

## • 综 述 •

炎症性肠病患者应用抗 TNF- $\alpha$  单抗发生结核风险的研究进展\*

苏建淋 综述, 廖盛涛, 李传飞, 吕琳<sup>△</sup> 审校  
(重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400010)

**[摘要]** 炎症性肠病(IBD)是一种胃肠道慢性非特异性复发性炎症性疾病。抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )单抗的出现极大地改善了 IBD 患者的预后,但同时也增加了患者发生活动性结核的风险。中国是结核高负担国家,临床医生应高度重视抗 TNF- $\alpha$  单抗导致结核的风险。该文回顾了潜伏性结核感染及再激活的机制、抗 TNF- $\alpha$  单抗导致结核的风险,以及国内外指南的诊疗推荐,期望能为合并潜伏性结核感染的 IBD 患者在应用抗 TNF- $\alpha$  单抗时提供一些参考依据。

**[关键词]** 炎症性肠病; 抗 TNF- $\alpha$  单抗; 结核感染; 潜伏性结核筛查; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.028

**中图法分类号:**R574;R52

**文章编号:**1009-5519(2024)16-2831-06

**文献标识码:**A

**Research progress on the risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody\***

SU Jianlin, LIAO Shengtao, LI Chuanfei, LV Lin<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, second affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

**[Abstract]** Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific recurrent inflammatory disease of the gastrointestinal tract. The emergence of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) monoclonal antibody has greatly improved the prognosis of IBD patients, but also increased the risk of active tuberculosis. China is a country with high burden of tuberculosis and clinicians should attach great importance to the risk of tuberculosis caused by anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody. This paper reviews the mechanism of latent tuberculosis infection and reactivation, the risk of tuberculosis caused by anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, and the diagnosis and treatment recommendations of domestic and foreign guidelines. It is expected to provide some references for IBD patients with latent tuberculosis infection when using anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody.

**[Key words]** Inflammatory bowel disease; Anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody; Tuberculosis infection; Latent tuberculosis screening; Review

炎症性肠病(IBD)主要包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),是一种主要累及胃肠道的慢性、非特异性、复发性、炎症性疾病<sup>[1]</sup>。IBD的病因及发病机制十分复杂,可能与遗传易感性、环境因素、免疫功能紊乱、肠道菌群失调、生活方式等因素有关,其中免疫功能紊乱在IBD的发病中具有关键作用<sup>[2]</sup>。目前,暂时还没有能治愈IBD的药物和方法,其治疗目标是改善症状,促进黏膜愈合,提高生活质量,并预防和治疗并发症<sup>[3]</sup>。越来越多的生物制剂及小分子制剂被用于治疗IBD,自1998年美国食品药品监督管理局批准第一个抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )单抗——英夫利西单抗(IFX)用于治疗CD开始,至今在全球范围内被批准用于治疗IBD的抗TNF- $\alpha$ 单抗共有4种,除

IFX外,还有阿达木单抗(ADA)、戈利木单抗(GOL)和赛妥珠单抗(CZP)。在我国被批准用于治疗IBD的抗TNF- $\alpha$ 单抗只有IFX和ADA。

自19世纪末以来,结核病仍是造成人类疾病和死亡的主要原因之一<sup>[4]</sup>。结核病主要累及肺部,但也几乎可播散累及全身所有组织和器官。大部分人感染结核分枝杆菌后既没有活动性结核的临床症状,也没有影像学异常及病原学证据,被称为潜伏性结核感染(LTBI)<sup>[5]</sup>。如不治疗,有5%~10%的LTBI会进展为活动性结核<sup>[6]</sup>。国内外许多研究均表明,生物制剂的使用可能会改变患者的免疫状态,增加患者机会性感染的风险<sup>[7-8]</sup>。一项来自美国的纳入了33324例患者的研究表明,使用生物制剂治疗组患者机会性感

\* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020GDRC014);重庆市中青年医学高端人才基金项目(11-020);重庆医科大学附属第二医院宽仁英才(骨干人才)基金项目(13-003-023)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: lin-miaomiao@cqmu.edu.cn。

