

医学参考报

结核病学专刊

Tuberculosis

第四期 NO.04

2022 年世界卫生组织全球结核病报告速览

【据《中国防痨杂志》期刊社公众号 2022 年 10 月报道】
题：2022 年世界卫生组织全球结核病报告速览（中国医学科学院 / 北京协和医学院病原生物学研究所 翻译郭同磊，高磊编辑：孟莉 审校：王黎霞）

要点

- 新冠病毒肺炎大流行逆转了多年抗击结核病的进步
- ◆继续对结核病服务的可及性产生破坏性影响
- 160 万例死于结核病，其中包括 18.7 万例艾滋病病毒（HIV）感染者
- ◆结核病是全球最大的传染病杀手之一
- ◆结核病是 HIV 感染者死亡的主要原因，也是与抗生素耐药相关死亡的主要原因
- 挽救了 7 400 万例结核病患者的生命（2000—2021 年）
- ◆只有 36% 需要治疗的患者得到了治疗
- 2022 年全球需要 130 亿美元用于结核病诊断和关怀
- 2021 年支出了 54 亿美元
- ◆79% 来源于本土资金
- ◆11 亿美元来源于国际资金
- 结核病研究每年需要 20 亿美元
- ◆存在 11 亿美元的资金缺口

报告速览

结核病（tuberculosis, TB）是仅次于新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的第二大致死性传染病，位列全球死因第 13 位。同时，它也是 HIV 感染者的“头号杀手”及与抗菌素耐药相关的主要致死性传染病。COVID-19 大流行扭转了全球多年来在抗击 TB 方面取得的进步，持续对 TB 防控产生破坏性影响。2022 年 10 月 27 日，世界卫生组织（WHO）发布了最新的《2022 年全球结核病报告》，内容速览如下。

一、结核病负担

据估算，2021 年全世界有新发 TB 患者 1 060（95%CI 990 ~ 1 100）万例，包括 600 万例成年男性，340 万例成年女性及 120 万例儿童。另外，

HIV 感染者占 6.7%。

2020—2021 年，TB 发病率（每年每 10 万人口新发病例数）上升了 3.6%，扭转了过去 20 年内每年下降约 2% 的趋势。

据估算，2019—2021 年全球范围内 TB 死亡患者数有所增加，扭转了 2005—2019 年的下降趋势。2021 年有 160 万例死于 TB，其中包括 18.7 万例 HIV 感染者。

印度、印度尼西亚、中国、菲律宾、巴基斯坦、尼日利亚、孟加拉国和刚果民主共和国 8 个国家的 TB 负担合计占全球的 2/3 以上。

二、结核病关怀与预防

2000—2021 年，通过治疗挽救了全球 7 400 万例 TB 患者的生命。

在全球范围内，报告给各国政府新诊断的 TB 患者数从 2019 年的 710 万例下降至 2020 年的 580 万例，但在 2021 年恢复到 640 万例。

2018—2021 年，全球累计治疗 TB 患者 2 630 万例，完成了联合国高级别会议制定的 TB 控制五年目标（2018—2022 年，治疗患者人数 4 000 万例）的 66%，其中包括 190 万例儿童患者（完成五年目标 350 万的 54%）。

全球 TB 新发患者的估算例数与新诊断例数之间仍存在较大差距，2021 年有 420 万例 TB 患者未被诊断或诊断后未向国家相关部门正式报告，较 2019 年的 320 万例有所上升。

三、耐药结核病

据估算，耐药 TB（DR-TB）的负担在 2020—2021 年也有所增加，2021 年利福平耐药发病人数为 45（95%CI 39.9 ~ 50.1）万例。

2019—2020 年，为 RR-TB 和耐多药 TB（MDR-TB）患者提供治疗的数字下降了。2021 年报告的开始治疗的 RR-TB 和 MDR-TB 患者数为 161 746 例，仅覆盖了需治疗的全部患者的 1/3。

目前全球 DR-TB 的治疗成功率为 60%，仍然很低。

四、应对 TB/HIV 双重感染问题

2021 年，70.3 万例 HIV 感染者新发 TB，其中仅 46% 接

受了抗反转录病毒治疗。

抗反转录病毒治疗的缺口是在 WHO 非洲区，这里也是 HIV 感染合并 TB 负担最高的地区。

五、新诊断技术、新药和新治疗方案的应用

提高 WHO 推荐的快速分子诊断检测的可及性以实现 TB 更早和更准确诊断，是终止 TB 流行（END TB）策略中加强 TB 实验室工作的重要内容。

目前，快速检测技术的使用仍然非常有限。在 2021 年 640 万例新发 TB 患者的诊断中，只有 38% 使用了 WHO 推荐的快速分子检测，略高于 2020 年的 33% 和 2019 年的 28%。

目前，109 个国家采用全口服、长疗程的治疗方案治疗 MDR/RR-TB（2020 年为 92 个国家），有 92 个国家采用的是短程治疗方案（2020 年为 65 个国家）。

截至 2021 年底，124 个国家将贝达喹啉用于 RR-TB 治疗，较 2020 年的 110 个国家有所增加。

以利福霉素类为基础的 TB 预防性治疗短程方案（1 ~ 3 个月）的使用率有所增加。据报道，2021 年 52 个国家的 185 350 人接受了短程方案的治疗，而 2020 年仅为 37 个国家的 25 657 人。

六、研究与创新

在诊断技术方面，相较过去，目前处于研发管线中的检测试验、产品或方法大大增加。其中包括用于检测 TB 和耐药性的分子诊断技术、用于检测结核感染的 γ -干扰素释放试验、基于生物标志物的 TB 诊断技术、用于 TB 筛查的数字胸片的计算机辅助检测技术及用于检测 TB 的新型气溶胶捕集技术等。

WHO 于 2022 年推荐了 3 种基于 TB 抗原的新型皮肤试验，其表现优于结核菌素皮肤试验，尤其是在特异性方面。

截至 2022 年 9 月，有 16 种候选疫苗处于不同临床试验阶段，其中 4 种处于 I 期临床试验、8 种处于 II 期临床试验、4 种处于 III 期临床试验，它们主要用于预防结核感染和发病，以及改善 TB 治疗预后。

2022 年 9 月，有 26 种抗结核药物正处于 I 期、II 期或 III 期

临床试验，这些药物包括 17 种新型化学实体、2 种已获得加速监管许可的药物、1 种最近由美国食品和药物管理局许可在有限人群中使用的抗菌和抗真菌药物，以及 6 种改变适应证的药物。另外，目前至少有 22 项临床试验在开展治疗结核感染的药物和方案的评估。

七、全民健康覆盖、社会决定因素和多部门行动

提升全民健康覆盖水平，针对更广泛的 TB 影响因素提高社会保护水平，以及采取多部门合作行动等，都是降低 TB 负担的重要保障。

为达到 END TB 目标，还需做出更多努力以消除由 TB 造成的“灾难性支出”。根据最新的调查显示，48%（95%CI 36% ~ 61%）的 TB 患者及其家庭面临“灾难性支出”。

据估算，2021 年全球 TB 新发病例中，220 万例归因于营养不良，86 万例归因于 HIV 感染，74 万例归因于酒精滥用，63 万例归因于吸烟，37 万例归因于糖尿病。

2019—2021 年，WHO 与 TB 高负担国家合作确保在国家预算规划中纳入多部门问责机制，并在有社会代表参与的高级别的督察及联合规划评估中予以评估。

《全球结核病报告》在 TB-SDG（联合国可持续发展目标）的监控框架下，重点关注与 TB 发病率相关的 14 项指标，这些指标的监控可用于确定国家层面影响 TB 流行的关键因素，并为 END TB 所需的多部门行动指明方向。

八、结核病防治经费支持

为实现 2018 年联合国 TB 高级别会议确定的全球目标，每年需要 130 亿美元用于 TB 预防、诊断、治疗和关怀。

全球用于 TB 基本服务的支出从 2019 年的 60 亿美元下降至 2021 的 54 亿美元，不到全球目标的 50%。

与前 10 年情况类似，2021 年 TB 的大部分支出（79%）来自本土资源。

在中低收入国家，国际捐助资金仍然至关重要，主要来

源是“抗击艾滋病、TB 和疟疾全球基金”（全球基金）。美国政府是全球基金的最大资助国，也是最大的双边资助国；总体而言，全球基金提供了近 50% 的 TB 相关的国际资助经费。

受到总体投入水平的限制，2020 年投入结核病研究的经费为 9 亿美元，远低于每年 20 亿美元的全球目标。

九、抗结核预防性治疗

WHO 建议对 HIV 感染者、病原学阳性肺结核患者的家庭密切接触者和临床高风险人群（例如接受透析的患者等）进行抗结核预防性治疗。

2021 年，全球向 350 万人提供了抗结核预防性治疗，略低于 2019 年的 360 万人，但高于 2020 年的 320 万人。

2018—2021 年，1250 万例患者接受了抗结核预防性治疗，仅是联合国高级别会议确定的五年期（2018—2022 年）目标（3 000 万例）的 42%。

大多数接受抗结核预防性治疗的对象是 HIV 感染者。2018—2022 年为 600 万例 HIV 感染者提供抗结核预防性治疗的目标提前实现。

2018—2021 年，接受抗结核预防性治疗的家庭密切接触者累计为 220 万人，仅完成五年期（2018—2022 年）目标（2400 万）的 9.2%。

原文链接《2022 年全球结核病报告》：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>

（原文转发《中国防痨杂志》）
（郭同磊 高磊 孟莉 王黎霞 报道）

导 读

应重视结核后肺疾病的防治

2版

复杂脊柱结核的治疗病例分享

3版

利奈唑胺抗结核治疗专家共识（2022年版）

5版

聚焦关键问题 助力终止结核——首届胸科创新大会结核病论坛顺利召开

7版

【据《中华结核和呼吸杂志》2022年10月报道】题：应重视结核后肺疾病的防治（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 作者唐神结，李亮）

