

HIV 合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识

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

通信作者:李太生,中国医学科学院北京协和医院感染科,100730, Email: litsh@263.

net; 卢洪洲,上海市公共卫生临床中心感染科,201508, Email: luhongzhou@fudan.

edu. cn

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2017. 02. 001

【关键词】 HIV; 分枝杆菌,结核; 诊断; 治疗; 共识

基金项目:国家十二五科技重大专项(2012ZX10001003,2012ZX09303013)

Expert consensus on diagnosis and treatment of HIV infection combined with *Mycobacterium tuberculosis* infection AIDS Professional Group, Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Association and AIDS Professional Group, Society of Tropical Diseases and Parasitology of Chinese Medical Association

Corresponding authors: Li Taisheng, Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: litsh@263. net; Lu Hongzhou, Department of Infectious Diseases, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China, Email: luhongzhou@fudan. edu. cn

【Key words】 HIV; *Mycobacterium tuberculosis*; Diagnosis; Treatment; Consensus

Fund program: National Major Science and Technology Project during the Twelfth Five-year Plan Period (2012ZX10001003,2012ZX09303013)

人体感染结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 后可表现为潜伏结核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI) 和结核病 (Tuberculosis) 两种情况^[1]。HIV 感染是结核病发病的独立危险因素, HIV 感染者 LTBI 进展为结核病的风险较 HIV 阴性者显著增加^[2-3]。结核病是 HIV 感染者最常见的机会感染之一, 是 HIV 感染者疾病进展的重要影响因素^[4], 也是艾滋病患者 (包括已接受抗病毒治疗的患者) 死亡的重要原因^[5]。世界卫生组织 (WHO) 数据显示, 2015 年 35% 的艾滋病相关死亡是由于结核病所致^[6]。HIV/MTB 合并感染已经成为影响公众健康的重要公共卫生问题。荟萃分析显示^[7], MTB/HIV 合并感染率为 23. 51%, 非洲、亚洲、欧洲、拉丁美洲和美国 MTB/HIV 合并感染率分别为 31. 25%、17. 21%、20. 11%、25. 06% 和 14. 84%。中国大陆 HIV 感染者和艾滋病患者中结核病的患病率分别为 7. 2% 和 22. 8%^[8]。

HIV/MTB 合并感染的诊断相对更为困难^[9], 临床表现不典型, 合并多种其他机会感染使病情更加复杂, 肺外结核病相对更为常见。一项基于尸检研究结果的分析显示, 在资源受限地区结核病占成人艾滋病相关疾病死亡的 40%, 其中近 50% 在死亡前没有得到诊断^[10]。HIV/MTB 合并感染的诊治有其特殊性, 涉及到抗结核和抗 HIV 治疗两个方面, 药物不良反应、服药依从性、药物间相互作用等均会影响治疗效果, HIV 感染者结核病治疗成功率也相对较低。

为了进一步规范 HIV/MTB 合并感染的诊治, 中华医学会感染病学分会艾滋病学组和中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组共同制订了此专家共识。本共识是基于我国 HIV/MTB 合并感染的流行现状、临床实践和研究进展进行编写, 同时参考了国内外 HIV/MTB 合并感染诊疗相关指南。本共识将随着 HIV/MTB 合并感染流行病学的变迁以及临床与基础研究的进步而定期更新。

1 LTBI 的诊治

1.1 LTBI 的定义 LTBI 指的是机体对 MTB 抗原

刺激产生持续的免疫应答但无明显活动性结核病表现的一种状态^[11]。感染者没有结核病的任何症状和体征,痰等各种标本抗酸染色涂片和培养均为阴性,影像学检查正常。LTBI 不具有传染性,但机体免疫状态发生改变后可进展为活动性结核病。在某些情况下,MTB 可以一直呈潜伏感染而不发病,是否进展为活动性结核病与机体的免疫状态密切相关。在 HIV 阴性健康人群中,LTBI 终生进展为活动性结核病的风险为 5% ~ 10%,且多发生在感染后的 18 个月内;在 HIV 感染者中,LTBI 进展为活动性结核病的风险显著高于 HIV 阴性者,其风险为每年 7% ~ 10%^[11]。

1.2 LTBI 的筛查方法 目前尚无用于 LTBI 筛查的“金标准”。临床实践中用于 LTBI 筛查的方法主要有:结核菌素皮肤试验(Mantoux tuberculin skin test, TST)、干扰素- γ 释放试验(Interferon- γ release assays, IGRA)。TST 简单易行,但无法区分 MTB 感染和卡介苗(BCG)接种,在免疫缺陷人群中的敏感性较低。IGRA 检测 LTBI 的特异性高于 TST,且不受 BCG 接种以及非结核分枝杆菌(NTM)感染的影响^[1]。相对于 TST 而言,IGRA 的敏感性受免疫缺陷的影响要小^[11]。IGRA 检测阳性者未来进展为活动性结核病的风险高于 TST 检测阳性者。

根据 WHO 相关指南^[11], HIV 感染者应常规接受 LTBI 筛查,基于对检测效率、成本及检测方法可及性的综合考虑,WHO 建议在高收入国家以及结核病发病率低于 100/10 万的中等偏上收入的国家(按照 WHO 的数据,我国属于这种情况),TST 和 IGRA 均可用于 HIV 人群 LTBI 的筛查,而在低收入国家并不推荐使用 IGRA 代替 TST 进行 LTBI 的筛查^[12]。鉴于我国 BCG 接种较为普遍,以及结核病的流行状况,目前推荐 IGRA 作为 LTBI 筛查的主要方法,应用较多的 IGRA 检测方法是 T-SPOT. TB。基层医院由于检测条件有限,难以开展 IGRA,也可考虑使用 TST 筛查 LTBI。考虑到 HIV 感染者 LTBI 进展为活动性结核病的风险高这一事实,IGRA 和 TST 检测阳性均应看作是 MTB 感染的有力证据,并应注意排除活动性结核病的可能。

1.3 LTBI 的筛查策略 我国为结核病高负担国家,为了降低 HIV 感染者中活动性结核病的发病率,对 HIV 感染者进行 LTBI 筛查极为重要。建议所有 HIV 感染者,无论是否已接受抗病毒治疗(ART)均应常规接受 LTBI 筛查^[11]。进行 LTBI 筛查前,应询问患者是否有结核病相关临床表现(发