染发生率明显高于非生物制剂治疗组<sup>[7]</sup>。其中结核感染受到广大学者的关注。国外有文献报道,使用抗 TNF- $\alpha$  单抗者患结核风险较普通人群增加 4~90 倍<sup>[8-9]</sup>。我国是结核高发地区,使用抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗 IBD 患者过程中更需警惕结核感染风险,尤其是 LTBI 的再激活。现将抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗 IBD 患者的结核风险及应对策略综述如下。

### 1 LTBI 再激活机制及抗 TNF- $\alpha$ 单抗在其中的作用

在 LTBI 状态下结核分枝杆菌以休眠状态存在于宿主巨噬细胞内,其被树突状细胞识别,激活感染部位 T、B 淋巴细胞,随后各种炎症细胞被募集到感染部位,与被吞噬的结核分枝杆菌共同形成肉芽肿<sup>[10]</sup>;肉芽肿组织内缺氧、营养不足及低 pH 值等微环境进一步抑制了其内结核分枝杆菌的生长<sup>[11]</sup>。肉芽肿内结核分枝杆菌的生长与宿主的抗结核免疫形成了动态平衡,使宿主处于 LTBI 状态。宿主的抗结核免疫机制十分复杂,涉及固有免疫、细胞免疫及体液免疫,其中由 T 淋巴细胞介导的细胞免疫是最主要的。多种细胞因子,包括 TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素、白细胞介素-10 (IL-10)、IL-12、IL-17 等<sup>[12]</sup>,其共同作用维持结核肉芽肿的平衡,使结核分枝杆菌处于休眠状态。

当宿主免疫与结核分枝杆菌之间的平衡被打破,结核分枝杆菌就会被激活,导致增殖和播散不受控制,最终发展为活动性结核<sup>[13]</sup>。宿主免疫状态的改变是 LTBI 进展为活动性结核最重要的原因。IBD 患者使用抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗时会抑制 TNF- $\alpha$  活性,从而导致结核激活的风险增加,其可能机制有以下 4 点:(1)抗 TNF- $\alpha$  单抗会导致由 TNF- $\alpha$  介导的免疫细胞募集障碍,T 淋巴细胞及巨噬细胞无法到达感染部位,从而导致肉芽肿形成延迟或障碍<sup>[14]</sup>;(2)抗 TNF- $\alpha$  单抗可导致巨噬细胞中可诱导型一氧化氮合酶下调,降低巨噬细胞的吞噬能力和细胞内杀菌能力<sup>[15]</sup>;(3)抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗会导致 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的缺失,其可通过产生颗粒溶素杀死胞内结核分枝杆菌<sup>[16]</sup>;(4)抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗可能会直接损伤自然杀伤细胞的功能<sup>[17]</sup>。

### 2 抗 TNF- $\alpha$ 单抗与结核感染风险

**2.1 IFX 与结核感染** IFX 是一种抗 TNF- $\alpha$  人鼠嵌合体免疫球蛋白 G 1(IgG1)单抗,可结合可溶性和跨膜性 TNF- $\alpha$  从而发挥抗炎作用,目前主要用于 IBD、类风湿关节炎、强制性脊柱炎、银屑病等疾病的治疗<sup>[18]</sup>。现有的数据表明,接受 IFX 治疗的患者结核感染风险高于普通人群,且可能高于接受 ADA 治疗的人群,不同疾病患者接受抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗后结核感染发病率在不同的文献报道中有差异,如一项意大利的研究统计了 10 年间 39 353 例接受了至少一种抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗的患者的相关数据,结果显示,治疗中有 317 例患者发展为活动性结核病,估计发病率为 80.5 例/10 万/年,与意大利普通人群中(发病率 8 例/10 万人/年)比较,风险增加了 10 倍左右,并在

