

# 重视风湿性疾病合并结核感染的多学科诊治

邓国防<sup>1</sup> 王庆文<sup>2</sup>

【关键词】 风湿性疾病； 结核； 共病现象； 诊断； 评论

【中图分类号】 R593； R52

风湿性疾病(rheumatic diseases)作为一类常见的自身免疫性疾病,治疗上经常使用糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂或小分子靶向药物等。这些药物的作用主要是抑制机体的免疫和炎症反应,因此,在治疗原发病的同时,也往往导致风湿性疾病患者感染结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB),以及增加结核分枝杆菌潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)被激活的风险。LTBI 没有典型的结核病体征和临床表现,也无传染性,但一旦发展为活动性结核病,将导致机体组织器官功能损伤,且具有传染性。由于风湿性疾病患者处于免疫功能紊乱状态,而长期接受中大剂量激素、免疫抑制剂、生物制剂、靶向药物治疗的患者大多处于免疫功能抑制状态,感染 MTB 后症状不典型,容易造成漏诊、误诊和漏治。因此,不能将风湿性疾病与结核感染作为两种单独的疾病对待,各学科应将两者放在一起评估和诊治<sup>[1]</sup>,需加强风湿免疫科和结核科

医师的共同协作。本期刊发的《风湿性疾病患者合并结核分枝杆菌潜伏感染诊治的专家共识》(简称《共识》)也强调了多学科合作的重要性,且本期的专题重点号组稿文章也专门就风湿性疾病患者合并 LTBI 的治疗、系统性红斑狼疮患者合并结核感染的临床特点及相关问题进行了阐述。为使读者快速了解这方面的相关进展,笔者现就风湿性疾病合并结核感染的多学科诊谈话几点看法,不当之处,敬请指正。

## 一、风湿性疾病合并 LTBI 的诊治现状

目前,国内外对风湿性疾病患者合并 LTBI 的发生率尚无确切的大型流行病学数据。部分研究显示,在结核病高负担国家,风湿性疾病患者合并 LTBI 的发生率在 12.9%~29.5% 之间<sup>[2-5]</sup>;同时,我国研究显示,风湿性疾病患者合并 LTBI 的发生率在 21.3%~27.27% 之间<sup>[6-9]</sup>。鉴于我国是结核病高流行地区,制定我国风湿性疾病患者合并 LTBI 的规范筛查流程和诊治策略十分迫切。《共识》是我国首部风湿性疾病患者合并 LTBI 诊治的专家意见,涉及到多学科的关联知识,具有较强的临床指导作用。其指出,在筛查方面,对拟使用肿瘤坏死因子抑制剂(tumour necrosis factor inhibitors, TNFi)治疗的风湿性疾病患者,建议应常规进行 LTBI 筛查;对拟长期使用中大剂量糖皮质激素者,尤其是系统性红斑狼疮患者、使用免疫抑制剂者、低体质量指数者,以及合并肺间质病变者,有条件者建议进行 LTBI 筛查;需长期使用具有中高风险导致结核病活动的改善病情抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD),如来氟米特、甲氨蝶呤、环



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. 20220249

基金项目:国家自然科学基金(82070016;81974253;81901641);广东省自然科学基金面上项目(2019A1515011112);广东省感染性疾病(结核病)临床医学研究中心项目(2020B 1111170014);深圳市科学技术创新委员会重点基础研究项目(JCYJ20200109140203849; JCYJ20210324131813036)

作者单位:<sup>1</sup> 国家感染性疾病临床医学研究中心/深圳市第三人民医院肺病二科,深圳 518112; <sup>2</sup> 北京大学深圳医院风湿免疫科/深圳市炎症与免疫重点实验室,深圳 518036

