

共识与指南 免疫抑制剂与结核潜伏感 染激活的临床专家共识 (2025 版)

国家传染病医学中心 复旦大学附属华山医院感染科

中国医学科学院北京协和医院感染科

通信作者：张文宏，复旦大学附属华山医院感染科，

上海 200040, Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn；李

太生，中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院

感染内科，北京 100730, Email: litsh@263.net

【摘要】

结核病是一个全球性的公共卫生问题，约有 1/4 的人口为结核分枝杆菌潜伏感染者，感染者在免疫功能降低时可发展为活动性结核病。由于免疫抑制剂的种类不断增加和使用日益广泛，结核潜伏感染的再激活风险大大增加，潜伏结核感染筛查和预防性治疗显得尤为重要。本共识的编写旨在汇总目前的循证医学证据，为不同临床专科医师提供使用免疫抑



制剂前预防结核病相关的指导。

国家传染病医学中心（复旦大学附属华山医院）结核潜伏感染研究小组本着安全、合理、规范、有效的用药原则，基于免疫抑制剂药品说明书和当前最佳循证医学证据，并结合国内实际临床应用经验，经全国感染科专家共同讨论，制订了《免疫抑制剂与结核潜伏感染激活的临床专家共识（2025版）》，为临床药物治疗提供更加实用、规范的治疗方案及用药指导。内容包括 BT 细胞消耗剂、细胞因子拮抗剂、免疫检查点抑制剂、激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、钙调磷酸酶抑制剂、抗代谢药、抗肿瘤化疗药物、糖皮质激素和其他共 11 大类免疫抑制剂。该共识仅为专家指导性意见，不作为强制性执行的要求，本专家共识虽然不作为法律依据，但可供发生法律纠纷时参考。临床中可以根据当地的实际条件因地制宜，制定适合患者的个体化用药措施。

【关键词】 结核潜伏感染，免疫抑制剂，活动性结核，生物制剂，抗肿瘤药物，糖皮质激素

基金项目：广州国家实验室专项项目（项目编号 GZNL2024A01030）；上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划（项目编号：GWVI-9）

DOI:10.3760/cma.j.cn311365-20250228-0064 中图分类号：

R52

Clinical expert consensus on immunosuppressants and the activation of latent tuberculosis infection (2025 edition)

Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, National Medical Center for Infectious Diseases

Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences

Corresponding authors: Zhang Wenhong, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China, Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn ; Li Taisheng, Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: litsh@263.net;

结核病 (tuberculosis, TB) 是一个全球性的公共卫生问题, 严重危害公众健康。全球约有 1/4 的人口感染结核分枝杆菌, 虽然有持续的体内细菌存活, 但是被人体的免疫控制, 没有活动性结核 (active tuberculosis, ATB) 的临床症状, 称为结核潜伏感染 (latent TB infection, LTBI)。研究表明, 5%~15% 的潜伏感染者在其一生中会发展为 ATB, 而在免疫抑制的患者中进展的风险将不同程度升高。LTBI 是 TB 巨大的储蓄池, 在结核低流行地区, 超过 80% 的 TB 病例是由潜伏感染重新激活引起的, 这些病例是可以通过预防性治疗来防止发病的。因此, WHO 和中国结核病预防性指南都推荐对 LTBI 的高风险人群进行筛查和预防性治疗, 作为终结结核流行的关键策略。

中国有大量结核分枝杆菌的潜伏感染者, 在免疫抑制剂使用日益广泛的背景下, 宿主免疫功能降低让 LTBI 的再激活风险大大增加。因此, 免疫抑制剂与 LTBI 的激活问题变得尤为重要。目前, WHO 的指南中仅对 TNF- α 拮抗剂使用提出了系统性开展 LTBI 筛查和预防性治疗的明确要求, 随着生物制剂的种类不断增加和广泛应用, 是否在使用特定的免疫抑制剂前开展 LTBI 筛查和预防性治疗让越来越多的临床医师感到困惑, 不同指南之间也存在矛盾。

因此, 国家传染病医学中心 (复旦大学附属华山医院) 结核潜伏感染研究小组委托复旦大学图书馆相关人员 (文献

支持组)检索国内外相关文献,撰写了《免疫抑制剂与结核潜伏感染激活的临床专家共识(2025年版)》(以下简称“共识”)。本共识基于国内外最新的循证医学证据,并经过专家组多次研讨达成如下共识后撰写成文,供同道参考借鉴。

本共识的制订方法和流程主要基于2014年WHO发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[1]和2016年中华医学会发布的《制订/修订〈临床诊疗指南〉的基本方法及程序》^[2],并依据指南研究与评价工具(Appraisal of guidelines research and evaluation, AGREE II)^[3]和卫生保健实践指南的报告条目(Reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[4]的具体要求进行制订和报告全文。本指南已在国际实践指南注册平台(Guidelines International Network, GIN)进行注册。

证据检索

文献支持组针对每个数据库的特点,采取主题词和自由词相结合的方式分别检索了PubMed、EmBase、Web of Science、CochraneLibrary、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据知识服务平台等数据库。此外,在NICE、GIN、SIGN、AHRQ/NGC、Guideline Central等指南数据库查找相关指南,翻阅其参考文献目录作为补充检索。检索时间为2023年9月至2023年11月(并于2024年12

月 9 日进行新发表文献的补充检索），文献的发表时间和语种未做限制。检索到的文献导出后应用 Endnote 文献管理软件进行数据去重。

文献筛选

完成证据检索后，国家传染病医学中心（复旦大学附属华山医院）结核潜伏感染研究小组针对每种药物的文献均由 2 名成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献，确定纳入符合具体问题的文献，完成筛选后 2 人进行核对，如存在分歧，则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据分级和推荐强度分级

针对每一个临床问题，基于已有的、或者新制作的系统评价和荟萃分析，综合效应量并进行证据质量评价。本共识采用 GRADE 方法针对相关证据质量进行评价^[3]。将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级。在证据分级过程中，考虑 5 个降级因素——局限性、不精确性、不一致性、间接性以及发表偏倚，3 个升级因素——效应量大、剂量反应关系以及可能的混杂因素（负偏倚）。对于临床已有广泛应用、效应确切但没有临床研究证据支持的意见，证据级别标注为“良好实践声明（Good Practice Statement, GPS）”。完成证据分级后，将通过证据总结表呈现证据，形成指南证据体

(表 1)。

推荐意见的形成

共识专家组基于证据评价组提供的证据，同时考虑推荐意见的利弊、干预措施成本和专家的个人经验充分讨论后形成了每种药物的推荐意见（表 1）。专家组先后经过 2 轮投票及 3 次线上讨论，同意推荐达 80% 及以上的为达成共识的临床问题，最终确定 33 个临床问题，并形成推荐意见。

共识工作组将持续关注免疫抑制剂临床应用领域的相关研究，根据证据更新情况，适时启动指南的更新工作。



表 1 推荐意见的证据级别和推荐强度

级别	详细说明
证据级别	
高质量	进一步研究基本不可能改变对该评估结果的信心
中等质量	进一步研究有可能对该评估结果的信心产生重要影响,且该评估结果可能改变
低质量	进一步研究很有可能影响该评估结果,且该评估结果很有可能改变
极低质量	任何评估结果都非常不确定
总体推荐强度	
强推荐	充分考虑到证据的质量,患者可能的预防:诊断和治疗成本而最终得出的推荐意见
弱推荐	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的意见可能会有较差的成本疗效比,更倾向于较低等级的推荐
GPS	依据专家临床经验形成基于专家共识的推荐意见

注: GPS 为良好实践声明

临床问题 1-31: 以下免疫抑制剂使用前是否需要进行检查及预防性抗结核治疗?

BT 细胞消耗剂

CD20 拮抗剂

CD20 拮抗剂是一类用于治疗 B 细胞相关疾病的药物，它们通过与 B 细胞表面的 CD20 抗原相互作用，发挥其疗效。包括利妥昔单抗 (rituximab)，奥法图单抗 (ofatumumab)，奥比妥珠单抗 (obinutuzumab) 和奥瑞利珠单抗 (ocrelizumab) 等。利妥昔单抗是一种靶向表达于 B 细胞表面的 CD20 分子的嵌合单克隆抗体。它最初用于治疗非霍奇金淋巴瘤，后来被批准用于治疗对包括 TNF 拮抗剂在内的改善疾病的抗风湿药物 (disease modifying antirheumatic drug, DMARDs) 反应不充分的类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)^[5]。

没有充分的证据表明利妥昔单抗的使用与 TB 相关。一项综合多项研究的述评分析综合 9 项随机对照试验，共 3 623 例 RA 患者中无一例在利妥昔单抗治疗期间出现 TB。此外，在一系列针对干燥综合症、混合性冷球蛋白血症、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎及系统性红斑狼疮等患者的临床试验中，接受利妥昔单抗治疗的患者均未出现活动性 TB^[6]。中国进行的一项随机双盲、安慰剂对照的药物 3 期临床试验中，3 例 (1.2%) RA 患者在利妥昔单抗生物仿制药 HLX01 延长治疗期间出现 TB^[7]。南非风湿性疾病数据库报道 4 例患者在接受利妥昔单抗治疗期间罹患 TB，利妥昔治疗组结核发病率为 0.498/100 人年，远低于 TNF 拮抗剂治疗组

(1.387/100 人年)^[8]。指南小组对该临床问题进行了系统评价，纳入以上 3 项研究，结果提示接受利妥昔单抗治疗的患者中结核发病率 <0.0001 (95%CI 0.0000~0.0003/非人年)，异质性 7.6%^[6-8]。

在两项相同的复发性多发性硬化症随机对照试验中，奥瑞利珠治疗组无一例 TB 报道^[9]。另一项多发性硬化症队列中，奥瑞利珠治疗组的 71 例患者在三年随访期内均未出现活动性 TB^[10]。

推荐意见 1: 在使用 CD20 拮抗剂（利妥昔单抗、奥瑞利珠单抗）前无需进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：中；推荐强度：强推荐）

CD52 拮抗剂

人 CD52 属于一种糖基磷脂酰肌醇锚定糖蛋白抗原，主要分布于淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞。目前上市的抗 CD52 单克隆抗体主要包括阿仑单抗，其主要作用为通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用、补体依赖的细胞毒作用和细胞凋亡，消耗机体的 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞，来治疗多发性硬化、B 细胞慢性淋巴细胞白血病等。

目前临床研究发现一部分患者在接受阿仑单抗治疗后出现活动性结核。在一项为期 2 年的随机对照 III 期试验中，376 例接受阿仑单抗的多发性硬化患者中出现 1 例($<1\%$)来自

结核流行区的患者发展为播散性肺结核^[11]。在一项针对中国香港华人的队列研究中，27 例患者接受阿仑单抗治疗血液系统肿瘤和自身免疫性细胞减少症，其中 3 例因既往结核感染史接受预防性治疗，最终共发现有 7 名（25.9%）患者出现 ATB，包括 6 例无既往结核感染史患者和 1 例接受异烟肼预防性治疗的患者，第 1 年和第 2 年的发病率为 31% 和 45%^[12]。在日本的一项 I 期研究中，6 名接受阿仑单抗治疗的 B 细胞慢性淋巴细胞白血病患者中出现了一例肺结核^[13]。但目前尚未有指南或共识针对阿仑单抗与 ATB 之间的关联性给出明确建议。指南小组对该临床问题进行了系统评价，纳入以上 3 项临床研究，结果提示接受阿仑单抗治疗的患者中结核发病率为 3.36% (95%CI 0.0000~0.0955/人年)，异质性 76%^[11-13]。

推荐意见 2: 在使用 CD52 拮抗剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：中；推荐强度：强推荐）

CD38 拮抗剂

CD38 是具有单个跨膜片段的 II 型跨膜糖蛋白，在 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞、DC 细胞、NK 细胞等多种细胞上均有表达，可以参与多种细胞功能，例如淋巴细胞增殖、胰腺 B 细胞分泌胰岛素、T 细胞活化等。CD38 与多种疾病有关，包括自身免疫性疾病、肿瘤、糖尿病、骨质疏松症等。目前已经上市的靶向 CD38 的生物制剂主要为达雷妥尤单抗。

目前在使用达雷妥尤单抗人群中未发现活动性结核的发病。因此尚无充分临床证据说明达雷妥尤单抗与活动性结核显著相关。对于合并其他高结核感染风险的患者（如来自结核高发省份、有结核接触史或免疫功能低下的患者等），仍需根据个体情况综合评估是否需要进行结核筛查及预防性抗结核治疗。

推荐意见 3: 在使用 CD38 拮抗剂前无需进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：专家意见；推荐强度：良好实践声明）

白介素（interleukin, IL）拮抗剂

IL-1 拮抗剂

IL-1 是一种由多种细胞分泌的促炎性细胞因子，有两个相关的基因 **IL1A** 和 **IL1B** 分别编码 **IL-1 α** 和 **IL-1 β** ，它们与细胞表面 1 型受体（**IL-1R I**）结合后，激活一系列的炎性介质、趋化因子和其他细胞因子的释放，从而引发 IL-1 介导的炎症性疾病。通过阻断 IL-1 介导的信号转导可用于治疗自身炎症性疾病、关节炎、痛风等。目前 IL-1 拮抗剂有阻断 **IL-1 α /1 β** （依那西普 **rilonacept**）、**IL-1 β** （卡那单抗 **canakinumab**）或 **IL-1R**（阿那白滞素 **anakinra**）三种。

在一项 121 例风湿病患者接受生物制剂治疗的观察性研究中，报道了 18 例使用卡那单抗治疗的患者，其中 6 例 LTBI

予以异烟肼预防，均无活动性结核发病^[14]。另外有个别病例报道发现使用阿那白滞素治疗后导致结核发病^[15-17]，但因其同时或先后使用糖皮质激素或 TNF- α 拮抗剂治疗，结论存在一定偏倚。目前缺乏未预防性抗结核治疗的结核发病数据，因此，未能评估使用 IL-1 拮抗剂与 LTBI 再激活方面明确相关性。

