

2014 年 WHO 指南中 “儿童结核病的诊断及新进展”的解读

孙琳 肖婧 申阿东

首都医科大学附属北京儿童医院

儿童结核病的诊断与成人相比，由于其自身生长发育和发病特点，存在一定的特殊性。儿童结核病患者的细菌载量低，获得病原学证据比成人困难；儿童结核病类型中，肺外结核出现的频率比成人高（约占儿童结核病的30-40%）；婴幼儿（特别是2岁以下）发生重症或播散型结核病的风险最大，且发病率和死亡率较高。本文参考2014年WHO制定的《国家结核病规划指南——儿童结核病管理（第2版）》，对儿童结核病诊断的推荐方法和诊断方法的新进展进行阐述。

1、儿童结核病诊断推荐方法

指南中推荐的儿童结核病诊断方法主要基于详细的病史、临床症状和体征、辅助检查等进行综合诊断。

详细的病史和临床症状：若存在结核病密切接触史，5岁以下儿童无论是否具有临床症状，以及5岁以上的儿童存在临床症状时，均应考虑是否存在结核病；具有结核病密切接触史的HIV感染儿童，也应考虑结核病存在可能。结核病患者最常见的症状包括咳嗽、发热、纳差、体重减轻或营养不良、乏力、活动减少；不同类型的肺外结核病根据其不同的发病部位而表现出相应症状。

临床症状用于结核病诊断的准确性取决于对症状定义的精确程度。然而，目前尚无一种理想的临床症状临界值可以用于诊断（如症状持续时间等）。在重症结核病和预后较差的高危人群中（包括婴幼儿或小于3岁儿童、HIV感染儿童、重症营养不良儿童），

由于缺乏临床症状特异性，以特定症状为标准进行诊断的敏感度和特异度均较低。

临床检查：尚无特异临床指征可以准确提示肺结核及肺外结核病的存在。临床发现驼背、尤其是近期发生的驼背，对脊柱结核的辅助诊断具有一定价值；无痛性的颈部肿大淋巴结（伴或不伴有瘰管），应高度怀疑淋巴结结核；当临床应用抗生素治疗脑膜炎、胸腔积液、心包积液、腹腔积液无效，以及存在不伴有瘰管的无痛性肿大淋巴结、无痛性肿大关节时，提示需要进一步检查以排除肺外结核病；另外，如患儿接受营养治疗或补充营养后体重仍未增加，甚至继续降低，应警惕是否存在结核病。

结核菌素皮肤试验（PPD）：PPD阳性仅提示结核分枝杆菌（MTB）感染，不能区分是过去感染还是现在感染。PPD与其它诊断方法相结合，可用于儿童活动性结核病的辅助诊断。PPD阳性标准为：免疫抑制儿童（包括HIV阳性和严重营养不良，即临床存在消瘦或恶性营养不良病）的硬结直径大于5mm；在BCG接种或未种儿童的硬结直径大于10mm。PPD的缺点在于阳性结果并不是确诊活动性结核病的依据，而其阴性结果也不能除外MTB感染和结核病的可能。

病原学证据：病原学检查是结核病诊断的金标准。由于儿童结核病的细菌载量低，抗酸染色法和MTB培养的阳性率均较低。细菌培养可区分MTB和非结核分枝杆菌（NTM），并可进行药物敏感性检测。病原学诊断在疑似耐药结核病患儿、HIV感染患儿、复杂或重症结核病患儿、无明确诊断患儿和具有抗结核治疗史患儿中具有重要意义。

辅助检查：几种常见的儿童肺外结核病诊断方法见表1。胸片检查在儿童结核病诊断中具有一定的价值。肺结核最常见的影像学特征是持续性肺部阴影以及肺门或隆突下淋巴结肿大。HIV阴性儿童中出现肺部粟粒性阴影高度提示结核病存在。青少年结核病最常见影像学的改变为大量胸腔积液和肺尖段的空洞形成。

表1 儿童肺外结核病的常见诊断方法

部位	诊断方法
周围淋巴结（尤其是颈部淋巴结）	淋巴结活检或针吸
粟粒性结核（播散性结核病）	胸片或腰椎穿刺（检测脑膜炎）
结核性脑膜炎	腰椎穿刺、影像学
胸腔积液（年长儿和青少年）	胸片、胸水生化检查（注意蛋白和葡萄糖浓度） 细胞计数和结核分枝杆菌培养
腹部结核（腹膜结核）	腹部超声和腹水穿刺
骨关节结核	骨/关节X光片，关节腔穿刺或滑膜活检
心包结核	心脏超声和心包穿刺

