

主审 肖和平 主编 唐神结

耐药结核病 防治手册



人民卫生出版社

策划编辑 / 陶 峰

责任编辑 / 卢冬娅 陶 峰

封面设计 /  图形设计工作室
Email: 1315916@163.com

版式设计 / 盖 伟

耐药结核病 防治手册

销售分类 / 呼吸科 传染科

人民卫生出版社网站:

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店

卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

ISBN 978-7-117-12156-9



9 787117 121569 >

定 价: 24.00 元

图书在版编目 (CIP) 数据

耐药结核病防治手册/唐神结主编. —北京: 人民卫生出版社, 2009. 11

ISBN 978-7-117-12156-9

I. 耐… II. 唐… III. 结核病-抗药性-防治-手册 IV. R52-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 178255 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

耐药结核病防治手册

主 编: 唐神结

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市顺义兴华印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 11.75

字 数: 280 千字

版 次: 2009 年 11 月第 1 版 2009 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12156-9/R·12157

定 价: 24.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

作者

(按姓氏笔画排序)

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 马 玟 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) | 吴福蓉 (同济大学附属上海市肺科医院) |
| 王 琳 (解放军第八五医院) | 沙 巍 (同济大学附属上海市肺科医院) |
| 王甦民 (北京市结核病控制研究所) | 初乃惠 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) |
| 戈启平 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) | 张广宇 (解放军总医院第二附属医院全军
结核病研究所) |
| 卢水华 (上海市公共卫生临床中心) | 张 青 (同济大学附属上海市肺科医院) |
| 乐 军 (同济大学附属上海市肺科医院) | 张忠顺 (同济大学附属上海市肺科医院) |
| 朱友生 (安徽省铜陵市第二人民医院) | 张 侠 (江苏省南京市胸科医院) |
| 朱莉贞 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) | 张宗德 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) |
| 刘 刚 (安徽省肺科医院) | 张惠勇 (上海中医药大学附属龙华医院) |
| 刘剑君 (中国疾病预防控制中心) | 陈 志 (解放军总医院第二附属医院全军
结核病研究所) |
| 安燕生 (北京市结核病控制研究所) | 陈 曦 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) |
| 许 申 (安徽省肺科医院) | 胡忠义 (同济大学附属上海市肺科医院) |
| 孙 华 (同济大学附属上海市肺科医院) | 高微微 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) |
| 杨 楠 (解放军总医院第二附属医院全军
结核病研究所) | 席秀红 (上海市公共卫生临床中心) |
| 李鳧坚 (浙江省杭州市红十字会医院) | 唐神结 (同济大学附属上海市肺科医院) |
| 李 亮 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) | 梅 建 (上海市疾病预防控制中心) |
| 李 琦 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) | 屠德华 (北京市结核病控制研究所) |
| 肖和平 (同济大学附属上海市肺科医院) | 傅 瑜 (北京市结核病胸部肿瘤研究所) |
| 吴雪琼 (解放军总医院第二附属医院全军
结核病研究所) | 熊延青 (上海市公共卫生临床中心) |

序 言

结核病危害人类健康已上万年,直到六七十年前,我们还没有治疗结核病的药物。而现在,又面临耐药结核病的危害,包括对所有主要的抗结核病药物具有耐药性的耐多药和广泛耐药结核病。世界卫生组织所调查的国家,几乎都发现了耐多药结核病。2007 年估计新增耐多药结核病为 51.1 万例,其中 5 万为广泛耐药结核病病例,耐药结核病的出现是抗结核药使用不规范的“后果”,而其治疗极为困难。

2009 年 5 月第六十二届世界卫生大会对预防和控制耐多药和广泛耐药结核病给予了特别的关注,指出全部估算耐多药和广泛耐药结核病病例中只有不到 3% 的病例接受世界卫生组织推荐的标准化治疗。如何应对耐多药和广泛耐药结核病带来的严重威胁,已经成为我们必须面对的严肃问题。

在这个时刻,本人有幸预览唐神结教授主编的《耐药结核病防治手册》,精神为之一振,此书涵盖耐药结核病的全部领域,分 15 章,20 余万字,从定义与分类、产生原因、发生的分子机制、宿主机制、免疫学基础、流行现状与趋势,分子流行病学到耐药结核病的诊断、治疗策略、化学治疗、辅助治疗,以及耐药结核病的管理、预防与控制等方面进行了全面深入的阐述。由国内著名专家和新秀肖和平、刘剑君、马珂、屠德华、朱莉贞、傅瑜、安燕生、张广宇、李琦、梅建、王甦民、吴雪琼、胡忠义、张宗德、高微微、初乃惠、李亮、张侠、李鳧坚、王琳、卢水华、朱友生、刘刚、乐军、张惠勇、吴福蓉、张忠顺、沙巍、张青、孙华、许申、陈曦、戈启平、杨楠、陈志、席秀红、熊延青等分工编写,全书内容详尽、写作严谨、讨论深入、资料丰富,各章节一气呵成,引发读者在考虑耐药结核病的诊断和治疗之时,深思控制和预防耐药结核病出路何在。