推荐意见 4： 在使用 IL-1 拮抗剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）

IL-6 拮抗剂

IL-6 是一种具有广泛免疫调节功能的细胞因子，对 T、B 淋巴细胞的增殖分化有重要作用。在结核免疫中，IL-6 通过作用于 Th17 和 Th22 细胞的分化发挥抗分枝杆菌活性，但在结核性肉芽肿的维持中起次要作用。IL-6 拮抗剂有两大类，针对 IL-6 受体的单克隆抗体有托珠单抗 (tocilizumab, TCZ) 和沙利尤单抗 (sarilumab, SARI)，针对 IL-6 的单克隆抗体是司妥昔单抗 (siltuximab)。

2021 年的一项纳入 19 项观察性队列研究的系统评价显示：在接受 TCZ 治疗的患者中，结核感染再激活的风险较小，经过 24 周到 11 年的随访，ATB 的平均累积发生率是 4.3%，但大多数研究规模较小，参与者中位数为 49 人，只有 6 项

研究的参与者人数超过 1 000 人，因此各项研究之间异质性较大^[18]。2019 年一项综述收集了来自 30 项随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）研究、国家生物制剂登记和国家卫生保健数据库的数据，评估了结核发病和 TCZ 使用的相关性，数据显示，在来自世界范围内的 22661 例接受 TCZ 治疗的 RA 患者中，有 12 例出现 ATB，且这 12 例患者均来自于结核中/高发病率国家。而在接受 SARI 治疗的 1933 例 RA 患者中，无一例结核发病^[19]。因此，托珠单抗治疗期间，来自结核低发病率国家的 LTBI 再激活的风险低，来自结核中/高发病率国家分险相对高。

推荐意见 5：使用 IL-6 拮抗剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：高；推荐强度：强推荐）

IL-12/23 拮抗剂

IL-12、IL-23 主要由树突状细胞、巨噬细胞等活化的固有免疫细胞分泌，进一步激活 STAT3 或 STAT4，从而影响下游相关基因转录。乌司奴单抗（ustekinumab）通过和 IL-12 和 IL-23 的共有亚基 p40 特异性结合发挥作用。另一类特异性靶向结合 IL-23 的 p19 亚基的抑制剂还有米吉珠单抗（mirikizumab）、瑞莎珠单抗（risankizumab）、古塞奇尤单抗（guselkumab）。

最新一项在中国 68 家医院进行的多中心回顾性队列研究

中，评估了 721 例成人克罗恩病患者接受乌司奴单抗治疗，共有 53 例 LTBI，其中 25 例接受了预防性抗结核治疗，经过 50±15 周治疗随访，数据显示，没有患者发生 ATB^[20]。在韩国也有类似的研究报道，113 例接受乌司奴单抗治疗的炎症性肠病患者，经过中位 18.7 个月的随访，均未发生 ATB^[21]。然而，早期也有个别病例报道使用乌司奴单抗治疗后导致 LTBI 激活^[22-24]。另外，2020 年发表了一项 RCT 研究，在 130 例合并 LTBI 的中重度银屑病病患者中，69 例随机分配到古塞奇尤单抗治疗组，并同时接受预防性抗结核治疗，随访到第 100 周时没有报告 ATB 病例^[25]。因此，根据目前文献报道，予以预防性抗结核治疗，IL-12/23 拮抗剂导致结核发病的风险较低，但是未预防性抗结核治疗的发病风险证据缺乏。尽管证据质量较低，但基于专家的临床经验，考虑到 IL-12/23 拮抗剂可能增加结核感染的风险，专家一致认为在使用该药物前进行结核筛查及预防性抗结核治疗是必要的。

推荐意见 6：在使用 IL-12/23 拮抗剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：强推荐）

IL-17 拮抗剂

IL-17 在结核分枝杆菌感染不同阶段发挥不同作用，在感染早期阶段，介导免疫细胞在炎症部位聚集，启动早期免

疫保护机制。随着结核分枝杆菌反复刺激，导致免疫失衡，造成肉芽肿内组织损伤和坏死。因此，IL-17 在结核感染全过程均发挥了重要作用^[26]。司库奇尤单抗（secukinumab）和依奇珠单抗（ixekizumab）通过选择性中和 IL-17A，抑制其下游效应。而布罗利尤单抗（brodalumab）通过阻断 IL-17 受体，产生类似的效果。

目前有较多关于评估 IL-17 拮抗剂治疗是否导致结核再激活的临床试验。2020 年，一项系统评价发表了关于司库奇尤单抗、依奇珠单抗和布罗利尤单抗在治疗银屑病期间导致结核发病的风险评估，最终共纳入 23 篇文献，其中 12 篇针对司库奇尤单抗，10 篇针对依奇珠单抗，1 篇回顾了这 3 种单抗的临床试验安全性。数据表明：2 044 例患者接受司库奇尤单抗治疗，其中 107 例是 LTBI 且予以异烟肼和或利福平治疗，经过中位数 364d 的随访，无一例 ATB 发生；5 730 例中重度银屑病患者接受依奇珠单抗治疗，在治疗 52 周时检测 IGRA，若有新发的 LTBI 则退出研究或予以预防性抗结核治疗，此种情况下无 ATB 发生；4 464 例结核菌素皮肤试验 (tuberculin skin test, TST) 或干扰素释放试验 (interferon-gamma release assay, IGRA) 阴性的患者接受布罗利尤单抗治疗，有 7 例发生 TST 或 IGRA 阳转，但无 ATB 发生^[27]。最近，也有一项大规模、真实世界的队列研究，直接比较 IL-17 和 TNF- α 拮抗剂的安全性，发现 IL-17 拮抗剂

包括司库奇尤单抗和依奇珠单抗，并不会增加结核发病风险（OR=0.126, 95%CI: 0.016-0.961, TNF- α 拮抗剂 OR=1）^[28]。因此，在预防性抗结核治疗的条件下，IL-17 拮抗剂的使用在银屑病合并结核潜伏感染者并未增加 ATB 风险，但是未预防性抗结核治疗的发病风险证据缺乏。

推荐意见 7: 在使用 IL-17 拮抗剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）

其他白介素拮抗剂

目前关于 IL-2、IL-4、IL5、IL-13 和 IL-36 拮抗剂导致结核发病的文献报道较少，尚待进一步研究。

T 细胞共刺激分子拮抗剂

共刺激分子拮抗剂重组 CTLA-4 融合蛋白是一类生物制剂 DMARDs, 通过与抗原递呈细胞上的 CD80 和 CD86 结合，抑制 T 细胞的激活^[29]。目前上市的 T 细胞共刺激分子拮抗剂包括阿巴西普（abatacept）、贝拉西普（belatacept）。

2019 年一项来自意大利的临床实践指南对多项以 RA 患者为研究对象应用阿巴西普的临床研究进行荟萃分析，包括 17 项 RCT 研究、2 项队列研究、2 项国家注册研究、1 项上市后监督报告及 2018 年药品定期安全性更新报告数据进行

了汇总分析，共计观察 704 421 335 人年，其中 17 例 RA 患者发生 ATB，发病率 0.08（95%CI 0.05 - 0.13），患者均来自结核中高负担国家；在共计 594 例银屑病性关节炎患者中开展的 2 项 RCT 均为观察到结核发病^[19]。Simon TA 等^[30]对 16 项阿巴西普 RCT 中报告的机会性感染事件进行汇总分析，共纳入 7 044 名使用了至少一剂阿巴西普的 RA 患者，在对照分组期间阿巴西普治疗组和对照组均报告 1 例 ATB 病例，阿巴西普组的结核发病率为 0.00004/10 万人年（95% CI: 0.00-0.00024/10 万人年），对照组发病率为 0.00008/10 万人年（95% CI: 0.00-0.00044/10 万人年）；而在用药及随访期间，阿巴西普组共报告了 13 例确诊 ATB 病例，发病率为 0.00006/10 万人年（95% CI: 0.00003-0.00010/10 万人年），TB 的发病率在组间无明显差异。2024 年一项最新研究对阿巴西普的上市后安全性数据进行了分析，研究纳入瑞典、加拿大、美国、德国共 5 个国家级健康管理、登记数据库数据，发现 TB 的发病率在使用阿巴西普的 RA 患者为 0.0-8.4/1000 人年，在使用传统合成 DMARDs 和生物制剂 DMARDs 的 RA 患者中分别为 0.0-6.0/1000 人年和 0.0-6.3/1000 人年^[31]。尽管阿巴西普使用者中 ATB 的发生率低，综合考虑专家组意见、可能由广泛筛查导致的低发病率统计数据，以及药物说明书中对结核感染筛查的明确建议，2019 年意大利的临床实践指南和 2022 年澳大利亚的全国专家共识均建议在使用阿



巴西普前进行 LTBI 筛查^[19, 32]。

贝拉西普在阿巴西普的基础上通过改良 2 个氨基酸加强了抑制活性，目前用于肾移植患者的治疗^[33]。2014 年一项系统性综述对 2 项在肾移植患者中开展的多中心 RCT 共 1 209 例受试者进行统计，发现应用贝拉西普的 804 例肾移植患者中共 12 例发生 ATB，405 例应用钙调磷酸酶抑制剂的对照组受试者中报告 2 例 ATB，表明应用贝拉西普的肾移植患者发生结核发病的风险是钙调磷酸酶抑制剂对照组的 3.96 倍（RR=3.96，95% CI: 0.72-21.67，I²=0%）^[34]。目前，尚无指南或共识对是否应该在使用贝拉西普前进行 LTBI 筛查给出明确建议。

指南小组针对以上两种 T 细胞共刺激分子拮抗剂共 33 项研究进行了系统评价，结果提示使用该类药物患者中结核发病率为 0.0028 (95% CI 0.0003~0.0241/人年)，异质性 98%^[30, 31, 34]。

推荐意见 8：在使用共刺激分子拮抗剂重组 CTLA-4 融合蛋白前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：高；推荐强度：强推荐）

整合素拮抗剂

维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)是一种人源化肠道特异性单克隆抗体，可选择性结合 $\alpha_4\beta_7$ 整合素，抑制其与黏膜

地址素细胞黏附分子-1 的结合，从而减少淋巴细胞通过肠道内皮的迁移，减少肠道组织的炎症，在炎症性肠病（克罗恩病、溃疡性结肠炎）患者中使用。

VDZ 上市前的 III 期临床试验，入组时已排除 ATB 及 LTBI，排除既往 TB 病史，研究显示结核发病率为：0.1/100 人年，均来自结核中高流行的国家^[35]。VDZ 上市后 4 年的安全性数据分析提示，208 050 人年中有 5 例溃疡性结肠炎患者及 4 例克罗恩病患者出现了结核感染，其中 3 例 LTBI，1 例皮肤结核，1 例肠结核，4 例感染部位未具体指出。这 9 例患者中，有 2 例既往使用过 TNF- α 拮抗剂^[36]。一项中国的回顾性真实世界研究，纳入 48 例使用 52 周 VDZ 治疗的溃疡性结肠炎患者，无一例感染 ATB 报告^[37]。一项纳入 274 例炎症性肠病患者的前瞻性的真实世界研究，VDZ 治疗前均完成 LTBI 的筛查及预防性治疗，无一例出现潜伏感染的再激活^[38]。目前证据表明使用 VDZ 有激活结核的风险。

推荐意见 9: 在使用整合素拮抗剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：中；推荐强度：强推荐）

趋化因子拮抗剂

马拉韦罗（maraviroc, MVC），是一种 CCR5 辅助受体，可以选择性结合 CCR5，与其他抗病毒药物一起用于 HIV 的治疗。目前该药物相关文献很少，仅有一项 RCT 比较了 MVC

及依非韦伦（EFV）对 HIV 患者的有效性及安全性，研究纳入使用齐多夫定/拉米夫定的 HIV 初治患者 721 例，随机分至 MVC 组（n=360）及 EFV 组（n=361），在 48 周评估时，MVC 组有 1 例患者、EFV 组有 7 例患者因发现罹患 ATB 而停药。根据目前研究文献，MVC 者结核发病的风险小，但尚待进一步扩大样本研究^[39, 40]。

推荐意见 10: 在使用趋化因子拮抗剂(CCR5 辅助受体)前无需进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）

补体拮抗剂

依库珠单抗(eculizumab)、雷夫利珠单抗(ravulizumab)是补体 5(complement 5, C5)拮抗剂，可阻断 C5 转化酶对 C5 的转化，从而阻止促炎补体成分 C5a 和 C5b-9 的形成。已被证明是阵发性夜间血红蛋白尿、非典型溶血尿毒综合征、视神经脊髓炎等疾病的有效药物。

2022 年奥地利医师委员会发布的，关于使用 DMARDs 患者 LBTI 的管理共识中明确提出，使用 C5 拮抗剂时没有结核发病的风险，且无需预防性抗结核治疗^[32]。尽管证据质量较低，但基于专家的临床经验，专家一致认为在使用该药物前无需进行结核筛查及预防性抗结核治疗。

推荐意见 11: 在使用补体拮抗剂前无需进行 LTBI 筛查

及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：强烈推荐）

干扰素 γ 拮抗剂

依马利尤单抗(emapalumab)，是靶向干扰素 γ 的全人源单克隆抗体，是原发性、继发性噬血细胞综合征的二线药物，在移植后引起继发性噬血，需要再次异基因造血干细胞移植的治疗中也起重要作用。由于干扰素 γ 参与结核免疫反应过程，因此阻断干扰素 γ 可能会促进结核分枝杆菌的发病。

但目前该药物是否引起结核发病的文献有限，干扰素 γ 拮抗剂是否引起 LTBI 的再激活尚无可靠的临床证据。对于合并其他高结核感染风险的患者（如来自结核高发省份、有结核接触史或免疫功能低下的患者等），仍需根据个体情况综合评估是否需要进行结核筛查及预防性抗结核治疗。

推荐意见 12：在使用干扰素 γ 拮抗剂前需进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：专家意见；推荐强度：良好实践声明）

IgE 拮抗剂

IgE 是过敏性哮喘及相关疾病发病机制的中心介质，因此是哮喘治疗的重要靶点，抗 IgE 单克隆抗体奥马珠单抗(omalizumab)被用于治疗过敏性哮喘。

目前关于 IgE 拮抗剂导致结核发病的相关文献报道较少，缺少相关证据，尚待进一步研究。对于合并其他高结核感染风险的患者（如来自结核高发省份、有结核接触史或免疫功能低下的患者等），仍需根据个体情况综合评估是否需要进行治疗及预防性抗结核治疗。

