

DOI:10.13350/j.cjpb.250227

• 综述 •

耐药结核病流行及疫苗研究进展*

刘元元^{1,2,3}, 苏航¹, 王明航^{1,3**}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南郑州 450000; 2. 河南中医药大学第三附属医院; 3. 河南中医药大学, 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南省中医药防治呼吸病重点实验室)

【摘要】 随着我国科研力量的加强, 耐药结核病的疫苗研究取得了显著成果。多靶点药物筛选及联合用药方案已成为当前研究的热点, 为克服耐药问题提供了新思路。同时, 新型疫苗研发注重提高免疫原性和保护效果, 有望在未来降低结核病的发病率和死亡率。

【关键词】 耐药结核病; 流行特点; 疫苗; 综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)02-0267-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Feb.; 20(02):267-270, inside back cover.]

The prevalence of drug - resistant tuberculosis and research progress on vaccines

LIU Yuanyuan^{1,2,3}, SU Hang¹, WANG Minghang^{1,3} (1. *The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China*; 2. *The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine*; 3. *Henan University of Chinese Medicine, Collaborative innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P.R. China/Henan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Respiratory Disease Prevention and Control*)

【Abstract】 With the strengthening of China's scientific research capabilities, remarkable achievements have been made in the research on vaccines for drug - resistant tuberculosis. Multi - target drug screening and combination drug regimens have become current research hotspots, providing new ideas for overcoming the problem of drug resistance. Meanwhile, the development of new vaccines focuses on improving immunogenicity and protection effects, and is expected to reduce the morbidity and mortality of tuberculosis in the future.

【Keywords】 Drug - resistant tuberculosis; epidemic characteristics; vaccine; review

结核病是由结核分枝杆菌引起的一类重大传染性疾病, 其全球范围内的流行病学负担依然严重。耐药结核病的出现, 特别是多药耐药和广泛耐药结核病的增多, 给防控工作带来了新的挑战。近年来, 新型疫苗的研发取得了一定进展, 如重组蛋白疫苗、DNA疫苗等, 为未来结核病的预防和控制提供了新的希望。我国在这一领域的研究也正逐步深入, 有望为全球结核病防治贡献中国智慧。***

1 耐药结核病的流行特点

耐药结核病可以被分为六类: 单纯耐药、多药耐药、广泛耐药、全耐药、利福平耐药及耐多药结核病。其中, 多药耐药和广泛耐药结核病因治疗难度大、传播风险高, 成为当前防控工作的重点。

根据世界卫生组织(WHO)发布的报告显示, 我国在2015年新发的耐多药结核病患者数量达到了5.7万例, 这一数字占据了全球新发耐多药结核病患者总数的17%, 使得我国在全球范围内仍然位居耐多药结核病发病数量的第二位^[1]。WHO发布的最新报告显示, 2021年全球范围内共检测出141 953例多重耐药结核病病例和25 038例广泛耐药结核病病例^[2]。这一数据揭示了耐药结核病在全球范围内的严峻形势。特别是在那些HIV高流行国家, 耐药结核病的发病率更是居高不下, 这进一步加剧了公共卫生的挑战^[3]。耐药结核病的高发不仅对患者个体的健康构成严重威胁, 也对整个社会的健康安全带

来了巨大的压力。因此, 加强耐药结核病的监测、预防和治疗工作, 尤其是在HIV高流行国家, 显得尤为迫切和重要。

耐药结核病主要表现为对一线抗结核药物的耐受性增强, 呈现出复杂的治疗难度和较长的治疗周期。流行特点表现为区域性差异显著, 经济欠发达地区更为严重; 患者年龄结构以中青年为主, 且多伴有基础性疾病, 增加了治疗难度; 传播途径多样化, 不仅通过空气飞沫传播, 还可能与生活环境的密切接触有关; 同时, 耐药菌株的传播速度快, 防控措施面临严峻考验

