

## 结核病复发的流行病学研究进展

林森林 梅建 高谦 沈鑫

【关键词】 结核; 复发; 流行病学

**Recent advances in the epidemiological research on recurrent tuberculosis** LIN Sen-lin<sup>1</sup>, MEI Jian<sup>1</sup>, GAO Qian<sup>2</sup>, SHEN Xin<sup>1</sup>. 1 Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; 2 Shanghai Medical College of Fudan University

Corresponding author: SHEN Xin, Email: xshen@scdc.sh.cn

This work was supported by grants from the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 11ZR1430900) and Shanghai Municipal Health Bureau (No. XYQ2011051).

【Key words】 Tuberculosis; Recurrence; Epidemiology

结核病是我国重点控制的传染病之一。在短程督导治疗(DOTs)下,绝大多数肺结核患者可治愈,但仍有部分肺结核患者治愈后复发。由于复发结核患者的耐药率较高、病情复杂,往往难以治愈,造成疾病的迁延不愈和进一步传播。同时,复发结核患者往往需用二线抗结核药物治疗,而这些药物副反应发生率较高,且费用昂贵,给患者带来沉重的生理和心理负担。为此就近年来国内外学者在结核病复发水平、复发原因和复发危险因素等方面的流行病学研究进展进行综述。

1. 结核病复发水平:国外研究发现,结核病的复发水平在不同地区、时间、人群间的研究结果差异较大(复发0.4%~19.9%)<sup>[1-16]</sup>,见表1。此外,研究设计的差异也是重要原因。第一,研究目标人群不同。一般而言,以普通结核病患者为研究对象的复发较低,而某些特定人群(例如金矿工人、HIV感染者等)为研究对象的复发则较高。第二,研究资料来源不同。现有研究主要来自于当地结核病报告系统,也有部分来自临床病例数据,少部分来自经严格科学设计的项目研究资料。不同来源的数据质量不同,可能影响结果的准确性。第三,复发患者定义不同。现有研究对于初治结果、第二次发病与初次发病之间时间间隔以及结核病诊断标准的报道均存在差异。例如巴西的一项研究明确复发患者必须为初治治愈后>30 d再次发病者<sup>[1]</sup>;Crofts等<sup>[2]</sup>的研究则对复发定义并不明确初治治疗是否治愈,而只界定第二次登记与第一次登记间至少相差12个月;Khan等<sup>[3]</sup>则将复发定义为治疗

完成后痰培养再次阳性。第四,样本量不同。很明显样本量过小也是影响研究结果的重要因素。

我国曾有学者对全间歇短程化疗方案[2H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>Z<sub>3</sub>S<sub>3</sub>(E<sub>3</sub>)/4H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>]的有效性进行分析,发现12个省(区)共4400例经全间歇短程化疗方案治愈的新发涂阳患者,2年中有3.1%的患者复发<sup>[17]</sup>。高三友等<sup>[18]</sup>分析河南省1993—2000年结核病控制项目短程督导化疗后肺结核复发情况,发现涂阳肺结核患者经短程督导化疗方案治愈后随访观察≥3年的复发患者为3.12%。但以上研究均是在我国全面实施DOTs策略初期进行的,随着结核病控制的深入及结核病患者人口学等特征的变化,如人口老龄化加剧、结核病耐药率上升等,我国的结核病患者复发特点也将随之改变。

尽管现有研究表明在有效实施DOTs策略后,普通人群结核患者的复发可控制在较低水平。但也有研究发现,治愈后患者的复发率远高于普通人群结核病发病率。如英格兰和威尔士1998—2005年结核患者的复发率为0.4/100人年(相当于400/10万),远高于当地普通人群的发病率(13/10万)<sup>[2]</sup>。西班牙巴塞罗那1995—1997年结核病患者复发率(0.53/100人年)是当地普通人群结核病发病率的14倍(36.25/10万)<sup>[12]</sup>。因此,尽管在DOTs策略下,结核病患者治愈率达到≥85%,但治愈后的患者仍应视为高危人群,需采取相应的干预措施以减少其再次发病。

