

四川大学华西医院2012-2018年肺外结核患者 结核分枝杆菌培养情况分析

龙小平, 戴仲秋, 敖科萍, 宋启飞, 谢 轶[△]

四川大学华西医院 实验医学科(成都 610041)

【摘要】目的 分析四川大学华西医院近7年肺外结核患者送检的结核培养标本的结核分枝杆菌分离情况,为结核的临床诊疗提供依据。**方法** 回顾性分析四川大学华西医院2012年1月至2018年12月肺外来源的结核培养标本10 003份,对肺外来源标本培养的阳性率、人口学特征、科室分布、肺外结核的部位等进行统计分析。**结果** 10 003份肺外来源的结核标本中,培养阳性382份,阳性率3.8%,占我院结核培养阳性的26.6%(382/1 438);以15~24岁的青少年占比最多(20.2%, 77/382),年龄中位数为39岁;在各类型标本中,占比前3位的标本类型依次为脓汁(19.1%, 73/382)、脑脊液(16.2%, 62/382)、关节液(15.7%, 60/382);培养阳性率最高的为分泌物标本(33.3%, 3/9),其次为脓汁(16.0%, 73/456),脑脊液阳性率最低(1.0%, 62/6 096);在各科室的分布中,阳性占比前3位的科室依次为骨科(24.3%, 93/382)、结核科(10.2%, 39/382)、神经内科(7.3%, 28/382);住院患者肺外结核常见部位为骨关节(包括脊椎和关节)(41.5%, 113/272)、脑膜(16.2%, 44/272)、胸膜腔(13.2%, 36/272);住院患者中合并肺部改变的肺外结核占60.3%(158/262),不同部位合并肺部改变比例最高为皮肤结核(84.6%, 11/13),其次是腹膜腔结核(84.0%, 21/25)、胸膜腔结核(83.3%, 30/36),骨关节结核中关节结核合并肺部改变比例最少(26.0%, 20/77),较脊椎结核合并肺部改变的比例(50.0%, 17/34)低($P<0.05$)。**结论** 肺外结核在医院的占比高,发病人群年轻化,肺外结核标本培养的阳性率较低,尤其是脑脊液标本。应重视提高结核培养的阳性率和结核的联合检测。

【关键词】 结核分枝杆菌 肺外结核 培养阳性率

结核病是由结核分枝杆菌复合群引起的一类可侵入人体全身各种器官的慢性缓发的传染病,是世界上成人传染病的二号杀手。中国疾病预防控制中心传染病疫情监测数据显示,结核病报告发病数占传染病的第二位。我国的结核病存在感染人数多、发病人数多、现患人数多、耐药患者人数多、西部地区高于东部地区等特点。目前国内对肺结核的研究较多,对肺外结核的研究相对较少,结核感染最常见的肺外部位是淋巴结、胸膜、泌尿生殖系统、胃肠道、骨骼和中枢神经系统,各地报道的比例有所差异^[1-2]。为更好地了解本地区肺外结核标本的结核分枝杆菌的分离情况,现对2012年1月至2018年12月四川大学华西医院实验医学科微生物室肺外来源标本的结核培养情况进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统选择四川大学华西医院实验医学科微生物室2012年1月至2018年12月临床送检的肺外来源的标本,剔除同一患者送检的同类型标本。住院患者通过查阅病历获得民族、人口地区、既往病史等临床资料,通过患者的影像学资料(胸片和肺部CT)结合临床诊断将肺结核,肺部结核好发部位的磨玻璃影、结节等统称

为肺外结核合并肺部改变。

本研究经医院医学伦理委员会批准,批准号2014年审(198)。资料收集遵循知情同意原则。

1.2 仪器、试剂及操作

主要仪器: BACTEC TM MGIT 960(美国BD公司)。主要试剂: BBLTMMGIT TM 7 mL培养管(美国BD公司245122)及配套增菌剂(美国BD公司245128)。标本前处理 and 操作方法参照《结核病诊断实验室检验规程》^[3]。

1.3 诊断标准

结核的诊断标准参照中华人民共和国卫生行业标准的肺结核诊断^[4],本研究将胸膜腔结核纳入肺外结核。初治:从未接受过抗结核药物的治疗或抗结核药物治疗不超过1个月的结核病患者;复治:因结核病不合理治疗或不规律使用,抗结核药物治疗超过1个月的患者及初治失败和复发患者。

1.4 统计学方法

偏态分布的计量资料采用中位数表示,计数资料采用例数和百分比表示。采用卡方检验进行组间比较, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肺外结核人群分布特征

