

## • 现场调查 •

## 苏北农村耐药结核病现状及影响因素的研究

杨本付 徐飏 蒋伟利 周佩源 姜庆五

**【摘要】** 目的 探讨农村耐药结核病的流行现状与可能的危险因素及保护因素。方法 对实施直接面视下短程化疗(DOTS)的苏北某项目县 2002 年全部结核病患者和某非项目县同期患者的一个样本进行问卷调查和痰菌培养,对新分离株进行比例法药敏试验,以单因素及多因素非条件 logistic 回归方法分析资料。结果 共有 152 例患者的药敏结果可以分析。其中 32.9% 的病例耐至少 1 种一线药,26.3% 耐异烟肼(INH),18.4% 耐利福平(RIF),17.1% 同时耐 INH 和 RIF。INH 耐药和 RIF 耐药共同的独立危险因素是结核病治疗史和来自非项目县,而不重视自身健康和就医延误 1 个月以上的患者更可能耐 RIF。耐多药(MDR)的独立预告因素包括:就医延误 1 个月以上( $OR=4.66, 95\%CI:1.26\sim 17.24$ )、来自非项目县( $OR=3.01, 95\%CI:1.10\sim 8.22$ )、不重视健康( $OR=5.13, 95\%CI:1.06\sim 24.90$ )和患有慢性病( $OR=0.22, 95\%CI:0.05\sim 0.87$ )。结论 当地农村耐药结核病疫情严重,耐药性主要与人为因素有关,但可能存在一定的传播。

**【关键词】** 结核病; 耐药性; 直接面视下短程化疗; 影响因素

**Study on the epidemiology and determinants of drug-resistant tuberculosis in northern rural area of Jiangsu province** YANG Ben-fu, XU Biao, JIANG Wei-li, ZHOU Pei-yuan, JIANG Qing-wu. Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: JIANG Qing-wu. qwjiang@shmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To understand the determinants and epidemiology of drug-resistant tuberculosis (TB) in rural area. **Methods** All the diagnosed TB patients in a county with directly observed treatment (DOTS) short-course program in 2002 and a sample of patients in another county without DOTS program located in northern Jiangsu province were surveyed with questionnaires. Drug susceptibility testing (DST) for positive cultures were performed by standardized proportion method. Univariable analysis and multivariate nonconditional logistic regression modeling were applied for data analysis. **Results** Among the 152 patients with DST results, 32.9% of the cases showed resistance to at least one of the first-line anti-tuberculosis drugs with 26.3% to isoniazid, 18.4% to rifampin and 17.1% to both isoniazid and rifampin respectively. Previous treatments for TB and residence in the county without DOTS program were independent risk factors for isoniazid and rifampin resistance. TB patients showing indifferent to their health and delayed health seeking for more than 1 month were more likely to have rifampin resistance. Independent predictors of multidrug-resistant TB would include delayed health seeking for more than 1 month ( $OR=4.66, 95\%CI:1.26-17.24$ ), residing in the county without a DOTS program ( $OR=3.01, 95\%CI:1.10-8.22$ ), indifference to their health condition ( $OR=5.13, 95\%CI:1.06-24.90$ ) and suffering from chronic diseases ( $OR=0.22, 95\%CI:0.05-0.87$ ). **Conclusion** Drug-resistant TB was quite serious in this rural areas, mainly associated with man-made factors but partly due to the availability of the transmission.

**【Key words】** Tuberculosis; Drug-resistance; Determinant; Directly observed treatment short-cours

在世界卫生组织(WHO)最近公布的 72 个国家和地区结核病耐药监测资料中,我国被列为“特别引起警示的国家和地区”之一。造成我国结核病疫情加重的突出原因是耐药结核菌的广泛流行,特

别是对主要抗结核药物利福平(RIF)和异烟肼(INH)的耐药率较高<sup>[1]</sup>。耐药结核菌的产生,以及耐药菌株的传播,可能源自控制计划方面的各种因素,包括年龄和艾滋病病毒(HIV)感染在内的患者特征也可能影响耐药株的传播动力学<sup>[2,3]</sup>。国外报道耐药性与结核病史、监禁史、住院史、HIV 感染、吸毒、移民、种族、年龄、结核病控制计划不力等因素

