

·综述·

肺外结核流行病学研究进展

杨松¹ 王乐乐¹ 李同心¹ 严晓峰¹ 唐神结²¹重庆市公共卫生医疗救治中心结核病研究室 400036; ²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,北京 101149

通信作者:严晓峰, Email:2429918342@qq.com; 唐神结, Email:tangsj1106@vip.sina.com

【摘要】 目前肺结核和肺外结核仍广泛流行于全球,肺外结核成为研究热点之一,肺外结核发病率及其与结核病的构成比发生了较大变化,全球不同国家、地区差异较大,不同研究报道性别、不同年龄组间的分布结果也不完全一致,甚至出现矛盾性研究结果。肺外结核的发病率和患病率可能受到低估,可能与肺外结核重视程度不够、确诊手段不充分和确诊率低等多因素有关,使其治愈率始终低于肺结核,给全球结核病疫情控制带来挑战。本文查阅了近年来肺外结核流行病学有关文献,分别从肺外结核定义、全球肺外结核流行特征、不同类型肺外结核的相互关系、肺外结核风险增加因素、分析及建议5个方面进行了综述,供同道借鉴。

【关键词】 肺外结核; 定义; 流行病学特征; 危险因素

基金项目: 重庆市科学技术委员会技术创新与应用示范(社会民生类)资助(cstc2018jscx-msybX0062); 2019年重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM065)

Progress in research of epidemiology of extra pulmonary tuberculosisYang Song¹, Wang Lele¹, Li Tongxin¹, Yan Xiaofeng¹, Tang Shenjie²¹ Division of Tuberculosis, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China; ² Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Research Institute, Beijing 101149, China

Corresponding authors: Yan Xiaofeng, Email: 2429918342@qq.com; Tang Shenjie, Email: tangsj1106@vip.sina.com

【Abstract】 Currently, tuberculosis, including both pulmonary tuberculosis (PTB) and extra pulmonary tuberculosis (EPTB) still widely spread worldwide. EPTB has become one of research hotspots, changes in the incidence of EPTB and its composition in TB have occurred, the situation varied with country and region. The age and gender distributions of EPTB cases were different, even contradicted, indicated by different studies. The incidence rate and prevalence rate of EPTB might be underestimated due to insufficient attention paid to EPTB, inadequate diagnostic methods and low diagnosis rate. The cure rate of EPTB is always lower than PTB, posing challenges to global TB control. This paper summarizes the progress in research of EPTB epidemiology in recent years in terms of EPTB definition, epidemiological characteristics of EPTB in the world, correlation of different EPTB and related risk factors to provide reference for the prevention and control of EPTB.

【Key words】 Extra pulmonary tuberculosis; Definition; Epidemiological characteristic; Risk factor

Fund programs: Technological Innovation and Application Demonstration (Social and People's Well-being) Project of Chongqing Municipal Science and Technology Commission (cstc2018jscx-msybX0062); The Medical Research Project of Chongqing Municipal Health and Technology Bureau Commission (2019MSXM065)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200814-01067

收稿日期 2020-08-14 本文编辑 斗智

引用本文: 杨松, 王乐乐, 李同心, 等. 肺外结核流行病学研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 171-176. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200814-01067.



结核病仍然是全球公共卫生问题,据 WHO 估计 2018 年全球新发结核病患者约 1 000 万。主要感染肺部称为肺结核,但也可感染肺外其他部位则称为肺外结核^[1-2]。目前对肺外结核的关注较少^[3],全球肺外结核占结核病的 13.37%~53.00%^[4-8],其严重性已开始逐步引起临床重视^[9-10]。肺结核和肺外结核可共存^[11-12],且肺外结核耐药率比单一肺结核高^[2],诊治和疗效评价困难。本研究对肺外结核的定义、全球流行特征、不同类型的相互关系、风险增加因素、相关建议进行综述,为肺外结核防治工作提供参考。

一、肺外结核定义

肺外结核指结核病变发生在肺以外的器官和部位,按照病变器官及部位命名。如淋巴结(除外胸内淋巴结)、骨、关节、泌尿生殖系统、消化道系统、中枢神经系统等^[13]。

二、全球流行特征

肺外结核比例因地区、社会、人种和经济而不同^[14],全球各大洲肺外结核构成比差异大,不同类型的发生率差异明显^[4,11,15-17]。

(一)国内流行特征

1. 地域分布特征:

