

• 标准解读 •

《结核病流行背景下胸内结节病与结核病临床鉴别与处置专家共识》解读

曾谊¹ 胡红玲² 李智勇³ 周晖⁴ 陈禹⁵ 张培泽⁶ 方芳⁷ 赖晓宇⁸ 路希维⁹

【摘要】 胸内结节病与结核病在临床特征、病理学表现、影像学征象上存在一定的相似性,尤其是在结核病高流行区域,建立规范的鉴别诊断流程以避免误诊误治,显得尤为重要。因此,中国防痨协会多学科诊疗分会、《中国防痨杂志》编辑委员会和中华医学会放射学分会临床多学科合作工作组联合组织全国结核科、呼吸科、病理科、影像科及关联学科专家,编制了《结核病流行背景下胸内结节病与结核病临床鉴别与处置专家共识》。笔者作为本共识编制的参与者,就两病鉴别诊断的难点和推荐意见进行解读,以供广大临床工作者参考与借鉴。

【关键词】 结节病; 结核,肺; 诊断,鉴别; 总结性报告(主题)

【中图分类号】 R81; R56; R52

Interpretation of Expert consensus on clinical differential diagnosis and treatment of intrathoracic sarcoidosis and pulmonary tuberculosis under the background of tuberculosis epidemic Zeng Yi¹, Hu Hongling², Li Zhiyong³, Zhou Hui⁴, Chen Yu⁵, Zhang Peize⁶, Fang Fang⁷, Lai Xiaoyu⁸, Lu Xiwei⁹. ¹Department of Tuberculosis, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Second Hospital, Nanjing 211131, China; ²Department of Respiratory, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China; ³Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China; ⁴Department of Radiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; ⁵Department of Student and Child Tuberculosis, Shenyang Tenth People's Hospital, Shenyang Chest Hospital, Shenyang 110044, China; ⁶Department of Tuberculosis, the Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518020, China; ⁷Department of Pathology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China; ⁸Department of Tuberculosis, Center for Tuberculosis Control of Guangdong Province, Guangzhou 510630, China; ⁹Department of Tuberculosis, Dalian Public Health Clinical Center, Dalian 116033, China

Corresponding author: Lu Xiwei, Email: yiluxiwei@126.com

【Abstract】 Intrathoracic sarcoidosis and tuberculosis are similar in clinical characteristics, pathological manifestations and imaging signs. It is particularly important to establish a standardized differential diagnosis process to avoid misdiagnosis and mistreatment, especially in tuberculosis endemic areas. Therefore, the Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Committee of the Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis and Clinical Multidisciplinary Cooperation Working Group of the Radiology Branch of the Chinese Medical Association organized multidisciplinary experts from the national tuberculosis department, respiratory department, pathology department, imaging department and related disciplines to develop an Expert consensus on clinical differential diagnosis and treatment of intrathoracic sarcoidosis and pulmonary tuberculosis under the background of tuberculosis epidemic. As a participant in the consensus compilation, the author interprets the difficulties and recommendations in the differential diagnosis of the two diseases for clinical reference.

【Key words】 Sarcoidosis; Tuberculosis, pulmonary; Diagnosis, differential; Consensus development conferences as topic



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:10.19982/j.issn.1000-6621.20220359

作者单位: ¹ 南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)结核科,南京 211131; ² 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医

院呼吸科,武汉 430014; ³ 大连医科大学附属第一医院放射科,大连 116011; ⁴ 中南大学湘雅医院放射科,长沙 410008; ⁵ 沈阳市第十人民医院/沈阳市胸科医院学生儿童结核科,沈阳 110044; ⁶ 深圳市第三人民医院结核科,深圳 518020; ⁷ 北京医院病理科/国家老年医学中心,北京 100730; ⁸ 广东省结核病控制中心结核科,广州 510630; ⁹ 大连市公共卫生临床中心结核科,大连 116033

