



中国防痨杂志
Chinese Journal of Antituberculosis
ISSN 1000-6621, CN 11-2761/R

《中国防痨杂志》网络首发论文

题目: 《儿童和青少年药物敏感结核病的临床标准》解读
作者: 李勤静, 焦伟伟, 王泽明, 申阿东
DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240202
收稿日期: 2024-05-22
网络首发日期: 2024-07-02
引用格式: 李勤静, 焦伟伟, 王泽明, 申阿东. 《儿童和青少年药物敏感结核病的临床标准》解读[J/OL]. 中国防痨杂志.
<https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20240202>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

•标准解读•

《儿童和青少年药物敏感结核病的临床标准》解读

李勤静¹ 焦伟伟^{2,4} 王泽明³ 申阿东^{2,4}



基金项目：国家自然科学基金中俄国际合作项目（82361138564）

作者单位：¹ 国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院感染内科，儿科重大疾病研究教育部重点实验室，中国医学科学院儿童危重感染诊治创新单元，北京 100045；² 国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院，北京市儿科研究所，呼吸疾病研究室，儿科学国家重点学科，国家呼吸系统疾病临床医学研究中心，儿科重大疾病研究教育部重点实验室，儿童呼吸道感染性疾病研究北京市重点实验室，北京 100045；³ 首都医科大学附属北京友谊医院儿科，北京 100050；⁴ 首都医科大学附属北京儿童医院保定医院，保定 071051

通信作者：申阿东，Email: shenad16@hotmail.com

【摘要】 为了规范和指导儿童和青少年药物敏感结核病（drug-sensitive tuberculosis, DS-TB）的诊断、治疗和管理，2023年2月27日在 *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 上发布了《儿童和青少年药物敏感结核病临床标准》。该标准由全球52名儿童结核病诊治、基础研究、公共卫生、微生物学、流行病学和社会科学的专家共同基于德尔菲法的共识制定，推荐了对儿童和青少年DS-TB患者实施最优诊治和管理的8条标准。本文对这些标准进行解读，旨在促进结核病防治相关人员对儿童和青少年DS-TB的规范化管理，并为终止结核病的终极目标发挥积极作用。

【关键词】 儿童； 青少年； 结核； 参考标准

Interpretation of clinical standards for drug-susceptible tuberculosis in children and adolescents

Li Qinjing¹, Jiao Weiwei^{2,4}, Wang Zeming³, Shen Adong^{2,4}.

¹ Department of Infectious Diseases, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, Research Unit of Critical Infection in Children, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100045, China; ² Beijing Key Laboratory of Pediatric Respiratory Infection Diseases, Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, National Key Discipline of Pediatrics, Laboratory of Respiratory Diseases, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; ³ Department of Pediatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; ⁴ Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Baoding 071051, China

Corresponding author: Shen Adong, Email: shenad16@hotmail.com

【Abstract】 To standardize and guide the diagnosis, treatment, and management of drug-sensitive tuberculosis (DS-TB) in children and adolescents, the *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases* published the *Clinical Standards for Drug-Sensitive Tuberculosis in Children and Adolescents* on February 27, 2023. These standards were developed by 52 global experts in pediatric tuberculosis diagnosis and treatment, basic research, public health, microbiology, epidemiology, and social sciences through a Delphi-method consensus. They recommended eight standards for optimal diagnosis, treatment, and management of DS-TB in children and adolescents. This article interprets these standards with the

aim of promoting standardized management of DS-TB among healthcare professionals involved in tuberculosis diagnosis and treatment, ultimately contributing to the goal of ending tuberculosis.

【Key words】 Child; Adolescent; Tuberculosis; Reference standards

【Fund program】 National Natural Science Foundation of China—NSFC-RSF (82361138564)

目前，儿童和青少年结核病疾病负担仍然十分严峻。据估计，全球有 4470 万例 0~9 岁儿童和 1.253 亿例 10~19 岁青少年感染了结核分枝杆菌

(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)^[1]，其中每年约有 180 万例感染者发展为结核病患者。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 估计，2021 年约 21.7 万例儿童和青少年死于结核病，其中高达 96% 的结核病死亡儿童从未接受过抗结核治疗^[2]。2018 年，联合国高级别会议制定了 2018—2022 年里程碑目标，但截止到 2021 年年底，全球仅完成了儿童结核病患者治疗目标的 54%

(190 万)，且有结核病家庭密切接触史的 5 岁以下儿童完成结核病预防性治疗目标者仅为 40% (160 万例)，而 5 岁以上有结核病家庭密切接触史的儿童完成结核病预防性治疗目标者约占 3%^[3]。因此，积极推进对儿童和青少年的结核分枝杆菌潜伏感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 及结核病的科学、规范化管理，是确保实现 WHO 终止结核病目标的关键措施。

