

• 专论 •

2019 年《ATS/CDC/ERS/IDSA 临床实践指南： 耐药结核病治疗》解读及与我国 《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》对比

刘一典 桂徐蔚 申晓娜 于媛媛 姚岚 楼海 沙巍 肖和平

【摘要】 作者介绍了《ATS/CDC/ERS/IDSA 临床实践指南：耐药结核病治疗》的要点，包括耐药结核病治疗的药品、方案制定及疗程、异烟肼单耐药结核病的治疗、耐多药结核病接触者的治疗等；并与我国《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》进行了对比，对于不同之处提出了自己的意见。

【关键词】 结核，抗多种药物性； 药物治疗，联合； 方案评价； 评论； 指南

Interpretation of “An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline: Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis” and comparison with “Guideline for Chemotherapy of Drug Resistant Tuberculosis (2019)” in China
LIU Yi-dian, GUI Xu-wei, SHEN Xiao-na, YU Yuan-yuan, YAO Lan, LOU Hai, SHA Wei, XIAO He-ping.
Tuberculosis Diagnosis Center of Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China

Corresponding authors: XIAO He-ping, Email: xiaoheping_sars@163.com; SHA Wei, Email: shfksw@126.com

【Abstract】 To interpret the “Treatment of Drug-resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline (ATS Guideline)”, including the drugs, formulating treatment regimen and duration, as well as treatment of isoniazid-resistant TB, preventive therapy of close contacts of MDR-TB; and then to compared “ATS Guideline” with “Guideline for Chemotherapy of Drug Resistant Tuberculosis (2019)” in China.

【Key words】 Tuberculosis, multidrug-resistant; Drug therapy, combination; Program evaluation; Comment; Guideline

2019 年 11 月 15 日，美国胸科学会(ATS)与美国疾病预防控制中心(CDC)、欧洲呼吸学会(ERS)、美国感染病学会(IDSA)在《美国呼吸与危重症杂志》(Am J Respir Crit Care Med)上联合发布了“Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline”(简称“《ATS 指南》”)[¹]。《ATS 指南》是欧美国家在耐药结核病治疗方面最新研究成果的

汇集，有诸多特点值得关注；如对治疗方案的药物组成、疗程、选药步骤等方面提出了新的推荐意见，对耐药结核病接触者提出了预防治疗的意见。需要特别注意的是，其与 WHO 指南及我国指南在一些细节上有所不同，在学习国外指南的同时，也需要加以甄别。现将《ATS 指南》主要内容进行解读，并与我国《耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)》[²]与《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》[³]以下简称“《中国指南(2019)》”进行对比，厘清要点，以明确符合我国耐药结核病化学治疗临床实践的具体要求与措施。

一、主要内容及治疗对象

2019 年《ATS 指南》是以 ATS 名义发表的第一个针对耐药结核病治疗的指南，主要内容不仅包括耐药结核病治疗药品、方案、疗程等，也包括实施建议、手术、特殊人群治疗等。《ATS 指南》的治疗对象包括耐多药结核病(MDR-TB)与异烟肼耐药结核病(对利福平敏感)，并不包括利福平耐药结核病



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:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.01.005

基金项目：“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10722-302)

作者单位：200433 同济大学附属上海市肺科医院结核病临床研究中心

通信作者：肖和平，Email: xiaoheping_sars@163.com; 沙巍，Email: shfksw@126.com

(RR-TB)和其他类型耐药结核病。没有将 RR-TB 单独列出的原因,可能如《ATS 指南》所述,美国和欧洲作为结核病低发病率且资源丰富国家,可以做到在结核病发现后,能使用分子方法甚至全基因组测序(WGS)的方法及时获得全部一线药物和许多二线药物的分子药物敏感性试验(DST)结果。此外,《ATS 指南》为临床实践指南,对耐药结核病治疗所需面对的多个临床问题按照循证医学依据进行分析和建议,并不涉及基础研究问题。