结核病肆虐人类历史已久,如今人类又面临耐药结核病的威胁,愿我们从大处着眼,从小处着手,脚踏实地走上控制耐药结核病之路。

感谢主编和各位作者给我们指明了出路。

端木宏谨

2009 年 10 月 18 日

前言

结核病是严重危害人类健康的传染病,是我国重点控制的重大疾病之一,也是全球关注的公共卫生和社会问题。耐药结核病尤其是耐多药(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)和广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)的流行与传播引起了世界各国学者的极大关注。WHO 最新调查显示,全球肺结核患者中耐药率为 20%,耐多药率为 5.3%,据估计全球 2007 年耐多药结核病为 50 万例。我国于 2007~2008 年开展的全国结核病耐药性基线调查结果显示,肺结核患者中耐多药率为 8.3%,据此估算,我国每年新发耐多药结核病患者 12 万例。我国是 WHO 认定的 27 个 MDR/XDR-TB 高负担国家之一。结核病的高耐药率和耐药结核分枝杆菌菌株的不断流行与传播已成为全球结核病控制工作中最为棘手的难题。为此,我们特邀请了国内数十位知名的结核病防治专家编写了这本《耐药结核病防治手册》,以共同应对日益加剧的耐药结核病严峻形势。

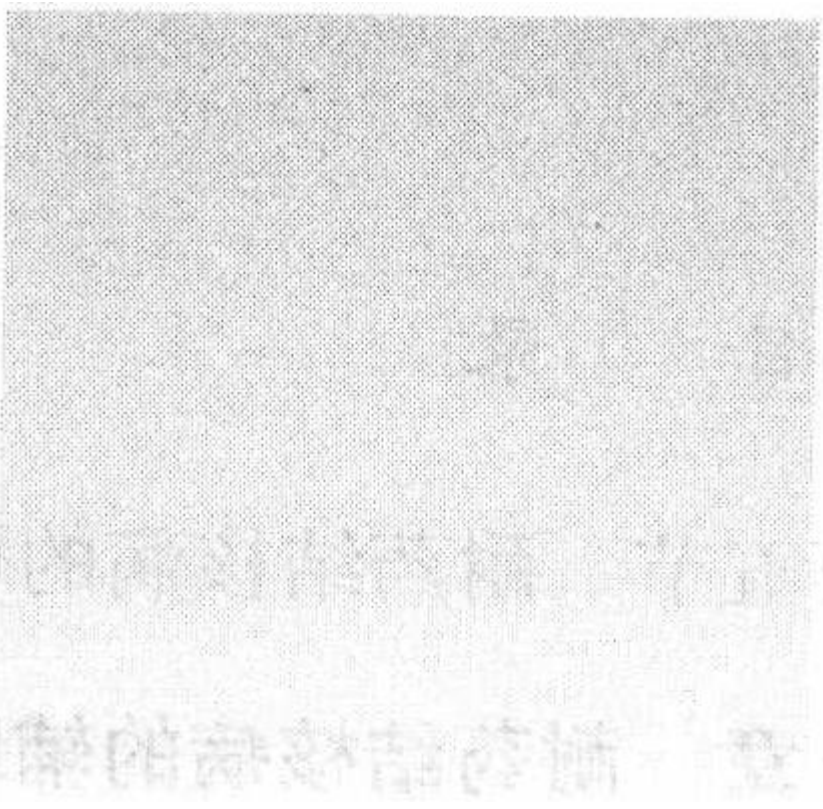
本书共分 15 章,20 余万字,全书内容涵盖了耐药结核病的流行病学、产生原因、发生机制、诊断、治疗、预防与控制等方面。在本书的编写过程中恰逢 WHO“耐药结核病规划管理指南之紧急更新版”问世,我们汲取了其中的精髓,引入了耐药结核病的国际最新观念,结合我国的实际情况,对耐药结核病的当前热点和难点进行了全面详尽地剖析。本书的作者们都是长期从事结核病基础、临床、科研与预防的著名学者,均有着丰富的经验与渊博的知识,有年轻的后起之秀,也有我们尊敬的老教授、老专家,他们认认真真,一丝不苟,字斟句酌反复修改,把独到的学术见解奉献给读者。在编写的过程中,我们还参阅了大量国内外文献,务求把最新的研究成果呈递给读者,同时也力求做到把临床和控制工作中遇到的问题讲通讲透,便于读者掌握与运用。本书可供从事结核病基础、临床与控制工作者以及综合性医院相关专业医务人员参考。

本书在编写过程中承蒙我国著名结核病防治专家端木宏谨教授的精心指导并作序,在此表示衷心的感谢和深深的敬意。真诚地感谢中华医学会结核病分会主任委员肖和平教授,他从本书的构思、内容拟定、任务分工,到书稿修改与定稿花费了大量的心血,没有他的支持与关心,也就不会有本书的问世。最后,感谢所有作者们的大力配合与鼎力相助,感谢同济大学附属上海市肺科医院的领导和同事们。

