

# 嘉兴市结核分枝杆菌耐药情况分析

王远航, 胡洁, 葛锐, 富小飞, 亓云鹏

嘉兴市疾病预防控制中心传染病预防控制科, 浙江 嘉兴 314050

**摘要:** **目的** 了解2017—2019年浙江省嘉兴市结核分枝杆菌对一线抗结核药物的耐药情况, 为提高肺结核治疗效果提供依据。**方法** 通过中国疾病预防控制中心信息系统结核病管理信息系统, 收集2017—2019年嘉兴市1 310例肺结核患者监测资料, 包括人口学信息、治疗分类、痰培养和药敏检测结果等, 采用描述性流行病学方法分析结核分枝杆菌对异烟肼 (INH)、利福平 (RFP)、链霉素 (SM) 和乙胺丁醇 (EMB) 的耐药谱、耐药率和耐药类型。**结果** 2017—2019年嘉兴市分离出结核分枝杆菌1 310株, 对至少1种抗结核药物耐药259株, 耐药率为19.77%; INH、SM、RFP和EMB耐药率分别为13.36%、11.83%、5.50%和3.59%。复治患者分离株耐药率为34.58%, 高于初治患者的18.45% ( $P<0.05$ )。耐1种药以SM和INH耐药率较高, 分别为4.50%和4.35%; 耐2种药组合中以INH+SM耐药率较高, 为3.28%; 耐3种药组合以INH+RFP+SM耐药率较高, 为1.83%; 耐4种药有16株, 耐药率为1.22%。单耐药率、RFP耐药率、多耐药率和耐多药率分别为10.31%、5.50%、4.73%和4.73%。2017—2019年全部患者和初治患者RFP耐药率呈逐年上升趋势 ( $P<0.05$ )。省间流动患者分离株RFP耐药率和耐多药率分别为7.01%和6.01%, 均高于本地非流动患者的3.76%和3.25% ( $P<0.05$ )。**结论** 2017—2019年嘉兴市结核分枝杆菌耐药率低于浙江省水平, 主要为INH和RFP耐药。

**关键词:** 肺结核; 结核分枝杆菌; 一线抗结核药物; 耐药

中图分类号: R521

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2023) 08-0705-05

## Drug resistance surveillance in *Mycobacterium tuberculosis* in Jiaxing City

WANG Yuanhang, HU Jie, GE Rui, FU Xiaofei, QI Yunpeng

Department of Communicable Disease Control and Prevention, Jiaxing Center for Disease Control and Prevention, Jiaxing, Zhejiang 314050, China

**Abstract: Objective** To investigate the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line anti-tuberculosis drugs in Jiaxing City, Zhejiang Province from 2017 to 2019, so as to provide insights into improvements of the therapeutic effect of pulmonary tuberculosis. **Methods** Data pertaining to pulmonary tuberculosis in Jiaxing City from 2017 to 2019 were collected from the Tuberculosis Surveillance System of Chinese Disease Prevention and Control Information System, including demographics, treatment classification, sputum culture and drug resistance. The spectrum, types and prevalence of drug resistance in *M. tuberculosis* to four first-line tuberculosis drugs, including isoniazid (INH), rifampicin (RFP), streptomycin (SM) and ethambutol (EMB), was analyzed using a descriptive epidemiological method. **Results** A total of 1 310 *M. tuberculosis* isolates were cultured from pulmonary tuberculosis patients in Jiaxing City from 2017 to 2019, and there were 259 *M. tuberculosis* isolates that were resistant to anti-tuberculosis drugs, with an overall drug resistance rate of 19.77%. The prevalence rates of drug resistance to INH, SM, RFP and EMB were 13.36%, 11.83%, 5.50% and 3.59%, respectively. The prevalence of drug resistance was lower in *M. tuberculosis* isolates from treatment-naïve patients than from retreated patients (18.45% vs. 34.58%,  $P<0.05$ ). *M. tuberculosis* isolates presented high resistance to SM (4.50%) and INH alone (4.35%), the highest resistance to INH-SM combinations (3.28%), and the highest resistance to INH+RFP+SM combinations (1.83%). Sixteen isolates were resistant to all the four drugs, with a drug resistance rate

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.08.013

基金项目: 嘉兴市科技计划项目 (2022AY30026)

