

海南省697例耐药结核分枝杆菌药敏试验结果分析

张福威,刘瑞,陈善颖,何晶*

海南医学院第二附属医院感染病与热带病科,海南 海口 570100

摘要: **目的** 了解海南省结核病医院2019—2021年结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)的耐药类型及分布情况,为制定耐药结核病防控策略提供参考依据。**方法** 收集2019—2021年收治的经痰分离培养并鉴定为MTB的共1 687例菌株,进行8种抗结核药物[异烟肼(isoniazid, INH)、利福平(rifampin, RFP)、乙胺丁醇(ethambutol, EMB)、链霉素(streptomycin, SM)、卡那霉素(kanamycin, KM)、卷曲霉素(coleomycin, CPM)、氧氟沙星(ofloxacin, OFX)、丙硫异烟胺(propylthioisonicotinamide, PTO)]的药物敏感性试验,分析耐药情况。**结果** MTB菌株1 687例,总耐药率为41.32%(697株),单耐药率为11.62%(196株),多耐药率4.10%(69株),耐多药率为23.71%(400株),广泛耐药率为1.90%(32株),利福平耐药率为28.10%(474株),耐药类型以耐多药和利福平耐药为主。8种耐药顺位OFX(64株)>SM(62株)>INH(48株)>RFP(19株)>CPM(2株)>KM(1株)>EMB(0株)及PTO(0株)。初治患者对一线药物INH、RFP的耐药率低于复治患者($\chi^2=0.110, 0.765; P>0.05$);初治患者对二线药物OFX、CPM、KM的耐药率低于复治患者($\chi^2=1.037, 1.212, 1.653; P>0.05$)。2019年的总耐药率51.16%高于2020年的35.08%和2021年的38.89%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2=29.25, 16.60; P<0.001$);2020年和2021年组间总耐药率差异无统计学意义($\chi^2=1.823, P=0.177$)。在肺结核患者的职业类型中,以农民为主,占比56.25%(949株)。耐药肺结核患者主要分布在海口市(165株)>万宁市(72株)>澄迈县(64株)>文昌市(51株)=东方市(51株)>儋州市(48株),这6个地区共占比64.71%(451/697)。**结论** 海南省肺结核耐药率较高,以OFX、SM耐药为主。耐多药率高于全国平均水平,应加强监测,优化治疗方案,以减少耐药结核病的流行。

关键词: 结核分枝杆菌;肺结核;耐药;药物敏感性试验

中图分类号:R52 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2023)08-839-07

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.08.11

Analysis of drug susceptibility test results of 697 cases of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Hainan Province

ZHANG Fuwei, LIU Rui, CHEN Shanying, HE Jing

Department of Infectious Diseases and Tropical Diseases, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570100, China

Corresponding author: HE Jing, E-mail: hnhkhj@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the type and distribution of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in Hainan tuberculosis hospital from 2019 to 2021, and to provide reference for the development of drug resistant tuberculosis prevention and control strategy. **Methods** From 2019 to 2021, a total of 1 687 strains of sputum were isolated and cultured and identified as MTB. Drug sensitivity testing was performed on eight anti-tuberculosis drugs: isoniazid (INH), rifampicin (RFP, R), ethambutol (EMB), streptomycin (SM), kanamycin (KM), capreomycin (CPM), ofloxacin (OFX), and propylthioisonicotinamide (PTO). The drug resistance analysis was conducted. **Results** Among the 1 687 MTB strains, the overall drug resistance rate was 41.32% (697), with a single drug resistance rate of 11.62% (196), a multi-drug resistance rate of 4.10% (69), a extensive drug resistance rate of 23.71% (400), a pan-drug resistance rate of 1.90% (32), and a rifampicin resistance rate of 28.10% (474), and the main drug resistance types were extensive drug resistance and rifampicin resistance. The order of resistance to the eight drugs was OFX (64) > SM (62) > INH (48) > RFP (19) > CPM (2) > KM (1) > EMB (0) and PTO (0). The rate of resistance to INH and RFP of first-line drugs in newly treated patients was lower than that in retreated patients ($\chi^2=0.110, 0.765; P>0.05$); the rate of resistance to second-line drugs OFX, CPM and KM in initially treated patients was lower than that in retreated patients ($\chi^2=1.037, 1.212, 1.653; P>0.05$). The total drug resistance rate in 2019 was 51.16%, which was higher than that in 2020 (35.08%) and 2021 (38.89%). The difference between groups was significant ($\chi^2=29.25, 16.60; P=0.000$), but there was no significant difference in overall drug resistance rate between 2020 and 2021 ($\chi^2=1.823, P=$

