

· 指南 · 规范 · 共识 ·

非活动性肺结核诊断及预防发病专家共识

中国防痨协会

【摘要】 随着全球结核病防治策略的发展,非活动性肺结核作为结核病发病高风险人群的研究不断深入,一些国家将非活动性肺结核列入结核病高危人群进行预防和治疗管理。中国没有明确非活动性肺结核的诊断程序,对非活动性肺结核发展为活动性肺结核的观察和研究不足,没有将非活动性肺结核纳入结核病高危人群采取干预措施。为了加强对非活动性肺结核的认识,规范非活动性肺结核的诊断方法,制定非活动性肺结核发展成活动性肺结核的防治措施。中国防痨协会组织国内结核病防治、临床、影像学、研究等多领域的专家,撰写了《非活动性肺结核诊断及预防发病专家共识》(简称《共识》)。《共识》提出了非活动性肺结核的定义,诊断依据,分析了非活动性肺结核的发病风险,提出了非活动性肺结核预防发病的措施,为完善全国肺结核高危人群防治策略和疫苗的研究提供参考。

【关键词】 结核,肺; 非活动性; 诊断; 预防和防护用药; 专家共识

Expert consensus on diagnosis and prevention of inactive pulmonary tuberculosis Chinese Antituberculosis Association.
Corresponding authors: CHENG Shi-ming, Email: smcheng@163.com; ZHOU Lin, Email: zhoulin@chinaacd.cn; ZHOU Xin-hua, Email: jysct@126.com

【Abstract】 With the development of global tuberculosis prevention and control strategy, continuous and in-depth research on screening and prevention of high-risk groups, and inactive pulmonary tuberculosis is as a high-risk group, more and more attention has been paid by the international community. However, diagnosis procedures and requirements of inactive tuberculosis is not clear, research on the development of inactive tuberculosis into active tuberculosis are insufficient, and no intervention measures on inactive tuberculosis have been taken into the high-risk population of tuberculosis in China. To strengthen the understanding to inactive pulmonary tuberculosis, standard the diagnostic method of inactive tuberculosis, formulate the prevention and cure measure of inactive tuberculosis to develop active tuberculosis. Thus, Chinese Antituberculosis Association organized experts in tuberculosis control, clinical, imaging and research fields to write the *China's Expert consensus on diagnosis of inactive pulmonary tuberculosis*. This consensus puts forward the definition and diagnosis evidence of inactive tuberculosis, analyzes the risk of the occurrence of inactive tuberculosis, and puts forward the measures to prevent the occurrence of inactive tuberculosis, which provides reference for improving the prevention strategy and vaccine research of the high-risk population of tuberculosis in China.

【Key words】 Pulmonary tuberculosis; Inactivity; Diagnostic; Protective agents; Expert consensus

近年来,国内外针对非活动性肺结核(inactive pulmonary tuberculosis)作为结核病发病高危人群开展了大量的研究^[1-9],研究表明肺部有非活动性结核病灶影像的人群结核病发病风险高于影像正常者^[2,7-14]。一些发达国家将非活动性肺结核列入结核病高危人群进行预防和治疗管理^[8]。我国没有制

定非活动性肺结核的诊断程序和标准,在结核病防治临床诊断工作中,多将胸部影像学诊断为“陈旧性肺结核”视为非活动性肺结核的诊断。事实上,非活动性肺结核的诊断不仅仅依靠胸部影像学检查特征,还需要结合临床表现、实验室检查等进行综合诊断。同时,胸部影像学诊断除受检查质量影响外,还受医生的诊断经验、诊断能力和诊断程序等多种因素的影响。为了提高对非活动性肺结核的认识,加强结核病发病高危人群的防治措施,中国防痨协会组织专家撰写了《非活动性肺结核诊断及预防发病专家共识》(简称《共识》)。希望通过《共识》明确非活动性肺结核的定义,规范非活动性肺结核的诊断和鉴别诊断,制定预防非活动性肺结核发展成活动



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:10.3969/j.issn.2096-8493.20210085

通信作者:成诗明,Email:smcheng@163.com;周林,Email:zhoulin@chinaacd.cn;周新华,Email:jysct@126.com

性肺结核的措施,促进我国结核病高危人群预防策略和疫苗研究的发展。

一、非活动性肺结核的定义

非活动性肺结核是指有相对稳定的结核病相关胸部影像改变,既往有或无结核病病史,无肺结核相关临床表现,有结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染的证据,结核病病原学检测结果阴性,排除其他原因所致的肺部疾病^[15]。