近年来，为了有效、规范的诊断、治疗儿童和青少年结核病，WHO 和部分国家相继发布了多部指南。WHO 于 2014 年发布了《儿童结核病管理指南 (第二版)》，并于 2022 年 9 月 21 日更新发布了《结核病整合指南模块 5：儿童和青少年结核病管理》，对儿童和青少年结核病管理提出了新的建议^[4]。为了更规范的管理儿童和青少年敏感结核病 (drug-susceptible tuberculosis, DS-TB)，2023 年 2 月 27 日，来自全球 52 名儿童结核病诊疗、基础研究、公共卫生、微生物学、流行病学和社会科学的专家，参与制定了《儿童和青少年药物敏感结核病临床标准》^[5] (简称《2023 年标准》)，并发表于 *International Journal of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*。该标准对现有的 WHO 和其他

指南进行了补充和整合，最终推荐了 8 条具体的临床标准。本文就《2023 年标准》进行解读，以便儿科医师更加科学、规范管理儿童结核病。

关于“《2023 年标准》编制方法”的简述

《2023 年标准》的编写，是由来自 WHO 的 6 个区域、31 个国家的 52 名儿科结核病诊疗、基础研究、公共卫生、微生物学、流行病学和社会科学的专家，对协调小组起草的初稿采用德尔菲过程（Delphi process）和 5 个等级的 Likert 量表（5 分：非常同意；4 分：同意；3 分：不确定；2 分：不同意；1 分：非常不同意），经过八轮讨论和修订，最终达成的共识（52 人参加了标准制定，最后参与投票者有 51 人达成共识，通过最终版本），体现了其科学性、严谨性、实用性和权威性。

年龄分组定义^[4]

儿童：0～<10 岁（其中，婴儿：<1 岁；幼儿：1～<5 岁；年长儿：5～<10 岁）。**青少年：**10～<20 岁（其中，青少年早期：10～<15 岁；青少年后期：15～<20 岁）。

《2023 年标准》的解读

推荐建议 1 强调“年龄和发育是评估和管理儿童和青少年结核病重要的参考要素”，对儿童结核病的发生风险、临床表现、治疗依从性、转归和关怀有重要影响。

关于结核病的发生风险：在免疫功能正常的群体中，感染 MTB 的婴幼儿进展为结核病（包括播散性结核病）的风险最高^[6]，5～9 岁儿童的风险相对较低，而在 10～15 岁（青春期）再次上升，并在 15～20 岁（青少年后期）达到第 2 个高峰^[7-8]。

关于结核病的临床表现和结局：儿童肺结核多表现为原发综合征、胸内淋巴结结核及其他类型肺结核，其菌量少，传染性相对低。免疫功能正常的青少年肺结核患者的临床表现类似于成人，肺实质破坏多，易形成空洞，传染性强^[7]。婴幼儿和免疫功能受损者发生结核性脑膜炎（tuberculosis meningitis，

TBM)和播散性结核病的风险高,死亡风险也较高^[7,9]。其他形式的肺外结核病(extrapulmonary tuberculosis, EPTB),如骨关节结核,在年长儿和青少年中更常见^[10-12]。

在病原学诊断方面,婴幼儿及低年龄肺结核患儿排痰困难、载菌量低,MTB 培养阳性率仅为 30%~40%,病原诊断困难^[13]。随着年龄增长,排痰能力增加,临床表现逐渐过渡到成人肺结核,MTB 培养阳性率也随之增加。

此外,婴幼儿生长环境较为固定,结核病接触史对于诊断具有较大价值,但随着年龄的增长,接触和感染机会增多,结核病接触史的诊断敏感性也随之降低^[7,14]。

《2023 年标准》还强调了应根据儿童和青少年不同的发育阶段来制定个体化的医疗保健服务和治疗支持计划。婴幼儿完全依赖于其照护者(监护人),因此应重点加强其监护人的结核病知识的教育。年龄较大的儿童,应鼓励其参与自身结核病诊断和治疗中。随着年龄的增长,青少年由依赖性逐渐转变为独立性,应尽可能邀请其参与讨论自身结核病的管理,但仍然需要其监护人的支持和帮助。此外,强调必须解决影响结核病患者治疗依从性的问题。相对其他年龄组儿童,青少年失访率高和依从性更差。因此,针对青少年,需制定个体化的结核病管理策略,具体可参考已发表的关于青少年结核病护理的专家共识^[15]。

推荐建议 2 强调“出现结核病症状和体征的儿童及青少年,应及时进行综合评估及诊断(包括胸部 X 线摄片、免疫学和病原学检测),且结核病的诊断和初始治疗启动不应以病原学确诊为条件”。

当儿童和青少年存在反复发热、疲劳/精神差、盗汗、活动量下降、体质量增长不佳/体质量减轻等表现时应高度警惕结核病,对于疑似患儿应结合临床表现、影像学检查、病原学检测进行综合评估。儿童及青少年肺结核和 EPTB 的临床表现见表 1。

结核病诊断方法主要包括影像学、免疫学及病原学。目前,WHO 批准的用于检测 MTB 感染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)和结核分枝杆菌特异性抗原皮肤试验(*Mycobacterium tuberculosis* - specific antigen- based skin tests, TBST)^[16]。需要注意的是,免疫学检测在免疫功能受损、重症结核病、严重营养不良患者中敏感性有限,且不能区分 LTBI 和活动性结核病。胸部影像学检查在结核病诊断中具有重要的价值。胸部 X 线摄片可以评估肺内实变和空洞的情况。空洞在儿童中较少见,但肺门淋巴结肿大、支气管受压、粟粒样浸润、胸腔积液是其肺结核的常见表现。对于肺内病变范围小及免疫功能受损者可完善肺部 CT 检查^[17]。