热、咳嗽、咯血、盗汗、体重减轻、胸痛、乏力、呼吸困难等),如患者具有相关临床表现则进行痰涂片、痰培养以及影像学检查排除活动性结核病可能。如无特殊不适,则进一步筛查是否为 LTBI,推荐使用 IGRA(首选)和 TST(IGRA 不可获得或无法进行时可选择),阳性者考虑为 LTBI。在启动 LTBI 干预治疗前,需进行痰涂片、痰培养以及影像学检查以排除活动性结核病可能。

HIV 感染者中 LTBI 的筛查人群推荐如下^[1]:所有新确诊的 HIV 感染者均应进行 LTBI 筛查;严重免疫抑制的 HIV 感染者($CD4^+T$ 淋巴细胞计数 < 200 个/ μL),如 LTBI 筛查阴性而又没有接受结核病预防性治疗,应在启动 ART 后免疫功能得到重建,即 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数 ≥ 200 个/ μL 后再次进行 LTBI 筛查;对于反复或正暴露于活动性结核病的 HIV 感染者建议每年均接受 LTBI 筛查。

1.4 LTBI 的干预 HIV 感染(包括孕妇)合并 LTBI 者推荐接受结核病预防性治疗和 ART。合并 LTBI 的 HIV 感染者建议尽早接受 ART,ART 方案与普通 HIV 患者相同,但需考虑到药物不良反应增加的可能性。目前我国常用的免费 ART 方案为:替诺福韦(TDF) + 拉米夫定(3TC) + 依非韦伦(EFV);齐多夫定(AZT) + 3TC + EFV。尽量不选择含奈韦拉平(NVP)的方案,也可根据情况选择 TDF/恩曲他滨(FTC)、整合酶抑制剂、利匹韦林等尚未列入免费目录的抗病毒药物。推荐的 LTBI 干预方案如下:(1)推荐疗程为 9 个月的异烟肼(INH)方案(口服,1 次/d,300 mg/次;或 900 mg,2 次/周),同时联用维生素 B6(25 mg/d)以减少周围神经炎的发生。(2)可口服利福平(RIF),1 次/d,600 mg/次,4 个月;或联用利福布汀 4 个月(具体剂量依据合并用药情况进行调整)。(3)可口服利福喷丁加 INH,1 次/周,疗程 12 周,使用此方案时,ART 方案只可选择含 EFV 或拉替拉韦(RAL)的方案。需要注意抗病毒药物和抗结核药物之间的相互作用(表 1)^[1,13]。

LTBI 预防性治疗中应密切监测药物的不良反应以及服药依从性。如出现肝脏损害应按照肝损害后的处理方案进行处理,待肝功能恢复后可重启干预治疗,可在密切观察下使用原来药物,也可更换为其他干预方案。

HIV 感染者如果与活动性结核病患者有密切接触,不论 TST 和 IGRA 检测结果如何,均推荐接受结核病预防性治疗^[1]。

表 1 抗结核药物与抗病毒药物之间相互作用^[1,13]

抗结核药物	抗 HIV 药物	合并用药对彼此的影响	临床注意及推荐剂量
利福平	依非韦伦	依非韦伦 AUC 下降 26%	保持依非韦伦原剂量,建议有条件者检测血浆药物浓度;部分临床专家建议对于体重 > 60 kg 者,增加依非韦伦至 800 mg
	依曲韦林	可能显著降低依曲韦林浓度	不推荐合用
	奈韦拉平	奈韦拉平浓度下降 20% ~ 58%	不推荐合用,但在其他治疗用药无法获取的情况下,奈韦拉平仍可与利福平合用,此时奈韦拉平不需导入期,开始即按 200 mg,2 次/d 给药。
	利匹韦林	利匹韦林 AUC 下降 80%	不推荐合用
	所有蛋白酶抑制剂	蛋白酶抑制剂浓度下降 > 75%	不可合用,即使加用利托那韦之蛋白酶抑制剂者亦不可合用。
	DTG	利福平与 DTG (50 mg,2 次/d) 合用时,比单用 DTG (50 mg,2 次/d) 者,DTG AUC 下降 54%,血浆谷浓度下降 72%;利福平与 DTG (50 mg,2 次/d) 合用时,比单用 DTG (50 mg,1 次/d) 者,DTG AUC 上升 33%,血浆谷浓度上升 22%	HIV 对整合酶抑制剂无可疑或确定的耐药突变时,推荐 DTG (50 mg,2 次/d);若有可疑或确定耐药突变者,建议将利福平换为利福布汀
	EVG/COBI/TDF/FTC, EVG 联用 (PI/r)	可能会明显降低 EVG 和 COBI 浓度	不可合用
利福布汀	拉替拉韦	利福平与拉替拉韦 (400 mg,2 次/d) 合用时,比单用拉替拉韦 (400 mg,2 次/d) 者,拉替拉韦 AUC 下降 40%,谷浓度降低 61%;利福平与拉替拉韦 (800 mg,2 次/d) 合用时,比单用拉替拉韦 (400 mg,2 次/d) 者,拉替拉韦 AUC 上升 27%,谷浓度降低 53%	推荐拉替拉韦剂量:800 mg,2 次/d。密切检测抗病毒疗效或考虑将利福平换为利福布汀
	依非韦伦	利福布汀浓度下降 38%	利福布汀剂量 45 ~ 600 mg/d
	依曲韦林	利福布汀和其代谢物 AUC 下降 17%,依曲韦林 AUC 下降 37%	若依曲韦林与含有利托那韦的蛋白酶抑制剂联用,不建议合用利福布汀;若依曲韦林未与含有利托那韦的蛋白酶抑制剂联用,合用利福布汀时建议剂量为 1 次/d,300 mg/次
	奈韦拉平	利福布汀 AUC 上升 17%,其代谢物 AUC 上升 24%;奈韦拉平血浆谷浓度降低 16%	应谨慎合用,无剂量调整必要。
	利匹韦林	利匹韦林 AUC 下降 46%	不建议合用
	阿扎那韦 (未加增强剂)	利福布汀 AUC 上升	利福布汀 150 mg/d 或 3 次/周,300 mg/次 (严密监视利福布汀的不良反应发生)
	FPV (未加增强剂)	无数据	建议换其他抗 HIV 药物
	阿扎那韦/COBI 达茹那韦/COBI	利福布汀浓度升高	
	阿扎那韦/利托那韦	与 300 mg/d 的利福布汀单用相比,阿扎那韦/利托那韦合用利福布汀 150 mg/d 者,利福布汀 AUC 升高 110%,其代谢物 AUC 升高 2 101%	
	达茹那韦/利托那韦	与 300 mg/d 的利福布汀单用相比,达茹那韦/利托那韦合用利福布汀 150 mg,隔日一次者,利福布汀 AUC 无明显变化,其代谢物 AUC 升高 881%	利福布汀 150 mg/d 或 3 次/周,300 mg/次。建议监测抗结核疗效以及血药浓度测定。此处 PK 数据来源于健康志愿者。但有报道称,同样给药剂量下 HIV 感染者利福布汀体内浓度要低于健康志愿者。
万有数据	FPV/r	与 300 mg/d 的利福布汀单用相比,FPV/r 合用利福布汀 150 mg,隔日一次者,利福布汀和其代谢物 AUC 升高 64%	
	洛匹那韦/利托那韦	与 300 mg/d 的利福布汀单用相比,洛匹那韦/利托那韦合用利福布汀 150 mg/d 者,利福布汀及其代谢物 AUC 升高 473%	
	阿扎那韦/利托那韦	利福布汀及其代谢物 AUC 升高 333%	

