

· 监测与检验 ·

某矿区煤工尘肺结核患者结核分枝杆菌 L型的耐药性分析

Study on drug resistance of L type Mycobacterium tuberculosis of coal worker's pneumoconiosis patients complicated with tuberculosis in a certain mining district

叶松¹, 徐友魁¹, 王晓秋²

YE Song¹, XU Youkui¹, WANG Xiaoqiu²

(1 安徽理工大学医学院, 安徽 淮南 232004; 2 张家港中心医院检验科, 江苏 张家港 215600)

摘要: 对某矿区煤工尘肺结核患者痰标本分离的 32株结核分枝杆菌 L型进行回复试验及药物敏感性检测。结果有 24株 (75.0%) 回复为细菌型; 且 32株 L型均为耐药株, 对 NH RFP EMB SM耐药率分别为 75.0%、90.6%、78.1%、50.0%, 其中多耐药株 27株; 单耐药株 5株。提示开展结核分枝杆菌 L型及药敏试验对指导临床用药有重要意义。

关键词: 尘肺; 结核; 结核分枝杆菌 L型; 耐药性

中图分类号: R378.911 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2008)01-0048-02

肺结核是煤工尘肺病常见并发症, 煤工尘肺结核是导致尘肺患者死亡的首要原因^[1]。目前, 由于结核分枝杆菌多耐药菌株的流行和相对有限的抗结核药物, 使煤工尘肺结核患者的耐药问题十分突出, 加之结核分枝杆菌 L型在患者体内长期潜伏存在, 给结核病的控制和治疗带来极大的困难^[2]。为进一步研究淮南矿区结核分枝杆菌 L型感染与疗效相互关系, 我们对 2004年至 2005年间所分离的 32株结核分枝杆菌 L型进行回复试验及药物敏感性检测, 现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 菌 株

1.1.1 结核分枝杆菌 L型菌株 共计 32株, 均分离自某矿区煤工尘肺结核患者痰标本, 以 92-3 TB-L液体培养基传代, 将培养物用无菌生理盐水洗涤、离心 2次, 取沉淀制成湿重约 1 mg/ml 的菌悬液, 再用无菌生理盐水稀释为 10⁻² mg/ml 后待用。

1.1.2 结核分枝杆菌标准菌株 人型结核分枝杆菌 H37Rv 标准菌株, 由淮南矿业集团职业病防治院检验科提供。

1.2 方 法

煤工尘肺结核患者系淮南市矿业集团职防院收治的患者, 参照 2001年肺结核诊断和治疗指南进行规范抗结核治疗。

1.2.1 结核分枝杆菌 L型回复试验 参照结核分枝杆菌 L型的检测方法 (试行)^[3], 取结核分枝杆菌 L型菌液 0.1 ml 接种至 92-3 TB液体培养基, 混匀后置 37℃培养 1~3周。自接种后第 3天, 每周观察 3次, 取沉淀涂片、改良 K抗酸染色、镜检。阴性者观察至第 4周止。

1.2.2 结核分枝杆菌 L型药敏试验 由于目前国内尚无统一结核分枝杆菌 L型药敏检测方法及判断标准, 本次研究参照文献 [4] 绝对浓度间接法^[4]。药敏判定标准参照《结核病诊断细菌学检验规程》^[5]。

2 结 果

32株结核分枝杆菌 L型菌株中, 有 24株 (75.0%) 回复为结核分枝杆菌细菌型。32株结核分枝杆菌 L型均为耐药株, 对 4种常见抗结核药物有不同程度耐药性, 详见表 1、表 2。

表 1 结核分枝杆菌 L型对单一抗结核药物药敏结果 %

组 别	n	NH		RFP		EMB		SM	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
耐药株	32	24	75.0	29	90.6	25	78.1	16	50.0
高耐药株	19	19	59.4	24	75.0	13	40.6	9	28.1
低耐药株	5	5	15.6	5	15.6	12	37.5	7	21.9