(1)全国:2011-2017 年我国 15 个省份 21 家医疗机构参与完成的一项多中心研究结果显示,42 987 例(11.93%)肺结核并发肺外结核的患者中,并发率依次为结核性脑膜炎(2.72%)、颈部淋巴结结核(1.93%)、结核性腹膜炎(1.59%)、结核性心包炎(0.94%)、肠结核(0.94%)等^[18]。

(2)北京市:2008-2017 年肺外结核 6 433 例(33.4%),最常见的类型为骨结核(41.1%)和胸膜结核(26.0%)^[4]。

(3)天津市:2015-2017 年肺外结核患者共 1 190 例,占全部结核病的 10.39%。肺外结核中,结核性淋巴腺炎最多(25.55%),其次是骨关节结核(22.52%)和泌尿生殖系统结核(11.26%);皮肤结核在肺外结核患者中的比例随着年龄的增加而降低^[19]。2000-2014 年天津市监狱系统共登记肺结核 2 656 例,肺外结核 332 例,其中骨与关节结核占 44.58%;骨与关节结核中最多为脊柱结核(80.41%),其次为骨盆结核(4.05%);脊柱结核中最多为胸椎结核(44.54%),其次为腰椎结核(43.70%)、颈椎结核(11.76%)。肺外结核总体检出率为 129.99/10 万,由 2000 年 301.86/10 万下降至 2014 年 76.09/10 万;骨与关节结核总体检出率为 57.95/10 万,由 2000 年的 116.10/10 万下降至 2014 年的 21.74/10 万^[20]。

(4)山东省:2008 年 1 月至 2013 年 6 月结核患者中,单纯肺外结核病占 11.00%,肺结核合并肺外结核病占 13.00%;肺外结核(合并/不合并肺结核)患者的比例由 12.57% 升至 27.68%。1 347 例肺外结核病例中最常见的肺外结核病变部位为胸膜、骨和/或关节、淋巴结^[21]。

(5)浙江省:2005-2009 年建德市肺外结核占全部结核病的 3.28%~5.22%。肺外结核中以周围淋巴结结核为主(39.6%)且女性居多,依次为结核性心包炎(18.9%)、骨关节结核(17.9%)、泌尿生殖系统结核(9.8%)、肠/腹膜结核

(8.9%)、皮肤结核和结核性脑膜炎等其他结核(4.9%)^[22]。

(6)成都市:2013 年 1 月至 2015 年 12 月肺外结核患者 6 107 例,常见感染部位为骨骼(25.5%),其次为淋巴结(21.8%)、胸膜(15.7%)、输尿管(13.9%)、腹膜(13.5%)、脑膜(8.1%)和其他类型(3.5%)^[18]。

2. 人群分布特征:男性肺结核患者并发结核性脑膜炎、颈部淋巴结结核、结核性腹膜炎、结核性心包炎、结核性多浆膜炎、腰椎结核、胸椎结核、胸壁结核的并发率分别为 2.44%、1.44%、1.41%、0.90%、0.75%、0.67%、0.64%、0.60%,均明显低于女性;除胸椎结核外,结核性心包炎发病率随年龄增长而增高,其他肺外结核的发生率随年龄增长而降低,且发病风险随年龄的增长而降低^[19];北京胸科医院的研究结果显示,青年、女性、农村居民更易患肺外结核^[2]。王冬梅等^[23]报道成都市肺外结核患者中男性更多见(男女性别比为 2.1:1.0),且我国肺外结核主要发生于 21~40 岁,平均年龄 34 岁。脑、淋巴结结核以及肠、腹膜、肠系膜腺体结核病多发生在青少年(15~25 岁)和青壮年(45~55 岁),而骨关节结核、泌尿生殖系统结核在肺外结核患者中的比例随着年龄的增长而增加,泌尿生殖系统结核好发于青壮年(25~55 岁)^[19]。儿童最常见的肺外结核依次为淋巴结结核、结核性脑膜炎、支气管结核^[24]。2010-2015 年重庆地区肺结核患儿中单纯肺结核占 51.1%,肺结核合并肺外结核占 48.9%,其中结核性脑膜炎最多(52.4%),其余依次为腹腔结核(36.4%)、骨关节结核(11.1%)、泌尿系统结核(4.2%)、淋巴结结核(11.3%)、其他肺外结核(8.9%),且农村患儿肺外结核所占比例(53.5%)明显比城市患儿高^[25]。

