

· 指南 · 规范 · 共识 ·

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

国家感染性疾病临床医学研究中心/深圳市第三人民医院 北京大学深圳医院
中国医学科学院北京协和医院 中国防痨协会 《中国防痨杂志》编辑委员会
深圳市炎症与免疫性疾病重点实验室

【摘要】 风湿性疾病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、生物制剂和小分子靶向药物等,这些药物的应用往往会导致患者自身免疫功能异常,致使其具有较高的 LTBI 发生风险,且发展为活动性结核病的风险也显著增加。因此,在临床工作中,需要对符合筛查条件的风湿性疾病患者进行 LTBI 筛查。这就要求风湿免疫科医师和结核科医师加强协作,提高意识,针对需要进行 LTBI 筛查的风湿性疾病患者进行科学评估,制定规范的筛查流程和预防性治疗方案,以防范风湿性疾病患者合并 LTBI 后发展为活动性结核病。基于此,国家感染性疾病临床医学研究中心/深圳市第三人民医院、北京大学深圳医院、中国医学科学院北京协和医院、中国防痨协会、《中国防痨杂志》编辑委员会和深圳市炎症与免疫性疾病重点实验室共同组织国内结核病和风湿性疾病领域专家撰写了《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”)。本共识基于我国风湿性疾病患者合并 LTBI 的流行病学、循证医学证据和临床研究等方面数据,经过多次研讨并达成一致意见,供同道参考借鉴。

【关键词】 风湿性疾病; 分枝杆菌, 结核; 感染; 诊断; 治疗应用

【中图分类号】 R593; R52

Expert consensus on diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases
National Clinical Research Centre for Infectious Disease/The Third People's Hospital of Shenzhen, Peking University Shenzhen Hospital, Peking Union Medical College Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis, Shenzhen Key Laboratory of Inflammatory and Immune Diseases

Corresponding authors: Deng Guofang, Email: jxxk1035@yeah.net; Wang Qingwen, Email: wqw_sw@163.com; Zhao Yan, Email: zhaoyan_pumch2002@aliyun.com

【Abstract】 Rheumatic diseases are autoimmune diseases that occur when an individual's immune system mistakenly attacks healthy tissues, and are often treated with glucocorticoids, immunosuppressants, biological agents, and small-molecule targeted drugs, etc., which can lead to an increased risk of other autoimmune dysfunctions in patients and the activation of latent tuberculosis infection (LTBI). Therefore, LTBI screening in clinical is essential for patients with rheumatic diseases who meet the screening criteria. This requires greater collaboration and awareness between rheumatologists and tuberculosis physicians, to conduct scientific assessment for patients with rheumatic diseases who need LTBI screening, and to develop preventive treatment guidelines to prevent patients with rheumatic diseases from developing active tuberculosis after LTBI. Therefore, the National Clinical Research Centre for Infectious Disease/The Third People's Hospital of Shenzhen, Peking University Shenzhen Hospital, Peking Union Medical College Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of *Chinese Journal of Antituberculosis* and Shenzhen Key Laboratory of Inflammatory and Immune Diseases joint effort in the publication of an expert consensus on the diagnosis and



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.1000-6621.20220225

基金项目:国家自然科学基金(82070016;81974253;81901641);

广东省感染性疾病(结核病)临床医学研究中心(2020B1111170014);
广东省自然科学基金面上项目(2019A1515011112);深圳市科技创新委员会重点基础研究项目(JCYJ20200109140203849;
JCYJ20210324131813036);深圳三名工程项目(SZSM201612009)

通信作者:邓国防,Email:jxxk1035@yeah.net;王庆文,Email:wqw_sw@163.com;赵岩,Email:zhaoyan_pumch2002@aliyun.com

treatment of LTBI in patients with rheumatic diseases. This consensus is based on the epidemiology, evidence-based medicine, and clinical research of rheumatic diseases complicated with LTBI, and has been discussed for many times and reached consensus. It can serve as a reference.

【Key words】 Rheumatic diseases; *Mycobacterium tuberculosis*; Infection; Diagnosis; Therapeutic uses

【Fund program】 National Natural Science Foundation of China (82070016; 81974253; 81901641); Clinical Research Centre for Infectious Disease (Tuberculosis) of the Guangdong Province, China (2020B1111170014); The General Program of Natural Science Foundation of the Guangdong Province, China (2019A1515011112); Key Basic Research Special Program of Shenzhen Scientific Committee (JCYJ20200109140203849; JCYJ20210324131813036); Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM201612009)

机体感染结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 后可表现为结核病和结核分枝杆菌潜伏感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 两种状态。LTBI 是指机体感染 MTB 后对其抗原存在长期的免疫应答, 但没有发生临床结核病, 没有临床病原学或者影像学方面活动性结核病的证据^[1]。据估算, 2018 年全球近 1/3 的人群感染了 MTB^[1], 2021 年我国 LTBI 者数量逾 2 亿^[2]。LTBI 不具有传染性, 是否发展为活动性结核病与机体的免疫状态密切相关。在健康人群中, LTBI 终身发展为活动性结核病的风险为 5%~10%, 且多发生在感染后的前 5 年内^[3]。近年来, 随着风湿性疾病 (rheumatic diseases) 患者的增多及生存期的延长, 使用糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂和小分子靶向药物等的人群也相应增多。由于该类人群免疫功能异常, 具有较高的 LTBI 发生风险, 且发展为活动性结核病的风险也显著增加。因此, 在临床工作中, 需要对符合筛查条件的风湿性疾病患者进行 LTBI 检测。这就要求风湿免疫科医师和结核科医师加强协作, 提高意识, 针对需要进行 LTBI 筛查的风湿性疾病患者进行科学评估, 制定规范的筛查流程和预防性治疗方案, 以防范风湿性疾病患者合并 LTBI 后发展为活动性结核病。基于此, 国家感染性疾病临床医学研究中心/深圳市第三人民医院、北京大学深圳医院、中国医学科学院北京协和医院、中国防痨协会、

《中国防痨杂志》编辑委员会和深圳市炎症与免疫性疾病重点实验室共同组织国内结核病和风湿性疾病领域专家撰写了《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”)。本共识基于我国风湿性疾病患者合并 LTBI 的流行病学、循证医学证据和临床研究等方面数据, 经过多次研讨并达成一致意见, 供同道参考借鉴。

