

2021—2023 年长沙市各区县结核病 患者分布及耐药性分析

罗莉, 石国民, 潘建华, 谭爱春, 马小华

长沙市中心医院检验科(南华大学附属长沙中心医院), 湖南 长沙 41004

摘要:目的 分析 2021—2023 年长沙各区县耐药监测点分离的结核分枝杆菌耐药现状, 为结核病的精准防控提供参考。方法 收集 2021—2023 年长沙各区县定点医疗机构送检的阳性标本, 连同患者基本信息一起送至本院实验室做结核药敏试验。采用比例法对所有标本进行药敏试验, 药物包括 RFP、INH、EMB、SM、OFX、PAS、TH、KM 等 8 种药物, χ^2 检验对定性资料进行分析。结果 本次分离的 3 037 例菌株中, 全敏菌株 2 534 例, 耐药菌株 503 例, 总耐药率为 16.56%, 其中, 单耐药菌株 316 例, 耐药率为 10.41%; 耐多药菌株 81 例, 耐药率为 2.67%, 多耐药率为 106 例, 耐药率为 3.49%; 任一药物耐药顺位分别为 INH、SM 和 RFP, 分别为 9.02%、6.98% 和 3.65%, 耐多药中排行前三分别为 INH + RFP(0.66%)、INH + RFP + SM(0.4%) 和 INH + RFP + SM + EMB(0.36%), 多耐药排行前三分别为 INH + SM(1.15%)、INH + TH1321(0.4%) 和 INH + EMB(0.2%)。此外, 2021—2023 年间长沙地区结核分枝杆菌对 RFP、EMB 和 TH1321 药物耐药性呈逐年下降趋势($P < 0.05$), 但长沙城区患者总体耐药率显著高于其他区县。结论 与其他省市相比, 长沙地区结核病患者总体耐药率偏低, 但长沙城区结核耐药率显著高于其他区县, 应该引起相关部门的高度重视。

关键词:长沙地区; 结核病; 耐药; 监测

中图分类号: R521 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)24-4512-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202407522

Distribution and drug resistance analysis of tuberculosis in various districts and counties of Changsha, 2021 – 2023

LUO Li, SHI Guo-min, PAN Jian-hua, TAN Ai-chun, MA Xiao-hua

Department of Laboratory medicine, Changsha Central Hospital, Changsha, Huhan 410004, China

Abstract: Objective To investigate the status of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) isolated from drug resistance monitoring stations in Changsha from 2021 to 2023, and to provide reference for the control effect of drug-resistant tuberculosis. **Methods** The positive specimens from designated medical institutions in Changsha were collected and sent to our hospital together with the basic information of patients for further *M. tuberculosis* drug susceptibility test. Drug susceptibility tests were performed on all samples by proportional method, including 8 drugs, such as RFP, INH, EMB, SM, OFX, PAS, TH, KM, etc, and the qualitative data were analyzed by χ^2 test. **Results** Among the 3 037 isolates, 2 534 were fully sensitive and 503 were drug-resistant, and the total drug resistance rate was 16.56%. Among them, 316 were single drug resistant, and the drug resistance rate was 10.41%. There were 81 multi-drug resistant strains (2.67%) and 106 poly-drug resistant strains (3.49%). The drug resistance sequences of any drug were INH, SM and RFP, 9.02%, 6.98% and 3.65%, respectively. The top three of multi-drug resistant patterns were INH + RFP (0.66%), INH + RFP + SM (0.4%) and INH + RFP + SM + EMB (0.36%), respectively. The top three poly-drug resistant patterns were INH + SM (1.15%), INH + TH1321 (0.4%) and INH + EMB (0.2%), respectively. In addition, from year of 2021 to 2023, the resistance of *M. tuberculosis* to RFP, EMB, and TH1321 drugs in Changsha area showed a decreasing trend year by year ($P < 0.05$), but the overall resistance rate of patients in Changsha urban area was significantly higher than that in other districts and counties. **Conclusion** Compared with other provinces and cities, the overall drug resistance rate of tuberculosis patients in Changsha is low, but the drug resistance rate of tuberculosis in Changsha urban area is significantly higher than that in other districts and counties, which should arouse the attention of relevant departments.

