

医学参考报

结核病学专刊

Tuberculosis

第二期 NO.02

践行“一带一路”战略 讲好中国抗痨故事 ——2022年“一带一路”国家结核病防治官员研修班

2022年5月31日，由中华人民共和国商务部主办，国家卫生健康委国际交流与合作中心、首都医科大学附属北京胸科医院承办的2022年“一带一路”国家结核病防治官员研修班圆满结束。来自埃及、秘鲁、莫桑比克、斯里兰卡、苏丹、文莱、牙买加、伊拉克等8个“一带一路”沿线国家的52位从事结核病防控工作的官员以及专业人员参加了线上研修班。

研修班历时2周，邀请了来自北京胸科医院、中国疾控中心结核病预防控制中心、国家卫生健康委卫生发展研究中心、WHO驻华代表处、国际防痨和肺部疾病联合会、《中国防痨杂志》期刊社等机构的16位我国结核病预防控制、临床、基础研究等领域的专家授课，内容涉及我国国情概要和健康中国2030规划纲要、结核病流行

现状和当前防治策略、结核病登记报告系统、结核病防治历程和成就、结核病实验室诊断、结核病合并糖尿病管理的实践指南、WHO结核病防控策略进展、结核病的临床诊断、结核病及耐药结核病新诊断技术、肺外结核病的诊治、耐药结核病缩短疗程治疗方案的演化与进展、信息化在结核病防治中的应用、结核病宣传教育、抗结核新药研究和应用等专业领域。专家们系统、前面、专业、前沿的全英文授课使学员们受益匪浅。

研修班期间还举行了两场分享交流会，邀请每一个参加培训的国家介绍本国结核病基本情况和防治工作经验，并对大家共同关注的问题和挑战进行了充分、热烈地讨论。邀请了我国部分相关企业介绍其创新性结核病诊断、检测工具，以及在中国结核病

防治中的应用。

尽管受新冠肺炎疫情的影响，本次研修班只能以线上的形式举办，但通过十几天的学习，学员们对我国的医疗卫生系统、结核病防治服务体系和防控策略及结核病实践经验有了较为系统、全面的了解。研修班的成功举办，是我国践行“一带一路”倡议在结核病防治领域的积极实践，对于加强我国与“一带一路”沿线国家在卫生领域、结核病防治领域的交流与合作、促进经验分享、携手解决共同关注的问题、增进相互了解和友谊起到了积极的推动作用。

闭幕式上，首都医科大学附属北京胸科医院李亮副院长代表组织方向来自各个国家的学员圆满结业表示了热烈的祝贺，向所有讲者和参会学员致以衷心的感谢。他说，希望通过2

周的学习，学员能够更新知识、交流经验、学有所获。尽管研修班的课程已经结束，但未来的交流与合作刚刚开始，希望在今后的工作中相互促进、永葆友谊。期待疫情的阴霾尽快过去，能够在不久的将来在北京相聚，能够更加真实、直观地体会到中国的魅力，以及中国结核病防治的不懈努力。学员们在发言中纷纷表示对参加此次研修班的宝贵机会感到珍惜，表达了对中国政府及研修班组织者的感谢。表示尽管受新冠肺炎疫情影响无法来到中国亲身感受，但通过线上学习仍收获满满，会将中国所学带回本国，并期待未来能在结核病防治研究领域有更多更深入的合作，共同为终止结核病的目标而努力。

(原文转发“结核帮”)

导读

病例分享-由脑及肺，追踪幕后真凶

2版

WHO更新药物敏感结核病治疗指南

4版

北京胸科医院王秀华荣获全国“杰出护理工作者”称号

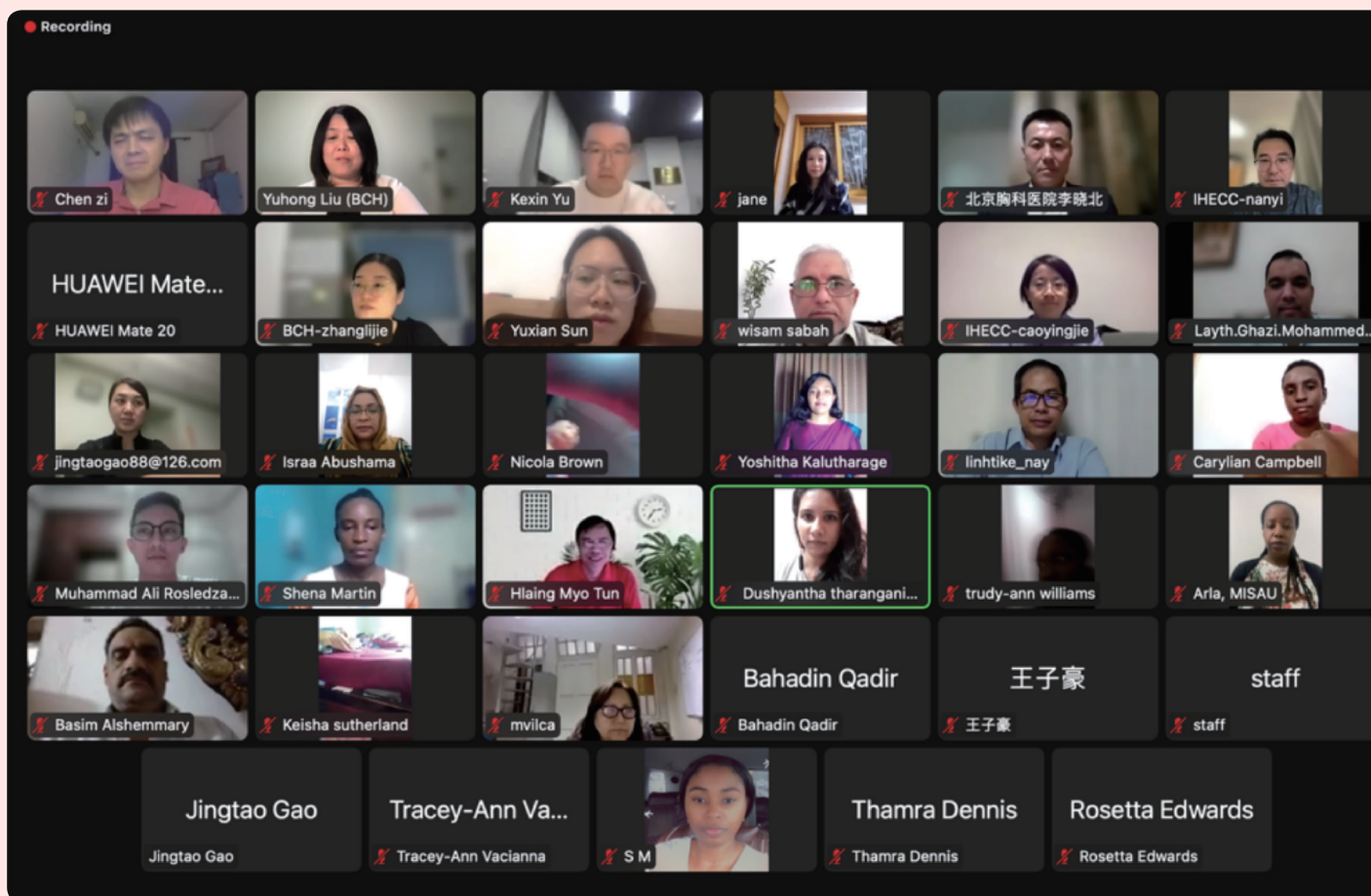
5版

贝达喹啉对巨噬细胞耐药结核分枝杆菌感染模型作用的观察

6版

第二届结核病研发合作国际论坛成功举行

8版



病例分享 - 由脑及肺，追踪幕后真凶

长春市传染病医院结脑中心 韩利军

推荐理由

此病例是因为反复多次肺结核就诊，“肺结核”诊断却一直没有病原学证据，反而中枢神经系统诺卡菌感染有明确的病原学证据，所以对原有肺结核的诊断提出了质疑。通过此病例分析讨论让我们了解同为抗酸阳性胞内菌的诺卡菌病的知识，提升了结核病，特别是中枢神经系统结核诊断及鉴别诊断能力。