推荐意见 13：在使用 IgE 拮抗剂前无需进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：专家意见；推荐强度：良好实践声明）

TNF- α 拮抗剂

TNF- α 是由活化的巨噬细胞、NK 细胞和 T 淋巴细胞分泌的，在包括 RA、炎症性肠病等炎症性疾病的发病机制中起重要作用。TNF- α 拮抗剂的应用可以改善患者结局，尤其是对常规免疫抑制剂无反应的患者。TNF- α 拮抗剂目前有 5 种已获批：英夫利西单抗、阿达木单抗、戈利木单抗和赛妥珠单抗均为单克隆抗体治疗，而依那西普为受体融合蛋白^[41]。

多项临床研究结果显示接受 TNF- α 拮抗剂治疗的患者中出现 ATB。一项系统综述纳入 2012 年以前的 40 项 RCT 研究共计 14 683 例患者，27 项研究进行了结核筛查，3 项研究未进行筛查，10 项研究相关信息缺乏，30 项进行结核筛查的研究中，18 项研究将 LTBI 者排除，8 项研究进行了预防性抗结核治疗，4 项研究排除了有 TB 病史的患者，TNF- α

拮抗剂组 10 010 例患者中有 26 例患者发生 ATB，感染率 0.26%，安慰剂组 4 673 例患者无结核再激活^[42]。另一项针对随机对照研究和队列研究的荟萃分析共纳入 50 项 RCT 和 13 项非 RCT 研究，发现 TNF- α 拮抗剂与患者的结核风险相关（RR 4.03，95% CI 2.36-6.88），对 LTBI 进行预防性治疗可将结核风险降低 65%^[43]。一项系统综述纳入全球 52 项观察性研究，其中有 14 项研究进行了 LTBI 的筛查和治疗，在接受 TNF- α 拮抗剂的风湿性疾病患者中 ATB 累计发病率为 0.962%，不同风湿性疾病结核发病率之间无差异，南美洲（1.175%）和亚洲（1.347%）的结核发病率高于北美洲（0.434%）和欧洲（0.628%），发病的平均时间为 18.05 个月，发病形式以肺部感染为主（62.2%）^[44]。

目前已有相关指南或专家共识就 TNF- α 拮抗剂与 LTBI 再激活给出建议。2022 年发布的一篇专家共识中指出，接受 TNF- α 拮抗剂的患者 ATB 风险增加，建议使用 LTBI 标准筛查方案筛查和预防性治疗^[45]。

推荐意见 14：在使用 TNF- α 拮抗剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：高；推荐强度：强烈推荐）

免疫检查点抑制剂

抗 PD-1/PD-L1 抗体

程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death receptor 1, PD-1) 是一个免疫抑制性受体, 程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 是 PD-1 的配体之一。PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂包括抗 PD-1 抗体和抗 PD-L1 抗体, 两者均可阻断受体 PD-1 与配体 PD-L1 的结合, 从而解除其免疫抑制作用, 重新激活效应 T 细胞的免疫功能。目前已有多种抗 PD-1 抗体和抗 PD-L1 抗体获批上市, 如纳武利尤单抗、阿替利珠单抗等, 广泛应用于肺癌、黑色素瘤、淋巴瘤等多种肿瘤的治疗。

2022 年一项系统性综述对 6 项回顾性队列研究共计 905 例非小细胞型肺癌患者和 1 144 例实体瘤患者进行荟萃分析, 发现该人群的结核发病率为 2000/10 万人 (95%CI: 1 000-6 000/10 万人, $I^2=84%$), 是一般人群的 35 倍^[46]。然而, 2021 年一项来自韩国的回顾性队列研究纳入全国 6 335 例铂类化疗经治的进展期非小细胞型肺癌患者, 随访期间 899 例应用抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗患者共报道 15 例 ATB 病例, 发病率为 2 582.5/10 万人年, 而常规化疗组有 63 例患者发生 ATB, 发病率为 2 108.5/10 万人年, 可见抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗组的结核发病风险并未显著增加 (HR=1.21, 95%CI: 0.46-3.26, $p=0.700$)^[47]。近年, 仍不断有肿瘤患者使用抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗后发生 ATB 的个案报道^[48-50]。

目前的临床研究证据对于抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗会使

ATB 发病是否相关还有较多争议，尚无定论。指南小组对该临床问题进行系统综述，纳入以上 6 项研究，结果提示使用抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗患者中结核发病率为 1.07% (95%CI 0.40~1.74%)，异质性为 69%^[46, 47]。需要注意的是，现有研究以病例报道和回顾性队列研究为主，结论存在一定偏倚，缺少高质量临床研究证据支持。

推荐意见 15：在使用抗 PD-1/PD-L1 抗体前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：中；推荐强度：强烈推荐）

抗 CTLA-4 抗体

细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4（Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen-4, CTLA-4）是参与调控免疫反应、维持免疫耐受的一种重要免疫检查点分子^[51]。抗 CTLA-4 抗体通过阻碍 Treg 功能，打破免疫耐受，从而增强 T 细胞的抗肿瘤免疫反应。目前，国内仅有一种抗 CTLA-4 抗体（伊匹木单抗，ipilimumab）获批上市，用于与纳武单抗联合治疗非上皮样恶性胸膜间皮瘤。

2022 年一项药物警戒研究对 2011 年第一季度至 2021 年第三季度期间美国食品和药物管理局不良事件报告系统数据库报告的肺结核数据进行分析，共报告 119376 次与免疫检查点抑制剂治疗相关的不良事件，其中单用伊匹木单抗治

疗患者报告不良事件 26510 次，3 次为肺结核；抗 CTLA-4 抗体联合抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗患者报告不良事件 16113 次，3 次为肺结核^[52]。以数据库中其他非免疫检查点抑制剂治疗患者数据作为对照组，对抗 CTLA-4 抗体单用或与抗 PD-1/PD-L1 抗体联用者进行分析，报告肺结核的比率与对照组并无明显差异（单用伊匹木单抗：ROR=0.56，95% CI: 0.18-1.75；抗 CTLA-4 抗体联合抗 PD-1/PD-L1 抗体：ROR=0.93，95% CI: 0.30-2.88）^[52]。2021 年美国一项队列研究对 30 例应用免疫检查点抑制剂治疗前结核筛查试验结果异常的癌症患者，4 例单用伊匹木单抗，3 例联用伊匹木单抗和纳武单抗，随访过程中均未见 LTBI 再激活或 TB 复发^[53]。

抗 CTLA-4 抗体在临床应用时多与抗 PD-1/PD-L1 抗体联用，引入混杂因素；且现有证据以零星的病例报道及回顾性队列或病例对照研究为主，结论存在一定偏倚，缺少高质量临床研究证据支持。因此目前未能准确评估使用抗 CTLA-4 抗体的结核发病风险。

推荐意见 16：在使用抗 CTLA-4 抗体前需要进行 LTBI 筛查与预防性抗结核治疗。（证据等级：低；推荐强度：弱推荐）

JAK 抑制剂

Janus 激酶 (Janus Kinase, JAK) 家族由 JAK1、JAK2、JAK3

和酪氨酸激酶 2 (Tyrosine Kinase, TYK2) 组成, 其受干扰素、白介素等多种因子调节。JAK1/3 信号转导参与炎症性疾病的发病机制, 而 JAK1/2 信号转导有助于骨髓增生性肿瘤以及包括白血病和淋巴瘤在内的多种恶性肿瘤的发展^[54]。目前有报道的和结核感染相关的 JAK 抑制剂主要为选择性 JAK1/3 抑制剂托法替布 (tofacitinib) 与 JAK1/2 抑制剂芦可替尼 (ruxolitinib)。

2020 年的一项纳入数据库可用的 I、II、III、IIIb/IV 期和长期扩展研究的系统评价中, 在 7 061 名使用托法替布治疗的病人中发现共 320 名 LTBI 患者, 4 例完成预防性治疗并接受托法替布 20mg/d 治疗在研究期间发生 ATB^[55]。2023 年印度的另一项将托法替布应用于中重症溃疡性结肠炎的回溯性队列研究中, 尽管 47 例患者结核初筛均为阴性, 仍然有两例患者发生 LTBI 的再激活^[56]。2023 年的中国一项评估托法替布对 RA 疾病控制效果的 RCT 中, 122 例患者的不良反应事件中未报告 ATB^[57]。托法替布在 LTBI 再激活方面安全性较好, 但是在结核高流行区域需加强疾病监测。

近五年主要报道的是芦可替尼治疗期间发生结核感染的相关病例, 但是否为潜伏感染再激活尚无明确证据。2017 年的一项调查芦可替尼相关感染的 Meta 分析中, 纳入 5 项 III 期 RCT (3 项 IIIa 期及其扩展期和 2 项 IIIb 期)、6 项 IV 期研究和 28 份病例报告, 发生结核的 10 例患者主要集中于既往

发表的病例报告中^[58]。2018 年意大利的一项多中心回顾性研究纳入 446 例接受芦可替尼治疗的骨髓纤维化的病人，3 例患者发生 ATB（均未行基线 LTBI 筛查），其中 2 例患者在治疗 6 个月时诊断，1 例在停药 6 个月后诊断^[59]。

指南小组完善了纳入 12 篇托法替布相关及 15 篇芦可替尼相关的临床研究，对该临床问题进行系统评价，发病率均为 0.19% (95%CI 0~0.40%)^[55-59]，异质性均<0.0001。

推荐意见 17: 在使用 JAK 抑制剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：高；推荐强度：强推荐）

酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶（Tyrosinekinase）是一类催化 ATP 上 γ -磷酸转移到蛋白酪氨酸残基上的激酶，在细胞生长、增殖、分化中具有重要作用。酪氨酸激酶抑制剂在治疗多种血液系统恶性肿瘤及实体瘤方面发挥出重要作用。酪氨酸激酶抑制剂可以阻碍 B 细胞抗原受体信号途径的正常传导、影响 T 细胞和 NK 淋巴细胞的功能和巨噬细胞的吞噬作用，包括伊鲁替尼（ibrutinib）、伊马替尼（Imatinib）、达沙替尼（dasatinib）、尼罗替尼（nilotinib）和厄罗替尼（erlotinib）等。

在 2017 年一篇纳入 48 项前瞻性队列研究的综述中，在伊鲁替尼单药治疗或是联合用药的共计约 1 190 名患者中，报告了 1 例中枢神经系统结核感染^[60]。2020 年日本 1 例慢性粒

细胞白血病患者使用达沙替尼后出现 ATB^[61]。在运用尼罗替尼^[62]、厄罗替尼^[63]的慢性粒细胞白血病和肺癌患者中也有 LTBI 再激活的病例报道。综上，虽然目前证据仅局限于酪氨酸激酶的少部分药物，但在伊鲁替尼等药物中 LBTI 激活风险较高，建议进行 LTBI 的筛查及预防性抗结核治疗。

推荐意见 18: 在使用酪氨酸激酶抑制剂（尤其是伊鲁替尼）前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：中；推荐强度：强推荐）

mTOR 抑制剂

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[64]，体外实验观察到结核分枝杆菌感染可以增加 mTOR 活性有助于对感染的免疫应答的充分建立，mTOR 抑制剂通过抑制细胞代谢重编程和细胞因子产生，削弱了宿主对 Mtb 感染的免疫防御能力^[65]。依维莫司（everolimus）是一种 mTOR 抑制剂，常用于治疗肿瘤及移植后免疫抑制。目前也有观点认为 mTOR 抑制剂是具有广泛应用前景的结核分枝杆菌的宿主导向药物。

2016 年的西班牙的一项评估肺移植受者 ATB 发病率和危险因素的回溯性队列研究中，依维莫司被认为是 ATB 发展的独立危险因素（OR 6.7，95%CI 1.1-39.8， $P=0.036$ ）^[66]。

此外，2017 年韩国报道 1 例依维莫司作为一线药物治疗转移性肾细胞癌患者导致其 LTBI 再激活的病例^[67]。目前仅有 2021 年的 1 项二期临床试验探讨了依维莫司作为肺结核的辅助宿主导向治疗能帮助患者的肺功能指标恢复，40 例结核患者对依维莫司治疗表现出良好的耐受性和安全性，且所有患者在随访终点都实现痰培养转阴^[68]。综上，依维莫司和结核感染之间的联系是矛盾的，而目前的研究多停留于体外试验及少量的回顾性队列研究和病例报告，尚无可靠的临床证据进行充分的验证。

推荐意见 19: 在使用 mTOR 抑制剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）

蛋白酶体抑制剂

蛋白酶体是一种位于真核细胞细胞核和细胞质中的复合酶，大部分蛋白酶体为 26s 蛋白酶体。硼替佐米(bortezomib)是首个获得 FDA 批准用于多发性骨髓瘤临床治疗蛋白酶体抑制剂，二代包括卡非佐米(carfilzomib)、伊沙佐米(ixazomib)。蛋白酶体抑制剂对于 ClpP1P2 活性有极强的抑制作用，具有抗结核分枝杆菌的活性^[69]，但是因为其同时会抑制 NF- κ B 导致 CD4⁺T 细胞计数降低，从而导致免疫功能缺陷。分枝杆菌有两种主要的降解蛋白水解机制，酪蛋白

水解蛋白酶 ClpP1P2 和蛋白酶体，体外研究发现硼替佐米通过抑制 ClpP1P2 并表现出抗结核分枝杆菌活性^[70]。也有研究在探索对人蛋白酶体影响更小的蛋白酶体抑制剂作为抗结核药物^[71, 72]。

