

## 潜伏性结核分枝杆菌感染的预防性治疗

程馨禾<sup>1</sup> 边赛男<sup>1</sup> 张峤<sup>2</sup> 刘晓清<sup>1</sup>

**【摘要】** 潜伏性结核分枝杆菌感染(LTBI)是结核分枝杆菌(Mtb)在体内的稽留状态,其诊断依据为结核纯蛋白衍化物(PPD)皮肤试验或干扰素释放试验(IGRA)阳性,且无临床症状或影像学证据。预防潜伏性结核感染发展为活动性结核病对于控制结核病疫情至关重要,国际上的预防性治疗方案主要有6~9个月单药异烟肼(INH)、3~4个月单药利福平(RIF)、3~4个月异烟肼联合利福平或利福喷丁(RPT)治疗。我国潜伏性结核感染预防性治疗研究数据有限,因此,加强医务工作者对LTBI高危人群的了解,尤其是各种预防性治疗方案在不同高危人群中应用的认识,对医务工作者选择有效的预防性治疗方案有着积极意义。

**【关键词】** 潜伏性结核感染; 预防性治疗方案

**Treatment of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection** Cheng Xinhe<sup>1</sup>, Bian Sainan<sup>1</sup>, Zhang Yao<sup>2</sup>, Liu Xiaoqing<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Clinical Epidemiology Unit, Peking Union Medical College, International Clinical Epidemiology Network, Beijing 100730, China

Corresponding author: Liu Xiaoqing, Email: liuxqpumch@126.com

**【Abstract】** Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection is pragmatically defined as infection with *M. tuberculosis*, as evidenced by a positive tuberculin skin test reaction and (or) a positive interferon- $\gamma$  release assay (IGRA) result without clinical manifestations of active tuberculosis. Preventive treatment for latent tuberculosis infection (LTBI) plays an important role in tuberculosis (TB) control in public and private health. Internationally, isoniazid therapy for 6-9 months, rifampicin monotherapy for 3-4 months and isoniazid plus rifampicin or rifapentine for 3-4 months have proved to be efficient. However, data about preventive treatment of LTBI in China is limited. It is of great importance for medical workers to cognize the advantages and drawbacks of different regimens in high-risk populations, and to choose efficient preventive therapy in clinical practice.

**【Key words】** Latent tuberculosis infection; Preventive treatment

结核病是全球重要的公共卫生问题之一,世界范围内每年有近200万人死于该病。而我国目前有500万活动性肺结核患者,其中每年有5万人死于该病。根据世界卫生组织的估算,我国每年新发病人约为100万,在全球22个结核病高负担国家中,我国仅次于印度位居第2位。2000年全国结核病流行病学调查人群中活动性肺结核患病率为367/10万、菌阳肺结核患病率为160/10万、涂阳肺结核患病率为122/10万<sup>[1]</sup>,而在2010年全国第五次结核病流行病学调查人群中活动性肺结核的患病率为459/10万,涂阳肺结核患

病率为66/10万<sup>[2]</sup>。虽然具有传染性的涂阳肺结核患病率有所下降,但我国活动性肺结核总体患病率并无明显下降。预防潜伏性结核感染发展为活动性结核病对控制结核病疫情至关重要,而我国对潜伏性结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)患者的治疗重视程度远远不够。

### 一、潜伏性结核感染(LTBI)的定义

人体在感染结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)后会呈现病原清除、潜伏性结核分枝杆菌感染和活动性结核病3种结局状态。LTBI是Mtb在体内的稽留状态,是机体控制感染进展为活动性结核的一个过程,也是机体的免疫系统试图局限感染的阶段,LTBI无临床症状,感染机体后不向外界排出细菌<sup>[3]</sup>。虽然LTBI人群无活动性结核病的临床表现和体征,但是未来有进展为活动性结核病的风险,LTBI人群未来发展为活动性结核病的平均风险率约为5%~10%,5年内平均风险率为5%<sup>[4]</sup>。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.02.001

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项(No. 2014ZX10003003); 国家卫生和计划生育委员会行业公益基金(No. 201402001)

作者单位: 100730 北京,中国医学科学院北京协和医院感染内科<sup>1</sup>; 100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院临床流行病学单位(PUMC-CEU)<sup>2</sup>