结核病仍然是严重威胁人类健康的慢性传染性疾病，据世界卫生组织报告，2020年全球新发结核病患者约990万例，发病率约127/10万。在1980—2019年的40年间，全球有3.63亿人罹患结核病，其中1.72亿人得到了有效治疗，然而到2020年仍然有1.55亿结核病患者。即使患者的结核病已获得治愈，也依然会遗留不少后遗症，且会增加全因死亡率，减少预期寿命，对结核病患者身体和心理造成很大的影响；然而目前人们对这方面知之甚少。鉴于此，2019年，第一届国际结核病后研讨会在南非召开，会上就结核病后疾病、肺部健康，以及对社会和经济影响进行了广泛而深入的讨论，并就结核后肺疾病（post-tuberculosis lung disease，PTLD）的定义、流行病学、发生机制、临床类型及严重度评分、预防与治疗等达成了共识。PTLD是罹患肺结核病后所遗留的一组肺部疾病，在结核病防治取得较大成功的今天，充分认识其危害，探讨其发生机制，以及对其预防、治疗、康复等方面进行深入的研究具有重要意义。

一、深刻理解PTLD的概念

在第一届国际结核病后研讨会上，国际学者首次提出了PTLD的概念，并将其定义为：PTLD是指部分或全部由肺结核病所引起的具有慢性呼吸系统异常的一组肺疾病，伴或不伴有临床症状。PTLD包括肺实质病变（肺纤维空洞、肺纤维化、肺曲霉菌病、毁损肺、肺不张等）、慢性气道病变〔阻塞性肺疾病、支气管扩张症（简称支扩）、气道狭窄、支气管结石症等〕、肺血管病变（肺动脉高压、假性动脉瘤等）和胸膜病变（胸膜纤维化、胸膜

钙化、支气管胸膜瘘等）。从PTLD所涵括的疾病来看，其并非一种新概念，其实就是肺结核病所遗留的一组肺部后遗症或并发症或并存病。PTLD可以继发于治愈或未治愈的肺结核病，也可发生于复发性肺结核病和未经治疗的陈旧性肺结核病，还可与其他肺部疾病同时发生。当然，在临床上也可以是多种PTLD并存的情况，如肺纤维空洞、肺曲霉菌病、支扩、假性动脉瘤等可同时存在于一例患者。PTLD可有不同的临床症状，如咳嗽、咳痰、咯血、胸闷、气促、呼吸困难、消瘦等，但也可以没有任何症状，不少患者是通过体检才发现的。因此，充分理解PTLD的概念及其含义对进一步认识其危害、采取有效的预防和治疗措施具有重要的意义。

二、充分认识PTLD的危害

目前，PTLD的危害被严重忽视。肺结核病一旦治疗结束，宣告了疾病的治疗终点完成，医生对疾病给患者带来的躯体和心理影响知之不多、关注的也较少。一项关于结核病后负担的调查显示，2019年结核病引起的总负担为1.22亿（95%不确定区间0.98亿~1.51亿）伤残调整生命年（disability-adjusted life-years，DALYs），其中结核病后遗症所致的为0.58亿（95%不确定区间0.38亿~0.83亿）DALYs，占预估总结核病负担的47%（95%不确定区间0.37亿~0.57亿DALYs）。一项荟萃分析发现，完成治疗或治愈的结核病患者全因死亡率是非结核病对照组的3.76倍。结核病后不仅可增加疾病负担及死亡的风险，还可引起肺部及其他器官系统的长期损伤，并遗留多种后遗症。一项长达30年的以人口学为基础的队列研究显示，在结核病低发病率国家的移民

中，肺结核病发生慢性气道疾病（包括慢阻肺、支气管哮喘、支气管炎、毛细支气管炎和肺气肿）的风险是非结核病对照组的2倍。PTLD不仅可造成肺结构不可逆性破坏，引起肺结构性疾病，包括阻塞性肺疾病、支扩、肺毁损、肺不张等，而且还可引起肺功能永久性损伤，包括限制性、阻塞性和混合型肺功能减退，即使是患者没有任何症状也可能存在肺功能的损伤。一些PTLD患者持续出现症状，包括咳嗽、咯血、呼吸困难、胸闷、胸痛、乏力和体质量减轻等，严重影响了患者的生命质量。有研究显示，在101例PTLD患者中有78例（77.2%）发生肺功能受损，其中以限制性通气障碍最常见，占39.6%，其次为混合型，占34.7%，同时发现，肺功能受损程度与肺纤维化、支扩有关。我国的一项调查发现，115例完成抗结核治疗的肺结核患者中，仍然有54例（47%）存在临床症状，包括咳嗽、呼吸困难、乏力等，胸部影像学异常106例（92%），24例（21%）6 min步行试验（6-min walking test，6MWT）少于400 m。部分PTLD患者合并多种肺部感染，包括肺曲霉菌病、铜绿假单胞菌感染、非结核分枝杆菌病等，加重了原有疾病的病情，并使临床诊治更为复杂化。

三、高度重视PTLD的预防

PTLD发生率之高、危害之大令人担忧。如何更好地预防PTLD是摆在我们面前的艰巨任务。一些研究显示，肺结核延迟诊断、不规范抗结核治疗、耐药结核病，以及肺结核反复发作的结核病患者更容易发生PTLD。因此，预防PTLD的首要措施是早期发现肺结核病，并采取有效治疗，达到完全治愈结核病，这也是最终控制结核病的重要手段。PTLD

的发生与吸烟、空气污染、采矿致职业暴露等有关，故戒烟、避免有害物质等均有助于预防和避免PTLD的进一步加重。了解PTLD发生的相关危险因素，开展早期预防措施，可减少PTLD的发生，减轻肺损伤程度。当然，对于临床怀疑存在PTLD或有相关危险因素时，需要进行全面的评估，如临床症状及评分、胸部影像学、肺功能、脉氧饱和度、6MWT和生活质量问卷评分等，以便制定进一步肺康复计划。肺康复可显著改善PTLD患者6MWT距离、Borg呼吸困难和疲劳评分、FEV1、用力肺活量和平均动脉氧分压。另外，肺康复还可有助于遏制PTLD病情的进展，改善临床症状，提高生活质量。因此，有效实施肺康复计划对预防PTLD的发生与发展具有重要作用。今后仍需探索一系列有效的新措施和新策略来预防和控制PTLD。

四、积极开展PTLD治疗的研究

目前对于PTLD治疗方面的研究较少。一项调查显示，与其他支扩相比，肺结核后支扩具有多累及上叶、病变范围广、肺功能受损严重，以及长效M受体拮抗剂/长效β受体激动剂和黏液溶解剂使用率高等特征，使用支气管舒张剂和气道清除技术（包括使用高频胸壁振荡装置等，以及胸部叩击、体位引流、咳嗽、主动循环呼吸技术等）可能会减轻这类患者的临床症状。从已有的研究来看，支气管舒张剂对于PTLD的肺功能具有一定的改善作用，但缺乏大样本长期随机对照临床试验研究。在结核病化学治疗取得很好效果的当代，外科手术治疗在结核病尤其是PTLD也发挥着一定的作用。一些学者采用外科手术治

疗结核后支扩、结核后肺曲霉病取得了较好的临床疗效，然而这些仅是小样本回顾性分析资料。因此，积极开展PTLD治疗的研究刻不容缓。今后的研究包括但不限于：①对于结核后阻塞性肺疾病应该使用何种支气管舒张剂？使用多长时间？疗效如何？②糖皮质激素是否可以用于结核后阻塞性肺疾病？使用多大剂量？使用多长时间？收益与风险怎样？③对于结核后肺曲霉病尤其是空洞内曲霉病是否需要抗真菌治疗？应用何种药物？使用多长时间合适？④对结核后肺纤维空洞、肺曲霉病、支扩、肺毁损等是否需要手术治疗？何时手术？采用什么手术方式？手术前后是否需要抗结核治疗？⑤对于哪些结核后胸膜病变需要手术？手术时机如何掌握？手术收益与风险情况？只有通过前瞻性大样本多中心的临床研究，才能找到对PTLD比较有效的治疗方法，减轻患者临床症状，改善肺功能，提高生活质量。

五、加强PTLD防治的多学科合作

PTLD是一组涉及不同学科的疾病，病种多样，病情复杂，对其防治需要多学科共同参与。尽管这些PTLD基础疾病是肺结核，患者大多首诊于结核科；但不少PTLD患者首诊于呼吸和危重症医学科，如肺曲霉病、阻塞性肺疾病、支扩、气道狭窄、肺动脉高压等，呼吸科专家对此具有较为丰富的诊治经验。而有些PTLD需要胸外科专家来处理，如肺曲霉病、支扩和胸膜病变等。当然，也需要影像科、病理科、康复科、心理科、临床护理及基础研究等领域专家共同努力。通过多学科密切配合，对PTLD进行全面的客观评估，制定周密的诊疗计划，实施有效的精准防控，开展认真细致的研究，出台相关的指南和共识，才能达到控制PTLD的目标。

下转第4版

医学参考报

结 核 病 学 专 刊

理事长兼总编辑：巴德年 社 长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周 赞 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

主 编：李 亮
名誉主编：许绍发 端木宏谨 王赓秀 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 伶 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 阚晓红 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

复杂脊柱结核的治疗病例分享

首都医科大学附属北京胸科医院 范俊

点评专家简介



秦世炳 主任医师

现任首都医科大学附属北京胸科医院骨科主任，北京骨结核诊疗中心主任。

学术任职：中国防痨协会骨关节专业委员会主任委员，中国康复医学会脊柱脊髓分会感染专委会副主任委员，中华医学会结核分会骨关节结核专委会副主任委员，中国医药教育协会脊柱感染教育工作组副主任委员，中国研究型医院学会关节外科委员会关节结核和感染学组副组长，《中国防痨杂志》副主编，国家保健专家。