一项韩国的回顾性研究纳入 115 例多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 接受含硼替佐米治疗方案，其中有 8 例(7%)在的治疗期间被诊断为 ATB，其中 5 例为病原学确诊。从开始含硼替佐米的治疗到确诊的中位时间为 58d(范围, 7 ~ 247d)^[73]。但是也有韩国学者认为该研究中的 ATB 患者不一定跟硼替佐米相关，可能同时使用其他免疫抑制剂所致，他们中心回顾性统计 285 名接受包含硼替佐米方案的 MM 患者，3 名患者在治疗期间出现 ATB^[74]。另一项韩国的研究回顾性分析 139 接受包含硼替佐米方案的 MM 患者，其中 7 例(5%)出现 ATB，但在多因素分析中认为与淋巴细胞减少而不是使用硼替佐米相关^[75]。中国一项研究回顾性纳入 85 例以硼替佐米为主化疗方案治疗的 MM 患者，诊断 1 例活动性肺结核^[76]。一项加拿大的单中心纳入 170 例 MM 患者开展 TST 和胸部影像学筛查 LTBI，其中 13 人接受预防性抗结核治疗均未发病，1 人 TST 阴性患者进展为活动性肺结核，但是开展 LTBI 筛查前的 170 例未行 LTBI 筛查和预防性治疗的 MM 患者中无人进展为活动性肺结核^[77]。

指南小组对该临床问题进行了系统评价，纳入以上 5 例

研究进行了结核发病率分析，结果提示使用蛋白酶体抑制剂期间结核的发病率为 2.06%(95%CI 0.00-4.36%)，异质性 75%^[73-77]。

推荐意见 20：在使用蛋白酶体抑制剂前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）

组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）是一类蛋白酶，对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥重要作用。一般情况下，组蛋白去乙酰化有利于 DNA 与组蛋白八聚体的解离、核小体结构松弛，从而使各种转录因子和协调转录因子能与 DNA 结合位点特异性结合，激活基因转录。目前 HDAC 抑制剂分为 2 类，非选择性泛 HDAC 抑制剂（包括罗米地辛 romidepsin、伏立诺他 vorinostat 和贝利司他 belinostat），特异 HDAC 亚型选择性抑制剂（如西达本胺 chidamide）。

目前有报道在 39 例接受泛 HDAC 抑制剂（CKD-581）治疗的淋巴瘤或者多发性骨髓瘤患者中，出现 1 例粟粒性肺结核的病例报道^[78]。根据目前的文献报道，尚无充分临床证据说明 HDAC 抑制剂与 ATB 的发生显著相关。

推荐意见 21：在使用 HDAC 抑制剂前无需进行 LTBI 筛

查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）

钙调磷酸酶抑制剂

环孢素

环孢素是一种钙调磷酸酶抑制剂，通过抑制钙调磷酸酶及其下游基因转录，特异性抑制辅助 T 淋巴细胞活性与增殖，选择性抑制 IL-2、IFN- γ 等细胞因子的分泌，调节 T 细胞免疫功能。

指南小组对该问题进行了系统评价，没有发现相关随机或者非随机对照临床试验。一项银屑病回顾性队列研究显示使用环孢素的 2298 例患者结核发病率为 0.278 (95%CI 0.072-0.484)/100 人年，结核发病风险比无统计学差异^[79]。一项回顾性巢式病例对照研究显示，共有 47 例异基因造血干细胞移植的患者使用环孢素+甲氨蝶呤+吗替麦考酚酯方案预防移植物抗宿主病(Graft Versus Host Disease, GVHD)，5 例出现结核发病，未显示显著结核发病风险^[80]。一项肾移植回顾性队列研究显示在 474 例使用含环孢素免疫抑制方案的患者中，有 19 例结核发病，发病优势比无显著意义^[81]。一项 44 例的实体器官移植的巢式病例对照研究中使用环孢素+硫唑嘌呤/吗替麦考酚酯+类固醇激素不增加结核发病风险^[82]。但一项印度肾移植回顾性队列研究显示在使用环孢素+吗替

麦考酚酯+类固醇激素的 582 例患者中，结核发病率达 19.9%^[83]。而在另三项器官移植回顾性研究中，使用环孢素+硫唑嘌呤/吗替麦考酚酯和/或类固醇激素的患者结核发病率均为 2.7-2.8%^[84-86]。指南小组针对上述 6 项研究进行系统综述，结果提示使用含环孢素方案的患者结核发病率为 0.0183/人年 (95%CI 0.0041~0.0325/人年)，异质性 95%^[79-84]。因此，环孢素可增加结核发病风险。

推荐意见 22： 在使用环孢素前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：低；推荐强度：强推荐）

他克莫司

他克莫司（tacrolimus, TAC, FK506）是一种钙调磷酸酶抑制剂，可抑制钙调磷酸酶和下游活化 T 细胞核因子的转录因子，进而抑制淋巴细胞的增殖、活化，抑制 IL-2、 γ 干扰素、IL-3 等多种细胞因子的分泌和 IL-2 受体的表达，同时也影响髓系细胞包括巨噬细胞、树突状细胞等的正常功能^[79]。TAC 的免疫抑制活性较环孢素强 10-100 倍^[80]。

指南小组对该问题进行了系统评价，没有发现相关随机或者非随机对照临床试验。目前，对于 TAC 是否会增加结核发病风险仍存在争议。一项银屑病回顾性队列研究显示使用 TAC 的 45 例患者结核发病率为 1.05 (95%CI 1.01- 3.11)/100 人年，结核发病风险比为 5.31 (95%CI 1.66-17.01)，增加了结

核的发病风险^[79]。一项回顾性巢式病例对照研究显示，共有 23 例异基因造血干细胞移植的患者使用包含 TAC 的药物方案预防 GVHD，9 例出现结核发病，结核发病风险比为 4.79 (95%CI 1.18-19.44)，显著增加了结核的发病风险^[80]。一项 76 例的实体器官移植的巢式病例对照研究中使用包含 TAC 的药物方案的患者有 33 例结核，发病优势比为 4.90 (95%CI 1.74–13.80)，显著增加了结核发病风险^[82]。但一项肾移植回顾性队列研究显示在 350 例使用 TAC 的患者中，有 5 例结核发病，发病优势比无显著意义^[81]。一项印度肾移植回顾性队列研究显示在使用他克莫司+吗替麦考酚酯+类固醇激素的 1 082 例患者中，结核发病率为 6.1%，低于使用环孢素+吗替麦考酚酯+类固醇激素的患者^[83]。指南小组进行了系统评价，纳入以上研究，结果提示使用含 TAC 方案的患者中结核发病率为 0.0 447 (95%CI 0.0000-0.0927/人年)，异质性 95%^[79-83]。综合现有证据考虑，TAC 存在增加结核发病的风险。

推荐意见 23: 在使用 TAC 前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：低；推荐强度：强推荐）

霉酚酸类药物

霉酚酸（mycophenolic acid, MPA）类药物可选择性的抑制 T 和 B 淋巴细胞鸟嘌呤核苷酸的从头合成从而抑制其增殖，还可以抑制 B 淋巴细胞生成抗体。目前，主要应用于实

体器官移植抗排异反应的预防和自身免疫性疾病的治疗。国内常用的 MPA 类药物包括吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil, MMF）和麦考酚钠（mycophenolate sodium, MPS）2 类。

MPA 大部分情况下作为抑制基础免疫的药物之一，而非唯一用药。在一项纳入 11 435 例肾移植患者的队列研究中发现，使用多种免疫抑制药物联合治疗，最终导致 152 例（1.32%）患者发生 ATB，是普通人群结核发病率的 7 倍，发病的中位时间是 18.8（四分位数 7.2-60.0）月。其中 3 915 例患者使用 TAC 联合 MPA 抗排异，ATB 的发生率为 1.60%（HR=1.62），而贝拉西普联合 MPA 组方案中 ATB 发生率为 14.7%（HR=13.1）^[87]。值得注意的是，在更早之前的队列研究中认为，结核发病率在使用常规免疫抑制方案（环孢素 A、泼尼松和硫唑嘌呤）抗排异（4.0%），和使用 TAC 或 MPA 联合泼尼松抗排异（6.1%）中并无差异^[88]。虽然也有病例报道发现，一例 26 岁肾移植患者，既往无肺结核病史，抗排异方案从硫唑嘌呤更换为 MPA 1 年后发生肺结核^[89]，但因病例数小，及抗排异方案的复杂多样性，尚无法确定 MPA 对 LTBI 激活的显著影响。

推荐意见 24： 在使用 MPA 类药物前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）

叶酸类似物

甲氨蝶呤（Methotrexate, MTX）是一种叶酸的结构类似物，通过抑制二氢叶酸转化为四氢叶酸，阻碍核苷酸和部分氨基酸的合成，发挥其抗细胞增殖的效应。还可抑制单核细胞和巨噬细胞分泌多种细胞因子。因此，MTX 主要通过其抗增殖、抗炎的机制发挥免疫抑制作用。

MTX 与 LTBI 激活之间的是否有相关性目前有很多研究报道。既往 RA 患者使用 MTX 治疗的共识提到 MTX 治疗可能与 ATB 发病率显著增加无关^[90]。有一篇纳入 16 项 RCT 研究（其中只有 10 项是结核相关的）的荟萃分析显示，在接受 MTX 单独治疗的 RA 患者中，2 527 人年中有 3 例发展为 ATB，而接受 MTX 和生物制剂联合治疗的患者中，3 490 人年中有 15 例发展为 ATB，发病率有增加趋势，但差异无统计学意义（RR=1.77，95%CI: 0.65，4.85）^[91]。一项 RCT 纳入了 127 例 RA 患者，按照 2:1 随机分入 MTX 联合或不联合赛妥珠单抗治疗组，结果发现 24 周时，两组分别有 18（22.2%）和 14（35.0%）例患者成为 LTBI，而没有 ATB 的发生^[92]。类似的现象在 MTX 联合或不联合 JAK1 抑制剂治疗 RA 患者也有发现，经过短期 24 周的随访并无结核的发病^[93]。然而，也有散发的病例报道 MTX 与结核发病有关^[94-97]。

指南小组将以上 12 篇研究纳入针对含 MTX 方案后结核发病



率的系统评价,结果提示发病率为 0.22%(95%CI 0.04~0.41%),异质性<0.0001^[91-93]。综上所述,MTX 的单独使用导致结核发病的风险中等。

推荐意见 25: 在使用叶酸类似物前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。(证据等级:高;推荐强度:强推荐)

嘌呤类似物

嘌呤类似物是通过干扰嘌呤代谢的所有环节,抑制嘌呤核苷酸的合成,进而抑制细胞 DNA、RNA 及蛋白质的合成,是临床上目前较为常用的免疫抑制剂。包含硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 和 6-巯基嘌呤 (6-Mercaptopurine, 6-MP)。

目前关于使用硫唑嘌呤导致 LTBI 激活的研究较少,相关报道只有 4 项队列研究^[66, 98, 99]。其中最新的一项队列研究已经显示,经过长达 15 年的随访,发现在 19 例使用 AZA 的视神经脊髓炎谱系疾病患者中,有 1 例发展为活动性肺结核^[98]。但是,一项纳入 398 例肺移植患者的回顾性队列研究发现,接受 AZA 和 mTOR 抑制剂中位治疗 558d 后有 6 例 (1.5%) 患者发展为肺结核,通过多因素分析发现使用 AZA 是结核发病的独立危险因素 (OR=10.6, 95% CI 1.1~99.1, $P = 0.038$)^[66]。而在 TAC 和泼尼松的基础上,加用 AZA 比 MPA 在肾移植患者中抗排异导致肺结核发病率更高 (3.5 例次/1000 人年, 1.9 例次/1 000 人年), 但统计学无差异^[99]。

值得注意的是，AZA 常常与激素联合使用，此时无法明确 AZA 与结核发病的直接相关性。例如，一项纳入 17 例间质性肺病患者，接受低剂量泼尼松联合 AZA 治疗，其中 1 例患者因治疗 6 个月后发生肺结核而停止使用 AZA^[100]。指南小组针对该问题进行系统分析，纳入以上 4 例队列研究，结果提示应用硫唑嘌呤患者中结核发病率为 0.004/人年 (95%CI 0.0019~0.0060/人年)，异质性为 8%^[66, 98-100]。综上所述，单独使用 AZA 导致结核发病的风险中等，联合其他免疫抑制剂时发病率明显增加。

推荐意见 26: 在使用嘌呤类似物前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）

嘧啶类药物

目前关于嘧啶类药物导致结核发病的相关文献报道较少，缺少相关证据，尚待进一步研究。对于合并其他高结核感染风险的患者（如来自结核高发省份、有结核接触史或免疫功能低下的患者等），仍需根据个体情况综合评估是否需要进行治疗及预防性抗结核治疗。

推荐意见 27: 在使用嘧啶类似物前无需进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：专家意见；推荐强度：良好实践声明）

抗肿瘤化疗药物

抗肿瘤化疗药物是指通过多种途径杀灭或抑制癌细胞来达到治疗恶性肿瘤的目的。根据药理作用的可以将临床常用的抗肿瘤化疗药物分为烷化剂、蒽环类以及铂类药物。

对于烷化剂，特别是有关环磷酰胺的应用中多见随访发现 ATB。一项既往曾接受免疫抑制治疗的系统性红斑狼疮患者的回顾性研究中，90 例患者中 38 例曾接受环磷酰胺治疗，与其余 52 例未曾接受环磷酰胺治疗的患者相比，随访有更多 ATB（4 例 vs 1 例）^[101]，同时在一项对于 43 例静脉使用环磷酰胺治疗累及中枢的系统性红斑狼疮患者队列中随访发现 1 例播散性结核^[102]，也有一项回顾性分析曾接受环磷酰胺治疗的 134 例患者（92 例口服 vs 42 例静脉）在给予预防性抗结核治疗时并没有 ATB 病例发生^[103, 104]。在一项 134 例使用类固醇激素合并环磷酰胺治疗韦格纳肉芽肿的队列研究中没有 ATB 病例发生^[105]，以及一项类固醇单用（29 例）与联合环磷酰胺（25 例）治疗过敏性紫癜的 RCT 研究中，联合环磷酰胺治疗组没有 ATB 病例发生，单用类固醇治疗组有 1 例 ATB^[105]。

在一些应用烷化剂及蒽环类在内多种抗肿瘤化疗药物的临床试验中，一项使用 mini-CHVP 方案（环磷酰胺、阿霉素、长春地辛、泼尼松）治疗晚期低级别非霍奇金淋巴瘤老

