

综述

儿童结核病的诊治进展

潘家华 张雪

(安徽医科大学附属省立医院儿科, 安徽 合肥 230001)

[摘要] 结核病是一种严重危害人类健康的慢性传染性疾病, 临床表现不典型, 尚缺乏灵敏度较高的有效检查手段, 临床诊断难度较大。由于多重耐药性结核菌株(MDR-TB)的产生及儿童用药的局限性, 以致儿童结核病的治疗愈加困难。该文就儿童结核杆菌感染的流行病学史、临床表现、结核菌素皮肤试验、影像学检查、实验室检查等与结核病诊断有关的研究进展以及治疗措施在近些年的发展做一综述。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(2): 218-224]

[关键词] 结核病; 诊断; 治疗; 儿童

Recent advances in the diagnosis and treatment of childhood tuberculosis

PAN Jia-Hua, ZHANG Xue. Department of Pediatrics, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China (Email: panjiahua1960@163.com)

Abstract: Tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease that seriously harms human health and wellbeing. Given its atypical clinical manifestations, TB is hard to be diagnosed in clinical settings; to date no highly sensitive screening approaches are available. Due to the emergence of multidrug-resistant strains of TB (MDR-TB) and limited options for medications in children, the treatment of TB is even more challenging in pediatric patients. This paper aims to comprehensively review the literature on the recent advances in the research on the epidemiology and clinical manifestations of TB, on TB diagnostic approaches (e.g., tuberculin skin test, imaging studies, and laboratory tests), and on TB treatment in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(2): 218-224]

Key words: Tuberculosis; Diagnosis; Treatment; Child

儿童结核病在我国属于多发病, 近年来随着耐药结核杆菌的流行以及 HIV 病毒感染的增多, 儿童结核病发病率呈逐年增多趋势^[1]。由于儿童自身免疫力较弱, 感染结核分枝杆菌后极易扩散、发展为肺外结核或严重的活动性结核病; 未经治疗的潜伏性结核感染患儿在数年后, 亦可能演变为成人时期结核病的内源性感染源。年幼儿童在原发感染 1 年内再感染时, 大多数患儿 (>90%) 病变在原感染基础上有进一步发展的高风险^[2]; 同时多重耐药性结核菌株 (MDR-TB) 的产生, 大大增加了再治疗的难度, 已成为目前世界性防治结核病的严重问题^[3]。在贫困、医疗技术不发达的边

远地区, 未得到及时诊治的结核感染患儿, 可发展为活动性肺结核或并发各系统症状而死亡。即使在医疗技术较发达的城市, 结核感染后因未明确诊断或治疗措施不当, 延误病情造成的致残率、病死率亦较高。因此, 对于儿童结核病早期正确诊断, 正规、合理、安全、有效的治疗显得愈来愈重要, 是儿童结核病一切防治工作的前提和重要组成部分。本文就儿童结核杆菌感染的流行病学史 (结核病接触史和卡介苗接种史)、临床表现、结核菌素试验、影像学检查、分子免疫学等与结核病诊断有关的研究进展以及治疗措施在近些年的发展做一综述。

[收稿日期] 2013-06-26; [接受日期] 2013-08-28

[作者简介] 潘家华, 男, 硕士, 教授。

1 流行病学史

1.1 结核接触史

结核病接触史在筛查、诊断儿童结核病的过程中是相当重要的,包括家庭接触和日常活动环境接触。活动性肺结核患者咳嗽、喷嚏排出的结核杆菌播散到空气中,悬浮于飞沫核。任何年龄段的健康人吸入病菌或尘埃中的痰干燥结核杆菌后均可能致病,尤其对免疫力低下的儿童发病率较高;其他途径如饮用带菌的牛奶经消化道感染,患病孕产妇母婴传播、经皮伤口感染亦可见。

