

( 内部资料 免费交流 )

# 醫學信息

**MEDICAL INFORMATION**

2013 年第 3 期

( 总第 491 期 )

**本期导读** 公共卫生问题关系到大众健康，它涉及重大疾病的预防、监控和医治，食品、药品、公共环境卫生的监督管制，以及相关卫生宣传、健康教育、免疫接种等。本刊自 2013 年以来相继关注了自杀、甲型流感等影响人类健康的疾病及公共卫生问题。本期结合 3 月 24 日世界防治结核病日的主题，邀请了上海市肺科医院肖和平教授介绍我国结核病的流行情况及诊治、防控的难点和对策。

本期内容：上海市肺科医院肖和平教授访谈；上海市肺科医院结核病诊疗中心介绍；专题：耐多药结核病和复治结核病治疗的研究进展；医学新闻；科教工作动态等。

上海市医学科学技术情报研究所



## 上海市肺科医院结核病诊疗中心

上海市肺科医院结核病诊疗中心拥有 5 个结核病区，平均每年收治 5000 余例来自全国各地的结核病患者，每日诊治门诊病人约 500 例。该诊疗中心在结核病诊断与鉴别诊断方面具有丰富的经验，尤其在对耐多药结核病的诊治居全国领先水平；在支气管结核和其他肺外结核病的诊治方面也有独到之处，居国内先进水平，是上海市公共卫生重点学科建设项目——上海市结核病重点学科建设单位。



经过多年的建设，目前该诊疗中心形成了老中青三个层次的学科人才梯队，一、二、三梯队的学科带头人分别由在结核病专业学科领域中拥有较高学术地位的肖和平、戈宝学、胡忠义、唐神结、沙巍领衔。



近年来该中心的科学研究，重点围绕结核病的快速诊断、结核病的诊断与鉴别诊断、复治肺结核化疗新方案、耐多药结核病综合治疗措施、支气管结核介入疗法新技术应用、肺外结核治疗等方面进行。历年获得国家“十一五”和“十二五”重点传染病专项主课题、子课题；国家自然科学基金；全球基金项目；上海市科委重点课题及上海市卫生局重点课题等经费资助。

该诊疗中心每年主办《上海 3·24 结核病论坛》及全国结核病诊断与治疗新进展学习班。论坛云集了来自日本、美国、法国、印度、英国、阿根廷、荷兰、哥伦比亚等国的著名学者，共同切磋和探讨“结核病及耐药结核病的防治”等学术问题，受到国内外学者的欢迎。

现如今，该中心在继续做好医教研和新技术、新项目开发的同时，充分发挥诊疗中心的特色和优势，打造“名科、名医”品牌，全方位加强内涵和外延建设，努力提升公共卫生服务水平，全面提高结核病诊治能力，积极努力的将中心建设成国内领先的公共卫生学科。

# 醫學信息

MEDICAL INFORMATION

1976年创刊 2013年第3期(总第491期) 2013年3月20日出版

## 主管

上海市卫生局

## 主办

上海市医学科学技术  
情报研究所

## 编辑出版

《医学信息》编辑部

上海市建国西路602号

邮编: 200031

电话: 021-33262033

021-33262037

传真: 021-33262049

## E-mail:

qbsyxxx@yahoo.cn

## 网 址:

www.shdrc.org

## 刊名题字:

王道民

## 主 编:

徐建光

## 常务副主编:

张 勘

## 副主编:

王剑萍

## 编辑部主任:

胡苑之

## 责任编辑:

胡苑之

## 编 辑:

林海 吴家琳

上海市连续性内部资料

准印证(K)0663号

## 目 录

### 机构介绍

上海市肺科医院结核病诊疗中心…………… (封二)

### 专家访谈

遏制结核, 奋斗终生

——肖和平教授谈我国结核病诊治与防控…………… (5)

### 专题: 肺结核

耐多药结核病综合治疗研究进展…………… (9)

复治结核病治疗的研究进展…………… (13)

### 医学新闻

上海交大科学家揭示精神分裂症基因对人脑影响机制… (17)

抑制阿尔茨海默病发生新靶点找到…………… (17)

美警示超级细菌正在蔓延…………… (18)

上海食品安全快速检测技术模式将向全国推广…………… (18)

### 科技成果

上海卫生系统获奖成果恳谈会暨2012年度国家科学技术奖

项目简介…………… (19)

前列腺癌诊疗体系的创新及其关键技术的应用 …… (19)

肝癌肝移植术后复发转移的防治新策略及关键机制… (19)

类固醇激素与肾上腺疾病发病机制新发现 .....	(20)
第二军医大学肝癌临床与基础集成化研究创新团队 .....	(20)
费立鹏教授荣膺2012年度国家科学技术国际合作奖 .....	(20)

## 动 态

传染病重大专项管理工作会议暨专项培训班圆满落幕 .....	(21)
医学领军人才构建本市医学新高地 .....	(21)
《医学信息》稿约 .....	(23)

## ◀专家访谈▶

## 遏制结核，奋斗终生

——肖和平教授谈我国结核病诊治与防控



**肖和平：**现任同济大学附属上海市肺科医院结核病诊疗中心主任、结核科主任，主任医师、教授、博士研究生导师，国家卫生部结核病专家咨询委员会委员，中华医学会结核病学分会前任主委和中华结核和呼吸杂志副总编。西藏自治区结核病防治研究所和西藏自治区结核病防治网的创始人。享受国务院政府特殊津贴。

