

力度,并通过每月的医院感染质量检查直接反馈医务人员手卫生执行情况,将其纳入科室质量考核,促进手卫生工作的落实。

相关报道发现,手卫生成本的增加以及相关设施、设备的投入和改善,能有效提高医务人员的手卫生执行力度^[13]。实施干预后,每床日手卫生支出费用明显增加,表明手卫生执行次数增加。但同时科室也应考虑到加强对手卫生物资的管理,避免浪费现象。此外,实施干预后该科室医院感染发生率由 12.41% 下降到 9.51%。Luangasanatip 等研究也证实手卫生依从性提高后,患者医院感染发生率则下降了 8.90%^[14],说明医务人员执行手卫生与减少医院感染的发生密切相关。本研究中医务人员在接触患者周围环境及物品后的手卫生依从性并无显著提高,还须进一步进行相关培训。此外,本研究干预时间较短,而提高手卫生依从性是一项需长期坚持的工作,应持续地在科室及医院内推广,以证明干预策略的有效性。

参 考 文 献

- [1] Morano SG, Latagliata R, Girmenia C, et al. Catheter-associated bloodstream infections and thrombotic risk in hematologic patients with peripherally inserted central catheters (PICC) [J]. Support Care Cancer, 2015, 23(11): 3289-3295.
- [2] Zhang Y, Zhang J, Wei D, et al. Annual surveys for point-prevalence of healthcare-associated infection in a tertiary hospital in Beijing, China, 2012-2014 [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(161): 112-113.
- [3] Dick AW, Perencevich EN. A decade of investment in infection prevention: a cost-effectiveness analysis [J]. Am J Infect Control, 2015, 43(1): 4-10.
- [4] Pfäflin F, Tufa TB, Getachew M, et al. Implementation of the WHO multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy in a University Hospital in Central Ethiopia [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2017, 6(3): 165-169.
- [5] Awoke N, Geda B, Arba A, et al. Nurses Practice of Hand Hygiene

in Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harari Regional State, Eastern Ethiopia: Observational Study [J]. Nurs Res Pract, 2018, 16(5): 2654974.

- [6] McLaws ML, Farahangiz S, Palenik CJ, et al. Iranian healthcare workers' perspective on hand hygiene: a qualitative study [J]. J Infect Public Health, 2014, 8(1): 72-79.
- [7] 潘虹,柯云楠,韩硕,等.基于 WHO 手卫生评估框架的医院手卫生现状分析 [J]. 中国医院管理, 2016, 36(5): 61-63.
- [8] Shobowale EO, Adegunle B, Onyedibe K, et al. An assessment of hand hygiene practices of healthcare workers of a semi-urban teaching hospital using the five moments of hand hygiene [J]. Niger Med J, 2016, 57(3): 150-154.
- [9] 刘雪莲,郝宝顺,朱丹,等.介入手术室医护人员手卫生依从性调查及影响因素分析 [J]. 临床医学工程, 2018, 25(2): 253-254.
- [10] Munoz-Figueroa GP, Ojo O. The effectiveness of alcohol-based gel for hand sanitising in infection control [J]. Br J Nurs, 2018, 27(7): 382-388.
- [11] O'Donoghue M, Ng SH, Suen LK, et al. A quasi-experimental study to determine the effects of a multifaceted educational intervention on hand hygiene compliance in a radiography unit [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2016, 5(36): 133-137.
- [12] 贾建侠,赵秀莉,任军红.新生儿病房医务人员手卫生依从性多中心干预效果分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(21): 4971-4973.
- [13] Graves N, Page K, Martin E, et al. Cost-Effectiveness of a National Initiative to Improve Hand Hygiene Compliance Using the Outcome of Healthcare Associated Staphylococcus aureus Bacteraemia [J]. PLoS ONE, 2016, 11(2): e0148190.
- [14] Luangasanatip N, Hongswan M, Lubell Y, et al. Cost-effectiveness of interventions to improve hand hygiene in healthcare workers in middle-income hospital settings: a model-based analysis [J]. J Hosp Infect, 2018, 100(2): 165-175.

