

结核病种群生物学

The Population Biology of Tuberculosis

原著 Christopher Dye

主译 贾忠伟 陆祖宏

主审 王黎霞



人民卫生出版社

结核病种群生物学

The Population Biology of Tuberculosis

原 著 Christopher Dye

主 译 贾忠伟 陆祖宏

主 审 王黎霞

译 者 (按汉语拼音排序)

樊 成 贾效伟 马 艳 王 静

张 慧 张 乐 朱 雷

校 对 (按汉语拼音排序)

李 梦 李志军 刘宇红

人民卫生出版社



The Population Biology of Tuberculosis, by Christopher Dye

Copyright © 2015 by Princeton University Press

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Publisher.

图书在版编目(CIP)数据

结核病种群生物学/(英)克里斯托弗·戴伊(Christopher Dye)著;贾忠伟,陆祖宏译.—北京:人民卫生出版社,2017
ISBN 978-7-117-24839-6

I. ①结… II. ①克… ②贾… ③陆… III. ①结核病-种群-生物学 IV. ①R52

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第169852号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

图字:01-2016-4657

结核病种群生物学

主 译:贾忠伟 陆祖宏

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:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:三河市博文印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:710×1000 1/16 印张:15

字 数:277千字

版 次:2017年8月第1版 2017年8月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-24839-6/R·24840

定 价:98.00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市场营销中心联系退换)

序 一

目前大部分结核病论著论述的是结核病的历史、文化、临床和微生物学方面的问题。本书把结核病的战略性研究作为主题,系统地把结核病相关的流行病学主要特征还原到人口生物学的背景中,再利用数学模型将这些因素联为一个整体,利用系统论方法,研究不同防控策略下结核病的演变过程。作者 Christopher Dye 是 WHO 战略办公室主任,也是英国皇家科学院院士。其对结核病的系统性和战略性研究,不仅提示了结核病防控的有效干预节点,同时也为其他相关传染病的防控研究提供了一种可借鉴的思路。

传染病产生和暴发的背景相对复杂。长期以来,限于疾病产生背景数据获取手段有限、困难,人们更多关注的是疾病的产生机制及可观察到的自然影响因素。随着信息技术的发展,疾病监测系统不断升级完善,传染病相关数据积累丰富。面对大量的传染病信息,即在当今大数据时代,如何将疾病还原到其产生的自然和社会背景之中,充分应用围绕疾病产生的多源相关数据开展研究,不仅是对公共卫生管理者的挑战,也是对传统公共卫生管理模式的挑战。

本书恰逢此时翻译出版,相信作者在结核病领域的研究能够为公共卫生管理人员提供一种看问题的新思路,也为从事基于数据驱动的疾病防控研究人员打开一个新视角。

王陇德院士

2017 年 6 月

序 二

本书主要译者贾忠伟教授邀我作中文版序,深感荣幸,也借此机会进行了系统的学习,进一步加深了对结核病流行和防控的理解。

2000 年左右,世界卫生组织热带病研究和培训项目(the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, TDR)将结核病纳入支持范围,开始组织和开展结核病社会经济行为等方面的研究。本人有幸得到第一批 TDR 支持的结核病研究课题资助,此后多年,我和我的同事连续得到 TDR 结核病研究资助。我从开展所承担的第一个结核病研究项目起,就开始学习本书作者 Christopher Dye 的研究成果,其发表的论文成为我们研究中引用最多、帮助最大的知识来源。

现在学习 Christopher Dye 及其主要研究成果的《结核病种群生物学》,愈发体会到 Christopher Dye 对结核病研究的重要性和影响力。我的研究领域是卫生经济与政策,在开展结核病政策研究过程中,深深受益于 Christopher Dye 等人所做的基础性研究。记得我做的第一个结核病研究项目是分析我国财政分权制度对结核病控制的影响,选取不同的经济发展地区,比较其在结核病卫生筹资能力和疾病负担等方面的差异。其中,估计各个研究地区的结核病患病率就是利用了 Christopher Dye 的方法。

本书对我国当前及今后结核病防控策略、政策和干预的制定和评估具有重要意义。正如书中指出的,结核病是一个人口、生态、经济和环境进化所决定的疾病,结核病控制效果之所以还有很大改善的空间,不是因为我们缺乏有效的诊断和治疗手段,而是在降低结核病发病等方面,结核病高负担国家的卫生体系(health system)能力薄弱。卫生体系存在的种种缺陷和问题,严重制约了结核病控制技术的应用和发展。这让我们认识到,要有效防控结核病,实现国家结核病防控目标,需要从卫生体系的角度,关注结核病卫生筹资、人力资源、服务体系和模式、建立更加整合的结核病防控网络等问题。

