

· 系统综述/Meta 分析 ·

利福平耐药结核病患者接触者预防性治疗研究进展

王展^{1,2} 王文瑾^{1,2} 丁晓艳¹ 卢鹏¹ 竺丽梅¹ 刘巧¹ 陆伟^{1,2}

¹江苏省疾病预防控制中心慢性传染病防制所, 南京 210009; ²南京医科大学公共卫生学院流行病学系, 南京 211166

通信作者: 刘巧, Email: liuqiaonjmu@163.com; 陆伟, Email: jsjkmck@163.com

【摘要】 对结核潜伏感染者开展预防性治疗可减少感染人群发生结核病的机会, 是控制结核病的一项重要措施。我国推荐对部分重点人群的结核潜伏感染者开展预防性治疗, 从而减少结核病发病的风险。耐多药/利福平耐药结核病患者接触者感染耐药病原体的风险高, 但是目前对于接触耐多药/利福平耐药结核病患者接触者还没有推荐的预防性治疗方案, 本文检索文献、指南、专家共识和技术规范, 对目前耐多药/利福平耐药结核病患者接触者预防性治疗方案和保护效果进行综述, 为结核潜伏感染防控提供参考依据。

【关键词】 结核病; 利福平耐药; 耐多药; 潜伏感染; 预防性治疗

基金项目: 国家自然科学基金(82003516); 江苏省卫生健康委员会科研重点项目(ZD2021052, ZDA2020022); 江苏省卫生健康委员会科研面上项目(M2020020)

Progress in research of prophylactic therapy in contacts of rifampicin-resistant tuberculosis patients

Wang Zhan^{1,2}, Wang Wenjin^{1,2}, Ding Xiaoyan¹, Lu Peng¹, Zhu Limei¹, Liu Qiao¹, Lu Wei^{1,2}

¹Department of Chronic Communicable Disease, Center for Disease Control and Prevention of Jiangsu Province, Nanjing 210009, China; ²Department of Epidemiology for School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Corresponding authors: Liu Qiao, Email: liuqiaonjmu@163.com; Lu Wei, Email: jsjkmck@163.com

【Abstract】 Tuberculosis (TB) prophylactic therapy for latent infection, which can reduce the risk for the development of active TB, is an important measure in TB control. China recommends prophylactic therapy for latent tuberculosis infection (LTBI) in some key populations to reduce the risk for TB. Contacts of patients with multi-drug and rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB) are at high risk for the infection with drug-resistant pathogen, however, no unified prophylactic therapy regimen has been recommended for LTBI due to exposure to MDR/RR-TB patients. This paper summarizes the current MDR/RR-TB prophylactic therapy regimen and its protection effect based on the results of the retrieval of literature, guidelines, expert consensus and technical specifications to provide reference for the prevention and control of LTBI.

【Key words】 Tuberculosis; Rifampicin-resistance; Multi-drug resistance; Latent infection; Prophylactic therapy

Fund programs: National Nature Science Foundation of China (82003516); Key Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (ZD2021052, ZDA2020022); General Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (M2020020)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220729-00673

收稿日期 2022-07-29 本文编辑 斗智

引用格式: 王展, 王文瑾, 丁晓艳, 等. 利福平耐药结核病患者接触者预防性治疗研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(3): 470-476. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220729-00673.

Wang Z, Wang WJ, Ding XY, et al. Progress in research of prophylactic therapy in contacts of rifampicin-resistant tuberculosis patients[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(3): 470-476. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220729-00673.



