



《中华传染病杂志》综述

结核病隐匿传播的风险：亚临床型结核病

亚临床结核病是结核病自然史的一部分，目前主流文献对其的定义是无结核病相关症状的结核病患者。近年来，随着对结核病自然史的重新分析与对亚临床结核病群体的公共卫生意义的探索，这类患者受到越来越多的关注。近期，国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染科团队在《中华传染病杂志》上发表综述，总结了目前对于亚临床结核病的认知及其流行病学、诊断、治疗、预后方面的研究进展，并提出了这一领域待解决的问题。

背景

结核病仍是全球重要的公共卫生问题，WHO 估计 2021 年全球有 1 060 万人罹患结核病，160 万例患者死亡，结核病成为感染性病原体导致死亡名单上居于第二位。以往结核病研究主要侧重于结核病疾病谱的两端，即结核潜伏感染人群和活动性结核病患者。然而，近年来随着对结核病自然史的重新审视，发现亚临床结核病 (subclinical tuberculosis) 的对结核病控制构成巨大障碍，是一个严重的现实公共卫生问题。

亚临床结核病的患者通常不表现出明显的结核病相关症状，使其在传统的结核病筛查和诊断中常被忽视。然而，这一群体的存在对结核病的传播和控制具有潜在的重要影响。亚临床结核病患者既可能是结核病传播的源头，又可能在未来转化为活动性结核病患者。因此，深入了解亚临床结核病的流行病学、诊断、治疗和预后，以及明确这一领域存在的问题至关重要。本研究关注亚临床结核病的流行病学特征，包括患病率、传染性等方面的数据，以及针对这一群体的诊断、治疗与预后的研究现状，此外，还讨论了该领域尚待解决的问题，探讨可能的研究方向，以期为亚临床结核病的认识和研究提供参考。

一、亚临床型结核病的流行病学研究

(1) 亚临床结核病比例调查

亚临床结核病患者主要依赖于主动病例筛查项目，常在筛查中被发现，既往流行病学调查中常出现对无症状结核患者的报道。Frascella 等总结了 1990 年至今结核病流行病学调查中亚临床结核病的相关数据，结果显示，按照每项流行病学调查自身的症状筛查定义，病原学阳性肺结核患者中亚临床结核病的占比约为 50%。进一步分析显示，根据不同的亚临床结核病定义划分出的亚临床结核病患者比例差异较大，Stuck 等根据 2 种亚临床结核病的定义分析赞比亚流行病学调查数据中亚临床结核病的占比，第 1 种为“无持续 2 周以上咳嗽的病原学阳性结核病患者”，第 2 种为“无任意咳嗽、发热、盗汗、体质量减轻表现的病原学阳性结核病患者”，根据第 1 种定义进行归纳，亚临床结核病患者占 40.5%，而根据第 2 种定义，其占比为 22.1%。有研究采用个体病例数据



元分析(individual participant data meta, IPD meta-analysis)的方法分析了可及的流行病学调查的结果,将亚临床结核病的定义统一为“无咳嗽、咳痰、发热、盗汗、体质量减轻,且病原学阳性的结核病患者”,结果显示其占比为15.1%~56.7%(中位值为38.1%)。当然,亚临床结核病所占比例也受流行病学调查时采取的诊断方法、筛查策略、当地结核病流行特点等多因素影响。

2000年和2010年全国流行病学调查报道,我国肺结核患者(包括菌阳和菌阴患者)中无症状患者占比分别为14.2%和43.1%,而在涂阳肺结核患者中无症状病例分别占6.7%和26.3%。以上研究纳入人群为菌阳、菌阴肺结核患者或涂阳肺结核患者,与上述的“具有结核分枝杆菌病原学证据”略有差异,但仍能体现出亚临床结核病患者比例不容忽视,且有升高趋势。

(2) 亚临床结核病的传染性及其对于结核病传播的影响

结核病患者是否具有传染性取决于其是否向环境排出细菌。过去,咳嗽通常被认为是结核分枝杆菌传播的主要方式,但近年来,随着对呼吸道产生气溶胶研究的进展,研究者逐渐认识到咳嗽不是结核病传播的先决条件,所有呼吸活动都可能通过细支气管液膜破裂机制从肺部结核病病灶释放气溶胶。研究表明,结核病患者呼气中检测到的细菌载量与咳嗽频率无明显相关性,呼吸时累计排出的细菌量可能大于咳嗽时的排菌量。同时,一些被亚临床结核病患者忽视或归咎于其他疾病(如上呼吸道感染、慢性咳嗽)的症状(如咳嗽、咳痰)可能增加结核分枝杆菌的排出。