今年 10 月以来,中国防痨协会陆续发布的《中国指南(2019)》是在《耐药结核病化学治疗指南(2015)》^[4]基础上的更新,根据近年来的临床研究,以及抗结核药物研发与应用等方面的最新进展,结合了 WHO 相关指南的原则进行编写,治疗对象涵盖了单耐药、多耐药、耐多药、广泛耐药结核病等所有耐药类型;内容包括耐药机制等基础理论,以及药物组合、不同耐药类型及人群的治疗方案、方案制订及调整、治疗转归等临床内容,还包括了治疗场所、实施路径及患者管理等内容。

WHO 近年来对耐药结核病治疗指南进行了多次更新,于 2019 年 4 月最新发表的《耐药结核病治疗综合指南》^[5](以下简称“《WHO 指南》”),纳入了耐药结核病治疗领域近年来不断出现的研究成果,也是循证医学应用价值的体现。其治疗对象为 RR-TB、MDR-TB 与异烟肼耐药结核病,对其他耐药类型结核病治疗未做更新,目前 MDR-TB/RR-TB 为主的耐药结核病类型仍是现阶段疫情控制不佳、疫情下降缓慢的主要原因。

二、耐药结核病治疗的推荐药品

《ATS 指南》推荐的治疗药品依次为:(1)强烈推荐:新一代的氟喹诺酮类药品(左氧氟沙星或莫西沙星)、贝达喹啉。(2)条件推荐:利奈唑胺、氯法齐明、环丝氨酸、乙胺丁醇、吡嗪酰胺,对德拉马尼的意见同《WHO 指南》。(3)条件不推荐:在有足够有效药品的情况下,不推荐使用乙硫异烟胺/丙硫异烟胺、对氨基水杨酸;如需使用注射类药品,推荐阿米卡星或链霉素;也推荐碳青霉烯类药品(必须与阿莫西林-克拉维酸同时使用);不建议使用卡那霉素或卷曲霉素。(4)强烈不推荐:不推荐使用阿莫西林-克拉维酸、大环内酯类药品。以上药品并未按《WHO 指南》框架进行分组。

《中国指南(2019)》推荐的治疗药品与此类似,主要不同之处在于保留了对帕司烟肼、卷曲霉素的推荐。帕司烟肼是我国重要的抗结核药物之一,对

异烟肼耐药菌株仍有相当好的效果,国内也有较多的临床研究支持该药对耐药结核病的应用,获得历次我国相关指南的推荐。《ATS 指南》条件不推荐卷曲霉素的原因主要在于循证医学分析认为卷曲霉素无效。《中国指南(2019)》对卷曲霉素仍作为 C 组药品推荐,较上一版指南作为第一步选用药品的地位明显下降,认为如果有新药可替代注射类药品时建议不使用此类药品。虽然目前国外相关指南根据循证依据不推荐使用卷曲霉素,但在我国目前新型药品的可及性不足且费用昂贵等情况下,考虑到要组成有效的治疗方案常常会遇到药品数量不足的问题,故卷曲霉素等注射类药品仍将具有一定的临床应用价值。在一段时间内注射类药品还将在我国耐药结核病治疗中发挥作用^[6]。

此外,在《耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)》中 A 组新加入了普瑞马尼(pretomanid,中文暂定名)。普瑞马尼于今年 8 月刚刚获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的批准^[7],是第 3 种获批的新型抗结核药物,与贝达喹啉、利奈唑胺的三药联合方案用于治疗广泛耐药(XDR)肺结核、不能耐受治疗或治疗无效的 MDR-TB 患者,治疗 6 个月成功率高达 89%,明显高于此前其他药品治疗的成功率。《ATS 指南》也已注意到了该药,但指南的准备工作已完成,故未纳入。这也是 2019 年 10 月《中国防痨杂志》发表的《耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)》中纳入了该药,而人民卫生出版社出版的《中国指南(2019 年)》却没有纳入的原因。当然普瑞马尼目前刚获批,其临床数据主要来自国外Ⅲ期 Nix-TB 临床试验和 1200 多例患者的临床试验,作为一种新杀菌机制的药品,其良好的疗效显示了在耐药结核病治疗中的重要价值。我国指南及时纳入普瑞马尼,彰显了对国内外耐药结核病治疗药物最新进展的关注,指南内容的更新紧跟时代步伐。虽然,国内引入该药尚待时日,但普瑞马尼作为第 3 种获批的新药,将改变目前国内外 MDR-TB 的治疗现况。

