

异基因造血干细胞移植患者合并 结核分枝杆菌感染诊断与治疗 中国专家共识(2023年版)

中华医学会血液学分会 中华医学会结核病学分会

通信作者:黄晓军,北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,北京 100044, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn; 吴德沛,苏州大学附属第一医院血液科,国家血液系统疾病临床医学研究中心,江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,苏州 215006, Email: drwudepei@163.com; 张晓辉,北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,北京 100044, Email: zhangxh100@sina.com; 吴桂辉,成都市公共卫生临床医疗中心,成都 610016, Email: wghwgh2584@sina.com; 庞宇,首都医科大学附属北京胸科医院,北京 101149, Email: hlgyppy@123.com
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.02.003

The Chinese consensus on the diagnosis and treatment of mycobacterium tuberculosis infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients (2023)

Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn; Wu Depei, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Suzhou 215006, China, Email: wudepei@suda.edu.cn; Zhang Xiaohui, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Beijing 100044, China, Email: zhangxh100@sina.com; Wu Guihui, Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610016, China, Email: wghwgh2584@sina.com; Pang Yu, Beijing Chest Hospital, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Capital Medical University, Beijing 101149, China, Email: hlgyppy@123.com

结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis, MTB)感染可表现为潜伏结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)和活动性结核病(active tuberculosis, ATB)。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是MTB感染的独立危险因素,allo-HSCT患者LTBI进

展为ATB的风险高于一般人群^[1-2]。由于机体免疫状态的改变,allo-HSCT患者合并ATB的临床表现和辅助检查可不典型,临床诊断困难。抗结核药物的毒性及其与预处理药物、免疫抑制剂等多种药物之间的相互作用,使allo-HSCT合并ATB的防治更为复杂与困难。ATB是一种严重危害移植患者生

存的合并症^[3-4]。由中华医学会血液学分会和结核病学分会专家结合我国实际情况和防治现状联合撰写本共识,旨在促进 allo-HSCT 合并 MTB 感染的诊治规范化,为临床实践提供依据。

一、allo-HSCT 患者 ATB 的流行病学特征

1. allo-HSCT 患者 MTB 感染发生率与死亡率:中国是 MTB 感染发生率较高的国家之一,根据 WHO 2022 年公布的数据,2021 年,中国结核病发生率约为 55/10 万,占全球总病例的 7.4%^[5]。移植相关免疫抑制剂的使用显著增加了 LTBI 进展为 ATB 的风险,HSCT 患者 ATB 发生率是普通人群的 10~40 倍,为 0.1%~16%^[1-2,6-9]。国内单中心数据显示 allo-HSCT 后 ATB 发生率约 0.5%,是普通人群的 10 倍左右^[9]。

HSCT 患者合并 ATB 的死亡率较高,与移植类型、免疫抑制程度、诊断治疗是否及时、患者年龄、合并症及治疗反应等有关^[3-4,10-12]。播散性 ATB 进展迅速,可出现高热、成人呼吸窘迫综合征、低氧血症、脓毒症、多脏器功能衰竭,死亡率较高^[12-13]。

2. allo-HSCT 患者 ATB 的危险因素:HSCT 患者合并 ATB 主要来源于移植前内源性复燃及外源性再感染。既往有 MTB 感染或密切接触史是 HSCT 患者发生 ATB 的主要危险因素^[9],其他危险因素还有:血液系统恶性疾病、同种异基因移植去除 T 细胞、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)无关供者移植、亲缘 HLA 不全相合移植、急性和慢性移植抗宿主病、侵袭性真菌感染、应用某些药物(如糖皮质激素、他克莫司、芦可替尼等)^[1,14-19]。

二、allo-HSCT 前 MTB 感染的筛查与评估

1. allo-HSCT 受者 MTB 感染的筛查与评估:为了降低 allo-HSCT 患者合并 ATB 的发生率,对拟行 HSCT 的患者进行 MTB 感染筛查极为重要。建议所有接受 allo-HSCT 的患者均应常规进行 LTBI 筛查,并评估有无 ATB,常需与呼吸、感染、结核等专科进行多学科协作。

筛查与评估的主要内容包括:①既往 MTB 感染病史;②活动性肺结核患者密切接触史;③有无 ATB 相关临床症状:如咳嗽、咳痰、咯血等呼吸道症状和低热、盗汗、体重下降等全身症状;④细胞免疫学检测:γ 干扰素释放试验(tuberculosis interferon gamma release assay, IGRA)、重组结核杆菌融合蛋白(EC)皮肤试验和结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST);⑤影像学检查:胸部高分辨 CT 和经临床医师判断需要检查的其他部位的影像学检查;

