

# 儿童肺结核诊断专家共识



扫码阅读电子版

中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会

中国研究型医院学会结核病学专业委员会

国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

儿童呼吸道感染性疾病研究北京市重点实验室

通信作者: 王朝敏, Email: wcm0220@126.com; 申阿东, Email: shenad16@hotmail.com

**【摘要】** 儿童肺结核临床症状缺乏特异性, 往往同时合并肺外结核, 病原学诊断困难。我国儿童结核病存在诊断和报告不足问题, 缺乏儿童肺结核诊断的最新指南和共识。为了进一步规范我国儿童肺结核的诊断和管理, 由中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会、中国研究型医院学会结核病学专业委员会、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心和儿童呼吸道感染性疾病研究北京市重点实验室牵头, 在参考国外儿童结核病诊断指南的基础上, 结合国内外儿童肺结核的诊断进展和临床经验, 组织国内专家编写了本共识。该共识重点介绍了儿童肺结核的病原学、流行病学、分类、临床表现、实验室和影像学等相关检查、诊断及鉴别诊断标准和流程, 旨在提高儿科医师和结核病诊疗人员对儿童肺结核的认识, 规范儿童肺结核的诊断。

**【关键词】** 肺结核; 诊断; 病原学; 临床表现; 耐药; 儿童

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20211207-01436

## Expert consensus on the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children

Pediatric Tuberculosis Speciality Committees of Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association

Tuberculosis Speciality Committees of Chinese Research Hospital Association

National Clinical Research Center for Respiratory Diseases

Beijing Key Laboratory of Pediatric Respiratory Infection Diseases

Corresponding author: Wan Chaomin, Email: wcm0220@126.com; Shen Adong, Email: shenad16@hotmail.com

**【Abstract】** Pulmonary tuberculosis in children is characterized by the lacking of specific clinical symptoms, often accompanying with extrapulmonary tuberculosis, and having difficulty in etiological diagnosis. Childhood tuberculosis in China is seriously under-diagnosed and under-reported. There is a lack of up-to-date guidelines and consensus on the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. In order to further improve the diagnosis and management of tuberculosis in children in China, the experts were organized to draw up this consensus by Pediatric Tuberculosis Speciality Committees of Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association, Tuberculosis Speciality Committees of Chinese Research Hospital Association, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases and Beijing Key Laboratory of Pediatric Respiratory Infection Diseases. The expert consensus based on the foreign diagnosis guides, the diagnostic improvements and clinical experience on pediatric pulmonary tuberculosis. The consensus focuses on the etiology, epidemiology, classification, clinical manifestations, laboratory and imaging examinations, diagnosis and differential diagnosis, aiming at improving the understanding of pediatric tuberculosis among pediatricians and tuberculosis clinicians, and standardizing the diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis.

**【Key words】** Pulmonary tuberculosis; Diagnosis; Etiology; Clinical manifestations; Drug resistance; Child

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20211207-01436

结核病是严重危害全球儿童健康的重要传染病。2021 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 全球结核病报告, 估算 2020 年全球新发结核病例约 990 万, 其中约有 109 万新发儿童结核病患者, 约 20 万儿童死于结核病<sup>[1]</sup>。每年约有 2.5 万 ~ 3.5 万儿童罹患耐药多药结核病 (multidrug-resistance pulmonary tuberculosis, MDR-TB), 只有 3% ~ 4% 的患儿被诊断并接受治疗, 有 21% 的 MDR-TB 患儿可能因此死亡。儿童由于其自身生长发育和发病特点, 肺结核诊断存在一定的特殊性: (1) 肺结核常起病隐匿, 临床症状缺乏特异性; (2) 肺结核合并肺外结核的发生率高, 且与年龄成反比; (3) 肺结核细菌载量低, 获得病原学证据困难<sup>[2]</sup>。

WHO 估算, 2020 年儿童结核病约占全球结核病例的 11%, 但我国上报的儿童结核病例数仅为国内结核病例的 1%<sup>[1]</sup>。我国儿童结核病存在诊断和报告不足问题, 且缺乏儿童肺结核诊断的最新指南和共识。中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会、中国研究型医院学会结核病学专业委员会、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心和儿童呼吸道感染性疾病研究北京市重点实验室, 在参考国外儿童结核病诊断指南的基础上<sup>[3-5]</sup>, 结合国内外儿童肺结核的诊断进展和临床经验, 组织国内专家编写了本共识。

## 1 病原学

分枝杆菌包括结核分枝杆菌复合群 (*Mycobacterium*

tuberculosis complex, MTBC)、非结核分枝杆菌(*non-tuberculous mycobacterium*, NTM; 种类有近 200 种)及麻风分枝杆菌。MTBC 包括结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌、田鼠分枝杆菌等,其中 MTB 和牛分枝杆菌为引起人类结核病的主要病原菌。MTB 为抗酸杆菌,需氧,分裂繁殖缓慢,在固定培养基上需 4~6 周才出现菌落,液体培养约需 2 周。

## 2 流行病学

**2.1 传染源、传播途径** 痰中带菌的肺结核患者是主要的传染源。抗酸杆菌涂片阳性或胸部影像学有空洞与传染源的传染性密切相关。经呼吸道和空气飞沫传播是最主要的传播途径,而通过消化道和其他接触途径传播则较为少见,先天性结核病主要通过母婴的垂直传播。通风不良且狭小的空间和 MTB 菌株的传播力也是影响 MTB 传播的因素。