基本信息：已婚女性，54岁。

入院日期：2021年7月10日。

主诉：间断咳嗽10余年，加重伴头痛10余天，发热、意识障碍1周。

现病史

2004年当地医院：

间断咳嗽、咳痰，反复发作，夜间及晨起时为著。

诊断：肺结核。

治疗：HRZE抗结核（其中应用异烟肼、利福平6个月，应用乙胺丁醇、吡嗪酰胺3个月），咳嗽、咳痰有所缓解，治疗6个月停药。

2019年2月12日长春市传染病医院门诊：

间断咳嗽、咳痰。咳少量黄白痰，痰不易咳出，偶有咯血及痰中带血。时有乏力，无盗汗，无发热，无胸闷、气短，无胸痛。

诊断：肺结核、支气管扩张合并肺部感染。

治疗：建议当地抗感染治疗。

2019年5月长春市传染病医院门诊：

仍有间断咳嗽、咳痰、咯血，多为痰中带血。

院外单纯抗感染治疗效果不佳。

门诊诊断：不排除“肺结核”复发

治疗：应用对氨基水杨酸、异烟肼、利福喷丁等（具体药物叙述不清）诊断性抗结核治疗。

2019年7月22日长春市传染病医院某疗区：

间断咳嗽、咳痰，咯血较前加重，出现整口咯血，量约10ml。

肺CT：胸部不对称，气管向右移位，双肺可见小片状、结节状高密度影，边界尚清，密度不均，部分病灶与胸膜粘连；右下肺后壁可见不规则透光区；纵隔见肿大淋巴结。对比前片略有加重。

血常规（2019年7月22日）：白细胞 $11.3 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞：73.8%。

红细胞沉降率（2019年7月23日）：60mm/h。C-反应蛋白（2019年7月23日）：108.08mg/L。降钙素原（2019年7月23日）：0.04ng/ml。

XPert MTB/RIF（2019年7月23日）：结核分枝杆菌DNA未检出。

抗酸杆菌涂片（2019年7月23日）：(-)，连续50个视野未见抗酸杆菌。

痰一般细菌培养及鉴定（2019年7月24日）：未生长致病细菌及真菌。

诊断：继发性肺结核右上中下左上下涂(-)复治、支气管扩张、肺部感染。

治疗：①抗结核（HRZELfx）。②抗感染（哌拉西林他唑巴坦）。③止血、对症。

2021年7月10日长春市传染病医院：

间断咳嗽，少痰，头痛，加重伴发热、意识障碍。

患者仍时有咳嗽，但咳痰减少，于2021年6月末染发后出现间断头痛，不剧烈，伴头晕，伴恶心、呕吐，呕吐少量胃内容物，全身乏力，食欲不振。2021年7月3日出现发热，发热无明显规律，体温最高达 $39.7^\circ C$ ，发热时伴意识障碍，表现为意识模糊、淡漠少言、问话不答或答非所问。

X线胸片（2021年7月10日，门诊）胸廓不对称，气管右移，右侧略塌陷，右肺上、中、下野可见散在斑片状、结节状密度增高影，其内可见多个类圆形空洞影，左肺可见散在索条影。右侧膈肌略抬高。心影不大，未见积液。

诊断：肺结核，结核性脑膜炎？

2004—2021年患者主要临床症状见图1。

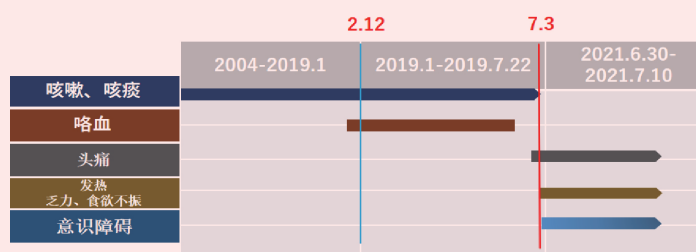


图1 主要临床症状

既往史

10余年前发现子宫肌瘤，腹腔镜子宫切除。高血压病史7年，最高 $220/90\text{ mmHg}$ ，应用“施慧达”口服降压治疗，血压正常略偏高。确诊糖尿病、脑梗死病史5年，未遗留脑梗后遗症，未系统降糖治疗。

家族史：1个弟弟，身体健康。

过敏史：无。

个人史：已婚，停经10余年（子宫切除术后），否认吸烟饮酒史。

体格检查

生命体征：T $38.7^\circ C$ 、P80次/分、R16次/分、BP $140/80\text{ mmHg}$ 。

查体：慢性病容，意识略模糊，间断嗜睡，查体部分不能合作，概测记忆力、计算力、定向力差，双侧眼球各方向活动自如，无眼震，双侧瞳孔等大、同圆，大小约 2.5 mm ，对光反射灵敏，双侧额纹、鼻唇沟对称、等深，伸舌居中，张口发“啊”音，双侧软腭对称，悬雍垂居中，咽反射存在，双侧咬肌对称有力，四肢肌力、肌张力基本正常。深浅感觉正常。生理反射存在，双侧病理征未引出，项强三横指，双侧克氏征阳性。指鼻试验尚稳准。双肺听诊呼吸音稍粗，可闻及右上肺固定细湿啰音，未闻及干啰音。心率80次/分，律整，未闻及心脏杂音及额外心音。腹软，全腹无压痛、反跳痛及肌紧张，肝脾肋下未触及。双下肢无肿。

实验室检查（2021年7月11日至7月14日）：

血常规（2021年7月11日）：WBC： $13.4 \times 10^9/L$ ，NE%：83.6%，LYM%：10.2%。

红细胞沉降率（2021年7月11日）：49mm/h。

C-反应蛋白（2021年7月11日）：46.38mg/L。

降钙素原（2021年7月11日）：0.14ng/ml。

生化二十一项+离子（2021年7月11日）：白蛋白 34.76 g/L ，尿素 8.66 mmol/L ，钠 130.90 mmol/L ，氯 93.30 mmol/L 。

心肌酶六项（2021年7月11日）：阴性。

下转第3版

专家介绍



韩利军 主任医师

现任长春市传染病医院结脑中心主任，主任医师，长春市有突出贡献专家。中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专委会主任委员，中国医师协会神经内科医师分会神经感染专业委员会委员，中国防痨协会临床分会及MDT分会常委，吉林省医师协会神经内科医师分会神经免疫与感染学组副组长，吉林省医学会结核病学分会委员，吉林省医学会呼吸病学分会委员，吉林省防痨协会理事，吉林省结核病防治专家咨询委员会委员，吉林省预防接种异常反应调查诊断专家，长春市医学会理事，长春市防痨协会常务理事，长春市医学会结核病学分会委员，辽宁省及江西省科技专家库专家，长春市医疗事故技术鉴定专家。《结核与肺部疾病杂志》编委，《中国结核病年鉴》编委，《中国防痨杂志》审稿专家。荣获省市科技进步奖5项，在核心期刊发表论文30余篇，SCI 1篇。作为副主编参编专著一部，作为编委参编专著4部。曾荣获长春五四奖章、长春市优秀大学毕业生、全省卫生系统拔尖创新人才、长春市医德标兵、长春市五一劳动奖章等荣誉称号。

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等
理事会秘书长：周赞
社长：魏海明
副社长：吕春雷
副社长：周赞
社址：北京市西城区红莲南路30号
红莲大厦B0403
邮编：100055
总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

结核病学专刊

主编：李亮
名誉主编：许绍发 端木宏谨 王振秀 傅瑜
副主编：唐神结 谭守勇 刘锦程 张慧 王卫华 吴妹英
杜娟 卢水华
常务编委（按姓氏笔画排序）：
王晓萌 仵倩红 刘玉琴 刘宇红 杜建 李仁忠 李明武
吴桂辉 沈鑫 张宗德 陆伟 陈效友 范琳 侯代伦
袁保东 徐金田 彭鹏 傅衍勇
编委（按姓氏笔画排序）：
于英杰 马艳 王璞 王玉清 车南颖 贝承丽 邓国防
付亮 成君 朱国锋 刘洋 刘冠 刘小秋 刘旭晖
刘志东 许琳 纪滨英 杨澄清 花德米 李佺 李涛

李琦 李国保 吴迪 吴惠忠 沙巍 宋言峥 初乃惠
张峤 张文宏 陆宇 阿尔泰 陈禹 陈涛 陈裕
陈巍 陈步东 陈国玺 陈晓红 卓玛 金锋 周林
宗佩兰 逢宇 秦世炳 夏露 高孟秋 高微微 高静韬
郭永芳 唐佩军 梅早仙 黄海荣 崔俊伟 章志华 梁建琴
裴异 阙晓红 熊瑜
学术发展部主任：杜建
成 员：朱坤 占颖 于可鑫 姚宇峰
编辑部主任：刘宇红
编辑：马艳 肖华 程丽丽 王红红 谢仕恒
医学参考报结核病学专刊编辑委员会
投稿邮箱：cctb@tb123.org

上接第 2 版

感染性标志物相关抗体检测(HBV、HCV、HIV)及梅毒抗体(2021年7月12日): 阴性。

痰 Gene X-Pert MTB/RIF(2021年7月13日): 未检出结核分枝杆菌 DNA。

痰结核菌涂片(2021年7月14日): 阴性。

腰穿(2021年7月14日)脑脊液压力 130 mmH₂O, 外观淡黄色、微混, 生化常规: 蛋白 1.9 g/L, 葡萄糖 0.5 mmol/L, 氯化物 112.0 mmol/L, 蛋白定性 +++++, 细胞数 456 × 10⁶/L, 分类分叶 60.0%, 淋巴 40.0%, ADA 13.0 U/L, 色氨酸反应 +, HIV-Ab 阴性, CEA 阴性, 抗酸杆菌阴性, ELISA 阴性, 隐球菌阴性。(图 2)