IFX 治疗组患者中发现活动性结核 137 例,其发病率为 211 例/10 万人/年,高于 ADA 治疗组(89 例/10 万人/年)<sup>[19]</sup>。韩国一项研究统计了 5 年间 8 421 例使用抗 TNF- $\alpha$  单抗的患者的相关数据,结果显示,其中发生结核感染 102 例,发生率为 1 017 例/10 万人/年;亚组分析结果显示,IBD 患者结核发病率最高,其中接受 IFX 治疗的患者结核病发病率最高<sup>[20]</sup>。一项纳入 24 项随机对照试验的 meta 分析结果显示,在接受 IFX 治疗的 4 111 例患者中发生结核病感染 21 例,其中在 1 383 例 IBD 患者中出现了 3 例,但不同疾病患者接受抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗后结核感染发生率无显著差异<sup>[21]</sup>。抗 TNF- $\alpha$  单抗联合免疫抑制剂治疗可能会进一步增加结核感染风险。一项包含 40 项随机对照试验的系统综述结果显示,抗 TNF- $\alpha$  单抗联合免疫抑制剂组患者结核感染风险显著高于免疫抑制剂组、抗 TNF- $\alpha$  单抗单药组和安慰剂对照组<sup>[22]</sup>。我国作为结核高负担的国家之一,但关于 IFX 导致的结核病例文献报道却较少见,可能是因临床医生对此还不够重视。一篇关于 IFX 导致结核感染的文献综述纳入了 67 例国外文献报道的病例,其中大部分病例来自欧洲和北美洲的非结核高负担国家,30 个结核高负担国家仅报道了 4 例患者,同时,我国作为 30 个结核高负担国家之一并未有外文文献报道的病例<sup>[23]</sup>。

**2.2 ADA 与结核感染** ADA 是一种全人源化抗 TNF- $\alpha$  单抗,与 IFX 作用机制相似,通过阻断 TNF- $\alpha$  炎症通路而发挥作用,在国外可用于治 IBD、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病等疾病<sup>[24]</sup>,在国内 ADA 被批准用于治疗 CD,尚未获批治疗 UC 的适应证<sup>[25]</sup>。现有数据表明,接受 ADA 治疗的患者结核风险高于普通人群,但可能低于接受 IFX 单抗治疗者,在不同地区可能存在差异。一项来自意大利的纳入 39 353 例接受抗 TNF- $\alpha$  治疗患者的研究表明,使用 ADA 治疗的患者中出现活动性结核 98 例,发病率为 89 例/10 万/年,明显高于普通人群<sup>[19]</sup>。一项韩国学者进行的研究表明,接受 ADA 治疗的患者结核发生风险高于普通人群,但发病率低于 IFX<sup>[20]</sup>。一项来自沙特阿拉伯地区的研究纳入了 419 例接受 ADA 治疗的患者,在平均随访 36 个月后没有患者发生活动性结核<sup>[26]</sup>。LTBI 患者在接受 ADA 治疗前予以异烟肼化学预防或能降低结核再激活风险,但不能完全预防结核再激活,LTBI 筛查阴性患者在 ADA 治疗过程中也可能发生活动性结核感染,如一项纳入 771 例接受抗 TNF- $\alpha$  治疗前 LTBI 筛查阴性患者的研究表明,治疗后 2 例患者发生了原发结核感染,其中 1 例为接受 ADA 治疗的患者<sup>[27]</sup>。一项前瞻性研究纳入 43 例接受 ADA 治疗的患者,其中 8 例为 LTBI,在接受 ADA 治疗前均予以异烟肼化学预防,随访 2 年无一例进展为活动性结核,但在 LTBI 筛查阴性的 35 例患者中出现活动性结核 4 例<sup>[28]</sup>。但也有文献报道,LTBI 患者在予以异烟肼化学预防后接受 ADA 治疗过程中仍进

展为活动性结核<sup>[29-30]</sup>。

**2.3 GOL 与结核感染** GOL 是一种重组全人源性 IgG1 型抗 TNF- $\alpha$  单抗,其结构与人类 IgG 完全相同,能高亲和性地与 TNF- $\alpha$  结合,从而拮抗 TNF- $\alpha$  的生物学活性<sup>[31]</sup>。与 IFX、ADA 比较,GOL 结构更加稳定,并且与 TNF- $\alpha$  的结合能力更强<sup>[32]</sup>。GOL 在国外获批治疗 UC,在国内虽已上市,但尚未获批治疗 IBD。目前,关于单独报道 GOL 与结核感染风险的文献较少见,但现有的研究仍表明,接受 GOL 治疗的患者结核感染风险可能高于普通人群<sup>[33]</sup>。一项来自斯洛维尼亚的研究表明,在接受 GOL 治疗的 1 217 例患者中出现活动性结核 2 例,估计发病率为 164 例/10 万/年,高于当地普通人群结核发病率<sup>[33]</sup>。也有文献报道,使用抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗使 LTBI 再激活风险增加 2~4 倍<sup>[34]</sup>。对 LTBI 患者予以异烟肼化学预防或能降低患者接受 GOL 治疗时的结核再激活风险<sup>[35]</sup>。一项研究纳入 2 210 例接受 GOL 治疗的患者中有 317 例为 LTBI 患者,均接受异烟肼化学预防,随访 52 周后没有患者进展为活动性结核,反而在 LTBI 筛查阴性的患者中发生活动性结核 5 例<sup>[35]</sup>。

