

· 基层常见疾病诊疗指南 ·

肺结核基层诊疗指南(2018年)

中华医学会 中华医学会杂志社 中华医学会全科医学分会 中华医学会呼吸病学分会感染学组 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会 呼吸系统疾病基层诊疗指南编写专家组

通信作者:曹彬,中日友好医院呼吸与危重症医学科,北京 100029, Email: caobin_ben@163.com; 陈虹,重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 400016, Email: hopehong2003@126.com

【关键词】 指南; 结核,肺

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.08.002

Guideline for primary care of pulmonary tuberculosis (2018)

Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, Infection Group of Chinese Thoracic Society, Editorial Board of Chinese Journal of General Practitioners of Chinese Medical Association, Expert Group of Guidelines for Primary Care of Respiratory System Disease

Corresponding author: Cao Bin, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China, Email: caobin_ben@163.com; Chen Hong, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China, Email: hopehong2003@126.com

一、概述

结核病(tuberculosis)是由结核菌感染引起的一种慢性传染性疾病,在全球广泛流行,是全球关注的公共卫生和社会问题,也是我国重点控制的疾病之一,其中肺结核(pulmonary tuberculosis)是结核病最主要的类型。结核病的病原菌为结核菌复合群,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%为结核分枝杆菌。结核病的传染源主要是结核病患者,尤其是痰菌阳性者,主要通过把含有结核菌的微粒排到空气中进行飞沫传播。

(一)定义

肺结核是指发生在肺组织、气管、支气管和胸膜的结核,包含肺实质的结核、气管支气管结核和结核性胸膜炎,占各器官结核病总数的80%~90%。

(二)分类

根据病变部位及胸部影像学表现的不同,肺结核分为以下类型^[1]:

1. 原发性肺结核:指初次感染即发病的肺结核,包括原发综合征及胸内淋巴结结核。多见于儿童,胸部影像学主要表现为肺内原发病灶及胸内淋巴结肿大,或单纯胸内淋巴结肿大。儿童原发性肺

结核也可表现为空洞、干酪性肺炎以及由支气管淋巴结导致的支气管结核。

2. 血行播散性肺结核:包括急性血行播散性肺结核、亚急性及慢性血行播散性肺结核。急性血行播散性肺结核胸部影像学表现为两肺均匀分布的大小、密度一致的粟粒结节;亚急性或慢性血行播散性肺结核的弥漫病灶多分布于两肺的上中部,大小不一,密度不等,可有融合。儿童急性血行播散性肺结核有时表现为磨玻璃样阴影,婴幼儿粟粒病灶周围渗出明显,边缘模糊,易于融合。

3. 继发性肺结核:由于初次感染后体内潜伏病灶中的结核菌复燃增殖而发病,本型是成人肺结核的最常见类型。继发性肺结核胸部影像表现多样,轻者主要表现为斑片、结节及索条影,或表现为结核瘤或孤立空洞;重者可表现为大叶性浸润、干酪性肺炎、多发空洞形成和支气管播散等;反复迁延进展者可出现肺毁损,毁损肺组织体积缩小,其内多发纤维厚壁空洞、继发性支气管扩张,或伴有多发钙化等,邻近肺门和纵隔结构牵拉移位,胸廓塌陷,胸膜增厚粘连,其他肺组织出现代偿性肺气肿和新旧不一的支气管播散病灶等。根据不同的影像学特点,继发性肺结核可分为5个亚型:

(1)浸润性肺结核:渗出性病变和纤维干酪增殖灶多发生在上叶,影像学表现为小片状或斑点状阴影。

(2)空洞型肺结核:空洞大小不一,多为干酪渗出病变溶解形成洞壁不明显、多个空腔的虫蚀样空洞;伴周围浸润病变的薄壁空洞,当引流支气管出现炎症伴阻塞时,可形成薄壁的张力性空洞。

(3)结核球:多由干酪样病变吸收和周围纤维包裹形成,常有钙化,周围有小结节的卫星病灶。

(4)干酪性肺炎:机体免疫力减退者受到大量结核菌感染,或淋巴结中的大量干酪样物经支气管进入肺内而发生。大叶性干酪性肺炎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,可出现播散灶。

(5)纤维空洞型肺结核:该型病程长,反复进展恶化,肺组织严重破坏,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,常见胸膜粘连和代偿性肺气肿。