通信作者:王庆文, Email: wqw\_sw@163. com

孢素、环磷酰胺、吗替麦考酚酯等的风湿性疾病患者,有条件者建议进行 LTBI 筛查。这就明确了需要做结核筛查的风湿性疾病患者的高危人群,避免不必要的全盘检测,以减少医疗资源的浪费。在检测方法评价方面,综合目前多数文献证据,推荐联合应用多种方法进行检测,比如  $\gamma$ -干扰素释放试验(interferon-gamma release assay, IGRA)联合结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST),以提高检测准确率<sup>[10]</sup>。考虑到 IGRA 具有更高的特异性<sup>[11]</sup>,《共识》建议风湿性疾病患者优先应用 IGRA 检测 LTBI,以减少假阳性率,避免出现不必要或者过度的诊疗。在预防性治疗方面,《共识》也明确了治疗人群,尤其是提出对既往完成规范抗结核治疗 5 年以内者,可不予预防性抗结核治疗,且建议此类患者在使用生物制剂时首选非 TNFi 类生物制剂。在启动治疗的时机方面,《共识》强调最好在预防性抗结核治疗结束后,至少在开始预防抗结核治疗 1 个月后才启动生物制剂治疗;但是合并 LTBI 的风湿性疾病患者如病情紧急需要立即启动生物制剂治疗,在充分评估风险后,可同时启动生物制剂和预防性抗结核治疗,并建议优先推荐使用 3 个月异烟肼和利福喷丁(3HP)方案。

然而,风湿性疾病患者合并 LTBI 存在的问题仍然较多。笔者曾经做过深圳地区两家医院的风湿性疾病患者合并结核感染状况的相关调查,发现强直性脊柱炎患者合并 LTBI 的比例最高,男性多于女性,国内对于风湿性疾病患者 LTBI 的筛查多以 TST 为主<sup>[8]</sup>,与相关文献报道并不完全一致<sup>[11]</sup>。因此,迫切需要对我国风湿性疾病患者 LTBI 情况进行前瞻性队列研究,才能更好地回答当前仍然存在的问题。

## 二、风湿性疾病合并活动性结核病的诊治现状

由于风湿性疾病患者自身病情及免疫抑制剂的使用,其结核病发病率高于普通人群<sup>[12]</sup>,不仅存在 LTBI 激活的可能,还可能会导致其结核病出现扩散,甚至达到难以控制的程度;并且,其抗结核治疗时间也可能比普通结核病患者延长。中国最近的一项多中心、横断面研究显示,风湿性疾病患者的活动

性结核病标准化患病率为 882/10 万<sup>[13]</sup>,明显高于 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告的 15 岁及以上人群活动性肺结核的患病率(459/10 万)<sup>[14]</sup>。Lao 等<sup>[15]</sup>探讨了我国华南地区系统性红斑狼疮患者 MTB 感染特点及相关因素,结果显示,MTB 感染是系统性红斑狼疮患者常见的合并症;合并肺结核的系统性红斑狼疮患者肺部 CT 扫描影像表现相对不典型;同时感染 MTB 和其他病原体者并不少见;多因素 logistic 回归分析发现,淋巴细胞减少 [ $OR(95\%CI) = 2.19(1.03 \sim 4.63)$ ]和糖皮质激素累积剂量 [ $OR(95\%CI) = 2.32(1.69 \sim 3.20)$ ]与系统性红斑狼疮患者发生 MTB 感染相关。唐果等<sup>[16]</sup>也探讨了类风湿关节炎合并 MTB 感染的临床特点及高危因素,发现类风湿关节炎合并 MTB 感染者以肺结核为主,临床表现缺乏特异性,且胸部影像学表现呈多样性,容易误诊;多因素 logistic 回归分析发现,C 反应蛋白水平及 1 年内激素使用日均剂量 [ $(15.8 \pm 9.2) \text{ mg/d}$ ]是其合并 MTB 感染的独立危险因素。而且,风湿性疾病患者合并结核病时,其临床表现往往很难鉴别是风湿性疾病所致还是因发生 MTB 感染所致,使诊断更加困难,可能误诊误治,以致错失最佳治疗时机。此外,风湿性疾病患者合并肺外结核的比例也高于普通人群<sup>[17]</sup>。这些研究说明,重视风湿性疾病合并结核病的多学科诊治十分必要和迫切,亟需加强风湿性疾病合并结核病的筛查、诊断、治疗和预防。

