

- [5] WALLSH JO, GALLEMORE RP. Anti-VEGF-resistant retinal diseases: a review of the latest treatment options [J]. Cells, 2021, 10(5):1049.
- [6] FLAXEL CJ, ADELMAN RA, BAILEY ST, et al. Retinal vein occlusions preferred practice pattern [J]. Ophthalmology, 2020, 127(2):288-320.
- [7] SUN JK, LIN MM, LAMMER J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(11):1309-1316.
- [8] HAYREH SS, ZIMMERMAN B, MCCARTHY MJ, et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion [J]. American Journal of Ophthalmology, 2001, 131(1):61-77.
- [9] JONAS J, PAQUES M, MONES J, et al. Retinal vein occlusions [J]. Dev Ophthalmol, 2010, 47:111-135.
- [10] HAYASHIDA M, MIKI A, IMAI H, et al. Impact of early vitrectomy for dense vitreous hemorrhage of unknown etiology [J]. Ophthalmologica, 2019, 242(4):234-238.
- [11] KIM DY, JOE SG, BAEK S, et al. Clinical study acute-onset vitreous hemorrhage of unknown origin before vitrectomy: causes and prognosis [J]. J Ophthalmol, 2015, 2015: 429251. DOI: 10.1155/2015/429251.
- [12] AN Y, PARK SP, KIM YK. Aqueous humor inflammatory cytokine levels and choroidal thickness in patients with macular edema associated with branch retinal vein occlusion [J]. Int Ophthalmol, 2021, 41(7):2433-2444.
- [13] YONG H, QI H, YAN H, et al. The correlation between cytokine levels in the aqueous humor and the prognostic value of anti-vascular endothelial growth factor therapy for treating macular edema resulting from retinal vein occlusion [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021, 259(11):3243-3250.
- [14] ZENG Y, CAO D, YU H, et al. Comprehensive analysis of vitreous chemokines involved in ischemic retinal vein occlusion [J]. Molecular Vision, 2019, 25:756-765.
- [15] GREEN WR, CHAN CC, HUTCHINS GM, et al. Central retinal vein occlusion [J]. Retina, 2005, 25(Suppl):27-55. DOI: 10.1097/00006982-200507001-00008.
- [16] KUMAGAI K, OGINO N, FUKAMI M, et al. Vitrectomy for macular edema due to retinal vein occlusion [J]. Clinical Ophthalmology, 2019, 13:969-984.

(收稿日期:2022-04-02,修回日期:2022-05-21)

引用本文:赵洁婷,李会方,叶伟,等.肺外结核80例临床病理特征及几种常见结核分枝杆菌检测技术对比分析[J].安徽医药,2022,26(8):1532-1536.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.011.

◇临床医学◇



肺外结核80例临床病理特征及几种常见结核分枝杆菌检测技术对比分析

赵洁婷,李会方,叶伟,宋蓉蓉,徐建平

作者单位:安徽省胸科医院病理科,安徽 合肥 230022

通信作者:徐建平,女,副主任医师,研究方向为胸部肿瘤、感染性疾病的病理诊断,Email:xjpxkbl@163.com

摘要: **目的** 探究肺外结核的临床病理特征,比较几种常见结核分枝杆菌检测技术在肺外结核诊断中的价值。**方法** 回顾性分析2018年8月至2019年8月就诊于安徽省胸科医院经病理确诊的80例肺外结核病人的临床病理资料。**结果** 肺外结核病人主要集中在19~84岁年龄段。80例病人中有基础疾病的8例(10.0%),合并肺结核的45例(56.3%)。肺外结核可发生在多器官、组织,其中发生在淋巴结44例(55.0%),鼻、咽、喉、声带、声门11例(13.8%),骨、关节9例(11.2%),泌尿、生殖系统8例(10.0%),消化道4例(5.0%),腹膜2例(2.5%),皮肤2例(2.5%)。多数病人首发症状以局部表现为主,结核全身中毒症状少见。不同部位的肺外结核,其常见病理改变存在差异:淋巴结结核病理改变以坏死性肉芽肿常见,32/44例(72.7%)。鼻、咽、喉、声带、声门结核病理改变以渗出性病变常见,6/11例(54.6%)。骨、关节结核病理改变以坏死性肉芽肿常见,4/9例(44.4%)。泌尿、生殖系统结核病理改变以坏死性肉芽肿常见,4/8例(50.0%)。腹膜结核和皮肤结核病理改变均以坏死性肉芽肿常见(100%)。相关实验室检查中,80例福尔马林固定-石蜡包埋(FFPE)标本中结核分枝杆菌荧光PCR法的阳性率高于分枝杆菌菌种鉴定、血液T-SPOT和血清学结核抗体检测,差异有统计学意义($P<0.001$)。**结论** 肺外结核在性别、年龄分布、临床表现方面缺乏特异性,组织学病理改变结合FFPE标本结核分枝杆菌荧光PCR检测可提高诊断效率。