有学者已提出对日常接触活动性结核病患者的人员需要进行两年的随访,同时表明接触了结核病患者之后,多年内仍有发病的可能性,这对诊断、预防结核病的发生发展起到重要作用^[4-5]。儿童肺结核多由成年结核病患者传染而来,在父母或家庭成员中有阳性结核病接触史的儿童,患结核病的危险性是没有阳性结核病接触史的8~9倍^[6]。因此在询问病史时,需要询问患儿家庭中是否有患结核病的亲戚、家庭成员,尤其是对家庭中老人身体状况的了解较为重要,可明确患儿是否与空洞型、活动性肺结核患者有密切接触史,年龄愈小,诊断意义愈大。相关研究分析显示儿童结核病的发病高峰年龄为12~23个月,并指出通过增加通风或分离儿童与成人睡眠区的方法,可减少结核杆菌在家庭中的传播,减少儿童在家庭拥挤生活范围内的患病机会^[7]。

1.2 卡介苗接种史

卡介苗接种是预防儿童重症结核病的有效措施,接种主要对象是新生婴儿。世界卫生组织(WHO)研究证实,接种卡介苗预防结核性脑膜炎和播散性结核病平均有效率为86%。在中国结核病高度流行地区,由于广泛接种卡介苗,结核菌素皮肤试验可出现阳性反应,应注意鉴别。

2 临床表现

儿童结核病的临床表现多样,具有非特异性、隐匿性。轻者可无症状,有症状者多以低热、咳嗽为主,多数临床病程为亚急性和慢性。有研究表明,由微生物学确诊的结核病患儿中,仅有20%表现出典型的结核中毒症状^[8]。在诊断儿童

结核病时,最常见症状包括:(1)咳嗽: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。(2)发热:原因不明的发热超过2周,多为间歇性或午后低热或夜间潮热、盗汗。(3)喘息:肿大的支气管淋巴结压迫气道,出现喘息、呛咳、气促等症状。(4)反复呼吸道感染:反复感冒,且短期不能恢复。(5)抗生素使用无效:病灶范围广泛或有空洞时,出现相应体征,如呼吸频率增快、呼吸音减低或粗糙、肺部罗音等,肺部炎症反应经常规抗生素治疗后未见减轻。(6)食欲与体重:不明原因的食欲差、乏力,体重不增或下降。(7)淋巴结肿大:无压痛的肿大淋巴结,尤以颈部及纵膈淋巴结多见。(8)消化道症状:腹腔结核病、肠结核主要表现为全身症状和消化道症状,如腹胀、腹痛、腹泻、呕吐、便秘和肝脾肿大、腹部包块、积液等。(9)神经系统表现:结核性脑膜炎除表现结核中毒症状外,还包括性格改变、脑膜刺激症状(颈强直、布氏征和克氏征阳性)、颅神经损害表现、脑实质损害表现、颅内压增高症状(头痛、呕吐、意识障碍)等。(10)骨关节结核:以髋关节和脊柱为最常见部位,多伴有关节症状。对于有高度过敏体质的患儿,亦可出现结节性红斑、疱疹性结膜炎和瘰癧性面容等。

3 结核菌素皮肤试验

结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验是由美国胸腔协会(ATS)和美国疾病控制与预防中心(CDC)在诊断结核病时所推荐使用的主要方法,对于判断结核杆菌感染具有重要的参考意义。其结果判断目前多采用的方法为:无硬结或硬结平均直径小于5 mm为阴性反应;硬结平均直径5~9 mm为阳性反应(+);硬结平均直径10~19 mm为中度阳性反应(2+);硬结平均直径≥20 mm为强阳性反应(3+);局部除硬结外有双圈反应或水泡、破溃、淋巴管炎则属极强阳性反应(4+)。<4岁的小儿通常以硬结直径>10 mm作为有意义的阳性判断标准,而对一些与活动性肺结核患者密切接触、胸部X线检查异常及有明显结核病临床表现的患儿硬结>5 mm即可判断为有意义的阳性。