二、非活动性肺结核的诊断依据

(一)结核病史:以下三类人群中任一类。

1. 无明确结核病史,胸部影像学检查发现相对稳定的结核病相关影像改变者。

2. 既往胸部影像学检查发现有相对稳定的结核病相关胸部影像改变,未规范进行抗结核治疗或未进行治疗者。

3. 有明确的肺结核诊断和治疗史,经规律抗结核治疗完成疗程,治疗转归判断为治愈或者完成疗程的患者。

(二)临床表现:无咳嗽、咳痰、发热、盗汗、胸痛、消瘦等肺结核可疑临床表现。

(三)结核病病原学检查:3份痰涂片抗酸染色显微镜检查、分枝杆菌培养和核酸检测结果均阴性。

(四)MTB感染检查符合结核分枝杆菌潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的诊断标准之一。

1. 在没有 BCG 接种或非结核分枝杆菌(non-tuberculosis mycobacteria, NTM)干扰时,结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)皮肤试验硬结平均直径 ≥ 5 mm 视为已受到 MTB 感染。

2. 在 BCG 接种地区或 NTM 感染地区,PPD 皮肤试验硬结平均直径 ≥ 10 mm 视为 MTB 感染标准。

3. 对 HIV 阳性或接受免疫抑制剂治疗 >1 个月,以及与活动性肺结核患者有密切接触的未接种 BCG 的 ≤ 5 岁儿童 PPD 皮肤试验硬结平均直径 ≥ 5 mm 视为 MTB 感染。

4. 重组结核杆菌融合蛋白(EC)皮肤试验又称新型结核菌素皮肤试验(creation tuberculin skin test, C-TST)阳性即表明受到 MTB 感染。

5. γ -干扰素释放试验(interferon- γ release assays, IGRA)检测阳性视为 MTB 感染。

(五)胸部影像学检查:具有一个或多个非活动性肺结核影像学特征^[14,16-22]。

1. 肺部病灶影像特征:(1)钙化病灶,结核病灶

内大部分或完全钙化,病灶密度接近肋骨密度,边缘锐利清晰。(2)纤维性病灶,呈局限性星芒状、细条状或粗条状影等,边缘清楚。(3)硬结性病灶,结节状,形态不规则,密度较高,边缘清楚,或伴钙化。(4)净化空洞,壁厚在 3 mm 以下的薄壁空洞,内壁光滑,洞内无内容物,空洞周围有多少不等的纤维性病灶。(5)肺硬变,病灶表现为边界相对清楚的段性 or 大叶性软组织密度影,密度高于肌肉组织,或伴钙化,可见扩张支气管或纤维空洞,无局限液化坏死区,多数可见纵隔、气管及肺门移位,其他部位可呈现纤维性及硬结性改变。

2. 胸膜病灶影像特征:局限或广泛胸膜增厚粘连,可伴有不同形态的钙化。

3. 淋巴结病灶影像特征:肺门及纵隔淋巴结完全钙化或部分钙化。

4. 支气管病灶影像特征:支气管管腔狭窄、内壁光滑,或伴黏膜钙化,肺内病灶完全吸收,纤维化或硬化改变。

非活动肺结核的诊断:需同时满足非活动性肺结核的诊断依据中(一)至(四)项以及第(五)项中任意一条,排除其他肺部疾病。

三、非活动性肺结核发展为活动性肺结核的风险

近年来,国内外开展了多项非活动性肺结核的研究,我国一项研究结果显示,在我国农村地区 50~70 岁 LTBI 者中,胸部影像学检查具有非活动性肺结核病灶人群的结核病发病风险是影像学检查正常者的 6.77 倍^[12]。在美国加利福尼亚的菲律宾移民中,影像学检查异常者的结核病发病风险是正常者的 3.8 倍^[13]。除此之外,非活动性肺结核发展为活动性肺结核的风险因素主要有以下几方面:

1. 结核病病史:根据不同国家研究结果分析,非活动性肺结核患者的发病风险,与既往结核病病史有关^[8]。美国胸科协会和疾病预防控制中心指出,有既往病史并留下纤维化病灶者再发活动性结核病的风险是影像正常人群的 2~14 倍^[8]。2020 年 WHO 发布的《结核病综合指南:预防性治疗》中提出:有既往结核病病史或者非活动性肺结核者有更高的发病风险,应该成为暴露后干预的目标人群^[20]。

