

· 指南 · 规范 · 共识 ·

糖皮质激素在结核病治疗中的合理应用专家共识

中国人民解放军总医院第八医学中心结核病医学部/全军结核病研究所/
全军结核病防治重点实验室/结核病诊疗新技术北京市重点实验室
《中国防痨杂志》编辑委员会

【摘要】 糖皮质激素具有抗炎、抗过敏、抗细菌内毒素和免疫抑制等药理作用,能够减轻机体对结核分枝杆菌变态反应所致的免疫损伤。但糖皮质激素在迅速控制病情的同时可以导致菌群失调、消化性溃疡、骨质疏松等不良反应。临床上使用糖皮质激素辅助治疗结核病存在不合理现象,因此,亟需规范糖皮质激素在结核病治疗中的应用。本共识简要介绍了糖皮质激素治疗结核病的优势和基本原则,提出必要时在强力有效抗结核药物治疗的前提下应用糖皮质激素辅助治疗结核性脑膜炎、结核性心包炎、结核性胸膜炎、结核性腹膜炎、急性血行播散性肺结核、干酪性肺炎等的推荐意见,以及应用糖皮质激素的注意事项、不良反应及应对措施;强调糖皮质激素辅助治疗结核病应慎重并严格掌握适应证,权衡利弊,规范使用。

【关键词】 糖皮质激素类; 结核; 治疗应用; 总结性报告(主题)

【中图分类号】 R521; R81

Expert consensus on the rational use of glucocorticoids in tuberculosis treatment *Tuberculosis Prevention and Control Key Laboratory/Beijing Key Laboratory of New Techniques of Tuberculosis Diagnosis and Treatment/Institute for Tuberculosis Research/Department of Tuberculosis of the 8th Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis*
Corresponding author: LIANG Jian-qin, Email: ljbj309@163.com

【Abstract】 Glucocorticoids have pharmacological effects of anti-inflammatory, anti-allergic, anti-bacterial endotoxin and immunosuppression, and can reduce immune damage caused by an allergic reaction to *Mycobacterium tuberculosis*. Glucocorticoids can quickly control the disease, but also can lead to adverse reactions such as dysbacteriosis, peptic ulcer, osteoporosis, and so on. There is still unreasonable use of glucocorticoids in the adjuvant treatment of tuberculosis in the clinic. Therefore, it is urgent to standardize the application of glucocorticoids in the treatment of tuberculosis. This consensus briefly introduces the advantages and basic principles of glucocorticoid therapy for tuberculosis, provides a recommendation of glucocorticoids used in the adjuvant treatment of tuberculous meningitis, tuberculous pericarditis, tuberculous pleuritis, tuberculous peritonitis, acute disseminated pulmonary tuberculosis, and caseous pneumonia under the strong and effective anti-tuberculosis treatment when necessary, and forwards the precautions, adverse reactions, and solution for the application of glucocorticoids. It is emphasized that more strict indications, the balance of advantages and disadvantages, rational use of glucocorticoids in the adjuvant treatment of tuberculosis.

【Key words】 Glucocorticoids; Tuberculosis; Therapeutic uses; Consensus development conferences as topic

结核病是严重威胁人类健康的主要传染性疾病之一。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2021年报告显示,结核病依然是全球头号传

染病杀手,2020年全球估算有987万例新发结核病患者,死亡例数约130万。中国是世界结核病大国,2020年新发结核病患者数为84.2万,位居全球第二,HIV阴性结核病死亡率为2.1/10万^[1]。经过几代人的努力,我国结核病发病率从1990年的170/10万降低到2019年的58/10万^[2]。但有证据提示,我国肺外结核发病率有增高趋势^[3]。糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)自20世纪40年代应用于临床以来经历了80余年的检验,因其可以减少渗出和炎性细胞浸润,稳定溶酶体膜,保护线粒体,减



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20210683

通信作者:梁建琴, Email: ljbj309@163.com

轻充血水肿,缓解支气管痉挛,改善肺通气,在非特异性抗炎和抗毒素中发挥强大作用^[4]。在结核病治疗中也有一席之地。抗结核化学药物联合 GCs 治疗结核病的历史已经有大半个世纪,因 GCs 可以导致菌群失调、消化性溃疡、骨质疏松、病理性骨折、股骨头坏死、肾上腺功能减退等并发症,一直困扰着结核界。如何规范使用这把“双刃剑”,如何正确选择 GCs 的不同种类、剂型和给药途径,以及掌握好治疗剂量和用药疗程,在发挥其药理作用的同时将不良反应降到最低,是对临床医生的考验。目前我国尚未有结核病相关指导纲领或共识。为了规范 GCs 在结核病治疗中的应用,结合中国临床证据及专家实践,在借鉴国际研究证据和(或)指南的基础上,中国人民解放军总医院第八医学中心和《中国防痨杂志》编辑委员会组织专家共同拟定《糖皮质激素在结核病治疗中的合理应用专家共识》,供中国结核科医生用于临床实践参考,并为将来进一步改进临床指南提供基础。

本共识采用 WHO 推出的评估、制定与评价系统(Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)循证医学证据质量和推荐强度分级标准^[5-6],结合中国现况指导证据质量^[7],确定推荐等级(表 1)。

一、结核病的定义和分类

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的一种慢性传染性疾病,最常累及肺部,也可影响身体的其他部位,包括胸膜、淋巴结、腹部、脑膜与脑、骨与关节、皮肤、肠道及泌尿生殖系统等。

结核病包括活动性结核病和非活动性结核病。以病变部位分类,活动性结核病可分为肺结核和肺外结核。肺结核是指包含肺实质的结核、气管支气

管结核和结核性胸膜炎,占各器官结核病总数的 80%~90%,是最常见的结核病类型。肺以外器官或部位的结核称为肺外结核,常见发病部位有淋巴结、腹部、脑膜与脑、骨与关节、皮肤、肠道及泌尿生殖系统等^[8-9]。近年来,肺外结核在结核病中所占的比重有所上升,我国 2019 年发表在 *Emerging Infectious Diseases* 的回顾性研究提示,某胸科医院结核病患者 33.4% 为肺外结核,66.6% 为肺结核^[10]。GCs 在肺内外结核病尤其在肺外结核病辅助治疗中的广泛应用在国内外文献均有报道。

二、GCs 概述

(一)GCs 种类

临床常用 GCs 包括内源性的可的松、氢化可的松,以及外源性的泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松等。根据半衰期长短,GCs 亦可分为短效、中效和长效三种。短效 GCs 如可的松(氢化可的松)的生物半衰期为 8~12 h。中效 GCs 如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙和曲安西龙的生物半衰期为 12~36 h。长效 GCs 如地塞米松和倍他米松的生物半衰期为 36~54 h^[11]。见表 2。

