



中国防痨杂志
Chinese Journal of Antituberculosis
ISSN 1000-6621, CN 11-2761/R

《中国防痨杂志》网络首发论文

题目： 笃志创新 躬行致远：世界卫生组织《2023 年全球结核病报告》结核病科学研究章节解读
作者： 舒薇，刘宇红
DOI： 10.19982/j.issn.1000-6621.20240159
收稿日期： 2024-04-23
网络首发日期： 2024-04-29
引用格式： 舒薇，刘宇红. 笃志创新 躬行致远：世界卫生组织《2023 年全球结核病报告》结核病科学研究章节解读[J/OL]. 中国防痨杂志. <https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20240159>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

•标准解读•

笃志创新 躬行致远：世界卫生组织《2023 年全球结核病报告》

结核病科学研究章节解读

舒薇 刘宇红



基金项目：北京市卫生健康委员会高层次公共卫生技术人才建设项目（学科带头人-01-11）

作者单位：首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所/中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心，北京 101149

通信作者：刘宇红，Email: liuyuhong0516@126.com

【摘要】 结核病领域创新性的研究与发展是终止结核病策略三大支柱之一，新技术和新策略是加速消除结核病进程的重要工具。2023年11月7日，世界卫生组织发布了《2023年全球结核病报告》，对全球结核病的流行情况，以及全球、区域和国家各级在预防、诊断和治疗结核病方面取得的进展进行更新。笔者就报告中结核病研究领域新诊断技术、新药与新方案及新疫苗等的研究及创新要点进行综述，并结合我国相关领域的研究进展进行分析，以期为我国结核病防治领域同行掌握结核病研究动态，进一步开展原创性研究和技术提供参考。

【关键词】 结核；研究；总结性报告

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20240159

【中图分类号】 R52

Dedicating to innovation, practicing to achieve targets: interpretation of research & innovation part of the WHO Global Tuberculosis Report 2023

Shu Wei, Liu Yuhong. Beijing Chest Hospital, Capital Medical University / Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute / Clinical Center on Tuberculosis, China CDC, Beijing 101149, China

Corresponding author: Liu Yuhong, Email: liuyuhong0516@126.com

【Abstract】 “Intensified research and innovation” is the third pillar of the End TB Strategy, new research and technology are important tools to accelerate the process of eliminating tuberculosis (TB). On November 7 2023, World Health Organization released the *Global Tuberculosis Report 2023*, updating the global prevalence of TB and the progress in the prevention, diagnosis and treatment. This paper reviews the key achievements in the areas of TB research and innovation for new diagnostics, drugs and regimens as well as vaccines introduced in the report, and discusses some of China’s indigenous progresses in related areas. This paper aims to make China’s TB professionals better informed about the latest research development in TB prevention and control around the globe, fostering indigenous TB innovation efforts with greater originality.

【Key words】 Tuberculosis; Research; Consensus development conference

【Fund program】 Beijing Municipal Health Commission High Level Public Health Talent Construction Project (Discipline Leader 01-11)

加速开展并积极应用结核领域相关的研究对加速终止结核病进程至关重要。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）呼吁不断促进结核病新诊断技术、新药、新方案及新疫苗的研发。目前，全球在结核病诊断、治疗、预防等方面不断推陈出新，取得了卓有成效的进展。2023年11月7日，WHO发布了最新的《2023年全球结核病报告》（简称《全球报告》）^[1]，介绍了最新的结核病疫情形势及全球抗击结核病行动的成效。本文对《全球报告》中结核病研究和创新的主要进展进行解读，为我国结核病防治领域专业人员掌握前沿动态提供参考。

一、结核病疫情及 WHO 结核病研究和创新全球战略

目前，结核病仍然是全球重要的公共卫生问题。2022年，全球估算结核病发病例数为1060万（95%UI：990万~1140万），与2021年相当，较2020年的1010万仍然表现出增长的趋势。其中55%为男性，33%为女性，12%为儿童（0~14周岁）。2022年，全球估算结核病发病率为133/10万（95% UI：124/10万~143/10万），与2015年相比，发病率净降幅仅为8.7%，距离WHO终止结核病策略为2025年设定的下降50%的里程碑目标相差甚远。2022年全球有约130万人死于结核病（95% UI：118万~143万），较2020年和2021年的约140万有了明显的回落，几近恢复到2019年的水平。但2020—2022年其他疾病的流行对全球结核病的防治产生了重要

