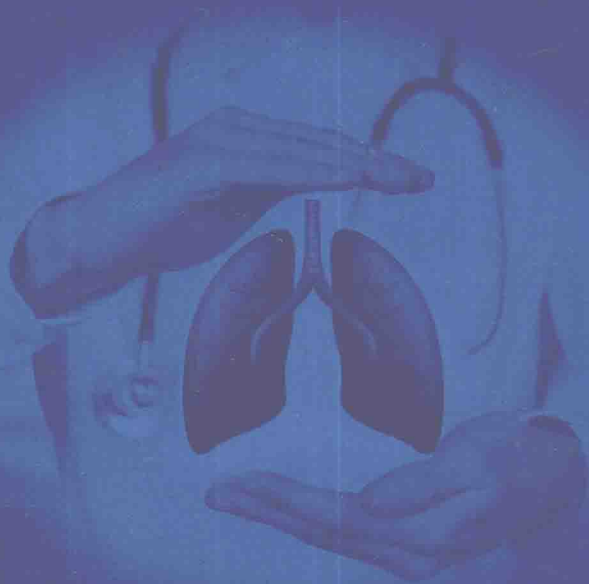


Theory and Practice of
Tuberculosis

结核病 理论与实践

陈 玲 张建勇 张 泓 主编



科学出版社

结核病理理论与实践

陈 玲 张建勇 张 泓 主编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书汇集结核病的基础、诊断、治疗及防护知识为一体,集国内外近 10 年结核病研究文献之精华并加以梳理、分析,以一线结核病临床工作者的视角,阐述了结核病临床研究的新观点和新技术。该书详尽介绍了耐药结核病的规范化诊疗、超声电导透药靶位技术在治疗肺外结核病,包括浅表淋巴结结核、皮肤结核及骨关节结核中的应用,还总结了心理干预治疗在结核病尤其是耐药结核病管理中应用的经验和体会,以及结核病实验室生物安全管理相关知识,以保障实验室工作人员健康与环境安全。

本书是一本集知识性、实用性与新颖性为一体的专业书,尤其适合于从事结核病基础、临床及防控的一线工作人员阅读与参考。

图书在版编目(CIP)数据

结核病理论与实践/陈玲等主编. —北京:科学出版社,2017.11

ISBN 978-7-03-054712-5

I. ①结… II. ①陈… III. ①结核病—研究 IV. ①R52

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 244323 号

责任编辑:李悦 刘晶 / 责任校对:张凤琴

责任印制:张伟 / 封面设计:刘新新

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京教图印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 11 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2017 年 11 月第一次印刷 印张: 18

字数: 355 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

结核病理论与实践编著者名单

主 编 陈 玲 张建勇 张 泓

编 委 兰远波 黄 波 赵建军 贺仁忠 肖慈进

王 涛 冉 燕 唐书福 李正付 徐光艳

宗兆婧 郑飞彦 杨红霞 刘权贤 彭章丽

周 亮 王 莉 欧 薇 丁 洁 王建华

李娜娜 刘 梅 雷 丹 杨 娅 黄 璐

何月娟 王 鸿

编委单位 遵义医学院附属医院

前 言

结核病是严重危害人类健康的重大传染病之一，经各方努力，我国近年来结核病防治工作已经取得了较大的进步，但结核病的疫情目前仍然尚未完全控制，成为广为关注的严重公共卫生问题。至今全球每年仍新增结核病患者达 1040 万，每年约有 170 万人死于结核病，包括近 40 万人合并艾滋病毒感染，结核病在 2016 年仍然是头号传染病杀手，是全球疾病十大死因之一。我国目前结核病年发病人数约为 92 万，占全球发病人数的 8.8%，每年结核病死亡人数为 3.7 万，位居全球第三位。由于结核病化疗不规范、用药不合理等因素，我国每年新发耐多药肺结核病人数量达 7 万，居全球第二位。我国结核分枝杆菌的感染率、结核病发病率及死亡率存在明显的地域差异，农村疫情高于城市，西部疫情高于中东部。贵州省地处中西部欠发达地区，结核病疫情居高不下，结核病报告发病率（130/10 万）显著高于全国平均水平（61/10 万）。结核病已成为贵州省农村因病致贫、因病返贫的主要传染病之一，是建设健康中国不容忽视的问题。加强结核病诊治研究与管理，总结经验，积极应对结核病威胁，是结核病防治工作者义不容辞的责任。