本共识采用世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推出的“推荐分级的评价、制定与评估 (grades of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)”证据质量分级和推荐强度系统 (简称“GRADE 系统”) 对证据质量和推荐强度进行分级 (表 1, 2)。共识制订工作组召开多次会议, 对每个具体临床问题和干预措施进行了充分的讨论, 并提出 10 条推荐意见 (表 3), 之后以德尔菲法的形式向 35 名专家发放德尔菲问卷。德尔菲问卷内容主要以专家的个人信、专家对每一条推荐意见的重要性评价和专家权威程度的自我评价三个部分构成, 最后回收问卷 29 份。经统计分析发现专家的积极系数为 0.83, 积极性程度较高; 专家群体权威系数均 > 0.8, 说明专家权威程度较高; 变异系数均 < 0.25, 说明专家的协调程度较高。Kendall 协调系数为 0.226 ($\chi^2 = 59.03, P < 0.05$), 说明 29 名专家对 10 条推荐意见的重要性评分较高, 并且其重要性评价具有一致性 (表 4)。

表 1 GRADE 证据质量分级

证据级别	具体描述	研究类型	表达字母
高级证据	非常确信真实的效应值接近效应估计, 未来研究几乎不可能改变现有评价结果的可信度	随机对照试验; 质量升高二级的观察性研究	A
中级证据	对效应估计值我们有中等程度的信心: 真实值有可能接近估计值, 但仍存在二者大小相同的可能性; 未来研究可能对现有评估有重要影响, 可能改变评价结果的可信度	质量降低一级的随机对照试验; 质量升高一级的观察性研究	B
低级证据	我们对效应估计值的确定程度有限: 真实值可能与估计值大不相同; 未来研究很有可能对现有评估有重要影响, 改变评估结果可信度的可能性较大	质量降低二级的随机对照试验; 观察性研究	C
极低级证据	我们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; 任何评估都很不确定	质量降低三级的随机对照试验; 质量降低一级的观察性研究; 系列病例观察; 个案报道	D

注 GRADE: 推荐分级的评价、制定与评估

表 2 GRADE 证据推荐强度分级

证据质量	推荐强度	具体描述	表达数字
高级证据	支持使用某项干预措施的强推荐	评价者确信干预措施利大于弊	1
中级证据	支持使用某项干预措施的弱推荐	利弊不确定或无论高低质量的证据均显示利弊相当	2
低级证据	反对使用某项干预措施的弱推荐		2
极低级证据	反对使用某项干预措施的强推荐	评价者确信干预措施弊大于利	1

注 GRADE:推荐分级的评价、制定与评估

表 3 风湿性疾病患者合并 LTBI 诊治的专家推荐意见

意见条目	推荐意见	推荐级别及证据级别
1	对拟使用肿瘤坏死因子抑制剂治疗的风湿性疾病患者,建议应常规进行 LTBI 筛查	1A
2	使用靶向合成改善病情抗风湿药(如托法替布)的患者,建议应常规进行 LTBI 筛查	1B
3	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、使用免疫抑制剂、低体质量指数、合并肺间质病变的人群,有条件者建议进行 LTBI 筛查	1C
4	需长期使用具有结核病活动中高风险的改善病情抗风湿药(如来氟米特、甲氨蝶呤、环孢素、环磷酰胺、吗替麦考酚酯)的风湿性疾病患者,有条件者建议进行 LTBI 筛查	1D
5	风湿性疾病患者结核菌素皮肤试验硬结平均直径 ≥ 10 mm 的阳性者,或接受免疫抑制治疗时间 > 1 个月、结核菌素皮肤试验硬结平均直径 ≥ 5 mm 的患者,应予以警惕,有条件者建议进一步完善 γ -干扰素释放试验检测	2D
6	对风湿性疾病患者而言, γ -干扰素释放试验的准确性优于结核菌素皮肤试验,建议风湿性疾病患者优先应用 γ -干扰素释放试验筛查 LTBI	1B
7	LTBI 目前缺乏诊断的金标准,推荐在有条件时联合应用多种方法进行筛查,比如 γ -干扰素释放试验联合结核菌素皮肤试验	2D
8	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,建议此类患者在使用生物制剂的时候首选非肿瘤坏死因子抑制剂	1B
9	若病情允许,建议合并 LTBI 的风湿性疾病患者在预防性抗结核治疗至少 1 个月后再启动生物制剂治疗;如病情紧急需要立即启动生物制剂治疗时,建议在充分评估风险后同时启动生物制剂和预防性抗结核治疗	2D
10	异烟肼、利福平单药或联合用药方案原则上均可使用,但建议优先推荐使用 3 个月异烟肼和利福喷丁(3HP)方案	1A

注 LTBI:结核分枝杆菌潜伏感染

表 4 德尔菲法调研结果

意见条目	专家群体权威系数(0~1)	重要性评价		变异系数(0~1)
		平均值(0~5)	标准差	
1	0.92	4.90	0.31	0.06
2	0.89	4.38	0.82	0.19
3	0.84	3.83	0.89	0.23
4	0.81	4.00	0.89	0.22
5	0.86	4.24	0.88	0.20
6	0.88	4.14	0.64	0.15
7	0.88	3.90	0.82	0.21
8	0.82	4.03	0.68	0.17
9	0.87	4.45	0.74	0.17
10	0.83	4.00	0.76	0.19

注 专家权威系数=(判断依据+熟悉程度+学术水平权)/3,专家群体权威系数为 29 名专家的专家权威系数的均值

一、LTBI 的定义及风湿性疾病患者合并 LTBI 的流行病学

WHO 目前没有 LTBI 诊断的金标准,我国推荐的诊断标准为:在排除活动性结核病后基于 γ -干扰素释放试验(interferon-gamma release assay, IGRA)或结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)阳性来进行判断。在我国,通常 TST 硬结平均直径 ≥ 10 mm 判读为阳性,而有推荐在免疫抑制人群中硬结平均直径 ≥ 5 mm 即可判读为阳性,特别是对于接受免疫抑制剂治疗 >1 个月,服用中大剂量且长期使用糖皮质激素,或使用肿瘤坏死因子抑制剂(tumour necrosis factor inhibitors, TNFi)的患者^[4-5]。重组结核杆菌融合蛋白(EC)皮肤试验又称新型结核菌素皮肤试验(creation tuberculin skin test, C-TST),C-TST 红晕或硬结反应平均直径 ≥ 5 mm 可判断为阳性^[6]。

