

·标准与共识·

肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病 预防与管理专家共识

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

近年来随着生物制剂在中国不断的广泛应用,明显改善类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)等患者的临床进程及预后,使其致残率显著下降,大大改善了患者的生活质量以及劳动能力,目前这种新型的治疗手段已为广大医生所认可。但与此同时,用药安全性的问题也愈发受到了广大风湿科医生和患者的重视,尤其是对于肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂应用中结核病的预防与管理的问题已经成为临床上必须面对的重要问题之一。

2003—2012 年,欧美等国家在此方面已经开展了大量研究,并陆续推出了一些指南或专家建议来规范 TNF 拮抗剂的应用。但鉴于结核病流行病学的差异,我国可供借鉴的经验非常有限。近年来,韩国、日本等亚洲国家以及中国台湾地区均先于我国大陆在风湿病人群中开展了大量与结核病诊断、预防、治疗相关的临床研究,其经验虽可供我们参考,但也并不完全适用于我国大陆国情。

本共识(要点见表 1)在参考国内外文献和我国流行病学资料的基础上,结合风湿免疫科、结核科专家的临床经验制定而成,旨在指导临床医生在使用 TNF 拮抗剂过程中对患者进行结核病的筛查与管理。

1 每位准备接受 TNF 拮抗剂治疗的患者都应在用药前进行结核病筛查

中国是全球 22 个结核病高负担国家之一,2000 年全国第四次结核病流行病学抽样调查结果显示,我国约有半数人口,即 5.5 亿人口感染了结核分枝杆菌。2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查结果显示,我国结核病年发病人数约为 130 万,占全球发病的 14.3%,位居全球第 2 位^[1]。

大量研究发现,RA 等自身免疫病患者,其结核病的发病风险明显高于普通人群,约为普通人群的 2~16 倍^[2-3]。而 TNF 拮抗剂的应用可能进一步增加了这些患者发生结核病的风险。西班牙的研究显示,RA 患者本身结核病的患病率就比普通人群高 4 倍^[4],而 TNF 拮抗剂治疗的 RA 患者,其结核病患病率增加到了 12~20 倍^[5]。可能的机制为,TNF- α 可提高巨噬细胞的吞噬能力并杀死结核分枝杆菌,能够促进结核病分枝杆菌感染后周围肉芽肿的形成,阻断其播散。当 TNF- α 的作用被阻断后,这些保护作用减弱或消失。因此,应用 TNF 拮抗剂治疗存在增加结核病发生风险的可能^[6]。Chen 等^[7]研究发现,应用 TNF 拮抗剂治疗 RA,其结核发生的风险有 2 个高峰,第 1 个多在开始治疗后的 3 个月内,第 2 个多在 20~24 个月内,并推测早期发生的活动性结核病变大多来自于结核潜伏感染(LTBI)的活化,后期源自新发结核感染。对于我国大陆而言,TNF 拮抗剂的应用多为短期治疗,因此,LTBI 活化的预防和管理更为必要。陈旧性的结核病灶代表患者曾患过结核病,而非单纯 LTBI,其病灶内可能有滞留状态的结核菌。这些患者一般情况下无需治疗,但在接受 TNF 拮抗剂治疗后,存在活化的可能,亦应在用药前进行排查。

综上,建议每位准备接受 TNF 拮抗剂治疗的患者都应在用药前明确是否存在 LTBI 以及陈旧性结核病。

2 筛查手段

2.1 详细询问结核病相关病史,包括危险因素评估、结核病史、接触史、治疗史、既往接种卡介苗的情况

危险因素包括^[8]:①是否有高风险环境工作史,如细菌实验室、医疗机构等;②是否有高风险环境生活史,如监狱等;③是否有已知的结核患者密切接触史;④是否有结核病史或者抗结核药物使用史;⑤是否有静脉注射毒品史;⑥是否为酗酒者;⑦是否有已

表 1 TNF 拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识要点

结核病的相关定义

1. 结核潜伏感染(latent TB infection, LTBI)