通讯作者: 刘晓清, Email: liuxqpumch@126.com

二、潜伏结核分枝杆菌感染 (LTBI) 的诊断

与活动性结核病不同, LTBI的诊断不是依托于Mtb的病原和临床表现, 其诊断依靠结核分枝杆菌特异性抗原的细胞免疫反应状态的测定<sup>[3]</sup>。目前LTBI诊断依据为结核纯蛋白衍化物 (purified protein derivative of tuberculin, PPD) 皮肤试验 (tuberculin skin test) 阳性, 且无活动性结核临床表现。

2015年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 关于LTBI管理指南中指出, TST和IGRA在中高等收入国家都可作为LTBI的检测方法, 而在其他中低收入国家中, IGRA不可代替TST作为LTBI的检测方式<sup>[5]</sup>。2014年WHO关于儿童结核病管理指南中指出 < 5岁儿童不推荐应用IGRA诊断LTBI, 5~18岁患者不推荐单用IGRA诊断LTBI<sup>[6]</sup>。

三、需要接受LTBI检验和预防性治疗的高危人群

结核病易感人群或具有高风险进展为活动性结核的患者需要潜伏性结核的筛查和预防性治疗。2015年WHO发布的潜伏性结核感染管理指南中指出以下LTBI人群进行预防性治疗可获得明确受益: ①HIV (+) 患者; ②有明确肺结核接触史的成人或者儿童; ③使用TNF- $\alpha$ 拮抗剂患者; ④

器官移植患者; ⑤矽肺患者<sup>[5]</sup>。该指南还界定了LTBI的检查和预防性治疗在世界不同区域人群中的应用, 如表1所示。

四、LTBI预防性治疗方案及疗效

(一) HIV阴性LTBI成人的预防性治疗 (见表2)

1. 单药方案

(1) 单用异烟肼 (isoniazid, INH) 治疗方案:

疗效: 2000年, 美国胸科协会 (American Thoracic Society, ATS) 和疾病控制中心 (Disease Control and Prevention, CDC) 将9个月INH方案作为标准方案<sup>[7]</sup>。INH预防性治疗的保护性作用可维持长达19年, 在未重新感染的情况下, 可能维持终身<sup>[8]</sup>。如果完成9个月的疗程, 有效率可达90%<sup>[9]</sup>。

完成率和不良反应: 此方案疗程较长, 且需要每天服用, 患者依从性较低, 完成方案的人数仅为30%~64%<sup>[4, 10-13]</sup>。药物不良反应不少见, 尤其是INH导致的肝毒性<sup>[14]</sup>。1970年, INH作为LTBI预防性治疗的方案被推荐以后, 肝毒性普遍存在。1970年美国公共卫生署 (United States Public Health Service) 在一项13 838例患者应用INH为预防性治疗方案的研究中, 发生肝毒性者为1%, 其中有8例患者因严重肝毒性死亡<sup>[15]</sup>。2000年的一项Meta分析中, 纳入38 257例成人LTBI

表 1 2015 年 WHO LTBI 管理指南中关于 LTBI 的检查和预防性治疗在世界不同区域人群中应用

结核发病率 < 100/10万	中高收入国家	资源缺乏和中低收入国家
需要进行系统性检查和治疗	接触过肺结核患者的成人或儿童; 接受TNF- $\alpha$ 治疗的患者; 进行透析后经临床评估的LTBI患者; 准备接受器官或血液移植的患者; 矽肺患者	HIV (+) 患者; 家中有肺结核患者或接触过肺结核患者的5岁以下儿童
考虑进行系统性检查和治疗	服刑罪犯; 健康工人; 结核高负担国家移民; 流浪者和吸毒者	
无需进行系统性检查和治疗	糖尿病患者; 酒精滥用者; 吸烟者; 低体重者	

表 2 HIV 阴性 LTBI 成人患者的预防性治疗方案

治疗方案	单药INH	单药RIF	RIF/PZA	INH/RIF	INH/RPT
用法	(1) 15 mg/kg, 最大剂量为300 mg/d, 1次/d; (2) 15 mg/kg, 最大剂量为300 mg/d, 2次/周	10 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> , 最大剂量为600 mg、2次/周	RIF 10 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> , 最大剂量为600 mg、2次/周; PZA 20 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ;	INH 15 mg/kg, 最大剂量为300 mg/d, 1次/d; RIF 10 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> , 最大剂量为600 mg、2次/周	INH 15 mg/kg, 最大剂量为300 mg/d, 1次/d; RPT 10 mg/kg 最大剂量为900 mg/d, 1次/周
疗程	6~9个月	4个月	2个月	3~4个月	3个月
疗效	90%	与6个月INH差异无统计学意义	IV阴性无随机对照, HIV阳性中等效	至少与6个月INH等效	至少与6个月INH等效
不良反应	无症状的肝酶升高; 药物性肝炎; 周围神经病变	肝毒性; 皮肤过敏; 高敏反应; 胃肠道反应	肝毒性普遍而严重	RIF与INH联合更易发生肝毒性; 胃肠道反应; 皮肤过敏; 高敏反应	
美国CDC (2013)	此方案疗程至少6个月, 9个月疗效优于6个月, 但6个月依从性更好	此方案适用不能够耐受INH或INH耐药	2003年ATS/CDC不推荐	与9个月INH等效	
WHO (2015)	9个月和6个月INH可视为等效	是否等效有争议		是否等效有争议	4个月联合与9个月INH等效