**2.2 高风险人群** 具有与活动性肺结核密切接触史、年龄 <5 岁、免疫功能低下或免疫受损、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染及营养不良的儿童是儿童结核病发病的高风险人群<sup>[6-7]</sup>。家庭接触者和暴露于涂片阳性患者的发病率均较高。具有家庭成员结核病接触史的儿童,患结核病的风险是无明确结核病接触史儿童的 8~9 倍。年龄越小,其感染 MTB 后发病风险越高,且初次感染后的 1~2 年内进展为活动性结核病的风险也较高,尤其是前 6 个月内进展比例最高<sup>[8]</sup>。<1 岁儿童感染 MTB 后,发生肺结核的风险约为 30%~40%,1~2 岁儿童为 10%~20%,2~5 岁儿童约为 5%,5~10 岁儿童为 2%,10 岁以上儿童为 10%~20%<sup>[9]</sup>。

## 3 儿童结核病的分类<sup>[5]</sup>

**3.1 按照 MTB 感染进程分类** 按照感染进程分为:(1)结核潜伏感染;(2)亚临床结核病;(3)活动性结核病;(4)非活动性结核病。

**3.2 按照患病部位分类** 按照患病部位,儿童结核病分为:(1)肺结核:指结核病变发生在肺、气管、支气管和胸膜等部位。包括以下 5 种类型:原发性肺结核、血行播散性肺结核、继发性肺结核、气管支气管结核、结核性胸膜炎,见表 1;(2)肺外结核病:指结核病变发生在肺以外的器官和部位。常见的肺外结核依次为淋巴结(除胸内淋巴结)结核、结核性脑膜炎、腹腔结核、骨关节结核、泌尿系统结核、结核性心包炎等。本专家共识重点介绍活动性肺结核。

**3.3 按照耐药状况分类** 按耐药状况,活动性结核病可分为:(1)敏感结核病;(2)耐药结核病。

**3.4 根据耐药形成的原因分类** 根据耐药形成的原因,耐药结核病可分为:(1)原发性耐药:没有接受过抗结核药物治疗而发生 MTB 耐药;(2)获得性耐药:接受过抗结核药物治疗时间 >1 个月而发生的 MTB 耐药。

表 1 肺结核按照患病部位的分类

Table 1 Classification of pulmonary tuberculosis by disease sites

肺结核类型	包含疾病类型
原发性肺结核	原发综合征和胸内淋巴结结核,儿童还包括干酪性肺炎和气管支气管结核
血行播散性肺结核	急性、亚急性和慢性血行播散性肺结核
继发性肺结核	浸润性肺结核、结核球、慢性纤维空洞性肺结核、干酪性肺炎等
气管支气管结核	发生在气管、支气管的黏膜、黏膜下层、平滑肌、软骨及外膜的结核病
结核性胸膜炎	干性、渗出性胸膜炎和结核性脓胸

**3.5 根据耐药的种类(与 WHO 推荐耐药结核病治疗方案的分一致)分类** 根据耐药的种类,耐药结核病可分为:(1)异烟肼耐药结核病(Isoniazid-resistant tuberculosis, Hr-TB):由异烟肼耐药,但利福平(RIF)敏感的 MTB 所引起的结核病<sup>[10]</sup>;(2)利福平耐药结核病(Rifampicin-resistance tuberculosis, RR-TB):由 RIF 耐药的 MTB 所引起的结核病,可对异烟肼敏感或耐药(即 MDR-TB),或其他一线或二线抗结核药物耐药<sup>[10]</sup>;(3)MDR-TB:由至少对异烟肼和 RIF 同时耐药的 MTB 所引起的结核病<sup>[10]</sup>;(4)广泛耐药结核病(extensively drug-resistance tuberculosis, XDR-TB):符合 MDR/RR-TB 定义,同时对任意氟喹诺酮类药物(包括左氧氟沙星、莫西沙星)及至少对 1 种其他的 A 组药品(贝达喹啉、利奈唑胺)耐药的 MTB 所引起的结核病<sup>[11]</sup>。

## 4 结核病相关病史

(1)结核病接触史:在儿童结核病诊断中尤为重要。5 岁以下儿童结核病主要来源于家庭密切接触。如存在结核病密切接触史:① 5 岁以下儿童,无论是否具有临床症状,均应评估是否存在结核病;② 5 岁以上儿童,存在临床症状者,均应评估是否存在结核病;③ 存在免疫功能受损或免疫功能抑制的儿童,如糖皮质激素/生物制剂/免疫抑制剂使用者、原发或继发免疫缺陷病患儿、HIV 感染者等,无论是否具有临床症状,均应评估是否存在结核病。(2)若否认结核病接触史,应询问患者是否来自结核病高发地区。(3)卡介苗(BCG)接种史:BCG 接种是预防结核病的有效措施,未接种 BCG 是患病高风险因素。(4)现病史和既往史:包括结核病可疑的临床症状和体征、既往结核病病史及抗结核治疗史。

密切接触的界定应考虑所接触病例的病情及传染性、接触的频率与强度等因素。(1)活动性肺结核确诊病例(参见 WS 288—2017)或肺部有空洞的临床诊断病例(参见 WS 288—2017)或有咳嗽/咳痰症状的临床诊断病例的密切接触者的判定标准为:在其诊断前 3 个月至开始治疗后 14 d 内,与其共同生活的家人或同班级、同宿舍的同学,或在其他密闭空间与其直接接触连续 8 h 及以上,或与其接触时间累计达到或超过 40 h 的人员。(2)无空洞且无咳嗽/咳痰症状的临床诊断病例的密切接触者



