指南与共识

DOI: 10.19538/j.nk2017040109

炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组

关键词:炎症性肠病;机会感染,共识意见中图分类号: R574 文献标识码: A

Chinese evidence-based consensus on opportunistic infections in inflammatory bowel disease.
Inflammatory Bowel Disease

Study Group, Chinese Society of Digestive Disease Chinese, Medical Association.

Corresponding author: QIAN Jia-ming, E-mail: qianjiaming1957@126.com

Keywords: inflammatory bowel disease; opportunistic infections; consensus

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性非特异性肠道疾病,主要包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。IBD 呈慢性病程、迁延不愈,严重影响患者生命质量。IBD 的治疗经历了 3 个时期的演变, 20 世纪 50 年代引入糖皮质激素,60 年代开始使用免疫抑制剂,而当今已进入生物制剂时代。随着治疗的进展和不断规范化,IBD 的治疗效果有了长足的进步,患者并发症和死亡率明显下降。然而这些药物单独或联合治疗可能改变了患者的免疫状态,从而会带来相应的问题,特别是增加了机会性感染的风险。

机会性感染 (opportunistic infection) 是指通常对正常人体致病能力有限或无致病能力的微生物,当疾病 [如获得性免疫缺陷综合 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)] 或治疗因素诱发机体免疫功能低下时,则可致病而引发感染。IBD 患者恰恰是合并机会感染的高风险人群:首先,疾病本身可导致患者营养状况下降;其次,应用糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂严重抑制了患者的免疫力,因此机会感染率显著增加,需要予以关注与重视。与西方国家不同,我国各类传染病相对高发,积极预防、早期诊断和及时控制机会感染是改善我国 IBD 患者预后的必要前提 [1]。本共识意见参考国外的临床研究结果,结合我国的临床研究成果和患者特点进行总结制定,力求对临床实践具有指导作用。

基金项目: 卫生部行业专项基金(201002020)

通信作者:钱家鸣(中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院消化内科),电子信箱:qianjiaming1957@126.com

本共识意见的制定由中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组牵头,由我国炎症性肠病、感染、临床流行病及循征医学领域的专家们组成共识意见专家小组,采用国际通用的 Delphi 程序进行共识制定。我国 IBD 领域专家分成 7 个研究小组,分别进行文献检索、筛选、评价,确定共识意见要解决的 PICO(P-Patients 病人,I-Intervention 干预,C-Comparison 比较对照,O-Outcome 结果)问题后,通过电子信箱进行 3 轮投票(共计 51 名专家),并由第三方统计票数。根据投票结果进行面对面计票器投票(共计 24 名专家),2 次专家讨论会进行讨论,初定稿在我国 IBD 学组全体会议中讨论、修改、通过,最终经感染和循征医学领域专家审阅定稿,并达成共识。

本共识意见中采用的投票意见的推荐等级分为,A级指标:3/4及以上投票通过评分标准a;B级指标:3/4及以上投票通过评分标准a+b;C级指标:3/4及以上投票通过评分标准a+b;C级指标:未达上述指标,删去。投票评分标准:a完全赞同(必不可少,最起码的要求);b部分赞成,推荐(应该做到,但未达到必不可少的高度);c视情况而定;d不赞成(删去,不合理、不必要、不合国情、不可操作、不可评估、不必放在本共识中)。

本次共识分为 IBD 合并巨细胞病毒感染、EB 病毒感染、病毒性肝炎、细菌感染、结核分枝杆菌感染、 真菌感染、寄生虫感染和疫苗等方面内容,共 33 个指标,对各部分的共识意见进行分别阐述。

1 炎症性肠病合并巨细胞病毒感染

1.1 IBD 患者巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 血

清 IgG 抗体阳性率高于健康对照者,UC 合并 CMV 结肠炎者多于 CD 注释:CMV 感染的流行病学与社会经济学背景等因素相关^[2]。2010 年我国华东地区对随机选出的 3740 名健康人群进行的 CMV 流行病学调查结果显示,健康人群总体 CMV 血清阳性率为 48.07%;女性 (54.60%)高于男性 (41.58%);农民 (61.54%)和医生 (68.48%)有较高的阳性率^[3]。文献报道 IBD 患者 CMV 血清 阳性率较高。例如 Yi 等 ^[4] 报道我国武汉地区 UC 患者 CMV 血清 IgG 阳性率为 73%,CD 患者为 89%,而健康人群仅为50.69%。IBD 患者感染 CMV 的疾病形式表现不一,其中 CD 患者很少合并 CMV 疾病,文献报道比例小于 5% ^[5]。

1.2 重度 UC 出现糖皮质激素抵抗者建议临床除外 CMV 活动性感染 注释:缓解期和轻中度 UC 患者合并 CMV 结肠炎的风险相对较低。多数文献指出,重度 UC 和(或)糖皮质激素抵抗的 UC 患者 CMV 活动性感染率增高。据国外报道,重度 UC 合并糖皮质激素抵抗患者中 CMV 结肠炎比例为 20%~40% [6]。行急诊结肠切除的 UC 患者中 CMV 结肠炎发生率为 27% [7]。我国资料显示:重度 UC 接受外科手术患者中 CMV 活动性感染比例占 46.2% [8],难治性 UC 患者中 CMV 活动性感染比例为 36.7% (11/30) [9]。结合国内外文献资料,建议重度 UC 和(或)糖皮质激素抵抗患者需考虑除外 CMV 活动性感染。

1.3 CMV IgM 抗体阳性和 (或)CMV pp65 抗原血症 (每 150 000 个白细胞中 CMV 阳性细胞数≥ 1)、和 (或)血浆 CMV DNA qPCR 检测阳性,提示 CMV活动性感染 注释:针对 CMV 的检测手段很多,每种检测手段均有其优点和不足,多种方法联合应用可增加 CMV 检出率。具体检测方法包括以下几种。1.3.1 CMV 血清特异性抗体检测 包括 IgM 和 IgG,血清 IgM 抗体多在感染 2~4 周后才相继出现,其早期诊断价值有限 [10-11]。因此 CMV IgM 阳性有助于 CMV 活动性感染的诊断。

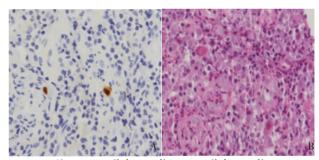
1.3.2 CMV pp65 抗原检测 简单、快速,诊断敏感度为60%~100%,特异度83%~100% [12]。缺点是不能区分潜伏感染和活动性感染,且检测结果受外周血中性粒细胞计数减少的影响。

1.3.3 病毒培养 特异度高 (89%~100%) 但敏感度较低 (45%~78%), 故假阴性率高, 且方法繁杂、孵育时间长、缺少量化, 临床应用较少 [11]。

1.3.4 血浆和粪便 CMV DNA qPCR 检测 实时 荧光定量核酸扩增 (real-time quantitative PCR, qPCR) 方法优点是快速、高敏感度、可定性和定量、并且可以在多种样本中检测,包括全血、白细胞、支气管灌洗液和粪便 [13] 血浆 CMV DNA qPCR 诊断活动性感染的敏感度为 65%~100%,特异度为 40%~92% [12,14]。粪便 CMV DNA qPCR 检测方法敏感度较好,但对样本要求高,需要新鲜液状粪便标本 [15]。

1.4 CMV 结肠炎的诊断金标准是结肠黏膜组织苏木精 - 伊红染色 (Hematoxylin-eosin staining, HE) 阳性伴免疫组化染色 (immunohistochemistry, IHC) 阳性和 (或) 结肠黏膜组织 CMV 核酸 qPCR 阳性 注释:(1) 结肠黏膜组织 HE 染色:诊断敏感度低,10%~87%,早期诊断价值有限,但其诊断特异度高达 92%~100% [16-18]。若 HE 染色观察到巨细胞、核内包涵体、核周晕圈,类似"猫头鹰眼"改变,可诊断 CMV 结肠炎 [19-20]。(2) 结肠黏膜 IHC 染色:诊断敏感度更高 (78%~93%)[21],是 CMV 结肠炎诊断的金 (3) 结肠黏膜组织 qPCR 检测 CMV DNA:敏感度92%~96.7%,特异度 93%~98.7%。

标准。



注:A:IHC染色,200倍;B:HE染色,200倍 图 1 结肠黏膜组织 HE染色和 IHC染色

1.5 外周血 CMV DNA qPCR 检测阳性大于1200拷贝/mL的患者建议行抗病毒治疗 注释:外周血 CMV DNA qPCR 检测阴性有助于排除 CMV结肠炎,且治疗前后动态检测有助于评估疗效。如果外周血 CMV DNA qPCR 检测对 CMV 结肠炎的阳性预测值高临床意义更大,关键是合理确定其临界值。杨红等 [22] 报道,应用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 方法判断,将 CMV DNA qPCR 检测的临界值设置在1150拷贝/mL,其对 CMV 结肠炎诊断的敏感度和特异度分别是 44.4%和 78.9%。