⑥对免疫学检测阳性和(或)具有结核相关影像学表现者,进行痰涂片、痰培养,以及相应标本的 MTB 分子生物学检测等,以排除 ATB。

移植前如发现 LTBI,并排除 ATB,建议在移植期间进行预防性抗结核治疗,不必因此推迟 allo-HSCT^[1-2,20-21]。移植前如诊断 ATB,应开始抗结核治疗,并推迟 allo-HSCT 至临床判断活动性感染得到良好控制方可进行。

仅胸部高分辨 CT 发现多发微结节而非典型肺结核影像学时应高度警惕并加强 HSCT 后的动态评估,尤其是对于高龄和低外周淋巴细胞计数的患者。

2. allo-HSCT 供者 MTB 感染的筛查与评估:在捐献干细胞之前应对供者进行 MTB 感染的筛查与评估,方法同受者^[21]。

建议有 ATB 的供者应延迟捐献干细胞直至 ATB 得到良好控制,或更换供者。

三、allo-HSCT 患者 LTBI 的诊断与预防性治疗

1. LTBI 概念:LTBI 是指机体对 MTB 抗原刺激产生持续的免疫应答但无临床活动性结核病的一种状态。LTBI 者没有结核感染的症状与体征,没有病原学、病理学、影像学的活动性结核感染的证据。LTBI 不具有传染性,但机体免疫状态发生改变后可进展为 ATB,是否进展为 ATB 与机体的免疫状态密切相关^[1,9,20]。

2. LTBI 检测:目前尚无用于 LTBI 检测的“金标准”。临床上用于 LTBI 检测的主要方法有 IGRA(包括 T-SPOT.TB 及 QFT-GIT)、EC 皮肤试验和 TST^[1,20,22]。TST 简单易行,但无法排除卡介苗(BCG)接种的影响,在免疫缺陷人群中的灵敏度较低^[1,22]。EC 皮肤试验又称新型结核菌素皮肤实验(creation tuberculosis skin test, C-TST),EC 包含针对 MTB 的特异性抗原 EAST-6 和 CFP-10,在 BCG 和其他大多数非结核分枝杆菌(nontuberculosis mycobacteria, NTM)中不含这些抗原,因此,该试验可以有效鉴别 BCG 接种和 MTB 感染^[20]。IGRA 的特异性优于 TST,因其与 BCG 和 NTM 的交叉反应较少^[1,20,22]。

在 allo-HSCT 受者中,IGRA 的不确定结果比例相对较高,IGRA 假阴性可见于免疫功能低下、接受免疫抑制剂治疗、高龄、外周血低淋巴细胞计数等情况^[2,23]。目前 IGRA 主要是基于外周血检测,其在体液标本的敏感性和特异性欠佳,且不同部位的 IGRA 性能有差异^[23]。胸腔积液的 IGRA 反应水平

比外周血高,设立判断阈值时不能以外周血的判断水平作为参考,需要各实验室根据自身情况设定阈值。腹腔积液及心包积液的操作及临床意义参考胸腔积液,对于其他如脑脊液、关节液、肺泡灌洗液等标本,由于很难分离到足够数量的淋巴细胞,IGRA 敏感性和特异性均明显降低^[23]。

推荐意见:

(1)对所有拟行 allo-HSCT 的患者进行 LTBI 筛查,并排除 ATB。

(2)IGRA 和 EC 皮肤试验作为 allo-HSCT 患者 LTBI 筛查的首选方法,IGRA 和 EC 皮肤试验不可获得或无法进行时行 TST^[1]。

(3)IGRA、EC 皮肤试验或 TST 阳性者考虑为 LTBI。

(4)如果 IGRA 结果为不确定值(介于阳性-阴性之间),不建议重复检测 IGRA^[1]。

(5)对于活动性肺结核感染密切接触史人群,如果初始细胞免疫学检测阴性,可在最后一次接触的 8~12 周后重复检测^[1]。如果患者有疑似 ATB 的临床症状和体征,即使细胞免疫学阴性,仍需进一步筛查 ATB。

(6)移植前细胞免疫学阴性受者并非“零风险”,仍有较低的风险出现 ATB^[24-25]。

(7)胸腔积液的 IGRA 检测流程及阈值还需进一步探讨与规范,对于证据不足的肺外结核患者,胸腔积液和外周血 IGRA 检测同时进行,有一定补充或辅助性诊断的作用,各实验室需重新验证胸腔积液 IGRA 的最佳阈值。其他体液标本如腹腔积液、心包积液、脑脊液等临床样本的 IGRA 检测缺乏统一操作流程和判读标准。

