

老年肺结核诊断与治疗专家共识(2023 版)

中华医学会结核病学分会

通信作者:梅早仙,天津大学天津医院呼吸内科,天津 300211, Email: 1796135865@qq.com; 刘宇红,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 中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心,北京 101149, Email: liuyuhong0516@126.com; 谭守勇,广州市胸科医院结核科 呼吸疾病国家重点实验室,广州 510095, Email: tanshyo@tom.com

【摘要】 肺结核的发病率在老年人群中达到高峰。老年肺结核易漏诊、误诊,治疗成功率低,病死率高。未及时发现及有效治疗的老年肺结核患者是家庭、老年公寓和医院等人群聚集场所的传染源。老年肺结核的严峻形势应引起医务人员尤其是呼吸科、感染科、老年病科医师的关注。制订和实施符合我国国情的老年肺结核诊断与治疗专家共识,对我国老年肺结核早期诊断、规范治疗、改善预后、降低传播风险至关重要。本共识内容包括老年肺结核的定义、流行病学特征及老年肺结核患者的免疫状态、危险因素、诊断及治疗等,并形成 20 条推荐意见供临床医师参考。

基金项目:天津市卫生健康委员会科技基金(TJWJ2022DZ008)

Expert consensus on diagnosis and treatment of elderly pulmonary tuberculosis

Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association

Corresponding author: Mei Zaoxian, Department of Respiratory, Tianjin Hospital, Tianjin University, Tianjin 300211, China, Email: 1796135865@qq.com; Liu Yuhong, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute/Clinical Center on Tuberculosis, China CDC, Beijing 101149, China, Email: liuyuhong0516@126.com; Tan Shouyong, State Key Laboratory of Respiratory Disease, Department of Tuberculosis in Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510095, China, Email: tanshyo@tom.com

【Abstract】 With the ageing of the population, the incidence of pulmonary tuberculosis in the elderly has peaked. Elderly patients with pulmonary tuberculosis are easily misdiagnosed. In terms of treatment, the elderly are characterized by low success rate of treatment and high mortality. In particular, elderly pulmonary tuberculosis patients who are not detected in time and treated effectively, are the source of infection in places where people congregate, such as nursing homes and hospitals. The seriousness of pulmonary tuberculosis in elderly deserves greater recognition from the medical staff, especially respiratory physicians, infectious disease physicians and geriatricians. It is important to formulate and implement expert consensus on diagnosis and treatment of elderly pulmonary tuberculosis in accordance with China's national conditions in order to improve the early diagnosis rate of elderly pulmonary tuberculosis in China, standardize the treatment plan, improve the treatment outcome and to reduce the risk of transmission. This consensus covers the definition, epidemiology, immune status, risk factors, diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in the elderly, and provides 20 recommendations for clinicians.

Fund program: Tianjin Health Commission Science and Technology Fund(TJWJ2022DZ008)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230921-00182

收稿日期 2023-09-21 本文编辑 高洁

引用本文:中华医学会结核病学分会. 老年肺结核诊断与治疗专家共识(2023 版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(11): 1068-1084. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230921-00182.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 侵权必究



世界卫生组织(WHO)对老年人的定义为60周岁以上的人群^[1]。老年肺结核是指60周岁以上的肺结核患者。在一些国家和地区,老年肺结核患病绝对数在肺结核患者中占比居首位。由于老年肺结核患者免疫功能减退,多合并其他基础疾病,加之其临床表现不典型及影像学特征复杂等,其特点多表现为“四高二低一易”,即高发病率^[2-3]、高患病率^[4]、高构成比^[5-6]、高病死率^[5, 7-9]、低病原学阳性率^[10]、低治疗成功率^[7-8, 11]、易延误诊治^[5-6, 9]。

临床上,老年肺结核患者常以非呼吸道症状初次就诊于除结核科、呼吸科之外的科室,极易被延误诊治。如何早期甄别老年肺结核,是临床医师面临的严峻挑战。老年人脏器功能减退、多种药物之间的相互影响及抗结核新药临床试验盲区等,导致临床针对老年肺结核制订抗结核化疗方案时有一定的难度。因此,亟须制订老年肺结核的诊断和治疗共识,供临床医师在临床诊治实践中借鉴参考。中华医学会结核病学分会组织国内从事基础与临床工作的流行病学、免疫学、微生物学、结核病学、呼吸病学、感染疾病学、影像学、病理学等多学科的专家共同制订了《老年肺结核诊断与治疗专家共识(2023版)》。本共识适用于疑似结核病或具有结核病风险的老年患者的早期甄别、诊断和鉴别诊断,以及确诊的老年结核病患者的临床治疗和管理,主要供综合性医疗机构以及结核病定点医疗机构的医生在临床实践中参考使用。

本共识以“肺结核(pulmonary tuberculosis)”“结核病(tuberculosis)”“气管支气管结核(tracheobronchial tuberculosis)”“结核性胸膜炎(tuberculous pleural effusions, tuberculous pleurisy)”“老年人(elderly, aging population, aged population, senior citizen)”“利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis)”为关键词,系统检索 Pubmed/Medline、Embase、GeenMedical、Cochrane Library、WHO官方网站、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网、中文科技期刊全文数据库的相关文献,检索时间截至2023年1月31日。以《WS 288—2017肺结核诊断》(简称《标准》)^[12]、《2020年中国结核病预防控制技术规程》(简称《技术规范》)^[13]为基础,参考中华医学会结核病学分会、中国防痨协会、WHO、美国胸科学会(ATS)等相关结核病共识、指南,基于现有文献资料,结合专家经验制订。本共识分别针对老年原发性肺结核、血行播散性肺结核、继发性肺结核、气

管支气管结核(TB TB)及结核性胸膜炎(TPE)的诊断,结合国内外循证医学资料,形成本共识推荐意见。在老年肺结核治疗方面,主要针对老年敏感肺结核及老年利福平耐药肺结核,在治疗原则、化疗方案及其他辅助治疗方面,形成推荐意见。经专家讨论和投票,共形成20条推荐意见。

一、老年肺结核发病机制及危险因素

【推荐意见1】 对于具有危险因素的老年潜伏结核感染,建议进行相关检查以排查活动性肺结核(投票专家52人:赞成51票,反对1票,弃权0票)。

肺结核发病机制主要为体内休眠的结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)内源性复燃以及外源性再感染。随着年龄增长,老年人机体免疫功能减退,体内休眠的MTB易于复燃^[14-16]。老年人胸腺产生的幼稚T淋巴细胞数量减少,达到免疫记忆的反应性T淋巴细胞的功能受损,导致调节性T细胞介导的宿主保护性免疫减低^[16]。老年宿主的巨噬细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞先天免疫也受到影响。老年人体内白细胞介素(interleukin, IL)-2和 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的减低削弱了宿主抵御MTB的作用^[16]。同时老年宿主促炎细胞因子,尤其是IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 显著增加导致慢性炎症。例如在糖尿病宿主体内,由于高血糖导致氧化应激和慢性炎症的增加使中性粒细胞和巨噬细胞吞噬能力降低,促使MTB在细胞内存活^[17]。宿主保护性免疫的缺失和慢性炎症共同导致结核潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的MTB激活或MTB引起的外源性再感染^[18-19]。因此老年人较非老年人易罹患活动性肺结核(active pulmonary tuberculosis, APTB)^[19]。

老年肺结核患者合并基础疾病较多,有些基础疾病本身或基础疾病的治疗会增加APTB的风险^[16, 19-21]。关注具有危险因素的老年患者,让他们及时进行APTB的排查,是早期主动发现APTB的重要措施。慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是老年肺结核患者常见的基础疾病之一,慢阻肺和肺结核的患病率均随着年龄增长而升高,老年慢阻肺患者因气道防御功能下降以及经常使用糖皮质激素治疗,导致MTB复燃或再感染。研究证实长期使用吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)会导致患APTB的风险增加。有研究显示,长期使用口服糖皮质激素、ICS的患者结核病进展风险分别



增加 3.03 倍、2.04 倍,且风险随着糖皮质激素日剂量的增加而升高,既往曾有结核病史的患者使用激素后患 APTB 的风险比没有结核病史的患者高 8.5 倍^[22]。无论是口服糖皮质激素还是使用 ICS 都会增加 APTB 风险,使用 ICS 患者中慢阻肺患者发生 APTB 的风险高于支气管哮喘患者^[23],一般使用 ICS 的 LTBI 者在 3 年内发生 APTB^[24-26]。队列研究结果显示,既往有肺结核病史接受高剂量 ICS 患者患 APTB 风险最高,对于肺内存在结核瘢痕病灶的慢阻肺患者长期使用 ICS 患 APTB 的风险比(HR)高达 26.9 (95%CI 3.36~215.75, $P=0.002$)^[24]。

结合老年人的免疫功能状态及老年肺结核患者的基础疾病特征,综合 Schlossberg^[25]列举的活动性结核病的危险因素,建议具有表 1 中危险因素的老年 LTBI 患者进行相关化验检查排查活动性结核病。

表 1 潜伏结核感染发展为活动性结核病的危险因素及危险系数

危险因素	相对无已知危险因素者的估计结核病危险系数
艾滋病(未接受抗 HIV 治疗)	110~170
HIV(未接受抗 HIV 治疗)	50~110
移植(接受相关免疫抑制治疗)	20~74
矽肺	30
需要血液透析的慢性肾衰竭	10~25
头颈部恶性肿瘤	16
近期(2年内)结核感染	15
胸部 X 线异常-肺结核痊愈后的典型表现上叶纤维硬结病灶	6~19
接受肿瘤坏死因子- α 拮抗剂治疗	2~9
糖皮质激素治疗	5
糖尿病	2~4

二、老年肺结核的临床特点

【推荐意见 2】 对于临床上具有结核病相关临床表现、原有呼吸系统基础疾病加重控制不佳的老年患者及慢性消耗性病变者,建议进行活动性肺结核的排查(投票专家 52 人;赞成 51 票,反对 0 票,弃权 1 票)。

肺结核的典型临床表现为午后低热、乏力、盗汗等全身表现,超过 2 周的咳嗽、咯痰、咯血及呼吸困难等呼吸系统表现,还有结节性红斑、虹膜睫状体炎及结核变态反应性关节炎等肺外变态反应性表现。老年肺结核患者常合并慢性支气管炎、肺气肿、肺心病等基础呼吸系统疾病,肺结核的典型呼吸系统表现常与这些呼吸系统疾病的表现重叠,部

分患者可表现为基础疾病症状的加重或控制不佳^[26-27]。老年肺结核患者机体免疫功能减退,针对 MTB 免疫的变态反应减弱,因此发热少见,而多表现为起病隐匿,常见疲劳、消瘦、贫血、低蛋白血症、电解质紊乱及认知障碍等,且肺外变态反应性表现少见。

三、病原学检查

(一)细菌学检查

【推荐意见 3】 建议对疑似老年肺结核患者进行痰涂片抗酸染色镜检,并同时液体或固体分枝杆菌培养及药物敏感试验,分枝杆菌培养阳性者对分离菌株进行菌种鉴定。对于无法咳痰或痰涂片抗酸染色镜检阴性的疑似老年肺结核患者,建议首先采用诱导排痰法获得痰液标本并进行上述检测(投票专家 52 人;赞成 51 票,反对 0 票,弃权 1 票)。

