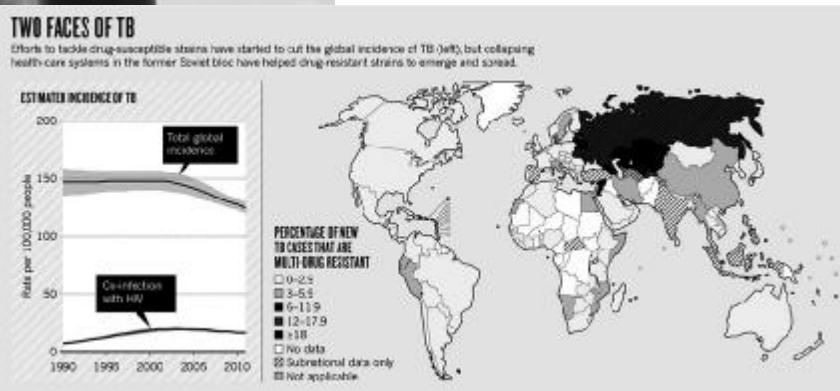


乌干达里拉一名结核病患者的胸腔X光片。全球每年新增结核病病例的80%来自于22个国家,乌干达是其中之一。图片来源:J. MATTHEWS/PANOS



表格为结核病近年来的病例数量趋势,以及与HIV共同感染的病例数量趋势;图为新型多重耐药性结核病病例在全球的分布情况。图片来源:WHO

结核病的复仇

——解析耐药性带来的全球危机

■本报见习记者 张冬冬

2005年之后,几乎所有人都相信结核病又卷土重来了。当时在南非Tugela Ferry县的苏格兰教会医院里,医生们已经习惯看到这个偏远地区的很多人死于枪击和艾滋病。但是当感染(艾滋病病毒)HIV的患者在使用逆转录病毒药物后感染结核病而迅速死亡时,医生们还是感到了惊恐和困惑。

若感染正常的结核病,患者使用4种主要抗生素中的1种后,在几个星期或者几个月内会有所好转。但是在2005年和2006年初感染结核病的542名患者中,221名(占41%)有多重耐药性(MDR),治疗方法变得无效。更严重的是,其中53名患者甚至在使用抗生素后连第二道身体防线都没有形成。最终,医生无计可施:53名患者中只有1名生还。这是广泛耐药性(XDR)结核病的第一次大规模暴发——这也提醒人们,结核病已经卷土重来,且攻势更为猛烈。

20世纪80年代初期,结核病病例数量急剧减少,西方的政策制定者经常讨论根除结核病的问题。之后HIV流行,90年代末结核病有复活迹象。不过,2012年10月,世界卫生组织(WHO)关于结核病的最新报告显示,在对抗具有药物敏感性的普通细菌疾病的方法上已有新的进展。不过,报告提到,“耐药性结核病威胁全球对结核病的控制”。3.7%的新病例和20%已存在的病例都是MDR结核病。2000年,爱沙尼亚MDR结核病所占比例为14%;2010年,俄罗斯阿尔汉格尔斯克省的比例上升至35%。根据目前84个国家报告的数据,大约9%的耐药性病例是XDR结核病。

具有药物敏感性的结核病,只要在检测出来后就提供合适的药物,通常是可以治愈的。但是在一些国家,特别是在东欧、亚洲和非洲,过去20年中相对薄弱的卫生系统造成患者不完全用药或者用错药,导致耐药菌株产生并传播。耐药性结核病很难治愈,并且会花费更多的钱和时间。新药物亟待研发——过去50多年中,并没有新的结核病药物出现,现在的疫苗很多情况下是无效的。最常见的诊断技术——在显微镜下分析唾液样本——能分辨出结核杆菌,但是不能看出它是否具有耐药性。

MDR的发展是“逐渐恶化的公共卫生紧急事件”,瑞士无国界医生的结核病顾问Grania Brigden这样说:“20个结核病病例中仅有1例是耐药性的,但这只是冰山一角。”

科学家们在认真地应对这一险情。过去10年中,研究者和政策制定者们通过努力赢得了社会对结核病的关注和资金支持。不少新型药物正在研发中,疫苗的研发也取得了进展。

“我很担心人们在会议中站出来讨论MDR结核病,说它是非常严重的疾病,世界会因它而崩溃。其实并没有这么严重。”英国伦敦大学学院的临床微生物学中心主任Tim McHugh说。他领导的团队正在测试应对新型结核病最先进的两种药物中的一种。“最值得担心的是,如果不马上付诸行动,我们会错失最好的时机。”

