

280例肺外结核临床病理特征及其耐药情况分析

吴彭春 曾敬富* 陈欣 段奉元 李媛 金顺

昆明金域医学检验所

DOI:10.12238/bmtr.v6i6.10989

[摘要] 目的: 本研究回顾性分析了280例肺外结核患者的临床病理特征及耐药情况,探讨肺外结核的诊断和治疗。方法: 回顾性分析280例肺外结核病人的临床病历资料,采用MassARRAY核酸飞行质谱检测平台,分析5种一线和12种二线结核用药的耐药基因突变情况。结果: 淋巴结结核最常见,肺外结核部位不同其常见病理改变也存在差异。肺外结核的耐药率为38.7%,其中利福平和异烟肼的耐药性较为常见,耐多药结核病占6.6%。结论: 肺外结核的临床病理特征多样,通过对肺外结核的临床病理特征及其耐药情况的分析,可以提高肺外结核的诊断准确率和治疗效果。

[关键词] 肺外结核; 临床病理特征; 耐药

中图分类号: R521 文献标识码: A

Analysis of Clinical Pathological Features and Drug Resistance of Extrapulmonary Tuberculosis in 280 Cases

Pengchun Wu Jingfu Zeng* Xin Chen fengyuan Duan Yuan Li Shun Jin

Kunming Jinyu Institute of Medical Laboratory

[Abstract] Objective In this study, the clinicopathological features and drug resistance of 280 patients with extrapulmonary tuberculosis were retrospectively analyzed, and the diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis were discussed. Methods The clinical and pathological data of 280 patients with extrapulmonary tuberculosis were retrospectively analyzed. The mutations of drug resistance genes of 5 first-line and 12 second-line tuberculosis drugs were analyzed by MassARRAY nucleic acid flight mass spectrometry. Results Lymph node tuberculosis was the most common, and the pathological changes were different in different places of extrapulmonary tuberculosis. The drug resistance rate of extrapulmonary tuberculosis was 38.7%, among which rifampicin and isoniazid resistance was more common, and multidrug resistant tuberculosis accounted for 6.6%. Conclusion The clinicopathological features of extrapulmonary tuberculosis are varied. The diagnosis accuracy and treatment effect of extrapulmonary tuberculosis can be improved by analyzing the clinicopathological features and drug resistance of extrapulmonary tuberculosis.

[Key words] extrapulmonary tuberculosis; Clinicopathological features; Drug resistance

肺外结核是指结核杆菌侵犯人体除肺部以外的其他器官或组织引起的结核病,比如淋巴结结核、骨结核、肠结核、腹膜结核等。肺外结核的症状和体征会根据受累器官的不同而有所差异,常见的包括发热、盗汗、乏力、食欲不振、体重下降、局部组织肿胀或疼痛等。诊断需要通过临床表现、影像学检查、实验室检查及历史资料来综合判断^[1]。与肺结核相比,人们对肺外结核关注不足,其相关研究也相对较少。近年来,肺外结核的发病率有上升趋势,尤其是在免疫功能低下的人群中更为常见^[2]。肺外结核的临床表现多样,诊断和治疗难度较大。因此,对肺外结核的临床病理特征及其耐药情况的深入研究,对于提高诊断准确率和治疗效果具有重要意义。

临床药敏试验是检测结核耐药的金标准,然而由于结核分枝杆菌生长缓慢,传统药敏试验耗时久,导致临床诊疗方案相对滞后,对于患者本身的治疗以及控制耐药结核菌的传播,都是十分不利的^[3]。对于结核患者的耐药检测,临床上需要一种快速、准确的检测方法,减少延迟诊断带来的不利影响。本研究采用MassARRAY核酸飞行质谱检测平台^[4],分析云南地区280例肺外结核样本的5种一线结核用药和12种二线结核用药的耐药基因突变情况,为建立快速准确的鉴定结核患者耐药的分子检测技术奠定一定的基础。