2. 病变性质:不同的影像学表现特征代表了宿主对感染的不同反应,有研究报道,尽管有钙化病灶者的结核病复发风险较低,但当钙化病灶 >1.5 cm² 时发病风险增加^[5]。在日本京都府 ≥ 40 岁男性中,

纤维化病变者的结核病发病风险是影像学检查正常男性的 16 倍,而同一年龄段的女性这一发病风险则达到了 24 倍^[14]。

3. 机体免疫力和环境因素:非活动性肺结核发展成活动性肺结核的发病机理,包括内源性复燃和外源性再感染。一方面,既往患者体内的 MTB 残存在肺部结核病灶中没有完全清除,当机体抵抗力下降,或发生影响免疫系统的疾病时,MTB 可以在结核性肉芽肿内持续复制发病,也叫内源性复燃。另外,患者存在较高的再暴露和再感染风险,如与传染性肺结核患者密切接触,容易再次感染,或者危险因素没有改变,如通风不良、拥挤等,都易造成新的感染发病,或叫外源性再感染发病。

四、预防非活动性肺结核发展为活动性肺结核

我国一项研究显示,针对仅占农村全人口 3% 的有非活动性肺结核的中老年人群开展 LTBI 预防性治疗,可能实现农村社区总发病率整体下降 30%^[21]。国外既往针对纤维化病灶人群开展预防性治疗的研究结果显示,活动性肺结核复发人群占活动性结核病总负担的 1/3,对这部分人群开展预防性治疗可降低其 60% 的发病风险^[22]。美国和加拿大等国家的 LTBI 管理指南提示有既往肺结核病史的肺部纤维化病灶人群作为 MTB 感染检测和预防性治疗的目标人群^[8]。预防非活动肺结核发展成活动性肺结核的治疗措施包括化学预防和免疫预防,需结合非活动性肺结核人群的具体情况进行选择。

(一)化学预防

1. 治疗对象:符合非活动性肺结核诊断,既往未进行抗结核治疗或者不规范抗结核治疗者。

2. 治疗方案:非活动性肺结核预防性治疗方案与其他人群 LTBI 预防性治疗方案相同。在我国《中国结核病预防控制工作技术规范(2020 年版)》推荐 LTBI 预防性治疗方案包括:单用异烟肼、异烟肼联合利福平、异烟肼联合利福喷丁、单用利福平等方案(表 1)^[23]。

(二)免疫预防

WHO 公布了全球 10 余项结核疫苗在进行研究,包括用于 LTBI 人群的免疫预防性疫苗研究^[23]。在国家传染病防治科技重大专项的支持下,我国研发了“注射用母牛分枝杆菌”,该制剂用母牛分枝杆菌培养后收集的菌体,经高压均质、灭活后加入稳定剂冻干制成,主要有效成份为母牛分枝杆菌菌体蛋白,经药效学试验显示,注射用母牛分枝杆菌具有免疫调节功能。大规模的 III 期临床研究,该产品用于预防 LTBI 人群发生肺结核,具有安全性好、保护效果稳定、疗程短等优势。这是全球第一个用于 LTBI 免疫预防的生物制剂,也是 WHO 在“结核病研究与发展战略”中推荐的唯一免疫制剂。非活动性肺结核发病主要基于体内 LTBI,为此,“注射用母牛分枝杆菌”用于非活动性肺结核的免疫预防具有一定的价值。

1. 用量及用法:推荐每次给药 1 瓶,用 1.0 ml 灭菌注射用水稀释,摇匀后,臀部肌肉深部注射。间

表 1 化学预防性治疗方案和药物剂量^a

治疗方案	成人剂量		儿童剂量		用法	疗程(月)
	体质量<50 kg (mg/次)	体质量≥50 kg (mg/次)	体质量 (kg)	最大剂量 (mg/次)		
单用 INH 方案						
INH	300	300	10	300	1 次/d	6~9
INH+Rft 方案						
INH	500	600	10~15	300	2 次/周	3
Rft	450	600	10 ^b	450 ^b	2 次/周	3
INH+RFP 方案						
INH	300	300	10	300	1 次/d	3
RFP	450	600	10	450	1 次/d	3
单用 RFP 方案						
RFP	450	600	10	450	1 次/d	4

