

Tuberculosis

From Basic Science to Patient Care

结核病学

——基础与临床

原著 Juan Carlos Palomino

Sylvia Cardoso Leão

Viviana Ritacco

主译 祝秉东 于红娟

主审 张颖 王黎霞 何广学



兰州大学出版社

结核病学

——基础与临床

原著 Juan Carlos Palomino

Sylvia Cardoso Leão

Viviana Ritacco

主译 祝秉东（兰州大学）

于红娟（兰州大学）

主审 张 颖（美国约翰·霍普金斯大学）

王黎霞（中国疾病预防控制中心）

何广学（中国疾病预防控制中心）



兰州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

结核病学:基础与临床/祝秉东,于红娟主译. —兰州:
兰州大学出版社,2009.9
ISBN 978-7-311-03490-0

I. ①结… II. ①祝…②于… III. ①结核病—高等学校—教材 IV. ①R52

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 175194 号

策划编辑 陈红升
责任编辑 郝可伟 陈红升
封面设计 管军伟

书 名	结核病学——基础与临床
原 著	Juan Carlos Palomino Sylvia Cardoso Leão Viviana Ritacco
主 译	祝秉东 于红娟
主 审	张 颖 王黎霞 何广学
出版发行	兰州大学出版社 (地址:兰州市天水南路 222 号 730000)
电 话	0931-8912613(总编办公室) 0931-8617156(营销中心) 0931-8914298(读者服务部)
网 址	http://www.onbook.com.cn
电子信箱	press@onbook.com.cn
印 刷	兰州残联福利印刷厂
开 本	880×1230 1/16
印 张	27(插页 1)
字 数	807 千
版 次	2009 年 11 月第 1 版
印 次	2009 年 11 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-311-03490-0
定 价	58.00 元

(图书若有破损、缺页、掉页可随时与本社联系)

Tuberculosis

From Basic Science to Patient Care

主审 张 颖 王黎霞 何广学

译校 (按姓氏笔画排序)

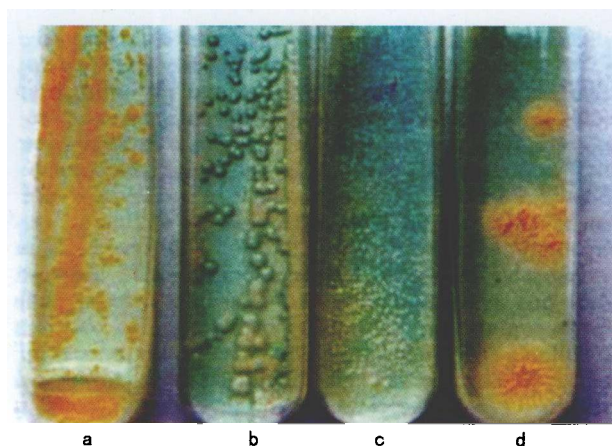
于红娟 王九玲 王庆忠 王明珠

李 苗 李 青 宋楠楠 沈洪波

陈玉芊 张文宏 张 舒 张舒林

郅亚卿 金嘉琳 祝秉东 姜 昕

姜雯雯 郭 璐 陆蝉伊 雒 彧



- a. *Mycobacterium gordonae*;
b. 偶发分枝杆菌 (*Mycobacterium fortuitum*) ;
c. 鸟分枝杆菌;
d. 结核分枝杆菌