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2021JJ70130); 湖南省卫健委科研项目(D202303086260)

作者简介: 罗莉(1983—), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 临床微生物学检验

通信作者: 马小华, E-mail: maxiaohua53@sina.com

Keywords: Changsha area; Tuberculosis; Drug resistance; Surveillance

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的,危害人类健康的重要的传染性疾病之一,也是全球公共卫生问题之一。2010—2020 年期间,结核病发病率年递降率约为 2%,尚未实现世界卫生组织“终止结核病流行”策略第一阶段目标。据 2023 年全球结核病报告数据显示,2022 年全球估计有 1 060 万人新患结核病,结核病发病率在 2020—2022 年三年间增加了 3.9%^[1]。结核病发病率呈现抬头趋势,与世界卫生组织“终止结核病流行”策略确定 2025 年第二阶段性目标存在巨大差距。2022 年中国结核病新发患者为 74.8 万,约占全球总数的 7.1%,耐药结核病患者为 3 万例,耐药患者治疗覆盖率仅为 82.8%^[2]。由于结核病治疗过程中耐药结核分枝杆菌的出现,不仅给临床的治疗提供了极大的挑战^[3],也加剧了结核病的传播风险^[4-5]。因此,继续加大对耐药结核病患者的筛查成为每个省市重点任务。近几年,我院作为长沙地区耐药结核监测定点医疗机构,主要收集来自长沙各个地区结核培养阳性的菌株进行进一步结核药物敏感试验,为长沙各个地区流行病学调查和耐药结核病防治参考提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 菌株来源 收集 2021 年 1 月至 2023 年 12 月来自长沙各地区定点医疗机构经痰涂片抗酸染色阳性、影像学特征和临床症状疑似肺结核的患者进行痰分枝杆菌培养,将分枝杆菌培养阳性培养物送检至我院进行药物敏感试验,排除培养过程中污染、同年度重复的患者,最终入选 3 037 份标本。本研究收集信息时免除患者隐私信息,免知情同意,并经长沙市中心医院伦理委员会批准(批准号:2024 医审第 203 号)。

1.1.2 药物来源 8 种抗结核药物菌购于珠海贝索公司,相关药物及其浓培养基内终浓度为:异烟肼(Isoniazide, INH) 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、链霉素(streptomycin, SM) 4 $\mu\text{g/ml}$ 、利福平(rifampicin, RFP) 40 $\mu\text{g/ml}$ 、乙胺丁醇(ethambutol, EMB) 2 $\mu\text{g/ml}$ 、氧氟沙星(Ofloxacin, OFX) 2 $\mu\text{g/ml}$ 、对氨基水杨酸钠(sodium para-aminosalicylate, PAS) 1 $\mu\text{g/ml}$ 、丙硫异烟胺(Protionamide, TH1321) 40 $\mu\text{g/ml}$ 和卡那霉素(Kanamycin, KM) 30 $\mu\text{g/ml}$ 。

1.2 方法

1.2.1 结核分枝杆菌培养 结核分枝杆菌培养严格按照《结核病实验室检验规程》进行,简要操作如下:

无菌痰杯中加入 1~2 倍体积的 4% NaOH,震荡混匀,放置 15 min,取 150 μL 加入酸性罗氏培养基中培养 4~8 周,可见呈颗粒、菜花状米黄色不透明菌落,将菌落涂片进行抗酸染色,显微镜下可见红色细长略带弯曲、可呈条索状杆菌即为抗酸杆菌,收集培养阳性培养物送检。