三、MDR-TB 治疗药品的选择和数量

《ATS 指南》进一步强调及时获得 DST/分子 DST 的重要性,每例患者均应考虑存在耐药的可能,应进行分子 DST 快速检测,建议根据 DST 结果选择药品。如果发现利福平耐药,应立即对一线药物、氟喹诺酮类药物、氨基糖苷类药物进行 DST 检测。使用分子 DST 检测及全基因组测序的方法获取一线和二线药物的耐药信息。及时进行 DST 检测不仅有助于改善治疗延迟,也可减少传播,是感染

控制的重要措施。而我国情况不同,目前大部分地区尚不具备及时获得多种抗结核药品的分子 DST 检测的能力,且有较大的地区差异。所以,《中国指南(2019)》在化学治疗的实施路径中认为,按实施场所可区分为具备分子 DST 检测技术和仅具备表型 DST 检测技术两种情况。结合我国目前情况,应推广分子 DST 检测的临床应用,从而有助于耐药结核病的及时发现和有效治疗,缩短传播窗口期以减少耐药菌的传播。但是分子 DST 及表型 DST 与实际药物耐药情况复杂而存在一定差异,涉及到耐药检测可靠性和耐药稳定性,部分一线和大部分二线抗结核药品 DST 的可靠性及其临床应用价值尚未完全确定^[3],仍有一些问题值得探讨,对抗结核药物耐药机制仍需进行深入研究。

对于化疗方案中的药品数量,《ATS 指南》建议 MDR-TB 治疗的强化期至少使用 5 种药品,在巩固期至少使用 4 种药品;该指南采用大量倾向评分(PS)匹配个体患者数据荟萃分析(IPDMA)的循证医学方法,认为强化治疗阶段至少使用 5 种药品,在持续治疗阶段至少使用 4 种药品,如此可以实现痰菌阴转治愈而不会复发,同时最大程度地减少了药品间的相互作用和药物不良反应的发生,具有良好的成本-效益。《中国指南(2019)》建议强化期应选择至少 4 种有效的抗结核药品组成方案,巩固期应选择至少 3 种有效的抗结核药品组成方案,如药品的有效性不确定或有疑问时,药品的数量可超过 5 种。实际推荐的标准长程方案为强化期 5 种药品,巩固期 4 种药品。

四、MDR-TB 方案的制定及治疗疗程

《ATS 指南》推荐了建立 MDR-TB 个性化治疗方案的临床策略,推荐按照 DST 检测结果制订方案,建议治疗方案应选择那些已证明为敏感或很可能敏感的药品,不应使用体外或分子 DST 显示无效的药品。要求按照病原学信息制定适合于患者菌株的方案。指出药物选择要考虑患者偏好、药物获益和危害、药物相互作用、药物可及性、对不良反应的监控能力等多种因素,但方案是个体化的。全面推荐按照 DST 检测结果制定个体化治疗方案是《ATS 指南》的一个重要特点。原因可能在于欧美等国家能及时获取所需多种药品的分子 DST,而且新的药品可及性高,对不良反应的监控能力强。《WHO 指南》建议,对 MDR-TB 采用长程方案或标准化短程方案,并未强调个体化治疗;同时建议不应完全依据这些药品的 DST 检测结果设计个体化治疗方案。

