

中国成人慢性肾脏病合并结核病管理专家共识

中国医院协会血液净化中心管理分会专家组

中图分类号: R19 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2016.11.001

前言

由于细胞免疫和体液免疫功能受损,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和透析患者感染结核的风险增加,是结核病的易患人群。其结核病患病率达到正常人的6~30倍。基于住院患者和地区登记的资料表明,血液透析和腹膜透析患者的结核病患病风险比常人增加3~25倍^[1-7]。

随着医疗保障的改善,我国CKD患者和透析人群逐渐积累增多。国家卫生和计划生育委员会肾脏病质量和控制中心数据显示,2016年我国透析人口已经超过50万例。

在血液透析中心接受透析治疗的活性性结核病患者,将大大增加其他患者和医务人员结核病的感染风险。作为世界卫生组织统计公布的结核病高发病率的22个国家之一,中国长期以来缺乏针对CKD患者的结核病预防和管理指南或专家共识。为指导临床工作者认识CKD患者发生结核病的高风险,并能针对各期CKD患者的隐性结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)和活性性结核病规范地开展预防、筛查、监测、诊断、治疗和随访工作,特制定此共识以最大限度地控制结核感染对CKD患者和医护人员的危害。

本共识适用于各期CKD非透析患者以及血液透析、腹膜透析和肾移植术后患者。

建立共识的方法学

用关键词“结核和(慢性肾病或血液透析或腹膜透析或肾移植)”搜索1970~2016年发表的系统综述、随机对照研究、病例对照研究、队列研究、病例报告等作为本共识的参考文献。搜索范围包括清华同方、万方数据库、医知网、pubmed数据网。

证据级别

采用修订版苏格兰校际指南网分级系统的证据分级[revised scottish intercollegiate guidelines network (SIGN) grading system: levels

of evidence]^[8]:

1⁺⁺ 高质量荟萃分析、对随机对照试验的系统综述、或偏倚极低的一系列随机对照试验。

1⁺ 妥善完成的荟萃分析、对随机对照试验的系统综述、或偏倚较低的随机对照试验。

1L 偏倚较高的荟萃分析、系统综述、或随机对照研究。

2⁺⁺ 对病例对照研究、队列研究的高质量的系统综述;混杂因素少、偏倚非常小的高质量的病例对照研究或队列研究,且得到的因果关系很可能是存在的。

2⁺ 混杂因素少、偏倚非常小的良好质量的病例对照研究或队列研究,且得到的因果关系中等可能是存在的。

2L 用混淆、偏倚非常高风险的对照研究或队列研究,且得到的因果关系很可能不存在。

3 没有分析的研究(即:案例报道,系列案例报道)。

4 专家意见。

推荐等级

采用修订版苏格兰校际指南网分级系统的推荐等级[revised scottish intercollegiate guidelines network (SIGN) grading system: grades of recommendation]^[8]:

A 至少1项Meta分析,系统综述、或随机对照试验分级为1⁺⁺,直接运用于目标人群;1项对随机对照试验的综述、或一项含大量证据的研究,级别为1⁺,可以直接运用于目标人群,并显示总体结果的一致性。

B 含大量证据的研究分级为2⁺⁺,直接运用于目标人群,并显示总体的一致性;或从1⁺⁺、1⁺研究推论的证据。

C 大量证据含2⁺级别的研究,直接运用于目标人群,并显示总体结果的一致性。或,从级别为2⁺的研究推断出的证据。

D 证据级别3或4;从级别为2⁺的研究推论的证据。

局限性

当前我国有关CKD合并的结核病的治疗的循证医学证据尚少。本共识以国际上最近发布的相关指南作为参考,但我国整体空气质量、国民体质、生活习惯等明显不同于西方国家。因此,本共识考虑到了我国经济发展和结核病的患病现状,并广泛听取

了我国肾脏病专家和呼吸科专家的临床经验。

本共识的很多条款所依据的证据水平不高,因此推荐等级也不高。要使本共识更适合我国CKD合并结核病的管理,需要更多的临床研究。

本共识将依据未来发表的相关研究定期更新。

第1章 背景

1 CKD患者结核易感性

1.1 免疫力低下

肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低增加了感染性疾病的风险,这是因为CKD和GFR下降导致代谢废物滞留和某些有用物质的不足,从而引发免疫细胞功能缺陷,使患者免疫力降低,这包括粒细胞减少、单核细胞/巨噬细胞吞噬功能下降、抗原呈递细胞的功能缺陷、B细胞数目减少和产生抗体的能力下降、T细胞凋亡增强(导致先天及记忆CD4、CD8 T细胞耗竭)^[1,2]。CKD非透析和透析患者、移植受者免疫力下降是结核病的易患因素,LTBI转变为活动性结核的风险也明显高于普通人^[9]。

1.2 肾上腺皮质激素及免疫抑制剂使用

针对CKD的病因(例如某些自身免疫性疾病或原发性肾小球疾病),常需要使用大剂量肾上腺皮质激素及免疫抑制剂。这类药物的免疫抑制作用使得患者感染结核的风险大大增加。

移植受者所接受的抗排斥治疗也使其结核病风险比普通人增加3~24倍。

1.3 25-羟维生素D₃缺乏

CKD3~5期普遍存在25-羟维生素D₃缺乏,这导致单核细胞功能损害,其合成对结核杆菌有破坏力的抗菌肽的能力大大降低^[10,11]。

1.4 透析不充分

透析不充分的患者可能存在肺水肿、蛋白质能量消耗(protein-energy wasting, PEW)、贫血等,这些都是结核病的易感因素。

2 流行病学

2.1 正常人群结核流行病学

2011年11月我国国务院办公厅《关于印发全国结核病防治规划(2011~2015年)的通知[国办发(2011)53号]》介绍:我国是全球22个结核病高负担国家之一。据世界卫生组织(world health organization, WHO)评估,我国每年新发结核病患者约130万例,占全球发病总数的14%,居全球第二位(仅次于印度);其中痰涂片阳性结核病发病率约为660