4. 气管支气管结核:指发生在气管支气管的黏膜、黏膜下层、平滑肌、软骨及外膜的结核病,是结核病的特殊临床类型。气管支气管结核主要表现为气管或支气管壁不规则增厚、管腔狭窄或阻塞,狭窄支气管远端肺组织可出现继发性不张或实变、支气管扩张及其他部位支气管播散病灶等。依据支气管镜下改变及组织病理学特征,分为I型(炎症浸润型)、II型(溃疡坏死型)、III型(肉芽增殖型)、IV型(瘢痕狭窄型)、V型(管壁软化型)和VI型(淋巴结瘰疬型)^[2]。

5. 结核性胸膜炎:包括干性胸膜炎和渗出性胸膜炎。干性胸膜炎为胸膜的早期炎症反应,通常无明显异常的影像学表现;渗出性胸膜炎主要表现为胸腔积液,可为少量或中到大量的游离胸腔积液,也可局限性或包裹性积液,吸收缓慢者常合并胸膜增厚粘连,也可演变为胸膜结核瘤及脓胸等。

(三)流行病学

1. 全球疫情:全球有三分之一的人(约20亿人)曾受到结核菌的感染。结核病的流行状况与经济水平大致相关,WHO把印度、印度尼西亚、中国、俄罗斯、南非、秘鲁等30个国家列为结核病高负担国家,全球80%的结核病患者集中在这些高负担国家^[3]。

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100万例,发

病率78/10万;全国现有活动性结核患者499万例,患病率459/10万;痰涂片阳性肺结核患者72万例,患病率66/10万;菌阴肺结核患者129万例,患病率119/10万;结核病年死亡人数5.4万例,死亡率4.1/10万。地区差异大,西部地区的活动性肺结核患病率、痰涂片阳性肺结核和培养阳性肺结核患病率明显高于全国平均水平,而东部地区低于平均水平。

二、病因与机制

(一)诱因或危险因素

1. 传染源:结核病的传染源主要是肺结核痰菌阳性的患者。传染性的大小取决于痰内结核菌数量的多少。直接涂片法检出结核菌者排菌量较大,直接涂片法检查阴性而仅培养阳性者排菌量较小。

2. 传播途径:结核菌主要通过咳嗽、喷嚏、大笑、大声谈话等方式把含有结核菌的微粒排到空气中而传播。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传播途径现已罕见。

3. 易感人群:影响机体对结核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、糖皮质激素和免疫抑制剂使用者、糖尿病和尘肺等慢性疾病患者,都是结核病的易感人群。

(二)病理生理

1. 基本病理变化:结核病的基本病理变化是炎症渗出、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3种病理变化多同时存在,可相互转化,也可以某一种变化为主,这主要取决于结核菌的感染菌量、毒力大小以及机体的抵抗力和变态反应状态。

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,由淋巴细胞、上皮样细胞、朗格汉斯巨细胞以及成纤维细胞组成,结核结节的中央可出现干酪样坏死。增生为主的病变发生在机体抵抗力较强和病变恢复阶段。

干酪样坏死为主的病变多发生在结核菌毒力强、感染菌量多、机体超敏反应增强、抵抗力低下时。干酪样坏死病变镜检为红染无细胞结构的颗粒状物,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:结核病的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抗结核治疗后也可吸缩小逐渐纤维化,或纤维组织增生形成散在的小硬结灶或钙化。未经化学治疗的干酪样坏死病变常发生液化或形成空洞,含有大量结核菌的液化物可经支气管播散至对侧肺或同侧肺其他部位,引起新发病灶。

(三)机制与病理结局

1. 原发感染:在结核病普遍流行的国家和地区,人们常受到结核菌的感染,成为潜伏结核感染者。当首次吸入含结核菌的微粒后,是否感染患病取决于结核菌的毒力和肺泡内巨噬细胞固有的吞噬杀菌能力。结核菌的类脂质等成分能抵抗溶酶体酶类的破坏作用或逃避巨噬细胞的吞噬溶解,并在肺泡巨噬细胞内外生长繁殖,此部分肺组织即出现炎性病变,称为原发病灶。原发病灶中的结核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称为“原发综合征”。原发病灶可直接或经血流播散到邻近组织器官,发生结核病。

当结核菌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菌产生特异性免疫,使结核菌停止繁殖,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菌大部分被消灭,这就是原发感染最常见的良性过程。但仍有少量结核菌不能被消灭,长期处于休眠期,成为继发性结核的潜在来源。

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,体液免疫处于次要地位。人体受结核菌感染后,首先是巨噬细胞分泌细胞因子使淋巴细胞和单核细胞聚集到结核菌入侵部位,逐渐形成结核肉芽肿,限制结核菌扩散并杀灭结核菌。1890年Koch观察到,将结核菌皮下注射到未感染的豚鼠,10~14 d后局部皮肤红肿、溃烂,形成较深的溃疡,难以愈合,最后豚鼠因结核菌播散到全身而死亡。而对3~6周前受少量结核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菌皮下注射,2~3 d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,无结核播散和死亡。这种机体对结核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;结核菌无播散,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^[4]。

