

编者按

3月24日,第24个“世界防治结核病日”,WHO将主题定为“时不我待,行动起来,终结结核”,我国的主题是“开展终结结核病行动,共建共享健康中国”。目前,防治结核病的任务已十分紧迫。而较高的耐药率、高昂的医药费用以及尚未完善的医保政策,更是让我国这场结核病“终结之战”步履维艰。

# 终结“白色瘟疫”:未来可期,还是遥遥无期?

■本报记者 李惠钰

结核病,一种古老而又极具杀伤力的传染性疾病,人类与之斗争了数千年。但迄今为止,这种“白色瘟疫”还未彻底消灭,每年仍会夺走全球逾百万生命。

世界卫生组织(WHO)发布的《2018年全球结核病报告》显示,尽管结核病发病率在以每年2%的速度缓慢下降,但2017年全球仍有1000万新发病例、160万死亡病例。其中,儿童结核病例约有100万,死亡率高达23%。

## 耐药结核病防控形势严峻

结核病防治必须面对的一个难题就是,耐药(尤其是耐药多药)结核病的出现,这也导致耐药结核病成为一场棘手的公共卫生危机。

结核病从耐药性上可以分为单耐药结核病、多耐药结核病、耐多药结核病和广泛耐药结核病。其中,耐多药结核病至少对非常有效的治疗药物异烟肼和利福平出现耐药。

根据WHO最新统计数据,全球范围内有3.5%的新发结核和18%的既往经过治疗的患者为耐多药和利福平耐药结核病(MDR/RR-TB)。值得注意的是,有三个国家几乎占据全球一半的MDR/RR-TB病例:印度(24%)、中国(13%)和俄罗斯(10%)。

“从耐药角度来说,我们国家是在全球平均水平之上,疫情比较严重。”中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心政策规划部副主任姜世闻坦言,“我们现在最好的结核病药物就是异烟肼和利福平,如果它们也耐药了,治疗难度将非常之大。”

近日,在“第四届结核病防治媒体培训暨全球健康与发展媒体研讨班”上,姜世闻指出,当前我国结核病防控面临的严峻挑战,除了感染者基础大、短期内降低发病率难度大,耐药结核病防治问题最为严重。

“我国约有7.3万耐多药/利福平耐药结核病患者,但是每年发现的只有1万多,且治疗成功率低于50%,这是一个很大的挑战。”姜世闻说,“我们要尽快提高耐多药/利福平耐药结核病的发现率和治疗成功率,这在我国非常迫切。”

