

· 指南 · 规范 · 共识 ·

卡介苗不良反应临床处理指南

中华医学会结核病学分会 中国防痨协会学校与儿童结核病防治专业分会

【摘要】 卡介苗(bacillus Calmette-Guérin, BCG)是一种预防结核病的减毒活疫苗,是至今全球接种最广泛、最安全的疫苗之一。中国自 1978 年开始广泛接种 BCG 后,儿童粟粒性结核病及结核性脑膜炎的发病率和死亡率显著降低。除了应用于预防结核病外,BCG 也常用于膀胱原位癌灌注治疗,采用 BCG 灌注可以降低和延缓非肌层浸润性膀胱癌的复发和进展,是目前公认效果最佳的膀胱灌注药品。但是由于生产工艺、疫苗毒力强弱、疫苗使用方法及个体差异等因素,BCG 接种及灌注后的不良反应也时有发生。目前,BCG 不良反应的临床处理尚未统一和规范。为此,中华医学会结核病学分会联合中国防痨协会学校与儿童结核病防治专业分会,组织专家进行深入讨论,制定了《卡介苗不良反应临床处理指南》。本指南介绍了 BCG 种类、使用方法,以及 BCG 不良反应的表现、诊断、治疗及预防等,以期医护人员用于规范处理 BCG 不良反应。

【关键词】 卡介苗; 药物毒性; 治疗应用; 指南

Guideline for clinical management of adverse reactions of bacillus Calmette-Guérin Tuberculosis Branch of Chinese Medical Association, School and Children Tuberculosis Branch of Chinese Antituberculosis Association.

Corresponding authors: LU Shui-hua, Email: tubercle@shphc.org.cn; LI Liang, Email: liliang69@vip.sina.com

【Abstract】 Bacillus Calmette-Guérin (BCG) is a live attenuated vaccine against tuberculosis, and is one of the most widely used and safest vaccines in the world. The prevalence and mortality of miliary tuberculosis and tuberculous meningitis in children have significantly decreased since being vaccinated with BCG from 1978 in China. BCG is applied in the prevention of tuberculosis, in addition, it is also commonly used in perfusion therapy for bladder carcinoma *in situ*. BCG instillation helps to reduce and delay the recurrence and progression of non-muscle invasive bladder carcinoma, it is considered as the best intravesical instillation drug at present. However, due to the production process, the virulence of the vaccine, the methods of usage of the vaccine, individual differences and other factors, the adverse reactions after BCG vaccination and perfusion often occur. The clinical treatment of BCG adverse reactions has not been standardized by now. Therefore, the Tuberculosis Branch of Chinese Medical Association, the School and Children Tuberculosis Branch of Chinese Antituberculosis Association organized some experts to formulated the "Guideline for Clinical Treatment of BCG Adverse Reactions" after discussions. The guideline includes the types of BCG, the methods of usage, and clinical characteristics, diagnostic criteria, treatment and prevention of the adverse reactions of BCG vaccine, in order to standardize with the treatment for the adverse reactions of BCG.

【Key words】 BCG vaccine; Drug toxicity; Therapeutic uses; Guidebooks

概 述

一、前言

卡介苗(bacillus Calmette-Guérin, BCG)是一种预防结核病的减毒活疫苗,自 1921 年应用于人体,是至今全球接种最广泛、最安全的疫苗之一^[1]。已证实接种 BCG 对儿童粟粒性结核病及结核性脑膜炎预防效果显著,重症结核发病率最高可减少 92%^[2],保护期限通常为 10~15 年。BCG 对成人肺结核的保护效力在不同研究报告中具有较大差别,主要受人群免疫前是否经过严格结核菌素皮肤



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍,该研究的附加说明,与读者的交互问答,拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.06.002

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10731301);上海市临床重点专科建设项目(shslczdk03002);国家自然科学基金(81770011,81900005)

通信作者:卢水华,Email:tubercle@shphc.org.cn;李亮,Email:

liliang69@vip.sina.com

万方数据

试验(tuberculin skin test, TST)筛选和研究质量等因素的影响,通常在新生儿中可获得更高的疫苗效力。此外,BCG 对麻风分枝杆菌、溃疡分枝杆菌和非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)感染均具有一定的预防保护作用。同时,BCG 在其他疾病的治疗中也发挥重要作用,如膀胱癌。1976 年,美国首次报道 BCG 在预防非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)术后复发中具有显著疗效。对于单独使用 BCG 膀胱灌注疗效不显著的患者也有采用 BCG 联合其他化疗药物的疗法。

