

结核潜伏感染的研究进展

蒋海花, 江宗群 (通信作者)

(联勤保障部队第九九一医院感染科 湖北 襄阳 441003)

【摘要】结核潜伏感染 (LTBI) 是人体感染结核分枝杆菌后无临床症状但产生持续免疫反应的一种状态。因其有进展为活动性结核病和引起结核传播的风险, 尤其在高危人群中风险明显增加, 所以值得重视。本文围绕 LIBI 检测方法、诊断标准、LIBI 高危因素、筛查对象及治疗等方面进行了综述, 重点对活动性结核病密切接触者、HIV 感染、肾移植、肿瘤坏死因子拮抗剂、大剂量糖皮质激素、透析人群、新型生物制剂 IL-17 和 IL-23 抑制剂、免疫检查点抑制剂与 LIBI 之间的关系进行了讨论, 提出识别易发展为活动性结核病的高危人群, 对这部分高危人群进行筛查同时对符合化学预防性治疗人群积极给予治疗, 是降低结核病发生率的重要措施。

【关键词】综述; 结核潜伏感染; 新型生物制剂; 化学预防性治疗

【中图分类号】R52

【文献标识码】A

【文章编号】2095-1752 (2024) 07-0026-07

Research progress on latent tuberculosis infection

JIANG Haihua, JIANG Zongqun (Corresponding author)

Department of Infectious Diseases, 991st Hospital of PLA JLSF, Xiangyang, Hubei 441003, China

【Abstract】 Latent tuberculosis infection (LTBI) is a status of persistent immune response to *Mycobacterium tuberculosis*, but no clinical symptoms. LIBI should be attended, because the progress to active tuberculosis and the risk of causing transmission of tuberculosis, and especially the risk is significantly increased in high-risk groups. This article reviewed LIBI detection methods, diagnostic criteria, LIBI Associated high-risk factors, screening objects and the treatment of LIBI, and so on. Discussion Focus on the relationship between LIBI and close contacts of active tuberculosis, HIV infection, receiving kidney transplantation, receiving TNF antagonists, taking high-dose glucocorticoids, receiving hemodialysis, new biologic agents as IL-17 and IL-23 inhibitors, immune checkpoint inhibitors. And suggest that, To identify high-risk groups who are easy to develop into active tuberculosis, and to screen these high-risk groups and actively launch tuberculosis chemoprophylaxis, that's an important measure to reduce the incidence of tuberculosis.

【Key words】 Review; LTBI; New biologic agents; Tuberculosis chemoprophylaxis

结核潜伏感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 是指机体感染了结核分枝杆菌但无明显活动性结核病表现的一种特殊免疫状态, 感染者没有任何临床症状和体征, 影像学检查正常, 只有免疫学检测呈阳性^[1]。2019年 Cohen 等^[2] 研究搜集 2005—2018 年基于 γ -干扰素释放试验 (interferon- γ release assay, IGRA) 和结核菌素皮肤试验 (tuberculin skin test, TST) 诊断结核分枝杆菌潜伏感染的所有文献资料, 采用循证医学 Meta 分析的方法, 对全球 LTBI 患病率进行估计, 结果提示全球 LTBI 患病率为 24.8%, 约为 1/4。2020 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 发布全球结核病报告表明, 全球约有 1/4 的人感染了结核分枝杆菌^[3]。中国 LTBI 患病率同全球相近, 高磊等^[4] 在 2013 年对 21 022 例 5 岁以上农村人群进行 LTBI 的流行病学调查, 研究对象中 PPD 试验 (硬结平均直径 ≥ 10 mm) 阳性率约 28%, IGRA 阳性率约 19%。最新模型预估我国 LTBI 人群约为 2.5 亿^[5]。在无预防性治疗情况下, LTBI 人群在其一生中有 5% ~ 10% 的概率发展为活动性结核病, 因此 LTBI 人群是结核病的潜在预备库^[5]。尽早发现 LTBI 患者, 同时对 LTBI 患者进行合理规范诊疗对控制我国结核病传播具有重要意义。

1 LTBI 的诊断及检测方法

结核潜伏感染的诊断缺乏金标准。迄今为止, 临床中对 LTBI 的诊断都是间接的, 主要原理是检测机体接触结核分枝杆菌抗原后所产生的特异性免疫反应, 以此来判断机体是否存在结核分枝杆菌感染^[6]。现有的检测方法包括 TST、IGRA 和结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验 (tuberculosis antigen-based skin test, TBST)。