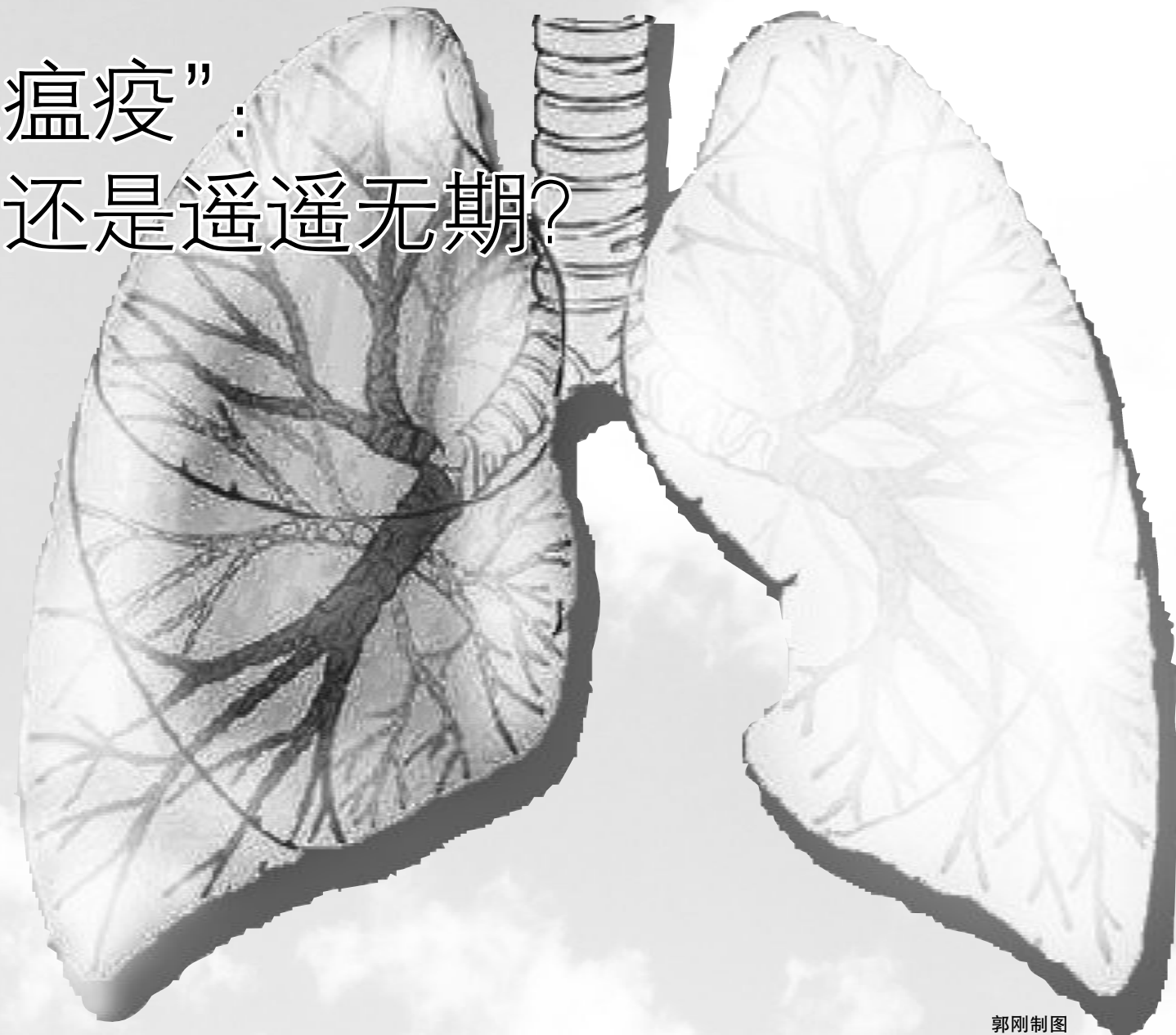
2017年,我国耐药结核的发现率仅为15.6%,耐药结核的分子诊断普及率也很低,特别是地市级较低,县区级更低。姜世闻表示,预防结核病目前仍然缺乏有效的疫苗,卡介苗仅能预防部分儿童重症结核及结核性脑膜炎的发生,但对成人结核病的预防几乎没有作用。

不仅如此,国内外疫苗研发进展也不容乐观,最新的临床医学数据显示,制药公司研发的新型疫苗,预防有效率只有50%。与此同时,全球也缺少发现和治疗的工具,已有的新诊断工具并不能有效地推广“应用”。

## 家庭灾难性支出比例较大

结核病,过去也被称作“穷人病”,这种说法虽然欠妥,但调查发现,结核病患者的确多属于低收入人群。全国结核病流行病学抽样调查每十年一次,根据最近的数据,82.8%的肺结核患者家庭人均收入低于当地居民的平均收入水平。

一般而言,普通的结核病患者坚持用药



郭刚制图

半年即可治愈,而耐多药结核病患者的治疗周期则需要9个月到两年。昂贵的耐药结核病治疗费用,对于多属于弱势群体的患者来说,实在难以承受。

按照WHO推荐的方案,一位耐多药患者的治疗支出大约需要20万至30万元。贝达喹啉和利奈唑胺等被列为耐多药结核病治疗新药。但在我国,这两种药物都尚未进入医保目录,病人经济负担很重。部分地区调查发现,因普通肺结核而导致发生家庭灾难性支出的比例约为60%,因耐多药肺结核而导致发生家庭灾难性支出的比例约为80%。

那么,这么多费用都花在哪儿了?“有研究显示患者延误与诊断延误与家庭发生灾难性支出有非常高的相关性。”昆山杜克大学全球健康助理教授龙倩表示,2010年全国结核病流调显示,普通结核病患者确诊前的平均医疗费用约2060元,而患者的自付费用高达1789元。

基本医疗保险制度规定,随着就诊层级的提高,诊疗服务报销比例相应降低。而“三位一体”结核病防治模式下,普通结核病患者需在县区级定点医院就诊,耐药结核病患者需在地市级或省级定点医院就诊。如无针对结核病的特殊报销政策,结核患者尤其是耐药患者能享受的报销比例较低,患者自付费用高。此外,患者还需承担交通费及住宿费,这些都为结核病家庭增加了负担,不少肺结核耐药患者不愿或不能够坚持治疗。

