

应用肿瘤坏死因子拮抗剂人群结核潜伏感染的检测及预防性治疗

谭雨亭，侍效春，刘晓清

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

通信作者：刘晓清 电话：010-69155087，E-mail：liuxqpumch@126.com

【摘要】肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α ，TNF- α ）拮抗剂的使用是发生活动性结核的高危因素，尤其对于潜伏结核感染（latent tuberculosis infection，LTBI）患者，结核再活动的风险更高。2015 年世界卫生组织发布的 LTBI 管理指南强烈推荐在应用 TNF- α 拮抗剂前应进行 LTBI 筛查，并推荐了 5 种治疗方案，然而，该指南中关于 5 种方案在此类人群中的有效性和安全性尚无数据。接受 TNF- α 拮抗剂治疗人群 LTBI 的筛查和治疗方案选择应受到重视。本文主要综述应用 TNF- α 拮抗剂 LTBI 的筛查和治疗，以期为该类人群 LTBI 的管理提供依据。

【关键词】肿瘤坏死因子- α 拮抗剂；潜伏结核感染；管理

【中图分类号】R593.2；R52 【文献标志码】A 【文章编号】1674-9081(2021)01-0086-06

DOI：10.12290/xhyxzz.20180406

Testing and Prophylaxis of Latent Tuberculosis Infection in Patients Receiving
Tumor Necrosis Factor- α Antagonists

TAN Yu-ting, SHI Xiao-chun, LIU Xiao-qing

Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LIU Xiao-qing Tel: 86-10-69155087, E-mail: liuxqpumch@126.com

【Abstract】Treatment with tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonists is a risk factor for active tuberculosis. Especially for patients with latent tuberculosis infection (LTBI), the risk of tuberculosis reactivation is greater, which lays weight on the importance of the screening of LTBI and the choice of treatment regimens in this population. 2015 World Health Organization (WHO) guidelines on the management of LTBI strongly recommended that patients should receive LTBI screening before using TNF- α antagonists. Furthermore, there were five regimens recommended. However, no data are available on the efficacy and safety of the five regimens in this population in WHO guidelines. This review focuses on the screening and treatment of LTBI in patients receiving TNF- α antagonists, in order to provide a basis for the management of LTBI in clinical practice.

【Key words】tumor necrosis factor- α antagonists; latent tuberculosis infection; management

Med J PUMCH, 2021,12(1):86-91

世界卫生组织（World Health Organization，WHO）发布的《2019 年全球结核病报告》指出，全球潜伏结核感染（latent tuberculosis infection，LTBI）人群约为 17 亿，占全球人口 1/4 左右。2018 年全球新发结

基金项目：艾滋病和病毒性肝炎等传染病科技重大专项（2017ZX100201302-003）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2016-I2M-1-013）
引用本文：谭雨亭，侍效春，刘晓清. 应用肿瘤坏死因子拮抗剂人群结核潜伏感染的检测及预防性治疗 [J]. 协和医学杂志，2021，12（1）：86-91. doi: 10.12290/xhyxzz.20180406.

核病例约为 1000 万，其中中国新发结核病例居全球第二位（9%）。结核病是全球重要的公共卫生问题，仍是人类十大死因之一，居于单一传染性疾病死因之首^[1]。LTBI 的早期发现和治疗对消除和控制活动性结核十分重要。肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α ，TNF- α ）拮抗剂的使用是发生活动性结核的高危因素，2015 年 WHO 发布的 LTBI 管理指南强烈推荐在接受 TNF- α 拮抗剂治疗的患者中开展 LTBI 筛查和治疗^[2]。随着越来越多生物制剂疗效和安全性临床试验的开展，TNF- α 拮抗剂在临床上的应用越来越被肯定，临床上对于这部分患者 LTBI 的筛查和治疗越来越重视。由于结核病流行病学和社会经济状况等存在差异，目前不同国家的指南或共识关于该类人群 LTBI 的管理并不一致。本文对应用 TNF- α 拮抗剂 LTBI 的筛查和治疗作一综述，以期临床诊疗提供借鉴。

