

临床诊断骨与关节结核患者病原菌 的培养鉴定及耐药分析

金格勒¹, 魏继虎¹, 李君莲², 蔡迎成², 王 泉², 马瑞璘², 盛伟斌¹, 买尔旦¹

(1 新疆医科大学第一附属医院骨科中心 830054 乌鲁木齐市; 2 新疆维吾尔自治区胸科医院检验科 830049 乌鲁木齐市)

【摘要】目的:分析临床诊断骨与关节结核患者病原菌的种类及耐药情况,为骨与关节结核的诊断和治疗提供参考。**方法:**收集 2008 年 12 月~2009 年 9 月在新疆医科大学第一附属医院临床诊断骨与关节结核而接受手术治疗患者的病灶标本 69 例,采用 BACTEC MGIT 960 系统进行分枝杆菌培养、菌种鉴定和药物敏感试验,分析分枝杆菌培养阳性率、菌种分布及耐药情况。**结果:**在培养 4 周内 24 例(34.78%)分枝杆菌培养阳性,延长至 8 周时共有 40 例(57.97%)培养阳性,两者比较有统计学差异($P<0.05$);其中结核分枝杆菌 24 例,牛分枝杆菌 10 例,非结核分枝杆菌 6 例。药物敏感试验 40 例,耐药菌株 15 例,总耐药率 37.5%,其中结核分枝杆菌耐药 5 例,牛分枝杆菌 4 例,非结核分枝杆菌 6 例。**结论:**临床诊断骨与关节结核患者的病原菌以结核分枝杆菌为主,而牛分枝杆菌及非结核分枝杆菌占相当比例,并有较高的耐药率。适当延长培养时间可提高培养阳性率。非结核分枝杆菌均为耐药菌株,应引起高度重视。

【关键词】 骨关节结核;结核分枝杆菌;培养;耐药

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2010.10.04

中图分类号: R529.2, R378.91 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2010)-10-0801-05

Culturing, identification and drug resistance of pathogen from osteoarticular tuberculosis with clinical diagnosis/JIN Gele, WEI Jihu, LI Junlian, et al/Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2010, 20 (10): 801-805

【Abstract】 Objective: To analyze the current situation of culturing, identification and drug resistance of pathogen from osteoarticular tuberculosis with clinical diagnosis, to provide the information for diagnosis and treatment for osteoarticular tuberculosis. **Method:** Specimens from 69 osteoarticular tuberculosis cases with clinical diagnosis and undergoing operation in our institute from December 2008 to September 2009 were collected. The culturing rate, identification of species and drug sensitivity test of mycobacterium were analyzed by BACTEC MGIT 960 system, analyzing the cultural positive rate, the distribution of species of mycobacteria and the rate of drug resistance. **Result:** Positive culturing of mycobacterium was evidenced in 24 cases (34.78%) at 4 weeks, and in 40 cases (57.97%) when extending to 8 weeks, which showed significant difference ($P<0.05$). Twenty four specimens were identified as *M. tuberculosis*, 10 as *M. bovis* and 6 as non-tuberculosis mycobacteria (NTM). Forty specimens underwent drug susceptibility tests. Fifteen showed drug resistance, among them there were five *M. tuberculosis*, four *M. bovis* and six NTM. The total rate of drug resistance was 37.5%. **Conclusion:** The prevalence of pathogen for osteoarticular tuberculosis with clinical diagnosis is *M. tuberculosis*, *M. bovis* and NTM present with higher rate of drug resistance despite of less prevalence. Prolonging culturing time can raise positive detection. The drug resistance of NTM should be emphasized.

【Key words】 Osteoarticular tuberculosis; Tuberculosis mycobacteria; Culturing; Drug resistance

【Author's address】 Department of Orthopaedics, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi, 830054, China

基金项目: 十一五国家科技支撑计划项目(编号: 2007BAI07A14)

第一作者简介: 男(1963-), 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 骨科临床

电话: (0991) 4362829 E-mail: jingl81@yahoo.com.cn

结核病是世界范围内严重危害人类健康的重大疾病之一, 骨与关节结核是较为常见的肺外结核, 具有较高的致残率。2009 年 WHO 报告在全球 22 个结核高负担国家中, 我国每年新发的耐多

