

## • 结核病耐药专题研究 •

【编者按】 结核病是目前全球范围内头号传染病杀手,也是全球范围内导致死亡的十大疾病之一。2015年,世界卫生组织(WHO)提出了“终止结核病策略”(End-TB),其目标是2035年在全球终止结核病流行。但近年来由于结核分枝杆菌耐药增多而导致结核病出现复燃之势。据WHO统计,目前全球约有5000万人受到耐药分枝结核杆菌感染,我国结核分枝杆菌耐药率约为37.8%,结核病耐药使结核病防控形势变得严峻。本期“结核病耐药专题研究”栏目中杨芳等通过实证研究探讨了初治肺结核患者耐药情况、耐药危险因素、耐药基因及其辅助诊断技术;谭璇等、郭艳等、刘柏杉等、何兴等、唐正洪等均以耐药基因为切入点,分别系统地综述了结核分枝杆菌耐丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、氯法齐明、环丝氨酸及利奈唑胺相关基因的研究进展,旨在为有效防控耐药结核病提供参考。敬请关注!

## 初治肺结核患者耐药情况、耐药危险因素、耐药基因及其辅助诊断技术研究

杨芳<sup>1,2</sup>, 张磊<sup>1</sup>

【摘要】 目的 探讨初治肺结核患者耐药情况、耐药危险因素、耐药基因及其辅助诊断技术。方法 选取2015年7—12月西安市胸科医院收治的初治肺结核患者478例,均进行痰培养及药敏试验,回顾性分析其耐药情况、耐药危险因素、耐药基因检测结果、辅助诊断技术检测结果。结果 (1)478例患者中126例耐药,耐药率为26.4%。478例患者中对一线抗结核药物异烟肼耐药64例(13.4%),利福平耐药33例(6.9%),乙胺丁醇耐药20例(4.2%),链霉素耐药75例(15.7%);对二线抗结核药物左氧氟沙星耐药28例(5.9%),利福喷丁耐药28例(5.9%),莫西沙星耐药23例(4.8%),对氨基水杨酸钠耐药21例(4.4%),卷曲霉素耐药7例(1.5%),丙硫异烟胺耐药2例(0.4%),阿米卡星耐药2例(0.4%);单耐药结核病(MR-TB)50例(10.5%),耐多药结核病(MDR-TB)30例(6.3%),广泛耐药结核病(XDR-TB)21例(4.4%),其他25例(5.2%)。(2)多因素Logistic回归分析结果显示,年龄、双肺受累肺野数是初治肺结核患者耐药的危险因素( $P<0.05$ )。(3)利福平耐药相关rpoB基因突变诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为83.3%,特异度为99.0%,阳性预测值为83.3%,阴性预测值为99.0%,Kappa值为0.823;异烟肼耐药相关katG/inhA基因突变诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为58.6%,特异度为100.0%,阳性预测值为100.0%,阴性预测值为93.8%,Kappa值为0.709。(4)双通道聚合酶链反应(PCR)结核分枝杆菌RNA扩增诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为75.2%,特异度为34.9%,阳性预测值为27.5%,阴性预测值为81.1%,Kappa值为0.449;双通道PCR结核分枝杆菌DNA扩增诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为82.4%,特异度为29.4%,阳性预测值为29.9%,阴性预测值为82.1%,Kappa值为0.436;结核感染T细胞检测诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为71.4%,特异度为22.7%,阳性预测值为26.0%,阴性预测值为67.7%,Kappa值为0.361;LAM抗体诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为65.3%,特异度为39.7%,阳性预测值为28.2%,阴性预测值为75.9%,Kappa值为0.465;38DKa抗体诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为69.5%,特异度为43.7%,阳性预测值为30.9%,阴性预测值为79.8%,Kappa值为0.506;16DKa抗体诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为2.5%,特异度为92.2%,阳性预测值为12.0%,阴性预测值为72.5%,Kappa值为0.691。结论 初治肺结核患者耐药率为26.4%,MDR-TB检出率为6.3%,应注意MDR-TB的流行;年龄、双肺受累肺野数是初治肺结核患者耐药的危险因素,应加以重视并注意耐药筛查;rpoB基因突变对利福平耐药的诊断价值较高,但katG/inhA基因突变对异烟肼耐药的诊断价值一般,双通道PCR、结核感染T细胞检测、结核抗体三项对初治肺结核患者耐药的诊断价值亦一般,需结合地区耐药结核病流行规律选择应用。