3. 继发性结核:继发性结核病的发病,目前认为有两种方式:一种是原发性结核感染时期潜伏在病灶中的结核菌重新增殖而发生的结核病,此为内源性复发;另一种是由于受到结核菌的再感染而发病,称为外源性重染。据统计约10%的潜伏结核感染者在一生的某个时期会发生继发性结核病。两种不同发病方式主要取决于当地的结核病流行情况。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,是结核病防控工作的重点。

继发性肺结核的发病有两种类型:一种是起病隐匿,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。另一种是起病迅速,在几周内即出现广泛的病变、空洞和播散,痰涂片检查多为阳性,此类多发生于青春期女性、营养不良和抵抗力弱的群体以及免疫功能受损的患者。

三、诊断与转诊

(一)诊断步骤

具有结核中毒症状(低热、乏力、盗汗、食欲减退、体重减轻等),或伴呼吸道症状者(咳嗽、咳痰2周以上,或伴咯血、痰中带血),或通过健康体检发现的肺部阴影疑似肺结核者,应考虑为肺结核可疑者,需进一步完善相关检查明确是否为肺结核。

(二)诊断依据与方法

1. 临床表现:

(1)危险因素:有痰涂片阳性肺结核患者密切接触史,生活贫困、居住拥挤、营养不良等社会因素,以及婴幼儿、老年人、HIV感染、糖皮质激素和免疫抑制剂使用、慢性基础疾病等导致免疫力低下的因素。

(2)症状:

①呼吸系统症状:咳嗽、咳痰2周以上或咯血是肺结核的常见可疑症状。一般咳嗽较轻,干咳为主或少许黏液痰。有空洞形成时,痰增多,合并其他细菌感染时,痰可呈脓性。部分患者可有咯血,大多数为少量咯血。病灶累及胸膜时可出现胸痛,胸痛随呼吸运动和咳嗽加重。呼吸困难多见于病变累及多个肺叶、段以上支气管或气管、中到大量胸腔积液的患者。

②全身症状:发热是最常见症状,多为午后潮

热,中低热为主,少数可出现高热。部分患者有倦怠、乏力、盗汗、食欲减退和体重减轻等。育龄期女性可有月经不调。

(3)体征:体征多寡不一,取决于病变性质及范围。病变范围较小时,可无任何体征。渗出性病变范围较大或干酪样坏死时,可有肺实变体征,如语颤增强、叩诊浊音、听诊闻及支气管呼吸音和细湿啰音。当存在较大的空洞性病变时,可闻及支气管呼吸音。当存在较大范围纤维条索时,可出现气管向患侧移位、患侧胸廓塌陷、叩诊浊音、听诊呼吸音减弱、闻及啰音。结核性胸膜炎多数有胸腔积液体征,气管支气管结核可有局限性干啰音,气管狭窄严重者可出现三凹征。

2. 辅助检查:

(1)基层医疗机构:

①X线胸片检查:是诊断肺结核的常规首选方法。病变多位于上叶尖后段、下叶背段和后基底段,呈多态性,即浸润、增殖、干酪、纤维钙化性病变可同时存在,病变密度不均匀,边缘较清楚和变化速度较慢,易形成空洞和传播灶。

②直接涂片抗酸杆菌镜检:是简单、快速、易行和较可靠的方法,但欠敏感,通常菌量 $\geq 10^4$ 条/ml方能检测阳性。痰涂片阳性仅说明痰中存在抗酸杆菌,由于我国的非结核分枝杆菌感染并不多见,故痰中检出抗酸杆菌对诊断肺结核有极重要的意义。一般至少检测2次。

③结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST):用于判断是否存在结核菌感染,而非结核病。皮内注射结核菌纯蛋白衍生物5 IU,48~72 h观察皮肤硬结直径大小, ≥ 5 mm作为阳性判断标准,10~14 mm为中度阳性, ≥ 15 mm或局部水泡为强阳性^[1]。在我国,由于受到卡介苗接种的影响,在临床结核病诊断中TST阳性的价值低于阴性的价值。重症结核、免疫功能缺陷或抑制者合并结核病时,TST也可阴性。

④胸水检查:存在胸腔积液者可行胸腔穿刺术抽取胸水进行胸水常规、生化、结核菌等相关检查。结核性胸膜炎的胸水为渗出液,单核细胞为主,胸水腺苷脱氨酶(ADA)常明显升高,通常 ≥ 40 U/L。

