

# 中国结核病流行新特点及挑战

万康林

中图分类号: R52

文献标识码: A

文章编号: 1003-9961(2008)11-0667-04

据推测,分枝杆菌(*Mycobacterium*)起源于 1.5 亿年以前<sup>[1]</sup>。在 300 万年前,结核分枝杆菌早期祖先可能和早期原始人类同时起源于东非并共同进化。现代结核分枝杆菌复合群(*Mycobacterium tuberculosis complex*)大约在 15 000~35 000 年前起源于同一个祖先<sup>[2]</sup>。在埃及、印度、中国分别于 5000、3300 和 2300 年前就有结核病的文字记载<sup>[1]</sup>。目前,结核病仍然是严重危害着人类健康的传染病之一。

## 1 结核病研究主要成就回顾

1882 年 Koch<sup>[3]</sup> 发现并证实结核分枝杆菌为结核病的病原菌后,结核病的防治技术研究取得了快速的发展。主要的突出性进展有:1921 年 Calmette 和 Guerin 通过 13 年的努力研制出了第一个结核病疫苗——卡介苗;1944 年 Waksman 发现了治疗结核病的有效抗生素——链霉素;1952 年 Bernstein 等发明了特效药物异烟肼;1959 年印度马德拉斯化疗中心首次证明了采用化学药物不住院治疗的有效性和安全性;1966 年意大利和瑞士共同研制成功高效抗结核药物——利福平,为短程治疗提供了有效手段;1971 年 W. Fox 等应用异烟肼和利福平为主的联合短程化学疗法等取得了显著治疗效果<sup>[4,5]</sup>。

人们曾一度对消灭结核病产生了非常乐观的情绪,认为我们已经掌握了好的防治手段,有疫苗可以保护易感人群,有特效的药物和好的治疗措施,可以治疗患者、控制传染源,早该征服结核病了。但实际情况并不是如此,人们对结核病、结核分枝杆菌的认识还远远不够。

## 2 世界结核病流行形势逆转、防治认识观念上的转变

20 世纪 80 年代后期,由于耐药菌株尤其是耐多

药结核菌(MDR-TB)的出现和流行、免疫缺陷病毒(HIV)/艾滋病(AIDS)的传播与流行等原因,使结核病疫情在世界范围内急剧恶化,各国结核病的发病率均呈回升趋势。据世界卫生组织(WHO)估算,全球已有近 20 亿人口受结核菌的感染,有 2000 万结核病患者,每年新发生的结核病病例数为 800~1000 万人,死亡病例 200 万人,1995 年全球结核病死亡创自 1850 年以来的最高记录,达 300 万人,其中只有少部分能得到正规的实验室诊断。

因此,1993 年,WHO 宣布“全球进入结核病紧急状态”。1997 年,WHO 再次提出“遏制结核病的行动刻不容缓”。结核病目前不仅是一个公共卫生问题,已成为危及社会、经济和政治稳定的问题。

## 3 中国结核病的流行特点

在中国,同样面临着十分严峻的结核病流行形势,在全球仍属高发地区之一。WHO 公布的全球 22 个高负担国家中,中国名列全球第 2 位<sup>[6]</sup>。据 2000 年全国结核病流行病学抽样调查<sup>[7]</sup>揭示中国结核病流行的主要特点:

3.1 高感染率 全国人口 44.5% 人感染过结核杆菌,感染人数达 5.5 亿人,如不采取有效的控制措施,按感染者中 10% 左右的人发病,未来患结核病的人数将不少于 5000 万。

3.2 高患病率 全国活动性肺结核患病率为 367/10 万,涂阳肺结核患病率为 122/10 万,推算全国有 451 万活动性肺结核患者,其中 150 多万为涂阳肺结核患者,即结核病传染源。

3.3 高死亡率 中国结核病死亡居各种死因顺位的第 9 位,全国结核病死亡专率为 9.8/10 万,即每年 15 万人左右死于结核病,相当于各种其他传染病和寄生虫病死亡总和的两倍。

3.4 发病率缓慢降低 中国分别于 1979、1990 和 2000 年进行了 3 次全国性的抽样调查,1979~1990 年、1990~2000 年和 1979~2000 年间,活动性肺结核的患病率分别下降 3.7%、5.4% 和 4.5%,涂阳肺结核患病率分别下降 4.3%、3.2% 和 3.8%。但由于中国人

