

第七章 肺结核



肺结核(pulmonary tuberculosis)在本世纪仍然是严重危害人类健康的主要传染病,是全球关注的公共卫生和社会问题,也是我国重点控制的主要疾病之一。

自20世纪80年代以来,在结核病疫情很低的发达国家或原结核病疫情较严重的发展中国家,结核病疫情均出现明显回升并呈现全球性恶化的趋势。世界卫生组织(WHO)于1993年宣布结核病处于“全球紧急状态”,动员和要求各国政府大力加强结核病的控制工作以遏制这次结核病危机,同时将积极推行全程督导短程化学治疗策略(directly observed treatment short-course, DOTS)作为国家结核病规划的核心内容。当前结核病疫情虽出现缓慢的下降,但由于耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)的增多,人类免疫缺陷病毒与结核分枝杆菌的双重感染(HIV/TB)和移民及流动人口中结核病难以控制,结核病仍然是危害人类健康的公共卫生问题。

【流行病学】

1. 全球疫情 全球有1/3的人(约20亿)曾受到结核分枝杆菌的感染。结核病的流行状况与经济水平大致相关,结核病的高流行与国民生产总值(GDP)的低水平相对应。据WHO估计,2015年全球新发结核病数量约为1040万例,其中120万新发结核病例为艾滋病病毒感染者(占11%)。约140万人死于结核病,还有40万艾滋病病毒感染者死于结核病。虽然从2000年到2015年结核病死亡数量下降了22%,但结核病仍然是2015年全世界十大死因之一。印度、印度尼西亚、中国、尼日利亚、巴基斯坦和南非这六个国家占新发病例数的60%。要在全球取得进展,这些国家的结核病预防和诊疗就必须取得重大进展。值得关注的是,2015年据估计约新发48万例耐多药结核病,此外还有10万新符合耐多药结核病治疗条件的耐利福平结核病病人。而印度、中国和俄罗斯三国就占了45%。

2. 我国疫情 据2010年我国第五次结核病流行病学抽样调查估计:结核病年发病例100万,发病率78/10万;全国现有活动性肺结核病人499万,患病率459/10万;涂阳肺结核病人72万,患病率66/10万;菌阳肺结核病人129万,患病率119/10万;结核病年死亡人数5.4万,死亡率4.1/10万;TB/HIV双重感染病人约2万;每年新发MDR-TB约10万人。通过加强结核病防治工作和落实现代结核病控制措施,近十余年来我国的结核病疫情呈下降趋势,与2000年比较,涂阳肺结核患病率和结核病死亡率下降幅度分别达60.9%和52.8%,年递降率分别达9%和8.3%。由于我国原结核病疫情比较严重,各地区差异大,西部地区肺结核患病率明显高于全国平均水平。结核病防控工作任重而道远,必须坚持不懈地加强结核病防控工作。

【结核分枝杆菌】

结核病的病原菌为结核分枝杆菌复合群,包括结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌。人肺结核的致病菌90%以上为结核分枝杆菌。典型的结核分枝杆菌是细长、稍弯曲、两端圆形的杆菌,痰标本中的结核分枝杆菌可呈现为T、V、Y字形以及丝状、球状、棒状等多种形态。结核分枝杆菌抗酸染色呈红色,可抵抗盐酸酒精的脱色作用,故称抗酸杆菌。结核分枝杆菌对干燥、冷、酸、碱等抵抗力强。在干燥的环境中可存活数月或数年。在室内阴暗潮湿处,结核分枝杆菌能数月不死。结核分枝杆菌对紫外线比较敏感,太阳光直射下痰中结核分枝杆菌经2~7小时可被杀死,实验室或病房常用紫外线灯消毒,10W紫外线灯距照射物0.5~1m,照射30分钟具有明显杀菌作用。

结核分枝杆菌的增代时间为14~20小时,培养时间一般为2~8周。结核分枝杆菌菌体成分复杂,主要是类脂质、蛋白质和多糖类。类脂质占总量的50%~60%,其中的蜡质约占50%,与结核病

的组织坏死、干酪液化、空洞发生以及结核变态反应有关。菌体蛋白质以结合形式存在,是结核菌素的主要成分,诱发皮肤变态反应。多糖类与血清反应等免疫应答有关。

【结核病在人群中的传播】

结核病在人群中的传染源主要是结核病人,即痰直接涂片阳性者,主要通过咳嗽、喷嚏、大笑、大声谈话等方式把含有结核分枝杆菌的微滴排到空气中而传播。飞沫传播是肺结核最重要的传播途径,经消化道和皮肤等其他途径传播现已罕见。传染性的大小除取决于病人排出结核分枝杆菌量的多少外,还与空间含结核分枝杆菌微滴的密度及通风情况、接触的密切程度和时间长短以及个体免疫力的状况有关。通风换气,减少空间微滴的密度是减少肺结核传播的有效措施。当然,减少空间微滴数量最根本的方法是治愈结核病人。影响机体对结核分枝杆菌自然抵抗力的因素除遗传因素外,还包括生活贫困、居住拥挤、营养不良等社会因素。婴幼儿细胞免疫系统不完善,老年人、HIV感染者、免疫抑制剂使用者、慢性疾病病人等免疫力低下,都是结核病的易感人群。

【结核病在人体的发生与发展】

1. 原发感染 首次吸入含结核分枝杆菌的气溶胶后,是否感染取决于结核分枝杆菌的毒力和肺泡内巨噬细胞固有的吞噬杀菌能力。结核分枝杆菌的类脂质等成分能抵抗溶酶体酶类的破坏作用,如果结核分枝杆菌能够存活下来,并在肺泡巨噬细胞内外生长繁殖,这部分肺组织即出现炎症病变,称为原发病灶。原发病灶中的结核分枝杆菌沿着肺内引流淋巴管到达肺门淋巴结,引起淋巴结肿大。原发病灶和肿大的气管支气管淋巴结合称为原发综合征。原发病灶继续扩大,可直接或经血流播散到邻近组织器官,发生结核病。

当结核分枝杆菌首次侵入人体开始繁殖时,人体通过细胞介导的免疫系统对结核分枝杆菌产生特异性免疫,使原发病灶、肺门淋巴结和播散到全身各器官的结核分枝杆菌停止繁殖,原发病灶炎症迅速吸收或留下少量钙化灶,肿大的肺门淋巴结逐渐缩小、纤维化或钙化,播散到全身各器官的结核分枝杆菌大部分被消灭,这就是原发感染最常见的良性过程。但仍然有少量结核分枝杆菌没有被消灭,长期处于休眠期,成为继发性结核病的来源之一。肺结核的发生发展过程见图 2-7-1。

