

目 录

第一章 结核病世界流行史 刘洪宝 白瑞华(1)	
一、史前结核病	(1)
二、结核病流行的开始阶段	(3)
三、美洲土著的结核病	(4)
四、非洲结核病	(6)
五、亚太地区的结核病	(7)
六、结核病的自然历程	(7)
七、自然抵抗力的机理	(9)
第二章 基因技术与细菌学诊断 刘建萍 方和平(14)	
一、问题的背景.....	(14)
二、分支杆菌复合体.....	(15)
三、分子基因学基础.....	(16)
四、DNA 探针	(16)
五、限制性内切酶酶切片长度多型性(RELP)	(18)
六、聚合酶链反应(PCR).....	(20)
七、连结酶链反应(LCR)	(22)
八、分支杆菌噬菌体——萤光素酶基因报告.....	(23)
第三章 结核病免疫学 李秀华 刘洪宝(25)	
一、分枝杆菌感染的发病机理.....	(25)
二、结核免疫的发展.....	(29)
三、变态反应.....	(36)
四、分枝杆菌的抗原性.....	(37)

五、宿主免疫缺陷·····	(37)
第四章 抗结核药物药理 ·····	刘建萍 刘洪宝(39)
一、抗结核药物·····	(39)
二、作用机制与剂量的关系·····	(39)
三、药物的使用·····	(41)
四、药物血清浓度监测·····	(44)
第五章 结核病的化学预防 ·····	范 利 刘洪宝(47)
一、高危人群·····	(47)
二、结核感染的确定·····	(50)
三、化学预防的方法·····	(52)
四、化学预防的副作用·····	(52)
五、化学预防的发展趋势·····	(53)
第六章 结核病化疗 ·····	李秀华 刘洪宝(57)
一、化疗发展里程·····	(57)
二、抗结核药物及毒性·····	(59)
三、化疗方案·····	(64)
四、其它治疗·····	(65)
第七章 肺结核化疗的顺应性 ·····	范 利 刘洪宝(67)
一、高危人群·····	(67)
二、改善病人与医务人员的关系·····	(69)
三、低顺应性患者的管理·····	(71)
四、DOT ·····	(73)
五、提高顺应性·····	(75)
第八章 公共卫生部门在结核病控制中的作用 ·····	韩树荣 李秀华(77)
一、法律保障及结核病控制规划目标·····	(77)

二、公共卫生部门控制结核病的策略·····	(78)
三、对医院内结核病传播的控制·····	(84)
四、结核病控制的新方法·····	(85)
五、公共卫生部门的基础设施·····	(86)
第九章 结核病的环境控制 ····· 范 利 刘洪宝	(88)
一、不同国家的环境控制战略·····	(88)
二、结核病空气传播的特征·····	(89)
三、通风及过滤的作用及局限性·····	(93)
四、紫外线杀菌照射·····	(95)
五、传染源的控制·····	(100)
第十章 儿童结核病 ····· 白瑞华 刘洪宝	(103)
一、儿童结核流行病学·····	(103)
二、临床表现·····	(105)
三、儿童结核病的诊断·····	(106)
四、儿童结核病的治疗·····	(110)
第十一章 老年结核 ····· 方和平 刘洪宝	(116)
一、老年性结核流行病学及高发原因·····	(116)
二、老年患者的结素试验·····	(118)
三、养老院中感染的传播·····	(119)
四、老年结核的临床表现·····	(121)
五、老年性结核的诊断·····	(122)
六、老年性结核的治疗·····	(123)
七、化学预防·····	(125)
第十二章 HIV 感染者结核病 ····· 刘建萍 刘洪宝	(126)
一、流行病学·····	(126)
二、HIV 感染者对结核菌的免疫反应·····	(128)

