

• 专家述评 •

加强对儿童结核病的诊断*

万朝敏 刘洋

(四川大学华西第二医院感染儿科, 四川 成都 610041)

【摘要】 结核病是危害儿童健康的重大传染病, 早期诊断是儿童结核病防控的关键环节, 但其面临诸多挑战: 临床表现非特异性、影像学不典型、病原学检测标本获取困难等。不同于成人, 常用的免疫学检测(如结核菌素皮肤试验和 γ 干扰素释放试验)、病原学检测(结核杆菌培养)在儿童诊断中价值有限。以结核分枝杆菌基因 Xpert 和利福平耐药基因检测(Gene Xpert MTB/RIF, 简称 Xpert)为代表的分子诊断技术, 通过检测痰液、胃液、粪便等样本, 显著提高了儿童诊断水平。此外, 基层医院、综合医院以及非结核专科医生对儿童结核病的认识及重视不足也影响了该病的早期诊断。本文就儿童结核病诊断的现状与未来方向作一述评。

【关键词】 结核病; 儿童结核病; 诊断; 述评

【中图分类号】 R529.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 05. 001

Strengthen the diagnosis of tuberculosis in children

WAN Chaomin, LIU Yang

(Department of Infectious Diseases, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Tuberculosis (TB) remains a persistent global health crisis threatening children's health. While early diagnosis is crucial, it faces multiple challenges: non-specific clinical presentations, atypical imaging findings, and difficulties in obtaining specimens for etiological testing. Unlike in adults, immunological tests (e. g., tuberculin skin tests, interferon-gamma release assays) and etiological tests (e. g., Mycobacterium tuberculosis culture) show limited diagnostic value in children. Gene Xpert MTB/RIF (Xpert) demonstrated high accuracy in different samples including sputum, gastric fluid, stool, and etc. Furthermore, systemic barriers, including insufficient awareness and attention to childhood TB among primary care hospitals, general hospitals, and non-tuberculosis specialists continue to delay diagnosis. In this review, we describe the current status and future in childhood tuberculosis diagnosis.

【Key words】 Tuberculosis; Tuberculosis in children; Diagnosis; Review

结核病是危害人类健康的重大传染病, 我国是全

球结核病高负担国家之一。世界卫生组织(WHO)提出的终止结核病战略(End TB Strategy), 即在 2035 年与 2015 年相比, 结核病发病率减少 90%, 死亡数减少 95%。世界卫生组织《2024 年全球结核病报告》中指出, 2023 年全球新增结核病确诊病例创下自 1995 年世卫组织启动全球结核病监测以来的新高, 结核病再度成为全球的头号传染病。2023 年全球新发结核病患者数为 1 080 万例, 在全球新发结核病患者中, 儿童和青少年占 12%, 儿童结核病死亡病例占全球结核病死亡病例数的 17%, 被确认为全球 5 岁以下儿童死亡的十大原因之一, 据估计, 其中 80% 的死亡发生在 5 岁以下儿童中, 96% 发生在从未接受过结核病治疗的儿童中, 然而绝大多数从未被诊断出患有结核病^[1]。近年来, 尽管全球在结核病诊治方面取得了显著进

基金项目: 四川省科技厅项目[科计(2017)46 号]

执行编委简介: 万朝敏, 主任医师, 博士, 博士生导师。四川省学术及技术带头人, 四川省卫健委首席专家。中国微生物学会儿童病原组副组长, 中华医学会临床流行病学和循证医学分会委员。四川省医学会儿科学分会副主任委员, 福棠儿童医学发展研究中心感染专业学科带头人, 四川省医学会儿科学分会消化学组组长, 长期从事儿童传染/感染性疾病的临床教学及科研, 研究方向为循证儿科实践和儿童感染性疾病, 如儿童结核病的诊治及预后, 儿童抗生素应用, 儿童肠道微生态, 儿童发热指南制定等, 国家卫健委规划教材、全国高等学校教材《小儿传染病学》副主编, 《儿科学》编委, 获国家自然科学基金、国家十三五传染病重大专项子课题及四川省重点科研项目多项, 发表论文 200 余篇, 培养研究生 50 余名。