由于生产工艺、疫苗毒力强弱、疫苗使用方法及个体差异等因素,BCG 接种及灌注后的不良反应也时有发生,包括局部脓肿、卡介苗反应性淋巴结炎(BCG reactive lymph node phlogistic, BCG-itis)和全身播散性卡介苗病等。目前,BCG 不良反应的临床处理尚未统一和规范,为此,中华医学会结核病学分会联合中国防痨协会学校与儿童结核病防治专业分会于 2019 年 6 月成立指南制定工作组,确定在全面检索文献的基础上,获取相关研究结果,并经过严格的文献评价以制定循证医学指南。

二、编写方法

本指南供儿科、感染科、结核科、泌尿外科、肿瘤科及移植科医生,公共卫生领域工作人员和相关护理人员使用;主要适用人群包括 BCG 初种、复种,以及膀胱癌 BCG 灌注患者。

指南制定组通过专家讨论、问卷调查、个人访谈等多种方式,收集临床医生关注的临床问题,构建问题遵循临床研究设计时使用的“PI(E)CO”原则,P 代表研究对象(participants);I/E 代表干预(intervention)或暴露(exposures);C 代表比较(control);O 代表结局指标(outcome)。经多轮专家讨论,最终确定了 5 个临床问题,包括:BCG 的使用方法及适用范围、BCG 常见不良反应表现、BCG 不良反应的诊断、BCG 不良反应的处理和播散性卡介苗病的筛查及预防。

本指南的制定根据构建的临床问题,系统检索 PubMed 生物医学文献数据库、Embase 数据库、中国知网(CNKI)、维普(VIP)数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库,共获取相关文献 112 篇,筛选出具有临床指导意义的文献 47 篇。检索时限均截止到 2020 年 5 月 31 日。

针对纳入研究的不同类型,采用不同的质量评价工具对其评价。采用 AMSTAR 评价系统评

价 Meta 分析的质量;采用 Cochrane 风险偏倚评估工具评价随机对照试验的质量;采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)文献质量评价量表评价观察性研究质量。由 2 名专家同时开展背对背的评价,若出现分歧,通过讨论或者咨询第三人解决。基于证据体的结果,采用推荐分级的评价、制定与评估(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法对证据和推荐意见进行分级。根据 GRADE 评价方法,证据质量可分为高、中、低、极低等 4 个等级。随机对照研究的初始证据等级为高,观察性研究为低,分级过程中从 5 个降级因素(局限性、不精确性、不一致性、间接性、发表偏倚)和 3 个升级因素(效应量大、剂量反应关系、负偏倚)对证据体进行动态评价。同时,基于检索纳入的文献,指南制定组从证据质量、成本效果、患者的偏好与价值观及资源的可及性等多维度形成推荐意见。推荐意见分为强推荐、中等强度推荐、弱推荐。由指南制定组撰写指南初稿,初稿形成后送指南外审组审阅,并根据评审意见修改和完善。

本指南已在国际实践指南注册平台(International Practice Guidelines Registry Platform, IPGRP)注册,并通过平台审批,注册号为 IPGRP-2020CN084。本指南的制定过程对利益冲突进行了有效的管理,要求指南指导组、指南制订组、指南证据评价组和指南外审组所有成员填写利益冲突声明表,不存在相关利益冲突。

BCG 接种及不良反应

一、BCG 简介

BCG 菌株源自 1902 年分离的 1 株牛分枝杆菌,经 13 年 230 余次连续传代后获得减毒疫苗株。原始的 BCG 菌株经全球不同实验室、不同传代方式,形成了表型与基因型各不相同的疫苗生产株,全球疫苗生产株有莫斯科株(BCG Moscow-368)、保加利亚株(Bulgarian Sofia SL222)、东京 172-1 株(BCG Tokyo 172-1)、法国巴斯德 1173P2 株(BCG Pasteur1173P2)、丹麦 1331 株(BCG Danish1331),以及从丹麦菌株衍生的格兰素 1077 株(BCG Glaxo1077)、巴西株(BCG Moreau-RJ)等。

目前,我国儿童免疫规划使用的皮内注射用 BCG 的生产用菌株源于 1948 年陈正仁、魏锡华及朱宗尧赴丹麦学习考察 BCG 制造与使用情况后引进的丹麦 823 亚株。此后,由于培养方式的差异,逐渐形成北京株 D1、上海株 D2 及差异甚大的兰州株