1.6 结肠镜检查发现特殊内镜表现可提示 CMV 结肠炎,应常规活检并进行鉴别诊断 注释:CMV 结肠炎内镜下特征变异较大。文献报道广泛黏膜脱失、深凿样溃疡、纵行溃疡、鹅卵石样改变、不规则溃疡等均可能是 CMV 结肠炎内镜特征表现。Suzuki等 [23] 发现纵行溃疡对于预测 CMV 结肠炎的敏感度达 100%,特异度达 95%。杨红等 [22] 研究显示,UC合并 CMV 结肠炎患者黏膜可表现为深凿样溃疡、不规则溃疡和鹅卵石样改变,其中深凿样溃疡与组织病理病毒包涵体数量呈显著相关。这些特征对于UC患者合并 CMV 结肠炎有一定提示意义。文献报道 CMV 包涵体多在炎症和溃疡部位存在,其中生长旺盛的细胞如溃疡周边肉芽组织或溃疡深部,更易发现 CMV 感染细胞,因此内镜活检时在上述部位取材有利于提高检出阳性率。

1.7 发生糖皮质激素抵抗的重度 UC 患者若合并 CMV 结肠炎,建议及时给予抗病毒治疗;联合应用 免疫抑制剂的患者是否停药需权衡利弊,可酌情减停 注释:UC 患者发生 CMV 感染是否需要治疗尚存争议,部分文献指出抗病毒治疗可以降低死亡率 和手术率 [6.24-25],但也有学者认为 CMV 感染并不改变 IBD 病程。有证据表明对于难治性 UC, CMV 感染作为隐蔽因素可加重病情 [10,26],而抗病毒治疗后临床缓解率达 67%~100%,病死率可由 71%下降至 14.5%~17.6% [6.27]。

欧洲克罗恩病和结肠炎组织 (European Crohn and Colitis Organization, ECCO) 共识意见推荐,糖皮质激素抵抗的重度 UC 患者合并 CMV 结肠炎时,应给予抗病毒治疗,同时建议停用免疫抑制剂 [28]。然而是否停用免疫抑制剂目前还存有争议,建议停药的学者认为糖皮质激素无效的 UC 患者若结肠黏膜活检 CMV DNA 阳性,则停止免疫抑制治疗有利于控制感染;不建议停药的依据在于 CMV 检测阳性提示肠道炎症控制不佳,如果停用激素或者免疫抑制剂会加重 UC 病情 [25]。因此,是否停药或酌情减停应个体化评估后决定。

1.8 IBD 合并 CMV 结肠炎的患者抗病毒治疗疗程建议 3~6 周 注释:治疗 CMV 活动性感染的主要药物是更昔洛韦 (ganciclovir) 和膦甲酸钠 (foscarnet sodium)^[29]。其中更昔洛韦用法:5 mg/kg,静脉注射,每日 2 次,疗程一般不少于 3 周。药物副反应包括骨髓抑制、粒细胞缺乏 (15%)、血小板减少 (21%)、贫血 (6%),以及发热、胃肠道症状和皮疹。缬更

昔洛韦 (valganciclovir) 是更昔洛韦的前体药物,口服生物利用度较好,吸收后经磷酸化变为三磷酸更昔洛韦,其疗效、副反应和更昔洛韦相当,常规剂量900 mg,每日 2次,可作为口服维持治疗。膦甲酸钠:疗效与更昔洛韦相当,用法:180 mg/(kg·d),静脉注射,分 2~3 次给药,疗程一般不少于 3 周。药物副反应:急性肾损伤占约 1/3,与剂量相关,及时停药可恢复,治疗过程中加强水化有助于避免肾损伤。其他不良反应如乏力、恶心、发热、偶有癫痫、周围神经病、口腔和外阴溃疡等[30]。

2 炎症性肠病合并 EB 病毒感染

2.1 IBD 患者在使用免疫抑制剂过程中出现活动性 EB 病毒感染,建议权衡利弊,争取停止使用免疫抑制剂 注释:EB 病毒 (Epstein-barr virus, EBV) 在人群中普遍易感,原发感染后 EBV 可长期潜伏在 B 淋巴细胞中,当机体免疫功能低下时,潜伏的 EBV 可被激活 [31-32]。而 EBV 与淋巴增生性疾病 (lymphatic proliferative disease, LPD)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤及鼻咽癌的发生相关,尤其是免疫缺陷患者容易发生 EB 病毒相关淋巴增生性疾病 [33-34]。

国外报道 60%以上的 IBD 患者结肠黏膜中可以找到 EBV 感染的细胞,尤其是在炎症区域 [35]。此外,多项研究表明 IBD 患者有发生淋巴瘤的风险,尤其是接受巯基嘌呤治疗的患者 [36-38]。法国一项全国性研究指出 IBD 患者合并淋巴瘤可能与 EBV 感染相关 [36]。该研究纳入 19 486 例 IBD 患者,其中 23 例被诊断为淋巴瘤,包括接受巯基嘌呤治疗的 15 例患者。甲氨蝶呤和英夫利西单抗是否增加 EBV 相关性淋巴瘤的风险尚有争议 [39-44]。因此 IBD 患者应用免疫抑制剂过程中出现 EBV 感染要高度警惕可能发生淋巴瘤。

而使用免疫抑制剂的 IBD 患者若出现疑似 EBV 感染,须密切监测血常规、外周血涂片、肝功能和 EBV 血清学指标。EBV DNA 虽然缺乏明确的标准值,且特异度不高,但若 EBV 血清学原本阴性的患者出现 EBV DNA 升高,即提示有发生淋巴增生性疾病的危险 [45]。首要的治疗是减少或停止使用免疫抑制剂。停用免疫抑制剂一般可以使 EBV 相关的淋巴细胞增生性疾病得到自发缓解 [46]。因此在使用免疫抑制剂过程中若出现活动性 EBV 感染,建议尽量停用免疫抑制剂。

2.2 IBD 患者出现 EBV 相关淋巴增殖性疾病,应与血液科专家共同诊治 注释:IBD 患者出现活动性 EBV 感染时抗病毒治疗(阿昔洛韦,更昔洛韦)疗效欠佳,而出现 EBV 相关淋巴增殖性疾病时,抗病毒治疗无效 [45]。首要的治疗是减少或者停止使用免疫抑制剂,有助于 EBV 相关的淋巴细胞增生性疾病自发缓解 [46-47]。如果停用免疫抑制剂后疾病未缓解或加重,对 CD20 阳性的 B 细胞淋巴瘤者可以考虑使用利妥昔单抗。另外 EBV 感染要高度警惕发生巨噬细胞活化综合征 (marcrophage activation syndrome, MAS) 和噬血淋巴组织增生症(hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH)。一旦发生 EBV 感染合并 MAS 和(或)HLH或 EBV 相关淋巴增生性疾病,建议与血液科专家密切协作、共同应对,制定合理的诊疗策略。

3 IBD 合并病毒性肝炎

3.1 所有 IBD 患者均应筛查 HBsAg、抗-HBs、 抗-HBc,并对 HBsAg 阳性、抗-HBc 阳性者进一步 筛查 HBeAg、抗-HBe 和 HBV DNA 注释:研究显 示传统免疫抑制剂(糖皮质激素、硫嘌呤类)可诱 发恶性血液病、器官移植、肿瘤化疗患者出现乙型肝 炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 再激活 [48]。 国外研 究报道6例IBD患者使用糖皮质激素和(或)硫唑 嘌呤出现 HBV 再激活,其中 5 例发生肝衰竭 [49-51]。 另外部分研究报道了英夫利西单抗导致 IBD 患者 HBV 再激活 [52]。 Gisbert 等 [53] 分析了 12 例 IBD 患 者使用英夫利西单抗导致 HBV 再激活,其中 10 例 联合了其他免疫抑制剂 [糖皮质激素和(或)硫嘌 呤 1, 发现 HBV 再激活可发生在治疗的任何时间。 国内一项关于英夫利西单抗安全性的调查结果显 示,4例 HBsAg 阳性患者使用英夫利西治疗期间有 3 例出现转氨酶升高 [54]。HBsAg-/ 抗 -HBc+ 的 IBD 患者很少发生 HBV 再激活 [55]。

因此,当IBD患者在首次确诊时,建议同时进行HBV筛查,而非在开始免疫抑制剂治疗后进行「^[56-59]。鉴于隐匿性感染有致HBV再激活的风险,有作者建议对HBsAg阴性且抗-HBc阳性者筛查HBV DNA^[50]。

