



高三友 窦迎利 张丽娜

# 结核病

## 现代流行病学



气象出版社

# 结核病现代流行病学

高三友 窦迎利 张丽娜

气象出版社

## 内 容 提 要

本书从流行病学概念着手,较为系统地阐述了结核病防治研究中的课题设计、组织实施及资料统计分析方法。主要内容包括结核病病因学,结核病发病学,结核病流行概况,结核病预防控制及效果评价,另对结核病流行病学现场研究中常用的统计分析方法及计算机分析软件也进行了描述。

本书可供结核病防治专业人员、基层防疫工作者及大专院校师生参考使用。

## 图书在版编目(CIP)数据

结核病现代流行病学/高三友, 窦迎利, 张丽娜主编.  
北京: 气象出版社, 2003. 9  
ISBN 7-5029-3628-9

I. 结… II. ①高…②窦…③张… III. 结核病-流行病学 IV. R52

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 082886 号

气象出版社出版

(北京中关村南大街 46 号 邮编: 100081 电话: 68407061)

网址: <http://cmp.cma.gov.cn> E-mail: [qxchs@263.net](mailto:qxchs@263.net)

\*

责任编辑: 李昀 成秀虎 终审: 纪乃晋

封面设计: 阳光图文工作室 责任技编: 陈 红

\*

北京市白河印刷厂印刷

气象出版社发行 全国各地新华书店经销

开本: 880×1230 1/16 印张: 16 字数: 495 千字

2003 年 9 月第一版 2003 年 9 月第一次印刷

印数: 1-1000 定价: 48.00 元

## 前 言

许多研究资料表明，目前结核病仍然是严重的公共卫生问题，是世界上人类的最大杀手。它不仅危害儿童和老人，更危害青壮年，在一些国家造成了四分之一原本可以避免的死亡，已成为制约贫困地区经济发展的重要原因。普及结核病防治知识，唤醒人们的自我保健意识，向基层卫生防疫工作者提供切实可行的参考书是结核病防治工作的需要，为此我们策划编写了该书。

全书共分 20 章，从流行病学概念着手，比较系统地阐述了结核病防治研究中的课题设计、组织实施及资料统计分析方法。主要内容包括结核病病因学，结核病发病学，结核病流行概况，结核病预防控制及效果评价，另对结核病流行病学现场研究中常用的统计分析方法及计算机分析软件也进行了描述。

本书编写过程中参阅了国内外新近出版的书籍和期刊，结合作者多年的实践工作经验精心编写，因而该书在实用性及创新性上有独到之处。

由于编写时间仓促及编者水平所限，不妥之处难免，敬请广大读者指正。

编者

2003 年 5 月

《结核病现代流行病学》编委会

主 编:

高三友 窦迎利 张丽娜

副主编:

王国杰 薛改样 郝园林 王凯娟

关维俊 王友谊 李丙喜 王守京

姜亚伟

编 委:

王友谊 王守京 王凯娟 王 林

王国杰 关维俊 李丙喜 张丽娜

姜亚伟 要玉霞 郝园林 高三友

窦迎利 薛改样

# 目 录

第一章 结核病流行病学概述.....	1
第一节 结核病的流行史.....	1
第二节 结核病流行病学概念.....	2
第三节 结核病流行的生物学基础.....	3
第四节 结核病流行的自然趋势.....	11
第五节 化疗时代的结核病流行趋势.....	12
第六节 流行的延续.....	13
第二章 结核病分布频率指标及其相互关系.....	14
第一节 描述结核病感染情况的指标.....	14
第二节 描述结核病患病情况的指标.....	16
第三节 描述结核病死亡情况的指标.....	18
第四节 结核病流行病学频率指标间的换算关系.....	18
第三章 国内外结核病流行状况.....	19
第一节 分布特征.....	19
第二节 国外结核病疫情现况.....	25
第三节 中国结核病流行现况.....	32
第四章 结核病的感染因素.....	34
第一节 结核菌的接触.....	34
第二节 结核菌的感染.....	35
第五章 结核病发病学.....	43
第一节 结核病病因学.....	43
第二节 结核菌的感染与发病.....	44
第三节 继发性结核病变的特征.....	46
第四节 肺外结核.....	48
第六章 结核病集团感染与暴发流行.....	51
第七章 结核病的流行病学模型及预测.....	59
第一节 结核病学理论模型.....	59
第二节 结核病流行病学理论模型的建立.....	59
第三节 国内结核病流行病学理论模型的建立.....	62
第八章 结核病监测.....	65
第一节 结核病监测的概念.....	65
第二节 结核病监测的组织.....	66
第三节 结核病监测的内容.....	67
第四节 结核病的监测指标.....	68
第九章 结核病分子流行病学.....	78
第一节 概述.....	78
第二节 分子生物学技术在结核病流行病学中的应用.....	80
第三节 基因芯片及其在结核菌耐药研究中的应用.....	84
第十章 结核病的预防.....	87
第一节 结核病的免疫预防.....	87
第二节 结核病的药物预防.....	100
第十一章 结核病的控制.....	103
第一节 防治对策.....	103
第二节 病例发现.....	107

第三节	病例管理.....	113
第四节	不住院化学疗法.....	120
第十二章	队列分析方法在结核病控制中的应用.....	132
第十三章	临床科研选题原则及常用设计方案.....	141
第一节	临床科研的选题原则.....	141
第二节	临床科研设计的重要性和基本类型.....	142
第三节	常用临床科研设计方案.....	144
第四节	临床科研质量的控制.....	148
第十四章	临床科研统计方法的选择及常见错误.....	151
第一节	临床科研统计方法的选择.....	151
第二节	统计结果的解释.....	164
第三节	临床科研中统计方法应用上常见的错误.....	168
第十五章	临床诊断试验研究的设计方法及其评价.....	171
第一节	进行临床诊断试验评价的重要性.....	171
第二节	诊断试验研究的设计方法.....	172
第三节	诊断试验评价的指标和意义.....	173
第四节	提高诊断试验效率的方法.....	179
第五节	疾病早期诊断.....	180
第六节	诊断试验正常参考值的确定方法.....	181
第十六章	结核病社会心理因素调查方法.....	182
第一节	社会心理因素调查的基本内容.....	182
第二节	社会心理因素的调查方法.....	183
第十七章	临床疗效的评价.....	192
第一节	临床疗效评价的重要性.....	192
第二节	临床疗效评价设计的内容和原则.....	194
第三节	临床疗效评价设计的三大要素.....	196
第四节	多中心临床试验.....	202
第五节	对有失访及不依从资料的处理和分析方法.....	202
第十八章	结核病与并发症.....	206
第一节	矽肺结核.....	206
第二节	糖尿病与肺结核病.....	215
第三节	艾滋病与结核病.....	217
第十九章	卫生经济学评价及应用.....	224
第一节	卫生经济学的概念.....	224
第二节	成本的种类及其测定方法.....	225
第三节	成本及经济学评价的要求.....	226
第四节	成本效果分析.....	227
第五节	成本效益分析.....	227
第六节	成本效用分析.....	229
第七节	卫生经济学评价的贴现与灵敏度分析.....	232
第八节	临床经济学评价的标准.....	233
第九节	卫生经济学评价在结核病控制中的应用.....	234
第二十章	流行病学常用计算机软件简介.....	236
第一节	EPI INFO 软件.....	236
第二节	SPSS 软件.....	241
第三节	SAS 软件.....	244
第四节	EXCEL 软件.....	247

