

对利福平耐药结核病诊治的思考

顾瑾 唐神结

【摘要】 利福平耐药结核病是当前结核病控制的难点,笔者对其定义、流行情况、诊断和治疗策略进行了阐述和分析。

【关键词】 结核/诊断; 结核/药物治疗; 抗药性,细菌; 利福平

Reflection on diagnosis and treatment of rifampicin-resistant tuberculosis GU Jin*, TANG Shen-jie. * Clinic and Research Center of Tuberculosis, Shanghai Key Lab of Tuberculosis, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China

Corresponding author: TANG Shen-jie, Email: tangsj1106@sina.com

【Abstract】 Rifampicin-resistant tuberculosis is the difficult points of the current tuberculosis control. In this paper, the definition, epidemiology, diagnosis and treatment strategies are described and analyzed.

【Key words】 Tuberculosis/diagnosis; Tuberculosis/drug therapy; Drug resistance, bacterial; Rifampin

利福平耐药结核病(rifampicin resistance-tuberculosis, RR-TB)是最具争议的一种耐药结核病,2013 年 WHO^[1]正式命名并定义 RR-TB,在 2014 年的《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》^[2]中 WHO 将耐药结核病及其相关的概念和定义进行了规范和更新,将其分为非 RR-TB 和 RR-TB,这对结核病的治疗转归有着及其重要的意义。

利福平耐药结核病的定义

RR-TB 是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外药物敏感性试验(DST)证实对利福平耐药的结核病^[2-3],广义上的 RR-TB 包括任何耐利福平的结核病,即利福平单耐药结核病(rifampicin mono-resistant tuberculosis, RMR-TB)、利福平多耐药结核病(rifampicin poly-drugresistant tuberculosis, RPR-TB)、MDR-TB 和 XDR-TB 等。以上分类与定义适合于所有的初治和复治结核病患者,包括肺结核病(指发生在肺实质和气管、支气管树的结核病,粟粒性肺结核和支气管结核均包括在内)和肺外结核病。

利福平耐药结核病的流行情况

RR-TB 在全球范围的流行情况存在较大差异,总体而言,欧洲国家的发病率较前下降,而在印度、中国、南非等结核病高负担国家,随着 HIV 的流行,RR-TB 的发病率较前上升。

一、全球及国外流行情况

就全球范围看来,RR-TB 的比例呈增长趋势。Kurbatova 等^[4]分析了由 14 个跨国实验室收集的 2000—2004 年期间,80 个国家、112 个结核病实验室的 17 946 株结核分枝杆菌临床分离株的 DST 结果,发现 RR-TB 呈增多趋势,但其中利福平耐药而异烟肼敏感的菌株各国的比例差异较大,从 0.5%~11.6%不等。Creswell 等^[5]统计了 2011 年 9 月至 2013 年 3 月 9 个结核病相关项目纳入的 47 973 例 Mtb-RFP 测试样本,其中 7195 例(16.8%)Mtb 检测阳性,982 例为 RR-TB(占菌阳患者的 13.6%)。

最近一系列报道显示,非洲等结核病高负担国家的 RR-TB 发病率增高明显,RMR-TB 的比例亦呈增长趋势。Sanders 等^[6]研究发现,非洲布隆迪新发初治结核病患者中分离出的 496 株菌株中,耐药率 16.1%(80/496),其中 6.3%耐异烟肼,2%耐利福平(0.6%为 RMR-TB),13.3%耐链霉素,1.6%耐乙胺丁醇。复发结核病患者中分离到的 69 株菌株中,上述药物的耐药率分别为 30%、19%、15%(12%)、25%和 6%。南非 Coovadia 等^[7]的研究表明,2007—2009 年间,南非 RMR-TB 的比率从