例/100万人口,具有明确的传染性。近年来,我国每年报告肺结核发病人数近100万(与WHO评估结果接近),始终位居全国乙类传染病的前列。

我国结核病的流行病学现状特点为:①耐多药肺结核所占比例逐渐增加,每年新发患者人数约12万,未来可能出现以耐药菌为主的结核病流行态势;②结核分枝杆菌/艾滋病病毒双重感染患者人数持续增加;③中西部地区、农村地区结核病发病率较高。在这样的大背景下,加强CKD各期,尤其是透析患者的结核感染的防控十分必要。

2.2 CKD人群结核流行病学

英国国家卫生与保健研究所(national institute for health and care excellence, NICE)报告CKD、透析患者感染结核的相对危险(relative risk, RR)是常人的10~25倍,肾移植受体因为免疫抑制剂的使用结核病患病风险是常人的37倍^[3]。

当前我国尚无完整的CKD和透析患者结核病流行病学数据。根据各地区的一些小样本的报道,我国CKD患者感染结核的风险比常人增加约4~30倍^[4-7]。

3 CKD合并结核的特殊性

3.1 诊断特殊性

免疫力低下导致CKD患者容易罹患结核病,且活动性结核的临床表现可能不典型,这导致诊断延误,特别是肺外结核和表现不典型的肺结核。

所以,应对CKD患者定期筛查以早期诊断结核病,应提高CKD患者结核病的诊断准确性。但针对CKD患者当前还缺乏公认的经济有效的筛查策略和诊断标准。

3.2 治疗特殊性

科学使用抗结核药物是人类控制结核病的主要手段。针对CKD患者的抗结核药物使用有很多特殊性:①部分抗结核药从肾脏排泄,有关CKD时肾脏排泄抗结核药物能力的变化、血液透析/腹膜透析对抗结核药物的清除能力等的循证医学研究匮乏,使得适用于CKD患者抗结核药物的最佳剂量有不同意见;②CKD和GFR下降导致药物副作用增加,需要慎重考量预防性抗结核治疗的获益与风险;③药物蓄积的副作用、药物性肝损伤导致患者依从性下降、中断治疗、采用间断治疗的方案等,从而导致耐多药结核病的风险增加;④中国是乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)慢性感染者最多的国家,许多CKD患者合并HBV感染,治疗过程中需要密切监测其肝炎病毒复制情况和肝功能情况,以使抗结核治疗能够顺利进行。

第2章 LTBI 的诊断和预防性治疗

1 LTBI 定义

人体感染结核分枝杆菌而未发病,无传染性。

1.1 LTBI 诊断

结核病高发地区、痰涂片阳性患者接触者有额外的LTBI的高风险。

LTBI 诊断依据往往不是直接的,胸部放射线显示既往有结核感染、结核分枝杆菌素实验阳性常常被作为证据。

应用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测的 γ 干扰素释放实验(interferon gamma release assay, IGRA)阳性与之前接种过卡介苗的相关性弱于结核分枝杆菌素试验(tuberculin skin test, TST)阳性,其对LTBI 诊断价值高于TST^[9, 12-20]。2013年2项荟萃分析结果认为IGRA阳性比TST阳性在诊断终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)患者LTBI 方面更准确^[21, 22]。由于这些分析多来自结核低发国家,我国作为结核高发区,IGRA 的价值尚需要更多高质量的循证医学研究证据的支持。(D)

1.2 评估

1.2.1 推荐将CKD患者作为结核高风险人群,一经确诊CKD均应认真排查,尤其是CKD 5期患者,包括但不限于胸部X线平片、TST 和 IGRA 检查。应询问并记录结核病史和结核接触史;若曾经接受过抗结核治疗,则应询问并记录治疗方案、各种药物使用时间、总疗程等。(D)

1.2.2 所有既往有结核病史或结核密切接触史的CKD患者,建议定期复诊;必要时推荐到对CKD 合并结核感染有诊治经验的医院和专家处就诊,以排除或确定结核病的诊断。(D)

1.2.3 不推荐把TST 或 IGRA 作为在CKD 患者中筛查结核感染的常规检查。但等候肾移植的患者必须接受此检查,以便必要时于肾移植前、后给予预防性治疗^[4, 6, 7, 9]。(D)

2 预防性抗结核治疗

CKD 是LTBI 发展为活动性结核的危险因素^[23, 24]。但是否需要预防性抗结核治疗以及治疗方案应权衡利弊,由呼吸科专家、传染性疾病科专家、肾内科专家和患者讨论后共同决定。(D)

2.1 预防性治疗方案

2.1.1 异烟肼6月(6H):异烟肼300mg/d加维生素B₆10~25毫克/d,持续6个月。

2.1.2 利福平加异烟肼3月(3RH):异烟肼300mg/d、利福平450mg/d、维生素B₆10~25毫克/d、持续3个

月。

2.1.3 利福平单用4~6月(4~6R):单独使用利福平450mg/d 4~6个月。

目前无证据支持延长上述预防性治疗时间可获益。也无证据更低剂量或更短时间的预防治疗的有效性,且低剂量预防治疗有诱发耐药的风险。对于结核高发区域或反复处于暴露状态的患者应该如何处理、是否需要反复密集地实施预防性治疗,对于上述问题目前还没有循证医学证据,建议根据暴露强度和患者对药物的具体反应采用个体化预防治疗方案^[25]。(A)

2.2 疗效

没有任何一项预防治疗方案是完全奏效的。有报道预防性治疗的保护作用6H为60%~65%,3RH为50%。大于6H的疗程没有获益的证据,相反有增加药物性肝损伤的风险。4~6R尚无研究证据^[25]。(A)