图1 罗氏斜面培养基上分枝杆菌的生长

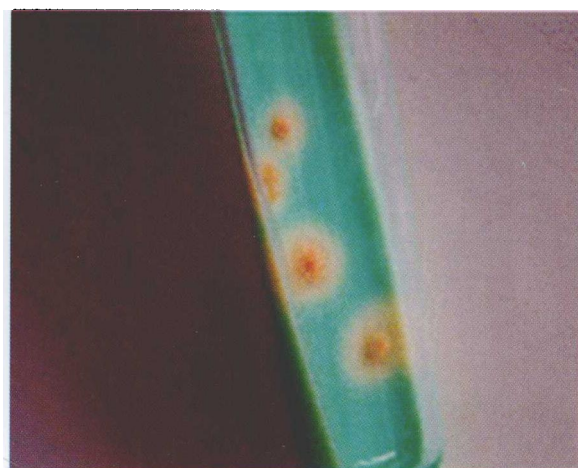
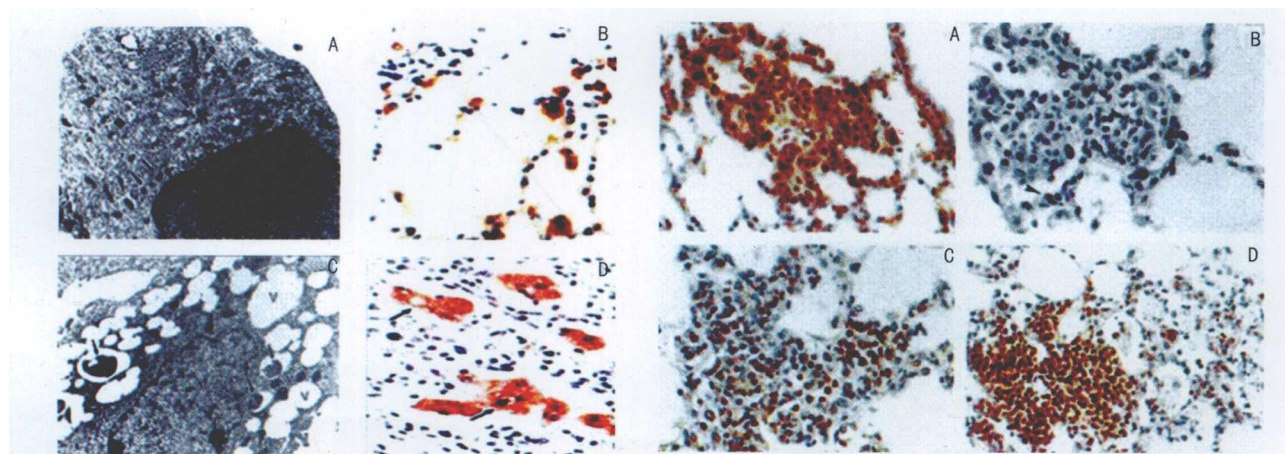
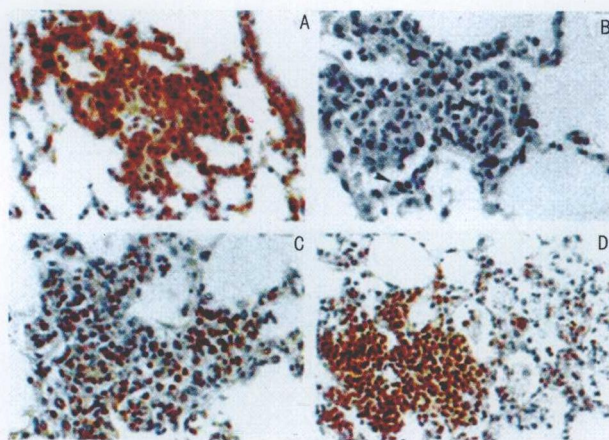


图2 罗氏培养基上结核分枝杆菌菌落
(Courtesy of A. Martin)



(A) 在感染早期激活的巨噬细胞的亚细胞结构，大量的初级溶酶体（箭头所指）和少量的细菌（星号）明显存在于这类细胞丰富的细胞质中。(B) 这些激活的巨噬细胞显示了强的TNF- α 免疫着色。(C) 疾病发展中，肺炎区域的主要细胞是含大量细胞质空泡的空泡或泡沫巨噬细胞(V)和细菌(箭头)。(D) 这些泡沫巨噬细胞显示了很强的TGF- β 免疫着色。因此，激活的巨噬细胞能有效产生前炎性细胞因子如TNF- α ，控制感染，空泡化的巨噬细胞是严重感染的细胞，能有效地产生抗炎性因子如TGF- β ，促进细菌生长。