表 2 结核分枝杆菌 L型对不同抗结核药物药敏结果

组别	n	耐药率 (%)
单一耐药株	5	15.6
NH	1	3.1
RFP	3	9.4
EMB	1	3.1
双重耐药株	3	9.4
NH+RFP	2	6.2
RFP+EMB	1	3.1
多重耐药株	24	75.0
NH+RFP+EMB+SM	11	34.4
NH+RFP+EMB	8	25.0
NH+RFP+SM	1	3.1
NH+EMB+SM	1	3.1
RFP+EMB+SM	3	9.4

3 讨 论

煤工尘肺结核患者治疗包括尘肺和肺结核同时治疗, 目前尘肺病尚无根治药物, 而肺结核的进展远比尘肺发展快, 活动性结核若不得及时控制还能促进尘肺恶化, 因此煤工尘肺结核的治疗, 目前主要是指对结核病的治疗。由于煤工尘肺导致的肺纤维化等病理改变, 对肺局部防御功能及药物代谢动力学等产生不利影响, 煤工尘肺结核治疗比单纯结核治疗更困难。香港曾有学者报道, 采用 6~8个月短程化疗方案, 尘肺结核 3年内的复发率为 22.0%, 5年内为 33.0%, 而单纯肺结核同时期内的复发率分别为 1.4%、3.4%。有证据表明, 临床抗结核治疗所使用的常用浓度抗结核药物在抑制

收稿日期: 2006-10-13 修回日期: 2006-12-18

基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金资助 (编号: 2005KJ238)

作者简介: 叶松 (1958-) 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 病原微生物感染与免疫。

或杀灭结核分枝杆菌细菌型的同时,也能诱导结核分枝杆菌 L型形成,且对其无抑制或杀灭作用^[6]。肖和平^[7]等报道,耐药组、耐多药组肺结核的结核分枝杆菌 L型培养阳性率分别为 72.55%和 81.82%,明显高于非耐药组的 46.15%;且化疗 6个月后 L型阳性者痰菌阴转率 (60.00%)显著低于 L型阴性者 (85.71%),提示耐药是导致结核分枝杆菌 L型感染疗效不佳的主要原因。

32株结核分枝杆菌 L型临床分离株中有 24株回复为结核分枝杆菌细菌型,总回复率为 75.0%,而结核分枝杆菌 L型根据是否能回复为细菌型,可分为非稳定型和稳定型两种^[8],前者可回复为细菌型,后者不能回复为细菌型。相对于结核病的控制而言,能回复为细菌型的结核分枝杆菌 L型非稳定型更具危害^[7]。许多文献均报道^[9-10],结核分枝杆菌 L型不稳定型可在体内长期存在并且有返祖为细菌型的倾向,在机体抵抗力下降时又可回复为细菌型,是引起结核病恶化和内源性复发的细菌学根源。对于结核分枝杆菌 L型稳定型而言,虽不能回复为细菌型,但仍具有一定致病性,与细菌型所引起的典型结核样病变不同,结核分枝杆菌 L型稳定型感染引起的症状不典型或表现为非特异性炎症,以致可形成潜在带菌者和导致临床与实验室诊断的困难,甚至发生漏诊或误诊^[11]。本研究结果表明淮南矿区煤工尘肺结核患者感染的结核分枝杆菌 L型菌株多数为不稳定型,少数为稳定型,这一状况应引起临床上的高度重视,针对这种情况,应开展结核分枝杆菌 L型药物敏感性检测,并根据结果制定合理的治疗方案。

32株结核分枝杆菌 L型临床分离株药敏检测所选药物为一线抗结核药物,这些菌株均为耐药株,以 RFP耐药最严重,29株耐 RFP结核分枝杆菌 L型中有 24株为高耐药株;EMB、NH其次,高耐药株分别为 13株和 19株;SM的耐药率相对较低,高耐药株为 9株。84.4% (27/32)的结核分枝杆菌 L型菌株为多耐药株,单耐药株只占 15.6% (5/32)。提示在应用抗结核药物治疗矿区难治性尘肺结核时,这些常用抗结核药物是否还应被视为首选药物,或者加量使用或者换用其他药物,有待进一步研究。