1 应用肿瘤坏死因子- α 拮抗剂使活动性结核发病风险增加

TNF- α 拮抗剂的出现使风湿性疾病的治疗取得突破性进展，虽然其疗效在临床上得到了验证，但其副作用尤其是结核感染等并发症不容忽视。TNF- α 拮抗剂的使用是活动性结核发病的高危因素，其风险是普通人群的 1.6 ~ 25.1 倍^[3]，尤其对于 LTBI 患者，结核再活动风险更高^[4]。研究表明，TNF- α 是肉芽肿形成及维持肉芽肿完整性的关键因素，TNF- α 拮抗剂可通过诱导体内 TNF- α 水平的变化破坏肉芽肿的完整性^[5]。TNF- α 拮抗剂引起结核再活动的机制可能包括：（1）减弱巨噬细胞的抗结核分枝杆菌活性及抑制巨噬细胞凋亡；（2）改变 CD4⁺T 细胞的表型；（3）与效应 CD8⁺T 细胞亚群消耗有关，减弱其杀伤结核分枝杆菌的能力^[6]。

使用不同种类的 TNF- α 拮抗剂发生活动性结核的风险不同。阿达木单抗克隆抗体（adalimumab，ADA）、英夫利西单抗克隆抗体（infliximab，IFX）的结核发病风险明显高于依那西普（etanercept，ETN）^[7-9]。目前关于戈利木单抗克隆抗体（golimumab，GOL）和赛妥珠单抗克隆抗体（certolizumab pegol，CZP）的数据较少，有 Meta 分析显示这两种较新的抗 TNF- α 单抗克隆抗体并不增加结核发病风险^[10-11]。使用不同 TNF- α 拮抗剂的结核发病风险需要更多研究和更长时间的随访观察加以明确。

2 应用肿瘤坏死因子- α 拮抗剂患者潜伏结核感染的管理

2.1 筛查

LTBI 是 Mtb 在体内的持留状态，其诊断缺乏金标准，目前主要依据结核菌素试验（tuberculin skin test，TST）或干扰素- γ 释放试验（interferon- γ release assays，IGRAs）阳性，且无活动性结核的证据。由于结核流行情况、社会经济状况等存在差异，目前对于 LTBI 的筛查方法及标准（单用 TST 或单用 IGRAs 或联合 TST 和 IGRAs）各国指南或共识并不一致^[12]。2015 年 WHO 发布的 LTBI 管理指南强烈推荐在应用 TNF- α 拮抗剂前应进行 LTBI 筛查，在高/中高收入、结核年发病率低于 100/10 万人的国家应用 TST 或 IGRAs 筛查 LTBI，而在低/中等收入国家 IGRAs 不能代替 TST 作为 LTBI 的检测方法^[2]。2013 年我国结核病预防与管理专家组发表的《肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识》推荐：对于有条件的患者建议优先选择 IGRAs 作为 LTBI 的筛查方法，尤其对于结核病及非结核分枝杆菌感染的高发区人群、卡介苗接种者、曾接受过免疫抑制剂治疗的患者、合并糖尿病的患者以及 TST 硬结 ≥ 10 mm 的患者，采用 IGRAs 筛查更为必要^[13]。

由于接受 TNF- α 拮抗剂治疗的人群均为免疫抑制人群，应用 TNF- α 拮抗剂治疗前激素和/或免疫抑制剂的使用可能会影响 TST 和 IGRAs 筛查 LTBI 的阳性率^[14]。因此，有研究推荐联合应用 TST 和 IGRAs 筛查 LTBI 以提高灵敏度^[15]，或在应用免疫抑制治疗前筛查 LTBI^[16-17]，以免对 TST 和 IGRAs 的结果造成影响。

