

# HIV 感染人群潜伏性结核感染筛查与预防性治疗

杨清奎 阮巧玲 张文宏

【关键词】 HIV; 潜伏性结核感染; 筛查; 预防性治疗

人免疫缺陷病毒(HIV)感染是活动性结核病发生的高危因素。尽管 HIV 抗逆转录病毒治疗(ART)已取得巨大进展,HIV 相关性死亡中结核病仍是最常见的原因<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织(WHO)统计,在 2016 年,HIV 感染人群中有 40 万例患者因结核病死亡,占 HIV 感染者总死亡人数的 1/3,且 HIV 感染人群发展为活动性结核的风险是未罹患 HIV 感染人群的 21 倍<sup>[2]</sup>。潜伏性结核感染(LTBI)为机体感染结核分枝杆菌后未能清除、产生持续免疫应答状态,但无活动性结核的临床表现证据;随着机体免疫状态改变,可由静息状态进入活动状态而发病。高风险人群 LTBI 筛查与预防性治疗是 2035 年消灭结核战略的重要举措<sup>[3]</sup>,对控制结核疫情至关重要。HIV 感染人群作为 LTBI 的高危人群,其 LTBI 的筛查与预防性治疗不容忽视。

## 一、HIV 感染人群的 LTBI 筛查

LTBI 的诊断尚无金标准,目前结核菌素皮肤试验(TST)和  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)为广泛接受的两种免疫学检测方法,通过检测宿主对结核分枝杆菌抗原的细胞免疫反应进行 LTBI 诊断。结核分枝杆菌感染宿主后引起的免疫应答以细胞免疫为主,而现阶段 LTBI 的检测手段也是基于免疫应答水平,对于 HIV 感染人群而言,本身的免疫缺陷程度会影响 LTBI 检测的应答,易出现假阴性结果。实际上,对于免疫缺陷人群,LTBI 的诊断并无有效而精确的方法,这将引起漏诊而延误治疗。

### 1. TST

TST 与卡介苗和非结核分枝杆菌有交叉反应,诊断 LTBI 的假阳性率较高,在广覆盖接种卡介苗的地区并不适用。HIV 感染者常出现 TST 无反应,或 TST 阳性者的硬结直径小于非 HIV 感染者,提示 TST 试验在 HIV 感染人群中诊断 LTBI 不够敏感<sup>[4]</sup>。TST 试验的反应率在 HIV 人群与非 HIV 人群中有显著差别<sup>[5]</sup>,而 TST 无反应的发生率与宿主 CD4<sup>+</sup>T 淋巴计数减少密

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.004

基金项目:十三五重大专项基金资助项目(2017ZX10201302-004);

国家自然科学基金青年基金资助项目(81801975)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院感染科

通讯作者:阮巧玲,E-mail:qlruan07@fudan.edu.cn

- [4] Li H, Lu J, Liu J, et al. Linezolid is Associated with Improved Early Outcomes of Childhood Tuberculous Meningitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(6):607-610.
- [5] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment WHO Press[R]. Switzerland: WHO/CDS/TB, 2019.
- [6] World Health Organization. Treatment of tuberculosis Guidelines Fourth edition[R]. Geneva: WHO/CDS/TB, 2010.
- [7] Radtke KK, Dooley KE, Dodd PJ, et al. Alternative dosing guidelines to improve outcomes in childhood tuberculosis: a mathematical modelling study[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3(9):636-645.
- [8] Yang H, Enimil A, Gillani FS, et al. Evaluation of the Adequacy of the 2010 Revised World Health Organization Recommended Dosages of the First-line Antituberculosis Drugs for Children: Adequacy of Revised Dosages of TB Drugs for Children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(1):43-51.
- [9] Swaminathan S, Pasipanodya JG, Ramachandran G, et al. Drug Concentration Thresholds Predictive of Therapy Failure and Death in Children With Tuberculosis: Bread Crumb Trails in Random Forests[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(suppl 3):S63-S74.
- [10] Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Bhavani PK, et al. Age, nutritional status and INH acetylase status affect pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in children. The international journal of tuberculosis and lung disease[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(6):800-806.
- [11] Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, et al. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes[J]. *J Infect Dis*, 2013,

208(9):1464-1473.

