

## 与结核抗争

飞沫与尘埃，  
将病菌携带。  
从机体的通道穿透进入，  
似与身体的组织器官早结深仇！  
这一场入侵的抗争虽不容易，  
但必须要阻挡这“巨大的白色瘟疫”！  
——2012年选课学生郭飞

### 【引言】

结核从史前时代就开始成为了人类的冤家，19世纪“巨大的白色瘟疫”更是在极大地摧毁人类物质财富的同时，凭借自身极大的杀伤力夺取了无数人的生命，其中包括很多穷困潦倒的艺术天才，一定程度上迟滞了人类文明的进步。与结核抗争成为了人类文明发展绕不过的命题，随着科技的发展，人们拥有了越来越多的自信去面对结核，结核也不再成为死亡的宣判书，但事实却发现结核并没有从我们的视线中消失，与艾滋的结合，结核的耐药等一系列问题又给结核的诊治笼罩上一层迷雾，面对结核的死灰复燃，人类难道还要重蹈先祖的覆辙？

——2012年选课学生吴頔

### 什么是结核

结核（TB）是由结核分枝杆菌复合群（*Mycobacterium tuberculosis complex*）引起的慢性感染性疾病，该复合群主要包括结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、卡介苗（*Bacilli Calmette-Guerin*, BCG）、非洲分枝杆菌、溃疡分枝杆菌等，感染人体的分枝杆菌主要是结核分枝杆菌（简称结核杆菌），牛分枝杆菌也可感染人，且是感染动物的分枝杆菌中唯一能感染人的一个独立种。感染可累及全身多器官系统，最常见的患病部位是肺脏，俗称肺结核，占各器官结核病总数的80~90%，也可以累及肝、肾、脑、骨、肠、淋巴结、生殖器、皮肤等器官，统称肺外结核，按感染部位的不同可有不同的称呼，如结核性脑膜炎、淋巴结结核、骨结核等。特别需要说明的是，HIV感染者合并结核感染，2/3以上是肺外感染。

### 追溯结核历史

结核是一古老的疾病，到底有多古老呢？目前的考古学证据表明，结核祸害人类的历史至少可以追溯到新石器时代，欧洲多国都曾出土过石器时代的骸骨（尸骨），发现其中存在明显

的由脊柱结核引起的损伤；公元前 3000 年左右的埃及法老纳斯彼罕（Nesperhan 3,000~2,400 BC）的木乃伊上，也留下了清晰的结核感染痕迹，从图片中可以清楚看到，该法老的脊柱向后弯曲形成驼背，是结核分枝杆菌感染椎骨后，导致上下两块椎骨相互内嵌所致。科学家还曾在巴基斯坦的一个名叫杰利科（Jericho）小乡村中发现距今六千多年前的骨化石上存在 TB 感染证据。此外，我国出土的西汉时期（约公元前二百年）女尸肺部也留有被结核侵害的瘢痕，在南美智利，公元 290 年的木乃伊中，也发现抗酸杆菌感染的肺部病灶。从考古学角度讲，肺部结核感染的证据较骨结核更难保留，这些发现也就更有意义。



一直以来，关于结核的起源问题存在两种观点，一种观点认为，结核最先存在于动物，随着人类驯养野生动物牛、猪等过程中传给人类并最终成为人类中传播的疾病。这种观点和目前考古学的证据比较吻合，结核病的历史追溯到公元前 1 万年左右的新石器时代。还有一种观点认为，结核病从远古时代就开始与人类祖先一同进化，由于结核慢性病的特质，即使在小部落群体中，病原体也可以不借助于其他动物媒介或宿主而存活于人群中。目前的考古已证明，结核病广泛分布于包括欧亚大陆、美洲、非洲等世界各地，但各地的结核分枝杆菌存在毒力的地区差异，一般认为这些差异是由于广泛分布又相互独立的生物经长期进化导致的。地球上仅少数人群，长期与世隔绝如毛利人、因纽特人等与结核病无缘。不同于天花等传染病，结核的多次流行并非由于外来病原体入侵未曾接触的人群引起，而是与宿主人群及其环境的变化有关。最近，由复旦大学上海医学院高谦研究员联合包括瑞士、英国在内的 9 国科学家共同合作，历经三余年研究，用遗传学证据阐释了结核病的真正起源，该研究发表在 2013 年 9 月 2 日的《自然·遗传学》国际顶尖期刊。该项科学研究表明结核病早在 7 万年前就与人类祖先共存于现代人的发源地——非洲，并伴随着人类的大迁移“走出非洲”传播至全球各地。该研究为结核起源的第二种观点提供了严谨科学的依据，推翻了第一种观点提出的“结核病是在约 1 万年前的新石器时期由圈养的野生动物传给人类”的起源观点。纵观历史，无论结核病有多古老，在 18 世纪之前，结核病总体上呈现地方性流行趋势，受影响人数相对较少，并维持较低

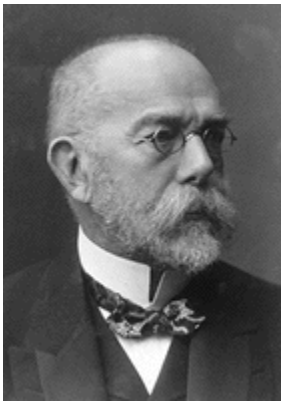
的感染率，随着都市兴起和工业革命的推进，结核逐渐在欧洲、美洲、非洲和亚洲的许多地方成为危害严重的流行性疾病。有意思的是，结核流行的地区性变化记录了工业革命和都市化进程的轨迹，成为追溯工业革命发展历史的见证人。英国是老牌资本主义国家，伴随着工业革命的滚滚车轮，结核病也达到了“巅峰”，在 16 世纪中叶，因单一疾病——结核而死亡的人数占死亡总人数的 20%，且主要集中于伦敦。与此同时，美国、法国、意大利及其他工业城市也相继遭受结核的打击。在这些人口集中、工业化程度较高的城市中，大量工人罹患结核，甚至出现 100% 的感染率，结核的病死率也高达 400~600/10 万，尤其是年轻的纺织女工，多数死于结核。按照现在结核病疾病生态学的理论分析，高死亡率的背后折射出当时城市居民高强度的劳动、糟糕的工作环境（特别是与粉尘接触多）、拥挤的居住空间、低蛋白的饮食条件等社会问题。结核病的世界大流行始于 18 世纪，并一直蔓延至 20 世纪，随着美国和西欧工业化国家有关结核的发病率和病死率的逐渐下降，东欧国家、日本及其他一些发展中国家紧随其后开始了结核病的流行。

中国社会工业革命起步晚，规模小，因此受结核影响也相对较小，但中国人一直与结核结缘并留下了诸多医书和文学作品记录下了这一特殊的疾病。中国首次提及此病可追溯到公元前 2700 年前，公元前 400 年的医书中已详细描述了结核病的症状，在隋唐时期（公元 581~907）的医书中对该病的治疗方法已有详尽的记录并传播到一衣带水的邻邦日本。更为难能可贵的是，12 世纪的中国人，已认识到肺结核的发生是因为体质虚弱的个体受到了邪气和微小生物的侵犯而引起的，这一理论远早于西方医学家。

公元前 400 年左右，医学之父希波克拉底在其著作中探讨了被希腊人称为“癆病”的肺结核，并将此病归为“邪恶之气”作用的结果。公元 2 世纪的医书中提到了用改变气候条件来进行结核病的治疗，这是盛行于 19 世纪的“结核病疗养法”最原始的依据。西方医学从 17 世纪开始，零星可见关于结核分枝杆菌的病理和解剖学描述。在 1679 年，荷兰人西尔维于斯（Sylvius）在 *Opera Medica* 一书中记载结核病人的肺部和其他部位会出现结节和空洞型病变。1839 年，德国医学家 J.L. Schonlein 将该疾病命名为结核病（tuberculosis）。

在罗伯特·科赫发现结核杆菌之前，有关结核病病因的研究众说纷纭，在欧洲，尤其是在美国，无论是医生还是平常百姓，都习惯于从生活环境和生活方式寻找结核病的易感因素，这些因素包括酗酒、吸烟、纵欲等不良的生活方式；潮湿和肮脏的生活环境；青春期和生育期等特殊生理时期；甚至有人认为这是一种遗传性疾病。基于这些因素，在世界上不少地区，结核病一度被认为是一种社会耻辱。然而结核病在欧美蔓延的 19 世纪，罹患结核病一度变得“高贵”起来，由于结核是一种慢性消耗性疾病，咳嗽、痰中带血，厌食，消瘦，倦怠，时而容颜似雪（面色苍白），时而香腮带赤（发热），因此肺结核有“美化死亡”的效果。在 19 世纪，一个艺术家如果能死于肺结核，比死于其他疾病都要来得“高贵”。雪莱就曾对“肺病