2.3 风险

抗结核药物副反应在透析患者比普通人群发生率高且病情往往较重。透析人群因尿毒症毒素作用,药物导致的神经精神症状更重。

乙型病毒性肝炎人群也是抗结核药物使用的重点关注人群。抗结核药物中异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇作为治疗结核病的一线药物,较易导致药物性肝损伤;联合使用时肝损伤的问题更突出,发生率在2.5%~34.9%。2个月利福平加吡嗪酰胺(2RZ)方案有较多药物性肝损伤报道,且个别为致命性肝损伤;3RH比6H依从性好但容易导致结核分枝杆菌耐药;4~6R对于接触异烟肼耐药患者有较高治疗价值^[25]。(A)

据WHO报告,LTBI 当中有5%~10%会发展为活动性结核。如果正在接受预防性治疗的LTBI 患者发展到活动性结核者的风险增加,必须对其进行适当的评估,必要时变更为针对活动结核的治疗方案。(A)

第3章:活动性结核诊断和治疗

1 筛查时机

1.1 CKD 患者

当前国内外尚无充分证据说明应该何时针对CKD患者筛查LTBI 或活动性TB。但鉴于我国为高发病率国家,建议①确诊CKD时以及随后的治疗过程中应定期进行肺部影像学检查;②在透析开始前3个月要对LTBI 或活动性TB进行筛查,以利透析模式选择:高度疑似结核感染的患者可采取居家腹膜透

析、或有效抗结核治疗后进入血液透析,以避免透析室内交叉传染。(A)

1.2 透析患者

推荐维持性透析阶段患者每6个月复查肺部影像学,有活动结核密切接触史的透析患者应在接触后一段时间内适当缩短复查间隔。正接受治疗的活性结核患者应听从结核病专家的随访安排。(D)

1.3 器官移植

建议在实体器官移植前常规进行结核病筛查。(A)

2 筛查方法

2.1 TST

作为标准预防疫苗,我国居民强制接种卡介苗,TST的阳性价值因此被干扰,限制了其阳性预测值。另外,免疫功能低下时,TST的假阴性率增加,阳性价值大于阴性。(B)

2.2 IGRA

研究显示 IGRA 对本亚群患者的诊断价值高于 TST,但无论 T 细胞斑点试验(T-SPOT)还是 QuantiFERON 都对 LTBI 诊断有局限性,表现在阳性的预测价值大于阴性的排除价值。因此,活动性结核的诊断,必须要综合分析结核病史、接触史、结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)、TST、影像学等多种资料(具体应结合当地条件),必要时内科专家小组共同讨论。IGRA 检查虽然不受卡介苗接种的影响,但是对活动性结核和 LTBI 无鉴别价值。(B)

2.3 影像学

推荐所有 CKD 和移植受体开始抗结核治疗前进行胸部 CT 检查。如有异常,应进一步检查。(A)

3 诊断

3.1 病史

所有 CKD 患者均视为结核病高风险人群,要追溯结核病史、接触史,既往结核治疗方案(药品及疗程),询问系统性症状、体检,例行胸部影像学检查。CKD 患者有肺部异常影像或者有肺结核及肺外结核病史,且治疗不足或未治疗者,需排除活动性结核。条件许可的要做结核杆菌 IGRA 实验。(B)

3.2 症状、体征

CKD 患者肺外结核也十分常见,因此出现不能解释的全身非特异性症状的患者均应将结核病作为鉴别诊断之一。透析患者原因不明的发热、体重下降、厌食、肝肿大、不能解释的肺部浸润病灶,胸腔积液、腹水、淋巴结肿大,都应怀疑为活动性结核而需要进一步检查^[25,26];腹膜透析患者腹膜结核也很常见,出现疑似结核症状或体征时应注意鉴别诊断^[25]。(A)

3.3 影像学检查

与既往影像对比,如果肺部影像学出现任何不能解释的新发异常,应请呼吸科、感染科疾病专家会诊。CKD 患者有肺部异常影像、有肺结核及肺外结核病史且治疗不足或未治疗者,需排除活动性结核。不能排除者推荐给予试验性治疗。肺部影像学典型表现是上肺斑片或结节渗出,伴或不伴空洞;肺门或纵隔淋巴结肿大,合并或不合并胸水。但 CKD 患者免疫力低下,病灶可能出现在肺部任何部位,从而使得影像学表现不典型^[25-27]。(A)

3.4 结核分枝杆菌实验

推荐进行 TST 试验,条件许可时应做结核杆菌 IGRA 实验。阳性的确定诊断价值大于阴性的排除诊断价值。(D)

3.5 痰检查

痰检查必须连续进行至少 3 次,每次间隔 24 小时,其中一次必须是清晨痰检查,痰液留取应规范,最好留取深部痰液以增加阳性率。痰检查内容为痰涂片、痰培养、药物敏感试验。新近出现的胸部异常影像学改变但无痰的患者,应诱导咳痰或支气管镜取痰检查。(A)

3.6 淋巴结检查

需要评估纵隔肿大的淋巴结。根据当地资源,建议采用超声内镜引导下的经支气管针吸活检(endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration,EBUS-TBNA)进行淋巴结活检或纵隔镜活检^[23-27]。(A)

3.7 其他

CKD 患结核者表现不典型常见,尤其是维持性血液透析患者,除了肺结核,肺外结核更常见,如淋巴结结核、胸膜结核、骨结核。应根据患者临床表现获取相应的辅助检查,包括获取各种体液或组织标本(例如腹水、胸水、表浅或深部淋巴结、腹膜、大网膜等),完成结核分枝杆菌涂片、培养和药敏实验。当组织学上发现肉芽肿时,无论是否具有坏死或干酪样变,均应进行抗酸染色、细菌培养(不可福尔马林处理)和药敏^[6,23-27],同时进行一般细菌、真菌的涂片和培养以利鉴别诊断(A)