3.2 拟进行免疫抑制剂治疗的 HBsAg(+) 的 IBD 患者,无论 HBV DNA 水平,需预防性使用核苷(酸)类抗病毒治疗,抗病毒治疗应在糖皮质激素、免疫抑制剂治疗前 1~2 周开始,持续至免疫抑制治疗停

止后至少12个月 注释:研究显示,HBsAg(+)的 IBD 患者 HBV 再激活率为 16%~36%,再激活风 险与长期(>3个月)联合(≥2种)应用免疫抑制 剂和未接受预防性抗病毒治疗有关[59]。关于抗病 毒治疗药物,拉米夫定是 IBD 患者最常用的预防性 抗病毒药物,但其1年和5年耐药率分别为30% 和 70% [60],长期抗 -TNFs 制剂治疗可致耐药率进 一步增高[61-62]。故目前拉米夫定仅推荐用于短期 治疗。由于 IBD 患者可能需要长期使用免疫抑制 剂,应尽量避免因为抗病毒治疗而影响免疫抑制剂 的应用,故推荐使用耐药率较低且强效抗病毒的替 诺福韦和恩替卡韦[28,63-64]。抗病毒治疗应在糖皮质 激素、免疫抑制剂治疗前 1~2 周开始。欧洲癌症大 会 (European Cancer Congress, ECCO) 推荐 IBD 患者 在免疫抑制剂使用前2周开始用核苷(酸)类似物 预防性抗病毒治疗,并持续至疗程结束后 12 个月 以上 [28]。因 HBV DNA> 2000 IU/mL 的慢性乙型肝 炎患者发展为肝硬化和肝癌风险显著增加,故 HBV DNA>2000 IU/mL 者还需继续抗病毒治疗,治疗终 点同普通乙肝人群[28,53,65]。

3.3 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 不是免疫抑制治疗的绝对禁忌证,但可能增加 HCV 再次活动风险,故需密切监测 注释:目前尚无大范围 IBD 患者 HCV 感染的流行病学资料。2013 年, 冉志华等 [66] 研究示 IBD 患者 HCV 感染率与普通人群差异无统计学意义,在714 例 IBD 患者中, HCV 的感染率为 0.42%,而在非 IBD 患者群体中 HCV 感染率为 0.36%(P=0.80),这与意大利一项研究 [67] 结论一致。

IBD 患者应用糖皮质激素和免疫抑制剂可能会影响 HCV 病程, Loras 等 [50] 研究显示糖皮质激素可能导致 HCV 病毒大量复制, 并可能会出现肝脏损害。Ghabril 等 [68] 研究发现, TNF- α 单克隆抗体可以通过免疫和非免疫介导的方式引起 HCV感染者急性肝损伤, 而停药后一般预后较好。然而Brunasso 等 [69] 在 37 篇相关文章, 涵盖 153 例因类风湿性性关节炎使用英夫利西单抗的 HCV 感染者中, 仅发现 1 例有明确证据支持的 HCV 患者肝脏病情恶化。就现有数据来看, 抗 -TNFs 制剂治疗对合并 HCV 感染的 IBD 患者的安全性尚可接受 [59,69]。IBD 患者接受免疫抑制剂治疗是否会影响 HCV 病程,目前尚无定论。

3.4 抗 HCV 治疗的常用药物干扰素是否会加重 IBD 病情尚不肯定,需要充分考虑抗 HCV 治疗加重

IBD 病情的风险性以及药物间的相互作用,推荐直 接抗病毒药物 (DAA) 进行抗 HCV 治疗 注释:目 前我国主要的抗 HCV 病毒方案为 PR 方案,即聚乙 二醇干扰素 α (PEG IFN- α) 联合利巴韦林治疗 [70]。 在无禁忌证的前提下,该方案适用于 HCV 所有基因 型。此外,欧美国家已上市一类新型药物即抗 HCV 的直接抗病毒药物 (DAAs), 此类药物在我国尚处于 临床试验阶段。DAAs 主要是通过抑制病毒蛋白成 熟过程中所需要的一些小分子物质来发挥抗病毒作 用,具体包括非结构蛋白(NS)3/4A蛋白酶抑制剂、 NS5A 抑制剂和 NS5B 聚合酶抑制剂等:例如国外 已上市的 Sofosbuvir 是 NS5B 聚合酶抑制剂。 具体 治疗方案包括 DAAs 联合利巴韦林,不同的 DAA 之 间联合或者是PR联合1个DAA。需要注意的是, DAA 的具体治疗方案和疗程与 HCV 的基因型密切 相关,因此用药前需进行 HCV 基因型测定 [70]。

对于 IBD 患者而言,需要注意的是:IFN-α 可以作为一种促炎因子介导 Th1 型免疫应答,可能会加重 CD 病情 [71-74],因此 IFN-α 治疗的时机和利弊有待进一步研究。另外,抗病毒药物利巴韦林可以通过抑制肌苷单磷酸脱氢酶促进甲基化,减少活性产物 6-TGN 的含量,可能会增加嘌呤类药物的肝毒性。而 DAAs 药物和免疫抑制剂有无相互作用尚不清楚,联合应用需慎重。总之,IBD 患者在进行 HCV感染的抗病毒治疗前,需要充分权衡抗病毒治疗加重 IBD 病情的风险,以及药物间可能的相互作用 [59]。

4 炎症性肠病合并细菌感染

4.1 IBD 患者合并活动性细菌感染时,视情况考虑减停免疫抑制剂,并应用敏感抗生素治疗 注释:由于免疫抑制剂和生物制剂都有可能导致患者免疫力下降,因此当 IBD 患者合并活动性细菌感染时,应暂时停用免疫抑制剂,并应用敏感抗生素治疗^[28]。肺炎链球菌感染:最常见和最严重的感染形式是肺炎链球菌肺炎和肺炎链球菌脑膜炎。青霉素是治疗链球菌肺炎和链球菌脑膜炎的标准方案,如果对青霉素耐药,可以给予三代头孢菌素(如头孢曲松钠)治疗^[30]。嗜肺军团菌感染:嗜肺军团菌感染时推荐使用大环内酯类及氟喹诺酮类抗生素^[75]。沙门氏菌感染:沙门氏菌感染时推荐使用氟喹诺酮类抗生素或三代头孢菌素类药物。若是罕见的沙门氏菌严重感染导致骨髓炎或脓毒性关节炎,需要抗生素联合手术治疗^[76-77]。单核细胞增多性李斯特菌感染:可

以使用氨苄青霉素、阿莫西林,如果对青霉素过敏, 可选择磺胺类(如复方新诺明)、万古霉素或碳青霉 烯类等[30]。诺卡氏菌感染:推荐使用复方新诺明和 (或)头孢曲松,或单独使用碳氢霉烯类抗生素[78]。 4.2 IBD 是艰难梭状芽胞杆菌 (Clostridium difficile, C. diff) 感染的独立危险因素 C. diff 是一种革兰 阴性产芽孢厌氧杆菌,为医院内感染的一种常见条 件致病菌,可引起腹泻、伪膜性肠炎、严重脓毒血症 等。该菌感染的危险因素包括:抗生素暴露、免疫 力低下、长期住院、高龄等[79-80]。欧美国家研究显示 IBD 是 C. diff 感染的独立危险因素,特别是 UC 患 者[28]。一项单中心回顾性研究发现处于疾病活动 期的 IBD 患者 C. diff 感染率显著高于缓解期患者, 初发型 IBD 患者 C. diff 感染率高于非初发型患者, 结肠受累者 C. diff 感染率显著高于非结肠受累者。 提示 IBD 患者 C. diff 感染率明显升高,活动期及结 肠受累的 IBD 患者可能更易感染 C. diff^[81]。

4.3 手卫生防护是防止 C.diff 院内感染的重要手

段 注释: C. diff 感染的传播媒介众多,其中经手传 播是重要的途径[82],通过手套或手卫生防护是防止 院内感染的重要手段。目前并不建议对 C. diff 感染 进行药物预防。我国有研究对于5种不同手卫生方 法清除手部 C. diff 细菌的效果进行比较,发现普通 肥皂液对于 C. diff 的清除效果最好,其次依次为抗 菌肥皂液、季铵盐消毒湿巾、流动水、含醇快速手消 毒液六步洗手法 [83]。如果发现有确诊或疑似 C. diff 感染的患者,建议进行隔离,防止感染院内扩散[84]。 4.4 应用糖皮质激素和免疫抑制剂的 IBD 患者, 病情复发及治疗效果不佳时,推荐进行 C. diff 检 查 注释:长期应用糖皮质激素、免疫抑制剂等的 IBD 患者,患 C. diff 感染的风险显著增加。一项大 规模以人群为基础的研究发现,无论剂量或疗程如 何,使用糖皮质激素的 IBD 患者与应用免疫抑制剂 及生物制剂的患者相比,发生 C. diff 感染的风险增 加 3 倍 [85]。长期应用免疫抑制剂也增加 IBD 患者 C. diff 感染的风险 [86], 而长期应用生物制剂却并不明 显增加 IBD 患者 C. diff 感染风险 [85]。