影响，导致新增近50万因结核病死亡的病例。2015—2022年，全球因结核病死亡负担的净降幅为19%，离WHO终止结核病策略为2025年设置的下降75%的目标也有巨大的差距^[1]。

在战略层面上，WHO会员国在2020年通过了《全球结核病研究和创新战略》^[2]，要求进行强有力和持续的研究，以加快开发更准确和负担得起的即时检测工具，用于诊断结核感染和结核病，并检测其耐药性；治疗结核感染和结核病，特别是针对耐药结核病更短、更安全的方案；研发一款在接触前后均有效的疫苗，以及以最佳方式扩大有效干预的战略。在2018—2022年，结核领域的研究和创新使得WHO结核病预防、筛查、诊断和治疗指南发生了变化。新的建议包括：对利福平敏感结核病的儿童和成人使用4个月的治疗方案，对年龄≥14岁利福平耐药和耐多药结核病(multidrug-resistant/rifampin-resistant tuberculosis, MDR/RR-TB)患者使用6个月的治疗方案，以及对患有结核性脑膜炎的儿童和青少年使用6个月的新疗程、1个月的结核病预防治疗方案及新的结核感染和疾病检测技术^[3]。

在经费保障方面，《2018年结核病高级别会议的政治宣言》承诺，2018—2022年全球每年要筹集20亿美元用于结核病研究^[4]。尽管近年用于结核病研究和创新的资金持续缓慢增加，但最新公布的数据显示，2021年只有10亿美元可用^[5]，大部分资金来自公共部门(70%)，其次是慈善事业(14%)、私营部门(10%)和多边机构(6%)。为了缩小资金缺口，2023年9月22日举行的第二次联合国结核病问题高级别会议的政治宣言确立，到2027年，每年的资金应达到50亿美元，利益相关者包括政府、生物医学行业、其他医疗保健研究资助者及民间社会，应考虑测试和实施创新的融资模式^[6-7]。

二、全球结核病新诊断技术、新药和新疫苗

(一) 结核病新诊断技术

就正在开发的测试、产品或方法的数量而言，结核病诊断研发管线已经大幅扩展。除了既往评估的技术，即时检测技术(point of care tuberculosis tests, POCT)、基于核酸扩增技术检测(nucleic acid amplification tests, NAAT)的POCT、低复杂程度自动化NAAT、中等复杂程度自动化NAAT和新一代靶向测序技术也被单独列出。《全球报告》中，目前计划接受WHO评估的技术包括7个大类40项新技术，其中以数字胸部X线检查的计算机辅助检测系统(computer-aided detection, CAD)技术和POCT技术最多，分别为16项和10项；而目前正在接受评估的则包括6个大类的9项新技术，以 γ -干扰素释放试验(interferon-gamma release assay, IGRA)和低复杂自动化的NAAT居多，分别为3项和2项。今年，WHO指南制定小组通过评估使用下一代靶向测序技术从痰标本中检测耐药结核病的情况，出版了《应用新一代靶向测序技术检测耐药结核病的快速通告》^[8]，目前评估中的3种产品包括

Deeplex®Myc-TB（法国 GenoScreen 公司）、NanoTB®（英国 Oxford Nanopore Technologies 公司）和 TBseq®（中国杭州圣庭医疗科技有限公司），现有证据也支持对确诊的结核病患者采用靶向测序技术进行快速耐药诊断，以为结核病治疗方案的制定提供更全面的耐药谱，提高化疗方案制定的精准性^[9]。