作者简介: 王远航, 硕士, 主管医师, 主要从事传染病预防控制工作

通信作者: 富小飞, E-mail: 7880774@qq.com

of 1.22%. The proportions of resistance to a single drug, RFP resistance, multidrug resistance and resistance to two and more drugs were 10.31%, 5.50%, 4.73% and 4.73%, respectively. In addition, the prevalence of RFP resistance among all patients and treatment-naïve patients both showed a tendency towards a rise from 2017 to 2019 ( $P<0.05$ ). The prevalence of RFP resistance (7.01% vs. 3.76%) and resistance to two and more drugs (6.01% vs. 3.25%) was both higher among interprovincial mobile tuberculosis patients than among local non-mobile patients ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The overall prevalence of drug resistance was lower in *M. tuberculosis* isolates in Jiaxing City from 2017 to 2019 than in Zhejiang Province, with INH and RFP resistance as predominant types.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; first-line anti-tuberculosis drug; drug resistance

我国不仅是全球肺结核高负担国家，也是全球耐多药肺结核高负担国家<sup>[1]</sup>。自20世纪40年代起，异烟肼（isoniazid, INH）、利福平（rifampicin, RFP）、链霉素（streptomycin, SM）和乙胺丁醇（ethambutol, EMB）等药物相继问世，大量肺结核患者得以治愈<sup>[2]</sup>。但是，由于用药不合理，督导管理不善，药品供应不足或质量不佳，结核分枝杆菌不能被及时杀灭，产生耐药性。世界卫生组织2022年全球结核病报告表明，2021年全球新增耐多药/RFP耐药结核病患者约14.2万例，我国新增耐多药/RFP耐药结核病患者3.3万例<sup>[3]</sup>，如果不干预当前耐药状况，2050年我国耐多药结核病患病率将达到58/10万<sup>[4]</sup>。浙江省耐药监测结果也表明，结核分枝杆菌耐药性依然严重，且出现耐药菌株的流行<sup>[5]</sup>。为了解浙江省嘉兴市肺结核耐药情况，对2017—2019年嘉兴市肺结核患者资料进行分析，为提高肺结核治疗效果提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

2017—2019年嘉兴市痰培养阳性肺结核患者监测资料来源于中国疾病预防控制中心信息系统结核病管理信息系统。

### 1.2 方法

收集2017—2019年嘉兴市1310例肺结核患者的病案资料，包括年龄、性别、诊断结果、登记日期、治疗分类、户籍地址类别、痰培养和药敏检测结果。采用描述性流行病学方法分析结核分枝杆菌耐药率、耐药谱和耐药类型。耐药率(%)=(耐药菌株数/菌株总数)×100%。

### 1.3 定义

初治肺结核患者指从未接受过抗结核药物治疗，或正进行标准化疗方案规则用药而未满疗程，或不规则化疗<1个月的患者；复治肺结核患者指因结核病治疗不合理或不规则用抗结核药物治疗≥1个月的患者，或初治失败和复发患者；单耐药指结核分枝杆菌仅对1种一线抗结核药物耐药；RFP耐药指结核分

枝杆菌对RFP耐药，无论对其他抗结核药物是否耐药；多耐药指结核分枝杆菌对1种以上一线抗结核药物耐药（但不包括INH和RFP同时耐药）；耐多药指结核分枝杆菌至少同时对RFP和INH产生耐药<sup>[6-7]</sup>。

### 1.4 实验室检测与质量控制

各监测点痰涂片阳性标本按照《结核病实验室检验规程》<sup>[8]</sup>分离培养，培养阳性菌株采用胶体金标法进行菌群鉴定，鉴定为结核分枝杆菌的标本采取比例法进行药敏试验，检测药物包括4种一线抗结核药物RFP、INH、EMB和SM，实验室定期反馈药敏检测结果。严格按照《结核病实验室检验规程》操作，按照《浙江省结核病临床诊断流程》要求开展培养与耐药筛查工作，耐药监测期间市级实验室接受省结核病参比实验室的抗结核药物药敏试验熟练度测试和室内质量控制，减少实验结果偏倚。

### 1.5 统计分析

采用Excel 2019软件整理数据，采用SPSS 21.0软件统计分析。定性资料采用相对数描述，组间比较采用 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 结核分枝杆菌耐药谱

