

常州市老年肺结核患者利福平耐药分析

吴玉姣¹, 左小明¹, 秦科宇², 张志新², 张兴³

1.常州市第三人民医院药事科, 江苏 常州 213000; 2.常州市第三人民医院, 江苏 常州 213000;

3.常州市疾病预防控制中心, 江苏 常州 213000

摘要: **目的** 了解江苏省常州市老年肺结核患者利福平耐药情况及其影响因素, 为完善耐药结核病防控策略提供依据。**方法** 选择2020—2022年在常州市结核病定点医院就诊的>60岁肺结核患者为研究对象, 收集人口学信息、既往疾病与诊疗史、药敏试验等资料, 分析老年肺结核患者利福平耐药情况及其影响因素。**结果** 共纳入249例老年肺结核患者, 年龄为(69.75±4.36)岁。男性147例, 女性102例, 男女性别比为1.44:1。初治患者183例, 占73.49%; 复治患者66例, 占26.51%。利福平耐药21例, 耐药率为8.43%。其中初治患者7例, 耐药率为3.83%; 复治患者14例, 耐药率为21.21%。多因素logistic回归分析结果显示, 老年肺结核复治患者利福平耐药风险较高($OR=10.551$, $95\%CI: 1.344-82.857$)。 **结论** 常州市249例老年肺结核患者利福平耐药率为8.43%, 治疗类型是利福平耐药的影响因素。

关键词: 老年人; 肺结核; 利福平耐药; 影响因素

中图分类号: R521 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2024) 02-0162-04

Rifampicin resistance among elderly patients with pulmonary tuberculosis in Changzhou City

WU Yujiao¹, ZUO Xiaoming¹, QIN Keyu², ZHANG Zhixin², ZHANG Xing³

1.Department of Pharmacy, Changzhou Third People's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213000, China;

2.Changzhou Third People's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213000, China;

3.Changzhou Center for Disease Control and Prevention, Control, Changzhou, Jiangsu 213000, China

Abstract: Objective To investigate the rifampicin resistance status and its influencing factors among elderly patients with pulmonary tuberculosis in Changzhou City, Jiangsu Province, so as to provide the basis for improving drug-resistant pulmonary tuberculosis prevention and control strategies. **Methods** Patients aged over 60 years with pulmonary tuberculosis treated in tuberculosis designated hospital was selected. Demographic information, history of previous disease, history of diagnosis and treatment and drug sensitivity test were collected. Rifampicin resistance among elderly patients with pulmonary tuberculosis and its influencing factors was analyzed. **Results** Totally 249 elderly patients with pulmonary tuberculosis were included, with an average of (69.75±4.36) years. There were 147 males and 102 females, with a gender ratio of 1.44:1. There were 183 treatment-naïve patients (73.49%) and 66 retreated patients (26.51%). Rifampicin resistance was found in 21 cases, with a drug resistance rate of 8.43%. Among them, there were 7 treatment-naïve patients (3.83%), and 14 retreated patients (21.21%). Multivariable logistic regression analysis showed that retreated elderly patients with pulmonary tuberculosis had a higher risk of rifampicin resistance ($OR=10.551$, $95\%CI: 1.344-82.857$). **Conclusion** The rifampicin resistance rate of 249 elderly patients with pulmonary tuberculosis was 8.43% and was associated with the type of treatment.

Keywords: the elderly; pulmonary tuberculosis; rifampicin resistance; influencing factor

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.02.018

基金项目: 常州市科技项目 (CE20215019, CJ20239024);

天晴医院药学基金项目 (Q202145)