作者单位:中国疾病预防控制中心传染病预防控制所/传染病预防控制国家重点实验室,北京 102206

作者简介:万康林,男,湖南省岳阳人,博士,研究员,博士生导师,主要从事结核病和莱姆病的防治技术研究

通讯作者:万康林,Email:wankanglin@icdc.cn

收稿日期:2008-11-12

口的迅速增长,结核病的病例数仍然增长较大。

**3.5 高耐药率** 中国结核病的总耐药率达 27.8% (其中初始耐药率为 18.6%, 继发耐药率为 46.5%), 多耐药率为 10.7% (其中初始耐药率为 7.6%, 继发耐药率为 17.1%), 远远高于世界其他地区的平均数 (总耐药率和多耐药率分别为 10.4% 和 1.7%)。

**3.6 结核病疫情农村高于城镇, 城镇高于城市, 西部地区高于东部地区** 中国农村、城镇和城市人群结核病的感染率分别为 59.4%、55.1% 和 35.9%。西部地区活动性肺结核患病率高达 451.0/10 万, 涂阳肺结核患病率为 137.0/10 万, 均高于全国平均水平, 分别是东部沿海地区的 1.8 倍和 1.5 倍。

**3.7 青壮年发病较高** 15~59 岁其活动性、涂阳和菌阳肺结核病例占各类病例人数的 53.0%、61.6% 和 56.0%, 严重影响劳动生产力, 以致影响社会经济的发展。

#### 4 结核病防治工作中存在的主要技术问题和挑战

**4.1 面对耐(多)药结核菌及其疾病的严重流行, 缺乏快速、有效的耐药监测方法, 缺乏针对耐多药结核分枝杆菌的药物** 由于对耐多药结核病 (multidrug-resistant TB, MDR-TB) 没有好的治疗方法, 结核病耐药已成为结核病控制规划的重要影响因素。针对结核病流行, 我们必须采取相应的措施, 如新的诊断技术、更好的治疗药物、更有效的疫苗等。MDR-TB 是指至少包括异烟肼和利福平在内的 2 种或以上药物耐药。这种耐药结核病需要 2 种以上的治疗方法和使用二线药物, 常常是高价格、高毒性和低疗效。据统计 2003 年全球有新发和复治的 MDR-TB 病例 458 000 例 (95% 可信区间是 321 000~68 900 例)<sup>[8, 9]</sup>, 这一数字提示可能存在 2~3 倍的病例, 并且存在相当大量的潜伏感染者<sup>[10, 11]</sup>。虽然在经济发达国家对 MDR-TB 的治疗有较大的改进, 但在治疗上普遍困难, 并且在社区人群中存在极高的发病率和病死率、治疗时间长和耐药菌株传播的危险性在增加<sup>[12-14]</sup>。

更为严重的是近期又出现了超级耐药 (extensively drug resistant, XDR) 的问题, XDR 的最初定义是 MDR 菌株又对 6 种主要的二线药物 (aminoglycosides, polypeptides, fluoroquinolones, thioamides, cycloserine, and paraaminosalicylic acid) 中的三种耐药<sup>[15]</sup>。最近, WHO 在新修订的实验室诊断病例定义“XDR-TB 是指 MDR-TB 加上对任何一种氟喹诺酮 (fluoroquinolone) 类药物和三种注射用药物 (capreomycin, kanamycin and amikacin) 中的一种耐药

([http://www.who.int/tb/xdr/taskforcereport\\_oct06.pdf](http://www.who.int/tb/xdr/taskforcereport_oct06.pdf))。

XDR-TB 已经构成对结核病控制的威胁, 特别是在 HIV 感染者中, 耐药性传播更趋严重<sup>[16]</sup>。因此, 能否对一线和二线药物耐药性的快速检测已经成为结核病控制计划的关键问题 [[http://g.iciba.com/powerword\\_lite/zh-cn/update\\_log/](http://g.iciba.com/powerword_lite/zh-cn/update_log/)]。