2. 结核病复发原因:包括内源性复燃和外源性再感染。而目前结核分枝杆菌基因型分型技术可以鉴别这两种复发原因<sup>[19]</sup>。但研究结果却不尽相同,甚至截然相反(表2)。究其原因可能是研究样本量太小、采用不同的基因型分型方法及对复发定义、病例纳入标准、随访时间、HIV感染状态等不同。一般而言,内源性复燃是普通结核病患者复发的主要原因<sup>[5,14,16,20]</sup>。在某些特殊人群(如HIV/AIDS)中外源性再感染则是结核病复发的主要原因<sup>[4-6]</sup>。在印度南部进行的一项研究表明,在25例HIV阳性的复发结核病患者中,内源性复燃仅占12.0%(3/25),而外源性重感染占88.0%(22/25)<sup>[6]</sup>;另一项在马拉维的研究也提示,HIV阳性结核病患者中内源性复燃比例为47.8%(复燃率1.8/100人年),而外源性再感染比例为52.2%(再感染率2.2/100人年)<sup>[5]</sup>。

国内有学者曾对1999—2004年上海地区52例复发肺结核患者的前后二次发病菌株进行结核分枝杆菌散在分布重复单位和插入序列6110限制性片段长度多态性基因型分型,发现32例(61.5%)患者的前后二次发病菌株基因型不同,是外源性再感染导致的结核病复发,提示结核分枝杆菌外源性再感染在上海地区结核病复发中起着重要作用<sup>[21]</sup>。

传统认为,分枝杆菌重新感染的机制主要是由于新感染

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.04.023

基金项目:上海市自然科学基金(11ZR1430900);上海市卫生系统优秀青年人才培养计划(XYQ2011051)

作者单位:200336 上海市疾病预防控制中心结核病防治科(林森林、梅建、沈鑫);复旦大学上海医学院(高谦)

通信作者:沈鑫, Email: xshen@scdc.sh.cn

表 1 不同国家结核病复发率

参考文献	研究年份	研究国家	研究人群	复发定义	复发率 (%)
[4]	1995	南非	初治治愈培养阳性,且非多重耐药菌感染的金矿工人患者,共 326 例	随访期间培养阳性且有肺结核症状	19.9(65/326)
[5]	1995—2003	马拉维	培阳阳性、完成疗程且明确 HIV 感染的患者,共 584 例	培养阳性	15.1(88/584)
[6]	1999—2005	印度	在诊所就诊初治治愈的 HIV 阳性且结核菌培养阳性患者,共 306 例	-	14.4(44/306)
[7]	1996—1997	美国	1996—1997 年在医院就诊既往无多重耐药菌感染记录的患者,共 188 例	初治患者治愈至少 3 个月后培养阳性	13.3(25/188)
[8]	1998—2007	巴西	29 所 HIV 治疗点就诊的 HIV 感染者中的结核病患者,共 1080 例	初次诊断结核病至少 9 个月后再次被诊断结核病	8.9(96/1080)
[9]	1995—1998	美国和加拿大	HIV 阴性的结核病患者,共 749 例	完成治疗后随访 2 年中再次培养阳性	8.4(63/749)
[3]	-	美国和加拿大	HIV 阴性的结核病患者,共 857 例	完成治疗后痰培养再次阳性	7.1(61/857)
[10]	1993—1996	南非	培养阳性矿工患者,共 1289 例	细菌学诊断复发	6.4(83/1289)
[11]	2001—2003	巴西	>13 岁的初治成功,且未在随访期内死亡的结核病患者,共 711 例	初治成功后再次发病	5.2(37/711)
[1]	1989—1994	巴西	经三联用药(异烟肼、利福平和吡嗪酰胺)治愈的结核病患者,共 610 例	治愈后至少 30 d 再次发病	4.3(26/610)
[12]	1995—1997	西班牙	培养阳性且有药敏试验结果的当地患者,共 681 例	初治成功至少 1 年后再次确诊	4.3(29/681)
[13]	1998—2006	埃塞俄比亚	当地结核病登记系统中 1998—2006 年治愈的涂阳患者,共 368 例	治愈后再次涂阳患者	4.1(15/368)
[14]	2000—2006	美国	报告的药物敏感结核病患者,共 1431 例	完成治疗后至少 12 个月再次发病	1.4(20/1431)
[2]	1998—2005	英国	所有报告的结核患者,共 53 214 例(存活 42 558 例)	第二次发现与第一次之间至少相差 12 个月	1.1(588/53 214)
[15]	1993—2007	美国	有明确初始药敏试验结果的培养阳性肺结核患者,共 23 517 例	治疗完成后至少 1 年出现第二次培养阳性的肺结核	0.63(148/23 517)
[16]	1994—2006	澳大利亚	培养阳性患者,共 3731 例	初治完成后再次培养阳性患者	0.4(15/3731)