注：如有可能，所有体液标本（脑脊液、胸腔积液、腹水、关节积液、心包积液）均应进行生化检查（蛋白和葡萄糖浓度检测）、细胞计数、抗酸染色和结核分枝杆菌培养。

HIV检测：在疑似或确诊结核病患者中，均应常规进行HIV检测。

其它：该指南不建议将胸部CT和支气管镜作为儿童结核病的常规检查。有些国家采用评分系统用于儿童结核病的诊断，但由于所报道的评分系统极少采用病原学诊断的“金标准”进行对比分析和评估，其临床诊断价值较低，且结论不一。

2、儿童结核病实验室诊断方法新进展

近年来随着分子生物学和免疫学技术的不断发展，一系列新方法新技术应运而生，并逐渐用于结核病的快速诊断，主要包括Xpert MTB/RIF试验和 γ 干扰素释放试验（IGRAs）。

Xpert MTB/RIF试验：该试验采用全自动化的实时定量PCR方法，靶标为细菌rpoB

基因,在2小时内同时检测MTB和利福平耐药。Xpert MTB/RIF方法在儿童痰液标本中的敏感度和准确性远高于抗酸染色。2010年WHO推荐使用Xpert MTB/RIF方法用于结核病诊断,并发布了“快速实施Xpert MTB/RIF诊断方法”的指导性文件。2014年指南中更加强调Xpert MTB/RIF方法在结核病诊断中重要性,并提出以下建议:(1)疑似MDR-TB患儿、结核病患者、合并HIV感染的结核病患者中优先采用Xpert MTB/RIF方法,不推荐使用抗酸染色法或细菌培养法;(2)对疑似肺外结核病儿童的非呼吸道标本(淋巴结和其他组织)进行检测时,Xpert MTB/RIF方法可以替代传统的抗酸染色、细菌培养和或组织病理学等常规诊断方法;(3)对疑似结核性脑膜炎儿童,优先采用Xpert MTB/RIF方法进行脑脊液检测;(4)胸膜组织活检是结核性胸膜炎首选标本。Xpert MTB/RIF方法检测胸腔积液标本的敏感度很低,当胸腔积液检测出现阳性结果时,要考虑结核性胸膜炎的诊断并给予相应治疗。

临床疑似肺结核患儿,且单次Xpert MTB/RIF结果阴性,应行其它方法进一步确诊。临床高度怀疑肺结核患儿,即使Xpert MTB/RIF试验阴性或者无法进行Xpert MTB/RIF检测时,也应该进行抗结核治疗。

适用于Xpert MTB/RIF检测的临床标本包括处理过或未处理的痰标本、洗胃后或抽取的胃液标本、脑脊液、非呼吸道标本(淋巴结和其他组织);由于尚无在粪便、尿液或者血液标本中诊断的数据,因此不建议采用上述标本用于Xpert MTB/RIF的检测。

γ干扰素释放试验:该试验的原理为通过体外试验检测机体对结核分枝杆菌特异性抗原的免疫应答。由于该试验不受卡介苗接种的影响,因此与结核菌素皮肤试验相比,特异度更高。γ干扰素释放试验不应作为活动性结核病的诊断方法。γ干扰素释放试验阳性结果仅能提示结核感染的存在,而无法明确诊断活动性结核病。同样,γ干扰素释放试验的阴性结果也不能除外活动性结核病的存在。另外,在资源匮乏的地区,该试验成

本较高且操作复杂 ;以及在年幼儿童中的不确定率较高。2014年指南提出以下建议 (1) 在中低收入国家 , 对儿童潜伏结核感染诊断时或对疑似结核病儿童进行诊断性检查时 , 不建议用 γ 干扰素释放试验替代结核菌素皮肤试验。商品化的血清学诊断方法也不能用于结核病的诊断。(2) 无论是否感染HIV病毒 , 商品化的血清学诊断方法都不适用于疑似肺结核或肺外结核病患儿的诊断。

3、儿童耐药结核病的诊断

根据对抗结核药物耐药的种类和数量 , 耐药结核病可分为单耐药结核病 (对一种抗结核药物耐药)、多耐药结核病 (对两种或两种以上的抗结核药物耐药 , 但并不同时对异烟肼和利福平耐药) 和耐多药结核病 (MDR , 至少对异烟肼和利福平同时耐药)。当出现以下情况时应考虑为耐药结核病 : (1) 明确的耐药结核病人接触史 ; (2) 疑似耐药结核病人接触史 , 如传染源为治疗失败或复治的结核病人 , 或近期死于结核病 ; (3) 规范治疗但采用一线药物治疗效果欠佳 ; (4) 有既往治疗史的复发病例。一旦怀疑为耐药结核病 , 需进行细菌培养和药敏试验 , 建议采用分子检测方法 (如线性探针方法和Xpert MTB/RIF) 来检测异烟肼和利福平的耐药性 , 有利于提高治愈率以及减少治疗失败和复发的可能性。儿童耐药结核病的诊断流程图见图1。

