

· 指南 · 规范 · 共识 ·

复治肺结核病诊断和治疗专家共识

上海市感染性疾病(结核病)临床医学研究中心/同济大学附属上海市肺科医院

首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所

中国防痨协会 《中国防痨杂志》编辑委员会

【摘要】 复治肺结核病是国家结核病控制规划中的重要环节,也是我国结核病控制的难点。复治肺结核病患者的情况较为复杂,原有复治肺结核病的治疗方案目前已不合时宜,应重新审视复治肺结核病分类及诊治。为此,同济大学附属上海市肺科医院、首都医科大学附属北京胸科医院、中国防痨协会和《中国防痨杂志》编辑委员会共同组织国内专家就复治肺结核病的分类、诊断、治疗等内容反复讨论并形成《复治肺结核病诊断和治疗专家共识》,以规范我国复治肺结核病的诊疗,提升复治肺结核病的治疗效果。

【关键词】 结核,肺; 再治疗; 诊断; 临床方案; 总结性报告(主题)

Expert consensus on the diagnosis and treatment of retreatment pulmonary tuberculosis Shanghai Clinical Research Center for Infectious Disease (Tuberculosis)/Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis

Corresponding authors: XIAO He-ping, Email: xiaoheping_sars@163.com; GAO Wei-wei, Email: gawwjys@sina.com; SHA Wei, Email: shfksw@126.com

【Abstract】 Retreatment pulmonary tuberculosis is an important part of the national tuberculosis control plan, and it is also a difficult point of tuberculosis control in China. The situation of patients with retreatment pulmonary tuberculosis is complex, and the previous treatment regimen is now outdated, and the classification and diagnosis of retreatment pulmonary tuberculosis should be reassessed. Therefore, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Chinese Antituberculosis Association, and Editorial Board of *Chinese Journal of Antituberculosis* organized domestic experts to repeatedly discuss the classification, diagnosis and treatment of retreatment pulmonary tuberculosis and then formed the “Expert consensus on the diagnosis and treatment of retreatment pulmonary tuberculosis” to standardize the diagnosis and treatment of retreatment pulmonary tuberculosis in China and improve the treatment effect.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Retreatment; Diagnosis; Clinical protocols; Consensus development conferences as topic

复治肺结核病是指既往不规律抗结核治疗 \geq 1个月,以及初治失败和复发的肺结核患者^[1]。世界卫生组织(WHO)监测数据显示,2019年全球报

告肺结核患者635.24万例,其中,73.20万例为复治患者,约占11.5%^[2]。复治肺结核病是国家结核病控制规划中的重要环节^[3],也是目前我国结核病控制的难点所在^[4]。复治肺结核病患者是一个复杂的群体,既往抗结核治疗是发生获得性耐药的重要因素,但不同类型患者耐药情况及治疗结局差异很大^[5-8]。我国对复治肺结核病的诊治规范长期以来发挥了重要作用^[9],但随着我国结核病耐药形势的改变^[10],原有治疗方案已不合时宜^[4, 11-13]。在当前肺结核发病疫情下降缓慢、结核病患者复杂多样的情况下,简单地将复治肺结核病分类为耐药和敏感两类进行诊治,或不重视“复治”这一概念,可能会导致复治结核病患者治疗失败或者再次复发^[14-15]。



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2021. 12. 002

基金项目:国家科技传染病重大专项(2018ZX10722-302);上海市感染性疾病(结核病学)临床医学研究中心项目(19MC1910800);上海市临床重点专科建设项目(结核病科)(shslczdzk03001)

通信作者:肖和平, Email: xiaoheping_sars@163.com; 高巍巍, Email: gawwjys@sina.com; 沙巍, Email: shfksw@126.com

因此,应重新审视复治肺结核病分类,总结国内外对复治肺结核病的诊治经验及研究成果,针对这一类肺结核病制订诊治规范,以更合理、有效地解决我国目前复治肺结核病的问题。基于此,同济大学附属上海市肺科医院、首都医科大学附属北京胸科医院、中国防痨协会、《中国防痨杂志》编辑委员会共同组织国内专家就复治肺结核病的分类、诊断、治疗等内容进行讨论并形成共识,旨在提高临床医生对复治肺结核病的认识,规范我国复治肺结核病的诊疗,提升复治肺结核病的总体治疗效果。本共识也提出了在复治肺结核病基础研究及治疗方面一些尚需探索的问题,以期加强复治肺结核病的相关研究,进一步提高结核病疫情整体防控能力。

复治肺结核病的分类

复治肺结核病可根据病变部位、病原学检查结果、抗结核治疗次数、耐药状况、既往治疗转归、病原菌感染来源等进行分类。

一、病变部位

参照《WS 196—2017 结核病分类》^[1]标准,分为复治血行播散性肺结核、复治继发性肺结核、复治气管支气管结核、复治结核性胸膜炎。

二、病原学检查结果

参照《WS 196—2017 结核病分类》^[1]标准,分为病原学阴性复治肺结核病和病原学阳性复治肺结核病。

三、抗结核治疗次数

1. 首次复治肺结核病:符合复治肺结核病的定义,且既往只有 1 次结核病治疗史。

2. 多次复治肺结核病:符合复治肺结核病的定义,且既往结核病治疗史 > 1 次。

四、耐药状况^[1]

1. 敏感复治肺结核病:患者感染的结核分枝杆菌体外药物敏感性试验证实对一线抗结核药物无耐药。

2. 耐药复治肺结核病:患者感染的结核分枝杆菌体外药物敏感性试验证实对一种或多种抗结核药物存在耐药性,可分为单耐药、多耐药、耐多药、广泛耐药、利福平耐药等情况。

五、既往抗结核治疗转归

1. 复发肺结核:过去有明确的结核病史,完成规

定的疗程,医生判定为治愈或者完成治疗,现在被重新诊断为痰涂片阳性或者培养阳性的肺结核。

2. 治疗失败肺结核:为初治失败和复治失败需调整方案者;如原治疗失败者经调整方案治疗后治愈又结核发病者则应归为复发肺结核。

3. 治疗中断肺结核:既往确诊的结核病患者,治疗史 ≥ 1 个月,中断治疗 ≥ 2 个月,现需再次接受治疗者。

4. 其他:过去有明确的结核病史,治疗史 ≥ 1 个月,治疗转归不详或者被重新诊断为细菌学阴性的肺结核。

六、病原菌感染来源

1. 内源性复发(复燃):基因分型技术证实复发肺结核患者分离的结核分枝杆菌菌株与患者既往感染的结核分枝杆菌菌株基因型相同。

2. 外源性再感染:基因分型技术证实复发肺结核患者感染的菌株与患者既往感染菌株不同,为重新感染了新的菌株。

复治肺结核病的流行病学

一、流行情况

WHO《2020 年全球结核病报告》显示,在新登记肺结核病患者中复治肺结核病约占 11.5%^[2],其中,46.3%为复发。除俄罗斯外,全球 30 个结核病高负担国家复治患者比例均在 1%~20%之间。但复治患者中复发的比例差异较大,为 20%~90%。结核病负担排名前三的印度、中国和印度尼西亚的复治患者比例分别为 16.1%、5.6%和 5.1%,复治患者中复发的比例分别为 21.8%、75.0%和 73.6%。俄罗斯的复治患者比例为高负担国家中最高,为 43.5%,但复治患者中复发的比例较低,为 28.5%。

复治肺结核病中,复发的流行病学研究较为充分。Vega 等^[16]通过对全球 1980—2020 年期间发表的 145 项研究荟萃分析得到,合计的结核病的复发率约为 2.26/100 人年,其中,复燃占 70%。总体而言,低疫情地区复发率较低,且复燃的比例较高。国内有报道复发率的地区较少,江苏省为 1.02/100 人年^[17],云南省为 0.73/100 人年^[18],上海市为 0.75/100 人年^[19]。复发以复燃为主,如北京地区复发中复燃比例为 69%^[20],上海地区为 58.2%^[19]。

二、危险因素

复治肺结核病的宿主因素中,合并 HIV 感染^[16,21]、糖尿病^[22]是较为明确危险因素。此外,男性、吸烟、合并空洞、治疗强化期末痰分枝杆菌培养阳性、治疗依从性差、老年等危险因素也有较多报道^[17-19, 23-25]。病原体方面,一般认为耐药结核分枝杆菌感染是复治结核病的危险因素^[19, 26-28]。近期一项荟萃分析提示,感染北京基因型结核分枝杆菌也有可能增加肺结核治疗失败和复发的风险^[29]。