擅长结核病的诊断与治疗，尤其在复治结核病、耐药结核病、难治性结核病和非结核分枝杆菌病的诊断和治疗以及肺部疑难疾病的鉴别诊断等方面具有较深的造诣。撰写论文70余篇、主编专著和译著7部，执笔撰写、出版国家级技术指南3项。主持并完成国际合作项目3项。先后三次获省部级科技进步奖和上海医学科技奖1项。目前正在主持的科研项目主要有国家科技重大专项和中国全球基金结核病项目实施性研究项目。

相继被中国科协、国家卫生部、解放军总后卫生部、地方政府、上海市卫生局和上海市申康医院发展中心等部门授予《优秀共产党员》、《全国抗“非典”优秀科技工作者》、《全国先进卫生工作者》、《有突出贡献的优秀专家》、《上海市卫生系统第四届“高尚医德奖”》、《上海市卫生系统世博工作优秀个人》和《全国医药卫生系统先进个人》等。

2013年3月24日是世界防治结核病日，目的是提高人们对全世界结核病负担以及结核病防治工作情况的认识。结核病作为危害人类健康的重要传染病之一，它在我国的流行情况如何，我国结核病诊治与防控的难点和对策有哪些？据此，本刊采访了上海市肺科医院结核病诊疗中心主任、结核科主任肖和平教授。

### 1 我国是结核病高负担国家之一

本刊：目前我国结核病的流行情况及疾病负担如何？

**肖教授：**肺结核作为全球重要传染病之一（包括艾滋，疟疾，结核病，中国还有肝炎），全球每年新发870万左右，死亡140万左右。有学者测算，全球大概每分钟就有3人死于结核病。我国是22个结核病高负担国家之一，排第二位，即除印度之外，我国疫情最严重。从耐药情况来看，我国又是27个高耐药国家之一，之前排行是第二位，但是最近调查显示，我国耐多药的绝对人数是第一位的，情况比较严峻。

根据流调的结果显示,我国15岁以上肺结核病人有499万,算上儿童患病人数,我国现患结核病人至少有500万。耐多药患者人数测算下来是33.9万,广泛耐药大概有10.5万。而每年新发生耐多药的患者约有10万左右,广泛耐药达到1万。耐多药患者最好的治疗结果也只有60%左右的治愈率,广泛耐药几乎无药可治。

上述数据是根据流调测算出来的,但实际上2012年新登记活动性肺结核的病人一共89万,与流调测算年发病114万相比,还存在一定差距,那这些病人到哪里去了?再比如耐多药患者测算数量是年发病12万,而国家登记的只有2800个,上海算最全的,有好几百个,可以说该发现的都发现了,但其他地方就不是这样了。所以,仍有这么多的肺结核患者尤其是耐多药患者不能被及时发现,其后果是非常严重的。

## 2 耐多药结核病的成因和防控对策

本刊:结核病出现耐多药的原因是什么?

**肖教授:**有一部分原因是不规范用药造成的,比如肺结核药物会引起药物性肝损,大概占11%,这些患者就要停药;由于出现恶心、黄疸等原因,有可能患者不按医嘱自己就停药了。若停药后再按照国家标准方案治疗,效果就不好,容易产生耐药。还有一部分原因是医生宣教不到位,没有关照患者要坚持服药6~8个月,中途不能停药。因为有70%~80%病人治疗两个月左右就能见效,如果我们宣传不到位,部分人会误认为痊愈而停药。当然我们上海有较健全的管理制度,若患者不来就诊,会电话询问,但是有些外来人口填的是虚假的地址和电话,因此不可避免会发生结核病患者治疗管理不到位的情况。此外,还有医生治疗的因素,有相当一部分结核病人不是由专科医生负责就诊的,仍然存在非专业、非专科医生在诊断治疗结核病。就算在上海,仍有医生认为,单用利福平就可以治好结核病。由于这些医生对规范和指南不了解,用药方案就不到位,比如复治的病人用初治案,耐多药的病人使用复治方案等,这样效果肯定不好。尽管都是医生,但隔行如隔山。所以国家卫生部提倡要有定点医院,上海搞了一个三位一体的模式,卫生部也在推广。

本刊:对结核病的防控,您有哪些建议?

**肖教授:**要解决我国当前的困境,一定要从源头抓起。第一:要控制传染源,第二:一定要规范治疗,第三:要加强对病人的管理,管理措施不能是硬性的,要带有一定的人情味。广泛耐药的结核病患者会对社会造成很大危害,因为许多患者在当地无法医治,就后会坐火车、汽车、飞机前往大城市就医,比如到了上海之后还要挤地铁、坐公交,这些都会造成病菌的传播。我每次门诊看的基本都是这样的病人。但目前还没有哪个政府部门对于这些病人采取隔离措施,这恐怕是最大的隐患。我国结核病治愈率高,但为何仍有那么多病人呢,其中有一个很重要的因素,就是这些传染源没有被管理好。我接待过从美国和加拿大回来的病人,那里的耐多药肺结核患者在痰菌阴转前是不能随意外出的;台湾同样是这样,这些病人需要签协议,且患者家庭会得到一定的补贴,以让患者自愿入住负压病房,接受有效治疗和隔离。上海在全国应该是做得比较好的,已经开始给耐多药肺结核患者免费治疗。我曾经建议卫生部门在各地设