患者,肝毒性的发生率为0.6% (范围为0~2.9%)<sup>[16]</sup>。2013年美国疾病预防控制中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)指出单药INH方案的不良反应主要有无症状的肝酶升高(10%~20%)、药物性肝炎(0.1%)、周围神经病变(< 0.2%)。同时,美国CDC提出此方案疗程至少为6个月,9个月疗效优于6个月,但是治疗6个月患者依从性更好<sup>[17]</sup>。

2015年WHO LTBI管理指南建议:9个月和6个月INH的预防性治疗效果无直接对比研究。2015年WHO关于LTBI管理指南中,专家小组对比了美国公共卫生署(United States Public Health Service, USPHS)20世纪50年代和60年代关于INH预防性用药的临床研究,提出9个月和6个月INH治疗可视为等效方案<sup>[5]</sup>。

基于上述INH预防性治疗中存在的缺点,一些短疗程的单药疗法或联合用药方案的提出尤为重要。

#### (2) 单用利福平(Rifampicin, RIF)治疗方案

疗效:美国胸科协会(American Thoracic Society, ATS)、美国CDC、美国感染病学会(Council of the Disease Society of America, IDSA)联合推荐单药RIF的预防性治疗方案,用法为 $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (最大剂量为600 mg),疗程为4个月<sup>[4]</sup>。1992年开展的一项随机临床试验涉及INH单药6个月(100例患者)、RIF单药3个月(103例患者)、INH/RIF(87例患者)共3种不同方案,同时以安慰剂作为对照。经过5年的随访,3种用药方案活动性肺结核的发生率分别为14%、10%和16%,而安慰剂组达27%<sup>[18]</sup>。

完成率和不良反应:该研究显示,单药RIF的耐受性非常好,不良反应的发生率与安慰剂组基本一致。这项研究作为英国卫生部门(UK Health Authorities)推荐4个月RIF方案用于HIV(一)LTBI预防性用药方案的依据<sup>[19]</sup>。有队列研究也同样指出此方案有较好的完成率与较低的不良反应发生率<sup>[20-24]</sup>。2013年,美国CDC指出单药RIF不良反应中肝毒性(0.6%)和皮肤过敏(6%)相对常见。罕见的不良反应有高敏反应和胃肠道反应。其有效性与INH治疗6个月差异无统计学意义<sup>[17]</sup>。

2015年WHO LTBI管理指南建议:2015年WHO关于LTBI的管理指南中以6个月INH方案作为参考对比了3~4个月RIF方案,6个月INH治疗活动性结核的发生率略低,而肝毒性的发生率差异无统计学意义<sup>[5]</sup>。因此,异烟肼耐药风险较大的患者可采用RIF单药方案。

#### 2. 联合用药方案

##### (1) 利福平(RIF)/吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)

美国Jasmer等<sup>[25]</sup>于2002年比较了589例潜伏性结核患者用以下两种治疗方案的安全性及耐受性:A组307例患者使用利福喷丁(600 mg/d, 2次/周)和吡嗪酰胺(20 mg/kg, 1次/d),疗程为2个月;B组282例患者使用异烟肼(300 mg/d),疗程

为6个月。研究结束时,A组中26%患者发生肝毒性,而7%患者发生了3~4级的肝毒性(血清ALT > 500 U/L或上升10倍以上或ALT > 250 U/L且有肝脏受损的症状),而在B组中16%患者发生了肝毒性,仅有1%患者发生3~4级的肝毒性,提示RIF/PZA因肝毒性有可能终止疗程。在完成率方面,虽然两种用药方式不同,但差异却无统计学意义,A组和B组患者分别为60.9%和56.7%。