注^a:如果有明确传染源且传染源确诊为耐利福平或异烟肼患者,则治疗方案应由临床专家组根据传染源的耐药谱制定,并需做详细的风险评估和治疗方案论证;^b:>5 岁;INH=异烟肼;Rft=利福喷丁;RFP=利福平

隔 2 周给药 1 次,共给药 6 次。

2. 注意事项:(1)以下情况者慎用:家族或个人有惊厥、癫痫、脑病和神经系统症状或体征病史者;有严重药物过敏史者、过敏体质者;有并发症的糖尿病患者、有症状的艾滋病患者、恶性肿瘤患者;肝肾功能异常者、患血小板减少症或凝血障碍者。(2)有发热症状者,患急性病或处于慢性病急性发作期者应暂缓给药。(3)在溶解摇匀后使用。如有凝块、异物、药瓶有裂纹及超过有效期均不得使用。(4)注意肌肉注射的深度,注射过浅可能导致局部出现红肿和硬结。不得进行皮内注射、皮下注射或静脉注射。(5)如果发生过敏反应或类过敏反应,应及时采取适当的治疗措施,包括使用肾上腺素等药物。

五、非活动性肺结核诊断质量控制

强化非活动性肺结核诊断质量,是减少和避免过诊和误诊的重要保障。非活动性肺结核诊断质量控制要求主要包括以下几方面^[25-27]:

(1)严格按照非活动性肺结核诊断依据的各项内容进行诊断,各项检查资料需要齐全,符合检查质量要求。

(2)对每个非活动性肺结核病例需要经过病例诊断小组集体讨论定诊,并将讨论结果详细记录在患者病案中。

(3)对于诊断为非活动性肺结核开展预防性治疗的患者,需要按照预防性治疗方案,采取治疗管理措施,做好预防性治疗工作。治疗前做好鉴别诊断,除外其他肺部非结核疾病。对未开展预防性治疗的患者,定期随访复查。

(4)将非活动性肺结核诊断质量纳入结核病综合质量控制考核内容中,在日常结核病质量控制督导检查中进行核查。

非活动性肺结核是结核病发病的高危人群。为了加强我国结核病防治措施,需要将非活动性肺结核的诊断、预防性治疗和管理纳入国家结核病高危人群防控措施中,提高对非活动性肺结核的认识,加强人员培训,规范非活动性肺结核检查方法和诊断流程,提高非活动性肺结核诊断水平;逐步实施对非活动性肺结核患者的化学预防和免疫预防等干预措施,做好病例登记管理和治疗效果评价;进一步分析非活动性肺结核对我国结核病疫情的影响,开展非活动性肺结核防控策略的研究,开展非活动性肺结核免疫预防研究,获得更多的研究资料和证据,为降低非活动性肺结核发病,促进我国终结结核病目标的实现。

执笔者 100710 北京,中国防痨协会(成诗明);100026 北京,中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心(周林);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(周新华)

参与讨论与撰写本共识的主要单位和专家(排名不分先后):中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心(赵雁林、周林、刘二勇);中国疾病预防控制中心传染病所(万康林);中国食品药品检定研究院(王国治、徐苗);中国医学科学院病原生物学研究所(金奇、高磊);中国中医科学院中医临床基础医学研究所(马艳);中国防痨协会(成诗明、钟球);北京结核病控制研究所(贺晓新);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(周新华、唐神结、吕平欣、初乃惠、高微微、高孟秋、黄海荣);首都医科大学附属北京地坛医院(谢汝明);首都医科大学附属北京儿童医院(申阿东);同济大学附属上海市肺科医院(沙巍、史景云);江苏省疾病预防控制中心(陆伟、竺丽梅);湖南省结核病防治所/湖南省胸科医院(白丽琼、姚其能、黄移生、谭云洪);宁夏回族自治区第四人民医院(王晓林);深圳市慢性病防治中心(余卫业、谭卫国、陆普选);大连市结核病医院(路希维);清华大学附属北京清华长庚医院(林明贵);《中国防痨杂志》期刊社(范永德);黑龙江省疾病预防控制中心(于艳玲、孙彦波);沈阳市第十人民医院/沈阳市胸科医院(陈禹);江西省疾病预防控制中心结核病防治所(郑建刚);安徽省结核病防治研究所/安徽省胸科医院(刘洁);四川省疾病预防控制中心结核病预防控制所(何金戈)