(D2L)。为确保菌株特性的稳定,1979 年上海株 D2 连续在无胆汁苏通培养基传代 10 次后冻干保存,称为卡介苗 D2PB302 菌株(国内外总计传 1155 代,简称“D2-1155”)。20 世纪 80 年代,我国还曾引进巴西株和日本 172 菌株进行疫苗生产。为确保疫苗质量,我国进行了长达三十余年的 BCG 选种研究,对众多的生产用菌株进行了系统的生物学、免疫学、动物效力评价,以及临床安全性和效力的比较研究。最终,确定卡介苗 D2PB302 菌株具有良好的动物抗结核免疫力,制成冻干菌苗热稳定性好,大规模人群接种免疫原性好、接种不良反应少。1992 年,卫生部宣布卡介苗 D2PB302 菌株为我国皮内注射 BCG 生产用菌株。

BCG 自从 1921 年诞生以来,菌种一直以传代的方式保存。但由于当初的菌株来自混合菌落,因此,各菌株间在免疫原性与毒力方面不可避免地有一定程度的差异。随着现代分子生物学技术的发展,已证实同一株菌株中含有不同的亚型,生产用菌种不同质的现状,可能影响疫苗的保护效力。为解决这一问题,同时也为了减少传代对 BCG 疫苗效力的影响,我国从 1956 年冻干的 BCG 菌种中,以微孔滤膜方式,筛选出 1 株单细胞克隆生产用菌种,命名为 BCG NIFDC945S III(国内外总计传代 945 代,简称“D2-945”),为目前 BCG 生产用菌种中传代代次较少的菌种,也是目前国内外唯一解决了 BCG 菌种变异问题的菌种,建立了种子批系统。由该菌种生产的疫苗拟用于无感染及儿童期接种的 BCG 免疫反应已消失的成人结核病的预防,2018 年已获得药品临床批件,目前处于临床研究中。

国际上用于膀胱癌灌注的 BCG 菌株有 Connaught 菌株、Tice 菌株与 Tokyo172-1 菌株,均与结核病预防用 BCG 的菌种相同;国内用于治疗 BCG 菌株为 D2PB302,亦与儿童计划免疫用的皮内注射用的 BCG 菌种相同。不同国家或地区根据其结核病发病率或结核病负担情况,采取的 BCG 接种策略各异,通常有 4 种策略:(1)出生时普遍接种策略;(2)对高危人群在出生时进行选择接种策略;(3)高危人群普遍接种转为选择性接种策略;(4)对较大年龄全体进行疫苗接种策略^[9]。

二、BCG 接种方法及适用范围

1. 接种对象:出生 3 个月以内的婴儿或 TST 阴性儿童。

2. 接种剂量:0.1 ml(含卡介苗 0.05 mg)。

3. 接种方法:BCG 稀释后,充分混匀,在上臂外

侧三角肌中部略下处皮内注射^[4]。

4. 接种禁忌证:有免疫缺陷病、HIV 感染、已知对该疫苗的任何成分过敏的儿童。

5. 暂缓或不宜接种:(1)危重症新生儿应待疾病治愈或症状稳定后接种;(2)早产儿、低出生体质量儿应暂缓接种,当体质量达到 2500 g 后再予接种。

6. 补种原则:(1)<3 月龄婴儿可直接补种(无禁忌证、暂缓或不宜接种的情况);(2)TST 阴性的 3 月龄至 3 岁儿童,应予补种;(3)≥3 岁儿童不予补种;(4)已接种 BCG 的儿童,即使卡痕未形成也不再复种^[5]。

三、BCG 接种常见不良反应

(一)局部不良反应

BCG 为皮内注射,严禁皮下或肌肉注射。错误接种方法的不良反应主要是严重的冷脓肿和不同程度的腋下淋巴结肿大及短期相应的周身不适等症状;注射深度不同,局部反应不一样,注射越深局部反应越大^[6]。

皮内给药正确时,仍会发生轻微的局部反应,通常出现在接种疫苗后的 6 个月内。轻度不良反应为接种 2~3 d 后,局部皮肤出现发红,触之无硬结,数日后自行消退;在接种 2~4 周后,接种处出现以丘疹为特征的皮肤反应,逐渐软化,形成白色小脓疱,脓疱破溃后变为轻度溃疡,多在 2 个月内结痂,结痂后 3 个月内愈合并留下直径 4~6 mm 疤痕^[7]。BCG 接种后局部强反应为局部脓肿或直径>10 mm 的溃疡,愈合时间>12 周。

(二)BCG-itis

BCG-itis 是接种 BCG 后最常见的不良反应,可累及接种部位同侧腋窝淋巴结、锁骨上或颈部淋巴结,可为单独受累或合并腋窝淋巴结病变。淋巴结无压痛,很少相互融合^[8],通常不伴发热或体质量减轻。