结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌引起的慢性传染性疾病。根据 2021 年 WHO 报告结果显示,2020 年全球估算新发结核病患者数为 990 万例,其中中国占 8.5%,位居全球第二位,仅次于印度^[1]。WHO 估算全球约有 23% 的人口(近 17 亿)感染了结核分枝杆菌^[2],其中我国有近 3.6 亿结核分枝杆菌感染者,是全球结核潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)负担较重的国家之一^[3]。我国是耐多药/利福平耐药结核病(multi-drug and rifampicin-resistant tuberculosis, MDR/RR-TB)高负担国家,由于 MDR/RR-TB 治疗时间长、治疗效果差、治疗成本高,因此 MDR/RR-TB 已成为结核病防治工作的巨大挑战^[4]。虽然目前发现和治疗 MDR/RR-TB 是控制 MDR/RR-TB 的首要选择,但是单靠这一方法将不足以实现 2035 年终结结核病战略目标^[5]。减少 LTBI,对 LTBI 开展抗结核预防性治疗,已被证实是防止结核病发生的一项非常有效的手段,是从源头上控制 MDR/RR-TB 的重要措施^[6-8]。目前对接触 MDR/RR-TB 的感染者还没有统一的预防性治疗方案,本文通过查找文献、指南、专家共识和技术规范,对 MDR/RR-TB 预防性治疗方案和保护效果进行综述,以期对 LTBI 的防控提供参考依据。

1. MDR/RR-TB 流行现状:结核病是可治愈和预防的,约 85% 的药物敏感结核病患者通过 6 个月的联合药物方案治疗成功。但耐药结核病仍然是威胁人类健康的公共卫生问题,MDR/RR-TB 指结核分枝杆菌感染对利福平或异烟肼和利福平联用均有耐药性,MDR/RR-TB 患者治疗时间更长,治疗成功率低,如果未被及时发现和充分治疗,则会导致治疗失败、高死亡率和长期社区传播^[9],也是终结结核病战略目标难以实现的主要障碍之一。2019 年全球约有 46.5 万 MDR/RR-TB 患者,占新发结核患者的 3.3%,占复治结核患者的 18%^[2]。2019 年我国新增 MDR/RR-TB 病例数约 6.6 万,位居全球第二位,占全球新增 MDR/RR-TB 病例总数的 14%。在我国约 7.6% 的结核病患者为 MDR/RR-TB 患者,7.1% 的初治患者和 21.0% 的复治患者为 MDR/RR-TB 患者,三大比例均明显高于全球平均水平^[2]。2020 年全球仅有 150 359 例 MDR/RR-TB 患者登记接受治疗,比 2019 年的总数(177 100 例)下降了 15%,登记接受治疗的人数出现逆转,意味着联合国高级别会议设定的全球目标似乎难以达到。2018-2020 年,报告登记接受治疗的

MDR/RR-TB 患者总数为 482 683 例,仅为 5 年目标(1 500 000 例)的 32%,特别是儿童 MDR/RR-TB 患者,累计 12 219 例,仅为 5 年目标(115 000 例)的 11%^[1]。

2. LTBI 和预防性治疗:结核分枝杆菌感染人体后,根据结核分枝杆菌感染状态可以分为 3 种结局:未感染结核分枝杆菌、感染结核分枝杆菌未发病和活动性肺结核^[10]。在活动性结核病之前存在一个临床状态,即 LTBI。它是机体无活动性结核临床表现的一种持续免疫应答状态^[11-12],但人体免疫力低下时结核分枝杆菌可以继续复制,导致 LTBI 进展为活动性结核病患者,并成为新的传染源。相对于没有感染的人,LTBI 发病风险增加,一生中发展成为结核病患者可能性为 5%~10%,尤其在感染后的 1~2 年内^[13]。

既往研究表明,对 LTBI 人群开展预防性治疗,其保护效果可达 60%~90%^[14]。异烟肼预防性治疗是广泛使用的结核病预防治疗方法,但利福霉素治疗方案的持续时间较短,治疗依从性高。WHO 推荐的预防性治疗方案包括:3 个月的利福喷汀与异烟肼联合使用,每周服用 1 次;3 个月的利福平与异烟肼联合使用(3HR),每日 1 次;1 个月的利福喷汀与异烟肼联合使用,每日 1 次;4 个月的利福平,每日 1 次;6 个月的异烟肼,每日 1 次或更长时间^[1]。美国胸科协会和美国 CDC 提出的预防性治疗方案为 9 个月的异烟肼^[15]。《中国结核病防治规划实施工作指南(2021 年版)》推荐使用的结核病预防性治疗方案包括单用异烟肼治疗 6~9 个月(每日 1 次);异烟肼和利福喷汀联用 3 个月(每周服药 2 次);3HR(每日 1 次);单用利福平 4 个月方案(每日 1 次以及免疫制剂方案)^[16]。