学术成绩：脊柱、关节和其他部位骨结核的诊治和研究30余年，特别是对复发复治、耐药的骨结核有着深入的见解，每年骨结核手术500例，脊柱结核300余例，同时还是全国多家医院或特聘的专家。发表骨结核专业学术论文100余篇，SCI文章20余篇，主编骨结核专业书籍3部，承担北京科委脊柱结核重大临床科研项目，每年举办多次全国骨关节结核会议和学习班。

专家点评

我们现在收治的脊柱结核患者经常存在很多合并症，在治疗的过程中，需要兼顾患者各个方面的身体状况。这例患者诊断为原发耐药多药脊柱结核，合并骨髓异常增生综合征，在进行药物治疗的过程中，出现了白细胞、血小板的异常减少及肝功能损害。抗结核如何选择，才能兼顾药物的治疗效果及患者身体的耐受性？本患者还合并不完全截瘫及包裹性脓胸，手术时机及手术方式等均是难题。对我们提出了各样的挑战，我们只能迎难而上，一一攻坚！本病例的另一个亮点是，在这个治疗过程中，体现了多学科协助参与的重要性，骨科、结核内科、胸外科的通力配合，完美地治疗了此例疑难病例，使患者和家属非常满意，同时提高我们的业务水平和治疗能力。

一、患者病史及检查

患者：男，26岁，汉族，未婚。

（一）病史

主诉：间断胸背部疼痛4个月，加重伴双下肢乏力1周。

现病史：患者4个月前无明显诱因出现胸背部疼痛，间断发作，伴盗汗，无咳嗽、咳痰，无胸闷等不适，未予以重视。1周前患者胸背部疼痛加重，伴双下肢乏力，进行性加重，偶伴高热，体温最高39.8℃，外院考虑“胸椎肿瘤”，于外院行胸椎穿刺活检，病理提示：坏死性肉芽肿性炎，考虑脊柱结核。转诊我院收入院治疗。

既往史：10年前患骨髓增生异常综合征（MDS），口服环孢素、激素治疗2年后停药，患者白细胞维持于 $(1.9 \sim 5.8) \times 10^9/L$ ，血小板维持于 $(57 \sim 105) \times 10^9/L$ ，血红蛋白维持于 $(85 \sim 92) g/L$ ，未予其他特殊治疗。有高血压家族史。无过敏史，无个人史，入院前未服用抗结核药物。

（二）体格检查

T：36.5℃，P：94次/分，呼吸：22次/分，BP119/78 mmHg。神志清，精神可，查体合作。心、腹查体无明显异常。右肺呼吸音低。

骨科专科查体：平车推入病房，脊柱未见后凸、侧弯畸形，胸椎中段棘突及椎旁可及压痛，双侧肋弓下缘以下感觉麻木，有明显平面。双下肢肌力四级，肌张力减弱，生理反射正常引出、病理征阳性。

（三）实验室检查

①血常规：白细胞 $2.94 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比47.7%，

血红蛋白92 g/L，血小板 $68 \times 10^9/L$ ；②生化全套：C反应蛋白78.81 mg/L，肝肾功能电解质正常；③红细胞沉降率：76 mm/h；④凝血功能正常：APTT：27.8秒（25～35秒），凝血酶原11.3秒；DD：2.91mg/L（0～0.55）；⑤自身免疫性疾病相关抗体、肿瘤标志物、PCT、G试验正常；⑥尿常规正常；血清结核菌抗体阳性；⑦混合淋巴细胞亚群培养：T246 SFCs/ 2.5×10^5 ； $P > 20$ SFCs/ 2.5×10^5 。

（四）影像学检查

1. 胸椎正侧位 胸椎7-10骨质破坏，椎旁增宽，对应椎间隙狭窄（图1）。

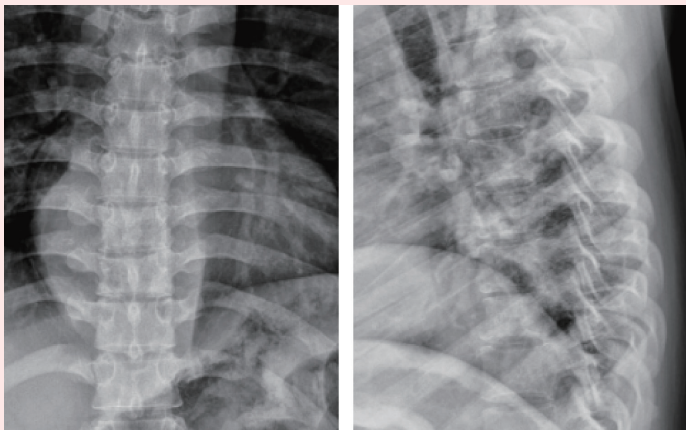


图1 胸椎7-10骨质破坏

2. 胸椎CT横断面 椎体骨质破坏，内有死骨，椎旁增宽，有脓肿影，椎体骨质破坏，部分侵犯及椎管，椎管内可见死骨影（图2）。

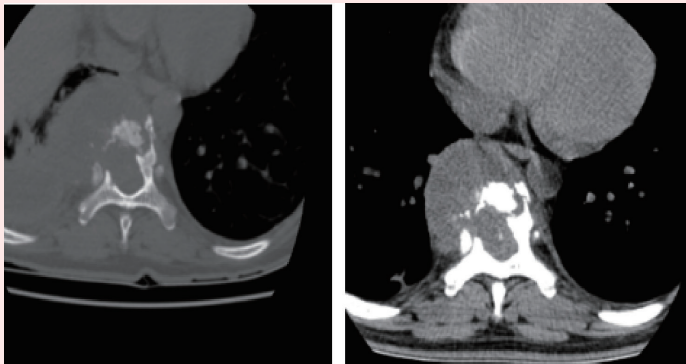


图2 胸椎CT横断面

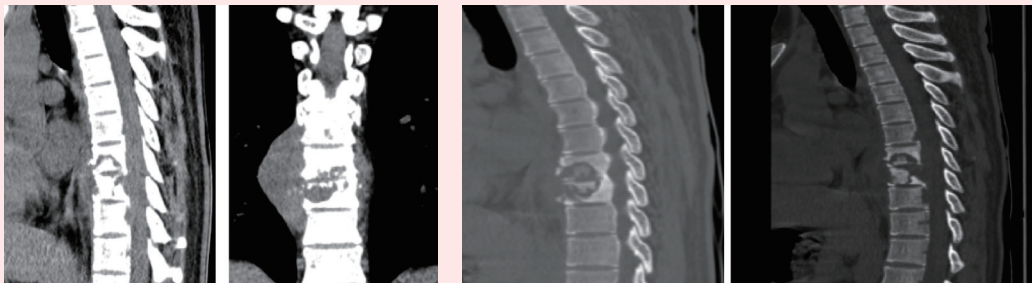


图3 胸椎CT重建

图4 胸椎CT矢状面重建

4. 胸椎CT矢状面重建 胸椎骨质破坏，内有死骨（图4）。

5. 胸椎CT冠状面 胸椎7-10骨质破坏，椎旁增宽，有脓肿影，椎体骨质破坏，椎体内可见死骨影（图5）。

6. 胸椎MRI（8.10） 胸椎7-10骨质破坏，椎旁增宽，椎管内有大量脓肿及肉芽压迫脊髓（图6）。

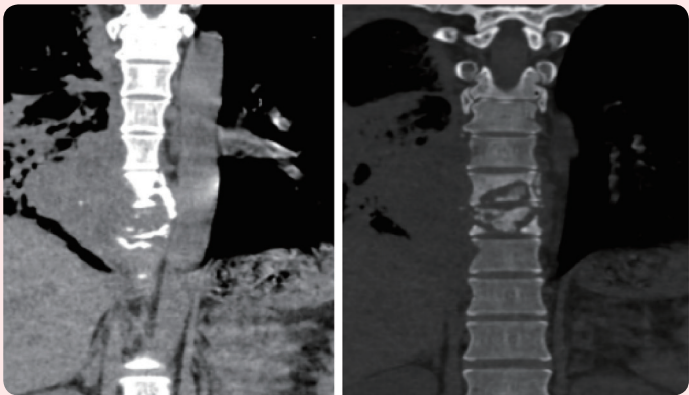


图5 胸椎CT冠状面

下转第4版

上接第 3 版

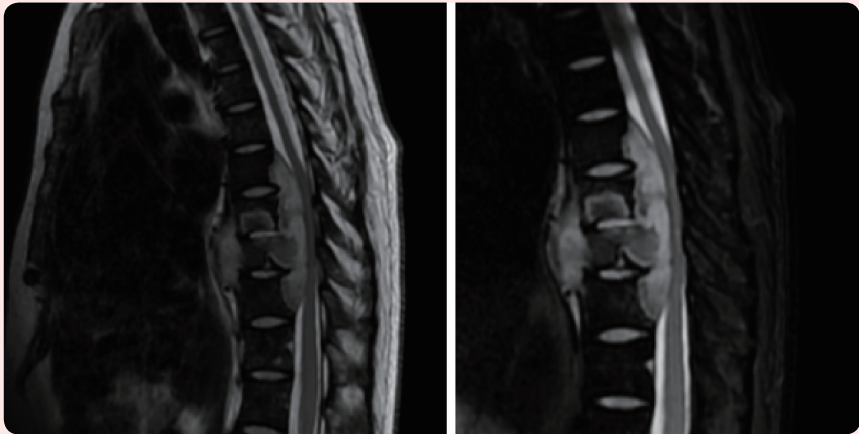


图 6 胸椎 MRI (8.10)

7. 胸椎 MRI (8.10) 胸椎骨质破坏, 椎旁增宽, 椎管内有大量脓肿及肉芽压迫脊髓 (图 7)。

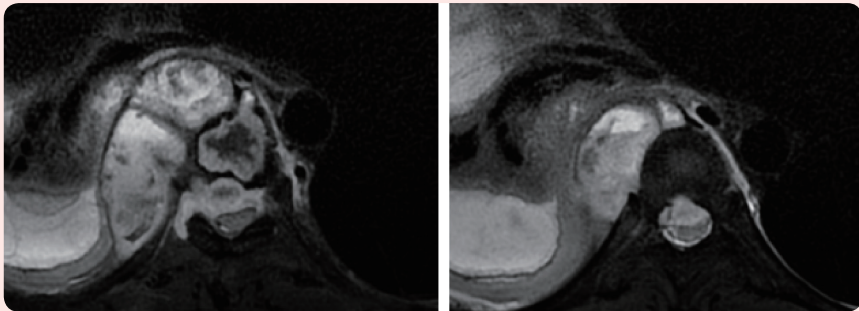


图 7 胸椎 MRI (8.10)