目前,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 发生率在 12.9%~29.5% 之间^[7-10],个别研究报道其发生率甚至高达 43%^[11];其他非结核病高负担国家发生率在 10.6%~35% 之间,其中,韩国报道合并 LTBI 发生率约在 26.5%~35% 之间^[10,12-13]。我国几项小样本研究显示,风湿性疾病患者合并 LTBI 发生率在 21.3%~27.27% 之间^[9,14-17]。需要指出的是,以上数据大部分来自炎症性关节炎病的患者,如类风湿关节炎和脊柱关节炎,且 LTBI 筛查方法不一致,部分采用 TST,部分采用 IGRA 或两者联合,故研究结果仅供参考。但以上针对风湿性疾病患者所报道的 LTBI 发生率大部分高于我国普通人群流行病学调查的结果(18.1%~20.3%)^[18-19]。

二、风湿性疾病患者筛查 LTBI 的重要性

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^[20],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)^[21]。在风湿性疾病患者中,由于疾病本身或使用糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂治疗等原因,LTBI 发展为活动性结核病的风险明显增加^[7,22]。研究显示,类风湿关节炎患者合并 LTBI 发展为活动性结核病的风险较普通人群增加 2~10 倍,银屑病关节炎患者中也存在类似情况^[22-23]。此外,在不同地区开展的不同研究均报道系统性红斑狼疮患者的结核病发病率高于普通

人群^[24-28],其中,我国学者 Xiao 等^[28]和 Lao 等^[27]报道的系统性红斑狼疮患者结核病发病率分别为 2.4%(249/10 469)和 5.3%(59/1108),均明显高于普通人群。另有研究表明,系统性红斑狼疮是结核病的重要独立预测因子^[29]。来自中国香港地区的一项研究发现,脊柱关节炎患者结核病患者率约为普通人群的 3 倍^[30]。另一项来自瑞典的大型队列研究显示,使用生物制剂的脊柱关节炎患者结核病患者风险明显大于未使用生物制剂的患者^[31]。

使用不同类型的生物制剂改善病情抗风湿药(biologic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARD)或靶向合成改善病情抗风湿药(targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, tsDMARD)治疗的风湿性疾病患者合并 LTBI 发展为活动性结核病的风险亦有不同程度的增加。研究显示,类风湿关节炎患者合并 LTBI 使用 TNFi 后发展为活动性结核病的风险可增加 2~30 倍^[32],在开始使用 TNFi 治疗的前 3 个月出现 LTBI 激活的风险最高^[14,22,32],联合使用 TNFi 及甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等免疫抑制剂发展为活动性结核病的风险较单用 TNFi 增加 13 倍^[33]。并且,使用肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)单克隆抗体发展为活动性结核病的风险较 TNF 受体-抗体融合蛋白类高^[22]。使用英夫利昔单抗和阿达木单抗的患者发展为活动性结核病的风险较依那西普分别高出 2.78 倍和 3.88 倍^[32],英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普诱发活动性结核病的平均时间分别为用药后 6 周、3~8 个月、11.2 个月^[22]。

注:2016 年欧洲抗风湿病联盟指南将改善病情抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD)分为三类:传统 DMARD (conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs, cDMARD),比如甲氨蝶呤、来氟米特、羟氯喹、柳氮磺吡啶、环孢素等;生物制剂 DMARD (biologic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARD),如 TNFi 和 IL-17 抑制剂等;tsDMARD 主要是指 JAK (Janus-activated kinase)抑制剂,比如托法替布。除此还有其他抗风湿药物,如糖皮质激素、非甾体抗炎药等。

推荐意见 1:对拟使用 TNFi 治疗的风湿性疾病患者,建议应常规进行 LTBI 筛查。(1A)

JAK 抑制剂相关的系统综述显示,使用 JAK 抑制剂后出现活动性结核病主要发生在社会经济状况差、结核病流行的中高风险地区或国家^[34]。托法替布的药品说明书也强调了其发生结核感染的风险^[35]。非 TNFi(如利妥昔单抗、阿巴西普、阿那白滞素、乌司奴单抗、托珠单抗、司库奇尤单抗等)诱发

结核病活动风险则很小^[36-41]。但值得注意的是,阿巴西普的药品说明书强调,在开始阿巴西普治疗之前,应筛查有无 LTBI^[42]。

推荐意见 2:使用 tsDMARD(如托法替布)的患者,建议应常规进行 LTBI 筛查。(1B)

使用糖皮质激素及 DMARD 也明显增加结核感染风险。研究显示,使用糖皮质激素者结核感染风险是未使用者的 4.9 倍,而在中大剂量(泼尼松 ≥ 15 mg/d 或等效剂量)使用人群中则高达 7.7 倍^[43]。一项来自加拿大的大型队列研究显示,使用糖皮质激素的类风湿关节炎患者发生结核病的风险是普通人群的 2.4 倍^[44]。我国一项多中心横断面研究显示,长期使用大剂量糖皮质激素(泼尼松 ≥ 30 mg/d 或等效剂量持续 4 周以上)是活动性结核病的独立危险因素^[20]。另一项研究显示,长期使用中大剂量糖皮质激素的风湿性疾病合并 LTBI 患者结核病活动风险明显升高,尤其是在低体质量指数、有肺间质病变、合并使用免疫抑制剂、系统性红斑狼疮等患者中^[9]。

推荐意见 3: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、使用免疫抑制剂、低体质量指数、合并肺间质病变的人群,有条件者建议进行 LTBI 筛查。(1C)

类风湿关节炎患者合并 LTBI 时使用 cDMARD 发展为活动性结核病的风险平均增加 3.17 倍^[32]。其中,以使用来氟米特发展为活动性结核病的风险最高($RR=11.7$);甲氨蝶呤、环孢素风险中等(RR 值分别为 3.3 和 3.8);羟氯喹、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤风险较小(RR 值均为 1.6)^[23]。而对于使用环磷酰胺及吗替麦考酚酯的风湿性疾病患者,虽已有与结核病相关的病例报告^[45-46],但仍缺乏大型的人群研究,其结核感染风险尚不明确。有限的资料显示,两者的结核感染风险是普通人群的 23 倍^[43]。目前尚缺乏他克莫司在风湿性疾病患者中的结核感染风险相关研究,有其他研究报道在银屑病、器官移植患者中,使用他克莫司会增加其结核感染的风险^[47-48]。此外,部分风湿性疾病如系统性血管炎、原发性干燥综合征、系统性硬化、特发性炎症性肌病、自身免疫性肝病、IgG4 相关性疾病等疾病与结核病的相关研究较少,但亦有可能长期使用中大剂量糖皮质激素、免疫抑制剂或 TNFi,如符合筛查条件的,也建议进行 LTBI 筛查。