三、HIV 感染者的结素实验	(129)
四、HIV 感染者结核病的临床特点	(129)
五、治疗	(133)
六、预防	(135)
第十三章 美国耐多种药物性结核病流行病学 白瑞华 刘洪宝	(136)
一、耐药菌和耐药性调查	(137)
二、易感人群	(140)
三、MDR-TB 流行的原因	(143)
四、结核病爆发流行概况	(144)
五、MDR-TB 的控制	(148)
第十四章 结核病化疗的生物学机理 刘建萍 白瑞华	(151)
一、细菌方面	(151)
二、药物方面	(154)
三、宿主与细菌	(156)
四、宿主与药物	(156)
第十五章 HIV 感染者的化学预防 李秀华 刘洪宝	(158)
一、HIV 感染者结核病化学预防研究概况	(159)
二、有待进一步研究的问题	(163)
三、化学预防指南的作用	(165)

第一章 结核病世界流行史

历史是通向未来的钥匙。

结核病流行史充分展示了人类与结核病相互斗争的动态平衡。当前,不同国家的结核病进程及临床表现有很大差异。欧洲诸国的结核病流行至少开始于 400 年以前,目前即将退出历史舞台。这些国家的结核病,大部分表现为慢性肺部疾病。而世界上其它一些国家和地区,则在 19 世纪或 20 世纪才接触到结核病。这些未经历结核病流行的地区,结核病疫情仍处于上升期,结核病常表现为亚急性疾病,常以血行播散的方式,导致青少年及老年患者的死亡。本文着重综述导致这种巨大差异的原因。结核控制规划务必注意这种差异。

一、史前结核病

早在结核病累及人类之前的旧石器时代,动物中已有结核病流行,致病菌可能是牛分枝杆菌或其它变异菌。也可以断定,人类最初的结核菌感染是由于进食被污染的肉食或牛奶而散在发生的,这种感染远在人类村居之前,因此不可能传播。

公元前 7000 年农业出现时,人类开始村居。不久饲养了牛、猪和羊,人的结核病发生可能更频,但依然是罕见的。那时,为了取暖,人们常把家畜圈养于楼下,而人居其上,这有利于动物感染的空气传播。但尚没有家庭间的相互传播。结核病对古代人来说没有重要意义。因此,对此几乎没有文字和艺术

术品方面的任何记载。

当人类开始在 25000 人以上的社区定居时,环境的改变打乱了人类与结核菌之间的平衡。与其宿主相比,大多数寄生物生存时间短暂。寄生物为适应环境而发生基因突变,并在突变中得以发展。宿主不可能象寄生物那样快地传代。在宿主进化出抗某种寄生物基因之前,该种寄生物已进行性地消除了宿主中的易感者,结果导致有抵抗力的宿主比例缓慢而稳定地增加。直到宿主经过成功的传代,感染不再猖獗时,有利于寄生物的这种平衡才会被逐渐削弱。鼠疫、天花、结核等传染病都不曾杀死它所有宿主。当然,个体死亡有很多因素,如营养状况及过度拥挤等等,但感染后呈现的选择性死亡中,基因是一个重要因素。

寄生物的存在为宿主提供了自然选择压,而自然选择有利于宿主延续其保护性基因。这种自然选择的范例很多。例如,非洲疟疾流行地区人群中镰状细胞血红蛋白检出率很高,这是由于复合子型血红蛋白个体得到选择而发展的结果。此种血红蛋白在红细胞内对疟原虫的生长有抑制作用。高发的流感嗜血杆菌感染,导致爱斯基摩人中先天性腺体肥大增多,因为先天性腺体肥大对流感嗜血杆菌感染提供显著的免疫力。结核病流行初期,结核菌也曾以这种方式向人类施加了强大的选择压。这种致病菌在不同时期被传播至全世界不同人群。至少在 400 年以前,结核杆菌,或许是牛型结核菌的变异菌,被传播到欧洲和中东,感染者逐渐增多,形成了伴随着此种巨大选择压的流行病。随着易感人群的消亡,对感染有抗力的人口比例逐渐增加,这些地区的结核病逐渐演变成慢性肺部疾病。