基金项目:海南省科技厅省重大科技计划项目(No. ZDKJ201804);海南省临床医学中心建设项目(No. 琼医卫函[2021] 276)

作者简介:张福威(1990—),男,硕士研究生,研究方向:感染病与热带病临床研究。

*通信作者:何晶, E-mail: hnhkhj@163.com

0.177)。Among the occupational types of tuberculosis patients, farmers were the main ones, accounting for 56.25% (949). The patients with drug-resistant tuberculosis were mainly distributed in Haikou City (165) > Wanning City (72) > Chengmai County (64) > Wenchang City (51) = Dongfang City (51) > Danzhou City (48), and patients in these six areas accounting for 64.71% (451/697). **Conclusions** The drug resistance rate of tuberculosis in Hainan Province is relatively high, with OFX and SM resistance being the main types of drug resistance. The extensive drug resistance rate is higher than the national average level. Therefore, surveillance and treatment should be strengthened and optimized to reduce the prevalence of drug-resistant tuberculosis.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; pulmonary tuberculosis; drug resistance; drug sensitivity test

结核病(tuberculosis, TB)是指主要发生在肺组织、气管、支气管和胸膜的结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染引起的慢性传染病,也可引起肺外感染^[1-3]。TB目前是全球第13大死因之一,是继对人类卫生支出造成严重负担和生活造成严重威胁的新型冠状病毒肺炎的第二大致致死性传染病^[4-5]。据世界卫生组织《2022全球结核病报告》指出^[6],2021年,全球有1/3的人口感染结核分枝杆菌,新增肺结核患者1 060万,新增耐多药(multidrug resistant, MDR)/利福平(rifampin, RR)-耐药患者约14.2万。我国肺结核发病数排名第三,新发患者78.0万,发病率为55/10万,新增MDR/RR-TB患者3.3万例,初治肺结核患者中MDR/RR-TB约占3.4%,复治肺结核患者MDR/RR-TB占19%,结核病治疗成功率为95%,而耐药结核病患者治疗成功率仅为53%^[7],同时接受治疗的耐药结核病患者下降15%^[8]。耐药结核病(drug-resistant tuberculosis, DR-TB)治疗方案复杂、治疗时间长、费用高、治愈率低、病死率高、治疗效果差、传播性强是当前防治耐药结核病的重大挑战,已成为我国结核病防控的重点和难点问题。

海南省结核病医院(后文简称“该院”)是海南省最主要的TB诊治医院和海南省唯一耐多药定点医院,通过收集2019—2021年该院收治的MTB阳性菌株并行药物敏感试验,对其耐药情况进行分析,为海南省防控耐药TB的流行提供科学参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 因临床资料不全或无药敏结果的患者不纳入研究,收集该院2019—2021年涂阳肺结核患者临床资料及痰标本分离培养并鉴定的MTB共1 687例,其中2019年518例,2020年593例,2021年576例。结核分枝杆菌标准参考菌株(H37Rv)来自中国疾病预防控制中心结核病参比实验室。