(二)国外流行特征

1. 地域分布特征:

(1)亚洲:2006-2015 年苏丹结核病患者中肺外结核占 37%,播散性结核占 10%,最常见的感染部位为淋巴结和腹膜^[5]。2010 年阿富汗喀布尔肺外结核患者以淋巴结结核最多(37.3%),其次为中枢神经系统结核(20.3%),其后为骨结核、胸膜结核、腹膜结核、皮肤结核、生殖泌尿系统结核、心包结核、粟粒性结核和乳腺结核^[26]。2013 年韩国结核病患者中肺外结核占 20.4%,最常见的感染部位为胸膜,其次为淋巴结、胃肠道、骨关节、中枢神经系统和生殖泌尿系统,并且有逐渐增加的趋势^[6];2005-2016 年的腹部结核患者中 49.6% 为腹腔结核、20.1% 为腹膜结核、5.0% 为腹腔淋巴结结核、16.5% 为腹腔内脏结核、8.6% 为混合型结核^[27]。2005 年 5 月至 2006 年 9 月泰国肺结核合并肺外结核占 10%,肺外感染 1 个部位的最多(29%),>1 个仅占 1%^[28]。

(2)美洲:1969-1972 年美国 62 例结核病患者中 3/4 患有中枢神经系统、骨骼和生殖泌尿系统结核,每种约占 25%^[29];1963-1986 年腹膜结核占 3.3%,1993-2008 年占 6.1%^[30];1993-2006 年结核患者中 18.7% 为肺外结核,包括淋巴结(40.4%)、胸膜(19.8%)、骨和/或关节(11.3%)、生殖泌尿系统(6.5%)、脑膜(5.4%)、腹膜(4.9%)和其他(11.8%),1993-2006 年,肺外结核在结核病中的构成比由

15.7% 升至 21.0%^[31]; 2017 年美国肺外结核患者最常见的感染部位为胸膜、淋巴结和肌肉骨骼, 其中肌肉骨骼结核约占所有肺外结核病例的 10%, 椎体累及是最常见的骨骼结核类型, 约占所有肌肉骨骼结核病例的 50%^[16]。哥伦比亚 2008–2016 年最常见的儿童肺外结核患者感染部位为淋巴结 (40.6%)、脑膜 (21.9%) 和眼 (18.8%)^[32]。巴西 2007–2011 年结核病患者中 13.37% 为肺外结核^[7], 其中泌尿生殖系统结核最多, 占肺外结核的 27%^[33]。

(3) 欧洲: 土耳其 1996–2000 年肺外结核患者中淋巴结结核最多, 占 56.3%, 其中胸内淋巴结占 71.5%, 颈部淋巴结结核占 25.7% 和腋窝淋巴结结核占 2.8%, 胸膜结核占 31.1%^[17]; 2006–2013 年最常见的受累部位为脑膜 (23%) 和淋巴结 (21%), 其次为骨骼、粟粒性、腹膜、胃肠道和皮肤^[16]; 2007–2017 年肺外结核占结核患者的 43.6%, 肺结核合并肺外结核占 11.7%^[34]; 2010–2014 年肺外结核占比升高至 49.4%, 最常见的受累部位为淋巴结 (39.4%), 其次为胸膜 (23.6%)、腹膜 (9.9%) 和骨骼 (7.4%)^[14]; 欧盟和欧盟经济区 30 个成员国 2002–2011 年共确诊 167 652 例肺外结核患者 (19.3%), 比例由 2002 年的 16.4% 升至 2011 年的 22.4%^[35]。英格兰和威尔士 1999–2006 年肺外结核患者所占比例由 48% 升至 53%^[8]。1993–2001 年荷兰结核病患者中, 肺结核占 62%, 肺外结核占 38%^[36]。1996–2000 年德国结核病患者中肺外结核占 21.6%^[37]。2007–2012 年西班牙结核病患者中肺结核占 71.53, 肺外结核占 28.47%^[38]。2010–2013 年加纳年龄 ≥15 岁的结核病患者中, 21.8% 合并肺外结核, 最常见感染部位为播散型 (32.8%)、胸膜 (21%)、脊柱 (13%) 和中枢神经系统 (11%)^[11]。