的判定标准为:在其诊断前 1 个月至开始治疗后 14 d 内,与其共同生活的家人或同班级、同宿舍的同学。

## 5 临床表现

儿童肺结核以原发性肺结核多见,临床症状和体征往往不具有特异性,容易误诊、漏诊。

儿童肺结核临床症状因年龄、潜在基础疾病、疾病病程不同而有所不同,临床病程多为亚急性和慢性。常见临床症状包括:(1)全身结核中毒症状,包括原因不明的发热超过 2 周,多为间歇性或午后低热,高热不多见,伴夜间盗汗、食欲差、乏力、体质量不增或下降、生长缓慢或生长停滞等。(2)持续咳嗽超过 2~3 周,多为干咳,肺部体征不明显,与肺内病变亦不成比例。(3)肿大的纵隔或肺门淋巴结累及气管、支气管,出现喘息、呛咳、气促等症状。(4)伴有结核性胸膜炎时有胸痛症状,呈针刺样,咳嗽和深吸气时加重,主要见于年长儿童。出现以上症状的患儿经抗细菌药物治疗无效时,应高度怀疑肺结核。

肺结核体征主要取决于病变性质及范围,尚无特异体征可准确提示肺结核的存在。早期肺部体征不明显,当病变累及范围较大时,局部叩诊呈浊音,听诊可闻及管状呼吸音;合并感染或合并支气管扩张时,可闻及湿啰音。病变累及气管、支气管,引起局部狭窄时,听诊可闻及固定、局限性的哮鸣音;当引起肺不张时,可表现气管向患侧移位,患侧胸廓塌陷、肋间隙变窄、叩诊为浊音或实音、听诊呼吸音减弱或消失;病变累及胸膜时,早期于患侧可闻及胸膜摩擦音,随着胸腔积液的增加,患侧胸廓饱满,肋间隙增宽,气管向健侧移位,叩诊呈浊音至实音,听诊呼吸音减弱至消失。

## 6 实验室检查<sup>[12]</sup>

**6.1 免疫学诊断方法** 包括皮肤试验和  $\gamma$ -干扰素(interferon - gamma, IFN- $\gamma$ ) 释放试验(interferon - gamma release assays, IGRAs)。皮肤试验包括传统的结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)和重组结核杆菌融合蛋白(EC)皮肤试验。

**6.1.1 TST** 多采用 5 个单位(5 IU)结核菌素纯化蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)皮内注射。注射后 48~72 h 检查注射部位反应,以皮肤硬结为准。

**6.1.1.1 TST 阳性判定标准** 符合下列任一标准,可判定 TST 阳性。(1)已接种 BCG 且未发现免疫功能低下或抑制的儿童,硬结平均直径  $\geq 10$  mm 或注射局部出现双圈、水泡、坏死、淋巴管炎等强阳性反应。(2)已接种 BCG 但有免疫功能低下或抑制的儿童、与活动性肺结核患者有密切接触的 5 岁以下儿童及未接种 BCG 儿童,其硬结平均直径  $\geq 5$  mm 或注射局部出现双圈、水泡、坏死、淋巴管炎等强阳性反应。

**6.1.1.2 TST 结果的临床意义** (1)TST 阳性:①结核潜伏感染、亚临床结核病、活动性结核病和非活动性结核病 4 个进程均可表现为阳性,需结合临床症状、体征及影像学特点判断是否存在活动性结核病。②不排除 BCG 接种交叉反应或 NTM 感染。(2)TST 阴性:可基本排除结核病,但应除外免疫功能低下或免疫功能抑制以及重症结核病患者假阴性的可能。MTB 感染存在窗口期,新发感染者,一般会在暴露后 3~8 周出现 TST 阳性结果。(3)TST 转阳:短期内重复进行 TST 会因复强效应而出现增强的阳性结果,可能会影响 TST 结果的判定,因此建议 2 次 TST 检测至少间隔 8 周。进行 TST 重复检测时,当前一次的 TST 硬结直径  $< 5$  mm 时,复测结果阳性的定义为硬结直径  $> 10$  mm;如果前一次的硬结直径为 5~9 mm,复测结果阳性的定义为较先前硬结直径增加 10 mm 或更多。

**6.1.2 EC 皮肤试验** 适用于  $\geq 6$  月龄婴儿和儿童,通常采用 0.1 mL(5 U)重组融合蛋白进行皮内注射,注射后 48~72 h 检查注射部位反应。

**6.1.2.1 EC 阳性判定标准** 以红晕或硬结大者为准,反应平均直径  $\geq 5$  mm 为阳性反应。有水泡、坏死、淋巴管炎者为强阳性反应。

**6.1.2.2 EC 结果的临床意义** 目前临床应用数据比较有限。(1)EC 阳性:结核潜伏感染、亚临床结核病、活动性结核病和非活动性结核病 4 个进程均可表现为阳性,诊断儿童结核病需要结合临床表现及影像学特点综合判断。EC 阳性可协助除外 BCG 病、BCG 接种反应和大多数 NTM 感染。(2)EC 阴性:可基本排除结核病,但应注意免疫功能低下或免疫功能抑制以及重症结核病患者产生假阴性的可能。