- [12] Chideya S, Winston CA, Peloquin CA, et al. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(12):1685-1694.
- [13] Guastrenne B, Ramachandran G, Karlsson MO, et al. Suboptimal Anti-tuberculosis Drug Concentrations and Outcomes in Small and HIV-Coinfected Children in India: Recommendations for Dose Modifications[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(4):733-741.
- [14] Bekker A, Schaaf HS, Draper HR, et al. Pharmacokinetics of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Infants Dosed According to Revised WHO-Recommended Treatment Guidelines[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(4):2171-2179.
- [15] Zvada SP, Denti P, Donald PR, et al. Population pharmacokinetics of rifampicin, pyrazinamide and isoniazid in children with tuberculosis: in silico evaluation of currently recommended doses[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5):1339-1349.
- [16] Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9):2941-2952.
- [17] Cruz AT, Starke JR. Monitoring Treatment of Childhood Tuberculosis and the Role of Therapeutic Drug Monitoring[J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(8):732-739.

(收稿日期:2019-10-20)

(本文编辑:张一冰)

切相关<sup>[6]</sup>。不过, TST 价格便宜, 操作方便, 从经济学角度上考虑, 对于医疗资源有限的地区也是一种不可缺少的 LTBI 检测手段。

## 2. IGRA

目前被广泛认可的 IGRA 检测方法包括以下两种: 结核感染 T 细胞酶联免疫斑点试验 (T-SPOT. TB) 和全血  $\gamma$ -干扰素释放法 (QFT)。IGRA 同 TST 一样, 受到患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量的影响<sup>[7]</sup>, 在 HIV 感染人群中, TST 与 IGRA 检测的一致性也不佳<sup>[8]</sup>。相比而言, T-SPOT. TB 操作过程中, 需要在定量的外周血单个核细胞的条件下进行试验, 使得 T-SPOT. TB 似乎受患者外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量的影响较小, 在免疫缺陷人群中诊断 LTBI 更有优势<sup>[9]</sup>。一项权威的系统综述数据显示, 在低中等收入国家, HIV 感染人群中 T-SPOT. TB 诊断活动性结核的阳性率为 72% (95% CI 62% ~ 81%), 比 QFT (61%, 95% CI 47% ~ 75%) 敏感<sup>[10]</sup>。近年来, 第四代全血  $\gamma$ -干扰素释放法 (QFT-Plus) 问世, 不同于第三代全血  $\gamma$ -干扰素释放法 QFT-Gold in tube (QFT-GIT) 仅以 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞为靶向刺激群, QFT-Plus 在 QFT-GIT 的基础上增加了 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞为靶向刺激群, 提高了诊断 LTBI 的敏感性<sup>[11]</sup>。HIV 感染人群的免疫缺陷以 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞减少为主, CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞受影响较小, QFT-Plus 能否增加该人群 LTBI 的检出率有待更多临床数据进一步探讨。

中国幅员辽阔, 我国 HIV 感染人群合并 LTBI 感染情况因地区而异。有研究报道, 上海地区 HIV 合并 LTBI 感染率为 20.8%, 但在云南地区高达 64.3%, 这可能与各地区活动性结核的发病率不同有关<sup>[12]</sup>。我国目前多建议对 HIV 感染人群进行 LTBI 的筛查, HIV 感染者无论是否已接受 ART 均应常规接受 LTBI 筛查, 推荐使用 IGRA (首选) 和 TST (IGRA 不可获得或无法进行时可选择), 阳性者考虑为 LTBI<sup>[13]</sup>。不过, 据国际最新观点, 对 HIV 感染者的结核病预防治疗需更加积极。2018 年 WHO 关于 LTBI 的管理指南明确提出, 对 HIV 感染人群而言, TST 或 IGRA 检测并不作为开始预防性治疗的要求, 无法进行检测者也应该接受预防性抗结核治疗<sup>[2]</sup>。