引用本文: 万朝敏, 刘洋. 加强对儿童结核病的诊断[J]. 西部医学, 2025, 37(5): 625-627, 635. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 05. 001

展,但由于儿童结核病与成人结核病存在巨大的差异,儿童结核病中存在的快速进展,为预防疾病和治疗干预提供了一个较窄的窗口期^[2-3],使得儿童结核病的诊治仍面临诸多挑战。本文将从儿童结核病诊断的角度,探讨儿童结核病的现状与未来方向,以促进儿童结核病的早期诊断,从而为降低儿童结核病的病死率奠定基础。

1 儿童结核病早期诊断的重要性与难点

儿童感染结核分枝杆菌后呈现出与成人不同的特点和自然结局,成人感染核分枝杆菌后发展为活动性结核病的概率为 5%~10%,而儿童发展为活动性结核病的概率比成人高,并且呈现出一定的年龄分布特点,以 5 岁为分界线,5 岁以下的儿童感染结核分枝杆菌后,发病风险随着年龄降低而升高;5 岁以上到青春期的儿童,则随着儿童年龄的增加发病呈现增高的趋势^[4]。研究显示<1 岁的婴儿感染结核分枝杆菌后发展为活动性结核病的概率高达 40%,1~2 岁幼儿为 25%,年长儿童及青少年的概率为 10%~15%^[5]。另外,儿童感染结核分枝杆菌后发展为重症结核病的风险也比成人高,如血行播散性肺结核和结核性脑膜炎,年龄越小,因重症结核病造成的死亡率越高^[6],因此对儿童结核分枝杆菌的感染应给予足够的重视,尤其是 5 岁以下儿童,早期筛查出感染者、早期诊断出儿童结核病,并给予积极有效的管理,才能实现降低其发病率及病死率的目标。

早期、快速诊断是儿童结核病防控的关键环节,然而临床实际工作中,儿童结核病的诊断却是困难重重。儿童结核病常起病隐匿,往往表现如低热、乏力、咳嗽等常见儿童呼吸系统疾病症状,或非特异性临床症状,部分患儿可表现为反复呼吸道感染,造成难以与其他呼吸道感染性疾病相鉴别,家长和医务人员往往忽视其早期症状,此外,幼儿更容易患肺外结核(除肺部结核外的全身其他各器官系统的结核病)、结核性脑膜炎,这进一步增加了其临床表现的可变性,常与其他器官系统疾病相混淆;目前儿童结核病的诊断标准尚未完全统一,主要依靠临床综合指标(Composite reference standard, CRS)进行诊断,包括流行病学史(如结核病的密切接触史、卡介苗接种史)、临床症状、体征以及辅助检查(如影像学、结核分枝杆菌感染的免疫学检查、结核分枝杆菌的病原学检查等)。如未获得推荐的结核病的诊断检查和放射检查的常规筛查,评估是否患有结核感染或结核病,则很易造成漏诊或误诊。

除了儿童结核病临床表现的特点外,儿童结核病的影像学表现也各异,如儿童肺结核的影像学可表现

为肺门淋巴结肿大、渗出性胸膜炎、胸腔积液、局限性肺部病变、干酪性肺炎、钙化病灶(孤立性或多发性)、索条状病灶、硬结性病灶等,使得影像学诊断有一定挑战性。

另外,由于儿童采集痰标本困难且标本质量差,低年龄的儿童不能自发性咳痰时,常常需要有创操作采集诱导痰或者吸取胃液来代替,需要家长的理解及配合和医师,还需要经过相关专业技能训练的护士完成操作。同时因为儿童肺结核的特点,肺内结核杆菌的载菌量比成人肺结核的低,传统的痰涂片和培养方法结核杆菌的检出率都很低,难以满足诊断的需求。