1.2.2 结核分枝杆菌比例法药敏试验 结核分枝杆菌药敏严格按照《结核病实验室检验规程》进行^[6],简要操作如下:向磨菌瓶加入无菌 2~3 滴生理盐水,刮取新鲜菌落放入磨菌瓶中,剧烈振荡 1~2 min,静止 15 min 左右,取上层菌液转移到新的试管中,调整至麦氏浓度与麦氏 1 号标准比浊管一致,即为 1 mg/ml 菌悬液。将菌悬液按照要求稀释 10^{-2} mg/ml 和 10^{-4} mg/ml,分别取 0.01 ml 稀释菌悬液均匀接种至含药培养基表面,拧紧盖子,放入 36 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱培养 4 周观察结果。耐药百分比计算和结果解析:耐药百分比 = 含药培养基生长菌落数/对照培养基生长的菌落数 $\times 100\%$,若耐药百分比 $\geq 1\%$,认为受试菌对该抗结核药物耐药。

1.2.3 质量控制 为保证检测结果准确性,每批药敏试验均进行质控。室内质控包括培养基颜色、质地、凝固水、匀质性和无菌性均合格,每批药敏试验均以敏感的标准株 H37R_v 进行控制,含药培养基培养均无分枝杆菌生长,无药对照组有分枝杆菌生长,表明该批次药物在控。此外,本实验室每年参加国家结核病参比实验室药敏熟练度测试结果均为优秀。

1.2.4 相关耐药定义^[7] 耐药性分离:1)单耐药:结核分枝杆菌对一种抗结核药物耐药;2)任一耐药:结核菌分枝杆菌对任一种药物耐药(也可能对其他药物耐药);3)耐多药:至少同时对利福平和异烟肼两种抗结核药物耐药;4)多耐药:对两种或两种以上抗结核药物耐药,但利福平和异烟肼不能同时耐药。

1.3 统计学分析 所有药敏试验结果均录入 EXCEL 2007 中并进行整理,采用 SPSS 18 软件进行统计学分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,计量资料采用均数 $\bar{x} \pm s$,两组间比较采用 χ^2 检验,多重检验采用 χ^2 分割检验,比较 2021—2023 年份间结核病耐药率差异。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 结核病患者一般特征分析 2021—2023 年共收集来自长沙五区县结核培养为阳性的患者 3 226 例,经过去除同一人多次培养标本、去污染后,最终获得 3 037 株结核分枝杆菌样本,其中男性 2 301 人,女性

736 人,男女比例 3.13:1,最大年龄 96 岁,最小年龄 12 岁,平均年龄 58.38 岁,2021—2023 年各区县送检样本数分别为 1 076 例、766 例和 1 195 例。

2.2 结核病患者不同群体特征菌株耐药率比较 为了比较结核病患者性别、年龄段和不同年份菌株耐药情况,表 1 所示,经 χ^2 检验,2021—2023 年统计的各区县菌株在不同性别、不同年龄段和不同年份上均无统计学意义。说明 2021—2023 年结核菌耐药群体总体没有明显变化。

2.3 结核病患者结核菌耐药谱分析 3 037 例患者菌株中,全敏 2 534 株,耐药 503 株,总的耐药率 16.56%,其中,单耐药菌株 316 例,耐药率为 10.41%,构成比 62.82%;多耐药菌株 81 例,耐药率为 2.67%,构成比 16.10%;多耐药菌株 106 例,耐药率为 3.49%,构成比 21.07%。随后的分析中,细菌对任一药物耐药的药物排行前三分别为 INH、SM、RFP,分别为 9.02%、6.98% 和 3.65%。单耐药中排行前三分别为 INH (3.39%)、SM (3.16%) 和 OFX (1.78%)。耐多药模式中排行前三为 INH + RFP

(0.66%)、INH + RFP + SM (0.4%) 和 INH + RFP + SM + EMB (0.36%)。多耐药模式中排行前三为 INH + SM (1.15%)、INH + TH (0.4%) 和 INH + EMB (0.2%)。见表 2 所示。

表 1 结核病患者不同组别菌株耐药率比较

Table 1 Comparison of drug resistance in different groups of tuberculosis patients

组别	总株数	耐药株数	耐药率 (%)	χ^2	P
性别				1.324	0.250
男	2301	371	16.12		
女	736	132	17.93		
年龄(岁)				3.666	0.300
12~	82	14	17.07		
21~	431	84	19.49		
41~	1038	173	16.67		
61~96	1486	232	15.61		
年份				2.251	0.324
2021	1076	178	16.54		
2022	766	139	18.15		
2023	1195	186	15.56		

