

• 专家论坛 •

我国结核病临床诊治的回顾与展望

张立群 刘一典 朱友生 唐神结

【摘要】 我国结核病诊断经历了以痰涂片萋-尼染色镜检及普通 X 线检查(包括胸片)为主要诊断手段发展到各种新的诊断方法的临床应用,使结核病的诊断水平大大提高。结核病的治疗从最初的疗养疗法到链霉素和利福平的问世,开创了结核病短程化疗的新纪元。未来我国结核病的诊断应尽快普及新快速诊断技术和方法,包括发光二极管(LED)荧光显微镜、BACTEC MGIT 960 全自动分枝杆菌培养系统、Xpert Mtb/RIF 检测法、分子线性探针测定法(LPA)、基因芯片法、RNA 恒温扩增实时检测(SAT)、环介导等温扩增法(LAMP),以及支气管内超声引导针吸活检术(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)等,以提高结核病和耐药结核病的早期诊断水平。同时,拓宽结核病治疗手段,包括抗结核新药及药物新靶点的研究、结核病免疫治疗及治疗性疫苗的研究、结核病介入治疗的研究、结核病外科治疗的研究,以及纳米介导靶向治疗的研究等,最终提高治愈率。

【关键词】 结核/诊断; 结核/治疗; 回顾性研究

Review and prospect for tuberculosis diagnosis and treatment in China ZHANG Li-qun*, LIU Yi-dian, ZHU You-sheng, TANG Shen-jie. * Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research, Beijing 101149, China

Corresponding author: TANG Shen-jie, Email: tangsj1106@sina.com

【Abstract】 The level of diagnosis of tuberculosis in China has been improved significantly which has experienced from Ziehl Neelsen microscope in sputum smear and chest X-ray to various new diagnosis methods in clinical application treatment for tuberculosis has changed from the beginning of sanatoria treatment to the emergence of streptomycin and rifampicin, which has brought about a new era of the short course chemotherapy. In the future, in order to improve the diagnostic level, we should popularize new rapid diagnostic techniques and methods in the diagnosis of tuberculosis as soon as possible, including LED fluorescence microscope, BACTEC MGIT 960 culture system, Xpert Mtb/RIF assay, linear probe assay (LPA), gene chip, simultaneous amplification test (SAT), loop mediated isothermal amplification (LAMP), and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA). Meanwhile, future therapy should be focused on the research of new anti-TB drugs and targets, immunotherapy, therapeutic vaccines, interventional treatment, surgical treatment, and nanoparticle directed therapy to improve the cure rate at last.

【Key words】 Tuberculosis/diagnosis; Tuberculosis/therapy; Retrospective studies

结核病的发展史就是结核病临床诊治的历史。人类社会抗击结核病的斗争中,每一次标志性进步都来源于结核病诊断和治疗技术方面的重大进展。从 100 多年前德国科学家 Robert Koch 发现结核分枝杆菌到结核菌素试验的发明,以及结核病细菌学、影像学和分子生物学检测技术方面所取得的成就,都为结核病的临床诊断注入了更大的活力。从

1944 年链霉素的发明到异烟肼、吡嗪酰胺、利福平等抗结核药物的相继问世,开创了结核病化疗的新纪元。半个多世纪以来,中国的防痨工作者在与结核病的斗争中进行了不懈的努力,在结核病临床诊断和治疗方面的研究中积累了大量的资料和宝贵经验,为我国结核病防治工作做出了巨大贡献。我国是全球 22 个结核病高负担国家之一,同时也是全球 27 个 MDR 与 XDR-TB 流行严重的国家之一^[1-2]。作为结核病防治战线的工作者,面对如此严峻的结核病疫情,我们深感肩上的责任重大。值此《中国防痨杂志》创刊 80 周年之际,系统回顾我国结核病临床诊治的发展过程,展望结核病未来诊治方向,对我国结核病防治工作具有重要意义。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.09.005

作者单位:101149 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结核病多学科诊疗中心(张立群、唐神结);同济大学附属上海市肺科医院结核病诊疗中心(刘一典);安徽省铜陵市卫生局(朱友生)