2.2 不同国家治疗相关指南或共识

一项关于应用 TNF- α 拮抗剂的类风湿关节炎患者 LTBI 治疗疗效的 Meta 分析显示，与未接受治疗的 LTBI 患者相比，接受治疗的 LTBI 患者发生活动性结核的风险降低了 65%（ $RR = 0.35$ ，95% CI：0.15 ~ 0.82）^[11]。Kisacik 等^[18]的多中心大样本病例对照研究发现，未抗结核治疗及抗结核治疗疗程不足是应用 TNF- α 拮抗剂的 LTBI 患者发生活动性结核的危险因素（ $OR = 3.15$ ，95% CI：1.43 ~ 6.9）。2015 年 WHO 发布的 LTBI 管理指南肯定了 LTBI 治疗的有效性和重要性，并强烈推荐以下 5 种方案：异烟肼治疗 6 个月（6 INH）、异烟肼治疗 9 个月（9 INH）、异烟肼联合利福喷丁治疗 3 个月（3 INH+RFT）、异烟肼联合利

福平治疗 3~4 个月（3~4 INH+RIF）、利福平治疗 3~4个月（3~4 RIF）^[2]。不同国家指南或共识采用的方案及抗结核治疗后开始 TNF-α 拮抗剂治疗的时间标准并不一致（表 1），关于 LTBI 治疗后何时开始 TNF-α 拮抗剂治疗尚存争议^[13,19-28]。

2.3 疗效及安全性

2.3.1 异烟肼单药治疗方案

西班牙、日本、美国、意大利、加拿大指南或共识均将 9 INH 方案作为首选的 LTBI 治疗标准方案^[21-22,27-28]。Gómez-Reino 等^[29]在应用 TNF-α 拮抗剂的 LTBI 人群中发现，未抗结核治疗组活动性结核发病率是 9 INH 方案组的 7.09 倍（95% CI: 1.60~64.69）。Cagatay 等^[30]的回顾性研究中，583 例应用 TNF-α 拮抗剂的 LTBI 或既往结核感染患者予以 9 INH 方案治疗，最终 6 例（1%）患者发生活动性结核，肝毒性事件发生率为 5.3%。在一项更大样本量的回顾性研究中，5704 例应用 TNF-α 拮抗剂的 LTBI 患者予以 9 INH 方案治疗，最终 43 例（0.7%）发生活动性结核，治疗完成率为 92.7%^[31]。

虽然 9 INH 方案疗效确切，但因疗程较长、治疗依从性较差导致其疗效并不理想^[18,32]。因此，短程方案的疗效和安全性值得进一步探究。2005 年英国

胸科协会关于应用 TNF-α 拮抗剂结核感染的风险和管理意见^[20]推荐 6 INH 作为 LTBI 治疗方案，该共识综合比较了 6 INH、3 INH+RIF 和利福平联合吡嗪酰胺治疗 2 个月（2 RIF+PZA）方案的安全性和依从性，认为 6 INH 方案肝毒性发生率最低且依从性较好。Nobre 等^[33]的回顾性研究纳入了 157 例应用 TNF-α 拮抗剂的患者，其中 21 例 LTBI 患者在应用 TNF-α 拮抗剂前给予 6 INH 方案，最终 1 例仅完成 3 个月治疗疗程的患者发生活动性结核。Gomes 等^[34]报道了 54 例接受 TNF-α 拮抗剂治疗的 LTBI 患者予以 6 INH 方案治疗后的随访情况，随访 2 年活动性结核的发生率为 0，不良反应发生率为 14.8%。