Zenner 等^[14]一项系统回顾也显示,与服用安慰剂的参与者相比,接受 6 个月预防性治疗后结核病发病率明显下降($OR=0.65$, 95% CI : 0.50~0.83)。Comstock 等^[17]的研究表明,单纯异烟肼预防性治疗的保护效果可持续 19 年,如果没有再次感染,可能维持终身。Comstock^[18]的研究表明,异烟肼治疗 9 个月后,有效率可达到 90%。Pape 等^[19]的研究表明,12 个月的异烟肼治疗有明显的保护作用($RR=0.29$, 95% CI : 0.09~0.91)。翁丽霞和王勇^[20]在湖北省开展一项预防性治疗的随机对照试验,干预组预防性治疗方案为 3HR,对照组为空白对照,随访 1 年后,干预组未出现活动性结核病病例,而对照组发病率为 24.73%。戴景涛和卓玛^[21]开展了 3HR

的临床随机对照试验,随访 2 年后,干预组的发病率为 2%,对照组发病率为 10%,两组发病率的差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3. MDR/RR-TB 预防性治疗方案研究进展:当前,全人群的 LTBI 检测和预防性治疗显然不可行。因此,结核病预防性治疗应针对那些具有发展为活动性结核病高风险的人群^[22]。系统综述和荟萃分析表明,接触 MDR/RR-TB 患者的 LTBI 者患结核病的风险较高,通常在接触后 1~2 年内确诊^[23]。LTBI 者预防性治疗在控制 MDR/RR-TB 方面具有重要作用,并且有证据表明其能降低结核病发病风险^[24-25]。许多国际机构和专家还建议,对 MDR/RR-TB 患者接触者预防性治疗的研究应成为全球公共卫生研究的重点^[26-27]。一项系统回顾显示,耐多药结核病患者接触者中的 LTBI 者预防性治疗后,耐多药结核病的发病率约降低 90%^[28]。对耐多药结核病患者接触者进行有针对性地预防性治疗的潜在好处大于危害,但由于缺乏随机对照试验,干预措施的效果存在不确定性^[25]。

WHO 建议在 MDR-TB 患者接触者中使用氟喹诺酮类药物进行预防性治疗,联合左氧氟沙星和其他抗结核药物(如乙胺丁醇或乙硫酰胺)使用 6 个月,无论是否接受预防性治疗,都开展 2 年的临床随访。对 RR-TB 患者接触者可进行与 MDR-TB 患者接触者类似的预防性治疗^[29]。美国胸科学会和美国 CDC 建议吡嗪酰胺与乙胺丁醇或氟喹诺酮联合使用方案,开展 MDR-TB 患者接触者预防性治疗^[30]。美国加利福尼亚州公共卫生部和 Curry 国际结核病中心建议采用使用左氧氟沙星或莫西沙星,并联合使用对患者分离株敏感的药物(乙胺丁醇、环丝氨酸、对氨基水杨酸等)^[31]。美国胸科学会、欧洲呼吸学会和美国传染病学会共同发布的临床实践指南推荐单独使用新一代氟喹诺酮类药物或与乙胺丁醇等第 2 种抗结核药物联合使用^[32]。美国 CDC 建议针对免疫力正常的 MDR-TB 患者接触者使用 6 个月或更长时间的吡嗪酰胺联合乙胺丁醇或者吡嗪酰胺联合左氧氟沙星方案;而对免疫力低下或者 HIV 阳性的接触者需要将时间延长至 12 个月甚至更长^[15]。在欧盟国家中,有建议对耐多药结核病患者接触者进行至少 2 年的随访,有建议采取化学预防或后续行动,也有建议对进展为活动性结核病的高风险接触者进行化学预防,对进展风险较低的接触者进行随访跟踪^[33]。新西兰卫生部建议对未接受治疗的 MDR-TB 患者接触者应每半年监

