

期待一支完美的“卡介苗”

● 本报见习记者 陈祎琪

1921年，卡介苗诞生，是迄今为止公认的唯一有效的且使用最广泛的抗结核病疫苗。卡介苗是一类减毒的活性牛结核分枝杆菌疫苗，将其接种到机体后，通过引起轻度感染，诱导机体产生记忆性T淋巴细胞，从而达到预防婴幼儿结核性脑膜炎和播散性结核感染的目的。自问世以来，全球约40亿儿童受惠于卡介苗。但截至目前，全世界仍未实现终止结核病的目标。

卡介苗真的有效吗

1908年，法国科学家 Calmette 和 Guerin 分离出牛结核分枝杆菌有毒株。经过13年230次连续传代，他们在1921年获得了对豚鼠、兔、狗、牛、马均无致病性的疫苗株，并于同年7月首次进行了该疫苗的人体口服用药试验，结果证明其对人体无致病性。为了纪念这两位科学家，人们将该疫苗命名为 Bacillus Calmette - Guerin，简称 BCG。

此后，卡介苗被法国批准用于预防新生儿结核病，并取得了显著效果，降低了近90%的结核病病死率。1924年，卡介苗从巴斯德研究所传播到其他实验室。1928年以后，卡介苗在全世界广泛使用。

我国卡介苗接种工作始于1933年，强制推行始于1949年。2002年，我国开始对新生儿免费接种卡介苗。“卡介苗被称为‘出生后第一针’，体重达到2500克的新生儿在48小时内必须接种卡介苗。若未及时接种，应力争在出生后3个月内接种。”首都医科大学附属北京胸科医院副院长李亮说。

自卡介苗诞生之日起，关于卡介苗保护效力的争议就一直存在。一方面，研究证实卡介苗可有效预防对婴幼儿具有高致死性的结核性脑膜炎、粟粒性肺结核和重症结核。据世界卫生组织数据，从2010年至2019年，我国肺结核发病率下降了24%，我国肺结核死亡人数从2000年的12万人下降到了2019年的3万人左右。

另一方面，结核病仍然是全球十

大死因之一。在我国儿童卡介苗接种率已经超过95%的高覆盖率下，儿童结核病仍然是常见传染性疾病，结核儿童仍然占结核病例总数的1/10。根据世界卫生组织发布的报告，2017年全球范围内约有1000万结核病新发病例，其中儿童有100万例。“正常情况下，接种卡介苗后，最起码儿童不应该再得结核了，但这些数字说明卡介苗对结核病的保护效力其实是有限的。”李亮说，也因此，我国在1997年停止了卡介苗复种。

会有新的疫苗吗

从1921年到2023年，卡介苗诞生已经超过100年。虽然卡介苗是不完美的，它不似天花疫苗，具有100%的保护效力，但到目前为止，仍没有任何一个疫苗能够替代卡介苗。“不得不说在结核病疫苗研发领域，我们处于一个很尴尬的境地。”李亮说。

这主要缘于两点原因。李亮表示，首先是基础研究方面尚未完全摸清结核病的发病机制，导致疫苗研发严重滞后。结核病源于细菌感染，相对于病毒，细菌的机理更为复杂，因此疫苗对细菌感染类疾病的防护效果通常不如病毒感染类疾病。而且结核病细胞有一层外壳，使疫苗更不容易发挥效果。

“到目前为止，我们对结核病的免疫反应，尤其是宿主免疫反应的研究还远远不够。”李亮说，不同于其他急性传染病都有一个明确的潜伏期，宿主和传染源接触后在一周或两周内就会发病，结核病作为一种慢性传染性疾病，结核杆菌在人体内的潜伏期可能是几个月，也可能是几年，甚至几十年。这种潜伏期不固定的特点表明结核杆菌进入人体要经历诸多环节，这为基础研究增加了难度。“此外，结核菌还会不断进化以适应人体，这也导致我们在与结核病抗争的过程中总是处于被动。”

除了结核病本身科研难度较大，李亮认为另一个掣肘结核病疫苗研发的原因就是“我国从事结核病基础研究的人太少了，从事结核病疫苗免

疫研究的人更少”。李亮指出，目前结核病给美国、西欧等西方发达国家造成的疾病负担较小，而结核病高负担国家主要是经济欠发达国家，如印度、印度尼西亚、中国、菲律宾、巴基斯坦、尼日利亚和孟加拉国。

“疫苗研发需要技术、资金和人才投入，拥有这些丰富资源的国家缺少研发动力和需求，而最需要结核病新疫苗的国家却面临资源有限的困境。”李亮呼吁更多科研人员关注结核病，投身结核病疫苗研究。虽然需要时间，但他坚信卡介苗未来一定会被更完美、更有效的疫苗替代。

结核病能终止吗

2014年，世界卫生组织提出了“终止结核病策略”，并提出2035年目标——与2015年相比，结核病发病率减少90%，死亡数减少95%，且没有家庭因为结核病造成灾难性支出。这一目标的核心指标是将结核病的发病率降低到10/10万以下。

然而，2021年，全球新发结核病患者1060万，比2020年增加了4.5%，耐药结核病负担增加了3%。同时，我国2021年结核病发病率约为55/10万，与终止结核病所需达到的10/10万还相去甚远。对此，李亮认为，新冠疫情使全球结核病防控所取得的进展放缓、停滞甚至逆转，也使全球结核病防控目标偏离了轨道。

“距离2035年还有12年时间，从目前的情况来看，我们的任务很艰巨。”李亮说，想要终止结核病，必须具备三个条件。第一，好的疫苗，“能提供100%的保护效力，让人们接种后一辈子都不会再得病”；第二，好的诊断工具，“能在疾病早期或无症状时期就发现结核病”；第三，好的药物，“让患者服药后几天或几周就能痊愈”。

痊愈”。

“预防是终止结核病重要的一步，但不是全部。”李亮表示，防控策略也要变被动发现为主动出击。目前结核病多为因症就诊，但研究表明，近一半的结核病患者为无症状，因此应通过健康查体发现更多潜伏的结核病。“我国人口基数大，全员筛查难以实现，但可以对高危人群进行筛查，如老年人、糖尿病患者、艾滋病患者、做过移植手术的患者等。”

其次，要控制传染源。“虽然当前结核病提倡非住院治疗，但实际上传染病人如果隔离做不到位，极易扩大传播。未来应进一步做好结核病患者的隔离治疗，减少疾病扩散的风险。”李亮说。

此外，终结结核病还需要动员全社会的力量，尤其加强对公众的宣教。李亮表示，“很多老百姓认为结核病只出现在文艺作品中，这反映了人们对该疾病认识的不足，所以我们要继续向大家科普结核病的疾病信息、危害和防治知识等。”

今年两会期间，结核病防治议题得到了许多人大代表和政协委员的关注。全国政协委员、复旦大学附属华山医院感染科主任张文宏建议，在广泛调研国内外肺结核医疗保障现状的背景下，建立实施结核病免费医疗多渠道综合保障体系。全国政协委员、中国疾病预防控制中心病毒学首席专家董小平建议，加强疾控能力建设，促进结核病诊断研发。“如果这些都实现了，那我们离消除结核病就真的不远了。”李亮说。



图片来源：摄图网