(2)结核病定点医院或综合医院:

①胸部CT:CT较普通X线胸片检查更敏感,能发现隐匿的胸部微小病变和气管支气管内病变,并能清晰显示肺结核病变特点和性质、病灶与支气管的关系以及纵隔淋巴结有无肿大。增强CT和支气

管动脉CT有利于与肺癌等疾病的鉴别,同时可明确中量以上咯血的责任血管以指导支气管动脉栓塞术中-大量咯血。

②结核菌培养:结核菌培养为痰结核菌检查提供准确可靠的结果,灵敏度高于涂片,常作为结核病诊断的“金标准”。但培养周期较长,一般为2~8周。培养阳性需行药物敏感性检测,以指导抗结核药物的选择和尽早发现耐药结核。

③支气管镜检查或其他病理组织学检查:支气管镜检查常应用于临床表现不典型的肺结核以及气管支气管结核的诊断,可以在病变部位钳取活体组织进行病理学检查和结核菌培养,同时可采集分泌物或支气管肺泡灌洗液进行结核菌的涂片、培养以及核酸检测。外周病变性质不清者可进行经皮肺穿刺获得肺组织,考虑结核性胸膜炎者可进行内科胸腔镜获取胸膜进行病理组织学检查。

④结核菌核酸检测:以核酸扩增技术为基础的多种分子生物学诊断方法可检测标本中结核菌的核酸。分子生物学检测比涂片、培养敏感,可选择WHO推荐在结核高负担国家使用的结核分枝杆菌及利福平耐药检测系统(Xpert MTB/RIF)、环介导等温扩增、恒温扩增、基因芯片等。

⑤ γ -干扰素释放试验(IGRA)和结核抗体检测:IGRA是通过检测结核菌特异性抗原早期分泌抗原6(ESAT-6)和培养滤液蛋白10(CFP-10)刺激T淋巴细胞所产生的 γ -干扰素水平,进一步判断机体是否存在结核菌感染。IGRA结果不受卡介苗接种和非结核分枝杆菌感染的影响,在发达国家IGRA正逐渐取代TST试验作为潜伏性结核感染的首选检测方法。也可采集外周血清检测结核抗体。

(三)诊断标准与诊断流程

1. 根据病史、影像学 and 结核菌检查结果可将肺结核患者分为疑似病例、临床诊断病例以及确诊病例^[1]。

(1)疑似病例:符合下列条件之一者为疑似病例:

①有肺结核可疑症状的5岁以下儿童,同时伴有与痰涂片阳性肺结核患者密切接触史或TST强阳性或IGRA阳性。

②仅胸部影像学检查结果显示有与活动性肺结核相符的病变。

(2)临床诊断病例:符合下列条件之一者为临床诊断病例:

①痰涂片3次阴性,胸部影像学检查显示有与

活动性肺结核相符的病变,且伴有咳嗽、咳痰、咯血等肺结核可疑症状。

②痰涂片 3 次阴性,胸部影像学检查显示有与活动性肺结核相符的病变,且 TST 强阳性。

③痰涂片 3 次阴性,胸部影像学检查显示有与活动性肺结核相符的病变,且结核抗体检查阳性。

④痰涂片 3 次阴性,胸部影像学检查显示有与活动性肺结核相符的病变,且肺外组织病理检查证实为结核病变。

⑤痰涂片 3 次阴性的疑似肺结核病例,经诊断性治疗或随访观察可排除其他肺部疾病者。

⑥支气管镜检查符合气管、支气管结核改变。

⑦单侧或双侧胸腔积液,胸水检查提示渗出液,胸水 ADA 明显升高,伴有 TST 阳性或 IGRA 阳性。

(3) 确诊病例:符合下列条件之一者为确诊病例:

①痰涂片阳性肺结核。符合下列 3 项之一者:

① 2 份痰标本直接涂片抗酸杆菌镜检阳性。

② 1 份痰标本直接涂片抗酸杆菌镜检阳性+胸部影像学检查符合活动性肺结核影像学表现。

③ 1 份痰标本直接涂片抗酸杆菌镜检阳性+1 份痰标本结核菌培养阳性。

②仅培养阳性肺结核。同时符合下列 2 项者:

①痰涂片阴性。

②肺部影像学检查符合活动性肺结核影像学表现+1 份痰标本结核菌培养阳性。

③肺部影像学检查符合活动性肺结核影像学表现,分子生物学检测阳性(如 PCR、Xpert MTB/RIF)。

④肺或胸膜病变标本病理学诊断为结核病变者。

2. 若影像学表现不典型、结核菌检查阴性,无法确定是否为肺结核时,可进行以下检查:

(1) TST。

(2) IGRA、结核抗体检测。

(3) 胸部 CT(需与其他疾病鉴别诊断时)。

(4) 支气管镜检查(怀疑存在气管支气管结核或肿瘤者)。

(5) 气管支气管黏膜、胸膜、肺组织活体组织检查。

(四) 鉴别诊断

1. 肺炎:主要与继发性肺结核鉴别。各种肺炎因病原体不同而临床特点各异,但大多起病急,伴

发热、咳嗽、咳痰。X 线胸片表现为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,高分辨率 CT 发现扩张的支气管有助于确诊。

4. 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。X 线胸片表现为病灶常呈分叶状,有毛刺、切迹。当癌组织坏死液化后,可以形成偏心厚壁空洞。多次痰标本查脱落细胞和结核菌检查以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,X 线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. 其他发热性疾病: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,易与急性血行播散性肺结核混淆。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,常伴寒颤,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。急性血行播散性肺结核有发热、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。

(五) 转诊

在基层医疗卫生机构中初步诊断或怀疑肺结核的患者以及抗结核治疗过程中出现以下情况,需转诊至结核病定点医院或有收治结核病能力的综合医院:

1. 紧急转诊建议:

(1) 存在较严重的合并症或并发症:大气道狭

窄有窒息风险者;短时间内出现呼吸、循环系统衰竭症状及体征者;发生大咯血、生命体征不稳定者。

(2)治疗中出现严重不良反应和脏器功能衰竭:急性肝衰竭、急性肾衰竭、严重皮肤过敏反应、严重骨髓抑制或明显出血倾向等。

2. 普通转诊建议:

- (1)临床疑似肺结核者。
- (2)直接涂片抗酸杆菌镜检阳性者。
- (3)肺结核治疗过程中出现明显不良反应者。
- (4)抗肺结核治疗效果不佳者。

3. 转诊流程与要求^[5]:

(1)门诊医生对具有咳嗽、咳痰2周(或2周以上)及咯血等症状的疑似肺结核病例应在门诊日志标注,按乙类传染病疫情报告的要求进行网络直报,完整详细地填写《肺结核病例登记报告卡》。同时填写《肺结核患者转诊单》,一式三联,患者一联,其余两联交防疫站进行登记报告,及时将患者转诊至县级以上结核病防治所或有条件诊治结核病的综合医院进行确诊。

(2)遇有严重合并症或急重症肺结核患者,应转到县级以上医院的传染科或结核病科积极抢救,待病情稳定出院后再将患者及时转诊到县结核病防治所或结核病定点医院继续治疗管理。

(3)各医疗机构应每日对本单位的肺结核的登记、报告、转诊工作进行核对,了解转诊到位情况,尽力保证结核病的报告率达100%、转诊率达100%,转诊追踪总体到位率达85%以上。

(4)在非结核病定点医疗机构确诊的肺结核患者,应当转诊到当地结核病定点医疗机构进行门诊或住院治疗。在定点医疗机构确诊的肺结核患者,可在确诊机构治疗,或将患者转诊到其居住地定点医疗机构继续治疗。不具备诊断条件的医疗机构或诊断不明确时,应及时将肺结核可疑者转诊至当地卫生行政部门指定的结核病定点医疗机构进行诊断。

四、治疗

肺结核的治疗包括化学治疗、对症治疗以及手术治疗等,其中化学治疗是核心。

(一)治疗原则

结核病化学治疗的基本原则是早期、规律、全程、适量、联合。整个治疗方案分强化期和巩固期两个阶段。化学治疗的主要作用为杀菌和灭菌、防止耐药菌产生、减少结核菌的传播。

(二)肺结核的化学治疗

1. 常用抗结核病药物:

(1)异烟肼(isoniazid, INH, H) 异烟肼是一线抗结核药物中单一杀菌力最强的药物,特别是早期杀菌力。INH对巨噬细胞内外的结核菌均有杀菌作用。成人剂量为每日300 mg,顿服;儿童为5~10 mg/kg,最大剂量每日不超过300 mg。偶发生药物性肝炎、周围神经炎等不良反应。

(2)利福平(rifampicin, RFP, R):对巨噬细胞内外的结核菌均有快速杀菌作用,特别是对偶尔繁殖的C菌群有独特杀菌作用。成人剂量为每日8~10 mg/kg,体重在50 kg及以下者为450 mg,50 kg以上者为600 mg,顿服。儿童剂量为每日10~20 mg/kg。主要不良反应为肝损害和过敏反应。