由于我们的水平有限,书中定有不妥之处,恳请广大读者批评与指正。

唐神结

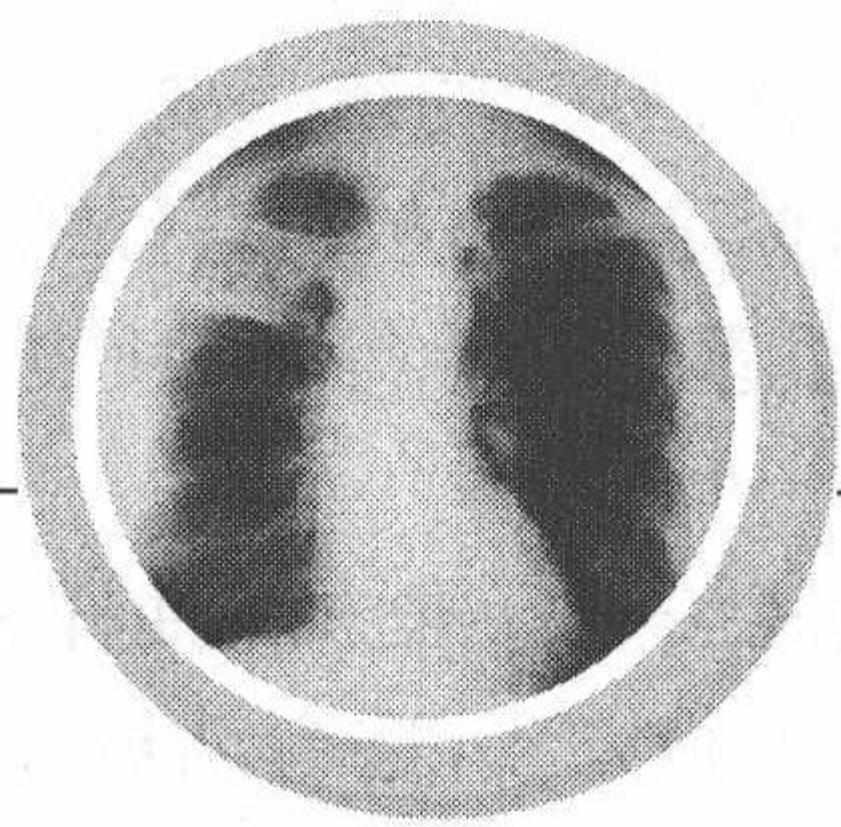
2009 年 11 月



目 录

第一章	耐药结核病的流行现状	1
第二章	耐药结核病的分子流行病学	8
第三章	耐药结核病的定义与分类	13
第四章	耐药结核病的产生原因	16
第五章	耐药结核病发生的分子机制	22
第六章	耐药结核病发生的宿主遗传学机制	29
第七章	耐药结核病的免疫学基础	36
第八章	耐药结核病的诊断	44
第一节	耐药结核病的常规检测方法	44
第二节	耐药结核病的快速检测方法	51
第三节	噬菌体生物扩增法在耐药结核病诊断中的应用	56
第四节	耐药结核病的基因学诊断方法	61
第五节	耐药结核病的其他诊断方法	67
第六节	结核分枝杆菌药敏试验及其结果的评价	72
第九章	耐药结核病的治疗策略	75
第十章	耐药结核病的化学治疗	79
第一节	耐药结核病的化疗原则	79
第二节	耐药结核病的化疗药物	81
第三节	耐药结核病的化疗方案	90
第四节	特殊人群耐药结核病的治疗	102

第五节 耐药结核病的化疗药物不良反应及处理·····	108
第十一章 耐药结核病的辅助治疗·····	114
第一节 耐药结核病的介入治疗·····	114
第二节 耐药结核病的免疫治疗·····	122
第三节 耐药结核病的人工气腹治疗·····	131
第四节 耐药结核病的外科治疗·····	138
第五节 耐药结核病的中医药治疗·····	145
第十二章 广泛耐药结核病·····	151
第十三章 耐药结核病与人类免疫缺陷病毒双重感染·····	157
第十四章 耐药结核病的管理·····	166
第十五章 耐药结核病控制策略与预防措施·····	172



第一章

耐药结核病的流行现状

结核病是严重危害人类健康的传染病,是我国重点控制的重大疾病之一,也是全球关注的公共卫生问题和社会问题。2007 年全球共有活动性肺结核患者 1370 万,新发肺结核患者 927 万,因结核病死亡约 175 万。2007 年,估计全球耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis,MDR-TB)为 50 万例,截至 2008 年底,共有 55 个国家和地区报告了一起或多起广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis,XDR-TB)病例,其中,被世界卫生组织认定的 27 个耐多药/广泛耐药结核病高负担国家占了病例总数的 85%。耐多药结核病例总数排名第一至第五的国家依次为印度、中国、俄罗斯、南非和孟加拉国。结核病的高耐药率和耐多药结核分枝杆菌株的不断扩散,已成为全球结核病控制中的一个值得关注的问题。

本章将简要介绍现有的结核病耐药性监测工作和主要的监测结果,概括性描述耐药结核病的流行现状,并提出相应的防治策略建议。

一、结核病耐药性监测情况

首先介绍在结核病耐药性监测和耐药疫情的描述中常用的概念。

单耐药:患者所感染结核分枝杆菌对一种抗结核药物耐受。

多耐药:患者所感染结核分枝杆菌对一种以上抗结核药物耐受,但不对异烟肼、利福平同时耐受。

耐多药:患者所感染结核分枝杆菌至少同时对异烟肼、利福平耐受。

严重耐多药,又称广泛耐药:患者所感染结核分枝杆菌除同时对异烟肼、利福平和喹诺酮类抗生素(如氧氟沙星)耐受之外,还对二线抗结核注射药物(如卷曲霉素、卡那霉素、阿米卡星等)中的至少一种耐受。