痰涂片抗酸染色是诊断肺结核的一项简单、重要的方法^[28]。涂片阳性不能确定是否为结核分枝杆菌复合群(*Mycobacterium tuberculosis complex bacteria*, MTBC),需要进一步行液体、固体培养及菌种鉴定,以确定是 MTBC 还是非结核分枝杆菌或麻风杆菌等。因老年患者呼吸道生理学特点、基础疾病(如脑血管疾病)及普遍无力型体质,部分患者不会咳痰或不易获得高质量的痰标本导致痰涂片阳性率降低^[29]。对于咳痰困难或是初始痰涂片阴性仍疑诊肺结核的患者,诱导痰可提高病原学诊断阳性率^[30],诱导痰 MTB 培养阳性率与经支气管镜获取的标本培养阳性率相似^[31],而且操作简单无创、安全性好^[32]。对于无痰、咳痰困难或初始涂片抗酸染色镜检阴性的疑似肺结核的老年患者,可采用诱导痰作为呼吸道标本采样方法^[33]。

(二)分子生物学检测

【推荐意见 4】 建议对疑似老年肺结核患者的呼吸道标本进行 MTB 分子生物学检测。建议对涂片抗酸染色阳性或分子生物学检测阳性的呼吸道标本,行利福平或利福平及异烟肼的快速分子药敏试验(投票专家 52 人;赞成 51 票,反对 1 票,弃权 0 票)。

MTB 分子生物学检测具有快速、敏感性高、特异性强,且可同时检测部分抗结核药物敏感性的优点,检测结果阳性可间接排除抗酸染色阳性的非 MTB 感染性疾病。目前结核病的分子生物学诊断方法主要有:结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(gene Xpert MTB/RIF,



Xpert)、环介导等温扩增技术(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)、线性探针技术(line probe assay, LPA)、溶解曲线技术、基因芯片技术、结核分枝杆菌 RNA 恒温扩增实时检测技术(simultaneous amplification and testing for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex, SAT-TB)和宏基因组高通量测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)等^[28, 34-36]。我国推荐 MTB 分子生物学定性及药物敏感试验检测技术分类见表 2。

表 2 我国推荐 MTB 分子生物学定性及药物敏感试验检测技术

分类	技术产品	检测药物
无药敏试验	TB-LAMP	无
	SAT-TB	无
同时检测药敏试验	Xpert MTB/RIF	RIF
	mNGS	RIF
进一步检测药敏试验	基因芯片	RIF 和 INH
	LPA(Hain)	RIF 和 INH
	探针溶解曲线法	RIF、INH、Sm、FQs、EMB
	反向杂交技术	RIF、INH、FQs、EMB、Am、Km、Cm

注:TB:结核病;LAMP:环介导等温扩增技术;SAT-TB:结核分枝杆菌核酸检测(RNA 恒温扩增);Xpert MTB/RIF:结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术;mNGS:宏基因组高通量测序;LPA(Hain):线性探针技术(Hain);RIF:利福平;INH:异烟肼;Sm:链霉素;FQs:氟喹诺酮类药物;EMB:乙胺丁醇;Am:阿米卡星;Km:卡那霉素;Cm:卷曲霉素

四、影像学检查

【推荐意见 5】 老年肺结核易发生在上叶尖、后段、下叶背段,还可发生在下叶基底段、中叶及舌叶,形态表现多样(投票专家 52 人:赞成 51 票,反对 1 票,弃权 0 票)。

肺结核是由 MTB 感染引起的慢性特异性炎症,其临床及病理学特点决定了胸部 CT 表现:病灶好发部位及多形态改变。继发性肺结核病灶多好发于上叶尖后段及下叶背段,可多叶段受累,并可波及胸膜,多表现为云絮状、斑点状、结节状、空洞状、条索状、团块状影,可表现为树芽征、梅花瓣征等多形态多密度改变,多伴卫星灶、纤维钙化、胸膜增厚、引流支气管征、支气管播散、支气管扩张等结核病特点。老年继发性肺结核患者影像学表现存在部位及形态的不典型性。部分患者病变位于舌叶、中叶、下叶^[37],下野肺结核^[38]在老年患者中相对较为常见。老年继发性肺结核的影像学常表现为

类似于肺癌的结节或肿块样病变、广泛的支气管肺炎、浸润性病灶为主,且浸润性病灶常不伴溶解坏死,浸润灶较非老年患者常见,而空洞病变则相对非老年患者少见^[37, 39-40]。老年糖尿病合并肺结核患者胸部 CT 显示干酪性肺炎、含气支气管影、虫蚀样空洞、厚壁空洞、支气管播散的发生率均明显高于单纯肺结核患者,且病变范围更广;同时发生于基底段、中叶、舌叶等不典型部位的比例也明显增高^[41]。反复迁延进展老年肺结核患者可出现肺损毁,损毁的肺组织体积缩小,其内多发纤维厚壁空洞、继发性支气管扩张,或伴有多发钙化等。纵隔肺门淋巴结结核可表现为纵隔肺门肿块,典型的肺门和纵隔淋巴结结核,增强 CT 多表现为增大的淋巴结边缘环形强化而中心不强化或分隔样强化为主,伴多发性局限低密度区^[42]。肺结核还有一些不典型的影像表现,包括簇状小结节、弥漫性磨玻璃影、反晕征、虫蚀样空洞、类似于机化性肺炎的大片实变影及间质性改变等^[43]。

TBTB 病变多表现为气道狭窄、闭塞及阻塞性肺不张等。老年 TBTB 一般病史隐匿或被忽视,所以病史较长,肺门或纵隔内增大淋巴结直接侵及相邻气管、支气管,引起管腔变窄、扭曲、变形,病变严重者同侧肺门和纵隔结构牵拉移位^[42],其他肺组织出现代偿性肺气肿和旧病不一的支气管播散病灶等。

TPE 病变多位于壁层、脏层及叶间胸膜,多为单侧胸膜炎性病变,多表现为胸膜增厚、粘连、包裹、钙化、结核瘤及增强显示环状强化等。老年 TPE 多为单侧胸腔积液,也可双侧胸腔积液,初治病例多表现为渗出性胸膜炎,复治病例多表现为大范围胸膜增厚、粘连、钙化及胸廓塌陷^[42]。

五、免疫学检查

【推荐意见 6】 疑似肺结核的老年患者可行结核菌素皮肤试验、血 γ -干扰素释放试验检测辅助诊断,特定条件下老年 HIV 阳性者可行尿侧流脂阿拉伯甘露聚糖检测诊断肺结核(投票专家 52 人:赞成 51 票,反对 0 票,弃权 1 票)。

目前临床上用于诊断 LTBI 和辅助诊断结核病的免疫学方法包括结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)、 γ -干扰素释放试验(interferon gamma release assays, IGRA)及血清结核抗体的检测。WHO 推荐的用于检测 MTB 感染的抗原皮肤试验有印度的 Cy-Tb、俄罗斯的 Diaskintest 及中国的 EC 皮试[基于早期分泌抗原靶蛋白 6(ESAT-6)和

培养滤液蛋白 10 (CFP-10) 皮肤试验, 简称 EC-皮试^[44], 我国推荐结核菌素纯蛋白衍生物 (PPD) 皮肤试验和 EC 皮试。IGRA 及 EC 皮试比起 PPD 皮肤试验, 具有特异性高、不受卡介苗接种及大多数非结核分枝杆菌感染的干扰、可在常规诊断依据的基础上起到更好补充或辅助诊断的作用。鉴于血清结核抗体检测假阳性和假阴性率均偏高, WHO 曾在 2011 年强烈建议不能用于肺和肺外结核病诊断, 但我国目前仍然把血清结核抗体的检测作为结核病辅助诊断的一种方法, 其实际诊断价值有限, 仅可作为一项较弱的参考指标^[45]。

老年肺结核患者因免疫及变态反应减弱等影响, 上述免疫学检查有时显示为阴性结果, 但阳性结果仍可对 LTBI、活动性结核病的临床诊断起辅助作用。WHO 推荐 QFT-Plus 可用于包括老年人及免疫功能低下的患者结核病的辅助诊断^[46]; ATS 推荐胸腔积液 IGRA 用于诊断 TPE^[33]; 我国结合 WHO 的推荐^[28], 推荐对于没有呼吸道症状的老年 HIV 阳性疑诊肺结核患者可通过尿侧流脂阿拉伯甘露聚糖 (lateral flow lipoarabinomannan, LF-LAM) 检测结合临床及影像来达到诊断的目的。

六、支气管镜检查

【推荐意见 7】 建议对于无法通过诱导痰获得呼吸道标本或痰/诱导痰阴性的疑似老年肺结核患者, 通过支气管镜吸取气道分泌物、刷检、冲洗或灌洗、活检等一种或多种方式联合获取呼吸道标本行病原学、病理学检查。建议收集支气管镜检查后痰标本用于抗酸染色涂片镜检、分子生物学检测和分枝杆菌培养 (投票专家 52 人: 赞成 51 票, 反对 0 票, 弃权 1 票)。

支气管镜检查是诊断痰 MTB 阴性肺结核的重要手段之一, 也是诊断 TBTB 的必要措施。国内外的临床研究结果均证实经支气管镜获取呼吸道标本进行病原学、病理学确诊肺结核的阳性率高于痰标本^[47-49], 尤其对于下野肺结核及疑诊肺结核的未吸收肺炎可提高诊断效能^[48]。临床上对于痰涂片抗酸染色阴性疑诊老年肺结核患者根据病情可采取经支气管镜抽吸分泌物、刷检、经气道冲洗、肺泡灌洗及活检等一种或多种方法联合提高诊断阳性率^[33, 50-52]。ATS 建议行支气管镜检查后留取痰液标本行 MTB 病原学检查提高检出率^[33]。支气管镜检查可直接观察气管和支气管黏膜及管腔内病变, 根据镜下特异性表现对 TBTB 的诊断进行分型、分期。

支气管镜检查术应用至今已积累了丰富的临

床经验, 目前无绝对禁忌证, 相对禁忌证范围亦日趋缩小。但对于老年患者这个特殊群体, 尤其是合并冠状动脉硬化性心脏病、高血压病、严重心肺功能不全、肺动脉高压、急性脑血管事件等的老年患者行支气管镜检查时发生并发症的风险高于一般人群, 具体情况可参照相关共识指南执行^[47, 53-59], 术前应进行充分评估, 慎重权衡利弊, 保障安全。

七、病理学检查

【推荐意见 8】 建议对于病原学阴性仍疑诊肺结核, 尤其是要与肿瘤相鉴别的老年患者, 根据临床综合分析权衡利弊, 选择经支气管活检、经皮穿刺肺活检等活检术获得病理诊断 (投票专家 52 人: 赞成 47 票, 反对 2 票, 弃权 3 票)。

活检标本可通过经支气管活检、经皮穿刺肺活检 (percutaneous transthoracic needle biopsy, PTNB)、胸腔镜肺活检及手术切除获得相应部位组织。经支气管活检及 PTNB 操作简便创伤小, 在老年患者中开展较为广泛。对于管腔内肿物可经支气管直接钳夹活检; 对于肺部弥漫性病变如疑诊血行播散性肺结核, 建议可行经支气管肺活检 (transbronchial lung biopsy, TBLB)^[33, 47] 或冷冻活检术; 纵隔淋巴结肿大、纵隔肿物、支气管腔外病变, 推荐经支气管针吸活检 (transbronchial needle aspiration, TBNA) 或支气管腔内超声引导下的经支气管针吸活检 (endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA); 外周型肺部病变患者行活检时, 建议采用 X 线透视、电磁导航、虚拟导航、径向支气管内超声、超细支气管镜等手段, 以提高诊断阳性率^[47]。对于怀疑肺结核的不典型病变如大片实变、反晕征、与肿瘤无法鉴别的团块、结节及局灶性浸润病变等可考虑 PTNB^[43, 60]。必要时还可经胸腔镜或手术切除获得肺、胸膜、淋巴结等组织标本。