# 第一章 结核病流行病学概述

## 第一节 结核病的流行史

结核病是一个古老的疾病，自有人类历史记载以后就显示有它存在的证据，1973年湖南长沙马王堆汉墓中出土的两千多年前的女尸身上发现左上肺及肺门均有结核钙化灶，进一步证明当时即有结核病的存在。两千多年前，我国《内经》中记载的“虚劳之症”即包含了“结核”。1650年，法国一位学者解剖了当时死于“痨病”者的尸体，发现肺脏及其它患病器官里有颗粒状的病变，根据其形态特征称之为“结核”。因此结核病的名称被沿用至今。

早在汉代时期，就已知结核病为一传染病。真正用科学的方法证明结核的传染性可追溯到19世纪中叶，Villemin于1865~1868年间经过反复的动物试验，证实了结核的传染性。此后直到1882年德国学者Koch才从结核病病人痰液中发现结核杆菌，并将其接种于动物，使动物发病，然后在动物体内发现了结核杆菌及病变；再重新取样本培养，仍检出了同样的结核杆菌，这一发现为现代结核病的研究奠定了科学的基础。国内外许多学者曾对结核病的流行演变过程作了较为详细的研究分析，将结核病的流行历史划分为以下三个时期：

### 一、发现前期

发现前期是指结核菌在1882年被发现之前这一时期。在这段时间内，人们对结核病的认识尚缺乏科学性，众说纷纭，而当时的结核病流行也是十分猖獗的，就死亡情况来看，1757年伦敦为700/10万，1860年增至870/10万，其余各国一般都在400/10万以上，当时结核病被人们称之为“白色瘟疫”。西方有些国家通过法律规定“将因结核死亡的病人的接触用品焚烧”，以此作为消毒措施，间接说明了结核病在当时流行的严重程度。结核病之所以如此猖獗地流行，与当时的工业革命及其发展有着明显的关系。18世纪，随着工业的兴起，大量未感染者急剧地集中于城市，增加了易感者受感染的机会，同时在不良的卫生条件下，机体、精神双重的过度劳累，最终造成了发病人数的剧增。在流行达到一定程度（高峰）后，流行强度开始下降，但这种下降速度是缓慢的，主要是因为工业革命后人们富裕起来了，他们的卫生状况及劳动条件得到了一定的改善，因而结核病的流行呈现较为缓慢的自然下降趋势，不过这种下降并不是采取了积极的或特殊的防治措施的结果，而是一种自然趋势。

### 二、化疗前期

化疗前期是自1882年Koch发现了结核菌至1945年链霉素等抗结核药物尚未广泛应用之前的那段时期。在这一时期内明确了结核病的传染源及传播途径。在肺结核的诊断、早期发现、预防、治疗、消毒、隔离及卫生宣教等方面都有了较大的进展。1888年意大利的Forlani完成了人工气胸疗法，创造了肺结核萎缩疗法的新纪元。以后人工气胸与人工气腹等压缩疗法不断推广，一度成为这一时期肺结核的主要治疗方法，特别对早期肺结核的治疗起了相当大的作用。在这一时期，德国的Brauer和Sauer Bruch发明了外科萎缩疗法，肺切除术普及以前它一直在肺结核的外科疗法中独占鳌头。1938年意大利的Monaldi研究空洞吸引疗法获得成功，从而为以后的肺切除术奠定了基础；1907年奥地利的Pirquet研究出了能测知结核菌变态反应的结核菌素皮肤试验法；1908年法国的Mantoux开创了定量的皮内注射法，大致上完成了现在的结核菌素试验方法；1895年德国人Roentgen发现了X线并于1920年开始应用于肺结核的诊断，从此肺结核的早期诊断方法又有了新的进展。在隔离、治疗方面，这段时期主要以疗养院疗法为主，该方法的开创者是德国Brehnoer，其根本依据是由大气、安静、营养疗法、增强自然抵抗力以求达到恢复健康的目的。在预防方面，根据巴斯德研究所的Paster关于变更结核菌的培养条件可以改变结核菌毒性的论据，由Calmette和Guren先后进行了研究，最终于1908年研制出了卡介苗(BCG)，并于1923年开始应用于人体试验。后来又开展了用异烟肼(INH)药物预防的方法。因采取了多项措施，结核病



的流行逐渐得到控制，死亡率稳步下降，如伦敦由1901年的174/10万降至1926年的33/10万，到1939年时死亡率仅63/10万。但在第二次世界大战期间，某些国家由于战争的影响死亡率又略有回升。

### 三、化疗时期

化疗时期是从1945年开始，结核病进入现代化学疗法后这个阶段。随着各种新的化疗药物的问世，结核病的流行状况发生了显著的变化。在病因、诊断等方面不再像以前那样花费更大的精力；结核病的流行呈加速下降的趋势。人们正在竭力寻求有效地开展化学疗法的最佳方案，以尽快地在世界上消灭结核病。自链霉素在1945年被应用于结核病人的治疗以来，又相继发现了对氨柳酸纳、异烟肼、利福平等有效抗结核药物。化学疗法逐渐普及，并形成了“早期、联用、全程、规律、适量”的统一化疗原则。特别是在短程化疗的应用方面又获得了初步成功。同时，由于化学疗法的迅速发展，外科疗法的适应范围也愈来愈小。这一时期以来，结核病的流行基本上得到控制，死亡率迅速下降；如美国1950年为22.5/10万，1960年为6/10万，1969年则更进一步降为2.7/10万。同样，发病率及患病率也明显地降低。除了普遍推行化学疗法以外，各国都积极注意防治结合，逐步开展了卡介苗接种及各种流行病学调查，结核病防治工作在有计划地稳步进行。