## 6.1.3 IGRAs

**6.1.3.1 基本原理** MTB 感染者体内致敏的 T 淋巴细胞,在体外再次接受 MTB 特异性抗原刺激后,激活的效应 T 淋巴细胞能够产生特异性 IFN- $\gamma$ ,通过对 IFN- $\gamma$  的检测判断是否存在 MTB 感染。选取的特异性早期分泌抗原靶 6(early secreted antigenic target - 6, ESAT-6)和培养滤液蛋白 10(culture filtrate protein 10, CFP-10)抗原存在于 MTB,但在 BCG 和大多数 NTM 中缺失(戈登分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、海水分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌存在)。

根据检测技术和操作程序的不同,目前 IGRAs 方法有 2 类:(1)以基于酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测全血中 MTB 特异性抗原刺激后释放的 IFN- $\gamma$  水平;(2)采用酶联免疫斑点法(ELISPOT)检测在 MTB 特异性抗原刺激下,外周血单个核细胞中释放 IFN- $\gamma$  的效应 T 淋巴细胞数目<sup>[10,13]</sup>。

**6.1.3.2 IGRAs 结果的临床意义** 同 EC 结果的临床

意义。IGRAs 临床应用比较普遍,其特异度高于 TST,敏感度与 TST 相似。IGRAs 检测结果不能作为疗效监测的指标。在免疫功能低下或免疫功能抑制患者中联合使用 IGRAs 和 TST 可提高检出效能<sup>[14-15]</sup>。为避免 IGRAs 的检测受 TST 影响,IGRAs 检测最好在行 TST 前或 TST 后 1 周内完成<sup>[16]</sup>。

## 6.2 细菌学

### 6.2.1 涂片显微镜检查

**6.2.1.1 常用方法** 包括萋-尼氏抗酸染色和荧光染色镜检,后者的敏感度优于前者。

**6.2.1.2 标本类型** 包括痰、诱导痰、支气管肺泡灌洗液、胃液、胸腔积液、组织标本等。

**6.2.1.3 临床应用** 涂片镜检的敏感度在各研究中差别较大,在儿童肺结核中的敏感度低于 15%。建议连续 3 d 采集标本行涂片镜检。此外,NTM 及 BCG 涂片镜检也可阳性,故其特异度低。当(1)2 份标本涂片抗酸染色镜检阳性,或(2)1 份标本涂片抗酸染色镜检阳性合并胸部影像有活动性肺结核相符合病变,或(3)1 份标本涂片抗酸染色镜检阳性和 1 份标本分枝杆菌培养阳性时,考虑结核病诊断。

**6.2.2 分枝杆菌培养** 分枝杆菌培养和菌种鉴定是诊断结核病的金标准。

**6.2.2.1 常用方法** 包括改良罗氏固体培养法和快速液体培养法,后者敏感度优于前者,因此在有条件的地区建议应用快速液体培养法。

**6.2.2.2 标本类型** 包括痰、诱导痰、支气管肺泡灌洗液、胃液、胸腔积液、组织标本等。

**6.2.2.3 临床应用** 分枝杆菌培养敏感度高于涂片镜检,不同的研究显示其在儿童肺结核中的敏感度为 7.0%~46.4%<sup>[17-18]</sup>。改良罗氏固体培养法需 4~6 周,快速液体(Bactec MGIT 960)培养法需 1~3 周出报告,其操作复杂,对实验室要求高,因此限制了其在临床中的应用。由于分枝杆菌属种类众多,培养阳性时需经菌种鉴定为 MTBC 方可诊断为结核病。培养阳性的菌株还可用于药物敏感性试验(drug susceptibility testing, DST),有助于临床选择有效的治疗方案。

## 6.3 分子生物学实验

### 6.3.1 核酸扩增实验(nucleic acid amplification test, NAATs)

**6.3.1.1 基本原理** 分子诊断多以 MTB 基因组中的管家基因、耐药相关基因作为靶标序列进行核酸扩增,如 *IS6110*、*rpoB* 等。目前临床上应用的 NAATs 主要包括实时荧光定量聚合酶链反应技术、等(恒)温扩增聚合酶链反应技术及线性探针技术。

**6.3.1.2 标本类型** 包括痰、诱导痰、支气管肺泡灌洗液、胃液、粪便、胸腔积液、脑脊液、组织标本等。

**6.3.1.3 临床应用** (1)明确是否存在 MTBC。阳性提示结核病,阴性应结合临床表现及影像学特点方可排除;或(2)可评估菌株对特定抗结核药物是否耐药。存在耐药相关基因突变提示特定药物的耐药结核病,未检测到耐药相关基因突变不能排除特定药物的耐药结核病,需结合临床治疗效果进行判定。

