

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（2014）

Annual Report on Clinical Diagnosis and Treatment
Progress of Tuberculosis (2014)

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 (2014)

Annual Report on Clinical Diagnosis and Treatment
Progress of Tuberculosis (2014)

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. 2014 / 唐神结主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20631-0

I. ①结… II. ①唐… III. ①结核病-诊疗-研究进展-研究报告-中国-2014 IV. ①R52-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 075305 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

结核病临床诊治进展年度报告 (2014)

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 7.5

字 数: 188 千字

版 次: 2015 年 5 月第 1 版 2015 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20631-0/R · 20632

定 价: 22.00 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)

《结核病临床诊治进展年度报告(2014)》编写委员会

名誉主任委员 许绍发

主任委员 刘志敏

副主任委员 李琦 张广宇 谭守勇 唐神结

委员 谢长俊 张娟 田明 杜仲珍 陈根旺

邓平 王琳 李登端 纪滨英 谢兰品

何礼贤 蔡雄茂 范梦柏 符志军 杨晓明

王军 杜娟 綦迎成 张延安

秘书 刘一典 陈效友 李昕洁 陈志 徐静

李鸿佳

主编 唐神结

副主编 李琦 张广宇 谭守勇 李亮

闫世明 胡忠义 张宗德 张延安

秘书 刘一典 朱友生

参加编写人员 (按姓氏笔画排序)

丁卫民 王卫华 王婷萍 尹洪云 厉娟

卢水华 毕爱笑 吕岩 朱友生 刘一典

闫世明 孙炳奇 孙照刚 李芳 李亮

李琦 吴琦 沙巍 宋言峥 张旭

张青 张广宇 张立群 张延安 张宗德

陆宇 陈志 陈效友 陈雪融 范琳

金峰 郑晓静 郝晓晖 胡忠义 侯代伦

姚岚 袁保东 桂徐蔚 顾瑾 徐建

唐神结 梅早仙 梁建琴 谢汝明 楼海

蔡青山 谭守勇 戴希勇

序

三阳开泰,春风送暖。中国防痨协会结核病临床专业委员会组织编撰的《结核病临床诊治进展年度报告(2014)》在百花齐放的春天应时问世,就像是宝贵的春雨,润泽着我们对结核病防治新进展、新观念的热切渴求。这已是第四卷本!从我了解的反馈信息看,前三卷本阅读者甚众,受益匪浅,且给予高度评价,并祈望每年出版,一直延续下去。我也是第四次为此年度报告作序,每份报告皆仔细研读,深感其编撰任务浩繁而艰巨,意义非凡而深远。让我们为主编唐神结教授及全体编撰者们点赞!

纵观 2014 年度国内外结核病诊断和治疗的研究,进展依然迅速、亮点纷呈。在诊断方面,分子生物学诊断技术,尤其是 Xpert MTB/RIF 技术在结核病和利福平耐药结核病的诊断中发挥着越来越大的作用,无疑是 2014 年结核病诊断的最耀眼一员。在治疗方面,敏感结核病化疗方案是 2014 年国际结核病防治专家研究和关注的最热点。特殊人群结核病的治疗一直是世界性难题,困惑重重,然而对其研究一直不多,近年来,开始受到研究者的重视与关注,编写者及时给予跟踪。在 2014 年度报告中新增糖尿病合并结核病等的治疗等章节,给我们以更明晰的启示和释疑。年度报告萃取的都是精华,展现的皆是亮点,在此不胜枚举,好在篇幅不大,读者自行品读。

我总的感觉,《结核病临床诊治进展年度报告(2014)》已更为全面、系统,更为成熟、丰富,更加翔实、权威,科学性、先进性、参考性、引领性更加突出,已然成为我国广大结核病防治工作者不可或缺、必读的精品佳作。

作为年度报告编写委员会的主任委员,我感到自豪之余,衷心祝愿《结核病临床诊治进展年度报告》在大家的共同努力下,不断完善、提高,精益求精,为我国乃至世界结核病防治事业做出更大的贡献。在感谢各位编写人员的同时,也十分感谢人民卫生出版社对年度报告的出版所付出的努力。