表 2 3 037 株细菌耐药性分析

Table 2 Analysis of drug resistance in 3 037 patients

耐药谱	耐药株数	耐药率 [% (95% CI)]	构成比 [% (n/503)]
任一耐药	-	-	-
INH	274	9.02(8.00~10.04)	-
RFP	111	3.65(2.99~4.32)	-
EMB	80	2.63(2.06~3.20)	-
SM	212	6.98(6.07~7.89)	-
OFX	90	2.96(2.36~3.57)	-
PAS	29	0.95(0.61~1.30)	-
TH1321	40	1.32(0.91~1.72)	-
KM	23	0.76(0.45~1.07)	-
单耐药	316	10.41(9.32~11.49)	62.82
INH	103	3.39(2.75~4.04)	20.48
RFP	24	0.79(0.48~1.11)	4.77
EMB	20	0.66(0.37~0.95)	3.98
SM	96	3.16(2.54~3.78)	19.09
OFX	54	1.78(1.31~2.25)	10.74
PAS	8	0.26(0.08~0.45)	1.59
TH1321	5	0.16(0.02~0.31)	0.99
KM	6	0.20(0.04~0.36)	1.19
耐多药	81	2.67(2.09~3.24)	16.10
INH + RFP	20	0.66(0.37~0.95)	3.98
INH + RFP + SM	12	0.40(0.17~0.62)	2.39
INH + RFP + EMB	8	0.26(0.08~0.45)	1.59
INH + RFP + TH	4	0.13(0.00~0.26)	0.80
INH + RFP + SM + EMB	11	0.36(0.15~0.58)	2.19
INH + RFP + SM + OFX	4	0.13(0.00~0.26)	0.80
INH + RFP + SM + EMB + OFX	10	0.33(0.13~0.53)	1.99
多耐药	106	3.49(2.84~4.14)	21.07
INH + SM	35	1.15(0.77~1.53)	6.96
INH + EMB	6	0.20(0.04~0.36)	1.19
INH + OFX	5	0.16(0.02~0.31)	0.99
INH + TH1321	12	0.40(0.17~0.62)	2.39

(续表)

耐药谱	耐药株数	耐药率[% (95% CI)]	构成比[% (n/503)]
RFP + SM	5	0.16(0.02 ~ 0.31)	0.99
SM + KM	4	0.13(0.00 ~ 0.26)	0.80
EMB + OFX	3	0.10(-0.01 ~ 0.21)	0.60
INH + SM + EMB	4	0.13(0.00 ~ 0.26)	0.80
INH + SM + OFX	3	0.10(-0.01 ~ 0.21)	0.60
INH + SM + PAS	5	0.16(0.02 ~ 0.31)	0.99
INH + SM + KM	3	0.10(-0.01 ~ 0.21)	0.60
其他	耐药组合数在 2 株及以下,共 33 株,耐药谱见备注		
合计	503	16.56(15.2 ~ 17.88)	100.00

注:耐药药:INH + RFP + SM + TH1321、INH + RFP + EMB + OFX、INH + RFP + EMB + PAS、INH + RFP + SM + EMB + PAS、INH + RFP + SM + EMB + OFX + PAS + KM、INH + RFP + SM + EMB + OFX + TH + KM 耐药组合均 1 株,耐药率(%)均为 0.03 (-0.03 ~ 0.10),构成比(%)均为:0.2;INH + RFP + OFX、INH + RFP + EMB + TH1321、INH + RFP + SM + EMB + TH1321 耐药组合均 2 株,耐药率(%)均为 0.07 (-0.03 ~ 0.16),构成比(%)均为:0.4;多耐药:SM + PAS、SM + TH1321、EMB + TH1321、OFX + TH1321、PAS + KM、INH + EMB + KM、INH + EMB + TH1321、SM + PAS + KM、INH + SM + EMB + OFX 耐药组合均 1 株,耐药率(%)均为 0.03 (-0.03 ~ 0.10),构成比(%)均为:0.2;INH + PAS、RFP + OFX、SM + EMB、SM + OFX、INH + SM + TH1321、INH + SM + EMB + PAS + KM 耐药组合均 2 株,耐药率(%)均为 0.07 (-0.03 ~ 0.16),构成比(%)均为:0.4。

