

中国防痨协会临床专业委员会

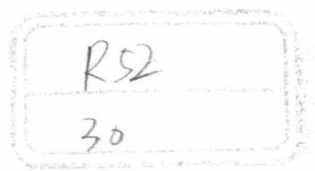
结核病临床诊治进展 年度报告（2012）

Annual Report on Clinical Diagnosis and Treatment
Progress of Tuberculosis (2012)

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

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 (2012)

Annual Report on Clinical Diagnosis and Treatment
Progress of Tuberculosis(2012)

主编 唐神结



中医学院

0628143

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. 2012/唐神结主编.

—北京: 人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-17270-7

I. ①结… II. ①唐… III. ①结核病-诊疗-研究进展-
研究报告-中国-2012 IV. ①R52-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 093901 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 (2012)

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: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 5.5

字 数: 138 千字

版 次: 2013 年 5 月第 1 版 2013 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17270-7/R·17271

定 价: 19.00 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(2012)”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 杜娟 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 闫世明
胡忠义 张宗德 张延安

参加编写人员 李琦 李亮 张宗德 秦世炳 谢汝明
陆宇 杜凤娇 陈效友 丁卫民 戚建树
李多 张广宇 陈志 袁小东 金锋
侯代伦 张旭 谭守勇 胡族琼 闫世明
赵云虹 孙炳奇 邢勇 朱友生 王卫华
蔡青山 罗百灵 谢旺 唐神结 张青
沙巍 范琳 刘一典 郝晓晖 胡忠义
居金良 毕爱笑 崔振玲 姚岚 卢水华
宋言峥

序

《结核病临床诊治进展年度报告》是由中国防痨协会临床专业委员会组织编纂的综合性、实用性、史料性临床学术精粹。计划于每年年末到次年年初,通过收集本年度国内外有关结核病临床诊治技术进展的信息,组织专家加以荟萃、分析、推荐和解读,形成的一份有参考价值的学术读物。《结核病临床诊治进展年度报告》是中国防痨协会临床专业委员会组织编纂的综合性、实用性、史料性临床参考用书,也可以看做是工具书。《结核病临床诊治进展年度报告》作为研究性文献,其价值在于全面、系统、真实地记载国内外结核病临床领域年度发展状况,客观、准确地提炼和分析年度结核病临床工作的特点,为读者提供翔实、精粹、实用的最新资料。报告涉及结核病临床各个方面,范围广,内容全,年度重要的有价值的文献均搜罗在列,精心荟萃,使读者能够从中广泛领略其中的经验,能从历年的报告中了解国内外结核病临床研究的历程和发展的趋势。临床结核病学科涉及领域众多,进展日新月异,各种信息目不暇接,作为结核病防治工作者特别是临床医师,需要不断地学习,才能跟上时代的步伐。报告编撰者独具慧眼,大海拾珠,从浩瀚的文献中,借鉴上一年度国内外结核病临床诊治进展与精华,萃众家之长,在解读的基础上进行升华,把原文中最珍贵的内容呈现给读者,一看即明,让读者融会贯通,为己所用。

2012年6月问世了我国首部《结核病临床诊治进展年度报告(2011)》,在国内防痨界引起了强烈反响,受到了广大同道们的一致好评与高度关注,并给予了更高的期望。《结核病临床诊治进展年度报告(2012)》仍然由中国防痨协会临床专业委员会副主任委员、上海市肺科医院唐神结教授领衔,组织国内近40余名结核病领域专家,参考2012年国内外公开出版的近百种医

学期刊刊载的 360 余篇文献编撰而成。《结核病临床诊治进展年度报告(2012)》集中反映了 2012 年国内外结核病临床诊治方面的新进展,比较 2011 年版,从篇幅、内容、结构和参编人员上都有了较大的进步。其内容主要包括结核病临床诊断(包括细菌学诊断、影像学诊断、免疫学诊断、内镜介入诊断以及分子生物学诊断)和结核病治疗两大篇(包括新药物及新方案、免疫治疗及治疗性疫苗、内镜介入治疗、外科治疗、耐药结核病治疗以及 TB/HIV 感染的治疗)。《结核病临床诊治进展年度报告(2012)》为了加深对新知识的认知、理解,注重新老知识的融会贯通,在介绍新技术、新方法的同时,也简要复习、梳理了已有的或正在应用的知识与技术,便于读者掌握与运用。转化医学是一门新兴的学科,临床医学的发展必须有基础研究的指导,基础研究成果必须应用临床,本报告同时注重体现了基础与临床相结合的内容。