(3)吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA, Z):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结核菌。成人每日用药为20~30 mg/kg,儿童每日30~40 mg/kg。常见不良反应为高尿酸血症、肝损害、皮疹、食欲不振、关节痛、恶心。

(4)乙胺丁醇(ethambutol, EMB, E):成人口服剂量为0.75 g/d。不良反应为球后视神经炎,用于儿童时需密切观察视野视力变化。

(5)链霉素(streptomycin, SM, S):对巨噬细胞外碱性环境中的结核菌有杀菌作用。肌肉注射,注射前需进行皮试,阴性者方可使用,每日量为0.75~1.00 g。不良反应主要为耳毒性、前庭功能损害和肾毒性。

2. 标准化学治疗方案:

(1)初治活动性肺结核(含痰涂片阳性和阴性):通常选用2HRZE/4HR方案,即强化期使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇,1次/d,共2个月;巩固期使用异烟肼、利福平1次/d,共4个月。若强化期第2个月末痰涂片仍阳性,强化方案可延长1个月,总疗程6个月不变。对粟粒型肺结核或结核性胸膜炎上述疗程可适当延长,强化期为3个月,巩固期6~9个月,总疗程9~12个月。在异烟肼高耐药地区,可选择2HRZE/4HRE方案^[6-7]。

(2)复治活动性肺结核(含痰涂片阳性和阴性):常用方案为2HRZSE/6HRE, 3HRZE/6HR, 2HRZE/1HRZE/5HRE。复治结核应进行药敏试验,对上述方案治疗无效的复治肺结核应参考耐药结核可能,需按耐药或耐多药结核治疗。

(3)耐药结核和耐多药结核:对至少包括异烟肼和利福平在内的2种以上药物产生耐药的结核为耐多药结核(multi-drug resistance tuberculosis,

MDR-TB)。WHO根据药物的有效性和安全性将治疗耐药结核的药物分为A、B、C、D 4组,其中A、B、C组为核心二线药物,D组为非核心的附加药物。

A组:氟喹诺酮类,包括高剂量左氧氟沙星(≥ 750 mg/d)、莫西沙星及加替沙星。

B组:二线注射类药物,包括阿米卡星、卷曲霉素、卡那霉素、链霉素。

C组:其他二线核心药物,包括乙硫异烟胺(或丙硫异烟胺)、环丝氨酸(或特立齐酮)、利奈唑胺和氯法齐明。

D组:可以添加的药物,但不能作为MDR-TB治疗的核心药物,分为3个亚类,D1组包括吡嗪酰胺、乙胺丁醇和高剂量异烟肼;D2组包括贝达喹啉和德拉马尼;D3组包括对氨基水杨酸、亚胺培南西司他丁、美罗培南、阿莫西林克拉维酸、氨硫脲^[7]。

耐药结核治疗的强化期应包含至少5种有效抗结核药物,包括吡嗪酰胺及4个核心二线抗结核药物:A组1个,B组1个,C组2个。如果以上的选择仍不能组成有效方案,可以加入1种D2组药物,再从D3组选择其他有效药物,从而组成含5种有效抗结核药物的方案^[7]。

(三)手术治疗

对于药物治疗失败或威胁生命的单侧肺结核特别是局限性病变,外科治疗是可选用的重要治疗方法。

(四)症状治疗

1. 发热:有效抗结核治疗后肺结核所致的发热大多在1周内消退,少数发热不退者可应用小剂量非类固醇类退热剂,如布洛芬。急性血行播散性肺结核或伴有高热等严重毒性症状或高热持续不退者,可在抗结核药物治疗基础上使用类固醇糖皮质激素,一般每日20~30 mg泼尼松。糖皮质激素可能有助于改善症状,但必须在充分有效抗结核药物的前提下使用。

2. 咯血:少量咯血时多以安慰和消除紧张情绪、卧床休息为主,可用氨基己酸、凝血酶、卡洛磺等药物止血。大咯血可危及生命,应特别警惕和尽早发现窒息先兆征象。迅速畅通气道是抢救大咯血窒息的首要措施,包括体位引流、负压吸引、气管插管。大咯血者可使用垂体后叶素8~10 U缓慢静脉推注,血压正常者可使用酚妥拉明10~20 mg加入生理盐水250 ml中缓慢静脉滴注。对于药物难以控制的大咯血,在保证气道通畅的情况下应紧急转诊至有条件的专科或综合医院进行手术治疗或