香港Leung等<sup>[26]</sup>比较了40例矽肺患者2个月RIF/PZA联合用药方案和36例矽肺患者6个月单药INH方案的安全性,西班牙Tortajada等<sup>[27]</sup>也比较了153例患者2个月RIF/PZA联合用药方案和199例患者6个月单药INH方案的安全性,以上两个研究以ALT及AST显著升高(正常上限的5倍以上)为表现的肝毒性的发生率分别达35%和10%。由于严重的肝脏毒性,自2003年美国ATS/CDC已不推荐将此方案用于LTBI患者的预防性治疗<sup>[28]</sup>。

##### (2) 异烟肼/利福平或异烟肼/利福喷丁(rifapentine, RPT)

异烟肼/利福平联合应用的疗效:英国胸科协会推荐的LTBI预防性治疗方案之一为INH/RIF<sup>[29]</sup>。McNab等<sup>[30]</sup>于2000年的大样本研究中,将入组患者分为A组(directly observed prophylaxis, DOP)591例,治疗方案为INH( $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,最大剂量900 mg/d, 1次/d)/RIF( $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,最大剂量600 mg/d, 2次/周),疗程为6个月;B组为对照组(self-administered treatment for LTBI, SAP)403例,接受INH治疗1年。研究结果显示:发生活动性结核的人年分别为:DOP组为0.9/1 000, SAP组为9/1 000。两组差异具有显著的统计学意义( $P < 0.001$ )。

异烟肼/利福平联合应用完成率与不良反应:药物不良反应发生的比例DOP组为136/1 000, SAP组为39/1 000。患者中发生的不良反应主要有胃肠道反应(恶心多见)、神经系统症状(头痛多见)、乏力、皮肤过敏反应和肢体麻木。DOP组患者中胃肠道反应、神经系统症状及乏力较SAP组多见,而肝毒性和皮肤过敏等不良反应两组差异无统计学意义,肢体麻木只见于1个SAP组中的患者。在2013年由Sharma等<sup>[31]</sup>进行的Meta分析中,纳入了10个不同研究,提示3个月RIF/INH与9个月单用INH活动性结核的发生率分别为7/3 986和15/3 745( $RR = 0.44$ , 95%CI: 0.18~1.07)。发生严重不良事件两组分别为64/4 040和109/3 759( $RR = 0.55$ , 95%CI: 0.40~0.74)。2013年美国CDC的指南指出RIF与INH联合方案可能更易发生肝毒性<sup>[17]</sup>。

##### (3) 异烟肼/利福喷丁

疗效: Sterling等<sup>[32]</sup>于2011年进行的随机临床试验显示短疗程的INH/RPT与9个月的INH是等效的,同时联合方案拥有更好的完成率和更少的不良反应。其具体方案为A组:INH( $15\sim 25 \text{ mg}/\text{kg}$ ,最大剂量为900 mg/d, 1次/周)/RPT

(10 mg/kg, 最大剂量为900 mg/d, 1次/周), 疗程为3个月; B组: 单药异烟肼 (5~15 mg/kg, 最大剂量为300 mg, 1次/d), 疗程为9个月。该研究结果显示, 两种方案治疗后, 活动性结核的比例分别为0.19%和0.43%, 而两种方案完成率分别为82%和69% ( $P < 0.001$ )。

完成率与不良反应: 不良反应反面, 单药组和联合用药组因药物不良反应而不能完成治疗的比例分别为4.7%和3.6% ( $P = 0.009$ )。单药INH组发生肝毒性的比例高于联合用药组 (2.7%和0.4%,  $P < 0.001$ )。其他不良反应有: 皮肤过敏 (0.6%和0.8%,  $P < 0.001$ )、高敏反应 (0.5%和3.8%,  $P < 0.001$ )。

2015年WHO LTBI管理指南建议: 2015年WHO关于LTBI管理指南中指出RIF和RPT的不良不良反应主要有皮肤过敏反应、高敏反应、胃肠道反应和肝毒性<sup>[5]</sup>。同时, 以6个月INH作为参考, 对比了INH/RIF和INH/RPT联合方案, INH/RIF方案活动性结核的发生率 ( $OR = 0.89$ , 95%CI: 0.65~1.23), 肝毒性发生率 ( $OR = 0.89$ , 95%CI: 0.52~1.55), INH/RPT方案活动性结核的发生率 ( $OR = 0.44$ , 95%CI: 0.18~1.07), 肝毒性发生率 ( $OR = 0.16$ , 95%CI: 0.10~0.27)<sup>[5]</sup>。