**6.3.1.4 WHO 推荐的检测方法** (1)Xpert MTB/RIF 检测:Xpert MTB/RIF 采用 *rpoB* 基因为靶基因,其在儿童结核病诊断中具有较高的敏感度(儿童肺结核 51%~73%)和特异度(97%~99%)<sup>[19-20]</sup>,并且能同时检测 RIF 耐药。因此,该技术广泛应用于肺结核和肺外结核的诊断。WHO 推荐用于儿童结核病早期诊断和 RIF 耐药检测,可替代涂片、培养等快速诊断肺外结核病<sup>[21]</sup>;Xpert MTB/RIF Ultra 是新一代检测技术,靶基因增加了 *IS6110* 和 *IS1081*,其敏感度优于 Xpert MTB/RIF,WHO 推荐对 10 岁以下具有典型肺结核表现的儿童,使用 Xpert MTB/RIF Ultra 作为结核病及 RIF 耐药性的初始诊断方法,取代痰涂片、培养及 DST<sup>[22]</sup>。(2)交叉引物扩增技术(cross-priming amplification, CPA):采用 *IS6110* 基因为靶基因。在成人结核病检测的敏感度为 72%<sup>[23]</sup>。WHO 于 2018 年在全球结核病报告中介绍了该方法,认为其可作为 Xpert MTB/RIF 的替代方法,在结核病的诊断中具有潜在价值<sup>[24]</sup>。(3)分子线性探针测定法:该技术主要利用核酸扩增和反向杂交技术,将不同靶基因的特异性探针置于纸条上,进行一系列的反应。该方法可以鉴别 MTBC 和 NTM,并进行耐药相关基因检测,敏感度(92.9%)和特异度(99.3%)高;WHO 推荐 GenoTypeMTBDR 为 MDR-TB 的快速诊断方法<sup>[25]</sup>。该方法目前缺乏在儿童中的研究数据。

**6.3.2 高通量测序技术** 采用高通量测序平台对临床标本或阳性培养物中的核酸进行靶向测序或全基因组测序,通过将测序数据与数据库序列比对明确是否存在 MTB 特异性序列,获得 MTB 的耐药基因突变情况,从而进行诊断和/或耐药性预测。WHO 在 2018 年的技术指南中指出,高通量测序技术可以作为检测耐药结核病的病原学新方法,并建议在有条件的地区予以推广<sup>[26]</sup>。其局限性为检测步骤复杂,周期较长,费用高;检测结果易受人源宿主及环境物种遗传物质的干扰。

**6.4 结核性胸膜炎胸腔积液特点** 结核性胸腔积液特点见表 2。

## 7 影像学检查

影像学检查在儿童肺结核诊断中具有重要价值。肺结核的影像学检查手段主要包括胸部 X 线检查、胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT),必要时联合胸部增强 CT、胸部超声进行诊断。核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查对于明确诊断



表 2 结核性胸膜炎胸腔积液特点

Table 2 Characteristics of hydrothorax in tuberculous pleurisy

胸腔积液指标	特点
pH 值	pH 值多在 7.3 ~ 7.4, 比重多 > 1.016
性状	无色或淡黄色, 也可呈浑浊或血清样, 血性胸水少见
细胞数	多 > 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L, 白细胞轻中度增高, 在疾病的初期以中性粒细胞为主, 逐渐变化为以淋巴细胞为主
生化	蛋白增高 > 20 ~ 30 g/L, 胸水蛋白与血清蛋白之比 > 0.5, 糖含量正常或降低, LDH 轻度升高 > 200 U, 胸水 LDH 与血清 LDH 之比 > 0.6, 黏蛋白 (rivalta) 定性试验阳性
ADA 活性	国内以 ADA 活性 > 45 U/L 作为诊断结核性胸膜炎的标准, 但有研究表明其敏感度较低 <sup>[27]</sup>

注: LDH: 乳酸脱氢酶; ADA: 腺苷脱氨酶 LDH: lactate dehydrogenase; ADA: adenosine deaminase

肺结核的应用较有限, 但与其他疾病, 尤其是与肿瘤进行鉴别时意义较大。

**7.1 原发性肺结核** 原发性肺结核是儿童肺结核最常见类型, 包括原发综合征和胸内淋巴结结核。原发综合征由 4 个部分组成, 即肺部原发灶、支气管淋巴结、淋巴管炎、感染灶邻近的胸膜炎, 影像学检查只要发现原发灶和肺门淋巴结肿大诊断即可成立, 胸部 CT 在显示原发灶、肺门及纵隔淋巴结增大等方面较 X 线敏感, 增强 CT 扫描肿大淋巴结呈环形强化对于诊断淋巴结结核有一定的意义, 如淋巴结内存在钙化时更能明确诊断。

**7.2 干酪性肺炎** 干酪性肺炎 X 线平片通常伴有肺门及纵隔淋巴结肿大或实变周围播散灶、实变内有或无空洞、钙化及液化坏死。胸部 CT 在显示小空洞、稀薄钙化及少许支气管播散灶、淋巴结肿大方面较 X 线敏感, 可以对干酪性肺炎做定性诊断。

**7.3 气管支气管结核** 儿童气管支气管结核常因胸内淋巴结肿大而压迫气管、支气管, 使气管、支气管管腔变窄或闭塞; 另外干酪样物侵蚀、破溃进入气管、支气管, 导致气管、支气管堵塞, 甚至播散。影像学表现为气管、支气管管壁扭曲变形、增厚, 管腔狭窄或闭塞, 邻近肺组织实变、不张、阻塞性肺气肿, 周围支气管播散等。胸部 CT 是诊断气管支气管结核的重要手段, 可通过多平面重建等后处理技术观察气道状况, CT 检查可以明确诊断, 胸部 X 线平片检查结果不具有特异性。

**7.4 血行播散性肺结核** 急性血行播散性肺结核 X 线表现为“三均匀”, 即两肺均匀分布的粟粒结节影, 病灶大小一致, 密度相等; 亚急性或慢性血行播散性肺结核的弥漫病灶多分布于两肺的上中部, 大小不一, 密度不等, 可有融合。小年龄患儿血行播散性肺结核粟粒结节较大, 病灶周围反应明显, 边缘模糊, 病灶易于融合, 并伴有肺门、纵隔淋巴结大、干酪性肺炎及钙化。胸部高分辨 CT 薄层扫描对于早期粟粒性肺结核微小结节的显示率明显提高, 尤其是呈毛玻璃样改变的非典型病例。对于临床怀疑但胸部 X 线平片表现正常的病例应行胸部高分辨 CT 薄层扫描或定期复查胸部 X 线平片, 以免漏诊。