图3 实验肺结核Balb/c小鼠肺巨噬细胞典型的免疫组化和电镜特征



(A) 感染两周后在早期的肉芽肿中存在大量的IFN- γ 免疫着色的细胞(棕色点)。(B) 相反，与A相同的肉芽肿中有很少的IL-4阳性细胞(箭头所指)存在。(C) 感染四个月后，疾病活动期间，在肉芽肿中存在大量的IFN- γ 着色的细胞。(D) 大量的IL-4阳性细胞在与C相同的肉芽肿中。因此，在这个动物模型中，在感染早期(第一个月)Th1细胞占主导，而在疾病进行中Th1/Th2混合存在。

图4 免疫组织化学法检测通过气管感染的Balb/c 鼠的肺肉芽肿中的IFN- γ (Th1细胞)和IL-4 (Th2细胞)

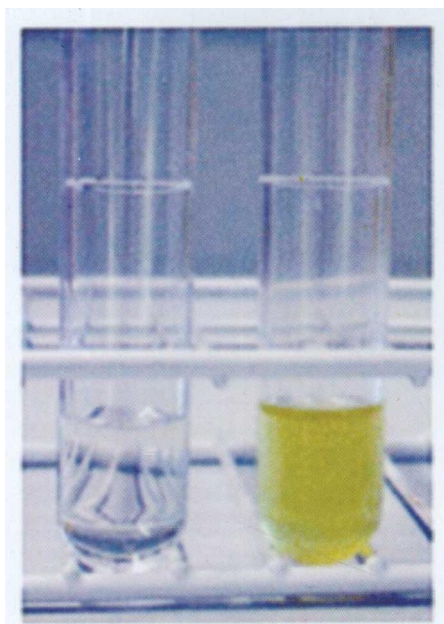


图5 烟酸试验 (Courtesy of A. Martin)



图6 结核菌素皮肤试验

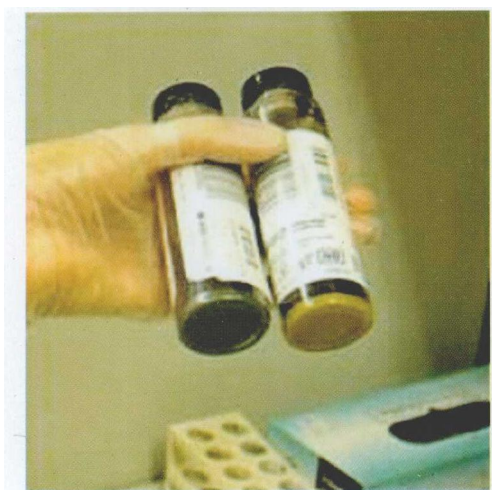


图7 阳性和阴性培养瓶



图8 PPD RT-23 (2UT) 结核菌素反应形成的硬结



序

《结核病学——基础与临床》(2007年第一版)是一本以崭新面貌出现的结核病学教科书。该书详细地介绍了当前结核病研究的各个方面,内容包括历史演变、细菌学基础、宿主作用机理、分子流行病学、疾病预防、诊断与治疗、成人和儿童结核病特点以及结核病与艾滋病共感染等问题。

《结核病学——基础与临床》的最大特点是将基础与实践紧密结合,既介绍了结核病学的基础知识,又介绍了临床诊治以及生物安全防护等知识;另一个显著特点是内容新颖,书中不仅介绍了结核病防治的传统知识,而且介绍了当今最先进的防治知识与技术,并对相关研究工作作了展望,这对于初次涉入结核病领域的科学研究人员和医护工作者都是很有用的。

《结核病学——基础与临床》由兰州大学祝秉东博士组织翻译出版,参与人员有兰州大学结核病研究中心研究人员和复旦大学结核病研究领域教师和博士研究生。美国约翰·霍普金斯大学张颖教授、中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心王黎霞主任和何广学主任做了审阅。全书翻译历经2年时间,经过反复修订和一段时间试用,保证了译文的准确性。

《结核病学——基础与临床》中文译本已取得了原作者和出版社的授权,将由兰州大学出版社出版。“他山之石,可以攻玉”,该书的翻译出版将对提高我国结核病防治水平有重要参考价值,特别是在国家将结核病列为“重大传染病防治专项”的今天,更加具有积极的作用。因此,我很高兴向大家推荐这本书,并乐以作序。

复旦大学 王洪海

2009年5月28日



原 著 作 者 中 文 版 序

It has been a little under two years since the launching of “*Tuberculosis – from basic science to patient care*”. This medical textbook was the result of an enormous effort we made together with other 37 scientists and clinicians from Latin America, the Caribbean and Europe. Most of us have a long history of collaboration in RELACTB, a tuberculosis network established in 1995, under the auspices of the BIOLAC Program of the United Nations University, which resulted in collaborative projects well beyond the disappearance of the network, ten years later.