鬼”济慈说：“这种痨病特别喜欢像你这种能写出如此优美诗文的人”。同时代的拜伦望着自己镜中苍白的容颜也说：“我希望死于肺痨”，“因为若如此，那些喜欢我的女士们就会说：看看那可怜的拜伦，他死时的样子多么迷人！”在大文豪的笔下，结核病还一度与年轻、纠结、热情、忧伤和才华联系起来。1852年小仲马的小说《茶花女》、1896年普契尼的歌剧《艺术家的生涯》中，女主角都死于肺痨。她们往往被描写为弱不禁风、说话声音轻慢飘逸、阵阵咳嗽、极易晕倒，疾病与她们受挫的爱情紧密交织。在我国的文学作品中，《红楼梦》里多愁善感的林黛玉，也是一名肺结核病患者。她身体孱弱，娇喘吁吁，面色苍白，却两颊绯红，终因咳血过多、身体极度虚弱而死。文艺作品中有关结核病患者的描写，都是现实的真实写照。历史上也曾有无数名人罹患过结核，他们是：德国诗人伊丽莎白·库尔曼、德国著名诗人歌德、德国戏剧家席勒、美国作家亨利·戴维·梭罗、著名的英国诗人雪莱、波兰天才作曲家钢琴家肖邦、俄国著名作家契诃夫、还有勃郎宁、卡夫卡、勃朗特姐妹、劳伦斯、我国著名文学家兼思想家鲁迅、著名小说家兼散文家和诗人郁达夫、中国现代著名女作家萧红、建筑学家林徽因都曾患过肺结核病。



### 【结核分枝杆菌的发现及相关研究进展】

罗伯特·科赫（Robert Koch, 1843-1910）1881年开始研究结核病，当时他在细菌学领域已小有名气。科赫的研究从结核病患的肺开始，遗憾的是一开始并没有在肺组织中找到结核菌，然而当他把病人的肺组织磨碎擦在老鼠和兔子身上后，却让这些实验动物成功感染了结核病，这样的实验重复多次均获成功，这时科赫猛然意识到，结核菌很可能是透明的，必须染色才能观察。于是他尝试进行染色试验，并不断改变染色方法，终于在第271号样品中发现了染上蓝色色素呈细棒状的结核杆菌。他又用血清培养基对结核杆菌进行培养，获得了人工培养的结核杆菌。当他将结核杆菌制成悬液注射到豚鼠的腹腔内，豚鼠也感染了结核病，实验严格而科学地证明了结核杆菌是结核病的病原菌，这是后来他提出科赫法则的重要依据。

1882年3月24日，科赫在德国柏林生理学会上宣读了他发现结核杆菌的著名论文和演

讲：“世界上没有一种传染病能像结核一样摧毁人类的生命力，耗尽生命的荣光。全世界平均每 7 人中就有一名死于结核病”。科赫几乎把他的实验室搬到了演讲大厅，向人们展示着他引以为傲的研究成果，希望听众能够亲眼见证他的发现和研究：盛放有患病组织的玻璃缸和他自己发明的各种细菌染色液、结核杆菌纯培养管、分枝杆菌染色片、死于肺结核的病人脑组织和肺组织病理切片、感染上结核分枝杆菌的牛腹部组织病理切片等等。科赫最后总结道：结核患者病变组织的这些病理变化与健康豚鼠成功感染上结核分枝杆菌后肺组织的病理切片十分相似，从发病的豚鼠中也能成功分离得到结核分枝杆菌并在体外进行纯培养，因此证实结核分枝杆菌是结核病的病原体。当罗伯特·科赫发表完自己的演说之后，在场所有观众鸦雀无声，没有提问，没有掌声和喝彩声，他们被科赫的发现惊呆了。片刻之后，大家才回过神来，争先恐后的走到显微镜前想亲眼目睹结核分枝杆菌的真容。当时的听众中有一位就是后来赫赫有名的诺贝尔生理学和医学奖的获得者，发现治疗梅毒的特效药——申凡拉明的著名免疫学家保罗·埃利希（Paul Ehrlich, 1854.3.14~1915.8.20）。当他多年后回忆那场演讲时，仍然抑制不住内心的激动：“我一直把那场演讲看作是我科学生涯中最重要的—次经历”。结核分枝杆菌的发现是结核病历史上的里程碑事件，同年 4 月 10 日，科赫的这篇论文被发表在《柏林医学周报》上，引起医学界的轰动。科赫本人也因为微生物分离鉴定方面的成就获得 1905 年的诺贝尔奖。中国人民邮政为纪念罗伯特·科赫发现结核分枝杆菌 100 周年，在 1982 年发行一张纪念邮票。

随后，全球诸多科学家开始了对结核分枝杆菌的深入研究，这是一种细长略带弯曲的杆菌，长约 1~4 $\mu\text{m}$ ，宽 0.4 $\mu\text{m}$ ，常聚集成团排列，在痰标本中可呈现 T、V、Y 形及丝状、棒状及球状等多种不同的形状。结核菌细胞壁含丰富的脂质，可占干重 50~60%，其中含有大量的分枝菌酸，包围在肽聚糖表面影响染料的穿入，因而不易被常规的革兰染色法着色，经石炭酸复红加温染色后能抵抗盐酸酒精的脱色，呈现特殊的红色，故称为抗酸阳性菌，其他细菌则为抗酸阴性菌，呈蓝色。结核杆菌的特殊性还表现在生长缓慢，营养要求高、专性需氧，且有分枝生长的趋势。繁殖一代约需 8~24 小时，在含有蛋黄、甘油、马铃薯等的罗氏培养基上（固体培养基），需培养 2~6 周才可见菌落生长，典型菌落乳白或米黄色，不透明，表面干燥，呈颗粒、结节或花菜状。在液体培养基中，培养时间可缩短至 1~2 周，细菌可呈索状生长，形成菌膜浮于液面。结核菌具有较强的变异性，可发生形态、菌落、毒力、免疫原性、耐药性等多种变异，这些变异的发生直接影响到结核菌的致病、实验室诊断及临床治疗，如耐药结核的出现，成为当今结核防治中的难题，结核菌不仅能发生自发变异，还可诱导变异，极大地增加了临床病变的复杂性。然而，结核的变异特性也可被人类利用，我们熟知的卡介苗（BCG）就是利用了结核菌在体外反复传代培养的过程中发生毒力改变而筛选获得的减毒活疫苗。1920 年，法国科学家卡尔梅特（Leon Chalmette）和介兰（Camille Guerin）不负众望，用牛型结核

杆菌（有毒株）历经 13 年，230 次传代，从胆汁-甘油-马铃薯培养基中筛选获得了减毒株，其丧失对人类的致病能力，但仍保持有足够高的免疫原性，成为可在一定程度上预防结核的疫苗，称为“卡介苗”（*Bacillus Calmette-Guérin*, 简称 BCG）。

然而不可思议的是，尽管找到了结核病的元凶——结核杆菌，结核病的诊断技术也在不断改进，特别是 1895 年伦琴发明了 X 射线，为肺结核的诊断与病情观察提供了更大便利，然而肺结核仍然在大量流行，结核的临床治疗停滞不前。结核病研究先驱科赫也在孜孜不倦的钻研中，1890 年，他从结核杆菌中提取物质制备出一种命名为 koch' s lymph 物质，期望用于结核病人的治疗，结果被证明无效，并对重症病人还是有害的。这一令人沮丧的结果在科学牛人面前实在不是个事，很快他就发现，这一物质虽不能用于治疗，却仍然大有可为，因为它可以用于结核病诊断，即结核菌素，我们熟知的 OT 试验，就来源于此。

鉴于全球范围内成千上万的结核病人苛求接受治疗，需求的旺盛为各色医生及医疗手段提供了机遇，萌生了诸多不可思议的治疗方法，如用石炭酸液、金、碘仿、砒霜、薄荷油等口服、吸入或直接注射入肺；或者喝木瓜汁、灌硫黄气、吃带血馒头等无奇不有，人为制造气胸、肺萎陷以达到肺休养的目的，以及切除肋骨以减少胸腔容量等手术治疗也一度盛行。从 19 世纪中期开始，基于呼吸新鲜空气的休养疗法日益在欧洲和美国盛行，一些专为富人开设的疗养院应运而生，政府也开始捐资创办疗养院，在疗养院里，这些奇特疗法的应用也达到了顶点。上海最早的结核病院始建于 1933 年 6 月，由医学专家、国立上海医学院颜福庆院长（上海医学院的创始人）等人倡议募捐筹建，浙江巨富叶澄衷之子叶子衡先生慨然捐出其建造仅 15 年的私人叶家花园作为院址（位于现在的上海市肺科医院）。然而世界范围内，对受到更大影响的劳工人群，却极少具有进行疗养的机会和物质条件。