续表 1

抗结核药物	抗 HIV 药物	合并用药对彼此的影响	临床注意及推荐剂量
利福布汀	DTG	利福布汀 300 mg/d 者,DTG AUC 无明显变化,谷浓度降低 30%	没必要调整剂量
	EVG/COBI/TDF/FTC	利福布汀 150 mg 隔日一次,联合 EVG/COBI/TDF/FTC,1 次/d,与单用利福布汀 300 mg,1 次/d 相比,利福布汀 AUC 无明显变化;25-O-去乙酰利福布汀 AUC 增加 625%;EVG AUC 下降 21%、谷浓度下降 67%	不可合用
	EVG 联用(PI/r)	EVG 代谢和利福布汀 AUC 无明显变化;25-O-去乙酰利福布汀 AUC 增加 951%	参见利福布汀与蛋白酶抑制剂合用的剂量调整
	拉替拉韦	拉替拉韦 AUC 上升 19%、谷浓度下降 20%。	没必要调整剂量

注:AUC . 药时曲线下面积;DTG. 度鲁特韦; EVG. 多替拉韦; COBI. 可比司他;TDF. 替诺福韦; FTC. 恩曲他滨; FPV. 福沙那韦; FPV/r. 含有利托那韦的福沙那韦; PK. 药物代谢动力学

2 活动性结核病的诊治

2.1 结核病的诊断 HIV 感染者结核病的诊断需要结合临床表现、辅助检查以及影像学检查结果进行综合判断,尤其要注意 HIV 感染者结核病的临床表现以及诊断有其自身特殊性,不能将用于普通人群结核病的常见诊断方法简单地套用在艾滋病合并结核病的诊断中。在进行诊断时,应注意患者的免疫功能状态,因为免疫缺陷程度对患者的临床表现以及诊断方法的敏感度与特异度等方面均存在一定影响,但是,HIV 感染者无论 CD4⁺ T 淋巴细胞计数的高低均可出现结核病。

病原检测和病理学检查仍是目前确诊结核病的主要依据。病原学检查方法主要有涂片、培养和核酸检测。涂片和培养是临床诊断结核病的基本方法,也是目前结核病确诊的主要方法;核酸检测主要分为 DNA 检测和 RNA 检测两大类,核酸检测有助于快速诊断,其敏感性高于痰涂片,建议对疑似结核病患者至少进行一次相关临床标本的 MTB 核酸检测^[14]。核酸检测对技术和设备要求较高,有条件的单位可以开展。WHO 推荐 Xpert MTB/RIF 用作 HIV 感染者结核病分子诊断的主要检测技术^[15]。HIV 感染者结核病病理学改变与其免疫状态有关,随着免疫抑制程度的加重,典型结核性肉芽肿可表现为形成不良甚至完全缺乏^[1]。

影像学检查对于 HIV 感染者结核病的诊断具有重要价值,但需注意晚期 HIV 感染者肺结核影像学表现与免疫功能尚可的 HIV 感染者存在明显不同:下叶、中叶、间质性和粟粒样渗出多见,而空洞性病变少见;胸内淋巴结病变多见,常表现为纵膈淋巴结肿大而肺门淋巴结病变相对少见^[1]。

HIV 患者结核病的诊断主要推荐意见如下:

(1)所有 HIV 感染者均应常规进行结核病筛查,常规的筛查项目包括痰涂片和痰培养,以及胸部 X 线或 CT 检查。胸部影像学检查应包含在任何疑似结核病的筛查中。有条件的可以进行痰 MTB 核酸检测。

(2)对于具有结核病相关临床表现的患者,针对可能的结核病发生部位,如中枢神经系统、肺部及腹腔等进行筛查。由于肺结核最为常见,因此,肺结核筛查应该包含在任何部位结核病的筛查中。

(3)胸部 X 线或 CT 正常的患者也不能完全排除肺结核可能,对于疑似患者推荐进行痰涂片和痰培养以及痰核酸检测。

(4)对于肺结核的诊断,推荐进行连续三次的痰涂片和培养。HIV 感染的疾病晚期或免疫高度抑制以及非空洞性病变时,痰涂片阴性肺结核较为多见,但痰培养的阳性率不受免疫缺陷的影响^[16]。推荐联合进行痰涂片和痰培养,临床标本同时应用固体和液体培养基培养。

(5)推荐尽可能留取标本进行抗酸染色涂片和 MTB 培养,以及组织病理学检查来明确诊断,减少诊断性抗结核治疗。HIV 感染者肺外结核病多见,尤其是淋巴结核、结核性胸膜炎、结核性脑膜炎、结核性心包炎和肠结核等。随着免疫抑制程度的加重,肺外结核病的可能性增大,尽早留取标本进行检测对于明确诊断至关重要,尤其注意留取粪便、尿液、脑脊液以及穿刺液进行抗酸染色涂片和培养。尽管血培养阳性率极低,临床上有条件也应尽可能进行,但对于血培养分枝杆菌阳性的患者,应注意排除 NTM 感染可能。HIV 相关性结核病患者淋巴结受累多见,淋巴结穿刺标本行病理学检查以及涂片

和培养对于结核病的诊断价值高^[17]。对于免疫功能严重抑制的患者,尿液和血液 MTB 培养的阳性率相对较高^[18-19]。组织病理学表现与患者免疫缺陷程度有关,免疫功能相对正常的患者,其结核病灶中可形成典型的肉芽肿病变,随着免疫缺陷程度的加重,病灶中肉芽肿病灶常缺乏。