本研究结果显示,该矿区煤工尘肺结核患者感染的结核分枝杆菌 L型菌株耐药情况较严重,究其原因,可能与这些

患者的病程较长、用药时间久以及反复用药等因素有关。而另一些研究报道,结核分枝杆菌 L型的耐药性具有一定的遗传性,即使回复为细菌型,其耐药性仍可保留^[10]。说明结核分枝杆菌 L型耐药性的产生不仅与细胞壁缺失有关,而且可能与耐药相关基因突变也有某种关系。因此,对尘肺结核患者所感染的结核分枝杆菌 L型菌株,应进行耐药相关基因突变研究,进而揭示其突变特点,并根据结果探讨其与尘肺病及地域性等因素之间的联系。

本结果提示,针对矿区煤工尘肺结核患者的治疗,应充分考虑患者体内可能潜伏存在的结核分枝杆菌 L型,开展结核分枝杆菌 L型检测,并同时作细菌型及 L型药敏试验,选用对二者均敏感的药物。

参考文献:

[1] 郭长轩,蒋文中,丁新平,等.淮北矿区煤矿工尘肺发病及现状的调查[J].中华劳动卫生职业病杂志,2001,19(1):20-22.
[2] 朱春梅,谢书明,张家宏.矽肺结核及矽肺患者结核分枝杆菌 L型致病情况研究[J].中华结核与呼吸杂志,2001,24(4):236-238.
[3] 中华结核和呼吸杂志编辑委员会.结核分枝杆菌 L型的检测方法(试行)[J].中华结核和呼吸杂志,2003,26(2):67-69.
[4] 李影林.中华医学检验全书[M].北京:人民卫生出版社,1996.1262-1264.
[5] 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.
[6] 王和,陈峻宏.抗结核药物诱导结核分枝杆菌形成 L型及其特性的观察[J].中华结核和呼吸杂志,2001,24(1):52-55.
[7] 肖和平.结核分枝杆菌 L型对结核病控制的影响[J].上海医学,2002,25(9):532-534.
[8] 朱明利,张元和,林特夫,等.分枝杆菌 L型的检测与鉴定[J].中华结核与呼吸杂志,2002,25(10):581-583.
[9] 肖宁,郭天程,王琳,等.结核菌 L型的生物学特征及临床意义[J].陕西医学杂志,1996,25(1):36-39.
[10] 何国钧,肖和平,唐神结.结核分枝杆菌休眠菌、L型及治疗[J].中华结核与呼吸杂志,2002,25(10):585-587.
[11] 朱明利,王朝夫,张世馥,等.结核分枝杆菌 L型的垂直感染及其对子代小鼠的影响[J].中国人兽共患病杂志,2004,20(1):35-38.

新发布的职业病诊断标准和劳动能力鉴定标准目录					
序号	标准编号	标准名称	代替标准号	发布日期	实施日期
1	GBZ3— 2006	职业性慢性锰中毒诊断标准	GBZ3— 2002	20-06-3-13	2006-10-1
2	GBZ21— 2006	职业性光接触性皮炎诊断标准	GBZ21— 2002	2006-3-13	2006-10-1
3	GBZ24— 2006	职业性减压病诊断标准	GBZ24— 2002	2006-3-13	2006-10-1
4	GBZ26— 2007	职业性急性三烷基锡中毒诊断标准	GBZ26— 2002	2007-6-13	2007-11-30
5	GBZ38— 2006	职业性急性三氯乙烯中毒诊断标准	GBZ38— 2002	2007-1-4	2007-7-1
6	GBZ49— 2007	职业性噪声聋诊断标准	GBZ49— 2002	2007-6-13	2007-11-30
7	GBZ89— 2007	职业性汞中毒诊断标准	GBZ89— 2002	2007-6-13	2007-11-30
8	GBZ185— 2006	职业性三氯乙烯药疹样皮炎诊断标准		2007-1-4	2007-7-1
9	GBZ188— 2007	职业健康监护技术规范		2007-3-11	2007-10-1
推荐性国家标准					
1	GB/T16180— 2006	劳动能力鉴定 职工工伤与职业病致残等级	GB/T16180— 1996	2006-11-2	2007-5-1