

[文章编号] 1007-7669(2024)06-0401-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.06.01

重视风湿病儿童结核潜伏感染

隋坤鹏, 张 伟

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院 / 成都市妇女儿童中心医院 儿童风湿免疫科, 四川成都 611731)

[关键词] 风湿性疾病; 儿童; 分枝杆菌感染; 结核

[摘要] 结核潜伏感染 (LTBI) 是一种机体对结核分枝杆菌抗原刺激的持续免疫反应状态, 未发现活动性结核的临床证据。尽管 LTBI 不具有传染性, 但约 5%~15% 的患者会发展为活动性结核病, 年龄小和免疫抑制状态是 LTBI 进展为活动性结核病的危险因素。风湿病儿童由于自身免疫系统发育不成熟、风湿病本身及接受抗风湿药治疗等因素, 结核分枝杆菌易感性增加, LTBI 也容易发展为活动性结核病。我国仍是结核病高负担国家, 应重视风湿病儿童 LTBI, 积极发现 LTBI 并进行预防性抗结核治疗, 以防止活动性结核病发生, 保证风湿病儿童健康。

[中图分类号] R4; R978.3

[文献标志码] A

Attention to latent tuberculosis infection in rheumatic children

SUI Kun-peng, ZHANG Wei

(Pediatric Immunology and Rheumatology Department, the Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, UESTC/ Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu SICHUAN 611731, China)

[KEY WORDS] rheumatic diseases; children; mycobacterium infections; tuberculosis

[ABSTRACT] Latent tuberculosis infection (LTBI) is a state of persistent immune response to stimulation by *Mycobacterium tuberculosis* antigens without evidence of clinically manifested active tuberculosis. Although LTBI is not contagious, about 5%~15% patients will develop active tuberculosis. Young age and immunosuppression are risk factors for the progression of LTBI to active tuberculosis. Due to the immature immune system, rheumatic disease and anti-rheumatic drugs, children with rheumatic disease are more susceptible to *Mycobacterium tuberculosis*, and LTBI is also prone to develop into active tuberculosis. China is still a country with a high burden of tuberculosis, more attentions should be paid to LTBI in rheumatic children. Screening for LTBI and preventive anti-tuberculosis treatment can reduce the occurrence of active tuberculosis and ensure the health of rheumatic children.

据世界卫生组织 (WHO) 2022 年全球结核病报告^[1], 2021 年全球范围约有 1 060 万结核病新发病例, 其中 14 岁以下儿童约 120 万例, 占 11.3%; 约 160 万人死于结核病, 其中儿童约 22 万, 占 13.8%; 我国新

[收稿日期] 2023-08-09 [接受日期] 2023-12-21

[基金项目] 四川省卫生健康委员会重点研究项目 (20ZD019); 成都市技术创新研发项目 (2022-YF05-01236-SN); 四川省妇幼保健协会科研课题 (2020ZD06); 湖北陈孝平科技发展基金会 2021 年度免疫性疾病研究槐杞黄专项基金 (CXPJH121002-202149); 成都市妇女儿童中心医院 2021 年院内科研课题 (2022JC06)

[作者简介] 隋坤鹏, 男, 住院医师, 硕士, 主要从事儿童风湿免疫病的研究, E-mail: suikunpeng2411@outlook.com。张 伟, 男, 主任医师, 博士, 主要从事儿童风湿免疫病的研究, E-mail: gczhangwei@163.com

[责任作者] 张 伟

发病例数 78 万, 位列全球第三位, 仍是结核病高负担国家。结核潜伏感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 是一种机体对结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 抗原刺激的持续免疫应答状态, 通过影像学及症状体征检查, 未发现活动性结核的临床证据^[2]。尽管 LTBI 不具有传染性, 但约 5%~15% 的 LTBI 会发展为活动性结核病, 因此预防 LTBI 发展为结核病是一项实现个人和公共卫生目标的重要措施^[2]。风湿病患者由于存在自身免疫功能紊乱、使用免疫抑制剂等原因, 发生 LTBI 风险增加, 尤其年龄小于 5 岁的风湿病患儿 LTBI 更容易进展为重症结核病^[2], 在结核病高发地区, 结核病是造成风湿病患者死亡的重要原因之一^[3]。目前, 国内外已有成人风湿病合并 LTBI 诊治的专家共识, 但关于儿童风湿病合并 LTBI 的研究较少, 结合我国结核病高负担的背景, 应重视儿童风湿病合并 LTBI, 积极发现 LTBI 并进行预防性抗结核治疗, 防止 LTBI 再激活, 有效控制结核病, 保证风湿病儿童健康。