耐药结核病的流行主要与以下因素有关: 一是抗结核药物的不规范使用, 导致药物耐药性的产生和扩散; 二是患者诊断延误, 使得病情恶化, 增加了耐药风险; 三是结核病在初次治疗后出现的复发情况, 或者在治疗过程中发生的二次感染, 过往的抗结核治疗经历, 尤其是不规范或不完整的治疗方案, 是导致获得性耐药发生的最主要因素^[4]; 四是部分患者治疗依从性

* **【基金项目】** 国家重点研发计划(No. 2023YFC3502602); 国家自然科学基金面上项目(82474483); 河南省高校科技创新团队(No. 23IRTSTHN027); 河南省科技攻关(No. 232102310472)。

** **【通讯作者】** 王明航, E-mail: wmh107hn@163.com

【作者简介】 刘元元(1993-), 女, 河南郑州人, 医学博士, 医师, 研究方向: 呼吸系统疾病的临床研究。
E-mail: 847482114@qq.com

差,导致治疗失败和耐药菌株的产生;五是对于结核病患者未进行严格且科学的全程治疗周期监测和管理,导致耐药性结核病的广泛传播^[5]。这种情况使得患者在治疗过程中无法得到及时和准确的评估,导致这些耐药菌株不仅对患者本人的健康构成更大威胁,还会通过各种途径传播给他人,从而增加了结核病在社会中的传播风险;六是经济条件的制约,使得患者难以承担高昂的治疗费用,进一步加剧了耐药结核病的传播风险。这些因素加剧了耐药结核病的复杂性,对临床治疗和防控策略提出了更高要求。同时,耐药结核病的治疗方案较为复杂,需要联合使用多种二线药物,治疗周期长,副作用大。这些因素综合在一起,使得耐药结核病的治愈率相对较低,治疗失败的风险较高。因此,强化初级预防,提升公众健康意识,加强疫苗接种,是降低耐药结核病发病率的重要措施。

2 耐药结核病发生机制

耐药结核病的发生机制复杂,涉及病原体基因突变、药物外排泵的表达增强以及病原体对药物靶标的改变等多个层面。这些机制相互作用,使得耐药性在病原体中逐渐累积,进而导致治疗过程中药物效果的下降。此外,病原体的异质性也为耐药性的产生提供了可能,不同菌株间的基因流动加速了耐药基因的传播。因此,深入研究耐药结核病的分子机制,对开发新型抗结核药物及制定更为有效的治疗方案具有重要意义。

2.1 人为及社会因素 在人为及社会因素方面,社会经济状态、公共卫生资源的分配、医疗政策支持以及患者教育等都与耐药结核病的流行密切相关。在美国,研究人员对耐多药结核病进行了深入的调查和分析,结果表明:不同种族和人群、各个年龄段以及来自不同出生地的人群,在面对耐药结核病的威胁时,所表现出的发病风险是存在显著差异的^[6]。具体来说,某些种族或人群可能更容易患上这种耐药性结核病,而其他种族或人群则相对较低。此外,研究还发现,不同年龄段的人群在耐药结核病的发病风险上也有所不同,年轻人、中年人和老年人的患病几率可能会有所区别^[7]。最后,研究指出,一个人的出生地也会影响其患上耐药结核病的风险,不同地区的环境、卫生条件和医疗资源等因素都可能在其中起到重要作用。人口流动在很大程度上影响着耐药结核病的发生和发展,根据以往在一些结核病发病率较低的国家进行的研究表明,那些来自结核病耐药性较高的国家的移民,往往成为耐药结核病的高风险人群。这些移民由于在原籍国可能已经接触过耐药性结核菌,或者在移民过程中由于各种原因未能得到及时和有效的治疗,因此在新环境中更容易发展成为耐药结核病的携带者和传播者。这种人口流动带来的耐药结核病问题,不仅对移民个体的健康构成威胁,同时也对新居住地的公共卫生安全带来挑战。