在二次大战期间结核病治疗出现重大突破，美国微生物学家瓦克斯曼一直致力于提取能遏制结核杆菌生长的抗生素，1943 年终于获得了链霉素，病人使用后病程发展停止，结核杆菌也在病人的痰液中消失，最终痊愈。瓦克斯曼获得了成功。随后又相继问世了异烟肼（INH，1952 年）、乙胺丁醇(EMB，1961 年)、利福平（RFP，1966 年），结核病的治疗迎来了前所未有的春天。疫苗及结核特效药物的应用，再加上人民生活水平的提高和工作条件、卫生条件的改善，结核病的疫情从欧美国家开始下降，一度使美国的科学家在上世纪八十年代预言 20 世纪末可消灭结核，然而事实证明结核杆菌远比科学家预想的要顽强得多。

上世纪 90 年代以来，结核病在全球“死灰复燃”，许多国家包括结核病疫情控制较好的国家，都不同程度的出现了疫情下降缓慢或严重反弹的局面，发病率以每年 1.1% 的速度增长，结核病再次成为威胁人类健康的主要传染病，并成为严重的公共卫生问题和重大的经济社会问题。因此，WHO 于 1993 年第 46 届世界卫生大会通过“全球结核病紧急状态宣言”，紧接着于 1995 年，决定把每年 3 月 24 日定为“世界防治结核病日”以增强对结核病防治的重视

。我国积极响应 WHO 号召，推出**结核病防治徽标**。徽标以“结核”的英文简写字母“TB”为主要设计元素，通过图形演化出“中国”的英文首字母“C”及英文“预防、控制”的首字母“P、C”共同形成徽标主要图形。此外，字母经变化组合又构成“人”的形象，体现了人人参与结核病防治工作的意蕴。徽标整体由蓝、白两色组成。白色是为了提醒人们时刻不忘曾有“白色瘟疫”之称的肺结核的危害；蓝色则寓意宁静和谐，表示**最终人类将免受结核病的威胁**。



### 【结核病的流行现状】

结核病又称为“痨病”或“白色瘟疫”，是危害严重的公共卫生问题。WHO 在《2013 年全球结核病报告》中提到结核病是全世界由单一传染性病原体致死中的第二位病因，仅次于艾滋病（HIV）。据估计，2012 年，共出现 860 万结核新病例（其中包括 110 万 HIV 患者，且 75% 发生在非洲），130 万人死于结核病（其中 32 万 HIV 阳性患者），41 万女性死于结核病（其中把控 16 万 HIV 阳性女患者），在全部 HIV 阳性的结核死亡病例中，女性占 50%。53 万儿童罹患结核病（其中 7.4 万 HIV 阴性的儿童死于结核病）。2012 年，全球范围内据估计有 45 万人发展为耐多药结核病（MDR-TB），17 万人死于 MDR-TB。2012 年全球范围内诊断为 MDR-TB 的人数几乎达到 2011 年的两倍，约有 9.4 万。其中包括 8.4 万 MDR-TB 确诊患者和 1 万通过 Xpert MTB/RIF 检测出的利福平耐药患者。但 2012 年全球 MDR-TB 负担重的国家不到四分之一。2012 年超过 7.7 万的 MDR-TB 患者开始二线治疗，另外至少有 1.6 万的患者没有接受治疗。部分国家确诊患者接受治疗的覆盖范围还有很大缺口，特别是非洲地区（51% 接受治疗），其次还有中国、巴基斯坦和南非。截止 2012 年底，有 92 个国家报道出现过至少 1 例广泛抗药性结核病（XDR-TB）。据估计，MDR-TB 中平均有 9.6% 的病例为 XDR-TB。

大多数结核病例在发展中国家，其中非洲的人均发病率最高，达 255/十万，是全球平均水平 122/十万的两倍多，以非洲东南部国家斯威士兰的发病率最高，南非其次，达 1% 以上；超过半数的病例在 6 个亚洲国家：印度（约占全球 26%）、中国、印度尼西亚、孟加拉、巴基斯



坦、菲律宾（以上依照总病例数排序，若依人均发病率排序，则为菲律宾、印度尼西亚、孟加拉、巴基斯坦、印度、中国）。全球 22 个结核高负担国家，病例数占全球结核发病的 80%。与此同时，2012 年，仅有 570 万新诊断病例纳入国家结核病规划中。有将近 300 万结核病人，因未被诊断出或未被上报而被“忽略”。更为重要的是，目前全球约有 1/3 的人口感染了结核杆菌，大部分处于结核潜伏感染状态，其中 5~10% 将发展成为活动性结核病，在免疫力低下的特殊人群，患病的风险还将大大增多，因此，目前仍需加大力度进行结核的检测（包括结核潜伏感染人群的筛查）、治疗和病例通报。

自 20 世纪 90 年代中期以来，结核病的治疗已经大大进步，1995-2012 年间，参与 WHO 结核病防治策略的国家中，有 5600 万人成功接受了结核病治疗，并因此挽救了 2200 万人的性命。全球结核的发病率以每年 2% 的趋势在缓慢下降，自 2000 年至 2012 年，发病率从 148/十万下降至 122/十万，死亡率从 22/十万下降至 13/十万，有望达到 2006 年终止结核策略中提出的“到 2015 年：在 1990 年基线上降低 50% 的结核病患病率和死亡率”的目标，并最终达到“到 2050 年：消除作为公共卫生问题的结核病（每 100 万人口中 1 个病人）”的一个无结核威胁的世界（A TB-free world）。

我国目前仍然是世界上 22 个结核病高负担国家之一，患者人数仅次于印度，居全球第二位，每年发病患者约 90~110 万，约占全球疾病负担的 12%，全国估计有 5.5 亿人感染过结核病，占总人口的 44.5%。自 1990 年起，中国加大了对农村地区肺结核控制的投入，开始实行肺结核的免费诊断与免费治疗，同时实施世卫组织提倡的全程督导短程化学治疗方案并加大以社区为主的疾病防控范围，取得了明显的效果。过去 21 年间的结核发病率呈显著下降趋势，发病率从 1992 年的 129/10 万人降至 2012 年的 77/10 万人。其中在 2000 至 2010 年期间，中国的肺结核发病率下降了 57%，下降幅度是前 10 年的三倍。我国人口基数大，尽管发病率在逐年下降，然发病总人数仍不可小觑，再加上人口流动频繁、耐药结核菌的蔓延、结核杆菌与艾滋病病毒的双重感染以及政府对结核病的防治工作不足、民众卫生意识缺失等问题，结核病的防治形势依然不容乐观。



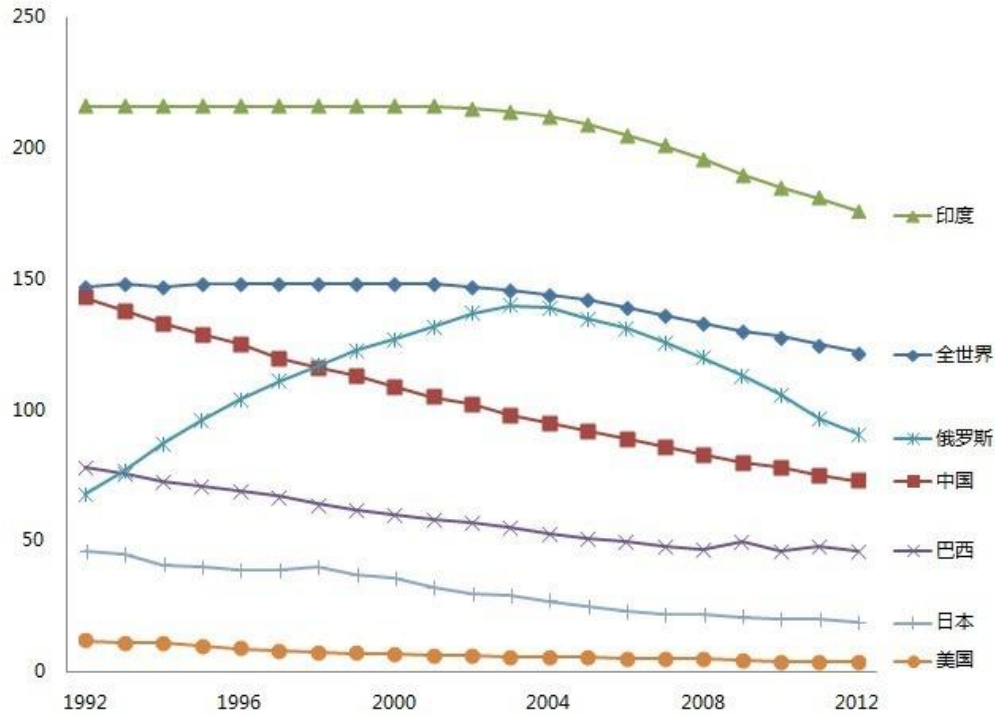


图 近21年（1992年-2012年）结核的发病率变化图（单位：每10万人）

## 结核病如何传播

结核杆菌是如何传播的呢？由于结核菌在干燥的痰液内可存活数月，故从十九世纪后期起，人们始终相信结核杆菌通过飞扬的尘埃传播是最主要的途径，科赫也曾提出：“为征服结核病，首先要尽人类的能力封锁传染病菌的来源，其中最重要的是结核病人的痰。”由此催生了诸多国家通过了禁止在公共场所吐痰的法令，并提出要清除公共和私人场所的尘土。直至20世纪30年代，科学家才意识到干燥的痰或其他与细菌接触的形式，在结核的传播中作用有限。