BCG-itis 分为非化脓性(单纯性)淋巴结炎和化脓性淋巴结炎。单纯性淋巴结炎是 BCG 接种后的正常良性过程,通常在几周至数月内自然消退^[9]。少数单纯性淋巴结炎可进展为化脓性淋巴结炎,其特征为触诊有波动或针头抽吸见脓液,肿大淋巴结处通常出现红斑、水肿、色素沉着、脓疱等。化脓性淋巴结炎往往为干酪样病变,可伴窦道,再通过瘢痕闭合窦道。伤口愈合需要数月,若继发细菌感染,可形成瘢痕疙瘩^[10]。

(三)播散性卡介苗病

播散性卡介苗病常见于原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases, PID)儿童患

者。常见的易引起播散性卡介菌病的 PID 包括:重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)、完全性 DiGeorge 综合征(complete DiGeorge syndrome, cDGS)、湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS)、高 IgE 综合征(hyper-IgE syndrome, HIES)、慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)、孟德尔遗传易感分枝杆菌病(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)^[10-15]。播散性卡介菌病最常见的临床表现为接种部位红肿、破溃和溢脓,全身多发性淋巴结肿大、皮肤包块形成和肺部病变;也可累及肝脏、脾脏和骨骼^[11-14]。

(四)免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

IRIS 最初是一种与抗逆转录病毒治疗开始后免疫恢复相关的炎症性疾病,包括 BCG 引起的疾病;现通常是指在免疫恢复后 3 个月内出现,也有可能开始服用抗逆转录病毒药品后的几周几个月内出现,主要表现为局部脓肿或区域性淋巴结炎,通常无扩散。目前还没有死亡病例的记录。其病因尚不清楚,但推测是机体免疫重建后针对包括分枝杆菌在内的机会性病原体的一种炎症反应^[7]。

四、BCG 接种不良反应的诊断与鉴别诊断

(一)不良反应的诊断

BCG 接种不良反应主要包括 BCG-itis 和播散性卡介菌病,二者具体诊断标准如下:

1. BCG-itis 的诊断标准:(1)有 BCG 接种史,接种侧有局部淋巴结病变(锁骨上/颈部)或同侧腋窝淋巴结脓肿或窦道形成;(2)无活动性结核病患者接触史;(3)TST 阳性,结核感染 T 细胞检测[T. SPOT-TB 或 QuantiFERON TB-GOLD(QFT)]检查阴性;(4)淋巴结或分泌物穿刺标本涂片检查可发现抗酸杆菌,结核分枝杆菌复合群培养阳性;(5)淋巴结组织病理检查为干酪样坏死、肉芽肿形成;(6)淋巴结或分泌物穿刺标本行 PCR 扩增提示 RD1 区缺失或基因测序 *pmcA* 缺失,证实为 BCG 感染所致^[15-16]。具备上述第 1、2、3、4 或 1、2、3、5 条者,为临床诊断病例;具备上述第 1、2、3、4、6 或 1、2、3、5、6 条者,为确诊病例。(高质量证据等级,强烈推荐)

2. 播散性卡介菌病的诊断标准:满足以上 BCG-itis 的诊断,且根据胸部、腹部、骨骼影像特征,或皮肤、肺部活组织检查病理抗酸染色结果,或皮肤分泌物和痰液或骨髓涂片抗酸染色,或结核分枝杆菌

复合群培养结果,存在包括肺和纵隔淋巴结、腹腔淋巴结、皮肤软组织、肝、脾、肾脏、骨骼、睾丸、脑及脑膜等至少 1 处的远部位结核感染的证据^[17]。(高质量证据等级,强烈推荐)

(二)不良反应的鉴别诊断

BCG-itis 需与淋巴结结核、非特异性淋巴结炎、非结核分枝杆菌淋巴结炎、传染性单核细胞增多症、淋巴瘤、结节病、风湿免疫系统疾病等相鉴别。播散性卡介菌病需与全身多部位累及的结核病、播散性非结核分枝杆菌病等全身感染性疾病相鉴别。鉴别诊断主要依赖于淋巴结穿刺活检后细菌培养及病理检查结果。

五、BCG 接种不良反应的处理

1. BCG 接种后发热反应的处理:接种 BCG 后,如有轻度发热,一般无需处理,持续 1~2 d 后可自行缓解,中度以上发热或发热时间超过 48 h,应对症处理^[18]。

2. BCG 接种部位不良反应的处理:(1)接种后皮内圆凸丘疱约 30 min 消失,接种后 2~3 d 接种处皮肤略有红肿,为非特异性反应,大多不用处理,可自行消退^[19]。(2)接种后局部出现红肿、硬结、溃疡、水疱、瘢痕、皮疹、脓肿等情况,一般不需处理,注意保持局部清洁,防止继发感染,不可自行排脓或提前去除结痂^[18]。