老年肺结核的病理特征较非老年患者无特异性, 常可见一些陈旧性病变特征。结核病理学改变表现为上皮细胞样肉芽肿性炎, 光学显微镜下可见大小不等和数量不同的坏死性和非坏死性的肉芽肿。典型的结核肉芽肿由融合的上皮样细胞结节组成, 中心为干酪样坏死, 周边可见郎格罕多核巨细胞, 外层为淋巴细胞浸润和增生的纤维结缔组织。在病变区找到 MTB 可确诊结核病。组织病理学通常可采用抗酸染色方法, 切片染色后, 显微镜下常可以在坏死区中心或坏死区与上皮样肉芽肿交界处, 查见红染的两端钝圆并稍弯曲的短棒状杆



菌;用金胺罗达明荧光染色,在荧光显微镜下也可查见分枝杆菌。利用聚合酶链反应(PCR)技术能对石蜡包埋组织中 MTB DNA 进行检测并与其他抗酸杆菌相鉴别。对于仅有凝固性坏死和纤维化病变,在抗酸染色未找到 MTB 情况下,应用 PCR 对 MTB DNA 检测可提高诊断的敏感度和特异度。

八、老年结核性胸膜炎的辅助诊断方法

【推荐意见 9】 建议疑诊结核性胸膜炎老年患者行胸腔穿刺获得胸腔积液标本行常规、生化、腺苷脱氨酶及病原学、病理学检查(投票专家 52 人:赞成 51 票,反对 0 票,弃权 1 票)。

【推荐意见 10】 老年结核性胸膜炎患者胸腔积液腺苷脱氨酶(ADA)水平低于临床诊断界值(45 U/L),建议可同时进行胸腔积液 γ -干扰素[或酶联免疫斑点法(ELISPOT)]、IL-27 水平检测协助临床诊断。疑诊老年结核性胸膜炎患者可行可弯曲电子胸腔镜检查(投票专家 52 人:赞成 49 票,反对 0 票,弃权 3 票)。

TPE 是由于 MTB 直接感染胸膜和(或)胸膜超敏反应共同作用导致胸腔积液渗出的结果^[61]。TPE 是一种“少菌”的结核病,患者胸腔积液中 MTB 负荷量小、阳性率低^[62-64],因此在临床上胸腔积液 MTB 检测阴性不足以排除 TPE,可结合胸腔积液沉淀物及坏死组织进行病原学及病理组织学检查来提高诊断阳性率。临床研究结果显示,同时留取胸腔积液和胸腔积液沉淀物,分别行抗酸染色法、MTB 培养和 Xpert MTB/RIF,联合病理组织学检查,对结核性浆膜腔积液的诊断阳性率为 60%,高于单纯留取胸腔积液诊断的阳性率(41%)及单纯留取胸腔积液沉淀物诊断的阳性率(48%)($P<0.05$)^[65]。

TPE 胸腔积液中,辅助 T 淋巴细胞是主要的淋巴细胞。以淋巴细胞为优势伴胸腔积液 ADA 升高的渗出液是临床诊断 TPE 的重要依据;在结核病高流行地区,胸腔积液 ADA 是诊断 TPE 经济有效的标记物^[66-67]。由于老年患者淋巴细胞免疫功能减低,ADA 活性降低^[68],老年 TPE 患者中 ADA 的诊断效率降低^[69-70],但胸腔积液 ELISPOT 检测诊断 TPE 在不同年龄段均有稳定的表现。胸腔积液 γ -干扰素、IL-27 水平升高对老年 TPE 有较高的诊断价值,可作为临床诊断 TPE 的补充,但是具体界值尚缺乏统一标准^[66, 70]。

胸膜活检是确诊 TPE 的重要临床措施,对于怀疑 TPE 的患者,可通过胸腔镜胸膜活检、B 超引导下胸膜穿刺活检、CT 引导下胸膜穿刺活检^[71-72]。可

弯曲电子胸腔镜可直接观察胸腔积液的性状及胸膜病变位置、特性,并可精准获得靶病变组织,且操作简便、创伤小,对渗出性胸腔积液诊断价值高,在临床上广泛应用^[72-74]。局麻下可弯曲电子胸腔镜检查对老年 TPE 的诊断具有重要的临床意义,且安全性好,但临床上应严格掌握其适应证及禁忌证。

九、老年肺结核的诊断与鉴别诊断

(一)诊断原则

老年肺结核诊断以病原学、病理学检查为确诊依据。无病原学及病理学确诊依据者,需综合流行病学、危险因素、临床特点、胸部影像学、免疫学、气管镜及胸腔镜等介入措施,结合相关化验检查结果,排除其他诊断后做出临床诊断。诊断级别分为疑似病例、临床诊断病例和确诊病例。规范诊断应参照《标准》^[12]、《技术规范》^[13]结合美国 ATS 成人肺结核实践指南^[33]、WHO 结核病诊断快速检测新版^[28]等执行。

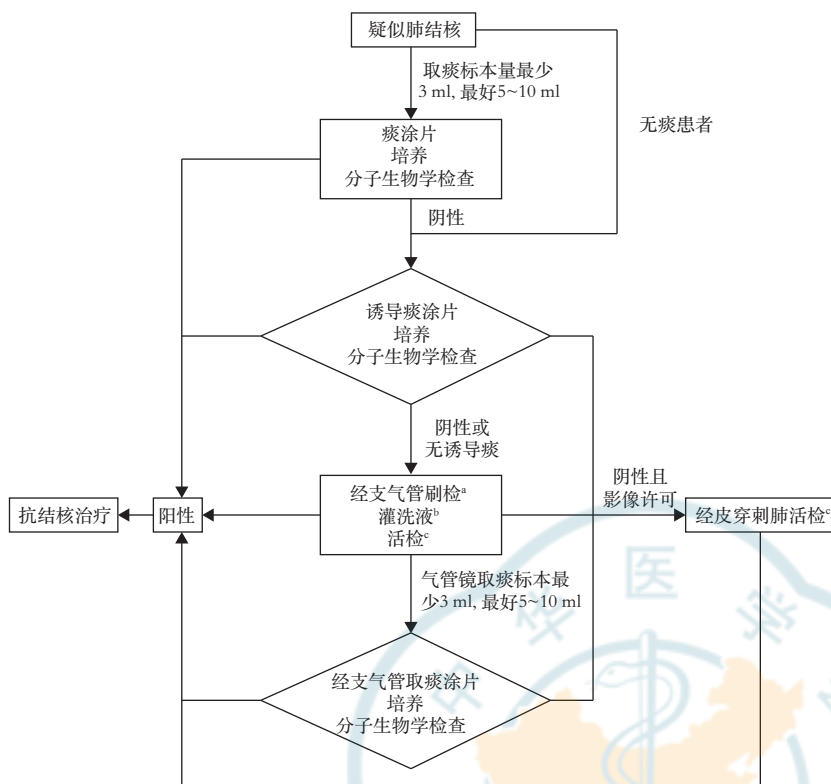
(二)诊断标准

1. 老年肺结核疑似病例诊断标准:符合以下任何 1 条:(1)满足老年原发性肺结核、血行播散性肺结核、继发性肺结核、TPE、TBTB 影像学特征性表现;(2)经过规范抗感染治疗、肺部影像吸收缓慢的老年肺炎患者;(3)具有肺结核危险因素同时肺部存在不能用确切疾病解释的异常影像。老年肺结核疑似病例诊断处理流程可参考图 1。

2. 老年原发性肺结核、血行播散性肺结核、继发性肺结核的临床病例诊断标准:符合老年原发性肺结核、血行播散性肺结核、继发性肺结核的影像学特征、临床上可排除其他疾病且符合以下 4 条中的 1 条:(1)有老年肺结核的相关临床表现;(2)TST 中度阳性或强阳性,或者 EC 皮试阳性,或者 IGRA 阳性或血清结核抗体阳性;(3)HIV 阳性有肺结核或肺外结核的体征和症状的老年患者、HIV 感染晚期或病情严重的老年患者、HIV 阳性 CD4⁺细胞计数 <200 个/mm³的老年住院患者、HIV 阳性 CD4⁺细胞计数 <100 个/mm³的老年门诊患者,以上情况之一,且尿液结核脂阿拉伯甘露聚糖抗原(TB LAM Ag)阳性;(4)具有病理学证实的肺外结核。

3. 老年 TPE 的临床病例诊断标准:符合 TPE 影像表现、临床上可排除其他疾病、胸腔积液表现为 ADA 升高的渗出液并符合以下免疫学检查中一项:(1)TST 中度阳性或强阳性,或者 EC 皮试阳性;(2)IGRA 阳性;(3)血清结核抗体阳性;(4)HIV 阳性有 TPE 的体征和症状的老年患者、HIV 感染晚期





注:^a涂片;^b涂片、培养、分子生物学检测;^c病理、组织培养、分子生物学检测

图1 老年肺结核疑似病例诊断处理流程图

或病情严重的老年患者、HIV 阳性 CD4⁺ 细胞计数 < 200 个/mm³ 的老年住院患者、HIV 阳性 CD4⁺ 细胞计数 < 100 个细胞/mm³ 的老年门诊患者, 以上情况之一, 且尿液 TB LAM Ag 阳性。

4. 老年 TBTB 的临床病例诊断标准: 符合 TBTB 影像学特征并具备 TBTB 支气管镜下改变。

5. 老年原发性肺结核、血行播散性肺结核、继发性肺结核的确诊病例诊断标准: 符合老年肺结核影像表现同时呼吸道标本病原学阳性(包括分子生物学阳性或者涂片抗酸染色阳性或培养阳性菌种鉴定为 MTBC)或组织活检符合结核病特征性病理表现。

6. 老年 TBTB 的确诊病例诊断标准: 符合支气管镜下表现且呼吸道标本病原学阳性(分子生物学阳性, 或涂片抗酸染色阳性, 或培养阳性并菌种鉴定为 MTBC), 或经支气管镜组织活检符合结核病特征性病理表现。

7. 老年 TPE 的确诊病例诊断标准: 符合 TPE 影像表现且胸腔积液, 或胸膜组织病原学阳性(分子生物学阳性, 或涂片抗酸染色阳性, 或培养阳性菌种鉴定为 MTBC), 或胸膜组织活检符合结核病特征性病理表现。

(三) 鉴别诊断

老年肺结核患者多数患有慢性支气管炎、肺气肿、糖尿病等基础疾病, 多需要与以下肺部疾病相鉴别。影像呈浸润表现的肺结核应与细菌性肺炎、支原体肺炎、肺真菌病、肺寄生虫病等感染性肺疾病相鉴别。表现为肺部团块影、结节影、实变及不张影, 与中央型肺癌、周围性肺癌、淋巴瘤、结节病、炎性假瘤、肺错构瘤、肺隔离症等相鉴别。血行播散性肺结核与支气管肺泡细胞癌、肺含铁血黄素沉着症、弥漫性肺间质病相鉴别。表现为空洞病变与癌性空洞、ANCA 相关血管炎、肺囊肿、囊性支气管扩张相鉴别。痰抗酸染色阳性应与非结核分枝杆菌肺病、肺奴卡菌感染、肺放线菌病鉴别。老年 TBTB 应与支气管哮喘、支气管肺癌、气道侵袭性曲霉菌病、变应性支气管肺曲霉菌病、结节病、气管支气管淀粉样变性、支气管异物等鉴别。