关于结核病传播的分子流行病学研究表明,在指示病例出现症状之前(即亚临床结核病状态)即可发生传播,且亚临床结核病造成的传播约占30%。另外一部分关于亚临床结核病的传染性证据来源于密切接触者调查,这类研究比较了亚临床结核病患者与临床结核病患者家庭密切接触者的结核病发病率,认为亚临床结核病的传染性与临床结核病无明显差异。结合结核病流行病学调查和密切接触者调查等数据,估计亚临床结核病将造成约1/3~2/3的传播事件。因此,亚临床结核病患者具有传染性,且在结核病传播中起到不可忽视的作用。

二、亚临床结核病的诊治

1、诊断方法

目前,尚无亚临床结核病的特异性诊断方法,亚临床结核病的诊断方法与活动性结核病基本一致,主要包括分子诊断技术、结核分枝杆菌培养和涂片等。但由于亚临床结核病的临床特点,其对所需的诊断方法提出了新的要求:亚临床结核病患者发现依赖于主动筛查,且通常患者体内细菌载量较低,因此诊断方式选择的特点倾向于高灵敏度、经济、高通量等。同时,考虑到亚临床结核病并无相关症状,排痰相对困难,因此基于非痰标本的细菌学检测将是亚临床结核病诊断的主要发展方向。

2、治疗方案



目前亚临床结核病无特异的治疗方案，与临床结核病患者的治疗方案一致。Min 等比较了亚临床结核病患者与活动性结核病患者治疗结局，虽然亚临床结核病患者炎症指标更低，但两者的治疗成功率和病死率差异均无统计学意义。一项在非洲进行的观察性研究对未接受二线抗结核治疗、经培养确诊为耐多药结核病的儿童患者进行回顾分析，并对无症状且胸部 X 线检查结果正常的患儿进行 1 年监测，结果显示 34 例 (80%) 患儿在没有治疗的情况下保持无症状，且胸部 X 线检查结果良好。2022 年 Naidoo 等在 *Clinical Infectious Diseases* 上报导了接受抗反转录病毒治疗患者中亚临床结核病复发患者的治疗结局，在复发的 17 例亚临床结核病患者中，6 例 (35.3%) 自愈。国内研究提示亚临床结核病患者更倾向于单肺累及，具有更低的中性粒细胞与淋巴细胞比值，且多为年轻人。因此，考虑到亚临床结核病患者疾病状态特点，以及这一人群对长程治疗的心理接受程度，亚临床结核病患者可能适用于疗程更短、药物组合更简单的治疗方案。既往研究针对的是活动性结核病患者，未来还需要开展相关研究验证或改进亚临床结核病的治疗方案，期待有更短疗程的化疗方案问世。

此外，亚临床结核病患者中也有耐药结核病的存在，仍需强化药物敏感试验检测，根据结果选择合适的治疗方案。这一群体的治疗方案也需要进一步探讨。

3、病程转归

流行率和报告率的相关数据表明，亚临床结核病的持续时间至少与有症状结核病的持续时间类似；在被动病例检测之前，培养阳性结核病的持续时间可能长达 18 个月，然而，患者通常只在诊断前 2~3 个月才报告症状，这提示亚临床阶段可能持续数十个月。而 HIV 感染合并结核病的人群中，这一时长可能缩短至数周或数月。

基于既往流行病学调查、报告数据、结核病队列数据等数据的模拟研究为亚临床结核病的病程与转归提供参考。据估计，结核病无症状期的平均持续时间为 6 个月，进一步根据涂片结果比较，涂阴亚临床结核病患者病程较短，平均持续时间为 4.3 个月，而涂阳亚临床结核病患者持续时间较长，从发病到确诊的平均时间为 15.5 个月。亚临床结核病是一个波动、异质性的过程。有研究整合了历史结核病流行病学与队列数据，模拟 5 年内亚临床结核病患者队列在未经治疗情况下的变化，结果表明 5 年后 67% 的亚临床结核病患者恢复到轻微疾病或康复状态，其中 40% 的患者完全康复；18% 的患者死于结核病，14% 在 5 年内波动于亚临床与临床结核病状态之间。涂片结果似乎可以作为亚临床结核病患者后续转归的预测因素，几乎所有涂阴亚临床结核病在诊断或治疗前自愈，大多数涂阳亚临床结核病患者最终会出现症状。

三、有待解决的科学问题与研究展望

目前，有关亚临床结核病的研究较少，在该领域还有许多待解决的问题。

1. 亚临床结核病的自然转归

近年来关于无症状患者自然病程变化的研究存在样本量小、多为回顾性数据等不足。目前关于亚临床结核病的自然病程估计仍采用化学治疗前时代的队列数据，



其数据质量存疑。关于亚临床结核病患者在确诊后发生自愈或疾病进展的比例和持续时间，以及相关的风险因素尚缺乏高质量的证据。此外，对亚临床结核病患者干预时机的选择需要更多证据支持。部分亚临床结核病患者存在自愈的现象，但这些患者可能具有高复发风险，尚缺乏自愈患者的远期复发数据，这对制订治疗方法、随访管理方案至关重要。然而，对确诊患者不予治疗而观察其是否自愈是不符合伦理的，关于亚临床结核病自然转归的问题很难解决。