3. BCG-itis 的处理:(1)BCG-itis 不主张局部使用抗结核药物,不建议全身使用抗结核药物,可酌情使用母牛分枝杆菌等免疫调节剂^[19]。(2)若淋巴结脓肿经 6~9 个月观察仍未自愈,且直径 ≥ 3 cm,或单纯性淋巴结炎发展为化脓性,可针刺抽吸脓液,行细菌学检查。避免切开引流^[9,20]。(3)若淋巴结脓肿经 2~3 次针刺抽吸后无明显好转或形成窦道,或单纯性淋巴结炎经 6~9 个月观察仍未自愈,且直径 ≥ 3 cm,或病灶在 2 个月内迅速进展,可考虑行外科手术切除^[8]。(以上 3 类均为低质量证据等级,中等强度推荐)

4. 播散性卡介菌病的处理:播散性卡介菌病常并发 PID。针对播散性卡介菌病的治疗,应予以抗 BCG 治疗,药物选择和疗程取决于免疫缺陷病类型、临床效果、药物不良反应和所用药物间的相互作用,通常经验性选择 3~4 种药品,推荐方案如下:(1)抗 BCG 治疗方案:异烟肼(HD)10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,建议足量使用,最大剂量 300 mg/d;利福平(R)10~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最大剂量 600 mg/d;乙胺丁醇(E)20(15~25) mg·kg⁻¹·d⁻¹^[9,14]。根据病

情可酌情选用氟喹诺酮类药品、阿米卡星、利奈唑胺、美罗培南、亚胺培南、丙硫异烟胺、克拉霉素等^[21-22]。(2)推荐疗程:强化期 2 个月,巩固期 7~16 个月不等。各期及总疗程需根据疗效及并发的免疫缺陷病而定,有的免疫缺陷病甚至需要终生服药^[14,21-22]。(3)BCG 菌株药物敏感性模式:目前,牛分枝杆菌及所有的卡介苗亚株对吡嗪酰胺天然耐药,用药时应避免^[8,14,23]。(4)HIV 感染并发播散性卡介苗病:抗 BCG 治疗后应尽早启动抗逆转录病毒治疗^[24]。(以上 4 类均为中等质量证据等级,中等强度推荐)

六、PID 的管理与治疗

1. 根据不同类型 PID 的病原易感性,可给予长期抗感染预防性用药^[25]。(低质量证据等级,中等强度或强推荐)

2. 抗体缺陷为主的 PID 患儿,常规给予静脉注射丙种球蛋白替代治疗^[26-28]。部分 PID 患儿可能从 γ -干扰素 (IFN- γ) 替代治疗中获益^[29]。(低质量证据等级,中等强度或强推荐)

3. 造血干细胞移植 (hemopoietic stem cell transplantation, HSCT)^[30-31] 或基因治疗^[30,32] 是根治部分 PID、重建免疫功能的重要手段 (中等质量,推荐);HSCT 失败病例可选用基因治疗^[33]。(低质量证据等级,中等强度或强推荐)

4. 避免利福平、利福喷丁、抗病毒药物与抗真菌药物的相互作用,酌情调整药物剂量及种类^[34]。(低质量证据等级,中等强度或强推荐)

七、播散性卡介苗病的筛查及预防

1. 加强对 PID 的早期识别能力^[35]。

2. 完善 PID 疑似患儿的筛查、确诊及免疫功能的评估,筛查方式主要包括基因诊断、HIV 检测^[36-38]。

3. 利用经皮脐血取样 (percutaneous umbilical blood sampling, PUBS)、植入前胚胎遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD)、携带者筛查、羊膜腔穿刺、外周血基因检测等检测技术进行产前诊断^[39-41]。

4. 疑似免疫缺陷疾病患儿,建议延迟 BCG 接种;对于确诊患有以上免疫缺陷疾病的患儿,应避免接种 BCG^[41]。

BCG 膀胱灌注后不良反应

一、BCG 膀胱灌注治疗的方法及适用范围

1. 适用对象:NMIBC 术后患者可予膀胱内

BCG 灌注治疗。

2. 灌注剂量及方法:对高危 NMIBC 患者,建议采用标准剂量 81~120 mg;可根据患者临床指标,如分期、分级、直径及数目等情况选择具体剂量。对中危 NMIBC 患者,建议采用低剂量 BCG,低剂量为标准剂量 (81 mg) 的 1/3,即 27 mg;BCG 膀胱灌注一般在术后 2~4 周内开始进行,一般采用 6~8 周 (1 次/周) 的灌注诱导免疫应答,再行 1~3 年的维持 BCG 灌注治疗。维持治疗方案可采用术后第 3、6 个月分别进行维持 3 周的灌注治疗 (1 次/周),之后每 6 个月重复 1 次 (每次仍为维持 3 周灌注、1 次/周)^[42]。