药结核病例约 12 万例,仅次于印度,居第二位^[1]。国内有关骨与关节结核病原学的报道较少。我们从我院临床诊断骨与关节结核患者的病灶中取材,采用 BACTEC MGIT 960 系统对本标进行分枝杆菌培养、菌种鉴定、抗结核药物敏感性试验,对骨与关节结核的病原菌及耐药情况进行了初步探讨,旨在为临床抗结核药物的选择提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例来源及标本

2008 年 12 月至 2009 年 9 月,共收集我院骨科中心临床诊断骨与关节结核而接受手术治疗的患者病灶标本 69 例,男 32 例,女 37 例;年龄 6~78 岁,平均 42.4 ± 19.2 岁。患者临床表现、影像学表现(X 线、CT、MRI)、实验室检查、术后病理检查均基本符合结核的诊断。脊柱结核 57 例,膝、髌、踝、肘、骶髂关节结核等 12 例。初治 61 例,复治 8 例。术前用药种类不一、时间不等。血沉升高 54 例,正常 12 例,未测 3 例;C 反应蛋白升高 49 例,正常 12 例,未测 8 例。

标本的采集与保存:术中显露结核病灶后,用 30ml 无菌注射器抽取椎旁、腰大肌、髂窝等部位脓肿中的脓液 2~20ml;如无脓液,则取肉芽组织、坏死椎间盘、干酪样坏死物、死骨等病变组织,用标本袋密封后编号并登记,避光送入 -80℃ 冰箱中冷冻保存,成批送检。冻存时间 2~209d,平均 79.7 ± 60.7 d。

1.2 仪器和试剂

采用美国 BD 公司生产的 BACTEC MGIT 960 全自动分枝杆菌快速培养、菌种鉴定、药物敏感分析系统及其配套试剂,包括振荡器,离心机,生物安全柜,分枝杆菌生长指示管(Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT),油酸、白蛋白、葡萄糖和过氧化氢酶培养基(oleic acid, albumin, dextrose and catalase medium, OADC), PANTA 杂菌抑制剂(an antibiotic mixture of polymyxin B, amphotericin B, nalidixic acid, trimethoprim, and azlocillin)等。链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇等药物敏感试剂盒由 BD 公司提供。

1.3 培养方法

对于脓液,取 2ml 于无菌离心管,加入等量含 4% NaOH 的消化液;无脓液者,将坏死椎间盘、死骨、肉芽组织等,用研钵磨碎,取 2cm³,加入等

量含 4% NaOH 的消化液。振荡 30s(如果标本粘稠,可适当延长消化时间),室温(20℃~25℃)放置 15min,加入 0.067mol/L PBS 20ml,混匀,以 10000r/min 离心 10min,倾去上清液。加入 0.067mol/L PBS 20ml,洗涤 2 次后,加入 0.5ml 0.067mol/L PBS,混匀后接种于 MGIT 中,同时将接种物进行直接涂片抗酸染色。将 MGIT 置入 BACTEC MGIT 960 系统中,仪器自动检测,判断培养管内分枝杆菌的生长情况,若出现阳性结果,仪器自动提示。取出阳性培养物,进行直接涂片抗酸染色,确认是否为分枝杆菌。

1.4 菌种鉴定

按照《结核病诊断细菌学检验规程》进行,将培养阳性的菌株接种于噻吩-2-羧酸肼(2-thiophene carborylic acid hydrazide, TCH)和对硝基苯甲酸(P-nitro benzoic acid, PNB)培养基进行菌种鉴定。结核分枝杆菌:TCH(+), PNB(-);牛分枝杆菌:TCH(-), PNB(-);非结核分枝杆菌:TCH(+), PNB(+).