风湿病儿童 MTB 易感性与 LTBI 再激活 MTB 侵入机体后, 肺内巨噬细胞首先与 MTB 接触并通过吞噬-溶酶体融合、募集溶酶体酶、产生活性氧以及自噬和凋亡等机制, 发挥抗 MTB 作用, 并上调多种细胞因子如肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-1 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等诱导其他免疫细胞向 MTB 感染部位迁移, 帮助控制感染^[4]。吞噬 MTB 的树突状细胞迁移到外周淋巴结, 启动适应性免疫应答, 刺激 T 淋巴细胞分化并迁移到 MTB 感染部位, 参与形成肉芽肿, 并产生 γ -干扰素 (IFN- γ)、TNF- α 、IL-2 细胞因子发挥清除病原作用^[5]。B 淋巴细胞作为抗原提呈细胞参与 MTB 特异性 T 淋巴细胞分化, 产生 MTB 特异性抗体, 分泌细胞因子调节效应细胞功能, 限制结核感染播散^[6]。宿主可通过固有免疫和获得性免疫应答清除 MTB 感染, MTB 也可通过多种免疫逃逸机制避免被免疫系统清除^[7], LTBI 被认为是 MTB 和宿主免疫系统之间的动态平衡^[2]。由于风湿病发病机制涉及 T、B 淋巴细胞异常反应及活化, 自身免疫耐受受损, 导致机体处于免疫紊乱状态, 增加了 MTB 易感性。其可能机制包括自身 T 淋巴细胞稳态失衡引起 T 细胞耗竭, 不能产生足够对抗外界抗原的 T 细胞^[8]; T 细胞功能紊乱, 原始 CD4⁺ T 细胞分化成具有促炎和组织侵袭的效应细胞, 而不是分化为参与感染免疫的记忆 T 细胞, 削弱了抗 MTB 的作用^[9]; 补体受体表达降低, 使得补体介导的微生物清除受到影响, 导致感染风险增加^[10]。

各种免疫紊乱打破了 MTB 和宿主免疫系统之间的动态平衡, 导致 LTBI 再激活发展为活动性结核病, 也容易增加 MTB 的易感性。目前风湿病患者 LTBI 的发生情况尚无准确的流行病学数据, 已有的研究显示, 结核病高负担国家中的风湿病患者 LTBI 发病率高于普通人群^[11]。

风湿病治疗药物主要为各种免疫抑制剂, 包括糖皮质激素和改善病情抗风湿药 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 等, 这些药物的使用使患者处于一种暂时的免疫抑制状态, 是导致 MTB 易感及 LTBI 再激活风险增加的主要原因。

糖皮质激素使 MTB 感染风险增加的结论比较明确, 研究显示糖皮质激素剂量 $>7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 是患结核病的独立危险因素^[12], 长期、每日糖皮质激素超过 15 mg 的风湿病患者的 LTBI 再激活风险明显增高^[13]。而使用传统 DMARDs 治疗的类风湿关节炎患者的活动性结核病发病风险是普通人群的 3.17 倍, 其中甲氨蝶呤、来氟米特、环孢素的风险相对更高^[14]。

生物制剂 DMARDs 的出现极大改善风湿病儿童预后, 但也导致风湿病儿童 MTB 感染风险增加, 尤其是 TNF 抑制剂^[15]。TNF- α 抑制剂可以抑制由 TNF- α 介导的 T 淋巴细胞和巨噬细胞向 MTB 感染部位募集, 阻碍肉芽肿形成, 并下调巨噬细胞、自然杀伤细胞和 CD8⁺ T 细胞功能活性, 因此, 使用 TNF 抑制剂治疗的患者极易导致 LTBI 进展为活动性结核病^[4]。且使用 TNF- α 单克隆抗体发展为活动性结核病的风险较 TNF- α 受体抗体融合蛋白类高^[16, 17]。