三、耐药情况

复治肺结核病患者的耐药率远高于初治患者,俄罗斯等国家报道可达 70% 以上^[2]。据 WHO 估算,2019 年全球复治肺结核病患者利福平耐药率约为初治患者的 5 倍,分别为 17.7% 和 3.3%^[2]。我国 2007 年开展的全国耐药结核病基线调查显示,复治患者一线和二线药物的耐药率均高于初治患者,其中,利福平耐药率分别为 29.4% 和 6.7%,氧氟沙星耐药率分别为 8.7% 和 2.7%,广泛耐药率分别为 2.1% 和 0.5%^[30]。

复治肺结核病的诊断

一、研究进展

研究显示,复治结核病相较于初治结核病需要更长的诊断时间(73 d *vs.* 35 d)^[31];影像学检查及分子生物学检测方法对复治结核病的诊断特异度较低^[32-33],复治结核病诊断面临着较大挑战。基于核酸扩增试验的 GeneXpert MTB/RIF 自 2013 年起被 WHO 推荐用于结核病诊断^[34],但复治结核病患者痰液可能残留结核分枝杆菌 DNA,影响 GeneXpert MTB/RIF 检测的准确性^[33]。Theron 等^[33]研究证实,复治结核病较新发患者更容易出现 GeneXpert MTB/RIF 检测假阳性(14% *vs.* 8%, $P=0.018$),需综合考虑,并应考虑同时进行细菌学检测验证^[35]。新一代的 Xpert MTB/RIF Ultra 产品具有更高的检测敏感度,但对复治结核病诊断的价值依然非常有限^[36-37]。结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)等已广泛应用的免疫学检测方法在复治结核病诊断时会具有较高的假阳性^[38],因此,诊断价值降低。随着组学研究的发展,有学者提出可以通过人体血液中的代谢标志物以区分活动性肺结核和有既往治疗史的健康者^[39],但还需要更多的研究

证据支持。

二、诊断方法

(一)临床表现

复治肺结核病患者临床表现多样,但与初治肺结核无明显差别。常见全身症状如低热、盗汗、乏力;常见呼吸道症状,如咳嗽、咳痰、血痰及胸痛等。部分患者可无症状,且病原学检查阴性,仅在胸部影像学检查时发现新的疑似结核病灶。

(二)胸部影像学检查

复治肺结核病影像学常表现为多病灶、密度不一、多形态的特点,病灶可能偏陈旧,常表现为原有病灶增大或在原有肺部病灶的基础上出现新病灶、新发空洞或原有空洞增大、新出现纵隔淋巴结肿大或出现胸腔积液等征象^[40-43]。复治耐药肺结核肺部病变范围广,肺毁损、干酪性肺炎伴虫蚀样空洞及静脉曲张型支气管扩张更为明显^[44-45]。影像学检查以胸部 CT 检查为主,必要时可考虑高分辨率 CT(HRCT)^[46-48]。

(三)实验室检查

实验室检查包括细菌学检查、分子生物学检查、病理学检查、免疫学检查^[1]。

1. 细菌学检查:痰涂片显微镜检查、分枝杆菌分离培养、菌种鉴定和药物敏感性试验(简称“药敏试验”),检测方法如初治结核病的检测方法相同^[1],还需注意以下方面:(1)分枝杆菌培养:应对所有的复治肺结核病患者进行分枝杆菌培养,培养阳性且鉴定为结核分枝杆菌不仅可明确诊断,而且可进一步进行药敏试验。(2)分枝杆菌菌种鉴定:肺结核患者易继发或伴发非结核分枝杆菌感染,需进行菌种鉴定以明确。临床标本或分枝杆菌分离株进行分枝杆菌分子菌种快速鉴定非常有必要,可准确地诊断复治肺结核病患者是结核病还是非结核分枝杆菌病,甚至是共病。(3)结核分枝杆菌药敏试验:复治肺结核病耐药比例高,应常规进行药敏检测。

2. 分子生物学检查^[49]:包括结核分枝杆菌核酸检测、分枝杆菌菌种鉴定和分子药敏试验。经国家食品药品监督管理局批准的相关分子诊断产品的检测结果可作为复治肺结核病的诊断或耐药结核病的诊断依据。复治肺结核病患者易发生抗结核药物耐药相关基因突变导致的结核分枝杆菌耐药,在进行分枝杆菌培养及表型药敏试验的同时,应考虑进

行分子药敏试验,其可作为耐药结核病快速筛查方法和(或)传统表型药敏检测的补充^[50],以早期确诊耐药结核病,指导临床制定合理、有效的化疗方案。应重视分子生物学诊断结果的解读,充分考虑到分子生物学检测技术的优势和局限性。分子生物学检测具有检测周期短的优势,在分子耐药性检测与表型耐药检测结果不一致时应进一步分析。

3. 病理学检查:肺结核的基本病理变化主要为渗出、增殖和坏死,上述三种病理变化常混杂存在,在不同阶段多以某种病理改变为主,并相互转化。特征性病理为肉芽肿性炎伴干酪样坏死,明确结核性病变需在病变组织内找到病原菌,病理标本进一步特殊染色(如抗酸染色)阳性,或分子病理学检测到结核分枝杆菌。

4. 免疫学检查:结核菌素皮肤试验(TST)为中度阳性或强阳性、新型结核菌素皮肤试验(C-TST)阳性或 γ -干扰素释放试验阳性、白细胞介素 2(IL-2)检测阳性、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)mRNA 转录检测阳性及结核分枝杆菌抗体阳性可作为辅助诊断标准。与初治肺结核相比,免疫学检查结果对复治肺结核病的诊断价值较低。

(四)其他检查

支气管镜检查可直接观察气管和支气管病变,有助于复治气管支气管结核诊断,还可通过支气管镜取样技术,包括常规支气管镜检查、超声引导和电磁导航下经气管镜的刷检、支气管肺泡灌洗和活检技术。此外,对于部分患者必要时采用经皮肺穿刺活检技术、胸腔镜及纵隔镜检查等侵袭性检查获取标本。随着介入学检查技术的发展,在结核病诊断中的应用越来越广,通过结合分子生物学检测方法可显著提高复治肺结核病的病原学检出率。

三、诊断标准

(一)诊断原则

复治肺结核病的诊断以病原学(包括细菌学和分子生物学)检查为主,结合既往结核病史以及流行病学史、临床表现、胸部影像学检查结果、相关的辅助检查结果及鉴别诊断等,综合分析做出诊断,以病原学和病理学检查结果作为确诊依据。

(二)诊断标准

1. 病原学阳性复治肺结核病:既往抗结核治疗大于 1 个月或规范抗结核化学治疗治愈后再次出现

肺部病变活动,影像学或组织病理学支持活动性结核病表现,并且病原学检测明确为结核分枝杆菌者。

2. 病原学阴性复治肺结核病:既往抗结核治疗大于 1 个月或规范抗结核化学治疗治愈后再次出现肺部病变活动,影像学或组织病理学支持活动性结核病表现,但病原学检测阴性,经鉴别诊断排除其他疾病,经综合考虑,认为符合活动性结核病表现者。

(三)鉴别诊断

复治肺结核病的临床和影像学表现常缺乏特异性^[51],在缺乏病原学阳性证据时,需要结合临床症状、治疗史和既往影像学资料对比做出综合判断,另外还需要与其他肺部感染性和非感染性疾病相鉴别。

1. 感染性疾病鉴别:细菌性肺炎(如肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、奴卡菌、非结核分枝杆菌等)、真菌性肺炎(如隐球菌、曲霉菌或念珠菌等)、病毒性肺炎(如呼吸道合胞病毒、流感病毒等)和不典型病原体肺炎(如肺炎支原体、衣原体、军团菌等)等。应尽量完善病原学等相关检查,必要时行支气管镜肺泡灌洗液病原学检测、肺穿刺活检、组织培养等协助明确诊断。需要强调的是,对抗酸杆菌阳性的肺内疾病注意鉴别非结核分枝杆菌肺炎^[52]和奴卡菌病^[53]。