(二)GCs 的生理和药理作用

GCs 属于甾体类化合物,是肾上腺皮质激素的一种,分泌受下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴调节。人体内源性 GCs 最主要的是氢化可的松(皮质醇),其次是可的松(皮质酮)。外源性的 GCs 包括泼尼松(强的松)、泼尼松龙(强的松龙)、甲泼尼龙(甲基强的松龙)、倍他米松和地塞米松等。可的松和泼尼松需在肝脏转化为氢化可的松和泼尼松龙后才能发挥激素效应,在肝功能障碍患者体内不能有效代谢为活性氢化可的松及泼尼松龙,而氢化可的松、泼尼松龙及甲泼尼龙等

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级

证据	具体描述
质量等级	
高	非常确信真实的效应值接近效应估计值
中	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性
低	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
极低	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度	
强	支持使用某项干预措施的强推荐,干预措施明显利大于弊
弱	支持使用某项干预措施的弱推荐,干预措施可能利大于弊
弱	反对使用某项干预措施的弱推荐,干预措施可能弊大于利或利弊关系不明确
强	反对使用某项干预措施的强推荐,明确显示干预措施弊大于利

表 2 常用糖皮质激素类药物比较^[4]

类别	药物	对糖皮质激素受体的亲和力比值	水盐代谢比值	糖代谢比值	抗炎作用比值	等效剂量(mg)	血浆半衰期(min)	作用持续时间(h)
短效	氢化可的松	1.00	1.0	1.0	1.0	20.00	90	8~12
	可的松	0.01	0.8	0.8	0.8	25.00	30	8~12
中效	泼尼松	0.05	0.8	4.0	3.5	5.00	60	12~36
	泼尼松龙	2.20	0.8	4.0	4.0	5.00	200	12~36
	甲泼尼龙	11.90	0.5	5.0	5.0	4.00	180	12~36
	曲安西龙	1.90	0.0	5.0	5.0	4.00	>200	12~36
	地塞米松	7.10	0.0	20.0~30.0	30.0	0.75	100~300	36~54
长效	倍他米松	5.40	0.0	20.0~30.0	25.0~35.0	0.60	100~300	36~54

注 表中水盐代谢、糖代谢、抗炎作用比值均以氢化可的松为 1 计;等效剂量以氢化可的松为标准计

不需经肝脏转化便可直接发挥作用,更适用于肝功能受损患者^[12]。不同的 GCs 因分子结构不同,药效和活性及代谢方式不一,如在甾体上增加 C1=C2 双键,则抗炎作用增强,而盐皮质激素活性降低;地塞米松是在甾体 C-9 α 上氟化,抗炎活性得以提高,对 HPA 轴抑制增加,降解减慢;具备 C-6 α 甲基化结构的甲泼尼龙脂溶性增高,透过细胞膜快,透过血脑屏障需 30~180 min,而水溶性高的地塞米松需 24~72 h,氢化可的松所需的时间更长^[13]。

GCs 的作用广泛、复杂,且随着给药剂量的变化,靶细胞分布于肝、肺、骨、脑、胃肠平滑肌、骨骼肌、成纤维细胞、淋巴细胞、胸腺等处。生理情况下所分泌的 GCs 主要影响物质代谢过程,包括糖代谢、脂质代谢、蛋白质代谢,以及水和电解质代谢。超生理剂量的 GCs 有抗炎、免疫抑制等药理作用。(1)抗炎作用:GCs 具有强大的抗炎作用,对各种原因造成的炎症反应均有抑制作用,包括感染性、物理性、化学性、免疫性及无菌性炎症等;(2)免疫抑制和抗过敏作用:GCs 能抑制因过敏反应而产生的病理变化,并能抑制组织器官的移植排异反应;(3)抗毒素作用:GCs 有强大抗细菌内毒素作用;(4)抗休克作用;(5)允许作用:GCs 对某些组织细胞虽无直接作用,但可给其他激素发挥作用创造有利条件;(6)其他作用:对血液与造血系统、中枢神经系统、消化系统的影响,对骨骼的影响,退热作用,增强应激能力,对结缔组织与皮肤的影响^[14]。

三、GCs 辅助治疗结核病

GCs 辅助治疗结核病的优势在于:非特异性抗炎和抗毒素作用,抑制病变区毛细血管扩张,降低其血管壁与细胞膜通透性,减少渗出和炎性细胞浸润;可以稳定细胞内容酶体膜,保护线粒体,减轻充血、渗

出和水肿,减轻机体对结核分枝杆菌的变态反应所致的免疫损伤,同时能缓解支气管痉挛,改善肺通气^[4]。

(一)GCs 辅助治疗结核病的基本原则

GCs 作为结核病的非病因治疗手段,必要时对结核性脑膜炎(tuberculous meningitis)、结核性心包炎、结核性胸膜炎、结核性腹膜炎、急性血行播散性肺结核、干酪性肺炎等在应用强力有效抗结核药物的前提下提供 GCs 辅助治疗。GCs 治疗方案应综合患者病情及药物特点制订,治疗方案包括选用品种、剂量、疗程和给药途径等。所有感染性疾病使用 GCs 皆应慎重并严格掌握适应证^[4]。

(二)GCs 辅助治疗结核病的剂量、用法和疗程

目前主张在达到治疗目的的情况下尽可能应用低剂量、短疗程,必要时使用大剂量。对急性期重症患者多采用较大剂量短疗程治疗,以求迅速控制炎症反应,改善症状。一般为泼尼松 20~30 mg/d,或等效剂量甲泼尼龙 16~24 mg/d,中毒症状严重或者为结核性脑膜炎时可使用长效制剂地塞米松 10 mg/d,病情控制后逐渐减量,疗程 1~3 个月。尽量采用早晨一次性使用的方法^[4],同时应用质子泵抑制剂和钙剂,以减少药物不良反应。

(三)GCs 在辅助治疗结核病中的应用

1. 结核性脑膜炎:结核性脑膜炎是由结核分枝杆菌引起的一种脑膜非化脓性感染性疾病,约占结核病患者的 0.6%~1.8%,占肺外结核病的 5%~15%。结核分枝杆菌导致患者的相关细胞发生免疫反应,进而出现毒性反应与迟发型超敏反应,最终形成脑膜炎。结核性脑膜炎是最致命的结核病形式,治疗不及时可导致约 50% 的患者死亡或残疾^[15]。实验室研究结果提示,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和血管内皮生长因子