2 诊断技术在儿童结核病应用中的局限性

经过多年的努力,结核病的研究取得了重大的进展,目前对结核病自然史的理解已发生了范式转变,结核病的发生是一个从感染到疾病的动态连续性谱,包括早期潜伏感染、亚临床感染和活动性疾病的动态谱^[7],而不是传统上认为的“感染”与“疾病”的二元状态^[8]。一旦感染结核分枝杆菌,宿主免疫反应可能消除感染,也可能通过免疫反应控制感染,也可能发展为亚临床感染,在此之后可发展为活动性疾病。目前的临床诊断检查手段尚无法有效的区分这些阶段。而对于儿童来说,目前临床广泛应用的免疫学诊断方法包括结核菌素皮肤试验(Tuberculin skin test,简称 TST)和 γ 干扰素释放试验(Interferon- γ release assay,简称 IGRA),二者都是基于宿主细胞免疫反应的免疫学方法,但 TST 会受到卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin, BCG)接种和非结核分枝杆菌(Non-tuberculous mycobacterium, NTM)菌株的影响而出现结果的假阳性。IGRA 是利用 MTB 的特异抗原早期分泌抗原靶 6(Early secretory antigenic target 6, ESAT-6)和培养滤液蛋白 10(Culture filtrate protein10, CFP-10),通过检测刺激 T 细胞产生的 γ 干扰素来确定是否存在结核分枝杆菌的感染,BCG 及绝大多数 NTM 菌株都不含这两种抗原,这种方法特异性较好,但在儿童结核病的诊断中灵敏度和特异度均不够理想^[9]。免疫学相关检测 TST 和 IGRAs 在辅助诊断儿童结核病时具有一定价值,但对 3 月龄以下婴儿和免疫功能低下或免疫功能抑制以及重症结核病患者来说可能会出现假阴性结果,这两种免疫学方法作为结核分枝杆菌感染筛查的主要方法,也只能用来判定结核分枝杆菌的感染,不能区分结核潜伏感染、亚临床感染和活动性结核病。

作为目前感染性疾病不可替代的病原学检查——结核杆菌培养(即结核病病原学诊断的金标准),儿童肺结核患者培养灵敏度远远低于成人,有文

献报道儿童涂片镜检的阳性率仅为 15%^[10],培养阳性率仅为 20%~40%^[11-12]。而我国多地儿童结核流行病学研究显示 2019—2021 年中临床诊断占 74.8%,病原学阳性仅为 23.2%^[13]。

近年来,新型分子生物学诊断方法如结核分枝杆菌基因 Xpert 和利福平耐药基因检测(GeneXpert MTB/RIF,简称 Xpert)和超敏结核分枝杆菌和利福平耐药基因检测方法(Gene Xpert MTB/RIF Ultra,简称 Xpert Ultra)技术,在成人结核病诊断及利福平耐药结核病的诊断方面表现出较好的特性,Xpert 检测在成人肺结核中灵敏度可达到 80%以上,特异度也在 95%以上^[14]。WHO 推荐 Xpert 用于儿童结核病早期诊断以及可替代涂片、培养作为结核的快速分子诊断方法^[15],在我国结核病的诊断标准和多个儿童结核病的诊断共识中,也将其列为病原学的重要诊断方法。但是 Xpert 在儿童肺结核诊断效能不及成人。研究显示以培养为金标准,儿童肺结核痰液 Xpert 灵敏度为 64.6%,若以临床综合指标(CRS)为金标准,其灵敏度仅为 19.7%^[16]。新一代 Xpert Ultra 将结核杆菌载量的检测下限由 Xpert 的 50-165 CFU/ml 优化到 5-25 CFU/ml^[17],提升了对儿童“少菌性”结核病的检测能力。Xpert Ultra 技术可以检测多种标本,除了痰标本、胃液标本和支气管肺泡灌洗液,还可以采用侵入性较小的标本检测,如粪便、鼻咽吸取物和尿液,大大方便了儿童患者。WHO 也在儿童及青少年结核病管理指南中建议将 Xpert Ultra 作为儿童结核的初始诊断方法^[18],但在儿童不同类型肺外 TB 如骨结核、肠结核、肝结核及泌尿系结核等,仍需要有创操作而导致获取病理标本困难,而且目前该检测方法较昂贵,在基层医院、经济欠发达地区的推广应用还受到一定限制。