2.3.2 异烟肼联合利福平或利福喷丁治疗方案

2005 年英国胸科协会关于应用 TNF-α 拮抗剂结核感染的风险和管理意见推荐 3 INH+RIF 为 LTBI 治疗方案，认为该方案可能因疗程短而有更好的依从性，且耐药性发生风险较低^[20]。既往 Sterling 等^[35]的大样本多中心随机非劣效试验在结核病高危人群中比较了 3 INH+RFT 方案和 9 INH 方案的疗效和安全性，发现 2 种方案疗效相当，而前者治疗完成率明显高于后者，肝毒性事件发生率明显低于后者。Tomsic 等^[36]在 50 例应用 TNF-α 拮抗剂的 LTBI 患者中给予

表 1 应用 TNF-α 拮抗剂 LTBI 治疗方案指南或共识

国家/地区（年份）	LTBI 治疗方案	抗结核治疗后开始 TNF-α 拮抗剂治疗时间
中国（2013） ^[13]	INH+RIF 6 个月	≥4 周
	INH+RFT 6 个月	
法国（2003） ^[19]	INH+RIF 3 个月	≥3 周
	INH 9 个月	
英国（2005） ^[20]	INH 6 个月	≥2 个月；若有异常胸片表现或结核病史，完成预防治疗后开始
	INH+RIF 3 个月	
西班牙（2005） ^[21]	INH 9 个月	1 个月
日本（2007） ^[22]	INH 9 个月	无明确推荐
瑞士（2007） ^[23]	INH 9 个月	1 个月
	RIF 4 个月	
欧洲（2010） ^[24]	INH 9~12 个月	4 周
	INH+RIF 3 个月	
美国（2012） ^[25]	无明确推荐	1 个月
美国（2013） ^[26]	INH 9 个月	无明确推荐，倾向于完成预防治疗后开始
	INH 6 个月	
	INH+RIF 3 个月	
	RIF 4 个月	
意大利（2011） ^[27]	INH 9 个月	1 个月
加拿大（2012） ^[28]	INH 9 个月	1~2 个月

TNF-α：肿瘤坏死因子-α；LTBI：潜伏结核感染；INH：异烟肼；RIF：利福平；RFT：利福喷丁

3 INH+RIF 治疗方案，最终 2 例患者发生活动性结核。Chang 等^[37]在 37 例应用 TNF- α 拮抗剂的 LTBI 患者中给予 3 INH+RIF 方案治疗，经过 24.5 个月的观察，无活动性结核发生。

2.3.3 利福平单药治疗方案

2007 年瑞士专家组推荐 9 INH 和 4 RIF 作为应用 TNF- α 拮抗剂 LTBI 治疗方案，对于不能耐受异烟肼或对异烟肼耐药者可采用 4 RIF 方案^[23]。2013 年美国疾病预防控制中心关于 LTBI 的管理指南亦推荐 4 RIF 方案用于不能耐受异烟肼或对异烟肼耐药的患者^[25]。Laffitte 等^[38]的回顾性研究纳入了 50 例应用 TNF- α 拮抗剂治疗的银屑病患者，其中 9 例 LTBI 患者在应用 TNF- α 拮抗剂前予以 4 RIF 方案抗结核治疗，经中位随访时间 64 周后，1 例患者发生活动性结核。

2.3.4 不同治疗方案的比较

2020 年美国国家结核病控制协会和疾控中心发布的 LTBI 管理指南^[39]指出，基于疗效肯定（疗效与 9 INH 方案相当或不劣于 9 INH 方案）、较低的不良反应发生率和较高的治疗完成率，推荐短程的 3 INH+RFT、3 INH+RIF、4 RIF 方案作为 LTBI 患者治疗的首选，异烟肼单药治疗方案（9 INH 和 6 INH）可作为替代。然而，该指南主要针对结核病发病率较低国家 LTBI 患者治疗方案的选择，且未涉及接受 TNF- α 拮抗剂的患者。2015 年 WHO 发布的 LTBI 管理指南认为 3 INH+RFT 方案与 9 INH、6 INH 方案疗效相当，且 3 INH+RFT 方案的肝毒性事件发生率最低，但该结论是基于对所有结核病高危 LTBI 人群治疗方案数据的分析^[2]。