卡介苗接种后结核菌素试验亦可呈阳性反应,目前尚无可靠标准区别出自然结核菌感染与卡介苗接种后的结素反应,主要根据阳性反应的强度和持久情况。结核感染多为较强反应:表现为硬结显著,面积较大,边缘锐利,超过1周不消失,留有色素沉着;卡介苗接种后多为弱阳性反应:表现为硬结不显著,面积小,边缘不清,多于2~3 d后,一般不超过1周即消失。对于原发或继发免疫功能低下、营养不良、重症结核病患者,结核菌素试验(+);而其他一般人群,结核菌素试验(2+)以上,同时能排除卡介苗接种后的免疫反应,是临床诊断儿童肺结核的重要依据。另外,结核菌素试验阴性亦不能排除结核病的可能性,当患儿机体处于变态反应前期、细胞免疫功能低下或免疫系统暂时受干扰、抑制等状态,结核菌素试验最初均呈阴性反应。对于有结核杆菌密切接触史,出现相应临床表现,而PPD试验阴性患儿,可予诊断性抗结核治疗,通过一段时间抗结核疗效的观察进一步判断是否为结核菌感染。

PPD试验对儿童肺外结核的诊断敏感性极低,因此用于诊断肺外结核病受到限制,亦不能作为临床疗效判断指标。PPD试验存在费时(48~72 h)、需要受试者回访,且皮试操作和结果解释存在主观依赖性等缺点,在解释结核菌素试验结果时往往出现争议,因此有些指南不再推荐PPD试验作为结核病主要诊断手段。但是由于此法简单,目前我国在临床诊断儿童结核病,尤其是肺结核时仍以PPD试验作为重要诊断依据。

4 影像学检查

4.1 X线检查

肺部影像学检查是临床诊断结核病的主要手段,但多数病例影像学变化不典型且多样化,有些表现为肺炎样絮状或片状阴影,常误诊为细菌性或病毒性肺炎。小儿肺部结核杆菌感染后不典型X线表现可概括为:(1)右肺门角呈弧形外突;(2)左肺动脉弓上缘外突影;(3)肺门影增浓且轮廓不整;(4)肺内有钙化点且附近有增粗或僵直的肺纹理;(5)胸膜改变;(6)膈肌位置改变;(7)心胸比率缩小。

小儿结核杆菌感染后多为原发性肺结核,包

括原发综合征和肺门或纵隔淋巴结核,胸部X线片是辅助诊断肺结核的基本手段。原发综合征典型X线片上呈“哑铃状”或“双极像”,大多数正位片上由于哑铃状病变两极前后重叠,不能充分显示出哑铃状X线特征,仅显示出片状浸润影,而侧位或斜位片上能够充分显示阴影与肺门肿大淋巴结的关系。原发综合征多发生于上叶尖后段、中叶或下叶背段等通气较好的区域。肺门和纵隔淋巴结肿大是由原发病灶内的结核杆菌通过引流淋巴管侵入病灶所属的一侧或双侧肺门和纵隔淋巴结产生的炎症改变,以右支气管、支气管淋巴结和肺门淋巴结受累最常见。通常肺门淋巴结肿大是原发性肺结核最常见、最具特征性的影像学改变。肺门或纵隔淋巴结核患者在X线上的表现仅为肺门淋巴结肿大、肺门+纵隔淋巴结肿大、淋巴结肿大+阻塞性肺不张。其他少见的有典型的浸润性肺结核和粟粒性肺结核的影像学变化,在临床上多不难诊断。

4.2 CT平扫

在小儿肺结核影像学检查中,胸部高分辨CT的诊断价值优于胸部X线平片,是胸片的一种重要补充检查手段。在显示肺门淋巴结肿大CT更为敏感,有助于发现肺门及纵隔肿大淋巴结或结核增殖灶和常规胸部X线片不易发现的隐匿病灶、早期空洞病变及早期粟粒影。CT检查时肿大淋巴结可呈不规则形状肿块,密度一般比较均匀,部分为中心密度低、周围部密度高;增强扫描后较小的淋巴结多为均匀增强,少数较大淋巴结为环状增强。