2012年1月至2018年12月,剔除同一患者送检的同类型标本,共收到肺外来源的标本共10 003份,培养阳性菌

[△] 通信作者, E-mail: xie_yi_77@163.com

株382份,阳性率3.8%,占我院全部结核培养阳性的26.6%(382/1 438)。其中,男性223例,女性159例,男女比例1.4 : 1;门诊患者110例,住院患者272例;住院患者中汉族224例,彝族19例,藏族29例;住院患者中农村人口161例,城市人口111例;住院患者中初治病例241例,复治病例31例;以15~24岁的青少年占比最多(20.2%,77/382),年龄中位数为39岁。呼吸道来源标本6 040份,培养阳性菌株1 056份,阳性率17.5%,男性650例,女性406例,男女比例1.6 : 1,以45~54岁占比最多(19.4%)。0~14岁年龄段肺外来源标本阳性占比多于呼吸道来源标本($P<0.001$),65~74岁年龄段肺外来源标本阳性占比低于呼吸道来源标本($P<0.05$)。年龄构成见表1。

2.2 各类型标本构成及分离阳性率

各种类型的标本中,阳性标本构成中例数最多的标本是脓汁标本(19.1%),其次是脑脊液(16.2%)和关节液(15.7%);阳性率最高的为分泌物标本(33.3%),其次为脓

表 1 培养阳性标本年龄分布					
年龄/岁	肺外来源标本		呼吸道来源标本		P
	例数	占比/%	例数	占比/%	
0~14	22	5.8	7	0.7	<0.001
15~24	77	20.2	189	17.9	0.330
25~34	68	17.8	181	17.1	0.770
35~44	65	17.0	149	14.1	0.171
45~54	68	17.8	205	19.4	0.491
55~64	36	9.4	130	12.3	0.130
65~74	27	7.1	119	11.3	0.020
≥75	19	5.0	76	7.2	0.134
合计	382	100.0	1 056	100.0	—

汁(16.0%)、穿刺液(13.3%),除心包积液(0%)和透析液(0%)外,脑脊液阳性率最低(1.0%)。见表2。

表 2 肺外结核在各类型标本和各科室的分布情况

标本类型	阳性		总送检数		阳性率/%
	例数	占比/%	例数	占比/%	
脓汁	73	19.1	456	4.6	16.0
脑脊液	62	16.2	6 096	60.9	1.0
关节液	60	15.7	748	7.5	8.0
病理组织	56	14.7	627	6.3	8.9
胸水	39	10.2	784	7.8	5.0
尿	35	9.2	592	5.9	5.9
穿刺液	29	7.6	218	2.2	13.3
腹水	22	5.8	382	3.8	5.8
分泌物	3	0.8	9	0.1	33.3
大便	3	0.8	34	0.3	8.8
透析液	0	0	7	0.1	0
心包液	0	0	50	0.5	0
合计	382	100.0	10 003	100.0	3.8

科室分布	阳性		总送检数		阳性率/%
	例数	占比/%	例数	占比/%	
骨科	93	24.3	604	6.0	15.4
结核科	39	10.2	733	7.3	5.3
神经内科	28	7.3	4 390	43.9	0.6
感染科	24	6.3	474	4.7	5.1
儿外科	12	3.1	68	0.7	17.6
呼吸内科	12	3.1	240	2.4	5.0
中西医结合科	9	2.4	120	1.2	7.5
风湿免疫科	8	2.1	51	0.5	15.7
消化内科	6	1.6	151	1.5	4.0
肾病内科	6	1.6	109	1.1	5.5
内分泌科	5	1.3	30	0.3	16.7
其他科室	30	7.9	831	8.3	3.6
门诊	110	28.8	2 202	22.0	5.0
合计	382	100.0	10 003	100.0	3.8

2.3 肺外来源阳性标本在各科室的分布

382份培养阳性的标本中,除门诊外,骨科占比最高(24.3%),其次是结核科(10.2%)、神经内科(7.3%)。各科室中阳性率最高的是儿外科(17.6%),其次是内分泌科(16.7%)、风湿免疫科(15.7%)、骨科(15.4%),阳性率最低的是神经内科(0.6%)。见表2。