对于结核病的诊治我国是有“免费”政策的,但“免费”的却十分有限。“一线抗结核药物及基本的痰涂片、胸片检查是免费的,但治疗期间出现不良反应,需要定期肝功能检查、肾功能检查以及服用保肝药等,都不免费,这些费用往往未纳入医保报销目录。”龙倩说。

姜世闻也表示,WHO推荐的自动化快速分子诊断技术能够将诊断时间缩短至两个小时。有报道指出,这项技术设备价值100多万元,患者做一份样本就需要700元,这项诊断技术的费用也尚未被纳入医保。

为实现在2035年消灭结核病的全球目标,各国都需要尽快采取措施予以应对,首先就是增加经费投入,用以对抗这种疾病。而对于我国来说,出台新医保政策已刻不容缓。

姜世闻呼吁,政府应该增加经费投入,确保能力建设和供需方的经费。另外,实施医保先行、财政兜底和患者关怀政策,减轻患者经济负担,以实现家庭灾难性支出的比例为“零”。

## 呼吁建立多渠道筹资机制

在日本,通过多渠道筹资,除了医保还有中央政府、地方政府的出资,门诊、住院医保报销的比例达到了70%,肺结核患者住院自付费用为零,门诊患者的自付费用比例仅为5%,1965至1978年这十余年间,每年肺结核报告发病率下降10%。

在印度,部分公立医院提供免费GeneXpert检测,其费用主要由经济事务部门下的援助和审计处、财政部和印度政府共同承担,并得到州和地区医保部门、卫生部门的财政支持。据了解,GeneXpert诊断技术可快速灵敏地检测出结核杆菌感染和利福平耐药性,是成本效益较高的一项检测技术。

日本和印度的案例或许对我国有所启示。“日本的例子告诉我们,在上世纪50年代疫情特别高的阶段,资金投入确实巨大。”龙倩说,结核病医疗费用占医疗总费用的比例非常高(27.4%),但随着疫情下

降,日本的结核病医疗费用占医疗总费用的比例是降低的。

“肺结核是具有传染性的,它不仅是单一的疾病,更是一个全社会的公共卫生问题,需要全社会关注。因此,我们现在需要为防治肺结核病做出投入承诺,而这种投入是具有高成本效益的。”龙倩说。

为此,龙倩呼吁,结核病防控需要强有力的政府承诺,需要中央政府、地方政府及财政、民政、人力资源社会保障等部门共同努力,需要综合、统筹考虑如何促进健康公平性。

卫健委卫生发展研究中心研究员、原卫生部卫生经济研究所副所长王禄生也分享了中国卫健委—比尔及梅琳达·盖茨基金会结核病防治项目(简称“中盖结核病项目”)的筹资和支付方式改革经验。

王禄生介绍,“中盖结核病项目”在浙江省、吉林省、宁夏回族自治区开展了多渠道筹资的尝试和探索,构建了包含结核病专项经费、基本医疗保险、大病保险、医疗救助、财政兜底补助及其他等多渠道筹资模式,并进行了肺结核按病种支付改革创新,初见成效。

王禄生认为,“中盖结核病项目”在肺结核支付方式改革创新上的经验在于,一是按“门诊全疗程”或“门诊+住院”全疗程打包付费,控制不合理费用,降低住院率,提高依从率;二是按临床路径测算付费标准,科学合理的同时,又能保证质量,控制不合理费用。王禄生建议在目前全国大力推进支付改革的形势下积极推广“肺结核支付方式改革”。

健康中国2030已经明确提出,个人的卫生支出占总的卫生支出比例降低至25%以下。龙倩也希望在此目标的引导下,通过提高公共筹资,同时提高医疗保障水平,降低病人的看病负担。

今天,中国结核病疫情高负担的根源是什么?

或许,很多人将其归结为近几十年人口数量增长、城镇化比例增加和人群流动增加等因素。但科学研究给出的答案却是:千年前的4个“祖先菌株”。

这一答案是复旦大学基础医学院教授高谦带领博士后柳清云,与中国疾病预防控制中心结核病控制中心赵雁林副主任以及美国威斯康星大学麦迪逊分校Caidin S. Pepperell教授等共同合作,通过对中国31个省份76个研究现场来源的4578株结核菌株进行基因分型和测序,并整合51个国家和地区的15591株结核菌基因组数据进行遗传分析的结果。相关研究成果近期在线发表于《自然—生态学》。