通信作者:唐神结,Email:tangsj1106@sina.com

我国结核病临床诊治的回顾

一、结核病临床诊断方面

结核病诊断水平的提高是与结核病细菌学、影像学、免疫学和分子生物学检测技术方面所取得的成就密不可分的。我国结核病临床诊断水平的进步亦得益于上述技术的问世与应用。长久以来,在我国一直沿用的经典的痰涂片萋-尼染色镜检及普通 X 线摄影检查等诊断手段为我国结核病诊断做出了重要贡献。以前的旧结核菌素试验(OT),以及后来广泛使用的结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验在结核病尤其是儿童结核病的辅助诊断中发挥着一定的作用。然而,由于传统胸片的分辨率较低,容易遗漏某些微小病变及心影后的病灶,导致误诊和漏诊,不能满足临床需要。萋-尼抗酸染色涂片镜检方法其敏感度仅为 20%~30%,且方法繁琐,存在一定的假阳性和假阴性,无法诊断出大多数结核病患者,包括儿童结核病、肺外结核病和耐药结核病患者等。结核菌素试验是临床常用的筛查结核病的免疫学方法,虽然操作简单,观察结果方便,但由于其有较高的假阳性和假阴性率,对临床结核病的诊断意义不大。传统的改良罗氏培养及药物敏感性试验(DST)是结核病和耐药结核病诊断的金标准,也是我国大多数结核病专科医院一直使用的诊断方法之一。但其培养阳性率低,结果报告时间长,不利于结核病和耐药结核病的早期快速诊断^[3-4]。

20 世纪 80—90 年代,结核病疫情死灰复燃,促进了世界范围内对结核病诊断技术研究的投入和重视,越来越多的新方法和新技术应用于结核病的诊断。以 BACTEC 快速诊断技术为代表的快速检测方法的相继出现为结核病的诊断带来前所未有的革命。BACTEC MGIT 960 全自动分枝杆菌培养、鉴定和药敏系统操作简便,阳性标本检出时间短,阳性率高,不仅可直接对痰液进行直接药敏试验和最小抑菌浓度(MIC)测定,还可以对多种药物进行耐药性检测,具有快速、准确、简便和经济的特点,与传统培养及药敏试验方法比较,符合率在 95%以上,具有较高的推广价值^[5-6]。

结核病免疫学诊断包括血清学诊断及细胞免疫学诊断方法。前者是通过检测结核病患者或受感染者血液中相应抗体来诊断有无感染 Mtb,该法快速廉价,易于操作,且避免了生物安全问题。我国目前已有商品化结核病血清学检测试剂盒几十种,在国内应用较广泛^[7]。但血清学诊断对涂阴、菌阴肺结核及肺外结核的阳性检出率较低,且结论无法获得

细菌学支持,WHO 2011 年 7 月指出:不提倡血清学试验应用于诊断活动性结核病^[8],故血清学诊断的临床价值尚需进一步评估。 γ 干扰素释放试验(IGRAs)作为细胞免疫学诊断的代表在临床的应用已近 10 年,目前仍然方兴未艾。自从美国 CDC 于 2005 年发表了使用 QFT-G(QuantiFERON Gold)方法检测 Mtb 感染以后,美国 FDA 又批准了 2 种新的 IGRAs 方法辅助诊断潜伏结核感染(LTBI)和活动性结核病的方法,包括 QFT-GIT(QuantiFERON Gold In-Tube)和 T-SPOT(T-SPOT, TB),这 2 种方法在我国也已进入临床应用。总体上来看,该方法在诊断 LTBI 具有重要价值,较传统的 PPD 试验具有更大的优越性。然而,该方法在结核病临床诊断中的作用尚有待进一步探讨,尤其在结核病高流行背景下的我国,其应用价值还需要进行大量研究来进一步印证,切不可一味地盲目使用^[9-12]。

20 世纪 90 年代后,国内外对 Mtb 耐药机制的研究取得较大进展,证实编码过氧化氢-过氧化物酶的基因(*katG*)和 RNA 聚合酶(*rpoB*)基因突变分别是异烟肼和利福平耐药的分子基础。Xpert Mtb/RIF 检测及线性探针杂交药敏检测技术就是利用核酸扩增技术检测利福平耐药或同步检测利福平和异烟肼的耐药性,为耐药结核病及耐多药结核病的诊断找到了较为可靠的方法。但这 2 种方法存在的问题是只能检出常见的突变位点,而且对异烟肼的耐药性检出率和准确性尚需提高,同时价格较为昂贵也是限制其使用的重要问题之一^[13-17]。