置耐多药肺结核救治点,就地解决,避免流动以减少传播,甚至要像过去对待麻风病那样对待耐多药/广泛耐药肺结核患者,这样对患者和社会都有好处,并减少开支。但由于肺结核患者基数太大,政府可能难以承受由此而带来的经济压力。

我国文革以前结核病控制得很好,上海当时有三级防痨网,网络非常健全,医生会定期上门随访病人的服药情况。所以结核病作为公益事业,不能完全与经济效益挂钩。

### 3 结核病诊治的研究进展缓慢

本刊:请您谈谈目前结核病临床诊治中存在的难点及研究进展。

#### 发现率和治疗率低

**肖教授:**耐多药结核病不但治疗效果不好,而且发现率很低,可以说发现的只是冰山一角,还有艾滋病合并结核病的问题,等等。我国国家报表显示艾滋病合并结核2300例,但至于这些人治疗效果如何,仍不十分清楚。报表显示耐多药结核病诊断有2800例,落实治疗1900多例,落实治疗率68%。国家正着手解决这些难点,准备用3个“五年计划”,从科研技术层面来解决结核病诊断和治疗的问题,即我国的重大专项“十一五”、“十二五”、“十三五”计划。

#### 诊断技术落后

**肖教授:**目前肺结核的诊断仍是问题。临床上诊断耐多药结核病要花费不少钱,比如做一个960试验就要500多元。现在有一个新诊断技术T-SPOT,公司收费是800元,却仍然不能确诊,只能算是感染。目前结核病的诊断还是沿用一百多年前的技术——痰涂片找菌,但是这个方法太原始,1ml痰要有5000条菌,才能在显微镜下被发现,我们一般要求阴性标本找300个视野,阳性病人100个视野。但实际上检验员都很难真正做到,这是我国阳性检出率不高的原因之一,意味着有部分病人没有被检出。如果按照传统的培养,一个结核菌培养要8周,如果期间没有培养出,那就不能确诊,也不能治疗,排菌的病人就四处游荡造成传播。结核病一般治疗3周就可以基本控制传染性,因此传统结核菌培养所需8周的时间太长了。而显微镜技术只是抗酸染色阳性,有些不是结核病的也会被误诊,所以结核病诊断存在时间长和准确度不够的问题,这也是结核控制不住的原因。

#### 研究进展缓慢

**肖教授:**国家在科技重大专项方面投了不少钱,希望能够利用3个“五年计划”在结核病的防控取得决定性的成果。但是到现在为止,无论在诊断还是在治疗上还没有取得一个像样的成果。我参与了复治结核病的研究。由于80%左右的结核病患者经复治治疗失败后可能演变成耐多药结核病,所以如果有一个方案能把这道关卡住,相当一部分病人就不会转为耐多药了。北京在结核耐多药治疗上也做了一些方案,但是效果也不理想。原因之一是缺乏效果好的药物,全世界已经有四十年没有出现过治疗结核病的新药,因为结核药是公益事业,定价非常低,药厂没有利润,有段时间异烟肼厂家都不愿意生产,就是因为该药太便宜了。目前在一些全球基

金的参与和投入后,已出现了一些抗结核的新药,如贝达喹宁即将上市,并很快得到美国 FDA 的批准,因为临床治疗太需要抗结核的新药了。有了新药就可以缩短疗程,提高疗效。如果结核病能跟其他感染性疾病一样只要用药半个月或一个月那该多好。就不用 6 个月、8 个月的治疗周期,甚至耐多药结核病患者要服用 24 个月的药,广泛耐药可能要终身用药。这也说明我们目前缺乏好的药物。

国家重大专项中还有一个亮点——疫苗。目前卡介苗是预防结核最为成功的一个疫苗,但又是计划免疫疫苗中效果最差,不良反应最大的一个。所以我们想有一个疫苗,能比卡介苗效果更好,不良反应更低,就像种牛痘可以终生免疫。但是到目前为止结核病还没有获得这样的好疫苗。国际上有研究在进行中,但是最终结果还不清楚。所以将来控制结核病,从理想上,我们希望打一针就解决。

(上海市医情所 胡苑之整理撰写)

## 耐多药结核病综合治疗研究进展

唐神结 上海市肺科医院结核病诊疗中心

耐多药结核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 是指体外试验证实结核病人感染的结核分枝杆菌至少对一线抗结核药物中的异烟肼和利福平耐药的结核病。近年来, 全球 MDR-TB 的流行呈增多趋势, MDR-TB 的治疗已成为结核病控制工作中亟待解决的难题<sup>[1,2]</sup>。目前对 MDR-TB 的治疗提倡采用综合性治疗策略, 包括化学治疗、免疫治疗、萎陷疗法、介入治疗、外科手术、中医药和营养支持治疗等<sup>[3-7]</sup>, 现将其近年来研究进展介绍如下。