关键词: 肺外结核; 临床病理特征; 福尔马林固定-石蜡包埋标本; 结核荧光PCR

A clinicopathological analysis of 80 cases of Extra-pulmonary tuberculosis and comparative analysis of several common mycobacterium tuberculosis detection techniques

ZHAO Jieting, LI Huifang, YE Wei, SONG Rongrong, XU Jianping

Author Affiliation: Department of Pathology, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: Objective To explore the clinicopathological characteristics of extra-pulmonary tuberculosis and compare the value of several common mycobacterium tuberculosis detection techniques in the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. **Methods** The clinicopathological data of 80 patients with extra-pulmonary tuberculosis diagnosed by pathology in Anhui Chest Hospital, from August 2018 to August 2019 were analyzed retrospectively. **Results** The patients with extra-pulmonary tuberculosis were mainly aged from 19 to 84 years. Among the 80 patients, 8 cases (10.0%) had underlying diseases and 45 cases (56.3%) had tuberculosis. Extra-pulmonary tuberculosis can involve multiple organs and tissues, including 44 cases of lymph nodes (55.0%), 11 cases of nose, pharynx, throat, vocal cord and glottis (13.8%), 9 cases of bone and joint (11.2%), 8 cases of urinary and reproductive system (10.0%), 4 cases of digestive tract (5.0%), 2 cases of peritoneum (2.5%) and 2 cases of skin (2.5%). The first symptoms of most patients were mainly local manifestations, and the symptoms of systemic poisoning of tuberculosis are rare. The main pathological changes of extra-pulmonary tuberculosis were different in different locations. The common pathological change of lymphatic tuberculosis was necrotizing granuloma, 32/44 cases (72.7%). The common pathological change of nasal, pharynx, larynx, vocal cord and glottic tuberculosis was exudative lesions, 6/11 cases (54.6%). The common pathological change of bone and joint tuberculosis was necrotic granulomas, 4/9 cases (44.4%). The common pathological change of urogenital tuberculosis was necrotic granuloma, 4/8 cases (50.0%). The common pathological change of 2 cases of peritoneal tuberculosis and 2 cases of skin tuberculosis showed necrotizing granuloma (100%). In laboratory tests, 80 cases of formalin-fixed-paraffin embedded (FFPE) tissue, the positive rate of PCR-fluorescent was higher than that of mycobacterium species identification, blood T-spot and serum tuberculosis antibody, the difference was significant statistically ($P < 0.001$). **Conclusions** Extra-pulmonary tuberculosis lacks specificity in sex, age distribution and clinical manifestations. Histological pathological changes combined with fluorescent PCR detection of MTB in FFPE tissues can improve diagnostic efficiency.

