.831	0.147		
未婚	32	5(15.63)	27(84.37)				
已婚有配偶	43	15(34.88)	28(65.12)				
离婚、丧偶	5	2(40.00)	3(60.00)				
抗结核治疗史				0.171	0.679		0.223
复治	17	4(23.53)	13(76.47)			3.887(0.438 ~ 34.467)	
初治	63	18(28.57)	45(71.43)			1.000	
合并症				9.881	0.002		0.018
无	41	5(12.20)	36(87.80)			7.695(1.421 ~ 41.658)	
有	39	17(43.59)	22(56.41)			1.000	
空洞				0.408	0.523		
有	39	12(30.77)	27(69.23)				
无	41	10(24.39)	31(75.61)				
涂阳				8.188	0.004		0.998
否	17	0(0.00)	17(100.00)			414 500 000(0.000 ~ ∞)	
是	63	22(34.92)	41(65.08)			1.000	
遵医嘱服药				2.025	0.155		
是	63	15(23.81)	48(76.19)				
否	17	7(41.18)	10(58.82)				
就诊定点医院				2.301	0.316		
市级	30	9(30.00)	21(70.00)				
本区	34	11(32.35)	23(67.65)				
其他区	16	2(12.50)	14(87.50)				
患病前听说过结核病				0.221	0.638		
是	33	10(30.30)	23(69.70)				
否	47	12(25.53)	35(74.47)				
耐药				6.689	0.010		
是	23	11(47.83)	12(52.17)				
否	57	11(19.30)	46(80.70)				
耐多药				16.739	0.000		0.001
否	67	12(17.91)	55(82.09)			35.799(4.239 ~ 302.346)	
是	13	10(76.92)	3(23.08)			1.000	
既往住院史				6.180	0.013		0.526
否	65	14(21.54)	51(78.46)			1.866(0.271 ~ 12.866)	
是	15	8(53.33)	7(46.67)			1.000	

有 9 例患者互相认识(确定的流行病学联系),包括 2 对夫妻和 1 对父子,并且其中 8 例患者居住在一个弄堂里,第 9 例患者居住附近 200 m 以内;第 10 例患者与其他 9 例患者中的 7 例均有在附近同一棋牌室的高频率逗留史(可能的流行病学联系)。另有 1 个簇的 2 例患者生活在一套住房内,为房东和租客关系(确定的流行病学联系)。有 4 个簇(各含 2 例)患者每簇病例居住地间的直线距离在 2 km 以内,每簇间的病例有长期到附近同一菜场和超市购物的经历(可能的流行病学联系)。有 1 个簇的 2 例患者之间暂未发现直接或间接的流行病学联系。22 例患者的住院时间和门诊就诊时间未发现存在交集。

讨 论

近期传播率是评价肺结核流行和控制效果的有效指标,结核分枝杆菌中的成簇百分比直接反映当地近期传播情况。本研究发现静安区结核分枝杆菌成簇百分比为 27.5%,相当于近 30%的患者是由结核分枝杆菌的近期传播所致。与杨崇广^[10]研究上海松江区(30.7%)、普陀区^[11](26.7%)的成簇百分比基本一致,稍高于宋红焕^[12]的研究结果(22.8%),低于另外一项研究结果^[13]。本研究中成簇患者以退休和待业为主,没有固定于某一特定人群,与国内的一些研究发现一致^[10,13-14],而与国外的一些研究存在很大区别,其肺结核发病和传播往往集中于特定的人群,如 HIV 感染者^[15-16]、吸毒者^[17]等。但由于国内活动性肺结核病的人群数量多,即使近 30%的近期传播率,导致的二次病例数量也是非常可观^[18]。

研究还发现静安区结核病患者中耐多药菌株的成簇百分比明显高于全敏感菌株。虽然国外有报道由于某些耐药基因突变使分枝杆菌的传播性和致病性降低,耐药菌株成簇的可能性小于敏感菌株^[16],但也有专家研究提示耐药菌株的适应能力降低可能会通过代偿性突变来抵偿,一些未发生适应性降低的耐药菌株易于发生传播^[19],还有研究报道^[10,20-22],MDR-TB 更容易发生近期传播。MDR-TB 患者由于诊断和治疗延迟,痰菌阴转慢、治疗时间长、难治愈等因素可能使患者具有较长的传染期,基本没有隔离限制措施等管理的一些问题^[23-24],更增加了其发生近期传播的风险。本研究中的家庭和区内 MDR-TB 二级病例的产生在国内很少报道,这一重要发现进一步证明了耐多药结核菌株可能具有相当强的传播能力。