3.8 试验性抗结核治疗

对于以上检查不能获取阳性结果者,推荐严密观察副作用的前提下试验性抗结核治疗,有效时可确诊;无效时应注意耐药结核可能,必要时调整试验性治疗方案,同时注意排他诊断^[4,6,7,23,25,27]。既往有抗结核病史者发生耐药结核的可能增加,患者耐受时可按药敏或当地耐药菌株流行病学资料将抗结核

药物加到6联。试验性抗结核由呼吸科、感染性疾病科、肾内科多学科会诊制定具体方案。(B)

4 治疗

结核病的治疗原则是：早期治疗、联合用药、适宜剂量、规律用药。

CKD 患者抗结核治疗方案(药物种类、药物剂量、给药间隔、疗程等)的制定需要综合考虑GFR下降对药物代谢动力学的影响。

4.1 抗结核药物分类

抗结核药分组传统上分为一线和二线，一线药物包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素，其他为二线药物。另外可按照药力强度、有效性、药物使用经验、药物分类将抗结核药物分为5组，见表1^[28, 29]

表1 常用抗结核药物分组		
组名	抗结核药	简称
第1组：一线抗痨药	异烟肼	H
	利福平	R
	乙胺丁醇	E
	吡嗪酰胺	Z
	利福喷丁	Rfb
第2组：可注射药或肠外给药	链霉素	S
	卡拉霉素	Km
	阿米卡星	Am
	卷曲霉素	Cm
第3组：氟喹诺酮类(FQs)	左氧氟沙星	Lfx
	莫西沙星	Mfx
	氧氟沙星	Ofx
第4组：口服抑菌 二线抗结核药	乙硫异酰胺	Eto
	丙硫异酰胺	Pto
	环丝氨酸	Cs
	对氨基水杨酸	PAS
	对氨基水杨酸钠	PAS-Na
第5组：抗结核药混合 其他在耐药结核治疗时 效果和作用不明药物	贝达喹啉	Bdq
	氯法齐明	Cfz
	阿莫西林/克拉维酸	Amx/Clv
	利奈唑胺	Lzci
	亚胺培南/西司他丁	Ipm/Cln
	大剂量异烟肼	High-dose-H
	氨苯硫脲	T
	克拉霉素	Clr

4.2 CKD 患者的抗结核药物药代动力学和毒性

一般来说,CKD 患者抗结核药物的用药间隔、剂量可以遵照NICE 和WHO 指南,一般敏感患者用6月,神经系统感染者用1年以上。

低蛋白血症、肾功能不全、透析清除、免疫抑制剂使用等,决定了CKD、透析患者、肾移植术后患者的抗结核药物的药代动力学的复杂性。总体上,CKD 患者抗结核治疗副反应比普通结核患者明显增高。(A)

4.2.1 异烟肼(H) 异烟肼是常用的抗结核药物,通常给药剂量为5mg/(Kg·d),给药剂量的9%和30%分别通过肝脏快速和慢速乙酰化代谢为低活性化合物,然后通过肾脏排泄。

血液透析中异烟肼的清除率大约为150ml/min,5h 血液透析可清除总量的73%,故应在透析结束后给药。国外有人用在血液透析后双倍剂量给药,每周3次,但这样药物峰值浓度高,副作用发生率高。

异烟肼的主要副作用是周围神经炎。异烟肼神经毒副作用发生率达37%,反应出现在用药后最初几周,包括无既往发作史的癫痫发作、抑郁、困惑、夜间恶梦、幻觉、末梢神经病、抽搐和头晕、脑病;还有1/4的患者有明显消化系统副作用如黄疸、恶心、呕吐。肾衰竭患者可以因为潜在疾病如Alport 综合征、Wegener’s 综合征发展到失聪,也可能因为轴突神经病变以及毒素引起失聪;建议服药以前和治疗中监测听力。

药代动力学研究显示,肾衰竭时异烟肼乙酰化减慢,其半衰期延长45%。但副作用发生率并未因此增加,也不需要监测药物浓度。此外,有证据表明降低剂量不但减低药效,耐药风险也增加。所以,虽然肾衰竭患者在使用异烟肼时更容易出现神经毒性,但不推荐减量。

4.2.2 利福平(R) 利福平的相对分子质量为823,在血浆中80%与蛋白结合,10%以原型从尿液排泄,大部分经肝脏代谢成无活性的甲酰基利福平自尿液排除;甲酰基利福平有杀菌作用,它和剩下的主要部分一二乙酰利福平通过胆汁分泌,粪便排出。在各期CKD 患者,不需要调整剂量。

一般用量为450mg/d 顿服,不需要进行血药浓度监测。利福平不被透析清除,透析不影响其药代动力学,透出液中没有明显利福平成分。

利福平的主要副作用是急性过敏性间质性肾炎和肾间质纤维化。

4.2.3 吡嗪酰胺(Z) 吡嗪酰胺的相对分子质量为123,血浆蛋白结合率10%~20%,仅3%~4%以原型从肾排泄,在肝脏代谢,半衰期9~10h。研究发现尿毒症患者有药物蓄积或排泄延迟现象,有效血药浓度可以维持在48h后,故CKD4~5期患者药物剂量应适当调整。

吡嗪酰胺可抑制尿酸排泄导致尿酸蓄积而引发痛风,应注意监测。单次血液透析可使血药浓度下降45%,推荐透析前24h或透析后服药,以保证有效血药浓度,一般推荐40mg/(kg·d),每周3次。腹膜

透析不清除吡嗪酰胺^[30]。

4.2.4 乙胺丁醇(E) 乙胺丁醇的相对分子质量204,在血浆中20%与蛋白结合,很少被代谢,80%以原型从肾脏排泄,故肾功能不全患者排泄明显减少,半衰期3~4h,血液透析可以清除。

乙胺丁醇最大副作用为球后视神经炎,CKD患者发生频率比常人高。GFR小于70ml/min需要调整剂量,透析患者用量为非肾病患者的一半。用药前应作基础视力、视神经、色觉检查,用药后每月询问并核查是否有可疑球后视神经炎,有迹象时即应停药。