A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)被认为在结核性脑膜炎血脑屏障的破坏中发挥了重要作用。GCs 可明显降低结核性脑膜炎患者脑脊液 MMP-9 的水平,也能抑制结核分枝杆菌诱导 VEGF-A 产生^[16-17]。GCs 是当前结核性脑膜炎中最广泛使用和研究的宿主导向治疗药物。主张早期在全身抗结核治疗基础上使用 GCs,目的是减少炎症渗出物,降低颅内压,减轻脑水肿,并能改善脑脊液循环,减少椎管粘连梗阻,预防脑积液与脑软化。越南的一项对 545 例 14 岁以上的结核性脑膜炎患者进行的随机、双盲、安慰剂对照试验显示,地塞米松治疗与死亡风险降低相关($RR=0.69$; $95\%CI: 0.52\sim0.92$; $P=0.01$),且报告的严重不良事件(如重症肝炎),地塞米松治疗组明显少于安慰剂组(0 例 vs 8 例, $P=0.004$);报告的总不良事件,地塞米松治疗组较安慰剂组有明显差异(186 例/274 例 vs 214 例/271 例, $P=0.005$)^[18]。在 2016 年的一项综述中^[19],对 7 项研究及 2 项未发表的试验数据进行汇总分析发现,使用 GCs 减少了 25% 的死亡风险($RR=0.75$, $95\%CI: 0.65\sim0.87$; $n=1337$)。建议使用 GCs 治疗结核性脑膜炎,并在开始治疗后的 1 个月内评估效果,以便在认为安全的情况下尽快减量治疗。《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》推荐中枢神经系统结核病患者,尤其是重症患者,以及抗结核治疗中出现矛盾现象、有脊髓压迫症状的患者接受 GCs 辅助治疗^[20]。

临床上常用于辅助治疗结核性脑膜炎的 GCs 剂型中,因氢化可的松为短效制剂,难以维持 24 h 相对稳定的药物浓度;而口服泼尼松,对于有呕吐症状的患者不能保证吸收;故地塞米松是最常用的药物,应用途径有静脉滴注、口服、鞘内注射。其生理作用强,持续时间长,对水电解质影响小,对脑水肿有独特疗效。在剂量选择及减量方法上,应依病情酌情而定,剂量范围以 10~20 mg 为妥。因甲泼尼龙为中效制剂,脂溶性增高,透过细胞膜快,起效快,半衰期较地塞米松短,容易透过血脑屏障,目前越来越受到临床医生的重视,故常在急重症结核性脑膜炎恢复减量时选用。剂量及用法参考等效剂量地塞米松。

儿童结核性脑膜炎多见于 3 岁以内的婴幼儿,是儿童结核病中最严重的类型。因婴幼儿中枢神经系统发育不成熟,血脑屏障功能不完善,免疫功能低下,症状比成人严重,不及时治疗病死率较高。尽早合理应用 GCs,是抗结核药物有效的辅助治疗方法,

但 GCs 的剂量和疗程要适中^[21]。

GCs 在治疗结核性脑膜炎中的作用已经达成一致意见,但有关鞘内注射 GCs 的利弊一直是结核性脑膜炎治疗中关注的热点问题。大部分文献结果提示,异烟肼与 GCs 联合鞘内注射治疗方法有利于 GCs 通过血脑屏障,直接提高药物在脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中的浓度,提供高浓度杀菌环境,有效杀死 CSF 中的结核分枝杆菌,减少炎症渗出,降低病变部位血管通透性,防止脑软化、脑实质粘连,减少纤维组织增生及蛋白渗出。国内外文献报道,结核性脑膜炎实施异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗能有效缩短症状恢复正常的时间,改善脑脊液各项指标,降低炎症水平,明显提高患者的生活质量,改善患者情绪,可作为结核性脑膜炎的重要治疗方法^[22-26]。但有其严格适应证:(1)颅内压较高,全身应用 GCs 及甘露醇效果不明显,但不急需做侧脑室引流或没有做侧脑室引流条件的患者;(2)脑膜炎控制不理想、颅内压难以控制者;(3)CSF 蛋白量 >3.0 g/L 者。但目前仍缺乏较高等级的循证医学证据支持,另外,反复鞘内注射可能增加 CSF 感染风险也是鞘内注射 GCs 治疗结核性脑膜炎没有得到广泛认可的原因之一。

推荐意见 1:对病程短、病情轻、无严重合并症,体温在 39.0°C 以下者,初始剂量为 10 mg 地塞米松,1 次/d,疗程尽量控制在 1 个月;对病程较长、病情重、合并症多,体温在 39.0°C 以上者,尤其意识障碍者,初始剂量为 $0.3\sim0.4$ mg/kg 地塞米松,1 次/d。待发热控制、症状改善,采取逐渐减量的方法,后续剂量根据神志、体温、脑脊液蛋白和颅内压情况递减,疗程尽量控制在 1~2 个月。(高级证据,强推荐)

推荐意见 2:儿童结核性脑膜炎常用泼尼松(或等效剂量的甲泼尼龙) $1.5\sim2$ mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,最大剂量 45 mg/d;症状控制后缓慢减量,总疗程一般为 8~12 周。(中级证据,强推荐)

推荐意见 3:脑脊液蛋白明显增高, >3.0 g/L 时,可同时加用鞘内注射,一般为地塞米松 2 mg/次及异烟肼 100 mg/次,1~2 次/周,疗程视脑脊液蛋白及颅内压改善情况而定,当脑脊液蛋白 <0.7 g/L 时逐渐减少 GCs 用量。(中级证据,弱推荐)

2. 结核性心包炎(tuberculous pericarditis):结核性心包炎临床上通常表现为 3 种形式:心包积液、积液-缩窄和缩窄性心包炎。早期有心包积液的情况下,在积极抽取心包积液、化疗的同时,常规予以 GCs 治疗,减少心包积液渗出,避免或减轻心包膜

纤维粘连及增厚,避免心包缩窄而影响心功能^[4]。4 项随机对照试验(HIV 阴性,660 例)的汇总研究表明,通过心包内注射或口服 GCs 可使全因死亡风险降低约 20% ($RR=0.80$, 95% $CI: 0.59 \sim 1.09$),心包炎相关死亡风险减少 61% ($RR=0.39$, 95% $CI: 0.19 \sim 0.80$)^[27]。上述试验结果表明,GCs 辅助治疗结核性心包炎疗效突出,死亡率和重复心包穿刺率明显降低。国内指南推荐使用 GCs 治疗结核性心包炎,可改善症状,加速心包渗出液的吸收,抑制纤维化进程,减少心包肥厚粘连,防止形成缩窄性心包炎^[4]。但对已经形成的心包增厚、粘连及钙化无效。对于儿童结核性心包炎,心包大量积液在心包穿刺抽液持续引流的同时及时加用 GCs,可缓解心包填塞症状,减少心包粘连缩窄^[21]。

推荐意见 4:结核性心包炎急性渗出期,泼尼松 20~30 mg/d,口服,1 次/d;心包积液消失或积液厚度少于 5 mm、体温正常后可采用小剂量递减法,每周减 1 次,每次 5 mg,总疗程尽可能不超过 6 周。(高级证据,强推荐)

推荐意见 5:对于积液量少于 5 mm 的积液-缩窄和缩窄性结核性心包炎慢性患者,不推荐应用 GCs。(高级证据,强推荐)

推荐意见 6:儿童结核性心包炎渗出期应及时加用 GCs,总疗程一般为 3~4 周。(中级证据,强推荐)

