



结核菌/艾滋病病毒双重感染

防治工作技术指导手册

主 编 王黎霞 成诗明 周 林

副主编 王冬梅 赖钰基 刘二勇

结核菌/艾滋病病毒双重感染 防治工作技术指导手册

主 编 王黎霞 成诗明 周 林

副主编 王冬梅 赖钰基 刘二勇

编审委员会（以姓氏笔画为序）

马 珣 王 倪 王 嘉 王冬梅 王雪静 王黎明 王黎霞
韦晓宇 毛宇嵘 卢联合 成诗明 刘二勇 刘中夫 汤后林
李 涛 李东民 汪 宁 杨道威 肖 瑶 张 可 张福杰
陈 磊 周 林 周新华 赵雁林 黄海荣 谢汝明 赖钰基
薛 晓

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

结核菌/艾滋病病毒双重感染防治工作技术指导手册/
王黎霞等主编. — 北京: 人民卫生出版社, 2012. 11
ISBN 978-7-117-16497-9

I. ①结… II. ①王… III. ①结核病-防治-手册②
获得性免疫缺陷综合征-防治-手册 IV ①
R52-62②R512. 91-62

中国版本图书馆CIP数据核字 (2012) 第236580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

结核菌/艾滋病病毒双重感染 防治工作技术指导手册

主 编: 王黎霞 成诗明 周 林

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: 北京顶佳世纪印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 10.5

字 数: 262千字

版 次: 2012年11月第1版 2012年11月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16497-9/R·16498

定 价: 31.00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)

前 言

结核病是HIV/AIDS常见的可治愈的感染性疾病，也是HIV/AIDS最常见的死亡原因。据世界卫生组织估算，2009年在我国130万新发结核病患者中，大约有1.9万例患者同时感染了艾滋病病毒。

近年来，我国在各省开展了TB/HIV防治试点工作，并在全国14省通过全球基金结核病控制项目开展了TB/HIV防治工作。随着国内外TB/HIV双重感染防治工作和相关研究工作的不断深入，获得了越来越多的经验和证据。但在实际工作中也发现，双重感染患者的发现、诊断和治疗、转诊等工作有待进一步加强和提高。TB/HIV双重感染防治工作同时涉及了艾滋病防治机构和结核病防治机构，而两个机构工作人员更熟悉各自的工作领域，对对方的工作规范和技术要求等认识不足。为此，我们组织结核病和艾滋病防治相关领域的专家编写了《结核菌/艾滋病病毒双重感染防治工作技术指导手册》（以下简称《手册》）。

《手册》共分八章，内容涵盖了结核病的发病机制、流行现状，TB/HIV双重感染的概念和防治策略；结核病与艾滋病病毒感染诊断；TB/HIV的双向筛查；TB/HIV双重感染者治疗时机，抗结核和抗病毒治疗，药品不良反应的预防和处理，TB/HIV双重感染治疗依从性；TB/HIV双重感染者随访管理；抗结核和抗病毒药品的供应与管理；结核病感染控制，艾滋病职业暴露防护，以及预防性治疗等。

《手册》在内容上以国内外防控经验和策略为依据，并结合了我国的实际情况，突出了科学性、实用性和可操作性，力求满足基层结核病防治和艾滋病防治工作人员的需求，为从事TB/HIV防治工作的医务人员提供更加科学、全面和实际的指导。《手册》可作为各级工作人员的工具书和培训参考资料使用。读者可根据工作需要选取相关章节学习。

由于编写时间仓促，不妥之处在所难免。希望广大读者能够结合实际工作，对《手册》中的不足之处及时给予反馈，以便再版时修订、完善。

本书在编写过程中得到了中国全球基金结核病项目、中美艾滋病防治合作项目和世界卫生组织的大力支持，特此致谢。

编 者

2012年9月

目 录

第一章 概 述

一、结核病	1
(一) 流行趋势	1
(二) 结核病病原学	2
(三) 结核菌感染	2
(四) 结核病的发病机制	4
(五) 结核病免疫	6
二、人类免疫缺陷病毒与艾滋病	10
(一) 流行病学	10
(二) 病原学和免疫学	11
(三) HIV感染的自然病史	13
(四) 艾滋病流行病学监测	18
三、TB/HIV双重感染	20
(一) TB/HIV双重感染的流行病学	20
(二) 结核病与艾滋病的相互影响	20
(三) TB/HIV双重感染控制策略	21

第二章 结核病与艾滋病的诊断

一、结核病诊断	25
(一) 结核病分类	25
(二) 肺结核诊断	25
(三) 耐药结核诊断	38
(四) 结核性胸膜炎及多发性浆膜腔积液	39
(五) 其他肺外结核	40
(六) 儿童结核病诊断	43
二、HIV/AIDS的诊断	44

(一) 诊断依据	44
(二) 诊断标准	46
(三) HIV检测策略	47
三、TB/HIV双重感染的诊断	52
(一) HIV/AIDS患者结核病的实验室诊断	52
(二) TB/HIV双重感染的影像学诊断	53
(三) TB/HIV双重感染诊断特点	60
(四) HIV/AIDS相关机会性感染与结核病鉴别诊断	61

第三章 TB/HIV的双向筛查

一、在结核病患者中筛查HIV/AIDS患者	71
(一) 结核病门诊常规开展艾滋病检测和咨询	71
(二) HIV抗体检测步骤和要求	71
二、在HIV/AIDS中筛查结核病患者	77
(一) 筛查结核病可疑症状者	77
(二) 转介结核病可疑症状者	78
(三) 推荐结核病检查方法与频度	80
(四) 结核病诊断结果的反馈与登记报告	80