1.1 LIBI 检测方法

1.1.1 TST TST 是一种 IV 型超敏反应的皮内试验, 通过皮内注射结核菌素, 观察注射部位的皮肤情况来判断机体对结核杆菌的免疫反应, 运用的反应原是结核菌素纯蛋白衍生物 (pureprotein derivative, PPD), 故称为 PPD 试验。试验方法^[7]: 在左前臂掌侧前 1/3 中央皮内注射 5 IU PPD, 以局部出现 7 ~ 8 mm 大小的圆形橘皮样皮丘为宜, 72 h (48 ~ 96 h) 后检查反应, 以皮肤硬结为准。试验结果的判断标准如下, 阴性 (-): 硬结平均直径 < 5 mm 或无反应者为阴性; 阳性反应 (+): 硬结平均直径 ≥ 5 mm 者为阳性; 硬结平均直径 ≥ 5 mm, < 10 mm 为一般阳性; 硬结平均直径 ≥ 10 mm, < 15 mm 为中度阳性; 硬结平均直径 ≥ 15 mm 或局部出现双圈、水泡、坏死、淋巴管炎任一情况者为强阳

性。PPD 试验的优点是价格便宜且易于操作,可以在基层广泛应用。缺点是其特异度和敏感度受多种因素影响,可出现假阳性或假阴性结果。假阳性结果主要受卡介苗和非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)阴性的影响,因为结核菌素纯蛋白衍生物含多种抗原成分,其与卡介苗和 NTM 的抗原成分部分重叠,故容易发生交叉反应。当受试者感染结核分枝杆菌时间过短(未达到4~8周),或者合并营养不良、低蛋白血症、免疫抑制等情况时可能出现假阴性^[8]。此外 TST 还存在费时(需48~72 h)、测定结果存在主观依赖性等优点。

1.1.2 IGRA 结核分枝杆菌(MTB)初次感染人体后会形成致敏的 T 淋巴细胞,当机体再次接触结核杆菌特异性抗原时,效应 T 细胞被激活从而释放较高水平的细胞因子,其中最重要的为 γ -干扰素(IFN- γ),因此通过检测 γ -干扰素的含量可以判读机体是否存在 MTB 感染。IFN- γ 释放试验根据这一原理,选用结核分枝杆菌(MTB)蛋白质的多肽抗原,包括早期分泌抗原靶 6 (ESAT-6)、培养滤液蛋白 10 (CFP-10)和 TB7.7 抗原多肽,与全血或外周血单个核细胞(PBMC)充分混合孵育,再用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IFN- γ 的释放水平,或酶联免疫斑点法(ELISPOT)检测释放 IFN- γ 的效应 T 细胞个数^[9]。

IGRA 有 2 种方法:(1)基于全血培养的 ELISA 检测全血中 IFN- γ 含量,称为全血检测或结核感染 T 细胞免疫检测。其商业产品主要有 QTF-G (QuantiFERON-TB Gold)、QTF-GIT (QuantiFERON-TB Gold in-Tube)和 QTF (QuantiFERON-TB);(2)基于外周血单个细胞培养的 ELISPOT 检测释放 IFN- γ 的特异性 T 淋巴细胞数,称为细胞检测或结核感染 T 细胞检测。其商业产品主要是英国牛津 immunotech 公司生产的 T-SPOT.TB。优点是特异度较高,因 IFN- γ 释放试验所选用的结核特异性抗原其基因编码是在 BCG 和绝大部分的 NTM 中普遍缺失的差别 1 区(RD1)或 RD13 区^[9]。因此不受 BCG 和 NTM 的干扰,所以保障了其良好的检测特异度。但此方法价格较贵,且需在实验室条件下操作,不能被广泛应用。此外,IGRA 的结果也受机体基础免疫状态和药物作用共同影响,可能存在假阴性。

1.1.3 TBST TBST 是基于体外蛋白表达系统获得的 ESAT-6 和 CFP-10 等 MTB 蛋白作为变态反应原结合重组 DNA 技术或重组 RNA 技术用于 MTB 感染检测的新型皮肤试验^[10]。试验方法:采取孟都法注射 5 U 的结核分枝杆菌重组蛋白于前臂掌侧皮内,注射后 48~72 h 观察注射部位反应,测量记录红晕和硬结的大小,取红晕或硬结平均直径大者,平均直径[(横径+纵

径)/2] ≥ 5 mm 为阳性反应,或局部出现水泡、坏死或淋巴管炎者均属于强阳性反应^[10]。目前,全球已研制成功的结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验试剂包括丹麦研制的 C-Tb,俄罗斯研制的 Diaskintest 和我国研制的重组结核杆菌融合蛋白(ESAT6-CFP10,EC)等^[11]。在 EC 的 III 期临床试验中提示无论对健康人群还是结核病患者的筛查,发现 EC 与 IGRA 均具有较强的特异度和良好的敏感度,且两者之间一致率高(88.77%)。用 EC、PPD 和 T-SPOT.TB 三者进行结核病及其他非结核性疾病的鉴别诊断时,EC 和 T-SPOT.TB 的特异度较 PPD 高^[12]。TBST 作为新兴的 LIBI 检测手段,敏感度高,特异度强,且操作简单、经济成本低,故有望大规模应用于临床。