1 材料与方法

1.1 一般材料。本研究选取了2021年至2022年间,经昆明金

域医学检验所组织病理学诊断的280例肺外结核病人的临床病理资料,其中男性161例,女性119例。年龄范围为22~86岁,中位年龄49岁。

1.2病理诊断。活检或手术切除组织,10%的中性福尔马林固定、石蜡包埋、切片及HE染色。按照《中国结核病病理学诊断专家共识》^[5]推荐的结核病诊断流程,由三名高年资病理医生双盲法阅片,结合形态学改变、抗酸染色及福尔马林固定-石蜡包埋(FPPE)标本结核分枝杆菌荧光PCR检测综合作出诊断。

1.3 FPPE标本核酸提取。石蜡包埋组织厚5μm连续切片,置于1.5mLEP管中,严格按广州美基FPPE核酸提取试剂(粤穗械备20150062号)说明书进行核酸提取。使用紫外分光光度计对核酸浓度和纯度进行测定。

1.4质谱检测5种一线结核药物及12种二线结核药物耐药基因及位点。

表1 质谱检测耐药位点与药物

药物分类	药物名称	基因	检测位点
一线药物	异烟肼	inhA katG	c.-15C>T、c.-8T>A/C、c.280T>G c.943A>C/G、c.944G>A/C/T、c.945C>A/G
	利福平	rpoB	c.1537C>A、c.1538A>C、c.1546G>T c.1547A>C/G/T、c.1548C>G、c.1576C>A/G/T、 c.1577A>G/T、c.1591T>C/G、c.1592C>A/G/T、 c.1598T>C
	链霉素	rpsL rrs	c.128A>G、c.263A>G r.514A>C、r.517C>T、r.908A>C
	乙胺丁醇	embB	c.1216G>A/T、c.1217G>A/C、c.1218C>G、 c.1489C>A、c.1490A>G c.916A>C/G/T、c.918G>A/C/T
	吡嗪酰胺	pncA	c.169C>G
二线药物	氟喹诺酮类	gyrB gyrA	c.1528A>G c.262G>T、c.263G>C、c.269C>A/T、 c.271T>C/G、c.280G>A/C/T、c.281A>G/C
	对氨基水杨酸	thyA	c.604A>G、c.704G>C
	氯法齐明	Rv0678	c.193G>delG/ins G、c.466C>T
	贝达喌啉		
	乙硫异烟胺	inhA	c.-15C>T、c.-8T>A/C、c.280T>G
	丙硫异烟胺		
	阿米卡星	eis	c.-10G>A、c.-14C>T
	卡那霉素	rrs	c.1401A>G、c.1402C>T
	卷曲霉素	rrs	c.1401A>G
	环丝氨酸	alr	c.1030C>T
	利奈唑胺	rrl rplC	c.2061G>T c.460T>C
	利福喷丁	rpoB	c.1577A>G/T
	利福布汀		c.1592C>A/G/T

1.5统计学方法。采用SPSS 20.0软件进行数据统计分析。计数资料用例(%)表示,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1发病部位及临床表现。280例肺外结核患者中,淋巴结核最常见,其次为骨关节结核、呼吸道结核、腹膜结核、泌尿生殖系统结核和皮肤结核。临床表现:除了最常见的全身症状如

发热、乏力、盗汗、消瘦等,局部症状根据发病部位不同而异,如淋巴结肿大、骨关节疼痛、腹部包块等。肺外结核的部位及临床表现见表2。

表2 280例肺外结核发病部位及临床表现

发病部位	临床表现	例数	占比%
淋巴结	淋巴结肿大,脓肿	108	38.57
骨、关节	压痛、疼痛、关节肿胀	52	18.57
呼吸道	声音嘶哑、异物感	38	13.57
腹膜	腹水、腹部包块	31	11.07
泌尿、生殖系统	尿频、尿急、血尿	28	10
皮肤	包块	23	8.21