2.4 住院患者肺外结核部位分布

在272例肺外结核住院患者中,最常见的部位为骨关节

(包括脊椎和关节)(113例,41.5%)、脑膜(44例,16.2%)、胸膜腔(36例,13.2%)和腹膜腔(26例,9.6%),见图1。在是否合并肺结核的分析中,除外10例无肺部诊断或影像学信息的住院患者,262例患者中,将肺结核89例和肺部有影像学改变的69例合并统计为合并肺部改变的肺外结核158例(60.3%),合并肺部改变比例最高的为皮肤结核(84.6%),其次是腹膜腔结核(84.0%)、胸膜腔结核(83.3%)、结核性脑膜炎(77.5%),骨关节结核中关节结核合并肺部

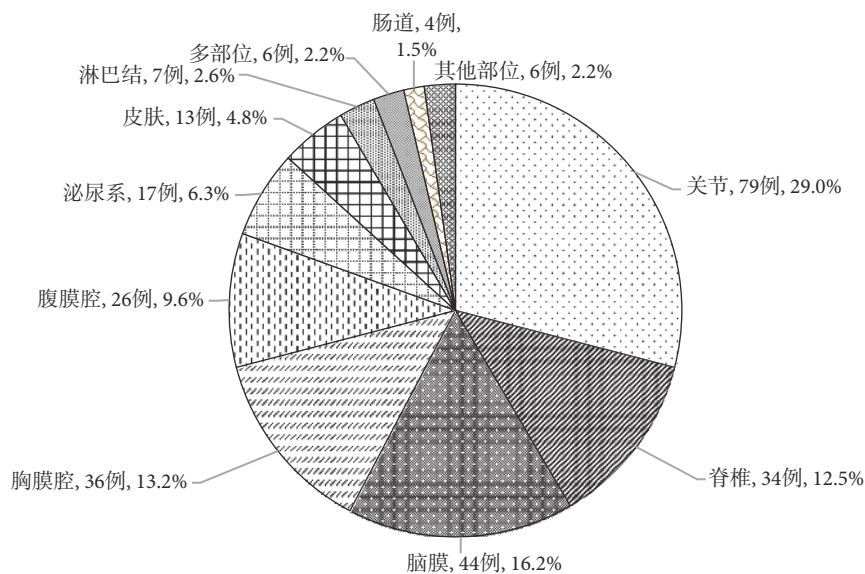


图 1 272例住院患者肺外结核各部位分布

改变比例最少(26.0%), 与脊椎结核合并肺部改变的比例(50.0%)比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表 3 262例住院患者肺外结核合并肺部改变分布情况

部位	合并肺部改变的肺外结核		单纯肺外结核		同类型结核合并肺部改变占比/%
	例数	占比/%	例数	占比/%	
关节结核	20	12.7	57	54.8	26.0
脊椎结核	17	10.8	17	16.3	50.0
结核性脑膜炎	31	19.6	9	8.7	77.5
胸膜腔结核	30	19.0	6	5.8	83.3
腹膜腔结核	21	13.3	4	3.8	84.0
泌尿系结核	11	7.0	4	3.8	73.3
皮肤结核	11	7.0	2	1.9	84.6
淋巴结结核	4	2.5	3	2.9	57.1
多部位结核	6	3.8	0	0	100.0
肠结核	3	1.9	1	1.0	75.0
其他部位	4	2.5	1	1.0	80.0
合计	158	100.0	104	100.0	60.3

2.5 住院肺外结核患者的病史分析

272例住院患者中165例未查见与肺外结核可能有关的病史, 12例有结核病史, 95例患者合并有可能引起免疫力降低的疾病或外伤手术史。其中, 外伤或手术史23例, 合并单纯的糖尿病18例, 肾脏疾病18例, 恶性肿瘤7例, 肝硬化6例, 类风湿性关节炎5例, 尘肺5例, 孕产妇4例, 自身免疫性疾病4例, HIV 3例, 精神分裂症2例。

2.6 住院肺外结核患者临床诊断及预后

住院患者中入院考虑结核的患者为110例(包含6例考虑为肺结核的患者), 占比40.4%, 诊断不明确和未考虑结核诊断的患者为162例。部分住院患者时间较短, 6例

患者在出院时仍未考虑结核, 住院期间肺外结核患者死亡或病情恶化出院的较少, 仅5例。

3 讨论

结核菌最常见的感染部位是肺部, 还可以由肺部病变通过血液或淋巴系统播散到人体的各个脏器, 引起肺外结核。肺结核常有明显的结核中毒症状, 表现为发热、盗汗、消瘦、乏力、纳差、全身不适等表现; 呼吸道症状如长期的咳嗽、咯痰等^[5], 而肺外结核存在于身体的许多部位, 症状不典型, 且感染途径、表现症状不尽相同, 诊断方法、检查手段、治疗方法也各不相同, 较多患者容易被其他病症所掩盖, 故诊断较困难^[6]。