## 第二节 结核病流行病学概念

自然科学与社会科学一样都有各自的研究对象，社会科学研究的是社会现象，自然科学研究的是自然现象。医学属于自然科学范畴，它研究的对象是健康事件(Health events)，或叫疾病现象。例如，临床医学所研究的是疾病的个体现象，也就是疾病在个体病人上的临床表现(症状和体征)，而流行病学所研究的是疾病的群体现象，也就是病例在人群中的分布。人群及分布是流行病学研究中很重要的术语和概念。人群的规模可大可小，如一个家庭，一个村、镇、县、市，或一个国家，都可称为一个人群(体)。分布是指病例在人群中“人”、“时”、“地”三方面的频率动态变化。临床医师根据症状和体征结合必要的化验即能给某一病人做出诊断及预测转归，并给病人必要的治疗和评价治疗效果；同样，流行病学医师根据病例(包括临床及亚临床病例)分布规律(即流行病学特征)，结合必要的检验，亦能对不明病因的疾病进行流行因素探索，并及时采取防治对策和措施及对所采取的对策和措施进行科学的评价。

作为一个现代医师，无论他从事于何种专业，在解决疾病现象时，都应该懂得既要从个体角度，也要从人群角度来考虑问题。从人群角度来考虑问题时，也就是应用了流行病学观点。一位医师如果缺乏流行病学观点就不会体验到群防群治的重要性，也很难贯彻落实我国“预防为主、防治结合”的卫生工作总方针。

现代医学包括基础医学、临床医学和预防医学三个分支内容，而流行病学属于预防医学的范畴，主要着重于研究如何预防疾病，进而促进人群健康。

结核病流行病学属于流行病学中的一个病种分支，是流行病学原理与方法在结核病研究中的应用，它是应用流行病学原理与方法研究结核病在人群中的发生、发展规律，与基础医学、临床医学有着明确的区别。它所研究的规律，既包括结核病在人群中的分布，也包括了结核病在人群中发生、发展及影响因素；既研究具有传染性的病人，也同时包括了尚未形成传染性的病人。因此，结核病流行病学定义应为“应用流行病学原理与方法研究结核病在人群中的分布规律以及制订防治措施并评价措施效果的科学。”

结核病是一古老的传染病，结核病流行病学研究是因结核病存续几千年、流行到一定程度而逐步发展起来的。随着医学的不断发展，人们认识到任何一种疾病在人群中出现时，病例数目的多寡会随着时间而变动，有时表现为流行，有时表现为散发，两者相互交替，形成一个连续不断的过程。目前有许多学者称流行病学为一门研究疾病分布及其影响因素的学科，“分布”是指疾病(例)在“人间”、“时间”、“地间”的三方面频率动态。由于结核病时刻受到“致病因子”、“人群”和“环境”三方面因素的影响，病例的分布及发生频率是在时刻变动的。人们知道，疾病都

有它自己过去的、现在的和将来的发生、发展、分布频率，进而构成它的自然史，因此，结核病也有它自己的“自然史”。

### 第三节 结核病流行的生物学基础

关于疾病的发生模式法国学者从生态学角度提出应从致病因子—宿主(人群)—环境三方面相互影响进行归纳之，已得到现代医学界的认可。致病因子分为生物性和非生物性，生物性因子能引起感染、传染病、免疫性疾病、中毒或胎生畸形甚至可能引起肿瘤；非生物性因子过多时引起中毒、疾病或肿瘤，过少时引起维生素和其他元素缺乏症。另一类致病因子属于基因、染色体缺陷、酶缺乏而引起生理代谢异常、先天缺陷或发育痴呆等病态。影响人群易感性的因素，有的是先天的，有的是后天获得的。环境因素又可分为社会因素和自然因素两种。各类疾病在人群中出现时都有自己的分布规律。除某些由单基因因素决定的疾病(如色盲、视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤等)在人群中分布尚不受环境因素影响外，大多数疾病的分布规律都要受到这三方面因素的影响。结核病流行病学过去主要是研究结核病的感染与发病及影响因素，因此早期的结核病流行病学基本上局限于临床流行病学。现代流行病学的研究对象已从传染病扩大到非传染病，“三个环节，两个因素”的理论已不能概括所有疾病的分布规律，不过对结核病来说，三个环节、两个因素的单一病种流行病学模式仍然还是适用的。

人型结核菌是人类结核病的常见病原体，牛型结核菌主要引起牛结核病。有关结核病的一切问题都是围绕结核菌而产生的，结核菌能从古代传播至今应归因于人群中三个生物学环节的广泛存在。

结核病在人群中流行的基本环节可以概括为：传染源，即感染的来源；传染途径及易感人群。这三个环节先后在人群中不断发生，相互链接，构成了结核病的流行过程。这种反复进行的流行模式可以用图 1—1 表示。

从图 1—1 的任何一处开始都会得到构成的同样结果。三个环节中缺任何一个都无法构成流行。例如，在结核病已经流行地区，无论是上升期还是下降期，人群中都有大量易感者(C)，并随时有感染的机会成为已感染者(A)主体。已感染者一生中有百分之几的概率发病(向 B 移行)。发病的患者(活动性肺结核 B)如未被发现则继续进展成为传染源(传染性肺结核 B')，直至死亡。死亡后即脱离流行环节。发病者被发现并得到治疗而达治愈则返回到治愈者中(A')。已被发现的发病者总有或多或少未得到治疗，或治疗失败者也向传染源(B')移行。有了传染源，由于传染源排出结核菌使未感染者(C)受感染，就构成了下一循环。这可说明传染源是流行循环中的起点，是三个环节中的第一环节，也是最重要的环节。

#### 一、传染源

结核菌是否在人类出现前就已存在不得而知，但人类一出现就伴随有结核病则是可能的。除极少报告显示人类结核病由动物感染外，结核菌的感染在自然条件下主要见于人与人之间，传染源是肺结核病患者，当患者咳嗽、喷嚏、大声说话时，由于急剧的呼气通过呼吸道使含有结核菌的分泌物形成大小不等的飞沫飞散到空气中，大的飞沫很快降落下去，小的飞沫其表面水分很快蒸发，形成以单个结核菌为核心的飞沫核，由于飞沫核较轻，可在空气中飘浮，当通风换气较好时就可除掉或被稀释，特别是太阳光照射即可把结核菌杀死。在未被杀死之前如被未受过感染的人吸入，结核菌就会侵入新的宿主，这种由飞沫→飞沫核形成→浮游→未感染者吸入的形式是结核菌传播的最基本形式，即“飞沫核传染”。

