

· 标准解读 ·

精进臻善 惟实励新:世界卫生组织 《2022 年全球结核病报告》解读

舒薇 刘宇红

【摘要】 结核病防控工作亟待创新性的研究与发展,以加快实现终止结核病策略。2022 年 10 月 27 日,世界卫生组织发布了《2022 年全球结核病报告》,对全球结核病领域的研究和创新进展进行更新。笔者就报告中结核病研究领域新诊断技术、新药与新方案,以及新疫苗等研究及创新要点进行解读,并结合我国相关领域的研究进展进行分析,以期为我国结核病防治领域同行掌握结核病研究动态,进一步开展原创性科研和创新提供参考。

【关键词】 结核; 研究; 总结性报告

【中图分类号】 R52

Strive for excellence with an emphasis on fundamentals and innovations: interpretation of the WHO Global Tuberculosis Report 2022 Shu Wei, Liu Yuhong. Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute/Clinical Center on Tuberculosis, China CDC, Beijing 101149, China

Corresponding author: Liu Yuhong, Email: liuyuhong0516@126.com

【Abstract】 Tuberculosis (TB) prevention and control work needs innovative research and development to accelerate the implementation of the World Health Organization (WHO) End TB Strategy. On 27th October 2022, WHO released the *Global Tuberculosis Report 2022*, updating the latest progress of global TB research and innovation. This paper reviews the key achievements in the areas of research and innovation for new diagnostics, drugs and regimens as well as vaccines introduced in the report, and discusses some of China's indigenous progresses in related areas. This paper aims to make China's TB professionals better informed about the latest research development in TB prevention and control around the globe, fostering indigenous TB innovation efforts with greater originality.

【Key words】 Tuberculosis; Research; Consensus development conference

【Fund program】 Beijing Municipal Health Commission Biennium Project for Selected WHO Collaborating Centers (2022—2023)

结核病作为全球面临的重大公共卫生问题之一,目前全球结核病防控成效距离世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和联合国提出的“终止结核病策略”目标还存在很大差距,除了实

施创新、高效的结核病防控策略以外,还需要加速新诊断技术、新药物、新治疗方案及新疫苗的研发及应用。在过去的一年中,WHO 继续促进和监测新结核病疫苗、诊断技术和药物研发方面的进展,全球在结核病诊断、治疗、预防等方面不断推陈出新,取得了卓有成效的进展。

2022 年 10 月 27 日,WHO 发布了最新的《2022 年全球结核病报告》^[1](简称《全球报告》),介绍了最新的结核病疫情形势及全球抗击结核病行动的功效。本文对《全球报告》中结核病研究和创新的主要进展进行解读,为我国结核病防治领域专业人员掌握前沿动态提供参考。

一、结核病疫情及 WHO 结核病研究和创新全球战略

结核病是仅次于新型冠状病毒感染的第二大致



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:10.19982/j.issn.1000-6621.20230102

基金项目:2022—2023 年度北京市卫生健康委世界卫生组织合作中心择优支持项目

作者单位:首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所/中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心,北京 101149

通信作者:刘宇红,Email:liuyuhong0516@126.com

死性传染病,位列全球死因第 13 位。同时,它也是 HIV 感染者的“头号杀手”,以及与抗菌素耐药相关的主要致死性传染病。2021 年全世界新发结核病患者 1060(95%CI:990~1100)万例,包括 600 万例成年男性、340 万例成年女性,以及 120 万例儿童。2020—2021 年期间,结核病发病率(每年每 10 万人口新发病例数)上升了 3.6%,扭转了过去 20 年内每年下降约 2%的趋势^[1]。

在 2014 年通过的 WHO 终止结核病策略中^[2],明确提出了到 2035 年结核病发病率较 2015 年下降 90%、因结核病死亡人数较 2015 年减少 95% 的全球目标;若要达成这一目标,要求全球结核病发病率在 2020—2025 年间平均每年下降 10%,在 2025—2035 年间的平均年递降率需要达到 17%。发病率的快速下降主要依靠领域重大技术突破,例如在感染前后都有效的新型结核病疫苗^[3]。