通信作者:路希维,Email:yiluxiwei@126.com

胸内结节病与结核病在组织病理上均表现为上皮样肉芽肿,在影像学上也经常会遇到“同影异病”的困惑,容易造成结节病误诊和误治^[1-2],是临床诊疗的难点之一。由于结节病与结核病诊疗分属呼吸病和结核病学科,彼此基于疾病的认识、诊疗侧重点及研究进展各不相同,造成诊断和处置流程上难以统一。为解决这一问题,中国防痨协会多学科诊疗分会、《中国防痨杂志》编辑委员会和中华医学会放射学分会临床多学科合作工作组联合组织全国结核病科、呼吸科、病理科、影像科及关联学科专家,编制了《结核病流行背景下胸内结节病与结核病临床鉴别与处置专家共识》(以下简称“《共识》”),对两种疾病的临床特征和鉴别诊断进行了全面阐述,在影像学诊断、支气管镜检查、病理学诊断和病原学检查等方面给出了具体的推荐意见,并尝试建立了结节病与结核病鉴别与处置流程。作为该《共识》的执笔者和参与者,笔者深刻体会到多学科合作模式在破解临床难题中的突出作用。现谨就几个难点问题结合《共识》进行解读,欢迎同道批评指正。

一、在结节病和结核病鉴别中亟待解决的问题

目前,在结节病和结核病鉴别过程中,尚有诸多需要厘清的问题,需要各相关专科共同关注,合力解决,这也是编制《共识》的初衷。在收集问题阶段,结核病科、呼吸科、病理科及其他关联学科专家共同参与,通过头脑风暴与磋商,最终确定了若干需要解决的问题,概括起来有以下 5 个方面。

(一)胸内结节病诊断亟待建立系统思维和整体化原则

结节病是一种以非干酪样坏死性上皮样细胞肉芽肿为病理特征的系统性疾病,除累及胸内结构外,还可引起皮肤、肝或胃肠道、眼、肾、神经系统、心脏、肌肉和骨骼的病变。对于诊断困难的病例,应重视收集胸外器官和组织受累的线索,而做好这项工作并非易事。特别是结核病专科医师,不但要加强结节病相关知识更新,还要掌握多学科的临床实践技能,在认真做好病史采集、体格检查和器官功能评价的基础上,发现多器官病变的关联性,综合分析临床特征、影像学 and 辅助检查的证据做出临床决策。

(二)用于诊断结节病和结核病的检测指标在两病鉴别中需要重新评价。

目前,尚缺乏高效的生物学标志物用于结节病与结核病鉴别。支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的 CD4⁺ T 细胞/CD8⁺ T

细胞比值、血清血管紧张素转化酶(serum angiotensin converting enzyme, sACE)等在结节病诊断中具有一定价值。但上述指标在结核病患者中也可升高,诊断阈值有部分交叉和重叠。特别是在结核病高流行地区,需要重新评价其在两病鉴别诊断中的作用。

(三)重视结节病与结核病比较影像学研究,提升甄别能力

结节病与结核病的影像学表现具有相似性,互为“模仿者”。结核病流行背景下,纵隔与肺门淋巴结肿大需要重点排除结核病。结节病的肺部不典型 CT 征象,诸如病变的不对称性分布、微结节簇集征(clustered micronodules, CMN)、反晕征(reversed halo sign, RHS)、空洞、肿块及大结节等征象与肺结核难以区分。“同影异病”给影像学诊断带来挑战。在影像学诊断上,应摒弃仅凭个别征象做出诊断的做法。建立对胸部病变征象群进行整体评价的原则。另外,还需注重征象的挖掘和经验积累,提升甄别能力,善于在“同影”中发现不同之处。

(四)组织标本的病理诊断和分子病理学诊断面临的困惑

随着微创活检技术的普及,小标本取材显著增多,这也给结节病的病理诊断带来新挑战。对组织标本开展结核分枝杆菌检查是排除和确定结核病的重要手段,但约 20% 的结节病的病理组织标本(尤其是淋巴结组织标本)经结核分枝杆菌 DNA 检测呈阳性。这也给临床解读和认定带来困惑。如何选择适宜的结核分枝杆菌检测技术,如何对阳性结果进行客观解读,这些问题正亟待形成共识。

(五)结节病患者的结核分枝杆菌潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)筛查与管理已成为当前亟待解决的问题

近几年来,LTBI 筛查和管理已成为国际上终止结核病行动计划的主要内容之一。长期使用生物制剂和糖皮质激素的结节病患者属于结核病发病高风险人群,但截至目前,尚未对这类患者开展 LTBI 筛查与预防性治疗管理进行推荐。