1.5 药物敏感试验

根据美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) M24-A 分枝杆菌微量培养基稀释法,通过测定药物最低抑制浓度(MIC)方法设计实验,药物及浓度为 WHO 推荐。取 0.5ml 阳性培养物接种于含标准浓度药物的 MGIT 培养管中(含 OADC),培养物 1:5 稀释接种于 MGIT 培养管中作为生长对照,然后置于 BACTEC MGIT 960 中,仪器根据分枝杆菌生长情况对比自动报告药物敏感性结果。BACTEC MGIT 960 系统测量严格按照生产厂家的操作说明进行。药敏管和对照管在同一天或比对照管晚 1~2d,被判读仪判断结果阳性者为耐药。药敏管在对照管出现阳性后 2d 内仍未生长则为敏感。共做 16 种药物:链霉素(S)1.0μg/ml、异烟肼(H)0.2μg/ml、利福平(R)1.0μg/ml、乙胺丁醇(E)2.0μg/ml、氧氟沙星(OFX)2.0μg/ml、左氧氟沙星(LFX)2.0μg/ml、阿米卡星(AMI)10.0μg/ml、卷曲霉素(CPM)10.0μg/ml、丙硫异烟胺(PTA)5.0μg/ml、力克肺疾(PI)0.2μg/ml、克拉霉素(CLA)16.0μg/ml、环丙沙星(CIP)1.0μg/ml、利福布汀(RFB)0.5μg/ml、氯法齐明(CLO)0.5μg/ml、利奈唑胺(LZD)0.5μg/ml、磺胺甲氧噻(SMZ)32μg/ml。

1.6 质量控制

以结核分枝杆菌标准株 (H37Rv 敏感株) 作为质量控制。

1.7 统计学处理

应用 Excel 2003 软件进行数据整理, 用 SPSS 10.0 软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 培养情况

69 例标本培养结果见表 1。将阳性培养物进行直接涂片抗酸染色, 经确认分枝杆菌培养阳性共 40 例, 无杂菌污染, 总阳性率为 57.97%, 平均所需培养时间为 24.25 ± 11.04 d (13~55d); 其中 24 例 (34.78%) 在 4 周内检出, 延长至 8 周时共有 40 例 (57.97%) 培养阳性, 阳性率有统计学差异 ($P < 0.05$)。培养阳性标本中冻存时间最长达 202d, 标本冻存时间 > 60 d 的培养阳性率为 56.41%, 与标本冻存时间 < 60 d 的培养阳性率 60.00% 比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。

病灶标本直接涂片抗酸染色镜检阳性者的分枝杆菌培养阳性率高于镜检阴性者, 有低热、盗汗、明显体重减轻等结核中毒症状者的培养阳性率明显高于无结核中毒症状者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 死骨、肉芽等病变组织的培养阳性率略低于脓液及脓血标本, 脊柱结核患者组的培养阳性率略高于其他关节结核者, C 反应蛋白及血沉升高者培养阳性率均高于正常者, 但均无统计学差异; 复治患者的培养阳性率远低于初治患者, 但由于例数较少, 尚不能认为两组有统计学差异。

2.2 菌种鉴定情况

分枝杆菌培养阳性 40 例中, 结核分枝杆菌 24 例 (60%), 牛分枝杆菌 10 例 (25%), 非结核分枝杆菌 (non-tuberculosis mycobacteria, NTM) 6 例 (15%)。6 例 NTM 感染者均为脊柱病变, 伴椎旁脓肿形成, 其中胸椎 3 例, 腰椎 3 例, 4 例有结核中毒症状。

2.3 耐药情况

40 例培养阳性的标本行 H、R、S、E 等 16 种药物的敏感试验。对 HRSE 一线药物而言, 敏感 25 例 (62.5%), 耐药 15 例 (37.5%), 分别为单耐药 6 例 (15%), 多耐药 9 例 (22.5%), 其中 3 例 (7.5%) 为全耐药。15 例耐药菌株的耐药种类: S

11 例, H 11 例, R 4 例, E 6 例, OFX 4 例, LFX 2 例, AMI 2 例, CPM 4 例, PTA 4 例, PI 3 例, CIP 5 例, RFB 2 例, CLO 3 例, LZD 1 例, CLA 2 例, SMZ 无耐药。药物敏感试验结果报告时间为 5~9d (6.93 ± 1.21 d)。

结核分枝杆菌、牛分枝杆菌和 NTM 的药物敏感试验结果见表 2。通过计算确切概率进行两两比较, 结核分枝杆菌耐药率 (20.83%) 显著低于 NTM 的耐药率 (100%) ($P < 0.05$), 牛分枝杆菌耐药率 (40%) 介于二者之间。对于 16 种抗结核药物, 6 例 NTM 均耐药达 8~10 种, 均为耐多药菌株。