4.5 C. diff 检测可以通过脱氢酶抗原、毒素 A/B 酶联免疫试验、细菌培养、毒素检测和核苷酸扩增技术 (nucleic acid amplification technology, NAT) 检测 注释:C. diff 感染检查方法包括:(1) 粪便 C. diff 感染毒素 A/B 的检测或者毒素中和实验 (Cytotoxicity neutralisation assay, CCNA)。(2) 检测细菌本身, 如谷

氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase, GDH) 抗原检测或培养。(3) 核酸扩增试验 (nucleic acid amplification technology, NAT) 检测毒素基因等 [87]。

4.5.1 酶 联 免 疫 法 (enzymelinked immunosorbent assay, EIAs) 毒素 A/B 测定 C. diff 毒素有毒素 A 和 毒素 B 两种。3%的 C. diff 感染毒素 A 为阴性,加之目前市售 EIAs 试剂盒缺乏敏感性 [88],易受粪便留取、检测时间长短和保存温度等影响,故仅进行毒素 A 检测可能漏诊 C. diff 感染。而 CCNA 对于 C. diff 毒素 B 的检测是诊断 C. diff 感染的金标准,其缺点是检测时间较长,需要 24~48 h^[89]。

4.5.2 C. diff GDH 试剂盒 推荐可作为 C. diff 感染的初筛检查 [90]。

4.5.3 核酸扩增实验 (NAT) 检测毒素基因 通过 NAT 技术进行 C. diff 毒素 B 基因扩增,可以提高检测的敏感性和特异性 [91]。NAT 检测敏感性高,但有一定假阳性率,通常建议 NAT 与 EIAs 联合检测。

4.5.4 内镜检查 不建议作为 C. diff 感染检测的主要方法。数据显示 IBD 住院患者明确 C. diff 感染的病例中,仅有 13%内镜检测发现伪膜性肠炎改变 [^{92]}。

我国有研究比较了 C.diff 粪便培养、核苷酸 PCR、EIAs 检测毒素 A/B 这三种方法,发现核苷酸 PCR 和 EIAs 毒素检测与厌氧菌培养相比,其敏感度差异无统计学意义。另有学者采用平板涂布法、相差显微镜计数法和孔雀绿染色法对 C.diff 细菌经培养后的芽孢率进行分析比较,显示平板涂布法芽孢检出率最高,但变异较大,相差显微镜计数法和孔雀绿染色法结果近似,变异较小,推荐选用平板涂布法同时联合相差显微镜法或孔雀绿染色法以减少偏倚 [93]。

C. diff 感染的检测方法有多种,CCNA 对于 C. diff 毒素 B 的检测为 C. diff 感染检测的金标准,一般建议 NAT 与 EIAs 进行联合检测,内镜检查不作为 C. diff 感染的必须检测方法。

4.6 IBD 患者合并感染 C. diff 的治疗,参考非 IBD 患者 C. diff 的治疗,可选用甲硝唑和万古霉素;对于严重 C. diff 感染者,万古霉素疗效优于甲硝唑,建议作为首选 注释:甲硝唑是 C. diff 感染的首选治疗,包括二次复发感染^[94]。甲硝唑的用量一般为口服 200~250 mg 每日 4 次或 400~500 mg 每日 3 次,疗程 10~14 d。万古霉素可用于治疗复发型 C. diff 感染或甲硝唑无效的 C. diff 感染^[95]。荟

萃分析显示,万古霉素和甲硝唑与其他抗生素(如利福昔明等)相比,治疗轻中度 C. diff 疗效差异无统计学意义 (A 级,1a)^[96-98]。但对于重症 C. diff 感染或甲硝唑治疗后症状加重的患者,建议尽早使用万古霉素 ^[99]。对于急性 C. diff 感染,建议万古霉素每6h口服 125 mg^[100]。为预防 C. diff 感染复发,建议万古霉素逐渐减量或间断用药,具体用法为每3天125~500 mg,持续2~3周 ^[95]。其他抗生素如硝唑尼特、利福昔明等主要用于复发型 C. diff 感染 ^[101]。替加环素静脉给药对于严重、复杂、复发型 C. diff 感染有效 ^[102]。

研究显示粪菌移植对于 C. diff 感染有效,甚至 优于甲硝唑和万古霉素 [103-104]。我国学者的研究结 果也支持这一结论 [105],但在 IBD 患者中的确切疗效 尚需严格设计的大样本研究证实。

4.7 IBD 合并 C. diff 感染者,免疫抑制剂的使用需权衡利弊 注释:IBD 患者应用硫唑嘌呤可增加 C. diff 感染的风险 [106]。欧洲一项多中心研究提示,接受抗生素及免疫抑制剂治疗的活动期 IBD 患者中,12%合并 C. diff 感染,且增加死亡、结肠切除、中毒性巨结肠、肠道穿孔、缺血性休克、呼吸衰竭及住院风险。但如果仅给予抗生素而未同时使用免疫抑制剂,则不增加上述风险。如果联合使用一种以上免疫抑制剂,上述风险可进一步增加 [107]。因此,对于IBD 合并 C. diff 感染的患者是否继续使用免疫抑制剂,建议酌情考虑,权衡免疫抑制剂治疗效果和 C. diff 感染导致不良后果的利弊。

5 IBD 患者和结核分枝杆菌感染

5.1 抗-TNFs制剂治疗可致潜伏结核 (tuberculosis, TB) 感染再激活,或导致 TB 感染机会增加,故抗-TNFs制剂治疗前须常规筛查 TB 注释:潜伏结核感染 (latent tuberculosis infection,LTBI) 者一生中发展为结核患者的机率为 5%~10%,其风险取决于多种因素,最重要的是宿主的免疫状态。长期应用糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂均为感染结核分枝杆菌或发生 LTBI 激活的高危因素 [108-109]。国外研究报道,应用抗-TNFs制剂者患 TB 风险较普通人群增加 4~90 倍 [110-111]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 数据显示,1998-2001 年登记的14700 例应用英夫利西单抗的患者,其中 70 例 (包括 IBD,类风湿性关节炎)并发结核感染,显著高于文献报道的同类人群其他机会性感染 [112]。近年来

研究还发现,即使在用药前进行 LTBI 的筛查,使用抗 –TNFs 制剂后仍有少数 IBD 患者 (1.65%) 感染 TB^[113],且更易发生肺外结核,此时多表现为发热、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 升高,而病原学检测阳性率更低 ^[114]。因此 LTBI 患者至少抗结核 3 周后才能使用抗 –TNFs 制剂;近 3 个月内应用结核分枝杆菌活疫苗者,亦不宜进行生物制剂治疗 ^[28,115-116]。在使用抗 –TNFs 制剂过程中还需定期通过临床表现、胸部 X 线片等监测结核活动情况,建议每 8~16 周随访一次 ^[117-118]。

5.2 应用糖皮质激素、嘌呤类药物和甲氨蝶呤进行治疗前,亦建议进行 TB 筛查 注释:研究显示,应用相当于泼尼松剂量≥ 15 mg/d 时,治疗时间超过 1 个月,可增加潜伏 TB 活动的风险 [119-121]。单独使用嘌呤类药物也可增加 LTBI 再活动风险 [122-123],且嘌呤类药物与糖皮质激素和(或)抗-TNFs 制剂联合比单独应用更易发生 LTBI 再活动。据美国 FDA 的统计,13 492 例患者应用硫唑嘌呤期间发生药物不良反应,其中 6 例为 LTBI [124]。 Cardoso等 [123] 对 119 例 IBD 患者进行了回顾性分析,发现 41 例患者应用了硫唑嘌呤,其中结核菌素皮肤试验 (tuberculin skin test,TST) 阳性者 6 例,假阴性 1 例。在应用免疫抑制剂对 IBD 进行治疗时,硫唑嘌呤剂量≥ 2 mg/(kg·d),6- 巯基嘌呤≥ 1 mg/(kg·d),甲氨蝶呤≥ 25 mg/ 周是 LTBI 再活动风险的高危因素 [125]。