**7.5 继发性肺结核** 儿童继发性肺结核较原发性肺结核少见, 继发性肺结核好发在上叶尖后段和下叶背段, 影像学表现多样, 在儿童常表现为实质浸润、空洞形成伴有支气管播散、干酪性肺炎等。胸部 CT 特点与 X 线平片表现相似, 但显示微小病灶较胸部 X 线平片敏感。

**7.6 结核性胸膜炎** 结核性胸膜炎可与肺部病变同时出现, 也可单独发生而肺内未见病灶。干性结核性胸膜炎胸部 X 线平片可能无异常, 渗出性胸膜炎多表现为单侧性胸腔积液, 且以游离积液多见。结核性胸膜炎多见于儿童和青少年, 胸部 CT 诊断优于 X 线平片, 可以发现少量胸腔积液、包裹性积液以及肺内结核病灶直接累及胸膜所致的局限性胸膜增厚。胸部超声检查可证实积液的存在, 对积液的量、积液部位、距胸表面深度较 X 线准确, 且可用于胸腔积液的穿刺定位。

## 8 内镜检查

**8.1 支气管镜检查** 支气管镜检查是诊断气管支气管结核必不可少的确诊手段。首先, 当临床症状或胸部影像学检查提示气道受累时, 或当结核病表现不典型、治疗不顺利时, 可行支气管镜检查以探查是否合并气管支气管结核。其次, 经支气管镜行刷检涂片、留取支气管肺泡灌洗液、黏膜及病灶组织活检或经支气管镜透壁针吸活检 (transbronchial needle aspiration, TBNA), 获取病原学、病理学标本协助诊断。根据支气管镜下观察到的大体改变及组织病理学特征, 气管支气管结核可分 6 种类型: (1) 炎症浸润型; (2) 溃疡坏死型; (3) 肉芽增殖型; (4) 瘢痕狭窄型; (5) 管壁软化型; (6) 淋巴结瘘型。其中淋巴结瘘型是儿童气管支气管结核最常见的类型。

**8.2 胸腔镜检查** 胸腔积液或胸膜组织检出 MTB, 或胸膜组织病理符合典型的干酪样肉芽肿是诊断结核性胸膜炎的依据<sup>[28]</sup>。胸腔镜具有直视下观察胸膜病变并进行活检的优势, 但其为有创性操作且费用昂贵, 诊断价值尚缺乏大样本、多中心资料的临床观察和评价, 尚不能作为诊断结核性胸膜炎的常规手段。

## 9 病理学检查

典型的病变由融合的上皮样细胞结节组成, 中心为干酪样坏死, 周边可见朗格汉斯巨细胞, 外层为淋巴细胞浸润和增生的纤维结缔组织。主要病理变化包括渗出性病变、增生性病变和坏死性病变, 这 3 种病理变化常混杂存在, 并相互转化。组织病理学检查对于儿童结核病有确诊价值, 但若病理改变中未找到 MTB, 需要结合临床和影像学特点以除外真菌感染等疾病引起的肉芽肿改变。

病理组织的获取: 肺组织、胸内淋巴结可通过内镜检查、外科手术、尸检时获得。

病理结果阳性判定: (1) 组织形态学符合结核病病理基本变化; (2) 病理分子生物学鉴定为 MTB。

内镜或外科手术下,胸内淋巴结穿刺活检、肺活检、胸膜组织活检等均为有创检查,一般仅建议在病原学检测阴性、临床考虑肺结核、需与恶性疾病相鉴别时采用。

## 10 儿童肺结核的诊断

儿童肺结核需要根据患儿的病史、临床症状与体征、辅助检查结果等进行综合诊断。对已诊断肺结核的患儿,也应注意评估全身各系统结核感染的情况。

**10.1 临床疑似病例** 5 岁以上儿童,影像学提示有活动性肺结核相关改变;5 岁以下儿童,具备(1)的同时再具备(2)中的任 1 条:(1)具有肺结核可疑相关症状、体征;(2)与肺结核患者(尤其是涂阳肺结核)有密切接触史,或 TST 阳性,或 EC 阳性,或 IGRAs 阳性。

**10.2 临床诊断病例** 同时具备以下 3 条,应考虑为临床诊断病例:(1)具有肺结核相关症状、体征;(2)影像学符合活动性肺结核病变;(3)TST 和/或 EC 和/或 IGRAs 阳性。

**10.3 确诊病例** 痰、诱导痰、支气管肺泡灌洗液、胃液、胸腔积液、组织标本等抗酸染色阳性(应符合 6.2.1.3),或 MTB 培养阳性,或分子生物学检测 MTB 核酸阳性,或病理学结果阳性。

## 11 儿童耐药结核病的诊断

**11.1 确诊病例** 在确诊结核病基础上,体外 DST 或 MTB 核酸检测明确 Hr-TB, RR-TB, MDR-TB 或 XDR-TB 等患儿。

**11.2 临床高度疑似病例** 在确诊结核病基础上,符合以下任何 1 项即应考虑:(1)与确诊耐药结核病患者密切接触者;(2)与因结核病死亡、治疗失败或治疗依从性差的结核病患者密切接触;(3)一线抗结核药物规范治疗 2~3 个月后,且治疗依从性良好,而临床症状无改善(包括症状持续存在、体质量不增、涂片或培养持续呈阳性);(4)在过去 12 个月内接受一线抗结核药物治疗复发者,或对抗结核治疗依从性差或治疗失败者。

