

挥作用,其中 BAFF-R 作为其特异性的受体发挥主要作用,而且 BAFF 与 BAFF-R 的结合可以激活 NF- κ B 信号通路^[5,6]。本实验研究 NF- κ B 信号通路与 BAFF-R 表达、多发性骨髓瘤细胞存活之间的关系。

本研究发现 BAFF-R 抗体可以抑制 BAFF 对 NF- κ B 信号通路的激活作用,且这种抑制作用呈浓度依赖性。这些结果表明至少体外实验条件下 BAFF-R 能够激活 NF- κ B 信号通路,促进多发性骨髓瘤细胞的存活。NF- κ B 抑制剂 BAY11-7082 能够抑制 KM3 细胞的存活,且浓度越大抑制效果越明显。此外,BAY11-7082 还可以抑制 KM3 细胞中 BAFF-R mRNA 和蛋白的表达,这表明多发性骨髓瘤中 BAFF-R 的抗凋亡作用很大程度上取决于 NF- κ B 信号通路的激活。因此可以推断阻断多发性骨髓瘤中 BAFF-R 介导的 NF- κ B 信号通路可以打破 BAFF-BAFF-R 对多发性骨髓瘤细胞的保护作用,可能成为多发性骨髓瘤治疗的一种方法。

综上所述,对 BAFF-R 调节机制的研究有助于理解多发性骨髓瘤发生、发展,NF- κ B 信号通路可作为多发性骨髓瘤治疗的靶点。

参考文献

- 1 Fragioudaki M, Boula A, Tsirakis G, *et al.* B cell-activating factor: Its clinical significance in multiple myeloma patients[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(9):1413-1418
- 2 Fragioudaki M, Tsirakis G, Pappa CA, *et al.* Serum baf levels are re-

- lated to angiogenesis and prognosis in patients with multiple myeloma [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(8):1004-1008
- 3 Fuchs O. Targeting of NF- κ B signaling pathway, other signaling pathways and epigenetics in therapy of multiple myeloma[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2013, 13(1):16-34
- 4 Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF- κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 1998, 16:225-260
- 5 Yuan H, Wang Y, Wu X, *et al.* Characterization of the 5'-flanking region and regulation of transcription of human BAFF-R gene[J]. *DNA Cell Biol*, 2010, 29(3):133-139
- 6 Shinnars NP, Carlesso G, Castro I, *et al.* Bruton's tyrosine kinase mediates NF- κ B activation and B cell survival by B cell-activating factor receptor of the TNF-R family[J]. *J Immunol*, 2007, 179:3872-3880
- 7 Zdzińska B, Bojarska-Junak A, Dmoszyńska A, *et al.* Abnormal cytokine production by bone marrow stromal cells of multiple myeloma patients in response to RPMI8226 myeloma cells [J]. *Arch Immunol Ther Exp: Warsz*, 2008, 56: 207-221
- 8 Jiang P, Yueguo W, Huiming H, *et al.* B-Lymphocyte stimulator: a new biomarker for multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2009, 82: 267-276
- 9 Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, *et al.* Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells [J]. *Blood*, 2001, 97: 198-204
- 10 Shen X, Zhang X, Xu G, *et al.* BAFF-R gene induced by IFN- γ in multiple myeloma cells is related to NF- κ B signals[J]. *Cell Biochem Funct*, 2011, 29(6):513-520

(收稿日期:2014-09-29)

(修回日期:2014-10-09)