推荐意见 4:需长期使用具有结核病活动中高风险的 DMARD(如来氟米特、甲氨蝶呤、环孢素、环

磷酰胺、吗替麦考酚酯)的风湿性疾病患者,有条件者建议进行 LTBI 筛查。(1D)

三、风湿性疾病患者合并 LTBI 的检测方法

(一)TST

TST 是采用结核菌素纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)为抗原的一种试验,也被称为 PPD 试验,常用于结核病流行病学调查、卡介苗接种后效果的验证和结核病的辅助诊断与鉴别诊断。在我国, TST 已广泛用于 LTBI 的筛查中。TST 常用方法:取 5 IU 的 PPD 在左前臂掌侧前 1/3 中央处进行皮内注射,在 72(48~96) h 检查皮肤硬结大小^[4]。考虑到我国人群普遍接种卡介苗,故对于风湿性疾病患者 TST 硬结平均直径 ≥ 10 mm 的阳性者或接受免疫抑制治疗时间 >1 个月、TST 硬结平均直径 ≥ 5 mm 的患者应予以警惕,有条件者建议进一步完善 IGRA 检测^[49]。

由于 PPD 采用的是 MTB 复合抗原, PPD 中含有致病性分枝杆菌、非致病性分枝杆菌和卡介苗等的共同抗原,使得 TST 特异性较差,其结果易受卡介苗和非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)感染的影响出现假阳性,即便 TST 呈阳性也不能鉴别是 MTB 感染、卡介苗接种亦或是 NTM 感染,不能真正反映人群中 MTB 感染的实际情况^[50],特别是风湿性疾病患者的实际感染情况,故对于风湿性疾病患者而言其辅助诊断价值有限。我国现阶段常用 PPD 有 BCG-PPD 和 TB-PPD 两种, TB-PPD 是从人型 MTB 中提纯的结核蛋白制成,而 BCG-PPD 是从卡介苗培养液滤液中提出蛋白制成。有文献报道, TB-PPD 更适合开展 LTBI 筛查,符合成本-效益原则,建议有条件的地方推荐使用^[51]。

推荐意见 5:风湿性疾病患者 TST 硬结平均直径 ≥ 10 mm 的阳性者或接受免疫抑制治疗时间 >1 个月、TST 硬结平均直径 ≥ 5 mm 的患者应予以警惕,有条件者建议进一步完善 IGRA 检测。(2D)

(二)C-TST

文献报道, C-TST 具有低成本和高特异性的特点^[52]。目前,全球已研制成功的 C-TST 试剂包括丹麦研制的 C-Tb(丹麦哥本哈根 Statens 血清研究所)^[53-54],俄罗斯研制的 Dia skin test^[55]和我国研制的重组结核杆菌融合蛋白(EC)等。该类试剂包含针对 MTB 的早期分泌抗原靶蛋白 6(early secretory antigenic target 6, ESAT-6)和培养滤液蛋白 10(culture filtrate protein 10, CFP-10),可以诱导特

异性的迟发型变态反应以鉴别是否存在 MTB 感染,由于这两种蛋白在卡介苗和其他大多数 NTM 中缺失,所以可以有效鉴别 BCG 接种与 MTB 感染。重组结核杆菌融合蛋白(EC)可以用于 ≥ 6 月龄婴儿、儿童及 < 65 周岁成人,使用方法与 TST 类似,在前臂掌侧皮内注射 5 IU,在注射后 48~72 h 检查注射部位反应,测量并记录红晕和硬结的横径及纵径的毫米数,以红晕或硬结大者为准。反应平均直径 ≥ 5 mm 为阳性反应。凡有水疱、坏死、淋巴管炎者均属于强阳性反应^[6]。

(三)IGRA

IGRA 可以检测 MTB 抗原刺激后致敏 T 淋巴细胞中 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的释放,从而判断人体是否存在 MTB 感染。由于 IGRA 选择卡介苗和大多数 NTM 缺失的特异性抗原(差别 1 区、ESAT-6 和 CFP-10 等),其结果不受卡介苗接种的影响,目前越来越多地用于 LTBI 的检测^[7,56]。IGRA 有两种常用的方法,第一种是酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA),可以检测全血中致敏 T 淋巴细胞在再次受到 MTB 特异性抗原刺激后释放 INF- γ 水平,常用的试剂盒为 Quantiferon-TB Gold In-Tube (简称“QFT-GIT”)。第二种是 T 细胞酶联免疫斑点法(enzyme-linked immunospot, ELISPOT),在 MTB 特异性抗原刺激之下,可以测定外周血单个核细胞中能够释放的效应 T 淋巴细胞的数量,常用的试剂盒为结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)。IGRA 检测快速,受主观因素影响较小,并具有较高的敏感度^[57]。研究发现,IGRA 诊断 LTBI 的特异度 $> 95\%$ ^[58-59]。新型 QFT-Plus 的检测性能与 QFT-GIT 相当,总体敏感度为 87.9%^[60]。需要注意 IGRA 结果的判读^[61-63]:阴性结果时不支持 MTB 感染状态的判定,需要结合临床表现进行综合评估,排除免疫功能缺陷或低下、接受免疫抑制剂治疗等情况下可能出现的假阴性结果;阳性结果时支持 MTB 感染状态的判定,提示体内存在被 MTB 致敏的 T 淋巴细胞,但是其结果可被部分 NTM(如堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌、转黄分枝杆菌、胃分枝杆菌)感染所影响。

推荐意见 6:对风湿性疾病患者而言,IGRA 的准确性优于 TST,建议风湿性疾病患者优先应用 IGRA 筛查 LTBI。(1B)