二、《共识》以问题为导向提出了若干临床问题的解决办法

(一)《共识》强调了病史和查体对两病鉴别的重要性,胸外受累证据的采集有助于结节病与结核病鉴别

结节病与结核病均以慢性和亚急性病程为主。其中,乏力、低热、体质量下降、盗汗等全身症状,多

见于结核病,但亦可见于 1/3 左右的活动性结节病^[3]。结节病患者呼吸道症状表现为干咳少痰为主。肺结核多表现为咳嗽、咳痰和咯血症状。相比之下,结节病咳痰和咯血少见,但随着症状隐匿性结核病的增多,单纯依靠症状仍难以鉴别。对于胸内结节病与肺结核难以鉴别的情况,《共识》推荐应进一步寻找胸外器官受累证据,这对专科医师的临床基本功提出了更高的要求。在结节病的胸外器官受累分布中,结节病浅表淋巴结肿大、皮肤病变和眼病变最常见,其他器官也可累及。而肺结核合并肺外结核多与血行播散有关,以颈部淋巴结结核和结核性浆膜腔积液为主,还包括骨结核、肾结核和结核性脑膜炎等。两病的器官累及有所不同,结合临床表现和影像学表现易于区分。虽然《共识》中列出了一些鉴别困难的器官受累情况,如结核分枝杆菌感染后的超敏反应,包括反应性关节炎(Poncet 综合征)、结节性红斑、皮下结节及结核性眼炎等,但临床较为少见,同时,合并肺内病变和纵隔淋巴结肿大则更为罕见。因此,重视病史采集和体格检查,结合线索进行器官功能筛查,掌握疾病的整体特征,有利于抓住鉴别要点,提高诊断效率。

(二)《共识》对各种实验室检查指标在两病鉴别中的价值进行了评价,更新了认识

《共识》指出了 sACE、BALF 的细胞学检查及 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值等指标在结节病与结核病鉴别中的不足。sACE 主要由肉芽肿上皮细胞和巨噬细胞分泌,故 sACE 水平从一定程度上可反映体内肉芽肿负荷,但由于其敏感度和特异度较低,在国内外有关指南和共识中均未作为诊断指标推荐。研究表明,部分活动性肺结核患者的 sACE 水平也会升高^[4-5],《共识》也未将 sACE 推荐用于两者鉴别。结节病患者 BALF 以淋巴细胞为主,CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值>3.5,特异度较高,但敏感度偏低,且与肺结核有一定的重叠^[6-7],所以《共识》仅对 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值在两病鉴别中给予了谨慎推荐,而对 BALF 进行结核分枝杆菌病原学检测进行了着重推荐,其目的在于充分发挥 BALF 标本在结核病鉴别中的价值,减少不必要的创伤性活检。与结节病患者相比,结核病患者外周血白细胞和中性粒细胞计数、中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血红细胞沉降率、C 反应蛋白升高,而白蛋白降低。NLR=2.55 可作为结核病与结节病区分的截断值,敏感度为 79%,特异度为 69%^[8],但仍面临敏感度和特异度不高的问题,

仅供参考。截至目前,尚无可靠的血清学标志物用于两病鉴别,这也暴露出了两者鉴别的复杂性和艰难性。

结节病相关胸腔积液较为少见,胸腔积液常规为渗出液,且部分患者腺苷脱氨酶水平升高,难以与结核性胸膜炎鉴别,需结合胸部 CT 表现,必要时通过胸膜活检证实。结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)和 γ -干扰素释放试验(interferon-gamma release assays, IGRA)是结核病发病高风险人群 LTBI 筛查的主要手段。由于二者均无法识别活动性结核病与 LTBI,不能用于两病鉴别诊断,但在《共识》中建议对 IGRA 和 TST 阳性的结节病疑似病例启动活动性肺结核排查程序,这在结核病高流行地区显得尤为重要。

(三)《共识》提出了基于结节病与结核病影像学诊断分级原则

影像学在两种疾病的鉴别中发挥重要作用。高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)和增强 CT 可对肺结节的分布特征和纵隔淋巴结坏死作出评价,可将大部分肺结核与肺结节病区别开来。鉴别困难的病例往往具有影像学不典型或分布特征不确定的特点。为此,《共识》建立了影像学分级诊断原则,基于结节病与结核病诊断可采用“确定、可能性大、不确定、可能性小和否定”5 个等级对征象表现进行客观评价。《共识》提出,对于“不确定型”应通过对影像学征象深入的挖掘和细节的观察,尽可能做出倾向性的诊断。

