

现代结核病 诊断技术

主 审 肖东楼

主 编 张贺秋 赵雁林



人民卫生出版社

现代结核病 诊断技术

主 编 孙晓梅
参 编 李树刚 孙晓梅



人民卫生出版社

现代结核病 诊断技术

主 审 肖东楼

主 编 张贺秋 赵雁林

副主编 冯晓燕 黄 政



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

现代结核病诊断技术 / 张贺秋等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013.3

ISBN 978-7-117-16843-4

I. ①现… II. ①张… III. ①结核病-诊断 IV. ①R520.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 030525 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!

现代结核病诊断技术

主 编: 张贺秋 赵雁林

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: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 19

字 数: 351 千字

版 次: 2013 年 3 月第 1 版 2013 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16843-4/R · 16844

定 价: 43.00 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)

编委会

编 委(按姓氏笔画排序)

王国华	王胜芬	冯晓燕	刘 霞	邢微微
朱绍荣	李 雪	李 强	杨玉凯	杨锡琴
肖红侠	吴奎武	何 竞	余永明	邹民吉
宋晓国	宋媛媛	张 立	张成林	张 亮
张贺秋	张 甜	陈明亭	陈 堃	邵世峰
欧喜超	郅 霜	周 杨	郑 扬	房 涛
赵 冰	赵雁林	修冰水	逢 宇	姜世闻
夏 辉	徐东刚	黄 政	崔 健	葛学铭
戴振华				

特别鸣谢：

中华人民共和国卫生部疾病预防控制局

鸣谢单位(排名不分先后):

中华人民共和国卫生部疾病预防控制局结核病防治处

中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心

中国人民解放军军事医学科学院基础医学研究所

中国卫生检验杂志社

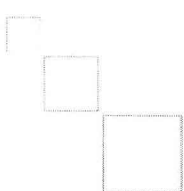
中国基层医药杂志社

中国卫生科教音像出版社

中国卫生画报社

天津市海河医院

上海荣盛生物药业有限公司



前言

结核病是一种严重危害人类身体健康的慢性传染病,是我国政策规定的重大传染病之一。20世纪80年代以来,结核病疫情在全球出现“死灰复燃”的趋势。目前,全球大约有20亿人被感染,每年新出现结核病患者约800万~1000万例,每年因结核病死亡人数约200万~300万人。结核病已不仅仅是严重的公共卫生问题,还是重要的社会问题。我国是全球22个结核病高负担国家之一,结核病患者人数高居全球第2位。我国也是全球27个耐药结核病高负担国家之一,耐多药结核病患者人数高居全球第1位。

中国政府历来高度重视结核病防治工作。从2001年开始,我国全面推行现代结核病控制策略,各级政府积极履行职责,不断加大投入,取得了显著成效,提前实现了世界卫生组织提出的在1990年基础上结核病患者率和死亡率各下降一半的目标,得到了国际社会的高度认可。

结核病实验室检测是确诊结核病的重要依据,是结核病防治工作的重要手段。随着全国结核病防治工作的深入和发展,一些新的结核病诊断技术不断涌现。《全国结核病防治规划(2011—2015)》特别强调,要及时推广适宜技术和方法。参与本书编撰的有关领导和专家学者通过一年多的努力,将现代结核病实验室检测的各类适宜技术和方法汇总并奉献给广大读者,这些成果集中体现在:结核

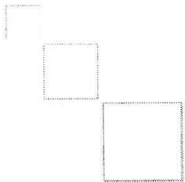
分枝杆菌痰涂片检查、结核分枝杆菌痰培养检查、结核分枝杆菌免疫学检查、结核分枝杆菌分子生物学检查、结核分枝杆菌药敏试验检查、非结核分枝杆菌菌种鉴定检查,以及结核病的病理学、影像学 and 针对致病性结核分枝杆菌抗体的新型 7 抗原 ELISA 法临床诊断等。书中有些成果和专利技术在国内是首次最为系统的公开展示。

本书旨在为工作在结核病防治一线的广大读者提供全面、细致、规范、科学的结核病实验室检测技术和方法。但是结核病诊断技术的发展日新月异,鉴于我们能力有限,尽管在组织编写过程中力求反映本领域的最新进展,但书的内容难以完全与之同步,仍然会存在不尽如人意之处,谨请广大读者批评指正。