目前,我国结核病防治工作正处在一个不断认识、总结与提高的全新阶段。在防治策略上已经从传统的经验防治、DOTS 为标志的“现代结核病防治”、“遏制结核病策略”,过渡到探索实施“中国结核病防治策略”的崭新时代。随着防治策略和现代诊疗技术的发展,年度结核病临床诊治进展报告将更加具有时代性、建设性和必要性。

由于时间和水平有限,报告难免存在不足、疏漏和错误。恳请各位同道提出宝贵意见,使报告真正发挥为同行提供简捷、方便与充实的信息,为各专业提供发展、研究与攻关的方向,为临床诊治提供规范建立与标准制定的依据发挥重要作用,同时也使得本报告进一步完善与提高。

刘志敏

2013 年 3 月 16 日

前 言

《结核病临床诊治进展年度报告》于 2012 年 6 月起首度编印出版第 1 卷本即《结核病临床诊治进展年度报告(2011)》,拟每年出版一卷,《结核病临床诊治进展年度报告(2012 年)》为第 2 卷本。本报告实乃广大结核病防治工作者渴望之需,《结核病临床诊治进展年度报告(2011)》一经问世,即不胫而走,出版后同道评价颇高。《结核病临床诊治进展年度报告(2012 年)》是在《结核病临床诊治进展年度报告(2011)》的基础上进行了更新,内容主要包括结核病临床诊断(包括细菌学诊断、影像学诊断、免疫学诊断、分子生物学诊断以及内镜介入诊断)和结核病治疗(包括新药物及新方案、免疫治疗及治疗性疫苗、内镜介入治疗、外科治疗、耐药结核病治疗以及 TB/HIV 感染的治疗)两大部分,共计十一章。《结核病临床诊治进展年度报告(2012 年)》增加了内镜介入诊断以及 TB/HIV 双重感染的治疗两大内容,力求全面反映结核病诊治领域在 2012 年的最新国内外进展。随着《结核病临床诊治进展年度报告(2012 年)》内容的调整,编撰参阅的期刊文献也有了大幅度增加,收录文献 360 余篇(其中英文 290 余篇、中文 70 余篇),字数也从 2011 年的 5 万字增加到 10 万字左右。在追求先进、新颖的同时,更注重实用、全面和系统。近 1 年来,国内外在结核病临床诊治方面取得了诸多进展,不少的诊断新方法新技术得以在临床上开展应用,许多新的药物新方案新疗法在临床中得到了验证,《结核病临床诊治进展年度报告(2012 年)》较为全面、准确地予以了反映。

在结核病临床诊断方面,利用现有的一些医学影像技术(主要是光学成像、核素成像和磁共振成像)对人体内部特定的分子进行无损伤的实时成像的分子影像学,在肺结核及肺外结核诊断中取得了一些新的进展。结核病免疫学诊断方面的进展主要

还是集中在 γ -干扰素释放试验(interferon-gamma release assays, IGRAs)的进一步推广应用及临床验证,越来越多的研究表明,IGRAs 在菌阴肺结核以及肺外结核的诊断方面具有较大优势。结核病分子生物学诊断仍集中在以核酸扩增为核心的检测技术上,而最引人注目的是 Xpert MTB/RIF 技术。Xpert MTB/RIF 技术是由美国的 Cepheid 公司研发的一项集痰标本处理、DNA 提取、核酸扩增、结核杆菌特异核酸检测、利福平耐药基因 *rpoB* 突变检测于一体的结核病和耐药结核病快速诊断方法,全过程只需 90 分钟,即可同时实现结核分枝杆菌和利福平耐药的检测。由于整个过程在封闭的腔室内自动化完成,无须生物安全需求。2010 年 12 月,WHO 批准了 Xpert MTB/RIF 技术的应用。该技术也被 WHO 誉为结核病诊断中革命性的突破,是 WHO 在 2011 年重点推荐的技术。2012 年,Xpert MTB/RIF 技术在结核病和耐药结核病诊断中取得丰硕的成果,在儿童结核病以及 TB/HIV 双重感染的诊断方面也发挥重要作用。RNA 恒温扩增技术不仅可用于诊断结核病还可用于疗效的监测。呼吸内镜在肺结核、气管支气管结核、纵隔淋巴结结核以及胸膜结核诊断中有新的应用进展,在支气管内镜超声引导下经支气管针吸活检术(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)无疑是一闪光点。EBUS-TBNA 是一项超声、支气管镜以及针吸活检相结合的新技术,使超声在胸部疾病的应用从体表扩大到肺内,将支气管镜探查范围延伸至气道壁外,可以用于探查纵隔、肺门、气管支气管周围肿大淋巴结及占位性病变,并经超声引导进行穿刺。EBUS-TBNA 最初是用来对肺癌进行淋巴结分期的。2007 年,EBUS-TBNA 被美国国立综合癌症网络(NCCN)和美国胸科医师学会(ACCP)肺癌指南推荐为肺癌术前评估的重要工具。近年来,EBUS-TBNA 的用途不断扩大。纵隔及肺门淋巴结结核的诊断一直是困扰广大临床医师的难题。既往主要靠影像学诊