3 讨论

根据 2000 年全国第四次流行病学调查结果, 估计我国约有活动性肺结核患者 500 万, 骨与关节结核为 15~25 万, 其中脊柱结核约占 50%^[2]。分枝杆菌培养、菌种鉴定及抗结核药物敏感试验在结核病的诊治过程中一直占据重要地位。液体培

表 1 69 例患者病灶标本应用 BACTEC MGIT 960 系统培养的结果

	例数	培养阳性(例)	χ^2 值	P 值
病灶标本 抗酸染色	阳性组	18	13.2967	0.0003
	阴性组	51		
结核中毒 症状	有症状组	37	7.3695	0.0066
	无症状组	32		
不同性状 标本	脓或脓血	47	2.0767	0.1496
	死骨、肉芽等	22		
不同部位 标本	脊柱组	57	1.5849	0.2081
	关节组	12		
C 反应蛋白	升高组	49	2.8594	0.0908
	正常组	12		
血沉	升高组	54	0.1471	0.7013
	正常组	12		
标本冻存 时间	< 60 d	30	0.0897	0.8056
	> 60 d	39		
初、复治 患者	初治组	61	2.6519	0.1034
	复治组	8		

表 2 3 种分枝杆菌药物敏感试验结果

	n	耐药(例)	敏感(例)	耐药率(%)
结核分枝杆菌	24	5	19	20.83 ^{①②}
牛分枝杆菌	10	4	6	40.00
非结核分枝杆菌	6	6	0	100 ^①

注: 确切概率法比较, ①与牛分枝杆菌比较 $P > 0.05$, ②与非结核分枝杆菌比较 $P < 0.05$

培养基操作简便、耗时短,培养阳性率较高^[3],但价格昂贵,限制了其在临床上的广泛使用^[4-6]。耐药基因检测假阳性、假阴性率均较高,且技术操作步骤繁琐,目前多用于科研^[7]。结合本地区实际情况,我们采用 BACTEC MGIT 960 系统对临床诊断为骨与关节结核而接受手术患者的病灶标本进行分枝杆菌培养、菌种鉴定和药物敏感试验。据报道该系统的阳性符合率为 95%~100%^[8],是临床上较常用的检测方法。

国内对骨与关节结核病灶标本的培养阳性率为 14.5%~83.87%^[9-13],脓液结核菌培养阳性率一般在 50%~60%^[14]。张泽华等^[12]应用快速培养系统,最长培养 16d,阳性率 42%;本研究培养最长 8 周,阳性率 57.97%,考虑与培养时间延长有关。骨关节结核患者一般术前都经过正规或不正规抗结核药物治疗,在参照肺结核痰分枝杆菌培养的基础上,应该适当延长培养时间,建议延长到 8 周左右。

本研究结果显示,分枝杆菌培养阳性率与是否抗酸染色镜检阳性、有无结核中毒症状相关;标本的不同取材部位、是否为脓液、C 反应蛋白和血沉的高低、初复治对培养阳性率影响不大,分组比较无统计学差异。

本研究中临床诊断为骨与关节结核患者的病原菌仍以结核分枝杆菌为主(60%),但牛分枝杆菌和 NTM 占据较大比例。葛建忠等^[11]报道脊柱结核患者的脓液标本分枝杆菌培养阳性 13 例,均为结核分枝杆菌。张泽华等^[12]报道脊柱结核患者的脓液标本分枝杆菌培养阳性 21 例,其中结核分枝杆菌 19 例,牛分枝杆菌 2 例。吴启秋等^[10]报道骨关节结核患者的病灶标本分枝杆菌培养阳性 48 例,其中结核分枝杆菌 46 例,NTM 2 例。第四次全国结核病流行病学抽样调查结果表明,NTM 在分枝杆菌分离株中占 11.1%,牛分枝杆菌占全部分枝杆菌株的 2.5%^[15]。本研究中二者所占比例均高于全国平均水平,而且耐药率较高,尤其是 NTM 耐药率高达 100%,与吴启秋等^[10]报道基本一致。NTM 对一线抗结核药物普遍耐药,治疗相当困难,导致复发率增高。

NTM 感染无论从临床表现、影像学表现,甚至病理学表现,都与结核杆菌感染极为相似,临床很难鉴别,容易误诊误治。本组 6 例 NTM 感染均为脊柱病变,伴椎旁脓肿形成,其中胸椎 3 例,腰