3. 结核性胸膜炎(tuberculous pleurisy):结核性胸膜炎也称结核性渗出性胸膜炎,新版结核病分类中将其划归为肺结核^[8],是结核病流行地区胸腔积液的最常见病因^[28]。当壁层和脏层胸膜干酪样结核病灶破溃,和(或)机体对结核分枝杆菌抗原产生迟发型超敏反应,渗出的液体积聚于胸腔而引起;或渗出的纤维蛋白沉积于胸膜表面形成胸膜肥厚、粘连、分隔及包裹。如果治疗不当或不及时,可能延误病情及导致胸膜增厚粘连,可致患者呼吸功能受损。GCs 主要用于机体对结核分枝杆菌抗原产生迟发型超敏反应的结核性胸膜炎患者,可以有效减轻机体的变态反应及炎症反应,有改善结核中毒症状,加速胸腔积液吸收,减少胸膜肥厚和粘连,减少纤维化,减少对脏器功能损害的作用。几项临床试验表明,在接受 GCs 治疗的结核性胸膜炎患者中,残留胸腔积液,以及 6 个月后胸部 X 线检查出现胸膜增厚和胸膜粘连的风险明显降低^[29-30]。

《结核性胸膜炎临床路径(2019 年版)》明确了应用 GCs 可以辅助治疗结核性胸膜炎^[31]。用法:

急性结核性渗出性胸膜炎患者中毒症状较为严重,胸腔积液较多,可在化疗和引流的同时应用泼尼松治疗,每日 15~30 mg,1 次/d,口服,待体温正常,全身中毒症状消除,胸腔积液逐渐吸收后逐渐减量,一般疗程不超过 4 周。对胸膜炎已转为慢性者,不宜使用激素治疗。但也有一篇文献比较了结核性胸膜炎患者应用 GCs 治疗(60 例)和未应用 GCs 治疗(112 例)的结果,认为早期 GCs 辅助治疗对结核性胸膜炎患者的肺功能无明显影响^[32]。儿童患结核性胸膜炎时,治疗方案的选择与成人存在一定差异,应根据年龄、体质量(体表面积更佳)、疾病严重程度和患儿对治疗的反应确定 GCs 治疗方案。注意密切观察不良反应,以避免或降低 GCs 对患儿生长和发育的影响^[21]。

推荐意见 7:胸腔积液在急性渗出期,结核中毒症状明显,影像学提示胸腔积液增长较快时,泼尼松剂量为 20~30 mg/d,体温正常后可采用小剂量递减法,每周减 1~2 次,每次 5 mg,总疗程尽量不超过 4 周。(中级证据,强推荐)

推荐意见 8:对于胸膜广泛肥厚粘连的慢性结核性胸膜炎患者,不推荐应用 GCs。(高级证据,强推荐)

推荐意见 9:对于胸膜肥厚伴胸腔积液的混合型结核性胸膜炎患者,属于慢性患者,不宜使用 GCs 辅助治疗。(高级证据,强推荐)

推荐意见 10:对于儿童结核性胸膜炎,中等量以上的胸腔积液、结核性多浆膜腔积液,泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大剂量 45 mg/d,1~2 周后减量,总疗程一般 4~6 周。(中级证据,强推荐)

4. 结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis):结核性腹膜炎是较为常见的肺外结核之一。占全部结核病患者的 0.1%~0.7%^[33]。同结核性胸膜炎相似,结核性腹膜炎的炎性纤维化过程会导致粘连及肠梗阻。GCs 可直接抑制炎性及变态反应,减少腹腔积液继续渗出,促进吸收,减轻腹膜增厚和粘连。多项研究显示,在结核性腹膜炎中应用 GCs 治疗可带来获益,GCs 联合抗结核药物化学治疗可降低结核性腹膜炎患者的死亡率和并发症发生率。GCs 主要适用于渗出型结核性腹膜炎,尤其是伴有高热的严重结核中毒症状或结核性腹膜炎伴有大量盆腔积液的患者^[34-35]。对于粘连型和干酪型结核性腹膜炎,应用 GCs 不仅不能缓解粘连和肠梗阻,还会增加肠穿孔和局部、全身播散的风险^[36-38]。

推荐意见 11:渗出型结核性腹膜炎在全身抗结

核治疗、积极抽积液后,高热等结核中毒症状无缓解,危及重要脏器功能时可加用泼尼松 20~30 mg/d,体温正常后可采用小剂量递减法,每周减 1 次,每次 5 mg,总疗程尽量不超过 6 周。(中级证据,强推荐)

推荐意见 12:粘连型结核性腹膜炎应用 GCs 可能导致肠穿孔或肠系膜淋巴结结核破溃,引起弥漫性腹膜炎,故不推荐。(高级证据,强推荐)

推荐意见 13:干酪型结核性腹膜炎禁用激素。(高级证据,强推荐)

5. 血行播散性肺结核(hematogenous disseminated pulmonary tuberculosis):血行播散性肺结核,也称粟粒性肺结核。感染肺部的结核分枝杆菌经过淋巴管引流,到达肺门淋巴结后,再次进入血液循环,播散到肺部。如果一次性播散的菌量大,中毒症状严重,肺内病变广泛,肺部 CT 扫描呈现大小、分布、密度“三均匀”的粟粒样小结节,称急性血行播散性肺结核。如果结核分枝杆菌少量多次进入血液循环,病程呈亚急性过程,肺部 CT 扫描呈现大小及分布不均匀的结节,称亚急性血行播散性肺结核。当出现急性血行播散性肺结核时,患者高热、乏力、纳差明显,呼吸急促,抗结核药物联合 GCs 有利于控制结核分枝杆菌的急性播散过程和全身超敏反应,减轻变态反应所致全身脏器的免疫损伤,改善高热、乏力等中毒症状,保护重要脏器功能。但 20 世纪末期的小部分研究认为,GCs 在粟粒性结核合并急性呼吸窘迫综合征治疗中的作用仍有争议^[39]。近年来,大部分国内研究显示,急性血行播散性肺结核应用 GCs 辅助治疗,临床疗效突出,观察组患者总有效率明显高于对照组患者(98.0% vs 80.0%, $P=0.011$),平均症状改善时间明显缩短[呼吸困难改善时间:(2.3 ± 0.5) d vs (9.0 ± 0.8) d, $P=0.009$],且可降低急性呼吸窘迫综合征(2.0% vs 12.0%)及药物性肝损伤(4.0% vs 10.0%)等不良反应发生率($P<0.05$)^[4, 40-41]。

推荐意见 14:在全身抗结核治疗后,高热等结核中毒症状无缓解,和(或)出现头痛、恶心、呕吐等高颅压症状时,可加用甲泼尼龙,起始剂量为每次 24 mg,1 次/d,静脉滴注,根据体温、其他生命体征和肺部病灶吸收情况,逐渐减少剂量,总疗程通常不超过 8 周。如果并发结核性脑膜炎则参照结核性脑膜炎推荐意见。(中级证据,强推荐)

6. 结核性干酪性肺炎(tuberculosis caseous pneumonia):结核性干酪性肺炎为继发性肺结核的一种急性表现形式。胸部 X 线摄片或胸部 CT 扫描