作者简介: 吴玉姣, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药学工作

通信作者: 张兴, E-mail: 369246694@qq.com

根据世界卫生组织 (WHO) 发布的《全球结核病报告 2022》, 全球有 1 060 万例结核病新感染者, 其中 2021 年全球新发耐多药和利福平耐药结核病 45 万例, 而其治疗成功率仅为 60%, 病死率高达 16%^[1]。利福平耐药患者不论对其他抗结核药物是否耐药, 均需采用耐多药结核病治疗方案^[2]。利福平耐药结核病药物治疗疗程较长, 医疗费用较高, 药物不良反应较多且治愈率较低^[3]。老年肺结核患者机体免疫功能下降, 对抗结核药物的敏感性下降, 近年来已成为利福平耐药的高危人群。研究表明, 我国老年肺结核患者约占全部肺结核患者的 48%, 且治疗失败率、复发率和死亡率较高^[4]。江苏省常州市自 2020 年起对 ≥65 岁老年人增加症状监测和胸片检查, 有效发现肺结核患者并及时转诊。目前常州市利福平耐药情况尚不明确, 本研究分析常州市老年肺结核患者利福平耐药情况及其影响因素, 为完善本地区耐药结核病防控策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2020—2022 年常州市第三人民医院 (结核病定点医院) 就诊的肺结核患者为研究对象。纳入标准: (1) 符合《肺结核基层诊疗指南 (2018 年)》^[5] 肺结核诊断标准; (2) 年龄 > 60 岁; (3) 进行痰结核菌药敏试验。排除标准: (1) 患血液系统疾病或免疫缺陷; (2) 有重要脏器功能障碍或严重器官衰竭; (3) 患恶性肿瘤; (4) 医患沟通障碍; (5) 有药物滥用史。研究对象均知情同意。本研究经常州市第三人民医院伦理委员会审查 (伦理第 2019-07 号)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过查阅医院病历系统, 收集研究对象资料: (1) 人口学信息, 包括性别、年龄、文化程度、职业和收入等; (2) 体格检查资料, 包括身高、体重和体质指数 (BMI) 等; (3) 生活方式, 包括吸烟史和饮酒史等; (4) 既往疾病与诊疗史, 包括基础疾病、治疗类型和首诊医疗机构; (5) 实验室检测资料, 包括白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、尿素氮、血肌酐和 T 淋巴细胞 (CD4⁺/CD8⁺)。初治指既往未接受过抗结核治疗、不规则化疗 < 1 个月, 标准化抗结核治疗疗程未结束者; 复治指因结核病不合理、不规律抗结核治疗 > 1 个月, 治疗期间中断治疗、初治

失败、复发及多次治疗后仍排菌者^[5]。

1.2.2 药敏试验

按照《结核病实验室质量保证手册》^[6] 进行痰涂片、痰培养和菌种鉴定, 确定为结核分枝杆菌后进行药敏试验。采用比例法进行药敏试验, 选用利福平、异烟肼、乙胺丁醇和链霉素, 其含药培养基临界药物浓度分别为 40、0.2、2 和 4 μg/mL, 37 °C 培养 4 周后观察菌落, 将含药培养基、对照培养基上菌落数之比 ≥ 1% 记为实验菌对该药耐药, 否则记为敏感。药敏试验结果显示利福平耐药, 不论实验菌对其他抗结核药物是否耐药, 均记为利福平耐药^[2]。

1.3 统计分析

采用 SPSS 18.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布, 采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较采用 *t* 检验; 定性资料采用相对数描述, 组间比较采用 χ^2 检验; 利福平耐药的影响因素分析采用多因素 logistic 回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年肺结核患者基本资料

纳入老年肺结核患者 249 例, 年龄为 (69.75 ± 4.36) 岁。男性 147 例, 女性 102 例, 男女性别比为 1.44 : 1。专科及以上学历 80 例, 占 32.13%; 专科以下 169 例, 占 67.87%。家庭月收入 < 5 000 元 119 例, 占 47.79%; ≥ 5 000 元 130 例, 占 52.21%。

2.2 老年肺结核患者临床特征

初治患者 183 例, 占 73.49%; 复治患者 66 例, 占 26.51%。首诊医疗机构为结核病定点医院 194 例, 占 77.91%。合并高血压 72 例, 占 28.92%; 糖尿病 70 例, 占 28.11%; 高脂血症 67 例, 占 26.91%; 心脏疾病 33 例, 占 13.25%。

2.3 老年肺结核患者利福平耐药情况及影响因素

利福平耐药 21 例, 耐药率为 8.43%。其中初治患者 7 例, 耐药率为 3.83%; 复治患者 14 例, 耐药率为 21.21%。耐药组的年龄高于非耐药组, 耐药组初治患者比例、家庭月收入 < 5 000 元比例和 CD4⁺/CD8⁺ 低于非耐药组, 两组间的职业分布差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。以利福平耐药为因变量 (0=否, 1=是), 以单因素分析中差异有统计学意义的因素为自变量进行多因素 logistic 回归分析 (逐步向前法, $\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$)。结果显示, 老年肺结核复治患者利福平耐药风险较高 ($OR=10.551$, 95% CI : 1.344~82.857, $P=0.025$)。

表 1 利福平耐药和非耐药老年肺结核患者基本特征比较
Table 1 Comparison of basic characteristics between rifampicin-resistant and non-resistant elderly patients with pulmonary tuberculosis

