

呼吸与危重症

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001411

## 海南省复治肺结核患者耐多药现况与影响因素分析

周 云<sup>1</sup>, 刘 瑞<sup>1</sup>, 杜永国<sup>1</sup>, 周贵忠<sup>1</sup>, 林 翀<sup>2</sup>, 林 洪<sup>1</sup>, 何 晶<sup>1</sup>

(1. 海南医学院第二附属医院感染科(海南省结核病医院), 海口 570311; 2. 海南医学院第二附属医院检验科, 海口 570311)

**【摘要】目的:**探索海南省复治涂阳肺结核患者耐多药发病率以及影响因素,为本地区耐多药结核病防治规划提供可靠的科学依据。**方法:**对 2014 年 1 月至 2016 年 12 月期间海南省 18 个市县的复治涂阳肺结核患者 694 例进行结核分枝杆菌培养、菌种鉴定以及比例法药敏试验,发现耐多药结核病患者,描述耐多药率,采用卡方检验和多因素非条件 logistic 回归分析耐多药影响因素。**结果:**3 年间海南省复治涂阳耐多药率为 18.4%(128/694),2014 至 2016 年分别为 20.9%(49/234)、16.2%(39/241)、18.3%(40/219),近 3 年耐多药率无明显变化( $\chi^2=1.793, P>0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示,农业( $OR=1.692, CI=1.047\sim 2.734, P<0.05$ )、居住在西部地区( $OR=1.588, CI=1.266\sim 1.992, P<0.05$ )、低收入家庭( $OR=2.153, CI=1.300\sim 3.567, P<0.05$ )、接受过 2 次及以上治疗( $OR=1.860, CI=1.222\sim 2.831, P<0.05$ )、首次诊疗机构在私人医院或个体诊所( $OR=1.668, CI=1.128\sim 2.467, P<0.05$ )更易产生耐多药。**结论:**海南省复治涂阳耐多药疫情接近全国平均水平。农业、居住在西部地区、低收入、反复多次治疗、不到定点结防机构诊治可能是海南地区耐多药发生的危险因素。

**【关键词】**结核病;分枝杆菌;抗多种药物性;logistic 模型**【中图分类号】**R521**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2017-05-11

## Analysis on the current situation of retreatment of multidrug-resistant tuberculosis and influential factors in Hainan province

Zhou Yun<sup>1</sup>, Liu Rui<sup>1</sup>, Du Yongguo<sup>1</sup>, Zhou Guizhong<sup>1</sup>, Lin Chong<sup>2</sup>, Lin Hong<sup>1</sup>, He Jing<sup>1</sup>

(1. Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Tuberculosis Hospital of Hainan Province; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the incidence and influential factors of retreatment smear of positive multidrug resistant tuberculosis patients in Hainan province, and to provide reliable scientific basis for the prevention and control of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). **Methods:** From January 2014 to December 2016, a total of 694 cases of retreatment smear of positive tuberculosis patients were found in 18 cities and counties of Hainan province. Sputum samples were tested for drug susceptibility test to find the multidrug-resistant tuberculosis patients, and the multidrug-resistance rate was described. Chi-square test and an unconditioned logistic regression were employed to analyze the influential factors of MDR-TB. **Results:** The retreatment smear positive MDR-TB rate was 18.4% (128/694). The MDR-TB rates from 2014 to 2016 were 20.9% (49/234), 16.2% (39/241) and 18.3% (40/219), and there was no significant difference of MDR-TB rate in the past 3 years in Hainan province ( $\chi^2=1.793, P>0.05$ ). The multivariate logistic analysis results showed that the agriculture ( $OR=1.692, CI=1.047$  to  $2.734, P<0.05$ ), living in the western region ( $OR=1.588, CI=1.266$  to  $1.992, P<0.05$ ), low family income ( $OR=2.153, CI=1.300$  to  $3.567, P<0.05$ ), more than once prior anti-TB treatment ( $OR=1.860, CI=1.222$  to  $2.831, P<0.05$ ), selecting private hospitals or individual clinics for first health care seeking ( $OR=1.668, CI=1.128$  to  $2.467, P<0.05$ ) were found to contribute to higher trend of MDR-TB. **Conclusion:** The epidemic situation of MDR-TB in Hainan province is close to the national average level. The results indicate that agriculture, living in the western region, low family income, selecting private hospitals or individual clinics for first health care seeking and repeated treatment maybe the risk factors of multidrug

resistance.