1310株结核分枝杆菌中，259株对至少1种抗结核药物耐药，耐药率为19.77%。1203株初治患者分离株中，222株耐药，耐药率为18.45%；107株复治患者分离株中，37株耐药，耐药率为34.58%。复治患者分离株的耐药率高于初治患者（ $P<0.05$ ）。耐药结核分枝杆菌组合成15种耐药谱，耐1种抗结核药物组合中，SM和INH耐药率较高，分别为4.50%和4.35%；耐2种抗结核药物组合中，INH+SM耐药率较高，为3.28%；耐3种抗结核药物组合中，INH+RFP+SM耐药率较高，为1.83%；同时对4种抗结核药物耐药的菌株有16株，耐药率为1.22%。初治患者分离株的耐药模式与全部患者一致。复治患者分离株的耐药模式与全部患者略有不同。

同，耐1种抗结核药物组合中，INH耐药率较高，为8.41%；耐2种抗结核药物组合中，INH+RFP耐药率较高，为5.61%；耐3种抗结核药物组合中，INH+RFP+SM耐药率较高，为5.61%。见表1。

表1 2017—2019年嘉兴市结核分枝杆菌耐药谱

Table 1 Drug resistance spectrum of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Jiaxing City from 2017 to 2019

耐药组合	初治患者分离株		复治患者分离株		全部患者分离株		$\chi^2$ 值	P值
	菌株数	耐药率/%	菌株数	耐药率/%	菌株数	耐药率/%		
耐1种药							0.973	0.324
INH	48	3.99	9	8.41	57	4.35		
RFP	7	0.58	1	0.93	8	0.61		
SM	55	4.57	4	3.74	59	4.50		
EMB	11	0.91	0	0	11	0.84		
耐2种药							6.773	0.009
INH+RFP	13	1.08	6	5.61	19	1.45		
INH+SM	38	3.16	5	4.67	43	3.28		
INH+EMB	6	0.50	0	0	6	0.46		
RFP+SM	2	0.17	0	0	2	0.15		
RFP+EMB	0	0	0	0	0	0		
SM+EMB	3	0.25	1	0.93	4	0.31		
耐3种药							13.185	<0.001
INH+RFP+SM	18	1.50	6	5.61	24	1.83		
INH+RFP+EMB	2	0.17	1	0.93	3	0.23		
INH+SM+EMB	5	0.42	2	1.87	7	0.53		
RFP+SM+EMB	0	0	0	0	0	0		
耐4种药							0.031	0.859
INH+RFP+SM+EMB	14	1.16	2	1.87	16	1.22		
合计	222	18.45	37	34.58	259	19.77	16.108	<0.001

## 2.2 结核分枝杆菌耐药率分析

2017年、2018年和2019年嘉兴市分离出结核分枝杆菌530株、437株和343株，对4种抗结核药物的耐药顺位由高到低分别为INH、SM、RFP和EMB，耐药率分别为13.36%、11.83%、5.50%和3.59%。初治患者和复治患者分离株INH耐药率最高，分别为11.97%和28.97%，复治患者分离株INH ( $\chi^2=24.540, P<0.001$ )、RFP ( $\chi^2=20.063, P<0.001$ )和SM ( $\chi^2=5.255, P=0.022$ )耐药率均高于初治患者。2017—2019年全部患者和初治患者分离株RFP耐药率呈逐年上升趋势 ( $P<0.05$ )，其他药物耐药率未见明显变化趋势 (均  $P>0.05$ )。见表2。

## 2.3 结核分枝杆菌耐药类型

结核分枝杆菌单耐药率为10.31%，多耐药率为4.73%，RFP耐药率为5.50%，耐多药率为4.73%。2017—2019年嘉兴市结核分枝杆菌单耐药率、多耐药率和耐多药率在初治患者、复治患者和全部患者中

均未见明显变化趋势 ( $P>0.05$ )。而在初治患者和全部患者中，RFP耐药率呈逐年上升趋势 ( $P<0.05$ )。见表3。

## 2.4 嘉兴市流动人口耐药情况

省间流动患者分离株耐药率为21.32% (149/699)，本地非流动患者分离株耐药率为17.95% (105/585)，差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.276, P=0.131$ )。省间流动患者分离株RFP耐药率为7.01% (49/699)，高于本地非流动患者分离株的3.76% (22/585;  $\chi^2=6.437, P=0.011$ )。省间流动患者分离株耐多药率为6.01% (42/699)，高于本地非流动患者分离株的3.25% (19/585;  $\chi^2=5.364, P=0.021$ )。