不要把这种抵抗力与某个个体感染过结核病而得到继发免疫力相混淆。

公元前 3700 年的古埃及木乃伊就存在有脊椎结核,很可能是由牛型结核菌导致。由于人类并非牛型结核菌的自然宿主,故此菌对人类的毒力不如对牛和兔子那么强。牛型结核菌侵犯人类宿主后,凭借其增殖周期短这一基因优势,使那些与母代细菌不同基因的突变菌受到了选择。被选择的细菌在宿主更换中获得极大的优势。表(1)显示了几种不同结核菌的特性。尤其应注意人型及牛型结核菌对人和牛的毒力的差异。虽然存在着这些差异,所有这些菌均应被看做同一种属,因为其染色体几乎完全相同。

表 1-1 不同结核菌特性

菌种	硝酸盐还原试验	需氧性	毒人	力牛
人型结核菌	+	4+	4+	2+
人型结核菌(亚洲株)	+	4+	4+	2+
牛型结核菌	-	2+	2+	4+
非洲结核菌(Africanum)	+/-	2+	2+	?
牛型结核菌(卡介苗)	-	4+	0	0

二、结核病流行的开始阶段

在欧洲产生结核病流行的必需环境之前,也就是说在拥挤的城市和广泛的贫穷形成之前,尽管结核菌对人类的毒力已得到发展,但结核病仍然不是一个重要的疾病。19 世纪初,人类结核病发病率急剧上升。其后 200 年内,结核病蔓延于整个西欧。几乎所有的西欧人均受到人型结核菌的感染。总

死亡率中,约 25%是由结核导致。向大城市集中所造成的人口稠密,为这种空气传播性致病菌在人与人之间的传播提供了必需的环境。这种环境在世界史上是空前的。欧洲移民将结核菌带到其殖民地,因而北美也有了结核病流行。波士顿 1800 年的结核病死亡率为 650/10 万,至 1860 年降低到 400/10 万。纽约市 1805 年的结核病死亡率为 750/10 万,至 1870 年降至 400/10 万,巴尔的摩 1830 年为 400/10 万,至 1900 年降至 210/10 万。经过成功地传代,东北沿海各城市的死亡率逐渐下降。至 1904 年,美国的结核病死亡率降至 188/10 万。1920 年为 100/10 万。到 1969 年,死亡率下降到 4/10 万。

结核病在欧洲和北美高加索人中间迅速蔓延。但对其它地区来说,由于只有与有传染性的欧洲人接触的地区才有结核病蔓延,故结核病的流行呈点状。直到 1880 年代,俄罗斯的结核病还不常见。据报道,这一时期印度结核病也比较少见。Cummin 曾报道,直到 1908 年,撒哈拉沙漠以南的非洲地区,几乎还不知道结核病。在欧洲人首次“发现”新几内亚群岛之前,此地区不存在结核病。

三、美洲土著的结核病

欧洲人抵达美洲之前,北美和南美土著中,结核病情况不明或罕见。据统计,哥伦布发现美洲大陆时,北美和南美的总人口约 6 千万,只有 4 百万居住于北美。北美人口最稠密的地区是 Cahokia(估计有 25000—43000 人)。还有几个人口较稠密的地区位于中美和南美。这种人口密度与新石器时代的埃及、德国及法国相似。美洲土著不饲养家畜,但他们与许多感染了牛型结核菌动物,如驼羊、野牛及兔子等接触,几乎可以

肯定,结核病在美洲土著中曾得到过发展,但绝不会普遍。Buikstra 曾检查了 1400 多例自公元前 100 年到公元 1300 年之间的人类骨骼。这些骨骼来自伊利诺斯州 8 个人口稠密区,曾发现骨骼上有可疑结核病变。Allison 等人从一具公元 700 年的秘鲁南部木乃伊肺脏中观察到了抗酸杆菌。继而,又有了几例南美木乃伊结核的报道。在秘鲁还发现了公元前 160 年的酷似脊椎结核的病变。这些地区早在 6000 年以前已有了农业,结核病的发展与其复杂的社会相适应。

