

新药与新治疗方案赋能结核病防控

● 丁思月

数据显示,2021年我国耐多药/利福平耐药患者为3万人,结核病新发病例中耐多药/利福平耐药比例为3.4%,有既往抗结核史的病例中耐药率达19%。

耐多药/利福平耐药结核病来源有两种。一种是获得性耐药,主要是患者因种种原因不规范治疗产生耐药;另一种是感染耐药菌。一旦发生耐药,会导致诊断难度增大、治疗时间延长、费用高昂、治愈率低,耐药患者最短需要治疗6~9个月,费用比普通患者高很多。耐多药/利福平耐药的治疗时间最长要2年。

完善保障体系为患者“撑腰”

近日,在世界卫生组织驻华代表处与全球健康药物研发中心(GHDDI)共同举办的研讨会上,有记者分享了一线采访的见闻。“耐药结核病患者很可能因为经济压力或药物不良反应中途放弃治疗,依从性很差。令我印象深刻的是,有位患肺结核的新娘因抗结核药物的不良反应导致皮肤着色,婚纱照上的她皮肤暗红,这是她的心结。此外,因病造成的家庭灾难性支出,尤其是农村地区,也在社会层面上造成了经济和公共卫生方面亟待解决的连锁问题。”

数据显示,2020年,我国估算的结核病新发患者数为84.2万,较2019年增加0.9万。其中,我国新增耐药结核病患者1.63万。相比普通肺结核患者,耐多药肺结核患者需要采用更多二线抗结



图片来源:摄图网

核药物,疗程更长(可能需要1.5~2年,广泛耐药结核治疗时间则更长),因此面临灾难性支出的负担更重。

对此,世界卫生组织驻华代表处技术官员陈仲丹指出,“问题的关键在于避免灾难性支出,即结核病患者及其家庭将超过20%的收入用于结核病治疗。据统计,全球平均有超过50%的肺结核病人都受灾难性支出影响,耐药性肺结核病人的灾难性支出比例则更高,中国也不例外。难以承受的支出会导致患者及其家庭在确诊后拒绝就医、治疗期间停药、不按医嘱用药等不良后果。目前有很多创新药物和治疗方案可以有效治疗耐药结核病,但其价格昂贵,即使在医疗保险报销后也难以承受。因此,充足的资金投入、创新的支付机制及更加完善的社会保障对于这部分患者而言是治病救命的必

要解决方案。”

药物创新是关键

国家传染病医学中心主任张文宏强调了缩短结核病临床治疗周期的重要性。“我们的团队进行了多项结核病短程治疗方案的研究,将此前多耐药结核2年的治疗周期缩短到6~9个月,将普通型结核病的治疗周期缩短到4个月,通过药物代谢学与动力学研究,提供可及性更高、更符合中国人药物代谢特点的本土方案,提高患者依从性,以现代化的先进的结核病消除综合模式,加快结核病消除速度。”

张文宏强调,“技术上终止结核病是可能的,但我们也要直面不同层面的困难,亟须多方协同合作。”

GHDDI主任丁胜强调合作创新在摆脱结核病药物研发困境方面的重要

性。“结核菌具有独特的生物和结构特性,药物发现难度大,研发周期长。多重原因导致了耐药结核出现,变化迅速的结核菌针对部分新药物也出现了耐药性,因此通过合作加速研发抗结核创新药物至关重要。”

丁胜说,“新的药物需要考虑多方面的提升,例如服用便捷、毒副作用小、患者依从性高、针对靶点效果好等。通过与国内外顶尖机构和疾病联盟开展深度合作,GHDDI正快速推进三条结核病药物研发管线。其中一款小分子抑制剂GDI-2取得了快速进展,有潜力大幅缩短结核病的疗程,从标准的4~6个月缩短为仅需1~2个月,并为耐药结核提供新的解决方案,有望于2024年底前成为临床前候选化合物。”

此外,张文宏从临床医生角度出发,提到预防性治疗的问题。“一名尚未治愈的结核病患者就是一个社会传染源,临床医生只能遇到一个患者治一个患者,但我们治疗的速度远远赶不上患者出现的速度。这就要求我们积极发现患者,这其中包括潜伏期的结核病患者。已经患病的结核病患者依从性都不是很好,更何况那些无症状、生活没有被结核病影响的潜伏期患者。”

由此可见,预防性治疗的实施难度会更大。对此,张文宏表示,归根结底还是要缩短用药时间、减少药物不良反应、避免灾难性支出。而解决这类问题的“钥匙”仍然是创新。

加速终止结核,检测新工具亟待创新

(上接第4版)

“部分人群如儿童由于采集痰标本比较困难,WHO建议采用现有分子检测技术对采集的粪标本进行检测以诊断结核病。”目前检测粪便标本进行结核病诊断的方法大多基于现有技术,通过检测标本中的结核分枝杆菌DNA进行结核病诊断,但DNA检测方法不能区分标本中的细菌是死菌还是活菌。近期有研究报道检测标本中结核分枝

杆菌活菌的方法,结果显示采用结核分子细菌载量测定方法(TB-MBLA)检测粪便标本RNA,其灵敏度为80%,特异度为79%。

此外,近年来,呼气检测技术逐渐兴起。人感染结核分枝杆菌后,宿主代谢和病原菌的代谢会产生特异性、挥发性的有机物。有研究显示通过电子鼻进行呼气检测在结核病诊断中具有较好的灵敏度和特异度。

赵雁林还提到,可以通过血标本检查发现患者。从结核分枝杆菌感染到发病,机体经历一些复杂的免疫变化过程。近期有研究报道揭示宿主RNA基因转录表达与结核分枝杆菌感染的关系。结果表明,特定基因表达的差异可以区分结核病和其他疾病。另有研究结果显示,急性期全血标本中某些特定蛋白水平的变化可区分活动性结核病和结核潜伏感染。

赵雁林总结道,“未来结核病可疑

者的筛查和患者诊断除了合理使用现有技术,还需要研发新技术并使新技术方法与现有技术有机整合。同时,拓宽结核病可疑者筛查范围,覆盖更多的结核病可疑者,根据结核病可疑者的特征进行分类,制定每一类结核病可疑者适宜的筛查方法和诊断策略,才能最大限度地发现结核病患者,减少结核病传播,减轻我国结核病负担,服务我国结核病控制工作。”