与上述指南的部分结论类似，韩国 Lee 等^[40]分析了 246 例使用 TNF- α 拮抗剂的 LTBI 患者结核病发生情况，9 INH 方案组结核病发生率为 5/219（2.3%），3 INH+RIF 方案组结核发生率为 0；9 INH 方案组治疗完成率（84.9%）低于 3 INH+RIF 9 INH 方案组（96.3%），不良反应发生率（4.1%）高于 3 INH+RIF 方案组（3.7%）。韩国 Park 等^[41]在 408 例应用 TNF- α 拮抗剂的 LTBI 患者研究中发现，结核病发生率 9 INH 方案组最高（3.3%），其次为 4 RIF 方案组（2.9%）和 3 INH+RIF 方案组（0）；治疗完成率 9 INH方案组（73.8%）最低，4 RIF 方案组（87.1%）和 3 INH+RIF 方案组（94.2%）较高；3 种方案总的不良反应发生率相当，肝毒性事件发生率 9 INH 方案组（9.8%）最高，3 INH+RIF 方案组（2.9%）及 4 RIF方案组（1.4%）较低。3 INH+RIF 或 3 INH+

RFT 方案或可能因疗效肯定、疗程短、依从性高、不良反应发生率较低，成为目前较为适宜的 LTBI 治疗方案。

目前在应用 TNF- α 拮抗剂的人群中直接对比不同方案的研究极少，且均为回顾性观察性研究，尚缺乏大样本的随机对照试验比较不同方案在该人群中的有效性和安全性。尽管上述几种 LTBI 治疗方案不良反应发生率偏低，临床上应用时仍应最大限度地注意抗结核药物的潜在不良反应。基础疾病状态或联合应用肝毒性免疫抑制剂如甲氨蝶呤、来氟米特等均可增加 LTBI 治疗期间肝毒性事件的发生率^[42]。抗结核治疗药物潜在的肝毒性可能导致 TNF- α 拮抗剂有效性降低或治疗中断耽误病情，因此 LTBI 治疗期间肝毒性的定期监测尤为重要。此外，应用以利福霉素为基础的方案需注意药物之间的相互作用，包括华法林、口服避孕药、唑类抗真菌药等^[43]，利福喷丁的药物相互作用比利福平少，有限的临床数据表示当利福平禁用时，或可考虑 3 INH+RFT 方案^[44]。

3 展望

中国是结核病负担最重的国家之一，在高危人群中对 LTBI 进行筛查和治疗对活动性结核的消除和控制具有重要意义。应用 TNF- α 拮抗剂是活动性结核发病的高危因素，在该人群中进行 LTBI 筛查和治疗可有效降低活动性结核的发病。目前，尚缺乏不同方案在该人群中的疗效和安全性评价数据。LTBI 治疗方案的选择需综合考虑疗效、安全性、依从性及是否增加耐药风险等因素。短程的 3 INH+RIF 或 3 INH+RFT 方案或可成为 LTBI 治疗较为适宜的方案，然而仍需大样本随机对照试验进一步验证。在应用 TNF- α 拮抗剂的 LTBI 人群中开展不同治疗方案的比较研究具有重要意义，有助于医务工作者在循证医学研究的基础上选择最优和个体化的治疗方案。

利益冲突：无

参 考 文 献

[1] WHO. WHO Global tuberculosis report 2019 [R/L]. [2019-10-11]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/zh/.