5 实验室检查

5.1 免疫学检测

近几年对于结核感染的免疫学诊断方法研究愈来愈多,在临床上用于诊断结核病、潜伏性结核感染,与PPD试验具有同等的诊断意义。主要有ELISA法、斑点免疫吸附法,用于检测细胞免疫介导的结核菌 γ 干扰素释放。结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)是通过检测抗原特异性T淋巴细胞分泌细胞因子 γ 干扰素(IFN- γ)的应答免疫反应过程,从而判断结核杆菌感染的状态,具有较高的敏感性和特异性^[9]。结核杆菌菌体中

含有2种不同抗原成分,即早期分泌抗原靶蛋白6(ESAT-6)和培养滤过蛋白(CFP10),结核杆菌感染后引起机体T细胞特异性致敏,当再次感染结核杆菌后,致敏T细胞被结核杆菌的这两种特异性抗原激发后,释放IFN- γ 致使T细胞出现斑点,通过观察T细胞带斑点的数量,作为结核感染的特异性诊断。因ESAT-6抗原成分不存在于BCG中,故用它在体外刺激全血,测定T细胞释放 γ -干扰素的水平,能够区别自然结核菌感染与卡介苗接种后反应。

2005年美国疾病控制中心(CDC)公布了新的结核检测指南,QFT-G试验(QuantiferON Gold Test)(胶体金法)是通过检测新鲜肝素化全血中 γ 干扰素的释放情况,用于结核感染的辅助诊断。在未经治疗细菌学培养确诊的结核患者中,QFT-G试验诊断结核杆菌感染的灵敏度为80%,在幼儿和免疫抑制病人中该试验的灵敏度至今尚未确定^[10]。在潜伏性结核感染和肺外结核病诊断中,QFT-G试验明显优于结核菌素皮肤试验,是诊断活动性结核病最理想的检测技术^[11]。

一般对于潜伏性结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)在临床较难诊断。2006年,英国NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)推荐用两步法诊断LTBI,即先用结核菌素皮肤试验诊断,对结核菌素皮肤试验阳性者再进一步以结核菌素释放试验(TIGRA)确认^[12]。关于一些相关结核杆菌感染后的抗体检测等免疫学诊断尚在研究中^[13-14];最近一项研究提出血沉、抗结核抗体及PPD试验在肺结核的诊断中具有较高的临床价值,指出若血沉大于100 mm/h,应高度怀疑结核的可能性;三者结合能提高肺结核的检出率,减少菌阴肺结核的漏诊和误诊,便于及时抗结核治疗,控制肺结核的发病率^[15]。也有研究提出,检测由记忆性转变为活化性的T细胞相关细胞因子可作为活动性结核病免疫诊断的一种快速技术^[16]。另外,有提出以抗脂肪阿拉伯糖甘露聚糖(LAM)作为抗原检测血清中的抗结核抗体,可以诊断各系统结核病,包括肺结核、骨结核、肾结核、肠结核、脑结核等,亦可区分结核菌感染阳性和卡介苗接种阳性。上述免疫学检测方法在国内医院尚未普遍开展,但为诊断结核感染开

辟了辅助诊断新途径。

5.2 结核病诊断的金标准

5.2.1 痰涂片直接镜检 痰液抗酸染色后的镜检方法速度快,价格便宜,适合大多数实验室采用,但是灵敏度很低,极易出现漏诊,并且无法区分耐药结核分枝杆菌^[17]。

