

丰



吴霁棠 编著

结核病防治讲座

陕西科学技术出版社



吴青生 主编

结核病防治讲座

广西科学技术出版社

结核病防治问答

吴霁棠

陕西科学技术出版社

结 核 病 防 治 讲 座

吴 霁 棠

陕西科学技术出版社出版

(西安北大街131号)

陕西省新华书店发行 小寨印刷厂印刷

787×1092毫米 32开本 3印张 58千字

1986年3月第1版 1986年3月第1次印刷

印数：1—8,300

统一书号：14202·157 定价：0.65元

前 言

结核病防治近年来有了飞跃的进展，特别在化学药物治疗方面更为突出。过去单纯依靠疗养、萎陷、胸改、切除等手段治疗结核病，已成为历史陈迹。今后对结核病病人只要能及时发现，进行及时合理的化学药物治疗，可以说完全能够治愈。当然，彻底控制和消灭结核病仍然需要采取一系列的综合措施，作为一个问题解决尚需要一段时间，但我们相信为期不会太远了。

由于结核病的死亡率已有大幅度下降，从表面上看，其危害已远不象四十年代以前那样猖獗。但结核病在我国流行情况还相当严重。据一九七九年全国结核病流行病学随机抽样调查，估计全国尚有700万名活动性肺结核病人，其中170万是排菌而有传染性的病人，这是不容忽视的。因此我们防痨人员的责任仍是重大的。但是由于对结核病防治任务的艰巨性估计不足，存在轻视和麻痹思想，错误地认为结核病的防治已不成什么问题了，表现在医学院校对结核病的教学时数减少，使学生毕业以后对结核病的诊断、治疗知识不足，预防知识更是缺乏，所以容易造成误诊、延诊、过诊、漏诊。由于认识不统一，治疗往往不够合理，有的医生虽然诊断出结核病，但未能彻底治疗，往往使初治的病人变为难治的复治病例，多次复发，造成治疗上的困难。由于这些病人作为传染源未能得到控制，继续播散病原菌，传染健康人，因而不仅是一个临床问题，而且已成为公共卫生方面的一个社会性问

题。

这本小册子，是本人在各地对综合性医院的内科医师讲授近年来结核病进展材料时整理而成的。其中包括发病学，有关免疫和机制问题，诊断的分类如何为临床及预防服务，抗结核病药物的应用，化学疗法发展的趋势，以及流行病学等内容，并提出对今后防治及研究工作的展望。正因为范围较广，难免有不深不透的缺点。为了供内儿科临床医生及防痨专业人员参考，不揣简陋，命名为讲座出版，错误之处在所难免，尚望不吝指教。

著 者

于陕西省结核病防治研究所

一九八三年九月

目 录

结核病简史·····	(1)
结核病的发病学·····	(3)
一、从感染谈起·····	(3)
(一) 飞沫传染·····	(4)
(二) 尘埃传染·····	(5)
(三) 关于消化道传染问题·····	(5)
二、感染与发病的关系·····	(6)
三、结核的感染与免疫的产生·····	(8)
四、科赫氏现象——原发感染与继发感染·····	(9)
五、结核病的变态反应与免疫·····	(14)
六、从发病机制谈肺结核病新分类法·····	(17)
〔附〕肺结核分类法·····	(23)
结核杆菌的生物学·····	(27)
一、化疗后结核杆菌的生物学改变·····	(27)
(一) 结核杆菌的组织化学·····	(27)
(二) 结核杆菌的生活力和毒力(致病力) 问题·····	(28)
(三) 结核杆菌耐药性产生及有关问题·····	(30)
(四) 结核杆菌生长期的延缓·····	(30)
(五) 结核杆菌活生的改变·····	(32)

