

新型疫苗有望终止结核病流行

结核病是一种古老的传染病，也是最致命的慢性传染病之一。世界卫生组织发布的《2023年全球结核病报告》显示，2022年，我国估算的结核病新发患者为74.8万，占全球发病人数的7.1%，估算结核病发病率为52/100000。

日前，比尔及梅琳达·盖茨医学研究所宣布启动Ⅲ期临床试验，在受结核病影响严重的南非开展首批疫苗接种，以评估结核病候选疫苗M72/AS01E的有效性。该疫苗将有望成为逾百年来首款预防结核病的新疫苗。那么，结核病疫苗的研发难点有哪些？我国在这一领域取得哪些成果？



医务工作者为入学新生进行结核病筛查。

卡介苗功不可没但有局限

结核病分为肺结核和肺外结核，其中肺结核在结核病中最为常见。肺结核俗称痲病，曾经蔓延全球，造成数百万人死亡。“肺结核主要是由结核分枝杆菌感染人体引起的一种慢性传染病。结核分枝杆菌可以感染人体多种器官，但其引起的肺结核是结核病的主要表现。”北京大学免疫学教授王月丹说。

疫苗是防治结核病的重要手段。如今，我国新生儿出生后必须首先接种的两种疫苗之一卡介苗，就是目前唯一在使用的结核病疫苗。它能保护婴幼儿免遭严重全身性结核病伤害。王月丹介绍，1921年，法国科学家卡尔梅特和介朗经过13年里230次传代，从牛型结核杆菌中培养得到减毒活牛型结核杆菌，并用其制备而成了卡介苗。至

今，卡介苗依然是世界上应用最为广泛的结核病疫苗。

注射卡介苗能够激活人体内CD4+T细胞介导的迟发型超敏反应，继而增强巨噬细胞杀灭其胞内寄生结核杆菌的能力，预防结核杆菌感染引发疾病。卡介苗对于预防婴幼儿或者结核杆菌初次感染的原发性严重感染，例如结核性脑膜炎、血行播散性严重结核病等，具有良好效果。

尽管卡介苗投入使用已有百余载，但截至目前，全世界仍未实现终止结核病的目标。王月丹说，卡介苗对青少年和成人的肺结核保护效力有限，而青少年和成人肺结核患者恰恰是造成结核杆菌传播的主要源头。

研究发现，卡介苗的保护效果与人体免疫力状况密切相关。

一方面，结核杆菌在自然界中广泛存在，人群难以完全避免接触。另一方面，人体的免疫力也始终处于动态变化的过程中。人类免疫缺陷病毒(HIV)等病原体感染、营养不良、应用免疫抑制药物、过度疲劳以及身体发育和年龄等原因，都可能导致人体免疫系统功能失调，造成青少年或成人卡介苗接种效果不理想。

王月丹说，在发生上述原因所致的免疫系统功能不足时，人体对卡介苗引发的抗结核免疫应答也会降低，使疫苗难以有效发挥预防结核病发生的作用。因此，卡介苗对于青少年和成人的保护效果常常因人而异、差别很大，效果不稳定。这也是目前结核病预防的巨大制约因素和瓶颈。

最新研究—— 结核病患者 免疫系统 出现惊人缺陷

当下，结核病仍是导致全球逾百万人死亡的致命传染病之一。记者日前获悉，中国医学专家最新研究揭示：结核病患者肺部免疫反应中出现惊人缺陷。该研究表明，像结核病这样的慢性感染与人体免疫系统内在调节过程之间有着错综复杂相互作用。

中国专家们的发现表明，结核分枝杆菌可能会主动操纵人体免疫系统的耐受性检查点以求生存，盲目地干扰这些过程可能会导致有害的炎症反应和病情恶化。

尽管导致结核病的细菌已被发现有一个多世纪，但人体免疫系统如何应对和对抗这种顽固的肺部感染，仍存在众多谜团。据介绍，他们利用尖端的单细胞基因组测序技术，分析了从病理肺组织中分离出的个别T细胞(即：人体免疫系统的“先锋部队”)的行为。研究发现，与健康肺部T细胞相比，从结核病患者体内分离的T细胞表现出较低水平的“衰竭”状态。据介绍，衰竭是一种自然过程，在长期感染或患癌期间，T细胞会逐渐减弱反应，防止过度炎症和组织损伤。然而，结核病患者肺部样本显示，这一衰竭过程出现了明显缺陷。