在编写过程中参考并引用了一些学者的相关资料和研究成果,在此表示诚挚的谢意。

编 者

2012 年 12 月



目 录

第一章 结核病概述	1
第一节 结核病的历史	1
一、古老的结核病	1
二、结核分枝杆菌的发现	2
三、结核病的治疗	2
第二节 结核病的危害	3
第三节 结核病的流行趋势	4
一、全球结核病的流行趋势	4
二、我国结核病的流行趋势	5
第四节 结核病防治策略	6
一、结核病化学疗法问世	6
二、治疗管理成为治疗成功的关键	6
三、直接面视下短程疗法问世	7
四、DOTS 策略制定	7
五、遏制结核病策略的产生	8
六、我国结核病控制策略	9
第五节 耐药结核病的产生与流行	10
一、结核病耐药的种类	11
二、耐药结核病的产生	11
三、耐药结核病的流行	12
第六节 实验室在结核病防治中的作用	13
第二章 结核病病原学	16
第一节 结核分枝杆菌的生物学特征	16

一、形态与染色特性	16
二、培养特性	17
三、生化特性	17
四、抵抗力	17
五、变异性	18
六、顽固性	18
七、条件性	18
八、懒惰性	19
九、致病性	19
十、免疫反应	20
第二节 结核分枝杆菌的致病机制	21
一、结核分枝杆菌感染人机制	22
二、脂效应分子和脂类代谢在结核分枝杆菌致病中起关键作用	22
三、结核分枝杆菌和巨噬细胞的相互作用	23
四、与结核分枝杆菌持续感染有关的基因	24
五、结核分枝杆菌感染中的宿主因子	25
第三节 结核分枝杆菌的耐药机制	25
一、结核分枝杆菌细胞壁的结构与组成变化	25
二、基因突变介导的耐药分子机制	26
三、药物外排泵介导的耐药分子机制	34
四、结语	40
第四节 结核分枝杆菌的基因组学	40
第五节 结核分枝杆菌的蛋白组学	42
一、结核分枝杆菌比较蛋白质组学研究	43
二、结核分枝杆菌功能蛋白质组学研究	44
第三章 结核病实验室诊断	47
第一节 结核病的细菌学诊断	47
一、涂片染色镜检	47
二、分枝杆菌分离培养	55
三、分枝杆菌快速培养法	64
四、分子药敏试验	75
五、分枝杆菌菌种鉴定	76
六、结核分枝杆菌 L 型的检测方法	81
第二节 结核病的免疫学诊断方法	84

一、皮肤结核菌素试验	85
二、结核抗体测定	87
三、结核抗原测定	96
四、细胞因子检测	98
第三节 结核病分子生物学检测	100
一、分子生物学分枝杆菌菌种鉴定方法	100
二、结核分枝杆菌 PCR 检测的质量控制	102
三、分子生物学检测方法的评价	103
第四节 结核病病理学诊断	104
一、结核病的基本病变	104
二、结核病基本病变的转化规律	105
三、原发性肺结核病	106
四、继发性肺结核病	110
五、结核性胸膜炎	113
六、其他肺外结核	114
第四章 结核病影像学检查	121
第一节 结核病影像学诊断方法	121
一、肺结核病变影像学检查特点	121
二、各种影像学检查的诊断价值	122
三、介入影像学的诊断价值	123
第二节 结核病的 X 线诊断	123
一、肺结核的 X 线诊断	123
二、骨关节结核 X 线诊断	127
三、肠结核 X 线诊断	129
四、肾结核 X 线诊断	130
第三节 结核病的 CT 诊断	130
一、肺结核 CT 诊断	130
二、肺外结核 CT 诊断	133
三、临床评价	140
第四节 结核病的 MRI 诊断	140
一、禁忌证	140
二、MRI 影像学表现	141
第五节 肺结核介入诊断	146
一、支气管镜检查	146

二、胸腔镜检查	148
三、纵隔镜检查	149
四、经皮肺穿刺活检术	150
五、经皮针刺胸膜活检术	151
第六节 放射性核素显像	153
一、简介	153
二、特点	153
三、核素诊断骨结核	154
第七节 艾滋病合并肺结核 PET/CT 诊断	155
一、PET/CT 检查方法	155
二、临床评价	156
第八节 肺结核的超声鉴别诊断	156
第五章 结核病临床诊断	160
第一节 结核病分类	160
一、结核病分类历史	160
二、中国结核分类法历史	162
三、中国现行结核病分类法	165
四、结核病分类法的其他建议	167
第二节 肺结核临床表现	168
一、肺结核症状与体征	168
二、原发性肺结核	170
三、血行播散性肺结核临床表现	171
四、慢性纤维空洞性肺结核	173
五、结核病的非典型特殊临床表现	174
第三节 继发性肺结核	175
一、定义	175
二、病因与发病机制	176
三、病理变化	176
四、临床表现	177
五、实验室检查	178
六、影像学表现	179
七、诊断及鉴别诊断	180
第四节 结核性胸膜疾病	183
一、结核性胸膜炎	183