1.2 实验室检查

1.2.1 试剂 酸性、药敏及鉴定罗氏培养基和抗酸杆菌染色液购自珠海贝索生物技术有限公司;分枝杆菌菌种鉴定试剂盒及耐药基因检测试剂盒购自北京博奥生物有限公司。

1.2.2 方法 (1)痰培养:留取患者的晨痰、隔夜痰

和即时痰标本各3~5 mL,送至该院结核病参比实验室进行细菌分离培养。(2)菌株鉴定:利用对硝基苯甲酸和噻吩-2-羧酸肼来区别MTB和非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)。(3)本研究采用比例法药物敏感性试验(drug sensitivity testing, DST),用一次性无菌接种环在结核分枝杆菌培养结果“阳性”的培养基上刮取新鲜菌落,分别放入2个装有灭菌生理盐水的培养管,用麦氏比浊管稀释成 10^{-2} 和 10^{-4} mg/mL浓度,接种于改良中性罗氏培养管(对照培养基)和含药培养管,将其置于37℃培养箱中培养并观察结果,检测目标菌株对于异烟肼(isoniazid, INH, I)、利福平(rifampin, RFP, R)、乙胺丁醇(ethambutol, EMB, E)、链霉素(streptomycin, SM, S)4个一线抗结核药物以及氧氟沙星(ofloxacin, OFX, O)、卡那霉素(kanamycin, KM, K)、卷曲霉素(coleomycin, CPM, C)、丙硫异烟胺(propylthioisonicotinamide, PTO, P)4个二线抗结核药物的敏感性。培养基8种药物浓度分别为异烟肼(0.2 μg/mL)、利福平(40 μg/mL)、乙胺丁醇(2 μg/mL)、链霉素(4 μg/mL)、氧氟沙星(2 μg/mL)、卡那霉素(30 μg/mL)、卷曲霉素(40 μg/mL)和丙硫异烟胺(40 μg/mL)^[9]。耐药百分比=含药培养基上菌落数/对照培养基上菌落数,数值>1%认为受试菌对该抗结核药物耐药,确定目标菌株耐药类型。

1.3 耐药结核病评判标准 耐药结核病分为单耐药结核病(mono-resistant tuberculosis, MR-TB)、多耐药结核病(poly-resistant tuberculosis, PR-TB)、耐多药结核病(MDR-TB)、广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)、利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)5种。耐药评估参考中国防痨协会《耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)》中的标准^[10]。

1.4 质量控制 参照《结核病实验室检验规程》标准^[11],痰标本分枝杆菌分离培养的涂阳培阴率(涂阳培阴率=培养阴性的标本数/涂片阳性的标本数×100%)应<10%,污染率(污染率=污染的培养管数量/培养管总数×100%)应<5%。比例法药敏试验的高稀释度菌液在对照培养基上生长的菌落数少于20个菌

表2 2019—2021年结核分枝杆菌临床分离株中不同耐药类型的耐药率分布

Table 2 Distribution of drug resistance rates of different drug resistance types in clinical isolates 2019–2021

耐药类型 Resistance type	合计 Total (n=1 687)		2019年 Year (n=518)		2020年 Year (n=593)		2021年 Year (n=576)		χ^2	P
	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%		
单耐药 MR-TB	196	11.62	69	13.32	67	11.30	60	10.42	2.331	0.312
广泛耐药 PR-TB	69	4.10	32	6.18	23	3.88	14	2.43	8.866	0.007
多耐药 MDR-TB	400	23.71	142	27.41	122	20.57	136	23.61	7.155	0.028
耐多药 XDR-TB	32	1.90	14	2.70	7	1.19	11	1.91	3.444	0.179
利福平耐药 RR-TB	474	28.10	87	36.10	139	23.44	148	25.70	24.435	<0.001
总耐药 TDR-TB	697	41.32	265	51.16	208	35.08	224	38.89	31.619	<0.001