表现为大叶性肺炎,为大片干酪坏死组织及急性炎性渗出所致,属于急性重症肺结核。由于感染结核分枝杆菌菌量大、致病力强,宿主免疫功能低下,病情相对急重,中毒症状十分严重,表现为高热、呼吸急促,甚至出现中毒性休克,危及生命^[42]。Mishin^[43]研究发现,结核性干酪性肺炎患者肾上腺皮质功能障碍表现为外周血可的松浓度高于氢化可的松浓度,激素代谢异常和功能改变可能是干酪性肺炎发病机制和干酪性肺组织坏死程度的实质。在有效抗结核治疗联合氢化可的松治疗时,外周血氢化可的松浓度有明显升高趋势,代谢和淋巴细胞功能活动趋于正常。马亮亮等^[44]报道,观察组应用常规抗结核治疗加 GCs,对照组仅用常规抗结核治疗。治疗 4、6、8 周后临床主要症状好转率明显高于对照组(60.9% vs 28.3%, 73.9% vs 47.8%, 91.3% vs 71.7%; P 值均 <0.05),肺部病灶总体吸收较对照组快(52.2% vs 28.3%, 76.1% vs 45.7%, 95.7% vs 73.9%; P 值均 <0.05)。GCs 能够减轻机体因变态反应所致的免疫损伤,迅速降低毛细血管通透性,减少细胞和体液渗出和急性炎性介质的释放,抑制纤维母细胞增生,阻止组织中胶原纤维和肉芽组织生成^[44-46],促进加快病灶的吸收,避免支气管受损而导致肺组织结构不可逆性破坏和形成空洞,改善肺通气,缓解全身中毒症状,能够较好地降低体温,缓解支气管痉挛,提高患者生活和生命质量。

推荐意见 15:当中毒症状明显时可静脉输注 GCs。一般选用地塞米松 10 mg(或等效剂量的甲泼尼龙),1 次/d,待中毒症状和肺部病灶吸收后,每 7~10 d 减量 1 次,根据症状和影像学好转情况改为泼尼松或甲泼尼龙口服,逐渐减量,直至减完,总疗程通常不超过 6 周。(中级证据,弱推荐)

7. 眼结核:也称结核性眼内炎。眼结核的发生率约为 0.1%~1.5%。结核分枝杆菌可导致结膜肉芽肿、结节性巩膜炎和间质性角膜炎的形成。泪腺、眼眶和结膜干酪样肉芽肿很少见,但也可能发生^[47]。眼内结构也是结核分枝杆菌的攻击目标,可能导致肉芽肿性葡萄膜炎、继发性青光眼和白内障、玻璃体炎、视网膜血管炎、视神经炎等。以结核性葡萄膜炎最常见,是由结核分枝杆菌感染引起的一种慢性肉芽肿性增殖病变,源于体内的感染,其感染途径有经血行播散和巩膜结核直接感染。眼葡萄膜血管丰富,有利于细菌的停留,是结核病的好发部位。结核性葡萄膜炎继发于身体其他部位的结核病灶,一般除急性粟粒性肺结核为全身播散外,很少和活

动性肺结核同时存在。因患者免疫反应不同,按病变性质可分为两种主要类型:第一型为单纯的结核感染,由结核分枝杆菌直接侵犯眼组织;第二型为过敏反应所致,眼组织对结核分枝杆菌蛋白发生变态反应性炎症,其特点为急性病变伴有明显的渗出^[48-49]。国外文献报道,全身性应用 GCs 治疗后视力改善的患者(78.6%)多于单纯抗结核治疗(50.0%)和抗结核治疗后再应用 GCs(50.0%)的患者^[49-51]。而国内文献报道,GCs 可减少眼组织纤维化及瘢痕形成,保护器官正常功能。

推荐意见 16:在规律抗结核化疗的基础上,口服泼尼松 20~30 mg/d,根据患者眼部炎症消退情况逐渐减量,每周减 1~2 次,每次 5 mg,总疗程通常不超过 6 周。(中级证据,强推荐)

推荐意见 17:前葡萄膜炎可以局部使用 GCs 滴眼。急性期:1%醋酸泼尼松龙或 0.1%地塞米松,开始点眼频度高,炎症控制后点眼频度逐渐递减。恢复期使用 0.1%氟甲松龙,点眼频度应逐渐递减。长期使用要监测眼压和晶状体混浊;结核性葡萄膜炎合并黄斑水肿患者接受球周注射 GCs 治疗,可使黄斑水肿明显减轻,视力得到提高。建议使用甲泼尼龙 40 mg/ml,作用持续 12~36 h,治疗效果不佳可考虑停用。(中级证据,弱推荐)

8. 喉结核:喉结核是由结核分枝杆菌引起的以喉部受感染组织肉芽肿形成和细胞介导的变态反应为特征的慢性细菌感染性疾病,分为原发性喉结核和继发性喉结核。多由活动性肺结核、气管支气管结核经呼吸道播散而来,原发于喉部的极少。临床表现为声音嘶哑、咽痛、吞咽困难、呼吸困难等。喉镜或支气管镜下表现为炎症浸润型、溃疡坏死型、肉芽增殖型、粘连瘢痕型,以前三种类型常见。炎症浸润型属于喉结核早期,此时喉部充血水肿明显,影响声门活动,早期应用 GCs 可迅速消除症状,缩短病程,预防后遗症的发生,最大限度保护喉部功能。有文献报道,西藏高原地区 49 例继发性喉结核患者中,15 例因诊断为慢性喉炎,未进行抗结核治疗,仅口服或雾化吸入 GCs 后病情加重,同时提出喉结核在出现喉粘连或Ⅱ°~Ⅲ°喉源性呼吸困难时才可使用激素^[52-53]。有文献报道,GCs 有助于减轻喉头水肿,对已发生喉头水肿的患者,使用短程(3~5 d)大剂量(30~40 mg/kg)甲泼尼龙的同时,应密切注意气道通畅情况,必要时行气管切开^[13]。当炎症浸润型喉结核局部充血水肿明显,出现呼吸困难时可以在抗结核治疗的同时雾化吸入 GCs 减轻症状,改善通气。

推荐意见 18:雾化吸入 GCs 用于喉结核急性炎症浸润的辅助治疗,可减轻充血水肿,缓解症状。(中级证据,弱推荐)

9. 抗结核药物过敏反应:抗结核药物引起的剥脱性皮炎、过敏性休克等,在停用引起过敏的抗结核药物的同时,可加用 GCs 治疗。参照《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》^[4],立即停用一切可疑致敏药物及结构相似药物,GCs 是治疗药疹的首选药物,应及早、足量应用。

推荐意见 19:轻中度药疹可给予泼尼松 40~60 mg/d,重度药疹可用到甲泼尼龙 80~120 mg/d,连续使用 3~5 d,根据结核病情严重程度,酌情减量,可在 2~4 周内减至停药;过敏性休克宜采用冲击剂量,一般用地塞米松 10~20 mg(其他静脉用 GCs 按地塞米松相应剂量换算应用),可根据病情迅速减停。(高级证据,强推荐)