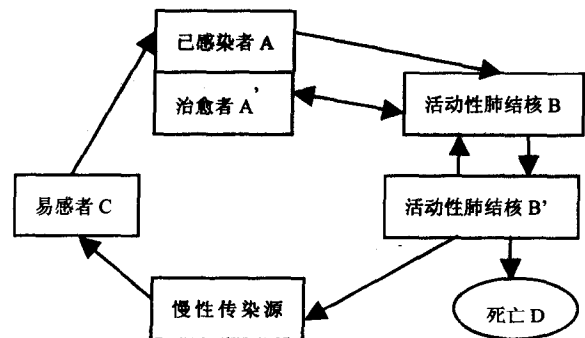


图 1—1 结核病流行模式图

人型结核菌是人类结核病的常见病原体，牛型结核菌主要引起牛结核病。早在 19 世纪欧洲曾有牛结核病在人群中流行。由于结核病牛作为人类结核病的传染源主要是通过消化道传播，此途径易于切断，加上结核病牛可从肉体上消灭，因此牛结核病很快被控制流行。1979 年全国结核病流行病学抽样调查报告，6 省 2 市调查结果结核菌分型中有 3.8% 为牛型结核菌(表 1-1)。此外近年发现 30 余种非结核分枝杆菌，特别是堪萨斯、鸟、细胞内分枝杆菌可能致病，这些分枝杆菌一般分布于土壤和水中，人与人之间传染极为罕见。北京南郊农场 8.5 万人中 900 例肺结核病人中发现 2 例鸟、细胞内分枝杆菌病。很长时期以来将结核病人看成是传染源，即使有了查痰检菌方法后也还如此。近年来的流行病学进展认为并非所有的肺结核病人都是传染源，只有在其排出结核菌时才是传染源。

表 1-1 不同年代菌型分布 (%)

年代	人型	牛型	非结核分枝杆菌
1978	82.9	7.5	9.6
1979	91.7	3.8	4.3
1982	92.5	3.1	4.4
1987	94.3	2.3	3.4
1985	89.8	6.5	4.4
1988	95.4	1.6	3.0

流行病学研究并不满足于一般地区是否排出结核菌，而是把那些涂(+)或涂(-)培(+)作为主要传染源，而涂(-)培(-)肺结核患者传染性较小，如果涂(-)或涂(-)培(-)，只在 X 线上有异常者一般可认为不是传染源，尽管这类 X 线上诊断为肺结核的患者中有一部分可能会发展成为排出结核菌的肺结核病人(表 1-2)。

表 1-2 肺结核病人排菌与接触者感染率 (%)

年代	接触者年龄	传染源排菌情况		
		涂(+)	培(+)	培(-)
1954	0~14	65.2	26.8	17.6
1958	0~14	46.9	30.1	17.6
1962	0~15	65.6	25.7	21.0
1975	0~14	34.8	10.7	7.3
1976	0~14	50.0	4.7	7.8

细菌病理学研究证明，结核病并非一发生就具有传染性，排出结核菌只是结核病发展过程中的一个特定阶段，只有在组织破坏，病灶与外界相通时才能排出结核菌。

(一)影响结核菌传播感染的主要因素

结核病主要是人传染给人的传染病，但在某些情况下有时同一家庭的排菌病人对周围不会传染，而另外场合则许多人受传染，甚至引起集团感染，这种传播、感染方面的差异主要有以下影响因素。

1. 排菌量

排菌量多少是与传染性大小成正比的，涂(+)培(-)传染源与涂(-)培(-)传染源在排菌量上不同，其传染力前者每年传染 10~20 人，后者只相当于前者 1/5，即传染 2~4 人。

如果 1ml 痰液中含菌量为 1000~10000，则涂片阳性率约为 40%~50%，如 1ml 痰液中含菌量低于 1000 时，则痰检的阳性率极低，仅为 4%(表 1-3)。涂片中结核杆菌数越多，传染机会越大，危险也越大。

表 1-3 痰标本与涂片中结核杆菌估计数

每发现 1 个杆菌需视野数	涂片上的杆菌数	每 ml 标本中杆菌数
100	100	1000
10	1000	10000
1	10000	100000

病变广泛，破坏严重，特别是有急剧进展病变，干酪病灶溶解形成空洞的患者痰中含有大量结核菌，这类患者是严重的传染源。表 1-3 是各国专家报告的儿童接触者按患者排菌情况不同的感染情况，较一致地反映出涂片阳性患者的接触者感染远较培养阳性或培养阴性患者的接触者感染率要高，多数情况下后两者之差不明显，而与一般市民 0~14 岁儿童接触者感染相近。

2. 患者咳嗽症状

咳嗽、喷嚏、大笑、讲话都能产生飞沫，而咳嗽是肺结核病人产生飞沫的主要方式。有学者利用记录装置记录了新病人每天从 23 时到次晨 7 时 8 个小时的咳嗽次数，对其 0~14 岁的家庭接触者传染情况进行观察，结果见表 1-4。咳嗽 48 次以上的患者家庭接触者感染

表 1-4 传染源咳嗽次数与接触者感染率 (%)

咳嗽次数	结素反应结果		
	总数	阳性	阴性
总数	130(100.0)	46(35.4)	84(64.6)
<12	51(100.0)	14(27.5)	37(72.5)
12~47	22(100.0)	7(31.8)	15(68.2)
48~	57(100.0)	25(43.9)	32(56.1)

43.9%，而咳嗽在 12 次以下者仅感染 27.5%，约为 2 倍。根据观察推算呼气中所能散布出的飞沫数一次咳嗽约为 3500 个，一次喷嚏几乎可达 100 万个，在正常谈话情况下欲产生与一次咳嗽相等的飞沫数，约需持续 5 分钟。说明病人咳嗽及喷嚏这类症状在飞沫感染途径上起重要的作用。