1. 肺部病变影像学诊断:(1)确定和否定级别的典型 CT 征象:肺结节病典型 HRCT 征象为肺内淋巴结周围分布微小结节,多分布于支气管血管束周围、胸膜下、叶间裂旁和小叶间隔^[9],呈对称性和中上肺分布为主,以上典型表现对结节病具有诊断价值;肺结核典型 HRCT 表现为结节呈小叶中心分布,合并存在树芽征、空洞、支气管壁增厚、肺实变、纤维化和钙化等多形性特征。这些征象群对肺结核具有诊断价值,同时也为结节病否定级别征象。(2)不确定型的非典型 CT 征象:非典型 CT 征象主要包括 CMN、星系征、RHS、空洞、斑块/肿块、实变、淋巴结坏死/强化不均匀、磨玻璃密度影,以及胸膜受累等,这些征象在结节病检出率较低,多提示为活动期征象。肺纤维化等为结节病非活动期征象,但经常会与肺结核导致的肺纤维化混淆。

以下列举几种不典型征象进行说明:(1)CMN 是结核病和结节病的少见的共性特征。结节病

CMN 呈微结节簇集分布,微结节排列不规则,可伴发间隔间质不规则增厚。呈单发或多发簇状分布,但进展缓慢,坏死少见。微结节可聚集融合形成大结节,周围伴微结节,称为“星系征”。肺结核 CMN 也表现为微结节簇集,形态与结节病相似,但微结节排列规则,间质反应程度较轻。早期病变周围可检出“边缘征”,为小叶中心结节和树芽征,对结核病有提示意义^[10]。结核病 CMN 进展缓慢,但偶有发生融合实变或坏死,与结节病有所不同。(2)斑块状病灶、肿块和肺实变。结节病在进展过程中因结节聚集和融合形成肿块和实变,界限不清,多呈双侧分布,伴或不伴空气支气管征。肺结核的斑块和实变病灶多呈节段性分布,周围常伴发卫星灶,呈小叶中心分布,增强后病灶中心呈无强化的低密度区,提示干酪坏死,坏死物质排出后形成虫噬状空洞。(3)RHS 是一种特殊的影像学征象,在结节病和结核病均可检出^[11]。肺结核和结节病 RHS 可单发或多发,环岛壁由微结节堆积形成,单纯依靠 RHS 的形态难以将二者进行区分,需结合其他征象综合评价。结节病 RHS 可同时伴纵隔肺门淋巴结肿大,而结核病则较为少见。(4)气道病变。结节病出现大气道受累少见,表现为气道环形增厚狭窄、结节状或肿块状增厚^[12]。比较而言,结核病大气道受累更常见,多为长段的支气管壁增厚、管腔狭窄和闭塞。(5)空洞病变。结节病空洞少见^[13],空洞通常较小、圆形和薄壁空洞,也可见厚壁不规则空洞,较大的空洞内可见分隔带^[13-14],形成与缺血性坏死有关,也可以为继发感染所致,需结合临床相关检查进行诊断。空洞是肺结核的常见征象,空洞形态多样,内壁光滑,常可见引流支气管和气道播散征象。(6)肺纤维化。约 15% 肺结节病发生纤维化。在结节病纤维化期,可出现近端支气管扭曲、弥漫性条索影、外周蜂窝影、肺大泡和瘢痕旁肺气肿样改变^[15]。这些病变往往是双侧的,累及中上肺。结节病纤维化期影像学表现与慢性肺结核、矽肺等疾病相似。较结节病而言,结核病的蜂窝样改变相对少见,而且病变往往是不对称的,多合并慢性纤维厚壁空洞或巨大残腔。(7)胸膜病变。只有 1% 的结节病出现胸腔积液,往往发生在肺部或全身广泛受累的患者,诊断尚需结合临床。

2. 胸部淋巴结肿大影像学诊断:(1)确定及否定级别的典型征象:胸内结节病典型 CT 征象表现为双侧对称性肺门和纵隔淋巴结肿大,淋巴结密度均匀,分布离散,缺乏融合趋向,周围脂肪间隙清晰,具