初始耐药:从未接受过抗结核治疗或治疗 <4 周的新患者的耐药。

获得性耐药:接受过 4 周以上抗结核治疗的患者的耐药。

(一) 全球结核病耐药性监测工作 世界卫生组织(WHO)与国际防痨和肺部疾病联合会(IUATLD)自 1994 年起,启动了全球结核病耐药性监测项目,此监测项目的主要内容是在全球范围内,尤其是在被 WHO 和 IUATLD 确定为优先援助的国家内,收集关于抗结核药的耐药性情况的资料,帮助这些国家建立药物耐药性监测系统,并依据在不同

国家采用的治疗方案和药物耐药性的情况的相互关系修订抗结核治疗方案。

这一项目按照“WHO/IUATLD 全球结核病耐药监测指南”的统一要求,在不同地区按照标准的方法进行抽样和选例,然后在当地实验室用标准化的方法进行结核分枝杆菌的细菌学检查,包括涂片、培养、菌种的初步鉴定、药物敏感性试验等,以获得相关抗结核药物的耐药率。

该项目的实施分为两个步骤,首先在不同国家或地区按照标准方法抽样和选例,以获得有代表性的样本。之后,在当地参比实验室用标准化实验方法,进行结核分枝杆菌的细菌学检查,主要是药物敏感性试验。每个国家或地区开展耐药监测项目之前,必须先由 WHO/IUATLD 耐药监测指导小组考察,考察合格后,由指导小组负责统一抽样。由相应的跨国参比实验室对该国或地区的细菌实验室进行药敏试验的质量控制。

监测结果的评价是对新登记菌阳患者耐药试验总病例数及不同类别耐药试验者(如初始耐药率与获得性耐药率)作总体与分类统计。以完成耐药试验患者数为基数,计算各耐药指标所占百分率。内容包括:

1. 主要统计评价指标 ①异烟肼(H)、利福平(R)、链霉素(S)、乙胺丁醇(E)任一药的初始耐药率、获得性耐药率、总耐药率;②耐多药的初始耐药率、获得性耐药率、总耐药率;③其他抗结核药不同组合(3药、4药)的初始耐药率、获得性耐药率、总耐药率。

2. 进行耐药率评价时,可进一步对不同年龄、性别、地区患者进行耐药率考评分析;在实施直接面视下的短程化疗(DOTS)管理下考评菌(涂)阳性病例抗结核化疗实施性研究的效果等。

3. 对本地区耐药监测作长期、定期考察,以评价耐药流行率的动态发展趋势。耐药性监测除一次性获得信息外,更重要的是连续监测的动态趋势观察,以及不同地区的比较观察。

(二) 我国结核病耐药性监测工作 我国目前可以用来阐述结核病耐药性疫情的资料有三个来源。

1. 全国结核病流行病学抽样调查 我国分别于 1979 年、1984~1985 年、1990 年、2000 年共开展了四次全国结核病流行病学检查。其中,2000 年流行病学抽样调查是第一次能够反映全国结核病耐药性疫情的资料,但全国结核病流行病学调查的主要设计是为了解肺结核病患率,因此用这一样本来进行结核病耐药性研究的代表性较差。

2. WHO/IUATLD 全球结核病耐药性监测项目 我国自 1995 年起,以省、市、自治区为单位加入了全球结核病耐药性监测项目,每年扩展 1~2 个省、直辖市、自治区。目前,山东、浙江、广东、湖北、辽宁、河南(2 轮)、内蒙古、湖南、新疆、北京、上海、重庆、黑龙江等 13 个省、市、自治区陆续开展了该监测项目。

参与项目的省、直辖市和自治区,建立省级耐药监测领导组与技术指导组,制订实施方案。省级参比实验室接受 WHO/IUATLD 监测指导小组直接领导,并接受对本参比实验室业务人员、监测点(县、市)检验人员的培训。在全面工作铺开前,通常先选择 2 个县进行预试验,随后各监测县同步开展工作。痰标本的收集、运送、保存等均须按照项目的指南进行。由于各省份在实施过程中,在样本量估算、实验室技术指标的采用、耐药的定义以及耐药的研究对象选取等方面存在着差异,使得各省份之间数据的比较和考评受到了影响。

3. 全国结核病耐药基线调查 我国于2007~2008年在全国范围内开展了结核病耐药基线调查。此次调查成立了全国结核病耐药性基线调查领导小组、技术指导组和办公室。调查覆盖全国31个省、自治区、直辖市的70个调查点,卫生部拨付1700多万专款,用于设备、耗材的购置及全国调查的工作经费。省、自治区、直辖市按照《全国结核病耐药性基线调查实施方案》的要求开展工作。

二、耐药结核病流行现状

(一) 全球结核病耐药性流行现状 自1994~2006年,WHO/IUATLD全球结核病耐药性监测项目分四个阶段,发布了四次全球耐药监测报告。

1. 第一次报告 1994~1997年,WHO/IUATLD在35个国家和地区进行了结核病耐药监测。结果表明,对1种或以上抗结核药物耐药的初始耐药率为9.9%(2%~41%);对1种或以上抗结核药物耐药的获得性耐药率为36%(5.3%~100%);耐多药肺结核率为13%(0~54%)。在67个调查点中有58个存在耐多药肺结核。