### 3. 接触密切程度

与传染源的接触越频繁、密切，受感染机会越多，见表 1-5。

可见与涂(+)传染源接触，密切接触者较偶尔接触者的感染率高出 1~2 倍，而培(+)传染源密切接触者较偶尔接触者的感染率高出 4.5 倍。

河南省 1979 年流行病学调查中全省 38 个流行病学调查点 0~14 岁儿童感染情况：涂(+)户儿童感染率 64.9%；涂(+)组儿童感染率 13.2%；非涂(+)组儿童感染率 8.1%；无涂(+)点儿童感染率 3.5%。说明接触密切程度与感染有密切关系。

### 4. 化疗的作用

化疗直接作用于结核菌可使痰菌迅速阴转，治疗前后患者的排菌状况明显不同，强化化疗下，传染性迅速降低，以致消失。根据立勒氏等实验，敏感菌未治疗时相对传染性 100%，治疗时只有 25%，耐药菌病人未治疗时相对传染性为 100%，治疗时仅有 27.3%。

据吴寿山报告已治病例家庭接触儿童的结核菌素试验阳性率和强阳性率均明显低于未治疗病例的家庭接触者，见表 1-6。

表 1-7 肺结核病人家庭接触者结素反应情况(%)

类别	涂阳病人	培阳病人	涂、培均阴病人
病人数	52	34	69
家庭接触者数	108	104	216
阳性率	54	44	50
阳转率	14	19	18
≤6 岁儿童接触者	91	48	108
阳性率	45	38	38
阳转率	23	25	19

106~107，化疗 2 周减至原来的 5%，4 周减至原来的 0.25%，化疗后痰菌急剧地呈对数减少以致消失，这与传染性减低有很大关系。此外还发现结核菌活力减低、毒力减弱，临床上化疗后涂(+)培(-)结核菌病例的出现就是证明。印度马德拉斯化疗中心研究证明化疗前涂(+)培(-)结核菌病例只有 1.2%，化疗三个月时有 13.4%，五个月 28.9%，北京结核病研究所与大连市结防所合作研究中证明；化疗前 1.2%，化疗后 7.3%。化疗后病人咳出的飞沫内含有一定浓度的药物，Riley 认为飞沫水分蒸发后形成微滴核时，药物浓度浓缩约 100 倍，因而细菌在微滴核内活力减弱或消失。传染性也相应降低或消失。

### (二) 结核菌感染的诊断

结核菌感染的基本特性是结核菌素试验反应(以下简称结素反应)阳性，在结核菌感染的诊断上结核菌素试验是唯一有效而可行的方法。结核菌感染后不是立即就呈现阳性，给未感染者进行

表 1-5 与传染源不同接触程度儿童感染率(%)

年龄段	接触密切程度	传染源排菌情况		
		涂(+)	培(+)	培(-)
0~4	密切	29.1	6.0	6.5
	偶尔	—	—	—
5~9	密切	35.9	12.4	6.2
	偶尔	10.1	2.5	11.8
10~14	密切	39.5	14.1	19.1
	偶尔	16.1	2.5	16.3

表 1-6 已治与未治病例家庭接触儿童的感染率(%)

类别	阳性率	强阳性率
45 名已治病例 48 名家庭接触儿童	22.9	6.3
76 名未治病例 85 名家庭接触儿童	60.0	12.9

1974 年 Gunnels 对短期住院治疗、排菌病人出院后继续不住院治疗的肺结核病人进行观察。从表 1-7 中可看出，无论整个及 16 岁以下儿童接触者，各组间结素阳性率及阳转率均无显著性差异。说明涂(+)或培(+)病人出院，在治疗情况下，其传染危险性并不大于培(-)病人，传染危险主要发生在诊断和治疗之前。而且治疗后咳嗽次数及严重程度减少，见表 1-8，也是减少传染性的主要方面。

1976 年 Yeager 报告对痰菌阳性病人化疗前后进行一系列结核菌培养定量分析，化疗前每 ml 菌数

表 1-8 化疗开始后咳嗽的频度变化

治疗期(周)	观察患者数	夜间 8h 咳嗽次数(3 日平均)		
		治疗前	治疗后	前后比较
0	20	109	—	100%
1	20	109	65	60%
2	20	109	38	35%
3	15	79	25	32%
4	12	94	21	22%
5	11	99	27	27%
6	10	106	32	30%
7	5	92	22	24%
8	4	114	17	15%
9	2	127	10	8%

结素试验反应是阴性反应；一旦感染结核菌，经过4~9周则结素反应成为阳性，这就是所谓“过敏反应前期”。给受结核菌感染的人(已感染者)注射一定量的结核菌素，(过去我国用1:2000稀释的旧结素，现已改用相当于5个单位的PPD)，其反应分布是硬结平均直径15mm、标准差5mm的典型正态分布。另一方面，给未感染者注射一定量的结核菌素，其反应分布则从右向纵轴压缩是单峰型分布。从而已感染者和未感染者同时混在的人群结素反应分布则随两者所占比例的不同而有所不同(图1—2)。研究证明：不论那种分布，都是以5mm为谷，呈双峰型曲线，以5mm点为界限，等于或大于5mm的反应为阳性=已感染，小于5mm的为阴性=未感染。基于这一原理在人群中进行调查，结素反应在5mm及以上者(阳性者)人数在受检查者中所占比例即阳性率，在未接种过BCG的人群中结素反应的阳性频度通常称感染率。不过取得这种集团感染率的方法在普种BCG地区却是很困难的。