Several reasons prompted us to undertake this provocative initiative addressed by Dr. Berndt Sebastian Kamps through the Amedeo Challenge Award, namely the publishing readiness in a short period of time, the free availability in the web, the nonprofit nature and last, but not least, the encouragement of copyright removal for translation to other languages.

More than 110,000 pdf free copies have been downloaded so far. Two years after publication, around 40 visitors from all over the world consult the internet site every day. We could hardly imagine that our endeavor would have such a warm welcome in the web and, least of all that a Chinese version of the book would become a reality. This further availability to Chinese readers grants a tremendous enhancement in visibility, that is sharing knowledge and experience.

We would like to remind the readers that the book is not a conventional medical textbook on tuberculosis but a multidisciplinary approach addressing a full range of topics, from basic science to patient care. Our aim is to stimulate the interest of readers in solving clinical topics on tuberculosis management and, at the same time, to pose new questions back to basic science, fostering a continuous bidirectional interaction from medical care to basic research and vice versa.

It is with great pleasure, then, that we announce the Chinese translation of the book made by a group of prestigious colleagues lead by Professor Bingdong Zhu. In this way, we intend to remain true to the motto underlying the Amedeo initiative: the spirit of science is to share information.

Juan Carlos Palomino, Sylvia Cardoso Leão and Viviana Ritacco
April 2009

Preface

Tuberculosis 2007 is the result of a joint effort in response to the Amedeo Challenge to write and publish a medical textbook on tuberculosis. This non-profit-making initiative is particularly attractive due to several reasons. First, the medium chosen for dissemination: the book will be readily available on the internet and access will be free to anyone. Secondly, its advantage over books published via traditional media is the ease to update the information on a regular basis. Thirdly, with the exception of Spanish and Portuguese, no copyright is allocated and the translation of *Tuberculosis 2007* to all other languages is highly encouraged.

These innovations in the way of publication were translated to the organization of the chapters in the book. This is not a classical textbook on tuberculosis diagnosis, management, and treatment. On the contrary, it is a multidisciplinary approach addressing a full range of topics, from basic science to patient care. Most authors are former members of RELACTB – a Tuberculosis Research Network for Latin America, the Caribbean and Europe sponsored by the United Nations University – and have worked on collaborative projects since 1995.

Classical knowledge about the disease is focused on chapters dedicated to the history of tuberculosis, microbiology of the tubercle bacillus, description of the disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* complex members in adults, children, and HIV/AIDS patients, conventional epidemiology, diagnostics, biosafety, and treatment.

More recent findings, which have changed our knowledge about tuberculosis in the last years, are detailed in chapters on the molecular evolution of the *M. tuberculosis* complex, molecular epidemiology, host genetics, immune response and susceptibility to tuberculosis, studies on the pathogenesis of tuberculosis in animal models, and new diagnostic and drug resistance detection approaches.

Perspectives for future research relevant to fighting the disease have also been included in chapters focusing on the “omics” technologies, from genomics to proteomics, metabolomics and lipidomics, and on research dedicated to the development of new vaccines and new diagnostic methods, and are discussed in the last chapter.

Nowadays, medical science should not be limited to academic circles but readily translated into practical applications aimed at patient care and control of disease. Thus, we expect that our initiative will stimulate the interest of readers not only in solving clinical topics on the management of tuberculosis but also in posing new questions back to basic science, fostering a continuous bidirectional interaction of medical care, and clinical and basic research.