2. 非感染性疾病鉴别:(1)肿瘤性疾病:具有团块、结节、空洞等不典型影像学表现的部分复治肺结核病需注意与肿瘤性疾病(如肺癌、原发性肺淋巴瘤和其他肺部原发性肿瘤等)进行鉴别。如痰或支气管镜肺泡灌洗液脱落细胞或病理活检找到肿瘤细胞可确诊^[54]。需要注意的是,有时复治肺结核病与肺癌并存,容易漏诊与误诊。(2)其他非感染性疾病:包括风湿免疫性疾病(如肉芽肿性多血管炎)、含液支气管肺囊肿、肺动静脉瘘、类风湿结节、肺内血肿、肺出血肾炎综合征、孤立性矽肺融合结节、肺梗塞、圆形肺不张、肺结节病等。

复治肺结核病的治疗

一、治疗现状

由于复治原因多样、基线复杂、耐药谱多变,制订切实有效的复治肺结核病治疗方案存在一定困难。目前,国内外指南中提出复治肺结核病需要根

据药敏试验结果制定个体化方案治疗。但在实际工作中,特别在资源缺乏地区,无论分子耐药还是表型耐药结果,其可及性和准确性依旧欠佳,限制了个体化方案治疗的开展;而如果贸然使用原标准复治方案,必然将导致其中耐药严重者复治治疗失败。

虽然复治肺结核病患者是耐药发生的高危人群,但不能简单地将其划分为“耐药”和“敏感”两类进行治疗^[14-15]。研究证实,不同类型复治肺结核病患者采用标准复治方案的治疗成功率不同^[55]。对于首次复治肺结核病患者,虽然总耐药率为 39.6%,但采用 5Pa-Rfb-E-Z-Mfx(Pa:对氨基水杨酸异烟肼;Rfb:利福布汀;E:乙胺丁醇;Z:吡嗪酰胺;Mfx:莫西沙星)短程方案治疗成功率可达 81.4%^[56],明显高于标准复治方案组(68.3%)。在标准复治肺结核病治疗方案目前已不能实现较高治愈率的情况下^[11,57],继续使用原方案,将会因不恰当的治疗产生更多的耐药或治疗失败。

二、治疗原则

复治肺结核病的治疗原则包括:(1)应遵循“早期、联合、适量、规律、全程”的抗结核化学治疗原则。(2)应对所有复治肺结核病患者进行药敏试验,包括表型药敏试验和分子药敏试验,根据耐药结果进行方案制定。(3)在药敏试验结果出来之前,建议使用一线抗结核药物组成的方案。(4)如果没有条件进行药敏试验,可以根据患者的既往用药情况和当地的耐药情况组成可能有效的治疗方案,如痰涂片和培养持续阳性,应考虑利福平耐药结核病不能排除,建议转至耐药结核病定点医院诊疗。(5)以抗结核化学药物治疗为主,辅以营养治疗、中医药治疗等。

三、推荐方案

(一)长程方案

长程治疗方案包括利福平敏感、利福平药敏结果未知和利福平耐药肺结核治疗方案。

1. 利福平敏感肺结核:按照一线抗结核治疗方案制定,疗程建议不少于 8 个月,可延长至 9~12 个月。对于异烟肼耐药者,将其替换为氟喹诺酮类药物,治疗疗程通常需要至少 8 个月以上,可延长至 9~12 个月。

推荐方案 1: 3H-R-E-Z/6~9H-R-E(H:异烟肼;R:利福平)^[58]

推荐方案 2: 2H-Rft₂-E-Z-S/2H-Rft₂-E-Z-S/

8H-Rft₂-E(Rft:利福喷丁;S:链霉素)^[59]

2. 利福平耐药未知患者^[58]:按照一线抗结核治疗方案制定,可将强化期延长 1 个月,继续期延长 2~3 个月,治疗过程中密切关注药敏试验结果。

3. 利福平耐药肺结核:建议按照 WHO 及我国的指南制定化疗方案^[60-61]。

(二)短程方案

1. 推荐方案 1^[56]: 5~6Pa-Rfb(Rft)-E-Z-Mfx

适用人群:病原学阴性或者利福平敏感的首次复治肺结核病患者,以及病原学阳性、仅利福平低度耐药者,或中断治疗返回的肺结核患者,既往无氟喹诺酮类药物或氟喹诺酮类药物使用不足 1 个月,或者药敏试验显示对氟喹诺酮类药物敏感者。

2. 推荐方案 2^[62]: 4H-Rft₂-E-Z-S(Lfx)/4H-Rft₂-E

强化期异烟肼、利福喷丁、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素 4 个月(异烟肼:体质量<50 kg 者,用量为 0.3 g/d;体质量 50~70 kg 者,用量为 0.4 g/d;体质量>70 kg 者,用量为 0.5 g/d;利福喷丁:不论体质量大小,用量均为 0.6 g,2 次/周;乙胺丁醇:0.75 g/d;吡嗪酰胺:1.5 g/d;链霉素:治疗第 0~2 个月,1 次/d,0.75 g/d,肌内注射,第 3~4 个月为隔日 1 次,0.75 g/d,肌内注射),继续期异烟肼、利福喷丁、乙胺丁醇 4 个月(剂量同前),对不能应用链霉素者用左氧氟沙星 0.6 g/d 替代。即 2H-Rft₂-E-Z-S/2H-Rft₂-E-Z-S₃/4H-Rft₂-E 或 4H-Rft₂-E-Z-Lfx/4H-Rft₂-E。

适用人群:首次复治肺结核病,药敏试验对一线抗结核药品(H、R、S、E)均敏感。

(三)个体化方案

对于多次复治、治疗失败或治疗疗效不佳,药敏试验提示为多耐药的复治肺结核病患者,应根据药敏情况制定个体化治疗方案。

四、其他治疗

(一)营养治疗

营养支持被认为是结核病治疗需要解决的关键因素^[63],营养状态与结核病的发病及疗效关系密切并相互影响,复治肺结核病患者营养状况较初治肺结核患者更差^[64],因此,应对确诊的复治肺结核病患者进行营养评定,考虑实施营养治疗。营养治疗的目的是增加患者治疗期间的饮食摄入,以补充疾病康复及体质量增加所需的能量,支持人体细胞生

成和免疫反应,对受损和病变组织进行修复,也可减轻抗结核药物的不良反应^[65]。对于复治肺结核病患者应根据患者具体情况,通过口服、管饲或静脉滴注的方式适当营养补充,或进行短期的营养支持,以及肠内营养或肠外营养的营养治疗,应考虑以下几方面:

1. 高热能:复治肺结核病是慢性消耗性疾病,热能需要大于正常人,一般要求达到每公斤体质量供给 30~50 kcal,全日总摄入量为 2000 kcal 左右。碳水化合物呼吸商最高,如果以此作为能量的主要来源,会消耗氧气并产生大量二氧化碳,增加通气负担。所以,应降低营养素中的碳水化合物比例。而脂肪具有较低的呼吸商,故主张对复治肺结核病患者应采取高单不饱和脂肪酸低碳水化合物的营养制剂。

2. 高蛋白质:因患者蛋白质消耗多,且蛋白质是修补组织的重要营养素,有益于病灶愈合,病体康复。复治肺结核病患者每日蛋白质摄入量应为每公斤体质量 1.2~2.0 g,每天的总进量为 80~100 g,其中,优质蛋白质如肉、禽、水产品、蛋、乳及大豆制品应占总蛋白质摄入量的 50%以上。

3. 高维生素:应重点补充维生素 A、B、C、D。维生素 A 能增强机体免疫力,维生素 D 能促进钙吸收,维生素 C 有利于病灶愈合和血红蛋白合成,B 族维生素有改善食欲的作用,其中,维生素 B₆ 可对抗由于使用异烟肼治疗而引起的不良反应。新鲜蔬菜水果也是维生素的主要来源。此外,乳、蛋、内脏等食品富含维生素 A,酵母、花生、豆类、瘦肉等富含维生素 B₆。

此外,结核病患者膳食中还应特别注意钙和铁的补充。钙是结核病灶钙化的原料,牛奶中所含的钙量多质优,患者每日应饮奶 250~500 g。铁是制造血红蛋白的必备原料,咯血、便血者更要注意补充铁剂。

