

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: 《结核病病理学诊断规范》团体标准解读
作者: 赵艳丽, 车南颖
DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240074
收稿日期: 2024-02-28
网络首发日期: 2024-03-06
引用格式: 赵艳丽, 车南颖. 《结核病病理学诊断规范》团体标准解读[J/OL]. 中国防痨杂志. <https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20240074>



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 •

《结核病病理学诊断规范》团体标准解读

赵艳丽 车南颖

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82072381）

作者单位：首都医科大学附属北京胸科医院病理科，北京 101149

通信作者：车南颖，Email: chenyo448@163.com



【摘要】2023年12月25日，《T/CRHA 029—2023 结核病病理学诊断规范》团体标准正式在全国团体标准平台发布，并于2024年1月1日起开始实施。本文就该标准核心要点进行解读，旨在帮助全国各级医疗机构病理相关医务人员掌握结核病病理学诊断依据，提高结核病病理学诊断水平。

【关键词】结核；病理学；诊断，鉴别；评论

doi: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240074

【中图分类号】 R52

Interpretation of social organization standard of *Specification for Pathological Diagnosis of Tuberculosis*

Zhao Yanli, Che Nanying. Department of Pathology, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing

【Abstract】 The social organization standard *Specification for Pathological Diagnosis of Tuberculosis* (T/CRHA 029-2023) was officially released on the national group standard platform on December 25, 2023, and was implemented from January 1, 2024. This article interprets the core points of the standard, aiming to assist pathologists at all levels of medical institutions nationwide in mastering the basis of pathological diagnosis of tuberculosis and improving their diagnostic proficiency in this area.

【Key words】 Tuberculosis; Pathology; Diagnosis, differential; Comment

【Fund program】 General Program of National Natural Science Foundation of China (82072381)

结核病是一种严重危害人类健康的传染性疾病,《2023年全球结核病报告》^[1]显示,2022年全球范围内结核病新发病例数为1060万例,达到了新的历史峰值。作为结核病高负担国家之一,我国存在着庞大的结核病患者群体,2022年新发结核病病例数占全球总数的7.1%,在30个高负担国家中排名第三^[1]。但2021年我国结核病病原学确诊率仅为58%,低于全球平均确诊率(63%)^[2]。病理学诊断是除微生物学之外最重要的结核病确诊途径,在结核病的诊断和鉴别诊断中发挥着不可替代的作用^[3]。近年来,随着基于基因检测的分子病理学诊断技术的迅速发展,使得病理学诊断水平得到了实质性的飞跃^[4],但目前国内外尚缺少关于结核病病理学规范化诊断的明确标准,因此,为了提高各级医疗机构病理相关医务人员结核病的诊断水平,建立我国结核病病理学诊断规范,在参考国内外结核病病理学诊断相关文献的基础上,结合国内外的相关诊疗技术和临床经验,中国研究型医院学会超微与分子病理专业委员会参照《GB/T 1.1—2020 标准化工作导则 第1部分:标准化文件的结构和起草规则》,于2023年12月25日发布了《T/CRHA 029—2023 结核病病理学诊断规范》团体标准^[5](以下简称《标准》)。

《标准》作为国内首个针对我国结核病病理学诊断的指导性文件,从结核病病理学特征入手,重点介绍了诊断要求及操作方法、诊断分级及鉴别诊断,最后提出了结核病病理学诊断标准及诊断推荐流程。为了更好地理解和执行该标准,笔者对其进行深入解读,以更好地帮助病理科医师及临床医师提高结核病确诊率,避免漏诊和误诊的发生。

一、《标准》适用范围

《标准》涉及人群为结核病患者,包括肺结核及肺外结核。肺结核定义为涉及肺实质或气管支气管的所有细菌学证实的或临床诊断的结核病病例^[6]。肺外结核定义为所有细菌学证实或临床诊断的肺以外的其他器官的结核病病例,如胸膜、淋巴结、腹腔、泌尿生殖道、皮肤、关节、骨、脑膜^[6]。该标准适用于全国各级医疗机构,适用人员为病理相关医务工作者。

二、诊断要求

结核病病理学诊断方法主要包括常规病理学诊断，特殊染色及分子病理学诊断三大类。

（一）常规病理学诊断

1. 大体检查：标本的大体观察对于病理医师的诊断十分重要。取材过程中，病理医师需要对大体标本进行详尽的描述，详细记录标本及病变的大小、形状、颜色、质地等改变^[3]。典型的结核病大体标本肉眼观察呈灰黄色，可观察到质地细腻且形似奶酪的坏死组织。典型的大体表现对于结核病的诊断具有提示作用^[3]。