1.2 LIBI 诊断标准

结核潜伏感染的判定标准^[12-13]:无活动性结核病相关症状和体征,胸部影像学(X线或CT扫描)无陈旧性结核病(指有明确结核病史,或胸部影像学检查显示陈旧性结核病,但无活动性结核病相关症状和体征表现),且满足以下情况之一者:(1)未接种过 BCG、HIV 阳性、接受免疫抑制治疗超过 1 个月,或与病原菌阳性肺结核患者有密切接触史的 5 岁以下儿童,TST 硬结平均直径 ≥ 5 mm;(2)有 BCG 接种史和(或)NTM 感染高发地区,TST 硬结平均直径 ≥ 10 mm;(3)IFN- γ 释放试验阳性;(4)TBST 阳性。

2 LIBI 高危因素

引起结核潜伏感染发展为活动性结核病的高危因素主要包括密切接触活动性结核病患者、HIV 感染、肾移植、运用肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂、使用免疫抑制药物(大剂量糖皮质激素)、透析、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)等。

2.1 活动性结核病密切接触者

国外有研究提示普通人群活动性结核病密切接触者 2 年内发病率为 7.0%~14.6%^[14-15]。Hader^[15] 研究中对 1 769 例成人肺结核密切接触者进行了为期 2 年的随访研究,其中 851 例进行 QFT 检测阳性者 215 例(25.3%),其中 112 例阳性者未行预防性抗结核治疗,发生肺结核患者 14 例,结核发病率为 12.5%,98 例进行了预防性抗结核治疗,随访 2 年无一例发展为肺结核。Bakir^[16] 研究对 908 例儿童和青少年肺结核密切接触者进行 2 年随访,其中 388 例结核菌素 ELISPOT 阳性者,11 例发展成了活动性肺结核患者,较 ELISPOT 阴性者发展为活动性肺结核的风险增加了 3~4 倍。国内研究谢欣等^[17] 对上海市闵行区肺结核患者密切接触者进行调查,发现其 MTB 的潜伏感染率为 19.7%,其中 60 岁以上人群发生 MTB 潜伏感染的风险是 60 岁以下人群的 3.9 倍。

2.2 HIV 感染

HIV 感染是 LIBI 进展或活动的高危因素, 估计 HIV 感染并 LIBI 人群结核活动的年发病风险约为 9%^[18]。Aichelburg 等^[19]的研究对 830 名 HIV-1 感染人群进行 QFT-GIT 检测, 阳性率为 5.3% (44/830), 其中基线合并活动性肺结核患者 7 例, 对余下 37 例 QFT 阳性者随访 19 月, 发生活动性肺结核 3 例 (发生率为 8.1%)。Girardi 等^[20]多中心研究对 1 054 例 HIV 感染者纳入研究随访 102 周, TST 试验大于 10 mm 者 69 例, 10 例发展为肺结核, 结核发生率为 14.5%, 相对 PPD 阴性者发生结核的风险增加 23.1 倍。

2.3 肾移植

研究显示, 实体器官移植受者的结核病发病率是普通人群的 20 ~ 74 倍^[21]。Liu 等^[22]研究对 1 748 例肾移植患者, 术后平均随访年限为 6.2 年, 结果 43 例发展为肺结核患者。该研究提示肾移植术后发生肺结核的风险较普通人群提高了 7 倍, 其中术前结核潜伏感染是重要危险因素之一。Kim 等^[23]的研究观察 312 例肾脏移植患者随访 21 月, 对 40 例 (13%) TST 阳性或具有结核潜伏感染临床危险因素者给予异烟肼预防性抗结核治疗, 无一例在肾移植后发生肺结核。余下的 272 例 TST 阴性者未进行预防性抗结核治疗, 其中 71 例 ELISOPT 阳性者中 4 例发展为肺结核, 肺结核发生率为 6%, 而 201 例 ELISOPT 阴性者无一例发生肺结核, 此研究提示对肾移植患者 TST 阳性或 ELISOPT 阳性者予预防性抗结核治疗可减少肺结核发生。

2.4 TNF 拮抗剂

目前国内已上市的 TNF 拮抗剂有英夫利昔单抗、阿达木单抗和依那西普单抗。TNF 拮抗剂广泛运用于治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病, 运用 TNF 拮抗剂后结核激活风险明显增高。国外研究结果不一, 但整体提示运用阿达木单抗或英夫利昔单抗的患者, 发生结核病的风险较高。Gómez-reino 等^[24]研究提示英夫利昔单抗、阿达木单抗和依那西普单抗其引起活动性结核病的发病率分别为 383/10 万人年、176/10 万人年、114/10 万人年。Dixon 等^[25]研究提示结核发生率最高的是阿达木单抗 (144/10 万人年), 其次是英夫利昔单抗 (136/10 万人年)、然后是依那西普 (39/10 万人年)。运用阿达木单抗、英夫利昔单抗后结核病发生风险分别为运用依那昔普患者的 4.2 倍和 3.1 倍。Tuba 等^[26]研究表明, 运用阿达木单抗与英夫利昔单抗的患者, 其发生结核病的风险分别为健康人群的 29.3 倍与 18.6 倍, 而运用依那西普的患者结核发生风险仅为健康人群的 1.8 倍, 发生肺结核的这部分人群在运用 TNF 拮抗剂之前均未行预防性抗结核治疗。2013 年《肿瘤坏死因子拮抗剂应用