结核病的逆袭

结核病是顶级杀手之一,它在2011年夺去了140万人的生命,并导致了870万新病例和复发病例。全球1/3的人携带结核病细

菌,不过大多数人不会感染。

18世纪末工业革命时期,结核病第一次大规模流行。欧洲和北美洲农村的工人陆续流向城市,贫穷及其带来的营养不良和过度拥挤等成为疾病滋长的温床。不过,随着卫生条件、营养水平和医疗环境的改善,这场白色大瘟疫的气势渐弱。

“到20世纪40年代和50年代时,情况好转起来。”McHugh说。他对结核病的历史和微生物研究同样感兴趣。20世纪20年代开始使用的卡介苗(BCG)起到了作用。不过现在,BCG主要对儿童结核病有疗效。和成人相比,儿童结核病没有传染性。1952年异烟肼的引入,以及20世纪70年代利福平的使用,实际控制了结核病的再次流行。“如果从20世纪50年代开始描绘一幅结核病的发展图,传染率是一直下降的。”McHugh说。

后来,到20世纪80年代和90年代,HIV开始流行。“HIV的影响不可小觑。”McHugh说。结核病和HIV的共同感染会产生严重的生物协同作用,加速免疫系统崩溃;感染HIV的人群,潜在结核病细菌变活跃的概率是健康人群的20至30倍。1993年,WHO宣布结核病为全球需要紧急处理的疾病。在世界范围内,结核病是目前引起HIV感染人群死亡的主要原因之一。

普通结核病的再次流行引发了耐药性结核病的产生。当人们不遵守用药规定时——一般药物敏感性结核病需持续服药6个月,MDR结核病需20个月,细菌的抗性便会突变产生并发展。在20世纪90年代变得更有威胁性的MDR结核病对异烟肼和利福平有耐药性。该病的患者需要第二次用药——广谱抗生素氟喹诺酮或者可注射药物(阿米卡霉素、卷曲霉素和卡那霉素)。这些药物的效果不大,副作用较大,且比第一次用药花费的时间长好几个月。若细菌对氟喹诺酮以及至少一种可注射药物有耐药性,则为XDR结核病。2006年,XDR结核病在Tugela Ferry县的暴发,使结核病的研究者和制定者陷入慌乱。

专家认为,耐药性结核病产生的最大原因是20世纪90年代——特别是苏联解体后,一些国家卫生基础设施的毁坏,这导致了病人不能被诊断和治疗。WHO最近的报告显示,MDR结核病最严重的地区是在俄国的Arkhangelsk省以及白俄罗斯、爱沙尼亚、哈萨克斯坦、吉尔吉斯斯坦、摩尔多瓦。

人类的回击

过去十年间,治疗药物敏感性结核病和耐药性结核病的方法出现了分歧。药物敏感性结核病的治疗方法只是简单地向着患者提供或注射药物。2000年联合国的千年发展目标之一就是“在2015年逆转结核病的发展趋势”;2011年,国际控制结核病伙伴关系组织建立,将各政府的项目、研究人员、慈善基金以及非政府组织等联合起来。

这些努力促成了“直接监督短程化疗法”(DOTS)的全球性推广。该治疗方法是由WHO所提倡的,专门用于应对药物敏感性结核病。一旦被确诊,患者将会在医护人员直接监督下使用第一线药物。由于该方法的普

遍推广,WHO称,全球结核病的死亡率有望在2015年削减到1990年以前的水平。

然而,减少耐药性结核病不仅仅需要重建卫生设施,更需要新武器,比如新的诊断学方法、药物和疫苗。过去的十年间,全球的结核病研究项目投入了不少资金。1998年,英国维康信托基金桑格研究所发表了结核分枝杆菌的基因组序列,使研究者可以定位并研究细菌毒性和躲避免疫系统功能的基因。2012年,美国国家健康研究院启动了一项试图揭示细菌耐药性根源的基因组项目。“我们将使用新一代基因组测序技术,对全球——包括南非、韩国、俄国、乌干达等——耐药性结核病发生率高的地区的1000个结核病临床分离菌株进行测序。”美国国家过敏症和传染病研究所所长Anthony Fauci说。