姓名: [redacted]	性别: 女	年龄: 56
科室: 感染科	床号: 48	住院号: 86541
送检日期: 2021-07-14		送检医师: 闫娜
临床诊断: 脑膜类质性待查		
脑脊液外观: 淡黄色		
白细胞总数: 456	X10 ⁶ /L	
白细胞分类: 60/40		
淋巴细胞: 6%		浆细胞: 0%
激活单核细胞: 8%		大淋巴细胞: 10%
单核细胞: 4%		嗜酸性粒细胞: 0%
嗜酸细胞: 0%		中性粒细胞: 62%
转化型淋巴细胞: 21%		嗜碱性粒细胞: 0%
脑脊细胞: 0%		其他细胞: 0%
粒细胞: 0%		



图 2 脑脊液宏基因组二代测序结果

胸部 CT 检查结果: 见图 3。

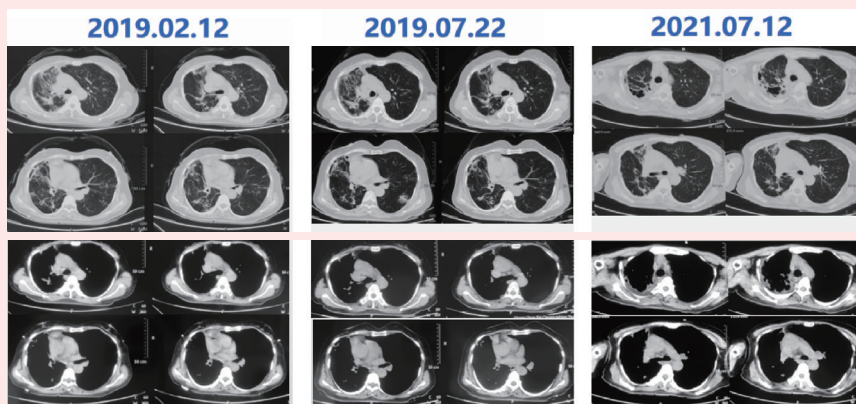


图 3 动态肺 CT 对比

头部 CT: 见图 4。

头部 MRI: 见图 5。

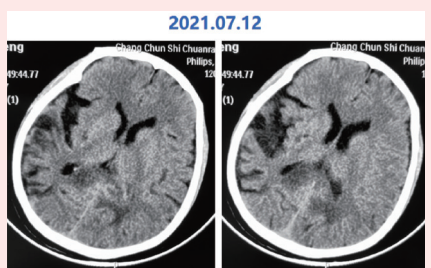


图 4 头颅 CT 平扫

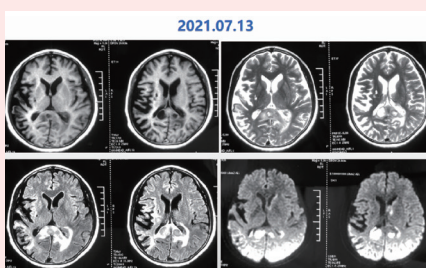


图 5 头颅 MRI 平扫

主要问题

支气管扩张的原因? (新发空洞病灶性质) 结核性支气管扩张? 支气管扩张症? NTM? 新发其他感染?

脑膜脑炎定性? 结核性脑膜炎? 化脓性脑膜炎? 李斯特菌性脑膜炎? 其他

由于患者住院后咳嗽较轻、无痰, 雾化诱导痰不成功, 颅内病变较重、有意识障碍, 无法经支气管镜取痰, 无法完善进一步痰病原学及分子生物学相关检测。

建议后续检查: 脑脊液一般细菌涂片; 脑脊液一般细菌培养 + 药敏; 脑脊液 NGS; 增强头部 MRI。

初步治疗

肺部病变治疗

诊断性抗结核: 利福平 0.45 g QD 静点; 莫西沙星 0.4 g QD 静点; 异烟肼 0.3 g QD 口服; 乙胺丁醇 0.75 g QD 口服; 吡嗪酰胺 1.5 g QD 口服。

脑膜脑炎治疗

抗感染: 美罗培南 2.0 g Q8 h 静点; 万古霉素 0.5 g Q6 h 静点。

激素: 地塞米松 10 mg 静点, 连用 4 天。

辅助治疗

脱水、降颅压(甘露醇、甘油果糖); 改善循环; 保肝、营养支持及对症等。

进一步化验 - 化验指标: 见图 6, 图 7, 图 8。

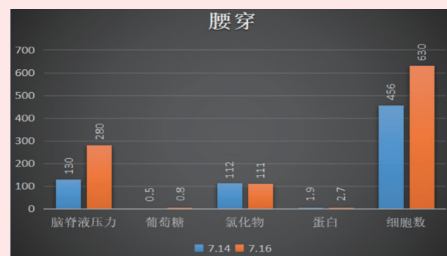


图 6 脑脊液常规生化动态变化

脑脊液一般细菌培养及鉴定: 未生长致病细菌及真菌。

脑脊液革兰染色: 未检出细菌。

T-SPOT(2021年7月17日): 阴性。

PPD(2021年7月18日): 阴性。

GM 实验: 0.07, 阴性;

G 试验 < 37.5 pg/ml 阴性。

T 淋巴细胞亚群			
Parameter Name	unit	Abn Cnt (Abn Cnt)	reference range
T Lympho (CD3+) Abn Cnt		734	400 - 2000
T Helper % of T Lympho (CD3+CD4+CD8-)	%	69	40 - 80
T Helper Lympho (CD3+CD4+) Abn Cnt		484	200 - 1000
T Suppressor % of T Lympho (CD3+CD4-CD8+)	%	30	10 - 30
T Suppressor Lympho (CD3+CD4-) Abn Cnt		226	100 - 500
CD3+CD4+CD8- % of T Lympho (CD3+CD4+CD8-)	%	1	5
CD3+CD4+CD8- Abn Cnt		5	

图 7 血 T 淋巴细胞亚群测定

脑脊液 NGS					
PMseq 病原微生物高通量基因检测报告单					
检测结果					
1. 检出细菌列表					
菌名	中文名	拉丁文名	检出序列数	中文名	拉丁文名
诺卡菌属	Nocardia		27	诺卡菌属	Nocardia farcinosa
					23

图 8 脑脊液病原微生物高通量基因检测

影像结果: 见图 9。

更正临床诊断:

中枢神经系统诺卡菌感染。

支气管扩张合并感染: 1. 诺卡菌肺炎? 2. NTM? 3. TB?

电解质代谢紊乱——低钠、低氯血症。

蛋白质 - 能量营养不良。

调整治疗:

抗感染: 复方新诺明 3 片, 每日 3 次, 口服; 美罗培南 2.0g Q8h 静点; 利奈唑胺 0.6g Q12h 静点; 阿米卡星 0.6g QD 静点。

停用抗结核药物。

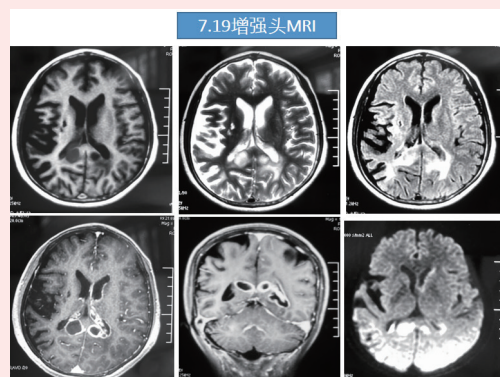


图 9 头颅 MRI 增强

营养神经、保肝护胃, 加强营养支持及对症等。

NGS 结果解读:

二代测序(NGS)在临床感染性疾病中针对不同病原体类型的诊断效能。

推荐意见 21:

在中枢神经系统感染中, 目前证据提示二代测序检测细菌、寄生虫、病毒的效果较好, 而中枢神经系统真菌感染仍需更大样本量的临床试验来检验其检测效能(B, II)。

由于二代测序在中枢神经系统感染中的应用仍以病例报道为主, 所以可参考的大型研究较少。脑脊液通常含有较低的病原体量, 故病原体检测更具挑战性。在 5 项关于脑脊液的二代测序研究中, 诊断率分别为 0 (0/36)、1.6% (2/125)、6% (4/62)、19% (3/16) 和 30% (3/10), 在无细胞的脑脊液上清液中只能检测到无细胞病毒或无细胞微生物核酸, 会导致较低的检出率, 提示临床应采用脑脊液而非上清液作为二代测序标本。

国外一项研究显示, 与传统临床实验室检查结果比较, 二代测序的灵敏度为 73%, 特异度为 99%, 阳性预测值为 81%, 阴性预测值为 99%。另一项前瞻性研究对脑膜炎、脑炎和(或)脊髓炎患儿中收集到的 20 份脑脊液阳性样本进行二代测序检测, 与传统的脑脊液微生物检测相比, 二代测序检测诊断致病病原体的灵敏度为 92%, 特异度为 96%。