《2023 年标准》再次强调了病原学检测对于结核病诊断的重要价值,应对所有疑似患儿进行 MTB 培养、核酸快速检测及耐药检测。可采用的标本包括痰液、胃液、支气管肺泡灌洗液、鼻咽分泌物、大便、淋巴结组织、脑脊液、浆膜腔积液等,多种标本的联合检测可显著提高病原检出率^[13]。建议使用 WHO 推荐的快速诊断技术进行多种样本的检测,同时可以快速获得耐药结果,且其敏感度和特异度较高^[18]。尿液中脂阿拉伯甘露聚糖

(lipoarabinomannan, LAM)检测可用于免疫功能低下的儿童和青少年的快速筛查,但在免疫功能正常群体中敏感度低,且该方法不能判断耐药性^[13]。

另外,对于接触过确诊或疑似耐药结核病、结核病治疗死亡或失败的患者;或儿童/青少年规律治疗,但对 DS-TB 的治疗反应不佳时,应检测 MTB 耐药情况,考虑耐药结核病的可能。

对于疑似结核病患儿,应结合临床表现、影像学检查、微生物检测进行综合评估,无论是否为病原学确诊,均应尽早行抗结核治疗。

推荐建议 3 强调“对于疑似 TBM 及播散性结核病的儿童和青少年,在完善病原学检测的同时,应尽快开始抗结核治疗”。

中枢神经系统结核(central nervous system-tuberculosis, CNS-TB)进展快,若诊断和治疗不及时,则神经系统不可逆后遗症和死亡的风险明显增加^[19]。婴幼儿、免疫功能受损、播散性结核病是发生 CNS-TB 的重要危险因素,且 CNS-TB 早期缺乏特异性临床表现和体征,易延误诊断和治疗,从而导致不

良结局^[20-21]。因此，建议对于确诊或临床诊断为结核病的婴幼儿和免疫功能受损者，应尽早完善腰椎穿刺和脑脊液检测（包括常规、生化和病原学检测）、神经系统影像学检查，以早期识别 CNS-TB。

CNS-TB 脑脊液的典型表现为以淋巴细胞为主的白细胞增多、蛋白升高、糖降低，这些有助于鉴别其他原因引起的脑膜炎或脑膜脑炎。由于 CNS-TB 早期脑脊液改变多不典型，脑脊液病原学检测敏感度较低，故《2023 年标准》建议对于疑似 CNS-TB 患儿，可重复进行脑脊液检查。对于存在以下任一表现的疑似 TBM 患儿，应尽早开始抗结核治疗。（1）脑积水；（2）脑血管炎或脑梗死；（3）脑神经功能异常；（4）基底脑膜强化；（5）近期存在结核病患者接触史。

对于 HIV 感染且目前未接受抗病毒治疗（antiretroviral therapy, ART）的 CNS-TB 患者（包括 TBM），WHO 建议抗结核治疗 4~8 周后开始 ART，以降低中枢神经系统免疫重建炎症综合征（immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS）发生的风险。该综合征可危及生命，应使用皮质类固醇治疗（表 2）。《2023 年标准》建议应与儿科 HIV 专家共同协商决定何时开始、暂停和继续 ART。

《2023 年标准》推荐的 TBM 治疗方案与 WHO 推荐方案一致。（1）12 个月 2 H-R-Z-E/10 H-R（H：异烟肼；R：利福平；Z：吡嗪酰胺；E：乙胺丁醇）方案；（2）新推荐 6 个月 6 H-R-Z-Eth（Eth：乙硫异烟胺）短程方案，仅适用于无耐药证据或耐药可能性低，且无 HIV 感染的儿童和青少年。但本标准还指出，合并 HIV 感染的儿童和青少年的敏感 TBM 也可采用 9 个月的 9 H-R-Z-Eth 短程方案。此外，强烈建议 CNS-TB 患儿在开始抗结核治疗的同时予以 6~8 周的糖皮质激素抗炎治疗。