(四)LTBI 检测方法的评价

需要说明的是,LTBI 尚缺乏诊断的金标准,在

检测风湿性疾病患者是否存在 LTBI 时,各诊断方法存在差异。例如,美国一项针对 200 例类风湿关节炎患者的研究发现,T-SPOT. TB 和 TST 的一致性较差($Kappa = -0.019$)^[64]。故目前多数文献推荐联合应用多种方法进行检测,比如 IGRA 联合 TST 以提高检测准确率^[63]。在风湿性疾病患者合并 LTBI 时,IGRA 的准确性优于 TST^[17,65],建议风湿性疾病患者优先应用 IGRA 筛查 LTBI^[66]。

推荐意见 7:LTBI 目前缺乏诊断的金标准,推荐在有条件时联合应用多种方法进行筛查,比如 IGRA 联合 TST。(2D)

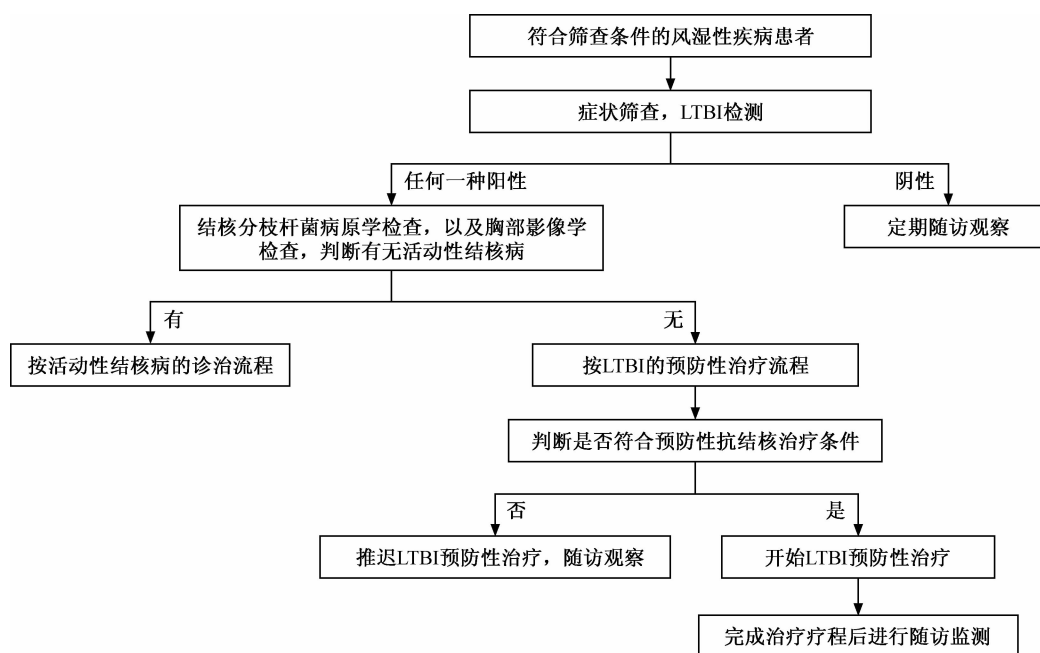
四、风湿性疾病患者合并 LTBI 的筛查流程

应先进行详细的病史询问和相关症状体征的搜集,再进行 LTBI 的检测,必要时需要进行胸部 X 线摄片(简称“胸片”)检查或胸部 CT 扫描等,以全面评估。症状筛查主要包括:咳嗽、咳痰、痰中带血、咯血、反复发作的上呼吸道感染症状、胸痛、乏力、盗汗、气短、食欲不振、体质量下降、午后低热,女性患者可能会出现月经不调和闭经的现象,甚至不孕。少数患者会有急性表现,如中、高度发热和呼吸困难等。详细询问患者症状的主要目的是在进行预防性治疗之前排除活动性结核病和其他疾病,如果不存在以上可疑现象,可直接行 LTBI 的检测进行 LTBI 筛查^[4,67]。除相关症状的询问,还应询问患者既往结核病相关病史,包括结核病病史、接触史、治疗史、既往接种卡介苗的情况等,并评估危险因素。当风湿性疾病患者 LTBI 的检测结果为阳性时,需要开展结核分枝杆菌病原学检查以及胸部影像学检查,判断有无发展为活动性结核病^[68]。由于 90% 的结核病病灶在肺部,胸片检查可以检出大部分的活动性结核病,其缺点是不适用于肺外结核的筛查,如盆腔结核等^[69]。因胸部 CT 扫描对患者胸部肺结核的分辨率更高,在极少数患者出现可疑活动性肺结核症状时,建议行胸部 CT 扫描。筛查流程见图 1。

五、风湿性疾病患者合并 LTBI 预防性抗结核治疗策略

(一)治疗原则

符合本共识筛查条件的风湿性疾病合并 LTBI 的患者,在排除预防性抗结核治疗禁忌证后原则上均建议给予预防性抗结核治疗。有研究发现,预防性抗结核治疗提供的保护可持续到 5 年以上^[70],因此,本共识建议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^[71],建议此类患者在使



注 LTBI:结核分枝杆菌潜伏感染

图1 风湿性疾病患者结核分枝杆菌潜伏感染筛查及治疗流程

用生物制剂的时候首选非 TNFi。

推荐意见 8: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,建议此类患者在使用生物制剂的时候首选非 TNFi。(1B)

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时,临床医生可在充分评估患者 LTBI 激活风险后同时启动生物制剂和预防性抗结核治疗^[72]。若病情可暂缓生物制剂治疗时,应在预防性抗结核治疗 1 个月后启动生物制剂的治疗^[73],但建议尽可能在预防性抗结核治疗完成之后再启动 TNFi 治疗^[72]。对于糖皮质激素和免疫抑制剂的启用时机并没有明确规定,建议参考上述生物制剂的标准执行。

预防性治疗期间出现活动性结核病的症状、体征及其他相应证据时,应及时停止预防性抗结核治疗,并按活动性结核病的诊治流程进行,如确诊活动性结核病应选择标准的抗结核化疗方案进行治疗^[71]。

推荐意见 9:若病情允许,建议合并 LTBI 的风湿性疾病患者在预防性抗结核治疗至少 1 个月后再启动生物制剂治疗;如病情紧急,需要立即启动生物制剂治疗时,建议在充分评估风险后同时启动生物制剂和预防性抗结核治疗。(2D)