对影响菌株成簇因素的 logistic 回归分析结果

表明:耐多药和合并症是肺结核近期传播的主要危险因素。本研究中成簇患者中有近一半的患者为 MDR-TB,且 13 例 MDR-TB 中 10 例出现成簇,且集中于同一个簇。这一发现与杨崇广^[10]、胡屹等^[25]研究结果类似,提示在我国,MDR-TB 病例间的近期传播已趋向普遍,静安区 MDR-TB 近期传播的现象尤为令人关注。由于有合并症的患者身体状况不良,对药物副反应明显,导致治疗效果差,排菌时间长,更易传染。因此,其病例间发生近期传播的风险也较高。建议对有合并症的结核病患者要实行个体化治疗方案,加强管理,提高患者治疗的依从性和疗效。

有研究报道在低流行地区,同簇菌株患者间的联系难以被流行病学调查发现^[26-27],本研究结果发现 22 例成簇患者中,11 例患者存在“确定的流行病学联系”,9 例存在“可能的流行病学联系”。有 2 簇患者有室内接触史,其中 1 个 MDR 簇的 10 例患者有 9 例患者互相认识,包括 2 对夫妻患者和 1 对父子患者。提示家庭成员间接触传播和机会接触导致的传播在本区都存在,提示结核病的传播并不是主要发生在传统意义上的长时间密切接触人群中。MDR-TB 簇中的 10 例患者在不同时间先后发病,MIRU-VNTR 基因型结果显示 10 例患者的分离株中 6 人在 9 位点上扩增目的片段大小一致,与其他 3 人相差 1 个拷贝数,还有 1 人与其他 9 人在 QUB11b 拷贝数相差 1,10 人在 3 个高变位点拷贝数均一致。出现这些微小差异很有可能是结核分枝杆菌在患者体内发生了微进化,进化后的结核菌作为传染源随之再传播,使得 10 例患者在 VNTR 个别位点存在差异,后续研究将进一步开展全基因组测序。MDR-TB 簇中 10 例患者没有发现院内互相传染导致感染的机会,互相接触传染的可能性还是在小区及其附近的棋牌室等室内活动场所。某些公共场所存在通风差、空间相对狭小、人群比较集中等特点,如棋牌室、影剧院、快餐店、健身房、超市和图书馆等,结核病患者尤其是 MDR-TB 患者在传染期内到这类场所活动很可能引起传播,因此应采取措施限制传染期内结核患者的活动范围,但是目前的门诊治疗方案在这方面没有可实际操作的条例规定,只有住院治疗,才可以真正限制患者的行动,因此建议结核病患者在传染期间接受住院治疗,直到痰菌转阴。

