

2012—2022年罗湖区肺结核患者利福平和异烟肼耐药分析

唐小芬, 秦道新, 金凤霞, 田园, 邹永霞, 沈玉蓉, 刘瑶, 谢秀钗

深圳市罗湖区慢性病防治院, 广东 深圳 518020

摘要: **目的** 了解2012—2022年广东省深圳市罗湖区肺结核患者利福平和异烟肼耐药情况及变化趋势, 为耐药结核病的防控提供依据。**方法** 通过中国疾病预防控制中心结核病监测报告管理系统收集2012—2022年罗湖区病原学检测阳性的肺结核患者的基本信息、治疗分类和耐药情况等资料, 描述性分析利福平和异烟肼耐药率及变化趋势。**结果** 纳入肺结核患者2 126例, 年龄 $M(Q_R)$ 为34(25)岁。男性1 334例, 占62.75%; 女性792例, 占37.25%。2012—2022年罗湖区耐药肺结核患者302例, 耐药率为14.21%, 其中单耐利福平患者60例, 耐药率为2.82%; 单耐异烟肼患者113例, 耐药率为5.32%; 耐多药患者129例, 耐多药率为6.07%。2012—2022年单利福平耐药率呈下降趋势($P<0.05$), 耐多药率呈上升趋势($P<0.05$), 单异烟肼耐药率无明显变化趋势($P>0.05$)。非深圳市户籍患者耐多药率高于深圳市户籍患者; 复治患者单利福平耐药率、耐多药率高于初治患者(均 $P<0.05$)。**结论** 2012—2022年罗湖区肺结核患者单利福平耐药率呈下降趋势, 耐多药率呈上升趋势。应重点关注非深圳市户籍和复治的肺结核患者。

关键词: 肺结核; 利福平; 异烟肼; 耐药; 耐多药

中图分类号: R521 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087(2024)06-0536-04

Rifampicin and isoniazid resistance among pulmonary tuberculosis patients in Luohu District from 2012 to 2022

TANG Xiaofen, QIN Daoxin, JIN Fengxia, TIAN Yuan, ZOU Yongxia, SHEN Yurong, LIU Yao, XIE Xiuchai
Luohu District Chronic Disease Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China

Abstract: Objective To investigate the resistance to rifampicin and isoniazid and the changing trends among patients with pulmonary tuberculosis in Luohu District, Shenzhen City, Guangdong Province from 2012 to 2022, so as to provide insights into improving drug-resistant pulmonary tuberculosis control and prevention strategies. **Methods** Basic information, treatment classification and drug resistance data of patients with pulmonary tuberculosis and positive pathogenic detection in Luohu District from 2012 to 2022 were collected through the Tuberculosis Surveillance System of Chinese Disease Prevention and Control Information System, and resistance rates of rifampicin and isoniazid and the changing trends were analyzed. **Results** A total of 2 126 patients with pulmonary tuberculosis were collected and had a median age of 34 (interquartile range, 25) years, including 1 334 males (62.75%) and 792 females (37.25%). There were 302 patients with drug-resistance in Luohu District from 2012 to 2022, with a resistance rate of 14.21%. Among them, 60 patients were monoresistant to rifampicin (2.82%), 113 patients were monoresistant to isoniazid (5.32%), and 129 patients were multidrug resistant (6.07%). The rate of rifampicin monoresistance showed a downward trend from 2012 to 2022, while the rate of multidrug resistance showed an upward trend (both $P<0.05$). There was no significant tendency in the rate of isoniazid monoresistance ($P>0.05$). The rate of multidrug resistance among patients without Shenzhen residence was higher than that among patients with Shenzhen residence; the rates of rifampicin resistance and multidrug re-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.06.018

作者简介: 唐小芬, 硕士, 医师, 主要从事结核病预防控制工作

通信作者: 金凤霞, E-mail: 549670999@qq.com

sistance among retreated patients were higher than those among treatment-naïve patients (all $P<0.05$). **Conclusions** The rate of rifampicin monoresistance appeared a downward trend and the rate of multidrug resistance appeared an upward trend among patients with pulmonary tuberculosis in Luohu District from 2012 to 2022. Attention should be given to non-Shenzhen residence and retreated patients.