推荐慢性肾衰竭患者乙胺丁醇剂量为15mg/(kg·次),每周3次。乙胺丁醇可部分经血液透析清除,高剂量时清除量更大。建议每天1次用药者在透析前4~6h给药;每周3次用药者在透析结束时用药。

4.2.5 氨基糖甙类 链霉素、卡那霉素、阿米卡星和卷曲霉素的相对分子质量分别为581、582、585和766。大约80%的链霉素、卡那霉素、阿米卡星和卷曲霉素以原型从尿中排泄。链霉素的听神经损害较大,但相对于其他氨基糖甙类,其肾脏毒性稍小。

如果血液透析前给药,40%氨基糖甙类可被透析清除。当前没有腹膜透析清除率的数据。所有品种的氨基糖甙类药物剂量为12~15mg/kg,2~3次/周。此类药物对结核分枝杆菌的杀菌作用均有剂量依赖性,低剂量时疗效也低,故不推荐减少剂量,减少耐药风险。

4.2.6 氟喹诺酮(FQs) 氧氟沙星(相对分子质量361)环丙沙星(相对分子质量331)两者都依赖肾脏清除,用于CKD或透析患者时应适当减量。其他各氟喹诺酮类药物肾排泄程度各不同;左氧氟沙星(相对分子质量370)比莫西沙星(相对分子质量401)肾排泄更大。说明书推荐的剂量是抗化脓性疾病的剂量,而用于结核病治疗时疗程长,不一定适合。

氟喹诺酮降低环孢素A代谢,并将其由蛋白结合状态游离出来,故增加其毒性。血液透析对此类药物清除效果差,透析后不需要补充。

4.2.7 环丝氨酸(Cs) 环丝氨酸的相对分子质量为102,70%由肾脏分泌,56%可经血液透析清除;该药有剂量相关性神经毒性和精神副作用,故推荐肾功能衰竭患者要调整剂量。当前还缺乏该药的腹膜透析清除率的相关数据。

美国胸科协会建议肾衰竭时应增加给药间隔,每天250mg或最好透析后每周3次、每次500mg。需监控神经毒性。

4.2.8 对氨基水杨酸(PAS)

对氨基水杨酸的相对分子质量为153,中等量PAS(6.3%)可被血液透析清除,但其代谢产物-乙酰对氨基水杨酸却大部分可以清除。用药方法每天两次、每次4g。

4.2.9 乙硫异烟胺/丙硫异烟胺(Eto/Pto) 乙硫异烟胺和丙硫异烟胺的相对分子质量分别为166和180,口服吸收快,吸收率80%;与环丝氨酸同服可使中枢神经系统不良反应发生率增加,尤其是全身抽搐症状,应当适当调整剂量,并严密监察中枢神经症状。本品为维生素B₆拮抗剂,可增加其肾脏排泄。因此,接受丙硫异烟胺治疗的患者,维生素B₆的需要量可能增加。主要在肝内代谢,经肾排泄,1%为原形,5%为有活性代谢物,其余均为无活性代谢产物。肾脏、血液透析不能清除,故无需根据肾功能和是否透析来调整剂量。

4.2.10 氯法齐明(Cfz) 氯法齐明的相对分子质量317,亲脂性强,约11~66%的药物经粪、胆汁排泄,少量由痰、皮脂、汗液排泄,乳汁中也含有药物,孕妇和哺乳期妇女不宜使用。CKD患者容易蓄积并导致皮肤、毛发变色,光敏、视觉障碍,使用时注意。正常人剂量是100~300mg/d,CKD和透析患者应延长给药间隔为3次/周。

4.2.11 利奈唑胺(Lzci) 利奈唑胺的相对分子质量为337,肾脏清除率约30~50ml/min,血浆半衰期为3.5~6h,仅30%以原形经肾脏排泄,其余70%主要在血浆和组织内通过吗啉环氧化,即非酶途径代谢,与细胞色素P450系统无关。由于吗啉环氧化酶广泛存在于机体内,因此利奈唑胺的代谢清除基本不受基因多态性或肝肾功能影响。其主要代谢产物为氨基乙酰胺代谢物和羟酰甘氨酸代谢物,无抗菌活性,通过尿、粪途径排泄,对肝、肾功能无明显影响。

如果使用超过8天,血液系统和视神经损害发生率较高,导致用于结核治疗的困难。它是非选择性单胺氧化酶抑制剂,患者应该避免摄入富含酪氨酸的食物例如奶酪及含酵母产品,常规剂量是600mg,每12h使用1次。

美国胸科协会建议GFR<30 ml/min者慎用,具体用药见表2。但该药用于GFR>30 ml/min的CKD患者的数据缺乏,建议用于此类患者时应监测药物浓度以避免药物毒性。

4.2.12 其他药物 缺乏足够循证根据,尤其在CKD(见表2)。

4.2.13 成人肾功能下降或透析者抗结核药物剂量推荐表 成人肾功能不全或透析者抗结核药物调整一览表,见表2^[28,29]。

4.3 抗结核治疗方案

4.3.1 标准抗结核方案

标准四联(异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺)中的吡嗪酰胺非常重要。因异烟肼、利福平耐药率在我国高达20%~40%,尤其是复治患者;乙胺丁醇和氨基糖甙类的毒性大,加替沙星或者莫西沙星可以替代乙胺丁醇,将起始RHZE2月可以换成RHZM 2月。虽然加替沙星或者莫西沙星的耐受性好,但是要注意加替沙星有引起结缔组织病、血糖代谢紊乱的风险;莫西沙星会导致肝功能紊乱和心电图长QT综合征。CKD各阶段抗结核药物剂量见表2^[23, 27-29]。(A)

如果患者依从性差,为避免不规律用药和增加耐药结核风险,可行直接观察下治疗(direct observed treatment, DOT)。

4.3.2 耐药和多重耐药TB治疗

4.3.2.1 耐药结核(除外多重耐药或广泛耐药结核)