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的传染病,感染人类至少有6000年的历史。目前结核病仍以每年1040万的新发病例位居全球传染病之首。全球的结核病负担并非均匀分布,9%的国家(30个结核病高负担国家)承载了全球近87%的结核病负担。

“这些国家的结核病高疫情是如何产生的?中国作为结核病第三高负担国家,历史上为什么从未有过明显的结核病暴发记载?结核病何时传播到中国?何时开始大规模流行?”这些科学问题一直是困扰医学界。

为此,高谦团队进行研究发现,尽管中国流行的结核菌数量庞大,但99%的菌株都只是4个“祖先菌株”的后代。这4个祖先菌株在1000年前左右就传入中国,从12世纪开始大规模扩张,在18世纪末达到流行巅峰,并在上世纪中叶抗生素使用后发生群体缩减。

研究结果表明:中国的结核病高负担确是早在数百年前就已形成的“历史遗留”问题。这4个祖先菌株分别对应结核菌的L2.2、L4.5、L4.4和L4.2四个亚型。同时研究还发现,这4个亚型均起源于中国南方(主要是广东、广西地区),其中,L4.5、L4.4和L4.2三个亚型很可能是通过宋朝时期的海上丝绸之路传入中国。

高谦告诉《中国科学报》,这些亚型在中国扩张之后,又通过多种路径传播到世界各地,如L4.5亚型在14至17世纪通过陆上的丝绸之路经过新疆传播至欧洲,并在欧洲发生了新一轮的扩张。

研究人员进一步研究发现,不同结核菌亚型之间存在激烈竞争。由于不同亚型的结核菌在传播能力上可能存在差异,传播能力越强的菌株,在群体中所占的比例就会越高。约在16世纪初,L2.2亚型内部遗传分化产生了L2.3亚型;L2.3亚型菌株的传播能力比其他亚型高将近4倍,表现出“后来居上”的流行趋势,以致于中国现今60%的结核病都是该亚型菌株所致。该发现提示“控制优势菌株的传播”有助于降低结核病疫情。

同时,研究还发现,结核菌群体表现出长期的遗传延续性。伴随全球化进程的人群流动,至少还有其他十多个结核菌亚型也曾传入中国,但这些“外来菌株”并没有在中国成功地流行起来(总占比小于1%),这表明“外来菌株”在与“本土菌株”竞争中处于劣势地位。由于“本土菌株”的流行优势,中国的结核菌群体表现出长期的“遗传延续性”。

高谦表示,该研究首次系统地全面地刻画了中国流行菌株的群体遗传结构以及不同亚型的流行比例,区分本土菌株与外来菌株,对监测不同亚型菌株的流行趋势以及制定防疫策略、结核病的疫情防控具有重要意义。

相关论文信息:  
<https://www.nature.com/articles/s41559-018-0680-6>

# 我国结核病疫情是「历史遗留问题」

一个「祖先菌株」是「元凶」

■本报记者 张思玮

# TB47 或成抗结核候选“明星药物”

■本报记者 张思玮

组合药物化学疗法一直被认为是治疗结核分枝杆菌(Mtb)感染的不二选择。但是由于耐药菌不断出现,再加上相关药物普遍存在使用周期长和毒性高的问题,这一疗法的临床疗效越来越差。

“临床上急需抗分枝杆菌的新药,特别是能克服耐药菌的具有新机制的药物。”中科院广州生物医药与健康研究院研究员张天宇在接受《中国科学报》采访时表示。目前,由他的团队与本单位药化团队联合研发抗结核候选药物TB47已获得中国和美国专利授权并进入了正式的临床前研究。在体外和体内的实验研究中,研究人员发现,TB47对结核分枝杆菌主要表现为抑菌活性,但是与多种药物具有体外协同、相加作用。

值得一提的是,张天宇团队还与广州市胸科医院刘健雄团队等合作揭示了抗结核新药TB47的作用机制,阐明其对不同分枝杆菌的作用效果存在较大差异的原因。他们在和澳大利亚联邦科学与工业研究组织进行的国际合作项目中,检测了多种化合物对Mu的活性,结果发现TB47对Mu表现出了惊人的杀菌活性。相关论文发表在《自然—通讯》上。

“我们还证明TB47的药代动力学常数非常理想,初步毒理学实验证明其毒性很低,有望成为治疗由布鲁利环死分枝杆菌(Mycobacterium ulcerans, Mu)引起的布鲁利环死病(Buruli ulcer, BU)的特效药。”张天宇说。