7.3%增长到 10.0%。较之于女性,男性 RMR-TB 的比率增加 42%。较之于 50 岁以上患者,25~29 岁 RMR-TB 患者的比率增加 37%。Mukinda 等^[8] 回顾性研究了南非西开普省 2004—2008 间 RMR-TB 的流行情况,发现 RMR-TB 增长超过 2 倍,从 2004 年的 31 例增至 2008 年的 98 例,倍增时间为 1.63 年(95%CI: 1.18~2.66)。多因素分析显示,既往接受抗逆转录病毒治疗(OR 6.4; 95%CI: 1.3~31.8),酗酒(OR 4.8; 95%CI: 2.0~11.3),年龄 ≥ 40 岁(OR 5.8; 95%CI: 2.4~13.6)与 RMR-TB 患病显著相关。不仅在成人,南非儿童的 RMR-TB 的发生情况也令人堪忧;Dramowski 等^[9] 对 2003 年 3 月 1 日至 2009 年 2 月 28 日南非泰格堡儿童医院和布鲁克林胸科医院确诊的 18 例 RMR-TB 儿童进行研究,发现 9 例(50%)合并 HIV 感染;4 例(22%)暴露于 HIV 但未感染;12 例(67%)由成人肺结核传染而来,包括 5 例(42%)的传染源为明确的 RMR-TB 患者;9 例(50%)伴肺部空洞和 5 例(22%)伴肺外结核。这提示,因为 RMR-TB 和 HIV 感染流行,儿童也易感染 RMR-TB 并且常伴病灶播散。由于儿童的症状不典型,常导致治疗延迟,该研究中平均的治疗延迟时间为 70 d,这可能造成 RMR-TB 的广泛传播。

但在欧美,情况则有较大不同,RR-TB 的发生率较低且呈下降趋势。Prach 等^[10] 通过对加利福尼亚 1993—2008 年 16 年间的 42 582 例结核病患者回顾性分析发现,RMR-TB、单耐异烟肼、MDR-TB 的患病人数分别为 178 例(0.4%)、3469 例(8.1%)和 635 例(1.5%),RMR-TB 患者占 RR-TB 的比率从 31%(95%CI: 26%~38%)减少至 11%(95%CI: 5%~19%)。Meyssonier 等^[11] 对法国 2005—2010 年之间确诊为利福平单耐结核病患者进行了回顾性队列分析,仅发现 39 例 RMR-TB(占所有结核患者的 0.12%)。酗酒($P=0.04$)和 HIV-合并感染($P=0.04$)者 RMR-TB 的患病率增高。

二、我国的流行情况

中国 RR-TB 的发生率呈上升趋势,刘一典等^[12] 研究显示,222 例 RR-TB 菌株中,RMR-TB 1 例(0.45%);RPR-TB 4 例(1.8%);MDR-TB 217 例(97.75%),提示 97.75%的利福平耐药都伴有异烟肼耐药。2010 年我国第五次结核病流行病学抽样调查结果显示:RR-TB 比率为 8.9%,占初治患者的 7.5%,复治患者的 17.9%;RMR-TB 比率为 1.4%,占初治患者的 1.2%,复治患者的 2.6%;

RPR-TB 比率为 8.9%,占初治患者的 7.1%,复治患者的 20.5%;MDR-TB 比率为 6.8%,占初治患者的 5.4%,复治患者的 15.4%。提示我国的利福平耐药形势较为严峻。

利福平耐药结核病的诊断

一、诊断的基本方法

RR-TB 的诊断方法分为表型及基因两大类。表型法:在液体或固体培养基中直接或间接进行,加入抗结核药物后进行结核分枝杆菌培养,不涉及耐药机制及分子学基础。基因法:用 PCR 技术扩增 DNA 或 RNA。表型法是诊断 MDR 的金标准,基因法是发现耐药基因的快速分子技术。一系列的研究发现,基因法比表型法准确且快速。结核病分子生物学诊断技术包括:利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert Mtb/RIF),线性探针技术(line probe assays, LPAs)、焦磷酸测序技术、熔解曲线分析技术、质谱分析技术、芯片技术等^[13-16];其中 Xpert Mtb/RIF 及 LPAs 在临床上得到了较为广泛的应用,为目前 WHO 批准的两种检测利福平耐药的分子生物学方法。Xpert Mtb/RIF 依赖实时定量 PCR,可在 2 h 内检测出结核分枝杆菌 DNA 及利福平耐药基因,对肺结核及肺外结核的快速确诊意义重大^[17-19],其敏感度、特异度及准确性接近固体培养,推荐应用于有 MDR 风险的患者;LPAs 能快速发现利福平耐药,可同时检测 12 个标本,每日可进行多批次检测,具有高效性,常用于涂片或培养阳性患者标本。由于 MDR-TB 及 XDR-TB 逐年上升及在 HIV 感染患者中的高死亡率,RR-TB 的早期发现至关重要。因此,WHO 在 2013 年明确提出,对于疑似 MDR、合并 HIV 感染的结核病患者,以及任何可疑的成人结核病患者,推荐应用基因检测法以达到快速诊治的目的。