2. 结核病免疫和迟发性变态反应 结核病主要的免疫保护机制是细胞免疫,体液免疫对控制结

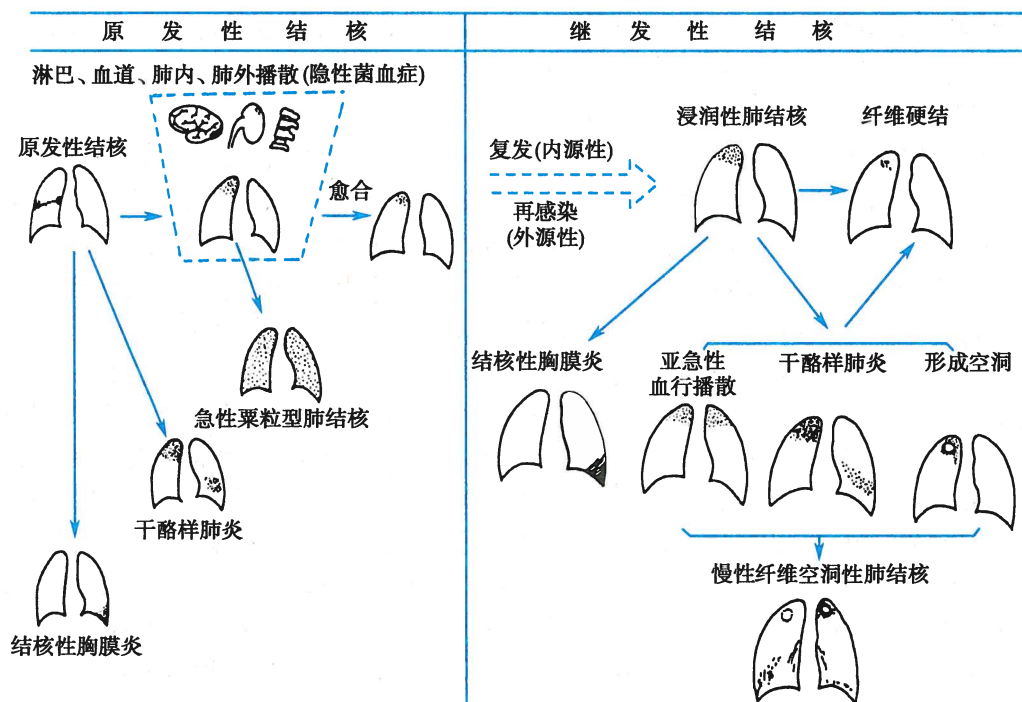


图 2-7-1 肺结核病自然过程示意图

核分枝杆菌感染的作用不重要。人体受结核分枝杆菌感染后,首先是巨噬细胞作出反应,肺泡中的巨噬细胞大量分泌白细胞介素(简称白介素)-1、白介素-6和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等细胞因子,使淋巴细胞和单核细胞聚集到结核分枝杆菌入侵部位,逐渐形成结核肉芽肿,限制结核分枝杆菌扩散并杀灭结核分枝杆菌。T淋巴细胞具有独特作用,其与巨噬细胞相互作用和协调,对完善免疫保护作用非常重要。T淋巴细胞有识别特异性抗原的受体,CD4⁺T细胞促进免疫反应,在淋巴因子作用下分化为第一类和第二类辅助性T细胞(Th1和Th2)。细胞免疫保护作用以Th1为主,Th1促进巨噬细胞的功能和免疫保护力。白介素-12可诱导Th1的免疫作用,刺激T细胞分化为Th1,增加 γ -干扰素的分泌,激活巨噬细胞抑制或杀灭结核分枝杆菌的能力。结核病免疫保护机制十分复杂,一些确切机制尚需进一步研究。

1890年Koch观察到,将结核分枝杆菌皮下注射到未感染的豚鼠,10~14日后局部皮肤红肿、溃烂,形成深的溃疡,不愈合,最后豚鼠因结核分枝杆菌播散到全身而死亡。而对3~6周前受少量结核分枝杆菌感染和结核菌素皮肤试验阳转的动物,给予同等剂量的结核分枝杆菌皮下注射,2~3日后局部出现红肿,形成表浅溃烂,继之较快愈合,无淋巴结肿大,无播散和死亡。这种机体对结核分枝杆菌再感染和初感染所表现出不同反应的现象称为Koch现象。较快的局部红肿和表浅溃烂是由结核菌素诱导的迟发性变态反应的表现;结核分枝杆菌无播散,引流淋巴结无肿大以及溃疡较快愈合是免疫力的反映。免疫力与迟发性变态反应之间关系相当复杂,尚不十分清楚,大致认为两者既有相似的方面,又有独立的一面,变态反应不等于免疫力。

3. 继发性结核 继发性结核病与原发性结核病有明显的差异,继发性结核病有明显的临床症状,容易出现空洞和排菌,有传染性,所以,继发性结核病具有重要的临床和流行病学意义,是防治工作的重点。继发性肺结核的发病有两种类型,一种类型发病慢,临床症状少而轻,多发生在肺尖或锁骨下,痰涂片检查阴性,一般预后良好;另一种类型发病较快,几周前肺部检查还是正常,发现时已出现广泛的病变、空洞和播散,痰涂片检查阳性。这类病人多发生在青春期女性、营养不良、抵抗力弱的群体以及免疫功能受损的病人。

继发性结核病的发病,目前认为有两种方式:原发性结核感染时期遗留下来的潜在病灶中的结核分枝杆菌重新活动而发生的结核病,此为内源性复发;据统计约10%的结核分枝杆菌感染者,在一生的某个时期发生继发性结核病。另一种方式是由于受到结核分枝杆菌的再感染而发病,称为外源性重染。两种不同发病方式主要取决于当地的结核病流行病学特点与严重程度。

【病理学】

1. 基本病理变化 结核病的基本病理变化是炎性渗出、增生和干酪样坏死。结核病的病理过程特点是破坏与修复常同时进行,故上述三种病理变化多同时存在,也可以某一种变化为主,而且可相互转化。渗出为主的病变主要出现在结核性炎症初期阶段或病变恶化复发时,可表现为局部中性粒细胞浸润,继之由巨噬细胞及淋巴细胞取代。增生为主的病变表现为典型的结核结节,直径约为0.1mm,数个融合后肉眼能见到,由淋巴细胞、上皮样细胞、朗汉斯细胞以及成纤维细胞组成。结核结节的中间可出现干酪样坏死。大量上皮样细胞互相聚集融合形成的多核巨细胞称为朗汉斯巨细胞。增生为主的病变发生在机体抵抗力较强、病变恢复阶段。干酪样坏死为主的病变多发生在结核分枝杆菌毒力强、感染菌量多、机体超敏反应增强、抵抗力低下的情况。干酪坏死病变镜检为红染、无结构的颗粒状物,含脂质多,肉眼观察呈淡黄色,状似奶酪,故称干酪样坏死。

2. 病理变化转归 抗结核化学治疗问世前,结核病的病理转归特点为吸收愈合十分缓慢、多反复恶化和播散。采用化学治疗后,早期渗出性病变可完全吸收消失或仅留下少许纤维条索。一些增生病变或较小的干酪样病变在化学治疗下也可吸收缩小逐渐纤维化,或纤维组织增生将病变包围,形成散在的小硬结灶。未经化学治疗的干酪样坏死病变常发生液化或形成空洞,含有大量结核分枝杆菌的液化物可经支气管播散到对侧肺或同侧肺其他部位引起新病灶。经化疗后,干酪样病变中的大量结核分枝杆菌被杀死,病变逐渐吸收缩小或形成钙化。