使用 IL-6 受体单克隆抗体治疗风湿病, 在多个 III 期临床试验及真实世界研究中未发现结核感染, 显示出良好的安全性^[18-21], 但以上研究是在结核低负担国家完成的。在结核病高负担的印度, 使用 IL-6 受体单克隆抗体的 174 例风湿病患者有 13 例发生 LTBI, 但无进展为活动性结核病的病例^[22]。IL-1 在控制 MTB 感染中发挥重要作用, IL-1 α /IL-1 β 的表达缺陷会导致胞内 MTB 大量增殖^[23], 实际临床研究中, IL-1 抑制剂并没有增加 MTB 感染风险^[24, 25]。在我国结核病高负担的背景下, 风湿病儿童使用 IL-6、IL-1 抑制剂的结核感染问题仍需持谨慎态度。

无论是在结核病高负担或是低负担国家, 选择性 T 淋巴细胞共刺激调节剂阿巴西普在风湿病成人和儿童的研究均未发现 MTB 感染风险的增加^[26, 27]。但目前研究认为, 巨噬细胞控制 MTB 感染的作用, 需要经 T 淋巴细胞激活并到达肺部才能有效发挥^[4]。阿巴西普是一种可溶性融合蛋白, 通过与抗原提呈细胞表

面的 CD80 和 CD86 结合, 阻断后者与 T 淋巴细胞表面 CD28 的相互作用, 抑制 T 细胞活化, 减弱下游免疫及炎症反应^[27]。阿巴西普的药品说明书强调在开始阿巴西普治疗前应筛查有无 LTBI, 也提示该药抑制了 T 细胞激活, 有增加 MTB 感染或 LTBI 再激活的可能。

针对 B 淋巴细胞的生物制剂由于不抑制参与抗 MTB 的 T 淋巴细胞, 导致 MTB 感染及再激活风险较小, 随机对照研究显示, 无论成人还是儿童系统性红斑狼疮患者, 贝利尤单抗治疗没有增加 MTB 感染或 LTBI 再激活风险^[28, 29]。真实世界研究证实, 利妥昔单抗导致 MTB 感染风险较低, 即使存在 LTBI 的情况, 也没有报告发生 LTBI 再激活^[30, 31]。

化学靶向 DMARDs 主要为 JAK/STAT 信号通路抑制剂, 主要包括托法替布、巴瑞替尼、芦可替尼, 其中托法替布最为常用。系统性评价研究发现, 成人 JAK/STAT 信号通路抑制剂与 MTB 感染有关, 尤其是在经济状况较差、结核病流行的国家和地区^[32]。关于儿童的安全性研究较少, 托法替布治疗幼年特发性关节炎的 III 期临床研究中无 MTB 感染发生^[33]。

目前风湿病儿童使用抗风湿药, 尤其是生物制剂 DMARDs 及化学靶向 DMARDs 的安全性数据还不充分, 尤其缺乏在结核病高负担国家的研究数据, 考虑我国结核病高负担的背景, 在风湿病儿童治疗前及治疗中应重视 LTBI 的筛查。

风湿病儿童 LTBI 的诊断 各种抗风湿药的使用增加了风湿病儿童 MTB 感染及 LTBI 再激活风险, 建议抗风湿治疗前应行 LTBI 筛查, 在治疗过程中至少每年筛查 1 次^[11, 34]。LTBI 者无临床表现与影像学异常, 且诊断缺乏金标准, 主要通过结核菌素皮肤试验 (TST) 或 IFN- γ 释放试验 (IGRA) 检测对 MTB 抗原刺激的细胞介导免疫反应, 间接评估是否感染^[2]。

TST 是检测 MTB 感染的经典方法, 采用结核菌素纯蛋白衍生物 (PPD) 皮下注射, 观察皮肤硬结大小来判断结果, 操作简单, 价格低廉, 符合成本-效益原则, 至今仍作为 LTBI 诊断的重要方法。由于 TST 所用 PPD 与卡介苗 (BCG) 疫苗及非结核分枝杆菌 (NTM) 存在交叉抗原, 结果容易受 BCG 和 NTM 的影响, 出现较高的假阳性率^[2, 35], 因此特异性稍差。