二、胸膜结核瘤	190
三、结核性脓胸	193
第六章 耐药结核病诊断	197
第一节 耐药结核病概述	197
第二节 耐药结核病的诊断	199
一、耐药结核病常规检测	199
二、耐药结核病快速检测法	200
三、噬菌体生物扩增法	205
四、基因学诊断方法	206
五、其他诊断方法	208
六、结核分枝杆菌药敏试验及其结果的评价	210
第七章 非结核分枝杆菌的鉴定	213
第一节 非结核分枝杆菌的特性	213
一、非结核分枝杆菌的分类	213
二、非结核分枝杆菌的生物学特性	214
三、非结核分枝杆菌的致病性	215
第二节 分枝杆菌菌种的鉴定试验及质量控制	216
一、分枝杆菌菌种鉴定的实验流程	216
二、分枝杆菌菌群鉴定试验	216
三、结核分枝杆菌复合群菌种鉴定试验	218
四、非结核分枝杆菌菌群生长特征鉴定试验	220
五、非结核分枝杆菌菌种鉴定常用的生化试验	222
六、分枝杆菌菌种鉴定的质量控制	224
第三节 其他方法在分枝杆菌菌种鉴定中的应用	224
一、气相色谱法	224
二、高效液相色谱法	225
三、核酸探针法	225
四、核糖体分型法	225
五、生物芯片技术	225
第八章 结核病筛查	227
第一节 结核病筛查的概念与意义	227
第二节 结核病筛查的方法	229

一、结核菌素皮试	229
二、定量 γ 干扰素释放实验	234
三、X 线透视、X 线胸片、CT	235
四、痰涂片与培养	237
五、新型 7 抗原 ELISA 方法	237
第三节 筛查技术流程与结果处置	238
一、处理步骤与诊断	238
二、转介 HIV/AIDS 结核病可疑症状者	239
三、治疗	240
四、疫情报告	241
五、医院感染控制	242
第四节 结核病筛查的新技术	242
一、新型 7 抗原 ELISA 方法结核抗体检测试剂	242
二、技术流程与性能指标	244
三、结果解释及其局限性	245
第九章 结核病实验室诊断新方法探索与展望	247
第一节 酶联免疫斑点技术在结核病诊断中的应用	247
一、基本原理与特点	247
二、基本操作步骤	248
三、结核诊断酶联免疫斑点技术所用的抗原	249
四、在结核诊断研究中的应用	250
五、展望	254
第二节 全血 IFN- γ 释放测定方法在结核病诊断中的应用	255
一、基本原理	255
二、基本操作步骤	255
三、全血 IFN- γ 释放实验所采用的结核分枝杆菌特异抗原	256
四、在结核病诊断中的应用	257
五、展望	258
第三节 基于多抗原的结核抗体检测技术在结核筛查中应用	259
一、基本原理	260
二、基于多抗原的 ELISA 结核抗体检测技术实例	260
三、在结核筛查诊断中的应用	266
四、展望	267
第四节 环介导等温扩增技术在结核分枝杆菌诊断中的应用	267

一、反应原理及其优势	268
二、极速 DNA 提取环介导等温扩增检测试剂盒	270
三、在诊断结核分枝杆菌中的应用现状	277
四、展望	278
第五节 基因芯片耐多药检测方法	279
一、样品制备	279
二、杂交清洗	281
三、检测分析	282
四、应用评价	282
第六节 结核分枝杆菌线性探针耐药检测技术	282
一、DNA 提取	283
二、扩增	283
三、杂交	284
四、结果判读	285
五、应用评价	285
第七节 结核分枝杆菌及利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测	287
一、操作步骤	287
二、应用评价	289