【临床表现】

肺结核的临床表现不尽相同,但有共同之处。

(一) 症状

1. **呼吸系统症状** 咳嗽、咳痰两周以上或痰中带血是肺结核的常见可疑症状。咳嗽较轻,干咳或少量黏液痰。有空洞形成时,痰量增多,若合并其他细菌感染,痰可呈脓性。若合并支气管结核,表现为刺激性咳嗽。约1/3的病人有咯血,多数病人为少量咯血,少数为大咯血。结核病灶累及胸膜时可表现胸痛,为胸膜性胸痛。随呼吸运动和咳嗽加重。呼吸困难多见于干酪样肺炎和大量胸腔积液病人。

2. **全身症状** 发热为最常见症状,多为长期午后潮热,即下午或傍晚开始升高,翌晨降至正常。部分病人有倦怠乏力、盗汗、食欲减退和体重减轻等。育龄期女性病人可以有月经不调。

(二) 体征

多寡不一,取决于病变性质和范围。病变范围较小时,可以没有任何体征;渗出性病变范围较大或干酪样坏死时,则可以有肺实变体征,如触觉语颤增强、叩诊浊音、听诊闻及支气管呼吸音和细湿啰音。较大的空洞性病变听诊也可以闻及支气管呼吸音。当有较大范围的纤维条索形成时,气管向患侧移位,患侧胸廓塌陷、叩诊浊音、听诊呼吸音减弱并可闻及湿啰音。结核性胸膜炎时有胸腔积液体征:气管向健侧移位,患侧胸廓望诊饱满、触觉语颤减弱、叩诊实音、听诊呼吸音消失。支气管结核可有局限性哮鸣音。

少数病人可以有类似风湿热样表现,称为结核性风湿症。多见于青少年女性。常累及四肢大关节,在受累关节附近可见结节性红斑或环形红斑,间歇出现。

【肺结核诊断】

(一) 诊断方法

1. 病史和症状体征

(1) 症状体征情况:明确症状的发展过程对结核病诊断有参考意义。体征对肺结核的诊断意义有限。

(2) 诊断治疗过程:确定病人是新发现还是已发现病例。记录首次诊断情况特别是痰排菌情况、用药品种、用药量和时间、坚持规律用药情况等,这对将来确定治疗方案有重要价值。如果是复发病人,治疗史对判断耐药情况有参考意义。

(3) 肺结核接触史:主要是家庭内接触史,对邻居、同事、同宿舍者等有无肺结核病人也应了解。记录接触病人的病情、排菌情况、治疗方案和用药规律情况、接触时间、接触密切程度等。

2. **影像学诊断** 胸部X线检查是诊断肺结核的常规首选方法。计算机X线摄影(CR)和数字X线摄影(DR)等新技术广泛应用于临床,可增加层次感和清晰度。胸部X线检查可以发现早期轻微的结核病变,确定病变范围、部位、形态、密度、与周围组织的关系、病变阴影的伴随影像;判断病变性质、有无活动性、有无空洞、空洞大小和洞壁特点等。肺结核病影像特点是病变多发生在上叶的尖后段、下叶的背段和后基底段,呈多态性,即浸润、增殖、干酪、纤维钙化病变可同时存在,密度不均匀、边缘较清楚和病变变化较慢,易形成空洞和播散病灶。诊断最常用的摄影方法是正、侧位胸片,常能将心影、肺门、血管、纵隔等遮掩的病变以及中叶和舌叶的病变显示清晰。

CT能提高分辨率,对病变细微特征进行评价,减少重叠影像,易发现隐匿的胸部和气管、支气管内病变,早期发现肺内粟粒阴影和减少微小病变的漏诊;能清晰显示各型肺结核病变特点和性质,与支气管关系,有无空洞以及进展恶化和吸收好转的变化;能准确显示纵隔淋巴结有无肿大。常用于对肺结核的诊断以及与其他胸部疾病的鉴别诊断,也可用于引导穿刺、引流和介入性治疗等。

3. **痰结核分枝杆菌检查** 是确诊肺结核病的主要方法,也是制订化治疗方案和考核治疗效果的主要依据。每一个有肺结核可疑症状或肺部有异常阴影的病人都必须查痰。

(1) 痰标本的收集:肺结核病人的排菌具有间断性和不均匀性的特点,所以要多次查痰。通常初



诊病人至少要送3份痰标本,包括清晨痰、夜间痰和即时痰,复诊病人每次送两份痰标本。无痰病人可采用痰诱导技术获取痰标本。

(2) 痰涂片检查:是简单、快速、易行和可靠的方法,但欠敏感。每毫升痰中至少含5000~10000个细菌时可呈阳性结果。除常采用的齐-尼(Ziehl-Neelsen)染色法外,目前WHO推荐使用LED荧光显微镜检测抗酸杆菌,具有省时、方便的优点,适用于痰检数量较大的实验室。痰涂片检查阳性只能说明痰中含有抗酸杆菌,不能区分是结核分枝杆菌还是非结核性分枝杆菌,由于非结核性分枝杆菌致病的机会非常少,故痰中检出抗酸杆菌对诊断肺结核有极重要的意义。

(3) 培养法:结核分枝杆菌培养为痰结核分枝杆菌检查提供准确、可靠的结果,灵敏度高于涂片法,常作为结核病诊断的“金标准”。同时也为药物敏感性测定和菌种鉴定提供菌株。沿用的改良罗氏法(Lowenstein-Jensen)结核分枝杆菌培养费时较长,一般为2~8周。近期采用液体培养基和测定细菌代谢产物的BACTEC-TB 960法,10日可获得结果并提高10%分离率。

(4) 药物敏感性测定:主要是初治失败、复发以及其他复治病人应进行药物敏感性测定,为临床耐药病例的诊断、制订合理的化疗方案以及流行病学监测提供依据。WHO把比例法作为药物敏感性测定的“金标准”。由于采用BACTEC-TB 960法以及显微镜观察药物敏感法和噬菌体生物扩增法等新技术,使药物敏感性测定时间明显缩短,准确性提高。

(5) 其他检测技术:如PCR、核酸探针检测特异性DNA片段、色谱技术检测结核硬脂酸和分枝菌酸等菌体特异成分以及采用免疫学方法检测特异性抗原和抗体、基因芯片法等,使结核病快速诊断取得一些进展,但这些方法仍在研究阶段,尚需改进和完善。

4. 纤维支气管镜检查 纤维支气管镜检查常应用于支气管结核和淋巴结支气管瘘的诊断,支气管结核表现为黏膜充血、溃疡、糜烂、组织增生、形成瘢痕和支气管狭窄,可以在病灶部位钳取活体组织进行病理学检查和结核分枝杆菌培养。对于肺内结核病灶,可以采集分泌物或冲洗液标本做病原体检查,也可以经支气管肺活检获取标本检查。

5. 结核菌素试验 结核菌素试验广泛应用于检出结核分枝杆菌的感染,而非检出结核病。结核菌素试验对儿童、少年和青年的结核病诊断有参考意义。由于许多国家和地区广泛推行卡介苗接种,结核菌素试验阳性不能区分是结核分枝杆菌的自然感染还是卡介苗接种的免疫反应。因此,在卡介苗普遍接种的地区,结核菌素试验使结核分枝杆菌感染的检出受到很大限制。目前WHO推荐使用的结核菌素为纯蛋白衍化物(purified protein derivative, PPD)和PPD-RT23。