第四章 TB/HIV双重感染者治疗

一、抗结核治疗	83
(一) 治疗原则	83
(二) 治疗方式	83
(三) 结核病患者治疗分类	83
(四) 常用抗结核药品	84
(五) 抗结核治疗方案	84
(六) 结核治疗期间的随访	87
(七) 结核病治疗的疗效观察	87
(八) 疗效判定	87
(九) 化疗失败的原因及对策	88
(十) 合并艾滋病的抗结核治疗注意事项	89
二、抗艾滋病治疗	89
(一) TB/HIV双重感染治疗时机	89
(二) 治疗方案	90

(三) 药物相互作用及剂量调整建议	91
(四) 治疗期间的随访检查	91
(五) 抗病毒治疗的疗效监测和疗效判定	92
(六) 免疫重建综合征	93
三、药品不良反应预防、鉴别及处理	94
(一) 对药品不良反应的预防	94
(二) 抗结核和抗病毒药品常见不良反应及处理原则	96
(三) 治疗方案的调整	109
四、治疗依从性	111
(一) 依从性的定义	111
(二) 依从性的重要性	111
(三) 依从性的评估	112
(四) 影响依从性的因素	114
(五) 提高依从性的策略	115

第五章 TB/HIV双重感染者随访管理

一、TB/HIV双重感染者抗结核治疗期间的管理	119
(一) 管理工作分工	119
(二) 管理方式	120
(三) 管理内容	121
(四) 病程记录	121
二、TB/HIV双重感染者中HIV/AIDS的随访管理	121
(一) 对新发现的HIV/AIDS开展流行病学调查	121
(二) HIV/AIDS患者的随访和干预	121
(三) 定期为感染者进行CD4 ⁺ T淋巴细胞检测	122

第六章 TB/HIV的监测与报告

一、在结核病患者中开展艾滋病病毒感染的监测	123
(一) 监测目的	123
(二) 监测方法	123
二、常规疫情报告	124
(一) 艾滋病的疫情报告	124
(二) 肺结核的疫情报告	126
三、TB/HIV双重感染防治工作报表	126
四、信息的保密	129

第七章 药品管理

一、抗结核药品的供应与管理	131
(一) 药品组织管理	131
(二) 药品采购和分发	131
(三) 在库药品的管理	131
(四) 监测评价指标	132
二、抗病毒药品的供应与管理	133
(一) 药品组织管理	133
(二) 药品采购和分发	133
(三) 在库药品的管理	134
(四) 捐赠药品的管理	134
三、药品管理流程图	135
(一) 艾滋病抗病毒及母婴阻断药品需求计划制定流程	135
(二) 国家抗病毒及母婴阻断药品采购流程	136
(三) 国家免费抗结核药品发放与接收工作流程	136

第八章 TB/HIV的预防

一、在HIV/AIDS中结核病感染控制措施	137
(一) HIV/AIDS易感染结核菌的主要场所	137
(二) 在HIV/AIDS中控制结核菌感染	137
二、个人防护与艾滋病职业暴露预防措施	138
(一) 结核病感染控制个人防护措施	138
(二) 艾滋病职业暴露预防措施	138
三、预防性治疗	140
(一) 结核病预防性治疗	140
(二) 复方磺胺甲噁唑预防性治疗	141
常用缩写	145
参考文献	151

第一章

概 述

一、结核病

(一) 流行趋势

结核病是一种古老的传染病，历史上对人类的危害触目惊心。新中国成立前，民间称结核病为“痨病”，并且有“十痨九死”的说法。自20世纪90年代以来，结核病在许多国家，包括结核病疫情控制较好的国家，出现了不同程度的疫情下降缓慢或严重反弹，致使全球结核病发病率以每年1.1%的速度增长，结核病再次成为威胁人类健康的主要传染病，成为严重的公共卫生问题和重大社会经济问题。面对全球结核病疫情日趋严重的局面，世界卫生组织于1993年宣布“全球结核病紧急状态”，并于1995年在全球推行“现代结核病控制策略”（即DOTS策略），将结核病列为重点控制的三大传染病之一。经过近10年的努力，全球结核病发病率自2004年开始缓慢下降。2006年，世界卫生组织又在全球启动了“遏制结核病策略”（即Stop TB策略），强调遏制结核病刻不容缓。自1995年至2009年间，全球累计4100万结核病患者得到成功治疗，挽救了600万结核病患者生命。尽管结核病防治工作取得了显著成效，但全球结核病疫情仍十分严峻。据世界卫生组织估计，2009年全球新发结核病患者940万例，其中80%发生在22个结核病高负担国家；估计当年因结核病死亡的患者约170万例；估算2008年全球耐多药结核病患者约44万例，86%发生在27个耐多药结核病高负担国家。目前，仍有超过1/3的结核病患者尚未在国家结核病防治规划中登记报告；约90%的耐多药结核病患者尚未遵循国际指南给予诊断和治疗。

我国是全球22个结核病高负担国家之一，结核病患者人数仅次于印度，居全球第二位。结核病仍然是危害我国民众健康和生命的重大传染性疾病，其疫情具体表现：一是患病人数多。据2010年流调结果估算，当年全国15岁以上活动性肺结核患者约502万，其中传染性肺结核患者约133万；二是新发患者多。据世界卫生组织估计，我国每年新发活动性结核患者约130万，其中传染性结核病（痰涂阳肺结核）患者约65万；三是农村患病率高。2010年流调结果表明，我国农村地区结核病患病率是城镇地区的两倍；四是耐药患者多。2007~2008年全国耐药性基线调查结果显示，全国每年新发耐多药肺结核患者12万，占全球新发耐多药肺结核患者人数的1/4。流动人口结核病、耐药结核病、TB/HIV双重感染将成为我国结核病疫情下降缓慢的主要原因。