### 1 MDR-TB 化学治疗

化学治疗仍然是 MDR-TB 的主要治疗手段。

#### 1.1 MDR-TB 化学治疗基本策略

目前, WHO 推荐及国外学者广泛研究的 MDR-TB 化学治疗基本策略有 3 种: (1) 标准化治疗: 该方案是指根据某国家或某地区有代表性的耐药监测资料 and 不同类别患者而设计的一组治疗方案, 同一国家 (地区) 或同一类别的所有患者使用同一种治疗方案; (2) 个体化治疗: 该方案则是根据每个患者抗结核治疗史和药敏试验结果来确定的, 不同患者的方案不同; (3) 经验性治疗: 该治疗方案是根据每个患者既往用药史和某国家 (地区) 既往有代表性的耐药监测资料进行确定, 并可根据药敏试验结果进行调整, 这类治疗方案主要适合于不能进行药敏试验的地区。该基本策略也适用于其他类型耐药结核病<sup>[3,4,8-10]</sup>。

#### 1.2 MDR-TB 化学治疗新方案

对于 MDR-TB 的治疗, WHO 最新指南<sup>[11]</sup> 推荐包含 4 种敏感或可能敏感的二线药物并加吡嗪酰胺 (Z), 总疗程至少 20 个月的方案。二线药物包括一种二线注射药物, 一种高级氟喹诺酮类药物, 外加其他 4、5 组药物, 强化期至少 8 个月, 或是痰培养转阴后 4 个月。Joseph 等<sup>[12]</sup> 报道了 36 例 MDR-TB 患者接受标准化新方案治疗的情况, 方案为 6-9KmZEEtoOfxCs/18EtOOfxECs。治疗至 24 个月时, 30 例痰培养阴转至少 18 个月。治疗结束时, 25 例 (66%) 治愈, 5 例治疗中断, 3 例死亡, 5 例失败。表明该标准化新的治疗方案对 MDR 有一定的应用前景。Diacon 等<sup>[13]</sup> 入选南非开普敦几家医疗机构里对药物敏感的初治肺结核患者, 采用前瞻、双盲、随机的研究方法, 将病人分为五个试验组, 即 TMC207 组, TMC207+PZA 组, PA-824+Z 组, TMC207+PA-824 组, PA-824+Z+ 莫西沙星组, 对照组为开放的、标准抗结核治疗方案组。作者评价新组合方案治疗 14 d 的早期杀菌活性。结果提示, PA-824+Z+ 莫西沙星组的早期杀菌活性是 5 个试验组中最高的, 其活性至少与标准方案相当, 患者的耐受性良好。作者认为, 这一新方案不包含异烟肼和利福平, 因此既可用于敏感结核病患者也可用于 MDR-TB 患者。来自南韩的 Lee 等<sup>[14]</sup> 回顾分析了 171 例 MDR-TB 患者的治疗, 123 例患者接受含左氧氟沙星的

方案治疗了 594 d, 48 例接受了含莫西沙星的方案治疗了 673 d, 莫西沙星组耐药种类略多, 耐氧氟沙星的频率略高。治疗成功率左氧氟沙星组和莫西沙星组分别为 78.9%、83.3%, 两组不良反应的发生率差异无统计学意义。说明治疗 MDR-TB, 左氧氟沙星和莫西沙星具有同等的疗效。

### 1.3 MDR-TB 化学治疗新药

近 10 余年来, 开发研制新抗结核药物的步伐越来越快, 6 种崭新的药物尤为引人注目, 包括二芳基喹啉类、硝基咪唑吡喃类衍生物、二胺类药物、吡咯类化合物、甲硫达嗪和利奈唑胺, 它们在体外显示了强大的杀灭结核分枝杆菌作用, 部分药物正在进入临床试验中<sup>[15-19]</sup>。由日本大冢制药有限公司研发的 Delamanid (OPC-67683), 是一种硝基咪唑类衍生物, 具有很强的结核分枝杆菌杀伤活性。全球多中心、双盲、随机、安慰剂对照的临床试验共选取了 481 例耐多药 (包括广泛耐药) 结核病患者, 用 Delamanid 加其他抗结核药物联合用药, 与含安慰剂的对照组比较, 治疗 2 月末痰培养阴转率明显提高 ( $P < 0.05$ ), 该药引发的不良反应主要为 QT 间期延长<sup>[20]</sup>。Diacon 等<sup>[21]</sup> 入选 47 例 MDR-TB 患者, 分为试验组和对照组, 抗结核方案治疗开始后分别加贝达喹啉 (TMC207) 或安慰剂口服 8 周, 疗程均为 2 年。试验组痰培养阴转的时间明显缩短 ( $P = 0.031$ )。作者认为, TMC207 有助于痰菌阴转, 可用于治疗 MDR-TB。Cox 等<sup>[22]</sup> meta 分析了 11 篇应用利奈唑胺治疗 MDR-TB 患者的研究: 共 148 例患者接受含利奈唑胺的治疗, 治疗成功率是 67.99%, 治疗剂量和应用时间没有统计学差别, 不良反应发生率是 61.48%, 36.23% 的患者因为不良反应中断应用利奈唑胺治疗。

