

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)

Annual Report on Clinical Diagnosis and Treatment
Progress of Tuberculosis (2011)

主编 唐神结



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

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)

Annual Report on Clinical Diagnosis and Treatment
Progress of Tuberculosis (2011)

主编 唐神结



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

结核病临床诊治进展年度报告. 2011/ 唐神结主编.

—北京: 人民卫生出版社, 2012.6

ISBN 978-7-117-16106-0

I. ①结… II. ①唐… III. ①结核病—诊疗—研究
进展—研究报告—中国—2011 IV. ①R52-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 119774 号

门户网: www.pmph.com

出版物查询、网上书店

卫人网: www.ipmph.com

护士、医师、药师、中
医
师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

结核病临床诊治进展年度报告(2011)

主 编: 唐神结

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/32 **印张:** 3.5

字 数: 72 千字

版 次: 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

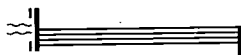
标准书号: ISBN 978-7-117-16106-0/R·16107

定 价: 10.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 **E-mail:** WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

序



结核病临床诊断和治疗的历史源远流长。在人类社会与结核病斗争的历史长河里，我们取得的每一次关键性进步都是以结核病诊断和治疗技术方面的重大进展为标志的。从 100 多年前德国科学家罗伯特·科赫发现了结核分枝杆菌，到以后结核菌素以及细菌学、影像学和分子生物学检测技术方面所取得的成就，为结核病的临床诊断注入了更大的活力。从 1944 年链霉素的发明，到异烟肼、对氨基水杨酸、氨硫脲以及利福平等的相继问世，使结核病的临床治疗迈入了一个崭新的时代，有效地控制了结核病的流行。现代医学、生物学研究的突飞猛进，为我们研究结核病的发生、发展机制，提供了新的、有力的手段和工具；一系列诊断结核病的新方法，使我们有可能实现快速、准确地诊断患者，在治疗过程中，通过药物的合理应用、介入手段的引入、内外科技技术的改进，使越来越多的疑难和危重患者得到了有效的治疗。这种研究和临床实践的不断深入，将为人类彻底认识和征服结核病提供深厚的理论基础和有力的技术手段。

目前，全球结核病的疫情十分严重，结核病仍然是当今世界成年人的主要杀手，对国际社会和国际公共卫生事

业构成了严峻挑战。作为中国防痨协会分支机构的结核病临床专业委员会致力于通过开展学术活动和服务性工作增强协会的影响力和凝聚力,积极推动结核病的规范化诊断、治疗,通过多种形式的活动提高学术水平。为了及时了解、掌握国内外结核病临床诊治的新观点、新技术、新进展及发展趋势,进一步提高广大医务工作者对结核病临床工作的认识,增进同行在结核病临床诊治研究领域的交流,普及、推广国内外有关结核病的临床诊治的最新进展,结核病临床专业委员会在 2011 年开始计划试行编纂“年度结核病临床诊治技术进展报告”制度。每年年末到次年年初,通过收集本年度国内外有关结核病临床诊治技术进展的信息,包括新开展的技术项目和已经应用于临床的先进诊疗技术的最新进展情况,国内外有代表性的、有影响的科研论著、新成果以及推广应用情况,组织专家加以荟萃、分析、推荐和解读,形成一份有参考价值的学术资料。

为了保证年度报告的及时、科学、全面、准确,临床专业委员会委托副主任委员唐神结教授牵头,对报告的各部分内容及任务分工、书写格式、参考文献要求、时间进度等进行了细致的安排。一批具有丰富的结核病临床专业知识和经验,熟练掌握专业英语,有良好研究经历和较强写作能力的优秀结核病各专业人才参与进来,并在较短时间内完成了预定任务。他们的认真态度和敬业精神令人钦佩和感动!