（二）结核病原学

1882年，德国细菌学家和医学家Robert Koch发现结核菌（即通常所说的人型结核菌，简称“结核菌”）是人类结核病的主要致病菌。结核菌具有生长缓慢、可处于休眠状态、细胞壁结构非常复杂、细胞内致病，以及遗传均一性等特点，属于慢生长分枝杆菌，在合成培养基上或在感染动物体内最典型的倍增时间约为24小时。这是造成疾病慢性过程，以及需要联合、长期治疗方案的原因之一。

1. 形态及特性 结核菌细长、微弯、 $(0.3\sim 0.6)\mu\text{m}\times(1\sim 4)\mu\text{m}$ ，无荚膜、无鞭毛、无芽胞，不能自主运动，有分枝生长的倾向，不易被染色，革兰氏染色呈弱阳性，复红染料着色后，对酸性酒精的脱色有很强的抵抗力，显微镜下呈红色杆菌，故又被称为抗酸杆菌。抗酸染色是分枝杆菌的特征，其结构基础是分枝杆菌细胞壁中所含的70~90个碳原子的分枝菌酸（mycolic acid）。当处于不良环境时，结核菌的抗酸染色特点可发生变异，结核菌的形态也可发生变异。结核菌细胞壁的结构非常复杂，除了肽聚糖外还富含大量特殊的脂质，如种类多样的糖脂以及多糖脂质层。特有的生物合成方式产生了细胞壁的独特成分，如分枝菌酸、脂阿拉伯甘露聚糖和阿拉伯半乳糖，它们中一部分与细菌持留状态、刺激宿主炎症反应，以及致病性有关。

2. 结核菌的培养和生长 结核菌属兼性需氧菌，在固体培养基上生长缓慢，约需4周才能形成1mm左右的菌落，培养时如果供氧充分，细菌生长较快。固体培养基上的菌落致密、较干燥，常呈乳白色或淡黄色，表面粗糙有皱纹，边缘不整齐。结核菌的增殖周期又称代期（generation time），约为24小时，而大肠杆菌仅为1.3小时。研究发现结核菌基因组DNA复制时间为10~11小时，而大肠杆菌仅需0.9~1.0小时；结核菌基因组RNA转录时间为0.12小时，而大肠杆菌为0.013小时；结核菌的rRNA操纵子数仅为大肠杆菌的1/7，核糖体数仅为大肠杆菌的1/10。多种因素决定了结核菌生长缓慢，因而多年来在结核菌快速培养的研究方面没有取得实质性进展。

虽然结核菌是一种不形成芽胞的细菌，但却拥有惊人的在恶劣环境中耐受的能力，较为突出的是结核菌在与宿主防御机制相互作用产生的酸性或碱性环境，以及胃的酸性内容物中均能生存；另外细菌能够耐受特别低的温度，在-70~4℃之间细菌都能保持很好的生存活力，经过超低温冷冻保存的结核菌在生存能力、分类学性质、免疫学性质和病原学性质方面几乎不受影响。但另一方面，结核菌对热、光照和紫外线照射非常敏感，在紫外线照射或阳光直射下，几分钟内细菌就会被灭活。

3. 致病性 结核菌能侵袭机体任何组织、器官引起疾病，其中以肺、脑、骨、淋巴和生殖系统较为常见。结核菌的毒力并不十分稳定，多次传代培养可导致毒力降低乃至无毒，结核菌H37Ra株和卡介苗就分别是结核菌H37株和牛分枝杆菌经过多次培养而获得的无毒株和减毒株；而毒力下降的菌株通常可以通过动物接种恢复毒力；世界不同地区的结核菌野生株的毒力也不一致。结核菌的致病性与某些菌体成分有关，如索状因子、硫酸酯、磷脂、脂阿拉伯甘露糖（LAM）以及25kD蛋白。

（三）结核菌感染

当结核菌经呼吸道被吸入抵达近胸膜的远端呼吸性细支气管或肺泡内，能否引起感染取决于吸入结核菌的数量（据估计：在人类吸入5~200个结核菌即可引起感染）、结核菌的毒力和宿主肺泡巨噬细胞固有的杀菌能力等。结核菌如能幸免于巨噬细胞的防御作用，则可在入侵局部及巨噬细胞内缓慢增殖，2~12周后当结核菌数量达 $10^3\sim 10^4/\text{ml}$

时,即可诱导机体产生相应的细胞免疫反应。结核菌纯蛋白衍生物(purified protein derivative of tuberculin, PPD)皮肤试验阳转,提示机体已感染了结核菌。当健康人接触到结核菌后,1%~2%接触者在接触后不久即发生临床结核病,但近2/3接触者未被感染,1/3接触者成为潜伏感染者。约有10%潜伏感染者可在其一生中任何时候发病。

1. 结核病在人群中传播、流行的三个重要的生物学环节

(1) 传染源:结核病的病原菌是结核菌复合群,共包括结核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)、非洲分枝杆菌(*M. africanum*)及田鼠分枝杆菌(*M. microti*),前三者均为人类致病菌,而后者系结核菌与牛分枝杆菌的中间型,尚未证明对人类有致病性。肺结核患者,尤其痰涂片阳性,并有咳嗽、咳痰者是结核病的主要传染源。当患者咳嗽、咳痰、打喷嚏、唱歌、大声说话时可经呼吸道排出含菌的飞沫(又称微滴核, droplets),一次咳嗽即可排出3500个微滴核,直径1~5 μm的微滴核在室内空气中可悬浮4~5小时,可被接触者吸入而引起结核感染。影响结核菌传播的因素可包括:

患者的病情及排菌量:肺结核患者的排菌量取决于患者的病情,包括肺内病变的活动性、范围及病变性质等。结核性空洞的含菌量为 $10^7\sim 10^9/\text{ml}$ 、浸润性病变为 $10^4\sim 10^7/\text{ml}$ 、结节性病变为 $10^4\sim 10^6/\text{ml}$ 、闭合性干酪灶为 $10^2\sim 10^3/\text{ml}$,含菌量为 $(0.5\sim 1.0)\times 10^4/\text{ml}$ 的痰标本才能涂片镜检阳性。已有不少流行病学研究表明:涂(+)培(+)患者的接触者感染率高达65%,显著高于涂(-)培(+)和涂(-)培(-)患者的接触者(各为26.8%和17.6%)。此外,不容忽视的支气管结核患者也是重要传染源。

患者的咳嗽频度:Loudon等曾观察了63例肺结核患者夜间咳嗽频度与同室居住的0~14岁儿童的结核菌素皮肤试验(简称TST)阳转情况发现:咳嗽>48次者接触者感染率43.9%,<12次者则为27.5%。还有作者报告:有痰咳嗽和无痰咳嗽者的传染性也有差异。

排出微滴核的大小:患者咳嗽、咳痰时排出的微滴核受咳嗽时的冲击力、痰量及痰黏稠度不同而大小各异,微滴核>100 μm者受地心引力的影响均下沉坠地,>5~10 μm者虽可被吸入,但多在较大支气管沉积而易被支气管纤毛运动排出,而1~5 μm者则可较长时间悬浮于空气中,易被接触者吸入。曾有报告:悬浮的微滴核中所含的结核菌在6小时后仍有46.7%~55.8%存活。

与患者接触的密切程度:曾有作者比较了患者的家庭成员、办公室同事及偶有来往的亲友的接触者感染率,发现也有显著差异。

环境因素:患者的居住环境、尤其是通风情况与接触者感染率有关。居住拥挤、人员密集、通风不佳的环境均是有利于微滴核能较长时间悬浮、有利于传播的环境因素。

至于再生气溶胶(或称尘埃传染)的传染性问题,国内一些学者曾通过对城市街道地区的痰迹进行结核菌的检查,发现1%的痰标本可检到抗酸杆菌,甚至有报告检出率可高达4%~6%。王忠仁等还通过豚鼠吸入含H37Rv的尘土气溶胶证明可使豚鼠感染并致病,表明菌尘气溶胶也是可能的传播途径之一。

(2) 传播途径:结核菌侵入人体的途径:经呼吸道传播是最主要的感染途径,其次是饮用未消毒的患结核病奶牛的牛乳,结核菌在咽部、扁桃体或肠道可形成原发灶和颈、肠系膜淋巴结结核。结核菌直接植入皮肤损伤部及相应区域淋巴结而引起结核病,以及结核菌胎内感染虽不多见,但也偶见报道。

(3) 易感者:①婴幼儿、青少年、60岁以上老年人;②人类免疫缺陷病毒(HIV,也

称艾滋病病毒)感染者及获得性免疫缺陷综合征(AIDS,也称艾滋病)患者;③糖尿病、矽肺、糖皮质激素及其他免疫抑制剂长期使用者;④营养不良、长期酗酒者;⑤肝硬化、胃切除术后、空肠回肠吻合术后;⑥肾功能不全、血液透析者;⑦恶性肿瘤、精神病患者;⑧遗传因素:有研究报告:人类白细胞抗原(HLA)B27和B35、自然抵抗相关巨噬细胞蛋白1(natural resistance associated macrophage protein-1, NRAMP-1)、VDR(维生素D受体)及甘露糖结合植物凝集素基因(mannose binding lection, MBL)等均被认为是人类结核病易感性相关基因。

2. 结核菌感染的判定 结核菌感染是人体发病的前提,结核菌侵入人体、着床后才能形成感染,形成感染与侵入人体的结核菌的毒力、菌量、人体的防御能力及易感性相关。TST是目前判定结核感染的最简便易行的有效方法。但是,由于结核菌皮肤抗原制剂如PPD的抗原谱与卡介苗(BCG)和非结核菌存在多种交叉抗原,因此,难以在BCG普种国家区别结核菌自然感染与BCG接种后的人工免疫效果,也难与非结核菌感染区别。近年来,随着分子生物学的进步,诊断技术水平的提高,有些发达国家则采用BCG缺失区(RD1区)及多数非结核菌也缺失的抗原如ESAT-6、CFP-10进行 γ -干扰素释放试验(ELISA法)或 γ -干扰素分泌细胞数检测(ELISPOT)来区别自然感染与BCG接种及非结核菌感染。结核菌素试验是目前最常用的判定结核菌感染的方法。

结核菌素通常指旧结核菌素(OT)和PPD,常用于结核病流行病学调查、结核菌感染情况监测、卡介苗接种前试验、结核病辅助诊断。自20世纪90年代以来全国主要采用PPD试验。目前常用的结核菌素制剂有50IU/ml及20IU/ml两种,50IU/ml PPD供卡介苗接种对象选择、卡介苗接种后质量监测及临床结核病诊断用,20IU/ml PPD供结核病流行病学调查用。

(1) 结核菌素试验方法:在左前臂掌侧前1/3中央皮内注射0.1ml PPD,以局部出现7~8mm大小的圆形橘皮样皮丘为宜。

(2) 查验反应:72小时(48~96小时)检查反应,以局部皮下硬结为准。硬结平均直径在5mm以下或无反应者为阴性;硬结平均直径 \geq 5mm者为阳性;硬结平均直径5~9mm为一般阳性;10~19mm为中度阳性; \geq 20mm(儿童 \geq 15mm)或局部出现水疱、坏死及淋巴管炎者为强阳性。

(3) 结核菌素试验的假阴性反应:从结核菌感染到产生过敏反应约需一个多月,在过敏反应前期,结核菌素试验无反应;急性传染病,如百日咳、麻疹、白喉等,可使原有过敏反应暂时受到抑制,呈阴性反应;使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂,呈阴性反应;重症结核病,肿瘤、结节病、艾滋病等结素反应可降低或无反应,但随着病情好转,结核菌素试验可又呈阳性反应;结核菌素试剂失效或接种方法错误,也可出现结核菌素试验阴性。