2015年WHO关于LTBI管理指南中专家小组认为6个月INH、9个月INH和INH/RPT在预防性抗结核治疗方面为等效方案, 但是对于INH/RIF (60%赞成) 和4个月RIF (53%赞成) 是否与6个月INH等效未达成共识<sup>[5]</sup>。

## (二) HIV阳性LTBI成人的预防性治疗

当机体同时感染HIV和结核分枝杆菌, 活动性结核的发生率将会显著高于未感染HIV的患者。未给予治疗的伴有HIV感染的LTBI中活动性结核的年发病率高达8%~10%<sup>[33-34]</sup>。据世界卫生组织统计, 截至2010年13% HIV感染人群伴结核分枝杆菌感染<sup>[35]</sup>。由此可见, 对此人群的预防性治疗至关重要。

### 1. 单药INH的预防性治疗方案

#### (1) 疗效

标准疗程疗效: INH在HIV阳性人群被证实能够有效预防活动性结核的发生<sup>[36]</sup>。1993年Pape等<sup>[37]</sup>在海地HIV感染人群开展的纳入118例HIV患者随机对照试验中, 12个月的异烟肼治疗将活动性结核的发病率由7.5/100人年降低至2.2/100人年 ( $RR = 0.29$ , 95%CI: 0.09~0.91)。

长疗程疗效: 2011年博兹瓦纳的一项6个月和36个月INH比较的研究表明在TST阳性的患者中, 36个月方案优于6个月方案 (活动性结核发生率分别为1.26%和0.72%;  $HR = 0.57$ , 95%CI: 0.33~0.99,  $P = 0.047$ ), 而在接受360天ART治疗方案的人群中, 活动性结核的发生率下降了50%<sup>[38]</sup>。基于此, 2011年WHO的指南中推荐在结核高发率地区HIV (+) 患者中LTBI推荐使用至少36个月INH

作为预防性治疗方案<sup>[39]</sup>。Churchyard等<sup>[40]</sup>于2014年研究中指出在结核高流行地区, INH预防性治疗作用会随着时间而削弱, 延长预防性治疗的疗程会增加保护作用的持续时间<sup>[40]</sup>。

TST阴性患者疗效: 除此之外, 在接受ART治疗的HIV患者中, Rangaka等<sup>[41]</sup>于2014年比较了TST或IGRA阳性和阴性患者应用单药INH预防性抗结核治疗的效果, 其结果显示, TST或IGRA阳性患者中发生活动性结核的标准化风险比分别为: 0.86 (95%CI: 0.37~2.00) 或0.55 (95%CI: 0.26~1.24), 而阴性患者则为0.43 (95%CI: 0.21~0.86) 或0.43 (95%CI: 0.20~0.96), 即阴性患者也能从预防性治疗中受益。2013年美国CDC中也将9个月INH治疗作为同时进行ART治疗LTBI患者的推荐<sup>[17]</sup>。

#### (2) 完成率与不良反应

2010年由Diaz等<sup>[42]</sup>在122例LTBI患者中的观察, 其中99例进行了单药INH预防性治疗, 疗程分别为6个月 (51人例)、9个月 (26例)、12个月 (22例), 其完成率逐渐减低, 分别为53.8%、56.9%和36.4%。不良反应方面, Gordin等<sup>[43]</sup>研究中入组患者肝毒性的发生率为0.4%、粒细胞减少为1.2%、胃肠道反应为1.2%。由此可见, 此方案的耐受性与患者的依从性仍然是其两个主要缺点。

### 2. 联合用药方案

#### (1) 利福平/吡嗪酰胺

美国Gordin等<sup>[44]</sup>于2000年的一项多中心试验中指出, 2个月的利福平/吡嗪酰胺联合用药与12个月的异烟肼在HIV感染人群中预防活动性结核的发生等效。此方案药物不良反应有: 胃肠道症状 (1.9%)、麻木 (1.5%)、皮肤过敏 (1.4%)、药物性肝炎 (0.8%)、肝功能异常 (1.4%)。其治疗中断率较INH组更高 (10%和6%,  $P = 0.001$ ), 但因肝功能异常而停药的比例却低于异烟肼组 (11/791和28/792,  $P = 0.02$ ), 联合用药方案的完成率高于INH组 (80%和69%;  $P < 0.001$ )。