2. 第二次报告 2000年,第二次全球耐药结核病监测报告公布了72个国家和地区结核病耐药性的资料,并首次获得了全球结核病耐药性趋势。结果显示,新病例中至少耐1种药的平均耐药率为10.7%(1.7%~36.9%),对各种药的平均耐药率依次为:异烟肼(6.2%)、链霉素(5.2%)、利福平(1.2%)、乙胺丁醇(0.6%);新病例的平均耐多药率为1.0%(0~14.1%)。确定了一些新病例耐多药率>3%的地区为耐多药“热点”地区,包括多米尼加、爱沙尼亚、伊朗、象牙海岸、拉脱维亚、莫桑比克、中国、印度及俄罗斯的一些地区。调查结果表明,良好的结核病控制工作对防止耐药性的产生极为重要,如古巴和智利已实施现代结核病控制策略(DOTS策略)20多年,耐多药率均在1%以下。

3. 第三次报告 2004年第三次全球耐药结核病监测报告公布了1999~2002年77个国家和地区的结核病耐药性的资料,结果显示,72个国家和地区的新病例平均耐药率为10.2%(0~57.1%),其中13个国家和地区的新病例耐药率高于25%,4个国家和地区的耐药率>30%。对单药的平均耐药率依次为:链霉素(6.3%)、异烟肼(5.6%)、利福平(1.4%)、乙胺丁醇(0.8%)。新病例的平均耐多药率为1.1%(0~14.2%)。66个国家和地区的获得性耐药率为18.4%(0~57.1%),11个国家和地区的获得性耐药率高于50%,4个国家和地区的获得性耐药率为零。平均获得性耐多药率为7.0%,9个国家和地区的获得性耐多药率高于30%。

4. 第四次报告 2002~2006年对81个国家的93个地区的9万名结核病患者监测报告,估计全球每年约有49万耐多药新发病例,也即每年新增的900万肺结核患者中有5%为耐多药肺结核。报告指出,从耐多药结核病病例所占比例上看,一些独联体国家的情况最严重。耐多药结核病病例在结核病总病例中所占比例最高的是阿塞拜疆。在该国首都巴库,22.3%的新增结核病病例属于耐多药结核病。此外,在摩尔多瓦、乌克兰、俄罗斯和乌兹别克斯坦的一些地区,新增结核病病例中的耐多药结核病病例所占比例也很高。同时指出,非洲是世界结核病患者最多的地区,但由于许多非洲国家缺乏足够的设备和人员对耐多药结核病进行检测,只有6个非洲国家提交了相关数据,因此无法准确评估非洲地区耐多药结核病的实际情况。报告也列举了一些成功范例。13年前,爱沙尼亚和拉脱维亚被WHO单独列为耐药性结核“高发地区”。时至今日,通过大力投入和坚持不懈的

抗击,这两个波罗的海国家的情况得到了控制,结核病例通报率日趋下降。

另外,需要特别一提的是,截止 2009 年 4 月 1 日,54 个国家和地区以及中国香港特别行政区已经报告了至少 1 例广泛耐药结核病例。南非广泛耐药结核病暴发时,53 个人中有 52 个人在诊断后 3 周内去世。WHO 估计,全球每年将会新出现近 5 万例广泛耐药结核病例。

(二) 我国耐药结核病流行现状

1. 全国流行病学抽样调查报告 1979 年、1984~1985 年、1990 年、2000 年四次结核病流行病学抽样调查报告中,初始耐药率分别为 26.2%、47.8%、28.1%和 18.6%,获得性耐药率分别为 61.8%、64.1%、41.1%和 46.5%。总体表明,近三十年间,初始耐药率和获得性耐药率均呈现逐步下降的趋势,初始耐药率和获得性耐药率出现下降的拐点都在 1985 年左右。

对于单个药物,除利福平的耐药率未出现明显的变化外,异烟肼、链霉素、对氨基水杨酸钠、乙胺丁醇、丙硫异烟胺的初始耐药率均呈现明显下降的趋势,(表 1-1)。

表 1-1 三次流行病学抽样调查单个药物初始耐药率变化情况

年 份	耐 药 种 类					
	H	S	P	R	E	T
1984~1985	28.0	23.3	17.3	10.1	10.8	21.1
1990	23.5	20.0	4.4	10.9	4.5	6.3
2000	11.0	12.2	2.7	10.3	1.5	1.9

注: H: 异烟肼; S: 链霉素; P: 对氨基水杨酸; R: 利福平; E: 乙胺丁醇; T: 利福喷丁

2000 年全国流行病学抽样调查结果显示,我国菌阳肺结核患者的耐多药率为 10.7%,其中初始耐多药率为 7.6%,获得性耐多药率为 17.1%。

2. WHO/IUATLD 全球结核病耐药性监测项目报告 1995 年起,WHO/IUATLD 耐药监测小组专家开始对我国实施项目的可行性进行考察,先后有山东、浙江、广东、湖北、辽宁、河南、内蒙古、湖南、新疆、北京、上海、重庆、黑龙江等省、直辖市、自治区陆续纳入到该项目中,目前已有 11 个省、直辖市、自治区完成项目全部工作并获最终结果。