## 二、HIV 感染人群的 LTBI 预防性治疗

### 1. 预防性治疗的必要性

HIV 感染者可从 LTBI 的预防性抗结核治疗中明确获益。一项系统综述回顾了 12 项随机对照研究, 共纳入 8 678 例 HIV 感染者, 发现预防性抗结核治疗能使整体结核病的风险降低 33% ( $RR = 0.67$ , 95% CI 0.51 ~ 0.87)<sup>[14]</sup>。其中, 对于 TST 阳性的 HIV 患者, 结

核病风险的降低率可增加至 64% ( $RR = 0.36$ , 95% CI 0.22 ~ 0.66)。尽管统计学差异不显著, 但 TST 阴性人群 ( $RR = 0.86$ , 95% CI 0.59 ~ 1.26) 和 TST 状态未知的人群 ( $RR = 0.86$ , 95% CI 0.48 ~ 1.52) 也能从预防性抗结核治疗中获益。这项系统综述中的大多数研究是在 HIV 感染患者接受 ART 之前进行的, 而目前也有越来越多的研究证明对接受 ART 的 HIV 感染者进行预防性抗结核治疗同样可以获益。一项纳入 1 329 例接受 ART 的 HIV 感染患者的双盲随机对照试验 (RCT) 研究发现, TST 或 IGRA 阴性的患者进行预防性抗结核治疗的获益甚至比 TST 或 IGRA 阳性的患者更大<sup>[15]</sup>。

HIV-结核分枝杆菌共感染被称为是“人类致命的综合征”<sup>[16]</sup>, 预防性抗结核治疗与 ART 可以降低 HIV 感染人群的结核病发病率和 HIV 总死亡率, 且保护效果持续超过 5 年<sup>[17-18]</sup>。2018 年 WHO 在 LTBI 的管理指南中强烈推荐: (1) 感染 HIV 的成人或青少年, TST 未知或已知阳性, 作为 HIV 全面治疗护理的一个部分, 无论患者的免疫抑制程度如何、无论是否在接受 ART 治疗, 均应接受预防性抗结核治疗 (高质量证据); (2) 感染 HIV 的年龄 < 1 岁婴儿, 若接触过结核病患者, 应接受 6 个月异烟肼方案的预防治疗 (中等质量证据); (3) 感染 HIV 的年龄 > 1 岁儿童, 若生活在结核病高负担地区, 筛查无活动性结核病症状且无结核病患者接触史, 也应接受 6 个月异烟肼方案的预防治疗 (低质量证据)。同时 WHO 也明确提出, HIV 感染人群中, LTBI 检测阳性的患者预防性抗结核治疗的获益会比 LTBI 检测阴性的患者高; 在可行的情况下, 可通过检测 LTBI 识别阳性患者<sup>[2]</sup>。2017 年中国《HIV 合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识》建议对 LTBI 检测结果阳性的 HIV 感染人群行预防性治疗, 同时也提出, HIV 感染者如果与活动性结核病患者有密切接触, 无论 TST 和 IGRA 检测结果如何, 均推荐接受结核病预防性治疗<sup>[13]</sup>。

### 2. 预防性治疗方案的选择

#### (1) 单药方案: 异烟肼 (INH) 预防方案

① 6 个月疗程: 6 个月的异烟肼单药预防方案 (300 mg / 天) 简称 6H 方案, 是结核高发或低发国家成人及儿童的标准预防性治疗方案, 也是 WHO 首要推荐方案。该方案与包含利福平或利福喷丁的预防性治疗方案相比, 在疗效上差异无统计学意义, 但不良反应更少<sup>[19]</sup>。在结核病流行率中等的地区, 6 个月的异烟肼单药疗程对 HIV 感染人群已能起到很好的保护作用。一项纳入 1 601 例 HIV 感染患者的研究发现, 接受该方案治疗组的结核病发病率为 0.53/100 人年, 而未治疗组的发病率为 6.53/100 人年<sup>[20]</sup>。此外, 有系