5.2.2 细菌学检查 与抗酸染色镜检方法相比较,细菌培养方法检测结核分枝杆菌的灵敏度要高很多,结核杆菌阳性是确诊儿童肺结核的金标准。但由于结核杆菌培养需时间长,不能用于早期诊治。体液涂片镜检、培养诊断灵敏度都不高,在结核流行区域临床诊断结核病的儿童中只有10%~15%涂片阳性,30%~40%培养阳性。随着耐药菌株的出现和耐药菌株对机体感染机会逐渐增多,微生物学检查仍作为诊断儿童结核病的可靠依据,同时此法亦能提供结核杆菌药敏结果^[18]。因此,强调常规进行细菌学检查,取清晨空腹胃液或痰液,连续检查3次以上。

合格的标本是病原学检查的关键,虽然结核分枝杆菌生长缓慢、难以培养及小儿肺结核相对排菌少,不易查到,但对于重症肺结核如粟粒性肺结核、干酪性肺炎、支气管淋巴结核合并支气管结核、浸润性肺结核合并支气管播散时,胃液或痰液涂片及培养结核杆菌阳性率均较高。在开普敦完成的几项调查研究中,表明痰(或胃液)检测结核杆菌阳性在确诊小儿原发性肺结核中具有可行性和实用性,并指出诱导痰液法无任何严重的不良事件发生,比洗胃法更为安全^[19-20]。

另外,通过分枝杆菌噬菌体感染活化结核菌,进一步扩增子代噬菌体或者检测感染后噬菌体的荧光素来发现活菌,48 h内可检测出有无活的结核菌,同时能检测其耐药性,这种方法即为噬菌体试验。该方法对于诊断肺结核的特异性很高,但敏感性小于培养法,目前在儿童肺结核诊断中应用还没有得到临床验证。

5.3 支气管镜检查

有学者指出支气管镜检查在儿童支气管结核具有不可替代的诊断治疗作用^[21]。支气管结核的临床特点及影像学表现均无特异性,顽固性、长时间的咳嗽、特别是刺激性干咳或喘鸣,应考虑到存在支气管结核的可能,需尽早行纤维支气管镜检

查以明确。支气管镜检查可观察到支气管结核病变,包括溃疡、穿孔、肉芽组织、干酪样坏死;患者经痰检查到抗酸杆菌的可能性很小时,支气管镜检查对支气管结核的诊断有很大帮助;亦可留取支气管肺泡灌洗液进行结核杆菌检查;必要时也可钳取病变组织进行病理检查。

5.4 活体组织检查

一般在临床很少应用,对特殊或疑难病例可进行肺活检或淋巴结活检等病理检查。

5.5 分子生物学检测方法

近几年国际上出现的结核分枝杆菌检测新技术包括分子生物学、生物化学检测:(1)以目标基因为检测对象的聚合酶链反应(PCR)扩增方法:研究认为PCR在速度和灵敏性上有了很大突破,对排菌量少的病例具有早期诊断意义,对镜检阴性的结核感染有更高的检出率,包括实时定量PCR、全自动一体化检测平台、终点PCR、比色法、核酸杂交等检测方法。(2)交叉引物扩增技术(CPA):利用多重交联引物于63℃恒温条件下,在密闭的具有防污染核酸试纸条检测装置中完成^[22]。(3)生物芯片技术:包括基因芯片和蛋白芯片,可以对结核分枝杆菌进行快速准确的检测。Xpert结核杆菌/利福平(MTB/RIF)耐药性检验为2010年世界卫生组织(WHO)推荐使用的耐药性结核病诊断新方法,通过对利福平耐药的相关基因 $ropB$ 靶基因的测定,对利福平耐药性进行判读^[23]。该试验以全自动巢式实时PCR技术为基础,以 $rpoB$ 基因为靶基因,可在2h之内同时检测出MTB和RIF是否耐药,由于大多数RIF耐药菌株都对异烟肼耐药,故RIF耐药情况在一定程度上可作为MDR-TB的监测指标,对临床制定正确化疗方案具有重要意义,其在儿童结核病领域的研究才刚刚起步。这些关于分子和蛋白质方面的检测新技术、新方法目前仅限于儿童肺结核的研究阶段,应用于临床诊断尚需要对方法进行标准化以及大规模的临床验证。