我国情况更有所不同,但如上所述,我国尚不具备全面而及时获取分子 DST 的能力,新的药品可及性不够,《中国指南(2019)》对 RR-TB 设计了统一的耐药结核病化学治疗方案,制定的治疗方案涵盖了绝大多数患者,推荐了标准治疗方案,包含常规(长程)标准治疗方案和短程标准治疗方案,并建议必要时转为个体化治疗方案,与 WHO 的原则是一致的。此外,我国近期发表的相关共识^[8]指出,表型和分子 DST 对异烟肼、利福平和氟喹诺酮类药品的检测准确度最高,对二线药品的 DST 检测尚存争议;目前 DST 检测技术和临床应用仍存在诸多问题亟待进一步研究解决,新的、快速并敏感分子 DST 方法仍需进一步研发。考虑到以上原因,全面按照表型 DST 甚至分子 DST 检测结果制订耐药结核病的治疗方案似乎为时尚早,仍需更多的基础和临床研究支持。

关于疗程,《ATS 指南》建议强化期用药时间为患者痰菌阴转后 5~7 个月,总疗程为痰菌阴转后 15~21 个月;对于准广泛耐药结核病和广泛耐药结核病患者,建议总疗程为痰菌阴转后 15~24 个月。《ATS 指南》分析认为,强化期用药时间为患者痰菌阴转后 5~7 个月,总疗程为痰菌阴转后 15~21 个月,如此设计的疗程可与最高的治疗成功率相匹配。《WHO 指南》则建议,MDR/RR-TB 总疗程大部分为 18~20 个月;建议痰培养转阴后治疗 15~17 个月,根据治疗效果调整疗程;《ATS 指南》建议以患者痰菌阴转时间决定强化期和总疗程的方法,则更进一步符合实际,具有循证医学依据,显示了科技进步性。《中国指南(2019)》推荐标准长程方案疗程为 18~20 个月,标准短程方案为 9~12 个月,并建议必要时转为个体化治疗方案。对比《耐药结核病化学治疗指南(2015)》,《中国指南(2019)》有较大更新,进行了大量临床用药调整,也缩短了疗程,也体现了我国指南的与时俱进。

《ATS 指南》推荐了与以前有所不同的“六步选药法”,推荐制订化疗方案时按以下步骤选药:第一步,选择新一代的氟喹诺酮类药品(左氧氟沙星或莫西沙星);第二步,选择贝达喹啉和利奈唑胺;第三步,选择氯法齐明和环丝氨酸/特立齐酮;第四步,如果不够 5 种有效药品,DST 检测结果敏感的情况下选择一种注射类药品(阿米卡星或链霉素);第五步,如优先选择口服药则选用德拉马尼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇;第六步,如未组成 5 种有效药品的化疗方案,则考虑使用以下药品:乙硫异烟胺/丙硫异烟胺、亚

胺培南-西司他丁/克拉维酸或美罗培南/克拉维酸、对氨基水杨酸、大剂量异烟肼。《WHO 指南》及《中国指南(2019)》选药原则:化疗药品分组为 A、B、C 组,组成 MDR/RR-TB 长程方案,建议应包括所有 3 种 A 组药品和至少 1 种 B 组药品;如果只使用 1 种或 2 种 A 组药品,则应包括 2 种 B 组药品;如果化疗方案不能由 A 组或 B 组药品组成,则需添加 C 组药品以组成方案。

对比可以看到,《ATS 指南》的“六步选药法”实际是对《WHO 指南》的三组选药法的细化,将 A 组区分为第一步首选新一代的氟喹诺酮类药品及第二步选择贝达喹啉和利奈唑胺;C 组分为 3 个步骤,是对原 C 组药品进行了进一步的评估分层。虽然两种方法对药品的推荐基本相同,实际选药组成的方案也可能基本相同,但《ATS 指南》的“六步选药法”显得更为清晰直观,方便临床选用,更具有循证医学的依据。

但对我国来讲,初步分析认为新的“六步选药法”目前并不适合我国情况。按照《ATS 指南》,第一步最为推荐的氟喹诺酮类药品在我国 MDR-TB 患者中耐药率相当高;第二步的贝达喹啉仍处于“抗结核新药引入和保护机制项目”,在多家结核病定点医院开展,可及性仍不足;利奈唑胺目前昂贵的费用及不良反应仍给很多患者带来困扰;其他药品如氯法齐明、环丝氨酸各自的不良反应限制了其应用,德拉马尼目前在我国尚未上市;如此必然需要选用数个第六步的备选药品,不符合《ATS 指南》制定方案的有效性原则。