3. BCG 灌注治疗的禁忌证:活动性肺结核、严重免疫抑制 (淋巴瘤、白血病、类固醇激素应用、艾滋病等)、经尿道膀胱肿瘤切除术 (transurethral resection of the bladder tumor, TURBT) 后 2 周内、最近有创伤性导尿史、泌尿道感染、肉眼血尿的患者不能采用 BCG 治疗^[42]。

二、BCG 膀胱灌注后不良反应

一般来说,BCG 免疫治疗膀胱癌被认为是相对安全的。主要的不良反应有:局部反应如药液刺激产生的尿频、尿急、血尿、排尿困难等,偶见卡介苗侵入局部组织引起的尿道炎、前列腺炎、睾丸炎、附睾炎;全身反应可为低热、乏力、关节疼痛,也可为卡介苗经血液引起播散性 BCG 感染,如卡介苗性肺炎、肝炎,或败血症等。在报道的播散性 BCG 感染病例中,2/3 是由于插尿管、泌尿系统肿瘤切除或活检、膀胱炎引起的 BCG 血管内渗造成^[43]。

三、BCG 膀胱灌注后不良反应的诊断

目前尚无统一诊断标准,以下几点有助于诊断:(1)有尿频、尿急、血尿、排尿困难等局部不良反应,或低热、乏力、盗汗等全身结核中毒症状;(2)T、SPOT-TB 或 QFT 检查阴性;(3)尿液检查可发现抗酸杆菌,尿液结核分枝杆菌复合群培养阳性;(4)膀胱或其他部位病变组织病理检查为干酪样坏死、肉芽肿形成;(5)尿液 PCR 扩增提示 RD1 区缺失或基因测序 *pncA* 缺失,证实为 BCG 感染所致。

四、BCG 膀胱灌注后不良反应处理

1. 暂停 BCG 膀胱灌注。(低质量证据等级,中等强度推荐)

2. 使用抗 BCG 治疗方案,推荐采用 3 种药品联合 (H-R-E) 的抗 BCG 治疗方案^[33-44],治疗 2 个月,然后再行 H-R 治疗 4 个月。根据患者病情的酌情加用链霉素或阿米卡星、左氧氟沙星、克拉霉素,疗程

也可延长为 9~12 个月^[45-46]。(低质量证据等级,中等强度推荐)

3. 在广泛的肺粟粒性卡介苗感染、败血症和(或)呼吸衰竭及多器官衰竭的情况下,应考虑使用皮质类固醇辅助治疗^[48]。(低质量证据等级,中等强度推荐)

4. 如果有泌尿生殖道脓肿或梗阻,可考虑手术治疗^[47]。(低质量证据等级,中等强度推荐)

总 结

BCG 安全性高、不良反应少,是一种广泛应用于结核病预防及非肌层浸润性膀胱癌治疗的疫苗。BCG 用于结核病预防接种时,常见不良反应为注射部位的溃疡或局部淋巴结炎,对于轻微局部反应,建议“等候观察”,多数情况下无需任何干预即可消退。对于脓肿形成性淋巴结肿大患儿,可采取细针抽吸、引流脓肿和手术清除感染病灶等方法,局部或全身使用抗结核药物并未有充分益处的证据支持,不建议常规使用。在极少数情况下,尤其是在免疫缺陷病患儿中,疫苗会引起播散性卡介苗病。此类患儿病情严重,甚至可能危及生命。对此类不良反应需积极进行全身抗 BCG 治疗。BCG 膀胱灌注是一种公认的预防或延迟 NMIBC 切除术后肿瘤复发或进展的治疗方法。当 BCG 膀胱灌注后出现 BCG 相关不良反应时,需暂停 BCG 膀胱灌注,并积极进行抗 BCG 治疗。目前,关于 BCG 不良反应相关临床研究较少,证据质量很低或非常低。因此,迫切需要对预防和治疗 BCG 引起的不良反应进行更多更好的研究。

执笔者 卢水华(上海市公共卫生临床中心)