中结核病预防与管理专家共识》^[27]提出对于具有结核高危因素、经综合评估病情后需用 TNF 拮抗剂治疗的患者, 推荐使用融合蛋白类 TNF 拮抗剂如依那西普, 其次考虑单克隆抗体类 TNF 拮抗剂 (如英夫利昔单抗、阿达木单抗)。另外有研究对比运用 TNF 拮抗剂的患者行针对性预防治疗 (即仅对结核潜伏感染筛查阳性的患者进行预防性抗结核治疗) 和普遍性预防治疗 (即对所有患者进行预防性抗结核治疗) 两组之间结核发病率的差异, 结果发现两者无显著差异^[28], 提示在运用 TNF 拮抗剂前仅针对 LIBI 筛查阳性者进行预防性抗结核治疗即可。

2.5 糖皮质激素

相关研究结果显示, 使用糖皮质激素的患者, 其发生肺结核的危险度增加 4.9 倍左右, 运用强的松剂量小于 15 mg/d 和大于 15 mg/d (或者同等剂量其他糖皮质激素) 发生肺结核的危险度分别增加为 2.8 倍和 7.7 倍^[29]。近期美国一项研究纳入运用大剂量激素 (≥ 30 mg/d 强的松、疗程 ≥ 4 周) 患者 1 618 例次, 其中结核感染高危组 92 例 (高危组定义为有以下 3 种情况之一者: 既往有不规律抗结核治疗史; IGRA 阳性; 胸片提示条状或网状纤维化病灶) 随访 1 年共发生结核 21 例, 高危组较非高危组结核发生率增加 8.29 倍。整体上应用异烟肼预防治疗对减少 1 年内结核发生率无显著意义, 但在高危组中结核发生例数减少, 提示在高危组人群运用预防性使用异烟肼治疗有效^[30]。

2.6 透析患者

终末期肾脏疾病患者发生活动性肺结核或结核潜伏感染的可能性比免疫功能正常的普通人群高出 10 ~ 25 倍^[31-32]。相关研究结果显示, 透析患者结核潜伏感染率约为 25%, 明显高于非透析组的严重肾病组 (11%) 及透析室医护人员 (11%)。多因素分析提示年龄大、既往有肺结核病灶、血清白蛋白偏高, 需要透析是肾衰竭患者发生 LTBI 的预测因素^[32]。

2.7 IL-17 抑制剂和 IL-23 抑制剂

近年来, 临床应用治疗银屑病的新型生物制剂 IL-17 和 IL-23 抑制剂能否激活结核感染备受关注。虽然临床前期研究显示细胞因子 IL-17 和 IL-23 可能对结核分枝杆菌感染起作用, 但临床试验和上市后监测的数据提示抑制这些细胞因子的药物似乎对这种反应并不重要^[33]。

IL-17 抑制剂包括司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗达单抗等。有关司库奇尤单抗和依奇珠单抗的多项 II 期及 III 期临床试验提示, 经过有效的用药前结核筛查并对 LTBI 患者进行预防性抗结核治疗, 用药后无新发结核或结核激活的情况^[34-38]。也有文献报道 12 例中重度斑块型银屑病合并结核潜伏感染者在运用司库奇尤单抗未进行预防性抗结核治疗, 随访 52 周无一例发生结核激活^[39]。

多项研究提示运用布罗达单抗也同样无结核事件发生（研究对象剔除了结核潜伏感染者或具有结核病风险人群）^[40-41]。

IL-23 抑制剂包括优特克单抗、古塞库单抗、瑞莎珠单抗、替拉珠单抗等。多项研究提示运用优特克单抗过程中出现了结核激活，后期可能需要更多的观察研究^[42-43]。古塞库单抗、瑞莎珠单抗相对安全，多个临床研究提示在经过有效的用药前结核筛查并对 LTBI 患者进行预防性抗结核治疗后，用药后无结核事件发生^[44-46]，而且 IMMhance 临床试验中诊断 LIBI 患者 31 例未进行相应的预防性治疗，在应用瑞莎珠单抗后随访 55 周无一例发生结核激活^[45]。替拉珠单抗有关的 II 期及 III 期临床研究^[47]也提示未发现结核激活现象，但是有 1 例患者基线无相关高危因素且 TST 阴性，在运用替拉珠单抗过程中出现了骨结核。