测一次胸片随访接触者结核病发展情况,并持续 2 年^[34]。印度研究对于利福平耐药而氟喹诺酮类药物敏感的结核病患者接触者采取 6 个月左氧氟沙星方案^[35]。日本研究不建议对 MDR-TB 患者的接触者开展预防性治疗,认为对 LTBI 预防性治疗引起的耐药性可能进一步降低治愈的可能性。建议对 MDR-TB 患者接触者开展密切的随访观察,一旦发现 LTBI 进展为结核病患者立即提供恰当的治疗^[36]。澳大利亚推荐单独使用至少 6 个月的氟喹诺酮类药物(莫西沙星或左氧氟沙星),或使用氟喹诺酮类药物联合使用另一种药物(如乙胺丁醇或丙硫酰胺)^[37]。《中国结核病防治规划实施工作指南(2021 年版)》推荐耐多药结核病的预防性治疗需要结合患者耐药情况,选择敏感药品组成方案对密切接触者进行预防性治疗^[16]。

WHO 报告结果显示,在 RR-TB 患者中同时耐氟喹诺酮类药物的患者占 17.6%^[38]。我国 2010 年全国耐药监测数据结果显示在 MDR/RR-TB 患者中同时耐氧氟沙星的患者比例为 4.91%^[39]。在 MDR/RR-TB 患者中约有 5%~20% 同时氟喹诺酮类药物耐药,即其接触者无法从含氟喹诺酮类药物的预防性服药方案中获益。如果有确切证据显示接触的患者除 MDR/RR-TB 外还耐氟喹诺酮类药物,则不建议接触者开展预防性治疗,建议密切随访 2 年以上。LTBI 治疗前如果未能完全排除活动性结核病,可能增加对所使用药物的耐药性。但是目前预防性服药相关综述的结果显示,异烟肼或利福霉素预防性治疗的耐药风险并没有增加^[40-42]。目前关于 MDR/RR-TB 患者接触者 6 个月氟喹诺酮类药物预防性治疗方案文献较少,是否增加耐药风险还未见相关文献报道。严格开展预防性治疗前医学评价并坚持完成预防性治疗疗程是获得良好保护效果的重要决定因素。

4. MDR/RR-TB 预防性治疗效果研究进展:检索 PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台和江苏省结核病专报系统,以查找截至 2021 年 12 月发表的主要研究。纳入标准:①指示病例为经临床、影像学或实验室检查确诊为 MDR/RR-TB 患者;②有明确的预防性治疗方案;③有 LTBI 的筛查方法和诊断标准;④对接触者有随访。排除标准:①未提供研究类型或耐药类型;②重复发表的文献;③指示病例为非 MDR/RR-TB 患者。共纳入 11 项研究(已发表研究 8 项、未发表研究 3 项)^[43-50],其中 8 项研究有服药组和未服药组发病

情况,3项研究缺失服药组或未服药组发病情况。9项研究的指示病例为MDR-TB患者,2项研究的初始病例为RR-TB患者。11项研究纳入2 787例接触者和826例LTBI者,预防性治疗的532例LTBI者中,完成治疗375例(12例进展为活动性结核病);294例LTBI者未预防性治疗,其中22例进展为活动性结核病。Garcia-Prats等^[46]研究8例LTBI者,均进行了预防性治疗,尚无活动性结核病。Dayal等^[48]一项描述性研究报告31例LTBI者,均未进行预防性治疗,尚无活动性结核病。91例治疗的患者报告了不良反应,主要为恶心和腹痛。见表1。

在有服药组和未服药组发病数据的8项研究中,固定效应模型分析的森林图结果显示,治疗组的发病率低于对照组($OR=0.35$, $95\%CI: 0.13\sim 0.91$)。Bamrah等^[44]报告的119例LTBI者中,预防性治疗104例(完成治疗93例、尚无活动性结核病病例);未预防性治疗的15例中,3例发展为活动性结核病($OR=0.02$, $95\%CI: 0.00\sim 0.39$)。Huang等^[49]报告的410例LTBI者中,预防性治疗265例(完成治疗144例、2例发展为活动性结核病);未预防性治疗的145例中,10例发展为活动性结核病($OR=0.19$, $95\%CI: 0.04\sim 0.88$)。4项研究使用单异烟肼对MDR/RR-TB患者接触者进行预防性治疗,共纳入LTBI者522例,预防性治疗354例(完成治疗226例、12例发展为活动性结核病);未开展预防性治疗的168例中,16例发展为活动性结核病,固定效应模型分析的森林图结果显示,治疗组的发病率低于对照组,差异无统计学意义($OR=0.45$, $95\%CI: 0.14\sim 1.40$)。见表2。