(二)预防性抗结核治疗方案(表 5)

1. 异烟肼联合利福喷丁每周疗法(3HP 方案):

即服用 3 个月异烟肼+利福喷丁(异烟肼:每周 15 mg/kg;利福喷丁:每周 750~900 mg),见表 5。此方案为目前国际上新增的推荐方案,其优点是疗程短、治疗完成率高、疗效好,缺点是费用偏高,虽然减少了服药次数但是每次服药量较多^[1,74-76]。

2. 利福平单药每日疗法:即服用 4 个月利福平(0.45~0.6 g/d),其疗效与异烟肼单药疗法相似,但肝毒性较小。该方案的缺点是与其它药物的相互作用较多,比如利福平与小分子靶向药物托法替布联用会降低托法替布的疗效^[1,74]。当存在使用利福平禁忌时,可以改用利福喷丁,建议使用 3HP 方案^[74]。

3. 异烟肼联合利福平每日疗法:即服用 3 个月异烟肼+利福平(异烟肼:0.3 g/d;利福平:0.45~0.6 g/d),该方案与异烟肼单药疗法相比疗效相似,但是治疗时间短,使其依从性和完成率较高,是国际上推荐的首选方案之一^[68,74]。其缺点是两种药物联用可能比单独使用两种药物中的一种有更大的肝毒性风险^[74]。

4. 异烟肼单药每日疗法:即服用 6~9 个月异烟肼(0.3 g/d)。其缺点是治疗时间较长,治疗完成率较低,并且具有一定的肝毒性^[1]。

推荐意见 10:异烟肼、利福平单药或联合用药方案原则上均可使用,但建议优先推荐使用 3HP 方案。(1A)

表 5 风湿性疾病患者合并结核分枝杆菌潜伏感染的预防性治疗方案

治疗方案	剂量			用法	疗程
	成人	儿童	最大剂量		
异烟肼+利福喷丁每周疗法(3HP)				1 次/周	3 个月
异烟肼	900 mg/次	年龄 2~14 岁:(1)体质量 10~15 kg: 300 mg/次;(2)体质量 16~23 kg: 500 mg/次;(3)体质量 24~30 kg: 600 mg/次;(4)体质量>31 kg: 700 mg/次 年龄>14 岁: 900 mg/次	900 mg/次		
利福喷丁	900 mg/次	年龄 2~14 岁:(1)体质量 10~15 kg: 300 mg/次;(2)体质量 16~23 kg: 450 mg/次;(3)体质量 24~30 kg: 600 mg/次;(4)体质量>31 kg: 750 mg/次 年龄>14 岁: 900 mg/次	900 mg/次		
利福平单药每日疗法	体质量<50 kg: 450 mg/次; 体质量≥50 kg: 600 mg/次	10 mg·kg ⁻¹ ·次 ⁻¹	450 mg/次	1 次/d	4 个月
异烟肼+利福平每日疗法				1 次/d	3 个月
异烟肼	300 mg/次	10 mg·kg ⁻¹ ·次 ⁻¹	300 mg/次		
利福平	体质量<50 kg: 450 mg/次; 体质量≥50 kg: 600 mg/次	10 mg·kg ⁻¹ ·次 ⁻¹	450 mg/次		
异烟肼单药每日疗法	300 mg/次	10 mg·kg ⁻¹ ·次 ⁻¹	300 mg/次	1 次/d	6~9 个月

注 如果有明确传染源且传染源确诊为耐利福平或异烟肼患者,则治疗方案应由临床专家组根据传染源的耐药谱制定,并需做详细的风险评估和治疗方案论证

(三)风湿性疾病患者合并 LTBI 符合预防性抗结核治疗但因故未接受治疗的管理

对符合预防性抗结核治疗但因故未接受治疗者,应建议密切随访观察。对于该类人群应尽量避免选用 TNFi,建议选择其他的生物制剂。如需使用 TNFi,应该在接受 TNFi 治疗的第 3、6、12 个月行胸片检查或胸部 CT 扫描。使用非 TNFi 的风湿性疾病患者应该在发现 LTBI 的前 2 年内每 6 个月复查 1 次,在 2 年后每年复查 1 次^[71,77]。在随访时需要评估患者是否有进展为活动性结核病的可能,一旦出现活动性结核病的症状和体征,无需等待复查节点,要及时复诊并按活动性结核病的诊治流程进行。其次,未接受预防性治疗者继续使用糖皮质激素及免疫抑制剂发展为活动性结核病的风险可能成倍增加,需向患者加以说明,并规律随访。

(四)风湿性疾病患者合并 LTBI 预防性抗结核治疗的管理

对于诊断为风湿性疾病患者合并 LTBI 实行预防性治疗前需进行登记,开展健康教育,签署知情同意书,落实预防性治疗督导管理措施,做好治疗期间的随访观察和疗程结束的评价。评价内容包括治疗期间是否规律服药,药物不良反应发生情况,以及是否完成治疗疗程等。为了防止不规律用药产生耐药

性和减少抗结核药物不良反应的发生,治疗期间应有监督管理措施,保证服药者的依从性,以使其能够顺利完成治疗疗程^[71]。需要强调的是,在治疗期间,若患者出现可疑活动性肺结核症状或体征时,建议立即行胸片检查或胸部 CT 扫描,有条件的医疗机构建议同时行痰涂片、GeneXpert MTB/RIF 和痰培养^[5],以进一步排查有无活动性结核病。治疗结束后的随访同上述未接受预防性抗结核治疗患者的管理。

六、总结与展望

风湿性疾病患者合并 LTBI 发生率日益增高,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,可以明显降低患者发展为活动性结核病的风险。但目前全球对于风湿性疾病患者合并 LTBI 的危险因素评估、筛查方法应用、预防性抗结核治疗指征及管理策略的相关文献的证据级别有待提高。因此,亟待结核病和风湿免疫疾病领域的医务工作者加强密切合作,广泛开展临床队列研究,尤其是前瞻性随机对照研究,有望获得高的循证医学证据,以进一步科学规范指导临床实践。

执笔者 邓国防 王庆文 陈秋奇 吴文琪 钟剑球
参加讨论与撰写本共识的主要专家(按姓氏笔画排序):