这些发现强调了在耐药结核病防治中考虑社会人口学特征的重要性。为此,制定针对性的干预措施,如加强对高风险人群的筛查和教育工作,提供更加便捷的医疗服务,以及改善贫困地区的公共卫生条件,都显得尤为关键。同时,针对不同种族和人群、年龄段、地区的特点,制定差异化的防治策略,加强流动人口的健康管理,提高其在原籍地和流入地的结核病防治意识,是降低耐药结核病传播的关键措施。此外,通过多部门合作,优化公共卫生资源的配置,加大对医疗政策支持力度,将为耐药结核病的综合防控提供坚实基础。

2.2 染色体基因突变 近年来,科学家们对结核菌耐药机制的研究取得了显著进展。研究发现,结核分枝杆菌的耐药性形成机制与其他细菌有所不同。具体来说,结核分枝杆菌的耐药性并不是通过质粒介导的方式产生的,而是由于不合理的用药方式导致结核菌内部抗结核药物作用的靶基因发生突变所引发的^[8-9]。这种突变使得原本有效的药物无法正常发挥作用,从而导致了耐药性的产生。

在染色体基因突变方面,研究发现,耐药结核菌的基因突变是导致抗药性产生的重要原因。基因突变耐药是指由于基因的插入、缺失或其他形式的改变,导致药物作用的靶点发生变异^[10]。这些基因突变使得菌株能够对多种抗结核药物产生抵抗力,从而增加了治疗的难度。结核分枝杆菌在发生基因变化后,主要通过以下四种机制来实现其耐药性^[11]:①首先,屏障机制,细菌通过改变其细胞壁的通透性,阻止药物进入细胞内部,从而降低药物的有效浓度;②其次,降解和灭活酶的产生,结核分枝杆菌能够产生特定的酶,这些酶能够分解或灭活进入细胞内的药物,使其失去活性;③第三,药物作用靶位的改变,细菌通过基因突变导致药物的作用靶位发生改变,使得原本有效的药物无法与之结合,从而失去作用;④最后,靶位扩增,即细菌通过基因复制或增加靶位的数量,使得药物即使与靶位结合,也无法达到足够的抑制效果。这四种机制共同作用,使得结核分枝杆菌能够对抗生素产生耐药性,给结核病的治疗带来了极大的挑战。

因此,加强对耐药结核菌的基因监测和分析,对于了解其传播规律、制定精准治疗方案具有重要意义。在此基础上,通过跨学科合作,深入研究耐药结核菌的基因突变机制,有望为未来新型药物的研发提供理论依据。此外,这些研究成果还将促进诊断技术的进步,提高早期发现和精准治疗的可能性。

2.3 结核分枝杆菌耐单药机制 耐单药机制主要涉及细菌的药物外排泵系统,这些外排泵能够主动将药物排出细胞,降低药物在菌体内的浓度。此外,细菌还能通过改变代谢途径,减少药物激活或增加药物降解,进一步降低药物的杀菌效果。

结核分枝杆菌利福平耐药机制主要与RNA聚合酶的 β 亚单位有关,该亚单位编码基因发生突变,导致利福平无法与RNA聚合酶结合,从而失去了抑制细菌转录的作用^[12]。此外,耐单药结核分枝杆菌还可能通过改变药物靶蛋白的表达量或活性,降低药物在细胞内的浓度,以及增强药物的代谢和排泄等方式,产生耐药性。

结核分枝杆菌对异烟肼耐药,主要是由于结核分枝杆菌产生了异烟肼酶,该酶能分解异烟肼,使其失去抗菌活性。此外,细菌还能通过改变细胞膜的通透性,减少异烟肼的摄入,以及通过药物外排泵系统将其排出细胞,降低药物浓度^[13]。这些耐药机制的存在,使得异烟肼在治疗结核病时的效果受到很大影响,因此,针对异烟肼耐药的结核分枝杆菌,我们需要寻找新的治疗策略,以应对这一挑战。同时,加强耐药监测,合理使用抗结核药物,对于减缓耐药性的发展具有重要意义。

链霉素耐药机制主要与细菌的核糖体30S亚基有关,其上编码的蛋白质发生突变,导致链霉素无法与核糖体结合,从而失去了抑制蛋白质合成的作用。链霉素作为一种有效的抗结核药物,其主要作用机制是针对结核分枝杆菌的核糖体30S亚单位进行攻击。通过与该亚单位结合,链霉素能够有效地抑制