Whalen等<sup>[45]</sup>开展了一项随机对照研究, 共纳入2 736例感染HIV的PPD阳性 (硬结 $\geq 5$  mm) 患者, 将患者分为4组, 分别为A组: 安慰剂组; B组: 6月异INH (300 mg/d); C组: 3个月INH (300 mg/d) /RIF (600 mg/d); D组: 3个月INH (300 mg/d) /RIF (600 mg/d) /PZA (2 000 mg/d)。研究表明, 3个月INH/RIF/PZA联合用药与6个月INH在与安慰剂对照减少结核的风险的方面是等效的。但INH/RIF/PZA联合用药方案相对于安慰剂组和INH组更易因为不良事件而终止。因此, 2001年8月的指南中降低了吡嗪酰胺的用量 ( $\leq 20$  mg/kg), 而且提出需要密切监测用药过程<sup>[46]</sup>, 而2003年美国ATS/CDC已不推荐将此方案用于LTBI的预防性治疗<sup>[28]</sup>。

#### (2) 异烟肼/利福平或异烟肼/利福喷丁

疗效: 在HIV感染的人群中, 结核病是导致死亡的重

要原因之一,尤其是在非洲。Martinson等<sup>[47]</sup>在2011年的一项研究中,其纳入了1 148例感染HIV且PPD实验阳性的非洲人群,将人群分为以下4组:A组为INH(900 mg)/RPT(900 mg),1次/周,疗程为12周;B组为INH(900 mg)/RIF(600 mg),2次/周,疗程为12周;C组为INH(300 mg),1次/d,疗程为患者加入研究的全程(平均为3.9年);D组为异烟肼(300 mg),1次/d,疗程为6个月。4组活动性结核的发病率为3.1/100人年、2.9/100人年、2.7/100人年和3.6/100人年。

完成率与不良反应:研究结果显示,不良反应在C组患者中表现的最为明显(18.4/100人年),其他3组为(8.7~15.4)/人年。完成率方面,A组为95.7%;B组为94.8%;C组89.1%完成了全部随访,其中完成3年疗程的为60.4%,完成4年的为43.4%;D组为83.8%。不良反应方面,肝功能异常发生率:A组为1.5%;B组为2.4%;C组28.0%;D组为5.5%。短疗程在HIV感染者中可能有一定的优越性<sup>[17]</sup>。

2015年WHO LTBI管理指南建议:在2015年WHO指南中指出,在接受ART治疗的HIV(+)患者使用RIF/INH或RPF/INH后应该密切注意药物之间的相互作用,其疗效和不良反应与6个月INH相当<sup>[5]</sup>。

可见,3个月INH/RPT对活动性结核预防性治疗的疗效与6个月异烟肼治疗的方案相似但患者对此方案的依从性更好,疗程更短,但应注意在ART治疗中药物之间的相互作用。

### (三) 儿童LTBI的药物治

年龄<5岁的儿童是LTBI发展为活动性结核的高危人群。对于儿童LTBI患者的预防性治疗也应该受到重视。

1. 疗效:Ormerod等<sup>[48]</sup>对于成人和儿童LTBI患者的治疗均推荐3~4个月INH/RIF的方案。Spyridis等<sup>[49]</sup>2007年的一项前瞻性随机对照研究中,比较了9个月单药INH治疗与3~4个月异烟肼与利福平联合用药方案对于儿童LTBI预防性治疗的疗效。此研究表明,儿童LTBI的预防治疗以短疗程联合方案更优于单药INH方案。Villarino等<sup>[50]</sup>于2014年的一项成人与儿童LTBI患者3个月INH/RPT对比的研究中,纳入1 058例2~17岁儿童,552例接受INH/RPT方案,506例接受9个月INH方案,联合用药组无1例进展为活动性结核,而单药组为3例(结核发生率为0.74%,95%CI: -0.74%~0.32%)。

2. 完成率和不良反应:完成率方面,联合用药组为88.1%,而单药组为80.9%( $P=0.03$ ,95%CI: -2.6%~0.1%);不良反应方面,联合用药组有3例发生(1例流感样症状,2例皮肤过敏),而单药组仅1例(肝大和皮疹),但无1例发生肝毒性。

