



中国防痨杂志
Chinese Journal of Antituberculosis
ISSN 1000-6621, CN 11-2761/R

《中国防痨杂志》网络首发论文

题目： 世界卫生组织《耐药结核病和丙型肝炎治疗的联合管理（2024 快讯版）》
解读
作者： 杨梁梓，张培泽，卢水华
DOI： 10.19982/j.issn.1000-6621.20240191
收稿日期： 2024-05-15
网络首发日期： 2024-06-21
引用格式： 杨梁梓，张培泽，卢水华. 世界卫生组织《耐药结核病和丙型肝炎治疗的联合管理（2024 快讯版）》解读[J/OL]. 中国防痨杂志.
<https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20240191>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

• 标准解读 •

世界卫生组织《耐药结核病和丙型病毒性肝炎治疗的联合管理（2024 快讯版）》解读

杨梁梓 张培泽 卢水华

基金项目：广东省高水平临床重点专科基金深圳市配套经费资助（结核病科，SZGSP010）；深圳市结核病临床研究中心（20210617141509001）；广东省感染性疾病（结核病）临床医学研究中心（2020B1111170014）

作者单位：深圳市第三人民医院/南方科技大学第二附属医院/国家感染性疾病临床医学研究中心，深圳 518112

通信作者：卢水华，Email: lushuihua66@126.com



【摘要】世界卫生组织于 2024 年 4 月 9 日发布了《耐药结核和丙型肝炎治疗的联合管理（2024 快讯版）》。本文中，笔者介绍了该指南内容的要点，包括耐药结核病与丙型病毒性肝炎共病治疗管理的背景、指南更新的主要关键证据及主要发现，并总结下一步指南更新方向，同时，就该指南在中国临床实践的可行性和未来研究方向提出了思考和讨论。

【关键词】结核，肺；抗药性，细菌；肝炎，丙型；共病现象；疾病管理

doi: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240191

【中图分类号】R52；R512.6

Interpretation of World Health Organization's Co-administration of treatment for drug-resistant tuberculosis and hepatitis C: rapid communication. Yang Liangzi, Zhang Peize, Lu Shuihua. Shenzhen

Third People's Hospital/The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Southern University of Science and Technology/ National Clinical Research Center for Infectious Disease, Shenzhen 518112, China

Corresponding author: Lu Shuihua, Email: lushuihua66@126.com

【Abstract】 World Health Organization (WHO) issued recommendations for Co-administration of treatment for drug-resistant tuberculosis and hepatitis C: rapid communication on April 9, 2024. The authors introduce the main points of the content of the report, including the background, the main key evidence and main findings of the update, the summary and the next step to release the guideline update, etc., and put forward thoughts and discussions on the feasibility and future research direction of the report in clinical practice in China.

【Key words】 Tuberculosis, Pulmonary; Drug resistance, Bacterial; Hepatitis C; Comorbidity; Disease management

【Fund program】 Shenzhen Fund for Guangdong Provincial High-level Clinical Key Specialties(SZGSP010); Shenzhen Clinical Research Center for Tuberculosis (20210617141509001) ; Guangdong Clinical Research Center for Tuberculosis (2020B1111170014)

2022 年, 全球估计罹患利福平耐药/耐多药结核病 (rifampicin-/multidrug-resistant tuberculosis, RR/MDR-TB) 患者有 41 万例 (95%*UI*: 370 000~450 000)^[1]。虽然 RR/MDR-TB 患者治愈成功率目前稳步提升, 但总体治愈率仍然很低。2020 年, RR/MDR-TB 患者全球治疗成功率为 63%, 相比 2019 年的 60%和 2012 年的 50%稍有升高。RR/MDR-TB 治疗面临诸多挑战, 特别是对已有肝病基础的患者, 由于某些抗结核药物具有潜在肝毒性, 药物性肝损伤发生风险可能增加。

因注射毒品、无家可归或监禁等风险, 慢性丙型肝炎 (简称“慢性丙肝”) 与结核病的流行病学存在显著重叠。慢性丙肝或乙型肝炎可能增加抗结核药物相关肝毒性风险, 从而影响药物选择, 对结核病治疗产生负面影响, 可能降低结核病治愈率。全球结核病患者丙型肝炎病毒 (HCV) 抗体的血清阳性率估计为 10.4%, 远高于一般人群的平均水平 (1.4%); 此外, 研究表明, 在注射违禁药物的结核病患者中, HCV 的感染率高达 92.5% (95%*CI*: 80.8~99.0)^[2-3]。