本研究存在不足,80 株结核分枝杆菌分离株的样本量较小,可能影响研究结果的把握度,有待进一步扩大样本完善现有研究结论。

总之,2010—2015 年上海市静安区结核病患者

尤其是MDR-TB患者存在一定比例的近期传播,耐多药和合并症是结核病近期传播的重要危险因素。建议对MDR-TB患者活动频繁的场合的密切接触者进行主动筛查,尽早发现结核病患者,及时进行有效的治疗和管理,控制MDR-TB的流行。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] WHO. Global Tuberculosis Control: WHO Report, 2016.
- [2] WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing[R]. WHO report. WHO/HTM/TB/2006.362. Geneva: World Health Organization, 2006.
- [3] 乐军,李瑶,谢建平,等.寡核苷酸表达谱揭示异烟肼耐药对结核分枝杆菌致病性的影响[J].中华医院感染学杂志,2004,14(12):1336-1340. DOI:10.3321/j.issn:1005-4529.2004.12.005. Yue J, Li Y, Xie JP, et al. Effect of Isoniazid Resistance on Pathogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* Revealed by Oligonucleotide Microarray Profiling [J]. Chin J Nosocomiol, 2004, 14 (12) : 1336-1340. DOI: 10.3321/j.issn: 1005-4529. 2004.12.005.
- [4] 匡红,陈庆海,府伟灵.分子信标探针荧光芯片检测结核分枝杆菌的实验研究[J].中华医院感染学杂志,2007,17(5):509-512. DOI:10.3321/j.issn:1005-4529.2007.05.009. Kuang H, Chen QH, Fu WL. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by Fluorescence Chip of Molecular Beacon Probe [J]. Chin J Nosocomiol, 2007, 17(5) : 509-512. DOI: 10.3321/j. issn: 1005-4529.2007.05.009.
- [5] Supply P, Allix C, Lesjean S, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44 (12) : 4498-4510. DOI: 10.1128/JCM.01392-06.
- [6] Luo T, Yang C, Pang Y, et al. Development of a hierarchical variable-number tandem repeat typing scheme for *Mycobacterium tuberculosis* in China [J]. PLoS One, 2014, 9(2) : e89726. DOI: 10.1371/journal.pone.0089726.
- [7] 中国防痨协会. 结核病实验室检验规程[M].北京:人民卫生出版社,2015:59-65. Chinese Antituberculosis Association. Tuberculosis Laboratory Inspection Specification [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 59-65.
- [8] Bustreo F, Migliori GB, Nardini S, et al. Antituberculosis drug resistance: is it worth measuring? The WHO/IUATLD Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 1996, 51(4):299-302.
- [9] 沈国妙,查佳,徐琳,等.结核分枝杆菌散在分布重复单位基因型分型法的应用研究[J].中华结核和呼吸杂志,2005,28(5):292-296. DOI:10.3760/j.issn:1001-0939.2005.05.002. Shen GM, Zha J, Xu L, et al. Evaluation of the mycobacterial interspersed repetitive units typing as a practical approach in molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Chin J Tubercul Respirat Dis, 2005, 28 (5) : 292-296. DOI: 10.3760/j: issn: 1001-0939.2005.05.002.
- [10] 杨崇广.中国部分地区以人群为基础的结核病分子流行病学研究[D].上海:复旦大学,2013. DOI:10.7666/d.Y2703749. Yang CG. Population-based Molecular Epidemiology of Tuberculosis in multi-regions of China [D]. Shanghai: Fudan University, 2013. DOI: 10.7666/d.Y2703749.
- [11] 郑亦慧,陈俊,张宇艳,等.上海市普陀区结核菌近期传播特征及影响因素研究[J].环境与职业医学,2014,31(5):368-372. DOI:10.13213/j.cnki.jeom.2014.0082. Zheng YH, Chen J, Zhang YY, et al. Pattern and Impact Factors of Recent Tuberculosis Transmission in Putuo District, Shanghai [J]. J Environ Occupa Med, 2014, 31 (5) : 368-372. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2014.0082.
- [12] 宋红焕.江苏省耐多药结核分枝杆菌分子流行病学研究[D].东南大学硕士论文,2016. Song HH. Study on Molecular Epidemiology of Mutidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Jiangsu province [D]. Southeast University, 2016.
- [13] 罗丹.广西耐药结核流行特征及结核分枝杆菌基因分型的研究[D].广西医科大学,2013. Luo D. Epidemic Characteristics of drug-resistant tuberculosis and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* [D]. Guangxi Medical University, 2013.
- [14] 李霞.结核病及耐药结核病的传播[D].复旦大学,2011. Li X. Transmission of Tuberculosis and Drug Resistant Tuberculosis [D]. Fudan University, 2011.
- [15] Alland D, Kalkut GE, Moss AR, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and convention [J]. N Engl J Med. 1994, 330 (24) : 1710-1716. DOI:10.1056/NEJM199406163302403.
- [16] Godfrey-Faussett P, Sonnenberg P, Shearer SC, et al. Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining community [J]. Lancet, 2000, 356 (9235) : 1066-1071.
- [17] Cronin WA, Golub JE, Lathan MJ, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in a low-to moderate-incidence state: are contact investigations enough? [J] Emerg Infect Dis, 2002, 8 (11) : 1271-1279. DOI:10.3201/eid0811.020261.
- [18] Collaboration CTC. The effect of tuberculosis control in China [J]. Lancet, 2004, 364 (9432) : 417-422.
- [19] Hsu AH, Lin CB, Lee YS, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in East Tai wan [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14 (7) : 924-926.
- [20] 王伟炳.农村地区结核病传播机制及主动发现模式的流行病学研究[D].上海:复旦大学,2006. Wang WB. Pattern of Tuberculosis transmission and model of active case finding by conventional and molecular epidemiological method in rural areas of China [D]. Shanghai: Fudan University, 2006.
- [21] Li X, Zhang Y, Shen X, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis among treated patients in Shanghai, China [J]. J Infect Dis, 2007, 195 (6) : 864-869. DOI: 10.1086/511985.
- [22] Moonan PK, Teeter LD, Salcedo K, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the USA: a cross-sectional study [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13 (9) : 777-784. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70128-2.
- [23] He GX, Wang HY, Borgdorff MW, et al. Multidrug-resistant tuberculosis, People's Republic of China, 2007-2009 [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17 (10) : 1831-1838. DOI: 10.3201/eid1710.110546.
- [24] Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China [J]. N Engl J Med, 2012, 366(23) : 2161-2170. DOI:10.1056/NEJMoa1108789.
- [25] 胡屹.中国华东农村地区耐药结核流行和传播的分子流行病学研究[D].上海:复旦大学,2008. Hu Y. Molecular epidemiological study on the prevalence and transmission of drug resistant TB in rural areas of Eastern China [D]. Shanghai: Fudan University, 2008.
- [26] 梅建,沈鑫,查佳,等.上海市2000-2002年91株结核分枝杆菌分子流行病学分析[J].中华流行病学杂志,2005,26(9):707-710. DOI:10.3760/j.issn:0254-6450.2005.09.021. Mei J, Shen X, Zha J, et al. Study on the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Shanghai [J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26 (9) : 707-710. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-6450.2005. 09.021.
- [27] Luo T, Yang C, Peng Y, et al. Whole-genome sequencing to detect recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in settings with a high burden of tuberculosis [J]. Tuberculosis (Edinb), 2014, 94(4):434-440. DOI:10.1016/j.tube.2014.04.005. (收稿日期:2018-03-13) (本文编辑:斗智)