有诊断价值。而纵隔及肺门淋巴结结核容易发生坏死,增强 CT 呈环形强化为其特征性表现,淋巴结可融合聚集,周围脂肪间隙模糊,可侵蚀邻近气道,形成淋巴结支气管瘘。这些典型征象对结核病具有诊断价值,同时亦为结节病的排除证据。(2)不确定型的非典型征象:主要包括非对称性分布纵隔淋巴结肿大、淋巴结局灶性坏死和淋巴结钙化等。对“同影异病”的征象深入挖掘可提高鉴别诊断能力。研究发现,薄层增强 CT 扫描显示的肿大淋巴结内的“黑珍珠簇集征”对结节病诊断具有提示价值^[16]。结节病胸内淋巴结在 FSE-T₂WI 和增强 MRI 图像上表现为内部低信号区域,周围环绕高信号(相对于椎旁肌肉),称之为“暗淋巴结征”。该征象见于 49% 的结节病,可能与淋巴结中央纤维化有关^[17]。结节病淋巴结钙化多见于 40%~50% 的长期结节病患者,且多为双侧肺门钙化或局灶样钙化,结节病钙化的模式可以是无定形、点状或蛋壳状,尚未有淋巴结结核表现为类似钙化模式的报道。需要指出的是,部分淋巴结结核以增生性为主,可以不发生坏死,需借助病理诊断。

《共识》指出,在进行影像学鉴别时,要在对诸征象准确识别的基础上,从整体上把握征象群的特征和相互关系才能作出准确判断,通过多学科讨论提供决策的参考证据。实践证明,对不确定性征象的细致观察与经验积累可以提高甄别能力,加强影像学动态随访以评价病变演变规律,同时,加强影像科与临床科室的沟通 and 交流,可对部分不确定征象作出可能性大或可能性小的判断。

(四)《共识》将病原学检测作为胸内结节病与肺结核鉴别的重要手段,并针对 BALF 与组织标本病原学检测技术形成了不同的推荐意见

结核分枝杆菌病原学检测是诊断结核病的重要手段,包括涂片和培养,以及分子生物学检测等。随着我国结核病现代防控策略的推进,结核病定点医疗机构综合运用多种病原学检测技术,使得肺结核的病原学阳性率可达到 50%。需与结节病鉴别的主要为涂阴肺结核或纵隔淋巴结结核。BALF 属于呼吸道标本,对其进行结核分枝杆菌分子生物学检测,可提高涂阴肺结核的病原学阳性率,结果是可靠的^[18]。在结节病与结核病鉴别时,《共识》推荐常规对 BALF、穿刺标本等进行 GeneXpert MTB/RIF 检测,旨在提升结核分枝杆菌病原学检出率^[19],简化两种疾病鉴别的流程。

对结节病组织标本中结核分枝杆菌的分子生物

学研究一直是个热点^[20-22]。Gupta 等^[20]通过荟萃分析发现,26.4%(231/874)结节病组织样本(主要为淋巴结组织样本)分枝杆菌 PCR 检测为阳性,其中,81.0%为结核分枝杆菌。推测在结核病高负担国家,结核分枝杆菌可能是结节病发病的诱因。另一项基于 36 项研究的荟萃分析显示,结节病与非结核分枝杆菌和结核分枝杆菌感染均存在关联,OR (95%CI) 值分别为 10.39 (5.25~20.56) 和 4.29 (2.60~7.08)^[23]。国内学者对 13 项关于结节病患者针对结核分枝杆菌抗原免疫反应的公开研究进行荟萃分析,证实了分枝杆菌与结节病之间存在关联^[24]。体内的不溶性分枝杆菌抗原与结节病的发病机制有关,而不是整个分枝杆菌引发的 IV 型免疫反应。通过文献归纳分析发现,结节病组织标本中结核分枝杆菌 DNA 检出率往往与患者所在地区的结核病流行背景相关。截至目前,分枝杆菌与结节病的机制研究仍存在争议。持反对意见的学者指出,由于分子生物学分析的样本都是在结节病诊断后获得的,存在反向因果偏倚^[25]。在结核病高流行地区,既往感染或陈旧性病变者的淋巴结组织或肺组织检出死菌或结核分枝杆菌基因片段的可能性是存在的。这也造成了对结核分枝杆菌的 DNA 检测阳性结果的解读产生困惑。在撰写《共识》过程中,专家组没有对结核分枝杆菌参与结节病发病的学说进行否定,而是结合工作实际,并基于科赫法则,认为评价病原微生物的致病性需满足:患者病变内的细菌确实可以分离出来,即可以在培养基里培养出纯系的菌株,而且这种纯系菌株可以再次感染人类或动物。基于该理论,专家组推荐对组织标本进行抗酸染色检查的同时应进行培养,以获得生长活性的结核分枝杆菌作为诊断的金标准。该推荐意见较好地解决了临床上对于结节病病理组织检出 DNA 阳性的困惑。另外,《共识》没有否定组织标本行结核分枝杆菌核酸检测的价值,而是将其作为必要的补充诊断手段。客观地讲,由于培养技术耗时较长,难以满足临床的即时诊断需求。分子生物学检测可以快速回报结果,后期再与培养结果进行比对,仍然具有意义。例如,如组织标本抗酸染色和培养阴性,而结核分枝杆菌 DNA 阳性,如经临床评价考虑结核病可能时,结核分枝杆菌 DNA 阳性结果对诊断具有提示意义,可以作为抗结核治疗的依据。另外,由于结核分枝杆菌是一种致病菌,如经组织培养阳性,即使影像学检查符合胸内结节病表现,也应建议首先抗结核治疗,并在治疗过程中密切观察病情变