2.4 结核病患者菌株区县分布 长沙地区 2021—2023 年各区县结核培养阳性患者菌株数量及耐药率具有显著性差异($\chi^2 = 14.714, P = 0.002$),长沙城区耐药率为 21.82%,其次为长沙县(16.59%)、宁乡(15.77%)和浏阳(14.64%)。经分割 χ^2 检验分析,宁乡和浏阳与长沙城区具有统计学意义(分别为分割 $\chi^2 = 8.570, P = 0.003$;分割 $\chi^2 = 13.810, P < 0.001$),说明长沙城区结核耐药率显著高于宁乡和浏阳的耐药率,见表 3。

2.5 2021—2023 年结核分枝杆菌耐药性分析 2021—2013 年菌株耐药分析见表 4,结核分枝杆菌对 EMB、TH1321、RFP 三种药物耐药率具有统计学差异($P < 0.05$),经过 χ^2 趋势检验,EMB、TH1321 耐药率分别呈下降趋势($\chi^2_{趋势} = 9.993, P = 0.002$; $\chi^2_{趋势} = 7.187, P = 0.007$)。RFP 在 2022 年耐药率有上升的趋势,之后 2023 年显著下降,经过 χ^2 趋势检验,无统计学差异($\chi^2_{趋势} = 3.387, P = 0.066$)。此外,INH、SM、

OFX、PAS、KM 等抗结核药物耐药率在三年期间变化不显著($P > 0.05$),见图 1。

表 3 长沙地区结核病例不同区县分布

Table 3 Distribution of TB cases in different districts and counties in Changsha

区县	株数	耐药数	耐药率(%)
长沙城区	559	122	21.82
岳麓区	27	9	33.33
雨花区	70	14	20.00
望城区	61	16	26.23
天心区	57	15	26.32
开福区	255	52	20.39
芙蓉区	89	16	17.98
宁乡	907	143	15.77 ^a
浏阳	1161	170	14.64 ^{ab}
长沙县	410	68	16.59 ^{abc}

注:分割 χ^2 检验水准,0.05/6 = 0.008;a 表示与长沙城区比较 $P = 0.008$;b 表示与宁乡比较 $P = 0.008$;c 表示与浏阳比较 $P = 0.008$; $\chi^2_{宁乡 vs 长沙城区} = 8.570, P = 0.003, \chi^2_{浏阳 vs 长沙城区} = 13.810, P < 0.001$ 。

表 4 2021—2013 年结核分枝杆菌耐药情况分析

Table 4 Analysis of Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* from 2021 to 2013

年份	总数	药物耐药(株,%)							
		INH	SM	RFP	EMB	OFX	PAS	TH1321	KM
2021	1 077	95(8.82)	80(7.43)	37(3.44)	40(3.71)	33(3.06)	9(0.84)	21(1.95)	6(0.56)
2022	766	77(10.05)	56(7.31)	45(5.87) ^a	21(2.74) ^a	20(2.61)	5(0.65)	11(1.44) ^a	10(1.31)
2023	1 195	102(8.54)	76(6.36)	25(2.09) ^{ab}	19(1.59) ^{ab}	37(3.09)	15(1.26)	8(0.67) ^{ab}	7(0.59)
χ^2 值		1.388	1.170	19.692	10.015	0.442	2.042	7.260	4.106
P		0.499	0.557	<0.001	0.007	0.802	0.36	0.027	0.128

注:分割 χ^2 检验水准,0.05/3 = 0.017;a 表示与 2021 年比较 $P = 0.017$;b 表示与 2022 年比较 $P = 0.017$ 。