(四) 结核病的发病机制

结核感染者至发病往往呈较长时间的慢性过程,短则3周、数月,长则数年乃至数十年。在机体细胞介导的免疫反应(cell-mediated immunity, CMI)形成前,结核菌可通过淋巴管、肺门、纵隔淋巴结乃至通过循环系统形成早期菌血症,结核菌可传播至身体各处。最易受累及的是氧分压较高的脑、长骨骨髓、肾、脊柱椎体、淋巴结和肺上叶,感染局部可愈合形成静止的纤维钙化灶,成为以后再活动的根源。结核感染可以发生在任何年龄,但绝大多数(90%)不伴有HIV感染的个体可以在很多年内甚至终身隐性感染而不发病。感染后发病者,多数是在感染后半年至两年内发病,其余则在机体抵抗力低下时发

病。由于免疫系统尚未发育成熟，婴儿和儿童发生活动性结核的可能性要高于成年人，并且还较成年人易于向肺以外的器官扩展。多种体力的和精神的压力可以促使成人疾病的发生，但最主要的诱发因素是免疫防御功能的减退，尤其是在HIV感染后。故有人描述结核感染为“一日感染，终生感染”（once infected, always infected）。结核病是宿主针对在体内存活乃至繁殖的结核菌而发生的机体组织反应。结核感染至发病、发展或呈隐匿性潜伏感染与细菌在体内的繁殖及宿主的固有免疫及适应性免疫反应有关。因此，结核感染至发病实质上是宿主与体内结核菌间相互制约、相互斗争过程的结果，从而呈现不同性质的病理变化、临床表现和不同的结局。

1. 结核病发生的进程及主要病理学改变 Wallgren曾将结核病自然发展过程分为以下4个阶段：

(1) 初染后3~8周为原发综合征形成及结核菌素试验阳转阶段。

(2) 感染3个月为严重播散阶段—血行播散性结核病和结核性脑膜炎。

(3) 感染3~4个月后胸膜及其他浆液膜受侵及。

(4) 原发综合征吸收后3年内慢性播散性骨关节、泌尿生殖系结核病发病以及5年内肾结核、皮肤结核等发生。

也有作者将其分为6个阶段，包括感染3年后乃至终生的通过内源性复燃或外源性再感染机制而发病的继发性结核病。

上述病程及病情发展经过存在着很大的个体差异，轻者仅呈短期的自限性感染的良性经过，重者则呈进行性进展，如不予以治疗可引起致命性结局。结核病是结核菌引起的炎症性疾病，病理组织学上表现为增殖性、渗出性和变质性三种基本反应。至于何者占优势，则因细菌毒力、菌量、机体免疫反应及疾病不同发展阶段而表现不一。一般说，在结核病发展过程中，上述三种反应常交互并存。

2. 原发性肺结核 结核菌经呼吸道吸入至细支气管与肺泡着床，在肺泡腔内繁殖并导致中性粒细胞、巨噬细胞和纤维素渗出形成渗出性病变——原发灶或**Ghon's focus**。原发灶一般位于通气较佳的上叶下部或下叶上部近胸膜处，少数也可位于下叶基底段，在机体未形成有效的免疫效应前，结核菌呈对数生长的同时，很快侵入淋巴管并循淋巴管到达所属的区域淋巴结，形成由原发灶、淋巴管炎及肺门、纵隔淋巴结结核组成的原发综合征。绝大多数原发性肺结核由于机体保护性免疫反应的逐渐增强而自然痊愈，可在以后胸部X线检查发现肺部或肺门、纵隔淋巴结有钙化灶，少数患儿或患者则恶化进展或通过下述途径而进一步播散：

(1) 原发病灶进展恶化：病变扩大、干酪样坏死、空洞形成（原发空洞，较少见）及支气管播散。

(2) 淋巴道播散：原发灶及肺门淋巴结结核恶化，结核菌可循淋巴管累及纵隔淋巴结、颈部、锁骨上、下淋巴结，也可逆向扩散至胸膜、腹腔淋巴结，发生胸膜炎、腹膜炎，当气管、支气管旁淋巴结液化破溃入气管、支气管可引起淋巴结—气管、支气管瘘甚至淋巴结食管瘘；由于淋巴结病变直接侵及可并发气管、支气管结核，肿大淋巴结压迫邻近支气管而导致肺不张。

(3) 血行播散：则引起全身血行播散性结核病或血行播散性肺结核。

3. 继发性结核病 继发性结核病是指发生于原发性结核病后任何时期的结核病，故有初染后结核病之称。因多发生于成人，故又称之为成人结核病。继发性结核病可发生于

全身各脏器，其中以肺部病变最为多见。可有2种发病机制：

(1) 内源性“复燃”机制 (reactivation)：在原发性肺结核的早期，机体尚未建立有效的抗结核免疫反应时，结核菌可在肺泡巨噬细胞内对数生长，结核菌可通过淋巴-血行而形成“早期菌血症”及早期的血行播散，肺尖部、脑实质及脑膜、肝脾肾、骨骼、淋巴结均可受侵；随着机体免疫力的健全，血行播散终止，播散灶自限性愈合或呈潜伏感染状态而成为以后内源性复燃的源泉。当机体抵抗力降低时，早期淋巴血行播散灶重新活动进展而发生肺或肺外结核病。多数成年人、老年人结核病均属此种发病机制，尤其在结核病疫情较低的国家。Stead报告：在102例年龄大于50岁、且具有发病前至少一年前的胸部X线片的患者中，72%均提示有陈旧性结核病。