作者单位:200032 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室

通讯作者:姜庆五 qwjiang@shmu.edu.cn

相关,但结果尚不一致<sup>[2,4]</sup>。我国结核病患者 80% 分布在农村,结核病的第三次全球回升适逢我国农村医疗卫生体制转型、经济多元化发展的时期,有必要在此背景下深入研究农村耐药结核病的影响因素。

### 对象与方法

1. 研究对象:江苏省北部某结核病控制项目县 2002 年全年初治、复治结核病患者和某非项目县同期患者的一个样本。结核病病例的诊断标准为痰涂片阳性或涂阴但具有结核病的典型症状或符合活动性肺结核的 X 线胸片。耐多药结核病(MDR-TB)定义为培养证实至少耐 INH 和 RIF。

2. 药敏试验:采用比例法按国际标准对新分离培养阳性的菌株进行 INH、RIF、乙胺丁醇(EMB)和链霉素(STR)四种一线药的药敏试验。所用罗氏(L-J)培养基中四种药物的终浓度( $\mu\text{g/ml}$ )分别为 0.2、40.0、2.0、10.0,以耐药百分比 $>1\%$ 为阳性。

3. 调查方法:自行设计调查表,调查内容包括人口学特征、家庭经济状况、接触史、X 线胸片病变类型、主要症状、患慢性病情况、治疗方案、症状出现日期、初诊日期、确诊日期、初次就诊单位及转诊情况等。调查由经过严格培训的县、乡镇防痨医生实施,研究人员多次赴现场进行质量控制。

4. 统计学分析:采用 Epi Info 6.04 软件录入数据,逻辑检错;以 SPSS 11.5 统计软件进行资料的描述统计及单因素和多因素非条件 logistic 回归分析。候选变量的筛选采用后退法,变量入选概率为 0.05,移出概率为 0.10。未进行药敏试验或未得到药敏结果的病人不纳入统计分析。

### 结 果

1. 耐药性分布:2002 年两县共调查 235 例结核患者,其中多数为男性(74.5%),年龄 20~59 岁(64.7%)。细菌培养阳性 170 例,152 例患者有药敏试验结果。人口学特征有药敏结果者类似于无药敏结果者。32.9% 的病例至少耐 1 种一线药,26.3% 的病例单独耐 INH 或与其他抗痨药联合耐药,18.4% 的病例耐 RIF。STR 和 EMB 的耐药率分别为 24.3% 和 10.5%。EMB 耐药见于各年龄组,包括 65 岁以上年龄组。同时耐 STR 和 INH(31 例)是最常见的耐两药或多药类型,其次是耐 INH 和 RIF(26 例)。耐药病例的 48% 耐 3 种或 3 种以上的一线药。表 1 是根据人口学、临床和就医行为

等特征计算的耐药率。

表1 苏北农村两县结核病患者人口学、临床和就医行为等特征的耐药率

特 征	人 数	耐 药 率 (%)				
		任 意 耐 药*	耐 INH	耐 RIF	MDR	
居住县	项目县	123	30.1	22.0	14.6	13.0
	非项目县	29	44.8	44.8	34.5	34.5
性别	男	113	33.6	26.5	19.5	17.7
	女	39	30.8	25.6	15.4	15.4
结核病治疗史	初治	119	28.6	23.5	16.0	16.0
	复治	33	48.5	36.4	27.3	21.2
慢性病	有	42	26.2	19.0	9.5	7.1
	无	110	35.5	29.1	21.8	20.9
不重视健康	是	11	45.5	36.4	36.4	36.4
	否	141	31.2	25.5	17.0	15.6
就医延误	无	137	31.4	25.5	16.8	15.3
	有	15	46.7	33.3	33.3	33.3
诊断延误	有	54	27.8	20.4	9.3	7.4
	无	98	35.7	29.6	23.5	22.4