(二)免疫治疗

很多复治肺结核病患者往往是经历长期不规则服药或者长期治疗效果欠佳而慢性排菌的耐多药、广泛耐药患者。对于此类患者,在常规化学治疗的基础上加用免疫辅助治疗可有效提高化学治疗的疗效,加快痰菌的阴转、促进病灶吸收及空洞闭合、缩短化学治疗疗程;但也有一些研究认为免疫治疗的

作用不明显。由于结核病的免疫机制非常复杂,免疫制剂大部分尚处于研发中,也缺乏能反映患者的免疫效应及治疗转归的敏感、准确的生物标志物,因此,临床需要严格地把握结核病免疫治疗的适应证,综合考虑患者的病情和经济情况选用。

目前常用的免疫治疗及免疫制剂包括:注射用母牛分枝杆菌(微卡)、细胞因子[IL-2、 γ -干扰素(IFN- γ)]、胸腺活性提取物(胸腺肽或胸腺五肽)等。

(三)中医药治疗

本病属中医学“肺癆”“癆瘵”“肺疔”等范畴,病位在肺。一般来说,初起肺体受损,肺阴受耗,肺失滋润,继则肺肾同病,兼及心肝,阴虚火旺;或肺脾同病,致气阴两伤;后期阴损及阳,终致阴阳俱伤的危重结局。

中医辨证论治以补虚培元、抗癆杀虫为治疗肺癆的基本原则。补虚培元,旨在增强正气,以提高抗病能力,促进疾病的康复。就病理性质而言,补虚以滋阴为主,若合并气虚、阳虚者,则当同时兼顾益气、温阳;就脏腑而言,补虚重在补肺,并注意脏腑整体关系,同时补益脾肾。

1. 肺阴亏损型:(1)症状:干咳、声音嘶哑、痰中带血丝、胸部隐痛,骨蒸潮热与手足心热,两颧发红午后著,盗汗,形体消瘦,口干喜冷饮,舌红脉细数。(2)治法:养阴润肺,清热杀虫。(3)方药:月华丸加减。

2. 阴虚火旺型:(1)症状:咳嗽、气急、痰黏而少、颧红、潮热、盗汗少寐、胸痛、咯血、遗精、月事不调、消瘦乏力、舌绛苔剥、脉沉细数。(2)治法:滋阴降火,补肺益肾。(3)方药:百合固金汤合青蒿鳖甲散加减。

3. 气阴两虚型:(1)症状:面色晄白,神疲体软,咳语声微,纳呆便溏,痰多清稀,畏风自汗与颧红盗汗并见,舌淡苔白有齿痕,脉沉细而少力。(2)治法:益肺健脾,杀虫补虚。(3)方药:参苓白术散加减。

4. 阴阳两虚型:(1)症状:少气无力,消瘦面黄,声音音哑,潮热盗汗,骨蒸癆热,泄溏便急,痰白沫状或血痰^[60],心悸气短,寡言少欲,纳呆,自汗,滑精,闭经,苔黄燥,脉微细或虚大无力。(2)治法:滋阴补阳,固本杀虫。(3)方药:补天大造丸加减。

5. 瘀血痹阻证:(1)症状:咳嗽,咯血,血色暗而

有血块,胸痛如刺,午后或夜间发热,肌肤甲错,面色黧黑,舌质或有瘀斑,脉涩。(2)治法:活血祛瘀,养阴润燥生津。(3)方药:血府逐瘀汤加减。

6. 饮停胸胁证:(1)症状:咳唾引痛,咳逆气喘,息促不能平卧,病侧肋间胀满,或胸廓隆起,舌苔薄白腻,脉沉弦或弦滑。(2)治法:泻肺祛饮,降气化痰。(3)方药:葶苈大枣泻肺汤合五苓散加减。

复治肺结核病治疗管理和监测

一、治疗管理

利福平敏感的复治肺结核病患者应纳入国家基本公共卫生服务项目,实行全程督导化学治疗,结核病定点医疗机构、疾病预防控制机构和基层医疗卫生机构要密切配合,积极开展以患者为中心的优质服务,加强健康促进和患者沟通,保障患者的治疗依从性。患者住院期间由医务人员负责患者的治疗方案制订、健康教育、治疗管理、发现和处置药物不良反应等。门诊治疗期间由疾病预防控制和基层医疗卫生机构督导管理和定期访视患者,根据患者具体情况,应用手机 APP、智能电子药盒、视频督导等数字化技术辅助开展患者治疗管理;督促患者全疗程规律服药,及时处理药物不良反应;督促患者定期复诊,开展健康教育,提高患者治疗依从性和治疗效果。耐多药/利福平耐药肺结核患者的治疗管理可参照《耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)》^[61]。

二、治疗监测

治疗监测管理可确保治疗安全、减少治疗中断、提高治愈率,主要包括患者监测、治疗疗效评价及抗结核药物不良反应的监测。

1. 患者监测:主要指患者治疗信息及治疗依从性的监测。治疗信息的记录包括病案记录和电子信息系统(如传染病网络报告系统及结核病网络直报系统等)。治疗依从性监测主要为患者是否有漏服药物等情况。

2. 治疗疗效评价:(1)症状和体征监测:治疗后患者症状、体征的改善是最直接的疗效判断,症状好转往往是治疗有效的信号,但缺乏特异性。(2)细菌学监测:是观察疗效变化的最重要指标。复治涂阳肺结核需在治疗第 1、2、5、8 个月末分别进行痰涂片和(或)培养。如第 2 个月末仍痰菌阳性者,第 3 个月末增加痰培养或涂片 1 次,如仍培养阳性,应注意

药敏检测情况。(3)影像学监测:治疗前、治疗期间、治疗结束时需进行胸部 X 线摄片(简称“胸片”)或胸部 CT 检查。治疗期间每 2~3 个月复查,必要时酌情增加复查频次。满疗程停药后每年随访胸部影像学检查,至少随访 2 年。

3. 药物不良反应监测:复治肺结核病用药种类增多,应在治疗前对患者进行药物不良反应宣教,在治疗期间注意患者的不适,以早期发现和识别药物不良反应。(1)血常规:一般每月检测 1 次。(2)肝功能:一般在开始治疗 2 周,以及其后每月 1 次进行复查。长期接受吡嗪酰胺治疗或有肝损伤高危因素或有肝炎症状者,每 2~4 周检测 1 次。(3)肾功能及电解质:接受注射类抗结核药物治疗时每月检测 1~2 次。(4)听力测定:接受注射类抗结核药物者治疗前及以后每月检测 1 次。(5)视力测定:需长时间使用乙胺丁醇或利奈唑胺的患者,建议治疗前进行视力测定;视力或辨色能力发生可疑变化时,重复检测。(6)心电图:使用贝达喹啉、莫西沙星、德拉马尼等药品的患者于治疗开始前检查,以后在治疗第 2、4、8、12 周等重复检查;合并心功能减退、甲状腺功能减退或电解质紊乱时应增加检测频率。(7)精神和心理状态监测:使用部分药物如环丝氨酸、氟喹诺酮类等药物可能出现中枢神经系统损害,患者在用药前、治疗中及需要时,需对其进行精神心理状态评估;就诊时亦应对患者精神和心理状态进行动态评估观察。

三、治疗药物浓度监测

对复治肺结核病患者进行药物血药浓度监测可为药物治疗的临床有效性提供判定依据,也是治疗安全性和合理性的监测指标。如环丝氨酸^[66]、利奈唑胺^[67]等药品的疗效和不良反应与血药浓度密切相关,应加强监测,以减少药物不良反应、保证治疗安全。建议有条件地区对复治肺结核病患者进行抗结核药物血药浓度监测,并考虑根据药物浓度监测结果调整抗结核药物剂量。此外,对于老年患者、合并用药影响代谢或肝肾功能不佳患者,更应加强血药浓度监测,以指导用药剂量调整。

常见药物不良反应与处理^[61,68]

抗结核药物不良反应是导致治疗中断的最重要原因,复治肺结核病患者更是如此。对药物不良反

应的及时发现和正确处理有利于提高患者治疗依从性及治愈率。治疗期间如出现异常不适,应判断是否与药物有关,并考虑可能相关的药物。应根据药物不良反应的严重程度,及时、合理地进行处理。

一、消化系统反应

1. 恶心呕吐:评估反应的严重程度,了解有无脱水、电解质紊乱及肝损伤,必要时使用止吐药或抗酸治疗,伴有严重焦虑的患者可考虑使用小剂量抗焦虑药物。抗结核药物可从小剂量开始,逐渐增加剂量,与其他药物分开服用或睡前服用。