随着影像学技术的进步,计算机 X 线摄影(CR)和数字 X 线摄影(DR)等技术已作为一种新的影像技术广泛应用于临床。近年来随着多层螺旋 CT(MDCT)的应用,为结核病影像诊断开辟了新的手段,为特殊人群(如老年菌阴肺结核、AIDS 合并肺结核)结核病的早期诊断提供了技术支持。而磁共振成像(MRI)为骨关节结核及结核性脑膜炎的诊断及疗效观察提供了帮助^[10-11,18-19]。正电子发射计算机断层摄影术(PET)-CT 在结核病和肿瘤性疾病等的鉴别诊断方面具有一定的价值,当然,其高假阳性率和高昂的费用使我们的选择要慎之又慎^[10-11,18-19]。

数十年来支气管镜技术在肺结核和支气管结核的诊断中发挥着重要的作用。从最早的硬质气管镜到纤维支气管镜,以及今天的电子支气管镜,科学的创新和技术的进步为支气管镜技术的发展带来了机遇。通过支气管镜借助毛刷刷检、支气管内灌洗和活检获得病原学及(或)病理学结果,使支气管病变和肺内病变的确诊率大大提高。近年来,一种新的

内镜介入学诊断方法,即支气管内超声引导针吸活检术(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration,EBUS-TBNA)通过在超声引导下将支气管镜探查范围延伸至气道壁外,可用于探查纵隔、肺门、气管支气管周围肿大淋巴结及占位性病变,并经超声引导进行穿刺。这 2 种方法目前在国内外大的综合及专科医院都已开展,为临床诊断提供了很大帮助。但 2 种方法均为有创性操作,需要特殊仪器设备,操作者需经过严格培训,适宜在较大的医院开展^[10-11,20]。

二、结核病临床治疗方面

回顾我国结核病防治所取得的成功,应该归功于一系列有效抗结核药物的诞生及国家卫生行政部门和行业协会制定的一系列政策和措施的出台。1949 年建国之初,结核病的治疗主要以营养和休养为主。1944 年,第一个抗结核药物链霉素问世,1946、1950 和 1951 年,对氨基水杨酸、乙胺丁醇和异烟肼相继面世,由此产生了异烟肼、链霉素和对氨基水杨酸的长疗程联合治疗方案,并治愈了大多数患者。1952—1956 年间又诞生了吡嗪酰胺、环丝氨酸、乙硫异烟胺和卡那霉素,20 世纪 60 年代,利福平的问世,成为现代结核病化疗的里程碑。以异烟肼、利福平和吡嗪酰胺为核心的短程化疗(6~9 个月)方案迅速得以推广,成为我国结核病防治规划实施的重要措施,结核病疫情在数十年内一度得到有效控制。

20 世纪 90 年代后,由于化疗管理不善、患者不规律用药、HIV 感染的流行等导致 MDR-TB 增多,使全球的结核病控制进入了一个艰难的时期^[21]。1993 年 WHO 宣布“全球结核病紧急状态”。随后,WHO 在全球推广直接督导下短程化疗策略(directly observed treatment short-course,简称“DOTS 策略”)。我国卫生部出台了《1991—2000 年全国结核病防治工作规划》,中国防痨协会先后发布了《耐多药结核病化学治疗的意见(试行)》和《耐药结核病化学治疗指南(2009)》,为我国耐药结核病的化疗提供了重要理论指导^[22]。但由于缺乏有效的抗结核药物,临床医生对于 MDR-TB 与 XDR-TB 的治疗似乎变得束手无策^[23]。

耐药结核病的最终治愈,依赖于新的抗结核药物的问世及新方案的产生。进入 21 世纪以来,抗结核药物的研究取得了较大进展,遴选出了 20 余种化合物,其中 6 类新药已进入了临床试验研究阶段,有些已在国外上市^[24-25]。我国开展了某些新药的临床研究,从已经完成的试验结果来看,这些药物的人

体耐受性与安全性均良好,部分药物在 MDR-TB 与 XDR-TB 的治疗中取得了满意的临床疗效^[26-27]。无论对初治还是耐药结核病,缩短疗程都是至关重要的,因为疗程的缩短可显著提高患者的依从性,减少药物的不良反应,从根本上提高治愈率及减少耐药性的产生。

随着新技术的临床应用,在结核病的综合治疗中介入治疗的地位逐渐提高。对于某些特殊类型的结核病,如支气管结核致气道狭窄、肺结核合并大咯血等,介入治疗甚至可以起到决定性的作用。近年来,支气管结核致狭窄的介入治疗研究进展较快,治疗方法包括:热凝切、冷冻、球囊扩张及支架置入等^[28]。面对国内支气管结核(endobronchial tuberculosis, EBTB)致气道狭窄的大量患者,国内学者在支气管镜下介入治疗的适应证和治疗方法上进行了多种尝试。尽管支气管结核的介入治疗已在国内外大中型医院开展,但尚缺乏统一规范;治疗的适应证,治疗方法的应用较随意。为此,我国出台了《气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)》^[29],对于规范支气管结核的治疗具有重要意义。