正如本书所强调的人群(population)视角,在结核病风险因素估计的基础上,利用健康社会决定因素等先进理念,进一步明确和强调结核病危险因素控制的重点,并指出全民健康覆盖(universal health coverage)在结核病控制中的重要性。这提示我们,在健康中国的建设过程中,如何以健康公平为核心,关注结核病这类与经济 and 生态相关的疾病,在国家脱贫战略中提高结核病防控的成效,通过结核病控制也助力国家脱贫战略目标的实现。

他山之石,可以攻玉。相信本书的出版对于提升我国结核病研究将发挥重要作用。

孟庆跃教授

2017 年 5 月

序 三

结核病是最古老的疾病之一,人类从未停止与结核病的抗争,1882年 Koch 发现了结核分枝杆菌,这是人类与结核病斗争的新起点。1921年卡介苗问世并逐步广泛接种;20世纪40—60年代,有效抗结核药物相继成功开发、先后组成了标准和短程治疗方案医治结核病。此间结核病疫情下降,发达国家尤为明显。20世纪80年代 Karel Styblo 提出了控制与消除结核病的指标,科学家们乐观地认为人类进入了控制结核病时代;不幸的是,90年代纽约市结核趋势持续上升。结核病重新引起全球关注,1993年4月WHO宣布“全球处于结核病紧急状态”并于1994年在全球大力推广DOTS策略,我国成为落实该策略最好的国家之一。包括我国在内,全球还投入了大量资金用于结核病控制和新技术研发。但是,截至2015年全球结核病、耐多药结核病、HIV/TB形势仍十分严峻,结核病平均年递降率仅为1.5%,我国为3.4%。正确解读这种状况并借鉴经验与教训,采取何种措施实现2015年消除结核病的目标(发病率 $\leq 1/100$ 万),成为我们面临的重大挑战。

《结核病种群生物学》一书,采用了不同于传统流行病学和一些结核病专业巨著的方法,将发生结核病的人物、地点和时间还原到人口生物学背景中,再利用简单数学模型,模拟结核分枝杆菌与人类宿主之间的动态交互过程和规律,回答了为什么结核病流行会如此顽固和持久;综合人口生物学流行病学观点,将结核病放在其产生的社会背景中,视结核病为“社会疾病”进行研究,从更开阔的角度探讨并揭示在21世纪中叶消除结核病的难点及我们必须做什么;再次确证了“立竿见影控制疫情的措施是患者早期诊断和高效的治愈性疗法”,我们需要引进新技术,更需要完善基本医疗服务职能与程序,使之与达到消除结核病目标相匹配的水平,并提出按“社会病”解决与结核病相关社会问题等,是该书的精髓。

该书为我国学者提供了一种新的、系统的研究思路和方法,也为在当前形势下引入新防控策略,消除结核病提供了颇有价值的参考。感谢贾中伟教授带领她的同事将此译为中文,为广大读者提供了阅读的方便。我深信仔细阅读此书一定会受益匪浅。

王撷秀教授

2017年5月

目 录

引言	1
第 1 章 打不败的结核病	5
第 2 章 概念和模型	26
第 3 章 风险和变化	56
第 4 章 干预和控制	86
第 5 章 菌株和耐药	118
第 6 章 TB 和 HIV/AIDS	138
第 7 章 消除与消灭	162
第 8 章 群体与社会疾病	176
附录 1 基本再生数和流行倍增时间的推导	185
附录 2 标准模型的规范描述	187
参考文献	191
索引	234

引 言

奔马癆、虚弱、驼背、狼疮、肺结核、癰癤、脊椎癆、潮热、胃热、波特(Pott)氏病和科赫氏(Koch)病,这些不同历史阶段的结核病表现形式,在20世纪里杀死了1亿多人口,在上千年间夺去不计其数的生命。目前每年全球新发TB(tuberculosis,结核病)患者约900万,略低于千年发展目标中新发TB人数上限。人类已经有90年的疫苗接种和60多年的药物治疗历史,但TB依然是人类排名前10位的死因。一些富裕国家在上个世纪里的TB发病率和死亡率明显下降,但没有一个国家接近于消除这种疾病(发病率 $\leq 1/100$ 万)。本书将阐述为什么TB会如此顽固和持久,并揭示如果要在21世纪里消除TB,必须做些什么。