2. 镜下检查：结核病的基本病理变化包括三种形态学改变，分别为渗出性病变、增生性病变和坏死性病变。在结核病发展过程中，由于结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*, MTB）毒力，感染病菌数量及自身免疫力等方面的影响，使得上述三种病理改变常呈混杂出现状态^[3]。

渗出性病变：主要表现为局部组织小血管扩张、充血，中性粒细胞及淋巴细胞向血管外渗出，渗出液中主要为浆液和纤维蛋白，之后中性粒细胞减少，淋巴细胞和巨噬细胞成为主要细胞成分^[3]。

增生性病变：是结核病特征性的病理学改变，主要表现为肉芽肿形成，包括坏死性和非坏死性肉芽肿，有时形成结核结节。肉芽肿病变的主要成分为类上皮细胞（亦称上皮样细胞）及多核巨细胞^[3]。结核结节是结核性肉芽肿病变中较特异的形态结构，结节中心常为干酪样坏死，周边围绕类上皮细胞及散在的朗格汉斯巨细胞，结节的外侧为淋巴细胞及少量反应性增生的纤维母细胞^[3]。

坏死性病变：结核性坏死属凝固性坏死的一种，由于含脂质较多，呈淡黄色，均匀细腻，细颗粒状，形态似奶酪，故称干酪样坏死^[3]。干酪样坏死中含有数量不等的MTB，可长期以休眠的形式存在。当出现钙化或骨化及纤维包裹时，病变可长期稳定。在某些因素作用下，干酪样坏死灶亦可出现液化，液化的物质可成为MTB的培养基，使其大量繁殖，导致病变渗出、扩大。当病灶与外界相通（如位于肺脏、肾脏等）时，液化坏死物质可经肺支气管及肾输尿管排出，形成空洞性结核，并成为结核病的重要传染源^[3]。

（二）特殊染色

1. 抗酸染色：抗酸染色是结核病病理诊断中最常用的特殊染色方法，其原理是MTB细胞壁内含有大量的脂质（主要为分枝菌酸），包围在肽聚糖外面，具有抗酸性，染色时与石炭酸复红结合牢固，能抵抗酸性乙醇的脱色作用，使抗酸杆菌能保持复红的颜色。因此，在油镜下观察时，阳性MTB表现为红染的两端钝圆稍弯曲的杆状，有时呈串珠状。

2. 六胺银（GMS）及过碘酸-雪夫（PAS）染色：真菌病是除结核病以外最为常见的感染性肉芽肿性疾病^[3]。仅通过HE染色有时很难做出鉴别诊断，但GMS及PAS染色可以使真菌着色（GMS染色各种真菌均被着色，菌丝和孢子呈明显的黑褐色，抗酸杆菌也呈黑褐色；PAS染色真菌呈紫红色，背景组织呈浅红色），从而有效避免漏诊及误诊。

3. 网状纤维染色：可以显示组织结构是否完整，以及坏死的程度及范围，在凝固性/干酪样坏死灶中网

状纤维明显减少，甚至完全消失。由于结核性坏死多表现为干酪样坏死，所以弹力纤维染色对于结核病的诊断及鉴别诊断具有一定的提示作用。

（三）分子病理学诊断

随着分子病理学检测技术的发展，其在结核病的诊断中占据着越发重要的地位。由于其简单、快捷、高敏感性和特异性的特征，可有效提高病理标本中MTB检出率，对结核病的诊断及鉴别诊断具有重要意义^[3-4]。需要注意的是，只有常规病理学诊断提示有结核病可能时，才建议开展分子病理学检查。

目前，越来越多的新技术应用于临床医学实验室，例如经典的PCR技术、实时荧光定量PCR技术、数字PCR技术、GeneXpert MTB/RIF检测技术、核酸探针杂交技术、高分辨溶解曲线技术、高通量测序技术、单分子测序技术、核酸质谱检测技术、全基因组测序技术等^[4, 7-12]。但临床上常规可以应用，并适合大范围推广的适宜技术主要有以下两种：

1. 实时荧光定量PCR：实时荧光定量PCR就是在PCR反应体系中加入荧光物质，通过荧光信号的实时接收监测PCR反应进程，由于其模板的Ct值和该模板的起始拷贝数存在线性关系，以此为依据进而达到定量的目的。*IS6110S*是只存在于结核分枝杆菌复合群的特异序列，对结核病诊断具有较高的敏感度和特异度，是目前最常用的MTB检测靶点^[3]。需要注意的是，由于石蜡包埋标本提取的DNA片段化严重，且往往含有可能影响PCR反应的抑制物，建议使用有内标的PCR试剂。