Key words: Extra-pulmonary tuberculosis; Clinicopathological characteristics; FFPE specimen; PCR-fluorescent probe method

结核分枝杆菌最常见的感染部位是肺,但也可影响其他部位,如淋巴结、骨骼和关节、泌尿生殖道和胸膜等,这类病例可被诊断为肺外结核(extrapulmonary TB, EPTB)^[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。由于肺外结核的临床表现形式多样,临床上肺外结核病的诊断比较困难,时常被误诊或漏诊。肺外结核病是一种可治性疾病,早期诊断和治疗对改善其预后意义重大^[2]。本研究对80例肺外结核病人的临床病理资料进行分析,探究其临床病理特征及相关实验室检查在疾病确诊过程中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年8月至2019年8月间就诊于安徽省胸科医院并经组织病理学诊断的80例肺外结核病人的临床病理资料,男性41例,女性39例。年龄范围为19~84岁,年龄(47.91 ± 16.78)岁,中位年龄49岁。

1.2 病理诊断 内镜、穿刺活检或手术切除组织,常规行10%的中性福尔马林固定、石蜡包埋、连续切片及HE染色。由三名高年资病理医生双盲法阅片,按照《中国结核病病理学诊断专家共识》^[3]推荐的结核病诊断流程,结合形态学改变、特殊染色及分子病理基因检测作出诊断。

1.3 福尔马林固定-石蜡包埋(FFPE)标本荧光PCR技术检测MTB-DNA 石蜡包埋组织厚5 μm 连续切片,活检标本10片,手术标本5片,置于1.5 mL EP管中,严格按厦门艾德公司核酸提取试剂(闽夏械备20150082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,对核酸合格的样品严格按结核分枝杆菌(TB)核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)说明书进行结核分枝杆菌DNA的测定。结果分析:目标基因的CT参考值为39,内标的CT参考值为40。对于测定CT ≤ 39 的样本,报告为结核分枝杆菌DNA阳性;对于测定CT > 39 的样本,同时内标CT ≤ 40 ,报告注明结核分枝杆菌DNA低于试剂盒检测下限,若内标CT > 40 或无显示,该检测无效。结核分枝杆菌(TB)核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)购自北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司。

1.4 FFPE标本抗酸染色 采用Ziehl-Neelsen染色法,抗酸染色试剂(粤珠械备20170035号)购自珠海贝索生物技术有限公司。石蜡包埋组织4 μm 连续切片,常规脱蜡至水,将切片周围余液吸干。后续具体操作流程按试剂盒说明进行,常规设阳性对照。

1.5 FFPE标本分枝杆菌菌种鉴定 对已提取的待测样品DNA进行PCR扩增、杂交、洗膜和显色等步骤进行分枝杆菌菌种鉴定。具体操作严格按分枝杆菌菌种鉴定基因检测试剂盒(PCR-反向点杂交法)说明书(注册号:国械注标20153400229)进行。试剂盒购自亚能生物技术(深圳)有限公司。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行数据统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例(%)表示。组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,将荧光PCR组作为共用对照,其余各实验组均与荧光PCR组比较,而各实验组间不须

比较,采用 χ^2 分割法, $\alpha'=\alpha/2(k-1)$, $\alpha=0.05$, k 为实验组数。

2 结果

2.1 一般资料 80例肺外结核中,年龄分布19~84岁,年龄(47.91 ± 16.78)岁,其中19~30岁16例(20.0%),31~40岁12例(15.0%),41~50岁16例(20.0%),51~60岁15例(18.8%),61~70岁12例(15.0%),71~84岁9例(11.2%)。

2.2 合并症 分析80例肺外结核病人的临床资料发现,有合并症者8例(10.0%),其中合并糖尿病的1例,癌症3例,肾移植1例,高血压2例,肾功能不全1例。合并肺结核的有45例(56.3%),除30例(66.7%)在就诊前已明确有肺结核,其余15例(33.3%)均是在肺外结核的诊疗过程中确诊。

2.3 肺外结核的组成及临床表现 肺外结核可发生于全身多器官、组织,以淋巴结结核多见。多数病人的首发症状以系统局部症状为主,结核全身中毒症状少见。肺外结核的部位及临床表现见表1。