项目	耐药组	非耐药组	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	71.49±4.23	69.59±4.15	2.004 ^①	0.046
性别			1.456	0.228
男	15 (71.43)	132 (57.89)		
女	6 (28.57)	96 (42.11)		
职业			10.779	0.029
公职人员	2 (9.52)	67 (29.39)		
专业技术人员	3 (14.29)	70 (30.70)		
工人	10 (47.62)	62 (27.19)		
其他	6 (28.57)	29 (12.71)		
家庭月收入/元			5.136	0.023
<5 000	15 (71.43)	104 (45.61)		
≥5 000	6 (28.57)	124 (54.39)		
文化程度			1.800	0.180
专科及以上	4 (19.05)	76 (33.33)		
专科以下	17 (80.95)	152 (66.67)		
BMI/ (kg/m ²)	20.63±2.97	21.58±3.91	0.708 ^①	0.485
吸烟史			0.069	0.792
有	9 (42.86)	91 (39.91)		
无	12 (57.14)	137 (60.09)		
饮酒史			0.078	0.780
有	4 (19.05)	38 (16.67)		
无	17 (80.09)	190 (83.33)		
高血压			2.169	0.141
有	9 (42.86)	63 (27.63)		
无	12 (57.14)	165 (72.37)		
糖尿病			1.131	0.288
有	8 (38.10)	62 (27.19)		
无	13 (61.90)	166 (72.81)		
高脂血症			0.481	0.488
有	7 (33.33)	60 (26.32)		
无	14 (66.67)	168 (73.68)		
心脏疾病			0.670	0.413
有	4 (19.05)	29 (12.72)		
无	17 (80.95)	199 (87.28)		
治疗类型			18.988	<0.001
初治	7 (33.33)	176 (77.19)		
复治	14 (66.67)	52 (22.81)		
首诊医疗机构			3.415	0.065
结核病定点医院	13 (61.90)	181 (79.39)		
非结核病定点医院	8 (38.10)	47 (20.61)		
WBC (×10 ⁹ /L)	47.93±8.27	46.24±7.98	0.925 ^①	0.355
PLT (×10 ⁹ /L)	146.47±20.95	143.85±19.74	0.579 ^①	0.563
尿素氮/ (mmol/L)	6.08±1.03	5.85±0.92	1.085 ^①	0.279
血肌酐/ (μmol/L)	80.17±11.63	79.04±10.46	0.469 ^①	0.639
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.62±0.21	1.85±0.24	4.243 ^①	<0.001

注：①为 t 值，同列其他项为 χ^2 值。

3 讨论

耐药菌株对利福平等一线抗结核药物产生的强耐药性，严重影响了肺结核患者的治疗效果^[7]。耐药结核病给患者带来沉重的经济负担，增加了社会稳定的风险因素，根除结核病仍需作出重大努力^[8-10]。利福平耐药问题较为突出，王远航等^[11]研究发现，利福平耐药率呈逐年上升趋势。本研究纳入的 249 例老年肺结核患者中，初治患者利福平耐药率为 3.83%，复治患者为 21.21%，与我国 2021 年水平^[12]相似。

研究发现，老年肺结核复治患者的利福平耐药风险高于初治患者，与既往研究结果一致。何显颖等^[13]研究发现，复治是利福平耐药的危险因素。一项南京市复治涂阳肺结核患者的调查结果显示，利福平耐药率为 36.40%^[14]。MUTAYOBA 等^[15]发现，在初治患者中，结核分枝杆菌菌株对 4 种一线抗结核药物（异烟肼、利福平、链霉素和乙胺丁醇）中任何一种药物的耐药率为 1.7% 左右，在复治患者中耐药率可增至 6.5% 左右。复治患者通常病程较长、免疫功能较差，耐药菌株易于生长繁殖，可造成利福平等抗结核药物的反复使用和疗程延长，降低患者依从性，导致治疗中断，使利福平抗菌浓度转变为亚抑菌浓度，从而导致利福平耐药^[13, 16]。因此，在老年肺结核患者中，初治治愈是控制利福平耐药的有效手段。建议临床加强对复治老年肺结核患者的监测，制订个体化治疗方案，并通过媒体和基层知识讲座等方式，普及肺结核规范化治疗相关知识，促进肺结核患者的良好预后。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022 [R/OL]. [2024-01-08]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/TB-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
- [2] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment—drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [M]. Geneva: WHO, 2022.
- [3] LIANG S F, MA J C, WANG G, et al. The application of artificial intelligence in the diagnosis and drug resistance prediction of pulmonary tuberculosis [J/OL]. Front Med, 2022, 9 [2024-01-08]. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.935080>.
- [4] 舒薇, 逢宇, 高静韬, 等. 中华医学会结核病学分会 2022 年全国结核病学术大会会议纪要 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45 (11): 1156-1160.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南 (2018 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18 (8): 709-717.