2011 ~ 2013 年连云港市结核病耐药监测结果分析

仲崇桥 杨皓舒 徐素珍 付鑫 王建明

摘要 目的 分析江苏省连云港市结核病耐药现况,为制定有针对性的结核病防制策略提供参考。**方法** 对连云港市 2011 ~ 2013 年确诊的 1976 例涂阳结核病患者进行痰菌培养,对分离出的 1521 株结核分枝杆菌进行 4 种一线抗结核药物耐药检测。**结果** 连云港市结核病总耐药率 17.23%,其中初始耐药率 12.67%,复治耐药率为 40.4%。初治组和复治组均以异烟肼 (INH) 耐药率最高,分别为 8.81% 和 34.8%。耐多药率为 4.34%,其中初治患者耐多药率 2.20%,复治患者耐多药率 15.20%。不同年龄和性别的患者耐多药率差异具有统计学意义。**结论** 连云港市复治结核病患者耐药率较高,应规范结核病治疗方案,加强督导管理,预防和控制耐药结核病的发生和流行。

关键词 结核分枝杆菌 结核病 耐药

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473027, 81072351);江苏省科技支撑计划基金资助项目(BE2011841);江苏高校哲学社会科学研究基金资助项目(2014SJB164)

作者单位:211166 南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系(仲崇桥、王建明);222003 江苏省连云港市疾病预防控制中心慢性传染病防制科(仲崇桥、杨皓舒、徐素珍、付鑫)

通讯作者:王建明,电子信箱:jmwang@njmu.edu.cn

中图分类号 R183.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.013

Surveillance of the Drug Resistance of Tuberculosis in Lianyungang City During 2011 – 2013. Zhong Chongqiao, Yang Haoshu, Xu Suzhen, et al. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Jiangsu 211166, China

Abstract Objective To analyze the drug resistance of tuberculosis in Lianyungang City, and to provide references for implementing a evidence – based strategy for tuberculosis control and prevention. **Methods** Sputum samples collected from 1677 sputum smear positive tuberculosis cases who were diagnosed during 2011 – 2013 were cultured. Drug sensitivity to the commonly used first – line antituberculosis drugs were tested for 1521 *Mycobacterium tuberculosis* isolations. **Results** In Lianyungang city, the total drug resistance rate was 17.23% (12.67% in new cases; 40.4% in previously treated cases). The rate of drug resistance to isoniazid was the highest, either in new cases (8.81%) or in previously treated cases (34.8%). The multi – drug resistance rate was 4.34% (2.20% in new cases; 15.20% in previously treated cases). The multi – drug resistance rate varies with age and sex. **Conclusion** The risk of drug resistance is higher among retreated tuberculosis patients in Lianyungang. It is essential to implement standard antituberculosis therapy, strengthen the management of patients, prevent and control the occurrence and transmission of multi – drug resistant tuberculosis.

Key words *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculosis; Drug resistance

20 世纪中后期,由于有效的抗结核药物不断被发现,加之 DOTS 策略的广泛实施,结核病流行呈现加速下降趋势,一度被乐观地认为得到有效控制。然而,20 世纪 80 年代后期以来,受流动人口增加、HIV/AIDS 流行以及耐药结核病增多等因素的影响,全球结核病流行再次加剧。据估计,全球约有 5000 万人感染耐药结核杆菌,耐多药(MDR)率达 5% ~ 20%^[1,2]。中国是全球 22 个结核病高负担国家之一,也是 27 个耐多药结核病流行严重的地区,被世界卫生组织(WHO)列为需要引起高度警示的国家。

连云港市位于中国沿海中部,江苏省东北部,是结核病高负担地区,也是中国国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)和盖茨基金会结核病控制项目的实施现场。本研究通过分析近年来连云港市结核病耐药现况,旨在探讨耐药结核的分布特征及影响因素,为结核病的预防与控制工作提供科学依据。

材料与方法

1. 现场调查:以连云港市所辖的 4 个县 4 个区为监测点,以 2011 ~ 2013 年新登记报告的 1976 例痰涂片阳性结核病患者为研究对象。耐药诊断标准参考 WHO《耐药结核病规划管理指南(2008 年版)》。本次研究中耐药主要指耐一线抗结核药物,包括利福平(RFP)、异烟肼(INH)、链霉素(SM)、乙胺丁醇(EMB)。耐多药指至少同时耐 RFP 和 INH。既往从未用过抗结核药物或用药 < 1 个月的耐药患者为初始耐药,既往抗结核药物治疗 ≥ 1 个月的耐药患者为获得性耐药。既往从未用过抗结核药物或用药 < 1 个月的耐多药为初始性耐多药,既往抗结核药物治疗 ≥ 1 个月的耐多药为获得性耐多药。