表1 肺外结核80例组成及临床表现

发生部位	临床表现	例数	构成比/%
淋巴结	淋巴结肿大,脓肿	44	55.0
鼻、咽、喉	异物感、声音嘶哑	11	13.8
声带、声门			
骨、关节	疼痛、压痛	9	11.2
泌尿、生殖系统	包块,盆腔、鞘膜腔少量积液	8	10.0
消化道	腹胀、腹痛、腹泻、恶心呕吐	4	5.0
	乏力,盆、腹腔积液		
腹膜	腹腔积液	2	2.5
皮肤	包块	2	2.5
合计		80	100

2.4 肺外结核的病理特征 肺外结核的病理变化与肺结核一致,基本病理变化主要为渗出性、增生性(包括坏死性肉芽肿和非坏死性肉芽肿)和坏死性病变,这3种病理变化常混杂存在,往往以某一种改变为主,并且随着机体抵抗力、对MTB变态反应的强度、MTB菌量及毒力强度的不同而相互转化。在本研究中,淋巴结结核病理改变以坏死性肉芽肿常见(72.7%);鼻、咽、喉、声带、声门结核病理

改变以渗出性病变更常见(54.6%);骨、关节结核病理改变以坏死性肉芽肿常见(44.4%);泌尿、生殖系统结核病理改变以坏死性肉芽肿常见(50.0%),消化道结核病理改变以坏死性肉芽肿常见(50.0%),腹膜结核及皮肤结核病理改变均以坏死性肉芽肿常见(100%)。不同部位的结核,其病理改变见表2。

2.5 常见结核分枝杆菌检测技术比较 回顾性分析病人的相关实验室检查结果,对不同结核分枝杆菌检测技术的阳性率进行比较。结果发现FFPE标本结核分枝杆菌荧光PCR检测的阳性率高于菌种鉴定结核分枝杆菌复合群MTC($\chi^2=19.88$, $P<0.001$)、高于血液检测结核感染T细胞斑点试验T-SPOT($\chi^2=16.65$, $P<0.001$)和血清学结核抗体检测($\chi^2=47.21$, $P<0.001$),FFPE标本结核分枝杆菌荧光PCR的阳性率与抗酸染色阳性率的差异无统计学意义($\chi^2=5.74$, $P=0.017$)。见表3。

表3 肺外结核80例相关实验室检查

检测方法	阳性/例	阴性/例	合计/例	阳性率/%	χ^2 值	P值
荧光PCR	73	7	80	91.3		
抗酸染色	62	18	80	77.5	5.74	0.017
菌种鉴定MTC	49	31	80	61.3	19.88	<0.001
血T-SPOT	35	21	56	62.5	16.65	<0.001
血清结核抗体	18	34	52	34.6	47.21	<0.001

肺外结核占全部结核病的比例约10%~20%^[4]。肺外结核病死亡人数占结核病全部死亡人数的9.8%^[5]。之前的一些研究已经证实了肺外结核患病与年龄相关,主要原因是年龄越大抵抗力越差,患病的风险越高^[6-9]。本研究未见小于19岁的青少年发病,真正原因尚不清楚,有学者认为可能因为:在中国,为预防儿童结核病普遍进行新生儿卡介苗接种,从而限制了结核杆菌在体内的传播^[10]。然而,这种干预并不能对结核分枝杆菌感染产生长期免疫^[11]。同时,我们的研究提示,患病人群主要集中在20~60岁,这可能与机体的免疫动态变化有关,也可能还涉及生活习惯和社会因素^[12]。无论如何,我们的发现对于实现不同年龄病人的肺

表2 肺外结核80例的病理改变/例(%)

病理改变	淋巴结	鼻、咽、喉、声带、声门	骨、关节	泌尿、生殖系	消化道	腹膜	皮肤
增生性病变							
坏死性肉芽肿	32(72.7)	4(36.4)	4(44.4)	4(50.0)	2(50.0)	2(100.0)	2(100.0)
非坏死性肉芽肿	4(9.1)	0(0)	0(0)	2(25.0)	1(25.0)	0(0)	0(0)
坏死性病变	8(19.2)	1(9.1)	3(27.3)	2(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)
渗出性病变	0(0)	6(54.6)	2(22.3)	0(0)	1(25.0)	0(0)	0(0)
合计	44(100.0)	11(100.0)	9(100.0)	8(100.0)	4(100.0)	2(100.0)	2(100.0)