2. 腹泻和胃肠胀气:轻度及中度可不必停药,症状严重者停用可疑药物。单纯腹泻可口服洛哌丁胺(易蒙停),腹泻严重者,应监测电解质(尤其血清钾离子浓度)和脱水情况,及时补充水电解质。

3. 胃部不适和腹痛:轻、中度者可不必停药,进行对症处理;严重者可使用 H₂ 受体阻断剂、质子泵抑制剂或抗酸药。严重腹痛者应立即完善相关的检查,给予明确诊断或排除胰腺炎等。

4. 肠道菌群失调:轻、中度症状予以口服培菲康等治疗,一般症状可逐渐减轻;腹泻严重者,需要进行补液等对症治疗,必要时短期停用可疑药物。

5. 药物性肝损伤^[69]:丙氨酸氨基转移酶(ALT) < 3 倍正常上限(ULN),无明显症状、无黄疸:可在密切观察下保肝治疗并酌情停用肝损伤发生频率高的抗结核药物;ALT ≥ 3 倍 ULN,或总胆红素 ≥ 2 倍 ULN:停用有关抗结核药物,保肝治疗,密切观察,去除其他潜在引起肝损伤的因素;ALT ≥ 5 倍 ULN,或 ALT ≥ 3 倍 ULN 伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状,或总胆红素 ≥ 3 倍 ULN:立即停用所有抗结核药物,积极保肝治疗。严重肝损伤患者应住院采取综合治疗措施。有肝功能衰竭表现时应积极采取抢救措施。

二、皮肤改变

1. 药物过敏皮肤反应:主要表现为皮肤瘙痒及皮疹,以及色素沉着等,严重者出现发热并累及黏膜,出现剥脱性皮炎等。反应轻微者,一般于治疗几周后消失,不必停药,也可适当使用抗组胺药;严重过敏反应者立即停用所有治疗药物,应用标准的应急方案处理过敏反应,直至过敏状态好转;应急过敏状态恢复正常后,再逐一试用抗结核药物,获得合适的抗结核治疗方案。

2. 光过敏及皮肤色素沉着:药物使用期间注意防晒,避免光照。一般不需调整抗结核药物,大部分患者停药后可自行好转。

三、心血管系统反应

主要表现为 QTc 延长及心律失常。使用贝达喹啉、莫西沙星等药品时,需对患者常规行心电图检查,通常 QTc 小于 440 ms 视为正常值,QTc 超过 440 ms 即视为延长。出现 $450 \text{ ms} \leq \text{QTc} < 500 \text{ ms}$ 或 QTc 较基线时延长 ≥ 60 ms 时,需每周复查心电图;当 QTc ≥ 500 ms 时立即停用可能引起 QTc 延长的药物。

四、神经及精神系统反应

1. 周围神经病:最有可能的药品为利奈唑胺、异烟肼、乙胺丁醇等。多发生在下肢,出现后应减少可疑药物的用量,予维生素 B₆ 治疗,如无好转考虑停用可疑药物。

2. 精神症状:最有可能的药品为环丝氨酸,其次为高剂量异烟肼。应暂停使用可疑药物(1~4 周),直到精神症状得到控制;严重者抗精神病治疗或收入精神病房治疗。

3. 抑郁和自杀倾向:先对患者进行心理咨询,症状比较明显时,初期给予抗抑郁治疗,降低可疑药物的用量或停用可疑药物,严重者予住院治疗并 24 h 监护及相应治疗。

4. 视神经炎:主要为乙胺丁醇引起,近年来利奈唑胺引起的也较多见。药物停用后通常可获得缓解。

五、肾毒性

主要为氨基糖苷类注射剂引起,在密切监测肌酐的前提下试用间歇疗法(2~3 次/周),可改为卷曲霉素,如果肌酐仍持续上升,停止使用该注射剂。

六、血液系统损伤

部分患者使用利奈唑胺、利福霉素类药物、氟喹诺酮类药物可出现骨髓抑制。若骨髓抑制程度较轻,可暂时不停药,但需加强监测血象的变化,必要时对症治疗;若发生骨髓抑制逐渐加重,如白细胞、红细胞及血小板等三系减少,重症贫血,血小板持续下降,则应立即停用利奈唑胺等可疑药物,好转后减量或调整药物;严重贫血和血小板减少时可输注红细胞悬液或单采血小板,并注意排除非药物相关因素引起的血液系统损伤。

七、运动系统损伤及代谢异常

1. 肌肉和关节疼痛:使用非甾体类抗炎药物,同时降低可疑药物的用量,如吡嗪酰胺、氟喹诺酮类药物、乙胺丁醇;若仍然不能缓解症状,则停用可疑药物。

2. 肌腱炎和肌腱断裂:制动,减轻关节负荷,减少用药剂量或停用氟喹诺酮类药物,应用非甾体类抗炎药物。

3. 高尿酸血症:应用吡嗪酰胺和乙胺丁醇的患者尿酸水平会增高,严重者出现关节疼痛甚至功能障碍。轻度增高者可观察血尿酸水平变化并减少高嘌呤食物的摄入、多饮水,必要时服用降尿酸药物,不能缓解者可给予对症治疗,必要时停用可疑药物。

复治肺结核病的治疗转归

一、利福平敏感复治肺结核病化学治疗的转归

1. 治愈:完成规定疗程,疗程结束时连续 2 次痰涂片或培养阴性,每次间隔至少 30 d,第 2 次阴性结果在疗程最后 1 个月末。

2. 完成治疗:完成规定疗程且无失败证据,但缺少疗程最后 1 个月末痰涂片或培养的结果(包括未开展检测和无法获得结果),此前痰涂片和培养阴性。

3. 失败:治疗至第 5 个月末或疗程结束时痰涂片或培养阳性。

4. 死亡:治疗过程中由于任何原因所致的死亡。

5. 失访:由于任何原因致治疗中断连续 2 个月及以上。

6. 不能评价:包括患者转诊到其他医疗机构或不知其治疗转归。

7. 成功治疗:包括治愈和完成治疗。

二、利福平耐药复治肺结核病化学治疗的转归

1. 治愈:完成规定疗程,不存在治疗失败的证据,且强化期后(如果没有界定强化期疗程,建议最长为 8 个月,下同)至少连续 3 次培养阴性,且间隔至少 30 d。

2. 完成治疗:完成规定疗程,不存在治疗失败的证据,但强化期后未能获得连续 3 次、每次间隔至少 30 d 的培养阴性结果。

3. 失败:由于下列任一原因终止治疗或者需要永久性更改治疗方案中至少 2 种抗结核药物:(1)强

化期结束时没有出现阴转;(2)阴转后在继续期发生细菌学复阳;(3)证据表明对氟喹诺酮类药物或二线抗结核注射剂产生获得性耐药;(4)出现药物不良反应。

4. 死亡:治疗过程中由于任何原因所致的死亡。

5. 失访:由于任何原因致治疗中断连续 2 个月及以上。

6. 不能评价:包括患者转诊到其他医疗机构或不知其治疗转归。

7. 成功治疗:包括治愈和完成治疗。

复治肺结核病的研究方向

复治肺结核病与初治肺结核相比,具有治疗时间长、治疗成功率较低和耐药率更高的特点。在临床诊疗过程中,仍存在部分患者诊断不及时、用药不合理、患者治疗依从性差及不规律治疗等情况,导致患者病情得不到控制,产生耐药或耐多药,进展为慢性排菌性结核病,成为结核病传播的重要来源。因此,探索更有效的复治肺结核病诊断和治疗方案是今后的主要研究方向。

一、内源性复燃与外源性再感染的鉴别

内源性复燃是复治肺结核病高发病率的主要因素,目前对于复治肺结核病的内源性复燃与外源性再感染的鉴别技术研究进展缓慢。目前,常用的鉴别复治肺结核病的复燃与外源性再感染的经典的分子分型方法包括将结核分枝杆菌分离株应用间隔区寡核苷酸分型法(Spoligotyping)和 MIRU-VNTR(24 位点结核分枝杆菌散在分布重复单位-数目可变串联重复序列)^[70],或采用 IS6110 限制性片段长度多态性(RFLP)^[71]进行基因分型研究。随着全基因组测序技术的发展,也有学者应用结核分枝杆菌菌株进行全基因组测序,根据 DNA 指纹图谱进行比对验证^[72-73]。后续需要开展更深入的研究。