基层医院、综合医院以及非结核专科医生对儿童结核病的认识及重视不足。儿童结核病的早期临床症状易与非结核杆菌的感染性疾病、喘息性疾病、自身免疫性疾病,甚至肿瘤性疾病相混淆,或者在存在其他基础疾病、慢性疾病、移植后等的情况下,已存在的结核分枝杆菌感染,很容易成为结核病状态,在临床上表现为共病。如果在临床诊断与鉴别诊断中,忽略了与肺结核病、肺外结核病,很容易延误疾病的诊治,影响患者的预后。

对于儿童结核病的疑难重症病例,往往需要临床医生利用所有可获得的信息来指导对于疑似结核病,但诊断检测结果阴性的儿童患者进行结核病治疗的临床决策,这对儿科医生是一个挑战,要求医生具有扎实的儿童结核病的知识及足够的临床诊断能力。

根据全国 31 个省的儿科医生对儿童结核病防治知识知晓情况调查显示^[19],儿童结核病防治总体知识知晓率为 34.36%,对儿童结核病的诊断知识知晓率为 25.80%,其中结核感染检测方法的知晓率为 16.88%,儿童肺结核可疑者中细菌检查的常见标本类型的知晓率仅为 14.87%,选用哪种实验室检测方法的知晓率只有 19.36%。儿科医护人员接受过 TB 知识培训者仅占调查人群总数的 43.31%,二级医院工作者的知晓率仅为 21.98%,而这些医疗机构通常是儿童结核病患者就诊的首诊单位,因此很容易造成儿童结核病的误诊或漏诊,使得儿童结核病的诊断、病例报告上仍存在巨大的缺口。

3 加强儿童结核病诊断策略

改善儿童结核病的诊断需要多方面的努力。首先提高对儿童结核病的诊断能力,通过加强对基层医务人员、综合医院以及非结核专科医务人员对儿童结核病的知识、相关最新指南的培训,尤其是对儿童结核病的特点、症状识别、各种结核病诊断检查、检测手段的选择和结果解读的能力;其次,提高对具有结核病高风险的儿童人群进行结核病的筛出;第三,改进及优化儿童样本的采集方法,同时应推广和使用新技术,引入如 Xpert、Xpert Ultra 等分子诊断工具,提升儿童结核病的诊断准确性。还可根据儿童结核病的症状不典型,影像学改变影响因素多,病原学诊断困难的特点,应用人工智能辅助诊断儿童结核病。

【参考文献】

- [1] PERIN J, MULICK A, YEUNG D, *et al.* Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(2): 106-115.
- [2] BONNET M, NORDHOLM A. C, SSEKYANZI B, *et al.* Mortality and cause of death in children with presumptive disseminated tuberculosis[J]. *Pediatrics*, 2023, 151:e2022057912.
- [3] MOORE B K, GRAHAM S M, NANDAKUMAR S, *et al.* Pediatric tuberculosis: a review of evidence-based best practices for clinicians and health care providers[J]. *Pathogens*, 2024, 13(6): 467.
- [4] ROY R B, WHITTAKER E, SEDDON J A, *et al.* Tuberculosis susceptibility and protection in children[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2019, 19(3): e96-e108.
- [5] STARKE J R. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(6): e1763-e1773.
- [6] PEREZ-VELEZ C M, MARAIS B J. Tuberculosis in children[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(4): 348-361.