第一章 结核病概述

第一节 结核病的历史

一、古老的结核病

结核病(tuberculosis)是一种非常古老的传染病。在2007年的《美国自然人类学杂志》上,美国得克萨斯州立大学的科学家宣称从土耳其出土的一颗具有50万年历史的直立人颅骨化石上,发现一个形状和位置与结核性脑膜炎特征相符的小病灶,证明结核分枝杆菌危及人类的历史已有50年以上。1904年在德国出土的新石器时代人的颈椎骨化石上,也发现有结核病变。公元前4000年的史前人类头骨残骸也被发现了有结核病灶。而公元前3000—2400年的埃及木乃伊脊椎上,也有虽已腐烂但仍可确认的结核病变。中国湖南长沙马王堆汉墓中发掘出的女尸左肺门处也被发现有钙化的结核病灶。这一系列的考古发现,为结核病的古老历史提供了科学数据。

我国在公元前403年至公元前211年的医书《黄帝内经·素问》上出现了类似肺结核症状的记载,称为“虚劳”。东汉华佗所著的《中藏经》描述了结核病的传染性。晋代葛洪的《肘后备急方》提出结核病是慢性传染病。唐代药王孙思邈提出了结核病的病因。公元前460年至公元前377年,西方医学先辈希波格拉底(Hippocrates)曾对结核病做过描述。17世纪时,有关结核病的精确病理学和解剖学文献开始出现。1679年,西尔维(Sylvius)作为第一个确认结核病性质的人,在他的医学专著中指出,结核病是具有可识别特征的,在肺结核患者的肺部和其他部位持续性发展的疾病。最早的有关结核病传染性本质的医学文献于17世纪出现在意大利。

结核病综合征多种多样,早期记载在身体不同部位,曾被认为无关联的疾病,直到1820年才被认定为是不同形式的同一种疾病。1839年,J. L. Schonlein 将之命名为“结核病(tuberculosis)”,即结节的意思。寻常性狼疮其

实是皮肤结核病,癆病就是肺结核,而波特式病是脊柱结核,淋巴结核表现为颈部淋巴结肿大流脓,也是结核病的一种。

公元前 384 年至公元前 322 年,亚里士多德(Aristotle)提出了结核病具有传染性的观点。1865 年,Villemin 发现结核病的临床标本可以感染家兔等动物。17~18 世纪的欧洲,许多国家明文规定结核病患者死亡后,必须对其生前接触物品进行焚烧。1854 年,赫尔曼(Hermann Brehmer)指出结核病是可以治愈的,并开始建造专门的结核病疗养院,这是当时结核病疗法中的一大进步。赫尔曼本身就是一个结核病患者。他的医生建议他搬到一个有利于康复的气候环境中居住,于是他移居到喜马拉雅山脉地区,呼吸纯净的空气并成功恢复了健康。正是这个经验促使赫尔曼创建了第一所结核病疗养院,以提供患者需要的纯净空气和良好的营养。当时,可供医生运用的结核病治疗方法非常有限,所能做的只有通过改进社会生活环境和确保身体吸收足够营养来加强患者体内的免疫系统,以对抗结核分枝杆菌的感染。专门的结核病疗养院现在仍遍布欧洲和美国,它们都具有双重职能:将感染期的患者与公众进行隔离,并在督促下接受营养的食物和足够的休息,以此促进健康恢复。

二、结核分枝杆菌的发现

1882 年以前,是国内外许多学者对结核病流行演变历史划分的第一个时期。直到 1882 年 3 月 24 日的柏林生理学大会上,德国科学家罗伯特·科赫(Robert Koch)宣布发现了引起结核病的元凶:结核分枝杆菌,且将其分为人型、牛型、鸟型和鼠型四型,而人型菌株是人类结核病的主要病原体。由此进入结核病流行历史划分出的第二时期。1887 年,英国开设了结核病院。1890 年,在柏林召开的第十次国际医学大会上,科赫宣称在豚鼠感染结核分枝杆菌前后给予一种混合物能够抑制细菌的生长。该混合物从结核分枝杆菌液体培养基的甘油萃取物中制备,被称作“结核菌素”。不久之后,应用结核菌素作为治疗性疫苗的临床试验就开始了。在 1891 年公布的结果表明,几乎没有人能够治愈,治疗组和未治疗组没有差别。尽管治疗结果令人失望,但是后来证实结核菌素对于结核诊断是有价值的。

三、结核病的治疗

随着科学家和医生们的不断努力,结核病的传染源和传播途径被确定,在预防、诊断、消毒方法与隔离等方面取得了新的进展,一些诊断、治疗结核病的方法被研究出来,包括人工气胸、胸片拍摄和临床化学疗法。

1894 年,人工气胸由意大利的 Forlanini 医生发明使用,即在结核病患