表3 海南省2019—2021年结核分枝杆菌临床分离株的耐药情况

Table 3 Drug resistance of MTB clinical isolates in Hainan in 2019–2021

耐药情况 Resistance status	例数 n	初治 Primary treatment (n=1 049)		复治 Rehabilitation (n=638)		χ^2	P
		例数 n	耐药率 Resistance Rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%		
总耐药 Total Resistance	697	268	25.50	429	67.24	286.633	<0.001
单耐药 Monoresistant	196	127	12.10	69	10.81	0.588	0.433
一线耐药 First-line drug resistance							
异烟肼 INH	48	31	0.30	17	2.67	0.110	0.741
利福平 RFP	19	10	1.00	9	1.41	0.765	0.382
链霉素 SM	62	48	4.60	14	2.20	6.265	0.012
乙胺丁醇 EMB	0	0	0.00	0	0.00	<0.001	<0.001
二线耐药 Second-line drug resistance							
氧氟沙星 OFX	64	36	3.43	28	4.40	1.037	0.309
卷曲霉素 CPM	2	2	0.20	0	0.00	1.212	0.271
卡那霉素 KM	1	0	0.00	1	0.16	1.653	0.198
丙硫异烟胺 PTO	0	0	0.00	0	0.00	<0.001	<0.001
多耐药 Multi-drug resistant	69	27	2.57	42	6.60	16.443	<0.001
耐多药 Extensive drug resistant	400	113	10.78	287	45.00	258.821	<0.001
广泛耐药 Pan-drug resistant	32	1	0.10	31	4.86	48.631	<0.001
利福平耐药 Rifampicin resistance	474	127	12.10	347	54.40	351.061	<0.001

表4 2019—2021年结核分枝杆菌多耐药临床分离菌株中不同耐药类型分布

Table 4 Distribution of different drug resistance types in multi-drug resistant clinical isolates from 2019–2021

耐药类型 Resistance type	2019年 Year (n=518)		2020年 Year (n=593)		2021年 Year (n=576)		合计 Total	
	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%
异烟肼+链霉素 I+S	7	1.35	12	2.02	5	0.87	24	1.42
利福平+氧氟沙星 R+O	6	1.16	1	0.20	1	0.20	8	0.50
链霉素+氧氟沙星 S+O	2	0.39	2	0.33	2	0.35	6	0.36

表5 2019—2021年结核分枝杆菌临床分离株中不同耐药类型中耐多药率分布

Table 5 Distribution of multidrug resistance rates among different drug resistance types in clinical isolates from 2019–2021

耐药类型 Drug resistance type	2019年 Year (n=518)		2020年 Year (n=593)		2021年 Year (n=576)		合计 Total	
	例数 n	耐多药率 Resistance rate/%	例数 n	耐多药率 Resistance rate/%	例数 n	耐多药率 Resistance rate/%	例数 n	耐多药率 Resistance rate/%
异烟肼+利福平 I+R	22	4.25	16	2.70	26	4.51	64	3.80
异烟肼+利福平+链霉素 I+R+S	21	4.05	23	3.90	12	2.10	56	3.32
异烟肼+利福平+链霉素+氧氟沙星+乙胺丁醇 I+R+S+O+E	20	3.86	20	3.37	20	0.35	60	3.56

2.9 耐药肺结核患者地区分布 2019—2021年共收集到697例耐药肺结核患者,不同地区分布如表8。耐药肺结核患者主要集中分布在海口市>万宁市>澄迈县>文昌市=东方市>儋州市,这6个地区共有451例

耐药肺结核患者,占比64.71%(451/697)。初治耐药肺结核患者主要集中在海口市>万宁市>文昌市=东方市>澄迈县>儋州市。复治耐药肺结核患者主要集中在海口市>万宁市>澄迈县>儋州市>东方市=文昌市。

表6 2019—2021年结核分枝杆菌广泛耐药临床分离菌株中不同耐药类型分布

Table 6 Distribution of different drug resistance types in XDR-isolated clinical isolates from 2019–2021

耐药类型 Drug resistance type	2019年 Year(n=518)		2020年 Year(n=593)		2021年 Year(n=576)		合计 Total	
	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%
异烟肼+利福平+乙胺丁醇+氧氟沙星+卡那霉素+卷曲霉素 I+R+E+O+K+C	2	0.40	1	0.17	4	0.70	7	0.41
异烟肼+利福平+链霉素+乙胺丁醇+卡那霉素+氧氟沙星 I+R+S+E+K+O	2	0.40	1	0.17	1	0.17	4	0.24
异烟肼+利福平+链霉素+乙胺丁醇+氧氟沙星+卡那霉素+卷曲霉素 I+R+S+E+O+K+C	0	0.00	2	0.38	3	0.52	5	0.30

