

## 肺结核诊断和治疗指南

中华医学会结核病学分会

结核病严重影响人民健康,是我国重点防治疾病之一。对肺结核病及时、准确的诊断和彻底治愈患者,不仅在于恢复患者健康,而且是消除传染源、控制结核病流行的最重要措施。随着细菌学、影像学、免疫学等诊断技术的进展,短程化学疗法的广泛应用和老年患者、耐药患者、合并糖尿病、免疫损害等肺结核患者的增多,使肺结核的诊断和治疗日趋复杂,需要建立规范的诊断程序和治疗指导原则,以便结核病专业医师及其它有关医疗卫生机构医师取得共识,正确掌握诊断技术,合理使用化疗方案,提高肺结核病的诊断和处理水平。

### 一、肺结核的临床表现

有下列表现应考虑肺结核的可能,应进一步做痰和胸部X线检查。应注意约有20%活动肺结核患者也可以无症状或仅有轻微症状。

1. 咳嗽、咳痰三周或以上,可伴有咯血、胸痛、呼吸困难等症状。

2. 发热(常午后低热),可伴盗汗、乏力、食欲降低、体重减轻、月经失调。

3. 结核变态反应引起的过敏表现:结节性红斑、泡性结膜炎和结核风湿症(Poncet病)等。

4. 结核菌素(PPD-C 5TU)皮肤试验:我国是结核病高流行国家,儿童普种卡介苗,阳性对诊断结核病意义不大,但对未种卡介苗儿童则提示已受结核分支杆菌(简称结核菌)感染或体内有活动性结核病。当呈现强阳性时表示机体处于超敏状态,发病机率高,可做为临床诊断结核病的参考指征。

5. 患肺结核时,肺部体征常不明显。肺部病变较广泛时可有相应体征,有明显空洞或并发支气管扩张时可闻及中小水泡音。康尼峡缩小提示肺尖有病变。

### 二、肺结核的影像诊断

细菌学检查是肺结核诊断的确切依据,但不是所有的肺结核都可得到细菌学证实。胸部X线检

查也常是重要的。但是肺结核的胸部X线表现并无特征性改变,需注意与其它肺部疾病鉴别。

一般而言,肺结核胸部X线表现可有如下特点:

1. 多发生在肺上叶尖后段、肺下叶背段、后基底段。

2. 病变可局限也可多肺段侵犯。

3. X线影像可呈多形态表现(即同时呈现渗出、增殖、纤维和干酪性病变),也可伴有钙化。

4. 易合并空洞。

5. 可伴有支气管播散灶。

6. 可伴胸腔积液、胸膜增厚与粘连。

7. 呈球形病灶时(结核球)直径多在3cm以内,周围可有卫星病灶,内侧端可有引流支气管征。

8. 病变吸收慢(一个月以内变化较小)。

胸部CT扫描对如下情况有补充性诊断价值:

1. 发现胸内隐匿部位病变,包括气管、支气管内的病变。

2. 早期发现肺内粟粒阴影。

3. 诊断有困难的肿块阴影、空洞、孤立结节和浸润阴影的鉴别诊断。

4. 了解肺门、纵隔淋巴结肿大情况,鉴别纵隔淋巴结结核与肿瘤。

5. 少量胸腔积液、包裹积液、叶间积液和其它胸膜病变的检出。

6. 囊肿与实体肿块的鉴别。

### 三、肺结核的病原学诊断

1. 标本采集和结核菌的检测:标本来源:痰液、超声雾化导痰、下呼吸道采样、支气管冲洗液、支气管肺泡灌洗液(BALF)、肺及支气管活检标本。痰标本质量好,是否停抗结核药直接影响结核菌检出阳性结果和培养分离率。晨痰涂片阳性率比较高,当患者痰少时,可采用高渗盐水超声雾化导痰。