本研究统计了近7年我院结核分枝杆菌的培养分离情况, 近7年共计送检肺外来源的标本10 003份, 培养阳性382份, 整体阳性率较低, 仅为3.8%, 尤其是脑脊液培养的阳性率仅为1.0%, 按标本类型统计分泌物、脓液、穿刺液阳性率较高, 但仍远低于文献^[7-8]的报道, 分析原因可能与人群的来源有关: 参考文献的数据来自公共卫生临床医疗中心或疾病预防控制中心, 而我院是综合性医院, 查阅文献未见综合医院来自实验室培养阳性的统计数据, 另有报道取病理标本病灶壁培养, 阳性率可达45.09%^[9]。我院的肺外结核占全部结核培养阳性病例的25.8%, 比例较高, 应引起临床的重视; 该比例高于李敬新等^[2]、王冬梅等^[8]、刘梅等^[10]的报道, 低于SAMA等^[6]报道的39.3%。

人口分布男女比例1.4 : 1, 男性占比较多, 与国内报道较为一致^[1], 与国外研究有一定差异^[11], 年龄以15 ~ 24岁的青少年占比最多(20.2%), 年龄中位数为39岁, 本研究年龄分段参照国内外文献^[1, 7]和人口金字塔构成, 患病人群年轻化, 与李敬新等^[2]、陈素婷等^[12]的研究

较为一致,较国外报道的年龄更为年轻化^[7],较我院呼吸来源培养阳性标本的年龄分布也更为年轻;患病人群年轻化可能与HIV的感染、免疫抑制剂的使用、抗生素的使用等有关^[13-15]。

肺外结核在我院的科室分布位于前3位的依次是骨科、结核科、神经内科,与我院肺外结核常见的部位[位于前3位的依次为骨关节(包括脊椎和关节)、脑膜、胸膜腔]相对应,与PANG等^[16]报告的北京胸科医院肺外结核最常见的部位为骨关节一致,与李敬新等^[2]、王冬梅等^[8]报道的最常见部位为淋巴结或神经系统有所差异,与国外报道的最常见的部位为胸膜腔亦有差异^[6-7],但上述文献报道的骨关节结核仍然占有较高的比例,在第2位或第3位;但从我院送检的标本来看,送检最多的标本类型为脑脊液,送检最多的科室为神经内科,因未对培养阴性的病例做分析,可能因为脑膜的天然屏障,结核性脑膜炎的患者脑脊液培养阳性率低,导致从实验室角度分析,假性降低了神经系统结核的患病率,联合结核感染T细胞 γ 干扰素释放试验(interferon- γ release assays, IGRAs)和分子免疫等检测方法可以提高诊断的敏感性和特异性^[17-21]。合并肺部改变的肺外结核(合并统计肺结核和肺部有影像学改变的病例)比例较高,占60.3%,与PANG等^[16]报道的差异较大,与QIAN等^[7]报道的差异较小;按部位统计,皮肤结核、腹膜腔结核、胸膜腔结核合并肺部改变比例均大于80%,结核性脑膜炎为77.5%,当临床诊断或治疗随访这些部位的结核时,要警惕肺结核的筛查;将骨关节结核分为关节结核和脊椎结核,关节结核合并肺部改变的比例明显低于脊椎结核合并肺部改变的比例。我院住院患者中入院考虑结核的患者占比为40.4%,有59.6%的患者诊断不明确和未考虑结核诊断,大部分住院患者时间较短,仍有少数的患者在出院时仍未考虑结核,住院期间肺外结核患者死亡或病情恶化出院的较少。

本研究存在的不足:未对患者的长远预后和治疗效果进行跟踪;总例数较少,未逐年对数据进行比较分析;未对结核分枝杆菌的药敏进行分析,本院的药敏结果可以参照戴仲秋等^[22]的报道。

综上所述,肺外结核的诊断治疗较为困难,在我院的占比较高,发病人年轻化且肺外结核标本培养的阳性率较低,尤其是脑脊液标本。临床工作中除送检标本的结核培养外,还应该重视结核的联合检测。肺外结核常合并肺部的改变,在临床诊疗中应引起重视。