目前大部分TB的书是有关疾病的历史、文化、临床和微生物学方面的问题,例如,René和Jean Dubos的《白色瘟疫》(*The White Plague*, 1952)是阐述社会背景下TB流行病学的经典论著。被誉为欧洲公共卫生巨人的Karel Styblo,其论文集(1991)如今依然是TB专家案边必备的手册。终生在北美从事TB工作的George Comstock立志不出版任何一本书籍,但他1980年的关于TB流行病学里程碑的综述,成为业内必读的文献。根据在国际防癆与肺部疾病联盟(International Union Against Tuberculosis and Lung Disease)的丰富工作经验,Hans Rieder在1999年和2002年先后撰写了关于TB流行病学(1999)和TB控制(2002)的指南。这两本指南系统检验了与TB感染、发病和死亡相关的因素,评估了药物治疗和疫苗的效力和效益。

本书所采用的方法与上述完全不同,主要目的是把流行病学的主要特征——人物、地点和时间还原到人口生物学背景中,也就是人口学、生态学、进化和群体遗传学的研究。再利用简单数学模型,模拟结核分枝杆菌与人类宿主之间的动态交互过程和规律,从而阐述如何在几十年内将TB发病率和死亡率降到一定程度,如何通过引入新的防控策略彻底消灭TB。这些研究的目的是针对一个具体场所的流行病学描述,而是力争探索TB防控的普适性模式和原则。因此本书观点更倾向于战略性研究,而非战术研讨,而且这种战略方法与近期发表的、针对具体或局部问题探索TB解决方案的研究不同。另外,虽然一些研究结果基于数学模型分析,但本书不涉及、也不是数学模型或流行病学统计方法的启蒙教材,相关研究方法可在被引用的文献中查到详细的介

绍和描述。

流行病学的常规研究方法包括横断面、病例对照、队列及完美的对照实验性试验。利用这些方法和技术可以评估耐药结核分枝杆菌是否与某些基因型相关,吸烟人群发生 TB 的相对风险,以及新药的治疗效果。这些研究主要基于相对孤立静止的思路,例如,一项随机对照试验证明一个新的 TB 疫苗对成年人的保护功效大约为 70%,这个结果是 TB 控制的一个突破。仅基于这种保护效果,我们无法预测、也无法追溯 10 年期间该疫苗接种计划对全社区的影响。要想知道这些情况,还必须了解人口和结核杆菌的演变规律,以及结核杆菌和人类之间长期共存的作用关系。这些过程可以通过量化患者再生数、异质性传播、种群免疫、反馈机制、系统平衡和进化选择压力等指标实现和说明。这些人口生物学概念有助于表述传染病控制中的重要问题,但却超出了以描述性和危险因素研究为主的传统流行病学的线性、时限范畴。

作者受 Roy Anderson 和 Robert May《人类感染性疾病》(*Infectious Diseases of Humans*)一书的影响,也和两位作者持有类似的观点。Anderson 和 May 在 1991 年出版的这本论著,标志流行病学的新时代诞生,是流行病学发展史上的一个里程碑。这本书借鉴了大量群体科学的思想,并紧密结合数据发展了数学理论。在我看来,该书最大的遗憾是在长达 700 页的研究中,仅在历史背景介绍中提到一次 TB。

过去 20 年里,人们大规模推广 TB 药物治疗,实施了前所未有的控制策略,在联合国定的最后时限 2015 年达到了千年发展目标(Millennium Development Goals, MDG)。如今,全球艾滋病流行几乎达到顶峰,比以往任何时候都多的资金正投入到为 TB 所实施的前所未有的控制策略、研究和发展中。然而在许多低收入、高负担国家, TB 疫情下降缓慢,每年都有新的耐药菌株出现。乐观一派认为 2050 年可以消灭 TB,悲观一派则认为对所有抗生素产生耐药的结核病菌将在全球蔓延。当然两种结果皆有可能,但本书希望能助力实现前者,避免后者。

本书主题线索如下:第 1 章介绍全球各地人群中 TB 进化和流行学史的背景。第 2 章首先引入一个由动力学模型族构成的数学框架,据此介绍与 TB 进化和流行史相对应的概念,研究 TB 流行及控制的关键问题。这些动力学模型在接下来的章节里也将用到。尽管第 2 章里制订的原则是从群体角度观察问题,即基于群体中个体特征的平均值,但流行病学的核心目标之一,也是宿主与病原体进化的基础,就是解释差异,即为什么有些人感染并发病,有些人不感染或感染了也不发病。因此第 3 章研究影响感染结核杆菌的危险因素及发病的风险,一个重要的发现是影响 TB 感染和发病的因素很多,但每一个因素的影响都很小,在任何选定人群中只能解释疾病的一小部分原因,这些发