痰中带菌（痰涂片抗酸杆菌阳性）的开放性肺结核病人具有传染性，是结核病最重要的传染源，若无适当治疗，一个活动病例平均每年可使10~15人受感染。在这些患者的结核病变特别是空洞中，存在大量繁殖的结核杆菌，通过咳嗽、打喷嚏、大声说话、大笑、唱歌和其他呼吸道活动经鼻腔和口腔喷出体外，产生一种能随空气传播的小液滴（或称为飞沫），较大的飞沫很快落在地面，其传染性就降低，而较小的飞沫（1~5 μm，若出自结核病人，里面可有1~3个细菌）称为含有结核菌的“微滴核”，很快在一个密闭的空间中弥散开来，并像烟雾样长时间悬浮在空中，可以直接被吸入肺，只要吸入一个微滴核就足以感染结核病，排菌量越多，接触时间越长，空气流通越差，危害也就越大。牛结核分枝杆菌一般随牛奶及奶制品通过消化道进入人体，通常引起肠道疾病，很少引起肺结核或粟粒性结核病，在巴氏消毒法发明之

前，带菌的牛奶也是重要传染源之一。单纯的肺外结核（比如，单纯的肠结核）、非活动性肺结核（潜伏感染期或病灶早已钙化）以及无传染性的活动性肺结核患者（痰培养未发现结核菌），都不具有传染性。此外，痰液中的结核菌经吸入可造成消化道感染、接触病人的污染物、经消化道、经胎盘、经伤口等也是可能的感染途径，但都及其少见。

由于结核杆菌细胞壁含大量脂质，故对干燥、冷、酸碱具有强抵抗力。在干燥痰内可存活6~8个月、3℃环境中可存活6~12个月、6% $H_2SO_4$ 或4%NaOH溶液中30分钟仍有活性。结核菌对热、紫外线及一些消毒剂较敏感，湿热62~65℃15分钟，或80℃以上5分钟可杀死，故可用于牛奶的巴氏消毒及对含有结核菌的物品进行煮沸处理，也可火烧痰纸进行灭菌。在直射太阳光下，结核菌3~7小时死亡、10W紫外线灯距照射物0.5~1厘米30分钟可消灭其内的结核菌，故结核病人的衣物、被褥等均可进行长时间的日光照射或紫外线消毒处理。70%~75%的酒精5分钟可用于手的消毒，但不能用于痰的消毒，因为乙醇能凝固蛋白质。痰液消毒可以用5%石炭酸与等量痰混合，处理24小时或0.1%~1.0%过氧乙酸处理1~2小时；5%~10%来苏儿可用于带菌标本与动物尸体的浸泡消毒。在带菌器材、物品或废弃物较多时或处理实验动物尸体时，还可用121℃高压灭菌，20~60分钟是最彻底的灭菌措施。实验室环境可用甲醛熏蒸处理。总体来说，结核分枝杆菌和普通细菌比较，对物理和化学的消毒与灭菌方法具有更强的抵抗力。

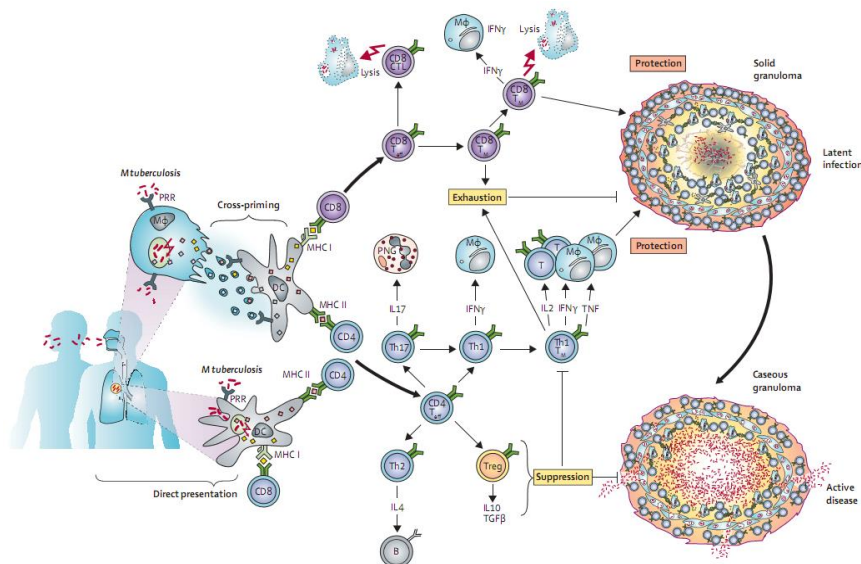
### 结核病的自然病程和临床表现

结核分枝杆菌进入肺泡后，即被巨噬细胞吞噬，借助其细胞壁所含的大量脂质，抵抗吞噬细胞的胞内吞噬杀灭作用而得以在胞内繁殖，是典型的胞内寄生菌。被吞噬的结核杆菌因宿主的易感性和病原体毒力、数量等不同，其命运可截然不同。菌量少、毒力低、宿主免疫正常，细菌可被杀灭且无任何感染痕迹，也可以出现轻微类似感冒症状后自愈或留有轻微病灶（纤维化或钙化），体检时偶被发现。据估计，一般在感染后3~8周，95%免疫机制正常的原发感染者成为潜伏感染人群（latent tuberculosis infection, LTBI，不表现出结核临床症状但又未被彻底清除，也无明显影像学表现），仅少数人出现结核的活动性病灶甚至出现全身粟粒性结核或结核性脑膜炎等急性感染表现。在潜伏感染人群中，一般仅5%~10%日后会发展成结核活动性病变，合并HIV感染者，潜伏感染复燃的概率提高至10%。若与传染性肺结核接触者为幼童，则其发病几率可高达17%，愈年幼的感染者，感染后的发病几率越高。潜伏感染后一年内发病率最高，随着时间延长，潜伏感染复燃的几率逐渐下降。潜伏感染的人群，由于其不属于活动性病变，其痰液中无结核杆菌，故其无传染性。然而由于潜伏感染者存在复燃并传染给他人的可能性，同时根据流行病学调查显示，有85%~90%新诊断的活动性肺结核是由结核菌素试验阳性的潜伏感染演变而来。结核菌有明显的耐久性和顽固性，它们甚至能在宿主的一生中保持活性，一旦潜伏到宿主的抵抗力降低而发病。因此潜伏期不确定且多变。故需要对结核潜伏

感染者进行早期诊断和预防性治疗，既能够减少已感染结核杆菌者的发病机会，又可以通过影响发病来减少结核杆菌在人群中的传播。考虑到国内潜伏感染者人群庞大，目前仅对有结核杆菌高感染风险的人群（近期与活动性肺结核患者的密切接触者、有可能与结核病患者接触的医务人员和来自结核病流行高发区域者等）和发生感染后有结核病高发病风险的人群（免疫力低下者，包括生理性，如5岁以下儿童、病理性如HIV感染者、肾衰竭者、糖尿病患者和医源性，接受免疫抑制剂治疗者等因素造成的免疫低下人群）两大类人群进行早期干预。

典型的结核病人起病缓慢，有午后低热（最典型）、盗汗、倦怠、食欲不振、咳嗽、咯血、体重下降等症，育龄女性可有月经不调。还有些病人即使已经到很严重的程度，也不会出现症状或仅有轻微症状。需要借助必要的检查手段以明确诊断。仅极少数患者呈急性感染，在短短几天至几周内，结核杆菌可经淋巴管扩散到肺门淋巴结，并经淋巴、血流扩散至全身，导致全身粟粒性结核或结核性脑膜炎，以儿童患者及各种原因导致免疫力低下者多见，死亡率高。结核的继发感染多见于成年人。大多为内源性感染，极少由外源性感染所致。由于机体已形成对结核分枝杆菌的特异性细胞免疫，对再次侵入的结核分枝杆菌有较强的局限能力，故继发感染的特点是病灶局限，一般不累及邻近的淋巴结，主要表现为慢性肉芽肿性炎症，形成结核结节，发生纤维化或干酪样坏死。