五、异烟肼单耐药结核病的治疗

对异烟肼单耐药的结核病患者,《ATS 指南》建议在利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺的基础上添加新一代的氟喹诺酮类药品进行治疗。与《WHO 指南》不同之处在于,《ATS 指南》建议对于病灶较少(如非空洞性病灶)或曾经发生/可能发生吡嗪酰胺不良反应的情况下,将吡嗪酰胺的使用时间缩短至 2 个月,仅在开始的 2 个月使用。《WHO 指南》的推荐意见为使用 6 个月的氟喹诺酮类、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,因为没有相关数据,没有缩短吡嗪酰胺疗程的建议。《中国指南(2019)》推荐的化疗方案为 6~9R-E-Z-Lfx,并推荐全疗程使用吡嗪酰胺。将吡嗪酰胺使用时间缩短至 2 个月的情况是否适用于我国,仍有待验证。

六、关于药物剂量与血药浓度检测

《ATS 指南》与《WHO 指南》对使用药物的推

荐剂量基本相同,《中国指南(2019)》与之基本相同,不同之处主要在于对左氧氟沙星的推荐剂量。《ATS 指南》对左氧氟沙星推荐剂量为每日 750~1000 mg,认为在需要达到治疗浓度时剂量达每日 1250 mg 仍为安全剂量。《中国指南(2019)》中左氧氟沙星推荐剂量为每日 600 mg,并未推荐更高剂量。我国人群是否能耐受长期大剂量的左氧氟沙星,仍有待临床证实。

《ATS 指南》推荐按照治疗药物监测(TDM)来使用及调整药物。使用 TDM 可及时发现患者存在药物吸收问题,从而进行剂量调整。建议存在消化问题、并发 HIV 感染/AIDS、肾功能损伤、糖尿病患者应接受 TDM,甚至有专家认为应该对所有 MDR-TB 和 XDR-TB 患者在治疗初期进行 TDM。同时,TDM 还可以提供环丝氨酸、利奈唑胺的药物不良反应信息,从而及时调整剂量,减少不良反应。从《中国指南(2019)》也可以看到对血药浓度监测的高度重视,特别是针对环丝氨酸、左氧氟沙星等药品提出了进行血药浓度监测的建议。考虑到药物吸收、代谢等多个环节存在较大的个体差异,开展血药浓度监测是保障疗效及减少不良反应的良好措施,临床应大力开展。

七、MDR-TB 接触者的治疗

《ATS 指南》建议对于因接触传染性 MDR-TB 患者而考虑为 MDR-LTBI(耐多药结核-潜伏结核感染)者提供治疗,而不是仅观察。建议根据传然源患者的 DST 检测结果,使用氟喹诺酮类药品或联合第 2 种药品,治疗 6~12 个月。本次《ATS 指南》对 MDR-LTBI 建议进行治疗,是基于已发表的观察性研究系统评价的结果,证据来自于 21 个发表的研究中的 5 个系统性评价,190 例 MDR-TB 接触者预防性治疗发病 2 例,未治疗的 126 例发病 18 例,模型估计预防性治疗后 MDR-TB 发病率降低了 90%(9~99%)。以前 ATS 和美国 CDC 的建议为:(1)对于没有高结核病发病风险的人,不提供 MDR-LTBI 治疗,但应提供结核病症状和体征的临床随访;(2)使用传然源患者敏感的 2 种或更多种药品治疗 6~12 个月。2015 年 WHO 发布了《潜伏性结核感染管理指南》并多次更新,2018 年《潜伏性结核感染管理指南》^[9]的更新推荐为:建议对 MDR-TB 接触者,针对高危家庭接触者(儿童、接受免疫抑制治疗和 HIV 携带者)经 LTBI 检测确认后,经过仔细评估,使用个体化的预防性治疗。而此次《ATS 指南》建议对 MDR-LTBI 者进行预防性治疗,而不是