现对 TB 控制很有意义。第 4 章围绕 TB 的众多危险因素展开研究。如果不知道哪些人容易感染和发病,就无法实现针对性的预防和治疗,这也是为什么当前的 TB 主要控制措施不是针对少数热点人群,而是面向全人群防控。为活动性患者提供药物治疗是 TB 控制的主要措施,这项措施挽救了数百万 TB 患者的生命,但目前远远无法控制疾病的传播。第 4 章的主要结论是,控制糖尿病、营养不良或烟草有助于 TB 控制,但对 TB 疫情能够立竿见影的措施是患者早期诊断和高效的治愈性疗法。

第 5 章~第 7 章分别讨论 TB 流行病学及其控制的三个具体而重要的主题:多种结核菌株和耐药性,结核病与艾滋病的双重流行,消灭和根除结核病的可能性。如今,全球各地都面临结核病耐药的威胁,但这种传播不是不可以避免的。无论理论上还是实际防控工作,即使在耐药菌株很普遍的地区,通过采用目前最好的管理模式,耐药 TB 病例数量和耐药率都可以得到扭转。非洲 HIV/AIDS 流行使该地区 TB 发病率增加了 3 倍,但考虑 HIV 预防性治疗方案和 TB 治疗方案的综合实施效果,以及艾滋病流行在最糟糕的地区已达到峰值,HIV-TB 控制有着不可想象的巨大潜力。再次重申,耐药和 HIV 相关的 TB 控制的当务之急是早期诊断、菌株特异性诊断及实施治愈性治疗。解决问题的核心是 TB 控制计划的开展必须与健康服务的基本职能相适应。书中第 4 章~第 7 章的主要结论相辅相成,相互印证和支持。

虽然前景听起来很乐观,但 2015 年后规划的 TB 防控目标给我们未来几十年的 TB 防控工作提出了艰巨的任务。第 7 章中的研究结果明确提示,要实现 2015 年后结核病防控目标,在本世纪中叶抓住机会消灭 TB,不仅要完善基本医疗服务程序,同时需要预防新感染和中和感染的新技术和方法。

第 8 章综合人口生物学流行病学观点,将 TB 放在其产生的社会背景中考虑。显然,将 TB 当做一种“社会疾病”研究,能够从更开阔的角度探讨影响疾病分布和死亡的影响因素。这里人口生物学的独特作用是实现对人口学特征、生态学特征、流行病特征、环境特征及进化特征等量化。拓宽研究角度,能够在以健康和可持续发展为核心的后 2015 时代,在更大范围内选择疾病应对措施。第 8 章研究还提示,药物治疗潜在影响和实际效果的巨大差别说明我们应加强 TB 早期发现,加强对活动期和早期 TB 的有效治疗,这意味着要想办法提高健康服务的需求和供给。我们过去重点放在开发控制 TB 的新技术上面,但对设计使用这些技术的卫生和社会系统方面的关注还不够。

本书一定程度上是应用种群生物学的练习。值得反思的是,任何科学分支寻求的普遍性都来自具体实例的研究。Daniel Bernoulli, William Hamer, Anderson Gray McKendrick, Ronald Ross 和 Fred Soper 的工作,是对流行病学的真正开创性的贡献,因为他们构想了更容易了解和控制天花、麻疹及疟疾的办

法。结核病研究也已揭示了人群疾病的一些基本事实,书中讨论的一些基本流行病学过程包括:疾病如何能够在低基本再生数下维持生存;部分免疫流行病学后果;或多或少的感染性临床状况谱的含义;巨量隐性感染者存在时疾病的生存和灭绝;药物和疫苗的相似性、差异性及在联合干预中的效果;在流行病学和人口学变化下,TB 的动力学改变。

本书既有传承,也有创新。在本书写作过程中,众多同行为本书提供了慷慨帮助,包括提供资料、原始数据、想法、文字编辑、建设性建议等,在此我们表示诚挚的感谢。我妻子 Enricke Bouma 总能在合适的时间,用合适的方法给予我恰到好处的支持。除了表达我最深切的谢意,我还将重拾我们的周末,弥补“TB 消耗的时光”。本书的观点并不一定反映审稿人意见,与作者所在单位世界卫生组织(WHO)的决策、政策和观点没有必然的联系。若书如有不当之处,我个人承担全部责任。

第 1 章

打不败的结核病

全球目前有 1200 万~2500 万的传染性结核病例。面对如此巨大灾难,人类战胜结核病任重而道远。

——John Crofton (1960)