断,往往容易误诊,纵隔镜创伤大、并发症多,患者不易接受。EBUS-TBNA 以其操作技术简单、微创、定位准确、灵敏度和特异度高及可重复性强的优势,其在诊断纵隔及肺门淋巴结结核的价值也日益受到重视。“报告(2012)”因此新辟内镜介入诊断的章节,并不惜花了较大篇幅介绍了 EBUS-TBNA 在纵隔及肺门淋巴结结核诊断中的应用。

在结核病治疗方面,抗结核新药研究最令人鼓舞的事件是贝达喹啉(bedaquiline, TMC207)已被美国 FDA 批准上市,用于治疗耐药结核病。此外,有 10 余种化合物进入临床试验研究阶段,而新的药物联合方案也已进入临床研究。免疫治疗及治疗性疫苗在临床结核病中的研究进展较为缓慢。一项采用经过热处理灭活的 *Mycobacterium indicus pranii*(M. w, 或 MIP)及糖皮质激素联合化疗治疗 1400 例结核渗出性心包炎的国际多中心随机、双盲、安慰剂对照研究值得关注。肝炎治疗性疫苗 V5 用于治疗结核病在 2012 年报道了一项随机、双盲、安慰剂对照 II b 期临床研究结果。结核病治疗性疫苗最早的还在进行 II a 期临床试验研究阶段,其余多在进行临床前研究。呼吸内镜介入治疗在结核病中的应用方面新的进展不多,主要是进一步评估各种方法在结核病中的治疗价值;同时在该章节中较为系统地介绍了《气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)》中介入治疗内容,供国内同道学习与借鉴。在结核外科方面补充了骨结核外科治疗进展,尤其是脊柱结核手术治疗的新方式及其应用。“报告(2012)”新增加了“结核病合并 HIV 感染(TB/HIV)的治疗”内容,也是结核病治疗的重点介绍部分。“报告(2012)”从 TB/HIV 感染的预防性抗结核治疗、结核病治疗、抗反转录病毒治疗、抗结核药物与 ART 药物之间相互作用、临床治疗效果、治疗不良反应以及免疫重建炎症综合征 7 个部分进行了详尽的综述,概括性地解读了 2012 年 WHO 推出的“TB/HIV 感染管理与策略”精髓,指导和借鉴意义非常强。

本报告是集体智慧的结晶,由 40 余位作者执笔,各抒所长,力争炉火纯青,融为一体,瑕少疵微,以求将若干点勾连起来,形成融一贯性、统一性的结核病年度历史图景。报告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、新进展及发展趋势,提高认识,增进交流具有很好的帮助和指导。报告也是一本集实用性、学术性与资料性于一体的工具书,适合从事医学基础和临床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,尤其适用于结核病学科临床医师参考。报告在编写过程中,虽经多次讨论、反复修改与补充,力求使内容尽善尽美。但因是最新进展,一些内容尚待进一步验证,难免有的观点问题可能失之偏颇,甚或谬误,编写者们也难以明鉴,有些问题留给读者自己去分析、思考、批判。收集亦定有遗漏,评析难免欠当,希望能得到理解,当然更欢迎得到读者批评与指正。

本报告在撰写过程中承蒙中国防痨协会、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、结核界同人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对编撰工作的关心与鼓励,在此一并表示衷心的感谢和崇高的敬意。感谢安徽省铜陵市第二人民医院朱友生教授、上海市肺科医院方园园和张占军医师所做的大量文字校对与修订工作以及张青、陈曦、陈梓、段琼红、周利君等医师所做的文献整理和翻译工作。对上海仁度生物科技有限公司的大力支持表示诚挚的谢意。