5.3 活动性结核或潜伏结核感染筛查建议:结合既 往结核病史、结核接触史、X线胸片、结核菌素皮肤 试验 (PPD 皮试)和(或)干扰素释放试验 (IGRAs)。 IGRAs 对于结核病的诊断效力优于 PPD 皮试,有条 件情况下推荐首选 IGRAs 注释:排除活动性 TB 需结合既往结核病史、结核接触史、有无结核中毒症 状及拍胸部 X 光片进行判断 [28,109,126], LTBI 的筛查 目前主要有结核菌素皮肤试验 (TST) 和 γ-干扰素 释放试验 (IGRAs)(QFT 和 T-SPOT.TB 两种检测方 法),但TST和IGRAs两种方法均无法区分LTBI和 活动性 TB, 且检测结果的判断需综合考虑年龄、免 疫状态、结核高发低发地区等特征。PPD检测结果 由于受卡介苗 (bacillus calmette guerin, BCG) 接种的 影响,以及与非结核分枝杆菌抗原存在交叉反应,以 皮试硬结≥10 mm 判为阳性,有条件应进一步完善 IGRAs 检测[117]。对于免疫抑制宿主如人类免疫缺 陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者、 应用相当于泼尼松≥ 15 mg/d 的糖皮质激素并持续

1个月或以上者、使用抗 -TNFs 制剂的患者,皮试硬 结直径≥5 mm 即可认定为阳性[117]。此外,如在患 者随访过程中发生结核菌素皮试结果转换,即在2 年期间增加了 10 mm 或以上 (不论其年龄),均认为 存在 LTBI。IGRAs 检测结果不受 BCG 接种的影响, 多项研究显示 IGRAs 在有 BCG 接种史、活动性肺结 核接触者、高危医务人员及儿童肺结核的诊断方面 优于 TST^[124,127-132]。 一项纳入了 29 项临床研究的系 统回顾提示,IGRAs 在结核低负担/中高收入国家 可能具有更高的应用价值[109,133],且由于该技术条 件要求较高,价格昂贵,WHO强烈建议在中低等收 入国家中不应以 IGRAs 取代 TST 作为筛查 TB 的手 段[133]。但鉴于我国为结核病高发国家,中华医学会 结核病学分会建议 PPD 试验和 IGRAs 均可用于我 国 LTBI 的筛查,对 PPD 试验阳性者可进一步采用 IGRAs 协助确认;但亦提出自身免疫病或器官移植 患者在接受糖皮质激素或抗-TNFs 制剂治疗前,应 单用 IGRAs 或联合 PPD 试验筛查 LTBI^[134]。

5.4 诊断为潜伏结核感染在抗 -TNFs 制剂、糖皮质 激素 (相当于泼尼松 >15 mg/d)治疗前建议给予 1~2 种结核杀菌药治疗 3 周,抗-TNFs 制剂或糖皮质激 素治疗时继续用该抗结核治疗方案6个月 注释: 研究显示,应用糖皮质激素、嘌呤类药物、甲氨蝶呤 等免疫抑制剂和抗 -TNFs 制剂治疗可致 LTBI 再激 活,因此 WHO、ECCO 及我国共识意见均提出,对拟 使用抗-TNFs制剂的LTBI患者,以及PPD皮试阳 性且使用糖皮质激素 (相当于泼尼松 15mg/d) 超过 1个月的患者,应给予预防性抗结核治疗[28,109,117]。 建议给予1~2种结核杀菌药治疗3周。对有潜伏 结核感染的 IBD 患者在应用抗 -TNFs 制剂或糖 皮质激素治疗过程中建议采用以下方案:异烟肼 0.3 g/d, 利福平 0.45 g/d, 连续用药 6 个月;或异烟 肼 0.9 g/ 周,利福喷丁 0.9 g/ 周,连续用药 3~6 个月。 研究显示异烟肼 (300 mg/d) 治疗 6~9 个月均可显 著降低活动性结核的发生,有报道保护作用可达约 60%~90%。多数研究显示,异烟肼(300 mg/d)9个 月的保护作用优于6个月[135-136]。联合用药的疗效 及副反应报道不一,有研究报道异烟肼联合吡嗪酰 胺的不良反应相对更多,不应作为 LTBI 的预防用药 方案[109,137-138]。而另一项比较利福喷丁(900 mg/周)+ 异烟肼 (900 mg/ 周)3 个月与单用异烟肼 (300 mg/d)9 个月方案的研究发现,利福喷丁+异烟肼方案具有 预防保护作用,且药物不良反应也明显降低[139-140]。

而对于伴有陈旧性结核的 IBD 患者是否需要预防性 抗结核治疗,需根据其既往治疗等情况而采取个体 化方案,并与专科医生讨论后决定。

5.5 一旦诊断活动性结核,应立即开始规范抗结核 治疗,并停用抗 -TNFs 制剂及免疫抑制剂 (如嘌呤 类、甲氨蝶呤),糖皮质激素是否继续应用或减量则 需权衡利弊,或与专科医生讨论后决定 注释:IBD 患者免疫抑制治疗过程中一旦发生活动性 TB,如果 正在使用抗-TNFs制剂,应予停用,如果正在应用 其他免疫抑制剂,亦尽可能停用,并立即开始抗结 核治疗。目前尚无针对免疫抑制宿主抗结核治疗 标准方案及疗程的建议,建议转结核专科医院就诊 或在结核专科医生指导下用药,亦可参照 WHO 及 我国结核病防治指南的建议,对初治肺结核患者给 予 2HRZE/4HR 方案 (H= 异烟肼、R= 利福平、Z= 吡 嗪酰胺、E=乙胺丁醇),疗程共6个月;复治肺结核 患者给予 3HRZES/6HRE(S = 链霉素,其余字母含义 同前)方案,疗程共9个月;结核性胸膜炎则给予 2HRZE/10HRE 方案,疗程共 12 个月。鉴于 IBD 合 并活动性 TB 患者多属于免疫抑制宿主合并 TB 机 会感染,推荐给予 2HRZE/10HRE 共 12 个月的抗结 核治疗方案。

5.6 如果 IBD 疾病治疗需要,可在规范抗结核治疗 2~3 个月,且患者 TB 相关指标改善后恢复使用生物 制剂 注释:参照 WCOG 关于 IBD 患者生物制剂 应用的伦敦共识 [115] 以及 ECCO 关于 IBD 机会感染共识 [28],建议在规范抗结核治疗 2~3 个月,且患者 TB 相关指标改善后可考虑恢复抗 -TNFs 制剂治疗。而合并 TB 的 IBD 患者何时恢复免疫抑制剂治疗,目前尚无研究数据支持,需综合考虑 IBD 及 TB 的疾病状况而定,也可参考生物制剂的推荐意见。

6 炎症性肠病合并真菌感染

6.1 真菌是人类胃肠道的常驻菌,对肠道稳态起重要作用,在 IBD 发病中的作用尚不明确,可成为 IBD 患者真菌感染的条件致病原 注释:健康人体消化 道中的真菌分为 66 个菌属 184 个菌种,许多研究显示 IBD 患者、IBD 动物模型的肠道真菌菌群发生了变化,但是,尚不清楚这种变化是 IBD 发病的启动 因素之一,还是 IBD 导致的继发肠道微生态失稳态 (dysbiosis)。 Li 等 [141] 对比研究了 19 例活动期 CD 患者和 7 例健康志愿者的肠道黏膜真菌菌群和粪便真菌菌群的差异,结果显示 CD 患者肠道炎症部位

的黏膜真菌菌群丰度和多样性均明显升高,主要的组成成分也发生明显变化,其中念珠菌属 (Candida spp)、赤霉菌 (Gibberella moniliformis)、甘蓝格链孢菌 (Alternaria brassicicola)、新型隐球菌 (Cryptococcus neoformans) 的比例大幅度增高,这种真菌丰度和多样性的变化可以导致 $TNF-\alpha$ 、 $IFN-\gamma$ 、IL-10表达增加。

当机体免疫力下降(如应用免疫抑制剂和糖皮质激素、Dectin-1和 CARD9等效应分子基因突变等)、和(或)真菌负荷增大时(如大量使用抗菌药物,使肠道内正常细菌菌群紊乱,导致真菌过度生长),肠道及其他部位的正常真菌菌群可能成为病原菌,引起真菌感染性疾病,有时甚至是致命性的侵袭性真菌感染 [142-145]。

6.2 IBD 患者一旦合并侵袭性真菌感染,对机体免疫功能具有抑制作用的药物原则上需要停止使用,并及时启动抗真菌治疗 注释:根据感染的部位、病情严重程度等不同,对真菌感染的治疗策略也有所不同。局灶性浅表真菌感染通常局部应用抗真菌药物,而播散性真菌感染通常需要静脉应用抗真菌药物,视情形可能还需要外科清创术、免疫疗法等[146-147]。

一旦确诊侵袭性真菌感染,原则上应停用对机体免疫功能具有抑制作用的药物包括糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂。如果真菌感染仅仅是浅表的(如皮肤局部感染),局部抗真菌药物能够有效控制,此时是否需要停用免疫抑制剂尚有争议,需要认真评估 IBD 患者病情和继续使用的利弊关系,但继续使用抗 -TNFs 制剂的风险较高。