王华(安徽省胸科医院)、王庆文(北京大学深圳医院)、王黎霞(《中国防痨杂志》期刊社)、邓国防(深圳市第三人民医院)、石桂秀(厦门大学附属第一医院)、卢洪洲(深圳市第三人民医院)、卢水华(深圳市第三人民医院)、叶志中(深圳市福田区风湿病专科医院)、叶珊慧(广州医科大学附属第一医院)、付亮(深圳市第三人民医院)、邝浩斌(广州市胸科医院)、成诗明(中国防痨协会)、刘爱梅(广西壮族自治区胸科医院)、许韩师(中山大学附属第一医院)、李洋(广东省人民医院)、李娟(南方医科大学南方医院)、李涯松(浙江省人民医院)、李敬文(《中国防痨杂志》期刊社)、吴文琪(北京大学深圳医院)、吴桂辉(成都市公共卫生临床医疗中心)、吴锐(南昌大学第一附属医院)、何娟(北京大学深圳医院)、沙巍(同济大学附属上海市肺科医院)、初乃惠(首都医科大学附属北京胸科医院)、张齐龙(江西省胸科医院)、张志毅(哈尔滨医科大学附属第一医院)、张学武(北京大学人民医院)、张培泽(深圳市第三人民医院)、陈心春(深圳大学医学部)、陈秋奇(广东医科大学研究生院)、陈效友(首都医科大学附属北京地坛医院)、邵凌云(复旦大学附属华山医院)、武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院)、范永德(《中国防痨杂志》期刊社)、范琳(同济大学附属上海市肺科医院)、金龙(黑龙江省传染病防治院)、宗佩兰(江西省胸科医院)、赵永胜(北京大学深圳医院)、赵岩(中国医学科学院北京协和医院)、胡朝晖(《中华医学杂志》社有限责任公司)、钟剑球(北京大学深圳医院)、施春花(江西省人民医院)、洪小平(深圳市人民医院)、梅轶芳(深圳市第三人民医院)、梁瑞霞(河南省胸科医院)、谭守勇(广州市胸科医院)、穆荣(北京大学第三医院)

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;赵岩:对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [4] 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.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. LTBI: a guide for primary health care providers-Diagnosis of latent TB infection. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2019.
- [6] 中国防痨协会, 中国防痨协会学校与儿童结核病防治专业分会,《中国防痨杂志》编辑委员会. 重组结核杆菌融合蛋白(EC)临床应用专家共识. 中国防痨杂志, 2020, 42(8): 761-768. doi:10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2020. 08. 001.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Malaviya AN, Aggarwal VK, Rawat R, et al. Screening for latent tuberculosis infection among patients with rheumatoid arthritis in the era of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in India, a high-burden TB country: The importance of Mantoux and Quantiferon-TB Gold tests. Int J Rheum Dis, 2018, 21(8): 1563-1571. doi:10. 1111/1756-185X. 13261.
- [12] Lee J, Kim E, Jang EJ, et al. Efficacy of Treatment for Latent Tuberculosis in Patients Undergoing Treatment with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(5): 690-697. doi:10. 1513/AnnalsATS. 201608-647OC.
- [13] Cuomo G, D'Abrosca V, Iacono D, et al. The conversion rate of tuberculosis screening tests during biological therapies in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol, 2017, 36(2): 457-461. doi:10. 1007/s10067-016-3462-z.
- [14] 王子浔, 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 刘羽佳, 徐婧, 郭倩, 等. 慢性炎症性关节炎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.
- [18] 中国医学科学院病原生物学研究所, 中国疾病预防控制中心, 中国科学院地理科学与资源研究所. 全国结核分枝杆菌潜伏感染率估算专家共识. 中国防痨杂志, 2022, 44(1): 4-8. doi:10. 19982/j. issn. 1000-6621. 20210662.
- [19] Gao L, Lu W, Bai L, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. Lancet Infect Dis, 2015, 15(3): 310-319. doi:10. 1016/S1473-3099(14)71085-0.
- [20] 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: 1-36. doi:10. 1080/22221751. 2021. 2004864.
- [21] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [22] Scriver R, Armignacco O. Tuberculosis risk and anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis: a critical appraisal of national registry data. Int J Rheum Dis, 2014, 17(7): 716-724. doi:10. 1111/1756-185X. 12375.
- [23] Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical prac-