**2.4 CZP 与结核感染** CZP 是一种重组的聚乙二醇人源化 Fab 片段的抗 TNF- $\alpha$  单抗,不具备完全单克隆抗体才有的 Fc 介导的激活补体依赖性抗体依赖的细胞毒作用<sup>[36]</sup>。由于其特殊的理化性质,与其他 TNF- $\alpha$  单抗比较,其作用可能更持久,且由于其缺乏 Fc 片段,因此,无法通过胎盘,可安全用于孕妇<sup>[37]</sup>。CZP 在国外获批治疗 CD,目前,在国内尚未上市<sup>[36]</sup>。目前,单独报道 CZP 与结核感染风险的文献很少见,但现有数据仍表明,接受 CZP 治疗的患者具有较高的结核感染风险<sup>[33,38]</sup>。一项来自斯洛维尼亚的研究表明,在接受 CZP 治疗的 771 例患者中出现活动性结核 3 例,估计发病率为 389 例/10 万/年,高于当地普通人群结核发病率,其中 1 例患者为 LTBI 激活为活动性结核,并且在 CZP 治疗前曾予以利福平和异烟肼行化学预防<sup>[33]</sup>。有研究表明,与另外一种抗 TNF- $\alpha$  单抗——依那西普比较,接受 CZP 治疗的患者结核感染风险更高<sup>[38]</sup>。

### 3 IBD 患者使用抗 TNF- $\alpha$ 单抗前结核筛查及应对策略

抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗 IBD 的疗效是确切的,但抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗会导致结核感染风险增高,因此,在启用治疗前需充分评估患者的结核风险。世界卫生组织、欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)、亚洲克罗恩病和溃疡性结肠炎组织、中华医学会、美国胃肠病协会等多个学会发布的指南均推荐在开始抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗前应筛查 LTBI,筛查方法包括详细询问结核病史及接触史、胸部影像学、结核菌素皮肤试验(TST)和  $\gamma$  干扰素释放试验(IGRAs)等<sup>[39-43]</sup>。TST、IGRAs 检测阳性只能确定有结核分枝杆菌感染,但无法区分是 LTBI 还是活动性结核,排除活动性结核需

结合结核接触史、既往结核治疗史、临床症状、病原学检查、胸部影像学检查等进行综合判断<sup>[44]</sup>。若确诊为活动性结核,则不能接受抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗,并应进行评估后立即开始规范抗结核治疗<sup>[45]</sup>。

对 LTBI 的诊断目前尚无统一标准,ECCO 的新版指南对 LTBI 进行了重新定义:(1)患者 TST 硬结大于或等于 5 mm 或 IGRAs 试验阳性,但无活动性结核的临床和影像学证据;(2)TST 阴性和(或)IGRAs 试验阴性,但有证据表明既往结核感染未得到规范治疗;(3)即使无其他证据,但胸部 X 线片检查异常,提示既往和未治疗的肺结核(钙化灶大于或等于 5 mm、胸膜增厚或条索状阴影);(4)与有结核分枝杆菌感染但未接受结核筛查或结核筛查阳性但未接受治疗的患者有密切接触史<sup>[40]</sup>。