10. 结核合并相关疾病:哮喘^[54]、系统性红斑狼疮^[55]、类风湿性关节炎^[56]、皮炎^[57]、肾病综合征等^[58],这些需用 GCs 控制病情的疾病,当合并结核病时,只要严格掌握 GCs 使用方法、剂量和时间,两病兼顾,可以实现双重获益^[59-60]。

推荐意见 20:GCs 剂量及疗程参照各疾病相关共识、指南或路径。(高级证据,强推荐)

(四)下列情况慎用 GCs^[4]

1. 耐多药结核病:GCs 可使患者免疫功能受到抑制,在无有效化疗方案治疗的情况下可增加病灶扩散的危险,使病情恶化。

2. 活动性肺结核合并 HIV/AIDS 者及结核分枝杆菌与 HIV 双重感染者:该类患者细胞免疫功能已经严重下降,应用 GCs 可使细胞免疫功能抑制更严重,导致病情恶化。

3. 脊柱结核椎旁脓肿、淋巴结核脓肿、皮肤结核脓肿等深部部位的结核性脓肿:应用 GCs 会增加结核分枝杆菌播散的机会,造成病情恶化。

4. 肺结核合并糖尿病:GCs 加重糖代谢紊乱,抑制免疫功能,可加重结核病。

5. 妊娠肺结核:妊娠期及分娩后机体免疫功能下降,分娩时腹压急剧下降,易导致肺结核恶化,GCs 进一步抑制细胞免疫功能,更易导致病情恶化。另外,GCs 可使孕妇和胎儿的糖代谢紊乱,影响胎儿的发育,诱发感染可导致产褥热。

6. 肺结核合并严重高血压:GCs 应用后可致钠、水潴留而使血压升高,容易导致脑血管意外。

7. 结核病合并活动性消化性溃疡:GCs 易加重

溃疡,导致出血和穿孔等严重并发症。

8. 结核病合并骨质疏松症、肌萎缩:长期应用 GCs 的严重并发症之一是骨质疏松;长期大剂量使用 GCs 可促进蛋白质代谢,抑制蛋白质合成而造成负氮平衡,使肌肉萎缩。

9. 结核病合并严重精神病:应用 GCs 可能会出现精神错乱,焦虑、兴奋、欣快或抑郁、失眠、性格改变,严重时诱发精神失常、癫痫发作。

10. 结核病合并其他感染性疾病(细菌、真菌、病毒):GCs 必须与有效的抗生素或抗真菌、抗病毒药物合用,以防感染扩散及加重。

推荐意见 21:上述情况应用 GCs 存在病情加重、恶化风险^[61-63],不推荐使用 GCs。(高级证据,强推荐)

推荐意见 22:对于必须用 GCs 才能控制的疾病,挽救患者生命时,如果合并上述情况,可在积极治疗原发疾病、严密监测上述病情变化的同时,慎重使用 GCs 类药物。(中级证据,弱推荐)

四、GCs 与抗结核药物的相互作用

GCs 可改善患者应激能力,增进食欲,并减少抗结核药物不良反应,而与抗结核药物联合展开短期治疗,可增加抗结核治疗功效,更好地促使病变吸收。

泼尼松龙与异烟肼合用时,泼尼松龙可通过两种机制降低异烟肼浓度:(1)乙酰化率增加;(2)肾清除率增加。快乙酰化者更为显著,应适当调整剂量^[64-65]。

利福平对药物转运体中的 P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白 2 存在诱导作用而限制药物的吸收;通过诱导肝酶可增加 GCs 代谢并缩短其半衰期;也可诱导 CYP3A4 酶复合物增强 GCs 的代谢,导致后者浓度急剧下降(约 50%),需要增加 GCs 的剂量^[66-68]。

一项研究证实,泼尼松会增加胸腔积液中吡嗪酰胺的浓度,但不影响血清吡嗪酰胺浓度,胸腔积液/血清吡嗪酰胺比值由 0.465 增加到 0.542^[69],结核性胸膜炎患者应注意调整剂量。

五、GCs 在结核病应用中的不良反应及应对措施^[4]

GCs 具有起效快、疗效好等优点,但作为一把“双刃剑”,在使用过程中随之而来的不良反应不容忽视。常见不良反应包括停药反应、反跳现象、医源性肾上腺皮质功能亢进、诱发或加重感染、诱发和加重溃疡、导致骨质疏松和肌肉萎缩等。GCs 的不良反应与用药品种、剂量、疗程、剂型及用法等明显相关,在使用中应密切监测,如感染、代谢紊乱(水电解质、血糖、血脂)、体质量增加、出血倾向、血压异常、骨质

疏松、股骨头坏死等。小儿应监测生长和发育情况。

1. 停药反应:长期中或大剂量使用 GCs 时,减量过快或突然停用可出现肾上腺皮质功能减退样症状,轻者表现为精神萎靡、乏力、食欲减退、关节和肌肉疼痛,重者可出现发热、恶心、呕吐、低血压等,危重者甚至可发生肾上腺皮质危象,需及时抢救。

2. 反跳现象:在长期使用 GCs 时,减量过快或突然停用可使原发病复发或加重,应恢复 GCs 治疗并常需加大剂量,稳定后再慢慢减量。

医源性肾上腺皮质功能亢进:因物质代谢和水盐代谢紊乱所致,如满月脸、水牛背、向心性肥胖、皮肤变薄、痤疮、多毛、浮肿、低血钾、高血压、血糖升高等,一般不需特殊治疗,停药后可自行消退,必要时采取对症治疗,如应用降压药、降糖药、氯化钾、低盐、低糖、高蛋白饮食等。

3. 诱发或加重感染:因 GCs 抑制机体防御功能所致。长期应用常可诱发感染或使体内潜在病灶或静止结核病灶扩散、恶化,风险随治疗剂量和持续时间呈线性增加,常见的有细菌、病毒和真菌感染。可同时加用抗生素控制感染。泼尼松 $<10\text{ mg/d}$ 是较为安全的剂量^[62]。

4. 诱发和加重溃疡:GCs 可诱发消化性溃疡病或使原有溃疡病加重,其发生与 GCs 剂量有密切关系,故应避免 GCs 与其他促进胃酸分泌或损伤胃黏膜屏障的药物如咖啡因、阿司匹林、吲哚美辛、保泰松等合用^[62]。

5. 骨质疏松和肌肉萎缩:GCs 可通过直接和间接机制诱导骨重塑障碍和肌肉萎缩,长期大剂量应用会对肌肉骨骼系统产生临床显著的不良反^[64]。可同时补充钙剂和维生素 D,密切监测骨密度。