二、复治肺结核病的分类

复治肺结核病的情况复杂,种类繁多。按照患者结核病复发的次数可以分为:首次复治、第二次复治、多次复治等。按照患者感染结核分枝杆菌的耐药情况又可分为:敏感、单耐药、多耐药、耐多药、广泛耐药等。若能根据患者的病情特点(包括复治的次数和耐药情况等)将复治肺结核病进行科学分类,则能针对不同类型的复治肺结核病制定适宜的治疗

方案。

三、病原学阴性复治肺结核病的诊断

随着分子生物学技术的发展,虽然复治肺结核病的病原学诊断依据越来越充分,但仍有部分患者缺乏病原学依据,给诊断和治疗带来了一定的困难。因此,寻找病原学阴性复治肺结核病的诊断方法尤其重要。孙宇峰等^[74]尝试应用 γ -干扰素释放试验(IGRA)联合肿瘤标志物 CA-125 诊断活动性肺结核,发现对于活动性肺结核,尤其是无法获得病原学依据的患者,IGRA 与 CA-125 的联合应用具有一定诊断意义,其准确率达 90.6%(624/689)、敏感度为 76.7%(33/43)、特异度为 91.5%(591/646)。还有一些学者积极探索结核抗体^[75]、IP-10^[76]、趋化因子受体 3(CXCR3)^[77] 等对活动性肺结核及病原学阴性肺结核的诊断价值,也获得了一定发现。美国的一项研究发现,接触调查时肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 IFN- γ 等细胞因子浓度和流行病学因素可能预测是否合并结核感染和发病^[78]。可见,病原学阴性的活动性肺结核的诊断主要依靠免疫学方法,但这些细胞因子或者分子标志物对病原学阴性复治肺结核病的诊断价值如何,仍需进一步探索。

四、探索复治肺结核病的新型治疗方案

尽管 WHO 和我国推荐的标准复治肺结核病化疗方案都曾经是一种高效、经济的方案,但我国肺结核病的防治策略在变化,社会和经济的飞速发展及结核病耐药态势高居不下,推行单一、无选择的标准化疗方案已不适当当前的防治策略。因此,探索复治肺结核病的新型治疗方案是重要课题。

(一)复治敏感肺结核的短程化疗方案的探索

目前,复治敏感肺结核的标准化治疗方案具有疗程长、患者治疗依从性低下、药物不良反应较多的特点,如何从现有的抗结核药物中选择更为有效的杀菌组合,在缩短疗程的同时保证疗效、减少药物不良反应,是复治敏感肺结核治疗的重要课题。国内一项多中心、随机临床试验研究显示:短程化疗方案(5Pa-Rfb-E-Z-Mfx)可提高首次复治肺结核病患者临床治疗成功率,且无明显药物不良反应^[56]。但国外一项临床试验则显示,将莫西沙星替代乙胺丁醇的方案并没有提高复治肺结核病患者的痰菌阴转率或治疗成功率,反而有较高的不良事件发生率^[79]。因此,针对复治敏感肺结核的更优化、更有效的短程

化疗方案是今后的重要研究方向。

(二)复治耐药肺结核化疗新方案的探索

复治肺结核病尤其是多次复治肺结核病患者的耐药率高,经验性的标准复治方案显然已不适合这部分人群。随着一些抗结核新药的开发,耐药结核病的治疗又有了新的进展。研究发现,在首次复治利福平耐药肺结核患者中,9~11 个月短程化疗方案(3~4Km-Mfx-Cfz-Pto-E-Z/6~9Mfx-Cfz-Pto-E-Z;Km:卡那霉素;Cfz:氯法齐明;Pto:丙硫异烟胺)疗效不劣于 20 个月的长程化疗方案,且在药物安全性方面与长程方案相似^[80]。在一项南非进行的多中心临床试验中,研究者在广泛耐药肺结核和耐多药肺结核患者中应用包含普瑞马尼、利奈唑胺和贝达喹啉在内的 6 个月的短程化疗新方案,最终约 90% 的患者达到了有利的治疗结局^[81]。根据患者感染结核分枝杆菌的耐药谱选择合理的药物,制定合适的化疗方案将是复治耐药肺结核治疗的重要研究方向。

(三)复治肺结核病的宿主导向治疗探索

宿主导向治疗是重要的新型结核病治疗理念,其理念是通过研究找到一系列方法来提高宿主抵抗结核分枝杆菌的免疫保护能力,且其作为辅助治疗能提高结核病的化疗效果。宿主导向治疗不同于化学药物治疗,是针对宿主的靶蛋白,通过调控宿主对胞内结核分枝杆菌的免疫通路,影响炎症反应和免疫致病机制,从而限制结核分枝杆菌的感染及感染后的发病。通过促进自噬、抗菌肽产生和其他巨噬细胞效应机制,以及通过改变引起肺部炎症和基质破坏的特定机制等^[82-85],一方面增强宿主的固有免疫和获得性免疫的各种效应分子功能,另一方面降低炎症反应导致的宿主肺组织的破坏,缩短结核病治疗时间。例如,研究发现,结核分枝杆菌分泌蛋白 *Rv0222* 可以利用宿主 K-11 泛素化修饰系统抑制抗结核炎症信号通路^[82]; *PknG*、*RipA* (*Rv1477*) 和 *Rv2577* 等对结核分枝杆菌感染的巨噬细胞自噬和凋亡的抑制作用等^[83-85]。上述这些研究虽然为结核病的新型宿主导向治疗提供了新的分子靶标和干预策略,但仍停留在基础研究的层面,目前都尚未真正转化并开发出新型药物进行临床验证。因此,充分明确结核分枝杆菌与宿主之间的相互作用,并开发新型宿主导向治疗,将是另一个值得深入研究的

课题。

(四)复治肺结核病的中医药治疗研发

中医药辅助治疗复治肺结核病是具有中国特色的一大课题。针对一些复治肺结核病和耐药肺结核患者,许多学者尝试应用中医中药辅助治疗联合标准化化疗方案的方法^[86-88],经过无数的临床实践证实中药可以抑制或杀灭结核分枝杆菌、提高耐药肺结核的治愈率,尤其在改善耐药肺结核的症状、减轻药物不良反应、促进病灶吸收等方面发挥一定的作用。中医药是我国传统医学的瑰宝,博大精深,在结核病治疗方面具有广阔的应用前景。因此,进一步了解中医药作用机制,研发中医药制剂,运用中西医结合的方法治疗复治肺结核病,需要进行更多的探索。

执笔者 刘一典

专家组成员(排名不分先后) 肖和平、沙巍、范琳、王丽新、张青、顾瑾、杨华、刘一典、孙勤、姚岚、郑旭彬(同济大学附属上海市肺科医院);成诗明(中国防痨协会);王黎霞(《中国防痨杂志》期刊社);初乃惠、高微微、陆宇、杜建、戈启萍(首都医科大学附属北京胸科医院);沈鑫、张祖荣、吴哲渊(上海市疾病预防控制中心);吴雪琼(中国人民解放军总医院第八医学中心全军结核病研究所);徐飏、王伟炳(复旦大学公共卫生学院);张文宏、邵凌云(复旦大学附属华山医院);程齐俭(上海交通大学附属瑞金医院);卢水华、刘旭辉(上海市公共卫生临床中心);竺丽梅、卢鹏(江苏省疾病预防控制中心慢性传染病防制所);阚晓宏、王华(安徽省胸科医院);李永涛(浙江大学医学院附属第一医院);蔡青山(杭州市红十字会医院);曾忠(赣州市第五人民医院);夏凡(中国人民解放军海军第九〇五医院);张侠(南京市第二医院);马艳(中国中医科学院);吴树才、谢兰品、董雅坤(河北省胸科医院);孙鹏、于景来(吉林省结核病医院);崔文玉(长春市传染病医院);谭守勇(广州市胸科医院);邓国防(深圳市第三人民医院);陈晓丽(南通市第六人民医院);公维亮(潍坊市第二人民医院)