统综述研究发现,6 个月和 12 个月异烟肼单药预防方案的有效性并无显著差异( $RR = 0.58, 95\% CI 0.30 \sim 1.12$ )<sup>[14]</sup>。

②36 个月疗程:结核病高发地区 HIV 感染人群中 TST 阳性的患者,可能可以从连续的异烟肼预防治疗中获益。一项 Meta 分析纳入了关于结核高发和传播地区的 HIV 感染人群的 RCT 研究,结果显示,连续的异烟肼方案比 6 个月的异烟肼方案对 HIV 感染人群更有保护作用,可多降低结核病发病风险 38%<sup>[21]</sup>。对 TST 阳性的人群,其保护作用更显著,可降低 49% 结核病发病率和 50% 死亡率。但对 TST 阴性的 HIV 感染人群,延长异烟肼疗程并不能增加治疗有效性。

## (2) 单药方案:利福平(RIF)预防方案

4 个月的利福平单药预防方案(600 mg/天)简称 4R 方案,在 HIV 感染人群的有效性也已得到证实。2018 年一项关于比较 4 个月利福平及 9 个月异烟肼预防方案的非劣效性 RCT 研究包含 HIV 患者 242 例,研究结果提示,4 个月的利福平方案不劣于 9 个月的异烟肼方案。利福平方案与异烟肼方案相比,确诊的活动性结核病发生率差值低于 0.01/100 人年( $95\% CI -0.14 \sim 0.16$ ),确诊或临床诊断的结核病发生率差值低于 0.01/100 人年( $95\% CI -0.23 \sim 0.22$ ),而相比之下,4 个月利福平方案有较高的治疗完成率和安全性<sup>[22]</sup>。

## (3) 联合用药方案:异烟肼/利福平(INH/RIF)预防方案

3 个月的异烟肼/利福平联合用药预防方案(300 mg/600 mg, 1 次/天),简称 3HR 方案,也是 WHO 推荐的预防治疗方案。一项关于 HIV 感染人群的 RCT 系统综述提示,与安慰剂组比较,INH/RIF 联合用药方案预防治疗的有效性可达 59% ( $RR = 0.41, 95\% CI 0.21 \sim 0.81$ ),同时降低 HIV 相关全因死亡率 31% ( $RR = 0.69, 95\% CI 0.50 \sim 0.95$ )<sup>[14]</sup>。2015 年 WHO 也提及,在结核发病率较低的情况下,该联合用药方案可用来替代异烟肼单药预防方案<sup>[23]</sup>。

## (4) 联合用药方案:异烟肼/利福喷汀(INH/RPT)短程预防方案

3 个月的异烟肼/利福喷汀联合用药预防方案(900 mg/900 mg, 1 次/周)简称 3HP 方案,因其完成率高备受关注。在南非、秘鲁和一些结核低发病率的国家中进行的两项 RCT 研究提示,接受该预防方案患者活动性肺结核的发病率与 6 个月或 9 个月异烟肼单药预防方案无统计学差异( $RR = 0.73, 95\% CI 0.23 \sim 2.30$ )<sup>[19,24]</sup>。在 HIV 感染人群的预防治疗中,3HP 方案的肝毒性不良反应比异烟肼单药预防少( $RR = 0.26,$

$95\% CI 0.12 \sim 0.55$ );且该方案的完成率比其他预防方案高( $RR = 1.25, 95\% CI 1.01 \sim 1.55$ )。然而,也有不少报道提示,3HP 方案有明显的流感样症状的系统药物反应(SDR),导致患者无法耐受。