IGRA 则是通过监测 MTB 抗原刺激后, 致敏的 T 淋巴细胞释放 IFN- γ 的水平来确定是否存在 MTB 感染^[2]。由于实验用抗原是 BCG 菌株和大多数 NTM 的基因组不能编码产生的抗原蛋白, 如早期分泌抗原-6 (ESAT-6) 和培养滤液蛋白-10 (CFP-10), 其结果不受 BCG 疫苗接种或大多数 NTM 感染的影响, 特异性

较高, 但费用较贵^[2]。目前 IGRA 常用两种方法检测, 一种是通过酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 MTB 感染后全血中 IFN- γ 的水平; 另一种是 T 细胞酶联免疫斑点法 (ELISPOT), 该方法是使用 MTB 特异性抗原进行刺激, 对外周血中释放 IFN- γ 的 T 淋巴细胞数量进行测定^[2]。一项荟萃分析评价上述检测方法在儿童结核感染中的诊断效能, 发现上述方法对活动性结核病的敏感性相似 (ELISA 为 70%, ELISPOT 为 62%, TST 为 71%), ELISA 检测特异性为 100%, ELISPOT 为 90%, TST 为 56%^[35]。由于 LTBI 诊断缺乏金标准, 风湿病患者使用免疫抑制剂可能使 TST 或 IGRA 出现假阴性, 在有条件的情况下联合 TST 和 IGRA 进行筛查, 可以提高检测敏感性^[11, 36]。

LTBI 判断标准^[37]: (1) 未接种 BCG 疫苗或无 NTM 影响时, PPD 试验硬结平均直径 ≥ 5 mm, 判定为存在 MTB 感染; (2) 已接种 BCG 疫苗或有 NTM 影响时, PPD 试验硬结平均直径 ≥ 10 mm, 判定为存在 MTB 感染; (3) 与活动性肺结核患者有密切接触的 5 岁以下儿童或 HIV 感染或使用免疫抑制剂治疗大于 1 个月, PPD 皮试硬结平均直径 ≥ 5 mm, 判定为存在 MTB 感染; (4) TST 阳性即表明受到 MTB 感染; (5) IGRA 检测阳性说明存在 MTB 感染。在判断 LTBI 时应注意, 由于以上检测方法受患者免疫状态和年龄等方面影响, 提示结果阴性时不能盲目排除 MTB 感染, 应结合患儿病情综合判断。

风湿病儿童 LTBI 的预防性抗结核治疗和管理 风湿病儿童若发现 LTBI 应尽早进行预防性抗结核治疗, 研究显示风湿病合并 LTBI 患儿经预防性抗结核治疗多预后良好, 很少发生活动性结核病甚至播散性结核。西班牙的一项研究^[38]提示, 风湿病儿童开始抗 TNF- α 治疗前对 LTBI 预防性抗结核治疗, 随访中位时间为 6.4 年, 12 例 LTBI 患者仅有 1 例发生活动性结核病, 但该例患者在 LTBI 预防性抗结核治疗后曾与结核病患者接触, 且两者菌株分型完全同源, 提示很可能为新发 MTB 感染而非 LTBI 再激活。另一项研究也显示, 无论结核病低负担国家 (西班牙), 还是高负担国家 (巴西), 在风湿病合并 LTBI 患儿中积极预防性抗结核治疗的益处, 40 例 (31 例 LTBI、9 例有结核病患者接触史) 儿童接受预防性治疗, 只有 3 例发生了活动性结核病^[39]。

风湿病合并 LTBI 接受预防性抗结核治疗的时机尚无儿童数据, 参考成人诊疗建议^[11]: 当病情危重需要立即使用生物制剂治疗时, 临床医生应充分评估患者 LTBI 激活风险, 在预防性抗结核治疗的基础上

同时使用生物制剂;若病情可暂缓糖皮质激素、传统 DMARDs、生物制剂 DMARDs (非 TNF 抑制剂) 治疗时,应在预防性抗结核治疗 1 个月后启动抗风湿治疗;尽可能在预防性抗结核治疗完成后再启动 TNF 抑制剂治疗。