推荐建议 4 强调“儿童和青少年结核病患者应结合 WHO 和（或）所在地区的指导建议，采用以体质量为基础的治疗方案”。

WHO 指南和《2023 年标准》建议^[4]：（1）3 个月（体质量 ≥ 3 kg）~16 岁的非重症、敏感肺结核儿童，使用 2 H-R-Z(E)/2 H-R 方案，包括强化期 2 个月，继续期 2 个月，总疗程为 4 个月。非重症结核病定义为外周淋巴结结核，无气道阻塞的胸内淋巴结结核，单纯的结核性胸腔积液，或局限于 1 个肺叶且无粟粒样表现和无空洞性的肺结核。（2）年龄 < 3 个月或体质量 < 3 kg 的婴儿、或不符合非重症结核病标准的敏感结核患儿（除外 TBM 和骨关节结核），推荐使用 2 H-R-Z(E)/4 H-R 方案，包括强化期 2 个月，继续期 4 个月，总疗程为 6 个月。（3）高 MTB 载量（如空洞性结核病）、严重肺外结核及合并 HIV 感染患儿加用乙胺丁醇。（4）由于药物敏感肺结核的 4 个月 2 H-Rpt-Mfx-Z/2 H-Rpt-Mfx（Rpt：利福喷丁；Mfx：莫西沙星）方案非劣效于 6 个月方案，WHO 及《2023 年标准》均推荐年龄 ≥ 12 岁且体质量 ≥ 40 kg 的肺结核患儿，使用 2 H-Rpt-Mfx-Z/2 H-Rpt-Mfx 方案。此外，选择治疗方案时，还应考虑到监护人的意见及儿童和青少年的发育状态。选择药物时，必须注意药物副作用、药物过敏、合并用药，避免发生药物不良反应和药物相互作用。

为保证治疗的依从性，建议在治疗过程中尽可能选用一线固定药物剂量的复合剂，并密切监测疗效、体质量，根据体质量变化及时调整治疗药物剂量和治疗方案。对于重症结核病、出现并发症、经规律治疗临床症状无改善或进一步加重的患儿，必须定期进行病原学、耐药及影像学检查，以更好地评估治疗效果及病情变化。体质量增加和临床症状缓解通常是疾病好转的标志。如临床疗效差，应积极寻找可能的因素，如患儿依从性差、使用药物剂量不当、胃肠道吸收差、频繁呕吐、MTB 对所用药物耐药及诊断错误等。无论结核患儿是否合并 HIV 感染，治疗过程中均可能出现 IRIS。IRIS 表现为初始抗结核治疗临床症状好转后病情恶化。严重的 IRIS 需要应用糖皮质激素治疗，详细治疗方案及药物剂量见表 2 和表 3。

推荐建议 5 强调“评估和治疗 LTBI 对预防结核病具有重要意义，特别是对结核病高风险人群”。

LTBI 患儿是活动性结核病的潜在患者库，亟需加强对儿童 LTBI 的管理，对存在结核病高风险儿童和青少年进行 LTBI 的筛查。《2023 年标准》建议对有结核病密切接触史（尤其是有与病原学阳性肺结核患者接触史）、接受免疫抑制药物治疗、免疫功能低下（包括 HIV 感染和严重营养不良）的儿童和青少年应进行 LTBI 的筛查和管理。此外，还建议对妊娠期和围产期患有结核病的母亲所分娩的新生儿进行 LTBI 的筛查。应对所有无活动性结核病证据的高风险患儿进行结核病预防性治疗（tuberculosis preventive therapy, TPT），以降低其发展为活动性结核病的可能。

目前，WHO 推荐 TST、IGRA 和 TBST 技术作为 LTBI 的诊断工具，由于在感染后 8~12 周存在窗口期，免疫学检测结果在感染窗口期通常为阴性。因此，对于有家庭密切接触史的婴幼儿和免疫受损的儿童，即使 LTBI 检测结果为阴性，也推荐进行 TPT^[22]。若 8~12 周后复查 LTBI 相关检测仍为阴性，可停止治疗；若转阳，则需完成全疗程 TPT。

《2023 年标准》结合 WHO 的指南建议和文献，推荐了儿童和青少年 LTBI 的治疗方案，详见表 4^[4, 23]。具体方案的选择应基于当地的指导方针、年龄和体质量、可行性、患者偏好、合并症和药物相互作用进行综合评估。为保证 TPT 的安全性和依从性，建议选用以利福平为基础的短程治疗方案。

推荐建议 6 建议“进行 TPT 和抗结核治疗的儿童和青少年应尽可能采用以家庭/社区为基础的综合治疗服务模式”。

在全程 TPT 和抗结核治疗过程中，建议采用以家庭为基础的治疗模式。依从性差是 TPT 中的特殊问题，结核病相关知识教育和治疗支持对于确保完成治疗至关重要。建议患有严重结核病或需要明确结核病诊断的患儿进行住院治疗，病情稳定或诊断明确后可出院采取门诊治疗。不建议因治疗依从性差而住院治疗。在资源有限的地区，建议在初级医疗保健机构及时开始 TPT 和抗结核治疗并坚持完成全疗程治疗。

2022 年 WHO 儿童与青少年结核病处理指南^[4]建议，在结核病高负担地区，或有结核病症状和体征的人群，或有结核病暴露风险的人群，可以采用向基层下沉的分散化的结核病关怀模式，旨在加强专业性儿童结核病卫生服务体

系的关怀模式，包括以社区为基础的结核病服务模式，尤其是针对难以获得现有儿童结核病专科服务和（或）结核病高流行地区的儿童和青少年患者应优先选择。通过加强区级医院、初级保健机构，以及社区医疗服务机构的医务人员的能力，保证患儿在初级医疗机构即可完成诊断治疗的全过程。