二、初步诊断

1. 胸椎 7-10 结核
2. 不完全截瘫 (ASIA 评分 D 级)
3. 椎旁结核性脓肿
4. 结核性胸膜炎 (右) 涂 (未) 初治
5. 骨髓增生异常综合征 (MDS)
6. 白细胞减少症
7. 血小板减少症
8. 中度贫血
9. 药物性肝损害

三、诊疗方案

1. 结核药物治疗 异烟肼 0.3 g Qd, 利福平 0.45 g Qd, 乙胺丁醇 0.75 g Qd, 吡嗪酰胺 0.5 g Tid, 左氧氟沙星 0.5 g Qd。

2. 其他治疗 白细胞减少症, 给予立生素、利可君; 血小板减少症性行输入血小板治疗。

四、诊疗经过

1. 服用抗结核药物 3 天后, 血常规: 白细胞: $1.4 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比: 39.2%, 血红蛋白: 98 g/L, 血小板: $50 \times 10^9/L$; 生化全套: C 反应蛋白 86.96 mg/L, ALT: 87 U/L, AST: 65 U/L, UA: 768 $\mu\text{mol/L}$ 。

2. 对于右侧胸腔积液伴椎旁脓肿, 行椎旁脓肿置管引流, 并行胸腔置管引流。肺部 CT 显示见图 8。

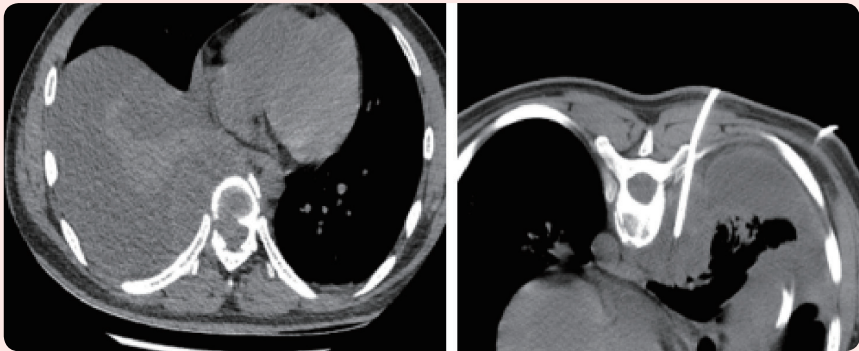


图 8 行椎旁脓肿置管引流

上接第 2 版

综上所述, PTLD 是一类常见的慢性肺部疾病, 具有较高的发病率、致残率和病死率, 严重影响了患者的生活质量, 对个人、家庭及社会造成了严重的负担, 甚至会对我国结核病防治规划产生深刻的影响。然而, 目前对 PTLD 的了解还较少, 尤其是我国在这方面的研究数据更少。PTLD 是如何发生、发展的, 其确切的发生机制是什么, 应该怎样更好地预防和治疗等都是我们需要解决的重大课题。PTLD 的防治需要多学科、多专业、多领域的专家共同参与, 需要动员全社会的力量。只有这样, 才能有效遏制 PTLD 的病情, 恢复患者的身心健康, 提高患者的生活质量。

(原文转发《中华结核和呼吸杂志》)

(DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220422-00343.)

(唐神结 李亮 报道)

表 1 椎旁脓肿药敏结果辅助用药指导

项目名称	结果
病原体用药指导 - <i>rpoB</i> 基因 511-518 位点	无突变敏感
病原体用药指导 - <i>rpoB</i> 基因 528-533 位点	无突变敏感
病原体用药指导 - <i>rpoB</i> 基因 511-528 位点	有突变耐药
病原体用药指导 - <i>rpoB</i> 基因 507-511 位点	无突变敏感
病原体用药指导 - <i>rpoB</i> 基因 518-523 位点	无突变敏感
结核 / 非结核分枝杆菌核酸检测	结核菌 DNA 阳性含量低

3. 送检椎旁脓肿, Xpert 阳性, *rpoB* 基因有突变, 异烟肼耐药基因阳性 (表 1)。

五、诊疗方案

1. 诊疗方案 阿米卡星 0.4 g+ 氯法齐明 100 mg+ 环丝氨酸 0.25Bid+ 吡嗪酰胺 1.5 g; 利可君、立生素等升白细胞及血小板的药物, 白细胞能维持于 ($2.35 \sim 7$) $\times 10^9/L$; 输入血小板后, 血小板维持于 ($69 \sim 118$) $\times 10^9/L$ (抗结核药物治疗 3 周内)。

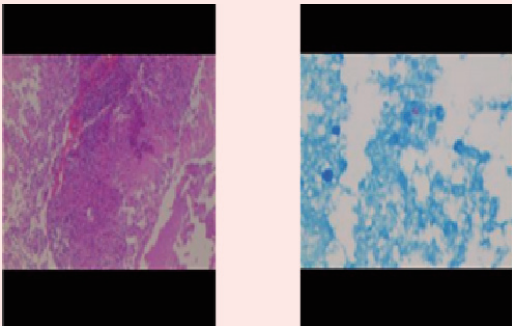
2. 术前一天化验 血常规 (9.15): 白细胞: $19.36 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比: 86.7% (皮下注射立生素 2 天后), 血红蛋白: 111 g/L, 血小板: $118 \times 10^9/L$; 生化全套: C 反应蛋白 21.43 mg/L, 肾功能电解质正常; 红细胞沉降率: 32 mm/h。

3. 手术方案 于 2021 年 9 月 16 日全麻下行后路胸椎 7 ~ 10 结核病灶清除 + 减压 + 植骨融合 + 内固定术。术中显露约 5 cm 硬膜囊, 剥离硬膜囊腹侧肉芽组织, 充分椎管减压, 并行病灶清除后植入自体骨, 行胸椎后路内固定术。术中出血约 200 ml。

4. 术后化验 直接抗酸染色涂片 2+; X-pert: TB-DNA 阳性含量中, *rpoB* 有耐药基因突变, 检测出异烟肼耐药基因突变; 氟喹诺酮耐药基因阴性; 乙胺丁醇耐药基因阴性; 分枝杆菌培养及鉴定: 结核分枝杆菌符合群阳性。

5. 术后病理 肉芽肿性炎伴坏死及化脓 (图 9)。

光镜所见:



病理诊断: 肉芽肿性炎伴坏死及化脓

分子病理 - 结核结果: TB-DNA (+), 分枝杆菌基因检测 (+, 结核分枝杆菌复合群); 特殊染色结果: 抗酸染色 (+), PAS 染色 (-), 六胺银染色 (-); 诊断: 结核

图 9 肉芽肿性炎伴坏死及化脓

6. 术后正侧位 X 线片 (图 10)。

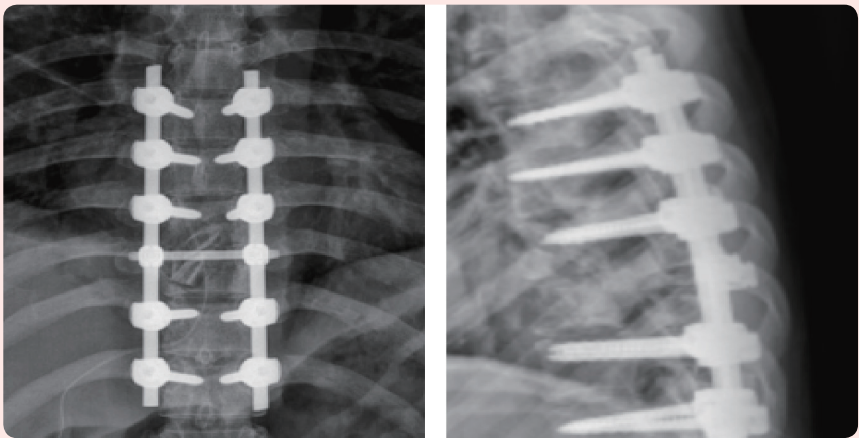


图 10 术后正侧位 X 线片

7. 术后胸椎 CT (图 11)。

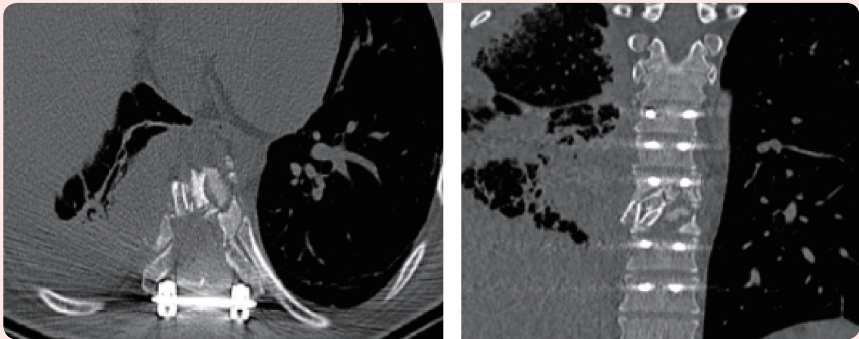


图 11 术后胸椎 CT



利奈唑胺抗结核治疗专家共识（2022 年版）



【据《中华结核和呼吸杂志》2022 年 10 月报道】题：利奈唑胺抗结核治疗专家共识（2022 年版）（作者中华医学会结核病学分会，通信作者：唐神结，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；李亮，中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心；姚岚，同济大学附属上海市肺科医院）