BU是由Mu感染造成,是除结核、麻风病以外的第三大分枝杆菌疾病。在一项小鼠模型研究中,研究人员发现使用低剂量TB47治疗了5天,小鼠感染的发光菌的发光值已降低至背景,并且脚部病理肿胀已经显著缓解甚至消失。而目前WHO推荐的两种药物联合使用治疗4~5周的小鼠仍然可以检测到活体发光值,并且肿胀也十分明显。

“研究表明,TB47单独使用25 mg/kg口服治疗5天的效果与标准疗法治疗5周的效果相当。”张天宇说,为揭示TB47的作用机制,团队筛选对TB47耐药的Mtb自发突变株,但每次筛选都没获得真正具有突变的耐药菌株。而海分枝杆菌和Mu的基因组相似性高,且生长更快。因此团队使用海分枝杆菌和Mu进行耐药菌株筛选,并成功获得耐药突变株。这些突变菌株在QcrB基因上存在单碱基突变。QcrB参与的是分枝杆菌中的电子传

递链,然而在分枝杆菌中还存在非QcrB参与的互补通路Cyt-bds。因此,Cyt-bds通路可能会保护分枝杆菌免受TB47的杀伤作用。

此后,研究证明了Cyt-bds通路在不同的分枝杆菌中的活性不同。如在耻垢分枝杆菌中的活性足以保护耻垢分枝杆菌免受TB47作用;在Mtb中较弱,TB47产生了抑菌活性;在Mu中活性极低,这就使QcrB参与的通路成为了Mu的“致命弱点”,靶向QcrB的TB47也就产生了惊人的杀菌活性。

更为有趣的是,团队在进行生物信息学分析时,发现在麻风分枝杆菌中甚至没有与Mtb的Cyt-bds通路同源蛋白。

“这表明,一些代谢通路或酶在不同分枝杆菌中存在活性差异。在开发抗结核新药时,需直接使用Mtb。”张天宇说,抗结核一线药物吡嗪酰胺,其只对Mtb有活性,对与Mtb高度相似的生结核分枝杆菌就没有活性。

同时,该研究也启示,如果可以寻找到Cyt-bds通路的抑制剂,将该抑制剂和TB47联合使用,那么对于Cyt-bds通路较强的菌株,如Mtb,同样可能产生惊人的疗效。

相关论文信息:<https://rdcu.be/bjouO>

## 医评医论

# 疫苗不灵,谈何终止?

■盛夏

2014年,WHO提出了颇具雄心的“终止结核病”策略:2035年在2015年的基础上结核病死亡数减少95%,发病数减少90%,2050年底消灭结核病。

类似的时间表也被陆续制定。联合国的可持续发展目标是2030年终止结核病,中国的行动计划是到2035年,印度则更激进地提出了2025年的目标。

实际上,最有可能彻底把结核病送进坟墓的武器就是疫苗。然而,直到现在,对于预防结核这种古老的疾病,我们仍然在使用一个近百年的疫苗——卡介苗,这是目前唯一可用的疫苗。

卡介苗为减毒牛型结核分枝杆菌,由两位法国科学家在1921年研制成功,1924年开始在世界范围内推广使用,至今已有超过40亿人接种。据了解,目前卡介苗是全球最为广泛使用的疫苗,每年接种剂量超过1.2亿剂。

但是,卡介苗的效果却不尽如人意,它对成人肺结核保护效果不佳。临床试验证据显示,结核在15岁以上人群中发病率激增,说明卡介苗的免疫记忆只能维持10~15年,在15岁以后

基本上就失去了保护作用。

没有有效的疫苗,与结核病的斗争就会演变成一场旷日持久的战争。那么,疫苗可以根除天花,可以几乎消灭脊髓灰质炎,为何就终结不了结核病?

世界卫生组织估计,结核病每年给全球经济造成的损失超过200亿美元,其中近一半用于治疗病人。而开发一种疫苗的成本大约为10亿美元,所需要的投资也只是每年支出的一小部分。为什么没有人愿意花更多的钱来预防这种疾病?可见,结核病被错误地忽视了,因为人们可能更关注于其他被认为更重要的疾病,比如艾滋病。

由于目前结核病的预防能力并不理想,因此研制新的预防性疫苗应是当务之急。据了解,亚单位疫苗、DNA疫苗、转基因植物疫苗和其他类型的减毒活疫苗等都在积极研制当中。但是,最重要的还是研制出像乙肝疫苗一样切实有效且不良反应极其轻微的疫苗,防止结核病的发生。

结核病疫苗研发,仍任重道远。