因此, 如何快速准确鉴别耐药结核杆菌的耐药类型已成为目前结核病控制的关键问题。中国目前常使用方法为传统的药敏试验, 一方面需要对结核杆菌进行分离培养, 这需要一定的时间和培养条件, 不利于临床使用, 而且成本比较高, 还会增加患者的负担。另一方面, 方法本身存在严重的技术问题, 因为难以解释中国结核病的高耐药率和高治愈率的矛盾。快速、简便、准确、低成本的耐药结核杆菌检测方法的研究与推广成为结核病控制中亟待解决的问题。近年来, 以分子生物学技术为基础的检测方法有了突飞猛进的发展。但中国在这方面的研究仍处于起步阶段, 这些方法在工作中的应用也鲜见报道。

**4.2 针对结核分枝杆菌的基因多态性和变异, 非结核分枝杆菌感染的增加和传染源复杂性, 缺乏特异有效的病原学监测技术** 随着现代分子生物学技术的发展, 建立起来的结核病分子流行病学研究发现结核分枝杆菌是一个组成复杂的群体。通常可通过一定的分子标识物—组分离菌株可以被描述成一个家族 (family) 或基因型 (genotype)。如采用间隔寡核苷酸分型 (spacer oligonucleotide typing, Spoligotyping) 技术可以根据 Spoligotype 模式描述菌株家族, 如 EAI、Beijing、CAS、Haarlem、LAM 和一些小的家族<sup>[17, 18]</sup>。如 Jlynn 等<sup>[19]</sup>的研究证实 1995 年 Van Soolingen 等<sup>[20]</sup>报道的中国独特的以耐药基因型 (Beijing family), 在 10 多年时间内迅速在世界范围内传播, 其引起的发病率迅速上升, 已成为结核病防治方面新的难点和流行病学研究的热点问题。

目前的调查研究结果显示, 结核病的病原复杂多样, 除结核分枝杆菌、牛结核分枝杆菌 (*Mycobacterium bovis*, *M. bovis*) 外, 从 100 多种非结核分枝杆菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 中已发现有 37 种的致病病例报道, 主要有胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、瘰疬分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌、鸟分枝杆菌、草分枝杆菌等, 在世界范围内非结核分枝杆菌发病率明显升高。结核病是最重要的人兽共患病之一。结核分枝杆菌感染谱广, 可感染约 50 多种哺乳动物及 25 种禽类, 可在人和动物中相互传播。动物结核病是人结核病的重要传染源

之一。家畜家禽和野生动物感染或携带致病性分枝杆菌(通常称为非结核分枝杆菌),使其成为人类结核病的重要传染源之一。

国际上,结核菌的微生物分型的方法,主要分为非核酸法和核酸法。非核酸分型方法即传统分型方法,包括生化分型法、血清分型法和噬菌体分型法。由于结核分枝杆菌分离株具有高度同源性,通过常规的生化试验和血清学方法是无法鉴别的,所以,对于结核分枝杆菌,唯一可用的传统的菌株鉴定方法是噬菌体分型法。随着分子生物学理论和技术的飞速发展,1980年以后,逐步建立了一些根据核酸序列进行菌株鉴定的高度特异的基因分型方法,即核酸法。主要包括:限制性片段长度多态性、DNA指纹图谱分析、脉冲场凝胶电泳、PCR酶切分型、随机扩增多态性DNA、DNA序列分析以及基因芯片技术等等。

迄今为止,还没有合适的结核分枝杆菌分型技术能完全区分所有来源不同的结核分枝杆菌菌株,目前结核分枝杆菌的分型方法仍以传统的核酸印记技术为主,在这些方法中,以RFLP为基础的分型方法具有高度的稳定性和重复性,尤其是IS6110标准方法在IS6110拷贝数较多时仍是首选用于结核分枝杆菌的分型。而以PCR为基础的分型方法的分辨力和重复性相对差一些,其中Mix-linker PCR的重复性相对较好,其次为VNTR方法和Spoligotyping方法,可以选择用于分型。由于以PCR为基础的分型方法具有简洁、快速、不需细菌培养等优点,所以尽管存在一些缺陷,现在仍然广泛地用于结核分枝杆菌分型鉴定的领域中。相比较而言,在所有的结核分枝杆菌的分型方法中IS6110方法和mix-linker PCR方法的分辨力最强,其中mix-linker PCR是最好的进行自动化检测DNA指纹的方法。大型的流行病学调查中,一般选用IS6110-RFLP分型或Mix-linker方法分型;当需要分型的菌株较少时,也可选用VNTR方法和Spoligotyping方法<sup>[21]</sup>。基因芯片技术是在传统核酸印记技术基础上发展起来的,现在正处于研制开发阶段,还不是特别成熟,但这种简便、快捷的新技术在结核病大型流行病学调查和结核分枝杆菌临床鉴定等领域具有很广阔的应用前景。