结核分枝杆菌感染后需4~8周才能建立充分的变态反应,在此之前,结核菌素试验可呈阴性;营养不良、HIV感染、麻疹、水痘、癌症、严重的细菌感染包括重症结核病如粟粒型结核和结核性脑膜炎等,结核菌素试验结果则多为阴性或弱阳性。

6. γ -干扰素释放试验(interferon-gamma release assays, IGRAs) 通过特异性抗原ES-AT-6和GFP-10与全血细胞共同孵育,然后检测 γ -干扰素水平或采用酶联免疫斑点试验(ELISPOT)测量计数分泌 γ -干扰素的特异性T淋巴细胞,可以区分结核分枝杆菌自然感染与卡介苗接种和大部分非结核分枝杆菌感染,因此诊断结核感染的特异性明显高于PPD试验,但由于成本较高等原因,目前多用于研究评价工作,尚未广泛推行。

(二) 肺结核的诊断程序

1. 可疑症状病人的筛选 约86%活动性肺结核病人和95%痰涂片阳性肺结核病人有可疑症状。主要可疑症状为:咳嗽、咳痰持续2周以上和咯血,其次是午后低热、乏力、盗汗、月经不调或闭经,有肺结核接触史或肺外结核。上述情况应考虑到肺结核病的可能性,要进行痰抗酸杆菌和胸部X线检查。

2. 是否为肺结核 凡X线检查肺部发现有异常阴影者,必须通过系统检查确定病变性质是结核性或其他性质。如一时难以确定,可经2周左右观察后复查,大部分炎症病变会有所变化,肺结核则变化不大。



3. 有无活动性 如果诊断为肺结核,应进一步明确有无活动性,因为结核活动性病变必须给予治疗。活动性病变在胸片上通常表现为边缘模糊不清的斑片状阴影,可有中心溶解或空洞,或出现播散病灶。胸片表现为钙化、硬结或纤维化,痰检查不排菌,无任何症状,为无活动性肺结核。

4. 是否排菌 确定活动性后还要明确是否排菌,是确定传染源的唯一方法。

5. 是否耐药 通过药物敏感性试验确定是否耐药。

6. 明确初、复治 病史询问明确初、复治病人,两者治疗方案迥然不同。

肺结核病人发现诊断流程见图 2-7-2。

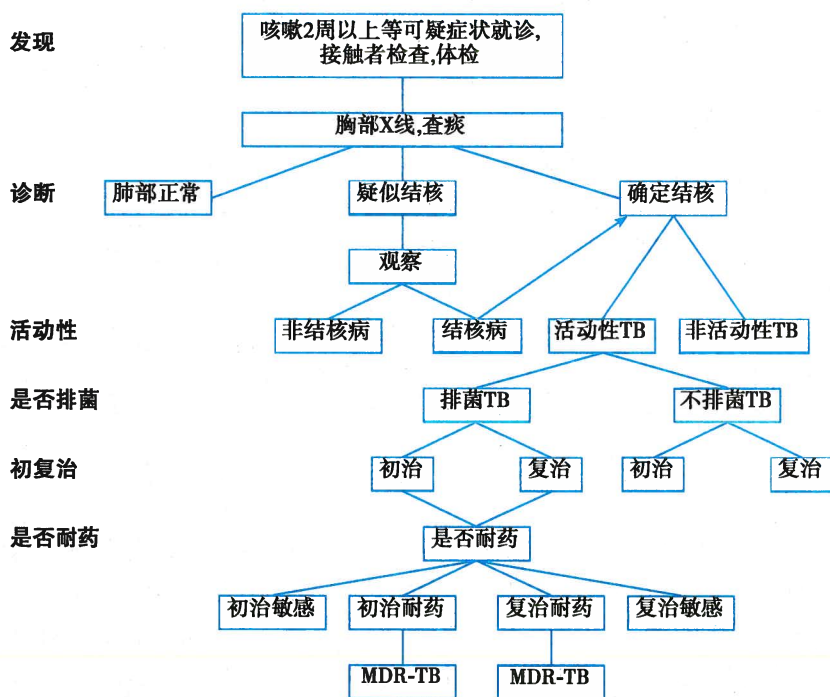


图 2-7-2 肺结核病人发现诊断流程

(三) 结核病分类标准

我国实施的结核病分类标准(WS196—2017)突出了对痰结核分枝杆菌检查和化疗史的描述,取消按活动性程度及转归分期的分类,使分类法更符合现代结核病控制的概念和实用性。

1. 结核病分类和诊断要点

(1) 原发型肺结核:含原发综合征及胸内淋巴结结核。多见于少年儿童,无症状或症状轻微,多有结核病家庭接触史,结核菌素试验多为强阳性,X线胸片表现为哑铃型阴影,即原发病灶、引流淋巴管炎和肿大的肺门淋巴结,形成典型的原发综合征。原发病灶一般吸收较快,可不留任何痕迹。若X线胸片只有肺门淋巴结肿大,则诊断为胸内淋巴结结核。肺门淋巴结结核可呈团块状、边缘清晰和密度高的肿瘤型或边缘不清、伴有炎性浸润的炎症型。

(2) 血行播散型肺结核:含急性血行播散型肺结核(急性粟粒型肺结核)及亚急性、慢性血行播散型肺结核。急性粟粒型肺结核多见于婴幼儿和青少年,特别是营养不良、患传染病和长期应用免疫抑制剂导致抵抗力明显下降的小儿,多同时伴有原发型肺结核。成人也可发生急性粟粒型肺结核,起病急,持续高热,中毒症状严重。身体浅表淋巴结肿大,肝和脾大,有时可发现皮肤淡红色粟粒疹,可出现颈项强直等脑膜刺激征,眼底检查约1/3的病人可发现脉络膜结核结节。X线胸片和CT检查开始为肺纹理重,在症状出现两周左右可发现由肺尖至肺底呈大小、密度和分布三均匀的粟粒状结节阴影,结节直径2mm左右。亚急性、慢性血行播散型肺结核起病较缓,症状较轻,X线胸片呈双上、中肺野为主的大小不等、密度不同和分布不均的粟粒状或结节状阴影,新鲜渗出与陈旧硬结和钙化病灶共存。

(3) 继发型肺结核:继发型肺结核含浸润性肺结核、纤维空洞性肺结核和干酪样肺炎等。临床特点如下:

1) 浸润性肺结核:浸润渗出性结核病变和纤维干酪增殖病变多发生在肺尖和锁骨下,影像学检查表现为小片状或斑点状阴影,可融合和形成空洞。渗出性病变更易吸收,而纤维干酪增殖病变吸收很慢,可长期无改变。

2) 空洞性肺结核:空洞形态不一,多由干酪渗出病变溶解形成洞壁不明显的、多个空腔的虫蚀样空洞;伴有周围浸润病变的新鲜的薄壁空洞,当引流支气管壁出现炎症半堵塞时,因活瓣形成,而出现壁薄的、可迅速扩大和缩小的张力性空洞以及肺结核球干酪样坏死物质排出后形成的干酪溶解性空洞。空洞性肺结核多有支气管播散病变,临床症状较多,发热、咳嗽、咳痰和咯血等。空洞性肺结核病人痰中经常排菌。应用有效的化学治疗后,出现空洞不闭合,但长期多次查痰阴性,空洞壁由纤维组织或上皮细胞覆盖,诊断为“净化空洞”。但有些病人空洞还残留一些干酪组织,长期多次查痰阴性,临床上诊断为“开放菌阴综合征”,仍须随访。