## 2 MDR-TB 免疫治疗

对于 MDR-TB 病人可根据其全身情况及经济条件选用 1~2 种免疫制剂 (1 种细胞因子制剂和 / 或 1 种分枝杆菌疫苗)<sup>[4-7,23]</sup>。一种治疗性乙型肝炎疫苗 V5 在辅助治疗初复治肺结核和 MDR-TB 取得了意想不到的临床效果<sup>[24]</sup>。治疗性疫苗是指在已感染病原微生物或已患有某些疾病的机体中, 通过诱导特异性的免疫应答, 达到治疗或防止疾病恶化的天然、人工合成或用基因重组技术表达的产品或制品。这些疫苗在细胞内表达的内源性抗原, 不仅能诱导体液免疫和 Th1 型细胞免疫应答, 还能诱导特异性细胞毒淋巴细胞应答。治疗性结核疫苗研究大多还在动物试验及临床前研究阶段。最近, 两种治疗性结核疫苗 RUTI (一种采用脂质体包被的脂质耗竭结核分枝杆菌疫苗) 和编码麻风杆菌 HSP65 DNA 疫苗正在国外进行 I 期临床试验<sup>[25]</sup>。

## 3 MDR-TB 介入治疗

近 20 年来, 随着支气管镜在临床上广泛应用, 用支气管镜作引导, 经气道介入治疗已成为 MDR-TB 的有效治疗方法。近年来, 不少学者采用经皮肺穿刺注药治疗 MDR-TB 也取得了较为满意的效果。目前的观念是只要条件允许, 对于 MDR-TB 可尽早积极采用介入治疗措施<sup>[3,4,26-28]</sup>。宫希涛等<sup>[29]</sup> 将 89 例 MDR-TB 随机分成治疗组 47 例和对照组 42 例, 治疗组与对照组采用相同的全身化疗方案, 治疗组每周经纤维支气管镜局部注入左氧氟沙星 0.4 g、阿米卡星 0.4 g、异烟肼 0.3 g, 共 6~8 次。结果显示, 治疗 3 个月, 治疗组痰菌阴转率、病灶吸收显效率、有效率分别为 51.1%、48.9%、70.2%, 优于对照组为 26.2%、28.6%、47.6%; 治疗 3 个月和 6 个月,

治疗组肺结核空洞闭合率分别为 28.2%、39.4%，高于对照组的 12.5%、23.4%，从而得出经纤维支气管镜局部注药配合全身化疗治疗 MDR-TB 疗效较优的结论。

#### 4 MDR-TB 萎陷疗法

有学者采用人工气腹疗法治疗 MDR-TB 患者取得了较为满意的临床疗效<sup>[30]</sup>。人工气腹疗法特别适合于胸片显示空洞且膈肌无明显粘连的 MDR-TB 患者。该方法易于掌握，操作简单，不需特殊昂贵的设备，不良反应少，值得借鉴与推广应用<sup>[4,6,30]</sup>。

#### 5 MDR-TB 外科治疗

近 10 余年来，随着 MDR-TB 的增多，需要外科手术治疗的患者人数越来越多，外科手术在 MDR-TB 治疗中的地位受到了较大程度的重视。目前国内外专家较为一致的观点是，对于 MDR-TB 只要病灶或空洞局限在一侧肺或一个肺叶应尽早进行手术切除治疗，目的是保证病人获得最高的治愈率及最低的播散率。现在是到了应该改变我们既往有关手术治疗肺结核某些传统观念与看法的时候了，手术治疗不是 MDR-TB 最后的治疗手段<sup>[3,4,31]</sup>。一般情况下，在肺切除手术之前应给予 2 个月以上的抗结核治疗，以减少结核分枝杆菌对周围肺组织的感染机会，术后仍需进行 1~2 年的抗结核治疗<sup>[3,4,31]</sup>。Man 等报告了 45 例 MDR-TB 手术治疗结果：手术的适应证包括内科治疗失败 39 例，大咯血 3 例，可能复发的持久性空洞性病灶 3 例。进行了肺叶切除术 30 例，4 例段切除和 11 例 cavernoplasty (speleoplasty)。术后四个星期有 83% 痰涂片转阴；并发症 6 例，其中 3 例伤口感染，2 例轻微出血和 1 例轻微的气胸。手术死亡率为 0。

#### 6 MDR-TB 中医药治疗

中医药通过辨证论治，对每个结核病人进行机体调节，提高其免疫功能，改善患者的全身状况及临床症状，如咳血、咳嗽、饮食、低热、盗汗等，从而达到辅助治疗 MDR-TB 的作用。在目前的情况下，建议以中成药辅助治疗为主；必要时可请有丰富经验的中医师开中药方剂进行调理，以滋阴为主，同时兼顾益气、温阳，并适当结合清火、祛痰、止血等疗法进行兼症治疗<sup>[4,6,7]</sup>。

#### 7 MDR-TB 营养支持治疗

MDR-TB 可导致营养不良，而 MDR-TB 病人也可因营养不良而使病情进一步恶化。因此，对 MDR-TB 病人给予营养支持治疗很有必要。可添加维生素和矿物质成分。有条件者可给予氨基酸、能量合剂等，对全身情况极差、重度营养不良者可补充脂肪乳剂、白蛋白等<sup>[3,4,6]</sup>。

综上所述，MDR-TB 的治疗取得了不少的进展，通过采取以上化学治疗为主的综合性治疗措施，大多 MDR-TB 患者能取得较好的临床疗效。

#### 参考文献

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2012. WHO/HTM/TB/2012.6.
- [2] WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB):2010 global report on surveillance and response.WHO/HTM/TB/2010.3.
- [3] WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. WHO/HTM/