(2) 外源性再感染：乃是指曾受过结核菌感染而再次感染发病者，关于此发病机制，曾有多年的争议。既往仅能通过噬菌体分型及抗结核药物的敏感试验而证实。随着分子流行病学的研究进步，结核菌DNA指纹技术分析研究已证实其可能性。1981年美国Stead报道了一起老年公寓内结核病暴发流行事件，一例痰菌(+)患者导致了入住时PPD阴性者中49例(30%)阳转，17%发展为临床结核病。Ritacco等报告：在阿根廷某医院发生耐多药结核病传播。又如Frieden等报告：DNA指纹分析发现30%的65岁以上住院肺结核患者，其分离的结核菌DNA指纹谱成簇分布。证明外源性再感染也是继发性结核病的发病机制之一。

4. 无反应性结核病 无反应性结核病是指机体免疫功能严重低下者发生的严重的结核性败血症，常呈全身性播散而结素反应为阴性，病变组织内可见大量结核菌而极少见类上皮细胞结节形成和淋巴细胞浸润，此类患者生前常易被误诊、漏诊。

5. 肺外结核病 肺外结核病可为血行播散性结核病的一个组成部分，也可系早期菌血症播散的潜伏灶的再活动。以结核性浆液膜炎、淋巴结结核、骨关节结核、脑结核、泌尿生殖系结核较为多见。

6. 结核潜伏感染 (Latent TB Infection, LTBI) 早年即有许多报告证实结核潜伏感染的存在，如豚鼠接种了因其他病因死亡者淋巴结组织匀浆后，12%可发现有结核菌生长，又如死于非结核病的尸检发现，肺尖部纤维干酪灶内，25%~75%标本可分离到结核菌，提示结核菌感染是一个持久的过程，可成为继发性结核病(10%)发病的源泉。

(五) 结核病免疫

结核病是感染了结核菌(简称M. tb)而引起的慢性传染病。但是，早在Koch发现M. tb为结核病的致病菌时就指出：“细菌不是结核病的全部原因。”从结核病免疫学的意义上看，结核病也被认为是一个T淋巴细胞介导的保护性免疫反应和病理性免疫反应失衡(调控紊乱)的免疫性疾病。其依据为：①与活动性肺结核患者密切接触后，1%~2%的接触者接触后不久即发病，而近2/3接触者未被感染，1/3接触者被感染并成为结核潜伏感染者。在潜伏感染者中约10%在其一生中任何时候发病，多数常有诱导免疫功能低下因素。②在发病人群中，发病、病情、病程和转归各异：原发性结核病和继发性结核病、病变局限于肺部或全身血行播散、病理变化以变质性病变为或以增殖性病变为。③以细胞免疫缺陷为主要表现的艾滋病病毒感染者和艾滋病病人(HIV/AIDS)是结核病高危人群，而抗反转录病毒治疗，CD4⁺T淋巴细胞恢复后结核病发病率降低。④老年结核病增多，“免疫衰老”(immunosenescence)是重要原因之一。⑤糖尿病、矽肺及糖皮质激素或其他免疫抑制剂长期使用的非AIDS免疫缺陷宿主是结核病易感人群。⑥免疫功能严重低下者可发生预后差、临床经过急骤、凶险的无反应性结核病(结核性败血症)。

由此表明, 结核病的发生、发展除了细菌学因素外, 宿主的免疫功能也是十分重要的。

1. 结核菌感染、发病过程中宿主的细胞免疫反应 实验证明: 将已对M. tb有特异性免疫反应的淋巴细胞转移至另一未感染的动物体内, 可使其产生抵抗M. tb的能力, 而抗结核抗体的转移, 则无控制感染的作用。因此, 细胞介导的免疫反应是抗结核的主要免疫保护机制。

(1) 巨噬细胞: M. tb是细胞内寄生菌, 吸入的M. tb首先侵及的宿主细胞是肺泡巨噬细胞, 巨噬细胞既是M. tb的栖居场所, 又是启动宿主免疫反应——抗原递呈和抗菌的效应细胞。

1) 吸附、吞噬: 进入肺泡及肺泡管的M. tb着床后, M. tb通过与巨噬细胞表面的胆固醇结合而锚定于巨噬细胞表面。巨噬细胞表面具有各种抗原受体, 包括补体受体(CR1CR3CR4等)、Fc受体、清道夫受体、Toll样受体(TLR-2, TLR-4)、分枝杆菌糖脂、脂蛋白受体等, 通过各相关受体的识别, M. tb与受体结合后, 通过受体介导的吞噬而进入巨噬细胞内。经不同受体介导的吞噬作用决定了M. tb在巨噬细胞内的命运, 由免疫球蛋白受体(FcR_γ)和Toll样受体介导的吞噬作用可触发宿主的防御免疫反应, 而由补体受体介导的则促进M. tb在吞噬体的存活。

2) 吞噬体-溶酶体的融合: 吞噬体的成熟及吞噬体与溶酶体的融合是使巨噬细胞内细菌被溶酶体酸性水解酶降解的重要抗菌机制。但对M. tb来说, M. tb可通过吞噬体膜上的囊泡ATP依赖性的质子泵抑制吞噬体酸化、阻止其与溶酶体的融合, 使吞噬体处于早期成熟阶段、M. tb得以在巨噬体内存活。有报告: 2-硫酸多酰基海藻糖的衍生物、M. tb硫酸酯都具有抑制两者融合的能力。M. tb还可通过产生大量的氨抑制其融合。

