

年度盘点—结核病学

2025 年,结核病临床诊治研究硕果累累

●唐神结 李亮

结核病是一种古老的疾病,至今仍是危害人类健康的主要传染病之一。世界卫生组织(WHO)2025年全球结核病报告显示,2024年全球有1070万新发结核病患者,发病率为131/10万;结核病导致超过120万人死亡,再次成为传染病中的“头号杀手”。我国结核病疫情也不容乐观,结核病发病率和死亡率尽管有下降趋势,但离终止结核病的目标还有很大差距。而遏制结核病的流行与传播,需全社会的共同努力,更需要在结核病的基础理论、临床诊治和预防控制等方面不断进行创新与研究。本文就2025年结核病临床诊治方面的重要研究进展做一介绍,供国内同道借鉴与参考。

一、结核病实验室诊断

1.痰标本快速分子诊断技术

传统的结核病诊断方法包括涂片和培养,但两者的阳性率都较低,培养耗时需要两个月,导致不少患者得不到及时、快速的诊断,从而延误了治疗。近年来,分子生物学诊断技术的迅猛发展为结核病的早期快速诊断提供了重要手段。

2025年4月,WHO在《结核病诊断指南》中首次将分子诊断方法推荐作为结核病和耐药结核病优先和初始诊断方法,包括Xpert技术、Xpert XDR技术、线性探针技术、核酸等温扩增技术、二代测序技术(NGS)、三代测序技术以及全基因组测序技术等。这一推荐具有里程碑意义,宣告百余年来结核病诊断依靠涂片和培养的时代逐渐被快速分子诊断技术所取代。不少学者研究发现,采用宏基因组二代测序技术(mNGS)可早期快速诊断肺结核,其敏感度和特异度均较高。2025年,有作者在《The Lancet Infectious Diseases》发文评估了靶向NGS技术(tNGS)两种试剂盒在诊断抗结核药物敏感性方面的准确度。结果显示,除利奈唑胺、氯法齐明、贝达喹啉的准确性较低,其余药物包括吡嗪酰胺的准确

度都很高。这提示,tNGS技术可用于耐药结核病的快速诊断。

2.痰标本 LAM 检测技术

脂阿拉伯甘露糖(LAM)为结核分枝杆菌细胞壁的重要组成部分,也是一种重要的生物标志物。既往通过尿液检测LAM用于诊断肺结核病,WHO已推荐尿液LAM检测仅用于HIV感染合并结核病的早期诊断。然而,对于其他标本LAM检测以及非艾滋病患者LAM的应用既往未有研究。2025年德国学者Pichlo等率先在国际上评估了痰液LAM检测方法在诊断肺结核中的应用。结果显示,肺结核患者痰液中LAM浓度显著高于健康对照组($p < 0.001$),敏感度为85.2%,特异度为100%。这表明,痰LAM检测是一种快速活动性肺结核的诊断方法,大大拓宽了LAM检测技术的应用范围。

3.非痰标本检测技术

不少肺结核患者没有症状,更没有痰或咳不出痰,而支气管镜技术及其他创伤性检查方法会给患者带来一定的痛苦。因此,非痰标本且无创伤性检测技术的开发与研制尤为迫切。2025年1月,北京胸科医院逢宇、李亮等在《European Respiratory Journal》发表了一篇题为《舌拭子结合定量PCR技术在成人肺结核中的前瞻性多中心研究》的文章,在中国首次评估了舌拭子在肺结核中的应用价值。结果显示,舌拭子技术诊断的敏感度为87.4%,特异度高达98%。该产品(基于舌拭子样本的结核PCR检测Ⅲ类试剂盒)已正

式获得国家药品监督管理局(NMPA)Ⅲ类医疗器械注册证。除舌拭子外,气溶胶和漱口液结核分枝杆菌检测技术也在国际上研发,从初步的研究结果来看,至少可将肺结核诊断阳性率提高40%~50%。

二、人工智能影像学诊断技术

近年来,人工智能影像学诊断技术在结核病筛查与诊断中的应用越来越广。2025年6月,WHO发布了《计算机辅助诊断软件在结核病筛查中应用的政策建议》,推荐了6种计算机辅助诊断(CAD)软件,可用于社区和医疗机构对15岁以上人群肺结核的筛查。Alex等人在《The Lancet Global Health》刊文指出,CAD软件结合Xpert技术可降低结核病例发现的成本,适合于大规模筛查。Xin等人的研究认为,CAD软件发现结核病优于影像专家,对于高危人群及早期结核病的诊断有重要价值。而有研究者进行的一项超过百万队列的大样本研究则显示,借助CAD软件诊断结核病假阴性率仅为0.1%,但工作量却减少89.5%。以上研究表明,人工智能影像学诊断技术适合于大规模的结核病流行病学调查与筛查,若再结合分子生物学技术可实现较为精准的诊断,大大节约人力和物力。

三、抗结核治疗新药

目前已经上市的抗结核新药包括贝达喹啉、德拉马尼和普托马尼,但由于其价格较为昂贵,且贝达喹啉已经

发现有耐药情况,因此,开发研制新抗结核药物显得尤为重要。

2025年,两类抗结核新药的研究最为活跃,也最为深入。

值得关注的是十碳酰磷酸- β -D-核糖氧化酶(DprE1)抑制剂。这类药为杀菌药,其作用机制为抑制结核分枝杆菌DprE1合成,以抑制阿拉伯聚糖的合成,进而影响细胞壁合成,对敏感和耐药结核分枝杆菌均具有杀菌活性。此类药物目前主要有quabodepistat和BTZ-043。

2025年4月,《The Lancet Infectious Diseases》发表了一篇题为《quabodepistat与贝达喹啉、德拉马尼联合使用治疗成人肺结核随机对照临床研究》的论文。这也是近50年来首个由全新药组成的全新抗结核治疗方案,结果表明其安全性和耐受性好,早期杀菌活性强,值得进一步开展大样本的研究。《The Lancet Microbe》在2025年2月也公布了一项1b/2a期临床试验,评估了BTZ-043的疗效、安全性和药理学指标,结果同样令人满意。

第二类新药为新蛋白质合成抑制剂,属于新噁唑烷酮类,能够改善微粒体和肝细胞的稳定性,对CYP酶系统没有抑制作用,口服生物利用度高,对敏感和耐药结核分枝杆菌的抗菌活性等于或优于利奈唑胺,但其安全性比利奈唑胺好。主要药物有Delpazolid和Sutezolid。

2025年7月《The Lancet Infectious Diseases》同期刊登了两篇临床试验研究文章,分别介绍了Delpazolid和Sutezolid治疗肺结核Ⅱb期临床研究结果。毫无意外,Delpazolid和Sutezolid联合使用贝达喹啉、德拉马尼和莫西沙星的方案取得了满意的临床疗效,且安全性良好。这两套方案避免了长期使用利奈唑胺带来的较为严重的不良反应,有望取代WHO曾推荐的BPaLM方案,成为耐药多药结核病治疗的重要方案。

(下转第10版)