老年 TPE 应与各种漏出性胸腔积液、癌性胸腔积液、淋巴瘤相关性胸腔积液、肺炎旁胸腔积液、结缔组织病相关性胸腔积液等相鉴别。

十、老年肺结核的治疗

(一) 老年肺结核的治疗原则

【推荐意见 11】 对于老年肺结核患者, 建议按年龄分层选择抗结核治疗方案, 根据肝功能及肌酐清除率, 抗结核药物可减量使用, 有条件建议监测血药浓度。可根据年龄、脏器功能等制定个体化治疗方案(投票专家 52 人: 赞成 52 票, 反对 0 票, 弃权 0 票)。

【推荐意见 12】 对于老年结核性胸膜炎患者, 建议根据患者的耐受性, 尽可能行胸腔穿刺引流(投票专家 52 人: 赞成 52 票, 反对 0 票, 弃权 0 票)。

根据年龄, 可将老年人分为: 60~69 岁为低龄老年人, 70~79 岁为中龄老年人, 80 岁以上为高龄老年人, 建议根据年龄分层推荐不同治疗方案^[27, 75-76]。老年人随着年龄增长, 脏器功能出现不同程度生理性衰退, 影响药物的吸收、分布、排泄, 药物在体内代谢复杂, 血药浓度不同于非老年患者。老年肺结核治疗过程中有以下特点和困难: (1) 由于老年患者常有基础疾病, 对多种抗结核药



物联合治疗耐受性差,且有些药物之间存在相互作用^[77-78],组成化疗方案困难,影响治疗效果。(2)老年患者抗结核治疗过程中,胃肠道反应、肝肾功能损害、血液系统损害等不良反应发生率高于非老年患者^[33, 78-80]。(3)由于基础疾病、药物不良反应、社会经济因素等影响,易导致不规律治疗及治疗中断或疗程延长^[81]。对于老年肺结核患者的治疗,除了要遵循早期、联合、规律、全程、适量五项原则外,主要依据结核病的轻重、病变累及范围和严重程度、是否合并肺外结核、用药史、药物敏感试验,结合患者的基础病及生理机能选择合适的治疗药物,组成有效的化疗方案,也可根据病情及基础状况制定个体化治疗方案^[77]。建议在老年肺结核患者制定治疗方案及治疗管理中应遵循以下治疗原则。

1. 根据年龄分层制定抗结核治疗方案,必要时给予个体化治疗方案^[27, 76]。(1)低龄老年人:可采用推荐的成人治疗方案;(2)中、高龄老年人:利福平敏感肺结核以 3~4 种药物组成化疗方案;利福平耐药肺结核以 4~5 种药物为主组成化疗方案,特定情况下甚至可酌情减为 3~4 种药物。利福平敏感肺结核可考虑以利福喷丁替代利福平,对高龄老年利福平敏感肺结核患者避免使用链霉素,慎重使用吡嗪酰胺。

2. 药物的减量及适当延长给药间隔:老年人药代动力学特点是血药浓度偏高,肝脏代谢能力、肾脏排泄能力降低^[17, 77]。因此,老年肺结核患者在接受治疗前应根据患者的年龄、健康状况、疾病严重程度、体重等因素,综合考虑用药剂量及给药间隔,抗结核药每日剂量可使用正常药量的 1/2~3/4^[77]。国内关于老年肺结核治疗的临床研究显示,应用抗结核药常规剂量的 2/3 安全性好,并可取得较好的治疗效果^[20],必要时根据肌酐清除率给药或减量给药。氨基糖苷类、卷曲霉素、利福布汀、利福喷丁、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、左氧氟沙星等,需要根据肌酐清除率减量或延长给药间隔,WHO 建议当肌酐清除率<30 ml/min 时,乙胺丁醇、吡嗪酰胺每周 3 次给药^[78]。有条件时建议进行血药浓度监测,保证安全有效治疗。

3. 积极有效治疗基础疾病及并发症:糖尿病是老年肺结核最常见的基础疾病^[6, 78],糖尿病合并结核病治疗困难预后差,空洞率高于单纯肺结核患者,痰培养转阴时间长于无糖尿病患者^[82],控制血糖是糖尿病合并肺结核治疗成功的关键。对肺结核的治疗及预后有影响的其他基础病及合并症如:

艾滋病、慢阻肺、高血压病、冠状动脉硬化性心脏病、肾功能不全、肝炎肝硬化及胃肠功能紊乱、咯血等,应给予及时有效的治疗,一方面减轻症状促进改善患者整体状况,另一方面保证完成抗结核药物的疗程。

4. 关注药物之间的相互作用:老年人常有多种慢性基础病并已接受多种相应药物的治疗,因此抗结核药物种类不宜过多,更应注意药物之间可能发生相互作用^[78]。一般情况下异烟肼与有些药物合用会增加药物的毒性,而利福平为肝酶诱导剂,可降低一些药物的血药浓度和效应^[78, 83-84],从而影响基础疾病及合并症的治疗效果。利福平降低以下药物的血药浓度:苯二氮草类(地西洋、米达唑仑、氯氮平、奥沙西洋、氯硝西洋)、唑吡坦、精神类药物(米氮平、鲁拉西酮、喹硫平、丙米嗪、氯米帕明、盐酸舍曲林、盐酸去甲替林、盐酸丁螺环酮)、镇痛镇静神经类药物(吗啡、美沙酮、卡马西平、丙戊酸钠、磷酸可待因)、唑类抗真菌药(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾莎康唑、泊沙康唑)、氨茶碱、心血管药物(地高辛、毛地黄毒甙、美西律、奎尼丁、维拉帕米、普罗帕酮、胺碘酮、硝苯地平、地尔硫草、普萘洛尔、美托洛尔、依那普利、氯沙坦、妥卡尼)、降脂药(辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀)、抗菌素(克拉霉素、红霉素、多西环素、氯霉素)、非核苷逆转录酶抑制剂(依非韦仑、奈韦拉平、依曲韦林、利匹韦林、多拉韦林)、蛋白酶抑制剂(利托那韦、奈非那韦、安普那韦、洛匹那韦、阿扎那韦、福沙那韦、沙奎那韦、地瑞那韦、多替拉韦、拉替拉韦)、抗凝药(华法林、达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)、免疫抑制剂(环孢素、他克莫司、吗替麦考酚酯、西罗莫司)、糖皮质激素(地塞米松、泼尼松)、激素治疗(他莫昔芬、左旋甲状腺素)、磺脲类降糖药、格列奈类、噻唑烷二酮类(吡格列酮、罗格列酮)、DPP-IV 抑制剂(利格列汀、沙格列汀)。但利福平可增加二甲双胍的血药浓度。异烟肼可增加卡马西平、三唑抗真菌药、对乙酰氨基酚、丙戊酸、血清素能抗抑郁药、双硫仑、华法林和茶碱的毒性,但降低苯妥英和安定血浆水平。贝达喹啉与 CYP3A4 诱导剂(如利福霉素类包括利福平和利福喷丁)合用时降低贝达喹啉的血药浓度,与酮康唑或伊曲康唑联用时会增加贝达喹啉的血药浓度,导致不良反应的风险增加^[74]。洛匹那韦/利托那韦、达格那韦/利托那韦、阿扎那韦/考比司他增加贝达喹啉浓度,而依非韦伦、依曲韦林降低贝达喹啉浓度^[84]。



5. 合理管理抗结核治疗的老年肺结核患者^[85]:

(1) 老年肺结核患者应接受直接督导治疗(directly observed treatment, DOT): DOT 是改善治疗结局的重要措施。老年肺结核患者可能因基础疾病、脏器功能减退、药物不良反应的发生及社会经济心理状况的不良影响,导致治疗依从性的降低,影响治疗结局。非 DOT 不仅是导致不良结局发生率及病死率升高的原因^[86-88],也是延迟强化期痰菌转阴的因素^[88]。(2) 对老年患者给予综合关怀,加强个人护理,减少患者流动性、改善患者的临床一般状况;(3) 由于老年人抗结核治疗过程中胃肠道不良反应发生率高及常伴有厌食症,应重视营养支持治疗;(4) 对老年结核病患者适当给予心理干预及关怀;(5) 抗结核治疗过程中需要整合临床药师的合理化建议,定期监测药物的不良反应,建议有条件的地区进行血药浓度监测保证安全并有效^[89]。

6. 对于老年 TPE 患者:应根据患者的耐受性,尽可能行胸腔穿刺引流减轻症状,保护肺功能。对于中到大量积液患者,胸腔穿刺引流可快速缓解呼吸困难、咳嗽等症状。在明确诊断后,应根据病情及时行胸腔置管引流胸腔积液,及时清除胸腔积液中的炎性物质,可减轻发热症状,并可减轻长时间胸膜炎症反应导致的胸膜增厚和对肺功能的影响。对于慢性局限性包裹性积液进行胸腔积液引流也可减轻对肺组织的压迫,改善肺活量^[90]。胸腔注射尿激酶可溶解纤维蛋白,促进胸腔积液引流,减轻胸膜肥厚粘连^[91]。

7. 老年患者的诊断性抗结核治疗:部分老年患者耐受有创检查的能力下降,对于不明原因发热疑诊肺结核及不明原因渗出性胸腔积液疑诊 TPE 患者,经过与患者及家属充分沟通后,可行诊断性(经验性)的抗结核治疗,通过动态观察患者对抗结核治疗的反应,判断抗结核治疗是否有效,作为诊断或排除结核病的依据。诊断性抗结核治疗一般 1~2 个月^[27],也有专家建议 2~3 个月。如果治疗后症状无改善或病灶范围持续增大,则应重新考虑肺结核诊断^[92]。老年患者抗结核治疗中除了密切监测治疗疗效反应外,一定要密切监测抗结核药物的不良反应,保证患者安全。

(二) 老年肺结核化疗方案

本共识化疗方案涉及的药物如下:异烟肼:H,利福平:R,吡嗪酰胺:Z,乙胺丁醇:E,利福喷丁:P,左氧氟沙星:Lfx,莫西沙星:Mfx(M),贝达喹啉:Bdq,利奈唑胺:Lzd,环丝氨酸:Cs,氯法齐明:Cfz,

阿米卡星:Am,卷曲霉素:Cm,卡那霉素:Km,丙硫异烟胺:Pto,高剂量异烟肼:H_h。

1. 老年利福平敏感肺结核的化疗方案:

【推荐意见 13】 推荐老年敏感肺结核治疗方案首先选择 2HRZE/4HR,其次可选 9HRE,对于血行播散性肺结核、胸内淋巴结核、结核性胸膜炎、气管支气管结核、有糖尿病、矽肺基础病及重症肺结核患者建议 2HRZE/10HRE 治疗方案(投票专家 52 人:赞成 47 票,反对 2 票,弃权 3 票)。

【推荐意见 14】 推荐老年异烟肼耐药肺结核选择 6~9RZELfx,血行播散性肺结核、胸内淋巴结核、结核性胸膜炎、气管支气管结核、有糖尿病、矽肺基础病及重症肺结核患者建议疗程可延长至 12 个月(投票专家 52 人:赞成 49 票,反对 2 票,弃权 1 票)。