编写组成员(排名不分先后) 卢水华、夏露、杨杨、朱同玉、宋言峰、蒋韶宁、李涛、席秀红、刘萍、刘旭晖、黄威、张林、顾丽萍、谢芝兰(上海市公共卫生临床中心);李亮(首都医科大学附属北京胸科医院);汪川(四川大学);杨春松(四川大学华西第二医院);赵爱华(中国食品药品检定研究院);张婷(上海市儿童医院);钱晓文、曾枚(复旦大学附属儿科医院);白庆瑞(上海市疾病预防控制中心);许红梅(重庆医科大学附属儿科医院);申阿东(首都医科大学附属北京儿童医院);曹清(上海市儿童医学中心);韩东伟、白迪、王禹(辽宁省营口市疾病预防控制中心);王曼知(湖南省长沙市中心医院);张颖瑜(广东省佛山市第四人民医院);郑湘榕(中南大学湘雅医院);谭守勇(广州市胸科医院)

利益冲突 所有作者均申明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Calmette A. Preventive vaccination against tuberculosis with

BCG. *Proc R Soc Med*, 1931, 24(11): 1481-1490.

- [2] Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis; a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(4): 470-480. doi: 10.1093/cid/cit790.
- [3] World Health Organization. BCG vaccine; WHO position paper, February 2018-Recommendations. *Vaccine*, 2018, 36(24): 3408-3410. doi:10.1016/j.vaccine.2018.03.009.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制中心. 国家卫生计生委办公厅关于印发国家免疫规划儿童免疫程序及说明(2016年版)的通知. 国卫办疾控发[2016]52号, 2016-12-06.
- [5] 潘家国. 卡介苗接种实用手册. 南京:东南大学出版社, 2006: 94-95.
- [6] 吴克长. 136 例 BCG 接种后局部异常反应原因分析. *中国热带医学*, 2008, 8(10): 1822.
- [7] World Health Organization. Information sheet observed rate of vaccine reactions Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine. Geneva: World Health Organization, 2012.
- [8] Elsidig N, Alshahrani D, Alshehri M, et al. Bacillus Calmette-Guérin vaccine related lymphadenitis in children: Management guidelines endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIDS). *Int J Pediatr Adolesc Med*, 2015, 2(2): 89-95. doi:10.1016/j.ijpam.2015.05.003.
- [9] Venkataraman A, Yusuff M, Liebeschuetz S, et al. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. *Vaccine*, 2015, 33(41): 5470-5474. doi:10.1016/j.vaccine.2015.07.103.
- [10] Li T, Zhou X, Ling Y, et al. Genetic and Clinical Profiles of Disseminated Bacillus Calmette-Guérin Disease and Chronic Granulomatous Disease in China. *Front Immunol*, 2019, 10: 73. doi:10.3389/fimmu.2019.00073.
- [11] Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4): 1134-1141. doi:10.1016/j.jaci.2014.02.028.
- [12] de la Morena MT, Leonard D, Torgerson TR, et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(4): 1282-1292. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.039.
- [13] Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol*, 2014, 26(6): 454-470. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.008.
- [14] 卢水华, 李涛, 席秀红, 等. 播散性卡介苗病 23 例分析. *中华传染病杂志*, 2013, 31(7): 417-421. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.07.009.
- [15] Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 16th ed. Amsterdam: Elsevier, 2016: 797-806.
- [16] Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, et al. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet*, 1995, 346(8974): 581. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91421-8.
- [17] 赵爱华, 寇丽杰, 乔来艳, 等. 卡介苗及其衍生制品鉴别实验用 BCG DNA 国家参考品的研制. *中国药事*, 2010, 24(3): 244-247.
- [18] 赵爱华, 寇丽杰, 徐苗, 等. 我国皮内注射用卡介苗使用说明书修订意见. *中国防痨杂志*, 2014, 36(10): 863-867. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.10.001.
- [19] 夏露, 卢水华, 李锋. 母牛分枝杆菌疫苗治疗卡介苗反应性淋巴结炎临床分析. *中国防痨杂志*, 2016, 38(3): 189-192. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2016.03.007.
- [20] Suliman OM, Ahmed MJ, Bilal JA. Clinical characteristics and