根据我国相关共识,风湿病儿童 LTBI 预防性抗结核治疗方案以单用异烟肼 (isoniazid, INH) 6 个月或 9 个月 (6 INH 或 9 INH)、联合使用 INH 和利福平 (rifampicin, RFP) 3~4 个月 (3~4 INH+RFP) 为常用治疗方案;单用 RFP 3~4 个月 (3~4 RFP) 为备选治疗方案^[40]。中国防痨协会发布的《T/CHATA 015-2021 儿童结核分枝杆菌潜伏感染检测和预防性治疗》标准在上述方案基础上,增加了 INH 和利福喷丁 (rifapentine) 联合使用 3 个月,每周 2 次,作为 5 岁以上 LTBI 的预防性抗结核治疗方案^[36]。

风湿病患儿预防性抗结核治疗前,首先应排除活动性结核病,同时排除没有预防性抗结核治疗的禁忌,充分告知并签署知情同意书,加强宣教,提高儿童治疗依从性,做好登记管理,定期随访观察,监测药物不良反应,并密切观察临床疗效,一旦发展为活动性结核病,须立即停止预防性抗结核治疗,采用规范的抗结核治疗。

小结 风湿病儿童由于年龄小、疾病本身及抗风湿药的使用,增加了 MTB 感染及 LTBI 发展为活动性结核病的风险。应重视对风湿病儿童 LTBI 的临床研究,规范开展 LTBI 筛查,及时预防性抗结核治疗,减少活动性结核病的发生,保证风湿病患儿健康。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. WHO's global tuberculosis report 2022 [R] . Geneva:WHO, 2022.
- [2] SHAH M, DORMAN SE. Latent tuberculosis infection [J] . N Engl J Med, 2021, 385 (24) : 2271–2280.
- [3] di FRANCO M, LUCCHINO B, SPAZIANTE M, et al. Lung infections in systemic rheumatic disease: focus on opportunistic infections [J] . Int J Mol Sci, 2017, 18 (2) : 293.
- [4] RAVESLOOT-CHAVEZ MM, van dis E, STANLEY SA. The innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection [J] . Ann Rev Immunol, 2021, 39: 611–637.
- [5] JASENOSKY LD, SCRIBA TJ, HANEKOM WA, et al. T cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans [J] . Immunol Rev, 2015, 264 (1) : 74–87.
- [6] RIJNINK WF, OTTENHOFF THM, JOOSTEN SA. B-cells and antibodies as contributors to effector immune responses in tuberculosis [J] . Front Immunol, 2021, 12 : 640168.
- [7] CHAI Q, WANG L, LIU CH, et al. New insights into the evasion of host innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis* [J] . Cell Mol Immunol, 2020, 17 (9) : 901–913.
- [8] FRENZ T, GRABSKI E, BUSCHJAGER D, et al. CD4 (+) T cells in patients with chronic inflammatory rheumatic disorders show distinct levels of exhaustion [J] . J Allergy Clin Immunol, 2016, 138 (2) : 586–589.
- [9] WEYAND CM, GORONZY JJ. The immunology of rheumatoid arthritis [J] . Nat Immunol, 2021, 22 (1) : 10–18.
- [10] KANG I, PARK SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies [J] . Curr Opin Rheumatol, 2003, 15 (5) : 528–534.
- [11] 王庆文, 陈秋奇, 钟剑球, 等. 风湿性疾病患者合并结核分枝杆菌潜伏感染诊治的专家共识 [J] . 中华内科杂志, 2022, 61 (12) : 1300–1309. WANG QW, CHEN QQ, ZHONG JQ, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases [J] . Chin J Internal Med, 2022, 61 (12) : 1300–1309.
- [12] CHAN MJ, WEN YH, HUANG YB, et al. Risk of tuberculosis comparison in new users of antitumour necrosis factor- α and with existing disease-modifying antirheumatic drug therapy [J] . J Clin Pharm Ther, 2018, 43 (2) : 256–264.
- [13] LONG W, CAI F, WANG X, et al. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients [J] . Infect Dis (Lond), 2020, 52 (2) : 80–86.
- [14] AI JW, ZHANG S, RUAN QL, et al. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α antagonist: a meta analysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies [J] . J Rheumatol, 2015, 42 (12) : 2229–2237.
- [15] GARDAM MA, KEYSTONE EC, MENZIES R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management [J] . Lancet Infect Dis, 2003, 3 (3) : 148–155.
- [16] XIE X, LI F, CHEN JW, et al. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: from bench to bedside [J] . J Microbiol Immunol Infect, 2014, 47 (4) : 268–274.
- [17] DIXON WG, HYRICH KL, WATSON KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) [J] . Ann Rheum Dis, 2010, 69 (3) : 522–528.
- [18] BRUNNER HI, RUPERTO N, ZUBER Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in the open-label two-year extension of a phase III Trial [J] . Arthritis Rheumatol, 2021, 73 (3) : 530–541.
- [19] BRUNNER HI, RUPERTO N, ZUBER Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-