\* 对 INH、RIF、STR 和 EMB 之一或多种耐药

共计 21.7% 的病例有结核病治疗史,有治疗史的病例和非项目县的病例更常发生耐药性。大约 9.9% 的病例从出现症状到就医时间超过 30 天(就医延误),其中 31.4% 的病例耐药。从初诊到确诊时间超过 30 天(诊断延误)的病例有 27.8% 的耐药。

以多因素非条件 logistic 回归分析拟合各主效应模型,筛选的候选变量为:居住县、性别、年龄分组( $<30$  岁作参照)、家庭年纯收入(元)、外出打工史、接触史、是否重视自身健康、X 线胸片(空洞、阴影、钙化)、症状(咳嗽、咳痰、咯血、盗汗)、慢性病(高血压、冠心病、慢性支气管炎、糖尿病和慢性乙肝)、结核病治疗史(初治和复治)、初次就诊单位、有无转诊、就医延误 30 天以上以及诊断延误 30 天以上等。

2. INH 耐药:共计 40 例(26.3%)耐 INH。单因素分析显示与 INH 耐药相关的变量为:非项目县( $OR=2.89$ )、男性( $OR=1.05$ )、30~39 岁( $OR=2.10$ )、结核病治疗史( $OR=1.86$ )、患有慢性病( $OR=0.57$ )、不重视健康( $OR=1.67$ )、村卫生室初诊( $OR=1.43$ ),以及患者就医延误( $OR=1.46$ )。进行多因素非条件 logistic 回归分析,进入模型的显著性变量为非项目县和结核病治疗史(表 2)。

表2 INH 耐药病例的多因素非条件 logistic 回归分析

影响因素	OR 值	95%CI	P 值
结核病治疗史	2.45	1.02~5.86	0.045
非项目县	3.55	1.46~8.63	0.005

3. RIF 耐药:共有 28 例(18.4%)耐 RIF。RIF

耐药病例中 92.9% (26/28) 耐 INH。单因素分析显示与 RIF 耐药相关的变量为: 非项目县 ( $OR=3.07$ )、男性 ( $OR=1.33$ )、30~39 岁 ( $OR=2.14$ )、结核病治疗史 ( $OR=1.97$ )、X 线胸片示空洞 ( $OR=0.55$ )、患有慢性病 ( $OR=0.38$ )、不重视健康 ( $OR=2.79$ )、村卫生室初诊 ( $OR=1.90$ )、以及就医延误 ( $OR=2.48$ )。经多因素非条件 logistic 回归分析, 进入模型的变量见表 3, 其中 X 线胸片有空洞无显著性。与 INH 耐药性类似, RIF 耐药性与来自非项目县、结核病治疗史相联系; 与 INH 耐药性不同, RIF 耐药性与病例就医延误以及不重视自身健康之间有联系。

表3 RIF 耐药病例的多因素非条件 logistic 回归分析

影响因素	OR 值	95%CI	P 值
X 线胸片有空洞	0.32	0.09~1.14	0.078
结核病治疗史	3.74	1.27~11.06	0.017
非项目县	3.78	1.31~10.95	0.014
患慢性病	0.24	0.07~0.86	0.028
不重视健康	5.84	1.09~31.32	0.040
就医延误	4.40	1.15~16.88	0.031

4. MDR: 共计 26 例患者 (17.1%) 同时耐 INH 和 RIF, 有 4 例只耐 INH 和 RIF, 与其他 2 种一线药联合耐药的 22 例, 其中 8 例耐所有 4 种一线药。单因素分析显示与 MDR 相关的变量为: 非项目县 ( $OR=3.52$ )、男性 ( $OR=1.18$ )、30~39 岁 ( $OR=2.15$ )、结核病治疗史 ( $OR=1.42$ )、患有慢性病 ( $OR=0.29$ )、自觉症状轻 ( $OR=5.17$ )、不重视健康 ( $OR=3.09$ )、村卫生室初诊 ( $OR=1.75$ )、以及就医延误 ( $OR=2.76$ )。多因素非条件 logistic 回归分析, 进入模型的显著性变量见表 4。