- TB/2008.402.
- [4] 唐神结. 耐药结核病防治手册. 人民卫生出版社, 2009,1-150.
- [5] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2010年). 人民卫生出版社, 2011.
- [6] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 人民卫生出版社, 2011,564-587.
- [7] 唐神结, 肖和平. 耐药药结核病的综合治疗. 中华结核和呼吸杂志, 2003,26:715-718.
- [8] Heller T, Lessells RJ, Wallrauch CG, et al. Community-based treatment for multidrug-resistant tuberculosis in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010,14(4):420-426.
- [9] 唐神结, 肖和平, 张青. 耐药药结核病化学治疗研究的新进展. 中华结核和呼吸杂志, 2009,32(8):617-620.
- [10] Bang D, Lillebaek T, Thomsen V  $\phi$ , et al. Multidrug-resistant tuberculosis: treatment outcome in Denmark, 1992-2007. *Scand J Infect Dis*, 2010,42(4):288-293.
- [11] WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6.
- [12] Joseph P, Desai VB, Mohan NS, et al. Outcome of standardized treatment for patients with MDR-TB from Tamil Nadu, India. *Indian J Med Res*, 2011,133: 529-534.
- [13] Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet*. 2012,380(9846):986-993.
- [14] Lee J, Lee CH, Kim DK, et al. Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Korean J Intern Med*, 2011, 26(2):153-159.
- [15] 唐神结. 结核病临床诊治进展年度报告(2011). 人民卫生出版社, 2012.6
- [16] 唐神结, 肖和平. 利奈唑胺抗结核作用的研究及其最新进展. 中华临床医师杂志(电子版), 2010,4(1):63-66.
- [17] 唐神结, 肖和平. 耐药结核病的化学治疗药物及其研究进展. 中华医学杂志, 2009, 89(44): 3160-3162.
- [18] Nuermberger EL, Spigelman MK, Yew WW. Current development and future prospects in chemotherapy of tuberculosis. *Respirology*, 2010,15:764-778.
- [19] Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, et al. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet*, 2010,375: 2100-2009.
- [20] Maria Tarcela Gler, Vija Skripconoka, Epifanio Sanchez-Garavito, et al. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*. 2012,366(23):2151-2160.
- [21] Diacon AH, Donald PR, Pym A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012,56(6):3271-3276.
- [22] Cox, N. Ford. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *INT J TUBERC LUNG DIS*, 16(4):447-454.
- [23] Zhang Y, Liu J, Wang Y, et al. Immunotherapy using IL-2 and GM-CSF is a potential treatment for multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci China Life Sci*, 2012,55(9):800-806.
- [24] Butov DA, Pashkov YN, Stepanenko AL, et al. Phase IIb randomized trial of adjunct immunotherapy in patients with first-diagnosed tuberculosis, relapsed and multi-drug-resistant (MDR) TB. *J Immune Based Ther Vaccines*, 2011,9:3.
- [25] Vilaplana C, Montan  $\acute{e}$  E, Pinto S, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I Clinical Trial of the therapeutical antituberculous vaccine RUTI. *Vaccine*, 2010,28(4):1106-1116.
- [26] 唐神结, 肖和平, 李红, 等. 经皮肺穿刺注药治疗耐药药肺结核空洞的近远期疗效观察. 中国防痨杂志, 2009, 31(2): 94-99.
- [27] 唐神结, 肖和平. 肺结核的介入治疗. 中国防痨杂志, 2003,25:113-116.
- [28] 张广宇, 杨楠, 李洪敏, 等. 抗结核药物凝胶介质肺内应用安全性评价. 国际呼吸杂志, 2009; 29:467-469.
- [29] 宫希涛, 刘玉峰, 田红. 经支气管镜注药辅助治疗耐药药肺结核临床研究. 中国内镜杂志, 2012,18(6):647-649.
- [30] 朱友生, 唐神结, 吴征斌, 等. 化疗加人工气腹治疗耐药药肺结核的研究. 中华结核和呼吸杂志, 2001,24: 384.
- [31] 于大平, 傅瑜. 耐药药肺结核 133 例外科治疗效果探讨. 中华结核和呼吸杂志, 2009,33:450-453.
- [32] Man MA; Nicolau D. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 42 (1) :e9-12.

## 复治结核病治疗的研究进展

沙巍 肖和平 上海市肺科医院结核病诊疗中心

复治肺结核由于治愈率低,已经成为结核病控制中的难题,亦是耐药、耐多药结核病产生的重要来源。我国目前对复治肺结核的定义包括以下四种情况:(1)初治失败的患者;(2)规则用药满疗程后痰菌又复阳的患者;(3)不规律化疗超过 1 个月的患者;(4)慢性排菌患者。其中前三种情况的患者又称为首次复治患者,这些患者由于已使用了一线药物治疗,其治疗的方案及其重要,因为此次治疗是患者转归为痊愈还是成为慢性排菌者的分水岭。本文所指“复治”即“首次复治”,目前国内外执行的标准复治化疗方案就是针对这类患者。近年来,关于复治肺结核病的化疗方案的研究已成为热点,在中国这样一个资源缺乏的结核病高负担国家,对于复治肺结核究竟应该采用何种合适的治疗方案的争论一直存在,本文将着重于复治结核病的治疗进展加以探讨。