涂片检查采用萋-尼抗酸染色和荧光染色法。集菌法阳性率高于直接涂片法。涂片染色阳性只能说明抗酸杆菌存在,不能区分是结核菌还是非结核

分支杆菌。由于我国非结核分支杆菌病发病较少,故检出抗酸杆菌对诊断结核病有极重要的意义。

直接涂片方法简单、快速,但敏感性不高,应作为常规检查方法。涂片阴性不能排除肺结核,连续检查 $\geq 3$ 次,可提高其检出率。

分离培养法灵敏度高于涂片镜检法,可直接获得菌落,便于与非结核分支杆菌鉴别,是结核病诊断金标准。未进行抗结核治疗或停药 48~72h 的肺结核患者可获得比较高的分离率。分离培养法采用改良罗氏和 BACTEC 法,BACTEC 法较常规改良罗氏培养法提高初代分离率 10% 左右,又可鉴别非结核分支杆菌,检测时间也明显缩短。

2. 结核菌药物敏感性检测:对肺结核痰菌阴转后复阳、化学治疗 3~6 个月痰菌仍持续阳性、经治疗痰菌减少后又持续增加及复治患者应进行药物敏感性检测。原发耐药率较高地区,有条件时初治肺结核也可行药物敏感性检测。

目前国内采用绝对浓度间接法,也可采用比例法,常用的抗结核药物耐药界限见表 1。

表 1 绝对浓度法常用抗结核药物的耐药界限

药 物	培养基内含药浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ )		耐药界限 ( $\mu\text{g/ml}$ )
	高浓度	低浓度	
异烟肼 (INH·H)	10	1	1
链霉素 (SM·S)	100	10	10
对氨基水杨酸钠 (PAS·P)	10	1	1
乙胺丁醇 (EMB·E)	50	5	5
利福平 (RFP·R)	250	50	50
氨硫脲 (TB <sub>1</sub> )	100	10	1
丙硫乙烟胺 (1321TH·PTH·TH)	100	25	25
卡那霉素 (KM)	100	10	10
卷曲霉素 (CPM)	100	10	10
环丝氨酸 (CS)	40	20	20

注:一般认为 INH 1、RFP 50、SM 20、EMB 5、KM 100、CPM 100、1321TH 25、PAS 1、CS 40  $\mu\text{g/ml}$  完全耐药时,临床已无效。INH 0.1、EMB 2.5  $\mu\text{g/ml}$  浓度完全耐药时治疗效果显著降低。PZA 临床尚未确立公认的有意义的检查耐药性方法

应用 BACTEC 法进行结核菌药物敏感试验,由于采用液体培养基, $C^{14}$  同位素测定结核菌代谢产物判断生长情况,明显缩短了检测时间,其结果与常规的改良罗氏培养基的结果有明显的一致性,在国内也常被应用。近来为克服放射污染采用了荧光和比色等技术,同样收到了良好效果。

3. 痰、BALF、胸液结核菌聚合酶链反应 (PCR) + 探针检查:由于结核菌生长缓慢,分离培养阳性率不高,需要快速、灵敏和特异的病原学检查和鉴定技

术。核酸探针和 PCR 为结核病细菌学基因诊断提供了可能。

PCR 是选用一对特定的寡核苷酸引物介导的结核菌某特定核酸序列的 DNA 体外扩增技术。它可以在短时间使特定的核酸序列拷贝数增加数百万倍,在此基础上进行探针杂交,提高了检出的灵敏度和特异性。研究结果显示痰液 PCR + 探针检测可获得比涂片镜检明显高的阳性率和略高于培养的阳性率,且省时快速,成为结核病病原学诊断重要参考,但是尚有一些技术问题需进一步解决。

4. 血清抗结核抗体检查:血清学诊断可成为结核病的快速辅助诊断手段,但由于特异性欠强,敏感性较低,尚需进一步研究。

四、菌阴肺结核的诊断

定义:菌阴肺结核为三次痰涂片及一次培养阴性的肺结核,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. 临床可排除其它非结核性肺部疾患。
  - 4. PPD (5TU) 强阳性;血清抗结核抗体阳性。
  - 5. 痰结核菌 PCR + 探针检测呈阳性。
  - 6. 肺外组织病理证实结核病变。
  - 7. BALF 检出抗酸分支杆菌。
  - 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 条中任何 1 项可确诊。