此外,在经费资助领域,2018 年举行的第一次联合国结核病问题高级别会议上的政治宣言包括了所有联合国会员国商定的结核病研究的第一个全球资助目标:2018—2022 年期间每年 20 亿美元。目前,尽管资金一直在缓慢增加,但最新公布的数据显示,2020 年只有 9.15 亿美元可用^[4],不到全球目标的 50%。

二、全球结核病新诊断技术、新药和新疫苗研发进展

(一) 结核病新诊断技术

在诊断技术方面,相较过去,目前处于研发管线中的检测试验、产品或方法大大增加。其中,包括用于检测结核分枝杆菌及其耐药性的分子生物学诊断技术,用于检测结核感染的 γ -干扰素释放试验(interferon-gamma release assay, IGRA),基于生物标记物的结核病诊断技术,用于结核病筛查的数字胸片的计算机辅助检测(computer-aided detection, CAD)等技术。值得关注的是,使用新型气溶胶捕获技术和基于人工智能的工具也被 WHO 列入关注清单,包括 Face Mask Sampling (University of Leicester/FIND/42T, 英国)、AveloCollect (Avelo, 瑞士)和 Digital stethoscope (AI Diagnostics, 南非)。

《全球报告》中,WHO 详细列出了处在研发和应用不同阶段的新诊断技术清单,包括 23 项已经得到 WHO 认可和背书的检测技术、8 项正在接受 WHO 评估的诊断技术、24 项未经 WHO 评估但已在市场应用的技术,以及 35 项处在研发阶段的技

术,整体数量 2021 年有较明显的上升。需要关注的是,2021 年接受 WHO 评估的 3 种基于结核分枝杆菌抗原的新型皮肤试验已经在 2022 年被推荐,包括 Cy-Tb skin test(印度)、C-TST(中国安徽智飞龙科马)和 Diaskintest(俄罗斯),3 种检测技术的效能均优于结核菌素皮肤试验,特别是在特异度方面。

在过去的一年,我国在结核病诊断方面成果显著。除 C-TST,我国自主研发的 Wantai TB-IGRA (γ -干扰素释放试验,北京万泰生物药业有限公司)也通过了 WHO 的评估被推荐用于结核病诊断。目前,我国研发的 5 项已上市的诊断技术(未评估)和 2 项研究中的诊断技术被列入 WHO 清单。

下一年度 WHO 计划评估基于培养的靶向测序技术直接检测痰标本的耐药性、药物敏感性检测的肉汤微量稀释法,以及新的 IGRA 检测结核分枝杆菌感染。

(二) 抗结核新药和新治疗方案

2022 年全球报告的最新数据显示,耐药结核病(drug-resistant tuberculosis, DR-TB)的负担在 2020—2021 年期间也有所增加,2021 年利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)患者数为 45(95%CI:39.9~50.1)万例。全球对新发或复发结核病患者的治疗成功率仍然为 86%,DR-TB 治疗成功率为 60%,仍然很低^[1]。结核病的临床治疗亟待更短疗程、药物种类更少的高效治疗方案。因此,围绕新药和新治疗方案的研究方向为进一步缩短治疗时间、安全、全程口服。

截止到 2022 年 9 月,有 26 种用于治疗结核病的药物处在 I 期、II 期或 III 期临床试验阶段,包括 17 种新的化合物、2 种已获得加速监管批准的药物、1 种近期由美国食品药品监督管理局根据抗菌和抗真菌药物的有限人群途径批准的药物,以及 6 种重新用途的药物。其中,8 种药物处在 I 期临床试验阶段,18 种药物处于 II 期临床试验阶段;8 项治疗方案处于 II 期临床试验阶段,9 项治疗方案处于 III 期临床试验阶段。

令人瞩目的 STREAM 第二阶段临床研究近期揭示了使用含贝达喹啉的 9 个月全口服方案治疗耐药多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)的有效性和安全性结果^[5]。这也是第一个 MDR-TB 全口服短程方案的全球多中心、大样本、随机对照临床试验。研究结果显示:全口服 9 个月治疗方案组与 9 个月对照组相比,在 76 周末“获得良好转归”的患者比例分别为 71.1%和 82.7%;含贝达喹啉的

