

中国防痨协会临床专业委员会

结核病临床诊治进展 年度报告 (2013)

Annual Report on Clinical Diagnosis and Treatment
Progress of Tuberculosis (2013)

主编 唐神结



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

中国防痨协会临床专业委员会

结核病临床诊治进展年度报告 (2013)

Annual Report on Clinical Diagnosis and Treatment
Progress of Tuberculosis (2013)

主编 唐神结

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

结核病临床诊治进展年度报告. 2013 / 唐神结主编. —北京:
人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-19251-4

I. ①结… II. ①唐… III. ①结核病-诊疗-研究进展-
研究报告-中国-2013 IV. ①R52-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 120752 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!

结核病临床诊治进展年度报告 (2013)

主 编: 唐神结

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 6

字 数: 150 千字

版 次: 2014 年 6 月第 1 版 2014 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19251-4/R · 19252

定 价: 21.00 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市场营销中心联系退换)

“结核病临床诊治进展年度报告(2013)”编辑委员会

名誉主任委员 许绍发

主任委员 刘志敏

副主任委员 李琦 张广宇 谭守勇 唐神结

委员 谢长俊 张娟 田明 杜仲珍 陈根旺
邓平 王琳 李登端 纪滨英 谢兰品
何礼贤 蔡雄茂 范梦柏 符志军 杨晓明
王军 杜鹃 綦迎成 张延安

秘书 刘一典 陈效友 李昕洁 陈志 徐静
李鸿佳

主编 唐神结

副主编 李琦 张广宇 谭守勇 李亮
闫世明 胡忠义 张宗德 张延安

秘书 刘一典 朱友生 范琳

参加编写人员(按姓氏笔画排序)

丁卫民 王卫华 车南颖 尹洪云 卢水华
毕爱笑 朱友生 刘一典 闫世明 孙炳奇
李琦 李芳 李亮 吴琦 沙巍
宋言峥 张青 张广宇 张旭 张延安
张海青 张宗德 陆宇 陈志 陈效友
范琳 金峰 赵云虹 郝晓晖 胡忠义
胡族琼 侯代伦 姚岚 秦世炳 顾瑾
唐神结 梅早仙 梁建琴 谢汝明 蔡青山
谭守勇

序

在结核病研究的广袤园地,有一片处女地,我们欣喜地看到有一棵新苗正在茁壮成长,这就是由中国防痨协会临床专业委员会组织编纂的《结核病临床诊治进展年度报告》。自2011年华丽问世,仅3年岁月的历程,在我们的注目下已然亭亭玉立。

阅读过报告2011,就盼望着阅读报告2012,又一年,报告2013已悄然揭开神秘面纱,再一次给我们以惊喜。报告2013在让我们感受到结核病研究领域日新月异的同时,更呈现了不少的新思路和新观念,其在报告2012的基础上增加了结核病病理学诊断、特殊人群结核病的治疗以及抗结核药物性肝损伤的治疗三大部分内容,力求全面反映结核病诊治领域在2013年的国内外最新进展。此报告实乃广大结核病防治工作者之所需。

报告编撰者独具慧眼,大海拾珠,撷取上一年度国内外结核病临床诊治进展与精华,不遗余力,在解读的基础上进行升华,全面、系统、真实地记载了国内外结核病临床领域年度发展状况,客观、准确地提炼和分析出年度结核病临床工作的特点。报告使原文中最珍贵的内容为更多读者所掌握,举一反三,融会贯通,为己所用。报告之贡献可谓突出而显著,报告之意义可谓重大而深远。

岁月更迭,《结核病临床诊治进展年度报告(2013)》经过全体编撰者的辛勤耕耘,精心培育,在马年初夏及时与大家见面。这预示着结核病临床诊治学科的马到成功。我们自然要对全体编撰者,特别是主编唐神结教授由衷地表示感谢和敬意,正因为他们的不辞劳苦,辛勤努力,才有此心血之结晶。

兴奋之余,我们又在期待着新年度报告的问世,衷心祝愿新苗早日成长为参天大树,生机蓬勃,荫佑天下。在此也感谢中国防痨协会临床专业委员会和人民卫生出版社为这棵新苗的成长所作的辛勤耕耘与浇灌。

刘志敏

2014年6月于北京

前 言

由中国防痨协会临床专业委员会组织编撰的《结核病临床诊治进展年度报告》,作为我国乃至世界结核病防治研究领域的唯一年度报告式的连续出版物,自 2011 年起首次编印问世,每年出版一本,《结核病临床诊治进展年度报告(2013)》(下称“报告 2013”)为第 3 本。“报告 2013”反映 2013 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日期间国内外所公开发表的结核病临床及相关领域的论文及技术文件。40 余位编撰者们参阅国内外医学期刊计 120 余种,萃取精华文献 412 余篇,其中英文 301 余篇、中文 111 余篇,精心梳理提炼,勾连融贯而成。“报告 2013”内容包括结核病临床诊断和结核病临床治疗两大部分,共计 13 章。“报告 2013”在“报告 2012”的基础上增加了结核病病理学诊断、特殊人群结核病的治疗以及抗结核药物性肝损伤的治疗,力求全面反映结核病诊治领域在 2013 年的国内外最新进展。