6 治疗

儿童结核病的经典治疗原则为早期、适量、联合、规律、坚持、分段治疗,分强化期和巩固期两个阶段,总疗程6~9个月,重症者18~24个

月。临床上抗结核治疗的目的是杀灭繁殖期活跃菌以控制疾病,减少传染性;杀灭慢性传染菌,减少复发;预防结核菌耐药性产生;尽量减少药物的不良反应发生。多根据结核分枝杆菌的代谢状态、病灶部位、菌群所处环境和血药浓度等选择合适的抗结核菌药物。化疗方案多为短程化疗方案和标准化疗方案,前者用于肺结核治疗,采用2HRZ/4HR或2SHRZ/4HR;后者用于结核性脑膜炎、肺外结核等重症结核病患者,可采用3HRSZ/3HRZ/3HR/9H方案或3SHRZ/4HRZ/6H方案,治疗过程中可以适当使用糖皮质激素减少药物的不良反应。目前儿童结核病仍以一线抗结核药物应用为主,随着科学技术的发展,新生药物不断出现,但尚不能代替一线药物的主导作用。

6.1 一线抗结核药物

6.1.1 异烟肼和利福平 异烟肼(isonicotinylhydrazide, INH)和利福平(rifampicin, RFP)是治疗小儿结核病的首选药物,为细胞内、外杀菌药物,对处于繁殖期和病灶内或细胞内少分裂的持存菌均有杀菌作用,可用于全身各脏器各种类型的结核病。此两种药物不良反应多为肝功能损害,多在停药以后可恢复正常,亦有在用药3个月左右肝功能自行恢复者。

6.1.2 吡嗪酰胺 吡嗪酰胺(PZA)是小儿结核病强化治疗期不可缺少的灭菌药物,能够杀灭细胞内少分裂的持存菌,适用于小儿各种结核病;对耐INH和RFP结核菌感染患儿亦有效;因PZA易透过血脑屏障,临床用于结核性脑膜炎的治疗。主要不良反应为肝脏损害、胃肠反应等。

6.1.3 链霉素和乙胺丁醇 链霉素(SM)具有抑菌作用,在浓度较高时可起杀菌作用。主要用于严重的结核菌感染患儿,如急性粟粒性肺结核和空洞型肺结核。乙胺丁醇(EMB)是抑菌性药物,一般不单独应用,临床上多与其他药物联合,起到防止结核菌耐药产生。不良反应主要为视、听神经损害和肾毒性。

6.2 二线抗结核药物

二线抗结核药物一般不单独使用,主用于一线抗结核药物治疗结核菌失败、产生耐药或者病人对一线药物产生严重不良反应时才使用的后备药物,包括卡那霉素(RM)、丁胺卡那霉素(AK)、卷曲霉素(CPM)、对氨柳酸(PAS)、乙硫异烟

胺(ETH)、环氨酸(CS)和氨硫脲(TBI),各类药物的选择多以药敏试验结果作为参考,权衡杀菌活性、安全性、药品价格进行使用。氨硫脲作用效果差,不良反应多,在临床上不宜使用。

6.3 抗结核最新药物

目前新型药物主要以喹诺酮类药物和新型大环内酯类为主。喹诺酮类药物具有较强的抗结核分枝杆菌活性作用,一般在肺内浓度较血清内稍高,主要用于肺结核的治疗。对于治疗儿童结核病利弊作用尚不确定,也有临床试验指出结核病患儿应用喹诺酮类药物后未见明显骨关节损害^[24];大环内酯类药物可与INH、RFP起协同抗结核菌作用,对非结核分枝杆菌和耐多药结核病的疗效较好。阿米卡星、利福霉素类药物、色胺酮、恶唑烷酮类等对结核杆菌均具有抑菌作用,各种试验尚在研究中,未有临床证据应用到儿童结核病。