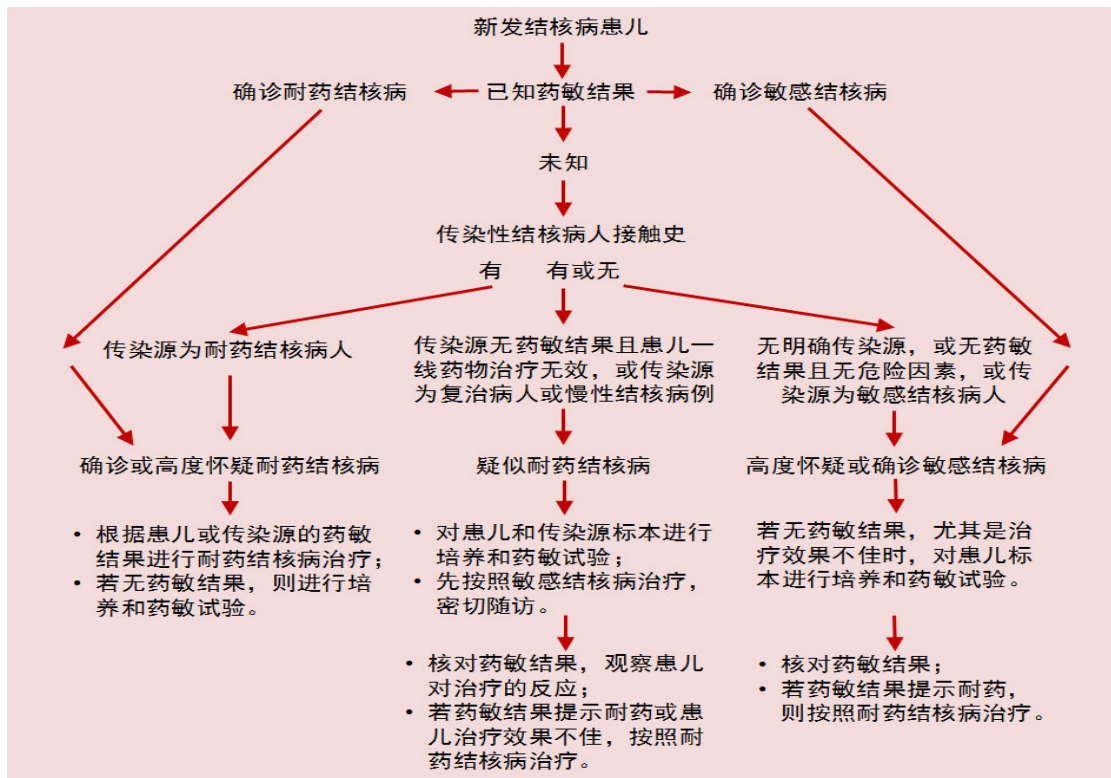


图1 儿童耐药结核病的诊断流程图

2014年WHO指南中“儿童结核病治疗”的解读

焦伟伟 肖婧 申阿东

首都医科大学附属北京儿童医院

抗结核治疗的主要目标包括：治愈结核病、防止结核病人死亡及迟发性不良反应、控制结核病复发、防止耐药结核病的发生和传播、降低结核病人传染性、最大程度减少药物毒性。本文根据2014年WHO制定的《国家结核病规划指南——儿童结核病管理（第2版）》以及《耐药结核病规划管理指南（2008年紧急修订版）》，对儿童结核病的治疗进行阐述和解读，这对于规范我国儿童结核病的治疗具有重要的指导意义。

1、儿童新发/敏感结核病的治疗

指南推荐的治疗方案见表 1。其中一线抗结核药物的推荐剂量为：(1) 异烟肼(H)：10 mg/kg (范围 7–15 mg/kg)，最大剂量 300 mg/日；(2) 利福平(R)：15 mg/kg (范围 10–20 mg/kg)，最大剂量 600 mg/日；(3) 吡嗪酰胺(Z)：35 mg/kg (范围 30–40 mg/kg)；(4) 乙胺丁醇(E)：20 mg/kg (范围 15–25 mg/kg)；对于小年龄患儿建议采用推荐剂量的上限。有证据显示，异烟肼给药剂量低至 7mg/kg 时，不同年龄段包括小于 2 岁和/或异烟肼快代谢型的儿童均能达到有效的血药浓度，因此该指南建议将异烟肼的剂量从 10-15mg/kg (2010 年 WHO 建议) 修改为 7-15mg/kg，即以 10mg/kg 为中间剂量。