2. 高分辨溶解曲线技术：该技术是PCR扩增技术与熔解曲线分析技术相结合，依靠高分辨温度检测PCR仪和新型饱和荧光染料制作熔解曲线实现基因序列分析的新技术^[4]。PCR扩增的融解曲线取决于其扩增序列，序列中任何一个碱基的突变都可以导致双链DNA的解链温度发生变化。通过使用实时荧光定量PCR仪监测这种细微的温度变化，可以知道扩增的序列中是否有突变发生，从而对其进行基因分型。该技术具有操作简单、快速，敏感度高，闭环操作，成本低等特点，目前可用于分枝杆菌菌种鉴定及结核病耐药位点的区分。

三、诊断分级

传统病理诊断以结核病组织形态特征和查找病原体作为主要诊断依据，但存在敏感度低及与其他疾病难于鉴别诊断等缺点。分子病理学的快速发展，使得各种新技术进入到结核病诊断领域，切实提高了诊断的敏感度，在菌种鉴定及耐药基因突变方面均发挥了重要作用^[8, 13]。传统病理与分子病理的结合使得结核病的诊断更加细化，但由于不同地区及不同医院间存在的技术差异，需要我们结合实际检测情况对结核病的病理学诊断进行分级，以达到精准诊断和治疗的目的。

《标准》参照《临床技术操作规范：病理学分册》所规定的病理学诊断基本类型，将结核病病理学诊断分为4个基本类型：

I类：明确结核病诊断（需同时具备下列3项条件）：（1）具有结核病的基本病理变化，即渗出性病变、增生性病变和坏死性病变中的任意一种表现。（2）常规病理学（包括大体检查和镜下检查）提示有结核病可

能。(3) 分子病理学检查结果为阳性。

II类：提示性诊断：(1) 具有结核病的基本病理变化，即渗出性病变、增生性病变和坏死性病变中的任意一种表现；同时，抗酸染色阳性，但分子病理学检查阴性或未做检测，可诊断分枝杆菌病并建议进行菌种鉴定，也可结合临床资料提示性诊断结核病，如比较符合结核、考虑结核可能性大、提示结核可能性大等。

(2) 只具有结核病的基本病理变化，即渗出性病变、增生性病变和坏死性病变中的任意一种表现，应结合临床资料，病理形态典型者可提示性诊断结核病，如疑诊为结核、不能排除（除外）结核等。

III类：描述性诊断：检查切片所显示的病变组织不足以做出结核病的提示性诊断，应进行病变的形态学描述。

IV类：无法诊断：送检标本固定不当、自溶、严重挤压变形或是可供诊断的有效组织成分极少，导致无法做出病理学诊断。

四、鉴别诊断

结核病需要与其他肉芽肿性疾病相鉴别，包括感染性肉芽肿疾病与非感染性肉芽肿疾病^[3]。其中，感染性肉芽肿疾病包括非结核分枝杆菌病、真菌病、奴卡菌病、寄生虫病及麻风病；非感染性肉芽肿疾病包括结节病、肉芽肿性多血管炎、嗜酸性肉芽肿多血管炎、坏死性结节病样肉芽肿病、异物性肉芽肿、组织细胞坏死性淋巴结炎、猫抓病性淋巴结炎及克罗恩病等。《标准》在附录中对上述疾病的鉴别方法进行了详细介绍，本文中不再赘述。另外，结核病与其他肿瘤疾病合并存在也比较常见，如肺癌合并结核病、淋巴瘤合并结核病等。并且，恶性肿瘤的引流淋巴结及治疗后组织内也可以出现肉芽肿性病变，这可能是一种机体的免疫反应，而不是特殊感染造成的，不应误诊为结核病。

结核病的诊断与鉴别诊断是一个不断观察和分析的过程，病理医师不应只依赖常规病理学检测与分子病理学检测，还需要查询患者的临床信息及影像学信息，经过综合分析后才能得出明确诊断。