五、特殊人群和不典型肺结核

某些特殊人群患肺结核可在症状、体征和胸部 X 线表现及临床经过等诸多方面与一般肺结核患者有许多不同特点,即所谓“不典型肺结核”,较易延误诊断。为引起临床重视,概括有如下情况。

1. 免疫损害者(指原发免疫缺陷性疾病及接受放疗和免疫抑制药物治疗患者),由于皮质激素或其它免疫抑制药物和因素的干扰或掩盖,肺结核的症状隐匿或轻微,可缺乏呼吸道症状,也可由于免疫防御机制受损以突发高热起病,病变进展迅速呈暴发性经过。

2. 免疫损害患者的肺结核,以血行播散肺结核居多,合并胸膜炎或肺外结核多。X 线上“多形性”不明显,以均质性片絮状阴影表现多,可在结核病非好发部位、中下肺叶及上叶前段发生,需和急性肺炎鉴别。

3. 极度免疫功能低下患者可首先出现高热、侵

犯肝、脾和淋巴结等全身症状,而肺部 X 线阴影出现时间明显延长或长时间表现为无典型粟粒样病变的无反应性结核病(暴发性结核性败血症)。

4. 艾滋病合并肺结核时可表现肺门、纵隔淋巴结肿大、中下肺野浸润病变多,类似原发肺结核表现,且有合并胸膜炎与肺外结核多,PPD 试验(一)等特点。

5. 糖尿病合并肺结核时 X 线特点以渗出干酪为主,可呈大片状、巨块状,易形成空洞,好发于肺门区及中下肺野,病变进展快,应注意与急性肺炎、肺化脓症、肺癌鉴别。

6. 支气管结核所致肺结核多在中下肺野或邻近肺段,由于有支气管狭窄因素存在,常可合并细菌感染致病变表现不典型,易与肺炎混淆,肺不张也常是支气管结核的并发症。

#### 六、结核病分类 1999 年结核病分类标准

1. 原发型肺结核:为原发结核感染所致的临床病症,包括原发综合征及胸内淋巴结结核。

2. 血行播散型肺结核:包括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。

3. 继发型肺结核:是肺结核中的一个主要类型,包括浸润性、纤维空洞及干酪性肺炎等。

4. 结核性胸膜炎:临床上已排除其它原因引起的胸膜炎。包括结核性干性胸膜炎、结核性渗出性胸膜炎、结核性脓胸。

5. 其它肺外结核:按部位及脏器命名,如骨关节结核、结核性脑膜炎、肾结核、肠结核等。

在诊断肺结核时,可按上述分类名称书写诊断,并应注明范围(左、右侧、双侧)、痰菌和初、复治情况。

#### 七、肺结核常见并发症及处理

1. 咯血:绝大多数情况表明病情活动、进展,但少数也可在肺结核已好转或稳定时发生。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。肺结核患者咯血可引起窒息、失血性休克、肺不张、结核支气管播散和吸入性肺炎等严重并发症。

咯血者应进行抗结核治疗,中、大量咯血应积极止血,保持气道通畅,注意防止窒息和出血性休克发生。一般改善凝血机制的止血药对肺结核大咯血疗效不理想。脑垂体后叶素仍是治疗肺结核大咯血最有效的止血药,可用 5~10 U 加入 25%葡萄糖 40 ml

缓慢静注,持续 10~15 min。非紧急状态也可用 10~20 U 加入 5%葡萄糖 500 ml 缓慢静滴。对脑垂体后叶素有禁忌的患者可采用酚妥拉明 10~20 mg 加入 25%葡萄糖 40 ml 静注,持续 10~15 min 或 10~20 mg 加入 5%葡萄糖 250 ml 静滴(注意观察血压)。以中下肺野病变为主,引起大咯血的肺结核,无膈肌粘连者也可采用人工气腹萎陷疗法止血。近年支气管动脉栓塞术介入疗法治疗肺结核大咯血收到了近期良好的效果。