Keywords: pulmonary tuberculosis; rifampicin; isoniazid; drug resistance; multidrug resistance

近年来,抗结核药物的广泛使用及患者治疗依从性差等因素导致耐药结核病患者不断增加^[1],结核病防控面临更严峻的挑战。世界卫生组织(WHO)报道,2022年全球约有耐药结核病患者41万例,其中我国约3万例,是全球耐药结核病高负担国家之一^[2]。利福平、异烟肼仍是目前结核病治疗的首选药物,研究显示,利福平或异烟肼耐药患者比药物敏感结核病患者更易复发、治疗失败和死亡^[3-4]。因此,做好肺结核患者利福平和异烟肼的耐药监测至关重要。广东省深圳市自2011年开始对结核分枝杆菌进行耐药基因快速检测,并逐渐加大耐药筛查力度,以提高耐药结核病患者发现例数。深圳市罗湖区作为主城区,人口密度高、流动性大,是结核病防控的重点区域。本研究分析罗湖区2012—2022年肺结核患者利福平、异烟肼耐药情况及变化趋势,为耐药结核病的防控提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2012—2022年罗湖区肺结核患者资料来源于中国疾病预防控制中心信息系统结核病监测报告管理系统。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集登记日期为2012年1月1日—2022年12月31日、现住址为罗湖区、病原学检测阳性的肺结核患者的基本信息(性别、年龄、职业、户籍和是否合并糖尿病)、药物敏感性试验结果、治疗分类和耐药情况等。剔除重复登记、误报、非结核分枝杆菌感染和无药物敏感性试验结果的病例。单耐利福平指对利福平耐药,对异烟肼敏感;单耐异烟肼指对异烟肼耐药,对利福平敏感;耐多药指对异烟肼和利福平均耐药^[5]。描述性分析肺结核患者基本特征,利福平和异烟肼耐药率及变化趋势。

1.2.2 实验室检测

区级结核病定点医院负责收集耐药可疑病例的痰标本,并开展痰涂片、痰培养及分子生物学核酸检测,培养阳性菌株运送至深圳市慢性病防治中心实验

室进行菌种鉴定和药物敏感性试验。痰涂片、痰培养和菌种鉴定方法参照《结核病诊断实验室检验规程》^[6]。采用WHO推荐的分子线性探针技术(HAIN)^[7]检测药物敏感性,检测利福平耐药基因 *rpoB*, 异烟肼耐药基因 *katG* 和 *inhA*, 若以上基因发生突变,则判定相应药物耐药。

1.3 统计分析

采用R 4.1.3软件统计分析。定量资料不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距 [$M(Q_R)$] 描述;定性资料采用相对数描述,组间比较采用 χ^2 检验,时间变化趋势分析采用趋势 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肺结核患者基本情况

纳入2126例肺结核患者,其中男性1334例,占62.75%;女性792例,占37.25%。年龄 $M(Q_R)$ 为34(25)岁。职业以家务及待业为主,1034例占48.64%。以非深圳市户籍为主,1723例占81.04%。合并糖尿病186例,占8.75%。初治患者1974例,占92.85%。

2.2 2012—2022年罗湖区肺结核患者耐药情况

2012—2022年罗湖区耐药肺结核患者302例,耐药率为14.21%,其中单耐利福平患者60例,耐药率为2.82%;单耐异烟肼患者113例,耐药率为5.32%;耐多药患者129例,耐药率为6.07%。2012—2022年单利福平耐药率呈下降趋势,耐多药耐药率呈上升趋势(均 $P<0.05$);单异烟肼耐药率无明显变化趋势($P>0.05$)。见表1。

2.3 肺结核患者耐药率比较

非深圳市户籍患者耐多药率高于深圳市户籍患者;复治患者单利福平耐药率和耐多药率高于初治患者(均 $P<0.05$)。不同性别、年龄、职业和是否合并糖尿病患者的单利福平耐药率、单异烟肼耐药率和耐多药率差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表2。

表 1 2012—2022 年罗湖区肺结核患者耐药情况

Table 1 Drug resistance among patients with pulmonary tuberculosis in Luohu District from 2012 to 2022