5. 挑战与展望:随着2035年终结结核病战略目标的提出,各国已经开始认识到扩大预防性治疗的重要性。无论是在高流行和低流行地区,开展结核潜伏感染预防性治疗是实现这一愿景的关键组成部分。在MDR/RR-TB患者接触者中采用联合氟喹诺酮类二线药物的预防性治疗方案对LTBI者有保护作用,但是单纯的异烟肼方案作用不大。MDR/RR-TB患者接触者在开展化学预防性治疗前必须要经过当地权威专家组的讨论和决定,鉴于中断预防性服药的后果比不治疗更严重,建议对MDR/RR-TB患者接触者预防性服药采取直接面试下服药管理,并密切监测不良反应。无论是否开展预防性治疗,均建议每随访6个月开展1次胸部影像学检查,持续随访时间 ≥ 2 年。除此之外,还需要

持续优化MDR/RR-TB患者接触者预防性治疗方案的组成、剂量和持续时间,积极开发具有良好杀菌性能的新型药物,确定毒性更小和更可行的治疗策略。将来需要更多高质量的随机对照临床试验来进一步探索MDR/RR-TB患者接触者的预防性治疗方案和保护效果。

结核潜伏性感染预防性治疗的开展不能“一刀切”,需要综合风险群体发展为活动性结核病的可能性、结核病负担、资源的可及性以及公共卫生影响等多方面考虑。在结核病高负担地区由于结核病高患病率和高传播率,结核潜伏感染治疗效果持续时间依旧是个挑战,加上资源有限,实施结核病预防性治疗仍然是一个低优先级别。WHO管理指南中要求LTBI者管理的策略应包括识别高危人群、排除活动性结核病、检测LTBI、提供预防性治疗、监测不良事件、全程规范治疗和随访和评估。只有在充分评估患者的个人风险和收益基础上,对预防性治疗对象开展全程督导服药、监测和不良反应处理、提供必要的心理关怀等有效措施,才能提高预防性治疗对象的依从性,减少不规律用药和获得性耐药的风险,从而达到预期的预防性治疗效果。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王展:采集数据、分析数据;王文瑾:采集数据;丁晓艳、卢鹏、竺丽梅:文章审阅、提供行政、技术和材料支持;刘巧、陆伟:文章审阅、提供经费、行政、技术和材料支持

参 考 文 献

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2021[EB/OL]. (2021-10-14) [2022-07-02]. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>.
- [2] WHO. Global tuberculosis report 2020[EB/OL]. (2020-10-14) [2022-07-02]. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1312164/retrieve>.
- [3] 李相威,金奇,高磊.我国结核分枝杆菌潜伏感染流行现状[J].新发传染病电子杂志,2017,2(3):146-150. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2017.03.005.
Li XW, Jin Q, Gao L. A short review on the epidemiology of latent tuberculosis infection in China[J]. Electron J Emerg Infect Dis, 2017, 2(3): 146-150. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2017.03.005.
- [4] 肖和平.耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)[J].中国防痨杂志,2019,41(10):1025-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
Xiao HP. Guidelines for chemotherapy of drug-resistant tuberculosis (2019 edition) [J]. Chin J Antituberc, 2019, 41(10): 1025-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [5] Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, et al. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges[J]. Int J Infect Dis, 2017, 56: 68-76. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.11.006.
- [6] Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, et al. WHO