二、耐药菌的问题	(33)
(一) 治疗前是否要作敏感测定	(33)
(二) 耐药的分类及产生的机制	(34)
(三) 对几个学说的看法	(34)
结核病的治疗学	(37)
一、化疗药物的血浓度与疗效的关系	(37)
二、抗结核药物的药理与应用	(40)
(一) 异菸肼	(40)
(二) 利福平	(42)
(三) 吡嗪酰胺	(43)
(四) 链霉素	(44)
(五) 乙胺丁醇	(45)
(六) 氨硫脲	(45)
三、其他抗结核药物	(46)
(一) 卡那霉素、紫霉素、卷须霉素	(47)
(二) 乙硫异菸胺与丙硫异菸胺	(47)
(三) 环丝氨酸	(47)
(四) 对氨基水杨酸	(49)
(五) 利福定	(49)
现代抗结核化学治疗趋势及方案的制定	(51)
一、治疗失败的原因与治疗的五项原则	(51)
二、现代的三种化疗方式	(53)
(一) 长程标准化疗	(53)
(二) 短程化疗	(54)

(三) 强化加巩固的间歇疗法·····	(57)
三、怎样制定化疗方案·····	(58)
(一) 初治病例的指征·····	(59)
(二) 复治病例的指征·····	(59)
(三) 关于灭癆定用法方案·····	(61)
四、X线胸片活动, 痰菌阴性病人的治疗原则·····	(62)
五、与化疗有关的三个问题·····	(63)
(一) 激素的使用问题·····	(63)
(二) 怎样看待外科手术切除问题·····	(63)
(三) 非典型分枝杆菌病的治疗问题·····	(65)
结核病预防学·····	(66)
一、卡介苗——预防结核病的武器·····	(66)
(一) 卡介苗的保护力·····	(66)
(二) 卡介苗接种的免疫机制·····	(67)
(三) 卡介苗的制造·····	(68)
(四) 接种年龄及接种方法的改进·····	(68)
(五) 接种后的反应与预防·····	(69)
(六) 鼠型结核菌苗·····	(71)
(七) 对今后卡介苗接种的展望·····	(72)
二、结核病的化学药物预防·····	(73)
(一) 动物实验及临床观察·····	(74)
(二) 化学药物预防中几个问题的讨论·····	(77)
(三) 化学药物预防使用的范围·····	(80)

结核病简史

结核病是危害人类历史久远的一种慢性社会性传染病，埃及出土的远在六千年前埋葬的“木乃伊”就有结核病的病理改变。我国1973年在湖南长沙马王堆汉墓出土的2100年前的女尸，亦发现左肺上部及左肺门有结核钙化灶。我国医史上关于结核病的记载颇为丰富，有肺癆、虚癆、热癆等名称，对于症状观察病情发展，治疗方法及预后判定，均有过详尽的叙述。

关于传染的认识《巢氏病源》上早有记载：“鍾此病死之气，染而为疾，故曰传尸也”。而西方医学到十九世纪才对病原的研究引起重视。Villemén 于1865年由动物接种证明结核病有传染性，但未找到病原，学说纷纭，莫衷一是。1882年德国医生科赫（Robert Koch）首次发现了结核杆菌，这才找到结核病的真正病原，这一划时代的贡献，在医学史上立下了不朽的功勋，也澄清了当时的各种争论。

结核病在历史上是患病率及死亡率最高的疾病之一，有所谓“白色瘟疫”之称。直到本世纪三十年代，对于结核病的治疗仍没有疗效可靠的药物，只有依靠卧床休息、新鲜空气和丰富营养增强人体的自然抵抗力等间接疗法，疗效不过25%，病死率很高。当时人们对结核病是谈虎色变，视为不治之症。我国李挺的《医学入门》一书曾提到：“患此病者，或入山林，或居静室，焚香叩齿，专意休养，病可断根，