表 1 儿童新发/敏感结核病的推荐治疗方案

结核病诊断类别	抗结核药物治疗方案	
	强化治疗期	巩固治疗期
HIV 低发 (HIV 阴性儿童) 和异烟肼低耐药地区		
涂阴肺结核		
胸内淋巴结结核	2HRZ	4HR
外周淋巴结结核		
广泛肺部病变		
涂阳肺结核	2HRZE	4HR
重症肺外结核 (除外结核性脑膜炎和骨关节结核)		
HIV 高发和/或异烟肼高耐药地区		
涂阳肺结核		
涂阴肺结核伴或不伴广泛实质病变	2HRZE	4HR
除结核性脑膜炎和骨关节结核外的各类型肺外结核		

所有地区		
结核性脑膜炎和骨关节结核	2HRZE	10HR
耐多药结核病	个体化治疗方案，见后	

2、儿童耐药结核病的治疗

根据抗结核药物耐药的种类和数量，耐药结核病可分为单耐药结核病（对一种抗结核药物耐药）、多耐药结核病（对两种或更多的一线抗结核药药物耐药，但并不同时对异烟肼和利福平耐药）和耐多药结核病（至少对异烟肼和利福平同时耐药）。需根据儿童结核病患者不同的耐药情况，确定治疗方案。

儿童单/多耐药结核病的推荐治疗方案：如果怀疑对异烟肼单耐药，或患者所在地区异烟肼耐药率很高，建议强化治疗阶段在异烟肼、利福平和吡嗪酰胺治疗的基础上添加乙胺丁醇；如果病变范围广泛，建议加用一种氟喹诺酮类药物，同时延长治疗时间至9个月以上。对利福平单耐药者建议给予异烟肼、乙胺丁醇和一种氟喹诺酮类药物治疗至少12-18个月，且至少在治疗起始的两个月加用吡嗪酰胺。对于多耐药者，则选用敏感的一线抗结核药物加一种氟喹诺酮类药物，病变范围广泛者应延长患者的治疗时间或使用较长时间（6个月）的注射剂。详见表2。

表 2 儿童单/多耐药结核病的推荐治疗方案

耐药类型	推荐方案	最短疗程（月）	备注
H(±S)	R, Z 和 E	6-9	氟喹诺酮类药物可增强病变广泛患者的疗效
H+Z	R, E 和氟喹诺酮	9-12	对病变广泛的患者应延长治疗

	类药物	时间	时间
H+E	R, Z 和氟喹诺酮	9-12	对病变广泛的患者应延长治疗
	类药物		时间
R	H, E, 氟喹诺酮	12-18	注射剂可增强病变广泛患者的
	类药物加用至少 2		疗效
	个月的 Z		
R+ E(±S)	H, Z, 氟喹诺酮	18	较长时间使用注射剂 (6 个月)
	类药物, 至少在治		可增强病变广泛患者的疗效
	疗开始的 2-3 个月		
	加用注射剂		
R+ Z(±S)	H, E, 氟喹诺酮	18	较长时间使用注射剂 (6 个月)
	类药物, 至少在治		可增强病变广泛患者的疗效
	疗开始的 2-3 个月		
	加用注射剂		
H, E, Z(±S)	R, 氟喹诺酮类药	18	较长时间使用注射剂 (6 个月)
	物, 至少在治疗开		可增强病变广泛患者的疗效
	始的 2-3 个月加用		
	注射剂		

H=异烟肼；R=利福平；E=乙胺丁醇；Z=吡嗪酰胺；S=链霉素

儿童耐多药 (MDR-TB) 结核病的推荐治疗方案：通常将抗结核药物分为一线和二线两类，WHO 在传统分类的基础上将抗结核药物分为 5 组，这有利于设计 MDR-TB 治疗方案和选择药物，分组情况及儿童推荐剂量详见表 3。