(1) 初始耐药、获得性耐药及总耐药:在 11 个省、直辖市、自治区的耐药监测资料中,初始耐药率最高的是辽宁省(42.1%),最低的是上海市(14.5%);获得性耐药最高的是黑龙江省(67.7%),最低的是上海市(27.5%);总耐药率最高的是内蒙古(44.8%),最低的是上海市(18.0%)(表 1-2)。

表 1-2 11 个省、直辖市、自治区初始耐药、获得性耐药及总耐药情况

省份	耐药类型	检测病例数	对任一药物耐药病例数	耐药率(%)
山东	初始耐药	1009	178	17.6
	获得性耐药	220	110	50
	总耐药	1229	288	23.4
浙江	初始耐药	809	120	14.8
	获得性耐药	145	86	59.3

续表

省份	耐药类型	检测病例数	对任一药物耐药病例数	耐药率(%)
广东	总耐药	954	206	21.6
	初始耐药	1432	267	18
	获得性耐药	166	56	33.7
湖北	总耐药	1598	323	20.2
	初始耐药	859	150	17.5
	获得性耐药	238	106	44.5
辽宁	总耐药	1097	256	23.3
	初始耐药	818	344	42.1
	获得性耐药	86	48	55.8
河南	总耐药	904	392	43.3
	初始耐药	1222	364	29.8
	获得性耐药	265	161	60.8
内蒙古	总耐药	1487	525	35.5
	初始耐药	876	313	35.7
	获得性耐药	386	252	65.3
北京	总耐药	1262	565	44.8
	初始耐药	1043	187	17.9
	获得性耐药	154	54	35.1
上海	总耐药	1197	241	20.1
	初始耐药	764	118	14.5
	获得性耐药	200	55	27.5
新疆	总耐药	964	173	18.0
	初始耐药	969	251	25.9
	获得性耐药	114	35	30.7
黑龙江	总耐药	1083	286	26.4
	初始耐药	1574	569	36.2
	获得性耐药	421	285	67.7
	总耐药	1995	854	42.8

(2) 耐多药结核病:监测结果显示,初始耐多药率最高的是辽宁(10.4%),最低的是湖北(2.1%);获得性耐药率最高的是内蒙古(36.8%),最低的是新疆(7.9%);总耐药率最高的是内蒙古(16.1%),最低的是北京(3.5%)。耐多药率以内蒙古和河南为高。

根据上述监测结果,目前我国耐多药肺结核的疫情严重,每年新发耐多药肺结核患者数居全球第一。患者数量多,分布不均,基本呈现出经济发达地区疫情低,经济落后地区疫情高,北部省份疫情高,南部省份疫情低的趋势。

(3) 我国耐多药结核患者的性别和年龄分布特征:目前,在耐药率的调查中常较重视分析总耐药率及耐1药、耐2药、耐3药的耐药率,而不太重视年龄组耐药率的分析。实

际上总初始耐药率的调查仅能获得横断面的资料,对当前传播菌株的敏感性难以提供有用的信息。而年轻人(特别是儿童)的初始耐药率,则反映了近期社会上的耐药态势,如美国一次调查发现,任一药物耐药的总原发耐药率为 14.12%,而 15 岁以下儿童耐药率为 21.16%,其后随年龄增长耐药率下降,提示耐药率在最近一定时期内是在进一步地升高。相反,若中老年原发耐药率高于青少年,说明该地区近年结核病控制工作取得效果。

对黑龙江、内蒙古、辽宁和河南 4 省(自治区)等 4 个耐多药结核病高负担地区的耐药监测的数据分析表明,不同年龄组的耐多药率中,各年龄组的初始耐多药率范围为 6.14%~9.11%,60 岁以上年龄组偏低;而各年龄组的获得性耐多药率范围为 30.14%~40.13%,20~40 岁年龄组的获得性耐多药率明显高于其他年龄组。

从不同性别的耐多药率来看,男性与女性的初始耐多药率分别为 8.15%和 7.15%;而男性与女性的获得性耐多药率分别为 32.15%和 39.13%,女性获得性耐药率高于男性。

3. 全国结核病耐药基线调查结果 2007~2008 年全国的结核病耐药基线调查显示,我国肺结核患者中耐多药率为 8.32%,广泛耐药率为 0.68%。初治涂阳病例中,耐多药率为 5.71%,广泛耐药率为 0.47%。复治涂阳病例中,耐多药率为 25.64%,广泛耐药率为 2.06%。

据此估算,我国每年新发耐多药肺结核患者 12 万名,其中 80%为农村患者,青壮年患者比例较高,没有性别差异。

三、耐药结核病防治策略和行动

2009 年 4 月,在耐多药/广泛耐药结核病高负担国家部长级会议上,与会的各国政府发表了一份行动倡议。行动倡议得到国际卫生和援助机构以及非政府组织高层代表的支持,其中提出所有国家将争取做到以下内容。

1. 到 2015 年之前实现普遍获得耐多药/广泛耐药结核病的诊断和治疗。
2. 确保消除影响结核病治疗的资金障碍。
3. 确保制定一个耐多药/广泛耐药结核病综合管理与治疗框架。
4. 确保对足够的工作人员进行培训和部署。
5. 加强实验室系统。
6. 确保与所有伙伴开展合作。
7. 确保制定和实施空气传播感染控制政策。
8. 确保高质量抗结核病药物的充足供应。
9. 加强有关机制,确保对结核病药物的提供情况加以监管。
10. 确保将宣传、交流和社会动员纳入政策和计划。
11. 开发抗击耐多药/广泛耐药结核病所需要的新工具。