年份	例数	单耐利福平		单耐异烟肼		耐多药	
		例数	耐药率/%	例数	耐药率/%	例数	耐药率/%
2012	174	5	2.87	9	5.17	9	5.17
2013	159	1	0.63	8	5.03	6	3.77
2014	159	0	0	6	3.77	10	6.29
2015	168	2	1.19	10	5.95	20	11.90
2016	177	4	2.26	16	9.04	19	10.73
2017	212	6	2.83	10	4.72	17	8.02
2018	209	9	4.31	14	6.70	18	8.61
2019	245	12	4.90	20	8.16	7	2.86
2020	222	11	4.95	5	2.25	5	2.25
2021	207	7	3.38	10	4.83	6	2.90
2022	194	3	1.55	5	2.58	12	6.19
χ^2 趋势值			5.348		1.142		4.428
P值			0.021		0.285		0.035

表 2 罗湖区肺结核患者耐药率比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of the rates of drug resistance among patients with pulmonary tuberculosis in Luohu District [n (%)]

项目	例数	单耐利福平	单耐异烟肼	耐多药	项目	例数	单耐利福平	单耐异烟肼	耐多药
性别					其他	185	6 (3.24)	8 (4.32)	12 (6.49)
男	1 334	37 (2.77)	74 (5.55)	73 (5.47)	χ^2 值		4.266	6.788	5.715
女	792	23 (2.90)	39 (4.92)	56 (7.07)	P值		0.512	0.237	0.335
χ^2 值		0.031	0.383	2.228	户籍				
P值		0.861	0.536	0.136	深圳市	403	12 (2.98)	20 (4.96)	15 (3.72)
年龄/岁					非深圳市	1 723	48 (2.79)	93 (5.40)	114 (6.62)
<30	842	24 (2.85)	41 (4.87)	49 (5.82)	χ^2 值		0.044	0.123	4.800
30~	419	11 (2.63)	26 (6.22)	21 (5.02)	P值		0.834	0.726	0.029
40~	331	7 (2.11)	18 (5.42)	23 (6.93)	合并糖尿病				
≥50	534	18 (3.37)	28 (5.24)	36 (6.74)	是	186	5 (2.69)	9 (4.84)	6 (3.23)
χ^2 值		1.252	1.008	1.787	否	1 940	55 (2.84)	104 (5.36)	123 (6.34)
P值		0.741	0.799	0.618	χ^2 值		0.013	0.092	2.888
职业					P值		0.908	0.762	0.089
家务及待业	1 034	31 (3.00)	62 (6.00)	69 (6.67)	治疗分类				
服务人员	346	6 (1.73)	21 (6.07)	19 (5.49)	初治	1 974	48 (2.43)	104 (5.27)	85 (4.31)
农民/工人	243	10 (4.12)	14 (5.76)	10 (4.12)	复治	152	12 (7.89)	9 (5.92)	44 (28.95)
干部职工	225	6 (2.67)	6 (2.67)	10 (4.44)	χ^2 值		15.359	0.119	150.355
学生及教师	93	1 (1.08)	2 (2.15)	9 (9.68)	P值		<0.001	0.730	<0.001

3 讨论

本研究显示, 2012—2022 年罗湖区肺结核患者单利福平和单异烟肼耐药率分别为 2.82% 和 5.32%, 耐多药率为 6.07%, 高于 2012—2020 年深圳市 (2.5%、5.1% 和 5.7%)^[8] 和 2011—2018 年宝安区调查结果 (1.85%、5.21% 和 4.17%)^[9]。提示罗湖区肺结核耐药情况较严重, 需重视加强耐药结核病

防治工作。

2012—2022 年罗湖区肺结核患者耐多药率总体呈上升趋势, 一方面因为深圳市耐多药结核病防治项目的推广与实施, 耐多药筛查力度不断加大, 耐多药患者检出率升高; 另一方面可能因为耐多药肺结核的治疗较为复杂, 传染性高且治愈率低^[10], 部分耐多药患者未严格遵医嘱配合治疗, 导致耐药菌株在人群中持续传播^[11-12]。

肺结核患者耐药情况的不同可能与流动人口比例、人口密度和经济水平等因素有关^[13-14]。本研究显示,非深圳市户籍患者耐多药率高于深圳市户籍患者,可能因为80%以上的肺结核患者是非深圳市户籍,该人群流动性较大,经济生活条件相对较差,治疗依从性低,难以建立稳定的医疗服务关系,导致接触和传播耐药结核病的风险高^[15-16]。应进一步加强流动人口结核病监测和筛查工作,优化肺结核患者管理策略,从发现、治疗和管理3个环节防治耐药结核病。