2. 自发性气胸:肺结核为气胸常见病因。多种肺结核病变可引起气胸;胸膜下病灶或空洞破入胸腔;结核病灶纤维化或瘢痕化导致肺气肿或肺大疱破裂;粟粒型肺结核的病变在肺间质也可引起间质性肺气肿性肺大疱破裂。病灶或空洞破入胸腔,胸腔常见渗出液体多,可形成液气胸、脓气胸。

对闭合性气胸,肺压缩<20%,临床无明显呼吸困难患者可采用保守疗法。对张力性、开放性气胸及闭合性气胸 2 周以上未愈合者常用肋间插管水封瓶引流,对闭式水封瓶引流持续 1 周以上破口未愈合者、有胸腔积液或脓胸者采用间断负压吸引或持续恒定负压吸引,一般采用负压为: -10~-14 cm H<sub>2</sub>O (1 cm H<sub>2</sub>O=0.098 kPa)。

3. 肺部继发感染:肺结核空洞(尤其纤维空洞),胸膜肥厚、结核纤维病变引起支气管扩张、肺不张及支气管结核所致气道阻塞,是造成肺结核继发其它细菌感染的病理基础。诊断合并继发感染时,应全面分析体温、局部的啰音、痰的性状和数量变化及末梢血象、痰细菌培养结果及其肺部的病理基础,并应与肺结核急性期体温和末梢血象偏高相鉴别。细菌感染常以 G<sup>-</sup>杆菌为主且复合感染多。

肺结核疗程长,由于长期使用抗生素(如链霉素、阿米卡星、利福平等),部分病例年老、体弱及同时应用免疫抑制剂,可以继发真菌感染。常见在空洞、支气管扩张囊腔中有曲菌球寄生,胸部 X 线呈现空洞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。也有少数患者可继发白色念珠菌感染。

继发感染时应针对病原不同,采用相应抗生素或抗真菌治疗。

#### 八、肺结核的治疗

原则:为早期、规律、全程、适量、联合五项原则。

整个化疗方案分为强化和巩固两个阶段。多数肺结

核患者采用不住院治疗,同样收到良好效果。在不住院条件下要取得化学疗法的成功,关键在于对肺结核患者实施有效治疗管理,即目前推行的在医务人员直接面视下督导化疗(directly observed treatment short course, 简称DOTS),确保肺结核患者在全疗程中规律、联合、足量和不间断地实施规范化疗,减少耐药性的产生,最终获得治愈。

由于临床上患者对抗结核药物耐受性不一样,肝肾功能情况不同(尤其是老年患者)和存在耐多药结核(MDR TB)患者,这时进行治疗也要注意化疗方案制定的个体化,以确保化疗顺利完成及提高耐药结核痰菌阴转率。

1. 初治肺结核的治疗:定义:有下列情况之一者谓初治:①尚未开始抗结核治疗的患者;②正在进行标准化疗方案用药而未满疗程的患者;③不规则化疗未满1个月的患者。

初治方案:强化期2个月/巩固期4个月。药名前数字表示用药月数,药名右下方数字表示每周用药次数。常用方案:2S(E)HRZ/4HR;2S(E)HRZ/4HR<sub>3</sub>;2S<sub>3</sub>(E<sub>3</sub>)HRZ<sub>3</sub>/4HR<sub>3</sub>;2S(E)HRZ/4HRE;2RIFATER/4RIFINAH(RIFATER:卫非特,RIFINAH:卫非宁)。

初治强化期第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(巩固期缩短1个月)。若第5个月痰涂片仍阳性,第6个月阴性,巩固期延长2个月,总疗程为8个月。对粟粒型肺结核(无结核性脑膜炎者)上述方案疗程可适当延长,不采用间歇治疗方案,强化期为3个月,巩固期为HR方案6~9个月,总疗程为9~12个月。