3. 预防性抗结核治疗:预防性抗结核治疗是指对 LTBI 的患者给予治疗措施以减少进展为 ATB 的风险。开始预防性抗结核治疗同时不必因此推迟 allo-HSCT 进行^[1,21]。

推荐对以下 allo-HSCT 人群考虑进行预防性抗结核治疗,常需与呼吸、感染、结核等多学科协作制定具体方案,并排除预防性抗结核治疗禁忌证:①诊断 LTBI,且排除 ATB^[1-2,21];②既往 ATB 病史,经规范化治疗结束后超过 5 年。

预防治疗方案:①首选异烟肼,剂量为 5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,至少应用 6~9 个月,持续到免疫抑制剂减量。异烟肼开始预防的时机可从预处理或预处理前开始。异烟肼在 HSCT 后的安全性和耐受性较好,可与氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑合并用

药,不推荐与伊曲康唑同用,治疗期间应监测肝功能^[26]。②利福平谨慎应用,因为利福平与免疫抑制剂和其他药物之间可能存在复杂的药物相互作用,在 allo-HSCT 受者中应考虑合并用药间的相互作用^[27]。③如果有明确传染源且传染源确诊为耐利福平或异烟肼,则抗结核治疗方案应由结核病专家组根据传染源的耐药谱制定,并需做详细的风险评估和治疗方案论证。

四、allo-HSCT 患者 ATB 的诊断

allo-HSCT 患者合并 ATB 的诊断是以病原学(包括涂片、培养、分子生物学)检测和病理学检查为主要依据,结合流行病史、临床表现、影像、相关的辅助检查及鉴别诊断等,进行综合分析做出诊断。HSCT 患者 ATB 的临床表现及诊断有其特殊性,不能简单完全套用普通人群诊断标准。在进行诊断时,应注意患者的免疫功能状态对患者的临床表现及结核病诊断技术的灵敏性与特异性均可能存在一定影响。

1. 定义:参考 WHO 指南和《中华人民共和国卫生行业标准肺结核诊断》^[22,28-29],ATB 是指存在临床症状和体征,以及结核病的病理、细菌学和(或)影像学证据。结核诊断包括疑似病例、临床诊断病例和确诊病例^[30]。

根据感染的解剖部位分为肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)和肺外结核(extrapulmonary tuberculosis, EPTB)。粟粒性肺结核和结核性胸膜炎因在肺部或胸膜有病变,被归类为 PTB。同时存在肺结核和肺外结核的患者应归为 PTB。

按照是否耐药将结核病分为敏感结核病和耐药结核病。耐药结核病(drug-resistant tuberculosis, DR-TB)根据体外临床分离株的药敏试验(drug susceptibility testing, DST)或者分子药敏进行分类:①单耐药结核:结核分枝杆菌对一种一线抗结核药物耐药;②多耐药结核:结核分枝杆菌对一种以上一线抗结核药物耐药,但不包括异烟肼、利福平同时耐药;③耐多药结核(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB):结核分枝杆菌对至少两种以上的一线抗结核药物耐药,包括异烟肼、利福平同时耐药;④广泛耐药结核(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB):结核分枝杆菌除对一线抗结核药物异烟肼、利福平同时耐药外,还对二线抗结核药物氟喹诺酮类抗生素中的至少一种以及贝达喹啉和利奈唑胺至少一种耐药;⑤利福平耐药结核(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB):

结核分枝杆菌对利福平耐药, 无论是否对其他抗结核药物耐药^[22]。

2. 临床表现: 咳嗽、咳痰 ≥ 2 周, 或痰中带血或咯血为肺结核可疑症状。结核的全身症状, 如发热、盗汗和体重下降, 在移植受者中并无特异性, 对于未明确病原体的发热, 要高度怀疑 MTB 感染的可能, 并进行相应的检查。allo-HSCT 后 ATB 诊断的中位时间是移植后 8 个月左右, 范围从移植后数周至数年不等^[3-4,9,15,31-32]。肺部是最常感染的器官, 约存在于四分之三感染病例^[4,33-34]。肺结核可能与侵袭性真菌感染共存, 如毛霉菌病或曲霉菌病。在这些患者中结核的表现可类似侵袭性真菌感染, 甚至出现结核分枝杆菌菌血症, 并迅速进展^[10-11,35-36]。至少三分之一 HSCT 后 ATB 病例伴有肺外播散, 部位包括肝、脾、骨、骨髓、脑和脊柱等^[12,37-39]。中枢神经系统感染可能以脑膜炎或颅内占位性病变的形式出现, 结核病腹膜炎可表现为急腹症, 腹部肿块压迫和肠粘连可引起肠梗阻^[12,37-39]。