Juan Carlos Palomino, Sylvia Cardoso Leão, Viviana Ritacco
Belgium, Brazil, Argentina
June 2007



原著序

Amedeo Challenge(提供开放式医学教科书,译者注)资助编写和出版一本关于结核病学医学教科书的,在大家的共同努力下,本书得以出版。这种不以赢利为目的的动机使得本书具有许多优势:第一,选择传播的媒介,这本书将发布在互联网上,对所有人免费开放;第二,和传统媒介出版的书相比,它很容易定期更新知识;第三,除了西班牙和葡萄牙之外,其他国家没有版权限制,我们鼓励本书(《Tuberculosis 2007》)被翻译为其他所有的语言。

出版方式的革新使得本书章节的编排也有所不同。这不是一本关于结核病诊断、治疗和管理的经典教科书,它包括从基础科学到病人护理多方面的内容,从多学科角度阐述了一系列完整的主题。大多数作者是前RELACTB(联合国大学资助的一个拉丁美洲、加勒比海和欧洲地区结核病研究网络)成员,自1995年以来就已经共事于一些合作项目。

关于这一疾病经典的知识集中在以下章节:结核病历史、结核分枝杆菌微生物学、结核分枝杆菌复合群在成人、儿童和HIV/艾滋病患者所致疾病,以及传统的流行病学、诊断、生物安全和治疗。

改变我们对结核病认识的新近发现在相关章节得到详细阐述,这些内容包括:结核分枝杆菌复合群分子进化、分子流行病学、宿主遗传学、免疫应答和对结核病易感性、结核病发病机制动物模型、新的诊断和耐药检测方法。

有关与这一疾病作斗争的未来展望在一些章节中都有论述,它们主要集中在“组学”技术,从基因组学到蛋白质组学、代谢组学和脂质组学,其次是有关新疫苗、新诊断方法的研究展望。在最后一章还专门讨论了结核病研究各方面的前景。

今天,医学科学不应该局限于学术圈子而应该准备转化为实际应用,为病人诊治和疾病控制服务。因此我们期望我们的工作起到抛砖引玉的作用,不仅激发读者对解决结核病控制临床问题的兴趣,而且使他们有兴趣给基础科学反馈信息,提出新的问题,促进医疗工作与临床和基础研究间相互持续的交流。

Juan Carlos Palomino, Sylvia Cardoso Leão, Viviana Ritacco

比利时、巴西、阿根廷

2007年6月

前 言

历经两年寒暑,在兰州大学结核病研究中心以及复旦大学等单位结核病研究课题组师生的共同努力下,本书正式翻译出版。在翻译出版过程中,我们得到约翰·霍普金斯大学张颖教授、中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心王黎霞主任、复旦大学王洪海教授以及原著作者 Juan Carlos Palomino、Sylvia Cardoso Leão 和 Viviana Ritacco 教授的热情支持和鼓励。他们的鼓励和肯定促使本书翻译人员克服困难,使得本书最终以出版。

本书的翻译出版还要感谢兰州大学第二医院袁治主任医师在第一时间从互联网上得到了本书稿件,并推荐给我们。兰州大学结核病研究中心雒艳萍和研究生达泽蛟、章国平、吴玉敏、李小娟、田丽丽、叶华、赵丽霞等同学对书稿进行了试用和校对,在此一并表示感谢!

最后,感谢国家重大科技专项——“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”专项(2008zx1000301104、2008ZX-10003-01305)、863 计划(2006AA02z420)、教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-07-0403)以及兰州大学教材建设基金对本书翻译出版的资助。

祝秉东 于红娟

2009 年 4 月



目 录

第一章 历史	001
1.1 古代结核病	001
1.2 肺结核/肺病	003
1.3 白色瘟疫	004
1.4 结核分枝杆菌的发现	005
1.5 疗养院和最初的治疗	006
1.6 19 世纪和 20 世纪	009
1.7 全球结核病紧急状态	013
第二章 结核分枝杆菌的分子进化	019
2.1 分枝杆菌的基本进化系统	019
2.2 结核分枝杆菌复合群的群体分子遗传学	022
2.3 结核分枝杆菌和其宿主的协同进化	022
2.4 穿越空间和时间的结核分枝杆菌	024
2.5 寻找强大的进化标记	024
2.6 为何重复序列从一开始就如此有用	025
2.7 结核分枝杆菌的差异区和 SNPs	025
2.8 在多态性标记中寻找相关性	027
2.9 结核分枝杆菌种群内的主要分枝	030
2.10 结核分枝杆菌从牛转移到人体的时间	033
2.11 结核分枝杆菌的比较基因组学和进化	034
2.12 短期进化标记和数据库的建立	034
2.13 结论和展望	035
第三章 临床细菌学基础	045
3.1 结核分枝杆菌分类	045
3.2 微观形态学	046
3.3 细胞壁结构	048