(6)推荐肺结核疑似患者至少进行一次痰标本 MTB 核酸检测^[14],其他标本如支气管肺泡灌洗液(BALF)、胸水和脑脊液等建议同时进行 MTB 核酸检测,但其敏感性有待进一步评价。

(7)对于诊断困难的结核病尤其是肺外结核病,可进行 IGRA 检测和核酸检测以协助诊断,但 IGRA 检测不能用于区分 LTBI 和活动性结核病。研究显示,T-SPOT. TB 诊断艾滋病合并活动性结核病的敏感度和特异度分别为 37.1% 和 88.7%^[20],提示在免疫功能高度抑制的艾滋病患者中,不推荐 T-SPOT. TB 作为筛查活动性结核病的常规手段,但鉴于其高特异度,可用作辅助诊断工具。另一研究显示,在艾滋病合并活动性结核病中,T-SPOT. TB 检测的阳性率并不受 CD4⁺ T 淋巴细胞计数的影响^[21]。这些研究说明,T-SPOT. TB 在艾滋病合并活动性结核病诊断中具有一定辅助诊断价值,但应注意的是阴性检测结果也不能完全排除结核病的诊断。

(8)推荐进行分枝杆菌菌型鉴定,最好能鉴定至具体的菌种,如无法进行菌型鉴定,则至少区分 MTB 和 NTM 以指导治疗。需要注意的是,HIV 感染者可存在 MTB 和 NTM 同时感染的情况,尽管这种情况并不多见。

(9)对于临床上高度怀疑结核病的患者,在系统检查后仍无法明确诊断的,可考虑进行诊断性治疗,但需严格掌握指征,并客观评估诊断性治疗的反应。

(10)临床上对于不能完全排除结核病的肺部感染患者,可考虑先经验性抗普通感染治疗,抗菌治疗方案中不宜使用含有喹诺酮类或氨基糖苷类和利奈唑胺等具有抗 MTB 活性的药物,并客观评价治疗反应。

2.2 结核病的治疗 HIV 感染者结核病的治疗方案同单纯结核感染者,但要注意抗结核药物和抗病毒药物之间的相互作用。HIV 患者结核病的治疗方面主要推荐意见如下:

(1)对于临床表现和相关检测尤其是影像学结果高度怀疑结核病的 HIV 感染者,可在相关标本采

集送检后尽快开始抗结核治疗。初始治疗方案中应该包含 INH、RIF(或利福布汀)、EMB(乙胺丁醇)和 PZA(吡嗪酰胺)四种药物(表 2)。

表 2 HIV/MTB 合并感染者抗结核治疗药物的剂量^[1,22-24]

抗结核药物	每日剂量
异烟肼	5 mg/kg(常规剂量 300 mg)
利福平	10 mg/kg(常规剂量 600 mg)
利福布汀	5 mg/kg(常规剂量 300 mg) 150 mg(与 PIs 合用) 450~600 mg(与 EFV 合用) 150 mg(与 EVG/COBI/TDF/FTC 合用)
乙胺丁醇	800 mg(体重 40~55 kg) 1200 mg(体重 56~75 kg) 1600 mg(体重 76~90 kg) 1600 mg(体重 >90 kg)
吡嗪酰胺	1000 mg(体重 40~55 kg) 1500 mg(体重 56~75 kg) 2000 mg(体重 76~90 kg) 2000 mg(体重 >90 kg)
环丝氨酸	10~15 mg/kg(常规剂量 250~500 mg/次, 1~2 次/d,通常从 250 mg/d 开始试用,逐渐增加至最大耐受剂量)
乙硫异烟胺	15~20 mg/kg(常规剂量 250~500 mg/次, 1~2 次/d,通常从 250 mg/d 开始试用,逐渐增加至最大耐受剂量)
丙硫异烟胺	15~20 mg/kg
特立齐酮	10~15 mg/kg
利奈唑胺	600 mg
氯法齐明	100~200 mg
左氧氟沙星	500~1 000 mg
莫西沙星	400 mg
加替沙星	400 mg
贝达喹啉	前两周,1 次/d,400 mg/次,口服;3~24 周,3 次/周,200 mg/次,口服;与食物同服
德拉马尼	2 次/d,100 mg/次,口服 24 周
对氨基水杨酸	8~12 g(通常 2g/次,2~3 次/d)
亚胺培南/西司他丁	按亚胺培南计算,1 000 mg/次,2~3 次/d
美罗培南	1 000 mg/次,2~3 次/d
阿莫西林/克拉维酸	按照阿莫西林计算,40 mg/kg,分 2~3 次使用,每日最大剂量为 3 000 mg
阿米卡星	15 mg/kg
卡那霉素	15 mg/kg
链霉素	15 mg/kg
卷曲霉素	15 mg/kg

注:PIs. 蛋白酶抑制剂;EVG. 埃替拉韦;COBI. 可比司他;TDF. 替诺福韦;FTC. 恩曲他滨

(2)对于涂片阳性患者,建议先按照 MTB 感染进行治疗,再根据菌型鉴定结果进行调整,不推荐对涂片阳性患者同时进行常规抗 MTB 和 NTM 治疗,但对于高度怀疑存在 NTM 感染的患者,可在抗结核

治疗的同时加用抗 NTM 的药物,再根据治疗反应及菌型鉴定结果进行调整。

(3) 对于所有新确诊的结核病患者,推荐常规检测 MTB 对一线抗结核药物的敏感性,对于治疗后 4 个月培养仍为阳性或一度转阴后再次转阳的患者,推荐再次进行一线药物的敏感性检测。若 MTB 对一线抗结核药物耐药,推荐检测 MTB 对二线药物的敏感性。曾接受过抗结核治疗或暴露于耐药结核病的患者,推荐进行 MTB 耐药检测^[24]。MTB 耐药检测技术包括表型耐药检测和基因型耐药检测,目前应用于临床的主要是表型耐药性检测。WHO 推荐的检测 MTB 对 RIF 耐药性的分子诊断技术有 Xpert MTB/RIF 和线性探针,WHO 推荐在治疗前使用快速药敏检测技术,如 Xpert MTB/RIF 或线性探针来检测 MTB 对 RIF 和 INH 的敏感性^[15,25]。

(4) 如果 MTB 对一线抗结核药物敏感,则使用 INH + RIF(或利福布汀) + EMB + PZA 进行 2 个月的强化期治疗,然后使用 INH + RIF(或利福布汀)进行 4 个月的继续期治疗^[22]。一旦确认 MTB 对 INH、RIF 和 PZA 敏感,则可以停用 EMB^[24]。