第一册年度报告简明扼要地介绍并分析了 2011 年度结核病临床技术最新研发进展情况,重点介绍了一年来结核病在诊断、治疗及预防技术手段等方面的动态变化,展

示了最新的有关标准与规范,并探讨了业内所关心的某些热点学术问题,内容全面、精炼,是集体智慧的结晶,可供防痨战线上的同仁使用和借鉴。

在国内结核病临床工作领域里,以“年度结核病临床诊治技术进展报告”的形式进行学术交流,提供参考资料还是一项崭新的工作,目前还仅仅是一个开端和尝试,需要不断总结经验,更需要广大同仁积极参与,使该项工作切实收到良好效果。希望通过这项工作使防痨人员信息共享,交流切磋,并有利于在本专业内建立标准规范,推广技术准入;使广大防痨战线上的临床工作者不断提升科研水平和技术创新能力,提高临床诊疗水平,为结核病患者提供更好的服务,为结核病防治工作提供更加有力的临床保障。

刘志敏

2012年6月

前言

毋庸讳言,时至今日,全球结核病疫情仍然十分严重,仍然有不少结核病的相关问题不甚清楚,结核病的诊治仍然存在着不少的困难与问题,结核病防治工作再次面临着严峻的考验和挑战。令人鼓舞和振奋的是,近年来,国内外广大结核病防治工作者对结核病的诊断与治疗进行了广泛而又深入的研究与探索,并取得了丰硕的成果和很大的进展。这将大大推动结核病的诊疗水平向着一个新的台阶迈进。同时,也给我国广大结核病防治工作者提出了更高的要求,应以国际大视野的眼光,站在国际结核病学科的前沿,把握世界结核病诊治理论与技术的最新发展动态和学科进展,推动我国结核病诊治水平的持续发展。鉴于此,中国防痨协会临床专业委员会酝酿组织编纂《结核病临床诊治进展年度报告》,旨在通过收集本年度国内外有关结核病临床诊治进展的信息,加以综合、分析和评述,形成一份有重要指导价值的总结性学术资料,全面、及时地向我国读者展示国内外结核病学科在该年度所取得的成就和经验,为我国结核病学科的健康可持续发展提供有益的参考与借鉴,同时记载着国内外结核病学科发展的历史轨迹。

编写《结核病临床诊治进展年度报告》在我国结核病防治领域尚属首次,在国际上也没有全面系统性地对结核病的临床诊治进展进行综合性报告的先例。首届《结核病临床诊治进展年度报告(2011)》编撰会议于2012年1月7日在上海召开。来自国内7家结核病专科医院的近20名专家学者参加了会议,共同商议了有关《结核病临床诊治进展年度报告(2011)》撰写的相关事宜,并达成一致意见。尽管编写“结核病临床诊治进展年度报告”是一次创新,无现成模式可循,任务重,时间紧,但在中国防痨协会临床专业委员会的领导下以及各编写单位领导的支持下,经过各位专家的辛勤努力,较圆满地完成了这一艰巨任务。

《结核病临床诊治进展年度报告(2011)》是根据2011年国内外公开出版的近百种医学期刊刊载的200余篇文献(其中英文150余篇,中文50余篇)编撰而成。报告全面、系统地反映了2011年国内外结核病学科临床诊治方面的研究进展,详尽收录了该领域的新技术、新方法、新疗法和新药物。报告内容分为诊断与治疗两大部分。诊断部分重点介绍了结核病的细菌学诊断、影像学诊断、免疫学诊断和分子生物学诊断等新进展;治疗部分重点介绍了抗结核新药、结核病免疫治疗及治疗性疫苗、结核病介入治疗、结核病外科治疗以及耐药结核病治疗等新成就。

报告内容新颖、全面、准确与实用,是参编专家集体智慧的结晶。报告对广大医务工作者尤其是结核病防治工作者及时了解、掌握国内外结核病临床诊治的新观点、新技术、新进展及发展趋势,提高认识,增进交流具有很好的帮助和指导。报告也是一本集实用性、学术性与资料性为一

体的工具书,适合从事医学基础和临床的广大医药卫生科技工作者、医药院校的学生和研究生阅读,尤其适用于结核病学科临床医生参考。报告在编写过程中,虽经多次讨论、反复修改与补充,力求使内容尽善尽美;但是,由于是一种新的尝试,缺乏经验,加之编者水平和能力所限,不妥与错误之处在所难免,尚祈读者予以指正。