结核分枝杆菌蛋白质的合成过程。这一过程对于细菌的生长和繁殖至关重要,因此链霉素的干预能够显著减缓或停止结核分枝杆菌的增殖。然而,结核分枝杆菌在长期的药物压力下,可能会发生基因突变,从而产生耐药性。其中,核糖体蛋白 S12 编码基因(rpsL)和 16sRNA 编码基因(rrs)的突变是导致链霉素耐药性产生的重要原因^[14]。这些基因的突变会导致链霉素无法有效地结合到核糖体 30s 亚单位上,从而失去了其原有的抑制蛋白质合成的作用。因此,结核分枝杆菌得以在链霉素的存在下继续生长和繁殖,导致治疗失败。通过对结核分枝杆菌耐药基因的检测,医生可以更好地判断患者是否对链霉素产生了耐药性,从而调整治疗策略,使用其他有效的抗结核药物,以提高治疗的成功率。

乙胺丁醇耐药是一种较少见的耐药现象,主要由于结核分枝杆菌对药物靶点的改变,如乙胺丁醇作用靶点——细菌的阿拉伯糖醇磷酸酶发生了突变^[15]。这些突变使得药物与靶点的结合降低,导致药物无法有效阻止细菌细胞壁的合成,从而使细菌产生耐药性。在临床治疗中,对于此类耐药菌株,我们需要进行针对性的药物选择和治疗方案调整,以期提高治疗效果。同时,加强耐药监测,规范用药,是延缓耐药性发展的重要措施。

2.4 结核分枝杆菌耐多药机制 研究表明,耐多药结核分枝杆菌的出现主要是由于细菌在单一药物治疗压力下逐渐累积多种耐药基因,这些基因往往涉及不同的耐药机制,使得细菌能够抵抗多种抗结核药物。结核分枝杆菌耐多药主要分为原发性结核分枝杆菌耐多药和获得性结核分枝杆菌耐多药。原发性耐多药结核分枝杆菌通常是指患者初次感染时就对多种抗结核药物产生耐药性,这可能与患者的社会经济状况、生活环境及细菌的基因型有关。获得性耐多药结核分枝杆菌则是在治疗过程中逐渐产生耐药性,多由于治疗不规范、药物剂量不足或患者依从性差等原因造成^[16]。面对耐多药结核分枝杆菌的挑战,我国已经采取了一系列措施,包括推广标准化治疗方案、强化耐药监测和预警机制,以及研发新型抗结核药物,以期减少耐多药结核病的发生和传播。

这些耐药性问题提示我们,在结核病治疗中,必须注重药物使用的策略性和综合性,避免单一药物长期使用,以减少耐药性的产生。通过对这些耐药机制的深入研究,将有助于我们更全面地理解结核分枝杆菌的耐药性,为抗结核药物的合理使用和新药研发提供科学指导。

3 疫苗研究进展

造成全球结核病疫情蔓延的重要原因之一是卡介苗(Bacille calmette-guerin, BCG)保护效果的缺失,尽管这种疫苗在预防儿童结核性脑膜炎和播散性结核方面有一定的效果,但其对成人肺结核的保护作用并不理想。迄今为止,科学家们尚未研发出一种新的具有高保护性的结核疫苗,能够在全球范围内有效遏制结核病的传播^[17]。与此同时,随着耐多药结核病人数的不断增加,全球范围内结核病疫情控制面临更加严峻的挑战。因此,新型结核病疫苗的研发仍然是缓解该病对人类威胁所迫切需要解决的重点攻关课题。科学家们正在努力寻找能够提供更广泛、更持久保护的疫苗,以期在全球范围内减少结核病的发病率和死亡率。这不仅需要深入研究结核杆菌的免疫机制,还需要克服技术、资金和政策等多方面的障碍,以确