指机体感染了结核分枝杆菌,但结核菌在体内处于持留状态,感染者无结核病中毒症状,亦未在体内发现明确结核病灶,但是结核菌素皮肤试验(tuberculosis skin test, TST)和(或)干扰素- γ 释放试验(IFN- γ release assays, IGRAs)阳性,目前尚无诊断金标准。一般无需治疗,但在特殊情况下,如免疫抑制的患者,需给予预防性抗结核治疗

2. 结核感染(状态)

有结核病中毒症状,如午后低热、盗汗、乏力、食欲不振, TST 和(或)IGRAs 阳性,但以目前检查手段未找到具体结核病灶,排除其他疾病,临床诊断为结核感染(状态),需要进行标准抗结核治疗

3. 活动性结核病

具有下列情况下,考虑结核病活动(具体诊断标准请参见正文),须进行标准抗结核治疗

1) 痰菌阳性肺结核

2) 痰菌阴性肺结核,但是肺内病变呈现渗出、干酪、空洞性病变,或近期肺内出现新的结核播散病灶

3) 活动性肺外结核病

4. 陈旧性结核病

结核病变稳定,影像学表现以增殖、纤维索条、钙化为主,无结核病中毒症状。一般无需处理,特殊情况下需给予预防性抗结核治疗

TNF 拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识要点

1. 每位准备接受 TNF 拮抗剂治疗的患者都应在用药前进行结核病筛查

1) LTBI 以及陈旧性结核病患者在接受 TNF 拮抗剂治疗前,需给予预防性抗结核治疗

2) 活动性结核病与结核感染(状态)的患者不推荐 TNF 拮抗剂治疗,且需请专科·医生给予标准抗结核治疗

2. 筛查方法

1) 详细询问结核病相关病史,包括危险因素评估、结核病史、接触史、治疗史、既往接种卡介苗的情况

2) 辅助检查:胸部 X 线片、TST 和(或)IGRAs,必要时可补充胸部 CT 检查

①有条件者建议优选 IGRAs 检测

②尤其对于结核病及非结核分枝杆菌感染的高发区人群、卡介苗接种者、曾接受过免疫抑制治疗的患者、合并糖尿病的患者、TST 硬结 ≥ 10 mm 的患者,采用 IGRAs 检测相对必要

③胸部 CT 较胸部 X 线片更可靠,病情需要时,可检查胸部 CT

3. 预防性抗结核治疗的适用人群

1) LTBI 人群:IGRAs 阳性或 TST 硬结 ≥ 10 mm,且无结核病中毒症状,胸部 X 线片正常的患者

2) 陈旧性结核病患者:既往有或无结核病史,胸部 X 线片/胸部 CT 等检查证实为陈旧性结核病,但从未经过抗结核治疗的患者

3) 必要时请专科·医生会诊,决定是否给予预防性抗结核治疗

4. 预防性抗结核的治疗方案建议和专科·医师讨论后决定,可参考以下方案

1) 异烟肼 0.3 g/d,利福平 0.45 g/d,连续治疗 6 个月

2) 异烟肼 0.6 g,每周 2 次,利福喷丁 0.6 g,每周 2 次,连续治疗 6 个月

3) 在接受预防性抗结核治疗至少 4 周后,可开始使用 TNF 拮抗剂

5. 患者在接受 TNF 拮抗剂治疗的过程中应进行严密监测,警惕 LTBI 的活化以及新发结核感染

1) 监测方法

①常规方法:临床症状、体征,胸部 X 线片,有条件者同时监测 IGRAs

②如出现可疑结核症状,则进一步完善肺结核的病原学检查,同时, TNF 拮抗剂相关结核以肺外结核病多见,临床上应予以警惕

2) 监测频率

①用药后第 3、6 个月复查,之后每 6 个月复查 1 次,直到停药后 3 个月

②对于应用单克隆抗体类 TNF 拮抗剂的患者,以及具有高危因素的人群,建议适当增加随访频率

③若患者在治疗中出现可疑结核症状,应随时就诊

6. 对于具有结核高危因素、经病情评估后需使用 TNF 拮抗剂治疗的患者,推荐使用融合蛋白类 TNF 拮抗剂,如依那西普,其次考虑单克隆抗体类 TNF 拮抗剂,如英夫利西单抗、阿达木单抗