无中枢神经系统受累、只有一种药物耐药的结核,治疗方案见表3^[23]。(A)

有耐药结核或中枢神经系统受累者,联合对耐药结核有经验的专家,选择给予最佳治疗药物组成的方案和治疗时长。

4.3.2.2 多重耐药结核^[23, 25, 28, 29]

有耐药结核接触史、既往有结核治疗史、特别是

治疗依从性差被认为是耐药和多重耐药的危险因素,需尽快获取标本做快速利福平耐药基因PCR检测,同时隔离等待检测结果。(A)

如果快速利福平耐药基因PCR检测试验阳性:进行隔离直到肺结核或者喉结核得到有效的治疗;组织有经验的多学科专家加入管理和治疗;至少用六联对结核可能敏感的药物;同时检测对二线抗结核药的敏感性。(A)

如果结核杆菌复合物核酸扩增阳性,但利福平耐药状态检测不到时,予按照药物敏感结核标准抗结核方案治疗。(A)

如果耐药结核高危患者、结核杆菌核酸复合物扩增阴性:进一步获取样本做核酸扩增实验和培养;如果培养阳性,应做利福平耐药快速检测。如果该患者情况良好可等在进一步检测后再治疗;如果需要紧急治疗的,按照多重耐药结核治疗直到获得药敏结果。(A)

病变可以切除的多重耐药结核患者,采用最佳药物方案进行DOT治疗后无效,或预计是广泛耐药、治疗不会奏效时,应考虑手术疗法。(B)

不同临床表现(例如肺外结核)的结核病的治疗方案可能不同。(B)

由于CKD时药物副作用多见且表现复杂或不典

表2 成人肾功能下降或透析者抗结核药物剂量推荐^[28, 29]

药物	用药频率改变	GFR<30ml/min 或透析患者的推荐剂量
一线药物		
异烟肼(INH)	不变	300 mg/每天1次,或900mg每周3次
利福平(RIF)	不变	600 mg/每天1次,或600mg每周3次
吡嗪酰胺(PZA)	调整	25~35 mg/(kg·次),每周3次(不是每天)
乙胺丁醇(EMB)	调整	15~25 mg/(kg·次),每周3次(不是每天)
二线药物		
左氧氟沙星	调整	750~1000mg/次,每周3次(不是每天)
环丝氨酸	调整	250 mg/每天1次,或500mg/次,每周3次(不是每天)
乙硫异酰胺	不变	250~500mg/天
对氨基水杨酸(PAS)	不变	4g/次,每天2次
链霉素(SM)	调整	12~15mg/(kg·次),每周2或3次(不是每天)
卷曲霉素	调整	12~15mg/(kg·次),每周2或3次(不是每天)
卡拉霉素	调整	12~15mg/(kg·次),每周2或3次(不是每天)
阿米卡星	调整	12~15mg/(kg·次),每周2或3次(不是每天)
贝达喹啉	轻、中度肾损伤不需调整	没有成熟证据,慎重观察下使用
利奈唑胺	不变	慎用
阿莫西林/克拉维酸	调整	GFR 10~30 ml/min时以阿莫西林1000mg计算,2次/天;GFR<10ml/min 阿莫西林1000mg每天一次。
亚胺培南/西司他丁	调整	GFR20~40 ml/min 剂量500mg Q8H;GFR<20 ml/min者500mgQ12H.
美罗培南	调整	GFR<40ml/min, 750mgQ12H

表3 单种药物耐药的结核治疗方案

耐药品种	起始2月	维持阶段
异烟肼	利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	利福平,乙胺丁醇7月(病灶广泛者可用10月)
吡嗪酰胺	利福平、异烟肼(加维生素B6)、乙胺丁醇	利福平、异烟肼(加维生素B6)7月
乙胺丁醇	利福平、异烟肼(加维生素B6)、吡嗪酰胺	利福平、异烟肼(加维生素B6)4月
利福平	按多重耐药结核治疗	

型,多重耐药患者治疗需要比不耐药结核患者更密切的全程随访,包括DOT。(A)

第4章 活动性结核患者管理

1 多学科合作

推荐活动性结核均由呼吸科或者感染性疾病科专科医师与肾科医师共同配合制定诊疗方案。结核护理专家团队应该加入。(B)

2 治疗优先

如果临床上出现持续存在的任何结核症状和体征,推荐先给予治疗而不是等待细菌学结果。治疗后如果症状和体征有改善,则可判定初始治疗方案合适,该抗结核治疗方案应继续,即使后续细菌培养阴性^[23, 25, 27]。

3 空气隔离管理

医院是人口密集的患者居住地,不是必须一般不推荐活动性结核患者住院。必须住院者按以下原则处理:证实为结核病的要按国家规定上报,并对患者进行隔离,推荐隔离在负压病房。如果没有负压病房,要置于单独的中性压力病房;正压病房不能用于传染期结核病患者^[23-25, 27]。

结核病的传播途径是空气。其他途径传播极为罕见,无流行病学意义。需要被隔离的结核患者包括①痰菌阳性肺结核患者(注意涂阳率本身不高的事实^[4-7, 29]);②肺外结核的位置在口腔中或呼吸道。③肺外结核有一个开放的创口,而且其表面细菌的浓度很高。尚不能确认痰菌阴性的肺结核患者应先按照其具有传染性进行隔离。

当透析患者确定或怀疑有结核病时,必须采取呼吸道隔离措施,因避免住院,必须住院时应住负压隔离病房;如果没有负压隔离病房,应置于单独的中性压力病房。不能将正压病房用于传染性结核患者。

具有相同的菌株和相同的药敏试验结果的结核病患者可以同住一个病房。但患者必须已接受有效的治疗,防止耐药菌株的交叉感染。

当患者住进隔离病房时,要关好门窗,尽量减少外出。如果患者必须离开房间,应佩戴外科口罩盖住口鼻,不需要佩戴N95口罩,尤其不可以带有放气阀的N95口罩。患者在隔离病房外接受诊治时,尽量减少其留置时间,并将患者置于下风处。