据了解，上海市公共卫生临床中心胸外科宋言峰和科学研究部黄家颖团队的这项研究成果在最新一期Journal of Infection上发表。研究人员发现了一种与终末期衰竭T细胞相关的前体细胞。在这些前体细胞中，细胞毒性分子处于较高水平，炎症因子水平亦升高。研究团队方面表示，深入研究这些前体衰竭群体，有助于探索调节破坏性免疫反应的治疗方法。

研究人员还发现，结核患者的肺部病灶中存在大量针对巨细胞病毒(CMV)的T细胞，暗示了病毒可能会影响免疫系统对结核病的反应。(中新)

正在研究新型结核病疫苗

早在2014年，世界卫生组织就提出“终止结核病策略”，并提出2035年目标的核心指标，是将结核病发病率降至10/100000以下。世界各国研究人员都在不断进行研究，寻找更为理想的结核病疫苗。近10年来，新型结核病疫苗研究取得巨大进展，有近20种结核候选疫苗进入临床评估阶段，其中15种目前处于临床试验阶段。

“目前，结核病疫苗研发颇具挑战。与病毒相比，结核杆菌的基因组较为复杂，可以借助多种手段实现免疫逃逸，从而严重影响传统疫苗保护效力。此外，结核病疫苗研发往往需要高等级的生物安全实验室，在硬件条件或者资金支持方面要求更高。”王月丹说。

不久前，在首都医科大学附

属北京胸科医院举办的结核病诊疗新技术论坛上，该院表示目前正在研发的新型纳米融合膜疫苗和mRNA疫苗已完成临床前评价。新型疫苗表现出显著的保护作用，有望成为有效控制结核病传播的重要干预手段。

“纳米融合膜疫苗是以纳米材料为基质，以大肠杆菌细胞膜为载体，搭载结核杆菌细胞膜，在利用纳米材料和大肠杆菌激活免疫系统的基础上，实现对结核杆菌抗原的特异性识别。mRNA疫苗则是以纳米材料搭载结核杆菌抗原mRNA，激活人体对结核杆菌的免疫力。”首都医科大学附属北京胸科医院细菌免疫学实验室主任逢宇进一步介绍。

与传统疫苗相比，新研发的结核病疫苗具有显著优

势。“相比传统疫苗，mRNA疫苗表现出更优的激活细胞免疫功能，而这正是机体抵抗结核感染或清除结核杆菌最重要的免疫应答方式。”逢宇说，此外，mRNA疫苗针对结核分枝杆菌全生命周期抗原的覆盖方式，包括潜伏期、活跃代谢期等，让疫苗的保护效果更具有普遍性。其保护效力不会因人群年龄差别产生显著影响，预计在青少年和成人人群中都适用。

如今，国内外新型结核病疫苗研发均不断取得新进展。在2023年全国结核病学术大会上，专家表示，对我国而言，未来仍需进一步鼓励研发新型结核病疫苗，参与国际多中心临床试验，从而缩短结核病疫苗研发周期，加快疫苗上市。

贴士

如何区分感冒与肺结核？

一般情况下，肺结核可以通过飞沫、气溶胶、饮用生牛奶等途径传播。90%以上的肺结核是通过呼吸道传染的，肺结核患者在咳嗽、打喷嚏时喷出带有结核杆菌的飞沫，健康人吸入后就可能会被感染。

在生活中，人们应如何区分肺结核与有咳嗽症状的普通感冒？

北京大学免疫学教授王月丹介绍，首先，普通感冒主要表现为急性呼吸道症状，持续时间为1周左右。如果咳嗽咳痰等症状持续2周以上，意味着可能是慢性感染，要及时就医，进行结核病筛查。

其次，有相当一部分结核病患者会出现低热症状，但感冒患者发热往往超过38摄氏度，而且持续

时间相对较长。另外，结核病患者还有午后低热的情况，就是患者在午后体温升高达到一个波峰，之后会有下降。但一般的呼吸道感染发热时间点并不确定或不固定。此外，肺结核患者还会伴有痰中带血、夜间出汗、胸痛、疲乏无力、体重减轻、呼吸困难等症状。

(科技日报)