2012 年,世界卫生组织(WHO)估计全球新发结核患者 860 万,死亡人数 130 万,全球当年有 1200 万结核患者。

——世界卫生组织(2013)

“打不败的结核病(tuberculosis, TB)”是 Crofton 教授为纪念在联合药物治疗结核病方面作出重要贡献的一位同事在 1960 年 Marc Daniels 演讲时选用的题目。自 1960 年以来, TB 的群体生物学特征发生了很多变化,但 Crofton 当年所用的演讲题目仍然能反映世界卫生组织统计数据所展示的当今全球结核病实际状态。在过去若干年,用于结核病防治的高效药物治疗不断取得进展,但 2012 年全球仍然有 800 万~1000 万人新发展为各种形式的 TB, 全年大约 1100 万~1400 万患者,死亡人数约 120 万~150 万人。在 2000—2009 年期间, TB 年发病人数不断下降,目前可能已降到了 10 年来的最低点,但是 TB 仍然是由单一的、可治愈的传染病导致死亡人数最多的疾病。

21 世纪我们面临的主要挑战是:控制并最终消灭这一寄生在人体(包括最早的原始人)千百万年的病原菌。为了解如何消灭结核病,本书开章首先定义这个问题。本章主要内容是:介绍病原菌的基本特征及其导致的疾病;病原菌的起源和在人群中的分布;病原菌随时间的主要演变趋势和当前的疾病负担。本章内容主要是描述性介绍,更多有关 TB 流行病学和控制的分析性研究将在随后的章节中展开。

分枝杆菌

结核分枝杆菌的所有生物学特性变化都表现得很缓慢,如其他细菌能在几分钟内完成分裂,结核分枝杆菌则需要几个小时;大多数细菌培养需要几个

小时,结核分枝杆菌需要几个星期;大部分细菌感染暴发持续几天或几星期,结核分枝杆菌流行是几年、几十年甚至几个世纪。

结核分枝杆菌是一种细小的杆状(测量单位为 μm)、需氧、大多数状态下无运动性、无芽孢型的细菌。按照细菌学惯例,分枝杆菌主要根据显微镜下观察到的其被标准染色处理的反应来分类。结核分枝杆菌是蜡质状细胞壁,富含脂肪酸,细胞壁革兰氏染色呈中性,但结核分枝杆菌被归为革兰氏阳性菌(Hinson 等,1981)。然而,这种不易着色的细胞壁一旦被浓缩燃料(如品红)成功染色,就难以被酸性物质脱色。因此,处理分枝杆菌一般使用齐-内(Ziehl-Neelsen)染色法,可以在光学显微镜下看到蓝色背景上呈现红色的分枝杆菌。分枝杆菌的菌种是根据它们的外形(结核分枝杆菌相对较粗)和对生物化学试验的反应进行区分(Ait-Khlaed 和 Enarson,2003)。

分枝杆菌在液体培养基中(数天)相对比在固体培养基中生长速度较快(在传统的罗氏培养基中大约需要数周)。在依赖培养结果得出诊断的实验室中,结核菌较慢的生长速度显然导致诊断延迟、患者失访,以及获得治疗前继续传播等一系列临床和流行病学后果。但是,不同分枝杆菌的生长速度不同,在结核杆菌的鉴别诊断中能起到一定的提示作用。

分枝杆菌在环境中广泛分布,常见于土壤和水中,不都是寄生菌。结核分枝杆菌复合菌群(*M. tuberculosis*, MTBC)包括主要的哺乳动物病原菌,狭义的结核杆菌和非洲杆菌,还包括主要的动物性病原菌,如牛型分枝杆菌、山羊型分枝杆菌、田鼠型分枝杆菌及海狮海豹型结核杆菌。牛型结核分枝杆菌作为人类结核病的病因之一,主要见于肺外结核感染(Durr 等,2013)。随着奶牛结核感染防控的改善,以及巴氏杀菌技术在牛奶产业中应用,目前因牛型结核分枝杆菌感染的人类结核病例已经很少(全球中位数小于3%)。但是,在没有实施结核病基本防控措施的局部地区,由牛型结核分枝杆菌感染的患者比例依然较高,如2013年的一项系统分析研究发现,非洲个别国家由牛型结核分枝杆菌感染患者比例高达30%~40%(Muller 和 Durr 等,2013)。与结核分枝杆菌复合群同一属中的另两个重要人类致病分枝杆菌是麻风分枝杆菌和溃疡分枝杆菌,其他100多种已知分枝杆菌(更多待发现)称为环境分枝杆菌或非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM,可导致肺结节)、非典型分枝杆菌、非结核菌的分枝杆菌(MOTT 杆菌)。Hoefsloo 的研究尽管是非均匀抽样,但显然非结核分枝杆菌分布世界各地,并且各大洲之间、同一大洲的不同国家之间种类皆不同(Hoefsloot 等,2013)。