值得关注的是，我国结核病诊断技术较既往有了显著的进展。除了上述 TBseq®技术，新一代结核抗原检测技术 AIMLAM（广州市雷德生物科技有限公司），PortNAT®MTB、PortNAT®MTB、EasyNAT TB Diagnostic kit（杭州优思达生物技术股份有限公司），RAPID Tuberculosis Nucleic Acid Detection Kit [迪飞医学科技(南京)有限公司]，DPPD test（上海贝万塔生物科技有限公司），JF CXR-1（江西中科九峰智慧医疗科技有限公司）等几项技术均已在 WHO 计划评估清单中。此外，我国针对非痰标本的相关研究技术也正在研发中，研发管线也有了极大的拓展。

未来 WHO 也将继续评估使用 NAAT 检测结核病的证据，包括使用非痰标本的检测效能，以及该方法检测抗结核药物耐药性的能力。目前，正在评审中的其他产品包括即时检测技术（新一代 LF-LAM 检测技术）、类即时检测技术、基于培养的药物敏感性试验、肉汤微孔稀释法药物敏感性试验、用于检测结核分枝杆菌潜伏感染的新 IGRA 技术，以及用于 15 岁以下个体的数字胸部 X 线检查的 CAD 技术。

（二）抗结核新药和新治疗方案

2022 年全球约 41 万（95% UI: 37 万~45 万）人罹患 MDR/RR-TB，估计年发病例数也是在 2015—2019 年缓慢下降后，在 2020—2022 年期间维持相对稳定。2020 年 MDR/RR-TB 研究队列显示，全球 MDR/RR-TB 治疗成功率为 63%，结核病的临床治疗亟待时间更短、药物种类更少的高效治疗方案^[1]。因此，围绕新药和新治疗方案的研究方向为进一步缩短治疗时间、安全、全程口服。

在抗结核药物开发方面也有了明显的进展。截至 2023 年 8 月，有 28 种治疗结核病的药物处于 I 期、II 期或 III 期临床试验中。其中包括 18 种抗结核新药，分别为 BVL-GSK098、BTZ-043、delpazolid、GSK-286 (GSK 2556286)、GSK-3036656、macozinone、OPC-167832、TBAJ-587、TBAJ-876、TBI-223、TBI-166、TBA-7371、telacebec-(Q203)、sanfetrinem、SQ109、SPR720 (fobrepodacin)、sutezolid 和 sudapyridine (WX-081)；2 种已加速获得批准的药物分别为贝达喹啉和德拉马尼；一种近期被美国食品和药品管理局根据抗菌和抗真菌药物的有限人群途径批准的药物为普瑞马尼 (pretomanid)，是最新推荐用于治疗 MDR/RR-TB 和 Pre-XDR-TB 的 6 个月方案的重要药物；7 种重新调整用途的药物，包括氯法齐明、左氧氟沙星、利

奈唑胺、莫西沙星、高剂量利福平、利福喷丁和特地唑胺 (tedizolid)。新药数量相对于 2022 年的 26 种和 2015 年的 8 种有所增加。目前,使用新药或重新使用已有药物组成各类方案和宿主导向疗法也处于 II 期或 III/IV 期试验中。