五、诊断推荐流程

《标准》中提出了病理学诊断推荐流程，并给出了结果解读，具体见图1。

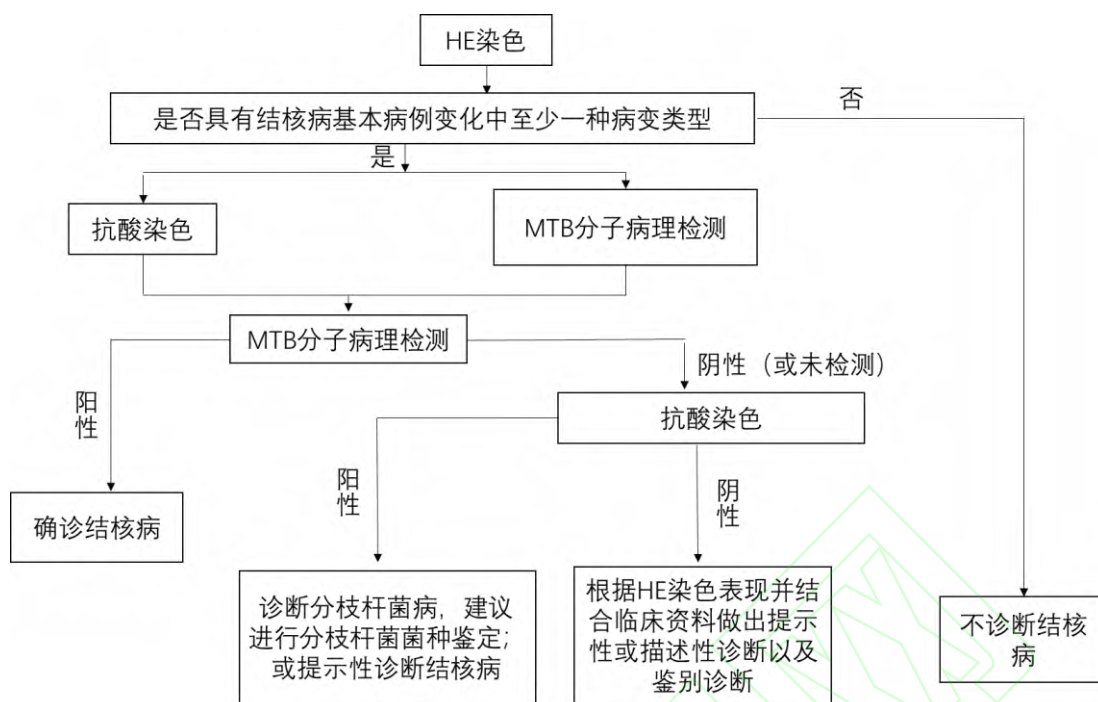


图1 病理学诊断结核病推荐流程及结果解读

六、总结

作为国内病理学领域关于结核病诊断的首个团体标准,《标准》将在全国结核病病理学诊断工作中起到指导性作用,促进诊断工作的规范化和标准化。同时,在提高中国结核病确诊率,避免结核病漏诊和误诊的同时,《标准》能够进一步促进结核病分子病理诊断新技术的普及推广,有效提高结核病病理学诊断水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 车南颖: 稿件框架设计和内容修改; 赵艳丽: 稿件撰写

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [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. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(6): 419-425.
- [4] 宋婧, 车南颖. 结核病分子病理学诊断技术临床应用进展. 中国防痨杂志, 2018, 40(11): 1221-

1225. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.11.014.

- [5] 中国研究型医院学会. T/CRHA 029—2023 结核病病理学诊断规范. 2023-12-25.
- [6] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [7] 李红娜, 毛昕, 徐碧宇, 等. 常见原位病理染色技术诊断肺结核的临床价值研究. 中国防痨杂志, 2023, 45(5): 477-482. doi: 10.19982/j.issn.1000-6621.20220537.
- [8] 王铭, 王雪晴, 王国庆, 等. 荧光定量PCR在石蜡标本结核杆菌检测中的应用价值. 诊断病理学杂志, 2022, 29(9): 877-878. doi: 10.3969/j.issn.1007-8096.2022.09.028.
- [9] Chopra KK, Sidiq Z, Hanif M, et al. Advances in the diagnosis of tuberculosis- Journey from smear microscopy to whole genome sequencing. Indian J Tuberc, 2020, 67(4S): S61-S68. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.09.026.
- [10] Lee RS, Proulx JF, McIntosh F, et al. Previously undetected super-spreading of *Mycobacterium tuberculosis* revealed by deep sequencing. Elife, 2020, 9:e53245. doi: 10.7554/eLife.53245.
- [11] Ndhlovu V, Mandala W, Sloan D, et al. Evaluation of the efficacy of two methods for direct extraction of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* sputum. J Infect Dev Ctries, 2018, 12(12): 1067-1072. doi: 10.3855/jidc.10592.
- [12] 张美兰, 沈哲式, 张英哲, 等. 实时荧光定量PCR方法在石蜡包埋组织中结核分枝杆菌检测意义. 吉林医学, 2018, 39(9): 1633-1635. doi: 10.3969/j.issn.1004-0412.2018.09.012.
- [13] 范月玲, 王春蒲, 高建伟, 等. 2019—2020年山西省临汾市结核病分子生物学核酸检测技术应用情况分析. 中国防痨杂志, 2021, 43(12): 1280-1286. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.12.009.

(收稿日期: 2024-02-28)

(本文编辑: 李敬文)