结核杆菌无鞭毛、菌毛和荚膜，不形成芽胞，也不产生外毒素和内毒素，也不分泌各种胞外酶和不含普通菌毛等侵袭力物质，不能抵御吞噬细胞的吞噬作用。致病主要由结核菌在感染机体的增殖与机体反应性相互作用的结果，结核杆菌的菌体蛋白可诱导机体产生IV型超敏反应，胞壁中丰富的脂质成分可刺激单核细胞增生，吸引单核细胞和淋巴细胞向病灶区集聚，抑制蛋白酶对组织的溶解，形成干酪样坏死和结核结节（结核肉芽肿）（图四）。



部分肺结核患者体内的结核分枝杆菌可经血液、淋巴液扩散侵入肺外组织器官，引起相应的脏器结核，如脑、肾、骨、关节、消化道、生殖器官等结核，身体上除头发、指甲、牙齿以外的任何部位都可能得结核病。艾滋病等免疫力极度低下者，引起肺外结核的概率较高，严重时还可造成全身播散性结核。痰菌被咽入消化道可引起肠结核、结核性腹膜炎等。通过破损皮肤感染结核分枝杆菌可导致皮肤结核。近年有许多报道，肺外结核标本中结核分枝杆菌 L 型的检出率比较高，应引起足够重视。

### 影响结核病发生的相关因素

结核病是一非常特殊的传染病，作为病原体的结核分枝杆菌是结核发生的一个必要而不是唯一的条件，结核的发生还受到宿主及其所处的环境以及病原体方面诸多因素影响，最终促成了人体感染结核杆菌后的不同发展。结核杆菌进入人体后，表现出非常明显的耐久性和顽固性，它们甚至能顽固到在宿主的一生中都保持活性，一直潜伏到宿主的抵抗力失效而引发疾病。因此，与大多数其他传染病相比，结核的潜伏期不确定且多变。下面从宿主、病原体及环境因素三方面进行阐述。

#### 宿主方面的因素

主要包括宿主的年龄、性别、遗传因素等，

**年龄：**年龄影响包括两个方面，其一是哪个年龄阶段更易感，一般而言，婴幼儿、青春期和老年期对结核病表现出低抵抗性和高易感性。其二是不同年龄阶段感染后对疾病进展的影响，首次感染个体的年龄越小，越容易发展为活动性结核甚至死亡，如婴幼儿期间感染，极有可能发展为急性粟粒性结核，且感染后不会在感染个体产生免疫力。生命早期感染结核杆菌，还导致中老年时期相对较高的结核病死亡率。

**性别：**流行病学研究发现，在结核流行初期，女性死者往往多于男性，而当结核病消退之时，男性死者猛增超过女性。在青春期及成年早期，女性病人往往比男性病人有更高的结核病死亡率，30岁是流行病学的一个分水岭，30岁之后，男性病人的病死率开始超过女性，其原因可能与女性在月经期及孕期特殊的生理变化有关，这些时期的女性对蛋白质的需求增多，而摄入又不足，可导致抵抗力的下降，诱发或加重结核病，甚至引起死亡。

**遗传因素：**尽管有专家认为遗传因素影响到个体发病的风险，但对于机制尚不明确。目前发现的现象是，由于犹太人长期定居于城市，相比其他种族，对结核病有更高的抵抗力；而那些未接触过结核的特殊人群，可出现结核的急性流行，如在新西兰的毛利人和阿拉斯加的因纽特人。更有意思的发现是黑人群体感染结核的病死率高于白人，是特殊的遗传特性所致还是因为营养和环境因素的影响，目前尚很难有信服的解释。此外，如果宿主存在一些疾病，如糖尿病、胃大部分切除后、麻疹、百日咳、HIV 感染者、免疫抑制剂使用者，以及从山区或农村移

居城市的人群更易感结核。

### 病原体方面的因素

排出菌量多少，

空间微滴密度

通风（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）

接触的密切程度和时间长短

### 环境方面的因素

**居住拥挤程度：**居住空间的拥挤，使开放性结核病人持续向有限的空间内释放结核杆菌，极大增加了个体的感染机会。这种拥挤和单位面积土地上的人口，即人口密度的概念有所不同，这里讲的是居住空间的拥挤程度，尽管在农村人口密度低于城市，但农村人口住房的拥挤程度不逊色于城市，再加上生活水平的低下致营养不良，结核的病死率高于城市。

**营养：**营养特别是足量蛋白质的摄入对个体抵抗结核有积极影响。这也能解释随着生活水平的提高，西方一些发达国家的结核发病率和病死率在结核特效药物的应用之前已出现明显下降，而目前结核主要流行在一些生活水平低下的发展中国家，是典型的“穷人”的疾病。

**工作环境：**工作环境的影响是多方面的，一是工作环境的拥挤程度，工业化的发展使大量的工人集中于一个狭小有限的空间，增加感染的风险；另一方面是有些工人可能在工作中接触到各种工业粉尘，造成矽肺等肺部损伤，也增加结核的患病风险；此外，高强度的劳动，体力的透支降低了抵抗力，共同影响结核的发病和病死率。

### 【结核病的诊断】

目前结核病的诊断方法主要包括：病史和临床表现、痰结核菌检查、影像学检查、结核菌素试验、免疫学诊断等。确定结核有无活动性对治疗和管理也十分重要，是结核诊断的一个重要内容。活动性判断需要结合临床、X线表现、痰菌检查决定，痰菌涂片或培养阳性肯定属活动性病变。

#### 1. 病史和临床表现

尽管轻症的肺结核病例可以无明显症状而仅在X线检查时发现，即使有症状，多数情况下也无特异性。但临床诊断结核病依然需借助于病史和临床症状、体征，通过仔细询问和认真细致的检查，总能帮助医生找到重要的诊断线索。典型的结核病人会有如下症状，也即病人的主观感受，全身症状有：低热（午后为著）、盗汗、倦怠乏力、纳差、消瘦、女性月经失调等；呼吸道症状：咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、不同程度胸闷或呼吸困难；严重病例还可有高热。医生还可通过客观检查即体征，捕捉到罹患结核病的蛛丝马迹，如听诊发现在肩胛间区有

细湿啰音或局限性哮鸣音，叩诊浊音或肺上界变小等。与开放性结核病人的密切接触史或曾诊断为结核或接受结核治疗的历史也有助于结核病的诊断。临床上还会碰到一些反复发作或迁延不愈的咳嗽咳痰或低热患者，广谱抗生素长达一个月治疗无效，出现关节疼痛、皮肤红斑等变态反应性病变等，需要高度警惕结核病的可能。

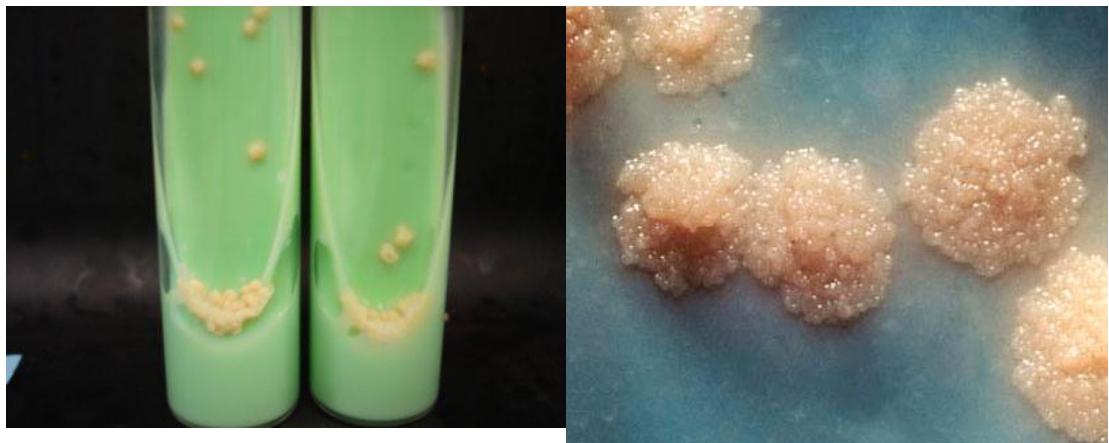
## 2. 痰结核菌检查，这是确诊结核的最特异性的方法。

### (1) 痰涂片 (sputum smear)

痰涂片进行抗酸染色镜检是一快速简便的诊断方法，痰涂片抗酸杆菌阳性，肺结核诊断基本成立，但该法敏感性欠佳。目前普遍采用直接厚涂片法，阳性率优于薄涂片。多次查痰可提高检查率，初诊患者送 3 份标本，即清晨痰、夜间痰和即时痰。无痰病人和不会咳痰的低龄儿童可于清晨抽取胃液标本检查，也可进行诱痰，必要时还可经气管穿刺吸痰。利用集菌法涂片和金胺染色荧光镜检可提高阳性率，但假阳性率也增加。