【关键词】 结核,肺;结核分枝杆菌;结核,抗多种药物性;利福平;异烟肼;突变;影响因素分析

【中图分类号】 R 521 R 378.911 R 394.2 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31501112)

1.710032 陕西省西安市,空军军医大学流行病学教研室 2.710100 陕西省西安市胸科医院控感科

通信作者:张磊, E-mail: drzhanglei@fmmu.edu.cn

杨芳, 张磊. 初治肺结核患者耐药情况、耐药危险因素、耐药基因及其辅助诊断技术研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (11): 5-10. [www.syxnf.net]

YANG F, ZHANG L. Drug resistance situation, risk factors for drug resistance, drug resistance related genes and aided diagnostic techniques in untreated patients with pulmonary tuberculosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (11): 5-10.

### Drug Resistance Situation, Risk Factors for Drug Resistance, Drug Resistance Related Genes and Aided Diagnostic Techniques in Untreated Patients with Pulmonary Tuberculosis YANG Fang<sup>1, 2</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>

1. Teaching and Research Office of Epidemiology, Military Medical University of Air Force, Xi'an 710032, China

2. Department of Infection Control, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China

Corresponding author: ZHANG Lei, E-mail: drzhanglei@fmmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the drug resistance situation, risk factors for drug resistance, drug resistance related gene and aided diagnostic techniques in untreated patients with pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 478 untreated patients with pulmonary tuberculosis were selected in Xi'an Chest Hospital from July to December 2015, all of them received sputum culture and drug sensitivity test, the drug resistance situation, risk factors for drug resistance, testing results of drug resistance related gene and aided diagnostic techniques were retrospectively analyzed. **Results** (1) The drug resistance rate was 26.4% (126/478). Of the 478 patients, 64 cases (13.4%) found drug resistance to isoniazide, 33 cases (6.9%) to rifampicin, 20 cases (4.2%) to ethambutol, 75 cases (15.7%) to streptomycin, which belongs to first-line anti-tuberculosis drugs; 28 cases (5.9%) found to rug resistance to levofloxacin, 28 cases (5.9%) to rifapentine, 23 cases (4.8%) to moxifloxacin, 21 cases (4.4%) to sodium para-aminosalicylate, 7 cases (1.5%) to capreomycin, 2 case (0.4%) to protionamide, 2 cases (0.4%) to amikacin, which belongs to second-line anti-tuberculosis drugs; 50 cases (10.5%) were MR-TB, 30 cases (6.3%) were MDR-TB, 21 cases (4.4%) were XDR-TB, 25 case (5.2%) were other types. (2) Multivariate Logistic regression analysis results showed that, age and affected pulmonary fields in bilateral lungs were risk factors for drug resistance in untreated patients with pulmonary tuberculosis ( $P < 0.05$ ). (3) Sensitivity of rifampin-resistant related rpoB gene mutation on drug resistance was 83.3% in untreated patients with pulmonary tuberculosis, specificity was 99.0%, positive predictive value was 83.3%, negative predictive value was 99.0%, *Kappa* value was 0.823; that of isoniazid-resistant related katG/inhA gene mutation was 58.6%, 100.0%, 100.0%, 93.8%, 0.709, respectively. (4) Sensitivity of Mycobacterium tuberculosis RNA amplification in dual-channel PCR on drug resistance was 75.2% in untreated patients with pulmonary tuberculosis, specificity was 34.9%, positive predictive value was 27.5%, negative predictive value was 81.1%, *Kappa* value was 0.449; that of Mycobacterium tuberculosis DNA amplification in dual-channel PCR was 82.4%, 29.4%, 29.9%, 82.1%, 0.436, respectively; that of T cell test for tuberculosis infection was 71.4%, 22.7%, 26.0%, 67.7%, 0.361, respectively; that of LAM antibody was 65.3%, 39.7%, 28.2%, 75.9%, 0.465, respectively; that of 38DKa antibody was 69.5%, 43.7%, 30.9%, 79.8%, 0.506, respectively; that of 16DKa antibody was 2.5%, 92.2%, 12.0%, 72.5%, 0.691, respectively. **Conclusion** The drug resistance rate is 26.4% in untreated patients with pulmonary tuberculosis, and detection rate of MDR-TB is 6.3%, that we should pay attention to the prevalence of MDR-TB; age and affected pulmonary fields in bilateral lungs are risk factors for drug resistance in untreated patients with pulmonary tuberculosis, that we should pay more attention to and strengthen the screening of drug resistance; rpoB gene mutation has relatively high diagnostic value on rifampin resistance, but diagnostic value of katG/inhA gene mutation, dual-channel PCR, T cell test for tuberculosis infection, triune tuberculosis antibodies is not desired, that we should make a choice according to the regional epidemic features of drug-resistant tuberculosis.