《结核病理论与实践》一书在基础理论方面，介绍了结核病分子流行病学常用基因分型方法与贵州省结核分枝杆菌临床分离株的分子流行病学特点，以及结核分枝杆菌全基因组测序在临床的应用前景。除结核病常规诊断方法外，增加了当前应用越来越广的干扰素释放试验在结核潜伏感染和结核病诊断中的应用价值，介绍了分子生物学中 Xpert MTB/RIF 技术在普通结核病和耐药结核病诊断中的优势。结核病以抗结核药物治疗为主，在耐药结核分枝杆菌不断出现和传播、新的安全而有效的抗耐药结核分枝杆菌药物尚未用于临床的今天，如何使用好现有抗结核药物以减少耐药的产生或避免耐药的进一步加重，是临床医生面临的突出问题。本书在结核病治疗章节，介绍了敏感结核病及各种耐药结核病的规范化治疗方案及不同药物耐药的替代药物及方案，实用性较强；超声电导靶位透药技术是近年来治疗结核病包括耐药结核病的新方法。作者根据应用该技术治疗肺外结核病尤其是浅表淋巴结结核、皮肤结核及骨关节结核等的经验，介绍了超声电导透药靶位治疗体会及典型病例图片；儿童肺结核形势较为严峻，儿童结核病已成为全球健康危机，目前国内外对儿童结核病的研究均不完善，书中介绍了儿童肺结核的诊治及其进展。治疗疾病理想的医疗模式应该是“全人治疗”，结核病尤其是耐多药结核病的疗程长、疗效差、费用昂贵、药物不良反应大。因此，除重视患

者躯体疾病外，在治疗期间还应注重其心理干预，以提高患者的治疗依从性、改善预后。本书作者在完成中国全球基金耐多药肺结核规范化治疗项目及大量耐药结核病患者临床诊治基础上，总结了心理干预在结核病尤其是耐多药结核病治疗中的经验和体会，还介绍了结核病实验室生物安全管理相关知识，以保障结核病实验室工作人员的健康及环境的安全。

本书由遵义医学院附属医院呼吸二科从事结核病临床、教学、科研与实验室工作多年的专家和学者撰写，编写中收集、梳理、分析及整理了国内外 10 年来结核病研究文献之精华，结合自身长期实践体会，以一线临床工作者的视角阐述了结核病临床相关的基础、诊断和治疗领域的新观点、新技术、新进展。我们相信，《结核病理论与实践》一书的出版对进一步促进结核病学科人才培养和从事结核病基础、临床及防控的医务工作者与管理人员及时了解、掌握国内外结核病临床诊治与防控将有所裨益。

遵义医学院内科学 2012 级-2015 级肺结核与肺部感染研究方向的硕士研究生马苗苗、王霄、林冲、尚艳、文强、唐明美、曹志敏、岳健博、向敏、周为静等为本书的文献查阅、数据收集及梳理做了大量卓有成效的工作。同时，我们向本书所引用的专业书籍及国内外资料文献的作者致谢。

限于编者自身学识和经验，本书定有不足和疏漏之处，恳请各位同道和读者批评指正。

编写组

2017 年 10 月

目 录

第一章 结核病的流行病学.....	1
第一节 概述.....	1
第二节 结核病病原学.....	2
一、形态与染色.....	2
二、培养特性.....	2
三、生物化学反应.....	3
四、抵抗力.....	3
五、变异性.....	3
六、顽固性.....	4
七、条件性.....	4
八、懒惰性.....	4
九、耐药性.....	4
十、致病性.....	5
十一、免疫性.....	6
十二、超敏反应.....	6
第三节 结核病流行病学特点.....	7
一、结核病流行现状.....	7
二、结核病传播生物学环节.....	7
三、影响结核病传播的因素.....	8
第四节 耐药结核病的定义与分类.....	12
第五节 耐药结核病产生的原因.....	12
一、耐药突变菌株的出现.....	13
二、耐药结核病产生的原因.....	13
三、耐药危险因素.....	16
第六节 结核病的国际流行状况.....	17
第七节 结核病的国内流行状况.....	18
参考文献.....	27
第二章 耐药结核病的发生机制.....	31
第一节 概述.....	31