若不如此，服药无效。”西方医学史中记载，古希腊学者 Hippocrates 把休息、日光、空气和营养视为治疗结核病金科玉律。直到本世纪四十年代，结核病的治疗方法才略有进展，采用了人工气胸、人工气腹、胸廓改形术等萎陷疗法，再配合卧床休息，疗效提高为40%，尚远远不能达到治愈的目的。自四十年代后期起，抗结核药物不断出现，如1944年链霉素的出现，对豚鼠的实验性结核病有显著的疗效，首次应用于临床。1949年对氨水杨酸的发现，与链霉素合并应用，不仅大大提高了疗效，而且能防止耐药菌株的产生。尤其是1952年异菸肼问世以来，结核病治疗有了突破性进展，化疗面貌为之一新，疗效提高到90%。所以说：五十年代结核病的治疗已进入了“化疗时代”，全世界的结核病病死率有了令人鼓舞的下降，改变了结核病的流行面貌。据世界卫生组织(WHO)的估计，全世界可能尚有两千万活动性结核病人。在最高发病的流行区每年传染五千万至一亿人，每年有三百万人死于结核病，其中80%以上均在发展中国家。这一数字近年来虽有所下降，但从流行病学角度来看，对其下降与回升的规律尚未能掌握。今后如何采取更有效的措施以控制其流行，并且为在不远的将来，彻底消灭这个危害人类的疾病，是我们研究的重大课题，也是我们努力的方向和奋斗的目的。

结核病的发病学

一、从感染谈起

结核病的感染方式主要是经呼吸道传染。但人体的呼吸器官具有一定的防护结构。结核杆菌必须冲破这些防护结构才能侵入肺部，造成感染而发病。结核杆菌首先通过鼻腔进入气管支气管。而支气管粘膜由纤毛柱状上皮覆盖，支气管壁的粘液腺及粘膜的杯状细胞分泌粘液，保持支气管表面湿润。吸入的结核杆菌或停留在喉部，然后被咽下，由于细菌数量少，不致引起肠道结核感染；或者接触到支气管后，即被粘液粘着，借纤毛运动而被排出；只有未接触支气管粘膜的结核杆菌，才能到达末端支气管。由于肺组织对结核杆菌有特殊易感性，即使极少量的结核杆菌，亦容易在末端支气管以及肺泡部位存留，并引起一系列结核性病理改变，造成感染与发病。从解剖学上看，肺的两侧支气管分支达二十级以上。管腔的口径逐渐变小。与肺泡相连接的末端毛细支气管直径约为0.2毫米。据研究证实，能达到末端支气管的微粒，其直径一般不超过2~3微米。所以，真正能通过末端毛细支气管进入肺泡的细菌很少。结核杆菌普通长1~3微米，宽0.3~0.5微米。据动物实验证实，只要在肺泡里发现一个结核杆菌就能感染发病。结核杆菌的繁殖周期大约为20个小时左右。从理论上说：结核杆菌分裂14次大约需要10天，1个结核杆菌可以

增殖约5,000个结核杆菌，这一数量的结核杆菌就足以引起肺组织的病理变化，形成一个结核结节；而经过大约30次分裂就可以形成10亿个结核杆菌，时间大约一个月左右。临床上所采用的痰液直接涂片镜检，每毫升痰液内约含有5,000个结核杆菌，即可发现阳性。而结核病人肺内一个直径2厘米大小的坏死空洞，其内至少有100万至100亿个结核杆菌。当然，细菌的增殖速度也受细菌本身毒力以及人体免疫状态的影响而有所不同。

结核杆菌的传染方式有以下几种：

（一）飞沫传染：痰液中含有结核杆菌的病人咳嗽时喷出的飞沫，对接触者的危害最大。尤其是未经化疗的病人所播散的结核杆菌，吸入易感者肺中以后增殖最快，发病率也最高。悬浮于空气中的飞沫密度愈大，细菌愈容易侵入肺泡。直径10微米或更小的飞沫，其重量和空气对它的悬浮力相平衡，所以能在空气中干燥，长期保持悬浮状态。这种微粒虽只含有少量结核杆菌，但传染性却很大。