在诊断为 LTBI 后应延迟抗 TNF- $\alpha$  治疗,并开始给予预防性抗结核治疗。不同的指南推荐的预防性抗结核治疗方案和启动抗-TNF $\alpha$  治疗的时机不完全相同。我国的专家共识推荐,在启动抗 TNF- $\alpha$  治疗前给予 1~2 种结核杀菌药治疗 3 周,并在治疗后维持抗结核治疗 3~9 个月,推荐的具体方案:(1)异烟肼 300 mg/d 联合利福平 450 mg g/d,疗程 6 个月;(2)异烟肼每周 900 mg 联合利福喷丁每周 900 mg,疗程 3~6 个月;(3)异烟肼单药 300 mg/d,疗程 6~9 个月<sup>[42,45]</sup>。ECCO 的新版指南则推荐,若无紧急情况时抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗应在预防性抗结核治疗后 4 周开始,紧急情况下可适当缩短间隔<sup>[40,46]</sup>。推荐的抗结核治疗方案:(1)异烟肼单药 300 mg/d(最大剂量 5 mg/kg),疗程 6~9 个月;(2)异烟肼每周 900 mg 联合利福喷丁每周 900 mg,疗程 3 个月;(3)利福喷丁单药 600 mg/d(最大剂量 10 mg/kg),疗程 4 个月<sup>[40]</sup>。第 3 种方案是新版指南新增的推荐,该方案的保护作用不低于异烟肼单药治疗 9 个月,且具有更好的安全性和依从性<sup>[47]</sup>。

在抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗过程中也应密切监测结核风险,抗 TNF- $\alpha$  单抗联合免疫抑制剂治疗患者结核感染风险可能更高,故应更加密切监测。ECCO 指南推荐,在 IBD 诊断时、开始抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗前或开始治疗后 2 周、在第 1 次治疗后或缓解期均应进行 LTBI 筛查<sup>[40]</sup>。我国专家共识也指出,在接受抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗期间应每年评估一次结核风险<sup>[45]</sup>。若在抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗期间发生活动性结核应立即停药,并开始给予规范抗结核治疗。如 IBD 患者病情需要可在规范抗结核治疗 2~3 个月后充分评估患者情况,若结核病情稳定且结核相关指标改善可考虑恢复使用抗 TNF- $\alpha$  单抗<sup>[40,48]</sup>,此时若条件允许,最好选择对感染影响较小的生物制剂(如抗整合素  $\alpha 4\beta 7$  单抗)<sup>[1]</sup>。

对合并陈旧性结核的 IBD 患者在使用抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗前是否需予以预防性抗结核治疗,共识建议根据既往治疗等情况采取个体化方案,并与专科医生

共同商讨后确定<sup>[45]</sup>。

#### 4 小 结

随着越来越多的抗 TNF- $\alpha$  单抗用于治疗 IBD, 其导致结核感染风险增加被更多临床医生关注。关于 IFX、ADA 具有较多数据阐明了其导致结核的风险, 但关于 GOL、CZP 的数据相对较少, 而且不同的抗 TNF- $\alpha$  单抗导致结核感染的风险似乎不一样, 今后可开展不同抗 TNF- $\alpha$  单抗之间的头对头研究, 比较其导致结核的风险, 进一步阐明不同药物导致结核风险的差异。

我国是一个结核高负担的国家, 作为我国的 IBD 专科医生更应引起重视, 在启动抗 TNF- $\alpha$  单抗治疗前应进行 LTBI 筛查, 并对筛查阳性者进行结核预防性治疗, 以降低活动性结核发生率, 在治疗过程中也应密切随访评估患者结核情况, 若出现活动性结核患者应及时规范上报并规范治疗。相信未来会有更多的循证证据提供给临床医生, 更好地指导合并 LTBI 的 IBD 患者的用药, 降低结核活动风险, 为患者带来最大获益。