2.8 ICIs

ICIs 治疗是目前热门的肿瘤免疫治疗，主要作用靶点是程序性死亡受体 1 (PD-1)、程序性死亡配体 1 (PD-L1)、细胞毒 T 淋巴细胞抗原 -4 (CTLA)，通过

阻断这些免疫抑制途径从而破坏肿瘤细胞，达到抗肿瘤的作用。已有多项研究报道 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗会增加结核潜伏感染再激活引起结核活动的风险^[48]。

3 LTBI 的筛查对象及预防

3.1 化学预防性治疗

为实现全球结核病发病率的快速下降，2018 世界卫生组织发布了《潜伏结核感染管理指南》^[49]，指南建议对以下高危人群进行常规 LTBI 筛查、明确 LTBI 后予预防性化学治疗：（1）所有 HIV 感染者；（2）与活动性结核病患者密切接触的成人或儿童（无论结核低流行或高流行国家，5 岁以下的儿童建议预防性抗结核；对结核高流行国家，5 岁以上的儿童或成人可酌情予预防性抗结核治疗）；（3）接受 TNF- α 拮抗剂治疗的患者；（4）接受血液透析患者；（5）准备行器官移植或骨髓移植的患者；（6）矽肺患者。我国《2020 年版技术规范》推荐 LTBI 预防性治疗方案包括：单用异烟肼、异烟肼联合利福平、异烟肼联合利福喷丁、单用利福平等方案^[13]，见表 1。

表 1 LTBI 预防性治疗方案

治疗方案	药物	成人剂量		儿童剂量		用法	疗程
		体重 < 50 kg 者 / (mg·次 ⁻¹)	体重 ≥ 50 kg 者 / (mg·次 ⁻¹)	mg / (kg·次 ⁻¹)	最大剂量 / (mg·次 ⁻¹)		
单用异烟肼方案	INH	300	300	10	300	1 次 / d	6 ~ 9 个月
单用利福平方案	RFP	450	600	10	450	1 次 / d	4 个月
异烟肼联合利福喷丁方案	INH	500	600	10 ~ 15	300	2 次 / 周	3 个月
	Rft ^①	450	600	10	450		
异烟肼联合利福平方案	INH	300	300	10	300	1 次 / d	3 个月
	RFP	450	600	10	450		

注：①利福喷丁仅适用于 5 岁以上人群；此表格来源于 2020 技术规范^[13]。

3.2 免疫治疗

结核病的发生、发展与宿主针对病原体的免疫反应密切相关，感染结核杆菌后若机体免疫状况较好，通过有效的免疫调节或免疫治疗可降低发病风险，甚至有望彻底清除体内结核分枝杆菌。王丽等^[50]系统性总结了国内外结核病的免疫治疗研究进展，包括细胞因子治疗 (IFN- γ 、IL-1、IL-2、GM-CSF 等)、免疫细胞治疗 (固有自然杀伤 T 细胞 (iNKT 细胞)、黏膜相关固有 T 细胞 (MAIT 细胞)、调节性 T 细胞 (Treg 细胞)、细胞因子诱导的杀伤细胞 (CIK) 等)、治疗性疫苗 (包括灭活疫苗如 MV 母分枝杆菌、MIP 疫苗、DAR-901 疫苗，亚单位疫苗如卡介苗多糖核酸、重组蛋白疫苗 M72/AS01_E 等)、免疫调节剂 (维生素 D) 等，部分免疫治疗制剂已上市或进入临床试验阶段，为早期干预结

核潜伏感染提供了新的思路和希望。

值得注意的是，国外对母分枝杆菌 (微卡) 的临床疗效存在争议，但国内文献提示微卡是有效的^[51-53]。我国是全球率先完成结核病疫苗母牛分枝杆菌疫苗 III 期临床试验的国家^[51]。注射用母牛分枝杆菌疫苗微卡可显著提高 LTBI 患者固有细胞免疫和获得性细胞免疫水平，尤其是可增高并维持 CD4⁺T 淋巴细胞比例，能调节 Th1/Th2 平衡，提示微卡对 MTB 感染有预防性免疫治疗作用，避免 LTBI 患者的结核发病^[52]。孙照平等^[53]2013 年前瞻性研究大学生群体运用微卡预防性治疗 LTBI 患者的效果，观察 4 年结核发病情况，结果提示微卡保护率为 91.3%，其效果与化学药物预防性治疗差异无统计学意义，但不良反应明显降低了。重组蛋白疫苗 M72/AS01_E 是结核病治疗性疫苗研发的重大突破，