唐神结

2013 年 3 月于上海

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 Mtb 药物敏感度试验	6
第二章 结核病影像学诊断	13
一、活动性肺结核的影像学诊断	13
二、肺结核与非结核分枝杆菌病的影像学诊断	14
三、肺结核 CT 灌注成像	15
四、尘肺合并肺结核的影像学诊断	15
五、肺结核合并肺癌的影像学诊断	16
六、HIV/AIDS 伴结核双重感染的影像学表现	17
七、MRI 在胸部结核病诊断与鉴别中的应用	18
八、18F-FDG PET/CT 在结核病诊断及治疗中的 应用	19
九、肺外结核的影像学诊断	20
十、分子影像学在肺结核及肺外结核诊断中的应用	25
第三章 结核病的免疫学诊断	30
一、结核病细胞免疫学诊断	30
二、结核病血清学诊断	37
三、其他方法在结核病诊断中的应用	38
第四章 结核病分子生物学诊断	44
一、Xpert MTB/RIF 技术	44
二、分子线性探针测定法(molecular line probe assays)	49
三、多重 PCR(multiplex PCR)检测技术	52

四、实时 PCR 技术	55
五、恒温扩增检测技术	56
六、基因芯片技术	58
七、其他分子生物学方法	59
第五章 内镜介入诊断在结核病中的应用	67
一、肺结核	67
二、气管支气管结核	68
三、纵隔及肺门淋巴结结核	70
四、胸膜结核	72

下篇 结核病临床治疗

第六章 抗结核新药及新方案	79
一、抗结核新药	79
二、抗结核新方案	83
第七章 免疫治疗及治疗性疫苗	86
一、免疫治疗	86
二、治疗性疫苗	90
第八章 呼吸内镜介入治疗在结核病中的应用	98
一、气管支气管结核	98
二、肺结核	104
三、结核性胸膜炎	105
四、支气管残端瘘及支气管胸膜瘘	106
第九章 结核病外科治疗	109
一、外科治疗结核病手术时机的选择	109
二、肺结核的外科治疗	110
三、胸壁结核的外科治疗	115
四、结核性脓胸或包裹性结核性胸膜炎的外科治疗	116
五、骨结核的外科治疗	118
六、结核性脑膜炎(结脑)的外科治疗	126

第十章 耐药结核病的治疗	134
一、治疗方案	134
二、治疗转归	137
三、疗效评估及影响因素	138
四、新方案	139
第十一章 结核病合并 HIV 感染的治疗	144
一、预防性抗结核治疗	144
二、结核病合并 HIV 感染者的抗结核治疗.....	145
三、结核病合并 HIV 感染者的抗反转录病毒治疗.....	146
四、抗结核药物与 ART 药物之间相互作用	147
五、TB/HIV 感染者的临床治疗效果	149
六、不良反应	152
七、免疫重建炎症综合征	153

第一章 结核病细菌学诊断

结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, Mtb)细菌学诊断是结核病临床诊断的重要依据之一,包括涂片、培养和抗结核药物敏感性检测,其研究热点主要是围绕现有诊断方法的改良,新方法的开发以及临床评估几个方面。2012 年 Mtb 的细菌学诊断研究在上述各方面均取得新的进展。

一、涂片和培养法

涂片法可快速检测出标本中的抗酸杆菌,是全世界应用最广泛的结核病实验室诊断技术,也常用来监测治疗效果。虽然荧光染色的灵敏度和特异性要高出齐-内(Ziehl-Neelsen, Z-N)染色法,但检出率仍偏低,为此各国学者展开了研究工作。我国科技重大专项研究的结核病诊断新技术——液基夹层杯法,在对痰液进行彻底消化和灭活后通过加热、高速离心,将释放出来已灭活的 Mtb 集聚到彭氏夹层杯底部的基片上,再进行染色镜检。754 份痰标本同步采用液基夹层杯法与直接痰涂片法进行镜检,前者可将阳性检出率提高到 23.5%(177/754)^[1]。多数 Mtb 分离培养前需要对标本中的分枝杆菌进行富集,从而提高培养和涂片的阳性率。离心是目前最常采用的富集方法,但离心不但有潜在的生物安全风险,而且还是自动化培养系统开发的障碍。日本学者 Mitarai 等^[2]开发出了一种基于磁珠的富集方法——TRICORE 法,对未用药结核患者的 90 份痰标本同步用该法与离心法处理后,在 MGIT 系统中培养,阳性率分别为 61.8%、57.3%。在固体培养基上培养出的菌落数量,TRICORE 法明显高于离心法;特别是对于涂阴标本 TRICORE