6 个月方案组与 9 个月对照组相比,76 周末“获得良好转归”的患者比例分别为 68.5% 和 91.0%;2 个含贝达喹啉的方案组较对照组的差异均超过了非劣效界值上限,其中,含贝达喹啉的 6 个月方案组展示出更优的治疗转归结果。

目前,多项针对儿童及青少年人群、以拓宽药物及方案使用范围为目的的临床研究在开展中,主要包括抗结核药物贝达喹啉、德拉马尼针对合并和不合并 HIV 感染的婴儿、儿童及青少年开展的药代动力学(pharmacokinetics, PK)、安全性及耐受性的研究;针对利福平耐药的婴儿、儿童及青少年分别评估氟法齐明儿童友好剂型和正常剂型的 PK、安全性和可接受性。3 种药物的研究均处于 II 期临床试验阶段。正在开展的 SURE 研究已进入 III 期临床试验阶段,主要针对结核性脑膜炎患儿开展短期强化治疗,受试者每日服用利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和左氧氟沙星连续 6 个月以观测安全性和有效性。针对非洲和印度地区非重症结核病儿童患者开展短期治疗的 SHINE 研究结果已发表^[6],16 岁以下的儿童按照 1:1 的比例被随机分配接受 4 个月(16 周)或 6 个月(24 周)标准一线抗结核药物治疗,治疗药物采用儿科固定剂量复合剂。研究显示,对于药物敏感、非重症、涂片阴性的儿童肺结核患者,4 个月的抗结核治疗效果并不劣于 6 个月的治疗。

利福平是一种 RNA 聚合酶抑制剂,是治疗敏感结核病的重要药物。针对目前抗结核新药有限的状况,高剂量利福平参与的治疗方案正在开展中。使用高剂量利福平($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和利奈唑胺治疗结核性脑膜炎(INTENSE-TBM)、短程高剂量利福平(30 mg/kg , 疗程至液体培养阴转 12 周)治疗敏感结核病方案(Hi-DoRi-3)和高剂量利福平[2H-R(600 mg , 1 次/d)-Z-E/4H-R(300 mg , 1 次/d)]治疗敏感结核病的标准方案(RIFASHORT)均已经进入 III 期临床试验阶段,其中,RIFASHORT 研究已经完成受试者的纳入,INTENSE-TBM 研究受试者正在纳入中,Hi-DoRi-3 研究受试者纳入尚未开展。

我国学者在结核病治疗领域的研究也非常活跃。TB-TRUST 研究已经进入 WHO 关注清单。该研究的目的是评估全口服超短程治疗方案在对氟喹诺酮类药物敏感的 MDR-TB 患者中的可行性。作为药物敏感性试验指导下的精确治疗,TB-TRUST 有望使更多负担不起昂贵新药的耐药患者获得最佳治疗效果,并通过合理使用抗结核药物最大程度地

减少耐药性的进一步加重。此外,我国目前已经开展“含贝达喹啉的全口服治疗方案在中国耐多药结核病患者中的有效性和安全性实效性试验(PROSPECT 研究)”及全口服利奈唑胺、贝达喹啉和(或)环丝氨酸,全口服贝达喹啉、德拉马尼和利奈唑胺等短程治疗方案,未来将填补我国结核病短程方案研究的空白。在新化合物研究方面,我国研发的进入临床研究阶段的抗结核新药主要有吡法齐明(TBI-166, 氟法齐明的衍生物)、OTB-658(利奈唑胺衍生物)、舒达吡啉(WX-081)、澳利莫迪、WXWH0131 等,目前临床试验正在进行中,期待进一步数据的发布。

此外,针对结核分枝杆菌潜伏感染人群的结核病预防性治疗的研究也在推进中。截止到 2022 年 9 月,至少 22 项评估结核分枝杆菌潜伏感染治疗的药物和方案的临床试验在进行中。其中,11 项处于 I 期和 II 期临床试验阶段,11 项处于 III 期和 IV 期临床试验阶段,主要包括在 DR-TB 患者的高危家庭密切接触者中开展的预防 DR-TB 的临床试验,以及优化儿童和 HIV 感染者短期预防性治疗和管理