**【Key words】**tuberculosis; mycobacterium; multidrug-resistant; logistic model

作者介绍: 周 云, Email: zhouyun66817616@163.com,

研究方向: 耐药结核病预防和控制。

通信作者: 何 晶, Email: 13322015553@163.com。

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目(编号: 814346)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20171128.1650.006.html>

(2017-11-28)

我国是世界第二大结核病(tuberculosis, TB)高发国家。2015 年全国肺结核患者报告显示:发病率居我国前五位的省(自治区)依次为新疆、西藏、贵州、青海以及海南<sup>[1]</sup>。WHO 估计,2014 年我国登记的肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)病例中耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)总人数占世界第二<sup>[2]</sup>。MDR-TB 治疗时间可长达 2 年、治疗成本高、治愈率明显低于敏感菌所致 TB,失败率要高 80 倍,严重威胁 TB 控制工作。结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, *Mtb*)的耐药性可能是菌群内先天耐药菌发展而来,亦可能为接受过抗结核药物治疗产生耐药性,即获得性耐药。由于复治肺结核获得性耐药率明显高于初治肺结核,其耐药性关系到治疗的成败,故本研究对 2014 年 1 月至 2016 年 12 月海南省 18 个市县的复治涂阳肺结核患者数据进行分析,探索海南省 MDR-TB 的发生率及其影响因素,对于更科学更有针对性提出控制 MDR-TB 措施、减少 MDR-TB 的产生及传播、提高 MDR-TB 病人治愈率有十分重要的意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

筛查 2014 年 1 月至 2016 年 12 月海南省 3 个地级市、5 个县、4 个县级市、6 个自治县共 18 个行政区划(由于三沙市刚成立且未在海南岛主岛,故本研究未纳入三沙市)耐药 TB 可疑者高危人群,各市县结核病实验室共发现复治痰涂片阳性(简称“涂阳”)患者 694 例。各市县结核病实验室负责涂阳患者痰液标本的分离培养,培养阳性的痰液送至我院结核病参比实验室行菌种鉴定及药物敏感性试验。

### 1.2 信息采集

各监测点医生根据“患者信息采集表”面对面询问患者,收集其社会信息和复治患者既往诊疗史。社会信息包括患者性别、年龄、民族、职业、居住地、文化程度、家庭收入;既往诊疗史包括既往诊疗次数、首次 TB 诊疗单位等。

### 1.3 耐药性检测

标本采集、前处理、接种、菌种鉴定、药物敏感性试验(drug susceptibility test, DST)均参照《结核病诊断实验室检验规程》,检测目标菌株对于异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素、卡那霉素、卷曲霉素、氧氟沙星以及丙硫异烟胺 8 种药物的敏感性。

### 1.4 相关概念

耐药肺结核可疑者高危人群:包括治疗 2 个月末阳性的初治涂阳患者、初治失败、复治失败、复发与返回、其他 5 类人群。复治肺结核:初治失败或再次复发,或接受不规则、不

合理化疗超过 1 个月者。MDR-TB 的诊断参照《耐药结核病化学治疗指南(2015)》<sup>[3]</sup>:结核病患者感染的 *Mtb* 经体外 DST 证实至少同时对异烟肼、利福平耐药。如对 1 种以上一线抗结核药物耐药,但不同时对异烟肼、利福平耐药,则称为多耐药结核病,不纳入本次研究。

### 1.5 质量控制

本实验室通过国家参比实验室药物敏感熟练度测试。信息采集由 1 名工作人员进行,另 1 名工作人员复核。数据采用双人平行录入,对数据一致性进行核查。

### 1.6 统计学处理

采用 Excel 2016 建立数据库,SPSS 20.0 软件进行统计学处理。年龄、性别、职业、居住地等社会学因素对耐多药的影响进行单因素分析;采用比值比(OR)及 95%可信区间(CI)估计各种因素对 MDR-TB 产生的联系强度;率的组间比较采用卡方检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

2014 年 1 月至 2016 年 12 月期间海南省 18 个市县共收集 694 例复治涂阳肺结核患者,男性 573 例,女性 121 例,男/女=4.74,年龄在 14~79 岁,中位年龄 49.00 岁,平均年龄  $(49.19 \pm 14.18)$  岁。

### 2.2 耐多药流行趋势

复治涂阳耐多药率 18.4%(128/694),其中 2014 年耐多药率为 20.9%(49/234),2015 年耐多药率为 16.2%(39/241),2016 年耐多药率为 18.3%(40/219),各年度间耐多药率呈小幅波动,卡方检验差异无统计学意义( $\chi^2=1.793, P>0.05$ )。