7. 如果判定是活动性结核病或结核感染(状态),须转专科医院就诊,活动性结核病的判定标准请参见正文

注:·专科:各地均有结核病定点医疗机构,通常为结核病专科医院或为综合医院感染科

知的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者;⑧是否有皮质类固醇药物和免疫抑制类药物使用史;⑨是否有非结核分枝杆菌(NTM)感染史;⑩是否有已知的影像学或者微生物学结果提示结核杆菌感染。

2.2 辅助检查

2.2.1 胸部 X 线片^[9]:由于结核病 90%为肺结核,因此,胸部 X 线片在结核病的筛查中非常必要,主要用于筛查肺部结核病变及部分纵隔淋巴结,不适用于肺外结核病的筛查,如盆腔结核等。

肺结核胸部 X 线表现可有如下特点:①多发生在肺上叶尖后段、肺下叶背段、后基底段。②病变可局限,也可多肺段侵犯。③影像可呈多形态表现(即同时呈现渗出、增殖、纤维和干酪性病变),也可伴有钙化,易合并空洞,可伴有支气管播散灶、胸腔积液、胸膜增厚与粘连。④呈球形病灶时(结核球)直径多在 3 cm 以内,周围可有卫星病灶,内侧端可有引流支气管征。⑤病变吸收相对较慢(1 个月以内变化较小)。

结核病活动性病变以渗出、干酪、空洞为主,陈旧病变以增殖、纤维索条、钙化为主。胸部 CT 可清晰展现肺内病灶的性质,如空洞、渗出及索条,较胸部 X 线片可靠,故必要时完善 CT 检查。

2.2.2 结核菌素皮肤试验(TST):已广泛应用于 LTBI 的筛查,但对于风湿病患者而言,其诊断价值有限。研究发现,与健康人相比,风湿病患者 TST 假阴性的比例较高。因此,中国台湾地区的风湿病学者研究表明,通过两步 TST 筛查,可将 TST 敏感性从 18.6%提高到 41.9%^[10]。但大陆的结核病专家认为由于前次 TST 试验可能增加第 2 次检查的假阳性率,因此,在临床实践中,通常在初次 TST 试验后 3 个月内不建议进行第 2 次 TST 检测,如病情需要,建议采用干扰素- γ 释放试验(IGRAs)协助判断。此外,TST 也存在假阳性的可能。由于 TST 采用结核分枝杆菌复合抗原,与卡介苗及 NTM 抗原有交叉,因此其结果受卡介苗接种及 NTM 感染的影响。对于 NTM 感染,大陆地区的流行病学调查显示 NTM 感染发病率有上升趋势,由 1990 年的 4.9%上升至 2010 年 22.9%^[11],因此在 NTM 的高流行区域,TST 结果的参考价值较低,建议进行 IGRAs 检测。

各国对于评价 TST 在风湿病患者 LTBI 筛查中的意义尚缺乏统一的判定标准,如日本的阳性标准定义为红斑直径 ≥ 20 mm 或出现硬结^[12];英国胸科协会(BTS)推荐^[13]:有卡介苗接种史的患者,硬结直

径 >14 mm 为阳性,无卡介苗接种史的患者硬结直径 >5 mm 为阳性,同时强调 TST 只在近期未接受过免疫抑制治疗的患者中存在诊断价值。我国目前尚缺乏大样本相关研究,但考虑到人群普遍接种卡介苗,且大部分患者均接受过免疫抑制治疗,故对于 TST 硬结 ≥ 10 mm 的患者,应予以警惕,有条件者建议进一步完善 IGRAs 检测。