### (2) 痰培养

涂片阴性的可疑病例应进行痰培养，痰培养虽然较费时，但精确可靠，特异性高，痰培养阳性是目前结核病诊断的金标准。为避免化疗药物的影响，应在化疗开始前留取标本进行培养。培养的菌株还可进一步进行结核菌的种属诊断，确定药物的敏感性，可为治疗特别是复治和耐药结核的治疗提供参考，WHO 建议在有条件的实验室都应该进行痰培养和药物敏感性试验以保证治疗的成功及减少耐药的发生。常用的有罗氏 (Lowenstein-Jensen) 固体培养基，内含蛋黄、甘油、马铃薯、无机盐和孔雀绿等。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。根据接种菌多少，一般 2~4 周可见菌落生长。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。培养前病人痰液需用 N-乙酰半胱氨酸进行液化，用氢氧化钠 (NaOH) 液去污进行预处理。



### (3) 全自动分枝杆菌培养检测系统



传统痰标本分离培养、菌型鉴定、药物敏感试验方法简单、经济，易于推广使用，但是存在着检测周期长、阳性检出率低、不易标准化等缺点。BD 公司推出的 BACTECTM MGITTM960 系统是集成分枝杆菌快速生长培养、检测及药敏技术为一体的全自动分枝杆菌培养系统。阳性标本检出时间短，阳性标本检出时间平均为 9 天；鉴定、药敏试验时间平均为 4 天。标本检出率高，比传统培养方法提高 10.77%；标本范围广，包括痰、胸腹水、体液、脑脊水、体液、脑脊液、组织块状标本及其它非血液标本；全自动检测，操作简便，可同时检测多个标本，易于标准化和临床推广使用。

### 3. 影像学检查

X 线检查对确定病变部位、范围、性质等具有重要价值，也是结核病人常规检查手段。但 X 线诊断非特异性，受到医生读片水平和经验因素的影响，对于非典型的病灶或微小变化难以检出，可通过拍摄高质量胸片、或加摄侧位片以及 CT 片以提高检测的灵敏度。

### 4. 结核菌素试验( TST / PPD test )

结核菌素是从在液体培养基中生长的结核菌中提取的结核杆菌的代谢产物，主要成分是结核蛋白。最早采用旧结核菌素进行皮试，俗称 OT 试验。国内目前结核菌素试验主要采用结核菌素纯蛋白衍生物，即 PPD 进行皮试通过观察皮试对结核菌素的反应，了解受试者是否感染过结核杆菌。通常取 0.1ml (5U, 含 0.1ugPPD) 注射于前臂皮内，48~72 小时观察及判断结果。结果判断不仅取决于局部硬结直径，还要结合受试者是否接受过 BCG 接种、是否长期接触过开放性结核病人等进行综合判断。一般而言，<5mm 为阴性，说明未感染过结核菌，为易感人群，高危人群可考虑接种 BCG；5~9mm 为一般阳性反应；10~19mm 为中度阳性反应；≥ 20 mm 或不足 20mm 但有水疱或坏死为强阳性反应。阳性反应提示感染过结核杆菌，3 岁以下儿童可能体内有结核病灶活动性感染（需要鉴别诊断）；成人阳性提示对结核病有免疫力，不表明发病，不需再接种 BCG，若为强阳性或由阴转阳，提示存在活动性病灶可能，也可能存在结核潜伏感染，需进行排查。由于目前所用的结核菌素是从结核分枝杆菌中粗提的抗原混合物，包含 200 多种蛋白，其中很多是非结核分枝杆菌及卡介菌（BCG）的共同抗原成分。在中国及其他结核病高度流行地区，由于广泛接种 BCG，使结核菌素试验方法出现了较高的假阳性，诊断特异性较低；此外，结核菌素试验对于近期免疫受抑制的病人特别是合并 HIV 感染、重症疾病者、年幼儿童及营养不良者，缺乏足够的灵敏度，结核感染初期也可出现假阴性。此外，结核菌素试验得到结果需时较长且受主观影响、重复操作会产生复强作用等。

近年来，在 PPD 研究领域，利用 PPD 中单个蛋白诊断结核感染成为这一领域的又一热潮。单个蛋白虽特异性较高但灵敏度却不理想。而鸡尾酒式的蛋白组合或一种蛋白上集合多种蛋白



抗原或许可以解决这一难题。

## 5. 免疫学诊断

$\gamma$ -干扰素释放试验(interferon gamma release assay, IGRA)是近年来新出现的一种检测结核分枝杆菌感染的方法, 该法选用在 BCG 和大多数非结核杆菌中普遍缺失的差别 1 区(region of difference, RD1)编码的早期分泌性抗原靶-6(ESAT-6)和培养滤液蛋白-10(CFP-10)作为特异性刺激剂, 通过酶联斑点免疫(enzyme-linked immunospot assay, ELISPOT)或 ELISA 方法体外监测活化的免疫细胞数或免疫分子量的变化来诊断是否存在结核感染, 而不会同卡介苗和环境中的分枝杆菌发生交叉免疫, 且不受机体免疫环境的影响。目前, 临床上基于 IGRA 原理的检测方法已经历了 4 次更新。SPoT<sup>®</sup>TB test(T -SPOT)是第四代基于 IGRA 的结核诊断系统, 通过 ELISPOT 方法检测释放 IFN- $\gamma$  外周血单核细胞(PBMC)数量判断测试结果。

总体说来, IGRA 作为一种新型的酶免疫技术, 具有诸多优点, 如有助于 HIV/TB 合并感染的诊断、HIV 感染者中潜伏感染的诊断、区分其他分枝杆菌感染及 BCG 疫苗接种及耐药结核杆菌感染的快速检测。但由于该检测对实验条件提出较高的要求, 费用高昂且无法预测结核病的进展, 一定程度上限制了应用。

### 【结核疫苗及存在问题】

从全球来看, 结核分枝杆菌导致成人(15岁~59岁)死亡或衰弱的数量要高于其他任何一种疾病, 且主要流行于世界上最贫穷的国家, 对育龄妇女的伤害尤其明显, 相比其他妊娠和分娩直接相关的病因, TB 所致的育龄妇女死亡率最高。尽管 TB 的发病率在缓慢下降, 但全球受影响的人群依然很庞大。近年来, 随着 TB 与 HIV 共感染、结核耐药问题的突显, 原本需求就很紧张的治疗方案需要应对更为复杂的形势, 而那些最贫困的国家基本上缺乏足够的经济能力来支付相关的治疗。尽管 TB 是一种与贫穷密切相关的疾病, 通常随着社会经济状况的改善可自然降低, 但由贫转富通常需要历经几代人的奋斗。总体来看, 以疫苗为首的结核病预防措施仍需积极推进。

卡介苗(BCG)是目前唯一被批准用于人体的结核病疫苗, 但是BCG的保护效果却备受争议, 一般认为, BCG能有效(75%~86%)预防婴幼儿中进行性原发性感染(progressive primary tuberculosis)如结核性脑膜炎和血行播散性结核(如粟粒性肺结核)等严重并发症, 可降低新生儿结核性脑膜炎的死亡率, 保护期5年左右, 但不能防止再感染。BCG疫苗的保护效果还存在地区性差异, 总体来说, 在北美和北欧的保护率最高, 可达60~80%, 而在热带地区保护率较低甚至没有保护。科学家试图做出合理的解释, 目前最可信的解释是生活在炎热气候中的人群和生活在寒冷气候中的人群对于环境中的结核杆菌的暴露程度不同, 暴露于环境中

的分枝杆菌可能诱发与BCG相当的对TB的保护力，再接种BCG可能就不会提高保护水平。另外一种解释是：既往存在的对环境分枝杆菌的免疫力干扰了BCG在宿主中的存活能力，因此降低了疫苗诱发的免疫应答。

1921年，BCG疫苗首次被用于人体免疫。1974年，BCG被纳入WHO的扩大免疫规划，随后疫苗的免疫覆盖率在TB高发国家高达80%以上，300多亿人接受了BCG接种，挽救了成千上万人的生命。目前，每年约有1亿儿童接种BCG，BCG相对来说较安全、廉价，并且只需要注射一次即可。虽然存在一些缺点，比如BCG并不能防止结核的原发感染以及潜伏期TB的复燃（是目前结核分枝杆菌在人群中传播的主要感染源），可能是因为新生儿疫苗接种后免疫记忆在成人期逐渐消失的缘故。成人接种BCG的保护效果尚不确切，一般认为在结核负担较低的国家，在皮试阴性的成人中接种BCG也可预防结核的发生，对皮试阳性的人群无保护效果，因此，接种BCG就本质而言并不影响TB的传播。尽管如此，接种BCG仍然被视为拯救生命的一种手段，在多数TB高发国家已成为TB标准控制措施的一个重要组成部分。在发达国家，由于TB已变得很罕见，更倾向于仅在高危人群中接种BCG。中国是个发展中国家，各地区之间的发展不平衡，是否需要纳入国家的计划免疫进行全民接种也是需要重新进行论证的重要议题。