## (5) 联合用药方案:异烟肼/利福喷汀(INH/RPT)超短程预防方案

2019 年一项新的 RCT 研究提出了 HIV 感染人群预防性抗结核治疗的超短程方案:异烟肼 300 mg 联合利福喷汀 600 mg 每日 1 次,疗程为 1 个月。该研究表明,超短程方案的有效性不劣于 9 个月的异烟肼单药预防方案,两种方案的不良反应发生率比较差异无统计学意义(6% 比 7%,  $P = 0.07$ ),但超短程方案的完成率明显高于单药预防方案(97% 比 90%,  $P < 0.001$ )<sup>[25]</sup>。与其他预防治疗方案相比,该方案的完成率有显著的优越性,值得进一步推广与验证。

## 3. 预防性抗结核治疗药物与 ART 药物的相互作用及其处理

预防性治疗方案各有优缺点,需要根据各地区医疗资源及患者管理情况来综合衡量。同时需要注意的是,在 HIV 感染人群选择方案时,需考虑到药物与 ART 药物的相互作用。目前国内的 ART 药物共 5 类,分别为核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(PIs)、整合酶抑制剂(INSTIs)和膜融合抑制剂(FIs)。常用药物包括:NRTIs 类[替诺福韦(TDF)、齐多夫定(ZAT)、拉米夫定(3TC)]、NNRTIs 类[奈韦拉平(NVP)、依非韦伦(EFV)]、PIs 类[洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)]。对于正在接受 ART 的 HIV 感染患者,由于药物可能潜在的相互作用,应谨慎服用含有利福平或利福喷汀等利福霉素的药物。利福霉素是很强的肝药酶 P450 的诱导剂,与 PIs 和 NNRTIs 之间存在相互作用,不应用于正在接受 PIs 或 NVP 的患者。研究提示,与利福平合用时,NVP 浓度下降 20% ~ 58%,而 LPV/r 浓度下降 > 75%<sup>[13]</sup>。在 NNRTIs 类药物中,利福霉素类对 EFV 影响较小,EFV 浓度下降近 30%,2019 年美国卫生与公共服务部关于 HIV ART 的指南推荐与利福平合用时,EFV 无需调整剂量。

目前关于利福喷汀与 ART 药物相互作用的研究较少,根据最新的药代动力学研究<sup>[26]</sup>,3 个月的异烟肼加利福喷汀方案在接受 EFV 的 ART 中同样无需调整剂量。此外,利福喷汀与雷特格韦(Raltegravir)合用是安全、可耐受的<sup>[27]</sup>。WHO 在 LTBI 的管理指南中提出,除非有新的数据支持,否则接受度鲁特韦(Dolutegravir)治疗的 HIV 感染患者不应使用含有利福喷汀的方案。2018 年版《中国艾滋病诊疗指南》提出,不建议利福

平、利福布汀与恩曲他滨/丙酚替诺福韦/艾维雷韦/考比司他合用<sup>[28]</sup>。现阶段有关 3HP 方案与其他药物,尤其是 ART 药物的相互作用亟需药代动力学研究证据。在预防治疗过程中,需要密切监测患者 HIV 病毒载量、ART 药物血药浓度等,避免因药物相互作用减弱治疗效果。

### 三、总结与展望

LTBI 的筛查与预防性治疗是控制结核病的重要基石,HIV 感染人群作为活动性结核的高危人群,其 LTBI 的筛查与预防性治疗不容忽视。在筛查方面,TST 和 IGRA 在 HIV 感染人群中的诊断效能仍不够高,需要开发更多的检测方法辅助诊断,TST 或 IGRA 检测并不是 HIV 感染患者开始预防性治疗的要求。在选择预防性治疗方案时,需结合地区医疗资源、患者管理难易程度、药物相互作用等实际情况进行决策。2018 年,在全球范围内已有 65 个国家报告对 180 万 HIV 感染患者启动了预防性抗结核治疗,覆盖率从印度尼西亚新登记的 HIV 感染患者的 10% 到俄罗斯联邦的 97% 不等<sup>[29]</sup>。而目前我国对预防性治疗的重视程度远远不够,预防性治疗覆盖率低,其相关研究也较少。联合国结核病问题高级别会议制定了 2018 ~ 2022 年五年期结核病预防性治疗目标为 3 000 万例,其中 600 万例为 HIV 感染人群<sup>[29]</sup>。为此,我们需紧跟国际步伐,加强预防性治疗的研究同时,推广有效的预防性治疗方案。