此外，WHO 还建议对于有结核症状和体征和（或）有结核病暴露风险的儿童和青少年，可以采取以家庭为中心的综合照护模式，该服务模式可有效提高 LTBI 的发现及 TPT，增加治疗收益。在资源有限的地区或国家中，可以在初级保健机构启动治疗直至完成。

以家庭为中心的照护模式是指根据儿童或青少年及其家庭或照料者的需求、价值观和偏好选择合适的治疗干预措施，包括物质支持（如食品、财政补贴、交通费）、心理支持、家访、数字通信（如短信、电话、视频等）随访和药物监测等。体质量监测有助于了解患儿的临床结局随访和剂量调整。然而，目前《2023 年标准》强调不必频繁到卫生服务机构进行面对面的随访、收集用药信息，避免给家庭和患者带来非必要的额外费用。因此，《2023 年标准》建议采用居家随访模式，如通过智能手机应用程序或远程医疗门户网站进行视频诊疗。同时，建议邀请当地学校共同参与，包括对教师和其他工作人员进行结核病教育，并提供关于结核病诊治和预防的信息咨询。

综合照护模式是指将儿童或青少年结核病服务和其他一般性保健服务进行协调、整合，以提高结核病的预防和管理效率。如将结核病筛查、预防、诊断和治疗照护模式与其他现有妇幼保健服务平台（如产前保健、社区病例综合管理、儿童疾病综合管理）和其他相关服务（如 HIV 感染、营养、免疫接种）整合，将儿童和青少年结核病认识、教育、筛查和预防纳入社区卫生战略中。

去中心化、以家庭为中心的综合性结核病照护模式可提供更多保健服务机会，尽可能为所有家庭成员提供结核病治疗，保证了家庭、社区和当地保健中心之间治疗的连续性，节省了费用，提高了治疗的依从性。该模式优于仅以医院为基础的治疗模式。因此，《2023 年标准》建议该模式作为标准结核病服务的附加选择。

推荐建议 7 建议“应为儿童和青少年结核病患者及其家人提供充足的，与年龄相适应的支持，以优化结核病的管理，提高依从性，改善临床结局，早期识别药物不良反应和后遗症”。

为了优化儿童和青少年结核病患者护理和管理，《2023 年标准》强调了全程健康教育和咨询对于提高患儿治疗依从性和成功率的重要意义，建议应做到以下几点：（1）应为患儿确定一位责任护理人员（可以是家庭成员或社区卫生工作人员），在整个治疗过程与医务工作人员合作；（2）医务人员应根据患儿的生长发育需求开展适当的健康教育和咨询，内容应包括结核病相关知识、重症结核病的识别和处理、全程治疗的重要性宣教、肺外结核及后遗症的识别和处理、心理健康支持、营养支持；（3）政府和社会救助机构应尽可能为患儿及其家庭提供资金支持。

推荐建议 8 强调“对儿童和青少年结核病患者进行传染病上报和接触者追踪管理”。

《2023 年标准》建议，对确诊结核病的儿童和青少年患者，应向国家结核病防治规划（the national tuberculosis programme, NTP）和相关卫生部门上报，上报内容应包括年龄、性别、疾病类型、检测结果（涂片抗酸染色、分子生物学检测、MTB 培养、药物敏感性信息）、HIV 感染状况、其他合并症、治疗日期（开始、结束、中断）和治疗结局。NTP 按年龄分类（0~4 岁、5~9 岁、10~14 岁和 15~19 岁）上报 WHO。此外，还建议上报 EPTB 的数据，特别是 CNS-TB^[23]。该标准还强调，当儿童和青少年患有传染性结核病时，应针对患儿的所有家庭和非家庭（例如学校、日托、工作、社会环境）接触者进行追踪监测，以早期识别潜在传染源并提供适当的预防性治疗。所有接触者的感染筛查、管理及进行 TPT 治疗方案记录必须向 NTP 报告。

结 论

尽管结核病可以预防和治愈，但其仍然是全球儿童和青少年死亡的重要原因之一，严重影响着患儿的身心健康，给家庭带来了沉重的经济负担。为了遏

制结核病，《2023 年标准》基于现有证据，结合专家意见，针对儿童和青少年结核病的筛查、治疗和预防给出了 8 条推荐意见，着重推荐了以家庭为中心的综合性结核病照护模式，以优化儿童、青少年结核病的护理和防治。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 李勤静：撰写和修改文章；焦伟伟、王泽明：修改文章、支持性贡献；申阿东：对文章的知识性内容作批评性审阅、支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, et al. Adolescent tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020, 4(1): 68-79. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30337-2.
- [2] Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, et al. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(9): e898-e906. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30289-9.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [4] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [5] Chiang SS, Graham SM, Schaaf HS, et al. Clinical standards for drug-susceptible TB in children and adolescents. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2023, 27(8): 584-598. doi: 10.5588/ijtld.23.0085.
- [6] Basu Roy R, Whittaker E, Seddon JA, et al. Tuberculosis susceptibility and protection in children. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(3): e96-e108. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30157-9.
- [7] Seddon JA, Chiang SS, Esmail H, et al. The Wonder Years: What Can Primary School Children Teach Us About Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*? *Front Immunol*, 2018, 9: 2946. doi: 10.3389/fimmu.2018.02946.