化,如确定存在两病重叠发病可能,可酌情考虑联合结节病治疗。

(五)《共识》提出了结节病与结核病临床鉴别工作流程

《共识》推荐通过对多学科协作解决结节病与结核病的鉴别难题,通过综合分析和评价结节病与结核病的临床证据强弱,集体做出临床决策。

多学科协作前需获得患者详实的临床信息,必要时启动专科检查。对于疑似结节病患者,实验室检查包括:结核分枝杆菌病原学检查、IGRA 或 TST、血常规、肝肾功能全项检查、sACE、血和尿钙检查等。胸内病变推荐使用肺 HRCT 和增强 CT,可根据支气管镜下特点选择适宜的活检技术。发现肺外器官受累可疑线索可借助超声、CT 或 MRI 手段进行评价。在结节病与结核病鉴别中,病理学与病原学证据不可或缺。病原学检查包括组织切片抗酸染色、新鲜组织的结核分枝杆菌培养及菌种鉴定。如病理诊断与病原学检查的吻合性差或传统病原学检查阴性时,分子生物学检测可作为补充性证据使用。

在完善临床、影像学、病理学和病原学证据的基础上,建议由结核科和呼吸科共同主导,参与学科包括但不限于呼吸科、结核科、影像科等。通过临床证据评价,做出诊断或临床决策,并指导下一步诊断计划。针对病原学检查和病理诊断的矛盾问题须与临床、影像学、病理学和病原学等多学科医师沟通,重新评价证据强弱,做出临床决策。对于无法达成共识的病例,建议采取诊断性治疗的手段,可通过观察疾病转归和进展特点,做出最终判断。由于两者并存和互为转化的机制尚不明确,应全程随访观察,开展队列研究,进一步阐明两病的关联性。

(六)《共识》首次提出了结节病高风险人群合并 LTBI 的预防性治疗

目前,针对结节病合并 LTBI 发病风险的队列研究不多,因此,《共识》未对全部结节病患者进行常规 LTBI 筛查作出推荐。通过文献系统分析,结节病患者罹患肺结核主要与其长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂或生物制剂相关,因此,《共识》参照世界卫生组织发布的 *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management* 将接受糖皮质激素、抗肿瘤坏死因子治疗,以及接受器官移植、血液透析,肺结核密切接触及合并 HIV 感染的结节病患者作为结核病发病高风险人群,推荐进行 LTBI 筛查,并对筛查出的

LTBI 者进行预防性治疗。《共识》推荐 TST 和 IGRA 作为结节病高风险人群 LTBI 筛查手段^[26]。由于结节病患者的 T 细胞无反应性,《共识》对于 TST 和 IGRA 假阴性的问题给出了密切随访的建议。由于 LTBI 与结节病发病可能存在关联,以及二者难以鉴别的情况,再结合我国的异烟肼高耐药率实际,《共识》建议采取异烟肼联合利福平(或利福喷丁)预防性治疗,具有潜在的益处。