未来与展望

一、尽快普及新快速诊断技术和方法,提高结核病早期快速诊断

随着结核病基础和诊断研究的投入,将会有越来越多的新诊断方法应用于临床。在结核病细菌学诊断方面,发光二极管(LED)荧光显微镜以其低廉的价格,阳性率高及用时短等优点将最终取代传统的荧光显微镜。Xpert Mtb/RIF 检测法以其快速(105 min)、全自动化及高的生物安全性等优势必将成为我国未来结核病和利福平耐药结核病早期快速诊断的首选方法^[10-11,30-31]。分子线性探针测定法(LPA)已得到了 WHO 的认可与推荐,该方法用于诊断利福平耐药具有极高的精确度;而对于诊断异烟肼耐药特异度也很好,其可在 24~48 h 内快速诊断 MDR-TB,并可直接检测涂片阳性痰标本;其用于二线抗结核药物的药物敏感性试验(drug sensitivity test, DST)也在研究中^[10-11,20-21,30]。基因芯片法可快速检测 Mtb 临床分离株对利福平和异烟肼的耐药性,以及多种分枝杆菌的菌种鉴定,可望在耐药结核病诊断和 NTM 病诊断上发挥重要作用。两种新的恒温扩增技术,包括 RNA 恒温扩增实时检测(simultaneous amplification and testing, SAT)和环介导等温扩增法(loop mediated isothermal amplification, LAMP)为结核病的快速诊断提供了可

靠的方法^[10-11, 20-21, 30]。SAT 是基于 RNA 恒温扩增技术发展起来的一项最新核酸检测技术,其检测结果可作为区分死菌、活菌的依据,因此更利于用药后疗效的监测,以及对是否治愈进行判断。LAMP 是一种手工核酸扩增技术,该技术直接扩增临床标本中 Mtb 的 DNA,扩增在等温条件下进行,不需要扩增仪,肉眼就可以观察结果,整个过程约需 2 h; 2013 年 WHO 将其推荐作为结核病诊断的新方法^[10-11, 20-21, 30]。介入学诊断方法 EBUS-TBNA 可用于纵隔、肺门、气管支气管周围肿大淋巴结,以及占位性病变的诊断及鉴别诊断。目前 CT、MRI 和 PET-CT 在菌阴肺结核及肺外结核的辅助诊断及疗效评估上已取得了很大进展^[10-11, 30]。但值得提醒的是,临床医生应进一步学习和掌握每种检查方法和技术的适应证,在全面详细了解患者病史及既往用药史的基础上,结合多方面的检查结果做出正确的诊断,切不可一味追求高精尖的检查手段,而忽略了对患者整体的判断,最终延误病情。

二、拓宽结核病治疗手段,提高治愈率

随着全球对结核病研究力度的加大,新的抗结核药物的研究正在紧锣密鼓地进行着。到目前为止已有 6 类药物进入临床试验阶段或已批准上市,相信在未来的 3~5 年时间里我国的结核病患者就能从中获益。新方案的研究将是未来一段时间结核病治疗的研究重点。目前,国外开展新方案的临床研究包括敏感结核病 21 项、耐药结核病 6 项^[32],其中一些已接近尾声,我们期待着结果早日公布。在今后对耐多药结核病的研究中,我们应该寻求综合性治疗措施,依据 DST 结果和既往用药史,在制定个体化化疗方案的基础上,联合应用免疫、介入、中医药及手术治疗,以最大限度地提高耐药结核病的治愈率^[20-21, 33]。

在结核病免疫治疗及治疗性疫苗的研究中也获得了可喜的结果。一种治疗性乙型肝炎病毒疫苗 V5 在辅助治疗初复治肺结核和耐多药肺结核患者中取得了意想不到的临床效果^[24-25, 30, 34]。最近,两种治疗性结核疫苗 RUTI(一种采用脂质体包被的脂质耗竭结核分枝杆菌疫苗)和编码麻风杆菌 HSP65 DNA 疫苗正在国外进行 I 期临床试验,我们将拭目以待^[24-25, 35]。我国结核病疫苗的研究刚刚传来喜讯,一些疫苗有望在 2020 年前进入临床试验研究阶段。