2019年英国葛兰素史克公司公布 M72/AS01_E 在预防成年人 LTBI 方面 3 年保护率为 54%^[54]。

4 总结与展望

中国是全球结核病高负担国家之一，结核潜伏感染人群基数庞大，若不进行适当管理，此人群发展为活动性结核病以及引起结核传播的风险不容小视。但如果对所有人群实行结核潜伏感染筛查缺乏可操作性，也不符合成本效益。因此识别易发展为活动性结核病的高危人群，对这部分高危人群进行筛查同时对符合预防性化疗人群积极给予治疗，尤为重要。在全球终结结核病策略下，一方面对全人群加强健康教育，加强结核分枝杆菌潜伏感染者的主动发现，另一方面对现有已知高危人群规范筛查，并按照规范对已发展为结核病或结核活动的 LTBI 人群给予积极地化学治疗，是降低结核病发生率的重要措施。

新型生物制剂 IL-17 抑制剂和 IL-23 抑制剂的临床运用研究提示无明显结核激活作用，而且部分结核潜伏感染者未进行化学预防性抗结核治疗亦无结核病发生，但因样本量较小，还需进一步的研究论证，此外化学预防治疗启动最佳时间也需进一步验证，大部分文献中在运用新型生物制剂之前启动预防性治疗，也有少数文献运用新型生物制剂与预防性治疗同时启动。

国外多项研究已发现运用 ICIs 之后出现结核再激活增加风险，但无大样本数据，尚需进一步探索两者之前的关系。国内尚缺乏关于 ICIs 治疗期间对 LTBI 感染管理的数据，考虑肺癌为 MTB 感染激活高危人群，对肺癌患者运用 ICIs 时推荐借鉴使用 TNF 拮抗剂治疗患者的管理经验^[55]。

目前仍无诊断 LTBI 的“金标准”，现有诊断结核感染的方法不能明确区分潜伏性感染与活动性感染、不能准确预测结核潜伏感染进展等问题，还需进一步研究，近年来结核潜伏感染相关生物标志物（如外周血转录组基因等）的研究有望成为更精准的检测方法^[56]。我国尚缺乏 LTBI 人群的多中心、大样本数据或调查研究，还需要进一步研究，以找准我国 LTBI 人群产生与转归的影响因素，利于开展更为精准的预防，最终减少结核病的发生。

【参考文献】

- [1] MACK U, MIGLIORI G B, SESTER M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement [J]. *Eur Respir J*, 2009,33 (5): 956-973.
- [2] COHEN A, MATHIASSEN V D, SCHÖN T, et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2019,54 (3): 1900655.
- [3] ORGANIZATION W H. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals[M]. 2016.
- [4] GAO L, LU W, BAI L Q, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015,15 (3): 310-319.
- [5] 高磊, 张慧, 胡茂桂, 等. 基于多中心调查数据和空间统计模型的全国结核分枝杆菌潜伏感染率估算 [J]. *中国防痨杂志*, 2022,44 (1): 54-59.
- [6] ZELLWEGER J P, SOTGIU G, CORRADI M, et al. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB) [J]. *Med Lav*, 2020,111 (3): 170-183.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断 [J]. *传染病信息*, 2017,30 (6): 309-320.
- [8] 裴宁, 卢水华. WHO《潜伏性结核感染管理指南》要点解析及我国研究现状 [J]. *中国防痨杂志*, 2015,37 (7): 736-739.
- [9] 中华医学会结核病学分会. 结核分枝杆菌 γ -干扰素释放试验及临床应用专家意见 (2021 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022,45 (2): 143-150.
- [9] ANDERSEN P, MUNK M E, POLLOCK J M, et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis [J]. *Lancet*, 2000,356 (9235): 1099-1104.
- [10] 郭同磊, 曹雪芳, 高磊.《结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验操作规范》解读 [J]. *中国防痨杂志*, 2023,45 (2): 130-133.
- [11] 中国防痨协会, 周林, 初乃惠, 等. 高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识 [J]. *中国防痨杂志*, 2021,43 (9): 874-878.
- [12] 中国防痨协会, 中国防痨协会学校与儿童结核病防治专业分会,《中国防痨杂志》编辑委员会. 重组结核杆菌融合蛋白 (EC) 临床应用专家共识 [J]. *中国防痨杂志*, 2020,42 (8): 761-768.
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国结核病预防控制工作技术规范 (2020 年版) 的通知 [EB/OL]. (2020-11-02) [2023-10-31]. <http://www.zyscdc.com/article/36/41.html>.
- [14] DIEL R, LODDENKEMPER R, NIEMANN S, et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011,183 (1): 88-95.
- [15] HALDAR P, THURASINGAM H, PATEL H, et al. Single-step QuantiFERON screening of adult contacts: a prospective cohort study of tuberculosis risk [J]. *Thorax*, 2013,68 (3): 240-246.
- [16] BAKIR M, MILLINGTON K A, SOYSAL A, et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact [J]. *Ann Intern Med*, 2008,149 (11): 777-787.
- [17] 谢欣, 唐利红, 黄晓霞, 等. 上海市某区菌阳肺结核患者密切接触者结核分枝杆菌潜伏感染及其相关因素 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016,39 (12): 944-947.