二、基因检测法的特点

Steingart 等^[20] 的研究纳入了 2013 年 2 月 7 日前的 27 个随机对照试验、横断面研究及队列研究,共计 9557 例患者。结核分枝杆菌检查的参考标准为痰培养,利福平耐药的参考标准为表型培养的 DST。作为替代痰涂片的首选检测方法,Xpert Mtb/RIF 的汇总敏感度为 89%(95%CI: 85%~92%),汇总特异度为 99%(95%CI: 98%~99%);对于利福平耐药性检测,Xpert Mtb/RIF 的汇总敏感度为 95%(95%CI: 90%~97%),汇总特异度为 98%(95%CI: 97%~99%)。其中 180 个标本为非

结核分枝杆菌 (NTM), Xpert Mtb/RIF 仅对 1 个 NTM 标本结果显示阳性。据此得出结论:对于疑似利福平耐药的患者,无论有无 HIV 感染, Xpert Mtb/RIF 敏感度和特异度均较好,结核分枝杆菌检出率显著提高。

但基因检测法亦存在不足之处:(1)在利福平耐药率不同的地区,快速基因检测的结果存在差异。Arentz 等^[21]的研究纳入了 2012 年 1 月 1 日前 MEDLINE、Embase 和 Cochrane Librar 数据库中的 60 篇利福平快速检测试验的文献,结果发现:当利福平耐药率 $\leq 30\%$ 时,阴性预测值增高;当利福平耐药率 $< 5\%$ 时,阳性预测值显著降低。因此,在利福平耐药率低的地区,利福平快速检测不能准确地判断 RR-TB 或 MDR-TB;但在 RR-TB 或 MDR-TB 发生率高的地区,利福平快速检测的意义重大,应成为 MDR-TB 管理策略的有效组成部分。(2)不同的快速基因检测方法之间也存在差异。为了评价 LPAs 和 Xpert Mtb/RIF 两种分子技术的优劣, Rufai 等^[22]在印度进行了一项前瞻性双盲研究,共纳入 405 例疑似耐药肺结核患者的痰标本,对其中 285 例涂片阳性标本进行了 LPAs 及 Xpert Mtb/RIF 检测,并对结果不一致的 25 例标本进行进一步的 MGIT960 药敏试验。结果表明:与 LPAs 的一致性为 100%,与 Xpert Mtb/RIF 的一致性仅为 64.4%。对有差异的标本进行测序分析,结果显示与 LPAs 的一致性为 91.3%,与 Xpert Mtb/RIF 的一致性仅为 8.7%。提示在耐药高发地区,应用 Xpert Mtb/RIF 技术可能会低估耐药结核病的负担。

近年来,我国的结核病发病率下降,但耐药率却呈上升趋势,鉴于基因检测法的快速性和有效性,应提倡在我国的结核病定点诊治机构广泛开展基因检测。笔者认为,所有初治疗效不佳包括痰结核分枝杆菌持续阳性、病灶进展的患者,以及复治患者、有耐药结核病患者接触史者都应该及时进行基因检测,这对于 RR-TB 的及时诊断、提高治疗效价、控制其在人群中的传播都具有积极的现实意义。

利福平耐药结核病的治疗

一、治疗转归

WHO 在 2014 年《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》^[23]中对耐药结核病的治疗转归定义进行了修订与补充,将耐药结核病治疗转归分为非 RR-TB (即一线抗结核药物治疗)和 RR-TB (二线抗结核药物治疗),其中,RR-TB 治疗转归的具体定义如下:

(1)治愈:患者完成疗程且无治疗失败的证据,且在强化期结束后连续 3 次或 3 次以上痰培养阴性,每次间隔至少 30 d;(2)完成治疗:患者完成疗程且无治疗失败的证据,且在强化期结束后没有证据显示连续 3 次或 3 次以上痰培养阴性,每次间隔至少 30 d;(3)失败:患者由于以下原因需要终止治疗或永久性更改方案(更换 2 种以上药物),包括强化期(8 个月)结束时痰菌不能阴转、痰菌阴转后在继续期痰菌又复阳、发现氟喹诺酮类及注射类药物耐药的证据,以及出现药物不良反应;(4)死亡:患者在治疗过程中由于任何原因所致的死亡;(5)丢失:患者未治疗或由于任何原因治疗中断连续 2 个月或 2 个月以上;(6)不能评价:包括患者转诊到其他结核病防治机构或不知其治疗转归;(7)治疗成功:包括治愈和完成治疗。

较多研究显示,RR-TB 的临床治疗有一定的难度,12 个月的抗结核药物治疗难以获得满意的临床疗效。Winston 和 Mitruka^[23]通过对 2006 年美国 CDC 国家监控系统登记在案的 9734 例结核病患者进行回顾性分析,结果显示,敏感结核病 8973 例(92.2%),H 单耐结核病 618 例(6.3%),R 单耐结核病 24 例(0.2%),MDR-TB 患者 119 例(1.2%)。抗结核药物治疗 12 个月时,累计完成治疗率分别为:敏感结核病患者为 87.6%,H 单耐结核病患者为 81.0%,R 单耐结核病患者为 17.4%,以及 MDR-TB 患者为 1.9%。抗结核药物治疗 24 个月时,R 单耐结核病患者完成治疗率为 73.9%,MDR-TB 患者为 40.2%。Althomsons 和 Cegielski^[24]的研究发现,利福平耐药结核病患者的完成治疗率明显低于耐二线药物结核病患者,而死亡率则明显高于耐二线药物结核病患者。

二、治疗疗程

关于 RR-TB 的疗程,WHO^[25]及我国^[26-27]均推荐总疗程不少于 12 个月的化疗方案。我国《耐药结核病化学治疗指南(2015)》^[27]的推荐方案如下。

(1) RMR-TB: 3S-H-Lfx-Z-E/9H-Lfx-Z-E 或 3S-H-Lfx-Z-E/15H-Lfx-Z-E;(2) RPR-TB 耐 2 种一线抗结核药物: 6S-H-Lfx-Z-E/12H-Lfx-Z-E;(3) RPR-TB 耐 3~4 种一线抗结核药物: 6S-H-Lfx-Pto-Z/14H-Lfx-Pto-Z;(4) MDR-TB: 6Cm (Am)-Lfx (Mfx)-Pto (PAS, E)-Cs (PAS, E)-Z/18Lfx (Mfx)-Pto (PAS, E)-Cs (PAS, E)-Z;(5) XDR-TB: 12Cm-Mfx-Pto (PAS)-Cs (PAS)-Clr-Amx/Clv-Z/18Mfx-Pto (PAS)-Cs (PAS)-Clr-Amx/Clv-Z。

三、治疗策略

WHO^[2]在 2014 年《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》中指出,对于 RMR-TB 或 RPR-TB 建议采用 MDR-TB 治疗方案同时再加用异烟肼,直到 DST 结果证实异烟肼的耐药情况,进而确定是否继续应用异烟肼。由于全球利福平耐药情况存在较大差异,在 RMR-TB 或 RPR-TB 高发地区,可以将异烟肼添加到治疗方案中;而在 RMR-TB 或 RPR-TB 低发地区(仅占有利福平耐药的 1%或 2%),可将异烟肼排除在治疗方案之外^[2]。由于利福平耐药对患者预后的不利影响较大^[28],且 RR-TB 结核分枝杆菌菌株暴露于利福平后,可能会降低含氧氟沙星的二线治疗方案的有效性^[29]。因此,对于发现存在利福平耐药的患者,应尽快开展相应治疗。尽管疗程较长,但由于 RR-TB 绝大多数为 MDR-TB,疗效不容乐观,全球平均的治疗成功率仅为 48%,我国的耐药率较高,实际治疗成功率很可能还要低于这一均值。