指导专家 屠德华 肖和平

参 考 文 献

- [1] Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, et al. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis*, 1971, 104(4): 605-608. doi:10.1164/arrd.1971.104.4.605.
- [2] Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees. A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137(4): 805-809. doi:10.1164/ajrccm/137.4.805.
- [3] Kim HJ, Baek S, Kim HJ, et al. The impact of smoking on airflow limitation in subjects with history of asthma and inactive tuberculosis. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125020. doi:10.1371/journal.pone.0125020.
- [4] Oh CM, Roh YH, Lim D, et al. Pulmonary Tuberculosis is Associated with Elevated Risk of Lung cancer in Korea; The Nationwide Cohort Study. *J Cancer*, 2020, 11(7): 1899-1906. doi:10.7150/jca.37022.
- [5] Uzorka JW, Wallinga J, Kroft LJM, et al. Radiological signs of latent tuberculosis on chest radiography: a systematic review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(7): ofz313. doi:10.1093/ofid/ofz313.
- [6] Jeong YJ, Yoon S, Koo HK, et al. Positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay in patients with radiographic lesion suggesting old healed tuberculosis. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(7): 761-766. doi:10.3346/jkms.2012.27.7.761.
- [7] 周新华,陈步东,吕岩,等.非活动性肺结核的影像学评价. *中国防痨杂志*, 2018, 40(3): 251-254. doi:10.3969/j.issn.1000-

6621. 2018. 03. 007.
- [8] Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(4 Pt 2): S221-S247. doi:10.1164/ajrcm.161.supplement_3.ats600.
- [9] 杜莹, 张彬, 王大宽, 等. 非活动性肺结核人群的流行病学特征和预防干预. *中国防痨杂志*, 2020, 42 (11): 1232-1236. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.11.016.
- [10] Xin H, Zhang H, Yang S, et al. 5-Year follow-up of active tuberculosis development from latent infection in rural China. *Clin Infect Dis*, 2020, 70 (5): 947-950. doi: 10.1093/cid/ciz581.
- [11] Zhang CY, Zhao F, Xia YY, et al. Prevalence and risk factors of active pulmonary tuberculosis among elderly people in China; a population based cross-sectional study. *Infect Dis Poverty*, 2019, 8(1):7. doi:10.1186/s40249-019-0515-y.
- [12] Gao L, Zhang H, Xin H, et al. Short-course regimens of rifapentine plus isoniazid to treat latent tuberculosis infection in older Chinese patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J*, 2018, 52 (6): 1801470. doi: 10.1183/13993003.01470-2018.
- [13] Walter ND, Painter J, Parker M, et al. Persistent latent tuberculosis reactivation risk in United States immigrants. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(1):88-95. doi:10.1164/rccm.201308-1480OC.
- [14] Shimouchi A, Ozasa K. The incidence rate of active pulmonary tuberculosis among adult population with fibrotic lesions. *Kekkaku*, 2003, 78(1):5-13.
- [15] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 196—2017 结核病分类. 2017-11-09.
- [16] Hartman-Adams H, Clark K, Juckett G. Update on latent tuberculosis infection. *Am Fam Physician*, 2014, 89 (11): 889-896.
- [17] Lin PL, Ford CB, Coleman MT, et al. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nat Med*, 2014, 20 (1):75-79. doi:10.1038/nm.3412.
- [18] 陈明亭, 周林, 周新华, 等. 病原学阴性肺结核诊断治疗与质量控制. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [19] 周新华. 肺结核的影像学诊断——从形态分析到分子影像诊断. *中国防痨杂志*, 2014, 36(8):638-642. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.08.004.
- [20] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; module 1: prevention; tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [21] Gao L, Bai L, Liu J, et al. Annual risk of tuberculosis infection in rural China: a population-based prospective study. *Eur Respir J*, 2016, 48(1):168-178. doi:10.1183/13993003.00235-2016.
- [22] International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis; five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ*, 1982, 60(4):555-564.
- [23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 中国结核病预防控制工作技术规范. 国卫办疾控函〔2020〕279号. 2020-04-02.
- [24] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [25] 中国防痨协会. T/CHATA 008—2020 病原学检测阴性肺结核诊断流程. 2020-9-22.
- [26] 肖和平. 菌阴肺结核在结核病控制中的重要性. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(10):665-666.
- [27] 屠德华. 痰涂片阴性肺结核流行病学意义的评价. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(10):670-671.

(收稿日期: 2021-08-09)

(本文编辑: 范永德)