目前,中国对疑似病例大多还仅仅停留在采用痰涂片抗酸染色检查和细菌学培养,甚至有些地方连这一点也难以做到。对深入的病原学检测、鉴定只是极少数的单位开展了较少的工作。缺乏系统化的研究和标准化的方法。

4.3 诊断技术落后,缺乏早期、敏感、特异、快速的诊断技术 目前中国对结核病的诊断主要通过痰涂片和病原分离培养,这是确定结核病病例的主要方法。而菌(痰涂)阴性肺结核病例则需要结合临床表现、胸部X线片、结核菌素(PPD)皮试以及肺部病例标本的病理学检查等综合考虑诊断。痰涂片检查目前主要采用萋-尼染色法(Ziehl-Neelsen),灵敏度和特异度都达不到要求,而且受实验室条件、检验人员的实验和镜检技术水平的影响较大。而且,有些耐药菌或经化疗后的结核患者的痰排菌转为L型,对抗酸染色不敏感,难以查到,而出现假阴性结果。细菌培养一直是结核病诊断的金标准,但耗时长,快速生长菌也至少需3 d才有阳性结果,时间长者甚至需要数周,而且有10%~20%的细菌不能成功培养。加上目前发病率越来越高的肺外结核,结核性脑炎、淋巴结核、皮肤结核、肝结核、胰结核、肾结核、肠结核、腹膜结核、骨结核等等,使传统的结核病诊断手段在诊断痰菌阴性、缺乏典型临床表现的情况下,对结核病诊断常常比较困难,辅助OT试验在正常人中有66.1%阳性,参考意义不大。结核菌素试验(TST)是临床常用的体内免疫诊断方法,结核菌素(PPD)是将结核杆菌培养物加热灭活和沉淀制成的一组蛋白质,为成分不明确的复合抗原,包含多种不同变形阶段的蛋白质,特异性不强。且有10%~25%的结核病患者对PPD无反应,HIV感染者和儿童感染结核则很难用TST诊断。另外,接触过肺结核分枝杆菌或接种卡介苗(BCG)的个体对PPD也能产生免疫应答,大大降低了TST的特异性,大量结核病患者未能被及时诊断而延误了治疗时机,这也是目前结核病流行日趋严重、死亡率急剧增高的重要原因之一。同时,非结核分枝杆菌的流行增加,分离菌株中非结核分枝杆菌菌株占的比例明显增加,1990年为4.9%,2000年增至11.1%。

4.4 HIV/AIDS和TB合并感染的相关研究已刻不容缓 HIV感染的存在极大地影响结核病的自然过程。HIV阴性又有结核分枝杆菌潜伏感染者的生命期大约8%发生肺结核,感染HIV的个体发展为活动性肺结核的危险性每年增加7%~10%<sup>[22,23]</sup>。HIV感染者新近感染结核分枝杆菌,在前6个月内发展为活动性肺结核的概率超过35%,而HIV阴性者新近感染结核分枝杆菌在头2年内发展为活动性肺结核的概率为2%~5%<sup>[24]</sup>。AIDS的自然过程也能极大地受到结核分枝杆菌感染的影响。结核分枝杆菌感染导致巨噬细胞活化,而活化的巨噬细胞提供给HIV病毒居所,导致HIV抗原活性表达大大加快<sup>[25]</sup>。基于此Pape

等在结核菌素皮肤试验(TST)阳性有没有进行 IHN 治疗的 HIV 潜伏期感染者比进行了 INH 治疗的 HIV 潜伏期感染者中观察到更快的发展为 AIDS<sup>[26]</sup>。因此, HIV 感染促进结核病的发展,同时,宿主对结核分枝杆菌的免疫反应又增强 HIV 的复制和促进 HIV/AIDS 的自然过程<sup>[25]</sup>。

然而,中国尚未开展系统的针对 HIV/AIDS 和 TB 合并感染问题,如 HIV/AIDS 和 TB 合并感染者的诊断、治疗、预防等方面,均缺乏研究,更谈不上采取有效防治措施。