3) 结核球:多由干酪样病变吸收和周边纤维膜包裹或干酪空洞阻塞性愈合而形成。结核球内有钙化灶或液化坏死形成空洞,同时 80% 以上的结核球有卫星灶,可作为诊断和鉴别诊断的参考。直径 2~4cm,多小于 3cm。

4) 干酪性肺炎:多发生在机体免疫力和体质衰弱,又受到大量结核分枝杆菌感染的病人,或有淋巴结支气管瘘,淋巴结中的大量干酪样物质经支气管进入肺内而发生。大叶性干酪性肺炎 X 线影像呈大叶性密度均匀磨玻璃状阴影,逐渐出现溶解区,呈虫蚀样空洞,可出现播散病灶,痰中能查出结核分枝杆菌。小叶性干酪性肺炎的症状和体征都比大叶性干酪性肺炎轻,X 线影像呈小叶斑片播散病灶,多发生在双肺中下部。

5) 纤维空洞性肺结核:纤维空洞性肺结核的特点是病程长,反复进展恶化,肺组织破坏重,肺功能严重受损,双侧或单侧出现纤维厚壁空洞和广泛的纤维增生,造成肺门抬高和肺纹理呈垂柳样,患侧肺组织收缩,纵隔向患侧移位,常见胸膜粘连和代偿性肺气肿。结核分枝杆菌长期检查阳性且常耐药。在结核病控制和临床上均为老大难问题,关键在最初治疗中给予合理化学治疗,以预防纤维空洞性肺结核的发生。

(4) 结核性胸膜炎:含结核性干性胸膜炎、结核性渗出性胸膜炎、结核性脓胸(见本篇第十二章)。

(5) 其他肺外结核:按部位和脏器命名,如骨关节结核、肾结核、肠结核等。

(6) 菌阴肺结核:菌阴肺结核为三次痰涂片及一次培养均阴性的肺结核,其诊断标准为:①典型肺结核临床症状和胸部 X 线表现;②抗结核治疗有效;③临床可排除其他非结核性肺部疾病;④ PPD (5IU) 强阳性,血清抗结核抗体阳性;⑤痰结核菌 PCR 和探针检测呈阳性;⑥肺外组织病理证实结核病变;⑦支气管肺泡灌洗(BAL)液中检出抗酸分枝杆菌;⑧支气管或肺部组织病理证实结核病变。具备①~⑥中 3 项或⑦~⑧中任何 1 项可确诊。

2. 痰菌检查记录格式 以涂(+)、涂(-)、培(+)、培(-)表示。当病人无痰或未查痰时,则注明(无痰)或(未查)。

3. 治疗状况记录

(1) 初治:有下列情况之一者谓初治:①尚未开始抗结核治疗的病人;②正进行标准化疗方案用药而未满疗程的病人;③不规则化疗未滿 1 个月的病人。

(2) 复治:有下列情况之一者为复治:①初治失败的病人;②规则用药满疗程后痰菌又复阳的病人;③不规则化疗超过 1 个月的病人;④慢性排菌病人。

(四) 肺结核的记录方式

按结核病分类、病变部位、范围、痰菌情况、化疗史程序书写。如:原发型肺结核右中涂(-),初治。继发型肺结核双上涂(+),复治。血行播散型肺结核可注明(急性)或(慢性);继发型肺结核可注明(浸润性)、(纤维空洞性)等。并发症(如自发性气胸、肺不张等)、并存病(如硅沉着病、糖尿病



等)、手术(如肺切除术后、胸廓成形术后等)可在化疗史后按并发症、并存病、手术等顺序书写。

【鉴别诊断】

1. 肺炎 主要与继发型肺结核鉴别。各种肺炎因病原体不同而临床特点各异,但大都起病急,伴有发热,咳嗽、咳痰明显,血白细胞和中性粒细胞增高。胸片表现密度较淡且较均匀的片状或斑片状阴影,抗菌治疗后体温迅速下降,1~2周左右阴影有明显吸收。

2. 慢性阻塞性肺疾病 多表现为慢性咳嗽、咳痰,少有咯血。冬季多发,急性加重期可以有发热。肺功能检查为阻塞性通气功能障碍。胸部影像学检查有助于鉴别诊断。

3. 支气管扩张 慢性反复咳嗽、咳痰,多有大量脓痰,常反复咯血。轻者X线胸片无异常或仅见肺纹理增粗,典型者可见卷发样改变,CT特别是高分辨CT能发现支气管腔扩大,可确诊。

4. 肺癌 肺癌多有长期吸烟史,表现为刺激性咳嗽,痰中带血,胸痛和消瘦等症状。胸部X线或CT表现肺癌肿块常呈分叶状,有毛刺、切迹。癌组织坏死液化后,可以形成偏心厚壁空洞。多次痰脱落细胞和结核分枝杆菌检查及病灶活体组织检查是鉴别的重要方法。

5. 肺脓肿 多有高热,咳大量脓臭痰。胸片表现为带有液平面的空洞伴周围浓密的炎性阴影。血白细胞和中性粒细胞增高。

6. 纵隔和肺门疾病 原发型肺结核应与纵隔和肺门疾病相鉴别。小儿胸腺在婴幼儿时期多见,胸内甲状腺多发生于右上纵隔,淋巴系统肿瘤多位于中纵隔,多见于青年人,症状多,结核菌素试验可呈阴性或弱阳性。皮样囊肿和畸胎瘤多呈边缘清晰的囊状阴影,多发生于前纵隔。

7. 其他疾病 肺结核常有不同类型的发热,需与伤寒、败血症、白血病等发热性疾病鉴别。伤寒有高热、白细胞计数减少及肝脾大等临床表现,易与急性血行播散型肺结核混淆。但伤寒常呈稽留热,有相对缓脉,皮肤玫瑰疹,血、尿、便的培养检查和肥达试验可以确诊。败血症起病急,寒战及弛张热型,白细胞及中性粒细胞增多,常有近期感染史,血培养可发现致病菌。急性血行播散型肺结核有发热、肝脾大,偶见类白血病反应或单核细胞异常增多,需与白血病鉴别。后者多有明显出血倾向,骨髓涂片及动态X线胸片随访有助于诊断。