**【Key words】** Tuberculosis, pulmonary; Mycobacterium tuberculosis; Tuberculosis, multidrug-resistant; Rifampin; Isoniazid; Mutation; Root causes analysis

结核病是威胁人类健康的重大传染病之一,近年来由于结核分枝杆菌耐药增多而导致结核病出现复燃之势<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织(WHO)统计,目前全球约有5000万人受到耐药结核分枝杆菌感染<sup>[2]</sup>,我国结核分枝杆菌耐药率约为37.8%,且初治结核病患者结核分枝杆菌耐药率虽低于复治结核病患者,但耐药率仍在35%左右<sup>[3]</sup>,因此初治结核病患者

结核分枝杆菌耐药已成为重要的公共卫生问题之一。近年研究发现,在初治肺结核患者中不仅检测到对一线抗结核药物如利福平、异烟肼等耐药的菌株,还检测到对二线抗结核药物耐药的菌株<sup>[4]</sup>,提示耐药结核分枝杆菌于人际间传播速度加快,给结核病的防控工作带来了新的挑战。本研究旨在探讨初治肺结核患者耐药情况、耐药危险因素、耐药基因及其

辅助诊断技术,为结核病的有效防控及减少结核分枝杆菌耐药药提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年7—12月西安市胸科医院收治的初治肺结核患者478例,均未进行过抗结核治疗或治疗时间<1个月,痰培养结核分枝杆菌阳性并完成药敏试验;排除标准:伴有严重心血管疾病、免疫系统疾病及糖尿病者。所有患者中男316例,女162例;年龄6~91岁,中位年龄36岁( $Q_1$  31岁,  $Q_4$  62岁);常住人口450例,流动人口28例;城镇居民211例,农村居民267例。

1.2 痰培养及药敏试验 采用美国BD公司BACTEC MGIT 960系统进行痰培养及药敏试验,其中药敏试验采用美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)推荐的比例法(method of proportion, MOP),检测药物包括4种一线抗结核药物(包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇及链霉素)和7种二线抗结核药物(包括左氧氟沙星、利福喷丁、莫西沙星、对氨基水杨酸钠、卷曲霉素、丙硫异烟胺、阿米卡星),判断临界值为1%。

1.3 耐药类型判断标准 结核分枝杆菌对1种一线抗结核药物耐药定义为单耐药结核病(MR-TB),对1种以上一线抗结核药物耐药但不包括同时对异烟肼和利福平耐药定义为多耐药结核病(PR-TB),至少同时对异烟肼和利福平耐药定义为耐药多药结核病(MDR-TB),对异烟肼和利福平耐药同时对氟喹诺酮类药物及二线抗结核药物(卷曲霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素)中的至少1种耐药定义为广泛耐药结核病(XDR-TB)。本研究将出现MR-TB、PR-TB、MDR-TB、XDR-TB中的任1种者统称为耐药肺结核。

1.4 耐药相关因素 于患者就诊时采用标准问卷收集其人口学特征,包括性别、年龄、人口类型、受教育程度、家庭人均月收入、身高、体质量并计算体质指数(BMI),以 $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 为偏瘦, $18.5 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$ 为正常, $24.0 \sim 27.9 \text{ kg/m}^2$ 为超重/肥胖;分析患者临床特征,包括咳嗽时间、咯血或血痰、双肺受累肺野数及肺结核患者接触史;所有患者进行胸部X射检查并由专业医师判断双肺受累情况,以第2、4肋骨前端下缘水平线为界,将双肺分为上、中、下3野,记录双肺受累肺野数。

1.5 耐药基因检测及辅助诊断技术 (1)采用基因芯片法检测利福平耐药相关 rpoB 基因、异烟肼耐药相关 katG/inhA 基因突变情况,所用仪器为晶芯 RTisochipTM-A 恒温扩增微流控芯片核酸分析仪(博奥生物集团有限公司生产)。(2)采用荧光探针法进行双通道聚合酶链反应(PCR),扩增结核分枝杆菌 DNA 片段并采用恒温扩增法检测结核分枝杆菌 RNA, TB-SAT 试剂盒购自上海仁度生物科技有限公司,所用仪器为 ThermoFisher 生产的 Veriti 仪,以扩增 CT 值  $\geq 40$  为阳性。(3)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行结核感染 T 细胞检测,结核分枝杆菌免疫反应检测值 [TB (T-N)]  $\geq 14$  为阳性, TB-IGRA 试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司。(4)采用蛋白芯片法检测结核抗体三项,包括 LAM 抗体、38DKa 抗体及 16DKa 抗体, TB03A 试剂盒购自南京大渊生物技术工程有限责任公司。