#### 参考文献

- [1] 中国医药教育协会炎症性肠病专业委员会, 中国炎症性肠病生物制剂治疗专家建议(试行)[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2021, 11(6):244-256.
- [2] LI Q, ZHENG T, DING H, et al. Exploring the benefits of probiotics in gut inflammation and diarrhea—from an antioxidant perspective [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(7):1342.
- [3] TURNER D, RICCIUTO A, LEWIS A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5):1570-1583.
- [4] 王歆尧, 姜美丽, 庞元捷, 等. 中国结核病疾病负担现状[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(6):857-864.
- [5] FORTUN J, NAVAS E. Latent tuberculosis infection: approach and therapeutic schemes [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2022, 35(Suppl 3):94-96.
- [6] STERLING T R, 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]. *MMWR Recomm Rep*, 2020, 69(1):1-11.
- [7] BADDLEY J W, WINTHROP K L, CHEN L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the safety assessment of biologic ThERapy (SABER) study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(11):1942-1948.
- [8] GOMEZ-REINO J J, CARMONA L, VALVERDE V R, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multi-center active-surveillance report [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(8):2122-2127.
- [9] ASKLING J, FORED C M, 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.
- [10] 梁浩正, 阮戈冲, 储晓天, 等. 炎症性肠病患者应用生物制剂和小分子制剂发生潜伏结核感染再激活风险现状和应对 [J]. 中华炎症肠病杂志, 2023, 7(1):55-59.
- [11] RAO M, IPPOLITO G, MFINANGA S, et al. Latent TB infection (LTBI)-mycobacterium tuberculosis pathogenesis and the dynamics of the granuloma battleground [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 80(Suppl 1):S58-61.
- [12] 马慧敏, 张丽帆, 刘晓清. 潜伏性结核感染进展为活动性结核病的机制研究 [J]. 结核与肺部疾病杂志, 2020, 1(4):276-280.
- [13] KONDRATIEVA T, AZHIKINA T, NIKONENKO B, et al. Latent tuberculosis infection: what we know about its genetic control [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2014, 94(5):462-468.
- [14] ROACH D R, BEAN A G, DEMANGEL C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection [J]. *J Immunol*, 2002, 168(9):4620-4627.
- [15] VILA-DELSOL V, DIAZ-MUNOZ M D, FRESNO M. Requirement of tumor necrosis factor alpha and nuclear factor-kappaB in the induction by IFN-gamma of inducible nitric oxide synthase in macrophages [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):272-283.
- [16] MILLER E A, ERNST J D. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(5):1079-1082.
- [17] NOCTURNE G, BOUDAUD S, LY B, et al. Impact of anti-TNF therapy on NK cells function and on immunosurveillance against B-cell lymphomas [J]. *J Autoimmun*, 2017, 80(2):56-64.

- [18] GORDON M, SINOPOULOU V, AKOBENG A K, et al. Infliximab for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 2(2):CD012609.
- [19] CANTINI F, LUBRANO E, MARCHESONI A, et al. Latent tuberculosis infection detection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(8): 799-805.
- [20] JUNG S M, JU J H, PARK M S, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: a nationwide study in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden[J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(3): 323-330.
- [21] WANG Q, WEN Z Z, CAO Q. Risk of tuberculosis during infliximab therapy for inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and spondyloarthritis: a meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1693-1704.
- [22] LORENZETTI R, ZULLO A, RIDOLA L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Ann Med*, 2014, 46(7): 547-554.
- [23] 蔡俊, 卫菁, 聂力, 等. 英夫利昔单抗致结核感染文献分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(11): 765-768.
- [24] PADDA IS, BHATT R, REHMAN O, et al. Biosimilars use in medicine for inflammatory diseases[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: 210-215.
- [25] 李娜, 叶梅. 炎症性肠病药物治疗的沿革与前瞻[J]. *医学新知*, 2024, 34(1): 99-106.
- [26] AL-SOHAIM A, BAWAZIR A S, AL-TURKI T, et al. The risk of tuberculosis infection in 410 Saudi patients receiving adalimumab therapy[J]. *Ann Saudi Med*, 2021, 41(5): 285-292.
- [27] BERNAL J A, ANDRES M, JOVANI V, et al. Primary tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor-alpha antagonists and a negative initial screening[J]. *Rheumatol Clin*, 2016, 12(2): 81-84.
- [28] CHEN D Y, SHEN G H, HSIEH T Y, et al. Effectiveness of the combination of a whole blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(6): 800-806.
- [29] MIYAZAKI S, FUJITA K, OZAKI S, et al. Active tuberculosis in a patient receiving adalimumab for psoriatic arthritis and chemoprophylaxis for latent tuberculosis infection[J]. *J Nippon Med Sch*, 2023, 90(6): 480-485.
- [30] OH J H, HAM S P, PARK H J. Disseminated tuberculosis in a psoriasis patient under adalimumab treatment despite the chemoprophylaxis of latent tuberculosis: a case report[J]. *Ann Dermatol*, 2021, 33(1): 77-81.
- [31] TOKUYAMA M, MABUCHI T. Summary of certolizumab pegol in psoriasis including structural features, pharmacokinetics and treatment [J]. *Immunotherapy*, 2024, 16(5): 273-285.
- [32] KINZER J L, HALSETH T A, KANG J, et al. Physicochemical characterization and functionality comparison of humira<sup>®</sup> (adalimumab), remicade<sup>®</sup> (infliximab) and simponi aria<sup>®</sup> (golimumab)[J]. *Int J Pharm*, 2023, 635: 122646.
- [33] ROTAR Z, SVETINA P, TOMSIC M, et al. Tuberculosis among patients treated with TNF inhibitors for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in slovenia: a cohort study [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(2): e034356.
- [34] BADDLEY J W, CANTINI F, GOLETTI D, et al. ESCMID study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules: anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(Suppl 2): S10-S20.
- [35] HSIA E C, CUSH J J, MATTESON E L, et al. Comprehensive tuberculosis screening program in patients with inflammatory arthritides treated with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in Phase III clinical trials [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(2): 309-313.
- [36] ESPOSITO M, CARUBBI F, GIUNTA A, et al. Certolizumab pegol for the treatment of psoriatic arthritis and plaque psoriasis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(2): 119-128.
- [37] TOKUYAMA M, MABUCHI T. Summary of certolizumab pegol in psoriasis including structural features, pharmacokinetics and treatment [J]. *Immunotherapy*, 2024, 16(5): 273-285.