### 1 复治肺结核患者的标准化疗方案及其缺陷

目前,中国对于复治菌阳患者仍在沿用 WHO2003 版指南中的标准复治方案,即前两个月使用链霉素(S),异烟肼(H),利福平(R),乙胺丁醇(E)和吡嗪酰胺(Z)五联强化治疗,继以六个月的 HRE 三联巩固。众所周知,初治肺结核患者所使用的标准方案是前两个月使用 S 或 E 和 HRZ 四联强化治疗,后四个月的巩固期使用 HR,此化疗方案的产生是基于随机对照的临床研究。WHO 的标准复治方案则不同,仅仅是专家经验与意见的产物<sup>[1]</sup>,缺乏足够的循证医学依据,它是在上世纪 80 年代末、结核病耐药情况并不严重的情况下被推广的,而且在某些资源缺乏的国家,初治结核病仅仅在强化期使用利福平,因此该方案一度曾取得较好的疗效。据上世纪 90 年代国内的研究表明,该方案的治愈率曾达到 90% 以上<sup>[2]</sup>。

对比初、复治标准方案我们可以发现,WHO 推荐的标准方案只是在初治方案的基础上加了一个药物,明显与“结核病禁忌单一加药”的化疗原则不符。目前国内的耐药形势日趋严峻,初治失败的患者往往可能具有对单药、多药的耐药性,只加用一个药物其后果是对此药很快产生耐药性,原来在初治方案中可能敏感的药物也会发展为耐药,进而加剧耐药性,促使耐多药结核病(MDR-TB)的发生<sup>[3]</sup>。此外,8 个月的长疗程和药物不良反应也会降低患者的依从性,从而使治愈率进一步降低。

### 2 复治肺结核患者的标准化疗方案在全球的实施情况

目前发达国家对于复治肺结核患者常规进行药物敏感性检测,包括使用分子生物学方法进行快速诊断,根据药敏结果进行方案的制订。例如美国对 6500 例复治患者进行回顾性分析发现,2007 年至 2009 年的治疗成功率只有 52% ~ 64%,因此取消了此方案的实施<sup>[4]</sup>。

在发展中国家,此方案的治疗成功率也不尽人意<sup>[5-7]</sup>,总治愈率在 70% 左右,而且不同情况的患者治愈率亦不完全相同。其中初治痊愈后复发的患者治愈率尚高,例如摩洛哥,初治痊愈后复发者的治愈率可达 74%,初治失败者仅 48%,不规则治疗者为 41%<sup>[8]</sup>;在土耳其,初治痊愈后复发者的治愈率达 76.2%,初治失败者为 56.5%,不规则治疗者为 57.6%<sup>[9]</sup>。我们曾对上海市复治肺结核治疗效果进行了调查,复治肺结核患者的总治愈率为 74.9%<sup>[10]</sup>。

WHO 在 2008 年修改了其指南:(1) 建议对于复治患者常规使用药敏检测,可同时使用快速药敏和标准药敏检测方法,对于无法得到快速药敏结果的地区,如为初治失败者,需使用 MDR 治疗方案,而初治痊愈后复发或初治失访的患者,可以采用 8 个月的标准复治方案直至得到药敏结果;(2) 对于无法常规开展药敏检测的地区,建议根据当地的耐药情况来制订方案。

### 3 复治化疗新方案的研究进展

#### 3.1 新方案所必需的特点

复治化疗的新方案应该具有以下优点:(1) 高效:应该具有高度的杀灭结核分枝杆菌的活性,且与一线方案之间无交叉耐药;(2) 短程:兼顾繁殖菌和持留菌,尤其是对持留菌有很强的杀菌作用,可以缩短疗程,减少和防止复发;(3) 高安全性:药物的不良反应不仅将导致治疗方案的中止和非标准方案的使用,还同样会导致患者的依从性下降,甚至于放弃治疗。因此,安全性指标亦是新方案的重要要素。

#### 3.2 复治化疗新方案中可选用的二线抗结核药物

理想的复治化疗新方案应优先选择有敏感的全杀菌药物,其次才选择敏感的半杀菌药物;如果两者均无,则应首先选择疗效肯定、药源充足、副作用少、耐药频率低的抑菌药物。目前可供选择的药物有以下几类:

##### (1) 利福霉素类

利福霉素的衍生物利福喷汀和利福布汀显示出较利福平更强的抗结核分枝杆菌的疗效和较长的半衰期。目前正在进行的利福喷汀 II 期临床试验均是观察使用含大剂量的利福喷汀(每日使用 7.5 ~ 10 mg/kg)治疗肺结核的疗效,初步结果表明大剂量 RIF 在缩短疗程方面更具潜力。利福布汀的优势在于是对肝脏细胞色素 P450—3A(CYP3A) 系统的诱导作用最弱,当 HIV 相关性结核病同时需要抗逆转录病毒治疗时,使用 RFB 较 RFP 具有很大的优越性。研究亦发现,利福布汀 MIC<sub>90</sub> 值仅为利福平的 1/8 ~ 1/32,对利福平低、中度耐药的结核分支杆菌仍全部或部分对利福布汀敏感。