(5) 对于 HIV 感染合并结核病,抗结核治疗的强化期和继续期建议采用每日服药的 DOT(Directly observed treatment) 治疗策略而不主张采取间歇治疗。

(6) 如果 MTB 对 INH 耐药(伴或不伴有对链霉素(S)耐药),则应停用 INH 和 S,疗程需延长至 9 个月,强化期使用 RIF + EMB + PZA + 左氧氟沙星(或莫西沙星)治疗 2 个月,继续期使用 RIF + EMB + 左氧氟沙星(或莫西沙星)治疗 7 个月^[1]。我国《耐药结核病化疗指南(2015)》^[26]的推荐意见如下:单耐 INH 而结核病变不广泛者,强化期使用 S + RIF + EMB + PZA 治疗 3 个月,继续期使用 RIF + EMB + PZA 治疗 6 个月;单耐 INH 而病变广泛、不耐受 S 或复治者,则使用 RIF + EMB + PZA + 左氧氟沙星治疗 9 个月;对于合并 HIV 感染的单耐 INH 结核病仍可选用标准复治方案进行治疗:强化期 S + INH + RIF + EMB + PZA 治疗 2 个月或 INH + RIF + EMB + PZA 治疗 3 个月,继续期 INH + RIF + EMB 治疗 6 个月。

(7) RIF 耐药结核病治疗的失败率高,治疗后易复发。一旦怀疑 MTB 对 RIF 耐药,则至少在初始方案基础上加用氟喹诺酮类药物(左氧氟沙星或莫西沙星)和阿米卡星或卷曲霉素^[1]。RIF 耐药结核病患者需使用二线抗结核药物,疗程至少 12 ~ 24 个

月^[1]。我国《耐药结核病化疗指南(2015)》^[26]推荐的单耐 RIF 结核病的治疗意见如下:强化期使用 S + INH + EMB + PZA + 左氧氟沙星治疗 3 个月,继续期使用 INH + EMB + PZA + 左氧氟沙星治疗 9 个月(耐 RIF 而结核病变不广泛者)或 15 个月(耐 RIF 而病变广泛或复治者)。WHO 2016 年指南建议 RIF 耐药结核病按照耐多药结核病(MDR-TB)来治疗,但可加用 INH,疗程可考虑缩短至 9 ~ 12 个月^[27]。

(8) 结核病复发(Relapse)后的治疗^[22] 复发是指结核完成治疗后某个时间(通常在完成治疗后的 6 ~ 12 个月)出现涂片或培养转阳或临床上出现活动性结核病的表现。对于复发的患者,建议使用快速药敏检测技术,如 Xpert MTB/RIF 检测 MTB 对 RIF 和 INH 的敏感性,但需注意假阳性的可能。复发患者可重新使用 RIF + PZA + INH + EMB(或注射用抗结核药物或喹诺酮类药物);如患者既往用药不规则,MTB 耐药的风险高,可根据病情经验性给予扩展的强化治疗:RIF + PZA + INH + EMB + 注射用抗结核药物 + 喹诺酮类药物,再根据药敏试验检测结果调整治疗方案。患者再次出现结核病还需注意排除再感染 MTB 的可能。

(9) 结核病治疗失败(Failure)后的处理^[22] 治疗失败指的是抗结核治疗 4 个月(我国、欧洲及 WHO 定义为 5 个月)后培养仍为阳性的情况。治疗失败的患者需考虑 MTB 存在耐药性的可能,推荐进行 MTB 耐药性检测以指导抗结核治疗,不可在治疗失败的抗结核治疗方案基础上单个加用新的抗结核药物来进行治疗。复治方案至少应包含注射用抗结核药物(如阿米卡星、卷曲霉素)、喹诺酮类药物(如左氧氟沙星或莫西沙星)以及口服二线抗结核药物(如对氨基水杨酸、环丝氨酸、丙硫异烟胺等)。怀疑治疗失败发生时应回顾治疗史、完善体格检查并进行胸部影像学检查。此外,初始病原培养结果、耐药检测、治疗方案以及用药依从性等情况均应以评估。所有可获取的培养标本都应重新予以病原培养及耐药检测。在检测结果出来之前,可经验性加入二线抗结核药物以加强抗结核治疗。

(10) 耐多药结核病(MDR-TB)和广泛耐药结核病(XDR-TB)的治疗应该个体化,结合 MTB 的耐药性、能够获得的抗结核药物种类、病情的严重程度以及合并感染的情况加以综合考虑。推荐参照 WHO 相关指南制订抗结核治疗方案^[15,25,27]。总体来说,对于 MDR-TB,推荐强化期为 8 个月,总疗程为 20

个月,推荐至少使用 5 种活性药物,通常包括:PZA、注射用抗结核药物(如阿米卡星、卷曲霉素、卡那霉素)、喹诺酮类药物(如左氧氟沙星或莫西沙星或加替沙星)、两种以上下列药物[乙硫异烟胺(或丙硫异烟胺)、环丝氨酸(或特立齐酮)、利奈唑胺、氯法齐明]。如上述药物无法组成有效的五联治疗方案,则可选用贝达喹啉(Bedaquiline)或德拉马尼(Delamanid),再加上下述药物中的一种(对氨基水杨酸、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、阿莫西林/克拉维酸钾)。XDR-TB 治疗更为困难,研究显示,强化期至少使用 6 种药物而继续期至少使用 4 种药物时治疗成功率增加。使用新一代喹诺酮类药物也可提高疗效,如现有的一线和二线药物难以组成有效的抗结核方案,可以选用贝达喹啉或德拉马尼^[15]。贝达喹啉需与其他至少三种 MTB 敏感的抗结核药物或者至少四种可能敏感的抗结核药物联用,前 2 周,1 次/d,400 mg/次,口服;3~24 周,3 次/周,200 mg/次,口服。用药期间需要密切检测心电图 QT 间期,避免与延长 QT 间期的药物同用。德拉马尼需要与 PZA 和另外四种二线敏感药物联用。治疗期间同样需要监测心电图 QT 间期变化。使用时应注意参考 WHO 相关指南,严格掌握适应证。