菌阴肺结核患者可在上述方案的强化期中删除链霉素或乙胺丁醇。

2. 复治肺结核的治疗:复治定义:有下列情况之一者为复治:①初治失败的患者;②规则用药满疗程后痰菌又复阳的患者;③不规律化疗超过1个月的患者;④慢性排菌患者。

复治方案:强化期3个月/巩固期5个月。常用方案:3HRZE/1HRZE/5HRE;3HRZE/1HRZE/5H<sub>3</sub>RE<sub>3</sub>;3HRZE<sub>3</sub>/1HRZE<sub>3</sub>/5HRE<sub>3</sub>。

复治患者应做药敏试验,对于上述方案化疗无效的复治排菌病例可参考耐多药肺结核化疗方案并根据药敏试验加以调整,慢性排菌者一般认为用上述方案疗效不理想,具备手术条件时可行手术治疗。对久治不愈的排菌者要警惕非结核分支杆菌感染的

可能性。

3. 耐多药肺结核的治疗:对至少包括INH和RFP两种或两种以上药物产生耐药的结核病为MDR TB,所以耐多药肺结核必须要有痰结核菌药敏试验结果才能确诊。

耐多药肺结核化疗方案:主张采用每日用药,疗程要延长至21个月为宜,WHO推荐一线和二线抗结核药物可以混合用于治疗MDR TB,一线药物中除INH和RFP已耐药外,仍可根据敏感情况选用:①SM:标准化疗方案中,只在强化期的2个月使用,儿童、老年人及因注射不方便常以EMB替代,由于SM应用减少,一些地区耐SM病例可能也减少。②PZA:多在标准短程化疗方案强化期中应用,故对该药可能耐药频率低,虽然药敏试验难以证实结核菌对PZA的药物敏感性(因无公认可靠的敏感性检测方法),但目前国际上治疗MDR TB化疗方案中常使用它。③EMB:抗菌作用与SM相近,结核菌对其耐药频率低。

二线抗结核药物是耐多药肺结核治疗的主药,包括①氨基糖苷类阿米卡星(AMK)和多肽类卷曲霉素等。②硫胺类:乙硫异烟胺(1314TH)、丙硫异烟胺。③氟喹诺酮类:氧氟沙星(OFLX)和左氟沙星(LVFX),与PZA联用对杀灭巨噬细胞内结核菌有协同作用,长期应用安全性和肝耐受性也较好。④环丝氨酸:对神经系统毒性大,应用范围受到限制。⑤对氨基水杨酸钠:为抑菌药,用于预防其它药物产生耐药性。⑥利福布丁(RBT):耐RFP菌株中部分对它仍敏感。⑦异烟肼对氨基水杨酸盐(帕星肼,PSNZ):是老药,但耐INH菌株中,部分对它敏感,国内常用于治疗MDR TB。

WHO推荐的未获得(或缺乏)药敏试验结果但临床考虑MDR TB时,可使用的化疗方案为强化期使用AMK(或CPM)+TH+PZA+OFLX联合,巩固期使用TH+OFLX联合。强化期至少3个月,巩固期至少18个月,总疗程21个月以上。