第二节 一线口服抗结核药物的作用及耐药机制	32
一、一线口服抗结核药物	32
二、异烟肼的抗结核作用及耐药机制	33
三、利福平的抗结核作用及耐药机制	36
四、乙胺丁醇的抗结核作用及耐药机制	39
五、吡嗪酰胺的抗结核作用及耐药机制	41
第三节 注射类抗结核药物的作用及耐药机制	43
第四节 喹诺酮类抗结核药物的作用及耐药机制	44
一、喹诺酮类药物的抗结核作用	44
二、耐氟喹诺酮类药物的分子机制	44
第五节 口服抑菌二线抗结核药物的作用及耐药机制	45
一、口服抑菌二线抗结核药物	45
二、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺的抗结核作用及耐药机制	45
三、环丝氨酸药物的抗结核作用及耐药机制	46
四、对氨基水杨酸类药物的抗结核作用及耐药机制	48
参考文献	48
第三章 结核病的分子流行病学	57
第一节 概述	57
第二节 结核分枝杆菌基因分型方法	58
一、插入序列	59
二、间隔区寡核苷酸分型方法	60
三、MLVA 基因分型方法	63
四、SNP 和 MLST 基因分型法	65
五、长片段多态性	65
第三节 分子流行病学在结核病防治中的应用	66
一、Spoligotyping 分型方法的应用	66
二、MLVA 分型技术的应用	66
三、基因分型技术在遵义地区的研究应用	70
参考文献	75
第四章 结核分枝杆菌全基因组测序	78
第一节 测序技术的发展过程	78
一、第一代 DNA 测序技术	78
二、第二代 DNA 测序技术	79

三、第三代 DNA 测序技术	80
第二节 结核病的现状与比较基因组学的意义	81
一、结核病的现状	81
二、比较基因组学	82
三、结核分枝杆菌基因组序列比较	83
第三节 全基因组测序的意义	84
第四节 全基因组比对分析寻找结核分枝杆菌相关毒力因子	85
第五节 全基因组比对分析找寻耐药相关基因	86
第六节 全基因组测序在潜伏感染耐药机制中的研究	87
参考文献	88
第五章 结核病实验室诊断方法	90
第一节 结核分枝杆菌的微生物学检测方法	90
一、结核分枝杆菌涂片检查	90
二、金胺 O 荧光染色	91
三、结核分枝杆菌的培养	92
四、结核分枝杆菌药物敏感试验	94
五、噬菌体药敏法	96
六、流式细胞术	97
第二节 结核分枝杆菌的分子生物学检查	98
一、Gene-Xpert 结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增 技术	98
二、聚合酶链反应	100
三、基因芯片技术	103
四、DNA 序列测定	103
五、焦磷酸测序技术	104
六、RNA 扩增技术	104
第三节 抗原抗体检测方法	105
一、结核分枝杆菌抗原检测	105
二、结核分枝杆菌抗体检测	105
参考文献	105
第六章 结核病的诊断	108
第一节 病史、症状和体征	108
一、病史	108

二、症状.....	108
第二节 影像诊断.....	111
一、肺结核常见 CT 征象与病理学基础.....	111
二、不同类型肺结核的影像学表现.....	120
第三节 结核菌素试验的诊断价值.....	131
第四节 IFN- γ 释放试验.....	132
一、IGRA-TB.....	133
二、结核感染 T 细胞检测试剂盒 (T-SPOT)	135
第五节 支气管镜检查与支气管肺泡灌洗技术.....	138
一、支气管镜检查.....	138
二、支气管肺泡灌洗技术.....	148
第六节 内科胸腔镜检查.....	156
第七节 儿童肺结核.....	161
一、儿童结核病的诊断.....	161
二、儿童结核病的登记和报告分类.....	163
第八节 结核病的鉴别诊断.....	163
一、感染性疾病.....	163
二、非结核分枝杆菌感染.....	164
三、淋巴结肿大疾病.....	164
四、支气管扩张症.....	165
五、慢性阻塞性肺疾病.....	166
参考文献.....	166
第七章 结核病的治疗.....	170
第一节 概述.....	170
一、国际结核病分类 (ICD-10 WHO, 2007 年修订版) 结核病 (A15 ~ A19)	170
二、我国结核病分类标准 (WS196—2001)	171
三、结核病分类的相关概念.....	174
第二节 结核病的一般治疗.....	175
一、进行营养评估与建议.....	175
二、针对严重急性营养不良患者的管理.....	175
三、针对中度营养不良患者的管理.....	176
四、微量元素的补充.....	176