人型结核分枝杆菌和非洲型结核分枝杆菌是导致人肺部疾病(肺结核)的主要病原体,同时也可导致其他器官和组织上的疾病(肺外TB)。人体所有器官都对这些杆菌易感,尤其淋巴结、骨骼、大脑和皮肤更容易发生继发感染。结核杆

菌从肺部转移到其他器官上的播散性疾病,大多数发生在免疫功能低下或受损的人群,如 HIV 感染者、糖尿病患者、恶性肿瘤患者、婴儿及接受肿瘤抑制因子和激素治疗的患者。尽管越来越多的基因研究否定了结核分枝杆菌基本是一个克隆体的观点,但和其他细菌相比,结核分枝杆菌因缺少遗传变异性是其一显著特点而闻名(Borrell 和 Gagneux, 2011; Gagneux, 2013; Coll 等, 2014; Anderson 和 May, 1991)。另外,当 TB 患者治疗所用药物剂量不当时,结核分枝杆菌表现出非凡的耐药突变能力(见第 5 章)。迄今为止,我们掌握的结核分枝杆菌遗传变异性有限,但一套标记物被证明能够提供结核分枝杆菌的生物学信息。研究基因变异的工具箱包括:TB 分枝杆菌插入序列 IS6110 的限制性片段长度的多态性(restriction fragment length polymorphisms, PFLP)、间隔区寡核苷酸分型(基于唯一、非重复的间隔序列 DNA)、可变数量串联重复序列(variable number tandem repeats, VNTR)、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)、多位点序列(multilocus sequences, MLS)及研究数量不断增多的全基因组测序(Tortoli, 2011; Ford 等, 2012; Walker 等, 2013; Bryant 等, 2013; Merker 等, 2013; Kohl 等, 2014; Anderson, 2014; Niemann 和 Supply, 2014)。基因标记物研究可追溯 TB 感染发生过程;揭示复发 TB 是再次感染还是旧病复发;探索良性、毒性和耐药 TB 杆菌的动力学特征,以及 TB 菌传播历史和地理特点等。

人 群 宿 主

结核杆菌是人体的一种免疫系统寄生菌,它从人体防御核心攻击宿主细胞,即通过诱导宿主细胞自我毁灭引发传播。

结核杆菌在巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞等吞噬细胞内中存活和复制。巨噬细胞是通过吞噬外来异物(如微生物)来保护宿主机体的一种细胞。一部分侵入机体的结核杆菌会立刻被机体的先天免疫系统杀死,幸存的结核分枝杆菌通过刺激免疫细胞产生一种既不弱也不强的适应性反应,最终建立一个可在多个宿主之间传播的感染。免疫力过低可诱发肺部感染倍增和传播,造成广泛的组织和器官损害,最终杀死宿主减少传播机会。无论是先天存在还是后天获得,只要免疫力足够强大,有可能阻止细菌复制或细菌传播前早早杀死它们(van Crevel 等, 2002; Verrall 等, 2014; Ernst, 2012; Cooper 和 Torrado, 2012)。

当结核患者咳嗽、打喷嚏、吐痰或仅仅大声说话时,在空气中产生大量包含细菌的飞沫。通常情况下,这些飞沫能在空气中停留几个小时,如果健康人在这段时间内吸入这些带菌的飞沫,就发生了传播。

当含有病原菌的空气飞沫进入肺部组织时,即启动了结核感染过程。侵入肺泡的结核菌首先被肺泡清除巨噬细胞吞噬,被吞噬而未被杀死的结核菌

避开巨噬细胞的破坏机制在其内部慢慢复制繁殖。巨噬细胞内的结核菌增殖到一定数量时,将破壁而出感染相邻的肺泡,引来更多的巨噬细胞吞噬从被破坏的巨噬细胞中释放出的结核菌。在这个最初的感染阶段,感染的巨噬细胞通过淋巴系统扩散到引流淋巴结,但是肺部也有感染。