六、GCs 应用于结核病治疗时的注意事项

1. 防止交叉过敏:对某一种 GCs 药物过敏者,也可能对其他 GCs 过敏。

2. 使用 GCs 时可酌情采取的措施:低钠高蛋白饮食;补充钙剂和维生素 D;服用预防消化性溃疡及出血等不良反应的药物。

3. 合理选择 GCs 的品种和剂型:注意根据不同 GCs 的药代动力学特性和疾病具体情况选择 GCs。

4. 注意药物间相互作用:GCs 和其他药物之间存在相互作用,应用时有条件的情况下监测血药浓度并适当调整药物剂量。

5. 防止停药反跳:长期大剂量应用时不能突然停药,应遵循逐渐减量的原则。

总之,GCs 具有抗炎、抗过敏、抗休克、免疫抑

制等药理作用,对于多种结核病的急性期,特别是渗出为主的结核病,在早期应用抗结核药物的同时辅以短程适量 GCs 治疗,可迅速退热,减轻炎症渗出,消退积液,减少愈合过程中发生的纤维增生及粘连。临床应用时,因疾病的复杂性和患者个体差异,必须严格掌握适应证,根据患者疾病及治疗反应等确定最佳治疗方案,谨慎合理使用 GCs,同时监测 GCs 的不良反应,注意 GCs 停用综合征和反跳现象等,以便及时调整剂量,正确处理。

执笔者 梁建琴 陈志

专家组成员(排名不分先后) 吴雪琼、梁建琴、陈志、梁艳、安慧茹、王涛、李志明、俞珊(中国人民解放军总医院第八医学中心);范琳、沙巍、刘一典(同济大学附属上海市肺科医院);成诗明(中国防痨协会);王黎霞、李敬文、范永德、郭萌(《中国防痨杂志》期刊社);陈效友(首都医科大学附属北京地坛医院);陈晓红、吴迪(福建省福州肺科医院);贺建清(四川大学华西医院);谭守勇(广州市胸科医院);金锋(山东省公共卫生临床中心);宋言峥(上海市公共卫生临床中心);初乃惠、逢宇(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);张彤(首都医科大学附属北京佑安医院);刘忠达、张尊敬、郭净(浙江中医药大学附属丽水中医院);李国保、张国良(深圳市第三人民医院);鹿振辉(上海中医药大学附属龙华医院);蔡青山(杭州市红十字会医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] Wang L, Zhang H, Ruan Y, et al. Tuberculosis prevalence in China, 1990—2010; a longitudinal analysis of national survey data. *Lancet*, 2014, 383(9934): 2057-2064. doi:10.1016/S0140-6736(13)62639-2.
- [3] Wang X, Yang Z, Fu Y, et al. Insight to the Epidemiology and Risk Factors of Extrapulmonary Tuberculosis in Tianjin, China during 2006—2011. *PLoS One*, 2014, 9(12): e112213. doi:10.1371/journal.pone.0112213.
- [4] 中华医学会. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(2): 171-202.
- [5] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490.
- [6] Goldbloom RB. Weighing the evidence: the Canadian experience. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65(2 suppl): 584S-586S. doi:10.1093/ajcn/65.2.584S.
- [7] 李幼平, 陶铁军, 孙丁, 等. 我国专科医师分类研究初探. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(3): 173-180. doi:10.3969/j.issn.1672-2531.2004.03.007.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 196—2017 结核病分类. 2017-11-09.
- [9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南(2018 年). *中华全科医师杂志*, 2019, 18(8): 709-717. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.08.002.
- [10] Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008—2017. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(3): 457-464. doi:10.3201/eid2503.180572.
- [11] Yang R, Yu Y. Glucocorticoids are double-edged sword in the treatment of COVID-19 and cancers. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(6): 1530-1537. doi:10.7150/ijbs.58695.
- [12] 糖皮质激素急诊应用共识专家组. 糖皮质激素急诊应用专家共识. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(6): 765-772. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.06.005.
- [13] 中华医学会麻醉学分会. 肾上腺糖皮质激素围手术期应用专家共识(2017 版). *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(7): 712-716.
- [14] 文富强, 谢其冰. 糖皮质激素规范使用手册. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [15] Thuong NTT, Heemskerk D, Tram TTB, et al. Leukotriene A4 Hydrolase Genotype and HIV Infection Influence Intracerebral Inflammation and Survival From Tuberculous Meningitis. *J Infect Dis*, 2017, 215(7): 1020-1028. doi:10.1093/infdis/jix050.
- [16] 王茹, 刘楠, 赵弘轶, 等. 有氧运动对脑小血管病大鼠血脑屏障损伤的改善作用. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(5): 417-421. doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2019.05.001.
- [17] 侯景明. 血脑屏障破坏与脑水肿发生研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3): 260-263.
- [18] Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1741-1751. doi:10.1056/NEJMoa040573.
- [19] Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4): CD002244. doi:10.1002/14651858.CD002244.pub4.
- [20] 中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会. 2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南. *中华传染病杂志*, 2020, 38(7): 400-408. doi:10.3760/cma.j.cn311365-20200606-00645.
- [21] 周利君, 卢水华. 儿童结核病的特点与诊治进展. *医药导报*, 2016, 35(3): 253-256. doi:10.3870/j.issn.1004-0781.2016.03.009.
- [22] 何佩娟, 刘子林, 李贡文. 地塞米松联合异烟肼鞘内注射治疗结核性脑膜炎的效果及对脑脊液中炎性因子水平的影响. *中国医学创新*, 2019, 16(11): 41-44. doi:10.3969/j.issn.1674-4985.2019.11.011.
- [23] 李应敏. 异烟肼联合地塞米松鞘内注射治疗结核性脑膜炎的临床疗效. *系统医学*, 2021, 6(13): 112-114. doi:10.19368/j.cnki.2096-1782.2021.13.112.
- [24] 贝力克孜·艾合坦木, 张荣民, 阿不都亥力·依马木, 等. 儿童结核性脑膜炎鞘内注射的临床效果分析. *临床神经病学杂志*, 2021, 34(3): 208-210. doi:10.3969/j.issn.1004-1648.2021.03.012.
- [25] Takahashi I, Yamada M, Matsushima M, et al. Treatment of intractable tuberculous meningitis using intrathecal isoniazid administration and steroid pulse therapy; a report of two cases. *Rinsho Shinkeigaku*, 2012, 52(8): 551-556. doi:10.5692/clinicalneuro.52.551.
- [26] Nakatani Y, Suto Y, Fukuma K, et al. Intrathecal Isoniazid for Refractory Tuberculous Meningitis with Cerebral Infarction. *Intern Med*, 2017, 56(8): 953-957. doi:10.2169/intermalmedicine.56.6945.
- [27] Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9(9): CD000526. doi:10.1002/14651858.CD000526.
- [28] Zhai K, Lu Y, Shi HZ. Tuberculous pleural effusion. *J Thorac Dis*, 2016, 8(7): E486-494. doi:10.21037/jtd.2016.05.87.
- [29] Sun F, Li L, Liao X, et al. Adjunctive use of prednisolone in the treatment of free-flowing tuberculous pleural effusion: A retrospective cohort study. *Respir Med*, 2018, 139: 86-90. doi:10.1016/j.rmed.2018.05.002.

