

## 英夫利西单抗治疗前结核预防与管理专家建议

英夫利西单抗治疗前结核预防与管理专家建议组

TNF $\alpha$  在自身免疫病, 如类风湿关节炎 (RA)、强直性脊柱炎 (AS)、克罗恩病 (CD) 的发病机制中, 起十分重要的作用。目前认为, TNF $\alpha$  不仅可通过自身的直接作用, 同时可通过诱导 IL-1 等其他细胞因子的产生, 共同参与自身免疫病的发病。大量实验和临床资料证实, 阻断处于炎症级联反应上游的 TNF $\alpha$  活性可对上述疾病起到治疗作用<sup>[1]</sup>。目前有两种 TNF $\alpha$  拮抗剂在中国上市, 其中英夫利西单抗 [infliximab, 商品名类克 (Remicade), 美国强生公司 西安杨森制药有限公司] 是一种人鼠嵌合的抗 TNF $\alpha$  的 IgG1 单克隆抗体, 于 1998 年在美国上市, 用于 RA、AS、银屑病关节炎 (PsA)、CD 等疾病的治疗, 中国食品和药品管理局亦于 2007 年正式批准该药用于 RA、AS、CD 的治疗。

现已发现, TNF $\alpha$  参与结核分枝杆菌的免疫防御反应。体外实验表明, TNF $\alpha$  可提高巨噬细胞的吞噬能力并杀死分枝杆菌。在动物模型中, TNF $\alpha$  参与肉芽肿的形成, 从而可以隔离巨噬细胞, 阻断其播散。当 TNF $\alpha$  的作用被阻断后, 上述保护作用随之减弱或消失<sup>[2]</sup>。

结核病具有感染率高、患病率高、病死率高的特点。我国是结核病高发国家之一, 2000 年结核病第四次全国流行病学抽样调查结果显示, 各年龄组结核感染率均为 44.5%, 表明我国有 5.5 亿人已感染结核, 其中大约有 450 万活动性肺结核, 全国活动性结核的患病率为 367/10 万, 痰涂片阳性肺结核患病率为 122/10 万, 菌阳性患病率为 160/10 万。全国结核病病死率为 9.8/10 万, 每年死于结核病者达 13 万人<sup>[3]</sup>。故在应用 TNF $\alpha$  拮抗剂的患者中进行结核感染的筛查、预防和治疗已成为高度关注的问题。本建议在参考国内外文献和流行病学资料的基础上, 结合风湿免疫科、结核科专家的临床经验制订而成, 旨在指导临床医生对使用生物制剂的患者进行结核筛查。需注意的是, 进行结核筛查可有效减少结核的发生或复发, 但不保证完全阻止结核的发生, 故对接受 TNF $\alpha$  拮抗剂治疗的患者, 应在临床治疗中定期随访。

### 一、筛查的必要性

伴随抗肿瘤坏死因子拮抗剂的治疗, 自身免疫病患者出现活动性结核的几率增加, 故在使用此类药物前必须加强活动性和隐性结核的筛查。Keane 等<sup>[4]</sup>报道, 2000 年美国接受英夫利西单抗治疗的 RA 患者中, 结核发病率为 24.4/10

万, 远超过其他机会性感染。随后的大规模的临床研究显示, 筛查和预防性治疗隐性结核可显著减少结核的发生或复发。故推荐, 具有使用英夫利西单抗适应证的患者, 在用药之前应进行结核筛查。