三、展望

实际上,本次《共识》形成的鉴别诊断流程仍显繁琐,也期待随着遗传学、基因组学、免疫学的基础研究逐步深入,结节病与结核病鉴别的新技术和新手段早日问世,解决当前困境。关于结节病和结核病可能是一种疾病的两种对立表现形式且有重叠的假说还需要通过循证医学研究来反驳或确认两者之间的潜在联系。用于鉴别结节病与结核病的新的生物学标志物遴选是未来的主要研究方向。另外,人工智能技术,特别是基于血液转录微阵列的信号强度数据的多层神经网络模型用于区分肺结核和结节病鉴别也取得了进展^[27]。以上研究有望在结核病和结节病鉴别中开辟一条更有效的途径。因此,该《共识》仍属阶段性共识,随着基础性研究工作的推进及新手段的应用,需要及时更新。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 曾谊:实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、支持性贡献;胡红玲、李智勇、周晖、陈禹、张培泽、方芳和赖晓宇:实施研究、采集数据、起草文章、支持性贡献;路希维:实施研究、分析/解释数据、起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导、支持性贡献

参 考 文 献

- [1] 汪小鹏, 赵妍妍, 黎春艳, 等. 1303 例肺结节病临床荟萃分析. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(18):2009-2011. doi:10.3969/j. issn. 1008-8849. 2013. 18. 034.
- [2] 王洪武. 结节病概述及误诊原因分析. 临床误诊误治, 2002, 15(6): 403-407. doi:10.3969/j. issn. 1002-3429. 2002. 06. 002.
- [3] Jain R, Mohan A, Guleria R. Sarcoidosis vs tuberculosis: Diagnostic mystery still unresolved. Indian J Tuberc, 2017, 64(4): 243-245. doi:10.1016/j. ijtb. 2017. 09. 001.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会. 中国肺结节病诊断和治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(9): 685-693. doi:10.3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2019. 09. 007.
- [5] Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, et al. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. Lung, 2016, 194(1):91-95. doi:10.1007/s00408-015-9826-3.
- [6] Sève P, Pacheco Y, Durupt F, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. Cells, 2021, 10(4): 766. doi:10.3390/cells10040766.
- [7] Greco S, Marruchella A, Massari M, et al. Predictive value of BAL cellular analysis in differentiating pulmonary tuberculosis and sarcoidosis. Eur Respir J, 2005, 26(2):360-361. doi:10.1183/09031936. 05. 00042905.
- [8] Iliaz S, Iliaz R, Ortakoylu G, et al. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. Ann Thorac Med, 2014, 9(4):232-235. doi:10.4103/1817-1737. 140135.
- [9] Calandriello L, Walsh SLF. Imaging for Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med, 2017, 38(4): 417-436. doi:10.1055/s-0037-1603765.
- [10] Zeng Y, Zhai XL, Wang YXJ, et al. Illustration of a number of atypical computed tomography manifestations of active pulmonary tuberculosis. Quant Imaging Med Surg, 2021, 11(4): 1651-1667. doi:10.21037/qims-20-1323.
- [11] Zhan X, Zhang L, Wang Z, et al. Reversed Halo Sign: Presents in Different Pulmonary Diseases. PLoS One, 2015, 10(6): e0128153. doi:10.1371/journal. pone. 0128153.
- [12] Nishino M, Lee KS, Itoh H, et al. The spectrum of pulmonary sarcoidosis: variations of high-resolution CT findings and clues for specific diagnosis. Eur J Radiol, 2010, 73(1):66-73. doi:10.1016/j. ejrad. 2008. 09. 038.
- [13] Handa A, Dhooria S, Sehgal IS, et al. Primary cavitary sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. Lung India, 2018, 35(1):41-46. doi:10.4103/lungindia. lungindia_225_17.
- [14] Hours S, Nunes H, Kambouchner M, et al. Pulmonary cavitary sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. Medicine (Baltimore), 2008, 87(3): 142-151. doi:10.1097/MD. 0b013e3181775a73.
- [15] Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, et al. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. Radiology, 1993, 189(1): 105-109. doi:10.1148/radiology. 189. 1. 8372178.
- [16] Venkata Ramanan R, Pudhiavan A, Venkataramanan A. The "cluster of black pearls" sign of sarcoid lymphadenopathy: a new sign on thin-section contrast-enhanced multidetector CT. Clin Radiol, 2017, 72(9): 729-736. doi:10.1016/j. crad. 2017. 03. 031.
- [17] Chung JH, Cox CW, Forssen AV, et al. The dark lymph node sign on magnetic resonance imaging: a novel finding in patients with sarcoidosis. J Thorac Imaging, 2014, 29(2): 125-129. doi:10.1097/RTI. 0b013e3182a4378b.
- [18] Liu X, Hou XF, Gao L, et al. Indicators for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* positivity detected with bronchoalveolar lavage fluid. Infect Dis Poverty, 2018, 7(1):22. doi:10.1186/s40249-018-0403-x.
- [19] Liu Q, Ji Y, Martinez L, et al. Combined tests with Xpert MTB/RIF assay with bronchoalveolar lavage fluid increasing the diagnostic performance of smear-negative pulmonary tuberculosis in Eastern China. Epidemiol Infect, 2020, 149: e5. doi:10.1017/S095026882000309X.
- [20] Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, et al. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. Eur Respir J, 2007, 30(3): 508-516. doi:10.1183/09031936. 00002607.
- [21] Mootha VK, Agarwal R, Aggarwal AN, et al. The Sarcoid-Tuberculosis link: evidence from a high TB prevalence country. J Infect, 2010, 60(6): 501-503. doi:10.1016/j. jinf. 2010. 03. 010.
- [22] Ikononopoulos JA, Gorgoulis VG, Zacharatos PV, et al. Multiplex polymerase chain reaction for the detection of mycobacterial DNA in cases of tuberculosis and sarcoidosis. Mod Pathol, 1999, 12(9): 854-862.
- [23] Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any associa-