3 讨论

结核分枝杆菌是引起结核病的病原体^[8],是结核病传播的“罪魁祸首”^[9-10],耐药结核菌株的出现则

增加了患者经济负担^[11],也给临床医师带来极大的挑战^[12-13]。因此,结核病的早期发现及耐药筛查是阻止结核病传播的关键环节^[14]。本次结核耐药筛查的研究范围仅限于长沙城区和各区县,收集三年的耐

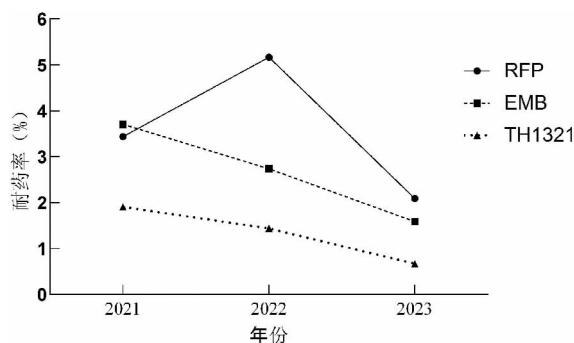


图 1 不同年份药物耐药率比较

Fig. 1 Comparison of drug resistance rates in different years

药筛查数据进行分析,结果显示总的耐药率为 16.56%,低于包训迪等报道的安徽省耐药结核检测结果(总耐药率为 18.96%)^[15]。此外,单耐药菌株耐药率为 10.40%,耐多药为 2.67%,多耐药为 3.49%,本次筛查结果低于白桦等人的报道^[16]。出现这种差异可能原因:1、研究人群不同,本次研究仅限于长沙城区和各区县监测点数据,而白桦等人研究的对象是湖南省 5 个监测点反馈的数据;2、筛查年份不同,本次筛查时段为 2021—2023 年,而白桦等人监测时段为 2014—2018 年,可能反映了长沙市耐药防控措施取得了成效的原因。

耐药谱方面,任一耐药药物中耐药率排行前三分别为 INH、SM、RFP,分别为 9.02%、6.98% 和 3.65%,显著低于内 蒙古地区数据^[17]。单耐药中排行前三分别为 INH (3.39%)、SM (3.16%) 和 OFX (1.78%),与内 蒙古地区耐药顺差 SM (7.27%)、INH (4.69%) 和 RFP (3.03%) 有区别,可能与每个地区的用药习惯不同有关。此外,INH 耐药性在本研究中排行靠前,可能是 INH 应用于结核病预防性或诊断性用药的结果。耐多药排行前三分别为 INH + RFP (0.66%)、INH + RFP + SM (0.4%)、INH + RFP + SM + EMB (0.36%) 和多耐药排行前三分别为 INH + SM (1.15%)、INH + TH1321 (0.4%) 和 INH + EMB (0.2%) 均与内 蒙古地区结核菌耐药顺位相似,与安徽省结核菌耐药顺位稍有差异。说明不同省份对于结核病的治疗方案可能存在一定的差异。

接着,本研究比较了患者性别、年龄以及不同年份之间均无显著性差异,与李江红等人报道的甘肃省天水市情况相似^[18]。结核病耐药率在长沙各区县分布方面,长沙城区患者耐药率(21.82%)显著高于宁乡、浏阳地区,与文献^[19-21]报道的总耐药率接近,可能与长沙城区流动人口相对密集易于传播有关。此外,本次分析的长沙市 6 个城区送检的样本相对浏阳、宁乡和长沙县偏少,可能原因是长沙城区内有三

家结核病定点医疗机构,患者分散到各个定点医疗机构所致。值得指出的是,2021—2023 年间细菌耐 EMB、TH1321 药物呈逐年下降趋势($P < 0.05$),可能是长沙地区耐药结核病防控取得成效,但仍然需要继续监测各区县未来几年的防控数据证实。此外,2022 年,细菌对 RFP 耐药率小幅增加,但结核菌株数仅仅 766 株,可能与 2022 年新冠疫情严管情况下,病情较重的结核病患者是就医主体有关。