- [5] 王玉凤. 儿童发育行为心理评定量表 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [6] 康淑蓉, 张越, 陈敏. 上海市闵行区 65 479 例 0~3 岁婴幼儿智能发育筛查结果分析 [J]. 中国妇幼保健, 2023, 38 (5): 878-881.
- [7] 梁明丽. 北京地区儿童发育迟缓筛查阳性情况及管理研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25 (3): 113-116.
- [8] 杨舒, 张俊霞, 王若思. 昆明市 6~36 月龄婴幼儿神经心理发育现状及其影响因素研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27 (4): 425-428.
- [9] 马艳艳, 张悦. 北京市朝阳区 0~3 岁儿童心理行为预警征筛查现状及影响因素分析 [J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2022, 20 (5): 328-331.
- [10] 胡瑞杰, 马自芳, 薛钟瑜, 等. 儿童性别与父母教养方式对神经行为的影响 [J]. 中国学校卫生, 2018, 39 (1): 136-138.
- [11] ROGERS E E, HINTZ S R. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants [J]. *Semin Perinatol*, 2016, 40 (8): 497-509.
- [12] AHISHAKIYE A, ABIMANA M C, BECK K, et al. Developmental outcomes of preterm and low birth weight toddlers and term peers in Rwanda [J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85 (1): 1-11.
- [13] 余红, 陈晓霞, 吴长划, 等. 早产儿体格生长和神经发育的早期综合干预效果评价 [J]. 预防医学, 2022, 34 (8): 771-775.
- [14] LI C C, LIANG Z J, BLOOM M S, et al. Temporal trends of preterm birth in Shenzhen, China: a retrospective study [J]. *Reprod Health*, 2018, 15 (1): 1-10.
- [15] 王静蓉. 1~2 岁儿童神经心理发育筛查模式的构建 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [16] 喜雷, 黄玥, 韩娜, 等. 基于 22 455 名 8~10 月龄婴儿发育筛查的早产与低出生体重因素交互作用的巢式病例对照研究 [J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14 (1): 35-39.
- [17] 刘宇, 杨新军. 异常出生体重与儿童青少年神经行为发育的研究进展 [J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30 (7): 759-763.
- [18] 李文, 代素洁, 陈虹, 等. 99 例高危儿体格生长、神经心理发育相关研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31 (1): 16-21.
- [19] 张芝银, 李秀央, 郑国英, 等. 不良妊娠结局的影响因素分析 [J]. 预防医学, 2020, 32 (1): 94-97.
- [20] 马逸杰, 陈大方. 妊娠期高血压对早产、低出生体重的影响 [J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31 (6): 517-521.

收稿日期: 2023-12-18 修回日期: 2024-01-18 本文编辑: 徐亚慧

(上接第 164 页)

- [6] 赵雁林. 结核病实验室质量保证手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [7] ASLAM B, KHURSHID M, ARSHAD M I, et al. Antibiotic resistance: one health one world outlook [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11 [2024-01-08]. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.771510>.
- [8] DEVOID I, SILLAH A K, SUTHERLAND J, et al. The household economic burden of drug-susceptible TB diagnosis and treatment in the Gambia [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2022, 26 (12): 1162-1169.
- [9] AIA P, VINEY K, KAL M, et al. The economic burden of TB faced by patients and affected families in Papua New Guinea [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2022, 26 (10): 934-941.
- [10] TRAUER J M. Targeted TB control in migrants to low-burden countries [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2023, 27 (3): 169-170.
- [11] 王远航, 胡洁, 葛锐, 等. 嘉兴市结核分枝杆菌耐药情况分析 [J]. 预防医学, 2023, 35 (8): 705-709.
- [12] 李仁忠, 阮云洲, 徐彩红, 等. 世界卫生组织利福平耐药结核病患者数估算方法 [J]. 中国防痨杂志, 2023, 45 (3): 328.
- [13] 何显颖, 胡屹, 陈玮, 等. 2014 年至 2018 年贵州省利福平耐药结核病的危险因素及治疗转归分析 [J]. 中华传染病杂志, 2021, 39 (5): 289-294.
- [14] 王荣, 杨晨, 丁松宁, 等. 南京市复治涂阳肺结核患者耐药状况分析 [J]. 预防医学, 2019, 31 (5): 478-481.
- [15] MUTAYOBA B K, ERSHOVA J, LYAMUYA E, et al. The second national anti-tuberculosis drug resistance survey in Tanzania, 2017-2018 [J]. *Trop Med Int Health*, 2022, 27 (10): 891-901.
- [16] DE VOS M, SCOTT L, DAVID A, et al. Comparative analytical evaluation of four centralized platforms for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and resistance to rifampicin and isoniazid [J/OL]. *J Clin Microbiol*, 2021, 59 (3) [2024-01-08]. <https://doi.org/10.1128/JCM.02168-20>.

收稿日期: 2023-09-11 修回日期: 2024-01-08 本文编辑: 刘婧出