外结核的预防和控制有着重要的意义,提醒医生要警惕肺外结核的发生,以防止漏诊或延误诊断。

已知的研究结果显示,结核病的危险因素(糖尿病、免疫抑制剂的使用、肺癌、营养不良等)在肺结核和肺外结核中均可见^[13-14]。本研究结果显示,在80肺外结核中,伴有糖尿病的1例、癌症3例、长期服用免疫抑制药物的1例、高血压2例、肾功能不全者1例,此结果提示肺外结核在免疫功能正常的人群中的发生情况不容小觑。有些未得到控制的肺结核,结核分枝杆菌入血,通过血行播散至其他脏器,导致肺外结核。肺外结核也可引起继发性肺结核^[15]。本研究发现80肺外结核病人中,45例(56.3%)伴有肺结核。除30例在就诊前已明确有肺结核,其余15例均是在肺外结核的诊疗过程中确诊。

肺外结核可影响多器官或组织,其中以淋巴结和胸膜最为常见。淋巴结结核约占肺外结核的30%~50%,最常见的部位是颈部、下颌下或锁骨下的淋巴结,胸内和腹腔内淋巴结感染较少^[16]。在本研究中,淋巴结结核的发生率约为55%。此结果和王谦信、陈水芳^[17]的研究结果相符。同时,本研究结果显示,鼻、咽、喉、声带、声门是继淋巴结之后,肺外结核较常感染的部位(13.8%),然而,一项有关中国肺外结核多中心观察性研究提示,鼻、咽、喉、声带、声门结核的比例仅1.1%^[1]。我们发现骨、关节是肺外结核的比例约11.2%,该比例略高于上述中国肺外结核多中心观察性研究的结果6.4%^[1]。泌尿生殖系统结核在我们的研究中也有出现,比例约10%,其在上述多中心观察性研究结果的比例为2.1%^[1]。这些差异表明,肺外结核流行病学的动态可能与地理位置和人口有关,需要在不同的地理区域进行更多以人口为基础的研究。本研究结果显示消化道结核的比例为5.0%,腹膜结核及皮肤结核的比例均为2.5%,该结果与上述多中心研究的结果基本一致(消化道结核4.8%,腹膜结核及皮肤结核均为2.2%)。

因肺外结核可累及多系统、多部位、多脏器,这就决定了其临床表现的多样性、非特异性及隐匿性^[18-19]。部分病人病程中可无发热和其他结核中毒症状,多以局部表现为主,如局部淋巴结的肿大或脓肿的形成。鼻、咽、喉、声带、声门部位的结核症状以局部表现为主,如异物感、声音嘶哑等。骨、关节结核症状主要为病变部位的疼痛或压痛。泌尿、生殖系统结核在我们的研究中也有出现,病人就诊的主要原因为局部的包块,检查提示盆腔、鞘膜腔少量积液等。消化道及腹膜结核往往表现为腹胀、

腹痛、腹泻、恶心呕吐乏力,盆、腹腔积液等。皮肤结核主要表现为局部包块。尤其在疾病早期,肺外结核可与多种疾病的表现相类,仅凭体检和无创性检查无法诊断,极易造成误诊或漏诊,需凭借手术或穿刺等有创手段获取组织标本,参考病理组织学改变做出诊断。