1.6 统计学方法 采用 EpiData 3.1 软件建立数据库并双人双机录入数据,采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以百分数表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法;采用 Kappa 值判断耐药基因检测与药敏试验的一致性, Kappa 值  $\leq 0.20$  为一致性极低, 0.21~0.40 为一致性一般, 0.41~0.60 为一致性中等, 0.61~0.80 为一致性较高, 0.81~1.00 为几乎完全一致;初治肺结核患者耐药的危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析(逐步法)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 耐药情况 478 例患者中 126 例耐药,耐药率为 26.4%。478 例患者中对一线抗结核药物异烟肼耐药 64 例 (13.4%), 利福平耐药 33 例 (6.9%), 乙胺丁醇耐药 20 例 (4.2%), 链霉素耐药 75 例 (15.7%); 对二线抗结核药物左氧氟沙星耐药 28 例 (5.9%), 利福喷丁耐药 28 例 (5.9%), 莫西沙星耐药 23 例 (4.8%), 对氨基水杨酸钠耐药 21 例 (4.4%), 卷曲霉素耐药 7 例 (1.5%), 丙硫异烟胺耐药 2 例 (0.4%), 阿米卡星耐药 2 例 (0.4%); MR-TB 50 例 (10.5%), MDR-TB 30 例 (6.3%), XDR-TB 21 例 (4.4%), 其他 25 例 (5.2%)。

2.2 耐药危险因素 不同耐药情况患者男性比例、人口类型、家庭人均月收入、BMI、咯血或血痰发生情况、肺结核患者接触史比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 不同耐药情况患者年龄、受教育程度、咳嗽时间  $\geq 3$  周者所占比例、双肺受累肺野数比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 1)。将年龄(赋值:  $< 30$  岁 = 0, 30~59 岁 = 1,  $\geq 60$  岁 = 2)、受教育程度(赋值: 初中及以下 = 0, 高中/中专 = 1, 大学及以上 = 2)、咳嗽时间  $\geq 3$  周(赋值: 否 = 0, 是 = 1)、双肺受累肺野数(赋值: 1~5 个 = 0, 6 个 = 1)作为自变量,将药敏试验结果(赋值: 敏感 = 0, 耐药 = 1)作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄、双肺受累肺野数是初治肺结核患者耐药的危险因素 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

表 2 初治肺结核患者耐药相关因素的多因素 Logistic 回归分析结果  
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis on related factors of drug resistance in untreated patients with pulmonary tuberculosis

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR (95%CI)
年龄 (以 $< 30$ 岁为对照)					
30~59 岁	0.687	0.248	7.706	0.006	1.988 (1.224, 3.231)
$\geq 60$ 岁	0.645	0.313	4.242	0.039	1.906 (1.032, 3.521)
双肺胸片受累肺野数	0.713	0.231	9.534	0.002	2.040 (1.298, 3.209)

2.3 耐药基因检测结果 478 例患者中 210 例行利福平耐药相关 rpoB 基因、异烟肼耐药相关 katG/inhA 基因检测,结果显示利福平耐药相关 rpoB 基因突变诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 83.3%, 特异度为 99.0%, 阳性预测值为 83.3%, 阴性预测值为 99.0%, Kappa 值为 0.823; 异烟肼耐药相关 katG/inhA 基因突变诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为

表 1 初治肺结核患者耐药相关因素的单因素分析 [n(%) ]

Table 1 Univariate analysis on related factors of drug resistance in untreated patients with pulmonary tuberculosis

耐药情况	例数	男性	年龄(岁)			人口类型		受教育程度			家庭人均月收入(元)	
			<30	30~59	≥60	常住人口	流动人口	大学及以上	高中/中专	初中及以下	≤3 000	>3 000
无耐药	352	227 (64.5)	191(54.3)	106(30.1)	55(15.6)	330(93.8)	22(6.2)	163(48.1)	115(33.9)	61(18.0)	203(60.1)	135(39.9)
耐药	126	89(70.6)	46(36.5)	55(43.7)	25(19.8)	120(95.2)	6(4.8)	51(41.5)	39(31.7)	33(26.8)	75(61.0)	48(39.0)
χ <sup>2</sup> 值		1.564		11.932		0.373		4.449			0.032	
P 值		0.211		0.003		0.542		0.043			0.859	