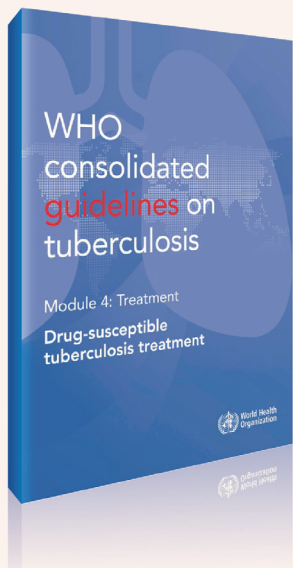
诺卡菌病是由诺卡菌感染引起的急、慢性化脓性疾病, 主要见于免疫功能低下者, 肺诺卡菌病最常见(约占 75%), 可引起血源性播散至皮肤或中枢神经系统、肾脏等部位或器官, 形成多发性脓肿或融合成大脓肿。由于患者临床表现和影像学检查无特异性, 易误诊为肺结核、肺部真菌病或肿瘤等其他疾病, 而播散性诺卡菌病的鉴别诊断则更复杂。诺卡菌病的病原菌以星形诺卡菌和巴西诺卡菌多见, 皮疽诺卡菌引起者较少。(图 10)

由于中枢神经系统诺卡菌感染的临床表现缺乏特异性, 因此确诊该病需主要依据病原学检查。但该菌在常规检验中容易漏诊, 当临床上出现经验抗感染治疗无效的中枢神经系统感染, 尤其对于存在危险因素的个体, 对疑似患者多次采集标本行病原学检查, 并延长培养时间, 以获得阳性结果。



图 10 肺鼻疽诺卡菌镜检与培养结果

WHO 更新药物敏感结核病治疗指南



【据 WHO 2022 年 5 月报道】题：世界卫生组织结核病整合指南模块 4：药物敏感结核病的治疗（作者 WHO 等）

2022 年 5 月 24 日，世界卫生组织（WHO）发布了《结核病整合指南之模块 4：药物敏感结核病的治疗》，介绍了如何改善药物敏感结核病（DS-TB）患者的治疗和管理。本指南包括两项新的建议：即使用由利福喷丁、异烟肼、吡嗪酰胺和莫西沙星组成的 4 个月方案，以及另一个治疗非重症儿童结核病的 4 个月治疗方案。除此之外，本指南还包括了目前所有关于药物敏感结核病治疗的建议，标准的 6 个月方案仍是治疗药物敏感结核病的可选方案。

执行摘要

结核病每年有近 1 000 万新发病例，仍是全世界最主要的致死传染病之一。

结核病导致全球约 120 万（110 ~ 130 万）HIV 阴性人群以及 208 000 例（177 000 ~ 242 000）HIV 感染人群（PLHIV）死亡。在估算的全球 1,000 万新发病例中，只有约 70%（约 710 万）得以确诊、纳入治疗并报告。在 2019 年全球报告的 710 万结核病病例中，590 万（84%）为肺结核。

数十年来，WHO 一直制定、发布结核病治疗相关询证建议。最近的 WHO 关于药物敏感结核病治疗的建议来自 2010 年首发并于 2017 年修订的《WHO 药物敏感结核病治疗以及患者关怀指南》。这些指南重点推荐由 4 种一线抗结核药物，即异烟肼、利福平、乙胺丁醇及吡嗪酰胺组成的 6 个月的治疗方案，建议该方案用于治疗药物敏感结核病。数十年来，该方案已经被全球熟知并广泛地运用于临床，全球 85% 的接受该方案治疗的患者获得了成功的治疗转归。该方案的理论基础来自 20 世纪下半叶由英国医学研究委员会（MRC）开展的一系列开创性的结核病化疗临床研究。在给出治疗方案的相关循证建议的同时，2010 指南及其 2017 年修订本还纳入了相当数量的关于治疗模式、剂型、服药频率、特殊情况处理，以及疗程期间患者关怀的建议。目前发布的《结核病整合指南模块 4：药物敏感结核病的治疗》保留了所有来自 2010 年指南及其 2017 年修订本的仍然有效的循证建议，并增加了 2021 年最近一轮指南制定小组（GDG）

给出的相关循证建议，即推荐疗程 4 个月的方案治疗药物敏感结核病。

本指南修订的目的

1. 基于最新的循证依据修订药物敏感结核病治疗的指导性建议。
2. 就新指南中出现的修订以及现有仍然有效的 WHO 关于药物敏感结核病治疗的循证建议进行概述。

WHO 关于药物敏感结核病治疗循证建议的概述

6 个月方案治疗药物敏感结核病

1. 肺结核新患者应该接受含 6 个月利福平的方案治疗：2HRZE/4HR（强烈推荐，证据确信心度高）。
 2. 只要可行，肺结核新患者的最佳服药频率是整个疗程期间每日服药（强烈推荐，证据确信心度高）。
 3. 在所有的药物敏感肺结核患者中，不建议在强化期以及继续期启用每周 3 次隔日服药，口服仍然是推荐的服药频率（有条件的推荐，证据确信心度非常低）。
 4. 与服用散装片剂抗结核药物相比，推荐使用固定剂量复合制剂（FDC）治疗药物敏感结核病患者（有条件推荐，证据确信心度低）。
 5. 肺结核新患者在接受含利福平方案治疗的整个过程中，如果在强化期末出现一次痰涂片阳性，不建议延长强化期疗程（强烈推荐，证据确信心度高）。
- #### 4 个月方案治疗药物敏感结核病
6. 12 周岁以上药物敏感肺结核患者可以使用由异烟肼、利福喷丁、莫西

沙星及吡嗪酰胺（2HPMZ/2HPM）组成的 4 个月方案治疗（有条件推荐，证据确信心度中等）- 新建议。

7. 在罹患非重症结核病、且没有 MDR/RR-TB 疑似或确诊证据的 3 个月到 16 周岁的儿童和青少年中，应该使用 4 个月方案 [2HRZ (E) /2HR] 治疗（强烈推荐，证据确信心度中等）- 新建议。

对 HIV 感染人群中开展药物敏感结核病治疗以及抗反转录病毒治疗（ART）

8. 罹患结核病的 PLHIV 人群应该至少接受同 HIV 阴性结核病患者相同疗程的抗结核治疗（强烈推荐，证据确信心度高）。
9. 无论罹患结核病的 PLHIV 人群的 CD4 细胞计数，在抗结核治疗开始的 2 周内就应该尽早开始 ART 治疗。对成人和青少年（强烈推荐，证据确信心度低）；对儿童和婴幼儿（强烈推荐，证据确信心度非常低）。

治疗结核性脑膜炎和结核性心包炎期间辅助使用激素治疗

10. 在罹患结核性脑膜炎的患者中，应该使用 6 ~ 8 周剂量递减的地塞米松或泼尼松方案作为初始的辅助皮质类固醇治疗（强烈推荐，证据确信心度中等）。
11. 在罹患结核性心包炎的患者中，可以在疗程初期启用一个皮质类固醇辅助方案治疗（有条件推荐，证据确信心度非常低）。

（结核帮编译组报道）

（原文链接：<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1421257/retrieve>）

医疗科技扶贫！ 助力建设全民健康国家

为防止因病致贫、因病返贫

贡献智慧力量



制作单位：医学参考报

北京胸科医院王秀华荣获全国“杰出护理工作者”称号

2022年5月10日,中华护理学会2022年国际护士节庆祝大会召开,会议对2022年度“杰出护理工作者”进行了表彰,首都医科大学附属北京胸科医院护理部主任王秀华获此殊荣。

“杰出护理工作者”是中华护理学会颁发的中国护理界最高荣誉,是全国护理行业的先进个人奖,授予在国内临床护理、护理教育和护理管理等领域做出突出贡献、取得优异成绩的护理工作者。



王秀华,首都医科大学附属北京胸科医院护理部主任,护理学硕士,主任护师。1990年毕业于中国协和医科大学护理系(现北京协和医学院护理学院),先后荣获“北京市优秀护士”“守护天使-创新之星”“全国优秀护理部主任”、国际护士会“杰出结核病护士”等荣誉称号。兼任中华护理学会外科专业委员会委员、中华医学会结核病学分会护理专业委员会主任委员、中国防痨协会结核病临床专业分会护理专业委员会主任委员、北京护理学会胸外科专业委员会主任委员等社会兼职。发表科研论文80余篇,撰写书籍8部,获专利15项,擅长胸部疾病护理、护理管理,在胸部疾病护理领域,尤其是在结核病护理领域已成为国内的学科带头人。