该行动倡议标志着在协调和规划耐多药/广泛耐药结核病的预防、治疗和护理方面向前迈进了一大步,它也是国际社会的承诺,即到 2015 年之前实现耐多药结核病患者普遍获得诊断和治疗。

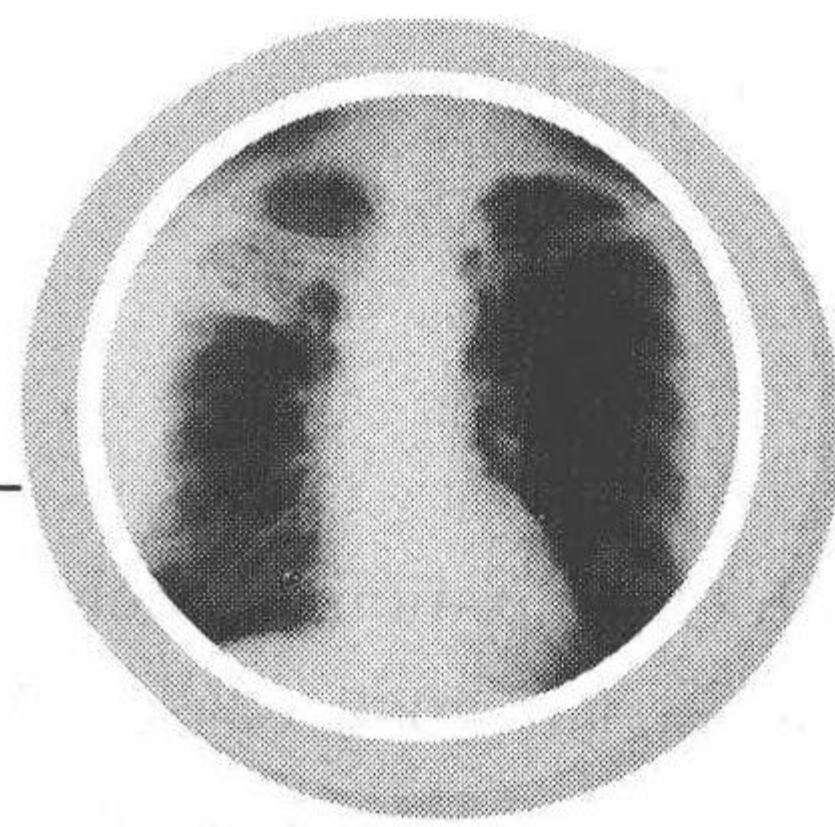
我国政府将与世界一道致力于改进结核病控制工作,将行动倡议与我国现有整体结核病防治工作的特点相结合,制定出我国有效的耐药控制策略,依靠现有的结核病防治体

系,加强实验室网络建设,处理好普通结核病与耐药结核病防治的关系,积极推进耐药结核病的预防和治疗工作。

(刘剑君)

参 考 文 献

1. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; emergency update 2008. Geneva: World Health Organization, 2008(WHO/HTM/TB/2008. 402).
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009(WHO/HTM/TB/2009. 411).
3. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world fourth global report. Geneva: World Health Organization, 2008(WHO/HTM/TB/2008. 394).
4. 贾卫, 吴卫东, 张伟, 等. WHO 新疆结核病耐药监测报告. 中国防痨杂志, 2008, 30(4): 307-310.
5. 施鸿生, 王苏民, 刘宇红, 等. 结核病耐药监测述略. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(7): 391-392.
6. 端木宏谨. 耐药结核病的流行和监测. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(8): 509-511.
7. 何广学, 谢艳光, 任育麟, 等. 我国耐多药结核病高负担地区耐多药结核病人的性别和年龄分布特征. 中国健康教育, 2008, 24(6): 413-415.
8. 宋文虎. 有关结核病耐药性监测的几点看法. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(2): 73-74.
9. Stop TB Partnership. Global plan to Stop TB 2006-2015(WHO/HTM/STB/2006. 35). Geneva: World Health Organization, 2006.



耐药结核病的分子流行病学

分子流行病学是传统流行病学与分子生物学相结合的一门学科。结核病分子流行病学以结核分枝杆菌基因型分型技术为基础研究结核病在人群中的传播规律及其影响因素。结核病分子流行病学的建立和广泛应用使我们对耐药结核病的传播规律和特点有了新的认识,解决了许多传统流行病学方法难以解决的问题,在耐药结核病近期传播、暴发流行的调查、耐药产生等方面取得了一系列成果。

一、结核分枝杆菌常用基因型分型方法

常用于结核分枝杆菌 DNA 基因型分型方法主要有两类。一类是以限制性内切酶片段长度多态性(RFLP)为基础的方法,如插入序列 6110 限制性内切酶片段长度多态性分型法(IS6110 RFLP)、IS1081、多态性富含 GC 重复序列分型法(PGRS)等,其中 IS6110 RFLP 是目前广泛采用的“金标准”,其分辨率高,但需要大量 DNA,操作复杂,结果分析困难。另一类是以 PCR 为基础的扩增结核分枝杆菌基因组中特定多态性区域序列的方法,如可变数目串联重复序列分型法(VNTR)、间隔区寡核苷酸分型法(Spoligotyping)、结核分枝杆菌散在分布重复单位分型法(MIRU)等。这类方法具有操作简单,需要的 DNA 量少,结果分析容易的特点,但分辨率较低。