- [8] Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*, 2020, 395(10228): 973-984. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5.
- [9] Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(4): 392-402.
- [10] Weber HC, Beyers N, Gie RP, et al. The clinical and radiological features of tuberculosis in adolescents. *Ann Trop Paediatr*, 2000, 20(1): 5-10. doi: 10.1080/02724930091995.
- [11] Khalife S, Jenkins HE, Dolynska M, et al. Incidence and Mortality of Extrapulmonary Tuberculosis in Ukraine: Analysis of National Surveillance Data. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(4): 604-612. doi: 10.1093/cid/ciab1018.
- [12] Dubois MM, Brooks MB, Malik AA, et al. Age-specific Clinical Presentation and Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis Disease in Children. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(8): 620-625. doi: 10.1097/INF.0000000000003584.
- [13] Wobudeya E, Bonnet M, Walters EG, et al. Diagnostic Advances in Childhood Tuberculosis-Improving Specimen Collection and Yield of Microbiological Diagnosis for Intrathoracic Tuberculosis. *Pathogens*, 2022,11(4): 389. doi: 10.3390/pathogens11040389.
- [14] Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GD, et al. Adolescents with tuberculosis: a review of 145 cases. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(9): 937-941. doi: 10.1097/INF.0b013e3182933214.
- [15] Chiang SS, Waterous PM, Atieno VF, et al. Caring for Adolescents and Young Adults With Tuberculosis or at Risk of Tuberculosis: Consensus Statement From an International Expert Panel. *J Adolesc Health*, 2023, 72(3): 323-331. doi: 10.1016/j.jadohealth.2022.10.036.

- [16] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for TB infection. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [17] International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Diagnostic CXR atlas for tuberculosis in children: a guide to chest X-ray interpretation. 2nd ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2022.
- [18] World Health Organization. Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening, 2022 update. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [19] van den Bos F, Terken M, Ypma L, et al. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children. *Trop Med Int Health*, 2004, 9(2): 309-313. doi: 10.1046/j.1365-3156.2003.01185.x.
- [20] Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(10): 581-598. doi: 10.1038/nrneurol.2017.120.
- [21] Seddon JA, Wilkinson R, van Crevel R, et al. Knowledge gaps and research priorities in tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 188. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15573.1.
- [22] Cruz AT, Starke JR. Window Period Prophylaxis for Children Exposed to Tuberculosis, Houston, Texas, USA, 2007—2017. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(3): 523-528. doi: 10.3201/eid2503.181596.
- [23] Yuen CM, Sekadde MP, Kaiser B, et al. Towards Shorter, Child-Friendly Regimens for Treatment of Tuberculosis Disease and Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42(3): e77-e79. doi: 10.1097/INF.0000000000003729.

（收稿日期：2024-05-22）

（本文编辑：郭萌）

表 1 不同类型结核病的常见症状和体征

结核病类型/特征	症状和体征	特别说明
所有类型结核病	体质量减轻或发育停滞；发热；食欲不振；幼儿表现为活动减少，年长儿童或青少年表现为乏力；盗汗	使用生长曲线对发现体质量减轻或发育停滞很重要。很多症状逐渐出现且不易察觉，建议看护者对患儿与家庭中其他儿童或与自身 1 年前的表现进行比较
肺结核	慢性咳嗽超过 14 d，在年幼儿童或免疫缺陷儿童中可为急性发病；持续喘息或喘鸣；下呼吸道感染体征；咯血，主要发生在青少年空洞性肺结核患者中	喘息可以是单音性、单侧，不随支气管扩张而改善。下呼吸道感染体征包括：叩诊浊音；听诊时可闻及支气管呼吸音，爆裂音，单侧呼吸音弱。体征常与临床表现和影像学表现不一致
胸腔积液	胸痛，大量胸腔积液可引起急性呼吸短促；呼吸音减弱，叩诊浊音	大量胸腔积液主要发生在年长儿童和青少年
心包积液	急性呼吸窘迫；肝脏增大；心浊音界超过心尖搏动区；心音低钝	除非病情严重，否则临床诊断困难
周围淋巴结结核	可能没有全身症状或体征；通常是颈部多见、不对称、质硬、无痛的淋巴结肿大；淋巴结可能会粘连，有波动感或破溃形成窦道（瘰疬性皮肤结核）	95%的淋巴结结核发生在颈部，<1%为全身性淋巴结病。婴儿出现与卡介苗疤痕同侧的单侧腋窝淋巴结病变通常提示卡介苗并发症