表4 MDR 病例的多因素非条件 logistic 回归分析

影响因素	OR 值	95%CI	P 值
非项目县	3.01	1.10~8.22	0.032
患慢性病	0.22	0.05~0.87	0.031
不重视健康	5.13	1.06~24.90	0.042
就医延误	4.66	1.26~17.24	0.021

### 讨 论

本研究初治病例与复治病例的耐药率分别为 28.6% 和 48.5%, 高于我国第四次全国结核病流行病学调查的初始耐药率 18.6%、获得性耐药率 46.5%。而 WHO/IUATLD (国际防痨和肺病联合会) 公布的标准资料显示我国河南省初治病例耐药率为 35%, 复治病例为 66%<sup>[3]</sup>。本研究初治病例耐药率较高, 提示当地可能存在耐药菌株的传播。

EMB 是结核病防治计划新近采用的药, 初治病例的 EMB 耐药率为 6.7%, 且耐药性见于各年龄组, 包括 >65 岁组, 提示即使老年病例中也有耐药菌株的近期感染。本研究复治病例耐药率高, 说明当地获得性耐药可能比较严重。获得性耐药指耐药菌株是治疗期间获得耐药性的同一菌株, 而不是治疗后再感染的新菌株, 需借助药敏试验和 DNA 指纹分型方可确定<sup>[5]</sup>。STR 耐药率较高, 新病例和复治病例分别为 23.5% 和 27.3%, 由此推想在缺乏药敏试验的情况下, 如果采用的复治方案单纯增加 STR, 病例又恰好耐 STR, 则治疗结果可想而知。

我国是 WHO/IUATLD 的全球耐药性监测计划确定的 MDR-TB “热点” 地区 (hotspots) 之一, 初治病例 MDR 流行率在河南省和浙江省分别为 10.8% 和 4.4%<sup>[3]</sup>。本研究初治病例的 MDR 率为 16.0%, 复治病例 MDR 率 (21.2%) 低于浙江省 (35.0%), 与山东省 (19.5%) 持平<sup>[3]</sup>, 表明当地 MDR-TB 疫情较为严重, 加强和改进结核病控制工作应侧重防止 MDR 的产生和传播。本研究 RIF 耐药病例中 92.9% (26/28) 耐 INH, 故支持 RIF 耐药可作为 MDR 标志的提法<sup>[6]</sup>。由于耐 RIF 新发病例的治疗失败率显著地高于敏感病例<sup>[7]</sup>, 使用快速分子技术在具有 MDR 危险因子的病例中确定 RIF 耐药性, 可以促进早期发现 MDR 并正确选用治疗方案<sup>[8]</sup>。

苏北农村地区与结核耐药性有关的因素包括, 男性、30~39 岁、来自非项目县、结核病治疗史、不重视自身健康、就医延误 1 个月以上、村卫生室初诊、自觉症状轻, 以及病例患有慢性病。多因素分析显示来自非项目县是 INH、RIF 和 MDR 的独立危险因素, 表明结核病控制项目在防止耐药性发生中起到了积极的作用。项目县实施直接面视下短程化疗 (DOTS), 药物供应有保证, 患者服药相对规律, 较少发生耐药性。但亦有研究显示, DOTS 计划运作良好, 耐药结核对治疗结果仍有严重负面影响, 有一定传播机会<sup>[9]</sup>。非项目县化疗方案虽然相同, 但缺少督导环节, 患者可能因副反应严重、经济困难而停止服药, 或症状消失即不再服药, 从而增加了耐药性产生的机会。研究表明耐药菌株多次被杀灭 (用药时) 和再生长 (停药时) 之后, 可发生有利于耐药突变株的选择<sup>[10]</sup>。患者几经治疗, 耐药株便成为优势菌株, 先对一种药物耐药, 继而耐其他药物, 如 MDR<sup>[2]</sup>。