报告在撰写过程中承蒙中国防痨协会及各编写单位领导、结核界同仁和专家的大力支持和帮助,在此表示衷心的感谢和崇高的敬意。同时,也感谢安徽省铜陵市第二人民医院朱友生教授以及上海市肺科医院方园园、吕艳医生所做的大量文字校对与修订工作。

唐神结

2012年6月于上海

目 录

上篇 结核病临床诊断

第一章 结核病细菌学诊断.....	3
一、涂片和培养法.....	3
二、噬菌体生物扩增法、薄层琼脂培养法和显微镜 观察药物敏感性法.....	5
三、Mtb 药物敏感度试验.....	6
四、结核性脑膜炎的实验室诊断.....	7
第二章 结核病影像学诊断.....	12
一、常规胸片在结核病中的作用.....	12
二、CT 在结核病诊断中的应用	13
三、FDG-PET 在结核病诊断中的应用	16
四、MRI 在结核病诊断中的应用	17
第三章 结核病免疫学诊断.....	25
一、细胞免疫学诊断.....	25
二、结核病的血清学诊断.....	29
三、结核性脑膜炎的免疫学诊断.....	31

第四章 结核病的分子生物学诊断	37
一、Xpert MTB/RIF 检测法	37
二、分子线性探针测定法.....	38
三、基因芯片法.....	40
四、REBA MTB-MDR 反向杂交法	41
五、探针熔解分析法.....	41
六、焦磷酸测序法.....	42
七、结脑的分子生物学诊断.....	42

下篇 结核病临床治疗

第五章 抗结核新药的研究	51
一、硝基咪唑类药物.....	51
二、二芳基喹啉类药物.....	52
三、噁唑烷酮类药物.....	52
四、氟喹诺酮类药物.....	53
五、氯苯吩嗪类药物.....	53
六、药物新靶点的研究.....	54
第六章 结核病免疫治疗及治疗性疫苗的研究	58
一、免疫治疗.....	58
二、治疗性疫苗.....	61
第七章 结核病的介入治疗	67
一、经支气管或经皮肺穿刺局部给药.....	67
二、气道内病灶的去除和气道狭窄的改善、维持	69

三、肺结核大咯血的血管介入治疗·····	72
四、胸腔镜的介入治疗应用·····	73
五、结核性脑膜炎的介入治疗·····	73
 第八章 耐药结核病的治疗 ·····	78
一、耐药结核病治疗方案·····	78
二、耐药结核病的治疗转归·····	79
三、耐药结核病的疗效评价·····	81
四、耐药结核病的治疗新技术·····	82
 第九章 结核病的外科治疗 ·····	85
一、结核外科的手术指征·····	85
二、手术方式·····	86

上篇

结核病临床诊断

王 宇 王 宇 王 宇 王 宇 王 宇

第一章

结核病细菌学诊断

结核分枝杆菌 (*mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 细菌学检查是结核病诊断的重要方法, 2011 年结核病的实验室诊断取得了较大的进展, 包括涂片、培养、噬菌体生物扩增法 (phage amplified biologically assay, PhaB)、薄层琼脂培养法 (the thin-layer agar, TLA) 和显微镜观察药物敏感性法 (microscopic observation drug susceptibility, MODS) 等方法, 为结核病的临床诊断提供了重要的依据。

一、涂片和培养法

涂片检测可快速检出标本中的抗酸杆菌。LED 显微镜是近年来研制的一种新型荧光显微镜, 其相对于传统的汞灯光源的荧光显微镜价格低廉, 且不需要暗室, 使用非常方便。目前 WHO 也推荐用 LED 显微镜代替传统的荧光显微镜。Minion 等^[1]对 LED 显微镜和传统的荧光显微镜检测抗酸杆菌进行了比较研究, 结果显示, 以培养结果作为参照, 两种显微镜检测抗酸杆菌的灵敏度和特异度无差异, 但传统荧光显微镜观察一张涂片平均需要 1.51 分钟, 而用 LED 显微镜仅需 1.12 分钟, 所需时间明显缩短。