表7 2019—2021年结核分枝杆菌临床分离株中不同耐药类型中耐药率分布情况

Table 7 Distribution of drug resistance rates among different drug resistance types in clinical isolates from 2019–2021

耐药类型 Drug resistance type	2019年 Year(n=518)		2020年 Year(n=593)		2021年 Year(n=576)		合计 Total	
	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%	例数 n	耐药率 Resistance rate/%
耐1种药 Resistant to 1 drug	69	13.32	67	11.30	60	10.42	196	11.62
耐2种药 Resistant to 2 drugs	47	9.07	37	6.24	38	6.60	122	7.23
耐3种药 Resistant to 3 kinds of drugs	45	8.69	40	6.75	51	8.90	136	8.06

表8 2019—2021年海南省耐药肺结核病患者地区分布

Table 8 Regional distribution of drug resistant tuberculosis patients in Hainan Island from 2019–2021

治疗史 Treatment History	地级市 City level			县级市 County City					县 County				自治县 Autonomous County					
	海口 Haikou	儋州 Danzhou	三亚 Sanya	文昌 Wenchan	万宁 Wanning	东方 Dongfang	五指山 Wuzhishan	琼海 Qionghai	屯昌 Tunchang	澄迈 Chengmai	临高 Lingao	定安 Ding'an	乐东 Ledong	昌江 Changjiang	琼中 Qiongzhong	白沙 Baisha	陵水 Lingshui	保亭 Baoting
初治 Primary	69	15	4	23	28	23	4	8	6	22	20	19	6	5	6	6	2	2
复治 Retreatment	96	33	23	28	44	28	4	7	14	42	25	17	19	18	11	7	8	5
合计 Total	165	48	27	51	72	51	8	15	20	64	45	36	25	23	17	13	10	7

3 讨论

肺结核病是一种严重危害公众健康的传染性疾病^[12]。据2021年WHO估算,我国耐药结核病负担占全球患者的14%,新冠肺炎疫情流行加剧了耐药结核病的负担,导致结核病患者得不到及时诊治产生耐药,因耐药结核病治疗时间长,不良反应多且花费昂贵^[13-14],其防控形势不容乐观。

本研究分析了海南省结核病医院2019—2021年全部TB患者的一般资料和耐药情况,结果表明MTB的总耐药率与患者分类、职业有关,与性别、年龄、地区、民族无关。耐药率分析表明,抗结核一线耐药顺位为SM>INH>RFP>EMB,与马广仁等^[15]报道结果

一致;二线耐药顺位为OFX>CPM>KM>PTO;抗结核药物耐药率由高到低依次为:OFX>SM>INH>RFP>CPM>KM>EMB>PTO;初治患者对一线药物INH、RFP的耐药率低于复治患者,SM的耐药率高于复治患者;初治患者对二线药物OFX、CPM、KM的耐药率低于复治患者;SM在抗结核一线药物中耐药率最高,仅次于单耐药排名OFX,在耐药治疗方案中已不推荐使用,本研究中SM耐药率高可能跟药敏试验对该药有高度耐药性有关,目前临床上已很少使用SM作为一线抗结核药物,可选用卡那霉素、丁胺卡那、丙硫异烟胺。OFX在8种抗结核药物中耐药率居首,由于氟喹诺酮类药物被广泛应用于多种感染性疾