  

耐药情况	BMI (kg/m <sup>2</sup> )			咳嗽时间≥3周		咯血或血痰		双肺受累肺野数(个)		肺结核患者接触史		
	<18.5	18.5~23.9	24.0~27.9	是	否	有	无	1~5	6	不知道	无	有
无耐药	30(8.9)	265(78.6)	42(12.5)	291(87.9)	40(21.1)	66(19.9)	265(80.1)	258(73.3)	94(26.7)	58(17.2)	267(79.0)	13(3.8)
耐药	8(6.5)	93(75.6)	22(17.9)	109(91.6)	10(8.4)	28(23.5)	91(76.5)	72(57.6)	53(42.4)	26(20.8)	89(71.2)	10(8.0)
χ <sup>2</sup> 值		2.638		2.101		1.683		10.658			4.557	
P 值		0.267		0.031		0.069		<0.001			0.102	

注:受教育程度信息缺失 16 例,家庭人均月收入信息缺失 17 例,BMI 信息缺失 18 例,咳嗽时间≥3 周信息缺失 28 例,咯血或血痰信息缺失 28 例,双肺受累肺野数信息缺失 1 例,肺结核患者接触史信息缺失 15 例

58.6%, 特异度为 100.0%, 阳性预测值为 100.0%, 阴性预测值为 93.8%, Kappa 值为 0.709 (见表 3)。

表 3 利福平耐药相关 rpoB 基因、异烟肼耐药相关 katG/inhA 基因突变对初治肺结核患者耐药的诊断价值(例)

Table 3 Diagnostic value of rifampin-resistant related rpoB and isoniazid-resistant related katG/inhA gene mutation on drug resistance in untreated patients with pulmonary tuberculosis

利福平耐药相关 rpoB 基因	药敏试验结果		合计	异烟肼耐药相关 katG/inhA 基因	药敏试验结果		合计
	耐药	敏感			耐药	敏感	
突变	10	2	12	突变	17	0	17
非突变	2	196	198	非突变	12	181	193
合计	12	198	210	合计	29	181	210

2.4 辅助诊断技术检测结果

2.4.1 双通道 PCR 37 例患者双通道 PCR 结核分枝杆菌 RNA 扩增结果缺失, 双通道 PCR 结核分枝杆菌 RNA 扩增诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 75.2%, 特异度为 34.9%, 阳性预测值为 27.5%, 阴性预测值为 81.1%, Kappa 值为 0.449; 10 例患者双通道 PCR 结核分枝杆菌 DNA 扩增结果缺失, 双通道 PCR 结核分枝杆菌 DNA 扩增诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 82.4%, 特异度为 29.4%, 阳性预测值为 29.9%, 阴性预测值为 82.1%, Kappa 值为 0.436 (见表 4)。

2.4.2 结核感染 T 细胞检测 71 例患者结核感染 T 细胞检测结果缺失; 结核感染 T 细胞检测诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 71.4%, 特异度为 22.7%, 阳性预测值为 26.0%, 阴性预测值为 67.7%, Kappa 值为 0.361 (见表 5)。

2.4.3 结核抗体三项 35 例患者结核抗体三项结果缺失。LAM 抗体诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 65.3%, 特异度为 39.7%, 阳性预测值为 28.2%, 阴性预测值为 75.9%,

表 4 双通道 PCR 结核分枝杆菌 RNA、DNA 扩增对初治肺结核患者耐药的诊断价值(例)

Table 4 Diagnostic value of Mycobacterium tuberculosis RNA and DNA amplification on drug resistance in dual-channel PCR in untreated patients with pulmonary tuberculosis

双通道 PCR 结核分枝杆菌 RNA 扩增	药敏试验结果		合计	双通道结核分枝杆菌 DNA 扩增	药敏试验结果		合计
	耐药	敏感			耐药	敏感	
阳性	82	216	298	阳性	103	242	345
阴性	27	116	143	阴性	22	101	123
合计	109	332	441	合计	125	343	468

表 5 结核感染 T 细胞检测对初治肺结核患者耐药的诊断价值(例)

Table 5 Diagnostic value of T cell test for tuberculosis infection on drug resistance in untreated patients with pulmonary tuberculosis