支气管动脉栓塞术。

3. 气管支气管结核所致气道狭窄:气管支气管结核导致叶及叶以上支气管明显狭窄时常影响患者呼吸功能,严重者有呼吸衰竭,需在全身抗结核化学治疗基础上,同时给予冷冻、球囊扩张等气道介入治疗。

五、肺结核的管理与预防

(一)基层医疗机构在结核病管理中的职责

1. 协助结核病定点医疗机构或结核病防治所对治疗效果进行判断。疗效判断标准如下^[1]:

(1)治愈:痰涂片阳性肺结核患者完成规定疗程,连续2次痰涂片结果阴性,其中1次是治疗末。

(2)完成疗程:痰涂片阴性肺结核患者完成规定的6个月标准疗程,疗程末痰涂片检查结果阴性或未痰检者;痰涂片阳性肺结核患者完成规定的6~12个月疗程,最近一次痰检结果阴性,完成疗程时无痰检结果。

(3)结核死亡:活动性肺结核患者因病变进展或并发咯血、自发性气胸、肺心病、全身衰竭或肺外结核等原因死亡。

(4)非结核死亡:结核病患者因结核病以外的原因死亡。

(5)失败:痰涂片阳性肺结核患者治疗至第6个月末或疗程结束时痰涂片检查仍阳性。

(6)丢失:肺结核患者在治疗过程中中断治疗超过2个月,或由结核病防治机构转出后,虽经医生努力追访,2个月内仍无信息或已在其他地区重新登记。

2. 宣传、教育与随访:对辖区内的居民进行结核病相关知识的宣传,包括讲座、发放宣传资料等。同时对结核病患者及家属的治疗、预防进行指导、监测与随访,指导患者规律用药,随访患者有无出现药品不良反应,并给予正确处置,如果出现严重并发症或不良反应(见转诊部分),应将患者转诊至有条件的上级医院。

3. 疫情报告:根据《中华人民共和国传染病法》规定,凡在各级各类医疗机构诊断的肺结核(包括确诊病例、临床诊断病例)和疑似肺结核患者均为病例报告对象,应于24 h内进行网络报告;未实行网络直报的责任报告单位,应于24 h内向所在地疾病预防控制中心寄送“传染病报告卡”。

(二)结核病高危人群筛查

结核病筛查对象主要是痰涂片阳性肺结核患者的密切接触者,包括患者的家庭成员、同事和同

学等。基层医疗机构的医生要按照肺结核可疑者的诊断程序督促有症状者的密切接触者到医院或结防机构进一步检查。

(三)分级预防

1. 一级预防:卡介苗问世已100余年,是目前最具有保护力的结核疫苗。尽管卡介苗接种对预防成年人肺结核的效果不理想,但对预防由血行播散引起的结核性脑膜炎和血行播散性结核有一定作用。新生儿接种卡介苗是预防结核的主要措施。新生儿进行卡介苗接种后,仍须注意与肺结核患者隔离。

2. 二级预防:高危人群使用预防性抗结核治疗可减少肺结核发病率。预防性化学治疗主要应用于受结核菌感染易发病的高危人群。包括HIV感染者、痰涂片阳性肺结核的密切接触者、肺部硬结纤维病灶(无活动性)、矽肺、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、35岁以下结核菌素试验硬结直径 ≥ 15 mm者等。常用异烟肼300 mg/d,顿服6~8个月,儿童每日用量为4~8 mg/kg;或者利福平和异烟肼联用3个月,每日顿服或每周3次。

3. 三级预防:

(1)直接面视下短程督导治疗:直接面视下短程督导治疗是指肺结核患者在治疗过程中,每次用药都必须在医务人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。督导治疗可以提高治疗依从性,保证规律用药,从而显著提高治愈率,降低复发率和死亡率,同时降低结核病的患病率 and 多耐药发生率。

(2)并发症防治:咯血、气胸是最常见的并发症。

肺结核咯血原因多为渗出和空洞病变存在或支气管结核及局部结核病变引起支气管变形、扭曲和扩张。咯血者应积极止血,保持气道通畅,注意防止窒息和失血性休克发生。

气胸多发生于病变广泛或病变邻近胸膜者。对闭合性气胸肺压缩 $< 20\%$,临床无明显呼吸困难者可采用保守疗法。对张力性、开放性气胸及闭合性气胸 > 2 周仍未愈合者常用肋间插管水封瓶闭式引流,对闭式引流持续 > 1 周破口仍未愈合者、有胸腔积液或脓胸者采用间断负压吸引或持续负压吸引。