王秀华主任于1990年毕业于北京协和医学院护理学院,凭借着对事业的热爱与执着,她不惧风险,扎根结核病防控一线,一干就是30多年。在担任护理部主任后,她更加坚定以结核病防控事业为己任,带领全国的结核病护士开展以护士主导的“耐药结核病患者的关怀与支持”工作,加强患者治疗依从性管理,提高了患者的治愈率。培养了大批的结核病护理人才。

王秀华主任积极开展创新工作,打造四个市级护理工作室和三个创新工作室,为患者提供优质护理服务。构建适合传染病医院特色的护理绩效激励体系,提升护士的职业幸福感。科研工作成绩斐然,用科技创新攻克结核病感染控制难关,并在国际舞台上推广成功经验。

为结核病防控事业王秀华深入新疆、西藏、广西、东北等地,足迹遍布20多个省市,开展基层的结核病防控工作,开展健康教育及科普工作,成绩斐然。

如今她工作在结核病防控最前沿,她将继续率领胸科护理团队及中国结核病的护理同仁们,在防痨抗痨的路上阔步向前。



(首都医科大学附属北京胸科医院 律晨 报道)

上接第3版

诊断:①临床表现。a. 全身感染症状,如发热,乏力,食欲缺乏;b. 脑脓肿和脑膜炎,有表现为脑占位病变或脑膜刺激征、颅内压增高的症状,如头痛,恶心、呕吐,精神和意识障碍,癫痫等,也可见神经功能缺失等症状,如半侧肢体乏力及麻木、步态不稳、视觉模糊、感觉异常,口齿不清等,严重者可出现昏迷、脑疝形成甚至死亡。伴有基础疾病或使用激素及免疫抑制剂史的患者应更加警惕本病。②血常规检查。中枢神经系统感染疾病时,白细胞计数和中性粒细胞、C反应蛋白、红细胞沉降率等炎症指标增高。③影像学检查。CT或MRI是诊断中枢神经系统感染疾病的重要诊断手段,并对临床治疗有指导意义。④病理检查。中枢神经系统感染组织内可见化脓性肉芽肿炎症,可见有革兰染色阳性细长分枝菌丝,伴有以中性粒细胞为主的炎症细胞浸润。⑤金标准:病原学检查。

《热病》推荐治疗诺卡菌的首选方案为磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(TMP-SMX)联合亚胺培南,次选利奈唑胺、阿米卡星联合碳青霉烯类或三代头孢菌素类药物。不同种类的诺卡菌对抗菌药物的耐药情况各不相同,临床常见诺卡菌体外药物敏感性试验结果见图11。

	阿莫西林/克拉维酸	阿米卡星	头孢曲松	环丙沙星	克拉霉素	庆大霉素	亚胺培南	利奈唑胺	米诺环素	磺胺甲噁唑	妥布霉素
星形诺卡菌	R	S	S	-	S	-	S	S	-	-	-
巴西诺卡菌	S	-	-	R	R	-	-	S	S	S	-
脓肿诺卡菌	S	S	S	R	R	-	R	S	-	-	-
皮疽诺卡菌	-	S	R	S	R	R	S	S	-	-	R
豚鼠耳炎诺卡菌	R	S	R	S	-	S	R	S	-	S	-
假巴西诺卡菌	R	-	-	S	S	-	-	S	R	S	-
南非诺卡复合群	-	R	S	S	R	R	S	S	-	-	R

图11 常见诺卡菌体外药敏试验

病情变化-化验指标:见图12,图13,图14,图15,图16。

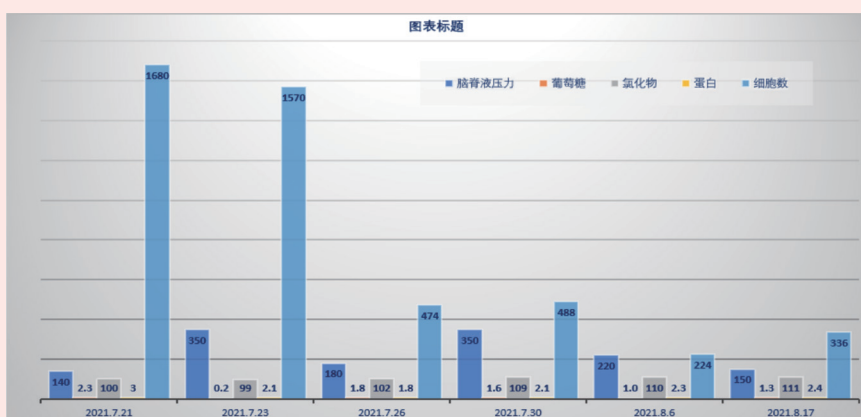


图12 脑脊液常规生化动态变化

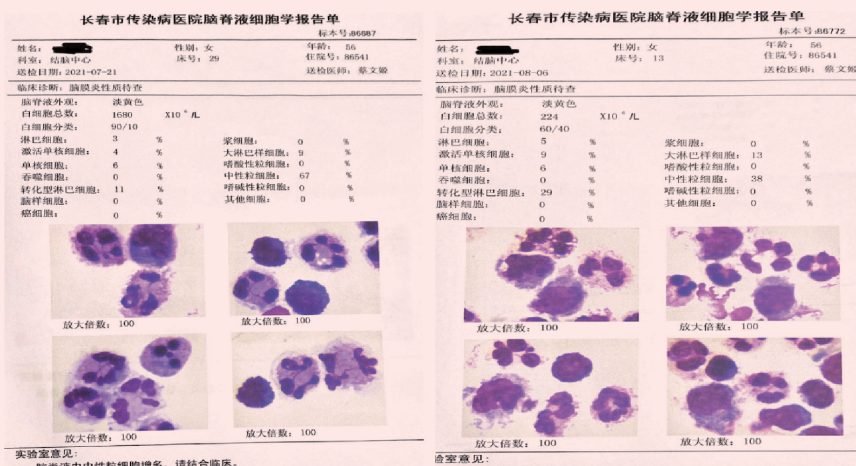


图13 脑脊液细胞学

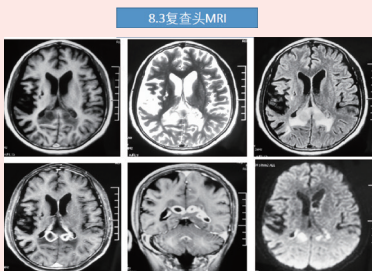


图14 治疗后头颅MRI平扫

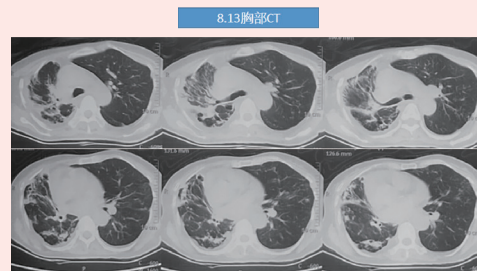


图15 治疗后肺CT

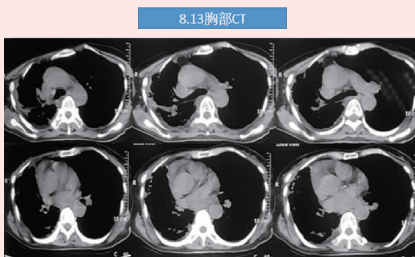


图16 治疗后肺CT

治疗

控制原发感染

现状:不能耐受复方磺胺甲噁唑;出现血小板减少。

原则:选择组织渗透性好、安全性高的敏感药物。

下一步:减量及停用复方磺胺甲噁唑;利奈唑胺、阿米卡星、美罗培南继续

应用。

颅内病灶变化

现状:患者经治疗无发热、无头痛,但一直存在意识障碍,表现为记忆力、计算力、定向力减退,嗜睡。复查增强头核磁颅内病灶脓肿较前略缩小,但脓肿壁明显增厚,室管膜强化明显。

下一步:如何通过影像学评价患者治疗效果。

肺、脑是否同源

现状:脑膜炎可确诊,肺部病变未确诊。

原因:暂无法气管镜检查。

下一步:肺部病灶性质判定、肺部感染病因治疗。

贝达喹啉对巨噬细胞耐多药结核分枝杆菌感染模型作用的观察

【据《中华结核和呼吸杂志》2022年5月报道】题：贝达喹啉对巨噬细胞耐多药结核分枝杆菌感染模型作用的观察（首都医科大学附属北京胸科医院 作者吕霞丽等）

肺结核是一种慢性传染性疾病。其中，耐多药结核病（multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB）和利福平耐药结核病（rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB）的治疗则较为困难，其治疗成功率较低。据2020年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）报道：全球MDR/RR-TB患者的治疗成功率约为57%，我国MDR/RR-TB患者的治疗成功率仅为52%。因此，抗结核新药的研发是结核病控制特别是耐药结核病控制的重要策略。在药物研发中，利用生物学方法模拟宿主与病原菌间的相互作用将有助于了解耐多药结核分枝杆菌的耐药机制、抗结核新药的疗效及其机制，以便为MDR-TB的控制提供更好的治疗方案。