实践中会遇到利福平表型法及基因法 DST 结果不一致的情况,Dlamini-Mvelase 等^[30]对南非 2011 年 3 月至 2012 年 4 月收集的 637 例患者进行回顾性研究,发现利福平耐药表型和基因型 DST 检测结果的不一致率为 8.8%,对于这种情况,如何给予适当的抗结核药物治疗方案至关重要。Pang 等^[31]回顾性研究了我国 2156 例涂片阳性的肺结核患者,同时进行常规 DST 和利福平耐药的基因芯片检测。其中,49 例患者的 DST 检测结果不一致,在一线或二线方案治疗下,分析其治疗效果。研究发现:30 例 I 型患者(基因芯片提示耐药,常规的 DST 检测提示敏感)中的 9 例接受一线方案治疗,4 例治疗有效,5 例治疗失败;其余 21 例 I 型患者接受二线方案治疗,18 例有效。二线方案较一线方案疗效更为显著($P=0.032$)。19 例 II 型患者(基因芯片提示敏感,常规的 DST 检测提示耐药):13 例接受一线方案治疗,7 例有效;6 例接受二线方案治疗均有效。因此,在利福平耐药结果不一致的情况下,二线治疗方案较一线治疗方案可能可以获得更好的临床疗效。对于利福平表型和基因型的结果不完全一致的情况,越来越多的数据显示 *rpoB* 基因突变是表型利福平耐药的代表,但并不完全一致;WHO 还在继续搜集相关数据,一旦证据确凿,将会对表型法进行修改^[2]。临床医生在面临此类情况时,需要结合实际情况进行分析。笔者认为,表型诊断法和基因诊断法都具有一定的局限性,在根据试验结果指导

临床治疗时,还应结合患者的临床资料,谨慎地分析 DST 检测的结果,对临床上高度怀疑为 RR-TB 的患者,只要基因型或表型任一项提示利福平耐药,就应选择耐药方案进行治疗。

由于治疗费用昂贵、治愈率低下,耐药结核病在全球范围内都是危害公共卫生的严重问题。作为结核病高负担国家,我国的 RR-TB 患病率近年来呈上升趋势,由于我国的 RMR-TB 率较低(1.4%),MDR-TB 率高(6.8%),所以 MDR-TB 和 XDR-TB 为我国结核病控制的关键点。应该大力推广以 LPAs 和 Xpert Mtb/RIF 为代表的基因检测法,并加强对该领域的科研,以发现更廉价、快捷、便于基层操作的分子检测技术;同时需要加强对 RR-TB 治疗的投入,避免患者因不能支付昂贵的医疗费用放弃治疗或失访,并在人群中进一步播散。我国 RR-TB,尤其是 MDR-TB 的防控工作任重而道远。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. WHO/HTM/TB/2013. 2. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [2] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014. 11. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [3] 唐神结,许绍发,李亮. 耐药结核病学. 北京:人民卫生出版社, 2014:126-287.
- [4] Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Shah NS, et al. Rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: susceptibility to isoniazid and other anti-tuberculosis drugs. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16 (3):355-357.
- [5] Creswell J, Codlin AJ, Andre E, et al. Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:2.
- [6] Sanders M, Van Deun A, Ntikirutimana D, et al. Rifampicin mono-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Bujumbura, Burundi: results of a drug resistance survey. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(2):178-183.
- [7] Coovadia YM, Mahomed S, Pillay M, et al. Rifampicin mono-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu-Natal, South Africa: a significant phenomenon in a high prevalence TB-HIV region. *PLoS One*, 2013, 8(11):e77712.
- [8] Mukinda FK, Theron D, van der Spuy GD, et al. Rise in rifampicin-mono-resistant tuberculosis in Western Cape, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(2):196-202.
- [9] Dramowski A, Morsheimer MM, Jordaan AM, et al. Rifampicin-mono-resistant *Mycobacterium tuberculosis* disease among children in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(1):76-81.
- [10] Prach LM, Pascopella L, Barry PM, et al. Rifampin mono-resistant tuberculosis and HIV comorbidity in California, 1993—2008: a retrospective cohort study. *AIDS*, 2013, 27(16):2615-2622.
- [11] Meyssonier V, Bui TV, Veziris N, et al. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005—2010 retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:18.