2. 人群分布特征: 哥伦比亚佩雷拉市 (2000–2004 年)^[39]、土耳其 (1994–2000 年)^[40]、波黑 (2014–2017 年)^[1] 的研究均发现, 肺外结核更常见于男性。阿富汗一项研究显示 118 例肺外结核患者的男女性别比为 2.03:1.00^[36]。波黑肺外结核发病年龄主要为 21~30 岁^[1]; 1996–2000 年土耳其科贾埃利城肺外结核年龄 (22.5±17.1) 岁, 且常见于青年^[17]。但 2007–2012 年西班牙的研究发现, 各年龄组肺外结核构成比均下降, 年龄 <65 岁风险较低^[38]。有资料显示, 年龄 ≥45 岁骨结核的比例更高^[41]。腹膜结核可发生于任何年龄段, 但主要为 30~40 岁患者^[32]。

1986 年美国儿童患者在所有肺外结核中所占比例最高, 且随着年龄增长比例下降^[42]。儿童结核最常见类型为肺结核, 约占所有结核病的 50%, 其他肺外结核涉及淋巴结、中枢神经系统、胃肠道、肝胆管、肾和肌肉骨骼系统^[43]。2005–2013 年西班牙马德里肺外结核 <18 岁患者占 17.7%, 其中以淋巴结结核为主^[44]。

三、不同类型肺外结核的相互关系

一项前瞻性研究发现, 疑似胸膜结核患者痰培养阳性率达 52%, 提示肺外结核与肺结核密切相关^[6]。腹部结核可直接发生于腹部, 也可由肺结核血液播散而来; 肾上腺结核、泌尿生殖系统结核主要经肺结核血行播散; 膀胱结核继

发于尿道结核, 女性生殖器结核可经血行或淋巴播散^[10]; 肝胆管结核常继发于肺部或胃肠道结核^[45]。1969–1972 年美国对肺外结核患者的研究发现, 播散型结核最常累及中枢神经系统^[30]。乳腺结核可通过淋巴、血液和附近的肺、胸膜、肋骨或腋窝淋巴结结核播散所致^[12]。几乎所有的女性生殖系统结核患者输卵管均会被感染^[46]。Figueiredo 等^[47]的研究表明 2%~20% 男性患者经血液播散形成肾、前列腺和附睾结核, 并进一步通过输尿管下行波及膀胱和尿道, 经输精管侵及生殖器。80% 的纵隔淋巴结结核患儿可同时出现肺实质受累, 且多发生于隆突下、肺门、主动脉弓下、气管旁下和腋窝, 纵隔淋巴结病变的情况及其引起的肺实质损伤有助于肺结核与其他肺部疾病的鉴别诊断^[48]。以上研究结果均提示肺外结核与肺结核、血液循环、淋巴循环或邻近部位直接播散有关。

四、肺外结核风险增加因素

环境、宿主和细菌学特点均与肺外结核的发生风险相关^[41], 包括免疫受损 (艾滋病、白血病、器官移植术后)、糖尿病、儿童、老年人、嗜酒者、社会经济地位低下者、耐受性差者、发展中国家的移民、囚犯和无家可归者, 耐多药/广泛耐药结核病也渐成为肺外结核风险增加因素^[10]。

(一) 免疫缺陷

捷克大多数肺外结核发生于免疫缺陷者, 最常见的部位包括淋巴结、泌尿生殖系统、皮肤、关节、骨骼和浆液上皮腹膜、胸膜和心包^[49]。土耳其肺结核合并肺外结核更常见于营养不良、社会经济水平低下和与结核病有接触史的儿童^[31]。因此, 肺外结核可能是基础免疫受损的标志之一^[50]。