近年来,纳米技术介导的结核病靶向治疗揭开了结核病治疗的崭新一页,主要包括纳米颗粒佐剂疫苗的免疫靶向治疗和纳米技术包被抗结核药物的

靶向治疗。通过纳米颗粒作为结核疫苗的佐剂将明显提高疫苗的免疫效果^[30, 36]。纳米技术也可使药物在体内缓慢释放,可以在保证治疗效果的前提下减少药物给药剂量和频率,提高患者的依从性,降低不良反应的发生。采用纳米技术制成的纳米颗粒在人体小肠吸收的性能良好,从而能够改善生物利用度和血液循环吸收度;同时能够穿透细胞膜,提高细胞内的药物浓度^[30, 37]。目前,有将 4 种一线口服抗结核药物(包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺)制成的纳米颗粒,也有链霉素新型纳米颗粒,以及乙硫异烟胺纳米颗粒(针对 DR-TB),纳米颗粒可以减少给药次数、降低给药总剂量,并且提高抗菌活性。相信在不久的将来,纳米技术介导的结核病靶向治疗和纳米颗粒佐剂疫苗的免疫靶向治疗将在结核病的治疗中发挥更大的作用^[30, 38]。

介入治疗是介乎于内、外科之间的一种治疗新技术。结核病的介入治疗主要包括局部药物介入治疗、支气管结核致狭窄介入治疗和咯血介入治疗等^[20-21, 24-25]。今后需要探讨的是局部介入治疗的药物种类、药物剂型、药物剂量、给药间隔,以及合适赋形剂的应用等。支气管结核的介入治疗较快在国内的大中型医院得到普及,但操作的规范性不够统一,治疗的适应证和禁忌证掌握不严;也存在部分医务人员过分追求经济效益、大样本的临床资料匮乏等问题。今后的任务是进行国内多中心随机对照的临床研究,为统一标准与规范提供循证医学的依据。经支气管动脉和肺动脉栓塞术介入治疗肺结核大咯血的临床应用越来越广,临床疗效较为满意,尤其是对内科药物治疗无效的反复顽固性咯血患者往往可获得立竿见影的效果。其实,未来的咯血介入治疗也应要求规范化,严格掌握适应证;当然,仍需不断改进栓塞材料、提高栓塞技术等。

最近 10 余年来随着耐药结核病尤其是耐多药结核病的增多,需要外科手术治疗的患者例数越来越多,外科手术在结核病尤其是 MDR-TB 治疗中的地位受到了较大程度的重视^[20-21, 24-25]。目前,国内外专家较为一致的观点是,对于 MDR-TB 只要病灶或空洞局限在一侧肺或一个肺叶应尽早进行手术切除治疗,目的是保证获得最高的治愈率及最低的播散率。由于开胸手术的创伤较大、并发症较多,因此,微创手术治疗包括经皮肺穿刺微创手术治疗、纤维支气管镜下微创手术治疗、胸腔镜下微创手术治疗等将是今后肺结核尤其是耐药肺结核患者手术治疗的最优选择。而微创脊柱外科技术的发展也将为脊柱结核的治疗开辟新的方法。