- [18] CORBETT E L, WATT C J, WALKER N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic [J]. *Arch Intern Med*, 2003,163(9): 1009-1021.
- [19] AICHELBURG M C, RIEGER A, BREITENECKER F, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals[J]. *Clin Infect Dis*, 2009,48(7): 954-962.
- [20] GIRARDI E, ANTONUCCI G, IPPOLITO G, et al. Association of tuberculosis risk with the degree of tuberculin reaction in HIV-infected patients. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS [J]. *Arch Intern Med*, 1997,157(7): 797-800.
- [21] JOSÉ M. AGUADO, JOSÉ TIAGO SILVA, SAMANTA P, et al. *Tuberculosis and Transplantation*[M]. John Wiley & Sons, Ltd, 2017.
- [22] LIU J, YAN J, WAN Q Q, et al. The risk factors for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients [J]. *BMC Infect Dis*, 2014,14: 387.
- [23] KIM S H, LEE S O, PARK J B, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2011,11(9): 1927-1935.
- [24] GÓMEZ-REINO J J, CARMONA L, ANGEL DESCALZO M, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection [J]. *Arthritis Rheum*, 2007,57(5): 756-761.
- [25] DIXON W G, HYRICH K L, WATSON K D, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010,69(3): 522-528.
- [26] TUBA C H F, SALM ON D, RAVAUD P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry[J]. *Arthritis Rheum*, 2009,60:1884-1894.
- [27] 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家建议组. 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2013,17(8): 508-512.
- [28] YE L N, CHAPMAN T P, WEN Z Z, et al. Targeted versus universal tuberculosis chemoprophylaxis in 1968 patients with inflammatory bowel disease receiving anti-TNF therapy in a tuberculosis endemic region [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021,53(3): 390-399.
- [29] JICK S S, LIEBERMAN E S, RAHMAN M U, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006,55(1): 19-26.
- [30] PARK J W, CURTIS J R, LEE H, et al. Risk-benefit analysis of isoniazid monotherapy to prevent tuberculosis in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged, high-dose glucocorticoids [J]. *PLoS One*, 2020,15(12): e0244239.
- [31] LUNDIN A P, ADLER A J, BERLYNE G M, et al. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis [J]. *Am J Med*, 1979,67(4): 597-602.
- [32] CHIA S, KARIM M, ELWOOD R K, et al. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998,2(12): 989-991.
- [33] SHU C C, HSU C L, LEE C Y, et al. Comparison of the prevalence of latent tuberculosis infection among non-dialysis patients with severe chronic kidney disease, patients receiving dialysis, and the dialysis-unit staff: a cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2015,10(4): e0124104.
- [34] NOGUEIRA M, WARREN R B, TORRES T. Risk of tuberculosis reactivation with interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors in psoriasis-time for a paradigm change [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021,35(4): 824-834.
- [35] VAN DE KERKHOF P C M, GRIFFITHS C E M, REICH K, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016,75(1): 83-98.e4.
- [36] BLAUVELT A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016,15(10): 1413-1420.
- [37] DEODHAR A, MEASE P J, MCINNES I B, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019,21(1): 111.
- [38] MROWIETZ U, RIEDL E, WINKLER S, et al. No reactivation of tuberculosis in patients with latent tuberculosis infection receiving ixekizumab: a report from 16 clinical studies of patients with psoriasis or psoriatic arthritis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020,83(5): 1436-1439.
- [39] LEONARDI C, REICH K, FOLEY P, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 5 years in moderate-to-severe psoriasis: long-term results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 phase-3 randomized controlled trials [J]. *Dermatol Ther*, 2020,10(3): 431-447.
- [40] RIBERO S, LICCIARDELLO M, QUAGLINO P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with plaque psoriasis and latent tuberculosis [J]. *Case Rep Dermatol*, 2019,11(Suppl 1): 23-28.
- [41] KELSEY A, CHIRCH L M, PAYETTE M J. Tuberculosis and interleukin blocking monoclonal antibodies: is there risk? [J]. *Dermatol Online J*, 2018,24(9): 13030/qt58j4n38 m.
- [42] SNAST I, BERCOVICI E, SOLOMON-COHEN E, et al. Active tuberculosis in patients with psoriasis receiving biologic therapy: a systematic review [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2019,20(4): 483-491.