- [12] 刘一典,唐神结,张青,等. 上海地区结核分枝杆菌分离株对一线和二线抗结核药物的耐药性分析. 中华传染病杂志, 2011, 29(9):544-548.
- [13] 中国防痨协会临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2011年)(第一部分 结核病临床诊断). 中国防痨杂志, 2012, 34(6):393-403.
- [14] 中国防痨协会临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2012年)(第一部分 结核病临床诊断). 中国防痨杂志, 2013, 35(6):405-426.
- [15] 中国防痨协会结核病临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2013年)(第一部分 结核病临床诊断). 中国防痨杂志, 2014, 36(8):714-740.
- [16] 中国防痨协会结核病临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2014年)(第一部分 结核病临床诊断). 中国防痨杂志, 2015, 37(6):549-582.
- [17] Theron G, Zijenah L, Chanda D, et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. Lancet, 2014, 383 (9915): 424-435.
- [18] Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. BMC Infect Dis, 2014, 14:709.
- [19] Reither K, Manyama C, Clowes P, et al. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a prospective, multi-centre evaluation. J Infect, 2015, 70 (4): 392-399.
- [20] Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 1:CD009593.
- [21] Arentz M, Sorensen B, Horne DJ, et al. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis. PLoS One, 2013, 8(10):e76533.
- [22] Rufai SB, Kumar P, Singh A, et al. Comparison of Xpert MTB/RIF with line probe assay for detection of rifampin-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol, 2014, 52 (6):1846-1852.
- [23] Winston CA, Mitruka K. Treatment duration for patients with drug-resistant tuberculosis, United States. Emerg Infect Dis, 2012, 18(7):1201-1202.
- [24] Althomsons SP, Cegielski JP. Impact of second-line drug resistance on tuberculosis treatment outcomes in the United States; MDR-TB is bad enough. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(10):1331-1334.
- [25] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [26] 中国防痨协会结核病临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2014年)(第二部分 结核病临床治疗). 中国防痨杂志, 2015, 37(7):673-721.
- [27] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015). 中国防痨杂志, 2015, 37(5):421-469.
- [28] Singla R, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, et al. Influence of anti-tuberculosis drug resistance on the treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients receiving DOTS in Riyadh, Saudi Arabia. Int J Tuberc Lung Dis, 2002, 6(7):585-591.
- [29] Louw GE, Warren RM, Gey van Pittius NC, et al. Rifampicin reduces susceptibility to ofloxacin in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* through efflux. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(2): 269-276.
- [30] Dlamini-Mvelase NR, Werner L, Phili R, et al. Effects of introducing Xpert MTB/RIF test on multi-drug resistant tuberculosis diagnosis in KwaZulu-Natal South Africa. BMC Infect Dis, 2014, 14:442.
- [31] Pang Y, Ruan YZ, Zhao J, et al. Diagnostic dilemma: treatment outcomes of tuberculosis patients with inconsistent rifampicin susceptibility. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(3):357-362.

(收稿日期:2015-07-15)

(本文编辑:薛爱华)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国防痨杂志》编辑部对一稿多投问题处理的声明

为维护本刊声誉和广大读者的利益,现将本刊对一稿多投问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的“一稿多投”文稿指原始研究的报告;或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指“一稿多投”文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿,以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投给我刊的文稿;上述各类文稿如作者要重复投稿,应向编辑部作出说明。(2)如文稿已经以全文方式在本刊发表,除非文种不同(此时也只会以摘要的方式投他刊,并且应注明全文已在本刊发表,同时来函征得本刊编辑部同意),否则不可再将该文投寄他刊。(3)请作者所在单位在来

稿介绍信中注明该文稿有无一稿多投问题。(4)凡投至本刊并未退稿者,则表明稿件尚在处理中,作者欲投他刊,应事先与编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿多投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿多投一经证实,将立即退稿;而一旦发现一稿两用,将择期刊出其作者单位和姓名并撤销该论文的通告;对该稿第一作者为作者的一切文稿 2 年内将拒绝发表,并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

本刊编辑部