肺外结核的病理变化与肺结核一致,均包括渗出性、增生性和坏死性三种病变^[3]。渗出性病理改变主要为局部组织小血管扩张、充血,伴中性粒细胞及淋巴细胞浸润,可见炎性渗出及纤维素样坏死。增生性病变以坏死性肉芽肿和非坏死性肉芽肿多见。当菌量多、毒力强、机体抵抗力低下或变态反应强烈时渗出性和增生性病变可出现以坏死为主的病理变化^[3]。在本研究中,淋巴结结核的主要病理改变为坏死性肉芽肿(72.7%),其次为坏死性病变(19.2%),少数表现为非坏死性肉芽肿(9.1%)。鼻、咽、喉、声带、声门结核的主要病理改变为渗出性病变(54.6%),其次为坏死性肉芽肿(36.4%),少数表现为坏死性病变(9.1%)。骨、关节结核主要病理改变为坏死性肉芽肿(44.4%),其次为坏死性病变(27.3%)和渗出性病变(22.3%)。泌尿、生殖系统结核主要病理改变为坏死性肉芽肿(50.0%),其次为非坏死性肉芽肿(25.0%)和坏死性病变(25.0%)。腹膜结核及皮肤结核的病理改变均表现为坏死性肉芽肿(100%)。结果提示结核分枝杆菌感染不同部位时,其主要病理改变存在差异。然而,无论哪一部位的肺外结核,基本都有肉芽肿病变,在影像上肉芽肿可有不同的表现,有些与肿瘤性疾病相似,特别是正电子发射计算机断层显像(PET-CT)上,肉芽肿性病变呈高摄取,标准化摄取值(SUV)类似恶性肿瘤,需要与肿瘤性疾病鉴别^[20]。当然,仍需进一步的研究,以探究机体发生结核分枝杆菌感染时的免疫反应与感染部位的关系。

需要注意的是,结核病的大体观察、组织学表现及细胞学表现虽然具有一定的特异性,但所有上述表现亦可出现在其他感染性和非感染性肉芽肿性病变中。所以常规的病理学诊断手段并非结核病诊断的金标准,必须通过其他辅助检查找到结核病原学依据方可确诊^[3]。本研究对FFPE标本结核分枝杆菌荧光PCR、抗酸染色、分枝杆菌菌种鉴定、血液T-SPOT及血清学结核抗体在肺外结核检测中的阳性率进行了比较。与既往的相关报道相同^[21],FFPE标本结核分枝杆菌荧光PCR检测的阳性率(91.3%)明显高于抗酸染色(77.5%)。众所周知,抗酸染色灵敏度低、特异性差,需10 000个/毫升的菌量方能获得阳性结果,且结果受判读者的主观

因素影响较大,易造成漏诊或误诊^[22]。荧光PCR技术是针对MTB的核酸进行检测,其灵敏度可提高至10个/毫升MTB,且试剂盒设计时选择相对保守的病原体核酸片段,进行PCR扩增与荧光信号收集,特异性强且重复性好^[21]。且在临床诊疗过程中发现,FFPE标本结核分枝杆菌荧光PCR阳性比仅抗酸染色单阳更有助于结核病的诊断。分枝杆菌菌种鉴定技术,该方法设计针对特定同源基因或序列(16rDNA)的单核苷酸多态性位点的探针,并将探针标记在固相的基质上(纤维素膜),通过探针与待测序列的结合情况间接判断DNA序列的组成,从而达到鉴别菌种的目的^[23]。结核分枝杆菌菌种鉴定技术与上述结核分枝杆菌荧光PCR均属于分子诊断技术,然而结核分枝杆菌菌种鉴定MTC的阳性率(61.3%)明显低于后者(91.3%)。具体原因,仍需进一步探究。FFPE标本结核分枝杆菌荧光PCR的阳性率也明显高于血液T-SPOT(62.5%)和血清学结核抗体(34.6%)。有研究表明病人年龄、性别等一般资料及免疫抑制状态、恶性肿瘤等基础疾病对血T-SPOT试验结果和血清学结核抗体结果均产生一定的影响,故其在诊断结核病方面存在一定局限性^[24]。由此可见,FFPE标本结核分枝杆菌荧光PCR技术在检测EPTB结核分枝杆菌中有显著优势,该技术的应用对EPTB早期诊断有较高的价值。

综上所述,肺外结核临床特征缺乏特异性,全身多器官、组织均可发生,临床表现以系统局部症状为主,全身中毒症状少见。组织学病理改变结合FFPE标本结核分枝杆菌荧光PCR检测对提高肺外结核的诊断效率有重要价值。