3. MTB 检查: 痰液、支气管冲洗液或支气管肺泡灌洗液、经支气管肺活检、脑脊液、尿液、肺结核和肺外结核病变处组织活检标本等进行分枝杆菌检测并除外非结核分枝杆菌是诊断 HSCT 后 ATB 最为直接的证据。MTB 检查方法主要有涂片镜检、培养和分子生物学检测。

(1) 涂片镜检和培养: 涂片和培养是目前临床诊断 ATB 的基本检测方法, 也是评价抗结核疗效的主要方法。但镜检和培养的阳性率和分离率相对较低且受标本质量的影响。

推荐意见:

送检抗酸杆菌染色涂片镜检和分枝杆菌培养, 建议所有标本在液体和固体培养基中培养 8 ~ 12 周, 以提高阳性率和培养分离率。培养出的菌落通过分子或表型方法 (MALDI-TOF 光谱) 药敏并除外非结核分枝杆菌, 如初筛为非结核分枝杆菌应在群、种或亚种水平上进行鉴定。对分离出的结核分枝杆菌进行 DST^[40]。如果该菌株对一线药物 (如异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺) 敏感, 则不必进行二线药物 DST, 除非该方案不使用利福平。对于耐多药 (MDR) 分离株应进行综合基因型检测和 DST^[22,40]。

(2) 分子诊断:

推荐意见:

分子诊断灵敏度高于痰涂片和培养, 对疑似结核病患者进行至少 1 次相关临床标本的 MTB 核酸

检测。Xpert MTB/RIF 或者 Xpert MTB/RIF Ultra 可作为疑似结核病的初始诊断和利福平耐药检测方法, 但不能用于抗结核疗效的评价^[22,41]。

其他新型检测方法, 如宏基因组二代测序技术 (mNGS) 在 TB 诊断中显示出较好的特异性, 建议在临床疑似, 而采用传统培养和分子生物学方法诊断困难的病例, 尤其是肺外结核病例中考虑应用。

尽可能尽早留取标本来明确诊断。对于肺结核的诊断, 进行痰抗酸染色涂片镜检、痰培养和痰 MTB 快速分子学检测, 有条件时应同时送检支气管吸取物或肺泡灌洗液进行病原学检测。对于肺外结核留取相应标本, 如脑脊液、胸腔积液、腹腔积液、心包积液、粪便、尿液等进行抗酸染色涂片镜检、培养和 MTB 快速分子生物学检测。血培养阳性率极低, 但有条件时应尽可能进行, 但对于血培养分枝杆菌阳性的患者, 应排除非结核分枝杆菌感染的可能。

4. 结核病理学检查: 结核典型的病理学改变表现为干酪样肉芽肿, 光学显微镜下可见大小不等和数量不同的坏死性和非坏死性的肉芽肿。免疫抑制人群典型结核性肉芽肿可表现为形成不良甚至缺乏。淋巴结穿刺标本行病理学检查及涂片和培养对于结核病的诊断价值较高。典型结核的病理诊断较容易但仍需要 MTB 检测阳性, 多数结核病灶特别是干酪样坏死组织中及其周围组织内可查到抗酸杆菌, 还需要采用现代分子生物学检测手段, 如聚合酶链反应 (PCR 法)、原位杂交和基因测序等作出诊断。

5. 细胞免疫学检查: 对于少数诊断困难的 ATB 尤其是肺外结核, 可进行细胞免疫学检查以协助诊断, 但细胞免疫学检查不能区分 LTBI 和 ATB。因 IGRA 在 allo-HSCT 人群中敏感性较低, 需注意阴性检测结果也不能完全除 ATB 的可能。

6. 影像学检查: 影像学检查对于 HSCT 患者结核病的筛查和诊断具有重要价值, 首选胸部高分辨 CT 平扫检查。由于肺结核最为常见, 所以胸部高分辨 CT 推荐常规进行^[30]。免疫抑制人群的肺结核影像学表现可与普通人群不同: 肺下叶、中叶间质性和粟粒样渗出多见, 而空洞性病变少见。

五、HSCT 患者合并活动性结核病的治疗

原则上, HSCT 患者结核病的管理与治疗 and 单纯结核患者相同, 按照《中国结核病预防控制工作指南》进行管理, 但需注意: ① 抗结核药物和免疫抑制剂、预处理药物等多种药物间的相互作用; ② 抗

结核治疗与原发病治疗之间的权衡。其治疗常需与结核、感染、呼吸等多学科协作。

1. 药物敏感 ATB 的治疗:

(1) 推荐对 allo-HSCT 患者的药物敏感 ATB 使用与当地非 HSCT 患者相同的结核治疗方案: 通常为 6 个月短程化疗, 建议每日服药, 而不主张采取间歇治疗^[42-43]。然而, 该方案尚未在 HSCT 患者中进行充分评价, 临床上需对此问题进行进一步研究。常用药物敏感抗结核药物的建议剂量及用法见表 1。

表 1 常用一线抗结核药物建议剂量及用法(成人)

药物	建议剂量(最大剂量)	用法
异烟肼	5~10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (300 mg/d)	口服
利福平	10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (600 mg/d)	口服
利福喷丁	450~600 mg, 每周 2 次	口服
利福布汀	5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (300 mg/d)	口服
吡嗪酰胺	15~30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (2 000 mg/d)	口服
乙胺丁醇	15~25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	口服

(2) 考虑到利福霉素类抗结核药物与免疫抑制剂之间的代谢干扰, 对于正在使用钙神经蛋白抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制(mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi)的 allo-HSCT 患者, 建议避免应用利福平。与利福平相比, 利福喷丁和利福布汀的细胞色素 P450 诱导作用较弱, 与这些药物的相互作用要小得多, 因此建议移植后患者使用利福喷丁或利福布汀代替利福平; 正在应用免疫抑制剂的 HSCT 受者接受利福平治疗时需要适当增加免疫抑制剂的剂量, 皮质类固醇剂量需增加 1 倍, 并监测 CNI 和 mTORi 血药浓度。常用抗结核药物与免疫抑制剂的相互作用见表 2。

(3) 对于结核病情较轻和免疫功能较差的患者(如慢性移植抗宿主病), 可选用不联合利福霉素类的抗结核方案, 从而降低移植排斥反应发生的风险, 无利福霉素方案所需疗程更长(至少 9~12 个月)^[18,33]。

(4) 疗程长短还需参考对抗结核治疗的反应、用药方案和宿主免疫状态。

(5) 针对不同感染部位肺外结核推荐的抗结核疗程: 骨、关节结核治疗疗程为至少 12 个月; 中枢神经系统结核为至少 12~18 个月; 血行播散结核为至少 12 个月^[44]。

(6) 抗结核治疗后的疗效评估和随访与非 HSCT 患者相同, 由于患者同时接受原发病治疗和(或)免疫抑制治疗, 建议进行更为密切的随访和观察。每月应对患者服用抗结核药物的耐受性、依从性、疗效及不良反应进行评价, 应采取措施提高患者服药的依从性。必要时可借助治疗药物浓度监测技术来指导和调整治疗方案。

2. MDR/XDR-TB 的治疗:

(1) MDR-TB 和 XDR-TB 的治疗应该个体化, 应参考 WHO 耐药结核病指南^[45]、中国防痨协会和中华医学会结核病学分会制定的相关指南和共识来制定结核治疗方案^[46-47]。建议采用长疗程多药联合方案(4 种及以上), 但以上指南缺乏针对 HSCT 受者的推荐意见, 因此, 建议与结核、感染、呼吸等多学科协作^[45-47]。

(2) MDR-TB 和 XDR-TB 的治疗必须依赖于全面的表型和基因型药敏试验, 需要更长时间的治疗(18~20 个月)。

3. 诊断性治疗:

(1) 对于临床上高度怀疑 ATB 的患者, 在系统检查后仍无法明确诊断, 并除外其他可能的肺部疾病患者, 可考虑进行诊断性治疗, 但需严格掌握指

表 2 常用抗结核药物与免疫抑制剂间的相互作用

药物	异烟肼	利福平	吡嗪酰胺	乙胺丁醇	链霉素	莫西沙星或左氧氟沙星
环孢素 A	无影响	降低环孢素 A 血药浓度及疗效(肝代谢诱导)	无影响	无影响	增加肾毒性的风险	增加环孢素 A 血药浓度(仅左氧氟沙星)
他克莫司	无影响	降低他克莫司血药浓度及疗效(肝代谢诱导)	无影响	无影响	增加肾毒性的风险	无影响
西罗莫司	无影响	降低西罗莫司血药浓度及疗效(肝代谢诱导)	无影响	无影响	无影响	无影响
吗替麦考酚酯	无影响	降低吗替麦考酚酯血药浓度及疗效(肠肝循环障碍)	无影响	无影响	无影响	降低吗替麦考酚酯的血药浓度