19 世纪初,许多北美印第安人部落内结核病尚罕见。曾赴 Greatlakes 地区探险的传教士指出,这一地区有些腺体感染和可能是结核病的慢性肺部疾病,但这样的病例罕见。俄勒冈州土著中,实际不存在颈淋巴结结核。

北美土著中的首次结核病流行发生在 1880 年代,即其定居于土著居住区和被赶进集中营之后,这一点已被 1881 年的美洲土著总死亡率所证实。当土著被迫住进简易住宅区时,开始了结核病流行。当时,土著与白人殖民者频繁地接触,儿童集中在拥挤的学校,在这种情况下,结核病快速蔓延。1887 年,当美国政府将数百名 Apache 监狱的囚犯投入 MountVernon 兵营时,第一年的死亡率为 54.6/1000,第四年的死亡率 142.8/1000。接近 1/2 的死亡率由结核病导致。

首次接触结核病的人群,结核病常表现为亚急性疾病,酷似伤寒而不像目前的慢性肺部疾病,死亡很快,以致于无机会向其他人传播。这一时期的许多幸存者演变成有传染性的慢性肺部疾病患者。

由于北美土著被限制于土著居住区,故增加了人与人之间传播的机会,使结核死亡率急剧增加。到 1886 年结核死亡

率上升到 9000/10 万。这一死亡率是欧洲结核病流行高峰期死亡率的 10 倍。事实上,其它任何地区都无法与其相比。1906 年一年间,QuappelleValley 的一所学校中,19.5%的儿童因颈淋巴结核而行手术治疗。

四、非洲结核病

自 1880 年至 1890 年 10 年间,美洲土著总人口的 1/10 死于结核病。与此同时,大多数撒哈拉沙漠以南的非洲地区,对结核病尚一无所知。北非的一些地区的结核病也不常见。Hirsch 于 1860 年首次报道,阿尔及利亚的一个 25000 人的城市内,至少 8 年内未发现结核病。许多医学研究都曾报道,撒哈拉以南的非洲内地在这一时期根本没有结核病。Cummins 和其他军事医学官员曾注意到,无欧洲移民的非洲地区,几乎见不到结核病人。Lichtenstein 等人认为,1850 年以前,南部非洲没有结核病。

偏远村镇的非洲人的结核病罕见。这里的条件不利于结核菌的空气传播。一旦与欧洲人或埃及人密切接触而暴露于结核病时,这些人会发生酷似伤寒的亚急性疾病,死亡率很高。例如,一战期间,塞内加尔青年应征入伍,在法军中首次接触到结核菌,许多人死于亚急性结核病。一个军营曾报道,1910 年死于结核病患者 48 人;1917 年为 312 人;1918 年为 557 人。1907 年,苏丹士兵应征于埃及,被迫与埃及部队同居,其命运与塞内加尔士兵相似。而更多的埃及人则表现为慢性肺疾病,几乎没有死亡。

由于大量欧洲人抵达南部非洲和撒哈拉沙漠以南的许多地区,结核病在非洲人中日益增多。Millar 于 1908 年报道,南

非于同年开始了结核病流行。其后十年内，黑人矿工中结核病死亡率很高。在 HIV 感染降临之前，非洲的结核病流行曲线尚未到达顶峰。HIV 感染率能使结核病发病率及死亡率急剧上升。

非洲人作为奴隶进入美国时，尚无结核病。与白人接触后，许多人发生了致命的亚急性结核病。1861 年间，奴隶中结核病死亡率逐步上升。内战结束及奴隶解放后，黑人开始走向城市，结核病发病率和死亡率迅速增高。1912 年，美国黑人的结核病死亡率达 700/10 万。许多幸存者转变更具传染性的慢性空洞性肺病，使传染源增加。