贝达喹啉（Bdq）是一种二芳基喹啉类化合物，通过特异性抑制结核分枝杆菌的ATP合成酶而发挥杀菌作用，对结核分枝杆菌敏感株和耐药株均有较强的杀菌活性。据2020年WHO结核病报告，含Bdq的化疗方案已进入Ⅲ期临床试验，有关Bdq的临床疗效已有报道，含Bdq的化疗方案治疗MDR-TB也具有较好的疗效，但有关Bdq对巨噬细胞耐多药结核分枝杆菌感染模型（简称MDR-MTB感染模型）的作用及其机制等少有报道。因此，本研究观察Bdq对巨噬细胞MDR-MTB感染模型的杀菌作用；基于细胞因子参与巨噬细胞活化、吞噬、杀菌等功能，我们选择既往报道较少的4个Th1/Th2（辅助性T细胞1/辅助性T细胞2）相关细胞因子，观察其在Bdq作用于巨噬细胞MDR-MTB感染模型后的变化，探讨可能的细胞免疫机制，为进一步完善Bdq的作用机制提供依据。

一、研究方法

1. 感染细胞实验 将结核分枝杆菌接种到7H9培养基（含10% OADC和0.05%吐温-80）中，37℃培养至对数生长期（吸光度值600

≈0.6~1.0）。THP-1细胞在RPMI-1640培养基（含10%胎牛血清）中培养至合适密度，加入100 ng/ml佛波酯36~48 h使其诱导分化为巨噬细胞，采用超声分散仪将结核分枝杆菌进行分散和计数，按照感染复数（MOI）=10:1对细胞进行感染。37℃，5% CO₂培养箱中孵育，计算感染时间。

2. 最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration, MIC）测定 采用微孔培养显色法（MABA）测定MIC，即7H9培养基重悬结核分枝杆菌（菌悬液浓度约为1×10⁶ CFU/ml）。96孔板两侧加入200 μl生理盐水。第2孔加入200 μl含10%OADC（oleic acid-albumin-dextrose-catalase，油酸-白蛋白-右旋葡萄糖-过氧化氢酶）的7H9培养基稀释后的Bdq（2 μg/ml），3~11孔加入100 μl含10%OADC的7H9培养基，按照倍比稀释加入Bdq。实验重复3次。37℃培养箱内孵育7 d，每孔加入32.5 μl染色剂（20 μl Alamar-Blue和12.5 μl的20% Tween-80），37℃培养箱孵育24 h。以蓝色孔为无菌生长，粉色孔为有菌生长，液体由蓝色变为粉色表明有细菌生长。MIC被定义为防止颜色从蓝色变为粉色的最低药物浓度。

3. 巨噬细胞胞内结核分枝杆菌的CFU（colony-forming unit）向诱导分化的巨噬细胞中加入结核分枝杆菌感染4 h，弃上清后磷酸盐缓冲液（phosphate buffered saline, PBS）洗涤3~4次，之后分别加入药物浓度为MIC、10MIC和20MIC的Bdq作用4 h、8 h、24 h和48 h。吸弃上清后每孔加入1 ml含0.5% Triton X-100的PBS裂解液，吹打20~30次混匀。吸取100 μl至含900 μl PBS的1.5 ml离心管中，依次做4个浓度梯

度，即得细胞裂解液的10⁻¹、10⁻²、10⁻³、10⁻¹稀释。取50 μl细胞裂解液接种于7H10培养基上，涂匀倒扣于37℃培养箱孵育3~4周，计数菌落。实验各重复3次。

4. 液相芯片多因子检测 Magnetic Luminex[®] Assay 向诱导分化的巨噬细胞中加入结核分枝杆菌感染4 h，弃上清后PBS洗涤3~4次，之后分别加入药物浓度为MIC的Bdq作用4 h、24 h和48 h。无菌注射器吸去细胞上清，经0.22 μm针头过滤器除菌，分装到无菌EP管中冻存备用。按照试剂盒说明书配制稀释标准品、磁珠、生物素标记的抗体和Streptavidin-PE Concentrate等，将稀释好的标准品和待测样品加入96孔板中进行孵育、洗板等。Luminex[®] 200TM上机检测细胞因子白介素-12/23 p40（interleukin-12/23 p40, IL-12/23 p40）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、白介素-6（interleukin-6, IL-6）和白介素-10（interleukin-10, IL-10）的变化。实验各重复3次。

二、研究结果

（一）Bdq细胞毒性实验

Bdq对巨噬细胞增殖-毒性试验见表1，从表中可见随着作用时间的延长，空白孔、对照孔和实验孔的OD450值呈现增高的趋势。在同一时间点，随着作用浓度的增加，实验孔的OD450值呈现降低的趋势。在不同的浓度和时间下，Bdq对巨噬细胞的存活率为100%，抑制率为0%。

（二）Bdq作用于MDR-MTB感染模型后的胞内CFU计数结果

Bdq作用于H37Rv和MDR-MTB感染模型后胞内CFU计数结果见表2。从表中可见：① Bdq以MIC剂量给药后4~48 h，H37Rv和MDR-MTB

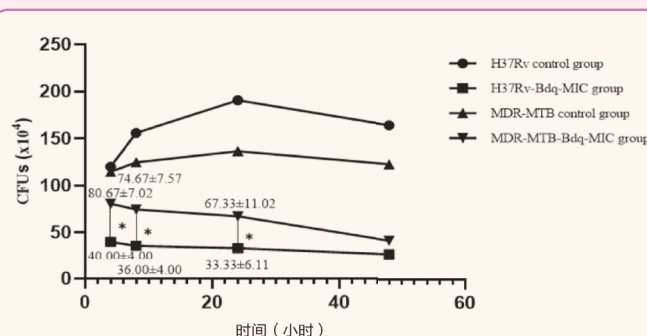
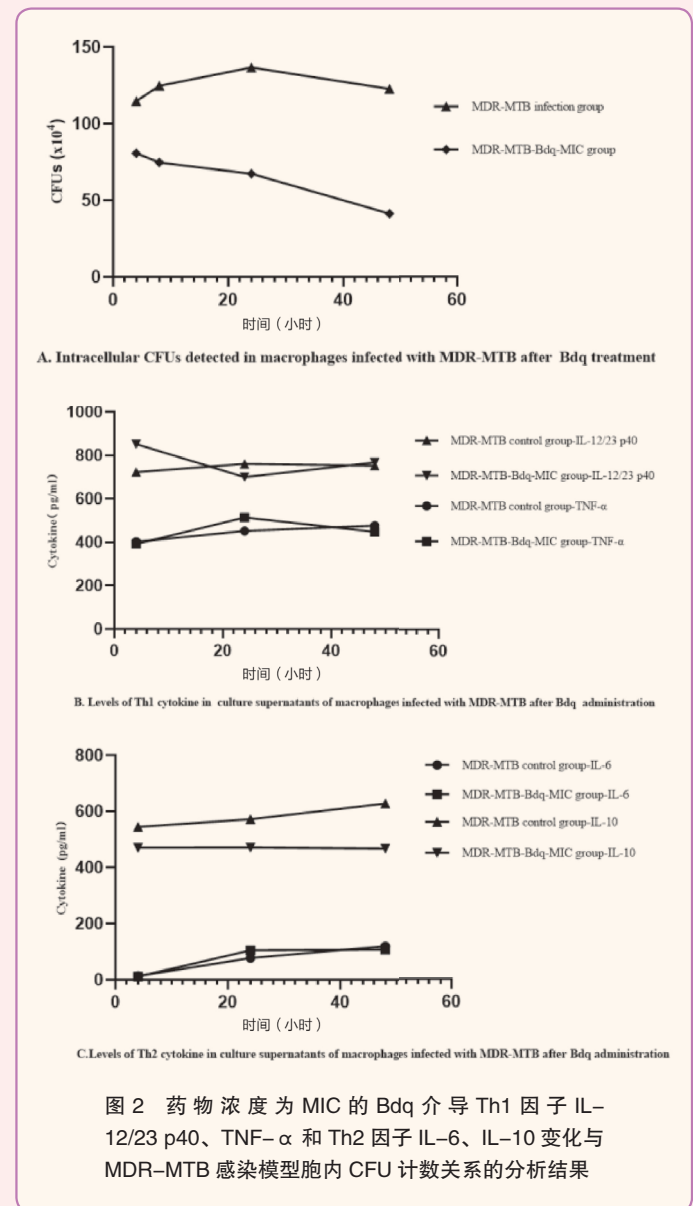