2. 实验方法:使用 WHO 推荐的螺旋盖痰杯,留取所有合格对象的隔夜痰、晨痰、即时痰,用于涂片镜检及细菌培养。

涂片、培养和菌种鉴定按照《结核菌检验细菌学检验规程》^[3]进行。结核分枝杆菌培养采用罗氏培养基(珠海贝索公司),耐药判断采用间接比例法。痰培养和耐药检测由连云港市第四人民医院负责。所有参与研究的工作人员均经严格培训,痰检实验室定期接受省、市级督导和质量控制。

3. 统计学方法:数据采用 EpiData3.1 软件双轨录入,一致性检验纠错后采用 STATA 12.0 进行统计资料分析。计量资料的描述采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)表示,计数资料的描述采用百分比(%),组间比较采用卡方检验或精确检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:本研究共收集结核病定点诊疗机构提供的痰涂片阳性标本 1976 例,经痰培养成功获得 1644 株阳性菌株,菌种鉴定为非结核分枝杆菌的 123 株,结核分枝杆菌 1521 株,对其中的结核分枝杆菌进行耐药检测。对应患者平均年龄 51.2 ± 20.6 岁。其中,男性 1169 例,女性 352 例。初治患者 1271 例(83.56%),复治患者 250 例(16.44%)。

2. 耐药谱分析:药敏试验结果显示,一线药物总耐药率为 17.23% (262/1521),其中初治患者耐药率为 12.67% (161/1271),复治患者耐药率为 40.4% (101/250),二者差异有统计学意义($\chi^2 = 112.69$, $P = 0.000$)。初治组和复治组均以 INH 耐药率最高,分别为 8.81% 和 34.80% (表 1)。初治组耐多药(初始耐多药)发生率为 2.20% (28/1271),复治组耐多药(获得性耐多药)发生率为 15.20% (38/250),差异有统计学意义($\chi^2 = 85.02$, $P = 0.000$)。监测样本中有 13 例(0.85%)对 4 种一线药物均耐药,其中初治病例占 0.39%,复治病例占 3.20% (表 2)。

表 1 肺结核病患者对一线药物的耐药率[n(%)]

组别	n	耐药				
		INH	RFP	SM	EMB	至少耐 1 种药
初治组	1271	112(8.81)	43(3.38)	61(4.80)	20(1.57)	161(12.67)
复治组	250	87(34.80)	47(18.80)	40(16.00)	33(13.20)	101(40.40)
合计	1521	199(13.08)	90(5.92)	101(6.64)	53(3.48)	262(17.23)

H. 异烟肼;R. 利福平;S. 链霉素;E. 乙胺丁醇

表 2 肺结核病患者耐多药发生率[n(%)]

组别	n	耐多药				
		耐 HR	耐 HRS	耐 HRE	耐 HRSE	至少耐 HR
初治值	1271	12(0.94)	6(0.47)	5(0.39)	5(0.39)	28(2.20)
复治值	250	13(5.20)	10(4.00)	7(2.80)	8(3.20)	38(15.20)
合计	1521	25(1.64)	16(1.05)	12(0.79)	13(0.85)	66(4.34)