结核感染 T 细胞检测	药敏试验结果		合计
	耐药	敏感	
阳性	80	228	308
阴性	32	67	99
合计	112	295	407

Kappa 值为 0.465; 38DKa 抗体诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 69.5%, 特异度为 43.7%, 阳性预测值为 30.9%, 阴性预测值为 79.8%, Kappa 值为 0.506; 16DKa 抗体诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 2.5%, 特异度为 92.2%, 阳性预测值为 12.0%, 阴性预测值为 72.5%, Kappa 值为 0.691 (见表 6)。

3 讨论

遏制耐药结核病的流行是当前形势下控制结核病传播的关键, 但耐药结核病对常用抗结核药物耐药、治疗困难、传染风险大, 可导致患者经济负担加重, 已成为我国公共卫生问题之一<sup>[2]</sup>。由于初治肺结核患者未服用过抗结核药物或治

表6 结核抗体三项对初治肺结核患者耐药的诊断价值(例)

Table 6 Diagnostic value of triune tuberculosis antibodies on drug resistance in untreated patients with pulmonary tuberculosis

LAM 抗体	药敏试验结果		合计	38DKa 抗体	药敏试验结果		合计	16DKa 抗体	药敏试验结果		合计
	耐药	敏感			耐药	敏感			耐药	敏感	
阳性	77	196	273	阳性	82	183	265	阳性	3	22	25
阴性	41	129	170	阴性	36	142	178	阴性	115	303	418
合计	118	325	443	合计	118	325	443	合计	118	325	443

疗时间 <1 个月, 因此其体内结核分枝杆菌耐药并非药物作用导致, 而是直接感染了耐药结核分枝杆菌<sup>[5]</sup>。了解初治肺结核患者耐药情况、耐药类型对了解肺结核传播、流行规律并制定有针对性的防控措施具有重要意义。

本研究结果显示, 478 例初治肺结核患者耐药率为 26.4%, 对一线抗结核药物异烟肼耐药率为 13.4%, 利福平耐药率为 6.9%, 与既往文献报道相似<sup>[4, 6-7]</sup>。MDR-TB 具有治疗成功率低、治疗费用昂贵、致死率高、治疗药物毒副作用大等特点, 是耐药结核病研究热点之一<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示, 478 例初治肺结核患者中检出 MDR-TB 30 例 (6.3%), 高于黄静静等<sup>[4]</sup>研究结果, 提示该地区应注意 MDR-TB 的流行。

研究表明, 年龄较大、存在基础疾病、免疫力低下者感染耐药结核分枝杆菌的风险较大<sup>[10]</sup>。本研究进行的单因素分析结果显示, 不同耐药情况患者年龄、受教育程度、咳嗽时间 ≥ 3 周者所占比例、双肺受累肺野数间存在差异, 进一步行多因素 Logistic 回归分析发现, 年龄、双肺受累肺野数是初治肺结核患者耐药的危险因素, 与 FURIN 等<sup>[11]</sup>研究结果一致; 本研究未发现不同药敏试验结果患者男性比例、人口类型、家庭人均月收入、BMI、咯血或血痰发生情况、肺结核患者接触史间存在差异, 可能与样本量较小有关, 但需要指出的是, 126 例耐药肺结核患者中年龄 <30 岁者所占比例为 36.5%, 而 237 例年龄 <30 岁的初治肺结核患者耐药肺结核发生率为 19.4%, 提示初治肺结核患者应积极行药敏试验及耐药药筛查并尽量覆盖一线和二线抗结核药物, 而不应依据年龄、生活习惯等忽视耐药肺结核的筛查。

近年来, 随着基因测序技术发展, 结核分枝杆菌耐药基因检测得以快速推广应用。本研究结果显示, 利福平耐药相关 rpoB 基因诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 83.3%, 特异度为 99.0%, 阳性预测值为 83.3%, 阴性预测值为 99.0%, Kappa 值为 0.823, 提示 rpoB 基因突变对利福平耐药的诊断价值较高, 基因检测技术有望成为早期发现耐药结核分枝杆菌的有力手段<sup>[12]</sup>; 异烟肼耐药相关 katG/inhA 基因突变诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 58.6%, 特异度为 100.0%, 阳性预测值为 100.0%, 阴性预测值为 93.8%, Kappa 值为 0.709, 低于耿红等<sup>[13]</sup>研究结果, 提示 katG/inhA 基因突变对异烟肼耐药的诊断价值一般, 或耐异烟肼结核分枝杆菌可能与 katG/inhA 基因之外的其他基因突变有关, 仍需进一步研究证实。