病的治疗,当结核病患者使用后易产生耐药。在2018年指南将其作为DR-TB首选用药^[16],而随着MDR-TB菌株对氟喹诺酮类药物的耐药情况逐年增长,有研究指出,我国MDR-TB耐药率达39.2%~70.8%^[17],而耐多药结核病治疗组成功率仅为36.8%^[18],建议临床医生在初、复治TB治疗时尽量选用EMB、KM、CPM、PTO耐药率较低的药物,这些抗结核药物在海南省临床应用中仍有较大的抗结核价值,加强我省规范使用OFX,并尽可能使用敏感的药物制定个体化疗方案以降低耐药率,达到优化结核病治疗^[19]。

初治患者的多耐药率、耐多药率、广泛耐药率、总耐药率、利福平耐药率均低于复治患者,单耐药率在初复治中无统计学意义,可以得出复治耐药率高与患者依从性差、治疗费用昂贵、体质差、病情重、合并症多、菌株变异等原因有关,需加强复治耐药患者的规范化治疗,做好随访并给予复治耐药患者更多的帮助。耐药患者中男性比例明显高于女性,与男性是家庭中的经济主要来源、社会面广、接触结核病患者机会增加,加上男性吸烟、饮酒等不良生活方式有关。海南省耐药肺结核患者主要集中分布在海口市、万宁市、澄迈县、文昌市、东方市、儋州市,这6个地区患者共占比64.71%,表明耐药肺结核治疗史存在地区差异性,可能跟这几个地区的人口分布密集高、对疾病的认识程度不够、存在交叉感染等有关。

在本研究各耐药类型中,MDR-TB和RR-TB占多数^[20],其中RR-TB包括任何对RFP耐药的耐药类型。研究认为^[21],RFP耐药可使一线抗结核药物的疗效明显下降,而MTB则迅速发展为对INH耐药,最后形成MDR-TB。故今后工作中,应提高对MDR-TB/RR-TB的重视程度,减少误诊、漏诊^[22]。

该院3年间总耐药率为41.32%,总耐多药率为23.71%,高于2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查(总耐药率36.8%,总耐多药率6.8%)^[23],同时高于海南省疾病预防控制中心2015年结核病耐药监测结果(总耐药率20.9%,总耐多药率6.9%)^[24],总耐药率与赵秀娟等^[25]报道海南省2015—2019年总耐药率为41.66%大致相同,与2014—2019年耐多药率24.9%无明显变化^[26]。耐药率高的原因可能有以下几个方面:首先,各个市县医院确诊DR-TB及MDR-TB患者转至该院治疗,从2014年开始,该院DR-TB及MDR-TB的管理和诊疗工作正式规范实施。再次,MDR-TB是近期传播造成的原发感染,防护措施不到位易引起院内扩散。最后,在我国的部分贫困或偏远地区,MDR-TB的流行未得到有效控制,研究发现西

北地区,西藏、新疆、甘肃和内蒙古4省(区)的结核杆菌总耐药率和MDR率分别为64.42%和42.94%,40.48%和23.81%,41.61%和3.36%,27.90%和11.29%^[27];我国西南地区,贵州、四川、广西和重庆的总耐药率和MDR率分别为64.1%和46.15%,59.54%和51.90%,28.88%和14.97%,20.19%和3.85%^[28],其中经济发达的重庆市耐药率最低且低于第5次全国结核病流行病学抽样调查,而海南省耐药率较高,其原因可能与海南省经济欠发达、结核病患者管理欠佳、宣教少及治疗不及时有关。

本研究表明,2019年的耐药率高于2020年和2021年;耐多药疫情近3年呈逐年递减趋势,提示开始重视和规范化诊疗后,耐药结核病的治疗得到一定的控制,但仍高于全国耐药率,耐药结核病防控任重而道远。有预测模型研究表明,严格干预措施使得TB发病率出现下降^[29],应做好肺结核登记管、治、保障工作,科学制定海南省“十四五”结核病防控规划。

伦理审查与知情同意 本研究获得海南医学院第二附属医院医学伦理委员会批准(伦理批准号为LW2022316),患者基本信息的采集和各项检测、治疗均获得受检者或其家属的知情同意