肺外结核高风险与艾滋病等免疫缺陷疾病或长期使用免疫抑制药物有关^[51], 艾滋病合并肺外结核住院患者 CD₄⁺T 淋巴细胞计数较低也与脑膜结核和播散型结核存在相关性^[52]。2013 年印度 HIV 阴性肺外结核患者与新发结核病患者占 15%~20%, 而 HIV 阳性占 40%~50%^[53]。2007–2012 年西班牙肺外结核主要危险因素为 HIV 感染和年龄 ≥65 岁^[38]。南非 HIV 阳性肺外结核占所有结核病的 40%~68%, 而免疫功能正常者仅占 15%~20%^[42]。2013 年 Lee^[6]的研究报道, 韩国青年、女性、亚非籍和 HIV 感染是肺外结核的独立危险因素。加纳 HIV 阳性和女性与肺外结核发病率显著相关, 老年、HIV 阳性和中枢神经系统结核与肺外结核的死亡率相关^[11]。而艾滋病患病率在肺结核与肺外结核患者中几乎相同, 且肺外结核与耐多药结核发病率呈负相关^[31]。2008–2012 年葡萄牙年龄 >40 岁、女性和 HIV 感染是肺外结核的独立危险因素, 且既往研究表明肝病是腹膜结核的危险因素, HIV 感染和既往结核病治疗史将增加肺外结核的播散性风险^[3]。美国的研究发现, 艾滋病、肝硬化、结核病高流行国家的移民、持续的腹膜透析和免疫抑制者是结核性腹膜炎高风险因素^[32]。美国年龄 ≥45 岁、女性、HIV 阳性、吸毒、终末期肾病与肺外结核相关^[41], 特别是年龄 ≥45 岁、HIV 阳性、最近 12 个月内过度饮酒、终末期肾病和异常胸片是肺外结核患者治疗期间死亡的危险因素。

美国 2008–2013 年的研究发现,肺外结核、肺结核和肺外结核/肺结核 3 者均与 HIV 感染、性别、种族、非本国居民或平均年龄无关^[54]。1996–2000 年除胸膜结核外,德国其他肺外结核更易发生于女性,且 25~64 岁更易发病,与高龄的相关性并不高,相反儿童易发展为淋巴结和脑膜结核,而泌尿生殖系统结核随着年龄增长患病可能性增高,该结果不支持免疫受损与肺外结核存在相关性的观点^[37]。

(二)其他

1. 移民:1993–2006 年美国肺外结核发病率与女性和非本国居民相关。

2. 糖尿病:2008–2017 年北京市结核病患者研究发现,糖尿病患者更易患肺外结核,肺外结核的耐多药结核分枝杆菌的比例高于肺结核,胸膜结核耐多药率由 17.3% 升高至 35.7%^[4]。

3. 耐药结核:2015 年泰国的回顾性研究发现耐异烟肼、利福平和耐多药肺外结核发病率分别为 7.8%、6.5% 和 0.5%,低于肺结核,但肺结核合并肺外结核时耐药率比单纯肺结核高^[2]。

五、相关建议

国内外肺外结核发生率存在差异,肺外结核的发病与性别、年龄的相关性也尚无统一结论。可能与结核分枝杆菌对特定靶器官的受体亲和力存在地理差异,从而影响结核病发病部位有关^[14]。我国部分资料提示骨、胸膜和淋巴结发生率排在前三位,明显不同于欧洲和非洲,但与美洲和亚洲其他国家相似。目前仅有的一些数据显示我国肺外结核进行细菌培养,阳性率呈逐年上升趋势^[21]。我国目前的研究尚存在局限性,仅收集了部分地区肺外结核病例的数据,由于肺外结核对我国结核的传播没有实质性的指导作用,因此容易被忽视,导致国家监测数据的获取很困难^[4]。因此,根据不同地区的肺外结核数据做进一步调查至关重要。全球肺外结核的发病风险因素不完全相同,部分国家结论甚至完全相反,可能与样本量、调查的时间段和结核病发病率等相关。总体上,肺外结核与免疫缺陷、女性、合并肺结核或某些基础疾病、移民、中老年等因素有关。老年、糖尿病、终末期肾病和 HIV 检测阳性都与免疫功能下降有关。因此,迫切需要采取措施,以达到优化治疗,提高有效性和安全性,特别是针对结核分枝杆菌与 HIV 合并感染和终末期肾病等免疫功能受损的患者。关于慢性肾脏疾病患者的筛查策略,美国胸科学会和美国移植学会指南都建议,所有免疫功能低下和移植患者都应进行结核菌素皮肤试验或干扰素释放试验进行结核病筛查^[55-57]。有研究提出接种卡介苗可诱发胸膜炎,其潜在机制已被阐明^[58]。这或许为肺外结核的研究指明了新方向,是否可以进一步评估肺外结核患者卡介苗接种情况和状态与胸膜结核的关系。