刘志敏

2015年4月于北京

前 言

柳绿花红又一春,《结核病临床诊治进展年度报告(2014)》(以下简称“报告(2014)”)在春天里萌发。这是由中国防痨协会结核病临床专业委员会组织编撰的《结核病临床诊治进展年度报告》的第四卷本。“报告(2014)”反映2014年1月1日至2014年12月31日期间国内外公开发表的结核病临床诊治及相关领域的文献。近50位编撰者们参阅国内外医学期刊计200余种,萃取精华文献共500余篇,其中英文330余篇、中文170余篇,总字数已达13万余字。在解读的基础上进行提炼升华,全面、系统地记载了2014年国内外结核病临床诊治领域年度发展状况,客观、准确地分析了2014年度国际结核病临床诊治的最新进展。

“报告(2014)”内容仍然分为结核病临床诊断和结核病临床治疗两大部分,共计13章。根据查新与检索结果,“报告(2014)”在《结核病临床诊治进展年度报告(2013)》的基础上新增糖尿病合并结核病等的治疗等章节。2014年度国内外结核病临床诊治方面研究十分活跃,进展颇为迅猛。临床诊断方面, γ -干扰素释放试验在诊断潜伏结核感染和结核病中的应用越来越广,利用其他细胞因子、化学素和抗体等生物标志物诊断结核潜伏感染与结核病的研究也不断涌现,且受到学界关注。分子生物学诊断中Xpert MTB/RIF技术仍然是结核病和耐药结核病诊断的主要热点。尤为引人注目的是支气管镜技术得到了很大的发展和进步;超声支气管镜技术应用范围逐步扩大;崭新的支气管超声下经引导鞘肺活检术(endobronchial ultrasonography with a guide sheath, EBUS-GS)可以通过引导鞘将超声小探头导引到外周

肺野进行活检,可更准确地确认病灶部位,提高了结核病的诊断符合率;高端的电磁导航支气管镜(electromagnetic navigation bronchoscopy, ENB)技术集螺旋 CT 仿真支气管镜与传统可弯曲支气管镜的优点于一身,可进行实时引导定位,准确到达常规支气管镜技术无法到达的肺外周病灶并获取标本行病理检查,在肺结核和其他肺部疾病的诊断中发挥着巨大优势。临床治疗方面,缩短结核病化疗疗程的研究是 2014 年结核病领域的重大事件,也将是今后 5~10 年间国内外学者追逐的热点;最终把敏感结核病的疗程缩短至 2 个月、耐多药结核病缩短至 6 个月将是 WHO 终极目标,也是我们大家所期望的。介入治疗的研究近年来取得了不少的成绩,但也遇到了一些困难和挑战。新的抗结核药物陆续上市为耐药结核病的治疗带来了新的希望。特殊人群结核病的治疗是广大结核病防治工作者面临的难点,2014 年相关研究进展硕果累累,对解决临床实际问题起着重要的指导作用。时光荏苒,结核病临床诊治研究进展亦日新月异,激励着我们,鼓舞着我们,启示着我们,不断创新,不断前行。

“报告(2014)”虽然经过了反复修改与审校,但难免仍存不当与错漏之处,欢迎各位读者阅后提出批评与建议。本书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,提高认识,增进交流具有重要的帮助,也是一本集实用性、学术性与资料性为一体的工具书,适合于从事结核病基础、控制和临床工作者阅读与参考。

“报告(2014)”的编撰出版得到中国防痨协会、中华医学会结核病分会、中国防痨杂志、中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心、各参与编写单位和编委、人民卫生出版社及结核界同仁

和专家的大力支持和帮助,尤其是中国防痨协会许绍发副理事长和中国防痨协会结核病临床专业委员会刘志敏主任委员对编撰工作的热情指导和鼓励,在此一并表示最诚挚的谢意与敬意。感谢上海市肺科医院刘一典医生、安徽省铜陵市卫生局朱友生教授等所做的大量文字校对与修订工作。

