

当风湿免疫病与结核分枝杆菌“相遇”

●本报记者 张思玮

“风湿免疫病(RD)以免疫功能紊乱为主要特点,需长期应用糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂治疗。RD患者活动性结核的患病率是普通人群的2~5倍。”中国风湿免疫病人群结核病防控协作组(ETHERTB Group)发起人和负责人、北京协和医院内科学系副主任刘晓清带领团队在“十二五”科技部传染病重大专项基金支持下,完成了我国风湿免疫病人群活动性结核病的流行病学调查。

《2024年全球结核病报告》显示,2023年全球有1080万新发结核病患者,全球因结核病死亡人数为125万,结核病重返全球单一传染病死因首位。据估算,2013年我国结核分枝杆菌潜伏感染(LTBI)的感染率为20%,LTBI感染者有5%~10%的可能在一生中会发展成活动性结核病(ATB),成为新的传染源。

首都医科大学附属北京胸科医院副院长李亮告诉《医学科学报》记者,人感染结核分枝杆菌(MTB)后绝大多数并不直接发生ATB,而是处于无临床症状、影像学也没有结核表现的LTBI状态。

“RD和ATB都会导致多脏器、多系统损害,合并ATB的RD患者具有临床表现复杂,鉴别困难、治疗棘手、迁延不愈、病死率高等特点。”北京协和医院风湿免疫科主任医师赵岩说道。

因此,科学管理RD合并结核病的患者,不仅对RD患者至关重要,也是实现我国2024—2030年结核防治目标的重要切入点。

鉴于此,中国风湿免疫病人群结核病防控协作组发起,联合中华医学会临床流行病学和循证医学分会、中华医学会风湿病学分会、中华医学会结核病学分会、中华医学会感染病学分会制定了《风湿免疫病患者结核病诊治及预防实践指南(2025版)》(以下简称《指南》)。

定期筛查有助于诊疗与预后

“RD所致的免疫功能紊乱和治疗药物都使发生ATB的风险明显升高,且感染后易播散,病情较重。”赵

岩告诉《医学科学报》,在ATB筛查方面,定期筛查有助于及时诊治和改善预后,综合筛查成本及患者接受度,可考虑每年进行一次胸部影像学检查。

《指南》指出,使用其他类型生物制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等都可能不同程度增加LTBI的结核活动风险,针对RD患者中结核活动高风险人群进行LTBI筛查及早干预,可有效降低ATB的发病率、病死率,具有重大的卫生健康意义和社会效益。

不过,需要考虑的是,免疫抑制剂类药物种类繁多、药理机制复杂,对结核活动的影响目前缺乏高质量证据。在临床实践中,应个体化评估RD患者结核病的发病风险及筛查获益,再考虑是否启动LTBI筛查。

临床上,RD患者应选择何种结核病的筛查方法?《指南》推荐,ATB筛查应联合使用症状筛查、胸部影像和病原学检查,条件允许时可选择胸部CT和分子生物学检查。对疑似诊断肺外结核时,建议进行受累脏器的针对性检查。

对于LTBI筛查,《指南》推荐,结核菌素皮肤试验(TST)或 γ -干扰素释放试验(IGRA)均可使用,TST更易受到免疫状态的影响,建议优先选择IGRA。接受免疫抑制治疗时可考虑基于酶联免疫斑点法的IGRA。

当LTBI初次筛查呈阴性后,是否需要再次进行筛查?