表 2 国内外文献报道复发肺结核患者外源性再感染情况

国家/地区	发表年份	外源性再感染[再感染例数/检测例数(再感染率, %)]		
		HIV+	HIV-	合计
低发病率(<50/10 万人年)				
意大利 <sup>[22]</sup>	2001	1/10(10)	4/22(18)	5/32(16)
西班牙 <sup>[23]</sup>	2001	2/3(67)	4/5(80)	6/8(75)
美国和加拿大 <sup>[24]</sup>	2004	1/15(7)	2/60(3)	3/75(4)
中国上海 <sup>[21]</sup>	2006	-	-	32/52(62)
西班牙 <sup>[20]</sup>	2007	-	-	1/8(13)
澳大利亚 <sup>[16]</sup>	2009	-	-	4/15(27)
美国 <sup>[14]</sup>	2011	3/5(60)	0/10(0)	3/15(20)
高发发病率(50~10 万人年)				
肯尼亚 <sup>[25]</sup>	1993	1/3(33)	-	1/3(33)
中国香港 <sup>[26]</sup>	1993	-	5/42(12)	5/42(12)
肯尼亚 <sup>[27]</sup>	1994	1/5(20)	-	1/5(20)
印度 <sup>[28]</sup>	1995	-	3/13(27)	3/13(27)
印度 <sup>[29]</sup>	1995	-	9/29(31)	9/29(31)
乌干达 <sup>[30]</sup>	2000	0/3(0)	0/1(0)	0/4(0)
巴西 <sup>[31]</sup>	2000	3/3(100)	-	3/3(100)
马拉维 <sup>[5]</sup>	2010	12/23(52)	1/16(6)	13/39(33)
印度 <sup>[6]</sup>	2010	22/25(88)	2/23(8.7)	25/48(52)
极高发病率(≥500/10 万人年)				
南非 <sup>[32]</sup>	1999	-	12/15(80)	12/15(80)
南非(金矿) <sup>[4]</sup>	2001	13/21(62)	1/18(6)	14/39(36)

菌株可以逃避原有的肉芽肿等免疫灶,并在其他易感部位形成新病灶<sup>[33,34]</sup>,而导致再次发病。但一项在蛙和斑马鱼动物模型研究发现,海分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*)超感染后,菌株被宿主单核细胞很快转运到前次感染所形成的肉芽肿和空洞组织中,而不是被排除在原有的肉芽肿组织之外,且在肉芽肿组织中可长期存活<sup>[35]</sup>。由此提示,外源性再感染导致的结核病复发是由于宿主对分枝杆菌缺乏有效的清除机制,并不能保护机体免受结核菌再次感染而发病。此外,新近一项在小鼠模型中开展的有关外源性再感染的研究也表明,小鼠被北京基因型结核分枝杆菌(W-Beijing *Mycobacterium tuberculosis* strain HN878)感染并经治疗清除。经 2 周药物洗脱期后重新感染同一菌株,结果显示 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞可介导建立起短暂的防御体系抵抗外源性再感染。但在重新感染 20~30 d 后,这些细胞的数量大幅下降,同时肺内结核分枝杆菌负荷明显上升。该研究提示记忆性 T 细胞并不如所预期的那样建立起长期稳定的免疫机制<sup>[36]</sup>。