保疫苗的开发和普及能够顺利进行。

目前,正在进行临床试验的疫苗种类繁多,涵盖了多种不同的疫苗类型。具体来说,有四种疫苗正处于临床试验的第 I 阶段,这些疫苗正在接受初步的安全性和免疫原性评估。另外,有八种疫苗处于临床试验的第 II 阶段,这一阶段主要评估疫苗的有效性和进一步确认其安全性。此外,还有四种疫苗已经进入临床试验的第 III 阶段,这一阶段将对疫苗的广泛使用进行评估,以确保其在大规模人群中的安全性和有效性。

这些疫苗可以分为四大类:首先是亚单位蛋白/佐剂疫苗,这类疫苗通过使用特定的病毒或细菌成分来激发免疫反应;其次是病毒载体疫苗,这类疫苗利用无害的病毒作为载体,将病原体的特定基因片段带入人体细胞,从而激发免疫反应;第三类是减毒活疫苗或重组 BCG,这类疫苗使用经过减毒处理的活病毒或经过改造的 BCG 菌株,以达到免疫效果而不引起疾病;最后是灭活的全菌疫苗,这类疫苗使用被杀死的病原体,以确保其不会引起疾病,同时能够激发免疫系统产生保护性反应。这些疫苗主要应用于暴露后的人群治疗和免疫调节,旨在为已经接触到病原体的人群提供保护,同时也为免疫系统的调节提供支持。

3.1 亚单位蛋白/佐剂疫苗 亚单位蛋白/佐剂疫苗的研究主要集中在提高疫苗的免疫原性,通过添加不同的佐剂来增强免疫反应。这些疫苗的优势在于它们通常具有良好的安全性和稳定性,能够在常规冷藏条件下保存,便于在资源有限地区推广使用。当前,研究人员正致力于优化抗原的选择和组合,以及寻找更有效的佐剂,以期达到更高的免疫效力。此外,随着蛋白质工程技术的进步,针对结核杆菌特定抗原的亚单位疫苗也在不断改进,有望在未来为抗击结核病提供新的策略。

目前,在临床阶段,主要研究和开发的亚单位疫苗和佐剂疫苗包括 M72 + AS01E、H56; IC31、ID93 + GLA-SE、GamTBVac 以及 AEC/BC02^[18]。这些疫苗通过使用特定的抗原亚单位和佐剂的组合,旨在提高免疫反应的强度和持久性。例如, M72+AS01E 疫苗是针对结核病的一种候选疫苗,它结合了 M72 抗原和 AS01E 佐剂,以增强免疫系统的反应^[19]。H56;IC31 疫苗利用 H56 抗原和 IC31 佐剂的组合,以提高其免疫效果。ID93+GLA-SE 疫苗通过 ID93 抗原和 GLA-SE 佐剂的结合,旨在激发更强的免疫保护。GamTBVac 疫苗是通过特定的抗原和佐剂组合,以提高其免疫效果。最后, AEC/BC02 疫苗是一种处于临床阶段研究的疫苗,它结合了特定的抗原和佐剂,以增强其免疫反应。这些疫苗的研发和临床试验,为未来可能的疫苗应用提供了重要的基础。在这些候选疫苗中,研究人员特别关注其安全性、免疫原性和潜在的长期保护效果。通过不断优化配方和佐剂组合,临床实验已经显示出一些积极的结果。例如, M72+AS01E 疫苗在早期试验中,表现出良好的耐受性和免疫原性,为后续的大规模试验奠定了基础。同时, H56;IC31 和 ID93+GLA-SE 疫苗的研究也揭示了它们在诱导特异性 T 细胞反应方面的潜力。这些进展不仅为疫苗研发提供了宝贵的数据,也为最终控制甚至消除结核病带来了新的希望。

3.2 病毒载体疫苗 病毒载体疫苗,是指科学家们利用改造过的病毒作为运输工具,将结核杆菌的抗原基因传递给人体细胞,激发免疫系统产生针对结核杆菌的防御反应。这些病毒载