【结核病的化学治疗】

(一) 化学治疗的原则

肺结核化学治疗的原则是早期、规律、全程、适量、联合。整个治疗方案分强化和巩固两个阶段。

(二) 化学治疗的主要作用

1. 杀菌作用 迅速地杀死病灶中大量繁殖的结核分枝杆菌,使病人由传染性转为非传染性,减轻组织破坏,缩短治疗时间,可早日恢复工作,临床上表现为痰菌迅速阴转。

2. 防止耐药菌产生 防止获得性耐药变异菌的出现是保证治疗成功的重要措施,耐药变异菌的发生不仅会造成治疗失败和复发,而且会造成耐药菌的传播。

3. 灭菌 彻底杀灭结核病变中半静止或代谢缓慢的结核分枝杆菌是化学治疗的最终目的,使完成规定疗程治疗后无复发或复发率很低。

(三) 化学治疗的生物学机制

1. 药物对不同代谢状态和不同部位的结核分枝杆菌群的作用 结核分枝杆菌根据其代谢状态分为A、B、C、D 4个菌群。A菌群:快速繁殖,大量的A菌群多位于巨噬细胞外和肺空洞干酪液化部分,占结核分枝杆菌群的绝大部分。由于细菌数量大,易产生耐药变异菌。B菌群:处于半静止状态,多位于巨噬细胞内酸性环境和空洞壁坏死组织中。C菌群:处于半静止状态,可有突然间歇性短暂的生长繁殖,许多生物学特点尚不十分清楚。D菌群:处于休眠状态,不繁殖,数量很少。抗结核药物对不同菌群的作用各异。抗结核药物对A菌群作用强弱依次为异烟肼>链霉素>利福平>乙胺丁醇;对B菌群依次为吡嗪酰胺>利福平>异烟肼;对C菌群依次为利福平>异烟肼。随着药物治疗作用的发挥和病变变化,各菌群之间也互相变化。通常大多数抗结核药物可以作用于A菌群,异烟肼和利福平具有早期杀菌作用,即在治疗的48小时内迅速杀菌,使菌群数量明显减少,传染性减少或消失,痰菌



阴转。这显然对防止获得性耐药的产生有重要作用。B 和 C 菌群由于处于半静止状态,抗结核药物的作用相对较差,有“顽固菌”之称。杀灭 B 和 C 菌群可以防止复发。抗结核药物对 D 菌群无作用。

2. 耐药性 耐药性是基因突变引起的药物对突变菌的效力降低。治疗过程中如单用一种敏感药,菌群中大量敏感菌被杀死,但少量的自然耐药变异菌仍存活并不断繁殖,最后逐渐完全替代敏感菌而成为优势菌群。结核病变中结核菌群数量愈大,则存在的自然耐药变异菌也愈多。现代化学治疗多采用联合用药,通过交叉杀菌作用防止耐药性产生。联合用药后中断治疗或不规律用药仍可产生耐药性。其产生机制是各种药物开始早期杀菌作用速度的差异,某些菌群只有一种药物起灭菌作用,而在菌群再生长期间和菌群延缓生长期药物抑菌浓度存在差异所造成的结果。因此,强调在联合用药的条件下也不能中断治疗,短程疗法最好应用全程督导化疗。

3. 间歇化学治疗 间歇化学治疗的主要理论基础是结核分枝杆菌的延缓生长期。结核分枝杆菌接触不同的抗结核药物后产生不同时间的延缓生长期。如接触异烟肼和利福平 24 小时后分别可有 6~9 日和 2~3 日的延缓生长期。药物使结核分枝杆菌产生延缓生长期,就有间歇用药的可能性,而氨基糖苷没有延缓生长期,就不适于间歇应用。

4. 顿服 抗结核药物血中高峰浓度的杀菌作用要优于经常性维持较低药物浓度水平的情况。每日剂量一次顿服要比一日 2 次或 3 次分服所产生的高峰血药浓度高 3 倍左右。临床研究已经证实顿服的效果优于分次口服。

(四) 常用抗结核药药物

1. 异烟肼 (isoniazid, INH, H) 异烟肼是单一抗结核药物中杀菌力特别是早期杀菌力最强者。INH 对巨噬细胞内外的结核分枝杆菌均具有杀菌作用。最低抑菌浓度为 $0.025 \sim 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。口服后迅速吸收,血中药物浓度可达最低抑菌浓度的 20~100 余倍。脑脊液中药物浓度也很高。用药后经乙酰化而灭活,乙酰化的速度决定于遗传因素。成人剂量每日 300mg,顿服;儿童为每日 5~10mg/kg,最大剂量每日不超过 300mg。结核性脑膜炎和血行播散型肺结核的用药剂量可加大,儿童 20~30mg/kg,成人 10~20mg/kg。偶可发生药物性肝炎,肝功能异常者慎用,需注意观察。如果发生周围神经炎可服用维生素 B_6 (吡哆醇)。

2. 利福平 (rifampicin, RFP, R) 最低抑菌浓度为 $0.06 \sim 0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$,对巨噬细胞内外的结核分枝杆菌均有快速杀菌作用,特别是对 C 菌群有独特的杀菌作用。INH 与 RFP 联用可显著缩短疗程。口服 1~2 小时后达血药峰浓度,半衰期为 3~8 小时,有效血药浓度可持续 6~12 小时,药量加大则持续时间更长。口服后药物集中在肝脏,主要经胆汁排泄,胆汁药物浓度可达 $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。未经变化的药物可再经肠吸收,形成肠肝循环,能保持较长时间的高峰血药浓度,故推荐早晨空腹或早饭前半小时服用。利福平及其代谢物为橘红色,服后大小便、眼泪等为橘红色。成人剂量为每日 8~10mg/kg,体重在 50kg 及以下者为 450mg,50kg 以上者为 600mg,顿服。儿童每日 10~20mg/kg。间歇用药为 600~900mg,每周 2 次或 3 次。用药后如出现一过性转氨酶上升可继续用药,加保肝治疗观察,如出现黄疸应立即停药。流感样症状、皮肤综合征、血小板减少多在间歇疗法出现。妊娠 3 个月以内者忌用,超过 3 个月者要慎用。其他常用利福霉素类药物有利福喷丁 (rifapentine, RFT),该药血清峰浓度 (C_{max}) 和半衰期分别为 $10 \sim 30 \mu\text{g}/\text{ml}$ 和 12~15 小时。RFT 的最低抑菌浓度为 $0.015 \sim 0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$,比 RFP 低很多。上述特点说明 RFT 适于间歇使用。使用剂量为 450~600mg,每周 2 次。RFT 与 RFP 之间完全交叉耐药。

3. 吡嗪酰胺 (pyrazinamide, PZA, Z) 吡嗪酰胺具有独特的杀菌作用,主要是杀灭巨噬细胞内酸性环境中的 B 菌群。在 6 个月标准短程化疗中,PZA 与 INH 和 RFP 联合用药是三个不可缺少的重要药物。对于新发现初治涂阳病人,PZA 仅在头两个月使用,因为使用 2 个月的效果与使用 4 个月和 6 个月的效果相似。成人用药为 1.5g/d,每周 3 次用药为 1.5~2.0g/d,儿童每日为 30~40mg/kg。常见不良反应为高尿酸血症、肝损害、食欲缺乏、关节痛和恶心。

4. 乙胺丁醇 (ethambutol, EMB, E) 乙胺丁醇对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度为 $0.95 \sim$



7.5 μg/ml,口服易吸收,成人剂量为0.75~1.0g/d,每周3次用药为1.0~1.25g/d。不良反应为视神经炎,应在治疗前测定视力与视野,治疗中密切观察,提醒病人发现视力异常应及时就医。鉴于儿童无症状判断能力,故不用。