本研究也存在一定的局限性。由于本项目涉及多个区县和患者隐私,根据现有方案,各区县只需送检阳性培养菌株,没有将培养阴性患者信息送至我院,难以统计各个区县阳性率,这是本项目未来需要进一步改进的工作。

综上所述,本次研究对长沙地区各个区县阳性样本进行药敏分析,结果发现本次研究中总耐药率、单耐药率、耐多耐药率以及多耐药率等均低于白桦等人早期报道的耐药率,说明长沙地区总的结核耐药率低于全省平均水平,可能与长沙地区认真落实 2019—2022 年遏制结核病行动计划取得成效有关。但需要值得关注的是,长沙城区的耐药率高于其他区县,应该引起相关部门的高度重视。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [EB/OL]. [2024 - 11 - 17]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
- [2] 卢春容,谭卫国,陆普选,等. 2023 年 WHO 全球结核病报告:全球与中国关键数据分析[J]. 新发传染病电子杂志,2023,8(6): 73 - 78.
Lu CR, Tan WG, Lu PX, et al. 2023 WHO tuberculosis report: key data analysis for China and the global world [J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2023, 8 (6): 73 - 78. (In Chinese)
- [3] Mbewana Ntshanka NG, Msagati TAM. Trends and progress on antibiotic - resistant *Mycobacterium tuberculosis* and genes in relation to human immunodeficiency virus [J]. The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology, 2023, 2023: 6659212.
- [4] Outhred AC, Britton PN, Marais BJ. Drug - resistant tuberculosis - primary transmission and management [J]. The Journal of Infection, 2017, 74 Suppl 1: S128 - S135.
- [5] Mabhula A, Singh V. Drug - resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: where we stand [J]. MedChemComm, 2019, 10(8): 1342 - 1360.
- [6] 赵雁林,逢宇. 结核病实验室检验规程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
Zhao YL, Pang Y. Tuberculosis laboratory test procedures [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015. (In Chinese)
- [7] 刘一典. 复治肺结核病诊断和治疗专家共识 [J]. 中国防痨杂志, 2021, 43 (12): 1226 - 1238.

- there a new hope? [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2019, 10: 101.
- [36] Franquelo - Morales P, Sánchez - López M, Notario - Pacheco B, et al. Association between Health - Related quality of Life, obesity, fitness, and sleep quality in young adults: the cuenca adult study[J]. *Behavioral Sleep Medicine*, 2018, 16(4): 347 - 355.
- [37] Tabares ASG, Restrepo JE, Zapata - Lesmes G. The effect of bullying and cyberbullying on predicting suicide risk in adolescent females: The mediating role of depression [J]. *Psychiatry Research*, 2024, 337: 115968.
- [38] Rezaie L, Norouzi E, Bratty AJ, et al. Better sleep quality and higher physical activity levels predict lower emotion dysregulation among persons with major depression disorder [J]. *BMC Psychology*, 2023, 11(1): 171.
- [39] Zhang WJ, Yan C, Shum D, et al. Responses to academic stress mediate the association between sleep difficulties and depressive/anxiety symptoms in Chinese adolescents[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2020, 263: 89 - 98.
- [40] Wang X, Cao XQ, Yu JN, et al. Associations of perceived stress with loneliness and depressive symptoms: the mediating role of sleep quality[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 172.

收稿日期:2024-07-10

(上接第 4516 页)