纵观 2013 年国内外结核病诊断治疗研究的进展,虽无重大突破,但依然亮点纷呈,其中一些科学问题研究进展迅速,曙光在前,强烈昭示着令人欣喜的结果即将呼之欲出。在诊断方面,一些新的诊断方法和技术得到了进一步推广应用及临床验证。影像学诊断、分子生物学诊断无疑还是结核病诊断的亮点,纳米金诊断技术是今年捕捉到的新概念,开拓了结核病防治工作者的视野。在治疗方面,抗结核新药 delemanid (OPC-67683) 于 2013 年 9 月批准上市,使得抗结核新药又添一员。免疫治疗,尤其是 V7 在临床上的应用以及纳米技术与疫苗开发的结合也值得关注。特殊人群,如老年人、妊娠女性、儿童结核病的治

疗以及抗结核药物所致药物性肝损伤的治疗也是今年的重中之重。

本书是一本集实用性、学术性与资料性为一体的工具书,对广大医务工作者,尤其是结核病防治工作者及时了解、掌握国内外结核病临床诊治的新观点、新技术、新进展,提高认识,增进交流具有很好的帮助和指导意义,亦适合从事医学基础和临床工作的广大医药卫生科技工作者、医药院校的学生和研究生阅读。

虽然是第3年编撰,但我们依然在探索之中,离大家的期望可能还有较大距离,且难免错漏,欢迎各位同仁阅后提出批评与看法并反馈给我们。

本报告在撰写过程中承蒙中国防痨协会、中华医学会结核病学分会、中国防痨杂志、中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心、结核病防治临床中心以及各编写单位领导、结核界同仁和专家的大力支持和帮助,尤其是中国防痨协会许绍发副理事长和中国防痨协会临床专业委员会刘志敏主任委员对编撰工作的关心与鼓励,本书的顺利出版更得到了人民卫生出版社的鼎力相助,在此一并表示衷心的感谢和崇高的敬意。感谢上海市肺科医院刘一典医生、铜陵市第二人民医院朱友生教授等所做的大量文字校对与修订工作。

唐神结

2014年6月于北京

目 录

上篇 结核病临床诊断

第一章 结核病细菌学诊断.....	3
一、涂片和培养法	3
二、抗结核药物敏感性试验(DST)	7
第二章 结核病影像学诊断.....	16
一、CT 在结核病诊断中的应用	16
二、MRI 在结核病诊断中的应用	22
三、 ¹⁸ F-FDG PET 在结核病诊断中的应用	25
四、分子影像学在结核病诊断中的应用	28
第三章 结核病免疫学诊断.....	33
一、 γ - 干扰素释放试验临床应用的再评价	33
二、细胞因子的检测	39
三、其他生物标志物的检测	41
四、结核抗体的检测	42
五、结核性脑膜炎的免疫学诊断	42
第四章 结核病分子生物学诊断.....	51
一、结核病的分子诊断	51
二、耐药结核病的基因诊断	56
第五章 结核病介入学诊断.....	73
一、常规支气管镜	73
二、支气管内镜超声引导下经支气管针吸活检 技术	75
三、胸腔镜活检	77
四、肠镜与腹腔镜	78
五、经皮细针穿刺检查	80

第六章 结核病病理学诊断	84
一、针吸活检病理检查	84
二、免疫组织化学法	85
三、分子病理学	85
下篇 结核病临床治疗	
第七章 抗结核新药及新方案	93
一、抗结核新药	93
二、治疗新方案	95
第八章 结核病的免疫治疗及治疗性疫苗	100
一、免疫治疗	100
二、治疗性疫苗	102
第九章 结核病的介入治疗	111
一、气管支气管结核	111
二、肺结核	118
三、结核性胸膜炎	120
四、气道瘘	121
第十章 结核病的外科治疗	126
一、肺结核的外科治疗	126
二、骨关节结核的外科治疗	128
第十一章 耐药结核病的治疗	138
一、耐药结核病的治疗方案	138
二、耐药结核病的治疗新途径	140
三、耐药结核病治疗的影响因素	142
四、耐药结核病的治疗转归	143
第十二章 特殊人群结核病的治疗	148
第一节 结核病合并 HIV 感染的治疗	148
一、HIV 患者的预防性抗结核治疗.....	148
二、TB/HIV 患者的抗结核治疗	149