6.4 免疫调节剂

通过刺激巨噬细胞分泌各种细胞因子的作用,增强巨噬细胞的吞噬、杀菌活性,各种免疫增强剂(如左旋咪唑、 γ 干扰素、IL-2、结核菌素、甘露聚糖肽、微卡^[25]等)对结核病的疗效仍处于研究阶段。关于免疫增强剂的种类及何种免疫增强剂能够更好地用于临床尚未得到大家的共识。

6.5 其他治疗

基因生物法^[26-27]和定向药物治疗法^[28-29]是最近几年新提出的治疗方法,例如DNA质粒菌苗、SQ109和微球、超顺磁性微球等。通过对靶位基因或结核菌生长繁殖必需分子靶点的控制、调节,以及药物的定向杀菌作用可彻底清除体内活跃期和静止期结核菌,达到高效的治疗,大大减少复发的可能性。目前各种治疗机制的体内外研究均在开展,有望成为未来控制、消灭结核的终极治疗方法。

7 结语和展望

在诊断儿童结核病时,由于取得细菌学诊断依据较难,分子生物学技术尚未广泛应用于临床,90%以上患儿主要依靠活动性结核病接触史、结核菌素试验阳性、影像学证据这3个方面,其中PPD试验是不可缺少的。坚持结核病的早期、适量、联合、规律、足疗程的治疗原则,合理选择化疗

药物,避免耐药结核菌和严重不良反应的发生。近年随着新技术、新方法—免疫技术、基因技术的出现,值得我们在结核病方面深入研究,做到对儿童结核病的快速诊断、早期控制、有效治疗。

[参考文献]

- [1] Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis [J]. Chest, 2000, 117(2): 385-392.
- [2] Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children[J]. N Engl J Med, 2012, 367(4): 348-361.
- [3] Sohn H, Minion J, Albert H, et al. TB diagnostic tests: how do we figure out their cost?[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7(6): 723-733.
- [4] Monteiro R, Carvalho A, Duarte R. New opportunities in tuberculosis control[J]. Eur Respir J, 2012, 39(5): 1271-1273.
- [5] Duarte R, Neto M, Carvalho A, et al. Improving tuberculosis contact tracing: the role of evaluations in the home and workplace[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(1): 55-59.
- [6] 张红岩,唐凤霞,张春雨. 儿童结核病全程督导短程化疗及免疫治疗观察[J]. 河北医药, 2010, 32(8): 970-971.
- [7] Wood R, Johnstone-Robertson S, Uys P, et al. Tuberculosis transmission to young children in a South African community: modeling household and community infection risks[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(4): 401-408.
- [8] Moyo S, Verver S, Mahomed H, et al. Age-related tuberculosis incidence and severity in children under 5 years of age in Cape Town, South Africa[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(2): 149-154.
- [9] Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2010, 28(4): 245-252.
- [10] Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium Tuberculosis infection in children: A literature review[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2012, 25(3): 557-564.
- [11] Bendayan D, Hendler A, Litman K, et al. The role of interferon-gamma release assays in the diagnosis of active tuberculosis[J]. Isr Med Assoc J, 2012, 14(2): 107-110.
- [12] National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 33, Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measurement for its prevention and control [S/OL]. NICE, London, UK, 2006[December 1, 2007]. <http://www.nice.org.uk>.
- [13] Ben Selma W, Harizi H, Marzouk M, et al. Rapid detection of immunoglobulin G against Mycobacterium tuberculosis antigens by two commercial ELISA kits[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(7): 841-846.
- [14] Bocchino M, Bellofiore B, Matarese A, et al. IFN- γ release assays in tuberculosis management in selected high-risk populations[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(2): 165-177.
- [15] 胡杰英,陈冬花,刘书磊. 红细胞沉降率、抗结核抗体及结核菌素试验在肺结核诊断中的价值[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(8): 1144-1146.