图1 Bdq以MIC剂量给药后对H37Rv和MDR-MTB感染模型胞内CFU计数比较结果



细胞内CFU计数分别较给药前、较感染组（未给药组）逐渐下降，给药后48 h达最低值（ $P < 0.05$ ）。②增加给药剂量至10 MIC和20 MIC后8~48 h，H37Rv和MDR-MTB组胞内CFU计数较MIC剂量给药时进一步降低（ $P < 0.05$ ）。此外，H37Rv组10MIC和20MIC给药后各时间点的胞内CFU计数均低于10MIC感染组（ $P < 0.05$ ）；而MDR-MTB组以20MIC给药后各时间点胞内CFU计数均低于10MIC感染组（ $P < 0.05$ ）。而MDR-MTB组以20MIC给药后各时间点胞内CFU计数均高于H37Rv组（ $P < 0.05$ ）；而MDR-MTB组以20MIC给药后各时间点胞内CFU计数均高于H37Rv组（ $P < 0.05$ ）。此外，仅MDR-MTB组给药后24 h的TNF-α表达量高于感染组（ $P < 0.05$ ），且两组TNF-α表达量相接近（ $P > 0.05$ ）。此外，仅MDR-MTB组给药后24 h的TNF-α表达量高于感染组（ $P < 0.05$ ）。

（三）Bdq作用于MDR-MTB感染模型后4个Th1/Th2因子测定结果

1. Th1因子（IL-12/23 p40和TNF-α）表达量测定结果
（1）IL-12/23 p40表达量测定结果：Bdq以MIC剂量给

药后，H37Rv和MDR-MTB感染模型培养上清IL-12/23 p40表达量测定结果见表3。从表中可见：两组给药后各时间点IL-12/23 p40表达量较给药前均无明显变化，且两组IL-12/23 p40表达量相接近（ $P > 0.05$ ）。此外，H37Rv组给药后48 h的IL-12/23 p40表达量低于感染组（ $P < 0.05$ ）；MDR-MTB组给药后4 h的IL-12/23 p40表达量高于感染组（ $P < 0.05$ ）。

（2）TNF-α表达量测定结果：Bdq以MIC剂量给药后，H37Rv和MDR-MTB感染模型培养上清TNF-α表达量测定结果见表4。从表中可见：两组给药后24 h、48 h的TNF-α表达量均较给药前增高（ $P < 0.05$ ），且两组TNF-α表达量相接近（ $P > 0.05$ ）。此外，仅MDR-MTB组给药后24 h的TNF-α表达量高于感染组（ $P < 0.05$ ），且两组TNF-α表达量相接近（ $P > 0.05$ ）。

2. Th2因子（IL-6和IL-10）表达量测定结果

（1）IL-6表达量测定结果：Bdq以MIC剂量给药后，H37Rv和MDR-MTB感染模

下转第7版 ▶▶

上接第6版

型培养上清 IL-6 表达量测定结果见表 5。从表中可见:两组给药后 24 h、48 h 的 IL-6 表达量较给药前增高,且 MDR-MTB 组给药后 24 h、48 h 的 IL-6 表达量高于 H37Rv 组 ($P < 0.05$)。此外, H37Rv 组给药后 24 h、48 h 的 IL-6 表达量均低于感染组 ($P < 0.05$)。MDR-MTB 组 IL-6 表达量在给药后 24 h 高于感染组 ($P < 0.05$)。

(2) IL-10 表达量测定结果: Bdq 以 MIC 剂量给药后, H37Rv 和 MDR-MTB 感染模型培养上清 IL-10 表达量测定结果见表 6。从表中可见:两组给药后各时间点 IL-10 表达量均无明显变化,且两组 IL-10 表达量相接近 ($P > 0.05$)。此外, H37Rv 组给药后 48 h 的 IL-10 表达量低于感染组 ($P < 0.05$); 而 MDR-MTB 组给药后 24 h、48 h 的 IL-10 表达量均低于感染组 ($P < 0.05$)。

3. Bdq 介导 Th1/Th2 因子变化与 MDR-MTB 感染模型胞内 CFU 计数关系的分析
药物浓度为 MIC 的 Bdq 介导 Th1 因子 IL-12/23 p40、TNF- α 和 Th2 因子

表 1 贝达喹啉的细胞毒性试验 (CD450, $\bar{x} \pm s$)

	4h	8h	24h	48h	F检验	P值
空白组	0.19±0.00	0.20±0.00	0.21±0.00	0.25±0.00	302.383	0.001
对照组	2.61±0.07	2.75±0.01	3.28±0.00	3.63±0.01	582.410	0.001
实验孔 (MIC)	3.00±0.00	3.94±0.04	4.02±0.05	4.21±0.01	770.868	0.001
实验孔 (10MIC)	2.98±0.01	3.17±0.02	3.70±0.01	4.17±0.02	3496.973	0.001
实验孔 (20MIC)	2.64±0.01	2.93±0.02	3.67±0.02	3.98±0.04	1965.094	0.001
F值	4501.332	11129.366	11417.576	21747.170	/	/
P值	0.001	0.001	0.001	0.001	/	/
细胞存活率 (MIC)	100.00	100.00	100.00	100.00	/	/
细胞存活率 (10MIC)	100.00	100.00	100.00	100.00	/	/
细胞存活率 (20MIC)	100.00	100.00	100.00	100.00	/	/
抑制率 (MIC)	0	0	0	0	/	/
抑制率 (10MIC)	0	0	0	0	/	/
抑制率 (20MIC)	0	0	0	0	/	/

注: 细胞存活率=[(实验孔-空白孔)/(对照孔-空白孔)]×100%; 抑制率=[(对照孔-实验孔)/(对照孔-空白孔)]×100%

表 2 Bdq 作用于 MDR-MTB 感染模型后胞内 CFU 计数结果 ($\bar{x} \pm s$)

	给药前 4h	给药后 4h	给药后 8h	给药后 24h	给药后 48h	F值	P值
H37Rv 标准株							
感染组	120.00±4.00	104.67±9.87	114.00±5.29	102.67±13.61*	85.33±6.43**	7.111	0.006
MIC	120.00±4.00	40.00±4.00**	36.00±4.00**	33.33±6.11**	26.67±11.55**	103.085	0.001
10MIC	120.00±4.00	33.33±6.11**	22.67±4.62**	17.33±2.31**	14.67±4.16**	303.890	0.001
20MIC	120.00±4.00	26.67±6.11**	24.00±6.93**	21.33±2.31**	10.67±1.16**	279.210	0.001
F值	-	83.090	201.612	81.943	74.621	-	-
P值	-	0.001	0.001	0.001	0.001	-	-
MDR-MTB 菌株							
感染组	114.67±7.57	92.67±6.43*	102.67±4.62	96.67±11.55*	83.33±5.77**	7.128	0.006
MIC	114.67±7.57	80.67±7.02*	74.67±7.57**	67.33±11.02**	41.33±2.31**	36.062	0.001
10MIC	114.67±7.57	74.67±7.57**	53.33±3.06**	34.67±4.62**	30.00±7.21**	90.818	0.001
20MIC	114.67±7.57	42.00±13.12**	28.00±6.93**	22.00±2.00**	19.33±1.16**	84.097	0.001
F值	-	17.604	88.732	48.437	102.507	-	-
P值	-	0.001	0.001	0.001	0.001	-	-

注 #: 与给药前 4h 组比较, $P < 0.05$; *: 与给药后 4h 组比较, $P < 0.05$; **: 与给药后 8h 组比较, $P < 0.05$; *, 与给药后 24h 组比较, $P < 0.05$; a: 与感染组比较, $P < 0.05$; b: 与 MIC 组比较, $P < 0.05$; c: 与 10MIC 组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 Bdq 作用于 MDR-MTB 感染模型后 IL-12/23 p40 表达量测定结果结果 ($\bar{x} \pm s$)

	给药前 4h	给药后 4h	给药后 24h	给药后 48h	F检验	P值
H37Rv 标准株						
感染组	737.87±93.61	722.80±2.70	875.86±21.11	867.81±1.63	5.834	0.061
Bdq	737.87±93.61	749.83±55.78	795.97±16.55	797.54±5.12	0.629	0.633
t检验	-	-0.684	4.211	18.491	-	-
P值	-	0.564	0.052	0.003	-	-
MDR-MTB 菌株						
感染组	757.70±52.47	722.54±2.64	760.78±0.61	752.17±1.80	0.890	0.519
Bdq	757.70±52.47	852.42±1.85	699.80±61.95	767.13±70.27	2.746	0.177
t检验	-	-56.980	1.392	-0.301	-	-
P值	-	0.001	0.299	0.792	-	-

注 #: 与给药前 4h 组比较, $P < 0.05$; *: 与给药后 4h 组比较, $P < 0.05$; **: 与给药后 24h 组比较, $P < 0.05$ 。下同

表 4 Bdq 作用于 MDR-MTB 感染模型后 TNF- α 表达量测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