唐神结

2015 年 4 月于北京

目 录

上篇 结核病临床诊断

第一章 结核病细菌学诊断	3
一、涂片镜检和分离培养鉴定	3
二、抗 Mtb 药物敏感度试验	5
第二章 结核病影像学诊断	15
一、CT 在结核病诊断中的应用	15
二、 ¹⁸ F- 氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层摄影在 结核病诊断中的应用	21
三、磁共振成像在结核病诊断中的应用	24
四、CT 引导下经皮穿刺活检在结核病诊断及 介入治疗中的应用	29
第三章 结核病免疫学诊断	34
一、 γ - 干扰素释放试验	34
二、多种细胞因子的研究	42
三、抗体的检测	44
四、抗原的检测	45
第四章 结核病分子生物学诊断	51
一、Xpert MTB/RIF 技术	51
二、焦磷酸测序法	57
三、熔解曲线分析基因突变技术	58
四、质谱分析技术	61
第五章 结核病介入学诊断	69
一、支气管镜技术	69
二、经皮细针穿刺技术	73

三、消化内镜技术及超声引导下穿刺	74
四、胸腔镜技术	75
第六章 结核病病理学诊断	80
一、传统病理学诊断	80
二、免疫组织化学诊断	83
三、分子病理学诊断	84

下篇 结核病临床治疗

第七章 抗结核新药及药物新靶点	93
一、抗结核新药	93
二、药物新靶点	97
第八章 抗结核化疗新方案	103
一、缩短疗程的基础研究	103
二、缩短疗程的临床研究	104
第九章 结核病的免疫治疗及治疗性疫苗	110
一、免疫治疗	110
二、治疗性疫苗	112
第十章 结核病的介入治疗	123
一、气管支气管结核	123
二、肺结核	133
三、胸膜病变	138
四、气道瘘及肺脏破裂	140
第十一章 结核病的外科治疗	145
一、肺结核的外科治疗	145
二、脊柱结核的外科治疗	150
第十二章 耐药结核病的治疗	159
一、治疗方案	159
二、手术治疗	164

三、治疗转归	165
四、疗效影响因素	169
五、治疗新途径	172
第十三章 特殊人群结核病的治疗	177
第一节 结核病合并 HIV 感染的治疗	177
一、抗结核药物与抗病毒药物的相互影响	177
二、TB/HIV 患者的抗结核治疗	178
三、TB/HIV 患者的抗逆转录病毒治疗 (ART)	179
四、不良反应	181
五、结核相关免疫重建炎性综合征 (TB-IRIS)	181
六、HIV 感染者的异烟肼预防性治疗	182
第二节 老年结核病的治疗	187
一、老年结核病的治疗原则	188
二、治疗方案及疗效	190
三、不良反应	191
第三节 儿童结核病的治疗	193
一、儿童结核病的治疗	194
二、儿童耐多药结核病的治疗	196
三、儿童结核性脑膜炎的治疗	198
四、儿童耐多药结核潜伏感染的治疗	199
五、儿童人类免疫缺陷病毒感染与结核病共存的 治疗	200
第四节 妊娠结核病的治疗	203
一、妊娠结核病的治疗	204
二、妊娠期耐药结核病的治疗	204
第五节 结核病合并糖尿病的治疗	206
一、糖尿病患者的预防性抗结核治疗	206
二、结核病合并糖尿病的抗结核治疗	207

三、结核病合并糖尿病的糖尿病治疗	208
四、糖尿病对结核病治疗转归的影响	210
五、糖尿病和结核病双向筛查和联合管理	212
第六节 肝肾功能异常合并结核病的治疗	215
一、肝功能异常合并结核病的治疗	216
二、肾功能不全合并结核病的治疗	220