合并结核病的风湿性疾病患者在使用激素和免疫抑制剂等药物的问题上,如何权衡用量和用药时机,始终是一大难题;特别是对糖皮质激素的使用,目前认识不一。李良豪等<sup>[18]</sup>提出,糖皮质激素在合并结核病患者中尽量不用,以避免出现结核病恶化甚至死亡的情况。当然,这仅是病例报道,其循证医学证据有待商榷,但需要高度重视抗结核药物与糖皮质激素之间的相互作用。风湿性疾病患者一旦出现活动性结核病,大多数医生在积极抗结核治疗的同时会尽量减少糖皮质激素的剂量,甚至停用,以防止结核病的加重和扩散。然而,利福平可以诱导肝

微粒体酶活性,浓度曲线下面积减少 40%~60%,从而使糖皮质激素的药效减弱 50%左右。如果在应用利福平等药物进行抗结核治疗的同时,过多地减少糖皮质激素的剂量,可能导致原发病的活动。因此,在抗结核治疗的同时,应对原发病的活动情况进行正确地评价,并根据原发病的疾病活动度及糖皮质激素的清除率来决定激素的使用剂量,而并非一味地减少糖皮质激素的剂量<sup>[17]</sup>,结核科医师尤其应注意此点。当使用阿达木单抗出现结核病时,应该尽早停药并行抗结核治疗。卫菁等<sup>[19]</sup>进一步探究了肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )拮抗剂导致结核病的一般规律和特点,发现使用英夫利昔单抗后出现结核病的病例报道最多;肺外结核发生率为 47.09%;使用英夫利昔单抗患者结核病发病时间明显早于阿达木单抗;85.03%的患者出现结核病在用药后 2 年内;11 例(6.59%)患者救治无效死亡。可见,应重视 TNF- $\alpha$ 拮抗剂增加 MTB 感染的风险,加强对高风险患者的密切随访,以减少活动性结核病的发生。笔者团队曾对风湿性疾病合并结核病患者与普通结核病患者进行了小样本的回顾性对比分析,发现两者在结核病类型、初治或复治构成,以及 IGRA、GeneXpert MTB/RIF、TB-DNA、MTB 培养阳性率等方面都有明显的不同<sup>[20]</sup>。

但目前国内对风湿性疾病合并活动性结核病治疗方面的大样本队列研究还比较少,具有循证医学证据的临床指导意见尚未达成,需要多学科临床研究人员加强合作,更深入地挖掘,总结出具有实质意义的临床数据,提供更实用的治疗方案。

### 三、规范风湿性疾病合并结核病的诊治原则

当前,风湿性疾病患者合并 LTBI 的诊治原则可按照《共识》制定的流程进行实施。对于风湿性疾病患者合并活动性结核病的诊断可参照《WS 288—2017 肺结核诊断》标准<sup>[21]</sup>。无论是临床诊断病例或确诊病例,若原发病需要选择生物制剂治疗,推荐首先进行标准化的抗结核治疗,之后根据患者结核病控制情况及风湿病科医师的评估意见,慎重选择生物制剂治疗方案;对于紧急需要生物制剂治疗风湿性疾病的患者,在充分评估风险后,可在标准化抗

结核治疗同时开始生物制剂治疗<sup>[22]</sup>。

### 四、总结与展望

综上所述,风湿性疾病患者合并 LTBI 的问题亟需关注。对于符合筛查条件的风湿性疾病患者应尽早进行 LTBI 检测,并及时诊断、预防性治疗及规范管理,可以明显降低其发展为活动性结核病的风险。风湿性疾病患者合并结核病时,其发病隐匿、诊断困难、治疗棘手、药物不良反应多、药物选择和治疗方案有其特殊性。因此,结核病和风湿性疾病领域临床工作者应加强协作,提高诊疗意识,以降低风湿性疾病患者发生结核病的风险。目前,国内外对于风湿性疾病患者合并结核病的危险因素评估、筛查方法应用、预防性抗结核治疗指征、活动性结核病的个体化诊疗及管理还缺乏更高级别的文献证据。因此,需要在未来的临床研究中加强并重视多学科协作,广泛开展临床队列研究尤其是前瞻性随机对照研究,以获取更高级别的循证医学证据,更科学规范地指导临床实践。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献** 邓国防和王庆文:起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅

### 参 考 文 献

- [1] 邓国防,付亮. 浅谈风湿免疫性疾病并发结核感染的诊治现状. 结核病与肺部健康杂志, 2018, 7(2): 88-90. doi: 10.3969/j. issn. 2095-3755. 2018. 02. 002.
- [2] Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. J Bras Pneumol, 2019, 45(2): e20190023. doi:10.1590/1806-3713/e20190023.
- [3] Garziera G, Morsch ALB, Otesbelgue F, et al. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases treated with anti-tumor necrosis factor agents. Clin Rheumatol, 2017, 36(8): 1891-1896. doi: 10.1007/s10067-017-3714-6.
- [4] Long W, Cai F, Wang X, et al. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients. Infect Dis (Lond), 2020, 52(2): 80-86. doi: 10.1080/23744235.2019.1682187.
- [5] Pettipher C, Benitha R. Tuberculosis in biologic users for rheumatic diseases: results from the South African Biologics Registry (SABIO). Ann Rheum Dis, 2020, 79(2): 292-299. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216128.
- [6] 王子寻,荣兰香,马淑红,等. 风湿免疫性疾病患者行 T-SPOT. TB 检测筛查潜伏性结核感染的价值. 中国实验诊断学, 2017, 21(3): 512-514. doi: 10.3969/j. issn. 1007-4287. 2017. 03. 047.
- [7] 黄安芳,罗妍,赵毅,等. 风湿病患者合并潜伏性结核感染的

- 分析. 中华内科杂志, 2016, 55(4): 307-310. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.04.012.
- [8] 邓国防, 王玉香, 陈涛, 等. 风湿免疫性疾病并发结核感染的临床特征分析. 中国防痨杂志, 2018, 40(4): 392-396. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.04.009.
- [9] 刘羽佳, 徐婧, 郭倩, 等. 慢性炎症性关节患者潜伏性结核感染的发生率及不同筛查方法的诊断价值. 中华医学杂志, 2019, 99(1): 20-24. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.01.005.
- [10] 中华医学会结核病学分会. 结核分枝杆菌  $\gamma$ -干扰素释放试验及临床应用专家意见(2021 年版). 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(2): 143-150. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20211110-00794.
- [11] Ruan Q, Zhang S, Ai J, et al. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- $\gamma$  release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. Clin Rheumatol, 2016, 35(2): 417-425. doi:10.1007/s10067-014-2817-6.
- [12] Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med, 2016, 13(10): e1002152. doi:10.1371/journal.pmed.1002152.
- [13] Liu X, Zhang L, Zhang F, et al. Prevalence and risk factors of active tuberculosis in patients with rheumatic diseases: a multi-center, cross-sectional study in China. Emerg Microbes Infect, 2021, 10(1): 2303-2312. doi: 10.1080/22221751.2021.2004864.
- [14] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [15] Lao M, Chen D, Wu X, et al. Active tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study. Clin Rheumatol, 2019, 38(2): 535-543. doi:10.1007/s10067-018-4303-z.
- [16] 唐果, 龙丽, 韩雅欣, 等. 类风湿关节炎合并结核感染的临床特点及相关因素. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(6): 1029-1033. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2020.06.007.
- [17] 左晓霞. 结缔组织疾病患者结核感染的研究现状与思考. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(10): 657-659. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2009.10.001.
- [18] 李良豪, 董志豪, 杨毅, 等. 三例高原地区使用糖皮质激素诱发肺结核并恶化临床思考. 中国保健营养, 2020, 30(5): 160.
- [19] 卫菁, 蔡俊, 张忠华. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  拮抗剂致结核文献分析. 中国医院药学杂志, 2019, 39(11): 1171-1174, 1178. doi: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2019.11.13.
- [20] 陈涛, 张培泽, 付亮, 等. 不同类型风湿性疾病合并结核病临床特点分析. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(2): 101-104. doi: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2021.02.006.
- [21] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288—2017 肺结核诊断. 2017-11-09.
- [22] 依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎专家组. 依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议. 中华内科杂志, 2010, 49(6): 546-549. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.06.030.

(收稿日期: 2022-07-06)

(本文编辑: 李敬文)