	给药前 4h	给药后 4h	给药后 24h	给药后 48h	F值	P值
H37Rv 标准株						
感染组	307.95±17.27	385.20±1.52*	500.39±0.37**	436.28±0.57**	175.914	0.001
Bdq	307.95±17.27	382.50±9.66	407.93±53.18*	444.71±8.41*	8.129	0.035
r值	-	0.390	2.459	-1.415	-	-
P值	-	0.734	0.133	0.293	-	-
MDR-MTB 菌株						
感染组	334.96±9.33	402.47±2.85*	451.83±1.19**	475.95±0.54**	320.338	0.001
Bdq	334.96±9.33	392.36±45.41	514.09±10.16**	447.54±11.60*	19.648	0.007
r值	-	0.314	-8.606	3.461	-	-
P值	-	0.783	0.013	0.074	-	-

表 5 Bdq 作用于 MDR-MTB 感染模型后 IL-6 表达量测定结果 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

	给药前 4h	给药后 4h	给药后 24h	给药后 48h	F值	P值
H37Rv 标准株						
感染组	9.75±2.91	11.05±1.07	59.96±0.35**	87.06±0.37**	1171.658	0.001
Bdq	9.75±2.91	11.81±0.00	46.36±0.00**	61.95±3.17**	288.665	0.001
r值	-	-1.000	54.400	11.135	-	-
P值	-	0.423	0.001	0.008	-	-
MDR-MTB 菌株						
感染组	7.69±0.00	13.45±0.64*	77.87±0.21**	119.50±0.84**	19757.538	0.001
Bdq	7.69±0.00	11.81±0.00	105.09±0.00**	107.40±9.75**	261.443	0.001
r值	-	3.593	-181.467	1.748	-	-
P值	-	0.069	0.001	0.223	-	-

表 6 Bdq 作用于 MDR-MTB 感染模型后 IL-10 表达量测定结果 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

	给药前 4h	给药后 4h	给药后 24h	给药后 48h	F值	P值
H37Rv 标准株						
感染组	465.43±5.95	528.99±1.70*	582.81±3.58**	566.52±0.25**	425.322	0.001
Bdq	465.43±5.95	483.38±43.61	431.66±87.93	440.30±25.79	0.432	0.742
r值	-	1.478	2.429	6.921	-	-
P值	-	0.277	0.136	0.020	-	-
MDR-MTB 菌株						
感染组	525.71±79.17	544.22±0.80	571.63±1.93	627.78±4.40	2.517	0.197
Bdq	525.71±79.17	470.29±32.51	471.07±15.67	466.71±16.06	0.815	0.549
r值	-	3.215	9.005	13.680	-	-
P值	-	0.085	0.012	0.005	-	-

IL-6、IL-10 变化与 MDR-MTB 感染模型胞内 CFU 计数关系的分析结果见图 2。从图中可见: Bdq 作用后各时间点 IL-12/23 p40 和 IL-10 表达量相接近, 不随胞内 CFU 计数的变化而变化, 但 IL-12/23 p40 表达量在给药后 4 h 高于感染组, IL-10 表达量则在给药后 24 h、48 h 低于感染组。此外, TNF- α 表达量在给药后 24 h、48 h 随着胞内 CFU 计数降低而增高, 且其表达量在给药后 24 h 高于感染组 ($P < 0.05$)。IL-6 表达量随着胞内 CFU 计数降低逐渐升高, 但均与感染组相接近。

三、研究意义与展望

本研究首先建立巨噬细胞耐多药结核杆菌感染模型, 观察贝达喹啉 (Bdq) 对感染模型的杀菌作用, 并探讨与其杀菌作用可能相关细胞因子的分泌和表达, 为进一步完善 Bdq 的作用机制提供依据。实验结果表明: Bdq 对胞内耐多药结核杆菌具有较强的杀菌作用, 且具有时间和浓度依赖性。对胞内耐多药结核杆菌与 H37Rv 的后期杀菌活性相接近。Bdq 可能具有免疫调节作用, 在给药后不同时间点诱导 Th1 因子 IL-12/23p40 和 TNF- α 的高表达、Th2 因子 IL-10 的低表达。

既往研究表明, 耐多药结核杆菌感染可导致宿主体内细胞免疫功能异常, 从而导致耐多药结核杆菌的杀灭、清除受限。本实验中我们使用耐多药结核杆菌 (临床编号: 24635) 感染巨噬细胞后, 观察其杀菌作用与细胞因子的分泌和表达, 之后观察 Bdq 对 MDR-MTB 感染模型的杀菌作用及细胞因子的影响, 最后探讨杀菌作用与细胞因子的关系。然而还有一些问题亟待解决: 动物水平是评价药物疗效及作用机制的关键一环, 接下来会在动物水平探讨药物的杀菌作用与相关细胞因子表达和分泌的关系。未来应在动物模型上, 扩大耐多药结核杆菌的样本量和耐药类型, 进一步研究, 以获得更为可靠的研究结果。

(中国防痨杂志期刊社报道)

第二届结核病研发合作国际论坛成功举行



2022年4月27-29日晚间,由北京结核病诊疗技术创新联盟主办,首都医科大学附属北京胸科医院和中国疾控中心结核病防治临床中心承办,中华医学会结核病学分会提供学术支持的“第二届结核病研发合作国际论坛”以线上会议的形式成功举行。本次论坛得到了比尔及梅琳达·盖茨基金会的大力支持。

北京结核病诊疗技术创新联盟理事长、北京胸科医院副院长、中国疾控中心结核病防治临床中心常务副主任李亮教授、中华医学会结核病学分会主任唐神结教授、北京结核病诊疗技术创新联盟副理事长刘志敏教授等领导专家和专家出席了27日晚的论坛开幕式,开幕式由创新联盟秘书长杜建主持。李亮理事长在开幕致辞中指出举办结核病研发合作国际论坛是更好推动中国结核病领域研发合作的有益尝试,希望更好的诊断工具、药物治疗方案和疫苗尽快问世,并应用到临床和防控工作中。随后,唐神结主委在开幕致辞中指出近年来我国在结核病诊断技术、新药和疫苗研究方面取得了一系列进展,但是在

结核病研发领域仍面临不少的困难和挑战,需要国内外结核病同道共同努力,今天召开结核病研发国际论坛非常及时,对推动结核病国内外研发合作意义重大。

本次论坛分为3场线上会议,分别于27-29日晚间举行,来自国内外结核病研发领域的18位专家学者就结核病治疗、诊断和疫苗科研和研发领域的最新进展和相关策略进行了深入的分享和交流。在药物研究方面,来自无国界医生组织的Catherine Hewison和Ilaria Motta报告了MSF开展的临床试验进展,来自全球结核病药物研发联盟的Eugene Sun报告了TB Alliance的新药研发管线,来自GHDDI的严睿博士,上海科技大学的张璐博士和南开大学的贡红日博士分别报告了各自团队的抗结核药物靶点和作用机制的研究成果。在诊断新技术方面,来自WHO的Nazir A Ismail报告了目标产品性能目录(TPP)在结核病诊断工具研发和转化中的作用和意义,来自FIND基金会的Morten Ruhwald报告了新冠和结核病同机、同样本检测的研究进展和前景,来自印尼加扎马达大学

的Bintari Dwihardiani报告了CDA技术改善结核病发现的经验,来自清华大学的郭永、杜兰大学的胡晔分别报告了数字PCR在感染性疾病诊断中的应用及通过外周血中胞外囊泡诊断结核的研究进展,来自步锐生物的陈海斌、金圻睿生物的陈敬贤、圣庭医疗的王云飞和约翰斯霍普金斯大学的Derek Armstrong分别报告了各自结核病诊断技术的研发进展。在疫苗领域,来自WHO的Birgitte Giersing报告了目标产品性能目录(PPC)对结核病疫苗研发的指导意义,来自华中科技大学同济医学院的范雄林报告了强化卡介苗的研究路径和效应。每天的学术报告后,专家们都与线上参会代表进行了热烈的交流和互动,就相关领域的问题进行讨论。

论坛闭幕式在29日晚的讲座和交流结束后举行,闭幕式由北京结核病诊疗技术创新联盟副秘书长王笑春主持。首都医科大学附属北京胸科医院院长、中国疾控中心结核病防治临床中心主任李晓北教授在线上出席了闭幕式并致辞。李晓北院长全面总结了本次论坛的内容,向国内外讲者表示感谢,对本次论坛的成功举办表示祝贺。他说,北京胸科医院几十年来一直致力于结核病诊疗、教学、科研工作,希望与国内外同行持续推动结核病诊疗相关研究,希望今后结核病研发合作国际论坛能够连续举办,成为国内外结核病研发领域沟通交流的高端平台,持续助力结核病研究、创新与发展。

第二届论坛在2021年首



届论坛的基础上,更加聚焦我国结核病诊疗科研和研发进展,同时邀请更多国际讲者介绍最新的国际结核病研究成果,为国内外结核病研发领域沟通交流合作创造了更好的平

台,在形式和内容上较首届论坛上了一个新台阶,用实际行动推动结核病诊疗事业创新发展,推动“一个没有结核病的世界”早日到来。

(转发“结核帮”)