3) 巨噬细胞的抗菌作用: 感染细菌后, 巨噬细胞氧摄入量剧增, 从而产生一系列超氧离子(O²⁻)、羟自由基(OH⁻)、过氧化氢(H₂O₂)和氧中间产物(ROI), 超氧离子等自由基可损伤核酸多糖、导致DNA突变或损伤、导致脂肪酸过氧化、断裂、脂质破坏、线粒体和溶酶体通透性增高、水解酶外溢并损伤细胞本身。一氧化氮(NO)和氮中间产物(RNI)也参与巨噬细胞的抗M. tb机制, 诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)经精氨酸旁路产生一氧化氮等氮中间产物, γ-干扰素(IFN-γ)也可通过刺激ROI、RNI的产生而激活巨噬细胞抗M. tb的能力。此外, 实验证明, 1, 25-二羟基维生素D₃可诱导iNOS的表达。Rook还证明, 加入IFN-γ和1, 25-二羟基维生素D₃后胞内分枝杆菌增殖延缓。但是, 大量体外实验发现巨噬细胞对M. tb的吞菌作用是有限的。被IFN-γ活化的巨噬细胞并不能根除M. tb, 它们可在体内长期存在进入非复制的持留菌状态, 在缺氧和富含脂质(结核球或结核结节内)的环境下, M. tb的异柠檬酸酶基因(ICL)一乙醛酸循环的关键酶表达上调, M. tb可以乙酸和脂肪酸为主要碳源, 继续在低代谢状态下存活。

(2) 淋巴细胞: T淋巴细胞在抵抗M. tb感染的免疫保护作用方面具有重要意义。T淋巴细胞根据其表型、功能和所分泌的细胞因子而分为不同的类别。成熟的T淋巴细胞表面有CD4或CD8抗原, 前者可促进免疫反应(辅助T细胞, Th细胞), 后者具有杀伤性作用。T淋巴细胞在胸腺内成熟过程中产生一系列多肽成分, 具有能识别特异性抗原的各种T淋巴细胞受体(TCR)。TCR由α链、β链组成的为αβT细胞, 占人体全部淋巴细胞的95%, 由γ链、δ链组成的为γδT细胞, 只占5%左右, αβT细胞和γδT细胞分别识别不同的抗原, 介导不同的免疫反应。

1) CD4⁺T细胞: 是一类促进免疫反应的细胞, 在机体抵抗M. tb感染起着关键的作用。

实验证明, 将小鼠编码CD4抗原的基因敲除后, 感染的M. tb易于扩散、易于死亡。在巨噬细胞释放的不同的细胞因子作用下, CD4⁺T淋巴细胞可分为两类: Th1或Th2T细胞。巨噬细胞释放的IL-12(白细胞介素-12)、IL-18等T细胞诱导因子(共刺激因子)作用下产生的是Th1细胞—激活巨噬细胞促进其抗微生物功能, 增强免疫保护效应, 而在IL-10的作用下产生的是Th2细胞—促进抗体产生及病理性变态反应。

M. tb被巨噬细胞内吞、消化、加工、组装为多种抗原肽, 递至巨噬细胞表面, 和主要组织相容性复合体-II(MHC-II)结合成递呈抗原, 通过CD4⁺T淋巴细胞受体的识别、结合、致敏而成为活化的CD4⁺T淋巴细胞, 其主要产物为IL-2、IFN- γ , 激活的CD4⁺T淋巴细胞还可表达颗粒溶素、穿孔素等, 通过分泌IL-2辅助CD8⁺T淋巴细胞和 γ δ T细胞发挥作用。激活的CD4⁺T淋巴细胞产生的细胞因子转而刺激、激活巨噬细胞、产生TNF- α (肿瘤坏死因子)、TGF- β (转化生长因子), 促进肉芽肿形成。肉芽肿是一种局限性感染的组织学反应, 限制M. tb的繁殖和病变进展, 且无延迟性超敏坏死反应(无干酪性坏死和液化)。而被巨噬细胞递呈抗原致敏的Th2细胞, 其主要产物为IL-4、IL-5、IL-10、IL-13等前炎症因子, 协助促进B淋巴细胞增殖, 分化成浆细胞产生抗体, 并参与超敏感炎症, 诱导病理性免疫反应—肉芽肿坏死及TNF- α 、TGF- β 过度表达(组织坏死关键效应的细胞因子)。在结核感染和发病过程中, Th1和Th2免疫反应可同时存在, 也可以一种占主导地位, 从而影响发病、病程、病情和转归。

2) CD8⁺T细胞: 巨噬细胞递呈的抗原和主要组织相容性复合体-I(MHC-I)结合为递呈抗原, 在 β_2 微球蛋白参与下, 激活CD8⁺T细胞, 凭借其细胞毒作用, 可杀伤表面有M. tb特异性抗原的细胞, 激活的CD8⁺T细胞也产生IFN- γ , 表达颗粒溶素、穿孔素辅助巨噬细胞对胞内M. tb的抑制作用。

3) γ δ T淋巴细胞: γ δ T淋巴细胞表面无CD4或CD8抗原, 是不表达CD4或CD8分化抗原的T细胞。动物实验发现, 腹腔内注入M. tb后, γ δ T细胞迅速聚集, 提示其具有早期防御功能。还有作者证明: γ δ T细胞缺陷小鼠, M. tb感染后迅速扩散, 加速动物死亡, 表明其早期的抗结核感染的免疫保护作用。在免疫反应过程中, γ δ T细胞无需抗原递呈细胞递呈抗原, 也无MHC的限制性。有报告: H37Ra的10kD、14kD抗原可诱发 γ δ T细胞分泌IL-2—巨噬细胞的早期活化因子, 活化的 γ δ T细胞具有CD8⁺T细胞相当的细胞毒活性, 但不介导延迟性超敏反应。

4) CD4⁺变态反应性T细胞(T_{DTH}): 在 α β T细胞中还有T_{DTH}细胞, 为寿命较长的效应细胞, 参与肉芽肿形成、介导延迟性超敏反应(DTH)、也具有免疫记忆功能。有研究发现, IFN- γ 基因敲除小鼠体内仍可找到T_{DTH}细胞, 表面保护性免疫反应和延迟性超敏反应是两个不同的免疫反应。