参 考 文 献

- [1] 林一川,陈坤海,蒋荣青,等.泉州市第一医院肺外结核病例住院动态及特点分析.临床合理用药杂志,2018,11(23):124-126.
- [2] 李敬新,庞学文,张丹,等.2015-2017年天津市肺外结核流行病学分析.预防医学情报杂志,2019,35(4):407-411.
- [3] 中国防痨协会基础专业委员会.结核病诊断实验室检验规程.北京:中国教育文化出版社,2006:49-51.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.中华人民共和国卫生行业标准WS 288-2017.肺结核诊断.(2018-05-01)[2019-04-26]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201712/a452586fd21d4018b0ebc00b89c06254.shtml>.
- [5] 杨铭,袁平,王燕,等.四川地区502例血行播散性肺结核临床患病情况分析.四川医学,2018,39(9):977-982.
- [6] SAMA J N, CHIDA N, POLAN R M, et al. High proportion of extrapulmonary tuberculosis in a low prevalence setting: a retrospective cohort study. Public Health, 2016, 138: 101-107.
- [7] QIAN X, NGUYEN D T, LYU J, et al. Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 102[2019-04-26]. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0106-1>.
- [8] 王冬梅,李青峰,朱玛,等.成都地区6107例肺外结核患者结核分枝杆菌感染与耐药情况.中华结核和呼吸杂志,2017,40(8):592-595.
- [9] 梁利斌.脊柱结核不同技术与病理标本结核分枝杆菌培养及药敏试验对比.中外医疗,2019,38(1):26-28.
- [10] 刘梅,李娜娜,王建华,等.肺结核和肺外结核药物敏感分析.中国老年学杂志,2017,37(23):5869-5870.
- [11] OHENE S A, BAKKER M I, OJO J, et al. Extra-pulmonary tuberculosis: a retrospective study of patients in Accra, Ghana. PLoS One, 2019, 14(1): e0209650[2019-04-26]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209650>.
- [12] 陈素婷,付育红,赵立平,等.肺结核并发各种类型肺外结核患者的分布及其耐药情况分析.中国防痨杂志,2018,40(9):964-968.
- [13] JØRSTAD M D, DYRHOL-RIISE A M, AßMUS J, et al. Evaluation of treatment response in extrapulmonary tuberculosis in a low-resource setting. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 426[2019-04-26]. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4034-z>. doi: 10.1186/s12879-019-4034-z.
- [14] ARNEDO-PENA A, ROMEU-GARCIA M A, MESEGUER-FERRER N, et al. Pulmonary versus extrapulmonary tuberculosis associated factors: a case-case study. Microbiol Insights, 2019, 12: 1178636119840362[2019-04-26]. <https://doi.org/10.1177/1178636119840362>.
- [15] AL-GHAFLI H, VARGHESE B, ENANI M, et al. Demographic risk factors for extra-pulmonary tuberculosis among adolescents and adults in Saudi Arabia. PLoS One, 2019, 14(3): e0213846[2019-04-26]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213846>.
- [16] PANG Y, AN J, SHU W, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008-2017. Emerg Infect Dis, 2019, 25(3): 457-464.
- [17] 陈颜强,赵青,李薇,等.结核性脑膜炎伴发肺结核的临床研究及检验方法的对比.河北医科大学学报,2019,40(5):504-507.
- [18] JØRSTAD M D, MARIJANI M, DYRHOL-RIISE A M, et al. MPT64 antigen detection test improves routine diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in a low-resource setting: a study from the tertiary care hospital in Zanzibar. PLoS One, 2018, 13(5): e0196723[2019-04-26]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196723>.
- [19] HOEL I M, JØRSTAD M D, MARIJANI M, et al. IP-10 dried blood spots assay monitoring treatment efficacy in extrapulmonary tuberculosis in a low-resource setting. Sci Rep, 2019, 9(1): 3871[2019-04-26]. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40458-0>. doi: 10.1038/s41598-019-40458-0.
- [20] 岳永宁,范大鹏,张艳,等.三种结核分枝杆菌分子检测技术诊断肺结核比较.预防医学,2019,31(5):537-540.
- [21] 范国萍,潘爱珍,黄有平,等. GeneXpert MTB/RIF技术诊断新发结核分枝杆菌感染的价值研究.中华医院感染学杂志,2019,29(10):1447-1450.
- [22] 戴仲秋,张雨薇,邓劲,等.四川大学华西医院2016年-2018年结核分枝杆菌耐药情况分析.华西医学,2018,33(8):984-988.

(2019-06-03收稿,2019-08-28修回)

编辑 余琳