(11) HIV 感染者结核病抗结核治疗的疗程目前尚存在争议。一些研究显示,对绝大多数患者而言,6 个月的疗程是足够的,对抗结核治疗的反应延迟(即在抗结核治疗 2 个月后仍有结核病相关临床表现或者 MTB 培养仍为阳性)或胸片上出现空洞的结核病或强化期未能使用 PZA 的患者,抗结核治疗疗程均应延长至 9 个月^[1,22-23]。中枢神经系统结核病疗程应该延长至 9~12 个月。骨及关节结核病疗程应延长至 6~9 个月。临床实践中,应根据病情以及治疗后应答情况来适当调整治疗疗程。对于 MDR-TB,推荐强化期为 8 个月,总疗程为 20 个月。对于某些 MDR-TB 患者(未曾接受过二线抗结核药物治疗以及对喹诺酮类药物和注射类二线抗结核药物不存在耐药的肺结核患者),WHO 推荐可以使用短程(9~12 个月)治疗方案;强化期(4~6 个月)使用卡那霉素+莫西沙星+PZA+氯法齐明+EMB+高剂量的 INH+丙硫异烟胺治疗;继续期(5 个月)使用莫西沙星+PZA+氯法齐明+EMB 治疗^[28]。

(12) 孕妇结核病的治疗与一般成人相同,但应注意以下情况^[1]:①INH 对人虽无致畸作用,但在妊娠及产后使用 INH 更易引起肝功能损害,因此,应注意监测肝功能。②RIF 对人无致畸作用。③

PZA 对人无致畸作用,但 PZA 在孕妇中应用的经验极为有限。WHO 建议孕妇结核病患者应使用 PZA,如在化疗方案中不包含 PZA,抗结核疗程需延长至 9 个月。④尚无证据表明 EMB 对人具有致畸作用,成人服用 EMB 后可引起视力损害,但接受 EMB 治疗的孕妇所生的婴儿尚未出现视力损害的报道。⑤孕妇耐药结核病的治疗尚缺乏足够的经验,很多药物孕妇不宜使用。S 和卡那霉素可引起新生儿听神经损害,故孕妇不应使用,如必须使用氨基糖苷类药物,则可考虑使用阿米卡星或卷曲霉素。喹诺酮类药物通常不宜用于孕妇,但对于耐药结核病,可根据耐药检测结果选用喹诺酮类药物。对氨基水杨酸可考虑用于孕妇耐药结核病的治疗。乙硫异烟胺不推荐用于孕妇。环丝氨酸在孕妇中尚无应用的经验。

(13) 研究显示,辅助使用激素有助于提高结核性脑膜炎和结核性心包炎患者的生存率^[29-30]。结核性脑膜炎临床研究中激素的使用方法如下^[29]:地塞米松前 2~4 周 $0.3 \sim 0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,后每周减量 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,直至 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,之后改为 4 mg/d,再按照每周减量 1 mg/d,总疗程 12 周。结核性心包炎临床研究中激素的使用方法如下:泼尼松或泼尼松龙 60 mg/d,后每周减量 10 mg/d,总疗程 6 周^[30]。结核性脑膜炎和结核性心包炎治疗中建议应用激素,但目前尚无研究比较不同剂量和疗程的激素使用的疗效和不良反应的差异,因此,激素使用的最佳剂量和疗程尚待探索。

(14) 对于 HIV 感染者合并结核病患者,使用 INH 时建议同时使用维生素 B6 进行治疗^[22]。

(15) 抗结核治疗后的疗效评估和随访与非 HIV 感染者相同,由于患者同时接受 ART,建议进行更为密切的随访和观察。每月应对患者服用抗结核药物的耐受性、依从性、疗效以及不良反应进行评价。耐药结核病的治疗效果的评价,强调抗酸染色涂片和 MTB 培养的重要性。

3 HIV 感染者的治疗

3.1 ART 的时机 所有合并结核病的 HIV 感染者均推荐接受 ART^[1,13]。CD4⁺T 淋巴细胞计数 < 50 个/ μL 的患者,建议抗结核治疗 2 周内开始 ART; CD4⁺T 淋巴细胞计数 ≥ 50 个/ μL 的患者,建议在抗结核 8 周内抗病毒治疗。中枢神经系统结核病患者 ART 的最佳时间尚待研究,临床研究提示早期 ART 可能增加不良反应和死亡,早期 ART 需谨慎,因此,建议此类患者适当推迟启动 ART,不推荐在抗结核

治疗 8 周内启动 ART^[22],如较早开始 ART,则需密切注意病情变化或咨询相关专家。HIV 感染妊娠妇女合并活动性结核病,为了母亲健康和阻断 HIV 母婴传播,应尽早进行 ART。如合并耐药结核病(MDR-TB 或 XDR-TB),在确定 MTB 耐药使用二线抗结核药物后 2~4 周开始 ART^[15]。临床上一时难以明确或排除结核病的 HIV 感染者,不应因此而推迟启动 ART。

3.2 ART 方案 利福霉素是短程抗结核治疗方案中的基本药物,但是利福霉素与常用抗 HIV 药物,即蛋白酶抑制剂(PIs)和非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)之间存在相互作用(对肝脏 P450 酶系统的诱导作用而导致药物代谢发生改变)(表 1)。在目前临床应用的利福霉素中,RIF 是最强的肝脏 P450 酶诱导剂,利福布汀对肝脏 P450 酶的诱导作用明显低于 RIF,尽管利福霉素与抗病毒药物存在相互作用,但利福霉素仍应用于艾滋病合并结核病患者中。

RIF 或利福布汀均可与核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)合用,利福布汀可以与 PIs 或 NNRTIs(除地拉韦定)合用,但在某些合用方案中利福布汀和抗病毒药物的剂量需要进行调整(表 1)。

EFV 能降低利福布汀的血药浓度,当二者联用时,利福布汀的剂量应该增加(0.45~0.6 g/d);NVP 不影响利福布汀的血药浓度,因此,当二者合用时,不用调整利福布汀的剂量。目前上市的 PIs 或 NNRTIs 与其他一线或二线抗结核药物之间无明显的相互作用。

RIF 对 NVP 的血药浓度影响较大,但二者合用时仍能取得很好的疗效,对于那些不能耐受 EFV 的患者,也可使用含 NVP 的 ART 方案,但对于已使用 RIF>2 周的患者,NVP 应直接进入治疗剂量(也就是 200 mg,2 次/d,口服,无需经过导入期)^[31],但二者合用有增加肝脏损害的危险,应注意监测药物的不良反应并注意严密观察抗病毒疗效。RIF 不能与奈非那韦、沙奎那韦、茚地那韦、阿扎那韦及增强型蛋白酶抑制剂合用。