三、TB/HIV 患者的抗逆转录病毒治疗	150
四、结核病相关免疫重建炎症综合征	151
五、耐多药结核病合并 HIV 感染的治疗	151
第二节 老年结核病的治疗	154
第三节 儿童结核病的治疗	160
一、儿童耐药结核病的治疗	161
二、儿童耐药结核潜伏感染的预防性治疗	162
第四节 妊娠结核病的治疗	163
第十三章 抗结核药物所致药物性肝损伤的治疗	167
一、抗结核药物所致 DILI 的发生率及高危因素	167
二、抗结核药物所致 DILI 的发生机制	169
三、抗结核药物所致 DILI 的诊断和处理	169
四、抗结核药物所致 DILI 的预后	172
五、预防性保肝治疗	173

上篇 结核病临床诊断

>>>>>>> 第一章 结核病细菌学诊断 <<<<<<<<

结核病的细菌学诊断是结核病临床诊断的重要依据之一,包括涂片、培养和一线、二线抗结核药物敏感性试验(drug sensitivity test,DST)几方面内容。2013 年结核病的细菌学诊断领域研究依然是围绕简化和规范化检验操作流程,降低检测成本,缩短报告时间,改良和提高现有检测方法阳性检出率和准确度等亟待解决的临床问题开展。

一、涂片和培养法

(一) 涂片镜检法

1. 标本收集和处理方法研究 孟加拉国 Uddin 等^[1]从中央监狱采集 915 名结核疑似患者的痰标本,同时用集菌法和直接涂片法镜检进行检测,发现以改良罗氏培养的结果作为判断标准,两种方法的阳性检出率分别为 70.5%(74/105)和 82.9%(87/105),后者可显著提高结核检出率。印度的 Vignesh 等^[2]探讨了集菌法单份痰标本检测能否提高涂片镜检的检出率。通过实验证明集菌法可显著提高 HIV 感染者以及 HIV 感染状况不明者中结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)涂片检出率。尼日利亚 Dinic 等^[3]探讨了集菌法痰涂片可能会导致结核合并感染 HIV 患者的诊断的假阳性,借助分子诊断技术可降低误诊。所有涂片标本都做了基因型 MTBDRplus 鉴定结核分枝杆菌,其他细菌用 16sRNA 进行鉴定。HIV 感染者的 415 份抗酸染色阳性痰标本中只有 56%(233/415)确定为结核分枝杆菌。浓缩法痰涂片只有检测出(++)以上的结果才可预测为 TB。经过抗逆转录病毒鸡尾酒疗法治疗的患者比未经治疗的患者感染

TB 的可能性低。在 65 例不能确诊为 TB 的标本中,32 例(49%)被认定含有非结核分枝杆菌(NTM)、红球菌属、诺卡菌属、棒状杆菌属。

Davis 等^[4]检索了 MEDLINE、EMBASE、BIOSIS 和 SCIENCE 在 2005 年 1 月 1 日至 2012 年 2 月 14 日之间发表的有关就诊当天标本涂片镜检与标准的连续 2 天留取标本痰涂片镜检为培养确诊肺结核的诊断准确性研究文章,最终对 5 篇文章中涉及的 8 个相关研究共 7771 例疑似肺结核标本两种涂片镜检法进行了系统回顾和荟萃分析。与连续采集 2 天以上痰标本的标准涂片镜检方法相比,检查同一天采取了 2 个涂片的灵敏度分别为 64%、63%,特异性均为 98%。印度学者 Nayak 等^[4]的研究却建议谨慎对待 WHO 推荐的用于替代现有留标本规程的就诊当天标本涂片镜检法。该研究依据印度国内当前的国家结核病指导原则收集了 2012 年 10 月到 2013 年 3 月的 2251 例成人疑似结核患者的晨痰和就诊时留标本各一份,并请患者在现场留标本 1 小时后多留取一份痰标本进行涂片镜检。结果发现当天显微镜法对涂阳检出率为 14%,相比之下,常规方法为 17% ($P<0.001$)。前者漏检阳性病例数为 73 例(16.9%),后者只有 2 例(0.5%)。

2. 新技术与涂片镜检的联合应用 乌干达 Tapley 等^[5]评估了新型移动数字化荧光显微镜检测痰涂片对结核病诊断的价值。该研究使用的装置名为 CellScope 的在塑料箱中装有 LED 和商品化手机照相机,与笔记本连接,可将图像传输放大最大至 3500 倍到显示屏上观察,并能长期保存拍摄图片。在含有 72% HIV 阳性,39% 经培养确诊为 TB 的患者痰标本中,CellScope 和常规 LED-FM 的阳性检出率分别为 34%、32%;特异性分别为 85%、92%。此外,研究者将 43 张涂片由不同观察者用该设备进行重复判读,结果证实不同观察者用 CellScope 对结果判读 Kappa 值的影响无统计学意义。Marzouk 等^[6]以培养