4.5 BCG 效果不理想,缺乏特异、稳定、长效的疫苗 众所周知,长期以来,结核病防治工作中推行的疫苗——BCG,是用牛结核分枝杆菌在实验室经长期传代后获得的一种减毒活疫苗。经过长时间应用的实践证明,BCG 效果不理想,可能由于结核分枝杆菌的变异、卡介苗本身的变化、或者当初的疫苗效果考核有欠缺等等。虽然 BCG 仍然是世界范围内广泛应用的预防结核病的疫苗,但据报道其预防效果存在极大的差异(0~80%),而且有些事例还相互矛盾<sup>[27]</sup>。包括美国在内的许多欧美国家已取消卡介苗接种多年,并证实结核病的发病率并没有上升。国外,开发研究新的结核病疫苗已经成为研究热点之一。而中国,仍在普种卡介苗,并没有足够的重视新疫苗的研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Daniel TM. The history of tuberculosis [J]. *Respir Med*, 2006,100: 1862-1870.
- [2] Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *PLoS Pathog*, 2005, 1(1): e5
- [3] Koch R. Die aetiologie der Tuberculose [J]. *Klinische Wochenschr*, 1882, 19:221-230.
- [4] Juan Carlos Palomino, Sylvia Cardoso Lezo, Viviana Ritacco. Tuberculosis 2007-From basic science to patient care, [http:// www. TuberculosisTextbook.com](http://www.TuberculosisTextbook.com).
- [5] Bernstein J, Lott W, Steinberg B, et al. Chemotherapy of experimental tuberculosis. V. Isonicotinic acid hydrazide (nydrazid) and related compounds [J]. *Am Rev Tuberc*, 1952, 65: 357-64.
- [6] Raviglione MC. The TB epidemic from 1992 to 2002 [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2003, 83:4-14.
- [7] Tuberculosis, N.T.S. G.o.t. E.S.S.f., Report on fourth national epidemiological sampling survey of tuberculosis [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2002, 25(1):3-7.
- [8] Dye C, Williams BG, Espinal MA, et al. Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug - resistant tuberculosis [J]. *Science*, 2002, 295:2042-2046.
- [9] Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194:479-485.
- [10] Blower SM, Chou T. Modeling the emergence of the "hot zones": tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance [J]. *Nat Med*, 2004, 10:1111-1116.
- [11] World Health Organization. TB: groups at risk. WHO report on the tuberculosis epidemic [R]. Geneva: World Health Organization, 1996.
- [12] Bifani PJ, Plikaytis BB, Kapur V, et al. Origin and interstate spread of a New York city multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family [J]. *JAMA*, 1996, 275:452-457.
- [13] Crofton J, Chaulet P, Maher D, et al. Guidelines for the management of multidrug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: World Health Organization, 1997.
- [14] MMWR. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America: recommendations and reports. Treatment of tuberculosis [J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52:1-77.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006, 55: 301-305.
- [16] Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa [J]. *Lancet*, 2006, 368: 1575-1580.
- [17] Filliol I, Driscoll JR, Van Soolingen D, et al. Global distribution of *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes [J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8:1347-1349.
- [18] Filliol I, Driscoll JR, Van Soolingen D, et al. Snapshot of moving and expanding clones of *Mycobacterium tuberculosis* and their global distribution assessed by spoligotyping in an international study [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(5):1963-1970.
- [19] Jlynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, et al. Worldwide Occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review [J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(8): 843-849.
- [20] Van Soolingen D, Qian L, De Haas PE, et al. Predominance of a single genotype of *M. tuberculosis* in countries of East Asia [J]. *J Clin Microbiol*, 1995, 33(12):3234-3238.
- [21] Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence [J]. *Nature*, 1998, 396:190.
- [22] Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection [J]. *N Engl J Med*. 1989, 320: 545-550.
- [23] Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, et al. High risk of active tuberculosis in HIV - infected drug users with cutaneous anergy [J]. *JAMA*, 268:504-509.
- [24] Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326:231-235.
- [25] Toossi Z, Sierra - Madero JG, Blinkhorn RA, et al. Enhanced susceptibility of blood monocytes from patients with pulmonary tuberculosis to productive infection with human immunodeficiency virus type 1 [J]. *J Exp Med*, 1993, 177:1511-1516.
- [26] Pape JW, Jean SS, Ho JL, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection [J]. *Lancet*, 1993, 342:268-272.
- [27] Baker L, Brown T, Maiden MC, et al. Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10:1568-1577.