- [38] SARTORI N S, PICON P, PAPKE A, et al. A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12):e0224963.
- [39] 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.
- [40] KUCHARZIK T, ELLUL P, GREUTER T, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(6):879-913.
- [41] PARK D I, HISAMATSU T, CHEN M, et al. Asian organization for crohn's and colitis and Asia pacific association of gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 2: management [J]. *Intest Res*, 2018, 16(1):17-25.
- [42] 杨红, 冉志华, 刘玉兰, 等. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(4):303-316.
- [43] BEAUGERIE L, RAHIER J F, KIRCHGESNER J. Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(6):1324-1335.
- [44] 邓国防, 路希维. 肺结核活动性判断规范及临床应用专家共识 [J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(4):301-307.
- [45] 曹倩, 陈旻湖, 高翔, 等. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见 [J]. *胃肠病学*, 2022, 27(10):601-614.
- [46] 李昕, 王静, 宋洁, 等. 2021 年欧洲克罗恩病和结肠炎组织炎症性肠病感染的预防、诊断和管理指南解读 [J]. *河北医科大学学报*, 2023, 44(2):125-128.
- [47] MENZIES D, ADJOBIMEY M, RUSLAMI R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(5):440-453.
- [48] MAHADEVAN U, CUCCHIARA S, HYAMS J S, 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; pregnancy and pediatrics [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(2):214-223.

(收稿日期:2024-03-13 修回日期:2024-05-20)

(上接第 2830 页)

- [25] KOSMAS C E, BOUSVAROU M D, PAPA-KONSTANTINOOU E J, et al. Novel pharmacological therapies for the management of hyperlipoproteinemia(a) [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13622.
- [26] AWAD K, MIKHAILIDIS D P, KATSIKI N, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on plasma lipoprotein(a) concentrations in patients with primary hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drugs*, 2018, 78(4):453-462.
- [27] SWERDLOW D I, RIDER D A, YAVARI A, et al. Treatment and prevention of lipoprotein (a)-mediated cardiovascular disease: the emerging potential of RNA interference therapeutics [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(5):1218-1231.
- [28] O'DONOGHUE M L, ROSENSON R S, GENCER B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(20):1855-1864.
- [29] SAFAROVA M S, MORIARTY P M. Lipoprotein Apheresis: current recommendations for treating familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a) [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(7):391-404.
- [30] KLINGEL R, HEIBGES A, FASSBENDER C. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to german national guidelines [J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2017, 12(Suppl 1):S38-43.

(收稿日期:2024-01-31 修回日期:2024-03-18)