五、亚太地区的结核病

直到 1855 年，夏威夷群岛结核病罕见。Wilkinson 曾指出，19 世纪前五十年，印度结核病罕见。自 19 世纪中叶，随着工业化的发展，结核病逐渐增多。印度和中国于 19 世纪末结核病发病率达到高峰。而巴布亚新几内亚、爪哇及印度尼西亚等国的高原人群中，至到 1951 年对结核病尚一无所知。当结核病传及这些人群时，首次感染结核病的高易感个体发生伤寒样症状。

六、结核病的自然历程

总之，结核病这一早已被人们所认识的少见和散发性疾病，随着工业革命的到来，变成了人类的流行病。这一流行病伴随着探险和殖民化而蔓延于全世界。西欧和美国的流行高峰出现在 18 世纪末和 19 世纪初。东欧、亚洲、非洲及南美则晚了近一个世纪。对一个特定人群来说，结核病自流行开始到

达高峰需要 50—75 年,然后,随着人群中具有自然抵抗力的个体比例增加,疫情缓解并稳定下降。结核病发病率的自然下降为每年 1—2%。

Grigg 依据欧洲和美国的结核病死亡率和发病率,从理论上归纳了结核病在某一特定人群中流行的自然历程。他指出,结核病流行曲线的上升支比下降支陡峭,死亡率高峰比发病率高峰提前了 50 年。随着人群中易感者的死亡和有抵抗力的个体比例增加,发病率及死亡率缓慢下降。大约 300 年后,尽管发病率不可能降至零,但流行已经完结。

因此,某一特定人群的结核病高发病率及高死亡率,表明该人群的结核病流行尚处于开始阶段,并揭示该人群今后结核病流行的趋势。同样,某个人群结核发病率低,表明该人群已经沿着流行曲线的下降支行进。结核病里程中的一些重要事件,如病原菌的发现,结素试验的应用,胸部 X 线的发展,疗养运动,广泛的卡介苗接种甚至有效的化疗等等,对这一曲线形态的影响均很小。确定一个地区的结核病流行处于什么阶段的标志,是该地区高发病人群的年龄组。结核流行初期,高发年龄组为儿童及青年,故儿童和青年死亡率很高。随着流行的发展,最危险的年龄组逐渐向老年转移。西方国家未出现 HIV 流行之前,结核病主要见于老年患者,这表明新近感染率很低,大多数新病例是很早以前感染的复发。AIDS 的流行正在改变着许多国家结核病流行的趋势,它甚至可能使结核病流行趋势发生逆转。

化疗始于 20 世纪 40 年代并快速在世界普及,但发展中国家的使用始终受贫穷的限制。一些发展中国家的不规则化疗导致疗效不平衡。如果对人体中每个病例都使用了合理化

疗,它对死亡率有很强影响,但对发病率影响很小。使用化疗以后,欧洲、加拿大及美国等所有处于结核病流行终末期的地区,其结核病发病率下降加速,由每年递减1~2%增加到6~10%。不幸的是,至今许多发展中国家结核病发病率并未下降,这与没有制定有效的国家性控制规划及这些国家在结核病流行曲线中所处的位置有关。

七、自然抵抗力的机理

人群中结核病缓慢自然下降的机理与其它致命性感染,如麻疹、天花及百日咳等相同。寄生物在造成宿主中大批易感染者死亡的同时,也使幸存宿主对此种寄生物的抵抗力得到发展。只有那些更具有抵抗力的幸存者才能传代。经过许多代的持续选择,对此种寄生物有抗力的个体比例逐渐增加。这一人群对这种寄生物的总体抵抗力也增加。

许多人对宿主的自然抵抗力机理进行了研究。Lurie 采用选择饲养技术培育出一个兔子家系,这些兔子中一部分对牛型结核菌有极高的抵抗力,另一部分有极度易感性。高抗力兔大量吸入牛型结核菌后发生慢性局限性肺病,而高易感兔少量吸入细菌后即发生快速进展性全身播散。