**12 儿童肺结核的鉴别诊断** 儿童肺结核的鉴别诊断见表 3。

表 3 儿童肺结核的鉴别诊断

Table 3 Differential diagnosis of pulmonary tuberculosis in children

结核病变部位	鉴别疾病
原发性肺结核	肺炎、肺不张、肺栓塞、淋巴瘤等
血行播散性肺结核	细菌性脓毒症,病毒性/真菌/非典型病原肺炎、间质性肺疾病(如过敏性肺炎、朗格罕组织细胞增生症、肺含铁血黄素沉着症、肺泡蛋白沉积症等)、结缔组织病、淋巴瘤、转移瘤等
浸润性肺结核	肺炎、肺囊肿、肺脓肿、肺栓塞、肺血管畸形、良恶性肿瘤等
气管支气管结核	支气管异物、支气管哮喘、肺炎、肺不张/肺气肿、气道内占位性病变等
结核性胸膜炎	肺炎支原体感染引起的胸膜炎、化脓性胸膜炎、淋巴瘤、肺吸虫病等

## 13 儿童肺结核诊断流程

**13.1 需要进行肺结核评估的目标人群** (1)有可疑结核病密切接触史。(2)未询问出结核病密切接触史,但来自结核病高发地区的儿童。(3)临床具有疑似肺结核相关症状、体征(咳嗽咳痰、喘息>2 周等),尤其是规范抗感染及平喘治疗效果欠佳。(4)肺结核待排查的特殊人群:①免疫功能抑制的儿童,主要包括:HIV 感染、免疫缺陷病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、严重营养不良、长期使用糖皮质激素及生物制剂、接受或准备进行器官或骨髓移植、接受血液透析等患儿;②其他人:孕前或孕期确诊为结核病的母亲所分娩的新生儿。

**13.2 儿童肺结核的诊断流程图** 肺结核诊断需按照流程进行逐步诊断,重视基础的实验室及影像学检查,慎用有创检查,见图 1。

(刘芳 焦伟伟 孙琳 申阿东 朱渝 万朝敏 执笔)

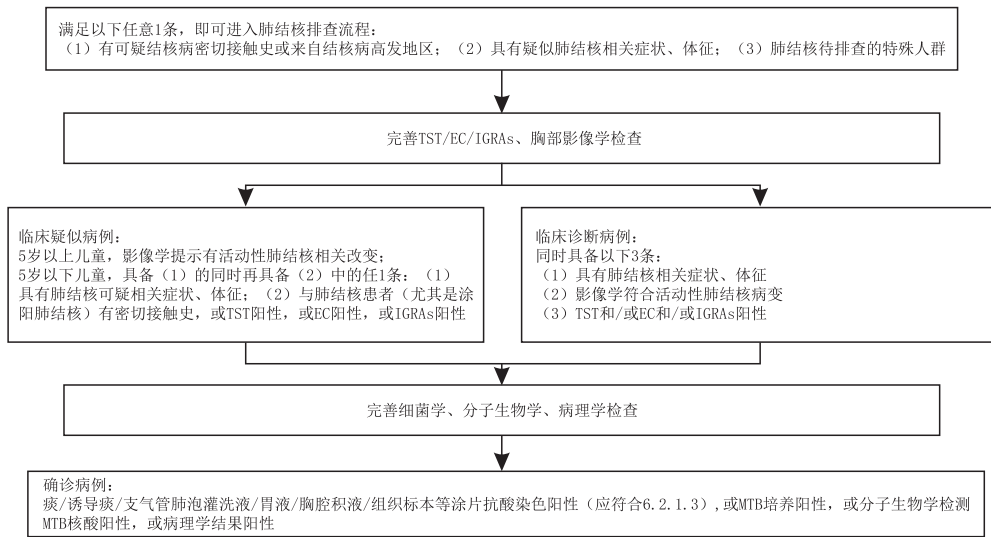
参与本共识讨论和审阅的专家(按单位汉语拼音排序):北京大学第一医院(叶乐平);保定市儿童医院(毕晶);重庆医科大学附属儿童医院(许红梅);复旦大学附属儿科医院(曾玫);贵州省人民医院(崔玉霞);贵州医科大学附属第一医院(朱晓萍);广西医科大学第一附属医院(蒋敏);国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病(儿童)临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院,河南省儿童医院郑州儿童医院,北京儿童医院保定医院(申阿东);国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病(儿童)临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院(徐保平、焦安夏、刘钢、彭芸、段晓岷、刘芳、孙琳、焦伟伟);河南省儿童医院郑州儿童医院(汤昱);湖南省儿童医院(陈艳萍);湖南省人民医院(钟礼立);湖南省胸科医院(王玉梅);昆明市儿童医院(刘晓梅、王艳春、李明);四川凉山彝族自治州第一人民医院(方敏);山东第一医科大学附属省立医院(陈星);沈阳市第十人民医院(陈禹);四川大学华西第二医院(万朝敏、朱渝);天津市儿童医院(徐勇胜);温州医科大学附属第二医院育英儿童医院(张海邻);西安市胸科医院(漆运、任斐);中南大学湘雅医院(郑湘榕)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [M]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] Wu XR, Yin QQ, Jiao AX, et al. Pediatric tuberculosis at Beijing Children's Hospital: 2002-2010 [J]. Pediatrics, 2012, 130(6): e1433-1440. DOI: 10.1542/peds.2011-3742.
- [3] Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [M]. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [4] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(7): e147-195. DOI: 10.1093/cid/ciw376.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288—2017. 中华人民共和国卫生行业标准-肺结核诊断[S]. 北京: 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2018-05-01. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. WS 288—2017. Health industry standard of the People's Republic of China-Diagnosis of pulmonary tuberculosis [S]. Beijing: National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, 2018-05-01.
- [6] World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [7] 中国防痨协会. 儿童结核分枝杆菌潜伏感染检测和预防性治疗 [EB/OL]. (2021-07-09) [2021-12-07]. <https://www.bzw86.com/217275.html>. Chinese Antituberculosis Association. Guidelines on latent tuberculosis infection testing and treatment in children [EB/OL]. (2021-07-09) [2021-12-07]. <https://www.bzw86.com/217275.html>.