## 3 讨论

2017—2019年嘉兴市1310株结核分枝杆菌对4种一线抗结核药物的耐药率由高到低为INH、SM、RFP和EMB，耐药率和耐多药率分别为19.77%和

表 2 2017—2019 年嘉兴市结核分枝杆菌耐药率分析

Table 2 Prevalence of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Jiaxing City from 2017 to 2019

抗结核 药物	初治患者		复治患者		全部患者	
	菌株 数	耐药 率/%	菌株 数	耐药 率/%	菌株 数	耐药 率/%
INH						
2017年	52	10.55	11	29.73	63	11.89
2018年	47	11.81	8	20.51	55	12.59
2019年	45	14.42	12	38.71	57	16.62
小计	144	11.97	31	28.97	175	13.36
$\chi^2$ 趋势值	2.622		0.533		3.675	
P值	0.105		0.465		0.055	
RFP						
2017年	16	3.25	7	18.92	23	4.34
2018年	18	4.52	5	12.82	23	5.26
2019年	22	7.05	4	12.90	26	7.58
小计	56	4.66	16	14.95	72	5.50
$\chi^2$ 趋势值	6.023		0.509		4.008	
P值	0.014		0.476		0.045	
SM						
2017年	48	9.74	6	16.22	54	10.19
2018年	48	12.06	4	10.26	52	11.90
2019年	39	12.50	10	32.26	49	14.29
小计	135	11.22	20	18.69	155	11.83
$\chi^2$ 趋势值	1.650		2.527		3.320	
P值	0.199		0.112		0.068	
EMB						
2017年	16	3.25	3	8.11	19	3.58
2018年	11	2.76	0	0	11	2.52
2019年	14	4.49	3	9.68	17	4.96
小计	41	3.41	6	5.61	47	3.59
$\chi^2$ 趋势值	0.678		0.031		0.757	
P值	0.410		0.860		0.384	

4.73%，低于浙江省<sup>[9]</sup>、杭州市<sup>[10]</sup>和上海市<sup>[11]</sup>。复治患者的 INH、RFP、SM 耐药率均高于初治患者，与吴亦斐等<sup>[5]</sup>的研究结果一致，提示治疗史是耐药的影响因素之一，可能是肺结核患者治疗不规范或服药依从性差等原因导致结核分枝杆菌基因组发生突变，对抗结核药物敏感性下降，进而发展为获得性耐药。

全部患者和初治患者 RFP 耐药率呈逐年上升趋势，与 2017 年相比，2019 年总 RFP 耐药率上升 3.24%、初治患者 RFP 耐药率上升 3.80%，这与其他地区研究结果一致<sup>[12-13]</sup>。可能是由于“十三五”期

表 3 2017—2019 年嘉兴市结核分枝杆菌耐药类型

Table 3 Types of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Jiaxing City from 2017 to 2019

耐药类型	初治患者		复治患者		全部患者	
	菌株 数	耐药 率/%	菌株 数	耐药 率/%	菌株 数	耐药 率/%
单耐药						
2017年	46	9.33	3	8.11	49	9.25
2018年	39	9.80	5	12.82	44	10.07
2019年	36	11.54	6	19.35	42	12.24
小计	121	10.06	14	13.08	135	10.31
$\chi^2$ 趋势值	0.956		1.844		1.923	
P值	0.328		0.174		0.165	
多耐药						
2017年	18	3.04	2	5.41	20	3.77
2018年	19	4.77	1	2.56	20	4.58
2019年	17	5.45	5	16.13	22	6.41
小计	54	4.49	8	7.48	62	4.73
$\chi^2$ 趋势值	1.521		2.517		3.083	
P值	0.217		0.113		0.079	
RFP耐药						
2017年	16	3.25	7	18.92	23	4.34
2018年	18	4.52	5	12.82	23	5.26
2019年	22	7.05	4	12.90	26	7.58
小计	56	4.66	16	14.95	72	5.50
$\chi^2$ 趋势值	6.023		0.509		4.008	
P值	0.014		0.476		0.045	
耐多药						
2017年	16	3.25	7	18.92	23	4.34
2018年	15	3.77	4	10.26	19	4.35
2019年	16	5.13	4	12.90	20	5.83
小计	47	3.91	15	14.02	62	4.73
$\chi^2$ 趋势值	1.711		0.566		0.896	
P值	0.191		0.452		0.344	