【推荐意见 15】 不能耐受利福平的老年结核病患者可选择利福喷丁替代,不能耐受吡嗪酰胺的老年结核病患者可结合年龄及具体病情选择喹诺酮(左氧氟沙星或者莫西沙星)制定个体化治疗方案(投票专家 52 人:赞成 49 票,反对 1 票,弃权 2 票)。

参照《技术规范》及相关指南,对药物敏感老年肺结核,可酌情给予 2HRZE/4HR、9HR 治疗方案,对于血行播散性肺结核、胸内淋巴结核、TPE、TBTB、有糖尿病、矽肺及重症肺结核患者建议 2HRZE/10HRE 治疗方案^[13, 33, 75, 78, 83, 86]。WHO 2022 年推荐了 2HPMZ/2HPM 方案^[78],包含利福喷丁剂量为 1 200 mg/d,对于老年患者治疗的安全性及有效性还有待于真实世界临床研究来进一步证实。对老年异烟肼单耐药的肺结核给予 6~9 REZLfx 治疗方案,有血行播散性肺结核、胸内淋巴结核、TPE、TBTB 等情况,疗程延长至 12 个月及以上^[13, 76, 93-94]。尼日利亚有研究对老年肺结核给予 2RHZE/6HE 及 2RHZE/4HR 方案,治疗成功率为 71.1%^[8],国内老年肺结核患者接受 6~9HRZE/HR 方案治疗,好转率达 97.85%^[26]。接受异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺治疗的老年患者中,导致不良反应相关的药物最常见的是吡嗪酰胺,最常见的严重不良事件是肝毒性,其次是胃肠道反应^[21, 80],吡嗪酰胺引起严重不良事件的风险随着年龄的增加而显著增加^[80]。美国疾病控制与预防中心和感染病学学会评估,对于低耐药性风险的老年轻症肺结核患者,吡嗪酰胺在初始给药方案中的获益小于严重不良事件的风险^[95-96]。因此,不建议年龄 80 岁以上的轻症和低耐



药风险患者在强化期使用吡嗪酰胺^[27, 75, 78],同时建议在强化期末使用吡嗪酰胺治疗的患者总疗程应延长到至少 9 个月^[75]。具有高细菌负荷(如空洞病变)的老年 APTB,建议在 HRE 基础上加用第四种抗结核药,如吡嗪酰胺或氟喹诺酮(左氧氟沙星、莫西沙星)治疗^[75, 95]。也有研究表明,在密切监测下,>75 岁甚至>80 岁的高龄患者使用含吡嗪酰胺的 HRZE 治疗方案疗效好、可耐受,也是安全的^[21, 97]。在老年肺结核含吡嗪酰胺的治疗方案中出现吡嗪酰胺相关不良反应,停用吡嗪酰胺后,使用氟喹诺酮替代治疗的耐受性、安全性好^[21]。我国以 HRZE 为基础对照,分别比较了以莫西沙星替代异烟肼和加用左氧氟沙星的方案,对老年肺结核治疗效果和安全性进行观察,结果显示含莫西沙星、左氧氟沙星方案治疗效果好,安全性高^[98-99]。对于选择一线抗结核药物制定方案困难的老年敏感肺结核患者,必要时可根据年龄、基础疾病、脏器功能及对药物耐受性,选择氟喹诺酮药物制定个体化治疗方案。利福平对生长活跃及休眠菌均有杀菌活性,但老年患者对其胃肠道耐受性差,肝功能损害风险较高,临床上不能耐受利福平或出现肝损害风险高的老年患者可应用利福喷丁替代利福平。利福喷丁半衰期长,口服耐受性好,安全性高,治疗结核病的疗效确切^[100]。帕司烟肼是异烟肼的对氨基水杨酸盐,其分子结构中特殊“N”位结合,使对氨基水杨酸阻碍异烟肼体内乙酰化过程,降低了胃肠道不良反应且具有更小的肝脏损害,在老年肺结核的治疗中疗效及安全性较好^[101]。

2. 利福平耐药结核病(RR-TB)/耐多药结核病(MDR-TB)的化疗方案:

【推荐意见 16】 推荐老年 RR-TB/MDR-TB 治疗方案:氟喹诺酮敏感的长程治疗方案:6Lfx(Mfx)BdqLzd(Cs)Cfz/12Lfx(Mfx)Lzd(Cs)Cfz;6Lfx(Mfx)CfzCsAm(Cm)Z(E,Pto)/14Lfx(Mfx)CfzCsZ(E,Pto);氟喹诺酮敏感的短程治疗方案有:4~6BdqLfx(Mfx)CfzZEH_hPto/5Lfx(Mfx)CfzZE;4~6AmMfxPtoCfzZH_hE/5MfxCfzZE;氟喹诺酮耐药的长程治疗方案:6BdqLzdCsCfz/14LzdCsCfz(投票专家 52 人:赞成 48 票,反对 2 票,弃权 2 票)。

【推荐意见 17】 高龄老年利福平耐药肺结核患者避免选用氨基糖苷类、卷曲霉素,避免含丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、吡嗪酰胺三药联合的方案。可结合患者年龄及具体情况制定个体化治疗方案(投票专家 52 人:赞成 51 票,反对 1 票,弃权 0 票)。

在抗结核新药上市前老年 MDR-TB 的治愈率仅 28.8%(17/59),低于非老年患者的 51.3%(41/80)($P<0.05$),在老年 MDR-TB 抗结核治疗过程中肝肾功能损害的发生率高于中青年组^[79]。自抗结核新药推广应用以及优化抗 RR-TB/MDR-TB 的方案以来,RR-TB/MDR-TB 治疗成功率分别可达 78.8%/79.8%^[102]。《技术规范》、中华医学会结核病学分会、中国防痨协会、WHO 指南推荐的耐药结核病的治疗原则及方案适用于老年患者^[13, 42, 76, 103-104],尽量选择因不良反应导致停药发生率低的药物组成治疗方案。关于 MDR-TB 药物不良反应的 Meta 分析结果显示,因药物不良反应导致永久停药发生率较低的药物有:左氧氟沙星、莫西沙星、贝达喹啉、氯法齐明;致永久停药的发生率高的药物有丁胺卡那、卡那霉素、卷曲霉素、对氨基水杨酸钠、利奈唑胺^[105]。研究结果还显示,至少有一个导致永久停药的不良事件与年龄相关。丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠是治疗 RR-TB 的 C 组药物,但是和吡嗪酰胺一样导致肝损害发生率较高,研究结果显示单用丙硫异烟胺及对氨基水杨酸钠方案致肝损伤发生率分别为 7.3%、5.8%,而丙硫异烟胺联合吡嗪酰胺方案致肝损伤发生率则为 9.8%,丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠、吡嗪酰胺三药联合方案致肝损伤发生率高达 20.7%^[106],对于老年患者应尽量避免三药联合应用。

2007 年,我国对 324 株耐多药结核菌株成功传代培养并进行了药敏试验,结果显示≥60 岁老年患者对吡嗪酰胺耐药率低于<40 岁患者^[107],因此对老年 RR-TB/MDR-TB 患者,吡嗪酰胺仍是可能有效的备选药物。而 MDR-TB 菌株对莫西沙星的耐药性检测结果表明≥60 岁患者更有可能对莫西沙星在最低抑菌浓度为 0.5 mg/L 时产生耐药性^[108]。莫西沙星在中国老年 MDR-TB/RR-TB 患者中应用前建议有条件进行快速分子药敏检测以确定其敏感性。

目前尚缺乏针对老年 RR-TB/MDR-TB 患者含贝达喹啉和(或)德拉马尼等新药物的化疗方案的队列研究数据。来自美国小样本的临床研究证实,含贝达喹啉 6 个月方案治疗老年非结核分枝杆菌肺炎安全性及耐受性良好,没有发生严重心脏相关不良事件,也没有病例因不良事件停止用药^[109]。贝达喹啉和德拉马尼都有 QTc 延长的不良反应,一项来自韩国的研究显示,单独或联合使用贝达喹啉和德拉马尼的新药治疗 MDR-TB 取得了令人满意的中期治疗效果,而且老年患者使用药物安全性和



耐受性好^[110]。北京胸科医院使用含贝达喹啉方案治疗 20 例 65 岁以上利福平耐药肺结核患者并随访 24 周, 研究显示共有 12 例患者实现培养转阴, 胸部 CT 扫描显示 7 例显效、5 例有效; 1 例患者因新发左前束传导阻滞停用, 5 例出现 QTc 间期 >450 ms, 其中 1 例 QTc 间期 >500 ms 停药, 4 例患者死亡, 死亡原因与贝达喹啉无关^[111]。老年患者排除严重心脏病及 QTc 延长后, 可在密切监测心电图下接受含贝达喹啉方案治疗。Wang 等^[112]总结了我国多中心含环丝氨酸治疗耐多药肺结核资料, 评估治疗方案 6ZKm (Am, Cm) Lfx (Mfx) Pto Cs/18 ZLfx (Mfx) Pto Cs 的疗效及安全性, 结果显示总体治愈率达 66.0%, 纳入病例中包含 65~70 岁老年患者 26 例, 老年患者治愈率为 50%。由环丝氨酸引起的不良反应为精神症状者 27 例, 占研究人群的 4.3% (27/623), 27 例患者中有 19 例 (70.4%) 发生在治疗的前 6 个月, 其余 8 例 29.6% (8/27) 发生在治疗第 7~13 个月。利奈唑胺具有较强的抗分枝杆菌作用, 含利奈唑胺方案治疗 RR-TB 疗效确切, 但是因利奈唑胺长期应用导致的骨髓抑制、胃肠道反应、视神经病变和周围神经病变等不良反应甚至永久停药发生率高^[113-115]。含利奈唑胺方案治疗组贫血、恶心/呕吐、视神经病变和周围神经病变发生率高, 剂量与不良反应发生率呈正相关, 目前关于利奈唑胺的剂量和疗程尚无统一的意见^[115]。文献报道利奈唑胺的疗程为 1~36 个月, 剂量 300~1 200 mg/d^[114], WHO 推荐至少使用 6 个月, 全程使用更能获益^[44, 115-116]。ZeNix 研究将肺部 XDR-TB、Pre-XDR-TB、RR-TB 患者随机分配到含贝达喹啉、普瑞玛尼及四个不同剂量疗程的利奈唑胺 (1 200 mg/d, 26 周; 1 200 mg/d, 9 周; 600 mg/d, 26 周; 600 mg/d, 9 周) 方案之一, 研究结果显示接受利奈唑胺 600 mg/d 剂量疗程 26 周的三药方案组总体风险-收益比高, 不良事件发生率低且利奈唑胺剂量调整少^[117]。对于老年 MDR-TB 患者每天服用低剂量利奈唑胺 (即利奈唑胺 300 mg/次, 每周 ≥ 5 次或间歇给药 600 mg/次, 每周 < 5 次) 相比标准剂量 (利奈唑胺 600 mg/次, 每周 ≥ 5 次), 利奈唑胺低剂量组治疗成功率高于标准剂量组, 而且低剂量组没有死亡及失访病例^[118]。老年 RR-TB/MDR-TB 长期使用利奈唑胺治疗的剂量、疗程可根据病情个体化选择, 治疗过程中应密切监测不良反应。24 周的全口服 BPaLM 治疗方案 (贝达喹啉 400 mg 1 次/d, 2 周, 后续 200 mg 3 次/周, 22 周; 普瑞玛尼 200 mg