7 IBD 合并寄生虫感染

7.1 应用免疫抑制剂前无需专门筛查寄生虫感染,除非患者久居疫区或有疫区旅游史 注释:IBD合并寄生虫感染的研究相对较少。IBD患者与器官移植的患者不同,目前对于使用免疫抑制剂或生物制剂的IBD患者,无明确证据支持常规寄生虫筛查,但如果患者有疫区久居或旅居史,可酌情考虑。如果怀疑合并寄生虫感染,免疫抑制剂可酌情减量,当感染控制后,必须使用免疫抑制剂控制IBD病情时,可参考感染专科医生意见进行二级预防。

8 IBD 患者疫苗应用

8.1 减毒活疫苗在 IBD 患者行免疫抑制剂治疗时

是禁忌 注释:处于免疫抑制状态的患者应避免接种活疫苗。一般认为满足下列条件之一的患者应考虑为免疫抑制状态:(1)糖皮质激素治疗:相当于泼尼松每日剂量超过20 mg,或2 mg/(kg·d)持续超过2周,或停药3个月以内;(2)正在使用巯嘌呤类药物(6-巯嘌呤或硫唑嘌呤)、甲氨蝶呤,或抗-TNFs制剂,或其他生物制剂,或停药3个月内;(3)严重的营养不良。

IBD 患者应用免疫抑制剂治疗后则成为免疫力受损个体,此时需考虑应用机会感染病原体的疫苗 [148-149]。如果应用免疫抑制药物期间需要接种减毒活疫苗,需要停糖皮质激素 1 个月,停免疫抑制剂3 个月以上。如果在免疫抑制剂应用前需要接种减毒活疫苗,则应推迟免疫抑制剂至少 3 周。

8.2 IBD 患者如果血清学阴性(抗-HBs 和抗-HBc 均阴性),可接受 IBD 药物治疗,同时建议接种 HBV 疫苗 注释: IBD 患者如果同时合并 HBV 感染将导致病情更复杂而难以处理。因此血清学阴性 IBD 患者(抗-HBs-和抗-HBc-)建议接种 HBV 疫苗[重组(酵母)乙性肝炎疫苗]。然而多项研究表明,IBD 患者对疫苗的免疫应答率低于正常人群[150-152],且抗-HBs 滴度下降率快于正常人群[153-154],特别是那些接受免疫抑制剂治疗的 IBD 患者。故 IBD 患者的 HBV 疫苗接种有别于正常人群。

HBV疫苗接种时机:因IBD患者疫苗应答率低,推荐在抗-TNFs制剂使用前接种HBV疫苗,最好在诊断IBD时接种^[53,155]。

HBV 疫苗接种程序:双倍剂量接种/再接种程序可能更好,即:初次全程接种3针(0-1-2个月)40μg重组乙肝疫苗,接种最后1针1~3个月内复查抗-HBs水平,抗-HBs<100 IU/L者再重复1次上述3针。2次接种总应答率为57%~79%[154,156]。指南也有推荐:初次接种失败后再接种3针[157-158]。

关于 HBV 疫苗接种后筛查和补种, Gisbert 等 [153] 观察到, IBD 患者接种 HBV 疫苗 6 个月和 12 个月后抗 -HBs 低于保护水平的比例分别为 2 %和 15 %, 抗 -HBs 滴度丢失率为 18 %病人随访年。使用抗 -TNFs 制剂者丢失率是未使用者的 3 倍。有文献和指南建议处于免疫抑制状态者接种 HBV 疫苗后每 6~12 个月筛查抗 -HBs 水平,抗 -HBs<10 IU/L 者应补种 1 针,但针对 IBD 患者尚无相关推荐 [157,159]。

接种时间:短程(0-1-2个月)可使免疫抑制状

态者尽快获得免疫保护;长程(0-1-6个月)可使最终的抗体滴度更高,但却增加了延迟免疫反应者的HBV感染风险^[157]。4针接种(0-1-2-6个月)可能会提高应答^[157],但还需在IBD患者中进一步研究。

关于 IBD 患者有效保护的抗体滴度。抗 –HBs 水平 >10 IU/L 被认为是有效保护 [156]。然而,对于高风险人群,如处于免疫抑制状态者和慢性疾病者(包括 IBD 患者),抗 –HBs > 100 IU/L 被认为是有效的血清学保护 [160],包括 IBD 患者在内 [161]。

8.3 IBD 患者可酌情接种肺炎球菌疫苗 注释:长期服用免疫抑制剂的患者中,约25%可合并致死性肺炎球菌感染。同样IBD 患者也有较高该细菌感染风险。PPV23 是针对肺炎链球菌的一种23价的多聚糖疫苗,含多达98%致肺炎的肺炎球菌血清型。在IBD 患者的临床使用中获得良好的免疫作用[162]。ECCO 建议在IBD 患者开始治疗前2周接种肺炎球菌疫苗PPV23以预防该菌感染[28]。

执笔人(按文章顺序):

杨 红(北京协和医院),

冉志华(上海交通大学医学院附属仁济医院),

刘玉兰(北京大学人民医院),

吴开春(西京医院),

吴小平(中南大学湘雅二医院),

何 瑶(中山大学附属第一医院),

刘占举(同济大学附属第十人民医院)

投票人(按姓氏拼音顺序):

陈旻湖(广州),程留芳(北京),曹 倩(杭州), 陈焰(杭州),陈晔(广州),陈宁(北京), 曹晓沧(天津),陈 敏(武汉),邓长生(武汉), 杜奕奇(上海),窦 艳(北京),范一宏(杭州), 冯 哲(合肥),高 翔(广州),甘华田(成都), 顾 芳(北京),胡品津(广州),胡乃中(合肥), 霍丽娟(太原),韩 英(北京),韩 玮(合肥), 黄梅芳(武汉),胡益群(厦门),江学良(济南), 刘新光(北京),李延青(济南),李俊霞(北京), 吕 红(北京),梁 洁(西安),李 瑾(武汉), 李 玥(北京),缪应雷(昆明),梅 俏(合肥), 欧阳钦(成都),庞 智(苏州),沈 骏(上海), 施华秀(厦门),田 丰(沈阳),涂 轶(南昌), 王化虹(北京),王玉芳(成都),王承党(福州), 王新颖(广州),于成功(南京),姚玮艳(上海), 郑家驹(苏州),钟 捷(上海),智发朝(广州),

张晓岚(石家庄),张亚历(广州),张红杰(南京), 张 虎(成都),郑 萍(上海),郑鹏远(郑州), 郑长青(沈阳),邹开方(武汉),朱振华(南昌), 周 峰(无锡)

循征医学审阅人:詹思延(北京大学循证医学中心) 感染专业审阅人:盛瑞媛(北京协和医院), 刘晓清(北京协和医院), 周宝桐(北京协和医院)

参考文献

- [1] 钱家鸣, 杨红. 炎症性肠病机会感染的认识和进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(10): 1081-1083.
- [2] 郭丽丽. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展 [J]. 国际检验 医学杂志, 2010, 31(10): 1131-1133.
- [3] Zhao P, Ma D, Xue F, et al. Seroprevalence and risk factors of human cytomegalovirus infection in the eastern Chinese population [J]. Arch Virol, 2009, 154(4): 561-564.
- [4] Yi F, Zhao J, Luckheeram RV, et al. The prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease in Wuhan, Central China [J]. Virol J, 2013, 10(1):1-10.
- [5] Takahashi Y, Tange T. Prevalence of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients [J]. Dis Colon Rectum, 2004, 47(5): 722-726.
- [6] Eyre-Brook IA, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy [J]. Gut, 1986, 27(12): 1419-1425.
- [7] Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L, et al. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection [J]. Gastroenterology, 1977, 72(6): 1253-1256.
- [8] Li J, Lyu H, Yang H, et al. Preoperative Corticosteroid Usage and Hypoalbuminemia Increase Occurrence of Short-term Postoperative Complications in Chinese Patients with Ulcerative Colitis [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(4): 435-441.
- [9] 李甜甜, 吕宗舜, 王邦茂, 等. 难治性溃疡性结肠炎与巨细胞病毒的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(11): 1174-1177.
- [10] Domenech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy [J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(10): 1373-1379.
- [11] Nakase H, Matsumura K, Yoshino T, et al. Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease [J]. J Gastroenterol, 2008, 43(10): 735-740.
- [12] Boivin G, Handfield J, Toma E, et al. Evaluation of the AMPLICOR cytomegalovirus test with specimens from human immunodeficiency virus-infected subjects [J]. J Clin Microbiol, 1998, 36(9): 2509-2513.
- [13] Michaelides A, Liolios L, Glare EM, et al. Increased human cytomegalovirus (HCMV) DNA load in peripheral blood leukocytes after lung transplantation correlates with HCMV pneumonitis [J]. Transplantation, 2001, 72(1): 141-147.
- [14] Lazzarotto T, Dal Monte P, Landini MP. Recent advances in the diagnosis of cytomegalovirus infection [J]. Ann Biol Clin (Paris), 1996, 54(6): 259-265.