由于结核分枝杆菌痰培养所需时间较长, 因此双通道 PCR、结核感染 T 细胞检测、结核抗体三项等结核分枝杆菌

检测技术亦常应用<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示, 双通道 PCR 结核分枝杆菌 RNA 扩增诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 75.2%, 特异度为 34.9%, 阳性预测值为 27.5%, 阴性预测值为 81.1%, Kappa 值为 0.449; 双通道 PCR 结核分枝杆菌 DNA 扩增诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 82.4%, 特异度为 29.4%, 阳性预测值为 29.9%, 阴性预测值为 82.1%, Kappa 值为 0.436; 结核感染 T 细胞检测诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 71.4%, 特异度为 22.7%, 阳性预测值为 26.0%, 阴性预测值为 67.7%, Kappa 值为 0.361; LAM 抗体诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 65.3%, 特异度为 39.7%, 阳性预测值为 28.2%, 阴性预测值为 75.9%, Kappa 值为 0.465; 38DKa 抗体诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 69.5%, 特异度为 43.7%, 阳性预测值为 30.9%, 阴性预测值为 79.8%, Kappa 值为 0.506; 16DKa 抗体诊断初治肺结核患者耐药的灵敏度为 2.5%, 特异度为 92.2%, 阳性预测值为 12.0%, 阴性预测值为 72.5%, Kappa 值为 0.691, 提示双通道 PCR、结核感染 T 细胞检测、结核抗体三项对初治肺结核患者耐药的诊断价值一般, 因此应注意结合地区耐药结核病流行规律及结核分枝杆菌辅助诊断技术的灵敏度、特异度等, 以提高耐药结核分枝杆菌检出率。

综上所述, 初治肺结核患者耐药率为 26.4%, MDR-TB 检出率为 6.3%, 应注意 MDR-TB 的流行; 年龄、双肺受累肺野数是初治肺结核患者耐药的危险因素, 应加以重视并注意耐药筛查; rpoB 基因突变对利福平耐药的诊断价值较高, 但 katG/inhA 基因突变对异烟肼耐药的诊断价值一般, 双通道 PCR、结核感染 T 细胞检测、结核抗体三项对初治肺结核患者耐药的诊断价值亦一般, 需结合地区耐药结核病流行规律选择应用; 但本研究为单中心研究且样本量有限、部分患者信息不完整, 存在一定选择偏倚, 结论仍需扩大样本量、采用规范化的样本处理方案等进一步证实。

作者贡献: 杨芳负责数据处理、分析、撰写论文; 张磊负责研究设计与实施、质量监督、审核。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] FALZON D, SCHÜNEMANN H J, HARAUSZ E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update [J]. Eur Respir J, 2017, 49 (3): pii: 1602308. DOI: 10.1183/13993003.02308-2016.
- [2] WRIGHT A, ZIGNOL M, VAN D A, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance [J]. Lancet, 2009, 373 (9678): 1861-1873. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09) 60331-7.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 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.
- [4] 黄静静, 熊昌富, 王春雷, 等. 2013—2014 年海南省初治涂阳肺结核患者耐药监测结果分析 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39 (1): 95-99. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2017.01.021.
- [5] LEMUS D, ECHENENDÍA M, DÍAZ R, et al. Antituberculosis

Drug Resistance in Pulmonary Isolates of Mycobacterium tuberculosis, Cuba 2012—2014 [J].MEDICC Rev, 2017, 19(1): 10-15.

[6] 陆伟, 周扬, 陈诚, 等. 江苏省社区人群结核杆菌耐药状况及影响因素研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(7): 560-563.

[7] 徐彩虹, 富韵婷, 阮云洲, 等. 中国 6 省复治肺结核患者耐药情况调查 [J]. 中国公共卫生, 2016, 32(1): 59-61. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-01-18.

[8] DING P, LI X, JIA Z, et al. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) disease burden in China: a systematic review and spatio-temporal analysis [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 57. DOI: 10.1186/s12879-016-2151-5.

[9] 陈文明, 王晓萌, 陈彬, 等. 浙江省 2010—2012 年耐多药结核病患者空间分布特征分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6): 831-835. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.018.

[10] SUN E T, XIA D, LI B H, et al. Association of Immune Factors with Drug-Resistant Tuberculosis: A Case-Control Study [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5330-5336.

[11] FURIN J, ALIROL E, ALLEN E, et al. Drug-resistant tuberculosis clinical trials: proposed core research definitions in adults [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(3): 290-294. DOI: 10.5588/ijtld.15.0490.