2.2.3 IGRAs:目前 IGRAs 包括 Quanti FERON-TB Gold In-Tube (QFI-GIT) 和 T 细胞酶联免疫斑点法(T-SPOT) 2 种,需收集患者外周血白细胞,与分枝杆菌特异性蛋白共培养。由于机体感染结核分枝杆菌以后,存在于血液中的特异性淋巴细胞会在再次接触结核分枝杆菌特异性抗原时,产生和分泌干扰素- γ 。通过定量检测释放的干扰素- γ 的水平或计数可以有效释放干扰素- γ 的细胞,可对结核杆菌的感染情况做出判断,由此来判定患者是否存在 LTBI。IGRAs 采用的抗原与卡介苗及绝大多数 NTM 无交叉,可避免卡介苗接种和 NTM 感染带来的假阳性;并且,因其为体外免疫诊断试验,可最大程度避免机体免疫状态对实验结果的影响。但由于其价格昂贵,操作较 TST 复杂,因此在一定程度上限制了其在国内的应用。裘昊旻等^[13]比较了 T-SPOT 与 TST 对我国风湿病患者 LTBI 的诊断价值。研究发现,卡介苗接种史、既往有结核病史的患者 TST 的阳性率显著增高,但二者在 T-SPOT 检测的阳性率差异无统计学意义。须强调的是,IGRAs 阳性只能提示体内存在结核菌,并不能区分 LTBI、活动结核病和陈旧性结核病,不能作为结核病是否活动的判断指标。

综上建议,有条件的患者应优选 IGRAs 检测,尤其是对于结核病及 NTM 感染的高发区人群、卡介苗接种者、曾接受过免疫抑制剂治疗的患者、合并糖尿病的患者,以及 TST 硬结 ≥ 10 mm 的患者,采用 IGRAs 筛查相对必要(我国结核病的相对高发区:2010 年我国流行病学调查结果显示,西部地区传染性肺结核患病率约为中部地区的 1.7 倍和东部地区的 2.4 倍;农村地区患病率约为城镇地区的 1.6 倍^[12]。国内 NTM 高发区域:我国沿海地区较内陆患病率高)。

3 预防性抗结核治疗的适用人群

3.1 LTBI 人群:IGRAs 阳性或 TST 硬结 ≥ 10 mm,且无结核病中毒症状,胸部 X 线片正常的患者。我国一项研究对 127 例接受生物制剂治疗的风湿病患者进行了随访,研究对 TST ≥ 10 mm 且 IGRAs(+)的

患者给予预防性抗结核治疗后再接受生物制剂治疗, TST ≥ 10 mm 且 IGRAs(-) 以及 TST < 10 mm 的患者 42 例, 直接接受生物制剂治疗, 随访 6~18 个月, 均未观察到结核发生^[13]。

3.2 陈旧性结核病患者: 既往有或无结核病史, 胸部 X 线片/胸部 CT 等检查证实为陈旧性结核病, 但从未经过抗结核治疗的患者。陈旧性的结核病灶代表曾患过结核病, 而非单纯 LTBI, 其病灶内可能有持留状态的结核菌, 在接受 TNF 拮抗剂治疗后, 存在活化的可能, 因此, 应在给予 TNF 拮抗剂治疗前给予预防性抗结核治疗。

4 预防性抗结核治疗方案建议和专科医师讨论后决定

有关预防性抗结核治疗的药物选择以及疗程, 目前各国没有统一的方案, 单药异烟肼 300 mg 治疗 9 个月是美国疾病控制与预防中心(CDC)以及大部分国家推荐的预防性抗结核的治疗方案^[14]。但对于中国而言, 结核病发生率高的同时耐药结核病的比率依然较高, 2008 年我国耐药基线调查结果显示我国耐多药结核病占 8.32%, 与其他国家相比十分严重。因此, 我国不推荐单药预防性治疗, 推荐采用联合治疗。刘新和梁瑞霞^[15]对 102 例 TST 强阳性的结核患者家属进行分组对照, 进行异烟肼和利福平联合预防性用药 3 个月, 对照组未服药, 结果表明异烟肼和利福平联用在预防 TST 强阳性人群的结核发病中效果显著。

预防性抗结核治疗方案建议和专科医师讨论后决定, 可参考以下方案: ①异烟肼 0.3 g/d, 利福平 0.45 g/d, 连续治疗 6 个月; ②异烟肼 0.6 g, 每周 2 次, 利福平 0.6 g, 每周 2 次, 连续治疗 6 个月; ③在接受预防性抗结核治疗至少 4 周后, 可开始使用 TNF 拮抗剂。