体,如腺病毒和牛痘病毒,经过特殊处理,失去了致病能力,但保留了激活免疫系统的能力。目前,一些病毒载体疫苗正处于临床试验阶段,其中包括 AD5-Ag85A、TB/FLU-04L、ChAdOx185A、RhCMV/TB 和 SeV85AB^[20]。除了 RhCMV/TB 和 SeV85AB 这两种疫苗仍在进行动物实验外,其他疫苗已经进入 I 期或 II 期临床试验阶段。这些疫苗的研发进展表明,科学家们正在积极努力地寻找有效的疫苗来对抗相关疾病。这些疫苗的临床试验数据初步证实了它们在激发免疫应答方面的潜力,在早期临床试验中已显示出良好的安全性及免疫原性,为未来疫苗的研发提供了新的方向。

AD5-Ag85A 疫苗是一种非复制型 5 型腺病毒,它能够表达结核分枝杆菌的抗原 Ag85A。这种疫苗在实验中显示出显著的潜力,能够显著改善那些因卡介苗引发的肺结核分枝杆菌感染而患病的豚鼠的长期生存率^[21]。研究结果表明,AD5-Ag85A 疫苗不仅安全,而且具有良好的免疫原性,能够有效地激发机体的免疫反应,从而为结核病的预防和治疗提供了新的可能性。因此,针对 AD5-Ag85A 疫苗的进一步研究将集中在提高其在不同人群中的效果和安全性,以及评估其在更广泛应用中的潜力。

TB/Flu-01L 是一种特殊的病毒载体,它利用复制缺陷型甲型流感病毒来表达 ESAT-6 抗原。这种抗原是结核分枝杆菌的一种重要抗原,能够激发机体的免疫反应。在 2023 年,科学家们已经对其进行了 I 期临床试验,主要目的是评估其安全性。试验结果显示,TB/Flu-01L 在人体内表现出良好的安全性,没有出现严重的不良反应^[22]。

3.3 减毒活疫苗或重组 BCG 减毒活疫苗或重组 BCG 在临床研究中显示出一定的优势,它们通过基因工程技术对传统 BCG 疫苗进行改良,以增强其免疫原性及安全性。这些疫苗如 rBCG30 和 VPM1002 等,通过插入或删除特定基因,使得疫苗能够在不增加疾病风险的情况下,更有效地激活免疫系统。

VPM1002 是一种新型疫苗,它在传统的 BCG 疫苗的基础上进行了改进和优化。具体来说,VPM1002 通过引入穿孔李斯特菌溶素(Hly)基因,显著增强了结核分枝杆菌从吞噬体中释放的能力^[23]。这种改进使得结核分枝杆菌更容易被免疫系统识别和处理,从而提高了抗原提呈的效率。此外,VPM1002 还敲除了尿素酶 C 基因,这一改变是为了适应 Hly 活性所需的酸性 pH 环境。通过这种基因敲除,疫苗能够在酸性条件下更好地发挥作用,进一步增强了其免疫效果。

这种双重改进使得 VPM1002 能够启动更强的交叉免疫反应,从而提供比传统 BCG 疫苗更优的保护效果。研究表明,VPM1002 在预防结核病方面具有更高的效力,尤其是在防止潜伏感染的激活和减少传播方面表现出色。

目前,这些减毒活疫苗或重组 BCG 的研究已进入更深入的试验阶段,未来有望为广泛人群提供更佳的保护效果。同时,为了实现全球结核病控制目标,研究人员正致力于优化这些疫苗的生产工艺,以降低成本,提高其在不同国家和地区的可行性。

3.4 灭活疫苗 灭活疫苗采用的是已被灭活或杀死的病原体来制备,以消除其致病性,同时保留其免疫原性。这种疫苗的研发重点是提高其稳定性和保存期,确保在运输和储存过程中保持效力。截至目前,已经有四种灭活分枝杆菌疫苗或提取物

疫苗进入了临床试验阶段。这些疫苗包括 RUTI、MIP、DAR-901 以及我国自主研发的无细胞耻垢分枝杆菌疫苗(M. S 疫苗)。这些疫苗的研发和试验进展,为全球抗击分枝杆菌感染带来了新的希望。