- needle aspiration management of Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in children. *Saudi Med J*, 2015, 36(3): 280-285. doi:10.15537/smj.2015.3.10294.
- [21] Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Boisson-Dupuis S, et al. A patient with tyrosine kinase 2 deficiency without hyper-IgE syndrome. *J Pediatr*, 2012, 160(6):1055-1057. doi:10.1016/j.jpeds.2012.01.056.
- [22] Hatipoglu N, Güvenc BH, Deswarte C, et al. Inherited IL-12Rβ1 Deficiency in a Child With BCG Adenitis and Oral Candidiasis: A Case Report. *Pediatrics*, 2017, 140(5): e20161668. doi:10.1542/peds.2016-1668.
- [23] Aelami MH, Alborzi A, Pouladfar G, et al. Post-Vaccination Disseminated Bacillus Calmette Guerin Infection Among Children in Southern Iran. *Jundishapur J Microbiol*, 2015, 8(11): e25663. doi:10.5812/jjm.25663.
- [24] Roglic S, Dickson D, Mise B, et al. Successful Treatment of Disseminated Bacillus Calmette-Guérin Disease in an HIV-Infected Child with a Linezolid-Containing Regimen. *Case Rep Infect Dis*, 2016, 2016: 1528981. doi: 10.1155/2016/1528981.
- [25] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 原发性免疫缺陷病抗感染治疗与预防专家共识. *中华儿科杂志*, 2017, 55(4): 248-255. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.04.003.
- [26] Sriaroon P, Ballou M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2015, 35(4): 713-730. doi: 10.1016/j.iacl.2015.07.006.
- [27] Wasserman RL. Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2019, 39(1): 95-111. doi:10.1016/j.iacl.2018.08.001.
- [28] Lacerda-Pontes R, Gomes LN, Albuquerque RS, et al. The extended understanding of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31(6): 869-873. doi: 10.1097/MOP.0000000000000830.
- [29] Lum SH, Hoenig M, Gennery AR, et al. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2019, 19(11): 52. doi:10.1007/s11882-019-0883-1.
- [30] Shamriz O, Chandrakasan S. Update on Advances in Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2019, 39(1): 113-128. doi:10.1016/j.iacl.2018.08.003.
- [31] Fernandes JF, Nichele S, Daudt LE, et al. Transplantation of Hematopoietic Stem Cells for Primary Immunodeficiencies in Brazil: Challenges in Treating Rare Diseases in Developing Countries. *J Clin Immunol*, 2018, 38(8): 917-926. doi:10.1007/s10875-018-0564-1.
- [32] Booth C, Romano R, Roncarolo MG, et al. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(R1): R15-R23. doi:10.1093/hmg/ddz170.
- [33] Cavazzana M, Bushman FD, Miccio A, et al. Gene therapy targeting haematopoietic stem cells for inherited diseases: progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(6): 447-462. doi:10.1038/s41573-019-0020-9.
- [34] 肖桂荣, 张莹, 马晴, 等. 国内外结核病诊疗指南中关于抗结核药物相互作用管理的分析. *华西医学*, 2015, 30(5): 954-958. doi:10.7507/1002-0179.20150273.
- [35] Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011, 22(3): 345-346. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01084.x.
- [36] Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature*, 2020, 583(7814): 90-95. doi: 10.1038/s41586-020-2265-1.
- [37] Seleman M, Hoyos-Bachilloglu R, Geha RS, et al. Uses of Next-Generation Sequencing Technologies for the Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol*, 2017, 8: 847. doi:10.3389/fimmu.2017.00847.
- [38] Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int*, 2018, 67(1):43-54. doi:10.1016/j.allit.2017.06.003.
- [39] Al-Hammadi S, Alsuwaidi AR, Alshamsi ET, et al. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infections in infants with immunodeficiency. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1): 177. doi:10.1186/s13104-017-2499-7.
- [40] Alsubhani M, Felimban G, Shoukri M, et al. Safety and tolerability of moxifloxacin for the treatment of disseminated BCGitis in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*, 2019, 6(2): 47-50. doi:10.1016/j.ijpam.2019.01.003.
- [41] Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4):1134-1141. doi:10.1016/j.jaci.2014.02.028.
- [42] 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会, 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 等. 中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南(2018年标准版). *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(7): 516-542. doi:10.3969/j.issn.1009-8291.2019.07.004.
- [43] Kaburaki K, Sugino K, Sekiya M, et al. Miliary Tuberculosis that Developed after Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy. *Intern Med*, 2017, 56(12): 1563-1567. doi:10.2169/internalmedicine.56.8055.
- [44] Rachakonda T, Kendall B, Spivak AM, et al. Pleural Effusion Caused by Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy for Bladder Cancer. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(3):ofx126. doi: 10.1093/ofid/ofx126.
- [45] To U, Kim J, Chia D. Disseminated BCG: Complications of Intravesical Bladder Cancer Treatment. *Case Rep Med*, 2014, 2014: 362845. doi:10.1155/2014/362845.
- [46] Golub V, Malhotra P, Patel S. Mycobacterial brain tuberculosis due to Bacille Calmette-Guérin intravesical chemotherapy for bladder cancer: A case report and literature review. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2011, 22(3):104-106. doi:10.1155/2011/869286.
- [47] Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(17): 236-254. doi: 10.1097/MD.0000000000000119.

(收稿日期:2021-04-26)

(本文编辑:李敬文)