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 196—2017 结核病分类. 2017-11-09.
 [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
 [3] 卫生部疾病预防控制局, 卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008年版). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009.
 [4] 杨国儒, 张绍坤, 王国锋, 等. 对复治肺结核患者的规范化治疗和个体化治疗的几点思考. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(2): 78-79.
 [5] Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, et al. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug

resistance and adverse outcomes. *Chest*, 1997, 111(5): 1162-1167. doi:10.1378/chest.111.5.1162.
 [6] Sevim T, Ataç G, Güngör G, et al. Treatment outcome of relapse and defaulter pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(4): 320-325.
 [7] Getnet F, Sileshi H, Seifu W, et al. Do retreatment tuberculosis patients need special treatment response follow-up beyond the standard regimen? Finding of five-year retrospective study in pastoralist setting. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 762. doi:10.1186/s12879-017-2882-y.
 [8] 范玉美, 肖和平, 梅建. 上海市首次复治肺结核患者的耐药性分析. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 698-701.
 [9] 全国肺结核短化协作组. 第二批肺结核短程化疗研究初报. 中华结核和呼吸系疾病杂志, 1984, 7(4): 198-202.
 [10] 中华人民共和国卫生部. 全国结核病耐药性基线调查报告(2007—2008年). 北京: 人民卫生出版社, 2010: 49.
 [11] 朱莉贞, 高孟秋, 陈巍, 等. 复治肺结核化疗新方案与原复治方案的临床对照研究. 中国防痨杂志, 2012, 34(5): 304-309.
 [12] 邹级谦. 复治肺结核标准化治疗方案述评. 结核病健康教育, 2009(1): 8-11.
 [13] 唐神结, 肖和平. 复治涂阳肺结核化疗方案刍议. 中国防痨杂志, 2006, 28(2): 69-70.
 [14] 肖和平. 重视复治肺结核化疗方案的制定. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(6): 401-402.
 [15] 马艳, 高微微. 今非昔比: 重视复治肺结核的合理施治. 中国防痨杂志, 2021, 43(4): 313-317. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.04.002.
 [16] Vega V, Rodríguez S, Van der Stuyf P, et al. Recurrent TB: a systematic review and meta-analysis of the incidence rates and the proportions of relapses and reinfections. *Thorax*, 2021, 76(5): 494-502. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215449.
 [17] 彭红, 虞浩, 姜洁, 等. 江苏省初治结核病复发流行病学特征及影响因素. 江苏预防医学, 2019, 30(4): 355-359. doi:10.13668/j.issn.1006-9070.2019.04.001.
 [18] 邱玉冰, 许琳, 杨蕊, 等. 云南省成功治疗肺结核患者 5 年复发情况及影响因素研究. 预防医学, 2020, 32(6): 559-562. doi:10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2020.06.005.
 [19] Shen X, Yang C, Wu J, et al. Recurrent tuberculosis in an urban area in China: Relapse or exogenous reinfection? *Tuberculosis (Edinb)*, 2017, 103: 97-104. doi:10.1016/j.tube.2017.01.007.
 [20] Liu Y, Zhang XX, Yu JJ, et al. Tuberculosis relapse is more common than reinfection in Beijing, China. *Infect Dis(Lond)*, 2020, 52(12): 858-865. doi:10.1080/23744235.2020.1794027.
 [21] Korenromp EL, Scano F, Williams BG, et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(1): 101-112. doi:10.1086/375220.
 [22] Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*, 2011, 9: 81. doi:10.1186/1741-7015-9-81.
 [23] van der Heijden YF, Karim F, Chinappa T, et al. Older age at first tuberculosis diagnosis is associated with tuberculosis recurrence in HIV-negative persons. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(8): 871-877. doi:10.5588/ijtld.17.0766.
 [24] Zhdanov V, Bilenko N, Mor Z. Risk Factors for Recurrent Tuberculosis among Successfully Treated Patients in Israel, 1999—2011. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(4): 237-241.
 [25] Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, et al. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998—2005. *Thorax*, 2010, 65(4): 310-314. doi:10.1136/thx.2009.124677.
 [26] Rosser A, Marx FM, Pareek M. Recurrent tuberculosis in the

- pre-elimination era. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(2): 139-150. doi:10.5588/ijtld.17.0590.
- [27] 杜建, 韩喜琴, 舒薇, 等. 复治菌阳肺结核患者治疗成功后再次复发的危险因素分析. *中国防痨杂志*, 2019, 41(6): 624-631. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.06.007.
- [28] 王倪, 杜建, 马艳, 等. 涂阳肺结核患者治疗失败影响因素分析. *中国防痨杂志*, 2016, 38(6): 450-455. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.06.006.
- [29] Liu Q, Wang D, Martinez L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains and unfavourable treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(2): 180-188. doi:10.1016/j.cmi.2019.07.016.
- [30] Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2161-2170. doi:10.1056/NEJMoa1108789.
- [31] Xie Z, Wang T, Chen H, et al. Factors associated with diagnostic delay in recurrent TB. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 1207. doi:10.1186/s12889-020-09005-9.
- [32] Wilcke JT, Kok-Jensen A. Diagnostic strategy for pulmonary tuberculosis in a low-incidence country: results of chest X-ray and sputum cultured for *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Med*, 1997, 91(5): 281-285. doi:10.1016/s0954-6111(97)90031-7.
- [33] Theron G, Venter R, Calligaro G, et al. Xpert MTB/RIF Results in Patients With Previous Tuberculosis: Can We Distinguish True From False Positive Results? *Clin Infect Dis*, 2016, 62(8): 995-1001. doi:10.1093/cid/civ1223.
- [34] World Health Organization. Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [35] Theron G, Venter R, Smith L, et al. False-Positive Xpert MTB/RIF Results in Retested Patients with Previous Tuberculosis: Frequency, Profile, and Prospective Clinical Outcomes. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(3): e01696-17. doi:10.1128/JCM.01696-17.
- [36] Mishra H, Reeve BWP, Palmer Z, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in an HIV-endemic setting with a high burden of previous tuberculosis: a two-cohort diagnostic accuracy study. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 368-382. doi:10.1016/S2213-2600(19)30370-4.
- [37] Saavedra B, Mambuque E, Nguenha D, et al. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis diagnosis in the context of passive and active case finding[J/OL]. *Eur Respir J*, 2021 [2021-09-14]. doi:10.1183/13993003.00257-2021. Online ahead of print.
- [38] Kim HJ, Yoon HI, Park KU, et al. The impact of previous tuberculosis history on T-SPOT.TB[®] interferon-gamma release assay results. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(4): 510-516. doi:10.5588/ijtld.10.0520.
- [39] Darboe F, Mbandi SK, Naidoo K, et al. Detection of Tuberculosis Recurrence, Diagnosis and Treatment Response by a Blood Transcriptomic Risk Signature in HIV-Infected Persons on Antiretroviral Therapy. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1441. doi:10.3389/fmicb.2019.01441.
- [40] 中华医学会放射学分会传染病放射学专业委员会. 肺结核影像学及分级诊断专家共识. *新发传染病电子杂志*, 2018, 3(2): 118-127. doi:10.3877/j.issn.2096-2738.2018.02.017.
- [41] 吕平欣, 周新华, 谢汝明, 等. 成人原发型肺结核的 CT 表现. *中华放射学杂志*, 2004, 38(1): 15-19.
- [42] 王云玲, 邓佳敏, 赵丽萍, 等. 37 例血行播散性肺结核的多层螺旋 CT 与胸片表现分析. *结核病与肺部健康杂志*, 2015, 4(3): 153-156. doi:10.3969/j.issn.2095-3755.2015.03.002.
- [43] 沙巍, 肖和平, 刘一典, 等. 复治菌阴肺结核 161 例诊断的临床分析. *中国防痨杂志*, 2010, 32(7): 412-413.
- [44] 杨佳, 吕圣秀, 唐光孝, 等. 初治与复治耐多药肺结核患者的 CT 表现分析. *中国防痨杂志*, 2020, 42(1): 38-43. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.01.010.
- [45] 余卫业, 谭卫国, 陆普选. 耐药肺结核的分类、分型及影像学表现. *新发传染病电子杂志*, 2019, 4(1): 42-47. doi:10.3877/j.issn.2096-2738.2019.01.010.
- [46] 周新华. 肺结核的影像学诊断——从形态分析到分子影像诊断. *中国防痨杂志*, 2014, 36(8): 638-642. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.08.004.
- [47] 李利佳, 王迪, 刘倩颖, 等. 320 层 CT 双入口灌注技术观察复治涂阳肺结核患者病灶灌注特点. *中国防痨杂志*, 2016, 38(5): 349-353. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.05.005.
- [48] Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(2): 111-115. doi:10.1093/cid/ciw778.
- [49] 中华医学会结核病学分会临床检验专业委员会. 结核病病原学分子诊断专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(9): 688-695. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.09.008.
- [50] 《中国防痨杂志》编辑委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会基础学组和临床学组. 结核分枝杆菌耐药性检测专家共识. *中国防痨杂志*, 2019, 41(2): 129-137. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.003.
- [51] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 深圳市第三人民医院, 《中国防痨杂志》编辑委员会. 肺结核活动性判断规范及临床应用专家共识. *中国防痨杂志*, 2020, 42(4): 301-307. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.04.001.
- [52] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288—2017 肺结核诊断. 2017-11-09.
- [53] 胡品津, 谢灿茂. 内科疾病鉴别诊断学. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 188-205.
- [54] 中国防痨协会. 病原学检测阴性肺结核诊断流程(T/CHATA 008—2020). 2020-09-22.
- [55] 王雪静, 戴元生, 曹继平, 等. 不同复治涂阳肺结核患者全程间歇短程化疗效果评价. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(8): 472-476. doi:10.3760/j.issn:1001-0939.2001.08.009.
- [56] 沙巍, 张青, 崔文玉, 等. 首次复治肺结核患者短程化疗新方案的临床研究. *中国防痨杂志*, 2017, 39(1): 39-45. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2017.01.011.
- [57] 万利亚, 赵丰曾, 池延花, 等. 世界银行贷款结核病控制项目实施情况分析探讨. *中国防痨杂志*, 1996, 18(3): 103-108.
- [58] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国结核病预防控制工作技术规范(2020 年版)的通知. 国卫办疾控函[2020]279 号. 2020-04-02.
- [59] 杜建, 刘宇红, 李亮, 等. 复治肺结核患者采用不同化疗方案的效果评价. *中国防痨杂志*, 2016, 38(10): 850-857. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.10.013.
- [60] World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [61] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版). *中国防痨杂志*, 2019, 41(10): 1025-1073. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [62] 戈启萍, 杜建, 舒薇, 等. 优化方案治疗复治药物敏感肺结核的疗效评价. *中国防痨杂志*, 2021, 43(4): 328-334. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.04.006.
- [63] World Health Organization. Guideline: Nutritional Care and Support for Patients with Tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [64] 王玉红, 王智慧, 李晓倩, 等. 初治、复治肺结核患者细胞免疫功能与营养状况比较. *中国热带医学*, 2019, 19(2): 132-135. doi:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2019.02.08.
- [65] 中华医学会结核病学分会重症专业委员会. 结核病营养治疗