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 舒薇,孙琦贤,张立杰,等. 结核病的研究与创新: 2021年世界卫生组织全球结核病报告解读[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(1): 45-48.
SHU W, SUN Y X, ZHANG L J, et al. Tuberculosis research and innovation: interpretation of the WHO global tuberculosis report 2021 [J]. Chin J Antituberc, 2022, 44(1): 45-48.(in Chinese)
- [2] CHAKAYA J, PETERSEN E, NANTANDA R, et al. The WHO global tuberculosis 2021 report - not so good news and turning the tide back to end TB[J]. Int J Infect Dis, 2022, 124(S1): S26-S29.
- [3] UPLEKAR M, WEIL D, LONNROTH K, et al. WHO's new end TB strategy[J]. Lancet, 2015, 385(9979): 1799-1801.
- [4] 卢春容,房宏霞,陆普选,等. WHO 2021年全球结核病报告:全球与中国关键数据分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(4): 368-372.
LU C R, FANG H X, LU P X, et al. The global tuberculosis report 2021: key data analysis for China and the global world[J]. Electron J Emerg Infect Dis, 2021, 6(4): 368-372.(in Chinese)
- [5] KIRBY T. Global tuberculosis progress reversed by COVID-19 pandemic[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(12): e118-e119.
- [6] BAGCCHI S. WHO's global tuberculosis report 2022[J]. Lancet Microbe, 2023, 4(1): e20.
- [7] 沈鸿程,杜雨华,张丹妮,等. 2014—2019年广州市耐药肺结核高危人群耐药情况及影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(12): 1279-1287.
SHEN H C, DU Y H, ZHANG D N, et al. Analysis of drug resistance situation and influencing factors among high-risk group of drug-re-