(三)新结核病疫苗

保护未感染人群是结核病防控的重要策略之一,开发新型结核病疫苗仍然是一项关键的全球卫生优先事项。截至目前,全球结核病预防领域广泛使用的疫苗仍然只有卡介苗。大多数国家采取卡介苗皮内注射,也有少数国家采用针刺卡介苗。WHO 已委托对新型结核病疫苗进行全面评估,以指导对后期研究的投资及随后可用疫苗的引入和实施。初步结果表明,符合新型结核病疫苗优先产品特征的疫苗产品将对健康和经济产生实质性的积极影响。为了加速结核病疫苗的开发,WHO 最近启动了一项新流程,称为“分配协调的科学建议程序”(coordinated scientific advice for health product),为进入 III 期临床试验阶段的候选疫苗准备了一个途径,允许研发者就产品的风险效益以最合适的方式寻求关于开发的建议,以获得 WHO 政策建议的预认证资格^[7]。

截止到 2022 年 9 月,有 16 种候选疫苗进入临床试验阶段,较 2021 年增加 2 种,其中,4 种处于 I 期临床试验阶段,3 种处于 II a 期临床试验阶段,5 种处于 II b 期临床试验阶段,4 种处在 III 期临床试验阶段。候选疫苗包括预防结核分枝杆菌感染、预防结核病发病,以及帮助改善结核病治疗结局的疫苗。我国自主研发的 AEC/BC02 佐剂亚单位疫苗

已进入 II a 期临床试验阶段。

目前,我国在结核病疫苗领域的研究基本与国际一致,包括灭活疫苗、重组卡介苗、亚单位疫苗、病毒载体疫苗和 DNA 疫苗等。自主研发的注射用母牛分枝杆菌(微卡)于近年完成结核分枝杆菌潜伏感染人群预防作用的 III 期临床试验,并通过我国国家药品监督管理局批准为预防结核分枝杆菌潜伏感染人群使用的治疗性生物制品,其余候选疫苗均处于临床试验前期。

三、总结及展望

“研究和创新”是终止结核病战略的三大支柱之一。2022 年 5 月,WHO 也向第 75 届世界卫生大会提交了关于结核病研究和创新全球战略实施情况的进度报告;召开了成员国咨询会议,讨论对政策指导的新需求、决策的证据差距,以及将研究证据转化为政策的挑战,并编制和发表了在制定 WHO 指南的过程中存在的研究及循证依据的缺口^[8]。此外,WHO 也呼吁汲取新型冠状病毒感染大流行期间的经验教训,加速结核病新诊断技术、新药和新方案、新型疫苗的研发。这样的一系列行动体现了对于结核病研究前所未有的重视,我们看到 2022 年全球在结核病诊断、治疗、疫苗领域的研究更加活跃,成果更加丰富,这是减少结核病发病和死亡、实现全球终止结核病目标的重要保证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 舒薇:起草文章;刘宇红: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 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [2] World Health Organization. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [3] Floyd K, Glaziou P, Houben RMGJ, et al. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016—2035: definition and rationale. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(7): 723-730. doi: 10.5588/ijtld.17.0835.
- [4] Treatment Action Group, Stop TB Partnership. Tuberculosis research funding trends 2005—2020. New York: Treatment Action Group, 2021.
- [5] Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 2022, 400(10366): 1858-1868. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02078-5.
- [6] Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, et al. Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med*, 2022, 386(10): 911-922. doi: 10.1056/NEJMoa2104535.
- [7] Gebreselassie N, Hutubessy R, Vekemans J, et al. The case for assessing the full value of new tuberculosis vaccines. *Eur Respir J*, 2020, 55(3): 1902414. doi: 10.1183/13993003.02414-2019.
- [8] World Health Organization. Evidence and research gaps identified during development of policy guidelines for tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2021.

(收稿日期:2023-03-31)

(本文编辑:李敬文)