2.2病理特征。肺外结核的病理变化主要包括坏死性肉芽肿、非坏死性肉芽肿、坏死性病变和渗出性病变。在本研究中,不同部位的结核,其病理改变见表3。

表3 280例肺外结核的病理改变/例(%)

病理改变	淋巴结	骨、关节	呼吸道	腹膜	泌尿、生殖系统	皮肤
坏死性肉芽肿	82(75.93)	38(73.07)	10(26.32)	31(100)	19(67.86)	23(100)
非坏死性肉芽肿	6(5.56)	0(0)	0(0)	0(0)	5(17.86)	0(0)
坏死性病变	20(18.52)	12(23.08)	5(13.16)	0(0)	4(14.29)	0(0)
渗出性病变	0(0)	2(3.85)	23(60.53)	0(0)	0(0)	0(0)
合计	108	52	38	31	28	23

2.3耐药情况分析。耐药情况:通过对280例肺外结核患者的抗结核药物耐药性检测,发现耐药率为38.7%。其中,利福平耐药占13.93%,异烟肼耐药占11.07%,链霉素耐药占5.0%,乙胺丁醇耐药占2.5%,耐多药结核病(MDR-TB)占6.6%,详见表4。

3 讨论

肺外结核是由结核分枝杆菌侵犯肺外组织和器官引起的一种特殊类型的结核病。这种疾病的发病机制主要涉及以下几个方面^[6]:继发性感染:通常源于体内潜伏的结核菌重新激活,或由其他部位的活动性病灶播散而来;多种感染途径:结核分枝杆菌可通过血液、淋巴系统或邻近组织直接蔓延等方式,侵犯广泛的非肺部器官;免疫功能低下:是肺外结核发生的重要诱因之一,尤其在HIV/AIDS患者中更为常见。值得注意的是,肺外结核的临床表现多样,诊断难度较大,且耐药率普遍高于单纯肺结核,这给临床管理和公共卫生防控带来了新的挑战。

在全球范围内,肺外结核的发病率呈现明显的地域差异。研究表明^[7],肺外结核占有结核病例的24.6%,其中单纯肺外结核占21.3%。这一数据凸显了肺外结核在结核病防控中的重要地位,结核分枝杆菌耐药性指的是细菌对一种或多种抗结核药物产生抵抗能力的现象,导致常规剂量的药物无法达到预期的杀

菌或抑菌效果^[8]。这种耐药性根据耐药程度的不同,结核分枝杆菌耐药可分为多个层次^[9]:多药耐药性(MDR-TB)、广泛耐药性(XDR-TB)、全耐药性(TDR-TB)。这些不同级别的耐药性分类反映了结核分枝杆菌耐药性的严重程度和治疗难度的递进关系。每种分类都有其特定的临床意义和治疗策略,因此准确识别和分类耐药性对于制定合适的治疗方案至关重要。

表4 不同耐药类型在280例肺外结核患者中的分布%

耐药情况		淋巴 结(108)	骨、关 节(52)	呼吸道 (38)	腹膜 (31)	泌尿、生 殖 系统(28)	皮肤 (23)
耐 单 药	异烟肼 31(11.07)	16	5	2	3	5	1
	利福平 39(13.93)	19	8	3	4	3	2
	链霉素 14(5)	7	2	1	1	2	1
	乙胺丁醇 7(2.5)	3	1	1	0	2	0
耐 多 药	异烟肼+利福平 4(1.4)	2	1	1	0	0	0
	异烟肼+链霉素 4(1.4)	1	1	2	0	0	0
	异烟肼+利福平+链霉素 3(1.1)	1	0	1	0	1	0
	异烟肼+利福平+乙胺丁 醇 2(0.7)	1	0	1	0	0	0
	异烟肼+利福平+阿 米卡星 2(0.7)	1	0	1	0	0	0
	异烟肼+阿米卡星+链霉 素+卡那霉素+卷曲霉素 1(0.35)	1	0	0	0	0	0
	异烟肼+利福平+氟喹诺 酮类 1(0.35)	1	0	0	0	0	0
	异烟肼+利福平+乙胺丁 醇+氟喹诺酮类+对氨基 水杨酸钠 1(0.35)	0	0	1	0	0	0
	异烟肼+利福平+乙胺丁 醇+链霉素+氟喹诺酮类+ 对氨基水杨酸钠 1(0.35)	1	0	0	0	0	0
	合计	54(50)	18(34.62)	14(36.84)	8(25.81)	13(46.43)	4(17.39)