椎 3 例,4 例有结核中毒症状,临床上常规按照骨结核进行诊治,效果较差,复发率高。其中 1 例维吾尔族女性患者经常规抗结核药物+手术治疗,4 次复发,最后根据药物敏感试验结果,进行针对性的用药,才临床治愈。因此,对于临床诊断为骨关节结核患者的手术标本,尤其是复发者,应常规进行分枝杆菌培养、菌种鉴定及耐药分析,依据结果进行个体化用药。这也验证了将有效的药物治疗贯彻整个治疗过程才是取得治疗成功的关键,绝非手术治疗可以代替^[17]。

有学者报道,化疗不正规是导致脊柱结核术后复发的因素之一,而且近年来该因素的作用强度逐渐增大,目前升至第一位^[18,19],而化疗不正规的直接后果就是耐药率增高。第四次全国结核病流行病学抽样调查显示,结核分枝杆菌总耐药率为 27.8%,耐多药率为 10.7%^[20]。2004 年第 3 次全球耐药结核病监测报告资料显示,74 个国家和地区的新病例平均耐药率为 10.2%(0~57.1%)^[21]。本组患者总耐药率(37.5%)及耐多药率(22.5%)均高于全国平均水平,S 和 H 耐药最多,与贾卫等^[22]报道的新疆结核病耐药监测情况基本一致。

根据本研究结果,我们认为:(1)重视化疗。本组患者耐药率高于全国平均水平,提醒我们应严格按照早期、规律、全程、联合、适量的原则,视药物敏感情况,合理加用二线抗结核药物,尽量减少向耐药结核的转变。克拉霉素脂溶性好,易透过结核杆菌的脂质层,组织细胞内浓度高,酸稳定性强,在吞噬溶酶体酸性环境中可长期保持活性,在同类药物中其抗酸性活性最强^[23]。顾国容等^[24]认为含克拉霉素的化疗方案疗效在前 3 个月优于普通的方案。Marra 等^[25]认为,在对结核病的治疗中,尤其是对药物耐受性疾病,喹诺酮类是非常有效的二线治疗药物。本研究中,大部分菌株对克拉霉素和左氧氟沙星敏感,只有部分 NTM 对其耐药。提示我们可以在常规一线抗结核药物四联用药的基础上,加用克拉霉素或左氧氟沙星以增强疗效。(2)重视 NTM 感染。根据我们的统计,临床上有相当一部分 NTM 感染被当作骨与关节结核误诊误治。本组患者中 NTM 及牛分枝杆菌感染率均显著高于国内其他地区(宁夏、重庆、北京)。由于 NTM 与结核分枝杆菌药物敏感性不同,造成常规抗结核治疗效果差,复发率高,不利于结核病的防控。对于此类患者,必须进行分枝杆菌培养、菌种鉴定

及耐药分析,以便个体化治疗。对于标本的保存,我们采用 -80°C 冻存法,最长 1 例冻存 202d 仍可培养出结核杆菌,标本冻存时间超过 60d 的培养阳性率与冻存时间小于 60d 比较无统计学差异,提示冻存方法是可行的。对于边远地区、交通不便地区,标本不能立刻进行培养时,可以考虑采用本方法。通过研磨组织,使死骨、肉芽组织等固体标本液体化,使得无脓液患者也可以进行培养、涂片,而且阳性率并不低,说明该方法也是可行的,扩大了菌培养的适用范围,使得更多患者可以受益。本研究中,培养 8 周时阳性率为 57.97%,显著高于 4 周时的阳性率(34.78%)。菌培养 4 周仍阴性者,在常规抗结核治疗的同时,即使应用快速培养系统,也建议延长到 8 周,以提高培养阳性率。

(本研究所用标本在新疆医科大学第一附属医院科技楼标本资源库冻存。感谢新疆医科大学第一附属医院骨科中心及手术室、检验科、标本资源库、新疆维吾尔自治区胸科医院检验科等相关工作人员对本研究标本的采集、保存、处理上的无私帮助!)