(一) 插入序列 6110 限制性片段长度多态性(IS6110 RFLP) 限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)技术的原理是检测 DNA 在限制性内切酶酶切后形成的特定 DNA 片段的大小,插入序列(insertion sequence, IS)是可移动的基因原件,在基因组内可发生转位、重复或缺失。IS6110 插入序列在 1989 年被发现,由 1355 个碱基对组成,是结核分枝杆菌所特有的插入序列。在结核分枝杆菌基因组中,IS6110 的数目变化为 0~25。不同菌株间,IS6110 在基因组中的位置也不同。因此,IS6110 RFLP 就是通过检测 IS6110 数目与在基因组中位置的不同来区分不同的菌株。

IS6110 RFLP 是目前结核分子流行病学研究中的“金标准”,具有分辨力高和重复性好等优点。但是,对于 IS6110 低拷贝(拷贝数 <6)菌株,IS6110 RFLP 的分辨力有限,需要用其他分型方法来进一步分型。而且,IS6110 RFLP 需要大量高质量($>2\mu\text{g}$)的染色体 DNA,所以必须进行菌株分离培养(4~8 周)。同时,IS6110 RFLP 方法操作复杂、技

术要求高;结果分析困难,需用价格昂贵的计算机软件。因此,IS6110 RFLP 实验成本昂贵。

(二) 间隔区寡核苷酸分型(spacer oligonucleotide typing, Spoligotyping) Spoligotyping 方法以染色体直接重复序列位点(direct repeat locus, DR)多态性为基础。结核分枝杆菌的直接重复序列区包括 10~50 个直接重复序列,每个直接重复序列包含 36 个碱基对,直接重复序列被不同的大小在 35~71bp 范围内的间隔区寡核苷酸序列分隔。任意两个直接重复序列间的寡核苷酸序列具有很高的保守性。由于不同菌株间隔区寡核苷酸序列存在多态性,因此间隔区寡核苷酸序列可用于区分不同的结核分枝杆菌,此方法称为 Spoligotyping。

Spoligotyping 相对于 IS6110 RFLP 方法有 2 个优点:首先,由于 Spoligotyping 只需要少量 DNA,因此可直接应用于临床标本;其次,Spoligotyping 的结果被表示为每个间隔为阳性或阴性,可用一种数字形式表示,因此结果分析简单,而且数字化结果便于不同实验室间交换实验结果。但是,Spoligotyping 分辨力较低,尤其不适用于存在优势菌株的区分,如在东南亚和我国普遍流行的具有相同遗传背景是北京基因型菌株,需要用其他方法进行分型。

(三) 数目可变串联重复序列分型 数目可变串联重复序列(variable number of tandem repeats, VNTR)分型方法是新近发展的以 PCR 技术为基础的一种基因型分型方法。基因组中重复序列的数目在不同菌株间具有多态性,而重复序列的大小及两侧的序列高度保守。因此可以通过比较 VNTR 位点的重复序列的数目来区分不同的菌株。结核分枝杆菌散在分布的重复单位(mycobacterial interspersed repeat units, MIRUs)是 VNTR 分型方法的一种,MIRU 位点是在结核分枝杆菌基因组中散在分布的 41 个重复序列,重复单位的大小在 46~100bp 之间,其中 12 个 MIRU 位点在不同菌株间具有重复序列数目的多态性,因此可以作为 VNTR 位点进行基因型分型。

由于其具有较好的重复性,并且操作简便,快速出结果,花费低,同时,数字化的结果便于不同实验室间交换实验结果,因此 VNTR 基因型分型方法逐渐被推广应用。VNTR 分型方法的分辨力取决于所采用位点的分辨力:包括越多高分辨力位点,该方法的分辨力越高。但是由于不同地区流行菌株遗传背景的差异,VNTR 不同位点的分辨力在不同地区差异很大。因此,近几年很多研究都在鉴定适合于该地区的具有高分辨力的 VNTR 位点。最近,Zhang 等提出了适合我国地区的 16 个位点和 7 个位点分型方案,其分辨力与 IS6110 RFLP 相当。

(四) 单核苷酸多态性分析 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性。在基因组 DNA 中,任何碱基均有可能发生变异,因此这类单个核苷酸的突变可以发生在非编码区(SNPs),也可以发生在编码区(cSNPs),在编码区发生的点突变常常会引起蛋白质水平的多样性,并随之影响该蛋白的功能,而非编码区的 SNP 则有可能作为标记细菌进化的分子钟。SNP 自身的特性决定了它更适合于对复杂性状与疾病的遗传解剖以及基于群体的基因识别等方面的研究。在不同的物种里,SNP 的发生机会不等。Alland 等采用 212 个 SNPs 位点对来自全球的分枝杆菌进行检测,在分析其系统进化关系的同时,推荐了一套仅含 45 个位点的 SNPs 分类标准。起初,Sreevatsan 等利用 KatG463 和