2. 亚临床结核病的传播性

目前少量研究显示亚临床结核病具有传播性，但仍需要更多研究证实。开展结核病传播性相关的研究非常困难，需要进行严格的人群调查、分子流行病学分析等，但这又是亚临床结核病的重要参数，对其传播效率、传播持续时长、接触模式的探究均具有重大公共卫生意义。

3. 亚临床结核病的筛查策略

目前，亚临床结核病病例的发现依赖于主动病例筛查活动或健康体检，且传统的症状筛查或单纯的痰涂片筛查并不适用于亚临床结核病的发现，采用的筛查手段需要包括影像学检查。近年来，许多新检测技术取得了很大的进展，如 GeneXpert、舌拭子核酸检测、呼出气检测、计算机辅助读片等，但这些技术在无症状人群检测中的灵敏度、特异度有待研究，其是否适用于筛查亚临床结核病患者也需要更多实施性数据。此外，细菌学阴性但胸部 X 线检查提示疑似活动性结核病变的人群也是需要关注的群体，据估计，这一人群进展为痰培养阳性的风险高达每年 10%，因此还需要开展关于如何在人群筛查中准确识别这一人群，并识别这一人群中具有高度进展为亚临床风险的人群特征(症状、结核病史、重要的合并症和免疫学风险特征)的相关研究。

4. 亚临床结核病的特异性标志物

亚临床结核病与结核潜伏感染或有症状的活动性结核病有所区别，可能存在特异性的宿主免疫应答标志物，需要系统筛选，提高对结核病自然史的认知，也为后续诊断或评估技术的开发提供理论依据。

5. 亚临床结核病的临床诊断技术

虽然目前用于诊断活动性结核病的检测手段也可用于诊断亚临床结核病，但其灵敏度可能降低。亚临床结核病需要更灵敏且应用简单的技术。亚临床结核病患者难以获取痰标本，基于非痰标本的检测将是亚临床结核病诊断的主要发展方向。另外，尽管目前以结核分枝杆菌 γ 干扰素释放试验(以细胞免疫反应为基础)为代表的免疫学诊断方法无法用于诊断亚临床结核病这一状态，但是在对潜伏结核活动特征的研究中，新一代免疫技术特别是宿主转录组学有望用于亚临床结核病的诊断，也是后续用于亚临床结核病治疗效果监测和评估的重点研发方向。目前宿主转录组学主要用于预测潜伏结核发展为活动性结核病的风险，其中较为成熟的基因组合包括 GBP5/ DUSP3/ KLF2、 GAS6/ SEPT4/ CD1 C/ BLK 等，这些组合对预测短期内(如 3~12 个月)发展为活动性结核病展现出满意的诊断效能，而根据对结核病自然史的认识，这一时间段有可能与亚临床结核病有一定重叠，值得后续深入探究。



6. 亚临床结核病患者治疗方案优化

亚临床结核病患者对自身疾病的认知与有症状患者不同，可能会拒绝 6 个月的多药联合治疗方案，在开始治疗前需评估患者的治疗意愿、强化患者教育。而从患者所处疾病状态考虑，亚临床结核病是一个疾病早期、细菌载量较低的阶段，可能适用于更短程或更简单的治疗方案。另外，免疫治疗、营养治疗、中医治疗或能作为综合治疗的组成部分。总而言之，对于亚临床结核病患者治疗方案需要更多设计良好的研究进行探讨。

许多待探究的问题需要借助设计良好的临床研究或者真实世界队列研究进行探索。由于单独针对亚临床结核病患者发现、随访措施的相关研究成本巨大，且需覆盖结核全疾病谱，并包括筛查、诊断、治疗、实施等方面，往往需要良好的研究现场。近期无结核社区的建设为此提供了研究契机。无结核社区是指某一社区（乡镇/街道、学校、部队、长期照护机构、大型企事业单位等）的常住人口中结核病发病率低于 10/10 万，需采取主动筛查和预防性治疗等强有力的措施来实现消除结核病的目标。在符合伦理要求的前提下，在建设无结核社区的过程中搭载亚临床结核病自然转归、诊断技术测试、筛查策略评价等研究项目，一方面可吸引各方资源共同推动无结核社区建设，另一方面也可积累结核病自然转归、技术测试等相关数据，为后续扩大我国无结核社区建设、消除结核病提供理论依据和实践经验。