目前,RUTI 作为一种用于耐多药结核病辅助治疗的药物,其 II a 期临床试验正在积极推进中^[24]。这一试验阶段旨在进一步评估 RUTI 的安全性和有效性,以便为未来的广泛应用奠定基础。MIP 疫苗在进行临床试验的过程中,已经展示出其对结核分枝杆菌感染人群具有潜在的免疫治疗和预防效果。目前,该疫苗已经顺利进入 III 阶段的临床试验阶段,进一步验证其安全性和有效性^[25]。在此阶段,DAR-901 疫苗的研究也在持续获得关注,其独特的成分和制备工艺有望成为预防结核病的重要力量。与此同时,我国自主研发的 M. S 疫苗,通过采用创新的抗原组合,增强了疫苗的免疫原性,目前正处于临床前研究的最后阶段,预计不久将进入临床试验。这些多样化的疫苗研发路径,不仅为不同人群提供了更多选择,也为全球结核病防治工作注入了新的活力。

此外,研究人员也在探索多种佐剂和配方,以提高灭活疫苗的免疫效果,使其在预防结核病方面发挥更大作用。通过这些努力,灭活疫苗有望成为对抗结核病的新武器,为全球公共卫生事业贡献力量。尽管面临诸多挑战,灭活疫苗的研发仍取得了显著进展。近期的研究成果显示,新型灭活疫苗在提升免疫反应方面具有良好前景。这些疫苗通过结合先进的佐剂技术,有效激活了人体的细胞免疫和体液免疫,为抗击结核病提供了新的策略。同时,为了满足不同地区和人群的需求,研究人员正不断优化疫苗的冷链运输和储存条件,力求在保持疫苗效力的同时,降低接种成本,扩大接种范围。

4 结语

综上所述,加强耐药结核病的监测和流行病学研究,及时掌握耐药趋势,是提高防治效果的关键。这对于我国结核病防治工作来说,既是挑战也是机遇。为此,相关部门正在不断完善耐药结核病的监测网络,提升检测技术,以期及时发现耐药病例,为患者提供个体化治疗方案。同时,通过多渠道加强宣传教育,提高民众的自我防护意识,减少结核病的传播风险。在科研领域,我国学者正努力揭示耐药结核病的深层机制,推动抗结核药物研发,为全球耐药结核病防治贡献力量。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022[M]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [3] Khan P Y, Yates T A, Osman M, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(3): 77-88.
- [4] Vega V, Rodriguez S, Van Der Stuyft P, et al. Recurrent TB: A systematic review and meta-analysis of the incidence rates and the proportions of relapses and reinfections[J]. Thorax, 2021, 76(5): 494-502.
- [5] 高谦,梅建. 传播才是造成我国结核病高耐药率的主要原因[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(11): 1091-1096.
- [6] Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis;

review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. international union against tuberculosis and lung disease[J]. Clin Infect Dis,2017,24(S1):121-130.

- [7] Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, et al. Risk factors for rifampin- mono-resistant tuberculosis: A case-control study[J]. Am J Respir Crit Care Med 2019,159(2):468-472.
- [8] Martin DJ, Schoub BD, Miller GB, et al. AIDS and tuberculosis [J]. S Afr Med J,2020,78(2126):533-535.
- [9] Heym B, Honore N, Ruffot-Pernot C, et al. Implications of multidrug resistance for future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study[J]. Lancet, 2017, 344(39): 293-298.
- [10] 王芙蓉,高飞. 13例利福平耐药结核病患者采用标准方案治疗的效果分析[J]. 结核病与肺部健康杂志,2017,6(1):82-84.
- [11] 罗丹,蓝如束,林玫. 耐药结核病发生机制研究进展[J]. 应用预防医学,2017,23(5):436-438.
- [12] Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Tuber Lung Dis,2018,79(1):23-29.
- [13] 马小华,万智敏,向延根,等. 结核分枝杆菌耐药基因突变位点对异烟肼体外最小抑菌浓度的影响[J]. 广西医学,2017,39(3):322-325.
- [14] Honore N, Marchal G, Cole ST. Novel mutation in 16S rRNA associated with streptomycin dependence in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 39(3): 769-770.
- [15] Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, et al. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol [J]. Nat Med,2017,3(5):567-570.
- [16] 邓章莉,吴道深,李彦良,等. 110例耐药肺结核病临床特征分析[J]. 结核病与肺部健康杂志,2015,4(2):113-115.
- [17] Helen M. Insights and challenges in tuberculosis vaccine