肺结核空洞、胸膜广泛肥厚粘连、肺大面积纤维病变者常并发支气管扩张、肺不张,易继发其他

细菌或真菌感染。细菌感染常以革兰阴性杆菌为主且复合感染多。年老、体弱、应用免疫抑制剂以及肺部结构性破坏,尤其是空洞长期不能闭合者易继发真菌感染。常见在空洞、支气管扩张囊腔中有曲菌球寄生,胸部影像学检查可发现空腔中的菌球上方气腔呈“新月形”改变,周围有气带且随体位移动,临床表现可有反复大咯血,内科治疗效果不佳。继发感染时应针对不同病原菌给予相应抗菌药物或抗真菌药物进行治疗。

结核病是一种可治愈、可控制的疾病,但我国目前耐药情况比较突出,而抗结核新药的研发和引进又相对滞后,需要强化全民卫生健康意识,加强基层公共卫生资源与管理,减少误诊与漏诊,规范化与个体化抗结核治疗相结合,方能提高治疗成功率,最终战胜结核病。

呼吸系统疾病基层诊疗指南编写专家组:

组长:王辰 迟春花

副组长:陈荣昌

秘书长:杨汀

呼吸专家组成员(按姓氏拼音排序):曹彬(中日友好医院);陈虹(重庆医科大学附属第一医院);陈荣昌(广州医科大学附属第一医院);陈如冲(广州医科大学附属第一医院);陈亚红(北京大学第三医院);迟春花(北京大学第一医院);董亮(山东大学附属齐鲁医院);冯燕梅(重庆医科大学附属第一医院);杭晶卿(上海市普陀区人民医院);黄克武(首都医科大学附属北京朝阳医院);赖克方(广州医科大学附属第一医院);李燕明(北京医院);林江涛(中日友好医院);刘凯雄(上海交通大学医学院附属瑞金医院);罗金梅(北京协和医院);彭丽(重庆医科大学附属第一医院);邱忠民(同济大学附属同济医院);瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院);孙永昌(北京大学第三医院);汤葳(上海交通大学医学院附属瑞金医院);王辰(中国医学科学院北京协和医学院);王玮(中国医科大学附属第一医院);肖毅(北京协和医院);谢万木(中日友好医院);杨汀(中日友好医院);杨媛华(首都医科大学附属北京朝阳医院);张静(复旦大学附属中山医院);张旻(上海交通大学附属第一人民医院);张晓雷(中日友好医院);周新(上海交通大学附属第一人民医院)

全科专家组成员(按姓氏拼音排序):段英伟(北京市什刹海社区卫生服务中心);李智莉(北京市方庄

社区卫生服务中心);史玲(上海市普陀区长风社区卫生服务中心);魏新萍(上海市闵行区古美社区卫生服务中心);吴浩(北京市方庄社区卫生服务中心);张楠(北京市安贞社区卫生服务中心);张跃红(北京市展览路社区卫生服务中心);姚弥(北京市新街口社区卫生服务中心)

本指南执笔专家:陈虹 彭丽 **审校专家:**曹彬 志谢(按姓氏拼音排序) 陈人生(广州市增城区石滩镇中心卫生院);胡芳(杭州市四季青街道社区卫生服务中心);黄岳青(苏州市立医院);刘向红(北京市德胜社区卫生服务中心);牛永华(山西省阳泉市矿区医院);史守彤(山西省阳泉市宏苑区社区卫生服务站);史晓宇(山西省忻州市静乐县杜家村镇中心卫生院);苏巧俐(四川大学华西医院);谭伟(湖北省红山青林社区中心);王东(山东省肥城市边院镇中心卫生院);魏学娟(北京市方庄社区卫生服务中心);习森(北京市怀柔区怀柔镇社区卫生服务中心);易春涛(上海市枫林街道社区卫生服务中心)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中华人民共和国卫生行业标准-肺结核诊断(WS 288-2017) [EB/OL]. (2017-11-20) [2019-4-10]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2017/11/20171128164254246.pdf>.
- [2] 中华医学会结核病学分会.《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 581-587. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.08.007.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. (2018) [2019-4-10]. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- [4] 王辰, 王建安. 内科学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [5] 中国疾病预防控制中心. 基层医生结核病防治手册(供社区和乡村使用)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2010.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 肺结核门诊诊疗规范(2012年版) [J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(3): 73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2013.03.020.
- [7] World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug-and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [EB/OL]. (2018-7-10) [2019-4-10]. <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/en/>.

(收稿日期:2019-04-12)

(本文编辑:白雪佳 刘岚)

·读者·作者·编者·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其Email地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

确需著录同等贡献作者时,可在脚注作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需著录其单位,以*、#、△、※等顺序标注。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

中华医学会杂志社