利奈唑胺是治疗耐多药结核的核心药物。2018 年中华医学会结核病学分会发布了《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》。随着利奈唑胺在临床广泛使用、临床医生对利奈唑胺认识的提高及研究取得更多进展，中华医学会结核病学分会再次组织专家对此共识进行了更新，形成《利奈唑胺抗结核治疗专家共识（2022 年版）》，以期对临床工作发挥指导作用。共识中包含了利奈唑胺的分子结构与作用机制、药效学研究、药动学研究、临床应用研究，以及适应证、禁忌证及相对禁忌证、剂量、用法及化疗方案的制定，不良反应和临床应用注意事项几部分。这一版更新了利奈唑胺的耐药机制，并根据推荐意见分级的评估、制定及评价（GRADE）方法对医学证据评级和进行推荐。

根据世界卫生组织（WHO）《2021 年全球结核病报告》，估算全球每年新发结核病患者约为 990 万例，中国患者占 8.5%，约 84.2 万例，排名第二；2020 年全球经细菌学确诊的肺结核占总患者的 59%，中国为 55%；全球新发细菌学确定的利福平耐药结核病（rifampicin resistant tuberculosis, RR-TB）为 15.8 万例，中国约 1.6 万例，也位居世界第二。全球范围内，结核病仍然是导致死亡的十大原因之一。近年来，利奈唑胺在治疗耐多药结核病（multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB）和利福平耐药结核病中的作用进一步得到了国际、国内专家的肯定。《2019 WHO 综合指南：耐药结核病的治疗》及《中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识（2019 年版）》中将其列为长疗程方案中 A 组首选药物。2018 年，中

华医学会结核病学分会曾发布了《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》，该共识对指导利奈唑胺在结核病中的临床应用起到了重要作用。近年来，随着利奈唑胺在临床使用越来越广、临床医生对利奈唑胺认识的提高及利奈唑胺的研究进展，需要对《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》进行修改与完善。鉴于此，中华医学会结核病学分会组织专家对此进行了更新，以供国内同道借鉴。本共识采用 WHO 推荐的推荐意见分级的评估、制订及评价（GRADE）方法对医学证据评级和推荐，强烈推荐（1 级）明确显示干预措施利大于弊，有条件性推荐（2 级）提示利弊不确定或无论证据级别的高低均显示利弊相当。证据质量及其定义如下。高质量（A）：对估计的效应值非常确信，估计值接近真实值，进一步研究基本不改变该估计效应值的可信度。中等质量（B）：对估计的效应值确信程度中等，估计值有可能接近真实值，但仍存在二者不相同的可能性，进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度。低质量（C）：对估计的效应值确信程度有限，估计值与真实值可能不同，进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度。极低质量（D）：对估计的效应值不能确信，估计值与真实值很可能完全不同，进一步研究有可能不确定该估计效应值的可信度。

一、分子结构与作用机制

利奈唑胺属恶唑烷酮类抗菌药物。利奈唑胺化学名称：（S）-N[[3-[[3-氟-4-（4-吗啉基）苯基]-2-氧代-5-恶唑烷基]甲基]-乙酰胺，分子式为 $C_{16}H_{20}FN_3O_4$ ，相对分子质量为 337.35。2007 年 12 月，我国国家药品监督管理局批准利奈唑胺上市，适用于革兰阳性球菌感染。

利奈唑胺为细菌蛋白质合成抑制剂，与结核分枝杆菌核糖体 50S 亚基结合，抑制 mRNA 与核糖体连接，阻止 70S 起始复合物的形成，从而在翻译的早期阶段抑制细菌蛋白质合成。由于该药独特的作

用部位和方式，故与其他的蛋白质合成抑制剂间无交叉耐药发生，与常用的抗结核药物之间无交叉耐药性，在体外也不易诱导细菌耐药性的产生。由于人类线粒体核糖体 RNA 与细菌核糖体靶点具有同源结构，利奈唑胺还可与人线粒体结合并抑制蛋白质合成，这是临床使用中的毒性机制。在我国的耐多药结核病（multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB）菌株中利奈唑胺的耐药率达 10.8%，在广泛耐药结核病（extensive drug resistant tuberculosis, XDR-TB）中则高达 60%，*rplC* 和 *rrl* 基因的突变可能与结核分枝杆菌对利奈唑胺的耐药性相关。

二、药效学研究

大量体外实验研究显示，利奈唑胺具有较强的抗分枝杆菌作用，其抗结核分枝杆菌的最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration, MIC）值为 0.125 ~ 1.000 mg/L，对敏感菌株和耐药菌株均具有同等的抗菌活性，对快速增殖菌和静止期菌群均具有抗菌作用。在体外中空纤维感染模型和动物模型中进行实验，利奈唑胺和贝达喹啉联合使用对 H37Rv 和 18b 菌株在两种代谢状态下（对数期和持留期）有协同杀菌作用。除了杀菌作用外，利奈唑胺对感染免疫反应的各个方面也有影响。体外和临床前的证据表明，利奈唑胺在内毒素或病原体的刺激下抑制免疫细胞的吞噬能力、细胞因子的合成和分泌及免疫相关基因在 mRNA 水平的表达。利奈唑胺的免疫调节作用不仅可以减轻感染时促炎细胞因子过度或长时间释放所引起的炎症损伤，而且可以用于减轻非感染性炎症的症状。

利奈唑胺的 24 h 内血药浓度-时间曲线下面积（AUC_{0~24}）达到 96 mg/(h·L) 阈值时，线粒体酶基因抑制达到 50%，产生毒性作用。利用中空纤维感染模型研究发现，利奈唑胺最佳的分枝杆菌灭菌活性与 AUC_{0~24}/MIC 相关，该比值为 119 时达到了最佳的微生物杀灭效果。在

利奈唑胺剂量为 300 mg/d 和 600 mg/d（或每隔 1 d 使用 2 倍的该剂量）时，分别在 87% 和 > 99% 的患者中实现了这一目标。但 300 mg/d 未达到与利奈唑胺毒性相关的 AUC_{0~24}，600 mg/d 时 < 20% 的受试者中达到该毒性相关剂量。这提示利奈唑胺 300 mg/d 表现良好，我们可以进一步在试验中探讨最佳剂量。

三、药代动力学研究

利奈唑胺口服吸收迅速、完全，600 mg/d、每 12 小时 1 次，0.5 ~ 2.0 h 达峰，峰值血清浓度为 10.3 ~ 14.7 mg/L。食物的存在不影响其吸收，与氢氧化镁和氢氧化铝等抗酸剂合用对口服吸收没有影响，因此在临床症状稳定的患者中给药途径可以从静脉注射改为口服。口服利奈唑胺的生物利用度接近 100%，并显示出良好的组织渗透性，在肺泡上皮表面衬液、支气管黏膜、干酪样肉芽肿和脑脊液中浓度高。在病变骨组织、脓液和肉芽组织样本中浓度也较高。利奈唑胺的血浆蛋白结合水平约为 31%，分布体积接近全身含水量 40 ~ 50 L，血浆半衰期为 3.4 ~ 7.4 h。约 65% 的药物通过非肾脏清除，成为无活性代谢物，即氨基乙氧基乙酸代谢物（A）和羟乙氨基乙酸代谢物（B）。约 30% 的药物在尿液中以原型排泄，约 50% 作为无活性代谢物随尿排出。细胞色素酶 P450 在利奈唑胺代谢中起次要作用。老年患者、轻中度肝损害或慢性肾功能衰竭患者的利奈唑胺血浆浓度与健康或年轻志愿者相似，因此无须调整剂量。但许多研究发现肌酐清除率降低是血液学不良事件的风险因素。对肾功能不全患者，利奈唑胺的二种主要代谢产物可能会产生蓄积，且随肾功能不全的严重程度增加而增加，但蓄积的临床意义未知。因此，建议对严重肾功能不全患者应仔细评估。儿童利奈唑胺的清除率高于成年人，导致儿童每千克体重对药物的日剂量要求更高。利奈唑胺表现出非线性的药动学，因此基于剂量的分析不能准确反

映利奈唑胺的暴露-反应关系。利奈唑胺的治疗窗口窄，通过血药浓度监测（therapeutic drug monitoring, TDM）可以分析利奈唑胺的个体最佳药物剂量。目前已有简单、无创的测试（如唾液样本）方法用于利奈唑胺的 TDM。

四、临床应用研究

1. 利奈唑胺治疗 MDR/XDR-TB 的有效性评估：荟萃分析结果显示，利奈唑胺治疗组的治疗成功率为 77.36%（95%CI 71.38% ~ 82.83%），痰培养阴转率为 88.45%（95%CI 83.82% ~ 92.38%）。在 XDR-TB 患者中，利奈唑胺治疗组的痰培养阴转率和治疗成功率也分别达到 93.2% 和 67.4%。一项评估患者治疗成功或死亡与单个药物使用关系的荟萃分析显示，利奈唑胺的使用与治疗成功呈正相关，也与降低病死率显著相关。但是含利奈唑胺的方案治疗成功率仅为 77.36%（95%CI 71.38% ~ 82.83%， $P=0.0365$ ），远低于痰培养阴转率，这可能和失访、治疗失败、因不良反应而停药及复发有关。我国的一项回顾分析显示，使用含利奈唑胺的方案可以使 XDR-TB 患者获得良好治疗结果的可能性几乎高出 27 倍；另一项回顾性研究结果显示，使用含利奈唑胺治疗方案的耐多药结核性脑膜炎患者的病死率显著低于对照组。

基于一项南非的临床研究，2020 年的 WHO 结核病整合指南中推荐，在实施性研究的条件下对氟喹诺酮类耐药的、既往未暴露于贝达喹啉和利奈唑胺或暴露时间短于 2 周的 MDR/RR-TB 患者，可使用疗程 6 ~ 9 个月的 BPaL（贝达喹啉、普瑞玛尼、利奈唑胺）方案。这个方案在全球范围内不能作为常规方案使用，仍需要更多疗效和安全性方面的证据。对于无法根据 WHO 现有建议制定有效方案的患者，BPaL 方案可作为最后手段。该方案也可以用于符合条件的 HIV 感染患者。

