

结核病的研究与创新

——2021 年世界卫生组织全球结核病报告解读

舒薇 孙琦贤 张立杰 谢仕恒 高静韬 刘宇红

【摘要】 结核病的科研与创新是实现世界卫生组织终止结核病策略目标的三大支柱之一。2021 年 10 月 14 日, 世界卫生组织发布了《2021 年全球结核病报告》, 对全球结核病科研创新进展进行了更新。笔者就全球报告中结核病领域新药、新诊断技术及新疫苗等研究及创新要点进行综述, 并结合我国相关领域的研究进展进行分析, 以期为我国结核病领域同行掌握结核病研究动态、进一步开展原创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

Tuberculosis research and innovation: Interpretation of the WHO Global Tuberculosis Report 2021 SHU Wei, SUN Yu-xian, ZHANG Li-jie, XIE Shi-heng, GAO Jing-tao, LIU Yu-hong. 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 Yu-hong, Email: liuyuhong0516@126.com

【Abstract】 Tuberculosis research and innovation is one of the three pillars to achieve the targets of End TB Strategy set by World Health Organization (WHO). On October 14, 2021, WHO released the *Global tuberculosis report 2021*, updating the newest progress of global tuberculosis research and innovation. This paper reviews the key achievements in the areas of research and innovation for new diagnostic, new drugs and new vaccines introduced in the global report, and discuss with consideration of China's situation in related areas. The aim of this paper is to facilitate the better understanding to global research feature and development trend, and to provide reference for further China original scientific research and innovation.

【Key words】 Tuberculosis; Research; Consensus development conference

【Fund program】 Research project on key technologies for integrated tuberculosis prevention and control in Beijing(D181100000418005)

开展结核病相关研究与创新是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)终止结核病战略的三大重要支柱之一, 对于联合国可持续发展目标中结核病控制目标的实现至关重要。近年来, 全

球在结核病诊断、治疗、预防等方面的研究和创新成果日新月异。

2021 年 10 月 14 日, WHO 发布了最新的《2021 年全球结核病报告》(简称“全球报告”), 发布和更新了结核病研究与创新的进展概况, 包括新结核病诊断技术、结核病治疗新药和新方案、新结核病疫苗的研究等^[1]。笔者对全球报告的主要内容进行解读, 梳理目前在抗结核新药、新方案、新诊断技术及新疫苗等领域的研究进展, 为我国结核病科研和创新发展提供参考。

一、WHO 结核病研究和创新全球战略

WHO“终止结核病策略”的具体目标包括: 与 2015 年相比, 2030 年结核病死亡人数减少 90%, 结核病发病率下降 80%。要实现如此宏大的目标, 需要在研发新诊断技术、新药核心治疗方案及有效的



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.1000-6621.20210685

基金项目: 北京结核病综合防控关键技术研究(D181100000418005)

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

疫苗方面取得重大突破,并全面推广应用。

为加速全球结核病研发进程,WHO 发布了一系列相关指导性文件。在 2020 年的第 72 届世界卫生大会上,通过了全球结核病研究和创新战略,为成员国加快研究和创新工作提供了指导^[2]。该战略呼吁为科学研究创造有利环境、动员国内和国际结核病研究领域的筹资、充分挖掘数据共享潜力、加强全球行动,改善公平获得研究和创新利益的机会。2021 年,WHO 又推出了一份践行结核病研究和创新的形势评估清单,指导各个国家通过政策和干预措施的改变,将实施全球战略与自身实际情况联系起来^[3]。考虑到新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)大流行加剧了结核病疫情及防控难度,WHO 还发布了结核病和新冠肺炎相关研究的汇编,其中包括相关研究项目清单、研究的同行评审或论文文稿,以及关于应对结核病预防和关怀新挑战的创新方案案例,旨在促进各国基于证据调整结核病服务,适应新挑战带来的需求^[4]。

为满足结核病研发需求,在 2018 年举行的第一次联合国结核病问题高级别会议上,联合国会员国一致同意在 2018—2022 年期间每年筹集 20 亿美元的结核病研发经费。全球报告显示,用于结核病研发的资金仍存在较大缺口,尽管近年的经费筹集缓慢增加,但到 2019 年也仅达到 9.01 亿美元,不足全球目标的 50%^[5]。

二、全球结核病新诊断工具、新药和新疫苗研发进展

(一) 结核病新诊断技术

快速、准确的实验室诊断对于发现结核病患者、制定有效治疗方案、阻止结核病在社区传播至关重要。快速、准确、高效的新诊断技术仍是研发的重要领域,与新药和新疫苗的研究相比,新诊断技术的研发进展更加迅猛。在过去的一年中,全球在结核病及耐药结核病的诊断领域又有了新的进展,包括:(1)基于重组早期分泌抗原靶 6(ESAT-6)和培养滤液蛋白 10(CFP-10)抗原的新型结核感染皮肤试验,其性能特别是在特异性方面要优于传统的结核菌素皮肤试验;(2)新一代侧流阿拉伯甘露聚糖(LF-LAM)分析,其表现优于当前市场上的检测方法,特别是在敏感性方面;(3)直接从痰标本中检测结核分枝杆菌耐药性的靶向新一代测序分析;(4)药