《指南》推荐意见为,有明确活动性肺结核接触史者,如无临床症状,建议在暴露8周后复测,复测方法首选IGRA;拟长期使用肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi)和/或糖皮质激素,以及基础疾病为系统性红斑狼疮(SLE)的患者,有条件时建议此后至少每年进行一次LTBI筛查。

多种手段提升诊断效率

刘晓清向《医学科学报》介绍,RD和ATB均可累及全身各组织器官,临床表现复杂,症状和体征多有重叠,二者合并时,鉴别诊断困难,死亡风险高。当RD患者出现发热、咳

嗽/咳痰、盗汗、乏力和不明原因体重减轻等症状时,临床应警惕ATB诊断。

《指南》指出,考虑到RD患者ATB表现多不典型,肺外结核(EPTB)比例较高,且部分RD原发病有肺部受累可能,对疑似ATB的RD患者,病原学检查是确诊ATB的依据;病理学检查是诊断EPTB的重要手段;IGRA、TST作为免疫学检查有助于判断机体是否存在结核感染,但不能鉴别是ATB还是LTBI,IGRA/TST阴性不能排除ATB;临床诊断ATB病例需要结合临床表现、影像学检查、免疫学检查以及抗结核药物治疗效果进行综合判断。

《指南》表示,诊断性抗结核治疗建议使用ATB初治敏感方案(除非明确暴露于耐药MTB肺结核患者),通过8周的治疗来辅助临床诊断或排除ATB。如临床诊断为ATB,应完成标准抗结核治疗方案的疗程。

应注意避免使用喹诺酮类、氨基糖苷类等具有抗结核和抗其他细菌感染双重作用的抗生素,以免误导诊断。

另外,《指南》指出,考虑到我国是耐药结核病高负担国家,临床上RD患者抗结核治疗效果欠佳时,需考虑可能存在的耐药问题,首选快速分子药敏试验。

李亮提醒,需要注意的是,虽然现有的分子学药敏检测可以快速为一些耐药突变提供结果,但其目前可检测药物的范围有限,且无法检测新的尚未识别的耐药突变,也无法识别所有耐药机制,对设备和费用要求较高。因此传统药敏试验仍然在确认耐药性和指导临床诊疗中必要且重要。

此外,《指南》还建议,RD合并ATB患者中的亚临床结核病(处于LTBI与ATB之间的一种疾病状态)按照ATB治疗。

“RD患者结核病的治疗原则与非RD患者相同,但需密切监测药物不良反应,并关注药物之间的相互作用。”刘晓清表示,接受抗结核治疗的RD患者应检测并在治疗期间监测基线肝功能。同时,因利福类药物可以

加快部分RD治疗药物的代谢,降低血药浓度,RD患者用药期间需密切关注可能存在的药物相互作用,有条件时可监测RD药物的血药浓度。

如何评估RD患者抗结核治疗的疗效?《指南》推荐,通过临床症状、体征、实验室检查、影像学 and 细菌学等综合评估抗结核疗效。但不推荐IGRA用于抗结核治疗的疗效评估。

预防性治疗 LTBI

预防性治疗LTBI已经被大量研究证据支持可以有效降低ATB的发生率,已经被写入WHO、欧美、亚洲等多个结核病防治指南,尤其在结核病低、中流行国家。

《指南》指出,行LTBI筛查的RD患者,如IGRA和/或TST筛查阳性,其结核发病风险较筛查阴性者显著增加,可从结核病预防治疗(TPT)中明确获益,在排除ATB且排除TPT禁忌证后,应考虑启动TPT。目前,异烟肼单药、利福平单药,以及异烟肼联合利福类药物方案原则上均可用于TPT。

刘晓清特别介绍了3HP-PUMCH方案,该方案是北京协和医院牵头全国15家综合医院、疾病预防控制中心、结核病专科医院等,历时十余年临床研究的结晶。这是北京协和医院在WHO指南TPT推荐方案基础上,根据中国风湿免疫病患者的药代动力学特点,调整给药剂量和频次后的优化方案,能兼顾用药有效性和安全性。

《指南》指出,RD患者免疫状态稳定时,有限的证据表明TPT的保护时限可达4~5年及以上。即使接受TPT,仍有可能发生ATB,临床诊疗中应对疑似结核病症状保持警惕。不过,TPT完成后,RD患者若再次与菌阳肺结核患者密切接触,在充分评估个体化风险与获益后,可考虑重复预防。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20250208-00281>

<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003613>