### 参 考 文 献

- [1] Ford N, Matteelli A, Shubber Z, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. J Int AIDS Soc, 2016, 19(1): 20714.
- [2] Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [R]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [3] Wejse C. Tuberculosis elimination in the post Millennium Development Goals era[J]. Int J Infect Dis, 2015, 32: 152-155.
- [4] Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, et al. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(5): 634-639.
- [5] García-García ML, Valdespino-Gómez JL, García-Sancho C, et al. Underestimation of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-infected subjects using reactivity to tuberculin and anergy panel[J]. Int J Epidemiol, 2000, 29(2): 369-375.
- [6] Huebner RE, Schein MF, Hall CA, et al. Delayed-Type Hypersensitivity Anergy in Human Immunodeficiency Virus Infected Persons Screened for Infection with Mycobacterium tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 1994, 19(1): 26-32.
- [7] Overton K, Varma R, Post JJ. Comparison of Interferon-gamma Release Assays and the Tuberculin Skin Test for Diagnosis of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review [J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2018, 81(1): 59-72.
- [8] Parrella R, Esposito V, Onofrio M, et al. Interferon Gamma Release Assays and Tuberculin Skin Test Performance in Different Settings of HIV Immunodeficiency[J]. In Vivo, 2015, 29(1): 137-140.
- [9] Jiang W, Shao L, Zhang Y, et al. High-sensitive and rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by IFN-gamma release assay among HIV-infected individuals in BCG-vaccinated area [J]. BMC Immunol, 2009, 10: 31.
- [10] Pai M, Denking CM, Kik SV, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection [J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 3-20.
- [11] Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Infect, 2019. pii: S0163-4453(19)30258-0.
- [12] 张馨赞, 高岩, 邵凌云, 等. 云南和上海两地人类免疫缺陷病毒感染合并潜伏性结核分枝杆菌感染情况[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(10): 585-588.
- [13] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. HIV 合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识 [J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(2): 81-90.
- [14] Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 20(1): CD000171.
- [15] Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2014, 384(9944): 682-690.
- [16] Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic [J]. Clin Microbiol Rev, 2011, 24(2): 351-376.
- [17] TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa [J]. N Engl J Med, 2015, 373(9): 808-822.
- [18] Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial [J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(11): e1080-e1089.
- [19] Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection [J]. N Engl J Med, 2011, 365(1): 11-20.
- [20] Golub JE, Cohn S, Saraceni V, et al. Long-term Protection From Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis in HIV-Infected Patients in a Medium-Burden Tuberculosis Setting: The TB/HIV in Rio (THRIO) Study [J]. Clin Infect Dis, 2014, 60(4): 639-645.
- [21] Den Boon S, Matteelli A, Ford N, et al. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV [J]. AIDS, 2016, 30(5): 797-801.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons [J]. AIDS, 2016, 30(10): 1607-1615.
- [25] Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2019, 380(11): 1001-1011.
- [26] Podany AT, Bao Y, Swindells S, et al. Efavirenz Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in HIV-Infected Persons Receiving Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(8): 1322-1327.
- [27] Weiner M, Egelund EF, Engle M, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(4): 1079-1085.
- [28] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 年版) [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 867-884.
- [29] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [R]. Geneva: WHO, 2019.

(收稿日期: 2019-10-31)

(本文编辑: 张一冰)