结果为标准,盲检比较了常规的荧光显微镜(CFM)和发光二极管性能(LED)的荧光显微镜(FM)在结核高发地区的临床样品中抗酸杆菌(afb)涂片结果。CFM和LED-FM阳性检出率分别为79.4%、82.2%,特异性均为97.2%。印度尼西亚 Chaidir 等^[7]采用LED荧光显微镜检测404例门诊疑似结核患者痰标本,其中256例为HIV阳性。LED-FM与FM的阳性检出率分别为75.5%、54.9%,特异性分别为90%、96.6%。LED-FM可明显缩短检测时间,仅为 (2.23 ± 0.78) 分钟/张。中国 Xia 等^[8]评价了LED-FM在基层实验室应用的可行性。共收集11 288份痰标本进行涂片镜检,每份标本涂2张片,分别使用齐-内(简称Z-N)法和LED-FM法进行染色、镜检,比较两种方法在阳性检出率及读片时间等方面的差异。LED-FM法的阳性涂片检出率为11.20%(1263/11 276),较Z-N法(8.59%,969/11 276)提高2.61%。读片时间LED-FM法为 (120.03 ± 38.9) 秒,明显短于Z-N法的 (206.3 ± 75.9) 秒($t=28.12, P<0.05$)。Z-N法和LED-FM法检测成本分别为US\$2.20 $\pm$ 0.58、US\$1.97 $\pm$ 0.71($t=5.08, P<0.05$)。基层实验室使用LED-FM法较Z-N法能够提高涂片镜检的阳性检出率,且读片时间明显缩短,在我国基层实验室应用具有较好前景。

(二) 培养法

利比亚 Gammo 等^[9]探讨并验证了患者仅在就诊当天留2份痰标本替代连续2天留3次痰标本的可行性。通过412例疑似TB患者的2种留痰标本检测结果比较,发现2种方法标本用于涂片镜检以及培养的阳性检出率在65%~67%,特异性均在96%~97%,无统计学意义。赵立平等^[10]分析了采用简单法和离心集菌法处理痰标本,以及采用集菌法处理痰标本时不同离心条件对罗氏培养检测结果的影响。罗氏培养过程中,简单法的阳性率与集菌法接近,但由于简单法操作简单、污染率较低,初生长时间较短,因而可能更符合临床的需要;应用集菌法进

行罗氏培养时,离心力或离心时间的变化可能会影响培养的阳性率。法国 Ghodbane 等^[11]对痰标本进行磁珠吸附处理,对结核分枝杆菌培养进行了评价。结果证实该技术的痰标本 80% (40/50) 培养阳性。与传统的离心处理步骤比较,两者报告时间几乎一致,但前者可缩短 10~20 分钟的处理时间。

(三) 儿童结核病的细菌学诊断

与成人不同,儿童肺结核获取细菌学检查标本的质及量难以达到,常常需要诱导痰或抽取胃液、鼻咽部吸出物等用于涂片、培养等方法检测结核分枝杆菌。Ruiz Jiménez 等^[12]对 22 例 (1~14 岁) 可疑结核病儿童的诱导痰 (IS) 与胃液 (GL) 进行了比较;17 例临床诊断为结核病;10 例 (58.8%) IS 或 GL 结核分枝杆菌 (+);8 例 (47.1%) GL、7 例 (41.2%) IS 结核分枝杆菌培养 (+)。诱导痰简便、安全、可耐受,对儿童肺结核标本采集可作为一种补充技术。Parashar 等^[13]对可疑胸内结核病儿童胃液中和后是否会影响结核分枝杆菌培养结果进行了分析,116 例 6 个月至 14 岁儿童,每天抽取胃液 2 次,分为 2 等份,1 份用碳酸氢钠中和,1 份未中和,2 份均进行涂片及培养;结果 232 份胃液中 12 份 (5.17%) 涂片 (+),中和与否没有明显差别;中和后胃液 BACTEC960 培养阳性率明显低于未中和者 (16% vs 21.5%, $P=0.023$);中和后污染率明显高于未中和者 (17.2% vs 3.9%, $P=0.001$);两者方法培养一致性为 66.5% ($P=0.001$)。因此,作者推荐在培养前不必中和胃液。Grewal 等^[14]对 HIV 高流行背景下 35 例血行播散性结核病儿童实施骨髓活检,除骨髓形态检查外,同时进行 Z-N 抗酸染色、结核分枝杆菌培养;25 例通过临床和实验室指标诊断为结核病;10 例为其他疾病;外周血培养阳性率不到 1%,骨髓培养阳性率不超过 5%;11/35 骨髓活检中呈肉芽肿表现抗酸染色阳性。骨髓活检对那些临床上高度怀疑血行播散性结核病,但又缺乏其他非侵入性检查者有一定帮助。