- [15] Herfarth HH, Long MD, Rubinas TC, et al. Evaluation of a non-invasive method to detect cytomegalovirus (CMV)-DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease (IBD): a pilot study [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(4): 1053-1058.
- [16] Wu GD, Shintaku IP, Chien K, et al. A comparison of routine light microscopy, immunohistochemistry, and in situ hybridization for the detection of cytomegalovirus in gastrointestinal biopsies [J]. Am J Gastroenterol, 1989, 84(12): 1517-1520.
- [17] Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 1991, 4 (Suppl 1):S29-35.
- [18] Cotte L, Drouet E, Bissuel F, et al. Diagnostic value of amplification of human cytomegalovirus DNA from gastrointestinal biopsies from human immunodeficiency virus-infected patients [J]. J Clin Microbiol, 1993, 31(8): 2066-2069.
- [19] Beaugerie L, Cywiner-Golenzer C, Monfort L, et al. Definition and diagnosis of cytomegalovirus colitis in patients infected by human immunodeficiency virus [J]. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1997, 14(5): 423-429.
- [20] Franzin G, Muolo A, Griminelli T. Cytomegalovirus inclusions in the gastroduodenal mucosa of patients after renal transplantation [J]. Gut, 1981, 22(9): 698-701.
- [21] Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(12): 2857-2865.
- [22] Hong Yang HL, Jiaming Qian. The endoscopic and pathological features of cytomegalovirus colitis in ulcerative colitis [J]. 2016 11th Congress of ECCO, 2016,
- [23] Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, et al. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(10): 1245-1251.
- [24] Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(2): 331-337.
- [25] Hommes DW, Sterringa G, Van Deventer SJ, et al. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research [J]. Inflamm Bowel Dis, 2004, 10(3): 245-250.
- [26] Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(3): 773-775.
- [27] Yoshino T, Nakase H, Ueno S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(12): 1516-1521.
- [28] Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2014, 8(6): 443-468.
- [29] Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study [J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(1): 51-56.
- [30] 桑福德 . 桑福德抗微生物治疗指南 [M]. 44 版 . 北京 :中国协和

- 医科大学出版社,2014.
- [31] Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus-recent advances [J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(3): 131-140.
- [32] 陈丹,钱家鸣.慢性活动性 EB 病毒感染 [J].胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(10):1193-1197.
- [33] Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer [J]. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 2004, 10(3): 803-821.
- [34] Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus--just how bad is it? [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(2): 251-261; quiz 262.
- [35] Nissen LH, Nagtegaal ID, De Jong DJ, et al. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2015, 9(5): 398-403.
- [36] Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study [J]. Lancet, 2009, 374(9701): 1617-1625.
- [37] Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine [J]. Gut, 2005, 54(8): 1121-1125.
- [38] Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, et al. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(2): 119-130.
- [39] Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawki J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France [J]. Blood, 2002, 99(11): 3909-3915.
- [40] Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate [J]. Arthritis Rheum, 2008, 59(6): 794-799.
- [41] Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(8): 874-881.
- [42] Herrinton LJ, Liu L, Weng X, et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(12): 2146-2153.
- [43] Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT Registry [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(2): 212-223.
- [44] Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study [J]. Gut, 2009, 58(4): 501-508.
- [45] Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2005, 5(9): 2222-2228.
- [46] Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al. Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(5): 591-597.
- [47] Keever-Taylor CA, Behn B, Konings S, et al. Suppression of EBV release from irradiated B lymphoblastoid cell-lines: superior activity

- of ganciclovir compared with acyclovir [J]. Cytotherapy, 2003, S(4): 323-335.
- [48] Chevaux JB, Bigard MA, Bensenane M, et al. Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33(12): 1082-1093.
- [49] Sacco R, Bertini M, Bresci G, et al. Entecavir for hepatitis B virus flare treatment in patients with Crohn's disease [J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(98): 242-245.
- [50] Loras C, Gisbert JP, Minguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy [J]. Gut, 2010, 59(10): 1340-1346.
- [51] Zeitz J, Mullhaupt B, Fruehauf H, et al. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone [J]. Hepatology, 2009, 50(2): 653-654.
- [52] 舒慧君,李骥,杨红,等.免疫抑制治疗对 HBsAg 阳性炎症性肠病患者 HBV 再活动的影响 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016.25(10):1127-1131.
- [53] Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(6): 619-633.
- [54] 中华消化病学会 ibd 协作组. 英夫利西治疗克罗恩病安全性的 调查 [R]. 第九次全国消化系统疾病学术会议专题报告论文集, 2009
- [55] Madonia S, Orlando A, Scimeca D, et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(4): 508-509.
- [56] Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(8): 1834-1840.
- [57] Hou JK, Velayos F, Terrault N, et al. Viral hepatitis and inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(6): 925-932.
- [58] Melmed GY. Vaccination strategies for patients with inflammatory bowel disease on immunomodulators and biologics [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15(9): 1410-1416.
- [59] 刘晓清,秦岭.炎症性肠病合并病毒性肝炎治疗策略 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(10):1091-1093.
- [60] Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(10): 1145-
- [61] Esteve M, Loras C, Gonzalez-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(11): 1450-1451.
- [62] Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis [J]. Gut, 2004, 53(9): 1363-1365.
- [63] Coban S, Kekilli M, Koklu S. Approach and management of patients with chronic hepatitis B and C during the course of inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(11): 2142-2150.
- [64] Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Sanchez-Tembleque MD. Hepatitis
 B and inflammatory bowel disease: role of antiviral prophylaxis [J].
 World J Gastroenterol, 2013, 19(9): 1342-1348.
- [65] European Association for the Study of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. J

- Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [66] Huang ML, Xu XT, Shen J, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C infection in inflammatory bowel disease patients in China: a retrospective study [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2014, 8(4): 282-287.
- [67] Papa A, Felice C, Marzo M, et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2013, 7(2): 113-119.
- [68] Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(5): 558-564 e553.
- [69] Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, et al. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review [J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(9): 1700-1711.
- [70] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 906-923.
- [71] Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alfa: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine [J]. Gastroenterology, 1997, 112(3): 1017-1021.
- [72] Watanabe T, Inoue M, Harada K, et al. A case of exacerbation of ulcerative colitis induced by combination therapy with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin [J]. Gut, 2006, 55(11): 1682-1683.
- [73] Mitoro A, Yoshikawa M, Yamamoto K, et al. Exacerbation of ulcerative colitis during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C [J]. Intern Med, 1993, 32(4): 327-331.
- [74] Abdelmalek MF, Liu C, Valentine JF. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon, ribavirin, and infliximab in a patient with Crohn's disease [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(6): 1333-1334.
- [75] Diederen BM. Legionella spp. and Legionnaires' disease [J]. J Infect, 2008, 56(1): 1-12.
- [76] Gulan G, Jotanovic Z, Jurdana H, et al. Salmonella typhimurium osteomyelitis of the femur in patient with Crohn's disease [J]. Wiener klinische Wochenschrift, 2010, 122(13-14): 437-440.
- [77] Rim JY, Tenorio AR. Salmonella septic arthritis in a patient with Crohn's disease on infliximab [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(4): 545-547.
- [78] Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and Nocardia pulmonary infections [J]. Curr Opin Pulm Med, 2006, 12(3): 228-234.
- [79] Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection [J]. N Engl J Med, 2015, 373(3): 287-288.
- [80] 李玥,钱家鸣.炎症性肠病合并难辨梭状芽孢杆菌感染的识别和治疗策略[J].胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(10):1088-1090.
- [81] 荀津,夏冰,彭谋,等.炎症性肠病与艰难梭菌感染的相关性 [J].武汉大学学报(医学版),2012,33(5):680-683.
- [82] Jin K, Wang S, Huang Z, et al. Clostridium difficile infections in China [J]. Journal of biomedical research, 2010, 24(6): 411-416.
- [83] 郭凤玲, 温世宝, 胡旻, 等.5 种手卫生方法对艰难梭菌清除效果比较[J]. 中国消毒学杂志, 2015, 32(7): 737-738.
- [84] Luciano JA, Zuckerbraun BS. Clostridium difficile infection: prevention, treatment, and surgical management [J]. Surg Clin North