我国各地实验条件不一,生物安全防护二级及以上实验室普遍缺乏,利福平耐药基因检测未普及,痰涂片阳性率低。上述困难导致对高度疑似患者的

细菌学确诊困难,故提倡严格对待高度疑似而暂时没有细菌学结果的患者,措施包括隔离、试验性治疗等。

4 疗程规范

可对大多数非耐药结核感染患者实施四联抗结核治疗,疗程2月,继之2联抗结核治疗4月。

中枢神经系统感染者应四联抗结核2月,继之2联10月,总疗程1年^[23-25]。(A)

5 血液透析患者管理

5.1 透析剂量

建议抗结核治疗期间血液透析剂量要充分,达到每周3次,每次至少4h,使每周Kt/V达到至少2.0以上。透析充分可避免药物蓄积,也可改善患者免疫状态。(B)

5.2 隔离和解除隔离

传染性结核患者应在呼吸道隔离房接受透析治疗。降低隔离等级、解除隔离的时机应同时满足以下全部3个条件:①患者接受有效的抗结核治疗至少14天;②3次连续痰涂片转阴性(每次痰标本留取间隔至少24h以上,且至少有1次是晨痰);③患者临床表现好转^[25, 27]。(A)

5.3 给药方法

透析结束时立即给药可避免透析对药物的清除,但可能引起透析间期的血药浓度过高。另外一种方法,透析前4~6h给药,会增加透析中药物清除,可以降低乙胺丁醇和吡嗪酰胺的药物毒性,但同时增加结核分枝杆菌的耐药风险。应采取措施提高患者的依从性,透析结束时DOT给药可保证患者依从性^[25, 27]。(A)

6 腹膜透析患者管理

血液透析与腹膜透析的清除溶质机理不同。故血液透析可用的建议不可假定在腹膜透析也行。腹膜透析可能需要仔细监测血药浓度,有研究显示持续性非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)时异烟肼、吡嗪酰胺、利福平的剂量不需要调整^[31, 32]。利福平有相对分子质量高、脂溶性与蛋白结合等特点,使得腹膜透析不易透出,但是依然有少许利福平出现在透析液中,提示腹膜透析时利福平用量有可能不足。有学者建议腹腔内给药途径治疗腹膜结核^[25],但目前相关研究甚少不能给出确定性推荐意见。(C)

7 重症患者持续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)治疗时管理

目前没有相关研究数据。

原则上应联合多学科专家、注意药物的相互作用

用和不同CRRT模式对药物浓度的影响。(D)

8 肾移植患者管理

抗结核药与免疫抑制剂的相互作用可增加移植肾排异的风险。利福平诱导肝酶包括尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶、单胺氧化酶、谷胱甘肽转化酶和细胞色素酶P450活性增加,而有些免疫抑制剂依赖这些酶代谢,如吗替麦考酚酯、他克莫司、环孢素,因此合并使用这些免疫抑制剂时,需要调整剂量并监测血药浓度。强的松剂量也应调整,一般需要两倍于通常剂量才能维持其抗排异作用。利福平还可诱导肝脏、肾脏、肠道尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶活性增加和抑制有机阴离子转运子,并可抑制吗替麦考酚酯肠肝循环。停用利福平2周后肝酶恢复通常水平。硫酸喹啉有时可致肝毒性,需要和抗结核药肝脏副作用进行区分^[28, 29, 31-36]。(A)

9 住院收治

除非必要,肺结核患者一般不采用住院化疗。结核病定点医院负责急、危、重肺结核患者和有严重并发症、合并症、药物毒副反应和耐多药等情况的肺结核患者的住院治疗。

9.1 怀疑有传染性的结核患者或者肺结核患者不能收到有免疫力低下患者的病房,例如器官移植患者、接受肿瘤坏死因子拮抗剂治疗者、艾滋病患者。(A)

9.2 患者需要持续护理或者因公共健康需要而收治的肺结核患者,如果核酸扩增为利福平耐药核酸阴性,可置于负压病房或者最低标准在通风良好单间病房隔离,直到他们完成2周标准抗结核。核酸扩增为利福平耐药核酸阳性的患者,尽量不收入院,必须入院时应收住负压病房。(A)

9.3 如果患者耐受治疗、同意依从治疗、咳嗽缓解、确认临床改善(例如原有发热者治疗后1周无发热),抗结核治疗2周后权衡利弊,决定是否降阶隔离。(A)

9.4 痰涂片细菌不多,例如2个或低于2个细菌/高倍视野;肺部没有广泛受累和空洞;没有喉结核。满足此3项条件的患者因其他原因必须住院者可收入负压病房或单间病房。细菌排量超出上述标准者,必须收入院时应收住负压病房。(B)

9.5 可能有结核的患者,只能在通气妥当的区域(理想的是负压病房)进行有飞沫的诊疗活动,例如支气管镜、诱导痰、雾化治疗等^[23, 27]。(A)

我国各级医疗机构的负压病房普遍欠缺,在收治传染性结核病患者时应合理安排。

10 门诊管理

完成2周以上有效抗结核治疗患者,在医用外科口罩隔离下就诊,尽量减少在门诊停留时间,有条件者应转至结核病定点医院治疗^[23]。(B)

11 医护人员防护

建议有条件的机构在血液透析区设置空气隔离透析单元。

医护人员接诊活动性结核患者或高度疑似患者需佩戴N95口罩;工作人员进入隔离病房需要戴N95以上的口罩;工作人员运送患者时,在隔离病房之外室外环境中不需要戴N95口罩。可能接触结核患者的医务人员在入职时及此后每年都要进行结核筛查,必要时行TST或IGRA,以及胸部X线检查;高频度接触者每半年检查TST(有条件的可做IGRA)和肺部X线检查。医务人员应当定期学习结核播散的识别、预防及控制的知识^[23, 27]。(A)