- [30] 朱丽颖. 糖皮质激素治疗结核性胸膜炎的应用及作用机制. 中国药物经济学, 2018, 13(3): 69-71. doi:10.12010/j.issn.1673-5846.2018.03.019.
- [31] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 结核性胸膜炎临床路径(2019 年版). 2019-12-29.
- [32] 阮洪云, 李琦, 陈效友, 等. 结核性胸膜炎患者化疗时是否加用糖皮质激素对肺功能动态变化的对比研究. 中国防痨杂志, 2021, 43(1): 58-65. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.01.012.
- [33] Dinler G, Sensoy G, Helek D, et al. Tuberculous peritonitis in children: report of nine patients and review of the literature. World J Gastroenterol, 2008, 14(47): 7235-7239. doi:10.3748/wjg.14.7235.
- [34] 苏莉. 女性盆腔结核性包块的诊断及治疗. 中国防痨杂志, 2013, 35(12): 1025-1028.
- [35] Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, et al. Tuberculous peritonitis-reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001, 13(5): 581-585. doi:10.1097/00042737-200105000-00019.
- [36] Alrajhi AA, Halim MA, al-Hokail A, et al. Corticosteroid treatment of peritoneal tuberculosis. Clin Infect Dis, 1998, 27(1):52-56. doi:10.1086/514627.
- [37] 喻研, 罗艺, 黄焕军. 糖皮质激素治疗结核性腹膜炎的临床体会. 世界华人消化杂志, 2015, 23(10): 1679-1682. doi:10.11569/wjcd.v23.i10.1679.
- [38] 陈灏珠. 实用内科学. 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 497.
- [39] Deng W, Yu M, Ma H, et al. Predictors and outcome of patients with acute respiratory distress syndrome caused by miliary tuberculosis: a retrospective study in Chongqing, China. BMC Infect Dis, 2012, 12: 121. doi:10.1186/1471-2334-12-121.
- [40] 唐丽华. 糖皮质激素辅助治疗血行播散性肺结核的临床效果观察. 中国药物经济学, 2018, 13(3): 77-79. doi:10.12010/j.issn.1673-5846.2018.03.022.
- [41] 李有才, 沈明艳, 周震, 等. 糖皮质激素辅助治疗血行播散性肺结核的临床效果观察. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 494-497. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2015.05.006.
- [42] 伏志杰. 对 110 例干酪性肺炎治疗的分析. 中国现代药物应用, 2013, 7(7): 12-13. doi:10.3969/j.issn.1673-9523.2013.07.007.
- [43] Mishin Viu. Role of lymphocytes and corticosteroids in the pathogenesis of caseous pneumonia. Probl Tuberk Bolezn Legk, 2004(7):21-24.
- [44] 马亮亮, 黑文明, 陈雪林. 糖皮质激素辅助治疗老年干酪性肺炎的临床观察. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(7): 499-502. doi:10.11915/j.issn.1671-5403.2017.07.117.
- [45] Kibrik BS, Chelnokova GA. Problems of epidemiology, diagnosis and treatment of caseous pneumonia. Probl Tuberk, 2002(9):18-22.
- [46] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 317.
- [47] Liang ZQ, Zhang Q, Zhao MW, et al. Primary conjunctival tuberculosis in two middle-aged women. Int J Ophthalmol, 2020, 13(1): 180-183. doi:10.18240/ijo.2020.01.25.
- [48] 金立军. 结核性眼内炎的诊断和治疗. 卫生职业教育, 2004, 22(23): 104-105. doi:10.3969/j.issn.1671-1246.2004.23.075.
- [49] Brönnimann LC, Zimmerli S, Garweg JG. Treatment of ocular tuberculosis-an update. Ophthalmologe, 2020, 117(11): 1080-1086. doi:10.1007/s00347-020-01099-1.
- [50] Song JH, Koreishi AF, Goldstein DA. Tuberculous Uveitis Presenting with a Bullous Exudative Retinal Detachment: A Case Report and Systematic Literature Review. Ocul Immunol Inflamm, 2019, 27(6): 998-1009. doi:10.1080/09273948.2018.1485958.
- [51] Koubaa M, Smaoui F, Gargouri S, et al. Ocular tuberculosis: A case series. Rev Med Interne, 2018, 39(5): 326-331. doi:10.1016/j.revmed.2018.02.014.
- [52] 王洪田, 白宗禧, 王克勤, 等. 西藏高原地区继发性喉结核 49 例临床分析. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(21): 977-981. doi:10.3969/j.issn.1001-1781.2011.21.005.
- [53] 吕林, 陈永新, 赵玉慧. 原发性喉结核 1 例. 中国防痨杂志, 2005, 27(4): 266. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2005.04.028.
- [54] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 支气管哮喘基层诊疗指南(2018 年). 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 751-762. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.10.002.
- [55] 中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组. 糖皮质激素在系统性红斑狼疮患者合理应用的专家共识. 中华内科杂志, 2014, 53(6): 502-504. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.06.023.
- [56] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南. 中华内科杂志, 2018, 57(4):242-251. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- [57] 王国春, 卢昕. 多发性肌炎和皮肌炎的诊治进展. 临床内科杂志, 2007, 24(7): 442-446. doi:10.3969/j.issn.1001-9057.2007.07.002.
- [58] 陈锐. 原发性肾病综合征临床路径(2010 年版). 中国社区医师, 2011, 27(12): 16.
- [59] 孙奎胜. 吸入激素在肺结核合并哮喘的治疗体会. 吉林医学, 2012, 33(13): 2810. doi:10.3969/j.issn.1004-0412.2012.13.078.
- [60] 黄健, 李春香. 糖皮质激素在结核病中的应用价值. 中南药学, 2014, 12(1): 89-92. doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2014.01.022.
- [61] 王学叶. 糖皮质激素的不良反应. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(10): 133-134. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2008.10.102.
- [62] Yasir M, Goyal A, Bansal P, et al. Corticosteroid Adverse Effects [EB/OL]. [2021-09-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>.
- [63] Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. N Engl J Med, 2018, 379(26): 2547-2556. doi:10.1056/NEJMcp1800214.
- [64] Schutz C, Davis AG, Sossen B, et al. Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis therapy. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(10):881-891. doi:10.1080/17476348.2018.1515628.
- [65] 李晓明, 李凌霞, 张玉梅. 抗生素用药手册. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2016.
- [66] 金骏. 含利福平方案治疗结核病时需用免疫抑制剂的剂量调整(附 3 例报告). 中国防痨杂志, 2018, 40(9):1007-1011. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2018.09.020.
- [67] Bergrem H, Refvem OK. Altered prednisolone pharmacokinetics in patients treated with rifampicin. Acta Med Scand, 1983, 213(5): 339-343. doi:10.1111/j.0954-6820.1983.tb03748.x.
- [68] McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, et al. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. Br Med J (Clin Res Ed), 1983, 286(6369):923-925. doi:10.1136/bmj.286.6369.923.
- [69] Wagay AR, Singhal KC, Bhargava R. Alteration in the levels of pyrazinamide in pleural fluid following simultaneous administration of prednisolone in patients of tubercular pleural effusion. Indian J Physiol Pharmacol, 1990, 34(4):259-262.

(收稿日期:2021-11-26)

(本文编辑:郭萌)