### 二、筛查方法

1. PPD 皮试: PPD 皮试广泛用于高危人群隐性结核的筛查。在一项纳入 4 项研究的荟萃分析中, Tee 和 Montoya 评价了 5 IU PPD 皮试筛查的准确性, 以皮肤结节的直径  $\geq 10$  mm 作为阳性标准, 结果显示, PPD 皮试的敏感性和特异性分别为 60% 和 78%; 对处于免疫抑制状态患者的结核感染的敏感性和特异性有所下降<sup>[5]</sup>。但 PPD 皮试对筛查风湿病患者结核感染的准确性和判断标准尚缺乏大样本的资料。2008 年国内 6 家医院对风湿病患者进行了一项 PPD 皮试的调研, 共入选包括 RA、AS、系统性红斑狼疮和干燥综合征患者共 569 例, 并剔除有结核病史及 X 线胸片检查提示肺结核的患者。所有患者均使用小剂量糖皮质激素 (相当于泼尼松  $< 15$  mg/d) 和 (或) 其他免疫抑制剂 3 个月以上。入选患者年龄均小于 65 周岁, 其中 86.2% 的患者接受过卡介苗接种, 57.6% 的患者使用糖皮质激素, 93.7% 的患者使用改善病情的抗风湿药。试验判断以皮肤硬结大于 5 mm 为阳性, 结果显示, 34.9% 的患者为阳性, 其中 96.6% 的患者为硬结, 3.5% 的患者为水疱, 未出现局部坏死现象, 在皮试阳性患者中, 硬结的平均直径为 13.8 mm。根据该观察及亚洲其他国家和地区的标准<sup>[6]</sup>, 建议在中国人人群中可采用 PPD 皮试硬结直径  $\leq 10$  mm 作为风湿病患者使用生物制剂的标准。

但 PPD 皮试仍存在很多局限性, 如卡介苗接种、非典型分枝杆菌感染会增加其假阳性率。而长期应用免疫抑制剂或免疫功能缺陷者进行 PPD 皮试, 出现假阴性的几率也会增加。

2. 胸片: (1) X 线胸片: 主要用于筛查肺部结核病变及部分纵隔淋巴结, 不适用于肺外结核病的筛查, 如盆腔结核等。肺结核胸部 X 线表现特点: ①多发生于肺上叶尖后段、下叶背段和后基底段; ②病灶可呈局限性亦可侵犯多个肺段; ③多种影像学改变 (如渗出、增殖、纤维化、钙化和干酪性病变); ④易出现空洞; ⑤可伴有支气管旁播散; ⑥可伴胸腔积液、胸膜增厚与粘连; ⑦呈球形病灶时 (结核球) 直径多  $< 3$  cm, 周围可有卫星病灶, 病灶内可有支气管征; ⑧病变吸收较慢 (1 个月以内变化较小)。上述表现无特异性, 需与其他肺部疾病相鉴别。(2) 胸部 CT 扫描: 常可对 X 线胸片具有补充性诊断价值。

### 三、筛查流程

对使用英夫利西单抗的患者,均需详细询问结核病史,包括结核接触史与治疗,同时进行详细的体检,并重点关注下述情况:(1)接种卡介苗的日期。有资料显示,接种卡介苗可影响 PPD 皮试结果<sup>[7-8]</sup>;(2)既往 PPD 皮试结果;(3)是否有与结核病人的接触史(包括家庭成员,甚至包括孩童时期);(4)是否有过活动性或隐性结核病史;(5)如曾接受抗结核治疗,需了解具体的药物、剂量和疗程。最终判断患者是否进行英夫利西单抗的治疗,需结合病史、PPD 皮试及胸片。推荐结核筛查流程图见图 1。

核,推荐疗程为 6~9 个月;播散性结核和多发淋巴结结核,推荐疗程至少 9 个月;骨结核或脑膜结核,疗程至少需要 12 个月<sup>[12]</sup>。如结核菌株为耐药菌,疗程可长达 12~24 个月。

3. 重新开始英夫利西单抗的治疗:目前尚无前瞻性资料建议,对接受抗结核治疗后的自身免疫病患者何时重新开始英夫利西单抗的治疗。如果认为英夫利西单抗的临床获益更大,可在抗结核治疗结束后,重新给予英夫利西单抗。但必须确保无任何活动性结核的临床或影像学证据,且结核分枝杆菌的检查为阴性。

使用生物制剂尤其是 TNF $\alpha$  拮抗剂,可能会增加结核病情活动的风险,故对使用生物制剂的患者,重视采集患者的结核史与接触史,加强结核的筛查与监测,减少结核复发的频率与严重程度。总之,在进行英夫利西单抗治疗的同时应加强对结核病的监测。

尽管目前结核的筛查仍存在一些问  
题,如,如何鉴别 PPD 皮试结果的假阳性?最近国外也报道了一些新型的结核感染检测方法,主要是通过体外检测 T 细胞在结核分枝杆菌抗原刺激后产生的 IFN $\gamma$ ,常用的方法有 QuantiFERON Gold 和 T-Spot 两种方法,对隐性结核,IFN $\gamma$  测定的敏感性优于 PPD 皮试,且不受卡介苗接种和非结核分枝杆菌感染的影响。不过对处于免疫抑制状态的患者,IFN $\gamma$  测定的诊断价值目前尚无太多资料提供证据<sup>[9-10]</sup>。QuantiFERON Gold 和 T-Spot 在国内尚未批准用于临床常规检测,有条件的