[12] 何进才, 周丹, 劳诗欣, 等. PCR-反向点杂交法在结核杆菌耐药突变基因检测中的应用 [J]. 广东医学, 2013, 34(3): 395-397. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2013.03.024.

[13] 耿红, 李永文, 李新旭, 等. 中国开展基因芯片检测结核分枝杆菌对异烟肼和利福平耐药性的 Meta 分析 [J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(6): 357-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.06.010.

[14] 陈涛, 周琳, 周杰, 等. 环介导等温扩增法快速检测结核分枝杆菌的临床应用评估 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(7): 413-418.

[15] 赵静, 蒋彩花, 汪运山, 等. 抗结核抗体及结核感染 T 细胞斑点试验在结核病诊断中的应用 [J]. 中国防痨杂志, 2009, 31(1): 19-21.

(收稿日期: 2018-09-05; 修回日期: 2018-11-10)  
(本文编辑: 鹿飞飞)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《WHO 耐药结核病治疗指南 (2016 更新版)》药物分类要点

2015 年 11 月, 世界卫生组织 (WHO) 召集了多学科的结核耐药结核病专家, 对耐药结核病的治疗策略进行了更新, 并推出《WHO 耐药结核病治疗指南 (2016 更新版)》, 该指南对传统利福平耐药结核病 (RR-TB) 与耐多药结核病 (MDR-TB) 个体化方案中的抗结核药物进行重新分组和分类, 即将药物分为 A、B、C、D 4 组, 其中 A、B、C 组为核心二线抗结核药物, D 组为非核心附加药物, 具体内容如下。

A 组: 氟喹诺酮类, 包括高剂量左氧氟沙星 (≥ 750 mg/d)、莫西沙星及加替沙星。世界卫生组织 (WHO) 指出, 这组药物为 MDR-TB 核心方案的最重要组成部分, 可明显改善成年人 RR-TB 及 MDR-TB 患者治疗效果, 因此若非存在绝对禁忌证, 必须纳入治疗方案, 纳入顺序依次为高剂量左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星; 对儿童 RR-TB 和 MDR-TB (包括中国) 同样推荐使用, 但 <5 岁或体质量 <10 kg 的儿童慎用。

B 组: 二线注射类药物, 包括阿米卡星、卷曲霉素、卡那霉素、链霉素。现有证据表明, 二线注射类药物可提高 MDR-TB 患者治疗成功率, 因此若非存在严重禁忌证, 建议纳入治疗方案。对阿米卡星、卷曲霉素或卡那霉素的选择要根据现实效能分析决定, 在上述 3 种药物均无法应用时, 可将链霉素加入 MDR-TB 核心方案 (链霉素不耐药的情况下)。对病情较轻的儿童, 考虑到此类药物的危害可能超过潜在的益处, 可不应用; 但若对氟喹诺酮类药物耐药, 则尽可能保留 B 组药物。此外药物需严格监测毒副作用, 最重要的毒副作用为听力减退和肾毒性。

C 组: 其他二线核心药物, 包括乙硫异烟胺 (或丙硫异烟胺)、环丝氨酸 (或特立齐酮)、利奈唑胺和氯法齐明, 这是 WHO 首次提出的新概念。WHO 强调, 在设计 MDR-TB 方案时需要纳入 2 种或 2 种以上 C 组药物。但在使用这些药物时应注意毒副作用。

D 组: 可以添加的药物, 但不能作为 MDR-TB 治疗的核心药物, 分为 3 个亚类: (1) D1 组: 包括吡嗪酰胺、乙胺丁醇和高剂量异烟肼。WHO 认为, 在无耐药依据、药物耐受性可以的情况下, 通常在核心药物的基础上可以添加 D1 组药物, 以提高患者的治疗成功率。(2) D2 组: 包括贝达喹啉和德拉马尼。(3) D3 组: 包括对氨基水杨酸、亚胺培南西司他丁、美罗培南、阿莫西林-克拉维酸、氨硫脲。WHO 强调, 这组药物仅在 RR-TB 或 MDR-TB 治疗时不能组成 5 种核心药物时才考虑使用。由于结核分枝杆菌在本质上对大环内酯类药物 (如克拉霉素、阿奇霉素) 耐药, 目前亦无证据显示其与 MDR-TB 治疗有关, 因此不建议将克拉霉素和阿奇霉素纳入 MDR-TB 治疗方案。

参考文献: FALZON D, SCHÜNEMANN H J, HARAUSZ E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update [J]. Eur Respir J, 2017, 49(3): 1602308.