- sistant tuberculosis in Guangzhou, 2014—2019[J]. Chin J Antituberc, 2022, 44(12): 1279-1287.(in Chinese)
- [8] 吴小翠, 余方友. 结核病实验室诊断的进展及挑战[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(10): 591-597.
WU X C, YU F Y. Progress and challenges in laboratory diagnosis of tuberculosis[J]. Chin J Infect Dis, 2021, 39(10): 591-597.(in Chinese)
- [9] 钟业腾, 林明冠, 林翀, 等. 海南地区疑似肺结核患者非结核分枝杆菌感染特征[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(8): 701-707.
ZHONG Y T, LIN M G, LIN C, et al. Characteristics of non-tuberculous Mycobacterial infection in suspected tuberculosis patients in Hainan area[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(8): 701-707.(in Chinese)
- [10] 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.
- [11] 蒋柏茂, 李文平, 刘从松, 等. 奶牛结核病实验室诊断技术研究进展[J]. 中国奶牛, 2009(4): 38-40.
JIANG B M, LI W P, LIU C S, et al. Advance in the laboratory diagnosis on tuberculosis of cow[J]. China Dairy Cattle, 2009(4): 38-40.(in Chinese)
- [12] SHEN R T, ZONG K Y, LIU J, et al. Risk factors for depression in tuberculosis patients: a meta-analysis[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 847-866.
- [13] ZHANG Y, WU S S, XIA Y Y, et al. Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: an ambispective cohort study[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2348-2356.
- [14] WANG Y, MCNEIL E B, HUANG Z F, et al. Household financial burden among multidrug-resistant tuberculosis patients in Guizhou Province, China: a cross-sectional study[J]. Medicine, 2020, 99(28): e21023.
- [15] 马广仁, 曹佳伟, 林梅, 等. 青岛市结核病患者2016—2021年结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. 精准医学杂志, 2022, 37(5): 418-421.
MA G R, CAO J W, LIN M, et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients in Qingdao of China in 2016—2021[J]. J Precis Med, 2022, 37(5): 418-421.(in Chinese)
- [16] 鲁学萍, 穆廷杰. 我国耐药结核病的诊疗及研究现状[J]. 疾病预防控制通报, 2020, 35(2): 81-85.
LU X P, MU T J. Current status of diagnosis, treatment and research of drug resistant tuberculosis in China[J]. Bull Dis Control Prev China, 2020, 35(2): 81-85.(in Chinese)
- [17] 范琳, 肖和平. 世界卫生组织发布的耐药结核病指南带来的思考与挑战[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(1): 3-5.
FAN L, XIAO H P. Thoughts and challenges brought by the guidelines for drug-resistant tuberculosis issued by the World Health Organization[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(1): 3-5.(in Chinese)
- [18] ZHENG X B, DIWAN V K, ZHAO Q, et al. Treatment quality and outcome for multidrug-resistant tuberculosis patients in four regions of China: a cohort study[J]. Infect Dis Poverty, 2020, 9(1): 97.
- [19] LI Z P, MAO W H, FEI H, et al. Access to quality diagnosis and rational treatment for tuberculosis: real-world evidence from China—Gates Tuberculosis Control Project Phase III [J]. Infect Dis Poverty, 2021, 10(1): 92.
- [20] VENKATESAN P. Changes to treatment of drug-resistant tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(8): 1123.
- [21] 杨仪, 谢汉彬, 郑崇辉, 等. 住院肺结核患者结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. 中国热带医学, 2012, 12(1): 64-66.
YANG Y, XIE Hanbin, ZHENG C H, et al. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-TB drugs in different age group among inpatients with pulmonary tuberculosis[J]. China Trop Med, 2012, 12(1): 64-66.(in Chinese)
- [22] CHEN Y, YUAN Z G, SHEN X, et al. Time to multidrug-resistant tuberculosis treatment initiation in association with treatment outcomes in Shanghai, China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(4): e02259-e02217.
- [23] 王黎霞, 成诗明, 陈明亭, 等. 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.
WANG L X, CHENG S M, CHEN M T, et al. The fifth national tuberculosis epidemiological survey in 2010[J]. Chin J Antituberc, 2012, 34(8): 485-508.(in Chinese)
- [24] 黄静静, 陈亚玲, 熊昌富, 等. 海南省2015年结核病耐药监测结果分析[J]. 中国热带医学, 2017, 17(3): 216-220.
HUANG J J, CHEN Y L, XIONG C F, et al. Analysis of results of tuberculosis drug resistance monitoring in Hainan in 2015[J]. China Trop Med, 2017, 17(3): 216-220.(in Chinese)
- [25] 赵秀娟, 莫菁莲, 孙涛, 等. 2015—2019年海南省省级结核病定点医疗机构收治的肺结核患者耐药特征及相关因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 916-923.
ZHAO X J, MO J L, SUN T, et al. Prevalence and correlated factors of drug-resistant pulmonary tuberculosis admitted to the designated medical institutions in Hainan Province from 2015 to 2019[J]. Chin J Antituberc, 2021, 43(9): 916-923.(in Chinese)
- [26] LIU L, ZHAO X J, WU X Y, et al. Prevalence and molecular characteristics of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Hainan, China: from 2014 to 2019[J]. BMC Microbiol, 2021, 21(1): 185.
- [27] 李雨晴, 万李, 陈杏, 等. 中国西北四省(区)结核分枝杆菌分离株一线药物耐药状况及其影响因素分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2017, 33(5): 398-402, 422.
LI Y Q, WAN L, CHEN X, et al. First-line drugs resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from inpatients and its influencing factors in the four provinces of northwestern China[J]. Chin J Zoonoses, 2017, 33(5): 398-402, 422.(in Chinese)
- [28] 陈杏, 李雨晴, 万李, 等. 中国西南地区结核分枝杆菌临床分离菌株一线药物耐药状况调查[J]. 中国人兽共患病学报, 2017, 33(4): 300-304.
CHEN X, LI Y Q, WAN L, et al. First-line drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Southwest China[J]. Chin J Zoonoses, 2017, 33(4): 300-304.(in Chinese)
- [29] WU Z W, CHEN Z Y, LONG S Y, et al. Incidence of pulmonary tuberculosis under the regular COVID-19 epidemic prevention and control in China[J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 641.