美国CDC指南推荐2~11岁儿童应用9个月单药INH方案,但若2~11岁儿童若不能完成9个月单药异烟肼方案,

可联合RIF/INH,但不推荐2岁以下儿童使用此方案<sup>[17]</sup>。

### (四) 应用免疫抑制LTBI的治疗方案

1. 疗效和不良反应:TNF- $\alpha$ 拮抗剂是慢性炎症性疾病(如类风湿关节炎、炎症性肠病、银屑病)的常用治疗选择<sup>[51]</sup>,但是TNF- $\alpha$ 拮抗剂会显著增加结核分枝杆菌感染的风险( $RR=1.6\sim 25.1$ )<sup>[52-54]</sup>。西班牙Gómez-Reino等<sup>[55]</sup>在4 593例进行PPD试验患者中观察单药INH预防性治疗的效果,其中以下人群接受INH预防性治疗(5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,最大剂量为300 mg/d,疗程为9个月):A组:PPD>5 mm(1 012例,950例接受INH预防性治疗);B组:胸部影像有结核陈旧性改变(74例,48例INH预防性治疗);C组:PPD由阴性转为阳性患者(168例,156例接受INH预防性治疗)。A组、B组接受INH预防性治疗患者中进展为活动性结核的为1例,而C组中无1例进展为活动性结核病,但是A组、B组未接受INH预防性治疗的人群发展活动性结核的分别为1例和8例,C组同样无1例发展为活动性结核。

关于不良反应,在1 292例接受INH预防性治疗的人群中,其中有16例因转氨酶升高而终止用药。

2. 有关共识:由此可见,在应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂的LTBI患者中进行预防性治疗非常必要。2010年《中华内科杂志》中“英夫利昔单抗治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的参考意见”指出应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂前要仔细评估结核分枝杆菌感染情况并有以下建议:

(1) 所有准备使用英夫利昔单抗的患者,均需详细询问结核病史,包括接触史、治疗情况,以及详细查体。用药前均需接受胸部X线检查和PPD皮肤试验。

(2) 根据我国国情,关于PPD试验的结果,专家组推荐的标准如下:①硬结直径<10 mm,且无感染证据,可以应用;②10 mm≤硬结直径<15 mm,且无其他感染证据,医生应根据患者病情酌情考虑是否应用英夫利昔单抗(如需应用英夫利昔单抗治疗,建议应用英夫利昔单抗的同时给予预防性抗结核治疗,INH治疗2个月月开始英夫利昔单抗并继续何用INH 4个月);③硬结直径≤15 mm但有水疱或坏死,不宜应用英夫利昔单抗,此时应给予抗结核治疗,待结核控制后再酌情考虑应用英夫利昔单抗治疗<sup>[56]</sup>。

### 五、展望

LTBI的预防性治疗是降低结核病负担的主要基石,其治疗相关研究、应用和推广将对控制我国的结核病疫情产生深远的影响。虽然一些结核低流行国家已经将LTBI的预防性治疗纳入指南,但我国对LTBI的重视程度还远远不够。同时,我国预防性治疗研究的数据有限,也成为医务工作者认知和认可LTBI预防性治疗的障碍。因此,需要加强预防性治疗的研究,以利于其在循证医学研究基础上制定指南,并大力推广有效预防性治疗策略的应用。