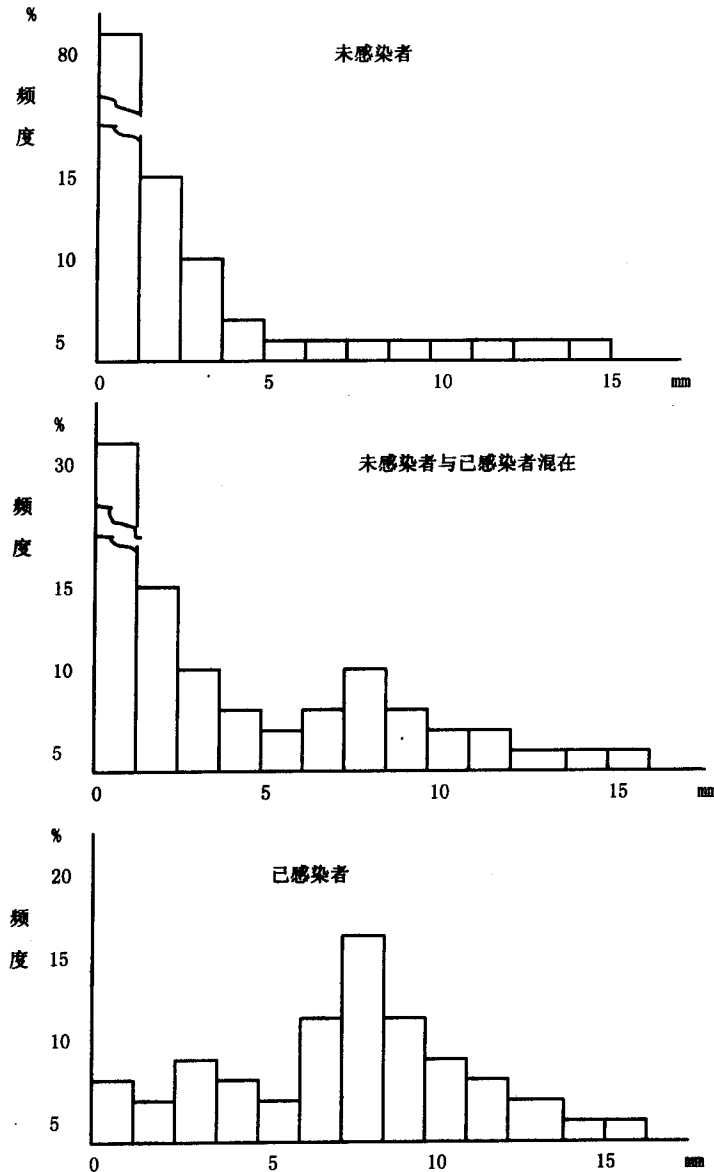


图1-2 一般人群的结素反应分布(5单位)

### 1. 自然感染的鉴别

在推行BCG接种地区，因为BCG接种与自然感染所致结素变态反应通常是无法鉴别的，在混有BCG接种者的人群中，就不能说结素反应阳性=(自然)感染。在全国流行病学调查中为取得感染率，曾用除外有接种史者、有卡痕者取得未接种BCG者的阳性率。这样由BCG未接种者中所得阳性率仍有一定偏性(过高评价阳性率)。特别在有些国家推行新生儿不做结素试验直接接种BCG，接种史难于确定，同时新生儿接种BCG无卡痕者或卡痕不明显者较多，更影响所得阳性率偏高。

## 2. 假阳性的划分

应用现行结素试验反应标准 5mm 为阳性反应界限, 当感染率低到 1% 以下时, 已感染者反应(特异性反应)的分布, 被未感染者反应的右侧部分(非特异性反应)所覆盖, 这样用现行的结素反应标准判断为“阳性”的大部分是假阳性, 从而也造成对感染率过高的评价。正因为如此, 为真正捕捉到感染者, 临床上把阳性标准提高到使  $E1 = E2$ 。在流行病学上有人提出用特异性反应人群的平均反应值的 2 倍来推算感染率。因为特异性反应围绕平均值呈左右对称, 而且认为比上面提到的平均值还大的非特异性反应几乎是没的。

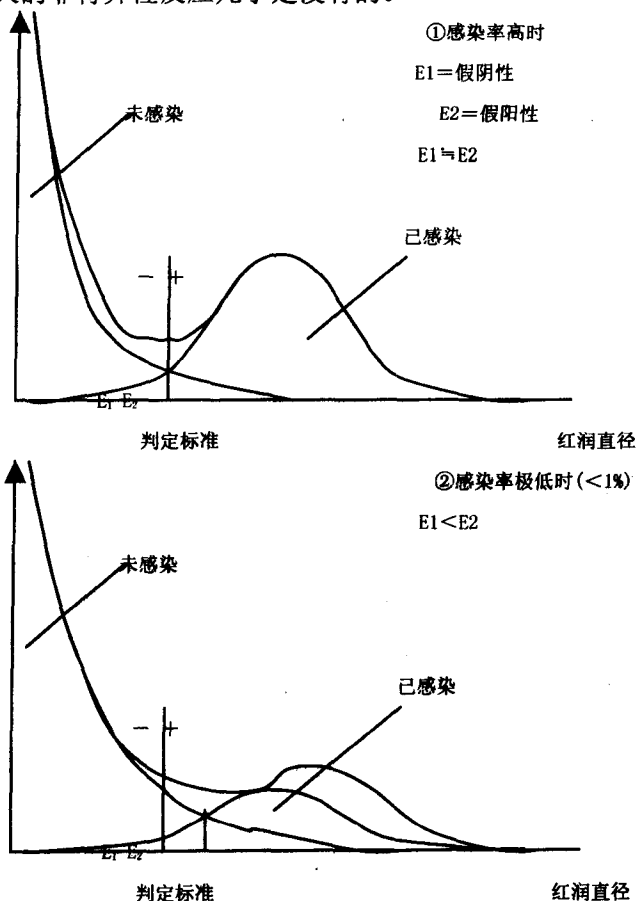


图 1-3 不同感染率水平的结素反应判断模拟图

## 3. 交叉反应

判断结素阳性是否为已感染的第三个影响因素是交叉过敏性反应的存在。在某些热带地区的居民结素反应分布表现明显。这些地区虽然结核病蔓延相当严重, 而结素反应的分布则不是图 1-3 之①那样呈双峰性分离的分布状态。这是亚热带、热带地区广泛分布的非结核分枝杆菌感染所致各种不同程度的(但比人型菌感染反应弱)结素变态反应(见图 1-3)。这种交叉过敏性(狭义的)有时也叫非特异性反应, 在婴幼儿所见到的假阳性也可能有一部分这方面的原因。虽然有过用这些非结核分枝杆菌的代表株制成抗原与 PPD 同时应用, 试图利用皮肤过敏性进行鉴别一般都没有成功。今后, 迫切需要制出具有更高特异性的抗原。

### (三) 感染危险率的意义

感染与传染源间存在密切关系, 用感染频度做为反映一个地区或集团中结核病问题的大小是比较好的流行病学指标。

结核病防治对策是以切断结核菌的感染传播链为目的的。如能明了一个地区或集团的结核菌感染频度, 则结核病防治对策应采取的目标以及防治对策能落实多少也就明确。正是从这一认识出发, Styblo 提出了结核病感染危险率的概念, 并在 TSRU 进行了研究。

所谓感染危险率系指未感染者在一年内受结核菌感染的百分率, 与通常所指的自然阳转率为相同概念。感染危险率除了能直接测定结核病防治对策的目的外, 还具有以下特点:

- (1) 通过简单的结素反应检查结果加以分析得到的指标是一客观性、重复性很强指标。
- (2) 比进行实况调查节省人力、费用，实行起来比较容易。
- (3) 不像发病受诊断标准和防治对策普及程度的影响，所以适用于国际间和历年的比较研究。
- (4) 掌握感染危险率及其减少率为推算未来结核菌感染情况提供可能。结核菌感染危险率是了解结核病问题大小时最可信赖的指标，这一点越来越广泛地被各国所公认。近年把它应用于流行病学研究有了长足发展。

#### (四) 结核病感染危险率的推算法

结核病感染危险率的推算方法有直接法、间接法以及间接推算法。

##### 1. 直接法

对一定地区或集团的全体成员重复进行结素试验，从阳转率的变化来推算感染危险率的方法。直接法可取得最初检查结素反应阴性者，也可取得最初检查的全部对象重复进行结素反应结果。从全体阳性率之差来计算一年的感染危险率。如果样本是全地区或整个集团或无选择的随机样本，则两次检查对象即使有增减也无妨碍。

我国由于推行 BCG 接种，BCG 接种普及率尤因新生儿普及率很高，所以无法进行直接调查。选择一定地区特定年龄组未接种 BCG 者做为推算年感染危险率的对象做起来困难较大，而且有一定偏性。

##### 2. 间接法

对一定年龄的儿童每隔几年重复进行一次的结素反应结果，或选定某一年代的不同年龄组的结素反应结果，或利用反复进行的不同年龄组结素反应结果等进行推算的方法。这一方法是 Styblo 提出并完善的，是现今世界各国应用最广泛的方法。

Styblo 等人的方法是假设历年的感染危险率在任何一个年龄组都相等的前提条件下而计算出来的。例如，未种过 BCG 的 3 岁幼儿的结素反应阳性率，1977 年是 1%，1980 年是 0.6%。因为 3 岁幼儿的结素反应阳性率是从出生到 3 岁的结核感染的总和，设  $n$  为观察对象的平均年龄，如以  $p$  做为从出生到现在的平均结核感染危险率则：

$$q = (1-p)^n$$

成立以上关系，这里  $p$  为阳性率， $q$  为阴性率。代入上式，从 1978 年到 1980 年的平均感染危险  $p_{79}$ ，是：

$$(1-0.006) = (1-p_{79})^3$$

$$\text{故 } p_{79} = 0.002 = 0.2\%$$

$$\text{从 1975 年到 1977 年的平均感染危险率 } p_{76} \text{ 是： } (1-0.01) = (1-p_{76})^3$$

故  $p_{76} = 0.0033 = 0.33\%$ ，所以，如每三年取中间一年，则 1976 年的感染危险率为 0.33%，1979 年为 0.2%。

此三年间感染危险率的减少率  $R$  可用  $p_{79} = p_{76} (1+R)^3$  表示，代入上式后求得的年减少率是 15.4%。

假设年减少率一定不变，基于上述原理将已知数值代入上述公式，则可计算出任何一年的、任何年龄的感染率，因而也就能计算出感染危险率。

##### 3. 间接推算法

应用最早并已被公认的间接推算法是利用 0~4 岁结核性脑膜炎发病率用 5 除所得数值就是感染危险率(%)，20~29 岁组涂(+)发病率用 48 除所得数值就是感染危险率(%)等间接地来推算结核病感染危险率的方法。因为 0~4 岁组结核性脑膜炎和 20~29 岁组的肺结核病都是感染后比较短的时间发病，所以用两者的关系和演变来推算感染危险率的演变。可见间接推算法中有关结核病登记报告资料必须完整、系统，特别是结核性脑膜炎的登记报告资料。

这一间接推算法的基础是建立在 Styblo 等研究结果上的，这一研究结果是基于对未推行卡介苗的欧洲地区的观察，因此在应用时需结合具体情况。

## 二、传播途径

结核病是由结核菌感染而引起的，没有结核菌的感染是不会发生结核病的。然而并非吸入结

核菌都形成感染，即使感染成立，在体内形成初感染病变，大多数也可以自然痊愈，而不致发生临床结核病。

结核菌在人体内的一定部位生存繁殖，并引起疾病叫定位，这种关系是长期进化形成的。肺是结核菌生存繁殖最适宜的环境，但结核菌如仅能在定位部位生存繁殖，其结局必然走向：①病人死亡，结核菌也随之消亡；②机体产生免疫，将结核菌消灭；③病人治愈，结核菌被消灭。结核菌不可能在体内定位处无限期的停留或繁殖下去，只有从病人体内排出，并侵入到另外健康人体内的结核菌才得以继续繁殖生活下去，结核菌这种从一个宿主转移到另一宿主的过程叫传播，这是结核菌赖以进行“种”的延续的条件。

结核菌传播可分三个阶段：

①自病体排出：排出与结核菌定位有关，如定位于肺，因肺与外界相通，结核菌可经呼吸道排出，最易传播；定位于肾、肝、肠则分别经泌尿系统及消化系统排出，传播较难。

②停留于外界环境，这是第一阶段的继续，无论肺结核病人排菌情况如何，结核菌在侵入新的宿主前停留于外界环境都是必经的。不过有长有短，所谓“直接传染”只是在外界经过极短而已。由于外界环境中有着广泛的净化作用，多数结核菌不仅不能繁衍增殖，而且多数是在未侵入新宿主前即被消灭。

③侵入新的宿主，这一阶段同样与结核菌在体内定位有关，定位于肺的肺结核患者经呼吸道排出结核菌，定位于肠的肠结核患者通过消化道排出结核菌。

结核菌从病人体内排出，侵入新的宿主有以下途径：

#### (一) 呼吸道

##### 1. 飞沫

关于结核菌的传播早在 Koch 发现结核菌之后的 1897 年和 1921 年 Flugge 就证实了肺结核病人在谈话、咳嗽时从呼吸道排出含有结核菌的微滴，并证实这种微滴能感染动物，确认了肺结核病人咳嗽时喷出的微滴是结核菌传播的主要方式。1934 年 Wells 提出，肺结核病人喷出的微滴表面与空气接触，水分急剧蒸发成为悬浮于空气中的微滴核，这种含菌的微滴核进入肺泡即可形成感染。