物敏感性试验用肉汤微量稀释法;(5)检测结核感染的新的 γ -干扰素释放试验(IGRA);(6)新的计算机辅助检测软件产品,采用人工智能辅助数字化胸部 X 线摄影结核病的筛查;(7)新型、自动化、操作简单或中等难度的核酸扩增试验,用以检测结核分枝杆菌和对各种抗结核药物(如利福平、异烟肼和氟喹诺酮类药物)的耐药性。

全球报告中,WHO 详细列出了处在研发、应用不同阶段的新诊断技术清单,包括 19 项已经得到 WHO 认可和背书的检测技术,13 项正在接受 WHO 评估的诊断技术,19 项未经 WHO 评估但已在市场应用的技术,以及 25 项处在研发阶段的技术。2021 年,WHO 新批准了 6 项结核病分子检测和抗结核药物耐药性检测的新技术,分别为:(1)德国 Hain Lifescience 公司的 FluoroType MTB 和 DR-MTB;(2)美国雅培公司的 m2000sp 和 m2000rt 系统上的 Abbott RealTime MTB and MTB RIF/INH;(3)美国 BD 公司的 BD Max MDR-TB、瑞士罗氏诊断在 cobas 6800/880 系统上使用的 Roche cobas[®] MTB and MTB-RIF/INH;(4)日本尼普洛株式会社的 Genoscholar PZA-TB II;(6)美国赛沛公司的 Xpert MTB/XDR cartridge。

值得关注的是,我国研发的 3 项诊断技术正在接受 WHO 评估:(1)重组结核杆菌融合蛋白皮肤试验(C-TST),安徽智飞龙科马生物制药有限公司;(2)结核菌素试验(DPPD),科瑞佰莱生物科技有限公司;(3) γ -干扰素释放试验,北京万泰生物药业股份有限公司。另外 2 项正在研发的诊断工具被列入 WHO 清单:(1)探针熔解曲线分析,厦门致善生物科技有限公司;(2)结核分枝杆菌快速核酸检测试剂盒,宝瑞源生物技术(北京)有限公司。

(二) 抗结核新药和新治疗方案

2021 年报告的最新数据显示,全球对药物敏感的肺结核治疗成功率为 86%,耐多药结核病(MDR-TB)治疗成功率为 59%。结核病治疗面临的主要挑战是药物治疗方案疗程长、需要多种药物联合,这将导致药物不良反应增加、治疗依从性降低、经济负担增加。围绕新药和新治疗方案的研究方向是使治疗方案更简单、更有效、更短疗程、更少不良反应、更经济、更方便获得等。

截止到 2021 年 8 月,共有 21 种用于治疗药物

敏感肺结核、MDR-TB 的药物或化合物处在临床研究的不同阶段。其中,处于 I 期临床试验的有 8 种,处于 II 期临床试验阶段的有 10 种,处于 III 期临床试验的有 3 种;另有 4 种治疗结核感染的新药被列入研发管线。

贝达喹啉、德拉马尼、普托马尼 (pretomanid, PA-824) 是近年获批上市并应用于 MDR-TB 治疗的抗结核新药,临床研究及真实世界数据显示,其能够有效提升 MDR-TB 患者治疗成功率。针对 MDR-TB 及广泛耐药结核病,令人瞩目的 STREAM 第二阶段临床研究有望在近期揭示使用含贝达喹啉的 9 个月全口服方案治疗 MDR-TB 的有效性和安全性结果。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,将会为 MDR-TB 短程方案提供更多循证依据。

正在开展的 BEAT-TB III 期临床试验使用新药贝达喹啉+德拉马尼,同时连用利奈唑胺、左氧氟沙星和氯法齐明,希望将利福平耐药结核病的治疗疗程缩短至 6 个月,联合利奈唑胺和氯法齐明,将广泛耐药结核病治疗疗程缩短到 9 个月。

随着 2019 年 Nix-TB 研究结果的发布,BPAL (贝达喹啉+普托马尼+利奈唑胺)6 个月全口服方案在南非广泛耐药结核病及治疗反应性差的 MDR-TB 患者中获得了 90% 左右的治疗成功率^[6]。全球结核病药物研发联盟 (TB Alliance) 在 2021 年 7 月公布的 Ze-Nix 研究结果显示,降低 BPAL 方案中利奈唑胺剂量、减少利奈唑胺治疗时间,可以在保持方案有效性的同时,大大减少不良反应,进一步优化了 BPAL 方案,为其推广应用提供了循证依据。