年患者的队列，在 72 例患者治疗中发生 1 例 ATB^[106]，在一项对鼻咽癌儿童进行基于阿霉素/环磷酰胺的化疗和局部放射治疗的临床研究中 9 例患者的随访过程中有 1 例因肺结核死亡，化疗方案包括长春新碱、多柔比星、环磷酰胺和 5-氟尿嘧啶。

指南小组针对以上研究中环磷酰胺用药后结核发病率进行了系统评价，纳入了 6 篇相关的临床研究后的荟萃分析提示环磷酰胺用药后的发病率为 0.001/人年(95%CI 0.0000~0.0040/人年)，异质性<0.001^[101-106]。

对于铂类药物，在一项使用 TAS-118 (S-1 加亚叶酸)联合铂类治疗晚期胃癌的三期临床试验中^[107]，711 例患者被随机分配到加用奥沙利铂 (356 例) 或顺铂 (355 例)，研究中有 1 例患者因肺结核死亡。

因此，根据目前的文献报道，可以认为环磷酰胺与 ATB 的发生具有相关性，但缺乏更多有关其他抗肿瘤化疗药物对于 LTBI 激活的临床证据。

推荐意见 28: 在使用抗肿瘤药物前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。(证据等级：极低；推荐强度：弱推荐)

糖皮质激素

糖皮质激素(Glucocorticoids, GCs)在临床上应用广泛，

它可以减少渗出和炎性细胞浸润，稳定溶酶体膜，保护线粒体，减轻充血水肿，缓解支气管痉挛，具有强大的非特异性抗炎和抗毒素作用，也具有免疫抑制效应。临床常用的 GCs 有口服和静脉常用的中效 GCs 如泼尼松、甲泼尼龙和吸入性糖皮质激素（inhaled corticosteroids, ICS）如氟替卡松、布地奈德，短效制剂（可的松、氢化可的松）及长效制剂（地塞米松）等尚缺乏结核相关研究证据。

全身系统性运用 GCs 常用于系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）等自身免疫性疾病、血液病、严重感染等。2000 年美国胸科学会（ATS）和美国 CDC 发布的联合声明认为应用 $>15\text{mg/d}$ 泼尼松（或等效药物） ≥ 1 个月是结核感染的危险因素^[108]。2005 年的一项评估异烟肼在使用大剂量 GCs 治疗的 SLE 患者中预防结核复发的作用，纳入 652 例需要使用泼尼松 $\geq 15\text{mg/d}$ 或等效药物的既往有 TB 病史的狼疮患者，其中 76 例患者发生 ATB（发病率：1.06/100 人年）。因此当给予免疫抑制剂剂量的 GCs 时，SLE 患者 TB 复发的风险更高^[109]。2017 年的一项探讨肺结核与口服 GCs 关系的病例对照研究中，纳入新诊断为肺结核的患者及对照组患者共 12 042 例，使用过口服 GCs 的受试者与从不使用者相比，患有肺结核的校正 OR 为 1.91（95% CI 1.73-2.11），使用过口服 GCs 累计持续时间 <3 个月的受试者患有肺结核的校正 OR 为 1.83（95%CI 1.65-2.02）， ≥ 3 个

月的受试者患有肺结核的校正 OR 为 2.12(95%CI 1.87-2.40)^[110]。2002 年一项日本单中心回顾性研究统计了 1991 至 2001 年使用 GCs 发生肺结核的患者。在 609 位使用激素治疗的住院患者中共计出现 14 例肺结核（发病率：2.2/100 人年），其中 6 名患者既往有肺结核病史，激素的使用总剂量范围在 1.24g-3.30g，使用时长范围在 2-9.5 个月，此外，该研究发现初始剂量和给药间隔时间与结核发病似乎没有确切联系^[111]。此外也有相关病例报告提示应用激素会导致结核感染进展。如 2014 年报道一例首发表现为眼眶结核而被误诊为特发性眼部炎性肌炎而经验性使用高剂量泼尼松（80mg/d）治疗的病例，该患者在 5d 后进展为肺结核^[112]。在 2018 年的一项研究口服 GCs（泼尼松/甲泼尼龙）使用频率对 RA 患者不良事件发生的影响的回顾性队列研究中，发现无论是每日使用（平均每日剂量 6.1 ± 4.4 mg/d）或是间隔一天使用（平均每日剂量 3.9 ± 1.7 mg/d），在为期一年的治疗中，138 例患者中都没有发现 ATB^[113]。2003 年在尼泊尔和孟加拉进行的一项评估 GCs 治疗麻风反应引起的神经功能损害的 RCT 中，预防方案总剂量 1.96g，治疗方案总剂量 2.52g，疗程 16 周，300 位病人在长达两年的随访中未发现结核感染^[114]。2006 年英国进行的一项大型病例对照研究也说明了 GCs 和 LTBI 再激活的剂量依赖相关性。该研究纳入 497 例结核患者病例和 1966 例对照，使用 GCs 和未使用相比，结核发病的 OR



为 4.9 (95%CI 2.9-8.3)。对于<15 mg/天泼尼松当量, OR 为 2.8 (95% CI 1.0 至 7.9)。而对于≥15 mg/天泼尼松当量, OR 为 7.7 (95% CI 2.8 - 21.4) [115]。因此, 全身性应用 GCs 治疗与结核感染和发病之间存在关联, 临床需要加强对激素应用剂量及时程的管理。

ICS 常用于哮喘、慢性阻塞性肺疾病等慢性气道疾病患者的长期症状控制。在 2022 年的一项荟萃分析中, 评估了 ICS 与慢性气道疾病患者分枝杆菌感染之间的联系, 该分析纳入 4 项病例对照研究以及 2 项回顾性队列研究, 研究地区主要分布于中国、韩国和加拿大。汇总分析发现 ICS 的使用和慢性呼吸道疾病患者的结核风险之间存在显著的相关性 (OR = 2.01, 95%CI 1.23-3.29)。亚组分析显示, 在慢性呼吸系统疾病中, ICS 使用增加了 COPD 患者 (OR = 1.45, 95%CI 1.29-1.63) 的结核风险。低剂量及中剂量使用不会增加结核风险, 而使用高剂量 ICS (氟替卡松 >500μg/d) 患者感染风险增加 (OR = 1.70, 95%CI 1.56-1.86) [116]。但是以上的分析不能完全解释患者的异质性, 不排除存在高度偏倚的可能性。综上, 高剂量的 ICS 会增加结核感染的风险, 尤其是在存在慢性气道疾病的患者群体之中。

整体而言, 全身性糖皮质激素还是 ICS 都可能影响患者本身的免疫功能, 临床上应用方法不当均可增加结核感染的风险。尽管证据质量较低, 但基于专家的临床经验, 考虑到

GCs 可能增加结核风险，专家一致认为在使用该类药物前进行结核筛查及预防性抗结核治疗是必要的。

推荐意见 29：在激素全身系统用药【（ $>15\text{mg/d}$ 泼尼松（或等效药物） ≥ 1 个月）】及高剂量吸入性用药（氟替卡松 $>500\mu\text{g/d}$ ）前需要进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：低；推荐强度：强推荐）

B 细胞淋巴瘤因子-2 抑制剂

B 细胞淋巴瘤因子-2（BCL-2）是细胞凋亡途径的关键蛋白，其抑制剂维奈托克（venetoclax），获批用于血液系统肿瘤，如慢性淋巴细胞白血病等。

一项在英国伦敦进行的回顾性研究分析使用免疫抑制药患者 LTBI 再激活风险，将维奈托克列为活动性结核激活的低风险的生物制剂，使用前不需要进行 LTBI 的检测^[117]。另有 1 个病例报道提示 1 位多发性骨髓瘤的患者在使用维奈托克、伊沙佐米（ixazomib，蛋白酶抑制剂）、奈非那韦（nelfinavir，蛋白酶抑制剂）后，出现结核性腹膜炎^[118]。目前缺乏更多有关维奈托克对于 LTBI 再激活的临床证据。

推荐意见 30：在使用 BCL-2 抑制剂前无需进行 LTBI 筛查及预防性抗结核治疗。（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）

表 2 免疫抑制剂与结核潜伏感染激活：证据强度与专家推荐意见汇总表

分类	药物名称	使用前是否需要 进行结核筛查及 预防性抗结核治疗	证据	证据等级	推荐强度
BT 细胞 消耗剂	CD20 拮抗剂 利妥昔单抗、 奥法图单抗、 奥比妥珠单抗、 奥瑞利珠单抗	无需	有	中	强推荐
	CD52 拮抗剂 阿仑单抗	需要	有	中	强推荐
	CD38 抑制剂 达雷托尤单抗	无需	无	专家意见	GPS
细胞因子拮抗剂-白介素拮抗剂	IL-1 拮抗剂 依那西普、卡那单抗、阿那白滞素	需要	有	极低	弱推荐
	IL-6 拮抗剂 托珠单抗、沙利尤单抗、司妥昔单抗	需要	有	高	强推荐
	IL-12/23 拮抗剂 乌司奴单抗、米吉珠单抗、瑞莎珠单抗、古塞奇尤单抗	需要	有	极低	强推荐
	IL-17 拮抗剂 司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗利尤单抗	需要	有	极低	弱推荐
其他细胞因子拮抗剂	T 细胞共刺激分子拮抗剂 阿巴西普、贝拉西普	需要	有	高	强推荐
	整合素拮抗剂 维得利珠单抗	需要	有	中	强推荐
	趋化因子拮抗剂 马拉韦罗	无需	有	极低	弱推荐
	补体拮抗剂 依库珠单抗、雷夫利珠单抗	无需	有	极低	强推荐

	干扰素 γ 拮抗剂	依马利尤单抗	需要	无	专家意见	GPS
	IgE 拮抗剂	奥马珠单抗	无需	无	专家意见	GPS
	TNF- α 拮抗剂	英夫利西单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、赛妥珠单抗、依那西普	需要	有	高	强推荐
免疫检查点抑制剂	抗 PD-1/PD-L1 抗体	纳武利尤单抗、阿替利珠单抗	需要	有	中	强推荐
	抗 CTLA-4 抗体	伊匹木单抗	需要	有	低	弱推荐
激酶抑制剂	JAK 激酶抑制剂	托法替布、芦可替尼	需要	有	高	强推荐
	酪氨酸激酶抑制剂	伊鲁替尼、伊马替尼、达沙替尼	需要	有	中	强推荐
	mTOR 抑制剂	依维莫司	需要	有	极低	弱推荐
蛋白酶体抑制剂	硼替佐米	需要	有	极低	弱推荐	
组蛋白去乙酰化酶抑制剂	罗米地辛、伏立诺他、贝利司他、西达本胺	无需	有	极低	弱推荐	
钙调磷酸酶抑制剂	环孢素	需要	有	低	强推荐	
	他克莫司	需要	有	低	强推荐	
抗代谢药物	霉酚酸类	吗替麦考酚酯、麦考酚钠	需要	有	极低	弱推荐
	叶酸类似物	甲氨蝶呤	需要	有	高	强推荐
	嘌呤类似物	硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤	需要	有	极低	弱推荐
	嘧啶类药物	氟尿嘧啶	无需	无	专家意见	GPS
抗肿瘤化疗药物	烷化剂、蒽环类、铂类等	需要	有	极低	弱推荐	
糖皮质激素	激素全身系统用药【>15mg/d 泼尼松（或等效药物） \geq 1 个月】	需要	有	低	强推荐	



	及高剂量吸入性用药				
B 细胞淋巴瘤因子-2 抑制剂	维奈托克	无需	有	极低	弱推荐

注：GPS 为良好实践声明；IL 为白细胞介素；TNF 为肿瘤坏死因子；PD-1 为程序性细胞死亡受体 1；PD-L1 为程序性细胞死亡配体 1；CTLA 为细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原；JAK 为 Janus 激酶；mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

临床问题 31：哪些检测方法推荐用于免疫抑制剂使用者的 LTBI 筛查？

目前 LTBI 的诊断尚没有金标准，TST 和 IGRA 可通过检测宿主免疫反应间接检测结核感染。

WHO 于 2024 年发布的指南中推荐对接受抗肿瘤坏死因子生物制剂治疗的患者进行系统的 LTBI 筛查，TST 或 IGRA 均可用于风险人群 LTBI 的检测。基于综合 5 项前瞻性纵向队列的共 7769 例结核高风险受试者数据显示，IGRA 和 TST 在预测 LTBI 人群进展为 ATB 的风险的效能相近，在包括 HIV 感染者、家庭密切接触者、青少年、孕妇和医疗工作者的高风险人群中，TST 阳性人群的相对危险度 RR 为 1.49(95% CI 0.79-2.80)，IGRA 阳性人群的相对危险度 RR 为 2.03(95% CI 1.18-3.50)，在 HIV 感染者和其他免疫抑制人群中，TST 阳性人群的相对危险度 RR 为 1.64(95% CI 0.24-11.18)，IGRA 阳性人群的相对危险度 RR 为 4.07(95% CI 0.18-92.72)，IGRA 略高于 TST 但 95% CI 存在重叠^[119]。研究数据中的 IGRA 仅包括 QuantiFERON®-TB Gold In-Tube 和 T-SPOT®.TB 两种。

IGRA 目前尚缺乏数据显示其在同一人群中预测结核风险效能明显优于 TST，而 IGRA 较 TST 更昂贵，需行静脉采血操作，对实验室设备和操作技术要求更高，但 TST 需要受检者两次到访获得检测结果。卡介苗接种会使 TST 特异性减低，但其对 TST 特异性的影响取决于所使用的疫苗品系、接种疫苗的年龄和接种剂量，出生时接种卡介苗对 TST 特异性的影响有限^[120]，因此卡介苗接种不应作为检测类型选择的决定因素。指南小组强烈建议将这两种测试作为同等选择。可根据检测的可及性、可负担性以及其它因素如实施的可行性和基础设备要求等决定使用的检测类型。另外，在免疫抑制人群中 TST 和 IGRA 检测可能存在假阴性的情况，因此 LTBI 的筛查仍需结合临床判断。当前 LTBI 筛查的检测方法缺乏诊断金标准，证据质量较低。基于专家的临床经验和集体意见，专家一致认为进行 LTBI 筛查优先推荐 IGRA 或 TST。