表1 纳入研究的基本特征

第一作者和文献	国家	病例数	耐药类型	研究类型	密切接触人数	结核潜伏感染筛查方法	判定标准 (mm)	完成筛查人数	结核潜伏感染例数	预防性治疗方案	随访时间 (年)	服药组 (例)		未服药组 (例)		不良反应类型		
												总数	完成	发病	未服药		发病	
Denholm ^[43]	澳大利亚	47	耐多药	回顾性队列	570	TST	≥10	552	49	9MFX; 6CFX; 6RFP+PZA+EMB; 6CFX+PZA; 9INH+PZA; 9EMB+PZA; 6EMB+PZA; 6RFP+EMB	16	18	11	0	31	2	4	轻微恶心/轻微腹痛/持续性瘙痒/持续性恶心
Bamrah ^[44]	美国	5	耐多药	前瞻性队列	232	TST	≥5	232	119	12MFX; 12LVFX; 12EMB+MFX; 12EMB+LVFX; 12ETH+LVFX	3	104	93	0	15	3	56	恶心/头晕/头痛/疲劳/肌肉疼痛/关节疼痛
Adler-Shohet ^[45]	美国	1	耐多药	前瞻性队列	118	TST	≥5	118	31	9LVFX; 9LVFX+PZA; 9ETH+PZA	2	26	15	0	5	0	26	关节痛/肌痛/腹痛/肝酶升高/光过敏/脚蹼疼痛/跟腱疼痛/皮疹/呕吐/红眼/夜惊/幻觉
Garcia-Prats ^[46]	南非	1	耐多药	横断面研究	38	TST	≥10	32	8	6INH+EMB+OFX	1	8	8	0	-	-	-	-
Wu ^[47]	中国	1	耐多药	前瞻性队列	53	TST	≥15	53	23	9INH	0.5	5	5	2	18	6	-	-
Dayal ^[48]	印度	43	耐多药	横断面研究	100	TST	≥10	100	31	-	-	-	-	-	31	0	-	-
Huang ^[49]	美国	-	耐多药	前瞻性队列	666	-	-	-	410	9INH	1	265	144	2	145	10	-	-
南京市研究现场数据 ^a	中国	4	利福平耐药	前瞻性队列	595	TST/γ-干扰素释放试验	≥15/γ-干扰素释放试验阳性	595	82	6INH	1.5	78	74	8	4	0	4	3人服用2~4个月肝功能异常, 1人服用4个月血压升高停药
Chang ^[50]	美国	55	耐多药	回顾性队列	247	TST	≥10	215	62	6MFX; 4INH+RFP; 6INH+RFP; 9INH+PZA; 5INH+RFP+PZA; 6INH+RFP+PZA	16	18	18	0	44	1	1	-
盐城市研究现场数据 ^a	中国	1	耐多药	前瞻性队列	119	TST/γ-干扰素释放试验	≥15/γ-干扰素释放试验阳性	119	7	6INH	1	6	3	0	1	0	0	-
镇江市研究现场数据 ^a	中国	1	利福平耐药	前瞻性队列	49	TST	≥15	49	4	6INH	0.5	4	4	0	-	-	0	-

注: TST: 结核菌素皮肤试验; MFX: 莫西沙星; CFEX: 环丙沙星; RFP: 利福平; PZA: 吡嗪酰胺; EMB: 乙胺丁醇; INH: 异烟肼; ETH: 乙硫异烟胺; LVFX: 左氧氟沙星; OFX: 氧氟沙星; -: 无数据; *: 未发表数据来源于本课题组基线/随访资料

表 2 预防性治疗与发病风险的关系

第一作者和文献	服药组		对照组		OR 值(95%CI)
	发病例数	总例数	发病例数	总例数	
全部治疗方案					
Denholm ^[43]	0	11	2	31	0.51(0.02~11.53)
Bamrah ^[44]	0	93	3	15	0.02(0.00~0.39)
Adler-Shohet ^[45]	0	15	0	5	1.00(0.02~50.40)
Wu ^[47]	2	5	6	18	1.33(0.17~10.25)
Huang ^[49]	2	144	10	145	0.19(0.04~0.88)
南京市研究现场数据 ^a	8	74	0	4	1.15(0.06~23.29)
盐城市研究现场数据 ^a	0	3	0	1	1.00(0.02~50.40)
Chang ^[50]	0	18	1	44	0.78(0.03~20.14)
合计	12	363	22	263	0.35(0.13~0.91)
单异烟肼治疗					
Wu ^[47]	2	5	6	18	1.33(0.17~10.25)
Huang ^[49]	2	144	10	145	0.19(0.04~0.88)
南京市研究现场数据 ^a	8	74	0	4	1.15(0.06~23.29)
盐城市研究现场数据 ^a	0	3	0	1	1.00(0.02~50.40)
合计	12	226	16	168	0.45(0.14~1.40)