5) 其他参与结核免疫反应的还有CD4-CD8-CD1限制性T细胞可诱导巨噬细胞的凋亡。自然杀伤细胞(NK)为IFN- γ 分泌细胞, 与巨噬细胞早期的免疫活性有关, 小鼠实验表明NK细胞可促进Th1免疫反应。此外, 树突状细胞也参与抗原递呈和诱导Th1免疫反应。

2. 细胞因子 T淋巴细胞是M. tb获得性免疫的要素, 但其免疫保护效应必须依赖巨噬细胞和T淋巴细胞间的相互作用, 也就是说, 巨噬细胞既能激活T淋巴细胞, 转而巨噬细胞又是T淋巴细胞的靶细胞。在细胞间相互作用过程中, 细胞因子是传递信号的重要角色, 细胞因子通过与特异性细胞因子受体结合而发挥其生物学作用。

细胞因子是一群本质和功能各异的免疫细胞分泌的免疫活性分子, 细胞因子以其多效

性、重叠性、拮抗性和协调性形成相互促进或相互制约的十分复杂的细胞因子调节网络。细胞因子根据其产生细胞而分为单核细胞因子和淋巴细胞因子，根据其功能分为免疫因子和趋化因子。但是，细胞因子也和其他免疫因子一样，也是“双刃剑”，既可发挥免疫调节作用，在一定条件下，也可参与、诱发病理性免疫反应。例如TNF- α 对结核感染具有免疫保护作用、促进肉芽肿形成，TNF- α 或TNF- α 受体缺失小鼠，感染M. tb后细菌大量繁殖，病变迅速发展而死亡；但另有报告：为治疗类风湿关节炎而使用TNF- α 阻滞剂后，导致结核病发病率增高10%左右，TNF- α 过度表达则可导致发热、组织坏死的损伤作用。又如TGF- β 既可协同TNF- α 一起参与结核肉芽肿形成，促进机体的免疫反应向Th1方向发展，又对Th1免疫反应具有负调控作用。细胞因子常被分为Th1型细胞因子和Th2型细胞因子，IL-2、IFN- γ 是Th1T细胞的代表产物，而IL-4、IL-5、IL-6和IL-10是Th2T细胞的代表产物。

3. 抗结核感染的固有免疫反应 M. tb侵入人体后，进入鼻、咽喉、气管、主支气管后可被呼吸道黏液吸附，通过喷嚏、咳嗽、咳痰等防御反射而排出体外或通过机体自然抵抗力如巨噬细胞的非特异性抗炎活性而逃避感染。近年来备受重视的Toll样受体也是固有免疫反应的重要组成部分，它们均可识别M. tb的分子类型，通过信号传导，促进巨噬细胞分泌细胞因子。

此外，近年来宿主的结核易感性相关基因颇受重视，如HLA-DR₂亚型、HLA-DQ₁亚型以及NRAMP-1、VDR（维生素D受体）、MBL（甘露糖结合植物凝集素），均经研究表明与结核易感性相关。

4. 结核病患者的细胞免疫反应应答 结核病既是结核菌引起的传染病，但从免疫学角度，它又是保护性免疫与病理性免疫应答失衡的疾病。许多临床研究也表明，活动性结核病患者存在着Th1/Th2免疫调控紊乱的表现，且随着疾病的发展，恶化与好转而有相应的变化。谭耀驹等曾检测了105例初治肺结核患者外周血Th1/Th2细胞，发现肺结核患者Th1细胞显著低于健康组；重度肺结核显著低于轻、中度肺结核，而Th2细胞则相反。61例抗结核治疗明显好转者则Th1细胞回升伴之以Th2细胞的减少。Lee等报告：18例HIV（-）、MDR-TB患者的周围血单个核细胞（PBMC），PPD刺激后IFN- γ 释放水平显著低于PPD（+）健康者，IFN- γ 与CD4⁺T细胞高度正相关，而IL-18、IL-10水平显著高于健康组，提示MDR-TB患者IL-12、IL-18、IL-10的失调状态（deregulated），IL-12 p40与IL-10产生相关，IL-10抗体中和后，IL-12 p40则呈两倍增多。Lee等还证明，MDR-TB患者PBMC经结核菌30kDa抗原刺激后，TNF- α 产生明显增加，研究结果提示MDR-TB患者的免疫反应特点为IL-10、IL-18产生增加伴同IFN- γ 水平的低下。Fortes等分别以ESAT-6及其肽段、Ag85B、PPD等抗原刺激MDR-TB患者PBMC，也证明IFN- γ 释放水平及阳性反应率显著低于非耐药结核组。作者还发现血清TNF- α 增高者100%为双肺病变患者，80%具有空洞性病变。Lienhardt等在非洲分别检测了414例HIV（+）结核病患者及同等数量的健康者血清中与Th1免疫反应相关的可溶性淋巴细胞活化基因（Soluble Lymphocyte activation genes, sLAG-3）和Th2免疫反应相关的IgE、可溶性CD30及M ϕ 衍生的趋化因子CCL22。结果显示结核组sLAG-3水平显著低下，而IgE、sCD30及CCL22显著增高，而经治疗后疗效良好者Th1/Th2比值显著高于疗效不佳者。各家的观察结果基本是一致的，活动性结核病及MDR-TB患者周围血包括各种特异性抗原刺激后细胞因子释放试验均呈Th1免疫应答低下而Th2免疫应答增高的表现，随着病情好转Th1/Th2失衡均获恢复或好转。但是，值得注意的是结核病变局部的免疫学反应，Barnes等发现结核性胸膜炎患者胸水中CD4⁺记忆性淋巴