法的培养阳性率高达 39.6%。该研究结果显示,TRICORE 对于菌量较少的标本有较好的富集效果,可提升培养阳性检出率。此外,Zhao 等^[3]用改良抗酸染色法检测 Mtb 及 L 型,将苯酚品红和过氧化氢溶液混合用来对涂片染色,该方法不需要加热,缩短染色时间至 5 分钟,与改良 IK(Kinyoun)抗酸染色和传统的 Z-N 染色相比较,此法与 IK 染色法阳性检测率没有差异,高于传统的 Z-N 染色。Joshi 等^[4]使用巴氏染料与 Z-N 染色对 120 位结核性淋巴结炎患者针吸细胞病理涂片进行染色后,分别用荧光电子显微镜和普通显微镜观察菌体自发荧光和形态,结果显示荧光染色法可比 Z-N 染色法的检出率提高约 20%,巴氏染色荧光法灵敏度和特异度可以达到 95%和 81.8%。

目前临床常用 Bactec MGIT 960 和 BacT/ALERT 3D 快速培养仪系统对结核分枝杆菌分离培养同样为提高其检出率。Cui 等^[5]报道了双相罗氏培养基用于分枝杆菌分离培养多中心研究,对 1192 份临床标本研究发现其分离培养阳性率显著高于罗氏培养基,培养时间明显缩短,其中涂阳标本分离培养阳性率与 MGIT 960 相似,涂阴标本略低于 MGIT 960 自动培养仪系统。巴基斯坦 Satti 等^[6]利用微菌落检测技术在营养琼脂上成功复苏了 37 例抗酸杆菌阳性痰标本中的 35 株。通过显微镜观察琼脂上微菌落的形成检测 Mtb,平均的阳性报告时间为 9.6 天,比罗氏培养基提前 12 天,两种培养基的污染率分别为 5.4%和 2.7%。Peña 等^[7]对马萨诸塞州综合医院临床微生物实验室 2007—2009 年使用 Bactec MGIT 960 培养系统检测分枝杆菌结果进行了回顾研究,发现约有 1%的 Bactec MGIT 960 仪器报告阴性的标本肉眼可见分枝杆菌菌落。美国学者 Tyrrell 等^[8]对快速肉汤培养仪系统的报告阳性时间进行了多中心研究,1547 例 Mtb 和 466 例结核分枝杆菌复合群(MTBC)被纳入此研究。结果显示,按照标准标本处理流程,100%的

MTBC 可以分别在治疗前标本和治疗后标本中 28 天和 35 天内检出。实验室可以对治疗前标本和治疗后标本分别在第 4 周和第 5 周出具未有 MTBC 生长的报告。该研究提示,临床实验室在实际使用快速培养仪系统时,应收集和分析自己实验室的检测时间数据,确定合适的培养和结果报告时间。传统的快速培养仪分离培养后,需要通过涂片和生化方法进行抗酸杆菌确认和菌种鉴定,Roberts 等^[9]对美国 BD 公司的 MGIT TBc 色谱分析检测 (MGIT TBc immunochromatographic assay) 鉴定 Mtb 与分子探针方法 (Accuprobe Gen-Probe TB) 检测进行了对比,研究显示 MGIT TBc 色谱分析检测更加灵敏,特异度与 Accuprobe Gen-Probe TB 相似,MGIT TBc 色谱分析检测可以成为快速结核分枝杆菌检测的有效替代方法。

此外,有两种新技术与培养法相结合,未来有望应用到结核病实验室诊断中。瑞士 Bonkat 等^[10]利用等温微量热技术 (Isothermal Microcalorimetry) 测量尿液中 Mtb 和草分枝杆菌、耻垢分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌生长,并量化其生长参数,除 Mtb 必须在含血清的尿液中生长,并在 3 周内才能检测到外,其余 3 种非结核分枝杆菌 (NTM) 均可在尿液中生长。该技术有助于了解尿路中分枝杆菌的生理学,并有望改善泌尿系统结核诊断和治疗方法。中国台湾研究者开发了一种爆轰纳米金刚石 (detonation nanodiamonds, DNDs) 的方法,纳米金刚石可以有效捕获 Mtb 培养液中的分泌抗原,再通过基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS) 分析,确定了 DNDs 捕获的抗原是人培养滤液蛋白 10,检测液体培养液中的 MTBC,该方法能避免由免疫学交叉反应而引起 MTBC 鉴定的假阳性。研究组对 42 份样本的检测灵敏度和特异度分别为 100% 和 98%,分析过程可在 1 小时内完成,缩短了 MTBC 鉴定时间^[11]。