- tice. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(6):503-509. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.011.
- [24] Muhammed H, Jain A, Pattanaik SS, et al. Clinical spectrum of active tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 2021, 41(12):2185-2193. doi:10.1007/s00296-021-04933-0.
- [25] Greenstein L, Makan K, Tikly M. Burden of comorbidities in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(8):2077-2082. doi:10.1007/s10067-019-04511-7.
- [26] González-Naranjo LA, Coral-Enríquez JA, Restrepo-Escobar M, et al. Factors associated with active tuberculosis in Colombian patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(1):181-191. doi:10.1007/s10067-020-05225-x.
- [27] 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.
- [28] Xiao X, Da G, Xie X, et al. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus-a 37-year longitudinal survey-based study. *J Intern Med*, 2021, 290(1):101-115. doi:10.1111/joim.13218.
- [29] Yang Y, Thumboo J, Tan BH, et al. The risk of tuberculosis in SLE patients from an Asian tertiary hospital. *Rheumatol Int*, 2017, 37(6):1027-1033. doi:10.1007/s00296-017-3696-3.
- [30] Ciang NC, Chan SCW, Lau CS, et al. Risk of tuberculosis in patients with spondyloarthritis: data from a centralized electronic database in Hong Kong. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1):832. doi:10.1186/s12891-020-03855-5.
- [31] de Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, et al. Tuberculosis Risk in Ankylosing Spondylitis, Other Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis in Sweden: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(10):1563-1567. doi:10.1002/acr.23487.
- [32] Ai JW, Zhang S, Ruan QL, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*, 2015, 42(12):2229-2237. doi:10.3899/jrheum.150057.
- [33] Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med*, 2014, 46(7):547-554. doi:10.3109/07853890.2014.941919.
- [34] Cantini F, Blandizzi C, Niccoli L, et al. Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(7):861-872. doi:10.1080/14740338.2020.1774550.
- [35] 美国辉瑞制药有限公司. 枸橼酸托法替布片说明书[EB/OL]. [2022-04-28]. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14493>.
- [36] Goletti D, Petrone L, Ippolito G, et al. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(6):501-512. doi:10.1080/14787210.2018.1483238.
- [37] Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, et al. Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(1):43-51. doi:10.1001/jamadermatol.2020.3257.
- [38] Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl*, 2014, 91:56-64. doi:10.3899/jrheum.140103.
- [39] Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(3):552-562. doi:10.1093/rheumatology/keq343.
- [40] Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*, 2014, 41(1):15-23. doi:10.3899/jrheum.130466.
- [41] Lin CT, Huang WN, Hsieh CW, et al. Safety and effectiveness of tocilizumab in treating patients with rheumatoid arthritis-A three-year study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(1):141-150. doi:10.1016/j.jmii.2017.04.002.
- [42] 先声药业集团有限公司. 阿巴西普药物说明书[EB/OL]. [2022-06-08]. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_orencia.pdf.
- [43] Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*, 2006, 55(1):19-26. doi:10.1002/art.21705.
- [44] Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, et al. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(3):300-304. doi:10.1002/art.24476.
- [45] Cooray S, Zhang H, Breen R, et al. Cerebral tuberculosis in a patient with systemic lupus erythematosus following cyclophosphamide treatment: a case report. *Lupus*, 2018, 27(4):670-675. doi:10.1177/0961203317722849.
- [46] Macauley P, Rapp M, Park S, et al. Miliary Tuberculosis Presenting With Meningitis in a Patient Treated With Mycophenolate for Lupus Nephritis: Challenges in Diagnosis and Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2018, 6:2324709618770226. doi:10.1177/2324709618770226.
- [47] Ting SW, Ting SY, Lin YS, et al. Association between different systemic therapies and the risk of tuberculosis in psoriasis patients: A population-based study. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(12):e15006. doi:10.1111/ijcp.15006.
- [48] Ha YE, Joo EJ, Park SY, et al. Tacrolimus as a risk factor for tuberculosis and outcome of treatment with rifampicin in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(6):626-634. doi:10.1111/j.1399-3062.2012.00721.x.
- [49] 朱翠云. 对人类免疫缺陷病毒感染潜伏性结核感染的筛查和干预. *上海医药*, 2020, 41(11):14-16, 20. doi:10.3969/j.issn.1006-1533.2020.11.005.
- [50] Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*, 2002, 57(9):804-809. doi:10.1136/thorax.57.9.804.
- [51] 孟伟丽, 罗萍, 胡京坤, 等. BCG-PPD 与 TB-PPD 皮肤试验在大学生结核病筛查中的差异性分析. *中国防痨杂志*, 2014, 36(7):532-536. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.07.005.
- [52] Friedman L, Dedicoat M, Davies P. *Clinical Tuberculosis*. 6th ed. Boca Raton: CRC Press, 2020: 154.
- [53] Aggerbeck H, Ruhwald M, Hoff ST, et al. Interaction between C-Tb and PPD given concomitantly in a split-body randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(1):38-44. doi:10.5588/ijtld.18.0137.
- [54] Abubakar I, Jackson C, Rangaka MX. C-Tb: a latent tuberculosis skin test for the 21st century? *Lancet Respir Med*, 2017, 5(4):236-237. doi:10.1016/S2213-2600(17)30012-7.
- [55] Starshinova A, Dovgalyk I, Malkova A, et al. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *Int J Mycobacteriol*, 2020, 9(4):

- 335-346. doi:10.4103/ijmy.ijmy_131_20.
- [56] 潘艳艳, 吴园园, 蔡红娇, 等. 不同的风湿免疫性疾病患者免疫功能差异分析. 当代医学, 2020, 26(19): 1-4. doi: 10.3969/j.issn.1009-4393.2020.19.001.
- [57] Pang C, Wu Y, Wan C, et al. Accuracy of the Bronchoalveolar Lavage Enzyme-Linked Immunospot Assay for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(12): e3183. doi: 10.1097/MD.0000000000003183.
- [58] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection; an update. *Ann Intern Med*, 2008, 149(3):177-184. doi:10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241.
- [59] Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*, 2011, 204 Suppl 4(Suppl 4): S1120-S1129. doi:10.1093/infdis/jir410.
- [60] Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J*, 2016, 48(5):1411-1419. doi:10.1183/13993003.00510-2016.
- [61] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020年版). 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(11):918-946. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20200508-00570.
- [62] Kim CH, Lim JK, Yoo SS, et al. Diagnostic performance of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay and factors associated with nonpositive results in patients with miliary tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(7):986-989. doi:10.1093/cid/ciu045.
- [63] 中华医学会结核病学分会. 结核分枝杆菌 γ -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.
- [64] Behar SM, Shin DS, Maier A, et al. Use of the T-SPOT. TB assay to detect latent tuberculosis infection among rheumatic disease patients on immunosuppressive therapy. *J Rheumatol*, 2009, 36(3):546-551. doi:10.3899/jrheum.080854.
- [65] Pyo J, Cho SK, Kim D, et al. Systemic review: agreement between the latent tuberculosis screening tests among patients with rheumatic diseases. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6): 1241-1251. doi:10.3904/kjim.2016.222.
- [66] Ruan Q, Zhang S, Ai J, et al. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- γ 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.
- [67] World Health Organization. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [68] Wang PH, Lin CH, Chang TH, et al. Chest roentgenography is complementary to interferon-gamma release assay in latent tuberculosis infection screening of rheumatic patients. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 232. doi: 10.1186/s12890-020-01274-9.
- [69] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2):7-11. doi:10.3969/j.issn.1672-7185.2013.02.005.
- [70] Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(11):e1080-e1089. doi:10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
- [71] 中国防痨协会. 高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识. 中国防痨杂志, 2021, 43(9):874-878. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.004.
- [72] Health Protection Surveillance Centre. Guidelines on the Prevention and Control of Tuberculosis in Ireland, 2010-Amended 2014. Dublin: Health Protection Surveillance Centre, 2014; 41-42.
- [73] Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(5):625-639. doi:10.1002/acr.21641.
- [74] Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*, 2020, 69(1):1-11. doi: 10.15585/mmwr.rr6901a1.
- [75] Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*, 2011, 365(23):2155-2166. doi:10.1056/NEJMoa1104875.
- [76] Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(3):247-255. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
- [77] 中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 等. 儿童结核分枝杆菌潜伏感染筛查和预防性治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4):345-349. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20200106-00006.

(收稿日期:2022-06-09)

(本文编辑:李敬文)