3.4	生长对营养和环境的要求	050
3.5	生长时间	051
3.6	代谢和生化标记	052
3.7	对物理和化学因素的抵抗性	053
第四章	基因组学和蛋白质组学	057
4.1	新技术对结核分枝杆菌基因组学的影响	057
4.2	结核分枝杆菌基因组	058
4.3	结核分枝杆菌基因表达	065
4.4	结核分枝杆菌蛋白质组	069
4.5	结核分枝杆菌代谢组学研究	073
4.6	结束语	075
第五章	免疫学、致病机制与细菌毒力	086
5.1	抗结核分枝杆菌免疫反应	086
5.2	结核病理发生机制与免疫病理学	093
5.3	潜伏感染和免疫反应的维持	098
5.4	肺结核免疫治疗	099
5.5	结论	101
第六章	宿主的遗传学和易感性	119
6.1	确认人类结核病易感性相关遗传因子的困难性	119
6.2	对增加结核病易感性相关基因突变和多态性的研究	125
6.3	机体抗结核免疫反应中的候选基因	129
6.4	小鼠模型易感性研究时发现的基因	141
6.5	结论与展望	145
第七章	全球结核病疫情	161
7.1	结核病的全球流行	161
7.2	结核病和艾滋病流行的相互作用	165
7.3	DOTS 策略的进展	167
7.4	遏制结核病的新策略	169
第八章	结核分枝杆菌复合群中其他细菌引起的结核病	173
8.1	牛分枝杆菌感染人体引起的疾病	173
8.2	BCG 疫苗副作用	177
8.3	非洲分枝杆菌亚型	178
8.4	感染田鼠分枝杆菌(<i>M. mioroti</i>)引起的疾病	179
8.5	<i>caprae</i> 分枝杆菌和 <i>pinnipedii</i> 分枝杆菌	181
8.6	结核分枝杆菌复合群菌种的鉴定	183



第九章 分子流行病学:重大成就和未来展望	195
9.1 引言	195
9.2 历史演变	196
9.3 结核患者的感染	198
9.4 DNA 指纹图谱、接触史调查和传染源的发现	198
9.5 耐药结核的传播	199
9.6 耐药性及北京基因型	200
9.7 结核分枝杆菌的基因异质性与多重感染	201
9.8 新型标准的基因标记物:VNTR 分型	203
9.9 DNA 指纹图像监测结核病消灭	204
9.10 展望	204
第十章 新型结核疫苗	212
10.1 引言	212
10.2 历史回顾	213
10.3 BCG 菌株的遗传多样性	214
10.4 新疫苗:从实验室到临床试验	214
10.5 候选亚单位疫苗	216
10.6 亚单位疫苗加强 BCG 免疫	217
10.7 重组 BCG 疫苗	218
10.8 以减毒结核分枝杆菌为基础的活菌疫苗	219
10.9 结论	220
第十一章 生物安全与医院防护	226
11.1 医院中的生物安全	226
11.2 实验室生物安全	231
第十二章 传统诊断方	246
12.1 引言	246
12.2 标本的处理	247
12.3 涂片染色	248
12.4 腺苷脱氨酶活性	250
12.5 培养	251
12.6 鉴定	254
第十三章 免疫学诊断	261
13.1 历史回顾	261
13.2 目前的结核病诊断方法	262
13.3 免疫学诊断的基础	263