本研究观察到结核病治疗史分别是 INH 和

RIF 耐药的独立危险因素。虽然治疗失败可能因为患者感染的是耐药菌株,但耐药结核的控制必须解决治疗不当和患者不依从问题,以避免人为因素对自然突变耐药菌株的选择。RIF 耐药和 MDR 重要的独立危险因素尚包括患者不重视自身健康和就医延误 1 个月以上,而结核患者还患有其他慢性病是显著的保护因素。就医延误是患者求医过程中的重要行为因素,可能增加耐药菌株的传播机会,反映了患者的经济状况差、对有关结核知识欠缺,其间患者亦可能自行服用抗生素或就诊于村卫生室而未报告。患有慢性病的人重视自我保健,就医机会相对多,较少延误病情且易听从医嘱,因而可能保护结核患者不发生耐药。

耐药性在很大程度上是人为现象,与患者不依从和用药不当有关。预防耐药性的措施应针对明确的高危险人群。在苏北农村,INH 耐药、RIF 耐药和 MDR 的危险人群特征包括结核病治疗史、非项目县、患者对自身健康不重视和就医延误。对这些患者若进行 RIF 耐药性的分子生物学检测,则可保证耐药结核的正确诊断和迅速适当治疗。此外,控制工作在加强 DOTS 项目的同时,必须包括对患者的宣传教育。

#### 参 考 文 献

- 1 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组、全国结核病流行病学抽样调查办公室. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志, 2002, 24 : 65-108.

- 2 Espinal MA, Laserson K, Camacho M, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5 : 887-893.
- 3 World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance; Report No. 2. Prevalence and Trends. Geneva; WHO/IUATLD, 2000. 1-107.
- 4 Taylor JP, Bergmire-Sweet D, Suarez L. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Texas. *Am J Epidemiol*, 1999, 149 : 359-365.
- 5 Raviglione MC, Gupta R, Dye CM, et al. The burden of drug-resistant tuberculosis and mechanisms for its control. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 953 : 88-97.
- 6 Drobniowski FA, Wilson SM. The rapid diagnosis of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*-a molecular story. *J Med Microbiol*, 1998, 47 : 189-196.
- 7 Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcome in six countries. *JAMA*, 2000, 283 : 2537-2545.
- 8 Drobniowski FA, Walterson SA, Wilson SM, et al. A clinical, microbiological and economic analysis of a national service for the rapid molecular diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol*, 2000, 49 : 271-278.
- 9 Garcia-Garcia ML, Ponce-de-Leon A, Jimenez-Corona ME, et al. Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in Southern Mexico. *Arch Intern Med*, 2000, 160 : 630-636.
- 10 Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998, 2 : 10-15.

(收稿日期: 2003-10-28)

(本文编辑: 张林东)

## • 读者 • 作者 • 编者 •

### 关于文稿申请“快速通道”发表的规定和要求

为了使反映我国流行病学领域中,有重大研究成果内容的论文尽快、及时在我刊发表,本刊自 2003 年起,对作者的来稿从审查到正式发表的程序,开辟了“快速通道”。为了使广大作者、读者了解文稿申请“快速通道”的规定和要求,特将申请“快速通道”的规定和要求公布如下:(1)凡内容涉及有重大创新和为国内首创,达到或超过国内或国际先进水平的论文,均可申请进入“快速通道”,以使论文快速发表;(2)作者本人提出进入“快速通道”申请;(3)作者提供国内外数据库的查新报告;(4)作者提供两位同行知名专家(作者所在单位的专家和作者的导师应回避)的推荐信,推荐信内容应包括本研究为“最新”、“首创”,及申请快速发表论文的理由;(5)作者提供申请快速发表论文的作者署名无争议、发明权(即首创权)无争议的证明;(6)作者提供论文一式 3 份(包括软盘);(7)作者提供由作者单位科研部门开具的介绍信。

凡符合上述规定和要求,获准进入“快速通道”的论文,将由本刊编委会总编辑、相关专业编委共同审议决定是否刊登(每篇论文需交纳快速审稿费 200 元,并请通过邮局汇款),如编委会审查后同意论文发表,本刊郑重承诺,该论文于收稿后 4 个月内正式刊出。

本刊编辑部