(收稿日期:2019-04-24)

(本文编辑:卜明)

· 预防医学 ·

2014—2018 年阜阳地区结核分枝杆菌耐药性分析

孟献萍

【摘要】 目的 分析阜阳地区 2014—2018 年结核分枝杆菌的耐药性。方法 采集 2014 年 1 月~2018 年 12 月到医院确诊为结核病患者相关临床标本(痰),进行结核分枝杆菌的鉴定、分离培植及药敏试验。通过试验的结果进行耐药性变化的分析。**结果** 2014—2018 年总体耐药率在 34.60%~37.36% 之间,其中多耐药率为 7.91%;单耐药率为 13.24%;耐多药率为 13.34%;广泛耐药率为 0.62%;耐利福平率为 16.82%;2015 年耐药率最高。总体耐药率呈波浪式缓慢上升。**结论** 防治结核病工作的当务之急是如何快速准确的检测出结核杆菌的耐药性、控制传染源及尽早发现新病例。

【关键词】 耐药性; 活动性肺结核; 结核分枝杆菌; 多耐药率; 药敏试验

[中图分类号] R446.5 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.18.034

Drug resistance analysis of mycobacterium tuberculosis in Fuyang area from 2014 to 2018 MENG Xian-ping. Fuyang Vocational and Technical College of Anhui Province, Fuyang, Anhui, 236031, China.

【Abstract】 Objective To analyze the drug resistance of mycobacterium tuberculosis in Fuyang area

during 2014 and 2018. **Methods** Clinical specimens (sputum) from patients with tuberculosis diagnosed in hospital from January 2014 to December 2018 were collected for identification, isolation, cultivation and drug sensitivity test of mycobacterium tuberculosis. The changes of drug resistance were analyzed according to the results of the experiment. **Results** From 2014 to 2018, the overall drug resistance rate ranged from 34.60% to 37.36%, of which the multidrug resistance rate was 7.91%, the single drug resistance rate was 13.24%, the multidrug resistance rate was 13.34%, the extensive drug resistance rate was 0.62%, rifampicin resistance rate was 16.82%, and the highest drug resistance rate was in 2015. The overall drug resistance rate increased slowly in waves. **Conclusions** The most urgent task in the prevention and treatment of tuberculosis is how to quickly and accurately detect the drug resistance of tuberculosis bacilli, control the source of infection and find new cases as soon as possible.

【Key words】 Drug resistance; Active pulmonary tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; Multidrug resistance rate; Drug sensitivity test

结核病(TB)是一种在世界范围内广泛流行并严重危害人类生命健康的慢性传染病^[1],它是一种由结核分枝杆菌感染所引起全身性疾病,主要侵害肺部。据文献报道^[2],推测分枝杆菌起源于 1.5 亿年以前。约 300 万年前在东非,早期原始人类与早期结核分枝杆菌的祖先共同进化。约 15 000~35 000 年前现代分枝杆菌复合群由同一个祖先起源。在中国于 2300 年前出现关于结核病的文字记载,而在印度和埃及分别于 3300 年和 5000 年前发现。阜阳市主要生产力为农业,城市发展较落后,医疗卫生情况较差,公众健康防护意识薄弱。此外由于大量城市人口为流动性劳工,为结核病的防治工作带来不便。故此,本研究通过调查阜阳市结核病的临床资料,了解其流行特征,用利福平(RFP)进行结核分枝杆菌耐药性监测方法的研究,通过分析菌株的基因型来判断结核分枝杆菌对 RFP 的耐药性,可减少耐药菌株在人群中的传播、对临床选择有效抗结核药物和保证化疗效果等意义重大。

一、资料与方案

1. 材料来源:本次研究通过采集 2014 年 1 月—2018 年 12 月到医院确诊的结核病患者分离的结核分枝杆菌共 15923 株,非结核分枝杆菌 101 株,本研究获得医院伦理委员会批准。(1)标本采集:采用国际通用螺旋盖痰瓶或密封塑料盒、蜡纸盒(规格:高度 2cm,直径 4cm)收集痰标本^[5]。(2)采集方法:根据采集时间,将痰标本分为 3 类:①晨痰:患者晨起用清水漱口后,咳出的第 2、第 3 口痰液;②即时痰:就诊时深吸后咳出的痰液;③夜间痰:送痰前一日,晚间咳出的痰液。(3)痰的性状:合格的痰标本是患者深吸后,由肺部深处咳出的分泌物:干酪痰、血痰、黏液痰。

2. 研究方案:分析结核分枝杆菌的耐药结果。药敏试验的标准均按《结核病诊断实验室检验规程》^[4]进行操作,培养主要采用 BACTEC MGIT960 型全自动分枝杆菌培养仪,对收集的临床标本进行细菌学培养,对阳性标本采用结核分枝杆菌抗原检测试剂盒进行菌种鉴定,对鉴定为结核分枝杆菌的标本采用绝对浓度法药敏试验。(1)用无菌吸管吸取痰标本 2~5 ml 于 50 ml 离心管,视痰标本性状加 1~2 倍体积 NALC-NzOH 混合溶液,液化痰标本 15 min;在生物安全柜中打开离心管螺旋盖,加磷酸盐缓冲液至 50 ml,充分混匀,而后在低温离心机中 3 000 g 离心 20 min,弃去上清液。用无菌吸管加入 2 ml 磷酸盐缓冲液至离心管,轻轻晃动混匀,制备抑菌剂混合液、生长添加剂。用 15 ml MGIT 生长添加剂复溶抑菌剂,轻轻混匀,静置备用;取 MGIT 培养管,用移液器向培养管中加 0.8 ml 生长添加剂/抑菌剂混合液,用无菌吸管吸取 0.5 ml 标