短疗程 (12~24 周) 口服直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agents, DAA) 已彻底改变丙肝的治疗模式, 治愈率高, 超过 90%的患者可达到持续病毒学应答 (sustained virologic response, SVR), 表明病毒不仅被清除, 同时具有良好的安全性和耐受性。已知 DAA 与利福霉素类药物存在药物间相互作用, 限制了两者在丙肝合并药物敏感结核病治疗中的联合使用。目前, 对 MDR-TB 合并丙肝患者共病管理研究甚少, 且各国管理政策不尽相同。尽管直接证据有限, 但丙肝合并 RR/MDR-TB 的联合治疗是可行且有益的。因此, 世界卫生组织对耐药结核病 (DR-TB) 合并丙肝联合治疗的文献进行系统性回顾, 但结果表明, 这一主题已发表证据极为有限。

为解决这一问题, 世界卫生组织全球结核病规划项目 (WHO/MTB) 从各国专家中公开征集“专家证据”。“专家证据”是指在特定领域具有丰富知识或技能的个人的观察或经验。在某些情况, 如已发表的直接证据极其稀缺, 可以考虑这种方法。如“专家证据”收集采用的是系统和透明的方法, 对证据的描述可最大程度地减少对其是否支持或不支持某一结论的解释, 证据等级可等同于 GRADE 分级标准框架中的病例报告或病例系列。

2023 年 11 月, 独立指南制定小组 (GDG) 对这些专家证据进行证据推荐建议分级, 评估 GRADE 流程。2024 年 4 月 9 日世界卫生组织发布关于肺结核合并疾病的治疗管理指南——《耐药结核病和丙型肝炎治疗的共同管理 (2024 快讯版)》^[4], 主要关键内容包括: 现有证据表明确诊为 RR/MDR-TB 和丙肝共病患

者在程序化管理的联合治疗中可获益；同时，进行丙肝治疗的 RR/MDR-TB 患者可以接受较短或较长时间的全口服治疗方案，能获得更好的治疗结局。详细的证据结果及推荐意见更新即将发布在新版世界卫生组织耐药结核病治疗指南中，旨在向国家结核病规划（NTP）和其他利益攸关方发布联合管理 DR-TB 与丙肝治疗的主要影响，以促进在国家层面的整合和规划^[2-3]。

一、更新的关键内容

（一）专家证据

从专家证据中获取关于丙肝和 RR/MDR-TB 共病患者治疗策略的结果：（1）9 个国家的 16 名临床专家参与了专家证据的收集。（2）报道了 135 例接受 MDR-TB 和丙肝联合治疗的患者情况，以及 439 例在完成结核病治疗后接受丙肝治疗患者的治疗结果。（3）8 名专家比较分析了来自 2 个队列的数据。（4）另外 8 名专家仅描述性分析了干预或比较的队列的数据。

证据的整体质量非常低，效果估计是基于专家回访或记录的结局数据。

（二）主要发现

证据表明，与单独进行 MDR-TB 治疗并延迟丙肝治疗相比，两者联合治疗可提高 MDR-TB 治疗的成功率，减少治疗失败、失访和死亡。在治疗 RR/MDR-TB 期间，也可提高丙肝治疗的依从性。丙肝和 RR/MDR-TB 联合治疗是可行的，且总体获益可能大于潜在风险。

（三）总结

1. 证据表明，确诊为 RR/MDR-TB 和丙肝共病患者在程序化管理的联合治疗中可获益。值得注意的是，同时进行丙肝治疗的 RR/MDR-TB 患者可以接受较短或较长时间的全口服治疗方案。

2. 与 RR/MDR-TB 治疗完成后再行丙肝治疗相比，两者联合同时治疗可能获得更好的治疗结局及成本效益。这适用于所有确诊为 MDR/RR-TB 和 HCV 共病的患者。