推荐意见 31： TST 或 IGRA 均可用于 LTBI 的检测。（证据等级：极低；推荐强度：强推荐）

临床问题 32： 免疫抑制剂使用者的 LTBI 筛查和预防性治疗的实施流程？

推荐意见 32： 在免疫抑制剂使用者中进行结核感染筛查，筛查阳性者在排除 ATB 和预防性治疗禁忌后实施预防性治疗，如图 1 所示。（证据等级：高；推荐强度：强推荐）

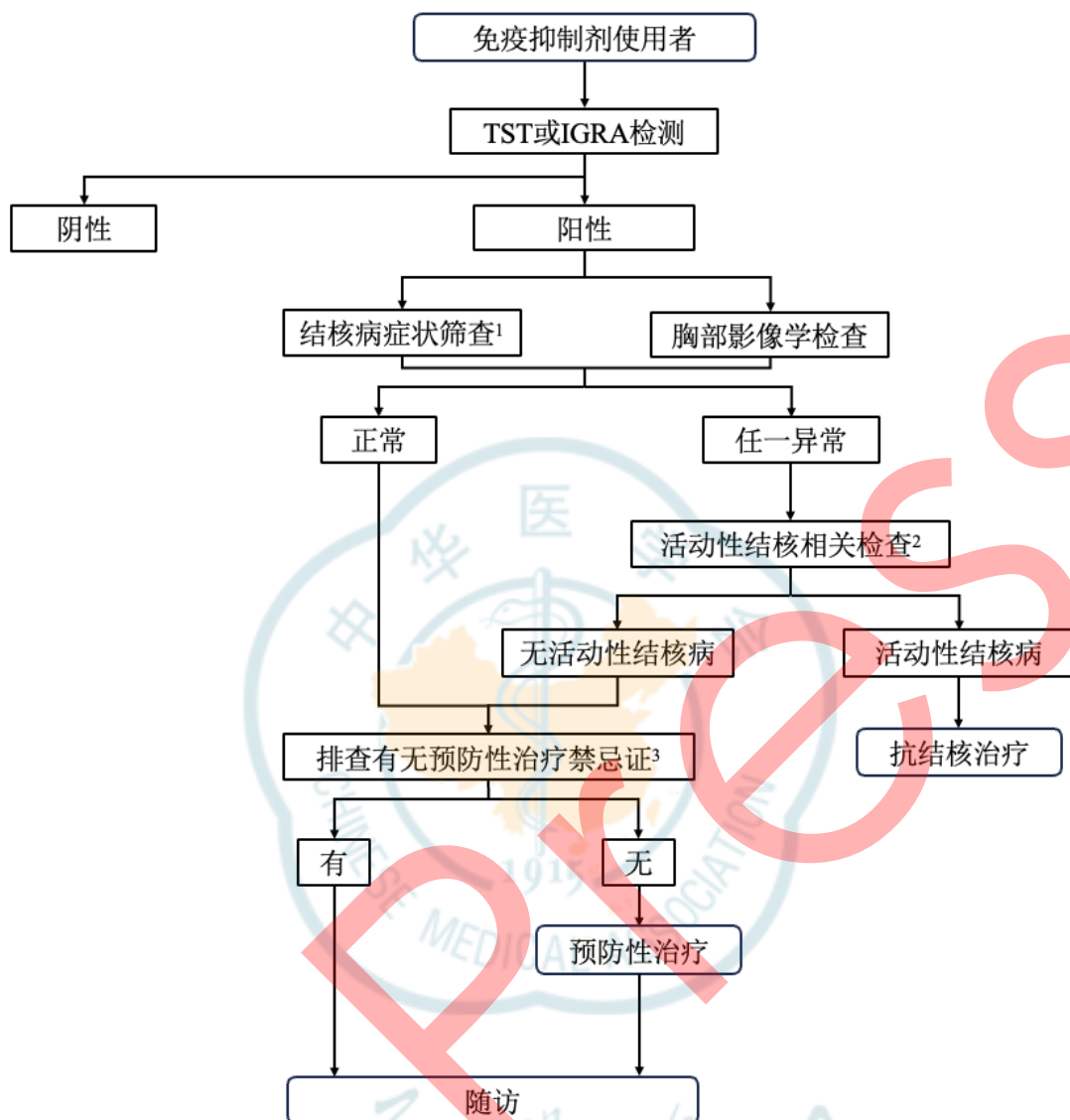


图 1. 免疫抑制剂使用者结核感染筛查流程图^[121]

- 1 症状包括咳嗽、发热、盗汗、咯血、体重减轻、胸痛、呼吸困难或乏力。
- 2 活动性结核相关的医学检查：包括痰涂片抗酸染色、痰分枝杆菌培养及 Xpert MTB/RIF 等分子检测。
- 3 预防性治疗禁忌证包括：活动性肝炎、对使用的预防性治疗药物过敏、周围神经病变（如使用异烟肼）、经常性或重度酗酒。

临床问题 33：免疫抑制剂使用者推荐的 LTBI 的预防性抗结核方案有哪些？

对药物敏感的菌株感染的 LTBI 预防治疗可以大致分为两类:至少 6 个月的异烟肼单药治疗(或异烟肼预防治疗, IPT)和含有利福霉素(利福平或利福喷丁)的方案治疗。IPT 一直是最广泛使用的预防抗结核治疗方案,但利福霉素方案的较短疗程具有明显的优势。在开始治疗之前可靠地排除 ATB 后,只要医疗条件允许,所有推荐的预防性抗结核方案都可以考虑应用于接受免疫抑制剂治疗的 LTBI 人群,尽管接受治疗的个人、提供治疗的临床医生和项目管理者都更倾向于选择较短的疗程而不是较长的疗程。所有被推荐的治疗方案的益处均超过潜在的危害,临床工作中的治疗方案的选择不应局限于参考原研究针对的人群,临床医生还应考虑相关个体的特征,以最大化治疗按预期完成的可能性。疗程选择由年龄、药物毒性或相互作用风险、合并症、最可能源头病例菌株的药物敏感性、可用性以及个体的偏好等因素决定。

^{3a} 在不同人群和环境中,每日异烟肼单药治疗 6 个月(6H)或更长时间的疗效已在多项系统评价中得到了证明^[122-124]。6 个月疗程的疗效与 12 个月每日异烟肼单药治疗的疗效无显著差异(RR 0.58; 95%CI 0.3; 1.12)。从可行性、资源需求和患者接受度的角度来看,6H 较更长的方案更优。

^{3b} 两项随机对照试验在 HIV 人群中比较了异烟肼联合利福喷丁每周一次治疗 3 个月(3HP)与异烟肼单药治疗的有效性。接受 3HP 和 6H 或 9H 治疗的参与者之间 ATB 发病率没有显

著差异 (RR 0.73, 95%CI 0.23; 2.30) [125, 126]。

^{3c}2017 年更新的一项系统评价显示, 3 至 4 个月每日服用利福平加异烟肼 (3HR/4HR) 的疗效和安全性与 6 个月异烟肼单药的疗效和安全性相似^[127, 128]。一项随机对照试验对 3HR 与 6/9H 在儿童中的有效性进行了比较, 接受每日利福平加异烟肼治疗的儿童出现肺部影像学变化的例数少于服用异烟肼组 (RR 0.49, 95%CI 0.32; 0.76), 且不良事件风险较低 (RR 0.33, 95%CI 0.20; 0.56), 依从性较高 (RR 1.07, 95%CI 1.01; 1.14) [129]。

^{3d}一项在 HIV 感染人群中开展的随机、公开标签、III 期非劣效性试验, 将异烟肼联合利福喷丁每日一次治疗 1 个月 (1HP) 的疗效和安全性与 9 个月单独使用异烟肼 (9H) 进行了比较, 两组间发病率的差异 (即 1HP 组减去 9H 组) 为每 100 人年 -0.02 (95% CI, -0.35; +0.30), 证明了 1HP 方案的总体非劣效性^[130]。尽管 1HP 在不同风险人群中的有效性还有待考证, 在考虑到 1HP 良好的安全性以及与其他已批准的 LTBI 疗程相比其时间显著缩短的情况下, WHO 建议在高结核负担地区和未感染 HIV 的人群中也可以使用这种疗程。

^{3e}一项系统评价发现 3 至 4 个月每日利福平治疗 (3R/4R) 与 6H 的疗效相似 (优势比 0.78; 95%CI 0.41; 1.46), 且利福平组肝毒性风险低于异烟肼组 (OR 0.03; 95%CI 0.00; 0.48) [127, 128]。



推荐意见 33a: 异烟肼单药每日一次治疗 6 或 9 个月。
(证据等级: 高; 推荐强度: 强推荐)

推荐意见 33b: 异烟肼联合利福喷丁每周一次治疗 3 个月。
(证据等级: 高; 推荐强度: 强推荐)

推荐意见 33c: 异烟肼联合利福平每日一次治疗 3 个月。
(证据等级: 高; 推荐强度: 强推荐)

推荐意见 33d: 异烟肼联合利福喷丁每日一次治疗 1 个月。
(证据等级: 中; 推荐强度: 弱推荐)

推荐意见 33e: 利福平单药每日一次治疗 4 个月。(证据等级: 中; 推荐强度: 弱推荐)

表 3 免疫抑制剂使用者推荐的 LTBI 预防性抗结核方案

治疗方案	药物	剂量						用法	疗程
6-9H	H	14 岁及以上 300mg			14 岁以下 10mg/kg (最大剂量 300mg)			每日 1 次	6~9 个月
4R	R	<50kg 450mg	14 岁及以上		≥50kg 600mg	14 岁以下 10mg/kg (最大剂量 450mg)		每日 1 次	4 个月
3HR	H	14 岁及以上 300mg			14 岁以下 10mg/kg (最大剂量 300mg)			每日 1 次	3 个月
	R	<50kg 450mg	14 岁及以上		≥50kg 600mg	14 岁以下 10mg/kg (最大剂量 450mg)			
3HP	H	14 岁以上 >30 kg 900mg	10-15 kg 300mg	16-23 kg 500mg	24-30 kg 600mg	31-34 kg 700mg	>34 kg 700mg	每周 1 次	3 个月
	P	14 岁以上 >30 kg 900mg	10-15 kg 300mg	16-23 kg 450mg	24-30 kg 600mg	31-34 kg 750mg	>34 kg 750mg		
1HP	H	13 岁及以上						每日 1 次	1 个月

P

300mg
13 岁及以上
600mg

共 28 剂
每日 1 次
共 28 剂

注：LTBI 为结核潜伏感染



中华医学会

Prepress



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

执笔：阮巧玲、杨清奎（复旦大学附属华山医院）

首席临床专家：张文宏（国家传染病医学中心，复旦大学附属华山医院）、李太生（中国医学科学院北京协和医院）

指南制定专家组：（按姓氏拼音首字母排序）

陈彬（浙江省疾病预防控制中心）、陈彤（复旦大学附属华山医院）、陈禹（沈阳市第十人民医院）、陈裕（河南省传染病医院）、陈园园（杭州市红十字会医院）、邓国防（深圳市第三人民医院）、丁小明（西安交通大学第一附属医院）、杜经丽（解放军总医院第八医学中心）、杜鹃（武汉市肺科医院）、高磊（中国防痨协会）、郝飞（重庆医科大学附属第三医院）、何雅億（同济大学附属上海市肺科医院）、何英利（西安交通大学第一附属医院）、贺建清（四川大学华西医院）、胡必杰（复旦大学附属中山医院）、姜林娣（复旦大学附属中山医院）、金龙（黑龙江省传染病防治院）、兰远波（遵义医科大学附属医院）、李进岚（贵州省疾病预防控制中心）、李佩波（重庆市公共卫生医疗救治中心）、李涛（复旦大学附属华山医院）、林明贵（清华大学附属北京清华长庚医院）、罗恒（上海市肺科医院）、骆肖群（复旦大学附属华山医院）、沙巍（上海市肺科医院）、邵凌云（复旦大学附属华山医院）、沈鑫（上海市疾病预防控制中心）、施伎蝉（温州市中心医院）、王晖（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、王正昕（复旦大学附属华山医院）、



吴桂辉（成都市公共卫生临床医疗中心）、吴妹英（苏州市第五人民医院）、谢彦晖（复旦大学附属华东医院）、徐彩虹（中国疾病预防控制中心）、徐凯进（浙江大学医学院附属第一医院）、许琳（云南省疾病预防控制中心（云南省预防医学科学院））、叶霜（上海交通大学医学院附属仁济医院）、易恒仲（湖南省胸科医院）、曾谊（南京市第二医院）、张慧（中国疾病预防控制中心）、张静（复旦大学附属中山医院）、张云桂（云南省传染病医院）

方法学组：应峻（复旦大学）、辛继宾（复旦大学）

指南外审组：（按姓氏拼音首字母排序）

成诗明（中国防痨协会）、初乃惠（首都医科大学附属北京胸科医院）、胡锦涛（广州市胸科医院）、王晓萌（浙江省疾病预防控制中心）、夏瑾瑜（中山大学附属第五医院）、张侠（南京市第二医院）、赵雁林（中国疾病预防控制中心）、钟球（中国防痨协会）