- Liu YD. Expert consensus on the diagnosis and treatment of retreated tuberculosis [J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2021, 43(12): 1226 - 1238. (In Chinese)
- [8] Cardona PJ. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis [J]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2018, 36(1): 38 - 46.
- [9] Liu L, Zhao XJ, Wu XY, et al. Prevalence and molecular characteristics of drug - resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Hainan, China; from 2014 to 2019[J]. *BMC Microbiology*, 2021, 21(1): 185.
- [10] Kumar V, Jorwal P, Soneja M, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests and assessment of risk factors in drug - resistant pulmonary tuberculosis [J]. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2020, 9(2): 1028 - 1034.
- [11] 李德富, 俞玉琪, 卢曲琴, 等. 江西省耐药结核病治疗现状与抗结核药治疗费用分析[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(18): 3425 - 3429.
- Li DF, Yu YQ, Lu QQ, et al. Analysis of treatment status of drug - resistant tuberculosis and cost of anti - tuberculosis drugs in Jiangxi Province [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2021, 48(18): 3425 - 3429. (In Chinese)
- [12] Caminero Luna JA, Pérez Mendoza G, Rodríguez de Castro F. Multi - drug resistant tuberculosis, ten years later[J]. *Medicina Clínica*, 2021, 156(8): 393 - 401.
- [13] Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 943545.
- [14] 国家呼吸内科医疗质量控制中心, 中华医学会结核病学分会, 中国防痨协会结核病控制专业分会, 等. 综合医疗机构肺结核早期发现临床实践指南[J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(2): 127 - 140.
- National Center for Medical Quality Control of Respiratory Medicine, Tuberculosis Branch of Chinese Medical Association, Tuberculosis Control Branch of Chinese Tuberculosis Association, et al. Clinical practice guidelines for early detection of pulmonary tuberculosis in general medical facilities[J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2024, 46(2): 127 - 140. (In Chinese)
- [15] 包训迪, 梁锁, 李军, 等. 2016—2022 年安徽省结核病耐药监测结果分析[J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(5): 531 - 537.
- Bao XD, Liang S, Li J, et al. Analysis of *mycobacterium tuberculosis* drug resistance monitoring in Anhui province from 2016 to 2022[J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2024, 46(5): 531 - 537. (In Chinese)
- [16] 白桦, 郭婧玮, 胡培磊, 等. 2014—2018 年湖南省耐药监测点结核分枝杆菌耐药监测结果分析[J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(4): 364 - 369.
- Bai H, Guo JW, Hu PL, et al. Analysis of drug resistance surveillance results of *Mycobacterium tuberculosis* in Hunan Province from 2014 to 2018 [J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2021, 43(4): 364 - 369. (In Chinese)
- [17] 郝金奇, 张兰, 余艳琴, 等. 内蒙古地区结核病的耐药现状及影响因素研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(3): 515 - 520.
- Hao JQ, Zhang L, Yu YQ, et al. Status quo and influencing factors of drug resistance of tuberculosis in Inner Mongolia[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2024, 59(3): 515 - 520. (In Chinese)
- [18] 李江红, 雷彩英, 颜淑萍, 等. 2015—2022 年天水市肺结核患者耐药情况及利福平耐药特征分析[J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(3): 340 - 348.
- Li JH, Lei CY, Yan SP, et al. Analysis of drug resistance situation results and rifampicin resistance characteristics in pulmonary tuberculosis patients in Tianshui City from 2015 to 2022 [J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2024, 46(3): 340 - 348. (In Chinese)
- [19] 潘建华, 罗丹, 石国民, 等. 湖南长沙市结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(10): 1751 - 1753, 1756.
- Pan JH, Luo D, Shi GM, et al. Drug resistance analysis on *Mycobacterium tuberculosis* in patients with pulmonary tuberculosis in Changsha area[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2016, 21(10): 1751 - 1753, 1756. (In Chinese)
- [20] 杨国庆, 何杨, 杨曦霞, 等. 2014—2022 年德阳市结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2024, 40(9): 1173 - 1178.
- Yang GQ, He Y, Yang XX, et al. Analysis on drug resistance of mycobacterium tuberculosis in Deyang City from 2014 to 2022[J]. *Journal of Preventive Medicine Information*, 2024, 40(9): 1173 - 1178. (In Chinese)
- [21] 黄静静, 柯芊羽, 侯萍, 等. 海南省 2018—2022 年结核分枝杆菌耐药监测分析[J]. *中国热带医学*, 2024, 24(1): 102 - 106.
- Huang JJ, Ke QY, Hou P, et al. Surveillance of drug resistance to *Mycobacterium tuberculosis* in Hainan Province, 2018 - 2022[J]. *China Tropical Medicine*, 2024, 24(1): 102 - 106. (In Chinese)

收稿日期:2024-07-29