4 参考文献

1. WHO Report 2009: Global Tuberculosis Control: Epidemiology, Strategy, Financing[R]. World Health Organization, 2009.
2. 张光铂, 吴启秋, 关骅, 等. 脊柱结核病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007.2.
3. Carricajo A, Fonsale N, Vautrin AC, et al. Evaluation of BacT/Alert 3D liquid culture system for recovery of mycobacteria from clinical specimens using sodium dodecyl (lauryl) sulfate -NaOH decontamination [J]. J Clin Microbiol, 2001, 39 (10): 3799-3800.
4. Garrigó M, Aragón LM, Alcaide F, et al. Multicenter laboratory evaluation of the MB/BacT Mycobacterium detection system and the BACTEC MGIT 960 system in comparison with the BACTEC 460 TB system for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45 (6): 1766-1770.
5. Werngren J, Klintz L, Hoffner SE. Evaluation of a novel kit for use with the BACT/ALERT 3D system for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44 (6): 2130-2132.
6. Scarparo C, Ricordi P, Ruggiero G, et al. Evaluation of the fully automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to pyrazinamide, streptomycin, isoniazid, rifampin, and ethambutol comparison with the radiometric BACTEC 460 TB method [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42 (3): 1109-1114.
7. Takakura S, Tsuchiya S, Fujihara N, et al. Isothermal RNA sequence amplification method for rapid antituberculosis drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43 (5): 2489-2491.
8. 卿克勤, 秦进, 周小平. BACTEC MGIT 960 系统结核分枝杆菌药物敏感测定功能评价[J]. 华西医学, 2006, 19 (2): 203-204.
9. 李亮, 唐俊航, 陈松峰, 等. 脊柱结核脓液结核分枝杆菌培养结果分析[J]. 中华临床医药杂志, 2003, 8 (4): 16-17.
10. 吴启秋, 那希宽, 单菊生, 等. 骨关节结核病灶中结核菌耐药性的观察[J]. 中华骨科杂志, 1989, 9 (1): 73-75.
11. 葛建忠, 王自立, 秦世炳, 等. 脊柱结核脓液中结核分枝杆菌的培养及菌种鉴定[J]. 宁夏医学院学报, 2004, 8 (4): 251-252.
12. 张泽华, 万东勇, 许建中, 等. 结核分枝杆菌快速培养和常规药物敏感试验在脊柱结核治疗中的应用 [J]. 中华骨科杂志, 2008, 28 (12): 988-991.
13. 周劲松, 陈建庭, 吴雪琼, 等. BACTEC MGIT 960 培养及分子菌种鉴定技术在脊柱结核诊断中的应用 [J]. 医学临床研究, 2007, 9 (9): 1455-1458.
14. 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007.1261.
15. 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国结核病流行病学抽样调查办公室. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24 (2): 65-71.
16. 吴启秋, 潘毓萱, 毕志强, 等. 骨关节结核病灶中耐药结核分枝杆菌对疗效的影响 [J]. 中华骨科杂志, 2005, 25 (7): 431-433.
17. 许建中. 对脊柱结核手术指征和手术方式的再认识[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2006, 16 (12): 889-890.
18. 王洪波, 叶尔江, 金格勒, 等. 脊柱结核术后复发因素的作用强度对比分析[J]. 第三军医大学学报, 2009, 10 (20): 1955-1959.
19. 姚立东, 崔泳, 金格勒, 等. 脊柱结核术后复发与脊柱稳定性重建[J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30 (6): 645-646.
20. 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-结核分支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.
21. 端木宏谨. 耐药结核病的流行和监测[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29 (8): 509-511.
22. 贾卫, 吴卫东, 张伟, 等. WHO 新疆结核病耐药监测报告[J]. 中国防痨杂志, 2008, 30 (4): 307-308.
23. Alcaide F, Calatayud L, Santin M, et al. Comparative in vitro activities of linezolid, telithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, and four conventional antimycobacterial drugs against Mycobacterium kansasii [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48 (12): 4562-4565.
24. 顾国容, 包葵. 含克拉霉素的化疗方案治疗耐药性肺结核临床观察[J]. 临床荟萃, 2009, 4 (8): 722-723.
25. Marra F, Marra CA, Moadebi S, et al. Levofloxacin treatment of active tuberculosis and the risk of adverse events[J]. Chest, 2005, 128 (3): 1406-1413.

(收稿日期: 2010-05-14 修回日期: 2010-09-06)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 李伟霞)