5. 链霉素(streptomycin, SM, S) 链霉素对巨噬细胞外碱性环境中的结核分枝杆菌有杀菌作用。肌内注射,每日量为0.75g,每周5次;间歇用药每次为0.75~1.0g,每周2~3次。不良反应主要为耳毒性、前庭功能损害和肾毒性等,严格掌握使用剂量,儿童、老人、孕妇、听力障碍和肾功能不良等要慎用或不用。

6. 抗结核药品固定剂量复合制剂的应用 抗结核药品固定剂量复合制剂(fixed-dose combination, FDC)由多种抗结核药品按照一定的剂量比例合理组成,由于FDC能够有效防止病人漏服某一药品,而且每次服药片数明显减少,对提高病人治疗依从性,充分发挥联合用药的优势具有重要意义,成为预防耐药结核病发生的重要手段。目前FDC的主要使用对象为初治活动性肺结核病人。复治肺结核病人、结核性胸膜炎及其他肺外结核也可以用FDC组成治疗方案。常用抗结核药物的用法、用量及主要不良反应见表2-7-1。

表 2-7-1 常用抗结核药物成人剂量和主要不良反应

药名	缩写	每日剂量(g)	间歇疗法一日量(g)	主要不良反应
异烟肼	H,INH	0.3	0.3~0.6	周围神经炎,偶有肝功能损害
利福平	R,RFP	0.45~0.6*	0.6~0.9	肝功能损害、过敏反应
利福喷丁	RFT		0.45~0.6	肝功能损害、过敏反应
链霉素	S,SM	0.75~1.0 [△]	0.75~1.0	听力障碍、眩晕、肾功能损害
吡嗪酰胺	Z,PZA	1.5~2.0	2~3	肠胃不适、肝功能损害、高尿酸血症、关节痛
乙胺丁醇	E,EMB	0.75~1.0**	1.5~2.0	视神经炎
对氨基水杨酸钠	P,PAS	8~12***	10~12	胃肠不适、过敏反应、肝功能损害
乙硫异烟胺	Eto	0.5~1.0		肝、肾毒性,光敏反应
丙硫异烟胺	Pro	0.5~1.0	0.5~1.0	肠胃不适、肝功能损害
阿米卡星	Am	0.4~0.6		听力障碍、眩晕、肾功能损害
卡那霉素	K,Km	0.75~1.0	0.75~1.0	听力障碍、眩晕、肾功能损害
卷曲霉素	Cp,CPM	0.75~1.0	0.75~1.0	听力障碍、眩晕、肾功能损害
氧氟沙星	Ofx	0.6~0.8		肝、肾毒性,光敏反应
左氧氟沙星	Lfx	0.6~0.75		肝、肾毒性,光敏反应
莫西沙星	Mfx	0.4		
环丝氨酸	Cs	0.5~1.0		惊厥、焦虑
固定复合剂				
卫非特(R120, H80, Z250)	Rifater	4~5片/顿服		同H、R、Z
卫非宁(R150, H100)	Rifinah	3片/顿服		同H、R

注: * 体重<50kg用0.45g, >50kg用0.6g; S、Z、Th用量亦按体重调节; [△]老年人每次用0.75g; **前2个月25mg/kg; ***每日分2次服用(其他药物为每日1次)

(五) 标准化学治疗方案

为充分发挥化学治疗在结核病防治工作中的作用,解决滥用抗结核药物、化疗方案不合理和混乱造成的治疗效果差、费用高、治疗期过短或过长、药物供应和资源浪费等实际问题,在全面考虑到化疗方案的疗效、不良反应、治疗费用、病人接受性和药源供应等条件下,经国内外严格对照研究证实的化



疗方案,可供选择作为标准方案。实践证实,执行标准方案符合投入效益原则。

1. 初治活动性肺结核(含涂阳和涂阴)治疗方案

(1) 每日用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,顿服,2个月。②巩固期:异烟肼、利福平,顿服,4个月。简写为:2HRZE/4HR。

(2) 间歇用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,隔日一次或每周3次,2个月。②巩固期:异烟肼、利福平,隔日一次或每周3次,4个月。简写为:2H₃R₃Z₃E₃/4H₃R₃。

2. 复治涂阳肺结核治疗方案 复治涂阳肺结核病人强烈推荐进行药物敏感性试验,敏感病人按下列方案治疗,耐药者纳入耐药方案治疗。

(1) 复治涂阳敏感用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇,每日一次,2个月。②巩固期:异烟肼、利福平和乙胺丁醇,每日一次,6~10个月。巩固期治疗4个月时,痰菌未阴转,可继续延长治疗期6~10个月。简写为:2HRZSE/6~10HRE。

(2) 间歇用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇,隔日一次或每周3次,2个月。②巩固期:异烟肼、利福平和乙胺丁醇,隔日一次或每周3次,6个月。简写为:2H₃R₃Z₃S₃E₃/6~10H₃R₃E₃。

上述间歇方案为我国结核病规划所采用,但必须采用全程督导化疗管理,以保证病人不间断地规律用药。

(六) 耐多药肺结核

耐药结核病,特别是 MDR-TB(至少耐异烟肼和利福平)和当今出现的广泛耐多药结核病(extensive drug resistant, XDR-TB)(除耐异烟肼和利福平外,还耐二线抗结核药物)对全球结核病控制构成严峻的挑战。制订 MDR-TB 治疗方案的通则是:详细了解病人用药史,该地区常用抗结核药物和耐药流行情况;尽量做药敏试验;严格避免只选用一种新药加到原失败方案;WHO 推荐尽可能采用新一代的氟喹诺酮类药物;不使用交叉耐药的药物;治疗方案至少含4种二线的敏感药物;至少包括吡嗪酰胺、氟喹诺酮类、注射用卡那霉素或阿米卡星、乙硫或丙硫异烟肼和 PAS 或环丝氨酸;药物剂量依体重决定;加强期应为9~12个月,总治疗期为20个月或更长,以治疗效果决定。监测治疗效果最好以痰培养为准。

MDR-TB 治疗药物的选择见表 2-7-2,第1组药为一线抗结核药,依据药敏试验和用药史选择使用。第2组药为注射剂,首选为卡那霉素和阿米卡星,两者效果相似并存在百分之百的交叉耐药;如对链霉素和卡那霉素耐药,应选择卷曲霉素。链霉素尽可能不用,因其毒性大。第3组为氟喹诺酮类药物,菌株敏感按效果从高到低选择是莫西沙星、左氧氟沙星和氧氟沙星。第4组为口服抑菌二线抗结核药,首选为乙硫异烟胺/丙硫异烟胺,该药疗效确定且价廉,应用从小剂量 250mg 开始,3~5天后加大至足量。PAS 也应考虑为首选,只是价格贵些。环丝氨酸国内使用较少。第5组药物的疗效不确定,只有当1~4组药物无法制订合理方案时,方可考虑至少选用两种。