## 参 考 文 献

- 1 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2000年全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志,2002,24(2):65-108.
- 2 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010年全国第五次结核病流行病学调查报告[J]. 中国防痨杂志,2012,31(8):485-508.
- 3 Mack U, Migliori GB, 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.
- 4 Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection[J]. Am J Respir Crit Care Med,2000,161:S221-S247.
- 5 World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection[EB/OL]. Geneva: World Health Organization,2015. <http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en>.
- 6 World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd [EB/OL]. Geneva: World Health Organization,2014. [http://www.who.int/tb/publications/childtb\\_guidelines/en](http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en).
- 7 American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep,2000,49(RR-6):1-51.
- 8 Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr, et al. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies[J]. Am Rev Respir Dis,1979,119(5):827-830.
- 9 Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults?[J]. Int J Tuberc Lung Dis,1999,3(10):847-850.
- 10 Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada[J]. Chest,2010,137(2):401-409.
- 11 LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic[J]. Am J Respir Crit Care Med,2003,168(4):443-447.
- 12 Jereb J, Etkind SC, Joglar OT, et al. Tuberculosis contact investigations: outcomes in selected areas of the United States, 1999. Int J Tuberc Lung Dis, 2003,7(12 Suppl 3):S384-S390.
- 13 Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, et al. Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States[J]. Am J Respir Crit Care Med,2011,184(5):590-601.
- 14 Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information[J]. Am Rev Respir Dis,1992,145 (2 Pt 1):494-497.
- 15 Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al. Isoniazid-associated hepatitis. Report of an outbreak[J]. Am Rev Respir Dis,1972,106(3): 357-365.
- 16 Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons[J]. Cochrane Database Syst Rev,2000,2:CD00136.
- 17 Center for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health care providers[EB/OL]. <http://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/treatment.htm#treatmentRegimens>
- 18 Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong[J]. Hong Am Rev Respir Dis,1992,145(1):36-41.
- 19 National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control[EB/OL]. 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG117/NICEGuidance/pdf/English>
- 20 Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, et al. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin[J]. Chest,2006,130(6):1712-1717.
- 21 Haley CA, Stephan S, Vossell LF, et al. Successful use of rifampicin for Hispanic foreign-born patients with latent tuberculosis infection[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2008,12(2):160-167.
- 22 Brown P, Davies B, Martens N. Families in supportive care-Part II: Palliative care at home: a viable care setting[J]. J Palliat Care,1990,6(3):21-27.
- 23 Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents[J]. Am J Respir Crit Care Med,1997,155(5):1735-1738.
- 24 Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless[J]. Am J Respir Crit Care Med,1996,154(5):1473-1477.
- 25 Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial[J]. Ann Intern Med,2002,137(8):640-647.
- 26 Leung CC, Law WS, Chang KC, et al. Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong[J]. Chest,2003,124(6):2112-2118.
- 27 Tortajada C, Martinez-Lacasa J, Sanchez F, et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus?[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2005,9(3):276-281.
- 28 Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic S: Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/ CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2003,52(31):735-739.
- 29 Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society[J]. Thorax,2000,55(11):887-901.
- 30 McNab BD, Marciniuk DD, Alvi RA, et al. Twice weekly isoniazid and rifampin treatment of latent tuberculosis infection in Canadian plains Aborigines[J]. Am J Respir Crit Care Med,2000,162(3 Pt 1):989-993.
- 31 Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, et al. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB[J]. Cochrane Database Syst Rev,2013,7:CD007545.
- 32 Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection[J]. N Engl J Med,2011,365(23):2155-2166.
- 33 Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis[J]. J Acquir Immune Defic

- Syndr,2000,23(1):75-80.
- 34 Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection[J]. *N Engl J Med*,1989,320(9):545-550.
- 35 Report 2011. Geneva, Switzerland: 2011 Nov 7. Global Tuberculosis Control 2011[EB/OL]. Available from URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
- 36 Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2000:CD001363.
- 37 Pape JW, Jean SS, Ho JL, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection[J]. *Lancet*,1993,342(8866):268-272.
- 38 Samandari T, Agizew TB, Nyirenda N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,2011,377(9777):1588-1598.
- 39 Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. World Health Organization, Geneva, 2011[S]. Available from URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/97892421>.
- 40 Churchyard GJ, Fielding KL, Grant AD, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control[J]. *N Engl J Med*,2014,370(17):1662-1663.
- 41 Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,2014,384(9944):682-690.
- 42 Diaz A, Diez M, Bleda MJ, et al. Factors related to non-prescription of tuberculin skin testing in a cohort of HIV-infected people[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*,2010,28(4):215-221.
- 43 Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS[J]. *N Engl J Med*,1997,337(5):315-320.
- 44 Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group[J]. *JAMA*,2000,283(11):1445-1450.
- 45 Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration[J]. *N Engl J Med*,1997,337(12):801-808.
- 46 Centers for Disease Control and Prevention Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations—United States, 2001[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*,2001,50(34):733-735.
- 47 Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection[J]. *N Engl J Med*,2011, 65(1):11-20.
- 48 Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis[J]. *Arch Dis Child*,1998,78(2):169-171.
- 49 Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. 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[J]. *Clin Infect Dis*,2007,45(6):715-722.
- 50 Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid[J]. *JAMA Pediatr*,2015,169(3):247-255.
- 51 Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report[J]. *Arthritis Rheum*,2003,48(8):2122-2127.
- 52 Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden[J]. *Arthritis Rheum*,2005,52(7):1986-1992.
- 53 Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy[J]. *Arthritis Rheum*,2004,50(2):372-379.
- 54 Wallis RS, Broder M, Wong J, et al. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction[J]. *Clin Infect Dis*,2004,39(8):1254-1255.
- 55 Gomez-Reino JJ, 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.
- 56 依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎专家组. 依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议[J]. *中华内科杂志*,2010,49(6):547-548.

(收稿日期: 2015-08-27)  
(本文编辑: 孙荣华)

程馨禾, 边赛男, 张晓, 等. 潜伏性结核分枝杆菌感染的预防性治疗[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(2):129-135.