总体来说,合并结核病的 HIV 感染者 ART 方案和原则与单纯 HIV 感染者相同,但需考虑到药物间相互作用、药物不良反应等问题。研究显示,使用含 RIF 的抗结核治疗方案与含 EFV 的 ART 方案具有良好的疗效和较低的不良反应^[31]。使用含 RIF 抗结核治疗方案的患者推荐的 ART 方案为:TDF + 3TC + EFV,不能耐受 TDF 的可选择 AZT(或阿巴卡

韦) + 3TC + EFV。早期研究认为,在体重超过 60 kg 的患者中,EFV 与 RIF 合用时需要将 EFV 增加至 800 mg/d,但目前也有研究认为 RIF 对 EFV 的影响不大。基于以上情况,目前推荐与 RIF 合用时 EFV 仍使用标准剂量(600 mg/d)^[1]。也可根据病情及药物间相互作用,选择 TDF + 3TC + 整合酶抑制剂;如使用的是利福布汀,则可使用 PIs,但需注意调整相关药物的剂量,与 PIs 合用时利福布汀的推荐剂量为 0.15 g/d^[1]。一旦患者停止使用 PIs 而改用其他抗病毒药物时,则应相应调整利福布汀的剂量,有条件的建议进行药物血药浓度监测。如结核病是在启动 ART 后诊断的,则应根据抗结核病方案对 ART 方案进行相应调整。

3.3 结核相关免疫重建炎症综合征(TB-IRIS)的诊断及处理 TB-IRIS 在临床上主要有两种类型:治疗矛盾型 IRIS(Paradoxical IRIS)和暴露型 IRIS(Unmasking IRIS)^[13]。治疗矛盾型 IRIS 在临床上多见,是指合并结核病的艾滋病患者接受 ART 后,由于免疫系统对炎症反应能力的增强,在最初的几个月内(通常发生于 ART 后的 1~3 个月),其结核病的症状可能加重。艾滋病合并结核病患者中 IRIS 发生的比例为 7%~36%,尤其发生在基线 CD4⁺T 淋巴细胞计数<100 个/ μ L 以及在抗结核治疗的头 2 个月内就开始接受 ART 的患者中。除发热外,患者可有胸膜浸润或者出现新结核病灶,同时纵隔淋巴结或外周淋巴结肿大,皮肤或内脏出现结核脓肿、结核性关节炎或骨髓炎等。即使在 ART 前已进行了积极的抗结核治疗,仍无法避免 TB-IRIS 的发生。暴露型 IRIS 是指亚临床未识别的结核感染在启动 ART 后新出现结核病表现,临床上相对少见。

TB-IRIS 诊断的参考标准:(1)艾滋病患者接受 ART 后,结核病的临床症状出现恶化的一种现象。在患者对 ART 产生应答的同时,伴随着过度炎症反应,结核病病情加重及病灶扩大或新出现病灶;(2)这种临床症状加重与新的机会性感染、HIV 相关肿瘤、药物不良反应、耐药或治疗失败无关;(3)ART 后 HIV 载量下降和(或)CD4⁺T 淋巴细胞计数增加。怀疑存在 TB-IRIS 时,应由三名以上有经验的临床医生同时进行判断,判断结果一致时方可诊断为 TB-IRIS^[32]。

艾滋病患者出现 TB-IRIS 可使病情加重甚至死亡,在开始 ART 前先完成结核强化期的治疗可以减少因免疫重建导致的 TB-IRIS。因此,在治疗艾滋

病合并结核病时,原则上应首先治疗结核,待患者显示较好的临床治疗效果并完成强化期治疗后,再开始 ART 并进行继续期的抗结核治疗。但近年来有研究表明,早期 ART 有助于降低病死率,因此,除结核性脑膜炎外,对于艾滋病合并结核病患者均主张尽早接受 ART^[1,13,22]。IRIS 通常具有自限性,对于轻度的 IRIS 可使用非甾体类解热镇痛药物,如布洛芬进行治疗,无需调整抗病毒和抗结核治疗方案;对重度 IRIS 患者可使用泼尼松($1.25\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 即 $50 \sim 80\text{ mg/d}$)治疗 2~4 周,后逐渐减量,在 6~12 周将激素逐渐减量直至停用^[22]。

4 不良反应监测与处理^[1,22]

抗结核治疗过程中不良反应常见,由于同时服用抗 HIV 药物,通常很难明确引起不良反应的具体药物,一线抗结核药物不可随意停用换成二线药物,而应首先对症处理后密切观察,再根据情况调整。

4.1 胃肠道反应的处理 胃肠道反应在抗结核和抗病毒药物中最为常见。如果出现胃肠道反应,应检测肝功能,注意转氨酶及胆红素变化。如果胃肠道反应并非由肝损害所致,则通常无需调整治疗,继续观察和支持对症处理,或改变服药时间以及随餐服用。

RIF 和 PZA 的胃肠道反应比较多见,部分患者反应较重,但不可随意停用,一旦停用,抗结核疗效会受到很大影响。给予对症处理后,大部分患者胃肠道反应能逐渐缓解。

4.2 皮疹的处理 皮疹在抗结核药物中也较为常见。如果皮疹轻微,可继续抗结核并予以抗过敏等对症治疗。如果皮疹严重,所有抗结核药物均需中止,直到皮疹明显缓解。重新加用抗结核药物时应遵循一定的策略:逐一添加,且彼此间间隔 2~3 d。首先加用 RIF 或利福布汀,依次加用 INH、EMB 或 PZA;如果皮疹再发,最后加用的药物应立即停用。如果淤点淤斑性皮疹考虑由血小板减少所致,则应永久性停用 RIF 或利福布汀。如果皮疹伴有发热或黏膜受累,所有药物需要立即中止,患者原抗结核治疗方案更换为替代用药组合。

4.3 发热的处理 HIV 合并结核患者接受数周抗结核治疗后仍有发热时,可能原因为:药物热、合并其他病原体感染以及 IRIS。抗结核药物所致发热时,患者尽管高热,但仍可感觉良好;患者发热常无特殊规律,也不一定存在嗜酸性粒细胞升高。如果能够排除其他病原体感染和结核加重或 IRIS 可能,则

应停用所有抗结核药物。发热缓解后,应重启抗结核治疗,重启的策略与结核药物所致皮疹后重启抗结核治疗策略相同。

4.4 肝损害的处理 HIV 感染者在抗结核过程中出现的肝损害,多数是抗结核药物所致,RIF、PZA 和 INH 均可引起肝损害,但需注意抗病毒药物也可致肝损害,并排除合并病毒性肝炎、脂肪肝等基础性肝病以及存在饮酒或服用其他可致肝损害的药物等引起肝损害的情况。