由于抗结核药物不良反应发生率高且部分较严重, 最常见的不良反应包括恶心、呕吐、药物性肝损害、瘙痒、皮疹等, 因此建议在用药前完善肝功能、肾功能、血常规的检查, 并在用药后第 2、4 周给予复查, 此后每 4 周复查 1 次^[16], 保证用药的安全性。

5 患者在接受 TNF 拮抗剂治疗的过程中应对结核感染进行严密监测, 警惕 LTBI 的活化以及新发结核感染

由于现有的检测手段仍存在局限性, 用药前筛查以及必要的预防性抗结核治疗仅能够降低 LTBI 活化的风险, 并不能完全消除, 即对于这些患者而

言, 在应用 TNF 拮抗剂治疗过程中发生结核的风险依然存在, 须严密监测。常规监测手段包括: 临床症状、体征, 胸部 X 线片, 在治疗期间 IGRAs 阳性意义参考价值较大, 有条件者应同时监测 IGRAs。如患者出现可疑结核症状, 则进一步完善肺结核病原学检查, 同时, 因 TNF 拮抗剂相关结核以肺外结核病多见, 临床上也应予以警惕。监测频率: ①研究提示 LTBI 的活化多发生在 TNF 拮抗剂开始治疗后的 3 个月内^[7], 同时, 鉴于实验室从结核分枝杆菌接种到形成可检测的菌落, 大约需要 4~8 周的时间^[17]。因此, 推荐初始用药后第 3、6 个月随访筛查, 之后每 6 个月随访筛查 1 次。②对于 TNF 拮抗剂停用后是否依然存在增加结核感染的可能目前不得而知, 依据药物在体内清除需要 5 个半衰期, 建议对于结核感染的监测应随访至停药后 3 个月。③几项大规模的研究发现, 依那西普治疗的患者其结核病的发生率显著低于单克隆抗体^[18], 因此, 建议对于应用单克隆抗体类 TNF 拮抗剂的患者应适当增加随访频率。④若患者在治疗中出现可疑结核症状, 应随时就诊。

6 对于具有结核高危因素、经病情评估后需使用 TNF 拮抗剂治疗的患者, 推荐使用融合蛋白类 TNF 拮抗剂, 如依那西普, 其次考虑单克隆抗体类 TNF 拮抗剂, 如英夫利西单抗、阿达木单抗

RATIO 研究表明^[18], 经过有效的用药前结核筛查以及相应的预防性抗结核治疗后, 依那西普治疗并未增加结核病发生风险, 而英夫利西单抗与阿达木单抗治疗的患者, 其结核病发生风险分别为健康人群的 18.6 倍与 29.3 倍, 这可能与其作用机制不同相关, 单克隆抗体类 TNF 拮抗剂会引起表达跨膜 TNF 的免疫细胞裂解, 从而降低了机体对结核分枝杆菌的防御能力, 而依那西普并未检测到有此类作用^[6-7, 19-20]。

7 如果判定是活动性结核病或结核感染(状态), 须转专科医院就诊并给予标准抗结核治疗

活动性结核病包括痰菌阳性肺结核、痰菌阴性肺结核以及肺外结核病, 其判定标准可参照《肺结核诊断和治疗指南》^[9]及专科医生的建议。①痰菌阳性肺结核: 痰涂片 1 次(++)或 2 次(+)以上, 或结核分枝杆菌培养阳性即可诊断为痰菌阳性结核。②痰菌阴性肺结核: 3 次痰涂片及 1 次培养阴性的肺结核, 其诊断标准见表 2。③活动性肺外结核病: 有相应的肺外表现。基本同痰菌阴性肺结核诊断依据。一经判定为活动性结核病或结核感染(状态), 须转专科医

院就诊。

表 2 痰菌阴性肺结核诊断标准^[9]

1. 典型肺结核临床症状和胸部 X 线表现
2. 抗结核治疗有效
3. 临床可排除其他非结核性肺部疾患
4. TST(5 TU)强阳性;血清抗结核抗体阳性
5. 痰结核菌聚合酶链反应(PCR)+探针检测呈阳性
6. 肺外组织病理证实结核病变
7. 支气管肺泡灌洗液(BALF)检出抗酸分支杆菌
8. 支气管或肺部组织病理证实结核病变