秘书组：阮巧玲（组长）、杨清銮（副组长）、刘倩倩、杨逸轩、周晶雨、徐昊心、周斐然、秦志杰、钱梦清、张增慧、孙峰、洪彩（复旦大学附属华山医院感染科）



参考文献

1. Organization WH: **WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations: Forty-eighth report.** *World Health Organization* 2014:401.
2. 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 方海, 左力, 高润霖: 制订 / 修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序. *中华医学杂志* 2016, **96**(4):250-253.
3. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE *et al*: **AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care.** *Cmaj* 2010, **182**(18):E839-842.
4. Chen Y, Yang K, Marušić A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schünemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y *et al*: **A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement.** *Ann Intern Med* 2017, **166**(2):128-132.
5. Mok CC: **Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update.** *Drug Des Devel Ther* 2013, **8**:87-100.
6. 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.
7. Zeng X, Liu J, Liu X, Wu L, Liu Y, Liao X, Liu H, Hu J, Lu X, Chen L *et al*: **Efficacy and safety of HLX01 in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: a phase 3 study.** *Arthritis Res Ther* 2022, **24**(1):136.
8. 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.
9. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K *et al*: **Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis.** *N Engl J Med* 2017, **376**(3):221-234.
10. Zingaropoli MA, Pasculli P, Iannetta M, Perri V, Tartaglia M, Crisafulli SG, Merluzzo C, Baione V, Mazzochi L, Taglietti A *et al*: **Infectious risk in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: A three-year observational cohort study.** *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2022, **8**(1):20552173211065731.
11. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E *et al*: **Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial.** *Lancet* 2012, **380**(9856):1819-1828.
12. Au WY, Leung AY, Tse EW, Cheung WW, Shek TW, Kwong YL: **High incidence of tuberculosis after alemtuzumab treatment in Hong Kong Chinese patients.** *Leuk Res* 2008, **32**(4):547-551.
13. Ishizawa K, Fukuhara N, Nakaseko C, Chiba S, Ogura M, Okamoto A, Sunaga Y, Tobinai K: **Safety, efficacy and pharmacokinetics of humanized anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia.** *Jpn J Clin Oncol* 2017, **47**(1):54-60.
14. Özlü C, Türkuçar S, Asrak HK, Dündar HA, Ünsal Ş E, Belet N: **Tuberculosis risk in the biologic era: tuberculin skin test conversion rates in children with rheumatologic diseases.** *Turk J Pediatr* 2021, **63**(6):978-985.
15. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Vitale A, Bacherini D, Vannozzi L, Emmi L, D'Elis MM, Cantarini L, Prisco D: **Long-term efficacy and safety of anakinra in a patient with Behçet's**

- disease and concomitant tuberculosis infection. *Int J Dermatol* 2017, **56**(2):218-220.
16. Migkos MP, Somarakis GA, Markatseli TE, Matthaïou M, Kosta P, Voulgari PV, Drosos AA: **Tuberculous pyomyositis in a rheumatoid arthritis patient treated with anakinra.** *Clin Exp Rheumatol* 2015, **33**(5):734-736.
 17. Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaidis P: **Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra).** *J Clin Rheumatol* 2007, **13**(4):219-220.
 18. Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, Moswela O, Misbah SA, Klenerman P, Matthews PC: **Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus (HBV) and Tuberculosis (TB) and Complications of Hepatitis C Virus (HCV) Following Tocilizumab Therapy: A Systematic Review to Inform Risk Assessment in the COVID-19 Era.** *Front Med (Lausanne)* 2021, **8**:706482.
 19. Cantini F, Niccoli L, Capone A, Petrone L, Goletti D: **Risk of tuberculosis reactivation associated with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs and non-anti-tumor necrosis factor biologics in patients with rheumatic disorders and suggestion for clinical practice.** *Expert Opin Drug Saf* 2019, **18**(5):415-425.
 20. Liu R, Li Z, Ye L, Hu J, Tang J, Chen B, Chen X, Tan B, Gu Y, Xie C et al: **Risk of Tuberculosis and Hepatitis B Reactivation in Patients With Crohn's Disease on Ustekinumab: A Nationwide Real-World Study.** *Inflamm Bowel Dis* 2024, **30**(1):45-52.
 21. Choi MG, Ye BD, Yang SK, Shim TS, Jo KW, Park SH: **The Risk of Tuberculosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Vedolizumab or Ustekinumab in Korea.** *J Korean Med Sci* 2022, **37**(14):e107.
 22. Tsai TF, Chiu HY, Song M, Chan D: **A case of latent tuberculosis reactivation in a patient treated with ustekinumab without concomitant isoniazid chemoprophylaxis in the PEARL trial.** *Br J Dermatol* 2013, **168**(2):444-446.
 23. Sánchez-Moya AI, Daudén E: **Peripheral lymph node recurrence of tuberculosis after ustekinumab treatment.** *Arch Dermatol* 2012, **148**(11):1332-1333.
 24. Lynch M, Roche L, Horgan M, Ahmad K, Hackett C, Ramsay B: **Peritoneal tuberculosis in the setting of ustekinumab treatment for psoriasis.** *JAAD Case Rep* 2017, **3**(3):230-232.
 25. Puig L, Tsai TF, Bhutani T, Uy J, Ramachandran P, Song M, You Y, Gooderham M, Lebwohl M: **Safety in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with latent tuberculosis treated with guselkumab and anti-tuberculosis treatments concomitantly: results from pooled phase 3 VOYAGE 1 & VOYAGE 2 trials.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, **34**(8):1744-1749.
 26. 宋晓燕, 刘春红: **司库奇尤单抗在脊柱关节炎相关疾病治疗中引起结核感染的安全性进展.** *中国新药杂志* 2023, **32**(12):1233-1236.
 27. Fowler E, Ghamrawi RI, Ghiam N, Liao W, Wu JJ: **Risk of tuberculosis reactivation during interleukin-17 inhibitor therapy for psoriasis: a systematic review.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, **34**(7):1449-1456.
 28. Kim HW, Kim EH, Lee M, Jung I, Ahn SS: **Risk of cancer, tuberculosis and serious infections in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis treated with IL-17 and TNF- α inhibitors: a nationwide nested case-control analysis.** *Clin Exp Rheumatol* 2023, **41**(7):1491-1499.
 29. Blair HA, Deeks ED: **Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis.** *Drugs* 2017, **77**(11):1221-1233.
 30. Simon TA, Dong L, Winthrop KL: **Risk of opportunistic infections in patients with rheumatoid**

- arthritis initiating abatacept: cumulative clinical trial data.** *Arthritis Res Ther* 2021, **23**(1):17.
31. Simon TA, Suissa S, Skovron ML, Frisell T, Askling J, Michaud K, Pedro S, Strangfeld A, Meissner Y, Boers M *et al*: **Infection outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept and other disease-modifying antirheumatic drugs: Results from a 10-year international post-marketing study.** *Semin Arthritis Rheum* 2024, **64**:152313.
 32. Rath E, Bonelli M, Duftner C, Gruber J, Mandl P, Moazedi-Furst F, Pieringer H, Puchner R, Flick H, Salzer HJF *et al*: **[National consensus statement by the Austrian Societies for Rheumatology, Pulmonology, Infectiology, Dermatology and Gastroenterology regarding the management of latent tuberculosis and the associated utilization of biologic and targeted synthetic DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs)].** *Z Rheumatol* 2023, **82**(2):163-174.
 33. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert E, Anderson D, Cowan S, Price K, Naemura J *et al*: **Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties.** *Am J Transplant* 2005, **5**(3):443-453.
 34. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC: **Belatacept for kidney transplant recipients.** *Cochrane Database Syst Rev* 2014, **2014**(11):Cd010699.
 35. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, Wu DC: **Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting.** *Inflamm Bowel Dis* 2018, **24**(11):2431-2441.
 36. Cohen RD, Bhayat F, Blake A, Travis S: **The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-marketing Data.** *J Crohns Colitis* 2020, **14**(2):192-204.
 37. Huang K, Liu J, Xia W, Tian C, Yao L, Cao Q, Chen H: **Effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis: a single-center retrospective real-world study in China.** *Front Pharmacol* 2023, **14**:1188751.
 38. Lin WC, Tai WC, Chang CH, Tu CH, Feng IC, Shieh MJ, Chung CS, Yen HH, Chou JW, Wong JM *et al*: **Real-World Evidence of Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease in Taiwan: A Prospective Nationwide Registry (VIOLET) Study.** *Inflamm Bowel Dis* 2023, **29**(11):1730-1740.
 39. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, Dejesus E, Clumeck N, Walmsley S, Ting N, Coakley E *et al*: **Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection.** *J Infect Dis* 2010, **201**(6):803-813.
 40. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, Saag M, Frank I, Craig C, Burnside R, McCracken J, Pontani D, Goodrich J *et al*: **Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study.** *HIV Clin Trials* 2010, **11**(3):125-132.
 41. Jahnich N, Arkwright PD: **Regional risk of tuberculosis and viral hepatitis with tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment: A systematic review.** *Front Pharmacol* 2023, **14**:1046306.
 42. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta L, Migliore A, Armuzzi A, Hassan C, Bruzzese V: **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.



43. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, Zhang WH: **The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies.** *J Rheumatol* 2015, **42**(12):2229-2237.
44. Sartori NS, de Andrade NPB, da Silva Chakr RM: **Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: a systematic review.** *Clin Rheumatol* 2020, **39**(5):1439-1447.
45. O'Young CKY, Ho KM, So H, Mok TYW, Leung CC, Chau CH, Chan CK: **Recommendations on Management of Latent Tuberculosis Infection in Patients Initiating Anti-tumor Necrosis Factor Biologics.** *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology* 2021.
46. Liu K, Wang D, Yao C, Qiao M, Li Q, Ren W, Li S, Gao M, Pang Y: **Increased Tuberculosis Incidence Due to Immunotherapy Based on PD-1 and PD-L1 Blockade: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Front Immunol* 2022, **13**:727220.
47. Kim HW, Kim JS, Lee SH: **Incidence of tuberculosis in advanced lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors - A nationwide population-based cohort study.** *Lung Cancer* 2021, **158**:107-114.
48. Costa CM, Gadotti LL, Seiwald MC, Salgues ACR, Ganem F, Nascimento ECT, Uip DE, Arrais-Rodrigues C, Munhoz RR: **Ganglionic tuberculosis infection evolving to hemophagocytic lymphohistiocytosis after anti-programmed cell death 1 treatment for high-risk melanoma: a case report.** *J Med Case Rep* 2021, **15**(1):350.
49. Lau KS, Cheung BM, Lam KO, Chan SY, Lam KM, Yeung CF, Hung IF, Kwong DL, Tong CC, Leung TW *et al*: **Tuberculosis reactivation at ileum following immune checkpoint inhibition with pembrolizumab for metastatic nasopharyngeal carcinoma: a case report.** *BMC Infect Dis* 2021, **21**(1):1148.
50. Baran A, Muhammet O, Cagatay BA, Banu L: **Tuberculous Lymphadenitis in a Patient Receiving PD-1 Inhibitor for Melanoma: A Case Report and Brief Literature Review.** *Current Oncology* 2021, **28**(1):260-264.
51. Ahmed M, Tezera LB, Elkington PT, Leslie AJ: **The paradox of immune checkpoint inhibition re-activating tuberculosis.** *Eur Respir J* 2022, **60**(5).
52. Zhu J, He Z, Liang D, Yu X, Qiu K, Wu J: **Pulmonary tuberculosis associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study.** *Thorax* 2022, **77**(7):721-723.
53. Stroh GR, Peikert T, Escalante P: **Active and latent tuberculosis infections in patients treated with immune checkpoint inhibitors in a non-endemic tuberculosis area.** *Cancer Immunol Immunother* 2021, **70**(11):3105-3111.
54. Roskoski R, Jr.: **Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders.** *Pharmacol Res* 2022, **183**:106362.
55. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KL, Charles-Schoeman C, Wang L, Chen C *et al*: **Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme.** *RMD Open* 2020, **6**(3).
56. Giri S, Bhrugumalla S, Kamuni A, Mishra D, Pati GK, Agrawal D, Verma G, Wagh R, Chauhan S, Ingle M *et al*: **Upfront tofacitinib in patients with biological-naïve ulcerative colitis - An Indian multicentric experience.** *Indian J Gastroenterol* 2024, **43**(1):237-243.
57. Wang M, Xue Y, Du F, Ma L, Lu LJ, Jiang L, Tao YL, Yang C, Shi H, Liu H *et al*: **Continuation,**

- reduction, or withdrawal of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 2023, **136**(3):331-340.
58. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A: **Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis.** *Am J Hematol* 2018, **93**(3):339-347.
59. Polverelli N, Palumbo GA, Binotto G, Abruzzese E, Benevolo G, Bergamaschi M, Tieghi A, Bonifacio M, Breccia M, Catani L *et al*: **Epidemiology, outcome, and risk factors for infectious complications in myelofibrosis patients receiving ruxolitinib: A multicenter study on 446 patients.** *Hematol Oncol* 2018.
60. Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, Talbott M, Warner JL: **Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies.** *Eur J Haematol* 2018, **100**(4):325-334.
61. Tani N, Kunimatsu Y, Sato I, Ogura Y, Hirose K, Takeda T: **Drug-induced interstitial lung disease associated with dasatinib coinciding with active tuberculosis.** *Respirol Case Rep* 2020, **8**(7):e00654.
62. Kim DJ, Jeong S, Kong SG, Lee HS: **First case report of latent tuberculosis reactivation complicating treatment with nilotinib in chronic myeloid leukemia.** *Blood Res* 2019, **54**(2):151-153.
63. Lee HY, Kim JW, Yeo CD: **A case of tuberculosis reactivation suspected of cancer progression during oral tyrosine kinase inhibitor treatment in a patient diagnosed as non-small cell lung cancer.** *J Thorac Dis* 2017, **9**(8):E709-e713.
64. Saxton RA, Sabatini DM: **mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease.** *Cell* 2017, **169**(2):361-371.
65. Lachmandas E, Beigier-Bompadre M, Cheng SC, Kumar V, van Laarhoven A, Wang X, Ammerdorffer A, Boutens L, de Jong D, Kanneganti TD *et al*: **Rewiring cellular metabolism via the AKT/mTOR pathway contributes to host defence against Mycobacterium tuberculosis in human and murine cells.** *Eur J Immunol* 2016, **46**(11):2574-2586.
66. Guirao-Arrabal E, Santos F, Redel-Montero J, Vaquero JM, Cantisán S, Vidal E, Torre-Giménez Á, Rivero A, Torre-Cisneros J: **Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use.** *Transpl Infect Dis* 2016, **18**(4):512-519.
67. Jeon SY, Yhim HY, Lee NR, Song EK, Kwak JY, Yim CY: **Everolimus-induced activation of latent Mycobacterium tuberculosis infection in a patient with metastatic renal cell carcinoma.** *Korean J Intern Med* 2017, **32**(2):365-368.
68. Wallis RS, Ginindza S, Beattie T, Arjun N, Likoti M, Edward VA, Rassool M, Ahmed K, Fielding K, Ahidjo BA *et al*: **Adjunctive host-directed therapies for pulmonary tuberculosis: a prospective, open-label, phase 2, randomised controlled trial.** *Lancet Respir Med* 2021, **9**(8):897-908.
69. Mahfuz A, Stambuk Opazo F, Aguilar LF, Iqbal MN: **Carfilzomib as a potential inhibitor of NADH-dependent enoyl-acyl carrier protein reductases of Klebsiella pneumoniae and Mycobacterium tuberculosis as a drug target enzyme: insights from molecular docking and molecular dynamics.** *J Biomol Struct Dyn* 2022, **40**(9):4021-4037.
70. Moreira W, Ngan GJ, Low JL, Poulsen A, Chia BC, Ang MJ, Yap A, Fulwood J, Lakshmanan U, Lim J *et al*: **Target mechanism-based whole-cell screening identifies bortezomib as an**