征并客观评估诊断性治疗的反应。建议诊断性治疗为 4 联抗结核药物的标准治疗方案, 2 个月后再行进一步评估及诊断。

(2) 暂时不能确诊而疑似其他致病菌感染的患者, 可进行抗感染治疗(一般观察 2 周)或使用其他检查方法进一步确诊, 抗感染治疗不能使用喹诺酮类、氨基糖苷类等具有明显抗结核作用的药品。

4. 其他治疗糖皮质激素有助于提高结核性脑膜炎患者的生存率, 合并结核性脑膜炎治疗中建议应用糖皮质激素, 但目前尚无研究比较不同剂量和疗程的糖皮质激素使用的疗效和不良反应差异, 因此, 糖皮质激素使用的最佳剂量和疗程尚待研究^[43,48]。

根据 WHO 药物敏感结核治疗指南, 结核性心包炎患者可使用糖皮质激素^[43], 建议在一些情况下如大量心包积液及心包穿刺液中炎症标志物或炎症细胞升高明显的则可酌情考虑使用糖皮质激素, 对于积液量少于 5 mm 的积液-缩窄和缩窄性结核性心包炎慢性患者, 不推荐应用糖皮质激素^[48-49]。

allo-HSCT 合并 ATB 患者出现抑郁状态、焦虑心理状态的风险较大, 心理状态可能影响患者治疗依从性, 从而影响治疗结局, 在抗结核治疗过程中关注患者的心理状态, 加强社会支持^[50-51]。

六、结语

ATB 是 allo-HSCT 后少见但严重的并发症, allo-HSCT 后 ATB 的诊断和防治面临许多挑战, 本共识基于我国循证医学证据, 参考国际相关指南, 明确了 allo-HSCT 患者结核感染的筛查、结核病预防、诊断与治疗原则, 旨在更好规范 allo-HSCT 合并 MTB 感染管理策略, 进一步助力提升我国在 allo-HSCT 后 MTB 感染管理的临床诊疗水平, 改善患者长期生存。

(执笔: 张晓辉、王昱、刘竞、张曦、姜尔烈、唐晓文、罗依)

参与共识制定和讨论的专家(按姓氏汉语拼音排序): 陈静(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心); 陈良安(解放军总医院); 陈晴(成都市公共卫生临床医疗中心); 陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院); 陈协群(第四军医大学西京医院); 陈心传(四川大学华西医院); 程翼飞(北京大学人民医院); 初乃惠(首都医科大学附属北京胸科医院); 崔丽娟(宁夏总医院); 段明辉(北京协和医院); 范琳(上海市肺科医院); 符粤文(河南省肿瘤医院); 付亮(深圳市第三人民医院); 高峰(华北理工大学附属医院); 高素君(吉林大学第一医院); 顾瑾(上海市肺科医院); 郭梅(解放军总医院第五医学中心); 贺建清(四川大学华西医院); 侯明(山东大学齐鲁医院); 胡炯(上海交通大学医学院附属瑞金医院); 胡亮钊(解放军总医院第五医学中心); 黄河(浙江大学医学院附属第一医院); 黄晓