疫苗研究迫在眉睫

目前有10种结核病药物在进行临床试验。为找到对耐药株有效、见效快且副作用小的药物,患者需要全程配合治疗。比如,McHugh和他的团队正在非洲和亚洲进行测试莫西沙星抗生素的临床试验。莫西沙星多用于肺炎和皮肤感染疾病。(他们预期在2013年发布初步结论。)研究者们试图使用非典型性分枝杆菌来加速对可能有效的药物的筛选程序。与结核分枝杆菌相比,非典型性分枝杆菌致病性较小且易繁殖。

对耐药性菌株进行精确且快速的判断也十分重要。过去5年中,研究者针对这一方面进行了大量试验。一个名为GeneXpert的试验,利用基因放大技术对结核分枝杆菌及其对利福平的耐药性进行基因测序,只需花费90分钟即可完成。这一试验获得WHO的支持,并由一些组织联合投资,不过研究者仍在寻找更简单、花费更小的方法。

只有更有效的疫苗才能从根本上解决问题。“如果我们的最终目标是预防这一疾病,而不是在这些耐药性细菌的后面追赶,那我们必须对疫苗研究加大投入。”英国牛津大学

的疫苗研究人员Helen McShane说。

2008年,欧盟委员会推动结核病疫苗项目启动,它由欧洲国家、非政府组织以及私人资助者赞助。从2000年开始,社会各界的努力已经使预备疫苗数量从0增长到了12种。

McShane和她的团队是MVA85A的大功臣。MVA85A是目前临床中最高级的结核病疫苗。这一突破是在15年前McShane还是一名博士研究生时完成的。该疫苗中的病毒,可以提升充满BCG的T细胞的活性。2009年,在与南非结核病疫苗项目的合作中,McShane在南非3000名接受BCG疫苗的婴儿身上进行了第二期临床试验;2013年第一季度将得出初步结论。与此同时,她和同事也在南非和塞内加尔感染HIV的成年人身上测试疫苗的效力。

这些努力已经足够了吗?“不幸的是,远远不够。”WHO遏制结核病司的实验室、诊断和耐药性研究协调员Karin Weyer说。2013年,全球每年对结核病诊断和治疗的投入将达到48亿美元——不过到2015年,治疗和预防结核病的资金需求将达到80亿美元。2010年,WHO曾预测结核病研究资金的年需求为20亿美元,但实际投入只有6亿美元,这远远不够——经济危机也减缓了资金投入。“我们需要也希望可以持乐观的态度。”Weyer说,“但是,HIV研究投入的资金相比,我们显得捉襟见肘。”

然而同时,细菌却没有因此停止传播。2011年12月,孟买和印度的医生报告称,12名完全耐药性(TDR)结核病的病人被确诊。意大利和伊朗在几年前也有过同样的病例。不过这次,WHO进行了调查。2012年3月,WHO派遣的40名专家调查团公布结论称,并没有足够的证据证明,TDR结核病和XDR结核病有明显的差异。

McHugh认同这一结论。他认为,随着对耐药性疾病的研究,研究者有责任将真实情况公开。“我认为科学家不能只是在实验室痴迷地作研究并且自得其乐。我们需要将所知道的告诉人们。”

背景链接

结核病是由结核分枝杆菌复合群(简称结核分枝杆菌或结核菌)引起的慢性感染性疾病,可累及全身多器官系统,最常见的患病部位是肺脏,也可以累及肝、肾、脑、淋巴系统等器官。主要的传播途径有呼吸道、消化道、皮肤和子宫,但主要是通过呼吸道。

1882年3月24日,世界著名微生物学家、德国医学家罗伯特·科霍在德国柏林生理学会上宣布了结核菌是导致结核病的病原菌。1982年,在科霍发现结核杆菌100周年纪念日上,国际防痨和肺病联盟(IUATLD)宣告,每年3月24日为世界结核病日,旨在全球范围内动员各级政府和公众为控制结核病而努力。

近年来,全世界的结核病发病率有明显的上升趋势,目前全球有近1/3的人口感

染了结核菌,其中处于发病状态的大约有2000万人,每年因结核病死亡300万人,是其他传染病死亡人数的总和。中国被世界卫生组织列为全球22个结核病高负担国家之一,全国有大约5亿人感染过结核菌,结核病患者约500万人,占全球病人总数的1/4。