H. 异烟肼;R. 利福平;S. 链霉素;E. 乙胺丁醇

3. 性别、年龄、职业与耐多药的关联分析(表 3):男、女性患者耐多药发生率分别为 3.76%(44/1169)和 6.25%(22/352),差异有统计学意义($\chi^2=4.03$, $P=0.045$)。不同年龄组耐多药发生率分别为 16~35 岁组 3.0%(14/467),36~60 岁组 6.68%(32/479),61 岁以上组 3.48%(20/575),差异有统计学意义($\chi^2=9.38$, $P=0.009$),职业为农民/民工的 患者耐多药率为 4.15%(51/1228),学生及教师 4.76%(4/84),离退休人员 2.28%(1/44),家政、家务及待 业 6.85%(5/73),职业为工人 2.94%(1/34),海员 及长途驾驶员 40%(2/5),其他职业 3.77%(2/53), 不同职业的患者耐多药发生率比较,差异无统计学 意义($P=0.103$)。

4. 不同年龄组初始和获得性耐多药发生率比较 (表 4):初始耐多药的比例为 42.4%(28/66),其中 16~35 岁占 28.6%(8/28)、36~60 岁占 39.3%(11/ 28)、61 岁以上占 32.1%(9/28)。获得性耐多药所 占比例为 57.6%(38/66),其中 16~35 岁占 15.8% (6/38)、36~60 岁占 55.3%(21/38)、61 岁以上占 28.9%(11/38)。耐多药患者中耐 HR 占 38%(25/ 66),耐 HRS 者占 24%(16/66),耐 HRSE 占 20% (13/66),耐 HRE 者占 18%(12/66)。

表 4 不同年龄组耐多药患者的耐药谱构成

年龄	n	初始耐多药(n=28)					获得性耐多药(n=38)				
		HR	HRS	HRE	HRSE	MDR	HR	HRS	HRE	HRSE	MDR
16~35	467	5	0	2	1	8	3	2	1	0	6
36~60	479	3	3	3	2	11	6	6	2	7	21
≥61	575	4	3	0	2	9	4	2	4	1	11
合计	1521	12	6	5	5	28	13	10	7	8	38

H. 异烟肼;R. 利福平;S. 链霉素;E. 乙胺丁醇;MDR. 至少同时耐异烟肼和利福平

表 3 性别、年龄、职业与耐多药发生风险的关联

分类	MDR[n(%)]	非 MDR[n(%)]	合计
性别			
男性	44(3.76)	1125(96.24)	1169
女性	22(6.25)	330(93.75)	352
年龄(岁)			
16~35	14(3.00)	453(97.00)	467
36~60	32(6.68)	447(93.32)	479
≥61	20(3.48)	555(96.52)	575
职业			
农民及民工	51(4.15)	1177(95.85)	1228
学生及教师	4(4.76)	80(95.24)	84
离退休人员	1(2.28)	43(97.72)	44
家政、家务及待业	5(6.85)	68(93.15)	73
工人	1(2.94)	33(97.06)	34
海员及长途车驾驶员	2(40.00)	3(60.00)	5
其他	2(3.77)	51(96.23)	53

MDR 指至少同时耐异烟肼和利福平

5. INH 耐药与 RFP 耐药的关联:对监测病例中 INH 和 RFP 耐药的一致性进行检验, $Kappa=0.409$ 。耐利福平者发生耐多药的比例为 73.3%(66/90),耐 异烟肼者发生耐多药的比例为 33.2(66/199),提示 利福平耐药可作为耐多药的筛选指标(表 5)。

表 5 耐利福平和耐异烟肼的关联分析

利福平 (RFP)	异烟肼 (INH)		合计
	耐药	敏感	
耐药	66	24	90
敏感	133	1298	1431
合计	199	1322	1521

讨 论

耐药是结核病防控工作面临的重要挑战,患者难以治愈,容易造成耐药菌株在社区人群中的传播和扩散。第 4 次全国结核病流行病学抽样调查结果显示,我国结核病总耐药率达 27.8%,其中初始耐多药率 7.6%,获得性耐多药率 17.1%^[4]。本研究发现,连云港市结核病患者总耐药率为 17.23%,初始耐多药率为 2.20%,均低于全国平均水平,说明本地区近期结核病防控工作已取得了一定成效。但获得性耐多药率(15.2%)接近全国平均水平,说明在病例治疗和管理方面仍存在不足。因为有研究发现,获得性耐多药的产生与不合理化疗、不规则治疗等有关。