此外,2023 年 6 月,WHO 启动了一个新的在线平台,以跟踪新的抗结核药物和疫苗的研究进展。目前,研究平台共跟踪 125 项研究,包括 97 项临床研究和 28 项实施性研究。其中,备受瞩目的 TB-PRACTECAL 研究报告了其最新的研究结果,研究证实了含贝达喹啉、普瑞马尼、利奈唑胺、莫西沙星的 24 周全口服方案 (B-Pa-L-M) 治疗 RR-TB 是安全和有效的^[10]。这一方案已经于 2022 年被 WHO 结核病治疗指南模块推荐治疗 MDR/RR-TB。这些研究结果对于 B-Pa-L-M 方案成为治疗未成年及成年利福平耐药肺结核患者的首选方案至关重要。历时 6 年的 End TB 研究在 2023 年全球肺部健康大会上公布了其主要疗效终点和安全性数据。初步结果表明,有三组方案疗效通过非劣效验证,其中由贝达喹啉、利奈唑胺、氯法齐明、左氧氟沙星及吡嗪酰胺组成的 9 个月方案治疗成功率为 90.4%,相比对照组为优效。此外,在安全性方面,研究组与对照组差异无统计学意义^[11-12]。STREAM 第二阶段的研究也在全球肺部健康大会公布了远期治疗结局、安全性和病亡率数据。在患者入组随机后的第 132 周,两个含贝达喹啉的试验组方案 (Oral 组和 Six-month 组) 成功率分别为 79.9% 和 75.2%,相较对照组仍然是优效的。在细菌学证实的治疗失败患者中,三组获得性耐药的发生率均比较低,多数为氟喹诺酮类药物耐药和二线注射剂、吡嗪酰胺耐药。与对照组相比,含贝达喹啉的方案并未增加远期病亡率^[13]。此外,敏感结核病的短程治疗研究也不断开展,TRUNCATE-TB 研究通过将二线抗结核药物贝达喹啉和利奈唑胺引入敏感结核病治疗,结合治疗疗效指导下的疗程调整,研究发现 8 周含贝达喹啉和利奈唑胺治疗策略不劣于标准治疗方案^[14-15]。泛非抗结核抗生素评估联合会开展的 RIFASHORT 研究通过加大利福平剂量来缩短敏感结核病的治疗疗程,分别将利福平治疗剂量增大至 1200 mg (1 次/d) 和 1800 mg (1 次/d)。研究证实,尽管两个试验组和标准剂量组 (利福平 600 mg, 1 次/d) 的 3~4 级不良事件发生率未见显著差异 (均在 4%~5%),但最终复合结局提示没有实现非劣效^[16]。2023 年 WHO 也根据最新证据,发布了贝达喹啉与德拉马尼在儿童和青少年耐多药和利福平耐药结核病患者中的应用信息说明,不断加快指南和实践的更新^[17-18]。在针对敏感结核病短程治疗领域,仍需要验证更多的研究方案。

我国目前也有 10 项原创性药物研究被纳入研究平台,实现历史性突破。其中包括 3 项针对耐药结核病的研究,4 项诊断潜伏感染治疗的研究、2 项针对敏感结核病治疗的研究和 1 项疫苗研究。抗结核新药 WX-081 对肺结核早期杀菌活性及安全性的研究已经完成临床 II

期患者纳入工作，近期将会有结果报告。在耐药结核病治疗方面，缩短疗程的方案仍然是我国学者研究的重要方向，采用含贝达喹啉的全口服 6 个月方案的 PROSPECT 研究和基于吡嗪酰胺敏感的超短程全口服治疗方案的 TB-TRUST plus 方案目前正在顺利进行中，期待进一步的数据发布。在敏感结核病治疗方面，优化利福喷丁以缩短敏感肺结核治疗疗程的 ORIENT 方案也已经启动，研究通过评估高剂量利福喷丁的耐受性、疗效和药代动力学/药效动力学，确认已选定的利福喷丁剂量对利福平敏感肺结核患者的疗效、安全性和耐受性。

此外，目前全球有至少 29 项研究在评估结核病预防性治疗的药物方案和给药模式，包括使用德拉马尼预防耐药结核病、评估优化幼儿和 HIV 感染者的治疗管理，以及利福霉素单一疗法持续 6 或 8 周的研究。

（三）新结核病疫苗

结核病疫苗是预防结核病、实现终止结核病目标的重要手段。目前，全球结核病预防领域广泛使用的疫苗仍然只有卡介苗。当前，全球结核病疫苗平台主要包括重组 BCG、亚单位、病毒载体、mRNA 疫苗等，评估产品不断优化更新。截至 2023 年 8 月，有 18 种疫苗正在临床开发中，包括预防结核感染和结核病的候选疫苗，以及帮助改善结核病治疗结果的候选疫苗。其中 4 种处于临床 I 期，包括两款 mRNA 疫苗和 2 款病毒载体疫苗；8 种处于临床 II 期，其中 IIa 期 3 款，IIb 期 5 款；6 种处于临床 III 期，依旧尚无疫苗进入临床 IV 期。我国疫苗领域的研究也在不断进步，重组卡介苗和 mRNA 疫苗的研究不断深入。此外，随着纳米材料和技术研究领域的迅速发展，科研人员将具有较强免疫原性的微生物细胞膜与包含大量抗原信息的结核分枝杆菌细胞膜进行融合，进一步搭载纳米材料 PLGA 形成结核纳米融合膜疫苗，为结核病疫苗研发注入新的活力。