### 2.3 耐多药结核病单因素分析

单因素分析结果显示:性别间耐多药率差异无统计学意义( $\chi^2=0.903, P>0.05$ );不同民族间耐多药率差异无统计学意义( $\chi^2=5.609, P>0.05$ );不同年龄组间耐多药率差异有统计学意义( $\chi^2=11.736, P<0.05$ ),进一步分析,35~54 岁组较  $\leq 34$  岁及  $\geq 55$  岁组更易产生耐多药,差异有统计学意义( $\chi^2=5.572, P=0.02$ ;  $\chi^2=8.959, P=0.003$ ), $\leq 34$  岁组和  $\geq 55$  岁组比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.056, P=0.869$ );农业人员比非农业人员更易产生耐多药,差异有统计学意义( $\chi^2=4.410, P<0.05$ );不同居住地区组间耐多药率差异有统计学意义( $\chi^2=7.262, P<0.05$ ),进一步分析比较,西部地区较中部地区更易产生耐多药,差异有统计学意义( $\chi^2=6.585, P=0.01$ ),东部地区较中部及西部地区耐多药率差异无统计学意义( $\chi^2=2.318, P=0.139$ ;  $\chi^2=3.057, P=0.082$ );文盲、小学、中学、大专及以上文化水平间耐多药率差异无统计学意义( $\chi^2=1.969, P>0.05$ );年收入  $< 20\,000$  元的患者比  $\geq 20\,000$  元的患者更易产生耐多药,差异有统计学意义( $\chi^2=7.971, P<0.05$ );既往治疗  $\geq 2$  次比 1 次患者更易产生耐多药,差异有统计学意义( $\chi^2=9.354, P<0.05$ );不同首次诊疗单位患者间耐多药率差异有统计学意义( $\chi^2=$

6.749,  $P < 0.05$ )。进一步分析比较,首诊在私人医院或个体诊所患者较结防机构或专科医院患者更易产生耐多药,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.158, P = 0.024$ ),首诊在综合医院和结防机构或专科医院以及私人医院或个体诊所相比,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.111, P = 0.320; \chi^2 = 3.421, P = 0.091$ ),见表 1。

表 1 海南省耐多药结核病单因素分析

| 组别        | 耐多药<br>例数 | 复治涂阳<br>例数 | 耐多药<br>率(%) | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|-----------|-----------|------------|-------------|------------|-------|
| 性别        |           |            |             | 0.903      | 0.342 |
| 男         | 102       | 573        | 17.8        | -          | -     |
| 女         | 26        | 121        | 21.5        | -          | -     |
| 民族        |           |            |             | 5.609      | 0.061 |
| 汉族        | 114       | 568        | 20.1        | -          | -     |
| 黎族        | 10        | 84         | 11.9        | -          | -     |
| 其他        | 4         | 42         | 9.5         | -          | -     |
| 年龄(岁)     |           |            |             | 11.736     | 0.003 |
| ~34       | 14        | 107        | 13.1        | -          | -     |
| 35~       | 77        | 323        | 23.8        | -          | -     |
| 55~       | 37        | 264        | 14.0        | -          | -     |
| 职业        |           |            |             | 4.410      | 0.04  |
| 农业        | 101       | 493        | 19.9        | -          | -     |
| 非农业       | 27        | 201        | 13.4        | -          | -     |
| 居住地       |           |            |             | 7.262      | 0.026 |
| 东部地区      | 68        | 386        | 17.6        | -          | -     |
| 中部地区      | 12        | 105        | 11.4        | -          | -     |
| 西部地区      | 48        | 203        | 23.6        | -          | -     |
| 文化程度      |           |            |             | 1.969      | 0.579 |
| 文盲        | 25        | 111        | 22.5        | -          | -     |
| 小学        | 51        | 272        | 18.8        | -          | -     |
| 中学        | 37        | 215        | 17.2        | -          | -     |
| 大专及以上     | 15        | 96         | 15.6        | -          | -     |
| 家庭收入(元)   |           |            |             | 7.971      | 0.005 |
| ≥20 000   | 23        | 195        | 11.8        | -          | -     |
| <20 000   | 105       | 499        | 21.0        | -          | -     |
| 既往治疗次数    |           |            |             | 9.354      | 0.002 |
| 1 次       | 42        | 312        | 13.5        | -          | -     |
| ≥2 次      | 86        | 382        | 22.5        | -          | -     |
| 首次诊疗机构    |           |            |             | 6.794      | 0.034 |
| 结防机构或专科医院 | 93        | 542        | 17.2        | -          | -     |
| 综合医院      | 29        | 138        | 21.0        | -          | -     |
| 私人医院或个体诊所 | 6         | 14         | 42.9        | -          | -     |