- [16] Nemeth J, Winkler HM, Zwick RH, et al. Peripheral T cell cytokine responses for diagnosis of active tuberculosis[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35290.
- [17] Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review [J]. Lancet Infect Dis, 2006, 6(9): 570-581.
- [18] Connell TG, Zar HJ, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pulmonary TB in HIV-infected and HIV-uninfected children[J]. J Infect Dis, 2011, 204 (Suppl 4): S1151-S1158.
- [19] Hatherill M, Hawkrige T, Zar HJ, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary TB? [J]. Arch Dis Child, 2009, 94(3): 195-201.
- [20] Nicol MP, Workman L, Isaacs W, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary TB in hospitalized children in Cape Town, south Africa: a descriptive study[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(11): 819-824.
- [21] 张廷梅, 李杭, 袁国琴, 等. 支气管镜在儿童支气管结核诊断治疗中应用价值 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(15): 1340-1342.
- [22] Fang R, Li X, Hu L, et al. Cross priming amplification for rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum specimens[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(3): 845-847.
- [23] Blakemore R, Story E, Helb D, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(7): 2495-2501.
- [24] Marais BJ. Tuberculosis in children[J]. Pediatr Pulmonol, 2008, 43(4): 322-329.
- [25] 胡智贤. 抗结核加免疫调节剂治疗难治性肺结核 49 例 [J]. 河南科技大学学报 (医学版), 2009, 27(2): 95-97.
- [26] Almeida LP, Trombone AP, Lorenzi JC, et al. B cells can modulate the CD8 memory T cell after DNA vaccination against experimental tuberculosis[J]. Genet Vaccines Ther, 2011, 9(1): 5.
- [27] Sadeghi-SM, Vesal S, Jabbarpour-BM, et al. Novel RAG2 mutation in a patient with T-B-severe combined immunodeficiency and disseminated BCG disease[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009, 19(6): 494-496.
- [28] Sosnik A, Seremeta KP, Imperiale JC, et al. Novel formulation and drug delivery strategies for the treatment of pediatric poverty-related diseases[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2012, 9(3): 303-323.
- [29] Saidenberg DM, Passarelli AW, Rodrigues AV, et al. Shikimate kinase (EC 2.7.1.71) from Mycobacterium tuberculosis: kinetics and structural dynamics of a potential molecular target for drug development[J]. Curr Med Chem, 2011, 18(9): 1299-1310.
- (本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

《儿科临床技能》征订通知



Dr. Goldbloom 主编的《儿科临床技能》自 1992 年出版后深受各国儿科医生的喜欢, 迄今已发行第 4 版。该书有别于其他教科书传统的书写方法, 把临床技能、临床思维培养作为书写的主线, 集中阐述了与家长及患儿交流沟通、采集病史以及准确体格检查的技能, 并应用大量病例资料进行诊断分析, 以提高年轻医生的临床思维能力。

《儿科临床技能》一书是国内首版, 本书不但涵盖了儿科临床常用知识, 还在新版中增加了儿童青少年心理问题、儿童行为异常和儿童虐待等目前儿科界日益增加的新的健康问题。该书内容通俗易懂, 是一本适合医学生和儿科临床医师学习、工作的良师益友。

本书已于 2013 年 12 月由北京大学医学出版社出版。由北京解放军第 302 医院新生儿诊疗中心主任张雪峰主译。ISBN: 978-7-5659-0670-1, 定价: 125 元。

购书信息: (1) 零售: 北京大学医学出版社读者服务部 010-62046414 或当当网、亚马逊; (2) 10 本以上可直接联系北京大学医学出版社发行部周老师, 电话: 010-82802611。

北京大学医学出版社
2014 年 1 月