注:^a未发表数据来源于本课题组基线/随访资料

- guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis:2011 update[J]. Eur Respir J, 2011, 38(3):516-528. DOI:10.1183/09031936.00073611.
- [7] Gilpin CM, Simpson G, Vincent S, et al. Evidence of primary transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the Western Province of Papua New Guinea[J]. Med J Aust, 2008, 188(3): 148-152. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2008.tb01557.x.
- [8] Deun AV, Maug AKJ, Salim MAH, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5):684-692. DOI:10.1164/rccm.201001-00770C.
- [9] Millard J, Ugarte-Gil C, Moore DAJ. Multidrug resistant tuberculosis[J]. BMJ, 2015, 350:h882. DOI: 10.1136/bmj.h882.
- [10] 周枫. 两所医院医务人员结核分枝杆菌潜伏感染及防制策略研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2015.
- Zhou F. Study of latent tuberculosis infection and prevention strategy among health care workers in two hospitals[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2015.
- [11] Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. N Engl J Med, 2015, 372(22):2127-2135. DOI:10.1056/NEJMra1405427.
- [12] Jagger A, Reiter-Karam S, Hamada Y, et al. National policies on the management of latent tuberculosis infection: review of 98 countries[J]. Bull World Health Organ, 2018, 96(3): 173-184F. DOI: 10.2471/BLT.17.199414.
- [13] 卢鹏, 成君, 路希维, 等. 科学开展预防性治疗 加速遏制结核进程[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(4):316-321. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.04.004.
- Lu P, Cheng J, Lu XW, et al. Scientific preventive treatment to accelerate the process of tuberculosis control[J]. Chin J Antituberc, 2020, 42(4): 316-321. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2020.04.004.
- [14] Zenner D, Beer N, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network Meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(4):248-255. DOI:10.7326/M17-0609.
- [15] David L, Richard J. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(4 Pt 2):S221-247. DOI:10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600.
- [16] 中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2021年版)[R]. 2021.
- Department of policy planning, National Center for Tuberculosis Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the implementation of tuberculosis prevention and control programs in China 2021 edition[R]. 2021.
- [17] Comstock GW, Woolpert SF, Baum C. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a progress report[J]. Am Rev Respir Dis, 1974, 110(2):195-197. DOI:10.1164/arrd.1974.110.2.195.
- [18] 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.
- [19] Pape JW, Jean SS, Ho JL, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection[J]. Lancet, 1993, 342(8866): 268-272. DOI:10.1016/0140-6736(93)91817-6.
- [20] 翁丽霞, 王勇. 学校涂阳肺结核密切接触者筛查及预防性服药效果分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2014, 41(4): 258-260. DOI: 10.3760/cma.issn.1673-4149.2014.04.011.
- Weng LX, Wang Y. Screening close contacts of smear-positive tuberculosis patients and the effectiveness of preventive medication in close contacts in school[J]. Int J Epidemiol Infect Dis, 2014, 41(4):258-260. DOI:10.3760/cma.issn.1673-4149.2014.04.011.
- [21] 戴景涛, 卓玛. 结核潜伏性感染预防性治疗效果分析[J]. 医药前沿, 2018, 8(31):219-220. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2018.31.177.
- Dai JT, Zhuo M. Effect of prophylactic treatment on latent tuberculosis infection[J]. J Front of Med, 2018, 8(31): 219-220. DOI:10.3969/j.issn.2095-1752.2018.31.177.