注:海南东部发达地区包括海口市、三亚市、琼海市、文昌市、万宁市、陵水县;中部欠发达地区包括定安县、屯昌县、澄迈县、保亭县、琼中县、五指山市、白沙县;西部落后地区包括儋州市、临高县、昌江县、乐东县、东方市

## 2.4 耐多药结核病多因素 logistic 回归分析

以有无耐多药(未耐多药=0,耐多药=1)为因变量,以性别(男=0,女=1)、民族(汉族=0,黎族=1,其他=2)、年龄(≤34 岁组=0,35~54 岁组=1,>55 岁组=2)、职业(非农业=0,农业=1)、居住地(东部地区=0,中部地区=1,西部地区=2)、文化程度(文盲=0,小学=1,中学=2,大学=3)、家庭收入(≥20 000 元=0,<20 000 元=1)、既往治疗次数(1 次=0,≥2 次=1)、首次诊疗单位(结防机构或专科医院=0,综合医院=1,私人医院或个体诊所=2)为协变量进行多因素 logistic 分析,结果显示农业、居住在西部地区、低收入、反复多次治疗、首次诊疗机构在私人医院或个体诊所是产生耐多药的危险因素(均  $P < 0.05$ ),见表 2。

## 3 讨论

### 3.1 复治肺结核耐多药现况

我院是海南省 MDR-TB 唯一定点医院,海南省疾控中心对全省病人统一定期筛查,筛查出的 MDR-TB 患者全部送至我院进行诊治。海南省关于 MDR-TB 职业、居住地分布等方面的研究尚为空白,故本次调查耐多药程度、趋势以及影响因素都是十分有价值的,也为本地区耐药 TB 防治工作发展规划的制定提供了科学依据。MDR-TB 具有治愈率低、病死率高、治疗时间长、治疗效果差、传播性强<sup>[4-5]</sup>等特点。本研究显示海南省复治患者 MDR 率为 18.4%,低于全国平均水平(25.34%)<sup>[6]</sup>和全球平均水平(19.8%)<sup>[7]</sup>,同时低于辽阳市(24.07%)<sup>[8]</sup>、广西(18.94%)<sup>[9]</sup>以及武汉(18.8%)<sup>[10]</sup>,但高于福建省(15.85%)<sup>[11]</sup>和广东省(8.20%)<sup>[12]</sup>。这与我省 2014 年始开展 MDR-TB 的规范化诊疗工作有关,但耐多药疫情仍不容乐观。今后需尽快在基层开展常规耐药监测、基层首诊,尽快提高 MDR-TB 规范化诊疗的覆盖率,早发现、早治疗,减少 MDR-TB 的传播。

### 3.2 耐多药影响因素

本研究发现,海南省性别构成比和性别间耐多药率存在差异,尽管纳入的 MDR-TB 患者中男性构

表 2 海南省耐多药结核病多因素非条件 logistic 回归分析

| 变量             | $B$   | $S_{\bar{x}}$ | $Wals$ | $OR(95\%CI)$            | $P$ 值 |
|----------------|-------|---------------|--------|-------------------------|-------|
| 农业             | 0.526 | 0.245         | 4.615  | 1.692 ( 1.047 ~ 2.734 ) | 0.032 |
| 西部地区           | 0.463 | 0.116         | 15.992 | 1.588 ( 1.266 ~ 1.992 ) | 0.000 |
| 家庭收入 <20 000 元 | 0.767 | 0.257         | 8.873  | 2.153 ( 1.300 ~ 3.567 ) | 0.003 |
| 诊疗次数 ≥2 次      | 0.620 | 0.214         | 8.378  | 1.860 ( 1.222 ~ 2.831 ) | 0.004 |
| 私人医院或个体诊所      | 0.512 | 0.200         | 6.576  | 1.668 ( 1.128 ~ 2.467 ) | 0.010 |



成比[79.7%(102/128)]远高于女性[20.3%(26/128)],但性别间耐多药率并无统计学差异,这与部分研究结果一致<sup>[10,13]</sup>,也同部分结果不一致<sup>[14-16]</sup>。性别间耐多药率差异可能与生物学因素、社会学因素、结核菌接触机会、吸烟、治疗依从性等有关<sup>[10]</sup>。