如丙氨酸转氨酶(ALT)水平 $<3 \times$ 正常值上限(ULN),可继续严密观察而不更改抗结核方案。以下情况应停用可致肝损害的药物并严密评估患者状况:ALT $>5 \times$ ULN;ALT $\geq 3 \times$ ULN 并伴随肝损害的临床表现;胆红素 $>2 \times$ ULN。停用致肝损害的抗结核药物后,应在密切观察下改用 3 个以上无肝损害的抗结核药物进行治疗。ALT 恢复至 $<2 \times$ ULN 时,应逐一重启因肝损害而停用的抗结核药物,先试用 RIF,一周后肝损害若无加重,加用 INH,一周后肝损害仍无加重,再加用 PZA。若出现肝损害的临床表现或 ALT 升高,则停用最后加用的药物。在重启抗结核药物的过程中,RIF、INH 和 PZA 可从小剂量逐渐增加至治疗剂量。

起草人:沈银忠、卢洪洲

中华医学会感染病学分会艾滋病学组,中华医学会热带病和寄生虫学分会艾滋病学组参加本共识讨论及编写的成员名单(按姓氏笔画排序)

马 萍	王 敏	王焕玲	王 辉	王福祥	毛 青	邓爱花
卢洪洲	卢祥婵	卢瑞朝	叶 珺	叶寒辉	成 聰	吕 玮
朱 彪	伦文辉	庄鸣华	刘水青	刘意心	江建宁	许利军
孙永涛	孙丽君	孙 燕	李太生	李在村	李 勇	李惠琴
李 鑫	吴 昊	吴南屏	何 云	何 艳	何浩岚	何盛华
邹美银	汪习成	沈银忠	宋玉霞	张凤池	张 彤	张跃新
张福杰	陈仁芳	陈国春	陈晓红	陈谱捷	陈雅红	陈耀凯
周伯平	周锐峰	赵红心	赵 敏	赵清霞	徐小元	郭 威
唐小平	黄成瑜	黄金龙	黄绍标	康文臻	董兴齐	蒋卫民
蒋亦明	韩 扬	喻剑华	蒙志好	蔡卫平	魏洪霞	

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents [EB/OL]. (2016-11-10) [2017-02-15]. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_OI.pdf.
- [2] The American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection [J]. MMWR Recomm Rep, 2000, 49 (RR-6):1-51.
- [3] Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States [J]. N Engl J Med, 2004, 350

- (20):2060-2067. DOI: 10.1056/NEJMs031667.
- [4] Day JH, Grant AD, Fielding KL, et al. Does tuberculosis increase HIV load? [J]. *J Infect Dis*, 2004, 190 (9): 1677-1684. DOI: 10.1086/424851.
 - [5] Lopez-Gatell H, Cole SR, Margolick JB, et al. Effect of tuberculosis on the survival of HIV-infected men in a country with low tuberculosis incidence [J]. *AIDS*, 2008, 22 (14): 1869-1873. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32830e010c.
 - [6] WHO. Tuberculosis fact sheet[EB/OL]. [2017-02-15]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
 - [7] Gao J, Zheng P, Fu H. Prevalence of TB/HIV co-infection in countries except China: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64915. DOI: 10.1371/journal.pone.0064915. Print 2013.
 - [8] Gao L, Zhou F, Li X, et al. HIV/TB co-infection in mainland China: a meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5 (5): e10736. DOI: 10.1371/journal.pone.0010736.
 - [9] 沈银忠, 卢洪洲. 艾滋病合并结核病诊治现状[J]. *中国实用内科学杂志*, 2015, 35 (8): 671-674. DOI: 10.7504/nk2015070109.
 - Shen YZ, Lu HZ. The status of diagnosis and treatment for tuberculosis patients complicated with acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2015, 35(8): 671-674. DOI: 10.7504/nk2015070109.
 - [10] Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, et al. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis[J]. *AIDS*, 2015, 29(15): 1987-2002. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000802.
 - [11] WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection[EB/OL]. [2017-02-15]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1.
 - [12] WHO. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement [EB/OL]. [2017-02-15]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44759/1/9789241502672_eng.pdf?ua=1&ua=1
 - [13] Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents[EB/OL]. (2016-07-14) [2017-02-15]. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
 - [14] Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(1): 7-10.
 - [15] WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [EB/OL]. [2017-02-15]. http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.
 - [16] Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia[J]. *J Trop Med Hyg*, 1993, 96(1): 1-11.
 - [17] Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls[J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 15(4): 601-605. DOI: 10.1093/clind/15.4.601.
 - [18] Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148(5): 1292-1297. DOI: 10.1164/ajrccm/148.5.1292.
 - [19] Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1991, 70(6): 384-397. DOI: 10.1097/00005792-199111000-00004.
 - [20] Chen J, Sun J, Zhang R, et al. T-SPOT. TB in the diagnosis of active tuberculosis among HIV-infected patients with advanced immunodeficiency[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2011, 27(3): 289-294. DOI: 10.1089/aid.2010.0062.
 - [21] Cai R, Chen J, Guan L, et al. Relationship between T-SPOT. TB responses and numbers of circulating CD4 + T-cells in HIV infected patients with active tuberculosis [J]. *Biosci Trends*, 2014, 8(3): 163-168. DOI: 10.5582/bst.2014.01032.
 - [22] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (7): e147-e195. DOI: 10.1093/cid/ciw376.
 - [23] American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2003, 52(RR-11): 1-77.
 - [24] Horsburgh CR Jr, Barry CE 3rd, Lange C. Treatment of Tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2149-2160. DOI: 10.1056/NEJMr1413919.
 - [25] WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [EB/OL]. [2017-02-15]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf?ua=1&ua=1.
 - [26] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南[C]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
 - Xiao HP, Guidline for chemotherapy of drug-resistant TB [C]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
 - [27] WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [EB/OL]. [2017-02-15]. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>.
 - [28] WHO. The shorter MDR-TB regimen[EB/OL]. [2017-02-15]. http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf.
 - [29] Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (17): 1741-1751. DOI: 10.1056/NEJMoa040573.
 - [30] Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, et al. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients [J]. *Heart*, 2000, 84 (2): 183-188. DOI: 10.1136/heart.84.2.183.
 - [31] Boule A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy [J]. *JAMA*, 2008, 300 (5): 530-539. DOI: 10.1001/jama.300.5.530.
 - [32] Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2002, 81 (3): 213-227. DOI: 10.1097/00005792-200205000-00005.

(收稿日期:2017-02-17)

(本文编辑:彭芳)