一个排菌的肺结核病人，尤其是痰液直接涂片检查阳性的排菌病人，一次咳嗽可喷出含有结核杆菌的微粒约3,500个，平常呼气时所呼出的带菌微粒则很少，大声说话一分钟约喷出微粒600—700个，而打一次喷嚏播散到空气中的微粒数竟高达100万个。可见排菌阳性的肺结核病人咳嗽打喷嚏时的传染危险性是相当严重的。因为结核杆菌是通过病人的咳嗽传染，特别是形成气雾状微粒长期悬浮于空气中，如果经常开窗户通风换气，可以使气雾中微粒分散，甚至不易形成。空气中微粒密度被新鲜气流稀释下降，就可以大大减少传染的机会。所以病人的住室要经常保持空气流通。

活动性肺结核病人，一般都有咳嗽。凡咳嗽两周以上者，均应常规进行X线胸透和查痰，以早期发现结核病人，为了预防结核病的传播，首先要主动发现排菌的活动性肺结核病人，对他们进行及时有效的药物治疗，使痰菌早日阴转，以控制传染源。同时也要加强对病人的教育，在咳嗽和打喷嚏时要用手帕或口罩作掩护，以免播散细菌，传染他人。

(二) 尘埃传染：含有结核杆菌的痰液，在地面上干燥后，结核杆菌附着在尘埃的微粒上，在空气中悬浮，随尘埃飞扬。这样的结核菌一部分受干燥及日光照射的影响而死亡，一部分虽然受到一定的损伤而仍存活。一旦有机会被人们吸入肺部，仍可繁殖，但比飞沫传染生长为慢。另一方面尘埃传染的菌量也较飞沫传染为少。所以虽然在公共场合感染的机会较多，而发病者较少。尽管如此，它仍是呼吸道感染的一个重要途径。所以，要大力宣传不随地吐痰，特别是肺结核病人更要注意自觉做到这一点。

(三) 关于消化道传染问题：由飞沫或尘埃吸入的结核杆菌为支气管粘液所粘着，排出于气管，可能会有一小部分随吞咽进入消化道。其中所含的结核杆菌为数甚微，因为细菌通过肠道与肠道内容物混合，数量很少的结核杆菌不易繁殖，故一般不引起肠道传染。引起肠道病的先决条件，除了细菌的数量以外，主要是结核杆菌要侵入含有淋巴组织的肠粘膜。小肠上段如空肠的淋巴滤泡比较呈散在性存在，小肠下段如回肠的淋巴滤泡多呈集合型圆形突出，形成Payer氏斑。而在大肠则为孤立的淋巴滤泡，由于必须有相当数量的结核杆菌进入肠道，并与肠道的淋巴组织接触才能感染发病，所以肠道结核好发于淋巴组织丰富的回盲部。

过去在英国，儿童发生肠道结核病较多见，主要是饮用不经煮沸消毒的患有结核病病牛的奶。而病牛的乳房常有结核病灶，大量的结核杆菌存在于乳汁内。所以容易引起肠道结核感染及发病。我国饮用牛奶一般均采用煮沸消毒。尤其现在的牛奶多采用巴氏消毒法，对奶牛的结核病检疫亦相当严格。儿童因饮用牛奶而引起肠道结核病者已经较为少见了。但在我国农村部分地区仍有饮用生牛奶习惯，有些大人有把经口咀嚼的食物喂给小儿的不良习惯，这些习惯仍是造成消化道传染的因素。还有大量排菌的肺结核病人，随痰咽下大量的结核杆菌，则更容易引起肠道结核病。

二、感染与发病的关系

结核杆菌侵入人体后，并不一定都发病。若机体抵抗力强，可将结核杆菌包围或消灭，可以不发病，这种人结素试验虽为阳性，然而肺部正常，也无肺外结核，故只称为“结核感染”。若结核杆菌侵入人体数量多，毒力大，而被感染者抵抗力弱，不能将结核杆菌消灭，反而不断繁殖，使机体遭受病理损害，形成活动性病灶及一系列症状，在临床上称为“发病”。另外，从结核菌感染到机体发病，还需要有一定的时间过程。从时间因素看，美国学者报导，感染后一年中平均有5%发病。Lotte等报告，感染后两年内发病者为80%；感染年龄为5—24岁者，在10年内发病率为22%。据荷兰的报告，第二次世界大战前后结核性脑膜炎发病率，战前仅占已感染者的0.7—1%，而战时由于生活困难、营养条件差，则上升为2%。最近的报告：880名4岁以下儿童已