的医疗场所可酌情使用。

**英夫利西单抗治疗前结核预防与管理专家建议组名单**(排名不分先后):中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科(张奉春、唐福林、曾小峰、赵岩、张焯);北京大学人民医院风湿免疫科(栗占国);解放军总医院风湿免疫科(黄烽、施桂英);中日友好医院风湿免疫科(吴东海、王国春);上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科(鲍春德);北京积水潭医院(伍沪生);复旦大学附属华山医院风湿免疫科(邹和建);南京鼓楼医院风湿免疫科(孙凌云);吉林大学附属中日联谊医院风湿免疫科(毕黎琦);哈尔滨医科大学第一附属医院风湿免疫科(张志毅);中山大学第三附属医院风湿免疫科(古洁若);安徽省立医院风湿免疫科(李向培);华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科(何培根);山东大学齐鲁医院风湿免疫科(李兴福);山西医科大学第二医院风湿免疫科(李小峰);兰州大学第二附属医院风湿免疫科(王轶);第四军医大学西京医院风湿免疫科(朱平);四川大学华西医院风湿免疫科(杨南萍);中南大学湘雅医院风湿免疫科(左晓霞);北京市结核病胸部肿瘤研究所(端木宏谨);北京市结核病胸部肿瘤研究所结核科(高孟秋);北京结核病控制研究所(屠德华)

参 考 文 献

[1] Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid

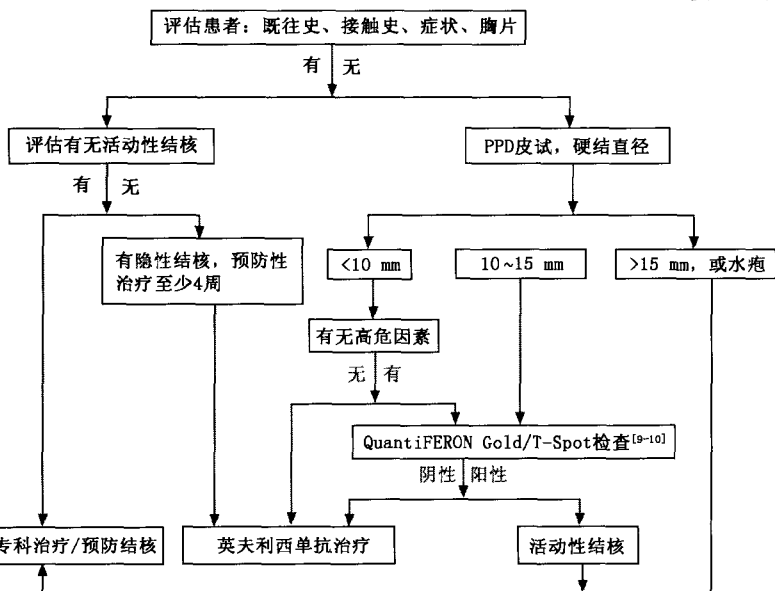


图 1 结核筛查流程图

四、治疗

1. 隐性结核:具有使用英夫利西单抗适应证但存在隐性结核的患者,在使用英夫利西单抗前,建议完成预防性抗结核治疗;如自身免疫病情需要尽早开始英夫利西单抗治疗,亦必须先行预防性抗结核治疗至少 4 周。根据中华医学会主编的 2005 年版《临床诊疗指南:结核病分册》的建议,常用的预防性抗结核治疗方案有下述 3 种:(1)异烟肼 300 mg/d,连续服用 6~12 个月;(2)异烟肼 300 mg/d、利福平 450 mg/d,连续服用 3~6 个月;(3)异烟肼 600 mg、每周 2 次,利福喷丁 600 mg、每周 2 次,连续服用 3~6 个月。鉴于我国结核病发病率高,同时耐药结核病的比率高,故不推荐单药预防性治疗。预防治疗过程中需注意药物的肝毒性、过敏反应及其他不良事件。

2. 活动性结核:如发现患者有活动性结核病,应转结核病科诊治。在使用英夫利西单抗前,必须完成足量、足疗程的抗结核治疗。英国胸科协会推荐,活动性结核患者如需要接受抗肿瘤坏死因子拮抗剂治疗,至少必须在接受为期 2 个月的抗结核药物强化治疗后进行<sup>[11]</sup>。

不同部位及不同药物敏感性的结核病变,在英夫利西单抗治疗前,其抗结核的疗程亦不同:肺结核和单发淋巴结

arthritis; what have we learned? *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 163-196.