tion between Sarcoidosis and infectious agents: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med, 2016, 16(1):165. doi:10.1186/s12890-016-0332-z.

[24] Fang C, Huang H, Xu Z. Immunological Evidence for the Role of Mycobacteria in Sarcoidosis: A Meta-Analysis. PLoS One, 2016, 11(8): e0154716. doi:10.1371/journal.pone.0154716.

[25] Zimmermann A, Knecht H, Häsler R, et al. Atopobium and Fusobacterium as novel candidates for sarcoidosis-associated microbiota. Eur Respir J, 2017, 50(6): 1600746. doi:10.1183/13993003.00746-2016.

[26] Piotrowski WJ, Adam B, Gwadera Ł, et al. QuantiFERON-TB-GOLD In-Tube in patients with sarcoidosis. Adv Respir Med, 2018, 86(5):234-239. doi:10.5603/ARM.2018.0037.

[27] Vijayaraj M, Abhinand PA, Venkatesan P, et al. An ANN model for the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis. Bioinformation, 2020, 16(7): 539-546. doi:10.6026/97320630016539.

(收稿日期:2022-09-22)

(本文编辑:李敬文)

《中国防痨杂志》与《结核与肺部疾病杂志》征订启事

欢迎订阅 2023 年《中国防痨杂志》(月刊;邮发代号:2-488)与《结核与肺部疾病杂志》(双月刊;邮发代号:82-944)(简称“两刊”)。订阅 2023 年两刊的个人或单位请填写如下表格后发送邮件至 zgflzz@163.com。订购电话:

010-62257587,联系人:杨颖。

注 所订阅的杂志将通过中国邮政快递方式寄出,希望联系人能保持电话畅通及时领取。

订阅期刊					
刊 名		期数/年	每期每册(元)	全年(元)	订数(套)(总订购费)
2023 年《中国防痨杂志》		12 期	36	432	()套()元
2023 年《结核与肺部疾病杂志》		6 期	36	216	()套()元
2022 年《中国防痨杂志》合订本		12 期		432	()套()元
2022 年《结核与肺部疾病杂志》合订本		6 期		216	()套()元
收刊信息					
收 件 人		手机		邮箱	
邮寄地址				邮编	
电子发票信息(我刊将为您开具电子发票,以下内容请务必询问贵单位财务后填写)					
发票抬头		纳税人识别号			
地址、电话		开户行及账号			
收件人邮箱		收件人手机			
银行汇款[](选择请画√)			支付宝[](选择请画√)		
收 款 人:《中国防痨杂志》期刊社 开 户 行:工商银行永定门分理处 账 号:0200001519217904993			户 名:《中国防痨杂志》期刊社 账 户:zgflzz@163.com		