目前使用的疫苗株都是由Calmette和Guerin将牛分枝杆菌分离株，经许多次传代，历时13年（1909年~1921年）建立的菌种传代制备的。此后，在不同的实验室条件下传代形成了许多新的BCG疫苗株，这些疫苗株在表型和基因型上都存在一定差异。为了防止BCG生产用疫苗株与原BCG疫苗株的差异进一步加大，WHO自1956年起保存了BCG疫苗株的冻干种子批。新批次的疫苗是用种子批菌种在人工培养基上制备的。目前有许多BCG菌株可供使用，其中，法国巴斯德株1173P2、丹麦株1331、葛兰素株1077和东京株172，约占全球BCG接种的90%。从疫苗保护效果来看，没有一种BCG菌株表现出特别卓越的优势，全球也未就应当优先选用哪种疫苗株达成共识。

疫苗的接种方式，WHO推荐采用皮内接种法，即在上臂的三角肌区域注射。正确的BCG皮内接种几乎都会产生轻微的局部反应（红斑、局部硬结、压痛），继而在注射部位出现小溃疡。受接种者的年龄和免疫状况、接种者的技能、以及BCG的菌株和剂量都可影响不良反应的程度。几个月后，局部反应可结痂形成微小瘢痕。典型瘢痕的形成被视为既往BCG接种的标记，但并不意味着对TB具备保护能力。在疾病负担较高的国家，如果儿童中没有这种瘢痕存在，则应开展BCG接种。

不同的国家根据本国的流行病学状况，采取了不同的疫苗接种方案：

- 美国从未使用过大规模接种卡介苗；
- 1953年到2005年期间，英国曾推广普及卡介苗接种；
- 1948年，印度广泛推行卡介苗接种，是第一个这样做的非欧洲国家；

- 自 1967-1968 年起，巴西就开始全民防疫注射卡介苗，并将实践持续到今天；
- 在新加坡和马来西亚，卡介苗于出生时必须接种，12 岁时再行接种一次；
- 在台湾，新生儿出生 24 小时后，体重达 2500 公克以上，身体状况正常即可接种，至国小一年级，学童无卡介苗疤痕者且皮肤结核菌素测验阴性反应(<10mm)予以补接种；
- 在澳门，目前只在出生时接种一剂；
- 在香港，初生婴儿会接种一次，以前会为小学生做结核菌素试验，如反应是阴性便再接种一次。2000 年起取消为小学生再接种，因为研究表示再接种不会加强抵抗力；
- 中国大陆于 1986 年发布的计划免疫接种程序中规定新生儿接种卡介苗，7 岁复种，12 岁农村儿童再复种。1997 年依据世界卫生组织的建议，取消了卡介苗复种，仅在出生时接种一次。

BCG疫苗接种的安全性高，接种后发生致死性播散的机率仅0.19~1.56/100万，并且几乎无一例外是由于对细胞免疫严重抑制的个体接种引起的。各种原因导致免疫功能受损或正在接受免疫抑制治疗的患者及妊娠期的妇女，都是BCG接种的禁忌症。

鉴于此，WHO对于BCG接种的立场归纳如下：

- 在TB高发国家，应尽快对刚出生的新生儿接种单剂BCG；
- 在HIV流行地区，所有新生儿应接种BCG，疑似感染HIV的较大龄的婴儿或儿童，如出现疾病症状或有其他免疫抑制的证据，则不应接种BCG；
- TB疾病负担较低的国家可选择有限度的BCG接种方案，即仅在TB高危人群或结核菌素皮试阴性的大龄儿童中接种BCG；
- 对暴露于多重耐药结核、既往未接种BCG、结核菌素皮试阴性的非TB流行区的青少年和成人接种BCG；

总体来说，BCG接种不影响TB的发病率、HIV/AIDS共感染以及耐药性结核的出现，因此，除非有改良的疫苗，控制TB传播仍然有赖于现有手段的优化使用，如早期诊断，短程督导化疗，适宜的预防性治疗，公共卫生以及控制感染措施。TB控制归根结底是一个公正和人权的问题，开发高效、安全、价格适中的TB疫苗仍应是全球卫生工作的优先重点，国际社会应为此提供强有力的技术和资金支持。

随着我们对结核病免疫学机制和基因组研究的深入，为开发具有前景的新疫苗奠定了良好基础。近年来，在实验室中进行评价的备选TB疫苗的数量急剧增加。目前，最引人注目的研究策略包括重组修饰的BCG疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗和DNA疫苗。

## 结核治疗策略

结核病人一旦明确诊断就该积极开始治疗，最主要的治疗方法是药物治疗，如果不积极治疗，结核的死亡率高，痰涂片阳性，HIV 阴性的肺结核患者，10 年内 70%死亡，痰涂片阴性，痰培养阳性的肺结核患者，10 年内 20%死亡。化学药物治疗的目的在于迅速杀死病灶中大量繁殖的结核分枝杆菌，使患者由传染性转为非传染性，同时彻底杀灭结核病变中半静止或代谢缓慢的分枝杆菌并且防止获得性耐药变异菌的出现，防止和杜绝复发。

化学治疗的原则是：早期、规律、全程、适量和联合。

**早期：**早期病灶处于渗出阶段，局部血管丰富，有利于药物的渗透入病灶内，促使炎症吸收；另一方面，早期病灶中 TB 菌代谢旺盛，易被抗 TB 药杀死，而在纤维干酪性病灶中特别是厚壁空洞、药物作用明显削弱。在中国患肺结核的个体往往会推迟至少两周去看医生，患者疾病治疗的耽误会增加 TB 传播的风险，为了降低疾病的传播风险，理解患者疾病治疗为何被耽搁对于降低发病风险非常关键。

**联合：**联合用药可以交叉杀灭细菌以提高疗效，大大减少耐药菌出现的概率；

**适量：**在确保疗效的情况下，减轻副反应，若剂量不足，组织内药物达不到有效浓度，疗效欠佳；若剂量过大，易产生毒副作用且造成浪费；

**规律：**严格遵照化疗方案所定的用药次数和间隔用药，避免遗漏和中断从而确保药物在体内的有效血浓度；

**全程：**这是化疗成功的关键，TB 菌生长缓慢且有些仅偶尔繁殖，应使药物在体内长期保持有效浓度，从而提高治愈率。初次患病的肺结核患者一般治疗的疗程为 6 个月（2 个月强化，4~6 个月巩固），强化期通常联合 3~4 个杀菌药，约在 2 周内传染性病人经治疗转为非传染性，症状得以改善，巩固期可减少药物，但仍需灭菌药以清除残余菌并防止以后的复发。复发的肺结核患者，推荐强化期 5 药和巩固期 3 药的方案，并适当延长治疗疗程。耐药结核的疗程更需要延长。

理想的抗结核药物应具有较强的杀菌抑菌作用；毒性低、副作用少，机体能耐受；使用方便，药源充分，价格低廉；肌注、静注、口服后体内达到有效血药浓度，疗效迅速持久，可渗入细胞内、浆膜腔、脑脊液内。目前常用的抗结核病的一线药物包括：异烟肼（isoniazid, INH, H）、利福平（rifampicin, RFP, R）及其衍生物、吡嗪酰胺（pyrazinamide, PZA, Z）、和链霉素（streptomycin, SM, S）。二线药物包括：乙胺丁醇（ethambutol, EMB, E）、对氨基水杨酸（para-aminosalicylic acid, PAS, P）、卡那霉素（kanamycin, KM）、氧氟沙星（floxacin, OFLX）等。这些药物都或多或少存在神经系统的毒副作用、肝肾损害及消化道反应等不良反应。

目前所说的耐药结核菌的概念包括两类：多重耐药（**Multidrug-resistant, MDR**）结核菌和泛耐药（**Extensively drug-resistant, XDR**）结核菌。多重耐药结核分枝杆菌是指至少对一线

药物中的异烟肼和利福平平均耐药，一般在新发病人占 3.7%，老病人可高达 20%；泛耐药结核分枝杆菌不仅对五种一线抗痨药物耐药，而且对二线药如氟喹诺酮类和其他几种二线抗痨药物（阿米卡星，卷曲霉素和卡那霉素等）也产生了耐药。多耐药结核中的 9.6%，可表现为泛耐药结核。耐药结核产生的原因主要是不规律和不合理的用药以及无任何管理措施。结核耐药是结核病防治面临的重大挑战，