目前,对我国肺外结核发病特征、风险相关因素的研究、调查较少,为明确我国肺外结核流行病学特点、发生风险因素和不同肺外结核之间的相互关系,有必要进一步确定我国肺外结核患者特征、免疫功能、遗传易感性、合并症,

以及按人口和地区流行的结核菌株的差异是否影响肺外结核的发展,以提高对我国肺外结核危险因素的了解,增强临床医生对肺外结核风险人群的重视程度,促进早期诊断,控制肺外结核的传播。因此,亟须进一步扩大样本量、横断面研究以获取我国准确的肺外结核流行病学数据,指导临床诊治和疫情控制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cukic V, Ustamujic A. Extrapulmonary tuberculosis in federation of Bosnia and Herzegovina[J]. Mater Sociomed, 2018,30(2):153-156. DOI:10.5455/msm.2018.30.153-156.
- [2] Boonsarngsuk V, Mangkang K, Santanirand P. Prevalence and risk factors of drug-resistant extrapulmonary tuberculosis[J]. Clin Respir J, 2018,12(6):2101-2109. DOI: 10.1111/crj.12779.
- [3] Sanches I, Carvalho A, Duarte R. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? [J]. Rev Port Pneumol, 2015, 21(2):90-93. DOI:10.1016/j.rppnen.2014.06.010.
- [4] Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008-2017[J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(3): 457-464. DOI: 10.3201/eid2503.180572.
- [5] Gaifer Z. Epidemiology of extrapulmonary and disseminated tuberculosis in a tertiary care center in Oman[J]. Int J Mycobacteriol, 2017, 6(2): 162-166. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_31_17.
- [6] Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2015, 78(2): 47-55. DOI:10.4046/trd.2015.78.2.47.
- [7] Gomes T, Reis-Santos B, Bertolde A, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14:9. DOI: 10.1186/1471-2334-14-9.
- [8] Kruijschaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006[J]. Thorax, 2009,64(12):1090-1095. DOI:10.1136/thx.2009.118133.
- [9] Raghuvanshi S, Kotwal A, Maheshwari R, et al. Evaluation of line-probe assay for molecular analysis and drug susceptibility of extra-pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2018, 22(9): 1077-1081. DOI: 10.5588/ijtld.17.0802.
- [10] Gambhir S, Ravina M, Rangan K, et al. Imaging in extrapulmonary tuberculosis[J]. Int J Infect Dis, 2017, 56: 237-247. DOI:10.1016/j.ijid.2016.11.003.
- [11] Ohene SA, Bakker MI, Ojo J, et al. Extra-pulmonary tuberculosis: a retrospective study of patients in Accra, Ghana[J]. PLoS One, 2019, 14(1):e0209650. DOI:10.1371/journal.pone.0209650.
- [12] Efared B, Sidibé IS, Erregad F, et al. Breast tuberculosis: a report of five cases[J]. Trop Med Health, 2017, 45:40. DOI: 10.1186/s41182-017-0081-6.
- [13] 国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准 [结核病分类, WS 196-2017] [EB/OL]. (2017-12-12) [2020-07-01]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2017/12/20171212154717348.pdf>. National Health and Family Planning Commission. Health Industry Standards of People's Republic of China