- inhibitor of caseinolytic protease in mycobacteria.** *mBio* 2015, 6(3):e00253-00215.
71. Moreira W, Santhanakrishnan S, Dymock BW, Dick T: **Bortezomib Warhead-Switch Confers Dual Activity against Mycobacterial Caseinolytic Protease and Proteasome and Selectivity against Human Proteasome.** *Front Microbiol* 2017, 8:746.
 72. Moreira W, Santhanakrishnan S, Ngan GJY, Low CB, Sangthongpitag K, Poulsen A, Dymock BW, Dick T: **Towards Selective Mycobacterial ClpP1P2 Inhibitors with Reduced Activity against the Human Proteasome.** *Antimicrob Agents Chemother* 2017, 61(5).
 73. Ahn JS, Rew SY, Yang DH, Jung SH, Kang SJ, Kim MY, Lee SS, Kim YK, Kim HJ, Lee JJ: **Poor prognostic significance of Mycobacterium tuberculosis infection during bortezomib-containing chemotherapy in patients with multiple myeloma.** *Blood Res* 2013, 48(1):35-39.
 74. Kim K, Kim SJ, Maeng CH: **Relationship between bortezomib-containing regimens and the incidence of tuberculosis in patients with myeloma.** *Blood Res* 2013, 48(3):233-234.
 75. Jung SH, Bae SY, Ahn JS, Kang SJ, Yang DH, Kim YK, Kim HJ, Lee JJ: **Lymphocytopenia is associated with an increased risk of severe infections in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens.** *Int J Hematol* 2013, 97(3):382-387.
 76. 李高, 张启科, 魏小芳, 冯友繁, 杨文慧, 孙延庆: **多发性骨髓瘤患者使用硼替佐米化疗期间发生肺部感染的临床危险因素分析.** *中国实验血液学杂志* 2021, 29(1):152-157.
 77. Gitman M, Vu J, Nguyen T, Chen C, Rotstein C: **Evaluation of a routine screening program with tuberculin skin testing on rates of detection of latent tuberculosis infection and prevention of active tuberculosis in patients with multiple myeloma at a Canadian cancer centre.** *Curr Oncol* 2020, 27(3):e246-e250.
 78. Cho H, Yoon DH, Kim KP, Bae KS, Kim WS, Eom HS, Kim JS, Hong JY, Kim SJ, Lee H *et al*: **Phase I study of CKD-581, a pan-histone deacetylase inhibitor, in patients with lymphoma or multiple myeloma refractory to standard therapy.** *Invest New Drugs* 2018, 36(5):877-885.
 79. Ting SW, Ting SY, Lin YS, Lin MS, Kuo G: **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.
 80. Yang A, Shi J, Luo Y, Ye Y, Tan Y, Huang H, Zhao Y: **Allo-HSCT recipients with invasive fungal disease and ongoing immunosuppression have a high risk for developing tuberculosis.** *Sci Rep* 2019, 9(1):20402.
 81. Chen CH, Wu MJ, Lin CH, Chang SN, Wen MC, Cheng CH, Yu TM, Chuang YW, Huang ST, Tsai SF *et al*: **Comparison of tuberculosis infection rates in a national database of renal transplant patients with data from a single center in Taiwan.** *Transplant Proc* 2014, 46(2):588-591.
 82. Ha YE, Joo EJ, Park SY, Wi YM, Kang CI, Chung DR, Joh JW, Lee SK, Song JH, Peck KR: **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.
 83. Agarwal SK, Bhowmik D, Mahajan S, Bagchi S: **Impact of type of calcineurin inhibitor on post-transplant tuberculosis: Single-center study from India.** *Transpl Infect Dis* 2017, 19(1).
 84. Murty SCM, Saxena SVAV, Sharma CU, Tandon SCS, Sharma SCP: **Renal Transplantation: Experience at a Single Centre.** *Medical Journal Armed Forces India* 2009, 65(1):18-22.
 85. Rungruanghiranya S, Ekpanyaskul C, Jirasiritum S, Nilthong C, Pipatpanawong K, Mavichak V: **Tuberculosis in Thai renal transplant recipients: a 15-year experience.** *Transplant Proc* 2008, 40(7):2376-2379.

86. Chou NK, Liu LT, Ko WJ, Hsu RB, Chen YS, Yu HY, Chi NH, Chang SC, Wang SS: **Various clinical presentations of tuberculosis in heart transplant recipients.** *Transplant Proc* 2004, **36**(8):2396-2398.
87. Viana LA, Cristelli MP, Santos DW, Tavares MG, Dantas MTC, Felipe CR, Silva HT, Pestana JM: **Influence of epidemiology, immunosuppressive regimens, clinical presentation, and treatment on kidney transplant outcomes of patients diagnosed with tuberculosis: A retrospective cohort analysis.** *Am J Transplant* 2019, **19**(5):1421-1431.
88. Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, Basoglu OK, Duman S, Basak K, Guzelant A, Sayiner A: **Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens.** *Nephrol Dial Transplant* 2005, **20**(4):797-802.
89. Skhiri H, Guedri Y, Souani Y, Achour A, Bouraoui S, Frih A, Dhia BN, Elmay M: **Primary tuberculosis 1 year after conversion from azathioprine to mycophenolate in recipient kidney transplantation: a case report.** *Transplant Proc* 2003, **35**(7):2678-2679.
90. Bogas M, Machado P, Mourão AF, Costa L, Santos MJ, Fonseca JE, Silva JA, Canhão H: **Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systematic literature review.** *Clin Rheumatol* 2010, **29**(6):629-635.
91. Baradat C, Degboé Y, Constantin A, Cantagrel A, Ruyssen-Witrand A: **No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: a systematic literature review and meta-analysis.** *RMD Open* 2017, **3**(1):e000352.
92. Kang YM, Park YE, Park W, Choe JY, Cho CS, Shim SC, Bae SC, Suh CH, Cha HS, Koh EM *et al*: **Rapid onset of efficacy predicts response to therapy with certolizumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis.** *Korean J Intern Med* 2018, **33**(6):1224-1233.
93. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, Pavlova D, Enríquez-Sosa F, Mazur M, Greenwald M, Van der Aa A, Vanhoutte F, Tasset C *et al*: **Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1).** *Ann Rheum Dis* 2017, **76**(6):998-1008.
94. Nair N, Sudharshan S, Ram Prakash M, Khetan V, Rao C: **Tubercular subretinal abscess in a pediatric intermediate uveitis patient on methotrexate.** *Indian J Ophthalmol* 2020, **68**(9):2043-2045.
95. Yamato S, Mori H: **Tuberculous arthritis in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate alone.** *BMJ Case Rep* 2020, **13**(1).
96. Assante LR, Barra E, Bocchino M, Zuccarini G, Ferrara G, Sanduzzi A: **Tuberculosis of the tongue in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate and adalimumab.** *Infez Med* 2014, **22**(2):144-148.
97. Maejima H, Watarai A, Nakano T, Katayama C, Nishiyama H, Katsuoka K: **Adverse effects of methotrexate in three psoriatic arthritis patients.** *Rheumatol Int* 2014, **34**(4):571-574.
98. Gomes A, Pitombeira MS, Sato DK, Callegaro D, Apóstolos-Pereira SL: **Long-term safety of azathioprine for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders.** *Arq Neuropsiquiatr* 2021, **79**(3):229-232.
99. Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Franco MF: **Safety profile comparing azathioprine and mycophenolate in kidney transplant recipients receiving tacrolimus and**

- corticosteroids.** *Transpl Infect Dis* 2013, **15**(4):369-378.
100. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM: **Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease.** *Clin Rheumatol* 2004, **23**(4):306-309.
101. Singh G, Misra R, Aggarwal A: **Ovarian Insufficiency is Major Short-term Toxicity in Systemic Lupus Erythematosus Patients Treated with Cyclophosphamide.** *J Assoc Physicians India* 2016, **64**(2):28-31.
102. Fanouriakis A, Pamfil C, Damian LO, Felea I, Filipescu I: **Long-term efficacy and safety of pulse cyclophosphamide for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a Two-centre experience.** 2014.
103. Pretorius E, Davids MR, du Toit R: **Oral v. pulse intravenous cyclophosphamide: A retrospective analysis of adverse events in a setting with a high burden of infectious disease.** *S Afr Med J* 2015, **105**(3):209-214.
104. de Souza FH, Radu Halpern AS, Valente Barbas CS, Shinjo SK: **Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center.** *Clin Rheumatol* 2010, **29**(8):855-860.
105. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E: **Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura.** *Kidney Int* 2010, **78**(5):495-502.
106. Foussard C, Colombat P, Maisonneuve H, Berthou C, Gressin R, Rousselet MC, Rachieru P, Pignon B, Mahé B, Ghandour C *et al*: **Long-term follow-up of a randomized trial of fludarabine-mitoxantrone, compared with cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone (CHVP), as first-line treatment of elderly patients with advanced, low-grade non-Hodgkin's lymphoma before the era of monoclonal antibodies.** *Ann Oncol* 2005, **16**(3):466-472.
107. Kang YK, Chin K, Chung HC, Kadowaki S, Oh SC, Nakayama N, Lee KW, Hara H, Chung IJ, Tsuda M *et al*: **S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial.** *Lancet Oncol* 2020, **21**(8):1045-1056.
108. **Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161**(4 Pt 2):S221-247.
109. Mok MY, Lo Y, Chan TM, Wong WS, Lau CS: **Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy.** *J Rheumatol* 2005, **32**(4):609-615.
110. Lai SW, Lin CL, Liao KF: **Nation-based case-control study investigating the relationship between oral corticosteroids use and pulmonary tuberculosis.** *Eur J Intern Med* 2017, **43**:53-57.
111. Kobashi Y, Matsushima T: **Clinical analysis of pulmonary tuberculosis in association with corticosteroid therapy.** *Intern Med* 2002, **41**(12):1103-1110.
112. Santana Rde C, Louzada P, Jr., Bollela VR, Cruz AA, Fonseca BA: **Orbital tuberculosis presenting as proptosis and fever: the risk of empiric corticosteroids.** *Int Ophthalmol* 2014, **34**(1):133-136.

113. Suda M, Ohde S, Tsuda T, Kishimoto M, Okada M: **Safety and efficacy of alternate-day corticosteroid treatment as adjunctive therapy for rheumatoid arthritis: a comparative study.** *Clin Rheumatol* 2018, **37**(8):2027-2034.
114. Richardus JH, Withington SG, Anderson AM, Croft RP, Nicholls PG, Van Brakel WH, Smith WC: **Adverse events of standardized regimens of corticosteroids for prophylaxis and treatment of nerve function impairment in leprosy: results from the 'TRIPOD' trials.** *Lepr Rev* 2003, **74**(4):319-327.
115. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK: **Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis.** *Arthritis Rheum* 2006, **55**(1):19-26.
116. You Y, Ni Y, Shi G: **Inhaled Corticosteroids and Mycobacterial Infection in Patients with Chronic Airway Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Respiration* 2022, **101**(10):970-980.
117. Cafferkey J, Padayachee Y, Kostich S, Kumar K, Jewell P, Patel M, Chavda A, Cox A, Park M, Russell G *et al*: **Interferon- γ release assay screening in biologics: safe and reliable, but not perfect.** *ERJ Open Res* 2022, **8**(4).
118. Di Renzo C, Tabrizian P, Kozuch DE, Fiel MI, Schwartz ME: **Abdominal Tuberculosis Mimicking Cancer Clinically and on Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron Emission Tomography (PET) Imaging: A Two-Case Series.** *Am J Case Rep* 2020, **21**:e918901.
119. **WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.** In: *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Prevention – Tuberculosis preventive treatment, second edition.* edn. Geneva: World Health Organization
© World Health Organization 2024.; 2024.
120. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M: **The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices.** *PLoS Med* 2011, **8**(3):e1001012.
121. 中国疾病预防控制中心, 结核病预防控制中心: **中国结核病预防性治疗指南**: 人民卫生出版社; 2023.
122. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J: **Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons.** *Cochrane Database Syst Rev* 2010, **2010**(1):Cd000171.
123. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ: **Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children.** *Cochrane Database Syst Rev* 2017, **8**(8):Cd006418.
124. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM: **Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons.** *Cochrane Database Syst Rev* 2000, **1999**(2):Cd001363.
125. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, Chen MP, Benator DA, Gordin F, Benson CA *et al*: **Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons.** *Aids* 2016, **30**(10):1607-1615.
126. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A *et al*: **Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection.** *N Engl J Med* 2011, **365**(23):2155-2166.
127. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ: **Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis.** *Ann Intern Med* 2017, **167**(4):248-255.
128. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I: **Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis.** *Ann Intern Med* 2014, **161**(6):419-428.

129. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, Gourgiotis D, Tsolia MN: **The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study.** *Clin Infect Dis* 2007, **45**(6):715-722.
130. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, Jean Juste MA, Lama JR, Valencia J, Omoz-Oarhe A *et al*: **One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis.** *N Engl J Med* 2019, **380**(11):1001-1011.

(收稿日期: 2025-02-28)

(本文编辑: 楚青)



中华医学会

Prepress



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究