对肺外结核，我国的一项研究发现，含利奈唑胺方案治疗治疗术后耐多药脊柱结核患者，成功率为 12/16，治疗

◀ 上接第 5 版

失败率为 4/16，植骨融合率为 13/16，临床疗效确切。

2. 利奈唑胺治疗 MDR/XDR-TB 的安全性评价：利奈唑胺长期使用的安全性和耐受性仍是值得关注的问题。耐多药治疗的不良事件检测报告显示，利奈唑胺相关不良事件依次为：周围神经病变（40.2%，括号内为发生率，下同）、贫血（26.1%）、视神经病变（5.4%）、肾功能衰竭（5.4%）、骨髓抑制（3.3%）和血小板减少（3.3%），少见不良事件有胰腺炎、腹泻、低钾血症、恶心、呕吐、念珠菌病、鼻出血、听力下降、肝毒性、胎动增加、高乳酸和皮疹。因严重不良反应而停用利奈唑胺的比例为 14.1%。多篇文献报道神经病变为不可逆性，但神经病变和使用剂量、治疗时间及累积剂量的相关性仍未达成统一意见。利奈唑胺骨髓抑制多与高剂量使用相关。

3. 利奈唑胺治疗 MDR/XDR-TB 的剂量和疗程：目前关于利奈唑胺的剂量和疗程尚无统一的意见。文献报道利奈唑胺的疗程为 1 ~ 36 个月，剂量有 300 ~ 1 200 mg/d，世卫组织推荐至少使用 6 个月，全程使用更能获益。600 mg/d 的剂量似乎在疗效和毒性之间取得平衡，但尚无定论。也有作者认为强化期使用利奈唑胺 1 200 mg/d 能获得较高的早期杀菌活性，但该剂量与毒性显著相关。减少利奈唑胺的剂量可降低骨髓抑制的发生率，但不能降低神经系统不良反应的发生率。有条件的地区，可以通过对利奈唑胺的血药浓度监测，来确定最佳个体给药剂量。

4. 利奈唑胺在结核性脑膜炎（tuberculous meningitis, TBM）中的应用：目前，利奈唑胺治疗结核性脑膜炎的临床证据有限，合适的剂量与疗程尚未确定。《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》推荐强化期的抗结核治疗采用利奈唑胺静脉使用，可能使重症患者获益。回顾性研究提示，在重症结核性脑膜炎及儿童结核性脑膜炎中加用利奈唑胺可获益。

5. 利奈唑胺在特殊人群中的应用：老年人和 10 ~ 14 岁的儿童使用利奈唑胺比较安全。在儿童中长期使用（> 28 d）利奈唑胺的报道较少。有报道利奈唑胺用于年龄 < 10 岁的儿童（中位年龄为 3.6 岁），中

位治疗时间 13 个月，达到 93% 的无复发率。在患儿中长期使用利奈唑胺时须特别关注药物不良反应。有作者对 31 例平均年龄为 7.27 岁（28 d ~ 17 岁）的结核患者中使用利奈唑胺，平均使用时间为 8.85 个月。有 13 例（42%）患者的不良事件很有可能或明确与利奈唑胺相关，包括消化系统症状、血液学毒性、神经病变和乳酸性酸中毒，但未观察到肝肾毒性。当利奈唑胺剂量增加到 1 200 mg/d 时，有 2 例患儿出现危及生命的乳酸性酸中毒，在利奈唑胺停药后均恢复正常。考虑到利奈唑胺的血液学毒性和周围神经病变，孕妇应避免使用。

五、适应证

根据以上的基础和临床研究结果，结合 WHO 及我国相关指南，利奈唑胺的治疗适应证如下。

利奈唑胺可用于：① RR/MDR-TB、准广泛耐药结核病（pre-XDR-TB）、XDR-TB 的治疗方案中，而且为长疗程方案的治疗核心药物。② 耐药 TBM、病原学确诊或临床高度怀疑的重症 TBM（明显的意识障碍、持续高热及反复惊厥、顽固性颅高压、脑膜脑炎型、脊髓型）或常规抗结核方案治疗效果不佳的难治性 TBM。

推荐意见 1：利奈唑胺可用于耐药肺结核及肺外结核病的治疗（1A）。

推荐意见 2：利奈唑胺可用于耐药、重症和难治性结核性脑膜炎的治疗（1B）。

六、禁忌证及相对禁忌证

参照 WHO 相关指南，利奈唑胺的禁忌证及相对禁忌证如下。

1. 禁忌证：① 对利奈唑胺或本品含有的其他成分过敏者。② 正在使用任何能抑制单胺氧化酶 A 或 B 的药物（如苯乙肼、异卡波肼）的患者，或 2 周内曾经使用过这类药物的患者。③ 利奈唑胺与 5-羟色胺类制剂（5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药、5-羟色胺受体激动剂、哌替啶或丁螺环酮）同时使用可能会引起 5-羟色胺综合征，列为禁忌。

推荐意见 3：利奈唑胺过敏者禁用（1A）；2 周内使用过单胺氧化酶抑制剂的患者禁用（1B）；使用 5-羟色胺类制剂的患者禁用（1B）。

2. 相对禁忌证：① 利奈唑胺有引起骨髓抑制的风险，如

果有潜在的骨髓抑制性病变，如造血系统疾病、肿瘤化疗后，或明显的白细胞和血小板减少，或中重度贫血。② 利奈唑胺可引起视神经炎，患者如果存在视力损害、视物模糊、视野缺损等情况，须经眼科专家评估后方可使用。③ 利奈唑胺不建议用于妊娠妇女，只有潜在的益处超过对胎儿的潜在风险时，才考虑使用。④ 哺乳期妇女。⑤ 利奈唑胺有引起惊厥的报道，有癫痫发作病史的患者需谨慎用。⑥ 利奈唑胺有增压作用，因此慎用于高血压未控制的患者、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进症患者和使用以下任何药物的患者：直接或间接拟交感神经药物（如伪麻黄碱）、血管加压药物（如：肾上腺素、去甲肾上腺素），多巴胺类药物（如多巴胺、多巴酚丁胺）。

推荐意见 4：有以下情况的患者慎用利奈唑胺：骨髓抑制、视神经炎、癫痫病史、血压升高风险、孕妇及哺乳期妇女（1B）。

七、剂量、用法及化疗方案的制定

（一）剂量与用法

根据 WHO 和我国相关指南以及临床研究资料，建议利奈唑胺剂量和用法如下。

1. 成人 RR/MDR-TB、pre-XDR-TB 及 XDR-TB：① 降阶梯疗法：利奈唑胺初始剂量为 600 mg/次、2 次/d，4 ~ 6 周后减量为 600 mg/次、1 次/d；如果出现严重不良反应时可减为 300 mg/d，甚至停用；口服或静脉滴注均可，可同时服用维生素 B6 50 ~ 100 mg/d 以预防血细胞减少；总疗程为 9 ~ 24 个月。② 中低剂量疗法：利奈唑胺剂量为 600 mg/d，如果出现严重不良反应时可减为 300 mg/d，甚至停用；口服或静脉滴注均可，可同时服用维生素 B6；总疗程为 9 ~ 24 个月。

2. 儿童 RR/MDR-TB、pre-XDR-TB 及 XDR-TB：12 岁以上儿童建议的利奈唑胺剂量为每次 10 mg/kg，每 8 小时 1 次，不宜超过 900 mg/d；10 ~ 12 岁儿童建议的利奈唑胺剂量为每次 10 mg/kg，每 12 小时 1 次，不宜超过 600 mg/d；总疗程为 9 ~ 24 个月。口服或静脉滴注均可。

3. 耐药、重症及难治性 TBM：RR/MDR-TB、pre-XDR-TB 及 XDR-TB 参照以上推荐剂量和疗程。利奈唑胺治疗

重症及难治性 TBM 的推荐剂量为：成人、12 岁及以上儿童患者建议给予利奈唑胺 600 mg、每 12 小时 1 次，静脉滴注；或口服 600 mg/次，2 次/d；10 ~ 12 岁儿童建议按每次 10 mg/kg，每 8 小时 1 次，静脉滴注或口服，不宜超过 600 mg/d。总疗程不超过 2 个月。

推荐意见 5：成人用于耐多药结核可采用降阶梯疗法或中低剂量疗法（1B）；> 10 岁儿童可使用利奈唑胺治疗耐多药结核，使用剂量根据公斤体重换算（1B）；重症及难治性 TBM 患者可短期使用利奈唑胺（1B）；合并乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、肾功能不全、轻中度肝功能异常、人免疫缺陷病毒抗体阳性及老年患者（≥ 65 岁）患者使用利奈唑胺时无须调整剂量（1B）。

（二）化疗方案的制定

依据 WHO 和我国指南，在具有可靠药敏试验结果的情况下，利奈唑胺应与至少 3 种对患者分离菌株具有体外敏感性的药物联合组成化疗方案。在缺乏可靠药敏试验结果时，利奈唑胺至少与 4 种可能敏感或从未使用过的药物联合组成化疗方案。利奈唑胺不可单独添加至一种已经失败的化学治疗方案中。

八、不良反应

利奈唑胺常见不良反应有胃肠道反应（恶心、呕吐、腹泻）、骨髓抑制（血小板减少、贫血、白细胞减少）及周围神经炎和视神经炎。骨髓抑制可较严重，甚至威胁生命，减少剂量或停药后可逆。周围神经炎和视神经炎在减少剂量或停药后恢复慢。少见的不良反应有：前庭功能毒性（耳鸣、眩晕）、抑郁、乳酸性酸中毒、腹泻、头痛、口腔念珠菌病、阴道念珠菌病、味觉改变、肝功能异常（包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶及总胆红素升高等）、肾功能损害及 5-羟色胺综合征等。