[2] Furst DE, Wallis R, Broder M, et al. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 36:159-167.

[3] 中国防痨协会 2003 年全国学术会议纪要. *中国防痨杂志*, 2004, 26:3-4.

[4] Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*, 2001, 345:1098-1104.

[5] Rose DN. Benefits of screening for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch Intern Med*, 2000, 160:1513-1521.

[6] Lichauco JJT, Tankeh-Torres SA, Navarra SV, et al. Philippine guidelines on the screening for tuberculosis prior to the use of biologic agents. *APLAR J Rheumatol*, 2006, 9:184-192.

[7] Araujo Z, de Waard JH, de Larrea CF, et al. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on tuberculin reactivity in indigenous children from communities with high prevalence of tuberculosis. *Vaccine*, 2008, 26:5575-5581.

[8] Chan PC, Chang LY, Wu YC, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12:1401-1406.

[9] 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. *Thorax*, 2005, 60:800-805.

[10] Salmon D, GTI and AFSSAPS. Recommendations about the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Joint Bone Spine*, 2002, 69:170-172.

[11] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*, 2008, 149:177-184.

[12] Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103:2799-2806.

(收稿日期:2009-08-17)

(本文编辑:胡朝晖)

### · 读者来信 ·

## 就“paratonia”一词中文译名的商榷

林毅勇 尹维民 卢擎 张微微

Paratonia 由前缀 par(a)-和后缀-tonia 构成, par(a)-有对(位)、聚(合)、副、仲、类、拟、旁、周、倒错、错乱、异常等意思,而-tonia 则有紧张、张力的意思,多数辞(词)典对 paratonia 的中文译名仅是伸展过度;还有一些辞(词)典除了译为伸展过度外,还译为张力异常(失调)。笔者认为,不同的辞(词)典采用不同的译名,会给作者、读者以至于编者带来一定的麻烦;而且目前辞(词)典的中文译名并不能完全解释它的含义,为了统一 paratonia 的中文译名,建议译为“张力违拗”为妥;或者还原其本来面目,译为“gegenhalten”。

首先,关于 paratonia 的含义。有关 paratonia 的描述在外文文献中多达 12 种,多数专家对 paratonia 达成的一致定义,即 paratonia 是被动运动时伴随可变的不自愿抗拒的一种肌张力增高类型,其性质可随着痴呆的进展而发生变化,其抗拒程度有赖于运动的速度(例如,速度慢则抗拒小,速度快则抗拒大)。Paratonia 的程度与所施加的力量是成比例的,且随着痴呆的进展而加重。被动运动的抗拒在任一方向上都

存在,且无折刀现象。综上所述,伸展过度或张力异常(失调)都不能完全解释 paratonia 的含义。而张力违拗的含义,是借用精神医学对“违拗”的定义,即在病态的非自知力状态下,对指令的不配合,所以张力违拗与 paratonia 在含义上有所吻合。

其次,关于 paratonia 的来源。paratonia 一词最早由德国人 Kleist K. Gegenhalten 于 1927 年提出,他在临床观察痴呆晚期患者时,发现有运动违拗(motor negativism)现象,遂称之为 gegenhalten。所以张力违拗与 paratonia 在来源上也是吻合的。

再者, paratonia 在“Dorland's Illustrated Medical Dictionary”里直接解释为“gegenhalten”,而对“gegenhalten”的解释则是: involuntary resistance to passive movement, as may occur in cerebral cortical disorders. 即对被动运动的不自愿抗拒,可能发生于大脑皮质疾病。所以“paratonia”的译名也可还原其本来面目,直接译为“gegenhalten”。

故笔者建议, paratonia 的中文译名用“张力违拗”为妥,或者干脆译为“gegenhalten”。

(收稿日期:2009-05-15)

(本文编辑:丁云秋)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.11.031

作者单位:100700 北京军区总医院神经内科

通信作者:林毅勇, Email: luckylyy@263.net