Forget 等人曾显示,小鼠对 BCG 感染的抵抗力受一个单基因控制,他们把这种基因称为 Bcg。这个基因有两种等位基因,即易感型 Bcg^{*} 和抗力型 Bcg[']。此种基因在初感染 24 小时发挥作用。研究显示,该基因能显著地抑制结核菌在细胞内的生长。此种基因位于小鼠的 1 号染色体,并且与另外两个抗力基因 Itg 和 Lsh 相连锁。Itg 及 Lsh 基因决定小鼠对伤寒菌、杜氏利什曼原虫、鼠麻风分支杆菌和胞内分支杆菌的抗

力。这种抗力体现于小鼠成熟的组织巨噬细胞,且并不依赖 T、B 淋巴细胞和 NK 细胞。人类结核易感基因可能位于与小鼠 Bcg 基因相似的位点。

Skamene 及同事曾显示,这种基因位于人类染色体 2q 的端粒上,推测 Bcg 基因调控巨噬细胞的活化水平,遗传性抗力鼠(Bcg^r)的巨噬细胞表现为快速活化型,而易感鼠(Bcg^s)的巨噬细胞不易被活化。Skamene 报道,这类鼠成功地遗传了抗力基因,而抗力基因使鼠产生了针对结核的抵抗力,但皮试并不转为阳性。Stead 等对 Bcg 基因对巨噬细胞的影响提出两种解释:第一是 Bcg 基因编码合成了一种与信号转导相关的功能或非功能性分子,功能性分子能调节蛋白激酶和 AMP 等第二信使的活性。第二是 Bcg 基因编码合成一种 DNA 蛋白,调控与巨噬细胞活化相关的转录过程。

许多人研究了小鼠 Bcg 基因与抗原提供细胞的 MHC-2 型糖蛋白之间的关系。小鼠巨噬细胞能暂时或永久地表达这种糖蛋白。I-a 糖蛋白表达的差异与对结核菌生长的抗力在 1 号染色体上密切连锁。抗力鼠的巨噬细胞能永久性表达 I-a 糖蛋白,而易感鼠的巨噬细胞只能暂时地表达 I-a 糖蛋白。

Mcpeek 发现,HLA-DR 个体对结核具有先天性抗力。白种人中 HLA-DR 个体比例较高,是美国黑人的两倍。Stead 等研究 41000 名收容院成员,发现白人与美国黑人相比,对人型结核菌感染的抵抗力显著增高。Crowle 和 Elkins 以组织培养法研究了人型结核菌在巨噬细胞内的增殖,发现与美国黑人相比,白人巨噬细胞内细菌的增殖显著减少。某些美国黑人的单核细胞表面,存在一种能抑制蛋白合成的化合

物,此种化合物阻碍了 HLA-DR 抗原的表达。这提示 HLA-DR 表达的下降由不同人群的 I 型调节蛋白的差异所导致,这种差异是遗传性的。非洲黑人与新几内亚黑人相比,对结核病具有高抗力个体比例无显著差异。对于这两个地区的黑人来说,结核病施加于他们的基因选择压仅持存了 1~4 代人,且有效地化疗削弱了这种选择压。

免疫反应受 MHC 识别的限制,因此,外来抗原只有在与 I 型或 II 型 MHC 分子一起提供给淋巴细胞时,才能被 T 淋巴细胞识别。由此引导出这样一个概念,不同的保护性等位基因决定着 MHC 的类型。杂合子的 MHC 等位基因越多,致病原的能力越大。因此,不同 MHC 类型的人对某些主要致病原的易感性亦不同。Hill 及其同事曾观察了一批对严重疟疾低易感性但无镰刀血红蛋白的西方非洲人。这些人中 HLA-I 型和 II 型单倍体检出率显著高于其它人群。这一结果支持这一假说,即 MHC 的多型性主要由不断变化的对感染性致病原的易感性所维持。对苏里南流行病幸存者的研究也发现,HLA 抗原类型也与伤寒和黄热病患者的预后有关。