具备 1~6 中 3 项或 7~8 条中任何 1 项可确诊

TNF 拮抗剂应用中结核病预防与管理专家建议组成员 (按照姓氏拼音排序):上海交通大学医学院附属仁济医院(鲍春德);中国台中荣民总医院(陈得源);中国台中荣民总医院(陈怡行);中山大学附属第三医院(古洁若);首都医科大学附属北京胸科医院(高孟秋);解放军总医院(黄烽);卫生部北京医院(黄慈波);北京大学人民医院(栗占国);四川大学华西医院(刘毅);山东大学齐鲁医院(李兴福);山西医科大学第二医院(李小峰);南京大学医学院附属鼓楼医院(孙凌云);北京大学人民医院(苏茵);中日友好医院(王国春);兰州大学第二医院(王轶);浙江大学医学部附属第二医院(吴华香);新疆维吾尔自治区人民医院(武丽君);中国医科大学附属第一医院(肖卫国);中国台中荣民总医院(谢祖怡);第二军医大学附属长征医院(徐沪济);中国医学科学院 北京协和医院(曾小峰);中国医学科学院 北京协和医院(张奉春);广东省人民医院(张晓);中国医学科学院 北京协和医院(张炬);哈尔滨医科大学附属第一医院(张志毅);第二军医大学附属长海医院(赵东宝);中国医学科学院 北京协和医院(赵岩);第四军医大学西京医院(朱平);复旦大学附属华山医院(邹和建);中南大学湘雅医院(左晓霞)

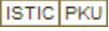
参考文献

- [1] 吴雪琼. 新型结核病疫苗的研究现状与发展趋势. 中国防痨杂志, 2012, 34: 133-137.
- [2] Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, et al. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*, 2009, 61: 300-304.
- [3] Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*, 2007, 34: 706-711.
- [4] Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003, 30: 1436-1439.
- [5] Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 2122-2127.
- [6] Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2006, 43: 717-722.
- [7] Chen DY, Shen GH, Lan JL, et al. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF- α inhibitors: the utility of IFN- γ assay. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 231-237.
- [8] 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: 625-639.
- [9] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24: 70-74.
- [10] Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, et al. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum*, 2008, 59: 800-806.
- [11] Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol*, 2006, 16: 63-67.
- [12] Ledingham L, Wilkinson C, Deighton C. Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF- α treatments. *Rheumatology*, 2005, 44: 1205-1206.
- [13] 裘昊昱, 薛愉, 邹和建, 等. T 细胞酶联免疫斑点法对风湿病患者潜伏性结核感染筛查诊断价值的再研究. 中华风湿病学杂志, 2010, 14: 301-304.
- [14] Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 1766-1772.
- [15] 刘新, 梁瑞霞. 异烟肼与利福平联用预防结核素强阳性人群发病的观察. 中原医刊, 2004, 31: 55.
- [16] 苏长海, 季晖, 任水明, 等. 抗结核药物不良反应及其危害. 中国医院药学杂志, 2010, 30: 176-177.
- [17] 余传星, 赵白云, 朱玲, 等. 荧光定量 PCR 在结核杆菌微菌落培养研究中的应用. 福建中医学院学报, 2009, 19: 51-53.
- [18] Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 1884-1894.
- [19] Olleros ML, Vesin D, Lambou AF, et al. Dominant-negative tumor necrosis factor protects from *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guérin (BCG) and endotoxin-induced liver injury without compromising host immunity to BCG and *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*, 2009, 199: 1053-1063.
- [20] Spohn G, Guler R, Johansen P, et al. A virus-like particle-based vaccine selectively targeting soluble TNF- α protects from arthritis without inducing reactivation of latent tuberculosis. *J Immunol*, 2007, 178: 7450-7457.

(收稿日期:2013-01-15)

(本文编辑:臧长海)

肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识

作者: [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](#),
作者单位:
刊名: [中华风湿病学杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Rheumatology](#)
年, 卷(期): 2013, 17(8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201308002.aspx