1 次/d, 24 周; 利奈唑胺 600 mg 1 次/d, 16 周, 后续 300 mg 1 次/d, 8 周; 莫西沙星 400 mg 1 次/d, 24 周) 随机分配纳入了 17~71 岁的 RR-TB 患者, 研究结果显示 BPaLM 方案疗效非劣效于 9~20 个月标准治疗方案, 并且有更好的安全性^[119]。除遵循上述治疗原则外, 对老年 RR-TB/MDR-TB 患者还可参考以下建议及注意事项^[27, 76, 120]: (1) 首选杀菌剂和因药物不良反应导致永久停药风险低的抗结核药物; (2) 对于高龄患者选药品种要适当减少; (3) 可选择左氧氟沙星或莫西沙星、贝达喹啉、氯法齐明、环丝氨酸、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸组成有效的治疗方案; (4) 为降低 QTc 延长发生率, 建议可首选左氧氟沙星而不是莫西沙星, 与氯法齐明及贝达喹啉同时应用组成方案, 密切监测心电图; (5) 可酌情选用利奈唑胺治疗, 具体剂量及疗程酌情个体化制定, 一般建议可给予 300~600 mg/d, 每周 5~7 d, 疗程至少 90 d, 如无不良反应则尽量延长疗程^[44, 114-118], 密切监测疗效及不良反应; (6) 关于组成方案过程中药物相互替代: 如有不能使用的药品, 可以选择利奈唑胺、环丝氨酸、口服对氨基水杨酸钠等相互替代, 如不能获得贝达喹啉, 低龄老年患者可使用包含注射剂的方案, 或使用利奈唑胺、环丝氨酸或口服对氨基水杨酸钠或帕司烟肼替代注射剂^[99]。

结合 WHO、中华医学会结核病学分会指南、《技术规范》及文献推荐氟喹诺酮敏感的长程治疗方案: 6Lfx (Mfx) BdqLzd (Cs) Cfz/12Lfx (Mfx) Lzd (Cs) Cfz; 6Lfx (Mfx) CfzCsAm (Cm) Z (E, Pto)/14Lfx (Mfx) CfzCsZ (E, Pto); 氟喹诺酮敏感的短程治疗方案: 4~6BdqLfx (Mfx) CfzZE_HPto/5Lfx (Mfx) CfzZE; 4~6AmMfxPtoCfzZH_E/5MfxCfzZE; 氟喹诺酮耐药的长程治疗方案: 6BdqLzdCsCfz/14LzdCsCfz^[13, 76, 103-104, 116, 120]。亦可根据患者年龄、基础疾病、生理机能、对抗结核药物的耐受性、既往用药史及药敏试验制定个体化治疗方案。

(三) 其他辅助治疗

1. 经支气管镜局部介入治疗:

【推荐意见 18】 老年 TBTB 经支气管镜局部治疗参照《气管支气管结核诊断和治疗指南》及《良性中心气道狭窄经支气管镜介入诊治专家共识》, 结合患者身体状况、基础疾病综合考量、权衡利弊后制定治疗方案 (投票专家 52 人: 赞成 51 票, 反对 1 票, 弃权 0 票)。

经气管镜介入治疗配合全身抗结核治疗是缓



解症状及改善 TBTB 治疗结局的重要措施,目前针对 TBTB 介入治疗方法包括:经支气管镜气道内给药、冷冻术、球囊扩张术、热消融疗法(激光、高频电刀、氩气刀及微波等)、气道内支架置入术等措施,不同类型介入治疗技术各自特点及风险亦不尽相同。对 TBTB 的介入治疗依不同的分型分期采取的介入治疗手段也不尽相同,临床上可采用多种手段相结合的综合介入治疗,中心气道中重度狭窄是临床介入治疗的重点^[50, 121-123],小样本的临床观察对于中青年有临床症状的肺段和亚段结核性瘢痕狭窄,经支气管镜介入治疗可改善患者的临床症状,一定程度增加了患者的储备肺功能^[124],但对于老年患者临床研究较少,需严格掌握治疗时机^[125]。

值得注意的是,因镜下介入治疗的时间延长,操作相对复杂且需要反复多次治疗,部分治疗方式需要在全身麻醉下进行,手术本身并发症较常规支气管镜检查增多,而老年患者随年龄增长,脏器功能及储备能力衰减,基础疾病增加,其手术风险显著高于青中年人群,故治疗前应慎重权衡利弊,充分评估各种介入技术可能带来的收益及风险后谨慎进行。

2. 外科手术治疗:

老年 RR-TB/MDR-TB 在抗结核治疗的基础上,病变局限但持续排菌的患者可按 WHO 推荐择期行肺部分切除术(肺叶切除术或楔形切除术),横断面队列研究结果显示,化疗联合肺叶切除术或楔形切除术提高了治疗成功率,但全肺切除术的患者并未取得较好的疗效^[108]。对于经过规范抗结核治疗、病变局限的空洞性病变可酌情考虑肺叶或亚肺叶切除术,亚肺叶切除术安全性良好^[126]。对于老年肺结核患者,建议严格把握手术适应证,综合考量,术前建议进行多学科会诊。

3. 营养支持治疗:

【推荐意见 19】 建议对老年低蛋白血症的肺结核患者补充白蛋白(投票专家 52 人:赞成 48 票,反对 1 票,弃权 3 票)。

APTB 患者中营养不良发生比例较高^[127],体重指数(BMI)≤18.5 kg/m²是老年患者治疗失败的重要预测因子^[20]。补充营养膳食和能量可能会促进肺结核康复期间的体重增加,但目前还没有证据表明可以改善结核病的治疗结局,目前也没有对临床有益的每日常规推荐用量^[128]。Honjo 等^[129]评估了老年肺结核患者死亡的影响因素,多变量风险回归分析显示,患者一般状况较差($HR=7.311$, 95%CI

1.005~53.181, $P=0.049$)和低白蛋白水平($HR=0.228$, 95%CI 0.099~0.524, $P=0.001$)可预测结核病相关死亡。在老年肺结核治疗中应关注患者营养状态,对低蛋白血症患者补充白蛋白及营养支持,以降低病死率。

4. 中药治疗:

动物实验已经证实了有些中药提取物对 MTB 具有杀菌及调节机体免疫功能紊乱的作用^[130]。有学者对耐药肺结核和复治肺结核采用标准抗结核治疗方案联合中药辅助治疗进行临床研究,结果显示中药辅助治疗在改善症状、促进病灶吸收、提高耐药结核病治愈率方面取得了一定的研究成果,证实了中药可以抑制 MTB 的生长^[131-132]。对于老年肺结核尤其不能组成有效化疗方案的难治性患者可以酌情给予中药辅助治疗,中药治疗过程中应定期监测血尿常规及肝肾功能。

5. 免疫治疗:

【推荐意见 20】 建议对免疫力低下的老年肺结核患者给予免疫辅助治疗(投票专家 52 人:赞成 50 票,反对 0 票,弃权 2 票)。

结核病的发病和进展的主要因素是 Th1 反应减弱和 Th2 反应增强导致的 Th1/Th2 失衡,而免疫保护反应包括杀菌反应和抑菌反应。结核病免疫治疗主要目的是恢复 Th1/Th2 平衡,增强 Th1 反应和抑制过度的 Th2 反应,增强保护性免疫或减弱结核病的免疫病理反应而发挥辅助性作用。母牛分枝杆菌菌苗不仅具有明显的双向免疫调节功能,还具有增强巨噬细胞功能,可缩短老年肺结核患者症状改善的时间、加速痰菌转阴、病灶吸收和空洞闭合^[133]。草分枝杆菌疫苗可应用于免疫功能低下的肺结核患者,以改善痰菌转阴率,促进病灶吸收^[133]。IFN- γ 可用于治疗对抗结核药物耐受性差和(或)无反应的耐药结核病。MDR-TB 患者可以肌肉注射、皮下注射或雾化吸入,IFN- γ 雾化吸入可以安全地到达下呼吸道而没有全身不良反应,有文献报道疗程可长达 5~6 个月,而且可预防结核病复发^[134]。虽然 IFN- γ 辅助治疗 MDR-TB 有效,但是 IFN- γ 治疗结核病尚需要进一步的临床研究来验证。

十一、结语

老年患者行有创操作如经支气管活检、PTNB、可弯曲胸腔镜等检查风险较非老年患者高,期待细胞外囊泡的研究进展及新的生物学标志物如 miR-155、TNF- α 、IL-37 等在老年 APTB 的诊断方面



发挥作用^[135-136]。老年 TBTB 经支气管镜的局部介入治疗措施及治疗频率的选择,迫切需要高质量的临床对照研究及循证医学证据指导来制定具体方案。制定老年肺结核尤其是利福平耐药肺结核的治疗方案,主要包括选择组成化疗方案的药物品种及数量、某些药物的剂量(如利奈唑胺、氟喹诺酮、贝达喹啉、普瑞玛尼等)、新药的应用及疗程。对于老年肺结核患者,药物品种多、剂量高的短程治疗方案的安全性、有效性、可耐受性,还有赖于今后高质量的临床研究来提供依据,以进一步优化共识相关内容。

执笔:梅早仙、丁卫民、侯代伦

专家组成员(单位按拼音排序,专家按姓氏拼音排序):