主要的解决方法包括：采用 DOTS（directly observed treatment short course chemotherapy），即直接督导下的短程化疗，使新发现初治涂阳患者达到高治愈率。治疗时，依据药物敏感性检测结果，详细询问既往用药史，选择至少 2~3 种敏感或未曾使用过的抗结核药物，强化期至少有 5 种药物，巩固期至少有 3 种药物，并实施全程督导化疗管理完成。痰菌转阴后继续治疗 18~24 个月。目前耐药结核可选择的药物包括氧氟沙星(OFLX)、左氧氟沙星(LVFX)、1321Th、对氨基水杨酸(PAS)、AK、卷曲霉素(CPM)，请注意交叉耐药。DOTS 的核心是规则和全程治疗，口号是“送药到手、服药到口、吞了再走”。DOTS 是当今降低和防止结核菌感染、结核病死亡和控制耐多药结核病最有效、最可能实施的战略，不仅适用于发展中国家，也适用于发达国家，已上升为一种保证结核病控制对策成功的战略。

大部分肺结核病人可经正规抗结核治疗治愈，但对于长期内科治疗未能使痰菌转阴者；单侧毁损肺伴支扩，已丧失功能并反复咯血或继续感染者；结核性脓胸或伴支气管胸膜瘘；不能控制的大咯血；疑似肺癌或并发肺癌可能等患者可以考虑进行肺叶切除或肺叶—胸膜切除术，当然同时需结合患者的身体状况进行全面衡量以做出合理选择。此外，以控制症状为目的的治疗在特定条件下也不失为一种治疗措施，如针对咯血的处理、针对窒息的解除气道阻塞的急救处理等。

需要特别指出的是，结核病是一种慢性消耗性传染病，女性病人在患病期间不宜怀孕。因为怀孕后身体各个系统都有很大变化，如新陈代谢加快，内分泌的变化，心肺负担加重，妊娠早期恶心、呕吐等反应，都会影响身体营养的吸收利用。怀孕后会使病情恶化，影响治疗效果。另外，生产过程中和产后哺乳婴儿，对患者更是一种巨大的消耗和负担。从优生优育考虑，抗结核药物对胎儿有影响，如链霉素可引起先天性耳聋，利福平、乙硫异烟胺和盐酸异丙嗪等药物可导致畸胎等。

### 【结核病防治面临的挑战及研究展望】

#### 结核病防治面临的挑战

1. 结核耐药问题
2. HIV 合并结核感染

### 3. 高度的人口流动

#### 4. 结核潜伏感染

结核潜伏感染 (LTBI) 是宿主感染结核杆菌后尚未发病的一种特殊状态, 以皮肤结核菌素试验阳性而无活动性结核的临床表现和影像学改变为特征。考虑到 LTBI 者如不进行相应治疗, 有 5% ~10% 的风险发展成为活动性结核, 若同时伴有 HIV 感染, 这种概率则高达 10% , 远高于 HIV 阴性者。流行病学调查显示, 有 85% ~90% 新诊断的活动性肺结核由结核菌素试验阳性的 LTBI 演变而来。因此, 对 LTBI 者进行早期诊断和预防性治疗, 既能够减少已感染结核杆菌者的发病机会, 又可以通过影响发病来减少结核杆菌在人群中的传播。

鉴于目前结核感染人群范围较广泛, 现有条件尚不足以开展普查, 应确定进行 LTBI 筛选和预防性治疗的适宜人群, 主要包括两大类: (1) 有结核杆菌高感染风险的人群, 包括近期与活动性肺结核患者的密切接触者、有可能与结核病患者接触的医务人员和来自结核病流行高发区域者等, (2) 发生感染后有结核病高发病风险的人群, 即免疫力低下者, 包括生理性(如 5 岁以下儿童)、病理性(如 HIV 感染者、肾衰竭者、糖尿病患者) 和医源性(接受免疫抑制剂治疗者) 等因素造成的免疫低下人群。

结核菌素试验是目前检测结核杆菌潜伏感染的基本方法, 根据发病危险性的高低而有不同的判断标准。HIV 感染者、与活动性肺结核患者密切接触者、X 线胸片提示存在陈旧性结核病灶和正在接受免疫抑制治疗的患者 (服用泼尼松 15 mg/d 以上, 连续 1 个月或同等剂量), 硬结直径  $\geq 5$  mm 即有意义。对于其他易发生结核病的因素: 包括来自结核病高发区域者, 低收入人群特别是无家可归者, 吸毒者, 在结核传播高危环境中工作或生活的人群如医务人员, 养老院、劳教所和收容所的工作人员等, 伴有某些结核高危疾病者如硅沉着病、胃大部切除术、糖尿病、慢性肾衰竭和恶性肿瘤等, 以及年龄  $< 4$  岁的儿童, 硬结直径  $\geq 10$  mm 才有意义。对于没有上述危险因素的人群, 需要达到硬结直径  $\geq 15$  mm 的诊断标准。正如前面提到的, 结核菌素试验特异性较低, 免疫抑制人群敏感性差, 易出现假阴性, 且得到结果需时较长且受主观影响、重复操作会产生复强作用等, 使得结果判定有一定的主观性。

目前更倾向于用 IFN- $\gamma$  释放测定试验 (IGRA), 在免疫抑制特别是 HIV 感染的人群中, 敏感性要高于结核菌素试验, 在 BCG 接种人群中也不会引起交叉抗原反应, 具有较高的特异性。本方法短时间内得到试验结果, 并可以重复进行抽血检测。

由于结核菌素试验和 IGRA 均不能区分 LTBI 和活动性结核, 因此试验结果阳性还需通过患者的详细病史、临床表现、影像学表现等排除活动性结核病。只有在明确否定活动性结核之后, 才能进一步开始对 LTBI 的预防性治疗, 目前主要的治疗方案有以下几种。(1) 9 或 6 个月的异烟肼治疗 (9H/6H) 是目前 LTBI 的首选治疗方案, 特别是伴有 HIV 感染者。(2) 4 个月的利福平治疗 (4R), 越来越多地作为 9H 的替代治疗方案, 利福平的不良反应并不常见, 肝损害的发

---

生率要比单用异烟肼低。但它可以诱导肝微粒体酶的活性从而加速其他药物的清除,特别是治疗艾滋病的蛋白酶抑制剂类的药物,因此限制了其在HIV感染人群中的应用。

### 3. 诊断技术的改良



**你知道吗？****世界结核病日**

**由来：**1982年3月24日，由国际防痨协会和世界卫生组织倡议、各国政府和非政府组织举办纪念罗伯特·科霍发现结核菌100周年活动，国际防痨协会的会员之一非洲马里共和国的防痨协会提议，要像其它世界卫生日一样，设立世界防治结核病日。这个建议后来被国际防痨协会理事会采纳。从那时起，国际防痨和肺病协会和世界卫生组织就开始举办各种纪念活动，但局限在一定的活动范围，缺乏大规模行动。1995年底，WHO为了更进一步地推动全球结核病预防控制的宣传活动，唤起公众与结核病作斗争的意识，与IUATLD及其他国际组织一起倡议，要提高这个重要日子的影响力。1996年2月8日，卫生部发文，中国要积极响应世界卫生组织的建议，积极开展“3.24世界防治结核病日”的宣传活动。从此，每年的3月24日，中国在该防控日都会设立一个主题。

**活动宗旨：**世界结核病日一个旨在全球范围内动员公众支持、加强结核病防治而努力的日子。“世界防治结核病日”主要的目的是动员公众支持加强在全球范围的结核病控制工作，使人类历史上最大的杀手—结核病能得到及时的诊断和有效的治疗。“世界防治结核病日”主要的目的是动员公众支持加强在全球范围的结核病控制工作，使人类历史上最大的杀手—结核病能得到及时的诊断和有效的治疗。

**历年世界结核病日主题：**

1996年：我们面临结核感染的危险

1997年：防治结核病，人人保健康

1998年：结核病：严重威胁人类健康的传染病；实行归口管理，有效控制结核病

1999年：依法控制传染病 防治结核病蔓延

2000年：动员全社会共同关注结核病

2001年：积极发现、治愈肺结核病人

2002年：遏制结核、消除贫困

2003年：人类与结核病，DOTS 治愈我的病，也治好你的病

2004年：控制结核病，让每一次呼吸更健康

2005年：防治结核，早诊早治，强化基层

2006年：防治结核坚持不懈

2007年：结核流行广泛，控制从我做起

2008年：我来控制结核病

2009年：控制结核，人人有责——关注农民工，共享健康

2010年：为控制结核病而不懈努力

2011年：遏制结核 健康和谐

---

2012年：你我共同参与，消除结核危害——遏制结核,奋斗终身

2013年：你我共同参与,消除结核危害——遏制结核,奋斗终身

2014年：你我共同参与，消除结核危害——关怀三百万弱势患者

2015年：你我共同参与,依法防控结核——发现、治疗并治愈每一位患者