感染者只有一例发病。原发感染后的发展途径,结核杆菌常通过血行播散到身体各部,肾脏结核颇为常见,肾内结核结节可由肾小管到达肾盂,肾盂干酪病灶溃烂形成空洞,临床上可有血尿,从尿中可以查到结核杆菌,通过输尿管可以累及膀胱引起膀胱结核。腹腔内输卵管及子宫结核常合并结核性腹膜炎。骨及关节的结核均由血行播散引起,骨的好发部位为短骨的脊椎,长骨的两端和关节。

据Iwasaki研究报告:1,192名青年人结核菌素阳性后30年观察统计,每年发病机会以前五年为最高,平均年发病机会为4.13%,以后随时间的推移而越来越低。而第二次世界大战期间,感染后第一年的发病机会(Annual Risk)竟高达15.2%。

人体对结核菌素反应的大小与发病机会成正比例关系。据Comstock于1945—1961年在波多黎各对7—12岁儿童初次结核菌素反应观察18—20年,用10个单位结核菌素注射,硬结直径在16毫米以上者,比直径在6—10毫米者约大三倍。据Rouillon报告:对14—15岁儿童用3个单位结核菌素试验阳性者追踪观察10年,硬结直径在20毫米以上者发病率为18.8%。而直径在5—9毫米者,仅为2.3%,可见反应强度越大,发病率越高。

其它如糖尿病、矽肺、以及应用免疫抑制剂,如激素及抗癌药等,均能诱发结核病的发生或使病情发展加重。其他尚有年龄、性别、生活环境、营养状况以及作为传染源的结核杆菌本身的状况,均对结核病的发生和病情有一定影响。

三、结核病的感染与免疫的产生

结核杆菌侵入肺部，被巨噬细胞所吞噬。吞噬在细胞内的结核杆菌增生繁殖达到一定数量时，则巨噬细胞崩溃，结核杆菌被释放出来。继之又被其它巨噬细胞所吞噬。如此反复直至机体产生对结核杆菌的免疫力。这种获得性免疫力具有特异性，有抵抗结核杆菌再次侵入繁殖的作用。

结核病的免疫机理是以细胞免疫为主的。主要是T淋巴细胞，即胸腺依赖细胞。T淋巴细胞的主要功能为：①产生各种淋巴因子，如转移因子、皮肤反应因子、趋化因子等；②辅助调节及淋巴细胞产生抗体；③直接作用于靶细胞而具杀伤作用。

在结核病的免疫过程中以第一种作用占主要地位。即当结核杆菌进入机体，首先被巨噬细胞吞噬，经过细胞内酶的作用，使结核杆菌的抗原与巨噬细胞中RNA结合，成为核糖核酸复合体，作为信息，传递给T淋巴细胞。T淋巴细胞经过这个反应阶段，细胞表面留下能识别结核杆菌的受体。另有一部分T淋巴细胞长期保留特异性信息，成为记忆细胞，能继续存在较长时间。当机体再次感染结核杆菌时，致敏的小淋巴细胞转化为淋巴母细胞，增生繁殖成为效应细胞，释放各种免疫活性物质，总称为淋巴因子，如转移因子、移动抑制因子、趋化因子等增加巨噬细胞的吞噬作用。主要表现为局部炎症反应，血管壁通透性增高。在感染部位集聚被激活的巨噬细胞，对结核杆菌起到强大的吞噬作用。这种免疫反应与初次感染不同，也称为传染性变态反应，或称为超