安徽省胸科医院(刘盛盛、王华),北京清华长庚医院(林明贵),长春传染病医院(韩利军),长沙市中心医院(贝承丽),成都市公共卫生临床医疗中心(蒋良双、吴桂辉),重庆市公共卫生医疗救治中心(严晓峰、杨松),重庆医科大学第一附属医院(郭述良、王璞),福建省福州肺科医院(陈晓红),广州市胸科医院(谭守勇),哈尔滨市胸科医院(郭春辉、王莲芝),杭州师范大学附属医院(徐金田),杭州市红十字会医院(蔡青山),解放军总医院第八医学中心(梁建琴),山东省公共卫生临床中心(金锋、熊瑜),沈阳胸科医院(金波),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(车南颖、陈步东、丁卫民、杜建、段鸿飞、高静韬、高孟秋、侯代伦、黄海荣、康万里、李传友、李亮、刘宇红、梁晨、逢宇、唐神结、于佳佳),太原市第四人民医院(常蕴青、王利花),天津市海河医院(冀萍、韩骏锋、吴琦),天津市天津医院(梅早仙、余宏伟),天津医科大学总医院(张静),同济大学附属上海市肺科医院(范琳、顾瑾、郝晓晖、刘一典、沙巍、宋言峥、武春燕、姚岚),深圳市第三人民医院(陈雪融、卢水华),苏州市第五人民医院(唐佩军),武汉市第四医院(彭鹏),武汉市肺科医院(杜韵、袁保东)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- Definition of an older or elderly person. Available at: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2020[R]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018[R]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8):485-508.
- Tuberculosis Surveillance Center (TSC), RIT, JATA. TUBERCULOSIS ANNUAL REPORT 2014--(2) Tuberculosis in Pediatric and Elderly Patients[J]. Kekkaku, 2016, 91(4):481-487.
- Lee CH, Wang JY, Lin HC, et al. Treatment delay and fatal outcomes of pulmonary tuberculosis in advanced age: a retrospective nationwide cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):449. DOI: 10.1186/s12879-017-2554-y.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2021[R]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- Oshi DC, Oshi SN, Alobu I, et al. Profile and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly in southeastern Nigeria, 2011-2012[J]. PLoS One, 2014, 9(11):e111910. DOI: 10.1371/journal.pone.0111910.
- Guthmann JP, Léon L, Antoine D, et al. Tuberculosis treatment outcomes of notified cases: trends and determinants of potential unfavourable outcome, France, 2008 to 2014[J]. Euro Surveill, 2020, 25(4). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.1900191.
- Li SJ, Li YF, Song WM, et al. Population aging and trends of pulmonary tuberculosis incidence in the elderly[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 302. DOI: 10.1186/s12879-021-05994-z.
- Leung EC, Leung CC, Chang KC, et al. Delayed diagnosis of tuberculosis: risk factors and effect on mortality among older adults in Hong Kong[J]. Hong Kong Med J, 2018, 24(4):361-368. DOI: 10.12809/hkmj177081.
- 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断: WS 288-2017[S/OL]. (2017-11-09)[2021-12-08]. <http://www.nhpc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2017/12/20171212154852389.pdf>.
- 国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国结核病预防控制工作技术规范(2020 年版)的通知 [A/OL]. (2020-04-02) [2021-12-08]. <http://tb.chinacdc.cn/ggl/202004/P020200414515703939844.Pdf>.
- Stead WW. The pathogenesis of pulmonary tuberculosis among older persons[J]. Am Rev Respir Dis, 1965, 91: 811-822. DOI: 10.1164/arrd.1965.91.6.811.
- Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age[J]. Proc Biol Sci, 2015, 282(1821):20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085.
- Rajagopalan S. Tuberculosis in Older Adults[J]. Clin Geriatr Med, 2016, 32(3): 479-491. DOI: 10.1016/j.cger.2016.02.006.
- Schaaf HS, Collins A, Bekker A, et al. Tuberculosis at extremes of age[J]. Respirology, 2010, 15(5): 747-763. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01784.x.
- Hodgson K, Morris J, Bridson T, et al. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections[J]. Immunology, 2015, 144(2): 171-185. DOI: 10.1111/imm.12394.
- Yew WW, Yoshiyama T, Leung CC, et al. Epidemiological, clinical and mechanistic perspectives of tuberculosis in older people[J]. Respirology, 2018, 23(6): 567-575. DOI: 10.1111/resp.13303.
- 王仲元, 苏锐, 安慧茹, 等. 老年肺结核 643 例的临床特点[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(3): 213-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.03.017.
- Di Gennaro F, Vittozzi P, Gualano G, et al. Active pulmonary tuberculosis in elderly patients: a 2016-2019 retrospective analysis from an Italian referral hospital[J].



- Antibiotics (Basel), 2020, 9(8). DOI: 10.3390/antibiotics9080489.
- [22] Chung WS, Chen YF, Hsu JC, et al. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pulmonary tuberculosis: a population-based case-control study[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(10):1193-1199. DOI: 10.1111/ijcp.12459.
- [23] Lee CM, Heo J, Han SS, et al. Inhaled corticosteroid-related tuberculosis in the real world among patients with asthma and COPD: a 10-year nationwide population-based study[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(4): 1197-1206. e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.007.
- [24] Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(160).DOI: 10.1183/16000617.0075-2021.
- [25] Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections[M]. 7th ed. Washington, DC: ASM Press, 2017: 70-71.
- [26] 张海清. 老年肺结核患者的临床特点分析[J]. *当代医学*, 2015, (24): 84-85. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2015.24.055.
- [27] 唐神结, 李亮. 临床医务人员结核病防治培训教材[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019:100-102.
- [28] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis detention, 2021 update[R]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [29] Velayutham BR, Nair D, Chandrasekaran V, et al. Profile and response to anti-tuberculosis treatment among elderly tuberculosis patients treated under the TB Control programme in South India[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e88045. DOI: 10.1371/journal.pone.0088045.
- [30] Sakashita K, Fujita A, Takamori M, et al. Efficiency of the Lung Flute for sputum induction in patients with presumed pulmonary tuberculosis[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(4):1503-1509. DOI: 10.1111/crj.12697.
- [31] Luo W, Lin Y, Li Z, et al. Comparison of sputum induction and bronchoscopy in diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: a systemic review and meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 146. DOI: 10.1186/s12890-020-01192-w.
- [32] Keeratchananont W, Nilmoje T, Keeratchananont S, et al. Diagnostic yield and safety of sputum induction with nebulized racemic salbutamol versus hypertonic saline in smear-negative pulmonary tuberculosis[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2015, 9(5): 217-223. DOI: 10.1177/1753465815594529.
- [33] 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.
- [34] 《中国防痨杂志》编辑委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会基础学组和临床学组. 结核分枝杆菌耐药性检测专家共识[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(2): 129-137. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.003.
- [35] Chen P, Sun W, He Y. Comparison of metagenomic next-generation sequencing technology, culture and GeneXpert MTB/RIF assay in the diagnosis of tuberculosis [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(8):4014-4024. DOI: 10.21037/jtd-20-1232.
- [36] 中华医学会检验医学分会. 高通量宏基因组测序技术检测病原微生物的临床应用规范化专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(12): 1181-1195. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200903-00704.
- [37] Abbata A, Collin SM, Kon OM, et al. Time to diagnosis of tuberculosis is greater in older patients: a retrospective cohort review[J]. *ERJ Open Res*, 2019, 5(4). DOI: 10.1183/23120541.00228-2018.
- [38] Caraux-Paz P, Diamantis S, de Wazières B, et al. Tuberculosis in the Elderly[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24). DOI: 10.3390/jcm10245888.
- [39] 陈桦. 青年和老年肺结核临床特征及肺结核影像学对比[J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(10):126-128. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2019.10.054.
- [40] 许金卫, 张鑫. 老年糖尿病合并肺结核与老年肺结核 CT 比较分析[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(7):1179-1182. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.07.005.
- [41] 刘金萍. 老年肺结核 108 例临床分析[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(2): 17. DOI: 10.3969/j.issn.1001-568X.2008.08.054.
- [42] 中华医学会放射学分会传染病放射学专业委员会. 肺结核影像学及分级诊断专家共识[J]. *新发传染病电子杂志*, 2018, 3(2): 118-127. DOI: 10.3877/j.issn.2096-2738.2018.02.017.
- [43] Zeng Y, Zhai XL, Wang Y, et al. Illustration of a number of atypical computed tomography manifestations of active pulmonary tuberculosis[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(4):1651-1667. DOI: 10.21037/qims-20-1323.
- [44] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment-Drug-resistant tuberculosis treatment[R]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [45] 丁卫民, 唐神结. 合理利用临床资源, 不断提高肺结核诊断水平[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(11):1073-1079. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220304-00175.
- [46] Fukushima K, Kubo T, Akagi K, et al. Clinical evaluation of QuantiFERON®-TB Gold Plus directly compared with QuantiFERON®-TB Gold In-Tube and T-Spot®. TB for active pulmonary tuberculosis in the elderly[J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(12): 1716-1722. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.08.016.
- [47] 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. 气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(8):581-587. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.08.007.
- [48] Patil S, Narwade S, Mirza M. Bronchial wash Gene Xpert MTB/RIF in lower lung field tuberculosis: sensitive, superior, and rapid in comparison with conventional diagnostic techniques[J]. *J Transl Int Med*, 2017, 5(3): 174-181. DOI: 10.1515/jtim-2017-0030.
- [49] 胡云衢, 任海波, 崔志茹. 电子支气管镜检查对老年痰菌阴性疑似肺结核的诊断价值[J]. *武警医学*, 2018, 29(1): 66-68. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2018.01.020.
- [50] 中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学学组. 成人诊断性可弯曲支气管镜检查术应用指南(2019年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(8):573-590. DOI: 10.3760/cma.j.issn.100170939.2019.08.005.
- [51] Tang F, Lin LJ, Guo SL, et al. Key determinants of misdiagnosis of tracheobronchial tuberculosis among



- senile patients in contemporary clinical practice: A retrospective analysis[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(25): 7330-7339. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i25.7330.
- [52] Oh JY, Lee SS, Kim HW, et al. Additional usefulness of bronchoscopy in patients with initial microbiologically negative pulmonary tuberculosis: a retrospective analysis of a Korean nationwide prospective cohort study[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 1029-1037. DOI: 10.2147/IDR.S354962.
- [53] 中华医学会呼吸病学分会.《诊断性可弯曲支气管镜应用指南(2008 年版)》[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31(1): 14-17. DOI: 10.3321/j.issn:1001-0939.2008.01.007.
- [54] Fu Y, Duanmu HJ, Fu YL. Surgery for pulmonary tuberculosis and its indication//Lu YC, Wang LX, Duanmu HJ, et al. *Handbook of global tuberculosis control*[M]. New York: Springer, 2017: 225-234.
- [55] 丁卫民. 结核病支气管镜介入诊断//陈效友. 结核病诊断新进展[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2017: 143-168.
- [56] 沙巍, 丁卫民, 唐神结. 结核病介入学诊断//唐神结, 李亮, 高文, 等. *中国结核病年鉴(2016)* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 98-101, 268-271.
- [57] 沙巍, 丁卫民. 结核病介入学诊断//唐神结, 李亮, 高文, 等. *中国结核病年鉴(2015)* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 85-87, 215-218.
- [58] 丁卫民, 张广宇, 蔡青山, 等. 呼吸内镜介入诊断在结核病中的应用//唐神结. 结核病临床诊治进展年度报告(2012) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 67-75.
- [59] 沙巍, 丁卫民, 陈志, 等. 呼吸内镜介入诊断在结核病中的应用//唐神结. 结核病临床诊治进展年度报告(2013) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 69-79, 73-83.
- [60] Yoon SH, Lee SM, Park CH, et al. 2020 Clinical practice guideline for percutaneous transthoracic needle biopsy of pulmonary lesions: a consensus statement and recommendations of the Korean Society of Thoracic Radiology[J]. *Korean J Radiol*, 2021, 22(2): 263-280. DOI: 10.3348/kjr.2020.0137.
- [61] Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg C. Tuberculous pleural effusion[J]. *Respirology*, 2019, 24(10): 962-971. DOI: 10.1111/resp.13673.
- [62] Sharma SK, Mitra DK, Balamurugan A, et al. Cytokine polarization in military and pleural tuberculosis[J]. *J Clin Immunol*, 2002, 22(6): 345-352. DOI: 10.1023/a:1020604331886.
- [63] Light RW. Update on tuberculous pleural effusion[J]. *Respirology*, 2010, 15(3): 451-458. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x.
- [64] Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, et al. Diagnostic Performance of Xpert MTB/RIF in Tuberculous Pleural Effusion: Systematic Review and Meta-analysis[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(4): 1133-1136. DOI: 10.1128/JCM.03205-15.
- [65] Liu X, Xia L, Zhang A, et al. Increased diagnostic yield of tuberculous serositis by using serous fluid drainage flocky precipitate (SFDPP) as a testing sample[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1480. DOI: 10.1038/s41598-018-35942-y.
- [66] Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12: 1753466618808660. DOI: 10.1177/1753466618808660.
- [67] Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, et al. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0213728. DOI: 10.1371/journal.pone.0213728.
- [68] Kim SB, Shin B, Lee JH, et al. Pleural fluid ADA activity in tuberculous pleurisy can be low in elderly, critically ill patients with multi-organ failure[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 13. DOI: 10.1186/s12890-020-1049-6.
- [69] Korczynski P, Klimiuk J, Safianowska A, et al. Impact of age on the diagnostic yield of four different biomarkers of tuberculous pleural effusion[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2019, 114: 24-29. DOI: 10.1016/j.tube.2018.11.004.
- [70] Jiang CG, Wang W, Zhou Q, et al. Influence of age on the diagnostic accuracy of soluble biomarkers for tuberculous pleural effusion: a post hoc analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 178. DOI: 10.1186/s12890-020-01219-2.
- [71] Shaw JA, Koegelenberg C. Pleural tuberculosis[J]. *Clin Chest Med*, 2021, 42(4): 649-666. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.08.002.
- [72] Lo Cascio CM, Kaul V, Dhooria S, et al. Diagnosis of tuberculous pleural effusions: a review[J]. *Respir Med*, 2021, 188: 106607. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106607.
- [73] 梅早仙, 吴琦, 叶静, 等. 结核性胸膜炎在内科胸腔镜下分型的研究[J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21(4): 407-410.
- [74] Gong L, Huang G, Huang Y, et al. Medical thoracoscopy for the management of exudative pleural effusion: a retrospective study[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2020, 13: 2845-2855. DOI: 10.2147/RMHP.S287758.
- [75] 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-e195. DOI: 10.1093/cid/ciw376.
- [76] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版) [J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(10): 1025-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [77] 林果为, 王吉耀, 葛均波. *实用内科学* [M]. 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 217-219.
- [78] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment-drug-susceptible tuberculosis treatment[R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [79] 郝晓晖, 姚岚, 孙华, 等. 老年耐药肺结核临床特征及转归分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(3): 188-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.03.009.
- [80] Kwon BS, Kim Y, Lee SH, et al. The high incidence of severe adverse events due to pyrazinamide in elderly patients with tuberculosis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0236109. DOI: 10.1371/journal.pone.0236109.
- [81] Louie JK, Keh C, Agraz-Lara R, et al. Adverse Events Associated With Treatment for Pan-Susceptible Tuberculosis in San Francisco[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(6): 1121-1124. DOI: 10.1093/cid/ciac867.
- [82] Nakamura A, Hagiwara E, Hamai J, et al. Impact of underlying diabetes and presence of lung cavities on treatment outcomes in patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(6): 707-713. DOI: 10.1111/dme.12414.
- [83] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th edition[R]. World Health Organization, 2020.