姜广路等^[2]研究痰涂片阳性(简称“涂阳”)结核病患者不同标本涂片与罗氏培养阳性率的差别,探讨痰涂片和痰培养的标本选择标准,回顾性分析 2007 年全国结核病耐药性基线调查纳入的结核病涂阳患者中 3813 例的痰涂片和培养结果,比较即时痰、夜间痰和晨痰的涂片和培养阳性率,以及每 300 个视野中检测出 1~2 条抗酸杆菌的标本培养阳性率。如采集即时痰和晨痰用于初诊者诊断,可将涂片检查 3 份痰标本改为 2 份;按照涂阳标本优先培养的原则,初诊涂阳患者培养可以由 2 份标本改为 1 份标本;涂片检查结果为每 300 个视野 1~2 条抗酸杆菌时具有一定诊断价值。张娟等^[3]比对全自动 Bactec MGIT960 (MGIT960)系统与改良罗氏(L-J)培养方法两者在 Mtb 培养、鉴定及药敏试验中的优越性。MGIT960 培养法和 L-J 培养法与痰涂片镜检的阳性符合率分别为 90.8%(187/206)和 89.3%(184/206);MGIT960 与 L-J 结果符合率 92.8%(219/236);MGIT960 和 L-J 平均培养时间分别为 9.5 天和 31.5 天;MGIT960 和 L-J 一线药物异烟肼(INH)、利福平(RFP)、链霉素(SM)和乙胺丁醇(EMB)敏感度试验的符合率分别为 92.7%、95.9%、91.8% 和 97.3%。作者认为,全自动 MGIT960 系统培养方法的敏感度和特异度高于 L-J 培养法,报告时间平均缩短至 9.5 天,该系统是目前最为理想的快速 Mtb 培养、鉴定和药敏试验检测系统。有作者在阳性的 Bactec MGIT 培养物中,使用 MGIT TBc 鉴别试验(TBc ID)快速鉴定结核分枝杆菌复合群(MTBC)和非结核分枝杆菌(NTM),与分子生物学方法相比较其灵敏度和特异度是 95.2% 和 99.2%^[4]。Said 等^[5]将 TBc ID 与 AccuProbe 探

针相比, TBc ID 试验的敏感度、特异度、阴性预测值和阳性预测值分别为 100.0%、92.4%、100.0% 和 92.2%, 作者认为, TBc ID 试验是一种简便、灵敏的分枝杆菌鉴定方法。

二、噬菌体生物扩增法、薄层琼脂培养法和显微镜观察药物敏感性法

噬菌体生物扩增法 (phage amplified biologically assay, PhaB)、薄层琼脂培养法 (the thin-layer agar, TLA) 和显微镜观察药物敏感性法 (microscopic observation drug susceptibility, MODS) 是目前研究较多的直接从标本中快速检测 Mtb 的方法。朱长太等^[6]对 PhaB 检测 MTB 进行了多中心分析研究, 结果显示 PhaB 法的灵敏度高于罗氏培养和涂片法; 对于涂阴标本, 其灵敏度显著高于罗氏培养。谭耀驹等^[7]的研究表明, PhaB 与涂片和培养比较, 具有较高的敏感度和特异度, 但该方法影响因素较多, 进一步简化实验操作和标准化是临床普及的关键。Mi 等^[8]在 PhaB 检测基础上, 对结果读取方法进行了改进, 采用多通道的压电石英传感器检测样本中是否存在 Mtb, 检测时间在 30 小时内, 检测结果与 BACTEC 960 差异无统计学意义, 但该法快捷、价廉。休眠期的 Mtb 罗氏培养难以获得阳性结果, Dusthacker 等^[9]用带有荧光报告基因的 PhaB 法可以明显提高休眠期 Mtb 的检出率。Leung 等^[10]对 MODS 法和 TLA 法检测 Mtb 的灵敏度和特异度进行了系统分析, 结果显示 MODS 的灵敏度为 92% (95%CI=87%~97%), 特异度为 96% (95%CI=90%~100%); TLA 的灵敏度和特异度分别为 96% (95%CI=94%~98%) 和 96%