- 专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(1): 17-26. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.01.006.
- [66] 首都医科大学附属北京胸科医院, 中国防痨协会临床试验专业分会, 《中国防痨杂志》编辑委员会. 环丝氨酸治疗结核病的临床用药指南. 中国防痨杂志, 2020, 42(6): 533-540. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.06.001.
- [67] 中华医学会结核病学分会, 利奈唑胺抗结核治疗专家共识编写组. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(1): 14-19. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.01.006.
- [68] 《中国防痨杂志》编辑委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会全国耐药结核病协作组. 耐药结核病化疗过程中药品不良反应处理的专家共识. 中国防痨杂志, 2019, 41(6): 591-603. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.06.003.
- [69] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版). 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 343-356. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.007.
- [70] Oelemann MC, Diel R, Vatin V, et al. Assessment of an optimized mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat typing system combined with spoligotyping for population-based molecular epidemiology studies of tuberculosis. J Clin Microbiol, 2007, 45(3): 691-697. doi: 10.1128/JCM.01393-06.
- [71] Bang D, Andersen AB, Thomsen VO, et al. Recurrent tuberculosis in Denmark; relapse vs. re-infection. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(4): 447-453.
- [72] Dippenaar A, De Vos M, Marx FM, et al. Whole genome sequencing provides additional insights into recurrent tuberculosis classified as endogenous reactivation by IS6110 DNA fingerprinting. Infect Genet Evol, 2019, 75: 103948. doi: 10.1016/j.meegid.2019.103948.
- [73] Korhonen V, Smit PW, Haanperä M, et al. Whole genome analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from recurrent episodes of tuberculosis, Finland, 1995—2013. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(6): 549-554. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.014.
- [74] 孙宇峰, 张明新, 隋文君, 等. γ -干扰素释放试验联合肿瘤标志物 CA-125 在活动性肺结核诊断中的应用. 中华医学杂志, 2019, 99(8): 599-604. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.08.007.
- [75] 杨松, 严晓峰, 曾晓刚, 等. 结核抗体检测对活动性肺结核的诊断价值评价. 中国防痨杂志, 2018, 40(1): 47-52. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.01.012.
- [76] Blauenfeldt T, Villar-Hernández R, García-García E, et al. Diagnostic Accuracy of Interferon Gamma-Induced Protein 10 mRNA Release Assay for Tuberculosis. J Clin Microbiol, 2020, 58(10): e00848-20. doi: 10.1128/JCM.00848-20.
- [77] Lee K, Chung W, Jung Y, et al. CXCR3 ligands as clinical markers for pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(2): 191-199. doi: 10.5588/ijtld.14.0525.
- [78] Reichler MR, Hirsch C, Yuan Y, et al. Predictive value of TNF- α , IFN- γ , and IL-10 for tuberculosis among recently exposed contacts in the United States and Canada. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 553. doi: 10.1186/s12879-020-05185-2.
- [79] Perumal R, Padayatchi N, Yende-Zuma N, et al. A Moxifloxacin-based Regimen for the Treatment of Recurrent, Drug-sensitive Pulmonary Tuberculosis: An Open-label, Randomized, Controlled Trial. Clin Infect Dis, 2020, 70(1): 90-98. doi: 10.1093/cid/ciz152.
- [80] Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med, 2019, 380(13): 1201-1213. doi: 10.1056/NEJMoa1811867.
- [81] Conradie F, Everitt D, Crook AM. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. Reply. N Engl J Med, 2020, 382(24): 2377. doi: 10.1056/NEJMc2009939.
- [82] Wang L, Wu J, Li J, et al. Host-mediated ubiquitination of a mycobacterial protein suppresses immunity. Nature, 2020, 577(7792): 682-688. doi: 10.1038/s41586-019-1915-7.
- [83] Ge P, Lei Z, Yu Y, et al. *M. Tuberculosis* PknG manipulates host autophagy flux to promote pathogen intracellular survival. Autophagy, 2021; 1-19. doi: 10.1080/15548627.2021.1938912.
- [84] Shariq M, Quadir N, Sharma N, et al. *Mycobacterium tuberculosis* RipA Dampens TLR4-Mediated Host Protective Response Using a Multi-Pronged Approach Involving Autophagy, Apoptosis, Metabolic Repurposing, and Immune Modulation. Front Immunol, 2021, 12: 636644. doi: 10.3389/fimmu.2021.636644.
- [85] Forrellad MA, Blanco FC, Marrero Diaz de Villegas R, et al. Rv2577 of *Mycobacterium tuberculosis* Is a Virulence Factor With Dual Phosphatase and Phosphodiesterase Functions. Front Microbiol, 2020, 11: 570794. doi: 10.3389/fmicb.2020.570794.
- [86] Zhang SY, Fu JY, Guo XY, et al. Improvement cues of lesion absorption using the adjunct therapy of traditional Chinese medicine Qinbudan tablet for retreatment pulmonary tuberculosis with standard anti-tuberculosis regimen. Infect Dis Poverty, 2020, 9(1): 50. doi: 10.1186/s40249-020-00660-z.
- [87] 邱磊, 张少言, 郭晓燕, 等. 化疗方案加苓部丹片治疗复治涂阳肺结核患者的临床价值. 中国防痨杂志, 2020, 42(2): 108-114. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.02.006.
- [88] 马改霞, 田黎明, 王钰, 等. 中西医结合治疗耐多药肺结核的系统评价/Meta 分析的再评价. 中国防痨杂志, 2020, 42(2): 95-100. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.02.004.

(收稿日期: 2021-09-14)

(本文编辑: 李敬文)