此外,正在开展的 Simpli-TB 研究使用贝达喹啉+普托马尼+莫西沙星 (400 mg)+吡嗪酰胺组合,有望将药物敏感结核病治疗疗程缩短到 4 个月、MDR-TB 治疗疗程缩短到 6 个月;endTB 研究将新药贝达喹啉和德拉马尼与其他现有药物进行不同组合,缩短 MDR-TB 及广泛耐药结核病的治疗疗程;开普敦大学牵头开展的 NExt 研究同样使用新药和老药的组合,希望进一步缩短 MDR-TB 治疗疗程,目前该研究已经基本完成,结果将于近期发布。

针对利福平敏感肺结核,S31/A5349 研究使用高剂量利福喷丁联合或不联合莫西沙星,以期将利福平敏感肺结核的治疗疗程由目前的 6 个月缩短到

4 个月,其初步结果也已在 *The New England Journal of Medicine* 发表^[7]。而 TRUNCATE-TB 研究则利用新药、老药新用药物的不同组合,探索将利福平敏感结核病治疗缩短到 2 个月的新方案。

在我国,目前贝达喹啉与德拉马尼已经国家药品监督管理局批准上市。2017 年起贝达喹啉通过抗结核新药引入和保护项目 (NDIP) 在我国使用,已经积累了 1500 多例患者的临床经验,早期有效性和安全性数据良好,结果令人鼓舞^[8-9]。2021 年起,德拉马尼上市后研究也在开展中,目前已基本完成病例纳入,初步结果显示有效性和安全性较好。我国目前尚没有含贝达喹啉短程方案的研究结果,即将开展的“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)”及正在开展的北京市科学技术委员会科技计划课题“含贝达喹啉治疗耐多药结核病新方案的多中心随机对照研究”将有望在不久的将来填补我国 MDR-TB 全口服短程方案研究的空白。此外,我国在新化合物研究方面也取得了重大进展,中国医学科学院药物研究所的吡法齐明 (TBI-166) 正在开展 I 期临床试验,上海嘉坦医药科技有限公司研发的舒达吡啉 (WX-081) 已进入 II 期临床试验。

(三) 新结核病疫苗

2021 年是第一个结核病疫苗——卡介苗诞生一百周年。目前卡介苗仍然是唯一准许用于结核病预防的疫苗。尽管卡介苗接种是儿童免疫规划的一部分,接种覆盖率很高,但是全球结核病发病率下降缓慢的形势突出表明,亟需一种更加有效的疫苗,以为所有年龄组、对所有类型的结核病、在结核分枝杆菌暴露前后都可以提供有效的保护。

截止到 2021 年 8 月,全球共有 14 种候选疫苗被列在 WHO 的研发清单中,包括 2 种处于 I 期临床试验、8 种处于 II 期临床试验,以及 4 种已经进入 III 期临床试验的候选疫苗,涵盖预防结核感染、预防结核发病,以及帮助改善结核病治疗效果的疫苗。我国自主研发的 AEC/BC02 佐剂亚单位疫苗正在开展 I 期临床试验。

WHO 将在 2021 年完成对新结核病疫苗对健康及经济影响的评估,该评估将指导后期新疫苗研究的投资、引进和实施^[10]。

三、总结及展望

“强化研究和创新”作为终止结核病策略的三大支柱之一,对全球目标的实现不可或缺。随着结核病相关研究和技术的推陈出新,WHO 基于循证证据不断地对新的技术和手段进行评估和推荐。诊断工具越来越快速、越来越准确;治疗方案越来越有效、越来越安全、越来越便捷;疫苗应用范围越来越广泛、保护率越来越高。这些研发成果必将对结核病防控整体工作的推进起到重大作用。我们要在研究和分析的同时,结合我国结核病患者群体及诊疗防控的实际,合理吸收、快速推广,使国际社会最新研究成果尽快应用于我国患者,助力我国结核病控制水平的提升。此外,我们还应积极开展结核病诊断、治疗、预防等方面的自主性和创新性研究,提升我国结核病研究水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva; World Health Organization, 2021.
- [2] World Health Organization. Global strategy for tuberculosis research and innovation (WHA73.3). Geneva; World Health Organization, 2020.
- [3] World Health Organization. Situational assessment checklist to guide implementation of the global strategy for tuberculosis research and innovation. Geneva; World Health Organization, 2021.
- [4] World Health Organization. Compendium of TB/COVID-19 studies. Geneva; World Health Organization, 2021.
- [5] Treatment Action Group, Stop TB Partnership. Tuberculosis research funding trends 2005—2019. New York; Treatment Action Group, 2020.
- [6] Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2020, 382(10):893-902. doi:10.1056/NEJMoa1901814.
- [7] Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2021, 384(18): 1705-1718. doi:10.1056/NEJMoa2033400.
- [8] Gao M, Gao J, Xie L, et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(4): 597-602. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.004.
- [9] Gao JT, Du J, Wu GH, et al. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China; focus on the safety. *Infect Dis Poverty*, 2021, 10(1): 32. doi:10.1186/s40249-021-00819-2.
- [10] 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.

(收稿日期:2021-12-01)

(本文编辑:李敬文)