(下转第 635 页)

- 究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(1): 203-205.
- [18] JIAN J, WANG D, XIONG Y F, *et al.* Puerarin alleviated oxidative stress and ferroptosis during renal fibrosis induced by ischemia/reperfusion injury via TLR4/Nox4 pathway in rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2023, 38: e382523.
- [19] ZHU J F, ZHANG Y F, SHI L, *et al.* RP105 protects against ischemic and septic acute kidney injury via suppressing TLR4/NF- κ B signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109: 108904.
- [20] 李玲, 武建利, 李珊, 等. 苦参碱对妊娠高血压大鼠内皮损伤和 JAK2/STAT3/SOSC1 信号通路的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 91-97.
- [21] TABER-HIGHT E, SHAH S. Acute kidney injury in pregnancy[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(6): 455-460.
- [22] GUO W C, SONG Y C, SUN Y, *et al.* Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients: evidence from NHANES 2011-2018[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1071465.
- [23] TOUYZ R M, RIOS F J, ALVES-LOPES R, *et al.* Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 659-670.
- [24] GRIENDLING K K, CAMARGO L L, RIOS F J, *et al.* Oxidative stress and hypertension[J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 993-1020.
- [25] 林楠, 蔡锦梅, 梁秋红, 等. 血管内皮功能指标对妊娠高血压综合征孕妇发生急性肾损伤的诊断价值[J]. 中国医药, 2022, 17(9): 1385-1389.
- [26] 谷孝月, 刘志明, 赵会新, 等. 川陈皮素调节 RhoA/ROCK 信号通路对妊娠高血压大鼠内皮功能障碍的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(1): 41-47.
- [27] 陈翠, 汪小波. 葛根素对糖尿病肾病的保护作用[J]. 中医学报, 2021, 36(2): 313-317.
- [28] ZHU Q Q, YANG S M, WEI C G, *et al.* Puerarin attenuates diabetic kidney injury through interaction with Guanidine nucleotide-binding protein Gi subunit alpha-1 (Gnai1) subunit[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(14): 3816-3827.
- [29] 张春燕, 肖斌, 邵军, 等. 葛根素对肾小管上皮细胞缺氧复氧损伤的保护作用及机制研究[J]. 西南医科大学学报, 2017, 40(4): 379-382.
- (收稿日期: 2024-03-16; 修回日期: 2025-03-05; 编辑: 张翰林)

(上接第 627 页)

- [7] DRAIN P K, BAJEMA K L, DOWDY D, *et al.* Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31: e000211.18.
- [8] VASILIU A, MARTINEZ L, GUPTA R K, *et al.* Tuberculosis prevention: current strategies and future directions[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30(9): 1123-1130.
- [9] HAMADA Y, CIRILLO D M, MATTEELLI A, *et al.* Tests for tuberculosis infection: landscape analysis[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(5): 2100167.
- [10] WU X R, YIN Q Q, JIAO A X, *et al.* Pediatric tuberculosis at Beijing Children's Hospital: 2002-2010[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(6): e1433-1440.
- [11] TAO N N, LI Y F, LIU Y X, *et al.* Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis among children in Shandong, China, 2005-2017[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 408. DOI: 10.1186/s12879-019-4060-x.
- [12] SWAMINATHAN S, REKHA B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50 Suppl 3: S184-194.
- [13] 孙闪华, 李艳圆, 陶荔莹, 等. 2011-2020 年北京市儿童肺结核报告登记及流行病学特征分析[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2021, 2(4): 305-310.
- [14] BOEHME C C, NABETA P, HILLEMANN D, *et al.* Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(11): 1005-1015.
- [15] World Health Organization. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [16] KAY A W, GONZÁLEZ FERNÁNDEZ L, TAKWOINGI Y, *et al.* Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2020(8): CD013359.
- [17] CHAKRAVORTY S, SIMMONS A M, ROWNEKI M, *et al.* The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing[J]. *MBio*, 2017, 8(4): e00812-17.
- [18] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [19] 刘翠玉, 张慧, 申阿东, 等. 儿科医生对儿童结核病防治知识知晓情况及影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2023, 45(10): 989-996.
- (收稿日期: 2025-03-23; 编辑: 张翰林)