上述研究假设若被进一步验证,将对制定结核病防控策略和疫苗研发具有重要意义。首先,对曾感染结核菌的人群不能认为对再次感染具有足够的免疫力。因此对潜在暴露人群,无论其有无受结核菌感染,均应该采取全面防护措施以避免感染和再感染。第二,如果结核菌自然感染不能使人体得到有效的保护力,提示目前的疫苗研发需考虑使用人体自然免疫力之外的策略。第三,在结核病高疫情地区,如果

缺乏有效的结核病控制规划而进行结核菌潜伏性感染治疗未必有助于结核病的控制,因为接受治疗的潜伏感染者仍然面临再次感染而发病的危险。第四,在评价结核病治疗方案时应充分考虑到外源性再感染的问题。结核病患者治疗失败或复发率较高的原因可能是外源性再感染,而非治疗方案不合理。

### 3. 结核病复发危险因素:

(1) 治疗:研究发现与四药(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇)联用的化疗方案相比,缺少乙胺丁醇的三药方案是结核病复发的危险因素<sup>[10]</sup>,长疗程利福平治疗、治疗方案中包含链霉素或吡嗪酰胺可降低复发<sup>[37]</sup>,而初始治疗方案仅使用异烟肼和利福平是复发的危险因素<sup>[15]</sup>,用药间隔与结核病复发无关<sup>[37]</sup>。结核病患者治疗依从性与复发也密切相关,遵守医嘱规则服药是复发的保护因素<sup>[18]</sup>,而治疗依从性差则是结核病复发的危险因素<sup>[1]</sup>。

(2) 宿主:主要包括结核病患者合并其他疾病、病变程度、人种以及行为因素等。目前对 HIV 合并感染的研究较为深入<sup>[1,2,4,5,10,14,20]</sup>,其结果也比较一致,均认为 HIV 合并感染是结核病复发的危险因素。在美国<sup>[14]</sup>、南非<sup>[4]</sup>和马拉维<sup>[5]</sup>开展的三项研究发现,HIV 合并感染是外源性再感染所致复发的危险因素,而对内源性复燃所致的复发则无影响。糖尿病是影响复发较为明确的另一危险因素。Baker 等<sup>[38]</sup>的 Meta 分析结果认为糖尿病患者复发的风险是非糖尿病患者的 3.89 倍(95%CI:2.43~6.23)。空洞是结核病病变严重程度的指标之一。Sonnenberg 等<sup>[4]</sup>在南非的研究发现不仅 HIV 合并感染是结核病复发的危险因素,也发现空洞是结核病复发的独立危险因素。在我国河南地区<sup>[18]</sup>和西班牙马德里<sup>[20]</sup>进行的两项研究也得出一致结果。但是也有研究认为空洞与结核病复发无关<sup>[1]</sup>。

另外,有学者对合并其他疾病,如慢性肺病(包括慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺间质病、肺结节病)<sup>[14]</sup>、矽肺病<sup>[4,10]</sup>等是否是复发的危险因素进行了研究,但结论尚不明确。此外,患者人口学和行为学等因素对结核病复发也有一定的影响。如吸烟<sup>[20]</sup>、酗酒<sup>[20]</sup>、男性<sup>[12]</sup>、静脉药物注射<sup>[12]</sup>以及人种<sup>[14]</sup>等。但是,也有一些研究认为,结核病复发与年龄<sup>[1,11,13]</sup>、性别<sup>[1,11,13]</sup>、种族<sup>[1]</sup>、饮酒<sup>[1]</sup>、职业<sup>[13]</sup>、婚姻状况<sup>[13]</sup>及教育程度<sup>[13]</sup>等无关。

(3) 细菌:细菌因素中主要关注的是细菌耐药性对于结核病复发是否具有影响。一般认为,耐药是结核病复发的危险因素<sup>[5,10,37]</sup>,但也有研究认为结核病复发与细菌耐药性无关<sup>[4]</sup>,甚至发现单耐异烟肼是预防复发的保护因素<sup>[15]</sup>。此外还有部分研究关注结核菌亚型的影响,主要集中于对北京基因型的研究。有学者分析了美国和加拿大的研究数据,对其中复发结核菌患者的菌株进行基因分型后认为对亚太地区人群而言,北京基因型可能为结核病复发的危险因素<sup>[9]</sup>。但在马拉维的研究则认为复发与北京基因型无关<sup>[5]</sup>。