参考文献

- [1] KANG WL, LIU SS, DU J, et al. The epidemiology of concurrent extrapulmonary tuberculosis in inpatients with extrapulmonary tuberculosis lesions in China: a large-scale observational multi-center investigation[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2022, 115: 79-85.
- [2] BOMANJII J, SHARMA R, MITTAL BR, et al. PET/CT features of extrapulmonary tuberculosis at first clinical presentation: a cross-sectional observational F-FDG imaging study across six countries [J]. The European Respiratory Journal, 2020, 55(2): 1901959. DOI: 10.1183/13993003.01959-2019.
- [3] 中华医学会结核病学分会, 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.
- [4] GOLDEN MP, VIKRAM HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview[J]. Am Fam Physician, 2005, 72(9): 1761-1768.
- [5] 刘剑君, 么鸿雁. 我国结核病的流行现状和防治对策[J]. 预防医学论坛, 2006(5): 638-640.
- [6] SREERAMAREDDY CT, PANDURU KV, VERMA SC, et al. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in nepal- a hospital-based retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8: 8.
- [7] KRUIJSHAAR ME, ABUBAKAR I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006[J]. Thorax, 2009, 64(12): 1090-1095.
- [8] FORSSBOHM M, ZWAHLEN M, LODDENKEMPER R, et al. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 99-105.
- [9] PANG Y, AN J, SHU W, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008—2017[J]. Emerging Infectious Diseases, 2019, 25(3): 457-464.
- [10] BENABDESSELEM C, FATHALLAH DM, HUARD RC, et al. Enhanced patient serum immunoreactivity to recombinant mycobacterium tuberculosis CFP32 produced in the yeast pichia pastoris compared to escherichia coli and its potential for serodiagnosis of tuberculosis[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2006, 44(9): 3086-3093.
- [11] TANNER R, VILLARREAL-RAMOS B, VORDERMEIER HM, et al. The humoral immune response to BCG vaccination[J]. Frontiers In Immunology, 2019, 10: 1317.
- [12] LICASTRO F, CANDORE G, LIO D, et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases [J]. Immunity & ageing: I & A, 2005, 2: 8.
- [13] KETATA W, REKIK WK, AYADI H, et al. Extrapulmonary tuberculosis[J]. Rev Pneumol Clin, 2015, 71(2/3): 83-92.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] FERNANDEZ-PITTOL M, ZBOROMYRSKA Y, ROMÁN A, et al. Retrospective diagnosis of lymphatic tuberculosis in frozen samples using two genetic amplification methods, Xpert® mtb/rif ultra and abbot realtime mtb assay[J]. Rev Esp Quimioter, 2021, 34(6): 660-663.
- [17] 王谦信, 陈水芳. 肺外结核203例临床分析[J]. 上海预防医学, 2014, 26(8): 418-420.
- [18] AISENBERG GM, JACOBSON K, CHEMALY RF, et al. Extrapulmonary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer: mycobacterium tuberculosis disease in patients at a comprehensive cancer center (2001—2005)[J]. Cancer, 2005, 104(12): 2882-2887.
- [19] 肖世伟, 李亚楠, 杨秀书, 等. 输尿管结核3例并文献复习[J]. 安徽医药, 2020, 24(8): 1537-1541.
- [20] 冯瑞娥. 做好肉芽肿性肺疾病的病理诊断及鉴别诊断[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1004-1008.
- [21] 李小燕, 吴丹, 姚梅宏, 等. 抗酸染色与即时荧光定量PCR法检测结核分枝杆菌在辅助诊断结核病中的作用比较[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(2): 132-134.
- [22] 林瀛, 陈小岩, 俞训彬. 结核分枝杆菌DNA实时定量PCR技术在临床病理诊断中的应用[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(3): 143-147.
- [23] 非结核分枝杆菌病实验室诊断专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 438-443.
- [24] 黄健, 孙冰, 柴青峰, 等. 结核感染T细胞斑点试验中结核特异性抗原/植物血凝素比值对肺外结核的诊断价值[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(2): 176-179.

(收稿日期: 2022-01-18, 修回日期: 2022-03-08)