由于结核菌对巨噬细胞和其他免疫细胞产生的刺激,宿主在几周内建立细胞介质免疫反应,以阻止结核杆菌复制。这个阶段的反应,可通过抗原刺激试验检测感染和细胞介导免疫应答。皮上划痕、结核菌素皮内试验和结核菌素皮肤试验,都是通过皮内接种结核分枝杆菌纯蛋白衍生物唤起皮肤产生免疫应答。免疫应答通常在皮肤表面产生红斑、水肿和硬化。目前另外一种常用方法,用结核杆菌特异性抗原刺激巨噬细胞和T细胞,通过在其他细胞因子中产生伽马干扰素(伽马干扰素释放试验基础,interferon gamma release assays, IGRA),从而检测结核菌感染(Grosset, 2003; Pai 等, 2014)。

被激活的巨噬细胞群和淋巴细胞群聚集在感染部位,形成小节或结节状肉芽肿瘤(Ehlers 和 Schaible, 2012)。肉芽肿内,控制细菌繁殖的反复斗争导致人体破坏自己的肺组织。肉芽肿内的细胞死亡,产生埃曼塔尔样肺结核空洞(干酪样坏死)。典型的空洞是在中下肺叶,这是肺结核的一个特点。

如果肉芽肿分解,释放出的结核菌像在巨噬细胞内一样,继续增殖(Grosset, 2003; Shakak 等, 2013)。如果感染能继续发展,细菌复制产生越来越多的空洞,肺组织会在几个月或几年中逐渐被损坏。肺损伤会引起咳嗽,咳嗽把结核菌排进空气并引起排痰,晚期阶段的咳嗽还会有咯血现象。对于TB来说,肺部病变范围和严重程度同传染性有关,这些因素之间的关系可用结核病传播数学模型来调整 and 模拟(见第2章)。

免疫应答越有效,个体发展为活动性肺结核的速度就越慢,获得性感染速度同样缓慢。不同程度的免疫应答抑制产生关于潜伏或亚临床的状态谱。状态谱的范围包括通过先天或后天免疫应答抑制的早期感染,被抑制而不能复制的活性结核杆菌,以及被免疫部分抑制的低水平复制的结核杆菌(Barry 等, 2009; Young 等, 2009; Colangeli 等, 2014)。结核菌素皮肤试验检测到细胞介导免疫应答意味着我们人体内携带着大量活的结核杆菌。传统的观点认为,人体内的结核菌在长期感染过程中一直处于静止或潜伏状态。经过数年或数十年的休眠,结核菌可能再次被激活而导致个体发病。然而,由于潜伏状态来自不断严格的检查,所以说潜伏是一个单独的发病状态(Barry 等, 2009)的观点,或者说潜伏存在所有感染过程(Shakak 等, 2013)的观点已受到质疑(见第2章)。一个更现代的观点是,潜伏性结核,即无临床症状的感染,是一组条件,这些条件构成一部分针对结核杆菌入侵的异质性反应的一部分反应。感染形成不同的肉芽肿性病变,这些肉芽肿有不同程度支持或抑制结核菌复制的能

力(Barry 等,2009;Lin 等,2013)。不管持续感染的真正原因是什么,有些人在第一次暴露后几个月或几年后发展成结核病,但绝大多数有暴露感染迹象或可能携带活结核菌的健康人,在有生之年并没有发展成 TB。

结核菌影响其他疾病的分布

结核菌是通过人体免疫系统竞争性地或兼容地产生相互作用的一组病原体之一。前面描述的适应免疫应答产生两种对抗性的辅助性 T 细胞亚群 Th1 和 Th2,每种亚型细胞都有自身的一套细胞因子介质。微生物感染改变细胞因子谱,可能影响 Th1 和 Th2 的免疫应答平衡,但对疾病进展的影响还不明确。细菌感染在过敏个体上可能有这样的作用:一次过敏状态刺激产生哮喘症状的黏膜炎症,整个过程伴随 Th2 细胞因子过度反应。

简单说,Th1 对结核菌感染的应答与肉芽肿形成和保护有关,Th2 应答与组织杀伤高度过敏性和疾病进展有关。决定两种应答反应平衡过程与结核菌与其他传染病原体(从病毒到蠕虫)的相互作用、相互影响和相互制约有关。