(4) 其他因素:在佛罗里达的一项研究认为,血清药物浓度低于标准值并不可能增加结核病复发,并提出密切关注患

者的血清药物浓度对控制结核病复发并无益处<sup>[7]</sup>,而巴西的研究也有相似结论<sup>[1]</sup>。一些研究认为家庭经济贫困<sup>[18]</sup>、痰结核菌阴转时间延迟<sup>[18]</sup>、移民<sup>[12]</sup>、低体重<sup>[3]</sup>等可能是结核病复发的危险因素;对 HIV/TB 双重感染患者使用抗反转录病毒治疗(ART)是预防复发的保护因素<sup>[8]</sup>等。但对这些因素的研究较少,其结论难以外推。

综上所述,相当部分结核病患者治愈后仍然面临复发,尤其是在某些特殊人群(如 HIV 感染者)中,而且结核病患者治愈后的复发率远高于普通人群的结核病发病率,因此治愈后的患者仍然应被视为结核病的高危人群。其次,部分国外研究发现虽然内源性复燃是普通结核病患者复发的主要原因,但是在某些特殊人群中特定地区,外源性再感染在结核病复发中起着重要作用。同时动物模型试验结果也提示机体对于结核菌缺乏有效的免疫清除机制,并不能保护机体免受再次感染而发病。这一结果将对制定结核病防控策略和疫苗研发具有重要意义。另外,治疗方案、HIV 感染和合并糖尿病是较为明确的结核病复发危险因素,应研究和制定相关临床和公共卫生干预措施。

### 参 考 文 献

- [1] Picon PD, Bassanesi SL, Caramori ML, et al. Risk factors for recurrence of tuberculosis. *J Bras Pneumol*, 2007, 33(5): 572-578.
- [2] Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, et al. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. *Thorax*, 2011, 65(4): 310-314.
- [3] Khan A, Sterling TR, Reves R, et al. Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(3): 344-348.
- [4] Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 2001, 358(9294): 1687-1693.
- [5] Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *Aids*, 2010, 24(3): 417-426.
- [6] Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis*, 2010, 201(5): 691-703.
- [7] Narita M, Hisada M, Thimmappa B, et al. Tuberculosis recurrence: multivariate analysis of serum levels of tuberculosis drugs, human immunodeficiency virus status, and other risk factors. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(3): 515-517.
- [8] Golub JE, Durovni B, King BS, et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2008, 22(18): 2527-2533.
- [9] Burman WJ, Bliven EE, Cowan L, et al. Relapse associated with active disease caused by Beijing strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(7): 1061-1067.
- [10] Mallory KF, Churchyard GJ, Kleinschmidt I, et al. The impact of HIV infection on recurrence of tuberculosis in South African gold miners. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(5): 455-462.
- [11] d' Arc Lyra Batista J, de Fatima Pessoa Militao de Albuquerque