3. 在 DR-TB 和丙肝共病的患者中，丙肝和 RR/MDR-TB 联合治疗可能比完成 RR/MDR-TB 治疗后再进行丙肝治疗有更好的治疗结局。

4. 使用丙肝和 RR/MDR-TB 的联合治疗方案管理策略应考虑潜在的药物间相互作用和患者药物选择偏好。不应延迟启动 MDR-TB 的治疗。

治疗实施应遵循世界卫生组织推荐标准，包括以患者为中心的护理和支持、积极的药物安全性监测和管理，以及患者定期监测随访。

二、下一步更新内容

1. 新版世界卫生组织耐药结核病治疗整合指南中将包括更新的推荐意见及指南分析的证据详细结果。

2. 新版世界卫生组织整合指南将同时更新《结核病操作手册：模块 4：治疗》，详细介绍患者选择、方案设计、亚组注意事项、药物间相互作用及规划监测和评估。

三、更新内容解读

RR/MDR-TB 治疗目前仍面临巨大挑战。现有研究方向大都关注在“全口服药物、减少联合用药、缩短总疗程”等方面。实际影响治疗结局的因素是多方面的。继 2023 年 11 月世界卫生组织发布整合指南（模块 6：肺结核与合并疾病）后，其指南研究方向也开始关注到结核病与合并疾病的治疗管理。后续可能会更新更多的合并疾病管理策略。

此次快讯更新中，现有证据质量低。虽然已公开征集，但现有证据仅为专家意见，仅有两个队列比较分析及描述性分析，总体数据纳入的病例数亦较少。因此，需要开展更多的临床研究对证据进行补充，如多中心随机对照研究、前瞻性大样本量的队列研究。此外，还需要解决药物选择、患者依从性、经济成本效益、不同丙肝基因分型治疗策略、特殊人群筛查、合并丙肝的结核分枝杆菌潜伏感染人群用药及治疗管理、慢性丙肝进展至肝硬化过程中具有预警作用的生物学标志物，以及合理的诊断及筛查方法等临床问题。

中国耐药结核病和丙肝流行仍严峻。中国 RR/MDR-TB 患者数量位居全球第五，同时，根据 Polaris Observatory HCV Collaborators 发表的数据，2020 年我国估计 HCV 感染者 948.7 万例。在我国结核病患者中 HCV 感染的比例为 1.6%~6.7%；而在 HCV 感染者中，结核病合并 HCV 感染的比例也有 0.7%，其比例低可能与结核病检测方法敏感度低和主动筛查者少有关^[5]。2022 年我国发布了《丙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[6]，但未包括合并活动性结核病、耐药结核病相关治疗策略管理的内容。因此，需要更新适合我国国情的指南、专家共识等。同时，我国仍缺乏多中心临床试验数据，仅有研究多集中在丙肝药物性肝损伤方面，需要开展更多世界卫生组织指南鼓励关注的耐药结核病合并丙肝治疗方向的研究，才能切实降低我国 RR/MDR-TB 合并丙肝的发病率和死亡率，达到实现 2030 年消除病毒性肝炎公共卫生危害的目标^[7]和“2035 年终结结核病流行”目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 杨梁梓：酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、行政/技术/材料支持、指导、支持性贡献；张培泽：酝酿和设计实验、实施研究；卢水华：酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [2] Olaru ID, Beliz Meier M, Mirzayev F, et al. Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2023, 58:101938. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101938.

- [3] Merza MA, Haji SM, Alsharafani AM, et al. Low prevalence of hepatitis B and C among tuberculosis patients in Duhok Province, Kurdistan: Are HBsAg and anti-HCV prerequisite screening parameters in tuberculosis control program?. *Int J Mycobacteriol*, 2016, 5(3):313-317. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.06.019.
- [4] World Health Organization. Co-administration of treatment for drug-resistant tuberculosis and hepatitis C: rapid communication. Geneva: World Health Organization, 2024.
- [5] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(5): 396-415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
- [6] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022年版). *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(12): 1332-1348. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20221220-00605.
- [7] 国家卫生健康委办公厅, 科技部办公厅, 工业和信息化部办公厅, 等. 关于印发消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案(2021—2030年)的通知. 国卫办疾控函(2021)492号. 2021-08-31.

(收稿日期: 2024-05-15)

(本文编辑: 李敬文)