分枝杆菌引起强烈的 Th1 响应,导致 Th1/Th2 失衡,Th2 细胞应答处于劣势。由此可见,结核分枝杆菌感染可以防止哮喘。一项针对日本儿童的研究发现,强结核菌素反应与童年后期较低发生哮喘、结膜炎和湿疹有关系(Shirakawa 等,1997)。结核菌素试验呈阳性人群的哮喘过敏反应患病率是结核菌素试验呈阴性人群患病率的 1/3,哮喘症状是结核菌素阴性人群的 1/3~1/2。除此之外,在结核菌素反应为阳性的 7~12 岁儿童中,其特异性反应缓解概率是阴性患者的 6~9 倍。南非的一项儿童研究发现结核菌感染和过敏性鼻炎之间具有负相关性(Obihara 等,2005)。一些其他国家的对照研究也发现,没有 TB 的地方,哮喘更为常见(von Mutius 等,2000;Shirtcliffe,2002)。这些研究提示 TB 可能抑制哮喘和其他过敏反应的发生,进一步大胆推断,可以开发分枝杆菌的疫苗,用于防治哮喘和过敏反应(Hopkin,2000)。虽然证据尚不十分明确,卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin vaccine, BCG)接种已经开始试用(Karonga 预防实验组 1996)。一些研究还发现,结核菌感染还可能预防麻风病,欧洲麻风病发病率下降也可能和自然传播的 TB 有关(Lietman 等,1997)。

由于 TB 和哮喘之间免疫联系的证据越来越明确,其与其他感染病之间的交互关系也不断引起研究者的关注。例如,蠕虫感染引起 Th2 活跃,调节过敏性疾病,但是损害卡介苗与结核的免疫应答(Hopkin,2000;Obihara 等,2006;Ferreira 等,2002;Franke 等,2013)。

结核杆菌和个体免疫系统之间相互作用的复杂性反映出宿主体内系列新奇和重要的种群生物学问题。其中一个重要问题就是,结核杆菌如何在宿主

体内潜伏多年,既没有被宿主杀死,也没有从肉芽肿瘤内突分解出来导致机体发病。一个理论认为,这是菌群在细胞内外分布平衡的原因(Blaser 和 Kirschner,2007)。随着细菌、巨噬细胞、T 细胞和其他细胞种类的生态学的研究发展,一个关键问题是宿主体内的系统生物学是否能揭示人群中 TB 宿主间的动力学特点(见第 8 章;Young 等,2008)。

细菌、病毒、寄生虫感染之间基于免疫调控产生的协同和对抗作用很复杂,目前尚未得到充分研究和解决。但是,以上例子至少在更大范围提示结核菌和其他感染之间的相互影响,这一发现在人群水平上有潜在的影响。可以大胆想象,调控 Th1 和 Th2 反应,对 TB 免疫治疗具有潜力。

人群中的传染性疾病

对每一个个体,结核病都是三个状态之一:传播—感染—发病。这一过程是结核病在人群中基本特点。这里概述的特征,作为第 2 章、第 3 章的导言。

主要特征:较低的传播率(每个患者每年大约感染 10 个以下患者, van Leth 等,2008; Styblo, 1991; Bourdin Trunz 等,2006);较低的获得性感染率(目前每年低于 2%);大量长期亚临床或潜伏性感染人群(在高发地区通常有 1/3 的人有细胞免疫应答,如果是肺活动性带菌状态,说明过去曾经暴露感染过结核菌);较低感染者发病率;一定数量感染状态的疾病谱。亚临床感染和临床感染,都可能持续数周至数年。

不考虑其他条件,有 5%~25%的感染者在被感染的头 5 年内发展成原发性结核患者(Sutherland, 1968; Comstock 等, 1974a; Sutherland 等, 1976)。潜伏感染 5 年后每年再发病的风险很小(每年 10~100/10 万, Dye 等, 1998; Horsburgh 等, 2010; Shea 等, 2013)。婴幼儿感染者的发病风险很高,随着免疫系统的逐渐成熟完善而降低(Shey 等, 2014),在 5~15 岁期间的儿童发病率显著降低,青春期儿童的发病风险再次升高,女孩更早一些。男女成年期间发病风险都非常低(Comstock 等, 1974a; Sutherland 等, 1982; Vynnycky 和 Fine, 1997b)。亚临床感染的存在机制还不清楚,但某些感染者的发病风险一直持续到老年阶段。总之只有很少的感染者发病,人体有强大抵抗能力来阻止发病。

细胞介质对感染的免疫应答是先天性或获得性免疫的一个主要标志物,只能发挥有限的保护作用(Sutherland 等, 1982; Vynnycky 和 Fine, 1997b; Dye 等, 1998; Andrews 等, 2012),因此潜伏性感染者和持续暴露的人群都有发病的风险。基于对细菌表型(主要为耐药型)和基因型的观察,大量研究表明 TB 患者携带多种菌株,可能来自多次感染(Richardson 等, 2002; van Rie 等, 2005; Baldeviano-Vidalon 等, 2005; Warren 等, 2004)。目前的 TB 患者,尤其合并感染