- [84] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. HIV 合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(2): 81-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.02.001.
- [85] Vasakova M. Challenges of antituberculosis treatment in patients with difficult clinical conditions[J]. Clin Respir J, 2015, 9(2):143-152. DOI: 10.1111/crj.12119.
- [86] Murali S, Krishnamoorthy Y, Knudsen S, et al. Comparison of profile and treatment outcomes between elderly and non-elderly tuberculosis patients in Puducherry and Tamil Nadu, South India[J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0256773. DOI: 10.1371/journal.pone.0256773.
- [87] Barreto-Duarte B, Araújo-Pereira M, Nogueira B, et al. Tuberculosis burden and determinants of treatment outcomes according to age in Brazil: a nationwide study of 896, 314 cases reported between 2010 and 2019[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 706689. DOI: 10.3389/fmed.2021.706689.
- [88] Mokti K, Md Isa Z, Sharip J, et al. Predictors of delayed sputum smear conversion among pulmonary tuberculosis patients in Kota Kinabalu, Malaysia: A retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(31): e26841. DOI: 10.1097/MD.00000000000026841.
- [89] Mamo JP, Brij SO. Treating tuberculosis in the elderly population: a lesson in multi-disciplinary care[J]. Scott Med J, 2013, 58(4): e15-16. DOI: 10.1177/0036933013508045.
- [90] Candela A, Andujar J, Hernández L, et al. Functional sequelae of tuberculous pleurisy in patients correctly treated[J]. Chest, 2003, 123(6):1996-2000. DOI: 10.1378/chest.123.6.1996.
- [91] Barthwal MS, Marwah V, Chopra M, et al. A five-year study of intrapleural fibrinolytic therapy in loculated pleural collections[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2016, 58(1): 17-20.
- [92] 李兰娟, 王宇明. 感染病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:562.
- [93] World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [94] World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [95] Rousset S, Lafaurie M, Guet-Revillet H, et al. Safety of pyrazinamide for the treatment of tuberculosis in older patients over 75 years of age: a retrospective monocentric cohort study[J]. Drugs Aging, 2021, 38(1): 43-52. DOI: 10.1007/s40266-020-00811-9.
- [96] Hase I, Toren KG, Hirano H, et al. Pulmonary tuberculosis in older adults: increased mortality related to tuberculosis within two months of treatment initiation[J]. Drugs Aging, 2021, 38(9): 807-815. DOI: 10.1007/s40266-021-00880-4.
- [97] Hagiwara E, Suido Y, Asaoka M, et al. Safety of pyrazinamide-including regimen in late elderly patients with pulmonary tuberculosis: a prospective randomized open-label study[J]. J Infect Chemother, 2019, 25(12): 1026-1030. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.05.030.
- [98] 吴芳妮, 谢述. MRZE 化疗方案治疗老年肺结核的临床疗效及其对免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(21): 71-73. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.21.024.
- [99] 谢艳红, 冯莉. 左氧氟沙星对老年肺结核患者血清 IL-6 及 IFN- γ 水平的影响[J]. 医学信息, 2021, 34(16):118-120. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.16.032.
- [100] 朱路平, 罗君, 李喜. 利福喷丁与利福平在治疗肺结核中的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(28):146-147. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2012.28.111.
- [101] 张国莉. 含力克菲痰方案治疗老年复治菌阳肺结核的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(23):111-112. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2017.23.066.
- [102] Nunn AJ, Phillips P, Meredith SK, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2019, 380(13): 1201-1213. DOI: 10.1056/NEJMoa1811867.
- [103] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.100170939.2019.10.006.
- [104] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment[R]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [105] Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 383-394. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.
- [106] 戈碧萍, 王庆枫, 段鸿飞, 等. 含丙硫异烟胺和对氨基水杨酸治疗方案发生药物性肝损伤 129 例临床分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10):737-740. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.008.
- [107] Xia H, van den Hof S, Cobelens F, et al. Value of pyrazinamide for composition of new treatment regimens for multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in China[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):19. DOI: 10.1186/s12879-020-4758-9.
- [108] Xia H, Zheng Y, Liu D, et al. Strong increase in moxifloxacin resistance rate among multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in China, 2007 to 2013[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3): e0040921. DOI: 10.1128/Spectrum.00409-21.
- [109] Philley JV, Wallace RJ Jr, Benwill JL, et al. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease[J]. Chest, 2015, 148(2):499-506. DOI: 10.1378/chest.14-2764.
- [110] Kang H, Jo KW, Jeon D, et al. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea[J]. Respir Med, 2020, 167:105956. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105956.
- [111] 薛玉, 张静, 聂文娟. 含贝达喹啉方案治疗老年耐药肺结核患者的有效性及安全性[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(6): 582-586. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20220019.
- [112] Wang J, Pang Y, Jing W, et al. Efficacy and safety of cycloserine-containing regimens in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide retrospective cohort study in China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12:763-770. DOI: 10.2147/IDR.S194484.
- [113] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China [J]. Eur Respir J, 2015, 45(1): 161-170. DOI: 10.1183/09031936.00035114.



- [114] Singh B, Cocker D, Ryan H, et al. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3(3): CD012836. DOI: 10.1002/14651858.CD012836.pub2.
- [115] 中华医学会结核病学分会. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识(2022 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(10): 988-995. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220320-00220.
- [116] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment[R]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [117] Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2022, 387(9):810-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430.
- [118] Mase A, Lowenthal P, True L, et al. Low-dose linezolid for treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(12): ofac500. DOI: 10.1093/ofid/ofac500.
- [119] Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2022, 387(25):2331-2343. DOI: 10.1056/NEJMoa2117166.
- [120] 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, 中国防痨协会《中国防痨杂志》编辑委员会. 耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识(2021 年版)[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 859-866. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.002.
- [121] 丁卫民, 唐神结, 傅瑜. 重视气管支气管结核的综合规范治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 288-291. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210113-00041.
- [122] 中华医学会呼吸病学分会. 良性中心气道狭窄经支气管镜介入诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(6): 408-418. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.06.004.
- [123] 罗林紫, 罗莉, 卢志斌, 等. 合并中心气道狭窄的溃疡坏死型支气管结核患者于临床好转期行球囊扩张治疗的疗效分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 237-242. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210108-00022.
- [124] 马芸, 杨会珍, 黄泰博, 等. 经支气管镜介入治疗在非中心性气道狭窄合并肺不张中的疗效与安全性研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(5): 480-482. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211208-00865.
- [125] 胡智敏, 靖秋生, 吴鸣镛, 等. 结核性气道狭窄患者行球囊扩张治疗的最佳时机探讨[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(3): 283-287. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.03.008.
- [126] Yang Y, Zhang S, Dong Z, et al. Sublobectomy is a safe alternative for localized cavitary pulmonary tuberculosis [J]. J Cardiothorac Surg, 2021, 16(1): 22. DOI: 10.1186/s13019-021-01401-5.
- [127] Feleke BE, Feleke TE, Biadlegne F. Nutritional status of tuberculosis patients, a comparative cross-sectional study [J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 182. DOI: 10.1186/s12890-019-0953-0.
- [128] Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, et al. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016(6): CD006086. DOI: 10.1002/14651858.CD006086.pub4.
- [129] Honjo K, Komiya K, Kan T, et al. The impact of performance status on tuberculosis-related death among elderly patients with lung tuberculosis: A competing risk regression analysis[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.07.008.
- [130] Liang Y, Gong W, Wang X, et al. Chinese Traditional Medicine NiuBeiXiaoHe (NBXH) Extracts Have the Function of Antituberculosis and Immune Recovery in BALB/c Mice[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 6234560. DOI: 10.1155/2021/6234560.
- [131] Zhang SY, Fu JY, Guo XY, et al. Improvement cues of lesion absorption using the adjuvant therapy of traditional Chinese medicine Qinbudan tablet for retreatment pulmonary tuberculosis with standard anti-tuberculosis regimen[J]. Infect Dis Poverty, 2020, 9(1): 50. DOI: 10.1186/s40249-020-00660-z.
- [132] 马改霞, 田黎明, 王钰, 等. 中西医结合治疗耐药多药肺结核的系统评价/Meta 分析的再评价[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(2): 95-100. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.02.004.
- [133] 中华医学会结核病学分会. 结核病免疫治疗专家共识(2022 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(7): 651-666. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220215-00120.
- [134] Chin KL, Anis FZ, Sarmiento ME, et al. Role of interferons in the development of diagnostics, vaccines, and therapy for tuberculosis[J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 5212910. DOI: 10.1155/2017/5212910.
- [135] Luo P, Mao K, Xu J, et al. Metabolic characteristics of large and small extracellular vesicles from pleural effusion reveal biomarker candidates for the diagnosis of tuberculosis and malignancy[J]. J Extracell Vesicles, 2020, 9(1): 1790158. DOI: 10.1080/20013078.2020.1790158.
- [136] Yu L, Fu H, Zhang H. The diagnostic value of combined detection of microRNA-155, TNF- α and IL-37 for active pulmonary tuberculosis in the elderly[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(12): 9018-9024.