回顾我国结核病临床诊治的历史,我们感到欣慰和高兴。然而,面对当前居高不下的结核病疫情,我们颇感忧虑。结核病诊治的未来将是机遇和挑战并存。注重多学科共同发展,脚踏实地地开展前瞻性多中心临床研究,实事求是地公布试验数据,客观地报道研究结果,大力推广新技术、新方法的临床应用,是我们结核病防治工作者责无旁贷的使命和任务。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013. 11. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [3] 刘志辉,罗一鲁. 结核病实验诊断现状及展望. *中国防痨杂志*, 2003, 25(1): 38-40.
- [4] 宋凯. 咳嗽时间、痰标本性状与涂片抗酸杆菌检出关系分析. *中国防痨杂志*, 2008, 30(5): 414-416.
- [5] 王巍,李洪敏,王安生,等. BACTEC-MGIT 960 快速培养药敏对肺结核诊治的应用和评价. *中国防痨杂志*, 2003, 25(6): 379-381.
- [6] 张娟,蒋俊,张红,等. MGIT 960 与罗氏培养法在结核分枝杆菌培养及药敏试验中的比对分析. *中国防痨杂志*, 2011, 33(6): 361-365.
- [7] 李丽莉,杨蕾,陈保文,等. 我国结核病血清学检测试剂调查结果简析. *中国防痨杂志*, 2012, 34(11): 740-742.
- [8] World Health Organization. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis policy statement. WHO/HTM/TB/2011. 5. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [9] Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection-United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-5): 1-25.
- [10] 中国防痨协会临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2011 年)(第一部分 结核病临床诊断). *中国防痨杂志*, 2012, 34(6): 393-403.
- [11] 中国防痨协会临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2012 年)(第一部分 结核病临床诊断). *中国防痨杂志*, 2013, 35(6): 405-426.
- [12] 李红,唐神结,史祥,等. 全血 γ -干扰素释放试验对涂阴肺结核诊断价值的研究. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(16): 4894-4897.
- [13] World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert Mtb/RIF diagnostic test. WHO/HTM/TB/2011. 2. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [14] World Health Organization. The use of molecular line probe assay for the detection of resistant to second-line anti-tuberculosis drugs. WHO/HTM/TB/2013. 01. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [15] Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*, 2010, 363(11): 1005-1015.
- [16] 胡忠义. 结核分枝杆菌耐药性快速测定方法及其评价. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(2): 107-109.
- [17] 菅记涌,王嫩寒,易俊莉,等. MTBDR plus 方法快速检测北京地区临床结核分枝杆菌分离株利福平和异烟肼耐药性效果评价. *中国防痨杂志*, 2010, 32(10): 611-614.
- [18] 陈殿森,关文华,张璇. 低剂量 CT 扫描在评价老年菌阴性肺结核患者抗结核治疗效果中的应用. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(8): 626-628.
- [19] 杨静,马大庆,张岩松,等. 急性粟粒性肺结核的 CT 及病理对照研究. *中华放射学杂志*, 2011, 45(6): 520-523.
- [20] 唐神结,高文. 临床结核病学. 北京:人民卫生出版社, 2011: 191-200.
- [21] 唐神结. 耐药结核病防治手册. 北京:人民卫生出版社, 2009: 72-74.
- [22] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009). *中国防痨杂志*, 2010, 32(4): 181-198.
- [23] Tang S, Zhang Q, Yu J, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, China. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(3): 558-560.
- [24] 中国防痨协会临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2011 年)(第二部分 结核病临床治疗). *中国防痨杂志*, 2012, 34(7): 463-471.
- [25] 中国防痨协会临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2012 年)(第二部分 结核病临床治疗). *中国防痨杂志*, 2013, 35(7): 488-510.
- [26] Tang SJ, Zhang Q, Zeng LH, et al. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Jpn J Infect Dis*, 2011, 64(6): 509-512.
- [27] Zhang L, Pang Y, Yu X, et al. Linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Infection*, 2014, 42(4): 705-711.
- [28] 傅瑜. 重视支气管结核的综合及介入治疗. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(5): 325-326.
- [29] 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). *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(8): 581-587.
- [30] 唐神结. 结核病临床诊治进展年度报告(2013 年). 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [31] Kurbatova EV, Kaminski DA, Erokhin VV, et al. Performance of Cepheid® Xpert MTB/RIF® and TB-Biochip® MDR in two regions of Russia with a high prevalence of drug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013, 32(6): 735-743.
- [32] Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(4): 327-340.
- [33] 唐神结,刘一典,张占军,等. 选择耐多药结核病化疗方案的若干问题. *中国防痨杂志*, 2014, 36(7): 521-524.
- [34] Butov DA, Efremenko YV, Prihoda ND, et al. Adjunct immune therapy for first-diagnosed TB, relapsed TB, treatment-failed TB, multidrug-resistant TB and TB/HIV. *Immunotherapy*, 2012, 4(7): 687-695.
- [35] Vilaplana C, Montané E, Pinto S, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I Clinical Trial of the therapeutic antituberculous vaccine RUTI. *Vaccine*, 2010, 28(4): 1106-1116.
- [36] Ahn SS, Jeon BY, Park SJ, et al. Nonlytic Fc-fused IL-7 synergizes with Mtb32 DNA vaccine to enhance antigen-specific T cell responses in a therapeutic model of tuberculosis. *Vaccine*, 2013, 31(27): 2884-2890.
- [37] Smith JP. Nanoparticle delivery of anti-tuberculosis chemotherapy as a potential mediator against drug-resistant tuberculosis. *Yale J Biol Med*, 2011, 84(4): 361-369.
- [38] Feng G, Jiang Q, Xia M, et al. Enhanced immune response and protective effects of nano-chitosan-based DNA vaccine encoding T cell epitopes of Esat-6 and FL against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61135.

(收稿日期:2014-07-08)

(本文编辑:薛爱华)