基因型检测技术无疑是肺外结核耐药性的检测方法一个革命性的突破。基因型检测技术能够高效地扩增和分析结核分枝杆菌的特定基因片段,特别是那些与耐药性密切相关的区域。通过比对已知的耐药基因数据库,可以快速识别出可能导致耐药性的突变,为临床诊断和治疗决策提供了强有力的支持^[10]。

肺外结核的临床病理特征复杂多样,诊断和治疗难度较大。本研究发现,淋巴结结核是肺外结核的最常见类型,这与国内外相关研究结果一致。发热、乏力、消瘦等全身症状以及与发病部位相关的局部症状是肺外结核的常见临床表现。干酪样坏死是肺外结核的典型病理表现,这有助于与其他疾病进行鉴别诊断。耐药情况分析显示,肺外结核的耐药率较高,尤其是利福平和异烟肼的耐药性较为常见。对于耐药肺外结核的治疗,应根据药物敏感性测试结果,选择有效的二线抗结核药物,或考虑参加

临床试验。

[项目基金]

2022年昆明市卫生健康委员会卫生科研课题【项目编号:2022-11-01-032】。

[参考文献]

[1]KANG WL,LIU SS,DU J,etal.The epidemiology of concurr ent extrapulmonary tuberculosis in inpatients with extrapul monary tuberculosis lesions in China:a large-scale observatio nal multi-center investigation[J].International Journal of Infectious Diseases,2022,115:79-85.

[2]AISENBERG GM,JACOBSON K,CHEMALY RF,et al.Extrapulmo nary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer:my cobacterium tuberculosis disease in patients at a comprehens ive cancer center(2001-2005)[J].Cancer,2005,104(12):2882-2887.

[3]GAZI M A,ISLAM M R,KIB R I A M G,etal.General and advan ced diagnostic tools to detect Mycobacterium tuberculosis and their drug susceptibility: a review[J].Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2015,34(5):851-861.

[4]LEE C H, R IMESSO G, R EYNOLDS D M,et al. Whole-Genome Sequencing and iPLEX MassAR RAY Genotyping Map an EMS- induced mutation affecting cell competition in Drosophila melanogaster[J].G3(Bethesda),2016,6(10):3207-3217.

[5]中华医学会结核病学会,结核病病理学诊断专家共识编写组.中国结核病病理学诊断专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(6):419-425.

[6]柴梅,史清明.肺癌合并结核病177例临床特点及影响因素分析[J].安徽医药,2021,25(5):923-926.

[7]袁阳,李瑜琴,陈玲,等.肺外结核病分布及耐药分析[J].中国临床研究,2018,31(4):535-537.

[8]李红,郝晓晖.肺结核合并肺外结核242例临床分析[J].同济大学学报(医学版),2016,37(6):69-73.

[9]段慧萍,柴春维,范梦柏,等.175例肺外结核患者对一线抗结核药物耐药情况分析[J].中国防痨杂志,2016,38(8):686-689

[10]余艳芳,赵开顺,屠春林,等.核酸质谱检测结核分枝杆菌耐药方法的建立[J].临床肺科杂志,2021,26(1):8.

作者简介:

吴彭春(1983--),男,汉族,云南省昆明市人,昆明金域医学检验所,副主任医师;学历:学士;研究方向:组织病理学。

*通讯作者:

曾敬富,汉族,云南省昆明市人,昆明金域医学检验所,副主任技师,学士,研究方向:感染。