推荐意见 6：利奈唑胺常见不良反应有胃肠道反应、骨髓抑制及周围神经炎和视神经炎，肝肾功能损害少见（1A）。

九、临床应用注意事项

1. 用药前须告知利奈唑胺的不良反应和注意事项。
2. 制定方案时需经专家组讨论，强调必须联合用药，切忌单独加药。
3. 用药须在结核病专科医

生的指导下使用，并实施直接面试下督导（DOT）或针对耐多药结核患者的 DOT-plus 管理策略。

4. 用药 1 个月内须每周监测血常规，以后每 2 周复查 1 次血常规。如贫血和白细胞、血小板减少进行性加重，则减量使用或停药，并密切监测血常规。

5. 治疗前常规行视力检查，治疗中监测视力、视野变化。若出现视力减退或视野缩小。则应减量使用或停用，并至眼科就诊。

6. 利奈唑胺是一种可逆的、非选择性的单胺氧化酶抑制剂，与类肾上腺素能类（拟交感神经）药物有潜在的相互作用，可引起加压，应避免合用含盐酸伪麻黄碱或盐酸苯丙醇胺的药物。也应避免使用酪胺含量高的食物或饮料。

7. 利奈唑胺联合使用选择性 5-羟色胺类药物时可能增加 5-羟色胺综合征的风险。禁止合并应用 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环抗抑郁药物、5-羟色胺及 5-羟色胺受体激动剂等药物。

8. 在应用利奈唑胺过程中，若患者反复出现恶心和呕吐、有原因不明的酸中毒或低碳酸血症，需要立即进行检查，以排除乳酸性酸中毒。

9. 长期使用时必须注意引起的二重感染，如假膜性肠炎。

10. 利奈唑胺可引起周围神经炎和视神经炎，在与有相同不良反应的结核药物（如高剂量异烟肼、丙硫异烟胺及乙胺丁醇等）同时使用时，应注意观察和监测。出现相应症状时应及时请神经内科、眼科协助治疗，并调整使用剂量。有条件的地区可以实施血药浓度监测。

11. 在利奈唑胺治疗期间，应按照规定定期检查痰涂片和痰培养，监测抗结核药物的药敏试验结果，定期复查 X 线胸片或胸部 CT。

在临床上，利奈唑胺长期使用时的有效性和安全性是最被关注的问题。这需要基础医学、药学和临床医学的专家们一起通力合作，探索出最佳治疗剂量和疗程，在保证治疗疗效的基础上力求不良反应最小。最后，希望在下一轮修订时有更多的循证医学证据提供参考。

（原文转发《中华结核和呼吸杂志》）

（DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220320-00220.）

（唐神结 李亮 姚岚 报道）

聚焦关键问题 助力终止结核

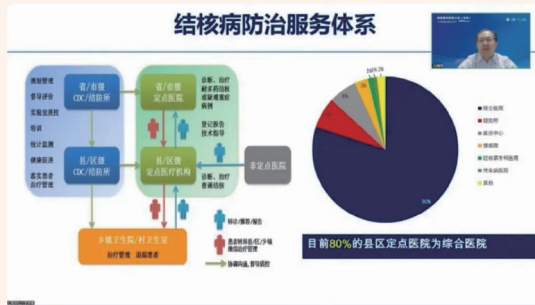
——首届胸科创新大会结核病论坛顺利召开

由首都医科大学附属北京胸科医院主办的首届胸科创新大会之“结核病论坛”于2022年11月5日下午以线上的形式隆重召开。论坛邀请了结核病领域的多位知名专家，紧跟国内外结核病研究前沿，重点关注结核病的科研与创新，就“结核病防控策略”“结核病临床诊疗”“结核病基础研究”和“主委观点”四个板块、若干热点问题做了专题报告。论坛开幕式由中华医学会结核病学分会主任委员、首都医科大学附属北京胸科医院的唐神结教授主持，首都医科大学附属北京胸科医院党委委员、副院长李亮在开幕致辞中强调了终止结核病目标任重道远，需要在防控措施、诊疗手段、基础研究等方面加强合作，不断深耕、共同努力。

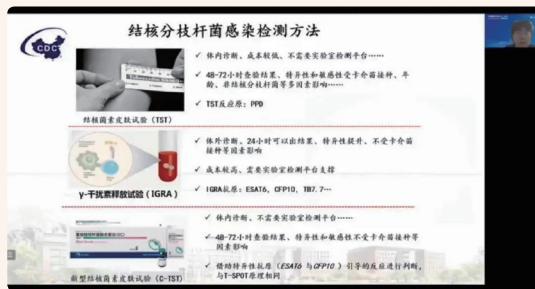


【防控策略篇】

来自国家疾病预防控制中心传防司的刘海涛一级调研员首先对我国结核病防治重点工作进行了深度剖析。他回顾了WHO结核病控制策略沿革，从1995年的DOTS策略到结核病遏制策略，再到终止结核病流行策略，同时也回顾了我国结核病防治规划历程，重点剖析了八部委联合下发的遏制结核病行动计划（2019–2022年）。刘海涛调研员在报告中详细介绍了我国当前结核病防治的重点工作，包括结核病防治服务体系建设、实验室能力建设、结核病患者的发现和报告、肺结核患者的治疗、患者的管理和关怀及重点人群结核病防控等方面。在结核病防治如何高质量发展方面，刘海涛调研员提出首先要明确方向和目标，坚持发现、治疗、管理的主线，以降低发病和死亡为目标，应用和扩展新技术，以切实降低患者负担，破解耐药难题，努力做好我国结核病防治工作。报告极具真知灼见，为结核病防治工作者指出了未来的努力方向。



结核分枝杆菌在感染机体后，可以长时间不出现活动性结核病，称为潜伏感染，而在目前还没有更有效干预手段的情况下，对结核潜伏感染者进行预防性治疗是降低发病率的直接手段。作为终止结核病流行策略重要手段的结核预防性治疗在我国现状如何呢？中国疾控中心结核病预防控制中心的张慧教授对这一问题进行了详细的阐述。报告首先介绍了结核病潜伏感染的检测方法和判定标准，回顾了世界卫生组织策略的主要内容和演变过程，介绍了我国结核病预防性治疗政策的出台情况，并提出了我国目前预防性治疗的目标人群及推荐的治疗方案。张慧教授最后指出，接受预防性治疗的患者同样需要进行完善的登记管理，既方便了对患者的健康教育和督导治疗，又有利于观察用药的不良反应。张教授的报告对于指导结核病防治工作者进行结核潜伏感染筛查和预防性治疗具有重要的意义。



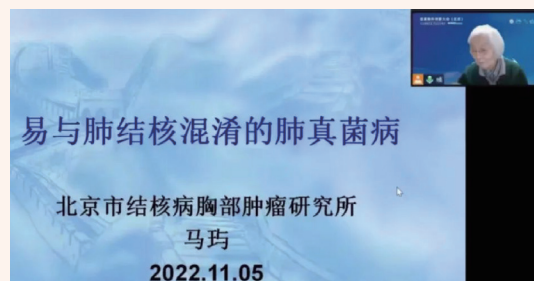
我们正处于不断变化的时代中，需要在不断变化的环境下优化结核病防治策略。围绕这一问题，WHO驻华代表处的陈仲丹博士进行了大会报告。陈教授首先分析了结核病发生发展的风险因素和社会决定因素，全面覆盖和获得诊疗关怀预防服务的影响因素，社会、卫生系统和服务方面的诸多因素以



及影响基本干预措施实施覆盖面和效果的因素。为实现终止结核病战略及2030年愿景，需要有效措施的综合应用，而当前的应对力度不足以实现终止结核病的目标，还面临着很多挑战，如病例发现不足，缺乏创新，协调机制不健全等。陈教授指出快速和不断变化的环境也影响着结核病的流行和防治，我国正面临全面转型，为应对变化和挑战，陈教授指出，应当优化结核病防治策略，确定优先地区，确定优先人群，认识和重视差距，找到关键的、需优先应对的影响因素，填补结核病患者诊疗服务链不同环节差距的潜在干预措施，提供以人为本的、综合的结核病防治服务。陈教授的报告为结核病防治工作者更好的应对挑战和未来更好地开展工作指引了方向。

【临床诊疗篇】

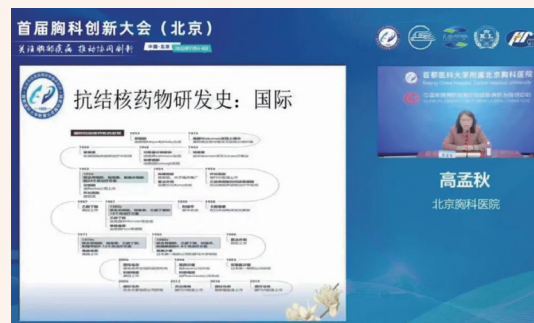
真菌是生物界中重要的菌群之一，全球已被描述的真菌至少有10万种。近600种真菌对人类有致病性。肺结核与肺真菌病在发病背景、临床症状、复杂多样的影像学表现等方面具有很多的相似性，两者还可并发。来自首都医科大学附属北京胸科医院、享有“最美科技工作者”和“最美防痨人”荣誉称号、德高望重的马珂教授就易与肺结核混淆的肺真菌病进行了详细的讲述。马教授首先提出肺真菌病影像学表现呈现多态性，在引起肺门和纵隔淋巴结肿大、肺病弥漫性阴影、肺部圆形阴影、肺部空腔性疾病、肺部浸润渗出性病变的常见原因中，都可以看到真菌病的影子。肺真菌病在影像学上还可以表现为肺部孤立或多发结节、血行播散性、肺炎性、空洞性等。马教授展示了多幅珍贵的胸部CT和X线影像照片，让参会者对肺真菌病的影像表现有了非常直观和感性的认识。最后，马教授展示了一例诊断为肺真菌病的病例，并以她多年从事结核病诊疗的丰富经验提示大家，作为结核科的临床医生，不仅要考虑到结核病，还需要做更多的鉴别诊断，而肺真菌病是不能被忽视的病种。