- Am, 2014, 94(6): 1335-1349.
- [85] Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(3): 253-264.
- [86] Trifan A, Stanciu C, Stoica O, et al. Impact of Clostridium difficile infection on inflammatory bowel disease outcome: a review [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(33): 11736-11742.
- [87] Brown NA, Lebar WD, Young CL, et al. Diagnosis of Clostridium difficile infection: comparison of four methods on specimens collected in Cary-Blair transport medium and tcdB PCR on fresh versus frozen samples [J]. Infect Dis Rep, 2011, 3(1): e5.
- [88] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4): 478-499.
- [89] Tenover FC, Baron EJ, Peterson LR, et al. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection can molecular amplification methods move us out of uncertainty? [J]. The Journal of molecular diagnostics: JMD, 2011, 13(6): 573-582.
- [90] Kim H, Kim WH, Kim M, et al. Evaluation of a rapid membrane enzyme immunoassay for the simultaneous detection of glutamate dehydrogenase and toxin for the diagnosis of Clostridium difficile infection [J]. Ann Lab Med, 2014, 34(3): 235-239.
- [91] Le Guern R, Herwegh S, Courcol R, et al. Molecular methods in the diagnosis of Clostridium difficile infections: an update [J]. Expert review of molecular diagnostics, 2013, 13(7): 681-692.
- [92] Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2010, 4(2): 194-198.
- [93] 徐蓉, 葛平, 陈蓉, 等.3 种不同方法检测艰难梭菌芽孢率的比较[J]. 检验医学, 2015, 30(2): 201-202, 205.
- [94] Owens RC. Clostridium difficile-associated disease: changing epidemiology and implications for management [J]. Drugs, 2007, 67(4): 487-502.
- [95] Mcfarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(7): 1769-1775.
- [96] Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2011, 14(9): CD004610.
- [97] Drekonja DM, Butler M, Macdonald R, et al. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review [J]. Ann Intern Med. 2011. 155(12): 839-847.
- [98] Mcdonald EG, Lee TC. Treatment for Clostridium difficile infection in adults [J]. JAMA, 2015, 313(19): 1974-1975.
- [99] Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 302-307.
- [100] Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, et al. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of Clostridium difficileassociated diarrhea [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(5): 547-552.

- [101] Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(1): 194-204.
- [102] Weiss K, Louie T, Miller MA, et al. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with Clostridium difficile-associated diarrhoea [J]. BMJ open gastroenterology, 2015, 2(1): e000028.
- [103] Armstrong MJ, Pathmakanthan S, Iqbal TH. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection [J]. JAMA, 2015, 313(7): 725-726.
- [104] Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection [J]. JAMA, 2014, 312(17): 1772-1778.
- [105] Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis [J]. J Transl Med, 2015, 13(1): 298.
- [106] Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(3): 345-351.
- [107]Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and clostridium difficile infection [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(9): 981-987.
- [108] Lopes DM, Pinheiro VG, Monteiro HS, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis in patients with chronic inflammatory diseases: use of TNF-alpha-targeting biological products [J]. J Bras Pneumol, 2011, 37(3): 308-316.
- [109] 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(6): 1563-1576.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent [J]. N Engl J Med, 2001, 345(15): 1098-1104.
- [113] Jauregui-Amezaga A, Turon F, Ordas I, et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2013, 7(3): 208-212.
- [114] Abreu C, Magro F, Santos-Antunes J, et al. Tuberculosis in anti-TNF-alpha treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: analysis of 25 patients matched with a control population [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2013, 7(10): e486-492.
- [115] Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(9): 1594-1602; quiz 1593,

1603.

- [116] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2010, 4(1): 28-62.
- [117]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.
- [118] Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, et al. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version) [J]. J Dermatol, 2013, 40(9): 683-695.
- [119] Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population [J]. Clin Exp Rheumatol, 1998, 16(1): 9-13.
- [120] Klein NC, Go CH, Cunha BA. Infections associated with steroid use [J]. Infect Dis Clin North Am, 2001, 15(2): 423-432, viii.
- [121] Lai CC, Lee MT, Lee SH, et al. Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(8): 936-942.
- [122] Orlicka K, Barnes E, Culver EL. Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2013, 4(4): 167-185.
- [123] Cardoso IP, De Almeida NP, Gotardo DR, et al. Tuberculin skin testing in inflammatory bowel disease patients from an endemic area of Brazil [J]. Braz J Infect Dis, 2014, 18(1): 60-64.
- [124]赵顺英. 儿童潜伏结核感染的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(7): 395-397.
- [125] Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, et al. Comparison of interferongamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(11): 2799-2806.
- [126] Shi XC, Zhang LF, Zhang YQ, et al. Clinical and Laboratory Diagnosis of Intestinal Tuberculosis [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(11): 1330-1333.
- [127]李晋,杨倩婷,岳建荣,et al. γ干扰素释放试验与结核菌素皮肤试验在肺结核患者密切接触者随访中的应用比较 [J]. 中国防痨杂志,2015,37(7):748-752.
- [128]林隆, 陈园园, 王孙尧. γ干扰素释放试验诊断儿童隐性结核感染的临床价值[J]. 浙江医学教育, 2014, 13(3): 54-56.
- [129]张丽帆, 刘晓清. γ干扰素释放分析 T-SPOT.TB 诊断结核感染临床应用进展[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(4): 506-510.
- [130]彭韫丽,刘成永,张海晴, et al. 高危医务人员结核病潜在感染的状况和实验室监测指标分析 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(4): 546-547.
- [131] Chang KC, Leung CC. Systematic review of interferon-gamma release assays in tuberculosis: focus on likelihood ratios [J]. Thorax, 2010, 65(3): 271-276.
- [132] Amanatidou V, Syridou G, Mavrikou M, et al. Latent tuberculosis infection in children: diagnostic approaches [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(7): 1285-1294.
- [133]WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee [M]. Use of Tuberculosis Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) in Low- and Middle- Income Countries: Policy Statement. Geneva; World Health Organization Copyright (c) World Health Organization

- 2011. 2011.
- [134]中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员 会.γ-干扰素释放试验在中国应用的建议[J].中华结核和呼吸 杂志,2014,37(10):744-747.
- [135] 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.
- [136] Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(4 Pt 2): S221-247.
- [137] Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection [J]. N Engl J Med, 2015, 372(22): 2127-2135.
- [138] Mcelroy PD, Ijaz K, Lambert LA, et al. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(8): 1125-1133.
- [139] Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(2): 189-194.
- [140] 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.
- [141] Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of followup in the TREAT registry [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(9):
- [142]牛海静, 苏秉忠. 消化道真菌及其相关疾病研究进展 [J]. 中国 真菌学杂志,2015,10(6):377-379,384.
- [143] Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(6): 405-416.
- [144]车媛,刘凯.真菌菌群在肠道疾病中的作用进展[J]. 肠外与肠 内营养,2015,22(6):378-381.
- [145]Li Q, Wang C, Tang C, et al. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease [J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(6): 513-523.
- [146] Badiee P. Evaluation of human body fluids for the diagnosis of fungal infections [J]. BioMed research international, 2013, 2013(698325.
- [147] Nawrot U, Kowalska-Krochmal B, Sulik-Tyszka B, et al. Evaluation of blood culture media for the detection of fungi [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(1): 161-167.
- [148] Sands BE, Cuffari C, Katz J, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2004, 10(5): 677-692.
- [149] Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-

- based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2009, 3(2): 47-91.
- [150] Vida Perez L, Gomez Camacho F, Garcia Sanchez V, et al. Adequate rate of response to hepatitis B virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease [J]. Med Clin (Barc), 2009, 132(9): 331-
- [151] Altunoz ME, Senates E, Yesil A, et al. Patients with inflammatory bowel disease have a lower response rate to HBV vaccination compared to controls [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(4): 1039-1044.
- [152] Cossio-Gil Y, Martinez-Gomez X, Campins-Marti M, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in patients with inflammatory bowel disease and the benefits of revaccination [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1): 92-98.
- [153] Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, et al. Kinetics of antihepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(3): 554-558.
- [154] Loras C, Gisbert JP, Saro MC, et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: multicenter prospective observational study (REPENTINA 3) [J]. Journal of Crohn's & colitis, 2014, 8(11): 1529-1538.
- [155] Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, et al. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(6): 1231-1238.
- [156] Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(10): 1460-1466.
- [157] Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults [J]. MMWR Recomm Rep, 2006, 55(RR-16): 1-33; quiz
- [158] Publication WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper-recommendations [J]. Vaccine, 2010, 28(3): 589-590.
- [159]Immunity ECGoHB. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity [J]. Lancet, 2000, 355(9203): 561-565.
- [160] Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis [1]. N Engl J Med, 1997, 336(3): 196-204.
- [161] Morisco F, Castiglione F, Rispo A, et al. Effect of immunosuppressive therapy on patients with inflammatory bowel diseases and hepatitis B or C virus infection [J]. J Viral Hepat, 2013, 20(3): 200-208.
- [162] Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study [J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(6): 1042-1047.

2017-02-12收稿 本文编辑: 颜廷梅