表 3 儿童 MDR-TB 的治疗药物

药物分组	药物名称	成人每日剂量 (mg/kg)	成人最大每日剂量 (mg)	儿童每日剂量 mg/kg (最大剂量 mg) ^a
第一组：一线口服药物	乙胺丁醇	20-25	2000	15
	吡嗪酰胺	30-40	2000	
第二组：注射剂				
氨基糖苷类	阿米卡星	15-20	1000	15-22.5 (1000)
	卡那霉素	15-20	1000	15-30 (1000)
多肽类	卷曲霉素	15-20	1000	15-30 (1000)
第三组：氟喹诺酮类	氧氟沙星	15-20	800	15-20 (800) bid
	左氧氟沙星	7.5-10	750	7.5-10 (750)
	莫西沙星	7.5-10	400	7.5-10 (400)
第四组：二线口服药物	乙硫异烟胺 (或丙硫异烟胺)	15-20	1000	15-20 (1000) bid
	环丝氨酸 (或特立齐酮)	10-20	1000	10-20 (1000) qd 或 bid
	对氨基水杨酸 ^b	150	12000	150 (12000) bid 或 tid
	高剂量异烟肼 ^d	15-20	400	
第五组：疗效不确定的三线药物 (WHO 不推荐作为耐多药结核病人的常	利奈唑胺 ^e	10-12, bid	300, qd 或 bid	
	阿莫西林/克拉	阿莫西林 15 ,		
		tid		

规用药) ^e	维酸		
	克拉霉素	7.5-15, bid	500, bid
	氨硫脲 ^f	3-4	150
	亚胺培南/西司他丁	仅用于静脉	
	他丁	注射	
	氯法齐明	3-5	300

- a 除乙胺丁醇外，建议其它药物在儿童中的使用剂量接近推荐剂量的上限。由于儿童视神经炎的监测非常困难，因此乙胺丁醇推荐用量为 15 mg/kg。
- b 对氨基水杨酸在酸性介质（如酸奶或橙汁）中可促进吸收。
- c 本组中每种药物仅作为半种药物使用，因此，两种药物可作为一种药物添加。
- d 成人中高剂量 INH 指的是每天 16-20 mg/kg。
- e 利奈唑胺用于治疗结核病的剂量尚不确定，但较低剂量（成人 300mg, bid 或 300mg, qd）的不良反​​应较少，且具有一定疗效。
- f 氨硫脲不能用于 HIV 病人的治疗，它可能引起危及生命的严重不良反应。

儿童 MDR-TB 设计治疗方案遵循的原则与成人相同，方案应包括至少 4 种有效或基本有效的药物。如果某种药物的有效性证据不足，在方案中可以包含此药物，但不能作为核心药物。如果患儿存在广泛肺内疾病或播散性肺外疾病，则治疗方案中至少包含 4-6 种药物。治疗方案设计基本原则为：（1）使用任何可能有效或基本有效的第一组一线口服药物，并在整个治疗期间持续使用。（2）加用一种第二组注射剂，注射剂至少使用 6 个月，且在培养阴转后继续使用 4 个月。优先使用氨基糖苷类药物（如阿米卡星），尽量避免使用链霉素（除非第二组的其它药物均不可用），其原因是耐药菌株对该药的耐药率较高，且易导致耳毒性。（3）加用一种第三组氟喹诺酮类药物。左氧氟沙星和莫西沙星优于氧氟沙星，不推荐使用环丙沙星。（4）若尚未选取出至少四种有效药物来组成治疗方案，则可选择一种或多种第四组二线口服药物。（5）如果从上述四组的药物中

未能选取出四种有效药物来制定治疗方案，则建议在征求专家的意见后，考虑加入至少两种第五组的三线药物。需要注意的是，目前第四组和第五组药物的药敏试验尚未进行标准化，不能根据这些药物的药敏试验结果制定个体化治疗方案。

3、儿童 HIV 和 TB 双重感染的治疗

在 HIV 感染高发地区，儿童结核病的治疗方案为强化期 2HRZE，巩固期 4HR，治疗剂量同敏感结核病治疗的推荐剂量；若患儿同时合并 HIV 感染，则在完成上述治疗方案后，再行 6 个月的异烟肼治疗。

复方新诺明可预防 HIV 感染儿童和成人的继发性细菌和寄生虫感染，此外，复方新诺明预防治疗可有效延长 HIV 感染儿童的生存时间、降低副作用，以及降低 HIV 暴露婴儿并发肺孢子虫性肺炎的风险。因此，建议将复方新诺明预防治疗用于 HIV 和 TB 共感染儿童。

HIV 感染儿童在抗结核治疗开始后的 8 周内应尽快开始抗逆转录病毒治疗。对于 CD4 细胞计数小于 50 个细胞/mm³ 的患儿，应在抗结核治疗开始后的 2 周内尽快行抗逆转录病毒治疗。如果 HIV 感染者并发耐药结核病并需要服用二线抗结核药物时，无论其 CD4 细胞计数如何，均应在抗结核治疗开始后尽早（8 周内）行抗逆转录病毒治疗。