13.4	血清学检测	264
13.5	以 T 细胞为基础的检测方法	265
13.6	结论与展望	267
第十四章	新型诊断技术	272
14.1	引言	272
14.2	自动化培养方法	272
14.3	核酸扩增法	277
14.4	基因型鉴别方法	283
14.5	非传统表型诊断方法	288
第十五章	成人结核病	301
15.1	引言	301
15.2	早期损伤	301
15.3	炎症反应	302
15.4	结核感染	303
15.5	结核病	303
15.6	诊断方法	310
15.7	潜伏性结核感染的治疗	314
15.8	接触追踪及控制	315
15.9	感染与疾病的界限	315
第十六章	儿童结核病	320
16.1	引言	320
16.2	病原学、疾病传播和发病机理	320
16.3	原发肺结核	322
16.4	非呼吸系统的结核病	324
16.5	先天性结核病	325
16.6	诊断	326
16.7	儿童结核病的治疗	329
16.8	疫苗	333
16.9	儿童结核病的预后	334
第十七章	结核病和 HIV/AIDS	340
17.1	流行病学背景	340
17.2	结核分枝杆菌与 HIV 的相互作用	341
17.3	临床特征	341
17.4	耐多药结核和 HIV/AIDS	347
17.5	对 HIV/AIDS 患者结核病的治疗	350



17.6	免疫重建炎症反应综合征	353
17.7	HIV/AIDS 患者潜伏感染结核的治疗	353
17.8	AIDS 患者的分枝杆菌病	354
第十八章	抗癆药物及药物间的相互作用	363
18.1	引言	363
18.2	目前使用的治疗方案综览	364
18.3	药物:结构、药代动力学和毒性	368
18.4	耐药机制	374
18.5	药物间的相互作用	377
18.6	新型抗癆药物	379
18.7	相关链接	382
第十九章	药物耐药和药物耐药检测	389
19.1	引言	389
19.2	药物耐药监测	389
19.3	药物耐药的检测方法	392
第二十章	新的发展和展望	406
20.1	简介	406
20.2	细菌和疾病分子流行病学	407
20.3	诊断学新观点	408
20.4	耐药性检测问题	410
20.5	药物研发进展	411
20.6	疫苗开发	412
20.7	研发资源的全球管理	413
20.8	有用的链接	413



第一章 历史

结核病在欧亚大陆是如此普遍和令人恐惧,其记录可以追溯到远古社会。纵观历史,结核病是人类所熟悉的一个一直存在的恶魔,然而它处于不断变化中,没有固定的形态,长期也不为人们所认识。其他流行病可能持续数周或数月,出名的黑死病疫情也仅持续一年时间,但是结核病的流行持续整个世纪,甚至数个世纪。结核病发病缓慢,无声无息,像化学毒气一样渗入到千家万户。并且一旦进入,不再离开。年复一年,若干世纪以来,结核分枝杆菌的存在就像绷紧的弓箭,一旦战争和饥荒使人们机体的抵抗力下降,结核病疫情就会恶化。实际上结核分枝杆菌可以感染每一个人,一些人不患病而另一些人患病,它使年轻人卧病在床,精气逐渐消失——在数年之久的发热中被消耗殆尽,使他们像早秋恶劣气候中凋零的树叶,闪亮的思想随着生命的早逝戛然而止。

被遗忘的瘟疫:抗结核病战争得与失

Frank Ryan 1992

结核病历史悠久。在人类有历史记录前已经存在,并且在人类的创造活动、音乐、艺术和文学作品中都留下了烙印;对生物医学和医学保健的进步也影响深刻。其病原体为结核分枝杆菌,该菌致死人口可能已经超过其他任何病原微生物(Daniel 2006)。

1.1 古代结核病

据推测分枝杆菌属起源于1亿5000万年以前(Daniel 2006)。300万年以前,结核分枝杆菌的原始祖先可能在非洲东部和人类同时期共同进化。结核分枝杆菌复合群的现代菌株似乎都来源于大约15 000~35 000年以前共同的祖先(Gutierrez 2005)。结核病早在5000年、3300年和2300年以前,就分别在埃及、印度和中国有文献记载(Daniel 2006)。包括Pott畸形在内的典型骨骼异常就存在于埃及和安第斯山脉的木乃伊中(图1-1),并且埃及和前哥伦比亚艺术也对此予以了描述(图1-2)。