第三节 结核病的化学药物治疗	176
一、敏感结核病的治疗方案	177
二、耐药结核病的治疗方案	178
三、特殊人群结核病的治疗方案及调整	183
第四节 结核病的外科治疗	189
一、需要手术治疗的肺部结核性疾病	189
二、需要手术治疗的肺外结核病	190
第五节 超声电导靶位透药技术	191
一、超声电导靶位透药治疗结核病的原理与作用	191
二、超声电导靶位透药治疗技术质控要求	192
三、超声电导药物透入治疗的适应证及禁忌证	193
四、超声电导靶位药物透入治疗准备事项	194
五、超声电导靶位透药治疗技术操作规程	195
六、超声电导靶位透药治疗技术的临床应用	196
七、透药过程中患者存在问题及应对措施	200
第六节 免疫治疗	201
一、结核病的免疫特点	201
二、免疫治疗药物	201
第七节 心理干预	204
一、心理概述	204
二、心理对健康的影响	205
三、结核病患者常见负面心理特征及其影响因素	205
四、心理干预的重要性	207
五、心理干预的内容与方法	208
六、心理干预的阶段性	208
第八节 其他治疗	213
一、提高机体细胞免疫功能	213
二、减少药物的毒副作用, 改善脏器损害	213
三、改善微循环和抑制纤维增生	213
参考文献	214
第八章 新药的研究进展	220
第一节 bedaquiline	222
一、分子结构	222

二、作用机制.....	222
三、药物研究.....	222
四、临床疗效.....	223
五、不良反应.....	224
六、发展进程.....	224
第二节 delamanid.....	224
一、分子结构.....	225
二、作用机制.....	225
三、药物研究.....	225
四、临床疗效.....	225
五、不良反应.....	226
六、发展进程.....	226
第三节 pretomanid (PA-824)	226
一、分子结构.....	227
二、作用机制.....	227
三、药物研究.....	227
四、临床疗效.....	228
五、不良反应.....	228
六、发展进程.....	228
第四节 其他新药的研究进展.....	228
一、含哌嗪苯并噻唑酮类药物 (PBTZ169)	228
二、咪唑并吡啶氨基化合物 (Q203)	229
三、噁唑烷酮类 (利奈唑胺、PNU-100480 与 AZD5847)	229
四、二胺类衍生物.....	230
五、吡咯衍生物类 (BM 212 与 LL 3858)	231
六、氟喹诺酮类抗结核药 (DC-159a)	231
七、开普拉霉素类药 (SQ641)	231
八、TBA-354	232
九、恩他卡朋、甲硫哒嗪、肽脱甲酰酶等新药	232
参考文献.....	233
第九章 抗结核药物的不良反应及处理.....	236
第一节 药品不良反应分类.....	236
第二节 抗结核药物的不良反应.....	237

一、超敏反应	239
二、毒性反应	243
三、副作用	249
四、特异质反应	249
五、继发反应	250
六、后遗效应	250
七、药物依赖性	250
第三节 毒性反应-肝脏损害	250
一、肝脏损伤的概念及分级	250
二、常见保肝药物在治疗由抗结核药物引起肝损伤中的应用	252
第四节 毒性反应——肾脏损害	254
第五节 再用药原则及步骤	256
第六节 药物脱敏疗法	257
第七节 应用抗结核药物的注意事项及不良反应的预防	258
一、注意事项	258
二、预防原则	259
参考文献	260
第十章 结核病实验室生物安全管理	262
第一节 实验室生物安全概念	262
第二节 结核分枝杆菌的生物学特性	262
一、结核分枝杆菌的一般生物学特性	262
二、结核分枝杆菌的致病性	263
第三节 常用术语	263
第四节 实验室生物危害程度分级	264
一、生物危害程度分级	264
二、生物安全实验室的分级	265
三、结核分枝杆菌检验实验室的分级	265
第五节 实验室生物安全防护	265
一、实验室管理制度	266
二、实验室建筑结构的保障	266
三、实验室装备的保障	267
四、技术保障	267
五、安全采集和运送标本的要求	268