- M, de Alencar Ximenes RA, et al. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol*, 2008, 37(4): 841-851.
- [12] Millet JP, Orcau A, de Olalla PG, et al. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health*, 2009, 63(10): 799-804.
- [13] Datiko DG, Lindtjorn B. Tuberculosis recurrence in smear-positive patients cured under DOTS in southern Ethiopia: retrospective cohort study. *BMC Public Health*, 2009, 9: 348.
- [14] Pettit AC, Kaltenbach LA, Maruri F, et al. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(7): 906-911.
- [15] Pascopella L, Deriemer K, Watt JP, et al. When tuberculosis comes back: who develops recurrent tuberculosis in California? *PLoS One*, 2011, 6(11): e26541.
- [16] Dobler CC, Crawford AB, Jelfs PJ, et al. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting. *Eur Respir J*, 2009, 33(1): 160-167.
- [17] Tuberculosis Control Project Cooperation Group. Long-term efficacy of full course intermittent short-course chemotherapy on new smear positive tuberculosis patients. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 1997, 20(3): 164-166. (in Chinese)  
结核菌控制项目协作组. 全间歇短程化疗方案治疗新发涂阳肺结核的远期疗效分析. *中华结核和呼吸杂志*, 1997, 20(3): 164-166.
- [18] Gao SY, Du CM, Ma LP, et al. Analysis on the epidemic characteristic of tuberculosis relapsed after short-course chemotherapy. *Chin J Antituberc*, 2005, 27(3): 178-181. (in Chinese)  
高三友, 杜长梅, 马丽萍, 等. 短化后复发肺结核的流行病学影响因素分析. *中国防痨杂志*, 2005, 27(3): 178-181.
- [19] Lambert ML, Hasker E, van Deun A, et al. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(5): 282-287.
- [20] Cacho J, Perez Meixeira A, Cano I, et al. Recurrent tuberculosis from 1992 to 2004 in a metropolitan area. *Eur Respir J*, 2007, 30(2): 333-337.
- [21] Shen G, Xue Z, Shen X, et al. The study recurrent tuberculosis and exogenous reinfection, Shanghai, China. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(11): 1776-1778.
- [22] Bandera A, Gori A, Catozzi L, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 2001, 39(6): 2213-2218.
- [23] Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(3 Pt 1): 717-720.
- [24] Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(12): 1360-1366.
- [25] Hawken M, Nunn P, Gathua S, et al. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. *Lancet*, 1993, 342(8867): 332-337.
- [26] Das S, Chan SL, Allen BW, et al. Application of DNA fingerprinting with IS986 to sequential mycobacterial isolates obtained from pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong before, during and after short-course chemotherapy. *Tuber Lung Dis*, 1993, 74(1): 47-51.
- [27] Godfrey-Faussett P, Githui W, Batchelor B, et al. Recurrence of HIV-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection. *Tuber Lung Dis*, 1994, 75(3): 199-202.
- [28] Das S, Paramasivan CN, Lowrie DB, et al. IS6110 restriction fragment length polymorphism typing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from patients with pulmonary tuberculosis in Madras, south India. *Tuber Lung Dis*, 1995, 76(6): 550-554.
- [29] Sahadevan R, Narayanan S, Paramasivan CN, et al. Restriction fragment length polymorphism typing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from patients with pulmonary tuberculosis in Madras, India, by use of direct-repeat probe. *J Clin Microbiol*, 1995, 33(11): 3037-3039.
- [30] Johnson JL, Okwera A, Nsubuga P, et al. Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(11): 1032-1040.
- [31] Lourenco MC, Grinsztejn B, Fandinho-Montes FC, et al. Genotypic patterns of multiple isolates of *M. tuberculosis* from tuberculous HIV patients. *Trop Med Int Health*, 2000, 5(7): 488-494.
- [32] van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*, 1999, 341(16): 1174-1179.
- [33] McMurray DN. Hematogenous reseeding of the lung in low-dose, aerosol-infected guinea pigs: unique features of the host-pathogen interface in secondary tubercles. *Tuberculosis (Edinb)*, 2003, 83(1-3): 131-134.
- [34] Balasubramanian V, Wiegshaus EH, Taylor BT, et al. Pathogenesis of tuberculosis: pathway to apical localization. *Tuber Lung Dis*, 1994, 75(3): 168-178.
- [35] Cosma CL, Humbert O, Ramakrishnan L. Superinfecting mycobacteria home to established tuberculous granulomas. *Nat Immunol*, 2004, 5(8): 828-835.
- [36] Henao-Tamayo M, Obregon-Henao A, Ordway DJ, et al. A mouse model of tuberculosis reinfection. *Tuberculosis (Edinb)*, 2012, 92(3): 211-217.
- [37] Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2009, 6(9): e1000146.
- [38] Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*, 2011, 9: 81.

(收稿日期: 2012-12-08)

(本文编辑: 张林东)