(上接 266 页)

- [44] Li XV, Leonardi I, Putzel GG, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease[J]. Nature,2022, 603(7902):672-678.
- [45] Wang S, Yin F, Sun W, et al. The causal relationship between gut microbiota and nine infectious diseases: a two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Front Immunol,2024,15:1304973.
- [46] Li C, Li Y, Wang N, et al. Comprehensive modulatory effects of whole grain consumption on immune-mediated inflammation in middle-aged and elderly community residents: A real-world randomized controlled trial[J]. Redox Biol,2024,76:103337.
- [47] Khan MT, Nieuwdorp M, Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity[J]. Cell Metab,2014,20(5):753-760.
- [48] Saha B, A T R, Adhikary S, et al. Exploring the relationship between diet, lifestyle and gut microbiome in colorectal cancer development; a recent update[J]. Nutr Cancer,2024,76(9):789-814.
- [49] Iqbal Z, Ahmed S, Tabassum N, et al. Role of probiotics in prevention and treatment of enteric infections; a comprehensive

development[J]. Lancet Respir Med,2019,7(9):810-819.

- [18] Enriquez AB, Izzo A, Miller SM, et al. Advancing adjuvants for *Mycobacterium tuberculosis* therapeutics [J]. Front Immunol, 2021,12(1):740117.
- [19] Kumarasamy N, Poongulali S, Beulahet FE, et al. Long-term safety and immunogenicity of the M72/AS01E candidate tuberculosis vaccine in HIV-positive and-negative Indian adults: results from a phase II randomized controlled trial[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(45):13120.
- [20] 徐海丽,俊杰,刘红梅,等. 结核疫苗及免疫策略研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2023,23(5):659-666.
- [21] Xing Z, McFarland CT, Sallenne JM, et al. Intranasal mucosal boosting with an adenovirus-vectored vaccine markedly enhances the protection of BCG-primed guinea pigs against pulmonary tuberculosis [J]. PLoS One,2009,4(6):5856.
- [22] 周方斌,张逸龙,张冬梅. 国内外结核病临床在研疫苗最新研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2024,36(2):201-206,218.
- [23] Cotton MF, Madhi SA, Luabeya AK, et al. Safety and immunogenicity of VPM1002 versus BVG in South African newborn babies: a phase II randomized controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J,2024,33(7):812-818.
- [24] Nell AS, D'lom E, Bouic P, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection[J]. PLoS One, 2020, 9(2): 89612.
- [25] Sharma SK, Katoch KM Sarin R, et al. Efficacy and safety of *Mycobacterium indicus* parni as an adjunct therapy in category II pulmonary tuberculosis in a randomized trial[J]. Sci Rep, 2017,7(1):3354.

【收稿日期】 2024-09-19 【修回日期】 2024-12-09

review[J]. Biotech,2021,11(5):242.

- [50] Cheng F, Huang Z, Li Z, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Rev Esp Enferm Dig,2022,114(9):543-549.
- [51] Gangwani MK, Aziz M, Aziz A, et al. Fresh versus frozen versus lyophilized fecal microbiota transplant for recurrent clostridium difficile infection; a systematic review and network meta-analysis [J]. J Clin Gastroenterol,2023,57(3):239-245.
- [52] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the infectious diseases society of america (idsa) and society for healthcare epidemiology of america (SHEA)[J]. Clin Infect Dis,2018,66(7):e1-e48.
- [53] Yeshi K, Jamtsho T, Wangchuk P. Current Treatments, emerging therapeutics, and natural remedies for inflammatory bowel disease[J]. Molecules,2024,29(16):3954.

【收稿日期】 2024-09-18 【修回日期】 2024-12-15