六、安全操作的要求	268
七、容易出现气溶胶的操作要求	269
八、意外事故处理要求	269
九、废弃物处理的要求	269
十、消毒、灭菌的要求	270
第六节 结核病感染的控制	272
一、潜在的感染源	272
二、结核病的传播方式	272
三、环境控制	273
参考文献	274

第一章 结核病的流行病学

第一节 概 述

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 感染引起的慢性传染病, 可累及全身多个脏器, 其中以肺部受累形成肺结核 (pulmonary tuberculosis) 最为常见, 具有高感染率和高致死率。

结核病在历史上曾被称为“癆病”和“白色瘟疫”。考古学家曾在距今约 7000 年前新石器时代的人类胸椎骨上及 4500 年前古代埃及墓葬中的木乃伊脊椎上发现结核病灶, 在公元前 2500 年前古埃及和第五王朝的木乃伊身上也发现结核病灶; 我国作为一个结核病高发国家, 在 3000 多年前的商周时代就有“传说之状, 身如植鳍”、“周公之状, 身如断菑”等对脊柱结核所致驼背的记载; 1973 年在我国长沙马王堆发掘的 2100 年前埋葬的女尸肺部也发现典型的结核病钙化灶。可见人类患结核病的历史悠久。数千年来, 我国古代医学家对结核病逐步有了一定的认知, 多将结核病归于“虚劳”“马刀侠癭”等范畴。随后又认识到, 癆病与“肺虫”侵袭有关。唐代《千金要方》中记载: “癆热生虫在肺”。晋朝葛洪在《肘后备急方》中记载: “积年累月, 渐就顿滞, 以至于死, 死后传至旁人, 乃至灭门”。我国最早的医书《黄帝内经》就有过对肺结核症状的描述, 西方医学鼻祖希波克拉底也曾对肺结核的临床症状进行描述, 随后人们逐渐认识到这是一种传染性疾病, 但其病因一直是未知的。

欧洲工业革命时期, 结核病出现第一次发病高峰, 与当时令人恐怖至极的“黑死病”相应, 被称为“白色瘟疫”。1650 年, 法国学者 Sylvius 解剖结核病患者肺部时发现病灶是一些坚硬团块, 故将这种疾病称为“tuberculosis”, 从此结核病有了正式命名并沿用至今。1843 年, 法国科学家 Klenke 用肺结核病患者的痰标本进行大批量动物实验, 首次科学地证明肺结核病患者痰液中确实存在引起肺结核感染的病原体及结核病的传染性, 但当时人们并不能明确这种病原体是什么, 直到德国科学家 Robert Koch 在 1882 年通过抗酸染色法首次发现并报道了结核病的病原体, 这成为结核病控制史上的第一个里程碑。4 年后, 这一令人类困惑了数千年的细菌才被正式命名为结核分枝杆菌。1921 年, 法国医学家 Calmette 首次将培育多年的减毒活疫苗“卡介苗”接种于人体, 开启了结核病预防的新篇章, 成为结

结核病控制史上的第二个里程碑。1925 年，日本科学家吉弥太郎首次从痰标本中成功分离培养出结核分枝杆菌。至此，神秘的结核病在人类面前揭开了面纱的一角，但结核病仍无有效治疗药物。青霉素的发现开启了人类细菌学治疗新篇章，人们曾寄希望于青霉素，但事实证明青霉素对结核病病原体并无作用。1945 年，第一个结核病治疗有效药物——链霉素问世，结核病终于不再是不治之症。1952 年，异烟肼的问世，在实现结核病有效治疗的同时，成功对结核病进行化学预防，是结核病控制史上的第三个里程碑。随后结核病有效治疗药物陆续出现，结核病控制进入化学治疗（简称化疗）时代。

第二节 结核病病原学

结核病的病原菌为结核分枝杆菌复合群，结核分枝杆菌复合群包括人型、牛型、非洲型和鼠型四类。人肺结核的致病菌 90%以上为人型结核分枝杆菌。结核分枝杆菌的生物学特性如下所述。