结核性脑膜炎（中枢神经系统结核病的亚型）	不伴腹泻的呕吐；嗜睡；头疼；行为改变，包括活动减少；疾病早期若未及时诊治，晚期可出现乏力、瘫痪或抽搐，以及其他局灶性体征；脑膜刺激征（如颈抵抗）	脑膜炎早期通常表现为 1~2 周的非特异性症状，如发热和嗜睡。少数患者不发热。需警惕以同样表现反复就诊的患者。结核病的接触史是早期诊断的重要补充信息
结核瘤（中枢神经系统结核病的亚型）	头疼；不伴腹泻的呕吐；行为异常；乏力、瘫痪或抽搐；共济失调	伴或不伴有结核性脑膜炎。也可能是结核性脑膜炎治疗期间免疫重建炎症综合征的一种表现
粟粒性结核病	呼吸急促；肝脾肿大；肺部爆裂音（不常见）	体征可能不明显，通常依靠影像学诊断，典型的表现在病程后期出现。多与结核性脑膜炎同时存在
骨关节结核	慢性背痛（脊柱结核）或关节痛；背部肿块；关节疼痛、肿胀、发红；腹股沟区、下背部和臀部的冷脓肿，可能是脊柱结核导致的腰肌脓肿蔓延所致	通常有外伤史。骨关节结核最常发生在脊柱（50%）。受影响的关节主要是单侧承重关节
腹腔结核	急性或慢性腹痛；腹胀通常不伴压痛；腹部肿块	腹膜结核是最常见的亚型。影像学表现随受累器官不同而不同
耳/乳突结核	慢性化脓性中耳炎；耳后肿胀常伴淋巴结肿大	

表 2 儿童及青少年结核病治疗推荐方案更新

推荐方案	适用年龄	适用疾病类型及注意事项
4 个月方案[2 H-R-Z(E)/2 H-R]	3 个月~<16 岁, 且 ≥ 3 kg	1.胸部 X 线检查符合非重症肺结核: (1) 淋巴肿大未造成气道压迫/阻塞; (2) 病变仅局限单个肺叶且无空洞, 无粟粒型表现 2.单纯性结核性胸腔积液 3.单纯性外周淋巴结结核
6 个月方案[2 H-R-Z(E)/4 H-R]	所有年龄	1.不符合非重症肺结核或肺外结核的标准 2.其他肺外结核: 除结核性脑膜炎和骨关节结核外的其他肺外结核 3.年龄<3 个月或体质量<3 kg 的婴儿结核病患者
4 个月方案 (2 H-Rpt-Mfx-Z/2 H-Rpt-Mfx)	≥ 12 岁, 且 ≥ 40 kg	各种类型肺结核
12 个月方案 (2 R-H-Z-E/10 R-H)	所有年龄	1.世界卫生组织建议用于治疗结核性脑膜炎, 但应考虑以下注意事项: (1) 没有明确的数据显示该方案比其他方案更有效; (2) 最新研究数据表明, 高剂量的 R (20~30 mg/kg) 能改善神经系统结局; (3) 最新的药代动力学研究数据也表明, 使用高剂量的 R、H、Z 能改善神经系统结局; (4) 有专家建议使用中枢神经系统渗透性更强的药物 Lfx (20 mg/kg, 1 次/d) 代替 E 2.骨关节结核
结核性脑膜炎的 6 个月强化方案 (6 R-H-Z-Eth)	所有年龄	结核性脑膜炎: (1) 采用较高剂量的 R 和 H; (2) 合并 HIV 感染的儿童和青少年应延长至 9 个月
糖皮质激素 (强的松或地塞米松)	所有年龄	推荐治疗剂量和时间: 强的松 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 最大量 60 mg/d (或地塞米松 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 最大量 9 mg/d), 可连续用药 4 周, 随后 2~4 周逐渐减量, 然后停药

维生素 B6	所有年龄	适应证：（1）结核性脑膜炎治疗的最初 6~8 周（强烈推荐）；（2）中枢神经系统结核发生免疫重建炎症综合征（强烈推荐）；（3）其他类型的结核病发生免疫重建炎症综合征（可考虑）；（4）支气管结核或胸内淋巴结炎伴有气道压迫（应考虑）；（5）结核性心包炎（部分专家推荐） 对于以下情况，建议在 H 治疗的同时，给予维生素 B6，1~2 mg•kg⁻¹•d⁻¹，最大剂量 25 mg/d，以降低儿童和青少年神经病变的风险：（1）合并 HIV 感染的儿童；（2）营养不良的儿童；（3）所有的婴儿；（4）所有的青少年，尤其是孕妇；（5）接受高剂量 H（15~20 mg•kg⁻¹•d⁻¹）治疗的儿童和青少年
--------	------	---

注 H：异烟肼；R：利福平；Z：吡嗪酰胺；E：乙胺丁醇；Mfx：莫西沙星；Rpt：利福喷丁；Lfx：左氧氟沙星；Eth：乙硫异烟胺

表 3 药物敏感结核病治疗方案的推荐剂量^a

药物	剂量范围（最大量）	结核性脑膜炎治疗方案（6 H-E-Z-Eth） 的剂量范围（最大量）	2 H-Rpt-Mfx-Z/2 H-Rpt-Mfx 方案 的剂量 ^b
H	7~15 mg/kg（300 mg）	15~20 mg/kg（400 mg）	300 mg
R	10~20 mg/kg（600 mg）	22.5~30 mg/kg（600 mg）	
Z	30~40 mg/kg（2000 mg）	35~45 mg/kg（2000 mg）	1500~1600 mg; ≥65 kg 2000 mg
E	15~25 mg/kg（1600 mg）		
Eth		17.5~22.5 mg/kg（750 mg）	
Rpt			1200 mg
Mfx			400 mg