表 2-7-2 治疗 MDR-TB 结核药物分组

第1组:一线口服抗结核药物	异烟肼(H);利福平(R);乙胺丁醇(E);吡嗪酰胺(Z);利福布丁(Rfb) ^a
第2组:注射用抗结核药物	卡那霉素(Km);阿米卡星(Am);卷曲霉素(Cm);链霉素(S)
第3组:氟喹诺酮类药物	莫西沙星(Mfx);左氧氟沙星(Lfx);氧氟沙星(Ofx)
第4组:口服抑菌二线抗结核药物	乙硫异烟胺(Eto);丙硫异烟胺(Pto);环丝氨酸(Cs);特立齐酮(Trd);对氨基水杨酸(PAS)
第5组:疗效不确切的抗结核药物(未被 WHO 推荐为 MDR-TB 治疗常规药物)	氯法齐明(Cfx);利奈唑胺(Lzd);贝达喹啉(Bdq);迪拉马尼(Dlm);阿莫西林/克拉维酸(Amx/Clv);氨硫脲(Th);克拉霉素(Clz);高剂量异烟肼(H) ^b

注:^a WHO 未把此药包含在基本药物中,但许多地方常规用于蛋白酶抑制的病人;

^b 高剂量异烟肼(H)为 16~20mg/kg



如何设计 MDR-TB 治疗方案:

例 1. 病人在采用初治涂阳方案治愈后两年复发,药物敏感试验发现对 H-R-S 耐药。

答案:8Z-Am(Cm)-Lfx-Pto-PAS(Cs,E)/12Z-Lfx-Pto-PAS(Cs,E)

例 2. 病人对 H-R-S-E-Km 耐药,对 Cm-Ofx-Pto-Cs-PAS 敏感。

答案:8Z-Cm-Lfx-Pto-PAS(Cs)/12Z-Lfx-Pto-PAS(Cs)

预防耐药结核发生的最佳策略是加强实施 DOTS 策略,使初治涂阳病人在良好管理下达到高治愈率。另一方面,加强对 MDR-TB 的及时发现并给予合理治疗以阻止其传播。

【其他治疗】

1. 对症治疗 肺结核的一般症状在合理化疗下很快减轻或消失,无需特殊处理。咯血是肺结核的常见症状,一般少量咯血,多以安慰病人、消除紧张、卧床休息为主,可用氨基己酸、氨甲苯酸(止血芳酸)、酚磺乙胺(止血敏)、卡巴克洛(安络血)等药物止血。大咯血时先用垂体后叶素 5~10U 加入 25% 葡萄糖液 40ml 中缓慢静脉注射,一般为 15~20 分钟,然后将垂体后叶素加入 5% 葡萄糖液按 0.1U/(kg·h) 速度静脉滴注。垂体后叶素收缩小动脉,使肺循环血量减少而达到较好止血效果。高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭病人和孕妇禁用。对支气管动脉破坏造成的大咯血可采用支气管动脉栓塞法。

2. 糖皮质激素 糖皮质激素治疗结核病的应用主要是利用其抗炎、抗毒作用。仅用于结核毒性症状严重者。必须确保在有效抗结核药物治疗的情况下使用。使用剂量依病情而定,一般用泼尼松口服每日 20mg,顿服,1~2 周,以后每周递减 5mg,用药时间为 4~8 周。

3. 肺结核外科手术治疗 当前肺结核外科手术治疗主要的适应证是经合理化学治疗后无效、多重耐药的厚壁空洞、大块干酪灶、结核性脓胸、支气管胸膜瘘和大咯血保守治疗无效者。

【肺结核与相关疾病】

1. HIV/AIDS 结核病是 HIV/AIDS 最常见的机会感染性疾病,HIV/AIDS 加速了潜伏结核的发展和感染,是增加结核病发病最危险的因素,两者互相产生不利影响,使机体自卫防御能力丧失,病情迅速发展,死亡率极高。

在 HIV/AIDS 死亡病例中,至少有 1/3 病例是由 HIV 与结核分枝杆菌双重感染所致。HIV 与结核分枝杆菌双重感染病例的临床表现是症状和体征多,如体重减轻、长期发热和持续性咳嗽等,全身淋巴结肿大,可有触痛,肺部 X 线影像经常出现肿大的肺门纵隔淋巴结团块,下叶病变多见,胸膜和心包有渗出等,结核菌素试验常为阴性,应多次查痰。治疗过程中常出现药物不良反应。HIV/AIDS 易产生 MDR-TB 和 XDR-TB。

2. 肝炎 异烟肼、利福平和吡嗪酰胺均有潜在的肝毒性作用,用药前和用药过程中应定期监测肝功能。严重肝损害的发生率为 1%,但约 20% 病人可出现无症状的轻度转氨酶升高,无需停药,但应注意观察,绝大多数的转氨酶可恢复正常。如有食欲缺乏、黄疸或肝大应立即停药,直至肝功能恢复正常。在传染性肝炎流行区,确定肝炎的原因比较困难。如肝炎严重,肺结核又必须治疗,可考虑使用 2SHE/10HE 方案。

3. 糖尿病 糖尿病合并肺结核有逐年增高趋势。两病互相影响,糖尿病对肺结核治疗的不利影响比较显著,肺结核的治疗必须在控制糖尿病的基础上才能奏效。肺结核合并糖尿病的化疗原则与单纯肺结核相同,只是治疗期可适当延长。

4. 硅沉着病 硅沉着病病人是并发肺结核的高危人群。Ⅲ期硅沉着病病人合并肺结核的比例可高达 50% 以上。硅沉着病合并结核的诊断强调多次查痰,特别是采用培养法。硅沉着病合并结核的治疗与单纯肺结核的治疗相同。

【结核病控制策略与措施】

1. 全程督导化学治疗 全程督导化学治疗是指肺结核病人在治疗过程中,每次用药都必须在医务人员或经培训的家庭督导员的直接监督下进行,因故未用药时必须采取补救措施以保证按医嘱规



律用药。督导化疗可以提高治疗依从性和治愈率,并减少多耐药病例的发生。

2. 病例报告和转诊 根据《中华人民共和国传染病防治法》,肺结核属于乙类传染病。各级医疗预防机构要专人负责,做到及时、准确、完整地报告肺结核疫情。同时要做好转诊工作。

3. 病例登记和管理 由于肺结核具有病程较长、易复发和具有传染性等特点,必须要长期随访,掌握病人从发病、治疗到治愈的全过程。通过对确诊肺结核病例的登记,达到掌握疫情和便于管理的目的。

4. 卡介苗接种 普遍认为卡介苗接种对预防成年人肺结核的效果很差,但对预防常发生在儿童的结核性脑膜炎和粟粒型结核有较好作用。新生儿进行卡介苗接种后,仍须注意采取与肺结核病人隔离的措施。

5. 预防性化学治疗 主要应用于受结核分枝杆菌感染易发病的高危人群,包括 HIV 感染者、涂阳肺结核病人的密切接触者、未经治疗的肺部硬结纤维病灶(无活动性)、硅沉着病、糖尿病、长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂者、吸毒者、营养不良者、儿童青少年结核菌素试验硬结直径 $\geq 15\text{mm}$ 者等。常用异烟肼 $300\text{mg}/\text{d}$,顿服 6~9 个月,儿童用量为 $4\sim 8\text{mg}/\text{kg}$;或利福平和异烟肼,每日顿服 3 个月;或利福喷丁和异烟肼每周 3 次 3 个月。最近研究发现异烟肼和利福喷丁每周一次用药共 12 次(3 个月),效果与上述方案效果一致,但尚待更多的验证。

(瞿介明)