- 展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022,24(8): 2947-2956.
- [17] 江明洁, 林海雄, 王晓彤, 等. 中医治疗肥胖症综述 [J]. 河南中医, 2017,37(2): 370-372.
- [18] 程晔. 消食药的临床应用与不良反应 [J]. 中国基层医药, 2011,18(21): 3004-3005.
- [19] 李古松. 苍术的临床运用锁谈 [J]. 天津中医, 1990(5): 46.
- [20] 李学林, 李文雅. 中药后下药物的分类及其煎煮方法 [J]. 中医研究, 2010,23(1): 16-17.
- [21] 陈锡强, 毕宏征, 李祖伦. 具有减肥作用中药的研究进展 [J]. 陕西中医学院学报, 2003,26(6): 62-64.
- [22] 李晓, 张佳琪, 王雪, 等. 黄芪对饮食诱导肥胖大鼠脂肪蓄积及瘦素抵抗的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016,31(3): 833-837.
- [23] 张穗娥, 董彦敏, 曹雪梅. 103例单纯性肥胖药膳减肥临床疗效观察 [J]. 中华当代医学, 2004,2(8): 34-35.
- [24] 周凌云, 陈章妹. 穴位埋线治疗腹型肥胖合并单纯性脂肪肝的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017,36(S2): 161-162.
- [25] 林卓鹏, 李立元, 谢佩璇. 传统体针、腹罐配合运动疗法治疗单纯性肥胖临床观察 [J]. 光明中医, 2021,36(9): 1461-1463.
- [26] 张永艳, 李盼盼, 顾亚娇. 靳三针疗法对单纯性肥胖患者内脏脂肪的影响 [J]. 中国民间疗法, 2021,29(13): 58-60.
- [27] 郑铮铮, 罗欢, 游清耀, 等. 电针结合营养干预治疗单纯性肥胖30例 [J]. 福建中医药, 2021,52(2): 51-52.
- [28] 曾俊凯. 穴位埋线合并中药治疗脾虚痰湿型肥胖的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [29] 闫兵, 李胜萱, 胡岳平, 等. 穴位埋线治疗脾虚湿阻型单纯性肥胖伴血脂异常临床研究 [J]. 新中医, 2021,53(9): 134-138.
- [30] 况彦德, 黄毅祥, 何列涛, 等. 温针灸、拔罐疗法联合生酮饮食应用于单纯性肥胖患者中的临床价值研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2020,47(11): 185-187.
- [31] 王晓曼. 药罐疗法对腹型肥胖人群内脏脂肪代谢影响的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [32] 李健, 杨帆. 火罐治疗单纯性肥胖37例 [J]. 陕西中医, 2009,30(6): 716-717.
- [33] 陈小玲, 杨贤海. 紧肤摩罐法联合辨证施食治疗腹型肥胖效果观察 [J]. 护理学杂志(综合版), 2010(11): 46-47.

(上接第31页)

- [43] WECHTER T, CLINE A, FELDMAN S R. Targeting p19 as a treatment option for psoriasis: an evidence-based review of guselkumab [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018,14: 1489-1497.
- [44] PUIG L, TSAI T F, BHUTANI T, et al. 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]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020,34(8): 1744-1749.
- [45] HUANG Y W, TSAI T F. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020,19(4): 395-402.
- [46] GORDON K B, BACHELEZ H, BLAUVELT A, et al. 16332 Pooled long-term safety analysis of risankizumab in patients with moderate to severe psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020,83(6): AB176.
- [47] BLAUVELT A, REICH K, PAPP K A, et al. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials [J]. *Br J Dermatol*, 2018,179(3): 615-622.
- [48] AHMED M, TEZERA L B, ELKINGTON P T, et al. The paradox of immune checkpoint inhibition re-activating tuberculosis [J]. *Eur Respir J*, 2022,60(5): 2102512.
- [49] Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [50] 王丽, 杨恩卓, 沙巍, 等. 结核病免疫治疗的研究进展 [J]. 中国防痨杂志, 2022,44(10): 1079-1084.
- [51] 姚晶, 顾凯侃, 李智红, 等. 结核潜伏感染的研究现状概述 [J]. 结核与肺部疾病杂志, 2020,1(2): 82-88.
- [52] 孙照平, 刘辉, 李静, 等. 注射用母牛分枝杆菌预防性治疗潜伏性结核感染的细胞免疫机制 [J]. 临床肺科杂志, 2009,14(2): 158-161.
- [53] 孙照平, 刘辉, 刘荣. 母牛分枝杆菌预防性治疗潜伏性结核感染的效果评价 [J]. 现代预防医学, 2013,40(15): 2894-2896.
- [54] TAIT D R, HATHERILL M, VAN DER MEEREN O, et al. Final analysis of a trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2019,381(25): 2429-2439.
- [55] 赵祥, 程渊, 张蒙, 等. 接受免疫检查点抑制剂治疗的晚期肺癌患者的潜伏结核感染及活动性结核病管理 [J]. 中华医学杂志, 2022,102(6): 454-462.
- [56] 汪川, 谢天成. 结核潜伏感染生物标志物的应用现状与展望 [J]. 解放军医学杂志, 2023,48(6): 627-633.