[2] Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries [J]. Eur Respir

- J, 2015, 46: 1563-1576.
- [3] Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36: 1185-1206.
 - [4] Ai JW, Ruan QL, Liu QH, et al. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 3: e10.
 - [5] Goletti D, Petrone L, Ippolito G, et al. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16: 501-512.
 - [6] Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 581-591.
 - [7] Tubach F, Salmon 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.
 - [8] Liao H, Zhong Z, Liu Z, et al. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20: 161-168.
 - [9] Ai JW, Zhang S, Ruan QL, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42: 2229-2237.
 - [10] Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 538-546.
 - [11] Zhou Q, Zhou Y, Chen H, et al. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7: 3870-3880.
 - [12] Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations [J]. *J Rheumatol Suppl*, 2014, 91: 41-46.
 - [13] 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: 508-512.
 - [14] Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon gamma release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thorax*, 2016, 71: 64-72.
 - [15] Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C, et al. Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2011, 18: 2102-2108.
 - [16] Wong SH, Ip M, Tang W, et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20: 2067-2072.
 - [17] 边赛男, 刘晓清. γ -干扰素释放试验在免疫功能抑制人群中诊断结核分枝杆菌感染的应用 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2017, 11: 117-120.
 - [18] Kısacık B, Pamuk ON, Onat AM, et al. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43: 524-529.
 - [19] Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 791.
 - [20] British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment [J]. *Thorax*, 2005, 60: 800-805.
 - [21] Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 1766-1772.
 - [22] Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, et al. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2007, 17: 451-458.
 - [23] Beglinger C, Dudler J, Mottet C, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy [J]. *Swiss Med Wkly*, 2007, 137: 620-622.
 - [24] Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36: 1185-1206.
 - [25] Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and bio-

- logic agents in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64: 625-639.
- [26] Center for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health care providers [EB/OL]. [2018-09-17]. <http://www.cdc.gov/tb/publications/ltni/treatment.htm#treatmentRegimens>.
- [27] Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29: S15-S27.
- [28] Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39: 1583-1602.
- [29] Gómez-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: 756-761.
- [30] Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30: 1459-1463.
- [31] Kısacık B, Pamuk ON, Onat AM, et al. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43: 524-529.
- [32] Larpanichpoonphol P, Bagdure S, Amiri HM, et al. Poor compliance makes treatment of latent tuberculosis infection unsatisfactory [J]. *J Prim Care Community Health*, 2012, 3: 246-250.
- [33] Nobre CA, Callado MR, Lima JR, et al. Tuberculosis infection in rheumatic patients with infliximab therapy: experience with 157 patients [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32: 2769-2775.
- [34] Gomes CM, Terreri MT, Moraes-Pinto MI, et al. Incidence of active mycobacterial infections in Brazilian patients with chronic inflammatory arthritis and negative evaluation for latent tuberculosis infection at baseline-A longitudinal analysis after using TNF α blockers [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2015, 110: 921-928.
- [35] 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: 2155-2166.
- [36] Tomsic M, Rotar Z. The frequency of tuberculosis chemoprophylaxis prior to TNF-alpha inhibitor treatment, and the incidence tuberculosis infection using a two-step screening algorithm for latent tuberculosis infection: data from the BioRx.si registry [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1909-1911.
- [37] Chang B, Park HY, Jeon K, et al. Interferon- γ release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in arthritis patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30: 1535-1541.
- [38] Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test [J]. *Br J Dermatol*, 2009, 161: 797-800.
- [39] Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020 [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20: 1196-1206.
- [40] Lee EH, Kang YA, Leem AY, et al. Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 6473.
- [41] Park SJ, Jo KW, Yoo B, et al. Comparison of LTBI treatment regimens for patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19: 342-348.
- [42] Sung YK, Cho SK, Kim D, et al. Isoniazid treatment for latent tuberculosis infection is tolerable for rheumatoid arthritis patients receiving tumor necrosis factor inhibitor therapy [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33: 1016-1024.
- [43] Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, et al. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29: 1-12.
- [44] Williamson B, Dooley KE, Zhang Y, et al. Induction of influx and efflux transporters and cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes by rifampin, rifabutin, and rifapentine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57: 6366-6369.

(收稿: 2018-09-17 录用: 2019-05-13 在线: 2019-06-05)

(本文编辑: 李 娜)