注^a：所有药物每天服用一次；^b：该方案仅用于 12 岁以上，且体质量超过 40 kg 的青少年。H：异烟肼；R：利福平；Z：吡嗪酰胺；E：乙胺丁醇；Mfx：莫西沙星；Rpt：利福喷丁；Eth：乙硫异烟胺

表 4 儿童及青少年结核分枝杆菌潜伏感染的治疗方案

治疗方案	用法用量	预期治疗剂量数	80%的预期治疗剂量数	可接受的完成结核病预防性治疗的时间	特别说明	治疗中断的管理
6 H (或 9 H)	6 个月或 9 个月 H, 1 次/d, 10~15 mg•kg ⁻¹ •d ⁻¹ , 最大剂量 300 mg/d	6 H: 182 次; 9 H: 270 次	6 H: 146 次; 9 H: 216 次	6 H: 239 d; 9 H: 360 d	1.该方案是经典的标准方案,但完成度和安全性低于短程方案 2.适用于合并 HIV 感染且接受抗逆转录病毒治疗的儿童,在青少年中更推荐短程方案 ^a 3.在美国使用 9 H 而不是 6 H	1.中断时间<2 周,继续完成剩余剂量 2.中断时间≥2 周, (1) 若已完成≥80%的预期剂量,则继续完成剩余剂量; (2) 若已完成<80%的预期剂量,但整个方案可以在可接受的时间内完成,则继续完成剩余剂量; (3) 若已完成<80%的预期剂量,但整个方案不可能在可接受的时间内完成,则重新开始结核病预防性治疗
3 H-R	3 个月 R 和 H, 1 次/d, R: 10~20 mg•kg ⁻¹ •d ⁻¹ , 最大剂量 600 mg/d, H: 10~15	84 次	68 次	120 d	适用于<5 岁 HIV 阴性的结核病接触儿童,使用分散剂型的固定剂量复合剂 H-R (75 mg/50 mg)	同 6 H (或 9 H) 方案

	mg•kg ⁻¹ •d ⁻¹ , 最大剂量 300 mg/d					
4 R	4 个月 R, 1 次/d, 10~20 mg•kg ⁻¹ •d ⁻¹ , 最大剂量 600 mg/d	120 次	96 次	160 d	1.若有合适的单一 R 制剂, 适用于 HIV 阴性的儿童及青少年 2.不推荐幼儿使用液体剂型(生物利 用率低), 但可以打开胶囊, 与食物 或水混合服用	同 6 H(或 9 H) 方案
3 H-P	3 个月 H 和 R, 1 次/周 (12 次) ^b	12 次	-	16 周	1.推荐用于 HIV 感染且抗逆转录病毒 治疗方案中包含富马酸替诺福韦二吡 酯、依法韦仑、度鲁特韦或雷特格韦 的青少年 2.不推荐用于<2 岁的儿童 3.目前的药物剂型不适用于幼儿 ^c	1.漏服 1 剂: (1) 若在 2 d 内补 充漏服剂量, 则继续原计划治 疗; (2) 若未在 2 d 内补服, 立 即补服, 并将每周服药时间改为 补服的当天, 直到方案完成(避 免 2 次服药间隔时间≤4 d) 2.若不能在 16 周内完成治疗计 划, 则重新开始治疗
1 H- Rpt	1 个月 Rpt 和 H, 1 次/d, Rpt: 600 mg /d, H: 300 mg/d	28 次	23 次	6 周或 8 周	1.目前不推荐用于<13 岁的儿童或青 少年 2.可用于 HIV 感染且抗逆转录病毒治 疗方案中包含富马酸替诺福韦二吡 酯、依法韦仑、度鲁特韦或雷特格韦 的≥13 岁的青少年	1.当中断时间<7 d 时, (1) 若已 完成≥80%的预期剂量, 则继续 完成剩余治疗; (2) 若已完成 <80%的预期剂量, 则在 6 周内完 成剩余治疗 2.若累计中断时间≥7 d, 但不连 续中断, 则在 8 周内完成剩余治 疗

3.若连续中断时间 ≥ 7 d, 则重新开始治疗

注 H: 异烟肼; R: 利福平; Rpt: 利福喷丁。^a: 由于潜在的药物相互作用, 合并 HIV 感染且正在接受抗逆转录病毒治疗的儿童和青少年应谨慎使用含有利福平的方案, 除基于依法韦仑的抗逆转录病毒治疗方案外。^b: 2~14 岁的 H 和 Rpt 剂量为, 10~<16 kg, H: 300 mg, Rpt: 300 mg; 16~<24 kg, H: 500 mg, Rpt: 450 mg; 24~<31 kg, H: 600 mg, Rpt: 600 mg; ≥ 31 kg, H: 700 mg, Rpt: 750 mg; ≥ 15 岁, H: 900 mg, Rpt: 900 mg。^c: 可能会随着推荐剂量数据和儿童友好型 Rpt 制剂 (150 mg) 的出现而改变