在与宿主的斗争中,传染性致病菌向宿主所施加的进化选择压具有戏剧性。著名历史学家 William H Mcneil 曾指出,影响人类文化发展的最重要的单个因素是传染性疾病的周期性暴发。众所周知,某种传染性疾病所施加的选择压,曾经阻止遗传性疾病毁灭整个种属。关于这一点,人类中最易理解的例证是镰刀细胞性贫血患者存在的代偿性基因利益。此种病的纯合子基因携带者,大部分死于青年期,因而不能繁衍后代。而更多杂合子基因携带者,较正常人有更强的抵抗疟疾的能力。这也是此种基因在疟疾流行地区持存的原因。相似

的代偿性基因利益见于 Yupik 地区的爱斯基摩人, 他们的基因编码产生出先天性腺体肥大个体。而杂合子基因携带者对 B 型流感嗜血杆菌的感染有强抵抗力。

东欧犹太人对结核病抵抗力较高, 提示结核病也可能出现过类似的基因选择。1912 年, McCarthy 已经观察到犹太人对结核病有与众不同的抵抗力。他和其他一些研究者推测, 在结核流行的高峰时期, 欧洲犹太人正集中于大城市。那时, 城市内结核感染的机会远远高于乡村, 他们所承受的基因选择压比其他民族更强, 故已经选择出一部分具有较高抗力的幸存者。

目前, 美国黑人的结核病通常表现为相对的慢性疾病, 与白种人的结核病相似。目前的结核病类型与 150 年前初始流行时不同, 那时结核病进展迅速, 并发生广泛的血行播散。但是, 目前美国黑人对结核病的抵抗力依然低于白种人, 这是由于结核病在美国黑人中的流行比祖居欧洲的人群晚了数百年。

当前, 世界上仍然有一些地区, 如厄瓜多尔的 Auca 部落及新几内亚的原始高原地区, 那里的人群几乎与世隔绝, 几乎没有接触过结核菌。这种生存条件和社会结构是原始的, 村居的人口一般不超过 300 人。这些人对结核素几乎无反应, 完全缺乏结核病临床证据。人们可以预测, 这些从未经历过结核病选择的人群, 如果一旦移居到结核高流行市区, 将会有很多人快速死于结核病。

以组织培养法抽样研究各人群的巨噬细胞, 对非洲黑人的自然抵抗力进行比较具有重要意义。非洲与其它地区相比, 结核病流行晚了近 100 多年, 而新几内亚高原的结核病史仅

有 50~70 年。

结核病应被看做一种在全世界逐步蔓延的流行病。最初，它是低等哺乳动物的疾病。病原菌可能早在人类之前已经存在。欧洲城市的拥挤及随后而至的工业革命为此病的流行提供了必需的环境，使之成为流行病。其后 400 年间，此病伴随着欧洲人的扩张及殖民化而传播。晚近传至撒哈拉沙漠以南的非洲和太平洋群岛，更晚些时候才传至新几内亚高原。由于有抵抗力的个体幸存并繁衍后代，这种流行病在大范围人群中逐渐走向消亡。自然抵抗力体现在巨噬细胞控制细胞内细菌的生长能力上。有抵抗力的宿主表现为一种主要累及肺部的慢性感染，而高易感性宿主表现为全身播散并迅速死亡。初染幸存者对再染表现出以 T 淋巴细胞为主的免疫，但仅靠免疫系统是不够的，病人易演变成慢性传染源并更广泛地传染他人。

在进行结核病流行病学研究及改进公共防控措施时，研究人员必须充分了解结核病在某一特定人群中流行的自然历程。自然历程主宰着该病的发展趋势，它比任何人为的干预都重要。这恰似江河中的潮流对航船的强大影响，远远大于任何积极的划行。

(刘洪宝 白瑞华)