- blind withdrawal trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (6): 1110–1117.
- [20] YOKOTA S, IMAGAWA T, MORI M, *et al.* Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41 (4): 759–767.
- [21] YOKOTA S, ITOH Y, MORIO T, *et al.* Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (9): 1654–1660.
- [22] SHOBHA V, CHANDRASHEKARA S, RAO V, *et al.* Biologics and risk of tuberculosis in autoimmune rheumatic diseases: a real-world clinical experience from India [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22 (2): 280–287.
- [23] SILVERIO D, GONCALVES R, APPELBERG R, *et al.* Advances on the role and applications of interleukin-1 in tuberculosis [J]. *MBio*, 2021 12 (6): e0313421.
- [24] ROMANO M, ARICI ZS, PISKIN D, *et al.* The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74 (7): 1102–1121.
- [25] SOTA J, VITALE A, INSALACO A, *et al.* Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37 (8): 2233–2240.
- [26] BRUNNER HI, TZARIBACHEV N, VEGA-CORNEJO G, *et al.* Subcutaneous abatacept in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70 (7): 1144–1154.
- [27] RUPERTO N, LOVELL DJ, QUARTIER P, *et al.* Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9636): 383–391.
- [28] BRUNNER HI, ABUD-MENDOZA C, VIOLA DO, *et al.* Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (10): 1340–1348.
- [29] NAVARRA SV, GUZMAN RM, GALLACHER AE, *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9767): 721–731.
- [30] YONEKURA CL, OLIVEIRA RDR, TITTON DC, *et al.* Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases [J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57 Suppl 2: 477–483.
- [31] NISAR MK, RAFIQ A, OSTOR AJK. Biologic therapy for inflammatory arthritis and latent tuberculosis: real world experience from a high prevalence area in the United Kingdom [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 4 (12): 2141–2145.
- [32] CANTINI F, BLANDIZZI C, NICCOLI L, *et al.* Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus kinases [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19 (7): 861–872.
- [33] RUPERTO N, BRUNNER HI, SYNOVERSKA O, *et al.* Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10315): 1984–1996.
- [34] 中华医学会儿科学分会风湿病学组, 中国医师协会风湿免疫科医师分会儿科学组, 海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会儿童学组, 等. 幼年特发性关节炎生物制剂及小分子靶向药物治疗专家共识 (2022 版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37 (14): 1066–1073.
- [35] SUN L, XIAO J, MIAO Q, *et al.* Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2011, 63 (2): 165–173.
- [36] 王泽明, 申阿东. 《儿童结核分枝杆菌潜伏感染检测和预防性治疗》标准解读 [J]. *中国防痨杂志*, 2023, 45 (1): 13–17. WANG ZM, SHEN AD. Interpretation of the standard of detection and preventive treatment of latent tuberculosis infection in children [J]. *Chin J Antituberc*, 2023, 45 (1): 13–17.
- [37] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国结核病预防控制工作技术规范 (2020 年版) 的通知 [EB/OL]. (2020-04-02) [2023-10]. <https://tb.chinaacdc.cn/ggl/202004/P020200414515703939844.pdf>.
- [38] CALZADA-HERNANDEZ J, ANTON J, MARTIN de CARPI J, *et al.* Dual latent tuberculosis screening with tuberculin skin tests and QuantiFERON-TB assays before TNF- α inhibitor initiation in children in Spain [J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182 (1): 307–317.
- [39] PIOTTO D, NICACIO A, NETO A, *et al.* Spotlight on latent tuberculosis infection screening for juvenile idiopathic arthritis in two countries, comparing high and low risk patients [J]. *Adv Rheumatol*, 2022, 62 (1): 20.
- [40] 中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 等. 儿童结核分枝杆菌潜伏感染筛查和预防性治疗专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (4): 345–349.