兵(四川省人民医院); 黄晓军(北京大学人民医院); 江明(新疆医科大学第一附属医院); 姜尔烈(中国医学科学院血液病医院); 姜杰玲(上海市交通大学医学院附属瑞金医院); 姜中兴(郑州大学第一附属医院); 金华(南方医科大学南方医院); 金弢(沈阳市第十人民医院); 赖永榕(广西医科大学附属第一医院); 李春富(南方医科大学南方医院); 李菲(南昌大学附属第一医院); 李丽敏(南方科技大学医院); 李乃农(福建医科大学附属协和医院); 李若瑜(北京大学真菌与真菌病研究中心); 李文倩(青海省人民医院); 李昕(中南大学湘雅三医院); 李渊(北京大学第一医院); 林明贵(清华大学附属北京清华长庚医院); 刘传方(山东大学齐鲁医院); 刘代红(解放军总医院第一医学中心); 刘竞(北京大学人民医院); 刘利(空军军医大学第二附属医院); 刘林(重庆医科大学附属第一医院); 刘启发(南方医科大学南方医院); 刘卓刚(中国医科大学附属盛京医院); 卢岳(河北燕达医院陆道培血液肿瘤中心); 罗依(浙江大学医学院附属第一医院); 吕奔(中南大学湘雅三医院); 马梁明(山西医科大学白求恩医院); 马亮亮(大连医科大学附属第一医院); 马小军(中国医学科学院北京协和医院); 倪语星(上海市交通大学医学院附属瑞金医院); 农卫霞(新疆医科大学石河子医院); 庞宇(首都医科大学附属北京胸科医院); 邱海波(东南大学附属中大医院); 宋献民(上海市第一人民医院); 孙于谦(北京大学人民医院); 孙自敏(中国科学技术大学附属第一医院); 唐神结(首都医科大学附属北京胸科医院); 唐晓文(苏州大学附属第一医院); 万鼎铭(郑州大学第一附属医院); 王峰蓉(北京大学人民医院); 王建云(甘肃省康复中心医院); 王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所); 王三斌(云南军区总医院); 王莗(苏州大学附属第一医院); 王昱(北京大学人民医院); 王志国(哈尔滨市第一医院哈尔滨血液病肿瘤研究所); 吴秉毅(南方医科大学珠江医院); 吴德沛(苏州大学附属第一医院); 吴桂辉(成都市公共卫生临床医疗中心); 吴妹英(苏州市第五人民医院); 吴于青(江西省胸科医院); 夏凌辉(华中科技大学同济医学院附属协和医院); 徐开林(徐州医科大学附属医院); 徐雅靖(中南大学湘雅医院); 许多荣(中山大学附属第一医院); 许兰平(北京大学人民医院); 宣丽(南方医科大学南方医院); 薛武军(西安交通大学移植研究所); 杨建民(海军军医大学附属长海医院); 杨婷(福建医科大学附属协和医院); 叶宝东(浙江中医药大学附属第一医院); 袁海龙(新疆医科大学第一附属医院); 詹其林(上海市公共卫生临床中心); 张红宇(北京大学深圳医院); 张建华(山西医科大学第二医院); 张梅(西安交通大学第一附属医院); 张曦(陆军军医大学附属新桥医院); 张晓辉(北京大学人民医院); 张义成(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 朱小玉(中国科学技术大学附属第一医院)

秘书组(按姓氏汉语拼音排序): 曹易耕(中国医学科学院血液病医院); 崇杉(北京大学人民医院); 马云菊(苏州大学附属第一医院); 王颂(北京大学人民医院); 王筱琪(陆军军医大学附属新桥医院); 吴冶君(北京大学人民医院); 吴一波(浙江大学附属第一医院); 朱丹苹(北京大学人民医院)

参考文献

- [1] Bergeron A, Mikulska M, De Greef J, et al. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia [J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(12):e359-e369. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00227-4.