有效的疫苗对于实现全球结核病发病率和死亡率的下降至关重要，WHO 也将重点关注加速疫苗开发高级别行动。下一步也将委托相关机构对新的结核病疫苗进行价值评估，以指导后期研究的投资，以及随后引进和实施任何许可使用的疫苗。

三、总结和展望

自 2000 年以来，全球抗击结核病行动共挽救了 7500 多万人的生命，取得了巨大成效。但结核病目前仍然是全球第二大致命传染病，取得的进展仍不足以实现全球结核病防治目标，还需做出更多努力。2023 年联合国大会结核病问题高级别会议强化了 2018 年做出的承诺和确定的目标，并设定了 2023—2027 年的新目标^[6-7]。目标明确指出，要为 90% 的有需要的人提供预防和治疗服务；要向所有患者提供一揽子健康和社会福利；要使用 WHO 推荐的快速检测方法作为首选的结核病诊断方法；要确保至少提供一种安全有效的结核病新疫苗；到

2027 年要弥补结核病防治和研究的资金缺口。下一步，各国还需要卫生和其他部门开展协调一致的行动，在巩固拓展已有结核病防治成果的基础上，积极应对困难和挑战，进一步优化防治策略与措施，分阶段、有步骤稳步推进结核病防治工作，最终实现终止结核病的目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 舒薇：起草文章；刘宇红：对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] 舒薇, 刘宇红. 世界卫生组织《2023 年全球结核病报告》解读. 结核与肺部疾病杂志, 2024, 5(1): 15-19. doi:10.19983/j.issn.2096-8493.2024006.
- [2] World Health Organization. The Global Strategy for TB research and innovation. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [3] World Health Organization. WHO TB Knowledge Sharing Platform. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [4] United Nations. Resolution 73/3: Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. New York: United Nations, 2018.
- [5] Treatment Action Group. Tuberculosis research funding trends 2005–2021. New York: Treatment Action Group, 2022.
- [6] 张立杰, 刘宇红. 联合国大会第二届结核病防治高级别会议政治宣言解读. 中国防痨杂志, 2023, 45(12): 1117-1119. doi: 10.19982/j.issn.1000-6621.20230380.
- [7] General Assembly of the United Nations. Political Declaration of the High-Level Meeting on the Fight against Tuberculosis: draft resolution/submitted by the President of the General Assembly. New York: General Assembly of the United Nations, 2023.
- [8] World Health Organization. Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis Rapid communication, 2023. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [9] 黄海荣. 世界卫生组织《应用新一代靶向测序技术检测耐药结核病:快速通告, 2023》解读. 中国防痨杂志, 2023, 45(10): 921-924. doi: 10.19982/j.issn.1000-6621.20230311.
- [10] Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Respir Med, 2024, 12(2):117-128. doi: 10.1016/S2213-

2600(23)00389-2.

- [11] Guglielmetti L. End TB trial: Safety results in a study of five shortened, all-oral regimens for MDR/RR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2023: S1.
- [12] Khan U. End TB trial: Efficacy results in a study of five all-oral, shortened regimens for MDR/RR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2023: S1.
- [13] Goodall R. Long-term outcomes in STREAM Stage 2: A phase 3 trial in rifampicin-resistant TB. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2023: S80.
- [14] Burhan E. Summary of the main TRUNCATE-TB trial results and outstanding questions. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2023: S14.
- [15] Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse RE. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2023, 388(24): 2297. doi: 10.1056/NEJMc2304776.
- [16] Jindani A, Atwine D, Grint D, et al. Four-Month High-Dose Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis. *NEJM Evid*, 2023, 2(9): EVIDoa2300054. doi: 10.1056/EVIDoa2300054.
- [17] World Health Organization. Use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis: information note. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [18] World Health Organization. Use of delamanid in children and adolescents with multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis: information note. Geneva: World Health Organization, 2023.

(收稿日期: 2024-04-23)

(本文编辑: 郭萌)