关于年龄的单因素分析,35~54 岁组较 $\leq 34$ 岁及 $\geq 55$ 岁组更易产生耐多药。有研究认为 $>65$ 岁是 MDR-TB 的危险因素,也有研究认为 $<45$ 岁是 MDR-TB 的危险因素,但多数研究认为低年龄组是 MDR-TB 产生的危险因素<sup>[17]</sup>。笔者分析可能与青壮年人群是家庭收入的主要来源,社会流动性强,接触耐药 TB 患者的机会较多,且与海南省青壮年治疗依从性差有关,另外也可能与不同年代可供选择的 TB 治疗药物有关。针对此类人群,增强其防治 TB 意识、加强宣教显得更为重要。

复治涂阳 PTB 多因素分析研究发现,农业人群复治涂阳耐多药率高于非农业人群,说明海南农村 TB 防治比较薄弱,地方医院及诊所医生存在用药不规范、对耐药 TB 化疗和管理不合理等现象,同时研究显示低收入家庭更易产生耐多药,提示经济条件是 MDR-TB 产生的危险因素。海南省 MDR-TB 发生率地区间差异较大,居住在西部地区比东部、中部地区更容易产生 MDR-TB。笔者分析可能与西部地区经济欠发达、医疗资源相对匮乏、人口聚集性大、流动性小、居住环境(如人均居住面积、通风性等)不佳以及卫生(如随地吐痰等)管理不善等有关。既往诊疗史多因素分析显示,接受过 2 次及以上治疗更易产生耐多药,说明反复多次治疗是 MDR-TB 发生的危险因素。非定点结防机构诊治 MDR-TB 发生率显著高于结防机构或专科以及综合医院。分析原因可能为私人医院或个体诊所未能严格按照标准化诊疗方案进行诊疗及全程督导。

本次对海南省 MDR-TB 结果分析表明,农业、居住在西部地区、低收入、反复多次治疗、不到定点结防机构诊治可能是 MDR-TB 发生的危险因素。故提示我们想要降低 MDR-TB 发生率,既要加大政府资金投入,增设先进设备,提高基层实验室检测 MDR-TB 的能力,尽快推广快速检测技术;又要从源头上控制 MDR-TB,提高高危人群主动筛查耐药 TB 的意识,同时加大重点人群筛查力度,做到早发现、早治疗,规范化、个体化、全程化治疗。

## 参 考 文 献

- [1] 陈伟,夏愔愔,李涛,等. 2015 年全球及中国结核病疫情形势分析[J]. 结核病与肺部健康杂志,2016,5(1):32-36.
- [2] Fallis AG. global tuberculosis report 2015[J]. Australasian Medical Journal, 2015, 1:1689-1699.
- [3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015)[J]. 中国防痨杂志,2015,37(5):421-469.
- [4] Gegia M, Kalandadze I, Kempker RR, et al. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2012, 16(5):391-396.
- [5] World Health Organization. Global tuberculosis report 2014[R]. World Health Organization, 2014.
- [6] 中华人民共和国卫生部编. 全国结核病耐药性基线调查报告[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
- [7] Zignol M, Van GW, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world:an updated analysis, 2007-2010[J]. Bull World Health Organ, 2012, 90(2):111-119.
- [8] 韩霞. 2015 年辽阳市结核病耐药现状分析[J]. 中国预防医学杂志,2017,18(1):76-78.
- [9] 黄曙海,蓝如束,刘飞鹰,等. 广西壮族自治区肺结核耐药性调查及复治患者耐药相关因素分析[J]. 中国防痨杂志,2013,35(9):711-717.
- [10] 王坚杰,周美兰,杜义祥,等. 武汉市耐药/耐多药结核病影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志,2017,21(2):164-167.
- [11] 魏淑贞,梁庆福,林淑芳,等. 福建省复治肺结核患者耐药现况与其影响因素分析[J]. 现代预防医学,2015,42(16):3008-3011.
- [12] 钟球,尹建军,钱明,等. 广东省结核病耐药性基线调查研究[J]. 中国防痨杂志,2011,33(7):393-399.
- [13] 高华强,陈奇峰,金法祥,等. 绍兴市肺结核耐药情况分析[J]. 浙江预防医学,2014,26(3):242-244.
- [14] Lomtadze N, Aspindzelashvili R, Janjgava M, et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in republic of georgia:a population based study[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(1):68-73.
- [15] Liu Q, Zhu L, Shao Y, et al. Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in Northeastern China[J]. BMC Public Health, 2013, 13:1171.
- [16] WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB(M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response[J]. Geneva World Health Organization, 2010, 35(6):2171-2178.
- [17] Merza MA, Farnia P, Tabarsi P, et al. Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB center in Iran:a retrospective analysis[J]. J Infect Dev Ctries, 2011, 5(7):511-519.

(责任编辑:张辉洁)