本加到 MGIT 培养管中,旋紧管盖并轻轻颠倒数次混匀,放入孵育箱;孵育,等待仪器自动报告结果。(2)取 MGIT960 型全自动分枝杆菌培养仪报阳性的培养管中的培养液 2~3 滴到结核分枝杆菌抗原检测试剂盒检测板的样本下部,15 分钟后观察检测板的判定区。结核分枝杆菌阳性:判定区(T)及质控区(C)出现两条红色条带。结核分枝杆菌阴性:判定区(T)出现红色条带,而质控区(C)无条带。测试无效:两区均无条带。当结核分枝杆菌结果为阳性,如菌量足够,则可进行药敏试验,菌量略少,则需要加入 MGIT 营养添加剂继续培养。(3)采用绝对浓度法药敏试验,分枝杆菌药敏罗氏培养基均为自制。将 14~21 天菌龄的分枝杆菌用接种环取出,放置于无菌管内,各管加入 2 滴 0.5%吐温-80,研磨至乳酪状,静置 10 min,取生理盐水稀释上清,与麦氏比浊管比浊,配成 1 mg/ml 的菌悬液。将菌悬液按照 1:100 稀释,各吸取 0.1 ml 分别接种于中性对照罗氏培养基和不同浓度含药培养基的斜面上。以标准菌株 H37Rv 做培养基质控。接种完毕后,置 36℃ 恒温箱内培养,4 周后观察结果。以中性罗氏培养基对照管生长,高、低浓度管均生长为高度耐药;含药低浓度管生长、高浓度管不生长,则低浓度耐药;含药高、低浓度管均不生长为敏感;中性罗氏培养基高浓度管生长、含药低浓度管不生长或对照管不生长均视为实验失效。H37Rv 株在 6 种药敏培养基上均不生长,仅在中性罗氏对照管上生长,否则实验无效。

3. 耐药判定标准:判定标准取自《耐药结核病化学治疗指南》^[3]。多耐药:对 1 种以上一线抗结核药物耐药的结核分枝杆菌,切不同时对异烟肼和利福平耐药;单耐药:只对 1 种一线抗结核药物耐药的结核分枝杆菌;利福平耐药:对利福平耐药的结核分枝杆菌;耐多药:至少同时对异烟肼和利福平耐药的结核分枝杆菌;广泛耐药:在耐多药基础上至少同时对一种氟喹诺酮类和一种二线注射类抗结核药物耐药的结核分枝杆菌。

4. 统计学处理:采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计数资料以例数和百分比[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;趋势性检验采用 χ^2 趋势性检验;以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

二、结果

1. 各年间检出菌株数与耐药情况:2014—2018 年总菌株有 15 923 株,菌株检出率呈逐年上涨趋势,2018 年菌株数量最多,有 4118 株占 25.86%。见表 1。

2. 5 年整体耐药情况:5 年共检出结核分枝杆菌 15923 株,多耐药、单耐药、耐多药共计 5492 株,占 34.49%;其中多耐药共计 1260 株,占 7.91%;单耐药共计 2108 株,占 13.24%;耐多药共计 2124 株,占 13.34%;广泛耐药共计 99 株,占同期

总菌株数 0.62%。耐利福平结核病占同期总菌株数的 16.82% (2679/15923) 2014—2018 年总体耐药率在 34.60%~37.36% 之间, 2015 年耐药率最高, 耐药率总体呈波浪式缓慢上升。见表 1。

讨论 阜阳地区作为结核病的高发区, 相关研究有很多^[6], 但多数局限于结核病的现状及流行病学特征调查, 很少涉及到耐药基因的检测和耐药性的监测。据研究所得^[7-8], 药物敏感性相关的基因缺失、突变和插入对结核分枝杆菌的耐药机制有影响。另外还有部分药物的耐药机制没有被发现, 随着耐药菌株的不断出现, 新的突变将被学者不断发现^[9]。需寻找更进一步的有效、快速和简便的耐药基因检测法, 为了更好地有效控制和治疗结核病及更准确的临床用药。这对临床准确选择用药, 控制耐药菌株在人群中的扩散和保证化疗效果等具有重要的意义。