上篇 结核病临床诊断

结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 的细菌学诊断作为结核病 (tuberculosis, TB) 诊断的“金标准”, 其重要地位至今无法被其他诊断技术所取代。现将 2014 年 Mtb 的细菌学诊断领域包括涂片镜检、培养和抗结核一线、二线药物敏感性试验 (drug susceptibility test, DST) 等方面的国内外研究进展汇总如下:

一、涂片镜检和分离培养鉴定

(一) 涂片镜检法

1. 痰标本收集策略的研究 印度 Chandra 等^[1]在 1537 名患者中, 收集就诊当天间隔一小时的两份痰标本以及次日晨痰标本, 同步进行标准抗酸染色法 (Ziehl-Neelsen, ZN) 以及改良 ZN 法镜检。前者阳性率为 9.8%, 比后者高 0.37%。研究认为就诊当天间隔一小时的两份痰标本可用于改良式 ZN 染色镜检对肺结核的诊断。与此相反, 印度学者 Nayak 等^[2]收集了 2012 年 10 月到 2013 年 3 月的 2251 位成人疑似结核患者就诊当天间隔 1 小时的两个痰标本以及次日晨痰标本, 涂片后用金胺 O 染色, LED 荧光显微镜镜检。研究表明尽管 LED 荧光显微镜镜检法对于菌量少的标本检出敏感率更高, 但其对同一天的痰标本检测可造成 8% 的涂片阳性率的流失。因此研究者建议应谨慎对待 WHO 推荐的仅在就诊当天留取痰标本的新政策。

2. 肺外标本的检测 中国学者 Huang 等^[3]评估了 MODS 法对中国人群中肺外结核患者标本检测。样本包括胸腔积液 (N=112) 和脑脊液 (N=61), 检测结果显示 MODS 对两类标本检

测的灵敏度分别为 20.5%、37.5%，特异度近似 100%。培养的中位数时间分别为 14、9 天。研究者认为与 L-J 培养相比，MODS 法大大缩短了报告时间，在资源有限的国家和地区开展此类标本检测对提高肺外结核的诊断有显著帮助。张继萍等^[4]为探讨纤维支气管镜肺泡灌洗液改良抗酸染色法对痰菌阴性肺结核患者的诊断价值，对 50 例痰菌阴性肺结核患者进行纤维支气管镜肺泡灌洗，应用传统、改良两种抗酸染色法对灌洗液进行检测，得到两种方法对肺结核诊断的阳性率分别为 38% 和 82%。研究者认为改良抗酸染色法大大提高了痰菌阴性肺结核患者的阳性诊断率，值得临床推广应用。

3. 新技术与涂片镜检的联合应用 传统抗酸染色的痰涂片镜检法的检出界限为每毫升痰液标本中含菌量最低 10^4 个菌，尽管荧光染料如金胺 O 等能够提高其检出率，但培养阳性的痰标本仍有一半以上涂片检测结果为阴性。Ryan 等^[5]评价了新型的与核酸结合的荧光染料 SYBR® Gold 对体外培养的 Mtb 涂片镜检的方法。能够检测出有氧状态下及厌氧状态下培养的 99% 的 Mtb，而常规金胺 O，金胺 - 若丹明染色检出率在 54%~86% 范围内。尽管 SYBR® Gold 由于成本和稳定性的原因，目前尚无法在临床标本中检测应用，但随着相关研究的展开，未来仍有希望被应用于临床。美国学者 McCall 等^[6]将新型微型物镜与数字化荧光涂片镜检技术相结合，评价其与标准的荧光痰涂片镜检。研究证明两者有着较高的一致性，前者的敏感性和特异性分别为 100%、95%。

(二) 分离培养和鉴定

李辉等^[7]综述了液体培养法在结核病及耐药结核病诊断中的应用，强调了其中实验室质量控制的重要性。提出应参照国家结核病参比实验室参照 WHO 推荐的方法对 Mtb 培养制定的质量控制程序而编写的《分枝杆菌分离培养标准化操作程序及质量保证手册》，对于常规结核病实验室培养的质量控制有两