世界卫生组织于2012年10月17日发布了《2012年全球结核病报告》,报告显示,在过去的17年里,有多达5100万结核病患者获得了治疗和医疗照顾,倘若没有采取这些防治措施,这些患者中的2000万人恐已失去生命。不过,报告也同时指出,人类战胜这一疾病的势头能否得以保持目前还难以确定,全球每年还存在14亿美元的研发生资金缺口。

科学线人

全球科技政策新闻与解析

政事

北美航空公司不再运输研究用灵长类动物



动物保护主义者抗议运输灵长类动物。图片来源:PETA

作为全球最大的运输公司,美国联合航空公司将不再向研究型实验室运送非人类灵长类动物。由于该公司已于2010年同大陆航空公司合并,为了澄清这项已经变得模棱两可的政策,美国联合航空公司在1月8日发布了一份声明表示,“我们没有向抑或为(美国)国内或国际的医学研究结构预定、接受或运输非人类灵长类动物。我们仅在(美国)50个州和波多黎各各内部的动物园和自然保护区之间运输非人类灵长类动物”。

加拿大航空公司在上个月通过了类似的条例,这也就意味着北美不再有任何航空公司会运送每年进口到美国或加拿大的数以千计的灵长类动物。那些表示愿意运输研究用灵长类动物的主要航空公司的数量如今已经下降到只有4家,它们分别是法国航空公司、中国东方航空公司、菲律宾航空公司和越南航空公司。

美国联合航空公司一直受到来自于人道对待动物协会(PETA)积极分子的压力——该协会在上述两家航空公司合并后便发起了一项运动,要求合并后的航空公司明确实施一项政策,即禁止研究用灵长类动物的运输。而在收购之前,大陆航空公司一直在运输研究用灵长类动物,而美国联合航空公司则没有这项业务。PETA表示,它的支持者曾向航空公司发送了13万份抗议电子邮件。

这项声明标志着美国联合航空公司于2011年9月在动物运输协会网站上公开表示的强烈支持研究的立场发生了一个根本性转变。这项表态当时曾挑战了其他航空公司禁止研究用灵长类动物运输的政策。美国联合航空公司当时说:“事实上,上世纪的每一项大的医疗进展都依赖于对动物的研究……通过我们的协助,人类有可能得到更好的帮助。”

作为这份声明的作者,时任美国联合航空公司PetSafe项目的主管Lisa Schoppa如今已经离开了这家航空公司。该公司的发言人并没有透露她为何以及何时离开。(赵熙熙)

人事

美国立卫生研究院拨款委主席支持科研



众议员 Jack Kingston 图片来源:美国众议院

众议员Jack Kingston作为美国众议院专门小组下一任主席,将掌管美国国立卫生研究院(NIH)预算工作。他在降低政府开支方面,以保守的预算鹰派意图而久负盛名。他同时因怀疑人类对气候变化的影响和拒绝接受达尔文的进化论中的自然选择而闻名。尽管他的这些观点可能使许多科学家感到忧虑,但他深厚的科研基金对于支持科学工作重要性的好名声,使得大家松了一口气。

“我们希望能和他一起工作。”美国弗吉尼亚州亚历山大市游说组织“研究!美国”主席Mary Woolley说,“他明确表示将全力支持美国疾病控制和预防中心成立乳腺癌基金。他是那种说到做到的!”

Kingston担任了10年的众议员,他从众议员Denny Rehberg手中接管了美国众议院在劳动、卫生、人类服务、教育以及相关机构的拨款委员会。Rehberg在竞选参议院席位失败后离开了国会。Kingston之前曾主管过该拨款委员会农业方面的工作,在这个岗位上,他获得了积极支持农业研究的好名声。

在新岗位上,Kingston将负责监管NIH的预算,该预算在2013财政年度计划中预计达到308.6亿美元。该数字意味着这是一项不景气的预算,它延续了2012年的政府决议,为了获得政府资金的永久支持,目前该议案仍在进行中,但是Kingston将想尽办法抵御未来的削减。科学研究的倡导者们担心陡然的预算削减正在逼近,在政府开支的短期和长期计划中阻止削减计划的战斗即将开始。(杨济华)