本研究共统计结核分枝杆菌 15923 株, 标本为采集临床上肺结核患者的痰液。2014—2018 年间总体耐药率在 34.60%~37.36% 之间, 2015 年耐药率最高, 耐药率总体呈波浪式缓慢上升; 其中全国第五次结核病流行病学调查为 6.8%^[10], 而本次研究统计耐多药率为 13.34% 已超过, 五年间耐多药、单耐药、多耐药的耐药率为 34.49%; 而广泛耐药率为 0.62%, 低于全国第五次结核病流行病学调查的 2.1%^[10]; 提示在防治结核病的耐多药工作上医院还需加大力度, 但不排除是医院在加强管理耐药结核病过程中, 痰培养部分菌株重复利用, 导致了耐药率偏高可能。据报道^[11], 深圳市近几年结核分枝杆菌耐多药率在波动中呈上升趋势, 利福平耐药率和异烟肼耐药率呈阶段性变化。所以继续加强耐多药结核病患者管理^[12-13]和规范耐多药结核病人诊治尤为重要。

近几年来, 结核病耐多药菌株的出现和蔓延是由于不合理的化疗方案和抗生素的滥用所导致, 不利于结核病的临床治疗。现今, 用药敏试验来判断临床结核杆菌的耐药性的目的并没要达期望。主要原因为以下几个方面: 第一, 药敏试验的局限性, 体内外环境的不同, 体外药敏试验报告不能反应药物与病原菌在体内的动态变化; 第二, 体外药敏判断标准未考虑药代学因素及药物本身的特性; 第三, 药敏试验是围绕各

种菌展开的, 菌的生长期较长, 而且培植出阳性的几率较低。即使是得到阳性菌株的患者, 由于结核杆菌生长缓慢, 而且耐药菌株的生长更加缓慢, 导致耐药测定需要 42~56 天时间, 使耐药信息不能在患者临床治疗初期提供, 化疗方案不能遵从科学的个性化原则, 造成药物毒副作用和经济损失。所以不能合理用药导致获得性耐药及传染源得不到及时控制, 使结核病患病率和死亡率居高不下^[14]。因此, 如何快速准确的检测出结核杆菌的耐药性, 控制传染源、尽早发现新病例是结核病防治工作的首要目的。

参 考 文 献

- [1] 冯琼. 勇于直面结核病对人类健康的挑战—社会共同努力、消除结核危害[J]. 中国医药指南, 2017(1): 294-296.
- [2] 逢宇, 赵雁林. 大力加强耐多药结核病的诊断和治疗[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(10): 793-795.
- [3] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南[M]. 人民卫生出版社, 2011.
- [4] 王静, 徐伟. 172 株分枝杆菌菌型及药敏试验结果分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(34): 156-158.
- [5] 陈丽, 郭剑, 秦玉宝, 等. 涂阳肺结核患者痰标本直接法固体药物敏感性试验结果分析[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2018(1): 33-36.
- [6] 韦伟, 孙良, 程虎, 等. 2009—2013 年阜阳市肺结核疫情流行特征[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(11): 1544-1546.
- [7] 吕江华, 李月华, 薛峰, 等. 2010—2015 年新疆新涂阳肺结核患者流行病学特征分析[J]. 中国防痨杂志, 2017, (4): 407-413.
- [8] 皮锐, 柳清云, 高谦. 耐药结核分枝杆菌的适应性代价与补偿性进化[J]. 微生物与感染, 2017, 12(6): 362-368.
- [9] 芒力克·吐尔逊, 艾合麦提江·吾斯曼. 结核病疫情分析及防治措施[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(67): 302.
- [10] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [11] 季乐财, 余卫业, 谭卫国, 等. 深圳市结核分枝杆菌耐药变化趋势的 Join-point 回归分析[J]. 中国热带医学, 2018, 18(10): 59-62.
- [12] 阿旺央金. 在加强结核病防治工作中遇到的问题及解决措施[J]. 特别健康, 2017, (15): 272.
- [13] 陈琳. 肺结核病防治管理方法之研究[J]. 中国卫生产业, 2018(22): 163-164.
- [14] 高祖美, 杨明强. 保山市结核病防治规划(2011—2015 年)实施情况效果评价[J]. 特别健康, 2017, (15): 250-251.

表 1 2014—2018 年耐药株数情况(n)

年份	株数	耐药性					合计
		单耐药株数	多耐药株数	耐多药株数	广泛耐药株数	耐利福平株数	
2014	2337	321	194	285	9	331	809
2015	2425	383	210	301	12	353	906
2016	3254	390	252	468	21	546	1131
2017	3789	488	289	517	26	707	1320
2018	4118	526	315	553	31	742	1425

(收稿日期: 2019-04-19)

(本文编辑: 李林)