一、形态与染色

典型的结核分枝杆菌细长稍弯曲，两端呈圆形。不同生长环境中，结核分枝杆菌为适应生长环境，可以改变代谢途径，呈现多种形态，临床标本中的结核分枝杆菌可呈现 V、T、Y 型，以及丝状、棒状、球状等多种形态。结核分枝杆菌细胞壁脂质含量较高，约占干重的 60%，特别是细胞壁含有大量分枝菌酸（mycolic acid），决定了其抗酸染色性，用齐尼（Ziehl-Neelsen）抗酸染色法染色呈红色，可以抵抗盐酸、乙醇的脱色作用，因此，被称为抗酸杆菌。但是，非结核分枝杆菌、短棒杆菌属等也有不同程度的抗酸染色特性，故“抗酸杆菌”的概念不完全等同于结核分枝杆菌。某些情况下，如结核分枝杆菌在体内外经青霉素、环丝氨酸或溶菌酶诱导影响细胞壁中肽聚糖的合成，或异烟肼影响分枝菌酸的合成，或巨噬细胞吞噬结核分枝杆菌后溶菌酶的作用破坏肽聚糖等，均可导致结核分枝杆菌变为 L 型，呈颗粒状或丝状。临床结核性冷脓肿和痰标本中甚至还可见有非抗酸性革兰阳性颗粒，称为 Much 颗粒，该颗粒在体内或细胞培养中能转变为抗酸性杆菌，故亦为 L 型。

二、培养特性

结核分枝杆菌为兼性需氧菌，生长缓慢，增代时间为 12~24h。对营养有特殊要求，初次分离需要营养丰富的培养基。常用的有罗氏（Lowenstein-Jensen）

固体培养基，内含蛋黄、甘油、马铃薯、天冬酰胺和孔雀绿等。孔雀绿可抑制杂菌生长，便于分离和长期培养。蛋黄含脂质生长因子，能刺激生长。最适生长温度为 37°C ，低于 30°C 不生长，最适 pH 为 $6.5\sim 6.8$ ， $5\%\sim 10\%$ CO_2 能刺激生长。由于结核分枝杆菌细胞壁的脂质含量较高，影响营养物质的吸收，故生长缓慢，培养耗时长，一般培养 2~8 周才能形成菌落。典型菌落呈颗粒、结节或菜花状，乳白色或米黄色，不透明。在液体培养基中可能由于接触营养面大，细菌生长较为迅速，一般 1~2 周即可生长。若在液体培养基中加入水溶性脂肪酸，如 Tween80，可降低结核分枝杆菌表面的疏水性，使菌落均匀分散生长，有利于做药物敏感性试验。在结核分枝杆菌培养阳性率检出方面，液体培养比固体培养高数倍。

三、生物化学反应

结核分枝杆菌与非结核分枝杆菌的区别在于：结核分枝杆菌大多数触酶试验阳性，热触酶试验阴性，而非结核分枝杆菌则大多数两种试验均为阳性；在结核分枝杆菌中，人型结核分枝杆菌的生物化学反应不活泼，不发酵糖类，其可合成烟酸和还原硝酸盐，而牛型分枝杆菌则不能。

四、抵抗力

结核分枝杆菌对干燥、冷、酸、碱等抵抗力强：其细胞壁中含有的脂质可防止菌体水分丢失，故对干燥的抵抗力特别强，在干燥环境中可存活数月或数年；对酸（ $3\% \text{HCl}$ 或 $6\% \text{H}_2\text{SO}_4$ ）或碱（ $4\% \text{NaOH}$ ）有抵抗力，在酸或碱中 15min 活力不受影响。结核分枝杆菌对湿热、乙醇、紫外线等抵抗力弱：在 70% 乙醇中 2min 可被杀死；在 $62\sim 63^{\circ}\text{C}$ 液体中加热 15min 或煮沸也可被杀死；直接日光照射 2~7h 可杀死结核分枝杆菌，可用于结核病患者衣物等的消毒；10W 紫外线灯距照射物 $0.5\sim 1.0\text{m}$ ，照射 30min 具有明显杀死结核分枝杆菌的作用，可用于实验室或病房消毒； 5% 石炭酸或 1.5% 煤酚皂消毒液经 24h 可杀死痰标本中的结核分枝杆菌。

五、变异性

结核分枝杆菌的形态、菌落、毒力、免疫原性及耐药性等均可发生变异。结核分枝杆菌在人工培养基上反复连续传代，可发生变异使毒力降低。卡介苗就是 1908 年 Calmette 和 Guérin 将牛型结核分枝杆菌在含甘油、胆汁、马铃薯的培养基中经 13 年、230 次传代获得的减毒活菌株，可用于人类的预防接种。