(条目后括号内为证据等级)

执笔:李洪(hpph01@163.com)

通讯:左力,zuoli@bjmu.edu.cn

参与讨论和修订(按姓名拼音顺序):曹彬,陈江华,陈孟华,段钟平,付平,季大望,李洪,李荣山,李英,刘伏友,倪兆慧,史伟,王荣,韦兆,徐金升,于媛,余毅,袁伟杰,左力。

参考文献

- [1] Kay NE, Raij LR. Immune abnormalities in renal failure and hemodialysis[J]. Blood Purif, 1986, 4(1-3):120-129. (2")
- [2] Gibbons RAS, Martinez OM, Garovoy MR. Altered monocyte function in uraemia[J]. Clin Immuno pathol, 1990, 56:66-71. (2")
- [3] The National Collaborating Center for Chronic Conditions. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control[M]. London: Royal College of Physicians, 2006. (1")
- [4] 袁发焕,赵生家. 1069例慢性肾衰竭患者合并结核病的临床研究[J]. 西部医学, 2003, 01(3):199-201. (2")
- [5] Yuan FH, Guang LX, Zhao SJ. Clinical comparisons of 1, 498 chronic renal failure patients with and without tuberculosis. Ren Fail, 2005, 27:149-153. (2")
- [6] 张训,侯凡凡,魏冬梅,等. 慢性肾功能衰竭接受肾替代治疗病人并发结核病[J]. 中华内科杂志, 1995, 34(10):666-669(1")
- [7] 叶文玲,李学旺,李航. 慢性肾功能衰竭血液透析患者合并结核感染的诊治[J]. 中国医学院学报, 2001, 23(5):535-536. (1")
- [8] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Sign grading system[EB/OL]. (2015-08-27) [2016-09-12]. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html> (1")
- [9] Wojnar RJ, Brittain RJ, Dzelzkalns E. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory and other pharmacological agents on tuberculin reaction[J]. J Pharm Sci, 1979, 68:12-15. (2")
- [10] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med,

- 2007, 357:266-281. (1').
- [11] Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, et al. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *Am J Med*, 1979, 67:597-602. (3).
- [12] Lee SS, Chou KJ, Su IJ, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection inpatients in end-stage renal disease on haemodialysis: Comparison of QuantiFERON TB GOLD, ELISPOT and tuberculin skin test[J]. *Infection*, 2009, 37:96-102. (2').
- [13] Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study[J]. *Lancet*, 2006, 367:1328-1334. (2').
- [14] Passalent LKK, Richardson R, Wang J, et al. Detecting latent tuberculosis infection in haemodialysis patients: a head to head comparison of the T-SPOT TB test, tuberculin skin test and an expert physician panel[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2:68-73. (2').
- [15] Winthrop KL, Nyendak M, Calvet H, et al. Interferon- γ release assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal dialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3:1357-1363. (2').
- [16] Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, et al. Interferon- γ release assays versus tuberculin skin testing for detecting of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24:2186-2189. (2').
- [17] Smirnov M, Patt G, Seckler R, et al. Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis[J]. *Chest*, 1998, 113:25-27 (2).
- [18] Shankar MS, Aravindan AN, Sohal PM, et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20:2720-4. (2').
- [19] Poduval RD, Hammes MD. Tuberculosis screening in dialysis patients: is the tuberculin test effective[J]. *Clin Nephrol*, 2003, 59(6):436-40. (2').
- [20] Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, et al. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31:848-52. (2).
- [21] Thomas E. Rogerson, , Sharon Chen, Jen Kok. et al. Tests for Latent Tuberculosis in People With ESRD: A Systematic Review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(1):33-43. (1')
- [22] Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- γ release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(4):422-431. (1')
- [23] National Institute for Health and Care Excellence. Guidelines for tuberculosis[EB/OL]. (2016-05-01) [2016-09-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>. (1')
- [24] World Health Organization. Latent tuberculosis infection [EB/OL]. [2016-09-12]. [http://www.who.int/tb/challenges/lbti/en/\(1''\)](http://www.who.int/tb/challenges/lbti/en/(1''))
- [25] Guidelines for the prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease[J]. *Thorax*, 2010, 65:559-570(1')
- [26] European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1)[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(suppl 7): 77-78(1')
- [27] California Tuberculosis Controllers Association. Guidelines for tuberculosis (TB) screening and treatment of patients with chronic kidney disease (CKD), patients receiving hemodialysis (HD), patients receiving peritoneal dialysis (PD), patients undergoing renal transplantation and employees of dialysis facilities[EB/OL]. (2007-01-01)[2016-09-12]. www.ctca.org. (1')
- [28] American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167: 603-662.
- [29] Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf?ua=1
- [30] Bailie GR, Mason NA. 2013 Dialysis of Drugs[M]. Michigan: Renal Pharmacy Consultants, 2013.
- [31] Baxter K. Stockley's drug interactions (electronic version)[M]. London: Pharmaceutical Press, 2008. (1').
- [32] Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, et al. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction[J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34:27-31. (3).
- [33] Ahn C, Oh KH, Kim K, et al. Effect of peritoneal dialysis on plasma and peritoneal fluid concentrations of isoniazid, pyrazinamide and rifampicin[J]. *Perit Dial Int*, 2003, 23(4):362-367. (2)
- [34] Bhaloo S, Prasad GV. Severe reduction in tacrolimus levels with rifampin despite multiple cytochrome P450 inhibitors: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(7):2449-2451. (3).
- [35] 李新旭, 张慧, 姜世闻, 等. 2010中国肺结核患病情况地理分布的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(10):980-984.
- [36] Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, et al. Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate glucuronosyl transferase[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(1):81-88. (3).

(收稿日期:2016-09-30)

(本文编辑:于缓)