复治患者的单利福平耐药率和耐多药率高于初治患者,与既往研究结果^[17]一致,不规则用药、治疗依从性差和初治方案选择不合理,可能是复治患者耐多药率较高的主要原因^[18]。提示需加强复治患者的治疗管理,全程规范治疗,提高患者依从性,降低耐多药结核病的发生。初治患者耐药情况亦不容忽视。研究表明,耐多药结核病的实质性负担由持续传播造成^[19],患者在初治阶段时就需重视。本研究初治患者占78.48%,提示应重视耐药肺结核患者的管理,加强各个环节的控制,降低耐药结核菌传播。

2012—2022年罗湖区肺结核患者单异烟肼耐药率和耐多药率均较高,单利福平耐药率总体呈下降趋势,耐多药率总体呈上升趋势,应重点关注非深圳市户籍和复治的肺结核患者,继续加强耐药结核病患者的主动发现和规范化治疗管理。

参考文献

- [1] LANGE C, DHEHA K, CHESOV D, et al. Management of drug-resistant tuberculosis [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10202): 953-966.
- [2] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023 [R]. Geneva: WHO, 2023.
- [3] MALENFANT J H, BREWER T F. Rifampicin mono-resistant tuberculosis—a review of an uncommon but growing challenge for global tuberculosis control [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8 (2): 1-6.
- [4] ALEMU A, BITEW Z W, DIRIBA G, et al. Poor treatment outcome and associated risk factors among patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2023, 18 (7): 1-22.
- [5] 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.
- [6] 中国防痨协会基础专业委员会. 结核病诊断实验室检验规程 [M]. 北京: 中国教育文化出版社, 2006.
- [7] World Health Organization. WHO policy statement: molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: WHO, 2008.
- [8] LECAI J, MIJITI P, CHUANGYUE H, et al. Predictors and trends of MDR/RR-TB in Shenzhen China: a retrospective 2012-2020 period analysis [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 4481-4491.
- [9] 王云霞, 郑娟娟, 张娟娟, 等. 2011—2018年宝安区肺结核患者耐多药的影响因素分析 [J]. *预防医学*, 2021, 33 (7): 701-703.
- [10] 方世林, 王芸, 禄晓龙, 等. 中国耐多药结核病患者治疗结局的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21 (11): 1323-1331.
- [11] ROYCE S, FALZON D, VAN WEEZENBEEK C, et al. Multidrug resistance in new tuberculosis patients: burden and implications [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17 (4): 511-513.
- [12] 崔彩岩, 曾令城, 李于于, 等. 2014—2020年西安市利福平耐药肺结核流行趋势分析 [J]. *现代预防医学*, 2021, 48 (14): 2659-2663.
- [13] ZHANG J Y, GOU H M, HU X J, et al. Status of drug-resistant tuberculosis in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44 (6): 671-676.
- [14] 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): 1-11.
- [15] 杨圆, 邹霞, 凌莉. 应用传播动力学模型模拟我国人口流动情况对耐多药结核病发病率的影响 [J]. *热带医学杂志*, 2022, 22 (7): 1001-1005.
- [16] 丰达星, 张璐, 吕宛玉, 等. 我国耐多药结核病患者治疗依从性影响因素 Meta 分析 [J]. *实用预防医学*, 2019, 26 (7): 823-826.
- [17] 高华强, 卢巧玲, 金法祥, 等. 绍兴市肺结核患者耐药特征分析 [J]. *预防医学*, 2020, 32 (4): 384-387.
- [18] 吴玉姣, 左小明, 秦科宇, 等. 常州市老年肺结核患者利福平耐药分析 [J]. *预防医学*, 2024, 36 (2): 162-164, 168.
- [19] NSOFOR C A, JIANG Q, WU J, et al. Transmission is a noticeable cause of resistance among treated tuberculosis patients in Shanghai, China [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 1-6.

收稿日期: 2024-02-02 修回日期: 2024-04-09 本文编辑: 徐亚慧