整个近代史上人类的主要杀手都是从动物的疾病演化而来的传染病，结核病出现在大约7万年前，伴随着人类人口密度的增加而扩大。从疫苗的研发、抗结核新药的出现到耐药结核病的治疗，华山医院的张文宏教授将结核病的发生、发展娓娓道来。张教授还指出，目前在结核病防控中仍存在着很多问题，如结核病诊断普遍延误、结核分枝杆菌感染后存在不同的状态、结核病诊断技术尚有提升空间、WHO报告了敏感结核病治疗首次成功缩短疗程但在中国是否可进行推广、中国耐多药患者仅15%接受登记治疗等。在对中国耐多药结核病治疗方案探索方面，张教授团队也进行了多项临床试验以探索适合中国国情的结核病治疗方案，为结核病防控工作提供了更多的中国数据。



在结核病防控工作中，抗结核药物的治疗是其中非常重要的一环，抗结核药物的研发经历了100多年的历史，目前尚有很多的新药处于研发过程中，我国结核病防治工作者对于抗结核药物适宜剂量和疗程的研究也经历了数十年的时间。但新药上市后仍面临着很多挑战，如安全性数据有限、滥用导致新的耐药、不间断供应等，如何应对这些挑战，首都医科大学附属北京胸科医院高孟秋教授给出了我们的对策。2016年，“抗结核新药引入和保护机制项目（NDIP）”启动，制定了中国抗结核新药有效引入和保护机制，确保抗结核新药能够在具有资质和能力的医疗机构得到正确、合理、安全的使用，使患者获得最佳治疗效果，预防耐药的产生，进而促进规范化诊疗，促进人才



上接第 7 版

团队建设。高教授在报告中详细介绍了 NDIP 项目的工作模式和已经取得的阶段性成果，为抗结核新药更好的应用和保护提供了中国经验。

首都医科大学附属北京胸科医院段鸿飞教授在报告中指出，据最新发布的结核病年报显示，约有 40% 的患者没有得到及时的发现，且大量的新发结核病患者未接受利福平耐药检测，可能导致利福平耐药诊断的遗漏，造成耐药结核病控制的巨大困难。WHO 指南已将利福平耐药定义为表型或基因型药敏试验发现耐药，但二线药物基因型药敏试验准确性和可及性仍不能满足临床需求。近年来，非结核分枝杆菌病越来越常见，但却缺乏快速的诊断方法。段教授的报告详细介绍了靶向测序技术，它将超多重 PCR 扩增和二代测序技术进行了整合，灵敏度更高，检测范围更大，同时可以进行耐药基因检测。这一检测系统适用于多种临床样本，具有重复性高，稳定性强的特点。最后，段教授展示了靶向测序技术在临床中的应用情况，为该技术更好的应用于临床提供了支持。

【基础研究篇】

大会还邀请到了长期致力于结核感染与宿主免疫研究的中国科学院微生物研究所刘翠华教授。刘教授在报告中首先介绍了泛素化系统和宿主抗结核感染的固有免疫功能和机制，并指出结核分枝杆菌与宿主互作机制对结核防控具有重大意义。刘教授结合本团队近年来的研究成果详细阐述了病原-宿主互作过程中如何发挥重要调控机制，对关键科学问题进行了详细解读并展望了结核病防治新靶点和新手段，为结核病新疫苗、新药物的研发奠定了基础并提供了新思路。

结核分枝杆菌是引起结核病的一类典型的胞内寄生菌，宿主对结核菌感染的免疫应答包括天然免疫和继发免疫，其中，天然免疫对宿主抵抗结核分枝杆菌感染至关重要。宿主在接触结核分枝杆菌后可能出现活动性结核病、潜伏感染和结核抵抗三种可能性。首都医科大学附属北京胸科医院逢宇主任的报告详细阐述了结核抵抗者的定义、流行病学研究，以及固有免疫对宿主抵抗结核分枝杆菌感染的作用机制。逢教授结合团队的研究成果，指出结核抵抗者巨噬细胞具有较强的抗结核感染能力，其高效清除结核分枝杆菌感染的能力依赖于 HDAC6。而基于结核抵抗者的免疫机制的研究为结核易感性筛查试剂盒的开发、结核病患者新型免疫治疗和新型结核病疫苗的研发提供了更多的思路。

卡介苗（BCG）是目前全球唯一可用的结核病疫苗，是结核病高负担国家预防结核病最经济有效的重要手段之一。但近年来多项临床研究对 BCG 的应用进行了评价，对 BCG 的保护效果存在较多的争议。最新发布的结核病年报显示，目前已有 15 个新型结核疫苗进入了不同的研究阶段，其中包括中国食品药品检定研究院生物制品检定所徐苗教授团队的研究成果。徐教授在报告中系统阐述了国际和国内结核病疫苗研究的进展，包括病毒载体类疫苗、重组蛋白/佐剂疫苗、全细胞/提取物疫苗、减毒/重组活疫苗等，并提出了多样性的免疫策略应用。徐教授在报告中还展望了结核病疫苗的新发展方向，并提出根据不同免疫或感染状态人群提供不同的预防需求。

【主委观点篇】

2022 年 WHO 发布了多项结核病相关的诊治指南，首都医科大学附属北京胸科医院结核病多学科诊疗中心主任、中华医学会结核病学分会主任委员唐神结教授围绕结核感染诊断指南、敏感结核病治疗指南、耐药结核病治疗建议及儿童结

核病处理指南做了报告。在结核感染诊断方面，WHO 新推荐应用基于结核分枝杆菌抗原的皮肤试验（TBST）作为结核感染的新诊断方法，推荐应用 TST 和 IGRA 检测作为诊断结核感染的方法，但不建议在中低收入国家作为肺结核或肺外结核诊断方法。对于敏感结核病的治疗，WHO 仍推荐 6 个月的治疗方案，而 12 岁以上人群可选择 4 个月（包括异烟肼、利福喷丁、莫西沙星和吡嗪酰胺）的治疗方案。在耐药结核病治疗方面，WHO 推荐了 9 个月含贝达喹啉的全程口服方案及 6 个月新全程口服方案。在儿童结核病的处理方面，WHO 就结核病预防、儿童结核感染、预防性治疗、肺结核和利福平耐药的诊断及结核病治疗方面都给出了相应的建议。唐教授的报告对 WHO 指南进行了详细的梳理，为结核病防治工作者更好的理解指南并将其应用到工作中提供了重要的帮助。

2019 年，全球中低收入和低收入国家主要死亡原因中结核病仍排名前 10，结核病患者的死亡大多数情况下与结核病本身相关性小，更多与其合并症控制不佳有关。国家感染性疾病临床医学研究中心 / 深圳市第三人民医院肺病医学部主任、中华医学会结核病学分会候任主任委员卢水华教授深入分析了“结核共患病这一被严重忽略的公共卫生问题”。卢教授通过大量的文献报告和翔实的资料向我们展示了结核共患病的现状，艾滋病、乙型肝炎、糖尿病、肺曲霉菌病、肿瘤、实体器官移植等疾病都可能造成结核病的发病风险升高。结核共患病患者的诊断也面临着重大的挑战，表现为病原学阳性率的进一步降低、影像学诊断的不典型或干扰、免疫学检测的假阴性率提升。对于结核共患病的治疗，卢教授指出，目前已有一部分结核共患病推出了诊治指南 / 共识，下一步应尽快建立结核共患病的队列研究，以明确其发病特征、流行病学特点、发病率、死亡率及现存预防和治疗方案的优化等，根据循证医学数据制定符合我国国情的共患病临床实践管理指南，最终实现 2035 年终止结核病流行这一目标。

首都医科大学附属北京胸科医院党委委员、副院长，中华医学会结核病学分会前任主任委员李亮教授进行了“我国结核病诊疗未满足的临床需求及未来展望”的专题报告。李教授在报告中指出，据 2022 年结核病年报显示，新冠疫情对结核病的影响仍在继续，全球结核病患者的发现呈现大幅度下降，而我国也有约 1/4 的结核病患者未被发现。近年来传统诊断工具逐渐被新技术完善、补充或替代，一些商业化耐药结核检测方法应用于临床，但现有结核病诊断工具仍不能满足临床需求，而结核病患者发现模式也需要进一步完善和优化。虽然抗结核药物和结核病治疗方案逐渐被优化，但结核病治疗依然存在挑战，如药物种类少、疗程长、不良反应较大等，结核病患者管理和支持也需要进一步加强。李教授也提出了对结核病未来诊断、治疗和疫苗研究，与综合医疗机构合作，互联网手段在结核病诊疗防控领域的应用等方面的展望，并呼吁基础、临床、防控相融合，加强协作，共同努力，向世界提供中国数据和经验，发出中国声音。

最后，首都医科大学附属北京胸科医院党委副书记、院长李晓北对大会进行了总结，他代表本次大会的主办方，向在本次论坛奉献了精彩内容的讲者、主持人及所有线上参与论坛的同道们表示衷心的感谢。李院长表示，首届胸科创新大会是集结核病、胸部肿瘤、呼吸、心血管、影像、胸外科、骨外科、重症医学等学科为一体的综合学术交流盛会，旨在推动胸部疾病领域的协同创新和共同发展，提高胸部疾病诊疗和科研水平，希望交流和分享的内容能对大家的实际工作有所帮助，能够为促进我国结核病防治工作的提升做出贡献，也衷心希望不久的将来疫情退去，我们能够线下相聚，共话“终止结核病”的美好明天。

（“结核帮”报道）

二线药物基因型药敏试验准确性和可及性不能满足临床需求

以GeneXpert MTB/XDR为例，对耐药结核病的阳性预测值约88%。

药物	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
异烟肼	83.3 (77.1-88.5)	99.2 (95.6-100)
氟喹沙星	88.4 (80.2-94.1)	96.6 (93.2-98.6)
莫西沙星 (0.5µg/ml)	87.6 (79-93.7)	94.3 (90.3-97)
莫西沙星 (2.0µg/ml)	96.2 (87-99.5)	84 (78.9-88.3)
卡那霉素	71.4 (56.7-83.4)	98.4 (96-99.6)
阿米卡星	70.7 (54.5-83.9)	99.6 (97.9-100)

Ref: Thorax, 2020; 75