- (Classification of Tuberculosis, WS196-2017) [EB/OL]. (2017-12-12) [2020-07-01]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2017/12/20171212154717348.pdf>.
- [14] Sunnetcioglu A, Sunnetcioglu M, Binici I, et al. Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2015, 14: 34. DOI:10.1186/s12941-015-0092-2.
 - [15] Leonard MK, Blumberg HM. Musculoskeletal tuberculosis [J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(2). DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0046-2017.
 - [16] Sevgi DY, Derin O, Alpay AS, et al. Extrapulmonary tuberculosis: 7 year-experience of a tertiary center in istanbul[J]. *Eur J Int Med*, 2013, 24(8): 864-867. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.704.
 - [17] Ilgazli A, Boyaci H, Basyigit I, et al. Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiologic spectrum of 636 cases[J]. *Arch Med Res*, 2004, 35(5): 435-441. DOI: 10.1016/j.arcmed.2004.05.008.
 - [18] 于佳佳, 李亮, 杜建, 等. 肺结核住院患者并发肺外结核状况及其与性别和年龄相关性的多中心研究[J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(6): 563-569. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.06.006.
Yu JJ, Li L, Du J, et al. A multicenter investigation of pulmonary tuberculosis with concurrent extrapulmonary tuberculosis and its correlation with gender and age[J]. *Chin J Antituberc*, 2020, 42(6): 563-569. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.06.006.
 - [19] 李敬新, 庞学文, 张丹, 等. 2015-2017 年天津市肺外结核流行病学分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2019, 35(4): 407-411. DOI: CNKI: SUN: YFYX.0.2019-04-023.
Li JX, Pang XW, Zhang D, et al. Epidemiological characteristics of extrapulmonary tuberculosis in Tianjin from 2015 to 2017[J]. *J Prev Med Inf*, 2019, 35(4): 407-411. DOI: CNKI: SUN: YFYX.0.2019-04-023.
 - [20] 任海亮. 天津市监狱系统肺外结核(骨与关节结核)流行病学特征[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
Ren HL. Epidemiological characteristics which extrapulmonary tuberculosis (tuberculosis of bone and joint) in the prison system of Tianjin[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2015.
 - [21] 陈海荣. 山东省肺外结核患者的人口统计学和临床特征[D]. 济南: 山东大学, 2015.
Chen HR. Demographic and clinical characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Shandong Province [D]. Ji'nan: Shandong University, 2015.
 - [22] 陈平, 胡骅, 赖旭辉, 等. 建德市肺外结核流行病学调查[C]//中国防痨协会结核病控制专业委员会学术研讨会论文集. 海南: 中国防痨协会, 2010.
Chen P, Hu H, Lai XH, et al. Epidemiological survey on extrapulmonary tuberculosis in Jiande city[C]//Collection of essays of academic seminar of professional Committee of tuberculosis control of chinese antituberculosis Association Hainan: Chinese Antituberculosis Association, 2010.
 - [23] 王冬梅, 李青峰, 朱玛, 等. 成都地区 6 107 例肺外结核患者结核分枝杆菌感染与耐药情况[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(8): 592-595. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.010.
Wang DM, Li QF, Zhu M, et al. Analysis of infection and drug-resistance in 6 107 cases of extrapulmonary tuberculosis in Chengdu area[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2017, 40(8): 592-595. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.010.
 - [24] 唐神结, 李亮, 高文, 等. 中国结核病年鉴(2019)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 07.
Tang SJ, Li L, Gao W, et al. Chinese yearbook of tuberculosis [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 07.
 - [25] 杨丽燕, 黄延风, 余雅, 等. 920 例儿童肺结核临床流行病学特征分析[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(6): 413-417. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2019.04.004.
Yang LY, Huang YF, Yu Y, et al. Clinical epidemiological characteristics of 920 children with pulmonary tuberculosis[J]. *J Clin Pediatr*, 2019, 37(6): 413-417. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2019.04.004.
 - [26] Fader T, Parks J, Khan NU, et al. Extrapulmonary tuberculosis in kabul, afghanistan: a hospital-based retrospective review[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(2): e102-110. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.03.023.
 - [27] Cho JK, Choi YM, Lee SS, et al. Clinical features and outcomes of abdominal tuberculosis in southeastern Korea: 12 years of experience[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18: 699. DOI: 10.1186/s12879-018-3635-2.
 - [28] Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiophon W, et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in thailand: epidemiology and risk factors for death[J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13(6): 722-729. DOI: 10.1016/j.ijid.2008.11.013.
 - [29] Baydur A. The spectrum of extrapulmonary tuberculosis [J]. *West J Med*, 1977, 126(4): 253-262.
 - [30] Vaid U, Kane GC. Tuberculous peritonitis[J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(1). DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0006-2016.
 - [31] Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(9): 1350-1357. DOI: 10.1086/605559.
 - [32] Sepulveda EVE, Yunda LFI, Herrera KCM, et al. Extrapulmonary tuberculosis in colombian children: epidemiological and clinical data in a reference hospital [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2017, 6(2): 132-137. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_65_17.
 - [33] Daher EDF, da Silva Junior GB, Barros EJG. Renal tuberculosis in the modern era[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2013, 88(1): 54-64. DOI: 10.4269/ajtmh.2013.12-0413.
 - [34] Aygun D, Akcakaya N, Cokugras H, et al. Evaluation of clinical and laboratory characteristics of children with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(8): 428. DOI: 10.3390/medicina55080428.
 - [35] Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011[J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(12): 20431.
 - [36] Te Beek LAM, van der Werf MJ, Richter C, et al. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, the Netherlands, 1993-2001[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(9): 1375-1382. DOI: 10.3201/eid1209.050553.
 - [37] Forssbohm M, Zwahlen M, Lodenkemper R, et al. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(1): 99-105. DOI: 10.1183/09031936.00020607.
 - [38] Culqui-Lévano DR, Rodríguez-Valín E, de Mata Donado-