性别分析发现,男性患者耐多药率低于女性,与相关文献^[5]报道一致,这可能与女性患者的自身特点和行为方式有关。35~60 岁组的患者耐多药率较其他年龄段患者高,提示该年龄段患者在治疗管理和服药依从性方面有必要引起关注。这可能与该年龄段患者多数为劳动人口、流动性较大、工作量大等有关,今后应针对重点人群加强宣传,实施全程督导和管理^[6,7]。

结核杆菌自然发生耐药突变的频率很低,且多为耐单药,同时发生 INH 和 RIF 耐药的野生突变株出现概率较低,因此耐多药结核的出现主要由人为因素引起^[8]。临床常常观察到获得性耐多药率明显高于初始耐多药率,说明结核病初治患者在诊疗过程中存在治疗方案不当、用药不规范、服药不规律等问题。定点诊疗机构的临床医生应对此予以高度重视,提高初始患者的治愈率,减少获得性耐药的发生风险^[9]。

既往研究发现,耐 RFP 者较易出现耐多药。本次研究中耐 RFP 者发生耐多药的比例为 73.3%,远高于耐 INH 者发生耐多药的比例(33.2%),提示 RFP 耐药可作为耐多药的筛选指标。本次研究发现 INH 耐药率(13.08%)明显高于 RFP(5.92%),提示

INH 较 RFP 容易形成耐药。《中国结核病防治规划实施工作指南》(2008 年)指出,普通结核病患者在治疗继续期使用 INH 和 RFP 组合药物时,如果患者已发生 INH 耐药,则极易发生 RFP 耐药。在条件允许的情况下,可在患者治疗前期进行 INH 和 RFP 药敏试验。但目前常规耐药检测耗时长,且增加患者的经济负担。因此,一方面需积极开发快速、有效的耐药检测工具,另一方面政府应加大投入,针对贫困患者实施经济援助^[10,11]。

综上所述,连云港市应该继续加强结核病耐药监测和健康教育,预测耐药发展变化趋势,实施合理化疗和全程督导原则,提高社会对结核病防控工作重要性的认识,才能最终实现结核病控制目标。

参考文献

- 1 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis[M]. 2006
- 2 Zignol M, Hosseini MS, Wright A, *et al.* Global incidence of multi-drug - resistant tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2006, 194(4): 479 - 485
- 3 中国防痨协会. 结核病诊断细菌学检验规程[J]. 中国防痨杂志, 1996, 18(1): 28 - 31
- 4 刘宇红, 姜广路, 赵立平, 等. 第四次全国结核病流行病学抽样调查—结核分枝杆菌耐药性分析与评价[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(4): 224 - 227
- 5 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[J]. 中国健康教育, 2008, 24(6): 413 - 418
- 6 戴冰, 蒋晖, 夏小娟, 等. 镇江市结核病患者耐药情况抽样调查分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(11): 1368 - 1369
- 7 孟祥红, 匡铁吉, 董梅, 等. 耐多药结核病例不同年龄组耐药性分析[J]. 武警医学, 2007, 18(8): 571 - 574
- 8 郭述良, 王龙林. 多发耐药结核病的发生与控制: 现代实用结核病学系统讲座第十三讲[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(2): 69 - 71
- 9 陈伟, 杜昕, 何广学, 等. 结核病专科医院在结核病防治中作用的调查研究[J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(4): 345 - 348
- 10 费杨, 王建国, 张纪宏, 等. 江苏省扬中市社区慢性咳嗽患者结核病医疗服务可及性及其影响因素研究[J]. 卫生研究, 2006, 35(2): 155 - 159
- 11 罗惠文, 丰燕, 王建国, 等. 江苏某农村地区结核病患者疾病经济负担及其影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(10): 877 - 879

(收稿日期: 2014 - 09 - 12)

(修回日期: 2014 - 10 - 09)