注:TST:结核菌素皮肤试验;EC:重组结核杆菌融合蛋白;IGRAs:γ-干扰素释放试验;MTB:结核分枝杆菌 TST:tuberculin skin test;EC:recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein;IGRAs:interferon - gamma release assays;MTB;*Mycobacterium tuberculosis*

Figure 1 The flowchart for pulmonary tuberculosis diagnosis in children

[8] Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-γ release assay for developing active tuberculosis: an update [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1): 88-95. DOI: 10.1164/rccm.201006-0974OC.

[9] Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(10): 1078-1090. DOI: 10.1164/rccm.200511-1809SO.

[10] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment--drug-resistant tuberculosis treatment [M]. Geneva: World Health Organization, 2020.

[11] World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020 [M]. Geneva: World Health Organization, 2021.

[12] Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(2): 111-115. DOI: 10.1093/cid/ciw778.

[13] Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis [J]. *Lancet*, 2020, 395(1228): 973-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5.

[14] 中华医学会结核病学分会.《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. γ-干扰素释放试验在中国应用的建议 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(10): 744-747. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.10.011.

The Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Infectious Diseases. Suggestions on the application of interferon-γ release assays in China [J]. *Chin J Infect Dis*, 2014, 37(10): 744-747. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.10.011.

[15] Böncüoğlu E, Kıymet E, Şahinkaya Ş, et al. Usefulness of screening tests for diagnosis of latent tuberculosis infection in children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(5): 1114-1120. DOI: 10.1002/ppul.25173.

[16] 中国防痨协会. T/CHATA 016-2021. 团体标准—结核菌素皮肤试验-γ-干扰素释放试验两步法的操作技术规范 [S]. 北京: 中国防痨协会, 2021-07-09.

Chinese Antituberculosis Association. T/CHATA 016-2021. Group standard--procedure of tuberculin skin test-interferon-gamma release assay two-step testing [S]. Beijing: Chinese Antituberculosis Association, 2021-07-09.

[17] 张雪, 潘家华, 周浩泉, 等. 儿童结核病 279 例的临床特点 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(10): 795-796. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.10.020.

Zhang X, Pan JH, Zhou HQ, et al. Clinical characteristics and treatment of tuberculosis in 279 children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2014, 29(10): 795-796. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.10.020.

[18] Tao NN, Li YF, Liu YX, et al. Epidemiological characteristics of pulmo-

nary tuberculosis among children in Shandong, China, 2005-2017 [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 408. DOI: 10.1186/s12879-019-4060-x.

[19] Detjen AK, Dinardo AR, Leyden J, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(6): 451-461. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00095-8.

[20] Yin QQ, Jiao WW, Han R, et al. Rapid diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis by Xpert MTB/RIF assay using bronchoalveolar lavage fluid [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 310194. DOI: 10.1155/2014/310194.

[21] World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update [M]. Geneva: World Health Organization, 2013.

[22] World Health Organization. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents [M]. Geneva: World Health Organization, 2021.

[23] Zhang Z, Du J, Liu T, et al. EasyNAT MTC assay: a simple, rapid, and low-cost cross-priming amplification method for the detection of mycobacterium tuberculosis suitable for point-of-care testing [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 1530-1535. DOI: 10.1080/22221751.2021.1959271.

[24] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.

[25] World Health Organization. The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update [M]. Geneva: World Health Organization, 2016.

[26] World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.

[27] 尉艳霞, 童朝晖, 龚娟妮, 等. 腺苷脱氨酶诊断结核性胸膜炎价值的再评价 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(4): 273-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.04.012.

Yu YX, Tong ZH, Gong JN, et al. Evaluation of the diagnostic value of adenosine deaminase activity in tuberculous pleuritis [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2010, 33(4): 273-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.04.012.

[28] 王黎霞, 成诗明, 周林, 等. 中华人民共和国卫生行业标准—肺结核诊断: WS288-2017 [J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(7): 642-652. DOI: 10.3969/j.issn.1617-9638.2018.07.019.

Wang LX, Cheng SM, Zhou L, et al. Health industry standard of the People's Republic of China--diagnosis of pulmonary tuberculosis: WS288-2017 [J]. *Chin J Infect Control*, 2018, 17(7): 642-652. DOI: 10.3969/j.issn.1617-9638.2018.07.019.

(收稿日期: 2021-12-07)  
(本文编辑: 李建华)