- [22] 李果, 庞先琼, 徐华, 等. 潜伏性结核感染诊治进展[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(1):91-95. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.01.017.
- Li G, Pang XQ, Xu H, et al. Progress in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection[J]. Chin J Antituberc, 2021, 43(1):91-95. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.01.017.
- [23] Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, et al. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2013, 41(1): 140-156. DOI: 10.1183/09031936.00070812.
- [24] Menzies D, Adjomey 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. DOI:10.1056/NEJMoa1714283.
- [25] WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [EB/OL]. (2018-02-15) [2022-07-02]. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1095572/retrieve>.
- [26] ECDC. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients[EB/OL]. (2012-05-20)[2022-07-02]. https://www.tbonline.info/media/uploads/documents/management_of_contacts_of_mdr_tb_and_xdr_tb_patients_%282012%29.pdf.
- [27] Cobelens FGJ, Helder E, Kimerling ME, et al. Scaling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: a prioritized research agenda[J]. PLoS Med, 2008, 5(7):e150. DOI:10.1371/journal.pmed.0050150.
- [28] Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(12):1670-1677. DOI:10.1093/cid/cix208.
- [29] WHO. WHO operational handbook on tuberculosis[EB/OL]. (2020-05-22) [2022-07-02]. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272664/retrieve>.
- [30] American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(4 Pt 2):S221-247. DOI: 10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600.
- [31] Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, 3rd edition/2022 Updates [EB/OL]. (2016-10-25) [2022-07-02]. <https://www.currytbccenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition>.
- [32] Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(10):e93-142. DOI:10.1164/rccm.201909-1874ST.
- [33] van der Werf MJ, Sandgren A, Manissero D. Management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in the European Union and European Economic Area[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(3): 426. DOI: 10.5588/ijtld.11.0605.
- [34] Ministry of Health. Guidelines for tuberculosis control in New Zealand 2019. Wellington: ministry of health 2019[EB/OL]. (2019-08-02) [2022-09-22]. <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/guidelines-tuberculosis-control-new-zealand-2019-august2019-final.pdf>.
- [35] National TB Elimination Programme. Guidelines for programmatic management of tuberculosis preventive treatment in India[EB/OL]. (2019-07-10) [2022-09-22]. <https://tbcindia.gov.in/WriteReadData/l892s/Guidelines%20for%20Programmatic%20Management%20of%20Tuberculosis%20Preventive%20Treatment%20in%20India.pdf>.
- [36] Prevention Committee of the Japanese Society for Tuberculosis, Treatment Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Treatment guidelines for latent tuberculosis infection[J]. Kekkaku, 2014, 89(1):21-37.
- [37] Queensland Health. Management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis[EB/OL]. (2017-04-12) [2022-09-22]. https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0023/444614/mdr-tuberculosis-contacts.pdf.
- [38] WHO. Global tuberculosis report 2022[EB/OL]. (2022-11-01) [2022-11-03]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>.
- [39] Zhao YL, Xu SF, Wang LX, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. N Engl J Med, 2012, 366(23):2161-2170. DOI:10.1056/NEJMoa1108789.
- [40] Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis[J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(5): 744-751. DOI:10.3201/eid1205.050681.
- [41] van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting[J]. AIDS, 2010, 24(7):1051-1055. DOI:10.1097/QAD.0b013e32833849df.
- [42] den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(8):1065-1071. DOI:10.5588/ijtld.15.0908.
- [43] Denholm JT, Leslie DE, Jenkin GA, et al. Long-term follow-up of contacts exposed to multidrug-resistant tuberculosis in Victoria, Australia, 1995-2010[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(10):1320-1325. DOI:10.5588/ijtld.12.0092.
- [44] Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(8):912-918. DOI:10.5588/ijtld.13.0028.
- [45] Adler-Shohet FC, Low J, Carson M, et al. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(6): 664-666. DOI:10.1097/INF.0000000000000260.
- [46] Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, et al. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(11): 1292-1298. DOI: 10.5588/ijtld.13.0872.
- [47] Wu XG, Pang Y, Song YH, et al. Implications of a school outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in Northern China[J]. Epidemiol Infect, 2018, 146(5): 584-588. DOI: 10.1017/S0950268817003120.
- [48] Dayal R, Agarwal D, Bhatia R, et al. Tuberculosis burden among household pediatric contacts of adult tuberculosis patients[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(10):867-871. DOI: 10.1007/s12098-018-2661-9.
- [49] Huang CC, Becerra MC, Calderon R, et al. Isoniazid preventive therapy in contacts of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(8): 1159-1168. DOI:10.1164/rccm.201908-1576OC.
- [50] Chang V, Ling RH, Velen K, et al. Latent tuberculosis infection among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis in New South Wales, Australia[J]. ERJ Open Res, 2021, 7(3):00149-2021. DOI: 10.1183/23120541.00149-2021.