- Campos J. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 national study[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2017, 35(2): 82-87. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.06.002.
- [39] Arciniegas W, Orjuela DL. Extrapulmonary tuberculosis: a review of 102 cases in Pereira, Colombia[J]. *Biomédica*, 2006, 26(1): 71-80.
- [40] Ozbay B, Uzun K. Extrapulmonary tuberculosis in high prevalence of tuberculosis and low prevalence of HIV[J]. *Clin Chest Med*, 2002, 23(2): 351-354. DOI: 10.1016/s0272-5231(02)00002-3.
- [41] Qian X, Nguyen DT, Lyu J, et al. Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1): 102. DOI: 10.1038/s41426-018-0106-1.
- [42] Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM. Extrapulmonary Tuberculosis in the United States[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141(2): 347-351. DOI: 10.1164/ajrccm/141.2.347.
- [43] Kritsaneepaiboon S, Andres MM, Tatco VR, et al. Extrapulmonary involvement in pediatric tuberculosis[J]. *Pediatr Radiol*, 2017, 47(10): 1249-1259. DOI: 10.1007/s00247-017-3867-0.
- [44] Santiago-García B, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, et al. Pediatric extrapulmonary tuberculosis: clinical spectrum, risk factors and diagnostic challenges in a low prevalence region[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(11): 1175-1181. DOI: 10.1097/INF.0000000000001270.
- [45] Chaudhary P. Hepatobiliary tuberculosis[J]. *Ann Gastroenterol*, 2014, 27(3): 207-211.
- [46] Grace GA, Devaleen DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females[J]. *Indian J Med Res*, 2017, 145(4): 425-436. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1550_15.
- [47] Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital tuberculosis[J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(1): 1-16. DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016.
- [48] Mehrian P, Moghaddam AM, Tavakkol E, et al. Determining the lymphadenopathy characteristics of the mediastinum in lung CT scan of children with tuberculosis[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2016, 5(3): 306-312. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2016.06.015.
- [49] Horák P, Horová B, Koutníková H, et al. Splenic abscess as a rare symptom of the extrapulmonary tuberculosis—case report[J]. *Rozhl Chir*, 2019, 98(7): 297-300.
- [50] Fiske CT, Griffin MR, Erin H, et al. Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 16. DOI: 10.1186/1471-2334-10-16.
- [51] Arpagaus A, Weisser M. CME: Extrapulmonary Tuberculosis[J]. *Praxis*, 2019, 108(15): 1019-1026. DOI: 10.1024/1661-8157/a003370.
- [52] Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, et al. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(1): 75-81. DOI: 10.1093/cid/cis303.
- [53] Sharma SK, Ryan H, Khaparde S, et al. Index-TB Guidelines: Guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India[J]. *Indian J Med Res*, 2017, 145(4): 448-463. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1950_16.
- [54] Sama JN, Chida N, Polan RM, et al. High proportion of extrapulmonary tuberculosis in a low prevalence setting: a retrospective cohort study[J]. *Public Health*, 2016, 138: 101-107. DOI: 10.1016/j.puhe.2016.03.033.
- [55] Lewinsohn DM, Leonard MK, Leonard 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.
- [56] Morris MI, Daly JS, Blumberg E, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(9): 2288-2300. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04205.x.
- [57] WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection[M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015.
- [58] Chavez-Galan L, Vesin D, Uysal H, et al. Transmembrane tumor necrosis factor controls myeloid-derived suppressor cell activity via TNF receptor 2 and protects from excessive inflammation during BCG-induced pleurisy[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 999. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00999.