一次喷嚏可喷出 1~4 万个飞沫，直径大于 100 $\mu\text{m}$  的飞沫很快(数秒)落下，而数量更多的小飞沫，在空气中悬浮较久，小飞沫与周围空气接触，水分蒸发，表面干燥、致密，形成飞沫核，结核菌在飞沫核内虽不繁殖分裂但能存活。直径 1 $\mu\text{m}$  飞沫核在空气中悬浮形成气溶胶，维持数小时甚至更久，可扩散数米远(表 1-9)，当飞沫向外扩散时，离传染源越远飞沫越少，其数量与距离的平方成反比，因之吸入带结核菌的飞沫机会也越少。

表 1-9 飞沫的大小及浮游(%)

	飞沫大小			30 分空气中 中浮游
	<10 $\mu\text{m}$	10~99 $\mu\text{m}$	>100 $\mu\text{m}$	
咳嗽	50	35	15	50
说话	8	52	40	6
唱歌	—	—	—	36

1948 年 Welle 等报告随较小微滴核吸入的结核菌量 16 倍于随较大微滴核吸入的菌量，因较大微滴核受阻于上呼吸道、气管、支气管或小支气管，而不能深入肺泡。1973 年 Mulir 提出含菌微滴核直径大约 2 $\mu\text{m}$  左右才能深入肺泡引起感染，大于 10 $\mu\text{m}$  或小于 0.01 $\mu\text{m}$  不能定位于肺泡，因细支气管无纤毛故易于定位。结核菌在微滴核中存活，受微滴核中蛋白质有机物含量影响，阳光紫外线可杀死结核菌。1969 年 Loudon 证明含菌(H37Rv)微滴核悬浮于空气中 6 小时有 46.7%~55.8% 仍存活。

##### 2. 尘埃

传播病人咳嗽排出的飞沫，较大的很快地落在地面、床或衣物上，干燥后失去水分形成裸菌状态，附着于尘土上可随风飘浮于空气中，吸入这种带菌尘埃叫尘埃感染。混于尘埃的菌块随风飘浮、研磨、菌块散乱、干燥形成单个菌，由于日光及紫外线直射、间接地照射、生活力极度低下以至死亡。这种尘埃感染多数是生活力低下的单个菌，故感染很难形成，即使成立，在体内形成的病灶也较飞沫感染的病变轻，容易治愈。

#### (二) 消化道感染

这是较呼吸道少见的感染途径，使用结核菌附着的食具或吃了混有结核菌的食物时，结核菌



就可通过食管进入胃，而进入小肠、大肠，一般多数随粪便排出，然而进入量大或少量反复进入时，结核菌可通过消化道进入肠壁淋巴滤泡形成病灶，构成感染。

实际上消化道感染主要是饮用结核病的牛奶时，污染了结核菌，不经充分灭菌而引起的。在上个世纪欧洲各国儿童饮生牛奶习惯盛行，故在肠上病灶发现率达 5%，结素反应阳性的乳幼儿，有时原发感染在肠，国内由于饮用生牛奶习惯较少，加之对结核病管理严格，故很少见消化道感染。

### (三)其他感染途径

经皮肤感染，在特殊情况下才可见到，皮肤在正常情况下能抵抗外来细菌的侵入，但外伤情况下可侵入，尤以结素阴性者的皮肤外伤，从事结核菌培养和病理解剖工作者皮肤外伤处可侵入结核菌，在皮下形成病灶，进一步可在腋下所属淋巴结形成病灶。

子宫内感染：即所谓先天性结核，母亲患有结核病，胎儿在子宫内受结核菌感染并发病，有极少数报告，然而妊娠初期子宫内形成病变，最终将引起流产，妊娠中期胎儿受感染则引起死产，先天性结核的发生只限于妊娠末期母亲患有粟粒结核、子宫内膜形成病变才能成立。通常把胎儿血和母血隔离，不使母体血中结核菌直接地移行于胎儿，防止胎盘血中结核菌侵入胎儿，通过脐带血或羊水侵入，后者可引起肠结核和干酪性肺炎。这种情况下出生的新生儿，对化疗缺乏反应，到目前为止还很少活下来。

尽管传播结核菌的途径有以上种种，则实际上结核菌的原发感染 95.93%发生于肺，而这 95.93%原发感染还是绝大多数通过飞沫传染(表 1-10)，尘埃引起的感染是少得很。也

表 1-10 人体初次感染结核菌后脏器分布情况(%)

脏器	肺	扁桃体	耳下腺	肠	皮肤	眼	鼻	中耳	合计
例数	2032	23	2	43	9	2	5	2	2118
构成	95.93	1.09	0.09	2.03	0.42	0.09	0.24	0.1	100

就是说结核菌传播的主要途径是呼吸道飞沫传染。这一认识近年得到重视，因而在防治工作中开始强调化疗的作用，把涂片阳性病人做为重点来抓。

### 三、易感人群

易感人群系指未受结核菌自然感染，也未接种过 BCG 者。有了传染源和传播途径，没有易感者存在，仍不能发生新的感染，所以易感者是结核病流行中必要环节之一。

新生儿对结核菌无特异性免疫，人群中由于新生儿的不断出生以及儿童中 BCG 接种后免疫力的自然消退等原因，人群中总有一定数量对结核菌易感的人。把人群做为一个整体对结核菌易感程度称为集团免疫，而集团免疫的水平取决于构成该人群的易感率。

易感率(%) = 未受自然感染亦未接种过 BCG 人数 / 人口数 × 100%

一个涂(+)病人与易感率 90%的人群中 30 人接触其有效接触是：

$$30 \text{ 人} \times 90\% = 27 \text{ 人}$$

而与易感率 10%的人群中 30 人接触其有效接触只有：

$$30 \text{ 人} \times 10\% = 3 \text{ 人}$$

有效接触频率与人群易感率水平有很大的关系。接种 BCG 就是通过提高免疫状态，降低人群易感率水平来达到预防结核病目的。

$$\text{易感率} + \text{免疫率} = 1$$

或  $1 - \text{易感率} = \text{免疫率}$

人群中结核菌易感者的比例是影响结核病流行的重要因素之一，BCG 接种引起的免疫与自然感染一样，但却没有发病的危险，而是降低人群易感水平的有效方法。暴发流行的发生就是在感染率降低、易感水平上升情况下发生的。是否进行 BCG 集体接种问题也取决于人群易感水平，特别是儿童中易感水平。

目前在我国现有条件下，由于结核病流行的三个环节都存在，因而决定防治工作必须采取综合性的防治措施。