间，嘉兴市所有结核病定点医疗机构实验室均具备 GeneXpert 快速检测能力，免费为肺结核耐药高危人群提供 RFP 分子检测，导致 RFP 耐药报告率增加。初治患者 RFP 耐药率上升可能是由于初治患者报告基数庞大，远超复治患者，随着耐药株的传播，原发性耐药也会逐渐增加<sup>[14]</sup>。同时也反映出嘉兴市 RFP 耐药问题仍旧严峻，防治工作任重道远。

此外，纳入本研究的涂阳肺结核患者中，省间流动患者的 RFP 耐药率和耐多药率均比本地非流动患者高，表明流动人口耐药肺结核防治已成为影响嘉兴市结核病整体防控成效的重要环节，应进一步争

取政策和资金支持, 加强流动人口的结核病主动筛查和健康体检工作, 完善流动人口的转诊报告、随访管理等制度, 多措并举降低流动人口治疗费用, 控制传染源。

综上所述, 虽然近年来嘉兴市结核病防控工作取得成效, 耐药结核分枝杆菌整体处于低流行水平, 但 RFP 和 INH 耐药问题较为突出, 流动人口结核病防控压力持续增大。然而, RFP 和 INH 是治疗肺结核的关键药物, 出现耐药会直接影响肺结核的治疗成功率。此外, 因 INH 耐药导致治疗失败会增加患者对包括 RFP 在内的其他一线抗结核药物耐药的风险, 疾病进展为耐多药肺结核的风险也随之加大。为控制肺结核的耐药情况, 建议加大地方结核病补助政策支持, 临床用药前针对涂阳肺结核患者开展快速药敏检测, 尽早明确患者的耐药情况, 及时制定合理的临床治疗方案以提高肺结核耐药治疗成功率。重点关注初治肺结核患者的耐药筛查、规范化治疗及随访管理, 积极探索行之有效的健康教育和管理模式, 提高患者服药依从性, 减少继发性耐药肺结核的产生。

#### 参考文献

- [1] JEREMIAH C, ESKILD P, REBECCA N, et al. The WHO global tuberculosis 2021 report—not so good news and turning the tide back to end TB [J]. *Int J Infect*, 2022, 124 (Suppl.1): 26–29.
- [2] 唐神结, 肖和平. 抗结核药物研究进展 [J]. *中华全科医师杂志*, 2011, 11 (10): 814–816.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022 [R]. Geneva: WHO, 2022.
- [4] LI B Y, SHI W P, ZHOU C M, et al. Rising challenge of multi-drug-resistant tuberculosis in China: a predictive study using Markov modeling [J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9 (3): 57–64.
- [5] 吴亦斐, 赵刚, 陈淑丹, 等. 肺结核原体和易感因素及结核分枝杆菌优势耐药谱分析 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2019, 35 (6): 480–486.
- [6] 刘剑君, 赵雁林, 陈明亭, 等. 中国结核病防治工作技术指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [7] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南 (2019 年简版) [J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41 (10): 1025–1073.
- [8] 赵雁林, 逢宇. 结核病实验室检验规程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [9] 陈松华, 吴蓓蓓, 柳正卫, 等. 浙江省结核病耐药状况分析 [J]. *预防医学*, 2016, 28 (8): 757–765.
- [10] LI Q, ZHAO G, WU L, et al. Prevalence and patterns of drug resistance among pulmonary tuberculosis patients in Hangzhou, China [J/OL]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7 [2023-07-27]. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0348-7>.
- [11] 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.
- [12] 叶慧, 繆星国, 宋启发, 等. 温州市利福平耐药肺结核流行病学特征 (2015—2020 年) [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2022, 49 (5): 320–324.
- [13] 崔彩岩, 高凡, 白尧, 等. 2011—2020 年西安市肺结核流行趋势的 Joinpoint 回归分析 [J]. *职业与健康*, 2022, 38 (5): 649–653.
- [14] 韩志英, 李静, 孙果梅, 等. 上海市静安区 2010—2014 年结核杆菌耐药状况及传播特征研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2017, 18 (9): 680–684.

收稿日期: 2023-06-01 修回日期: 2023-07-27 本文编辑: 刘婧出

欢迎广大卫生健康科技工作者向《预防医学》投稿

[www.zjfyxzz.com](http://www.zjfyxzz.com)