- [2] Bourlon C, Camacho-Hernández R, Fierro-Angulo OM, et al. Latent Tuberculosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Diagnostic and Therapeutic Strategies to Prevent Disease Activation in an Endemic Population[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26 (7): 1350-1354. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.03.013.
- [3] de la Cámara R, Martino R, Granados E, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26(3):291-298. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702506.
- [4] Ramos JF, Batista MV, Costa SF. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2013, 5(1):e2013061. DOI: 10.4084/MJHID.2013.061.
- [5] WHO. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [6] Lee HJ, Lee DG, Choi SM, et al. The demanding attention of tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: High incidence compared with general population[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0173250. DOI: 10.1371/journal.pone.0173250.
- [7] Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40 (4):990-1013. DOI: 10.1183/09031936.00000712.
- [8] Fan WC, Liu CJ, Hong YC, et al. Long-term risk of tuberculosis in haematopoietic stem cell transplant recipients: a 10-year nationwide study[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(1):58-64. DOI: 10.5588/ijtld.14.0301.
- [9] Zeng QZ, Zhang YY, Wu YJ, et al. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Active Tuberculosis following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26 (6): 1203-1209. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.02.018.
- [10] Russo RL, Dulle FL, Sukanuma L, et al. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant patients: case report and review of the literature [J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14 Suppl 3:e187-191. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.08.001.
- [11] Sharma SK, Agarwal N, Mukherjee A, et al. Coexisting pulmonary tuberculosis and mucormycosis in a patient with aplastic anemia post allogeneic stem cell transplantation [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2011, 3 (1):e2011036. DOI: 10.4084/mjhidd.2011.0036.
- [12] Maeda T, Kusumi E, Kami M, et al. Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(1):91-97. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704740.
- [13] Kindler T, Schindel C, Brass U, et al. Fatal sepsis due to mycobacterium tuberculosis after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(2):217-218. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702737.
- [14] Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8 (9):512-520. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12374456.
- [15] Yuen KY, Woo PC. Tuberculosis in blood and marrow transplant recipients [J]. *Hematol Oncol*, 2002, 20 (2):51-62. DOI: 10.1002/hon.681.
- [16] Silva FA, Matos JO, de Q Mello FC, et al. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignancies [J]. *Haematologica*, 2005, 90(8):1110-1115.
- [17] Kapoor J, Mirgh SP, Khushoo V, et al. Study of clinical characteristics, risk factors and outcomes for tuberculosis post allogeneic stem cell transplant: never count it out [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, 8:20499361211008674. DOI: 10.1177/20499361211008674.
- [18] Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Alsaleh K. Infections Caused by Mycobacterium tuberculosis in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Front Oncol*, 2014, 4:231. DOI: 10.3389/fonc.2014.00231.
- [19] Yang A, Shi J, Luo Y, et al. Allo-HSCT recipients with invasive fungal disease and ongoing immunosuppression have a high risk for developing tuberculosis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1):20402. DOI: 10.1038/s41598-019-56013-w.
- [20] 中国防痨协会. 高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识 [J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(9):874-878. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.004.
- [21] Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44(8):453-558.
- [22] WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: Diagnosis- Tests for tuberculosis infection [M]. Geneva, 2022.
- [23] 中华医学会结核病学分会. 结核分枝杆菌γ-干扰素释放试验及临床应用专家意见 (2021 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(2):143-150. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211110-00794.
- [24] Moon SM, Lee SO, Choi SH, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15 (1):104-109. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2012.00765.x.
- [25] Lee YM, Lee SO, Choi SH, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *J Infect*, 2014, 69(2): 165-173. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.02.019.
- [26] Ahmed P, Anwar M, Khan B, et al. Role of isoniazid prophylaxis for prevention of tuberculosis in haematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *J Pak Med Assoc*, 2005, 55(9):378-381.
- [27] 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.
- [28] WHO. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [29] WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision: updated December 2014 and January 2020. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [30] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断 (WS 288-2017)[S]. 2017-11-09.
- [31] Lee J, Lee MH, Kim WS, et al. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients in Korea[J]. Int J Hematol, 2004, 79(2):185-188. DOI: 10.1532/ijh97.a10219.
- [32] Yoo JH, Lee DG, Choi SM, et al. Infectious complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korea [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 34 (6):497-504. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704636.
- [33] Lee HJ, Lee DG, Choi SM, et al. The demanding attention of tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: High incidence compared with general population[J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0173250. DOI: 10.1371/journal.pone.0173250.
- [34] Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Evans DA. Infections caused by mycobacterium tuberculosis in patients with hematological disorders and in recipients of hematopoietic stem cell transplant, a twelve year retrospective study [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2007, 6:16. DOI: 10.1186/1476-0711-6-16.
- [35] Biral E, Faraci M, Lanino E, et al. Mycobacterium tuberculosis pneumonia and bacteremia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: report of an instructive pediatric case [J]. New Microbiol, 2012, 35(3):353-357.
- [36] Ku SC, Tang JL, Hsueh PR, et al. Pulmonary tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 27(12):1293-1297. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703092.
- [37] Buyck HC, Holliman R, Else J, et al. An unusual cause of acute abdomen following allogeneic transplantation: a zoonotic disease revisited [J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41 (12): 1069-1070. DOI: 10.1038/bmt.2008.29.
- [38] Campos A, Vaz CP, Campilho F, et al. Central nervous system (CNS) tuberculosis following allogeneic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25 (5):567-569. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702163.
- [39] Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in allogeneic bone marrow transplantation patients [J]. Bone Marrow Transplant, 1999, 24 (5):551-554. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701930.
- [40] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 (4):367-416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
- [41] WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update edn. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [42] WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment: annex 1: methods and expert panels. In. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [43] WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva, 2022.
- [44] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植术后结核病临床诊疗技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(4):359-363. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.003.
- [45] WHO. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. In. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [46] 首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所, 中国防痨协会《中国防痨杂志》编辑委员会. 耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识(2021年版)[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43 (9): 859-866. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.002.
- [47] WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, 2022.
- [48] 中国人民解放军总医院第八医学中心结核病医学部/全军结核病研究所/全军结核病防治重点实验室/结核病诊疗新技术北京市重点实验室,《中国防痨杂志》编辑委员会. 糖皮质激素在结核病治疗中的合理应用专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(1):28-37. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20210683.
- [49] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63 (7):e147- e195. DOI: 10.1093/cid/ciw376.
- [50] Wang XB, Li XL, Zhang Q, et al. A Survey of Anxiety and Depressive Symptoms in Pulmonary Tuberculosis Patients With and Without Tracheobronchial Tuberculosis [J]. Front Psychiatry, 2018, 9:308. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00308.
- [51] 马志涛, 王娜, 吕阳, 等. 上海市宝山区肺结核患者心理状态及其影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(4):378-384. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.04.014.

(收稿日期:2023-01-06)

(本文编辑:刘爽)