若化疗前或化疗中已获得了药敏试验结果,可在上述药物的基础上调整,保证敏感药物在3种以上。

对病变范围较局限,化疗4个月痰菌不阴转,或只对2~3种效果较差药物敏感,对其它抗结核药均已耐药,有手术适应证者可进行外科治疗。

常用抗结核药物及抗结核固定复合剂的剂量、副作用见表2、3。

表 2 常用抗结核药物剂量、副作用

药名	每日剂量			间歇疗法		主要毒副反应	用法 **
	成人(g)		儿童 (mg/kg)	成人(g)			
	50kg	>50kg		50kg	>50kg		
异烟肼(INH, H)	0.3	0.3	10~15	0.5	0.6	肝毒性	每日 1 次顿服
链霉素(SM, S)	0.75	0.75	15~30	0.75	0.75	听力障碍、眩晕、肾功能障碍、过敏反应	每日 1 次
利福平(RFP, R)	0.45	0.6	10~20	0.6	0.6	肝毒性、胃肠反应、过敏反应	每日 1 次饭前 2h 顿服
利福喷丁(RFT, L)				0.45*	0.6*	同利福平	每日 1 次, 饭前或饭后顿服
吡嗪酰胺(PZA, Z)	1.5	1.5	20~30	2.0	2.0	肝毒性、胃肠反应、过敏反应、高尿酸血症	每日 1 次顿服或分 2~3 次服用
乙胺丁醇(EMB, E)	0.75	1.0	15~25	1.0	1.2	视力障碍、视野缩小	每日 1 次顿服
丙硫异烟胺(PTH, TH)	0.75	1.0	10~20			胃肠反应、口感金属味	每日分 3 次服用
对氨基水杨酸钠(PAS, P)	8.0	8.0	150~250	10	12	肝毒性、胃肠反应、过敏反应	每日分 3 次服用
阿米卡星(AMK、丁胺卡那霉素)	0.4	0.4	10~20	0.4	0.4	同链霉素	每日 1 次肌注
卷曲霉素(CPM)	0.75	0.75		0.75	0.75	同链霉素、电解质紊乱	每日 1 次肌注
氧氟沙星(OFLX, O)	0.4	0.6				肝肾毒性、胃肠反应、过敏、过敏反应、中枢神经系统反应、肌腱反应	每日 1 次或分 2~3 次
左氧氟沙星(LVFX, V)	0.3	0.3				同氧氟沙星	每日 1 次或分 2~3 次
异烟肼对氨基水杨酸盐(帕星肼, PSNZ)	0.6	0.9				同异烟肼	每日分 2~3 次

注: \* 每周 2 次, \*\* 间歇疗法指用药日

表 3 抗结核固定复合剂剂量和副作用

药名	各药所含剂量(mg)	疗程(月)	每日用量	用法	毒副作用
异烟肼利福平吡嗪酰胺 (卫非特, RIFATER)	R 120, H 80, Z 250	2	体重 50kg 4 片 60kg 5 片	每日 1 次, 顿服	同异烟肼、利福平、吡嗪酰胺
异烟肼利福平 (卫非宁, RIFINAH)	R 150, H 100	4	3 片	每日 1 次, 顿服	同异烟肼、利福平

注: 固定复合剂是由各种药物按固定剂量的配比制成的复合制剂, 如由异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和由异烟肼、利福平组成的复合制剂, 名称分别是卫非特、卫非宁, 复合制剂的优点是有利于保证患者联合、足量的化疗, 并便于督导管理

九、肺结核患者的治疗管理

保证患者在治疗过程中坚持规律用药、完成规定疗程是肺结核治疗能否成功的关键, 为此必须对治疗中的患者采取有效管理措施, 具体要求为:

1. 归口管理: 目前结核病治疗管理已有较为完整的技术规范, 结核病防治机构医务人员必须接受系统培训, 并有专人管理负责到底, 直至痊愈。按我国法规要求, 各级医疗卫生单位发现肺结核患者或疑似肺结核患者时, 应及时向当地卫生保健机构报告, 并将患者转至结核病防治机构进行统一检查, 督导化疗与管理。

2. 督导化疗: 结核病防治机构组织对痰菌阳性

肺结核患者实施督导化疗管理, 每次用药应在医务人员面视下进行, 监控治疗。对不能实施督导管理的菌阳患者和菌阴肺结核患者也要采用家庭访视、家庭督导等方法, 加强治疗管理。

3. 住院与不住院治疗: 肺结核患者一般采用不住院化疗, 结核病专科医院负责急、危、重肺结核患者和有严重并发症、合并症、药物毒副作用和耐多药等肺结核患者的住院治疗, 未愈出院患者转到结防机构继续督导化疗, 完成规定疗程。

(收稿日期: 2000-07-31)

(本文编辑: 汪谋岳)