仅进行密切观察,是对 WHO 上述指南的重要更新与推进,对“终止结核病战略”有重大意义。美国作为结核病低流行地区,此次指南推荐意见是否因为耐药结核病的防控已走到了对接触者进行预防性治疗的“最后一个关口”,推荐的证据是否充分、是否可以全面推行,仍有待观察。

《中国指南(2019)》并未涉及预防性治疗的内容。WHO 新发布的《全球结核病报告(2019)》^[10]显示,我国仍居结核病高负担国家第二位,估算 MDR-TB/RR-TB 发病例数居全球第二位。在此背景下,提出对 MDR-TB 患者接触者的预防性治疗为时尚早。我国近年来发表的关于预防性抗结核药物治疗的专家共识^[11-12]及指南^[13]包含了对敏感结核病的预防性治疗内容,但尚无针对与 MDR-TB 患者接触者进行预防性治疗的建议。在我国结核病疫情背景下,对潜伏感染控制策略的制订和实施更需要进行系统评估,很多基础性工作需要进行前瞻性布局。结核潜伏感染控制策略的开发应该紧密结合我国国情和结核病疫情特点,可以借鉴但不能照搬国外方案^[14]。

总之,2019 年《ATS 指南》是依据大量个体患者数据进行荟萃分析,使用基于 GRADE 标准的循证医学方法评估证据、分析总结,对耐药结核病治疗问题制定了推荐意见,内容详实,依据较为可靠,有很多值得我们学习的地方。《ATS 指南》在提出建议的同时,也列出了目前进行中的临床研究及对未来研究的需求,便于深入学习,并有助于开展相应的临床研究。《ATS 指南》也指出,因缺乏高质量可参考的研究成果,以及患者失访率高,是造成证据确定性低或非常低的主要原因,提示我们需要加强结核病随访管理,加强患者关怀和不良反应管理,减少失访,提高治愈率。

我国最新出版的《中国指南(2019)》创新性和实用性都很强,是贴合我国耐药结核病防控实际情况的重要规范,是根据国内耐药结核病治疗的实践经验和临床研究结果的总结和更新,包含了我国结核病防治规划特有的治疗措施和实施途径,也包含了方案调整和不良反应处理等国外指南没有的内容。《中国指南(2019)》不仅是全国耐药结核病防治的经典培训教材,也是指导全国耐药结核病临床医生现

场应用的工具书,值得全国结核病防治同道们共同学习。此外,我国作为一个结核病的“大国”,对于国外指南不仅要“吸收”,也需要“消化”,应该从我国实际情况出发,在以《中国指南(2019)》为规范进行更好实践和运用的同时,也应开展针对性强、符合我国国情的基础和临床研究,从而进一步推进指南更新,更好地服务和指导临床防治人员,进一步控制疫情,早日实现“终止结核病”的目标。

参 考 文 献

- [1] Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(10): e93-142.
- [2] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版). *中国防痨杂志*, 2019, 41(10): 1025-1073.
- [3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年). 北京:人民卫生出版社,2019.
- [4] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015). *中国防痨杂志*, 2015, 37(5): 421-469.
- [5] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [6] 刘宇红. 注射类抗结核药物在我国耐药结核病治疗中的作用. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(6): 401-404.
- [7] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. Washington DC: FDA, 2019 [2019-09-23]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fdaapproves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs>.
- [8] 《中国防痨杂志》编辑委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会基础学组和临床学组. 结核分枝杆菌耐药性检测专家共识. *中国防痨杂志*, 2019, 41(2): 129-137.
- [9] World Health Organization. *Intertuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [10] World Health Organization. *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [11] 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家建议组. 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(8): 508-512.
- [12] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. HIV 合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识. *中华临床感染病杂志*, 2017, 10(2): 81-90.
- [13] 中华医学会, 中华医学杂志社, 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.
- [14] 高磊, 金奇. 关口前移: 结核潜伏感染及其控制. *中国防痨杂志*, 2018, 40(8): 791-795.

(收稿日期: 2019-12-10)

(本文编辑: 薛爱华)