##### (2) 氟喹诺酮类

氟喹诺酮类药物是广谱抗生素,新的 C8 甲氧基氟喹诺酮莫西沙星的抗结核分枝杆菌的活性与利福平相似,而且对耐多药结核菌株亦有较高的活性,其抗结核分枝杆菌的 MIC 值为 0.125 ~ 0.5 ug/ml,对耐药菌株的 MIC 值为 2 ~ 4ug/ml。现在有多项临床试验在全球进行,其中,两项随机对照试验比较了 MXFX 和 EMB 的长期安全性,另一项试验比较了标准方案以及用 MXFX 替代其中 INH 后的 TB 治疗效果,这些 II 期临床试验的细菌学评价结果均表明,在治

疗2个月时替代方案的培养阴转率比标准方案高,且可以缩短疗程。由于氟喹诺酮类药物的生物利用度高,不良反应低,极有可能将它们作为一线疗法的重要组成部分而被广泛使用于初治结核病和复治结核病的化疗方案中。

### (3) 对氨基水杨酸异烟肼

对氨基水杨酸异烟肼是一种有效的抗结核复合制剂,由异烟肼和对氨基水杨酸钠化学合成。其抗结核效果是基于分子中所含的异烟肼,分子中所含的对氨基水杨酸可阻止异烟肼在体内被乙酰化从而加强异烟肼的抗结核效果。动物实验结果显示,其较同剂量异烟肼的疗效高5倍。实验室的研究表明,此复合制剂对耐异烟肼的结核分枝杆菌有效。

### (4) 氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类药物中的卡那霉素和阿米卡星菌对结核分枝杆菌有效,其中,阿米卡星在体外对大多数结核分枝杆菌的MIC为4~8mg/L,对链霉素耐药的菌株仍部分有效。

## 3.3 复治化疗新方案的研究

复治化疗新方案的制订与各国的疫情、耐药、资源及经济状况均相关,文献报道有回顾性亦有前瞻性研究,因此目前尚无可能在世界范围内推行统一的新方案。

巴西的方案为3个月的链霉素、乙胺丁醇、吡嗪酰胺和乙硫异烟胺,继以9个月乙胺丁醇和乙硫异烟胺,治愈率为62%,其中依从性好的患者治愈率可达88%,但是显然此疗程过长,依从性不佳在所难免<sup>[11]</sup>。在秘鲁进行的研究中,研究者将复治患者分为两组,A组患者先使用标准复治方案,8个月后其中的失败者再使用18个月的耐药方案;B组患者先使用MDR的经验性方案,待药敏结果后使用个体化方案;结果显示A组第一阶段的治愈率只有15.1%,总体的成功率为38.4%,而B组的治疗成功率为78.8%<sup>[12]</sup>。

在国内关于复治新方案的研究报道非常多,侧重于不同的药物,如氟喹诺酮、利福布汀、对氨基水杨酸异烟肼等,但缺乏真正意义上大样本、随机、对照的前瞻性研究。国家十一五传染病专项重大课题《复发性肺结核治疗的研究》首次在国内进行了超过1000例复治肺结核患者的多中心、随机、对照的队列研究,新方案不仅提高了10%的治疗成功率,而且将8个月的疗程缩短至5个月,取得了重大的突破(文章待发表)。

诚然,对复治肺结核最科学的治疗方法应该是建立在充分的细菌学检测和对患者的正确评估的基础上,即个体化治疗,但目前各地的细菌学检测手段和专科医生的水平参差不齐,是导致个体化有可能演变为随意化的主要因素,也是加剧耐药的根源之一。所以,全面实施个体化复治方案的可能性较小。因而目前当务之急是推出新的符合中国国情的标准复治化疗方案,提高治愈率,降低耐药的发生。总的原则应该是根据复治患者的既往抗结核药物应用史和近期的药敏试验以及患者对药物的耐受性来决定患者接受何种方案更合适<sup>[13]</sup>。

## 参考文献

- [1] Joshi MJ. Tuberculosis chemotherapy in 21st century. Lung India,2011, 28(3): 193-200.
- [2] 符彩云,符致顺. 1500例复治涂阳肺结核患者成因及疗效分析. 中国防痨杂志, 2000, 22(2): 91-92.
- [3] Quy HT et al. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the 12. standard re-treatment regimen

- adequate? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7:631-636.
- [4] Jennifer F, Medea G, Carole M, et al. Eliminating the category II retreatment regimen from national tuberculosis programme guidelines: the Georgian experience. *Bull World Health Organ*, 2012;90:63-66.
- [5] T. Yoshiyama, B. Shrestha and B. Maharjan. Risk of relapse and failure after retreatment with the Category II regimen in Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(11):1418-1423.
- [6] OM Ige and MO Akindele. Five year review of treatment outcome of Directly Observed Therapy (DOT) for re-treatment pulmonary tuberculosis patients in UCH, Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*, 2011, 40(1):15-21.
- [7] Ottmani SE, Zignol M, Bencheikh N, et al. Results of cohort analysis by category of tuberculosis retreatment cases in Morocco from 1996 to 2003. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(12):1367-72.
- [8] Dooley KE, Lahlou O, Ghali I. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*, 2011, 28(11):140.
- [9] Saka D, Aydo du M, CaliSir HC, et al. The treatment results of retreatment pulmonary tuberculosis patients in our clinic. *Tuberk Toraks*, 2011, 59(2):111-9.
- [10] 范玉美, 肖和平, 梅建. 首次复治肺结核患者疗效影响因素分析. *中国感染与化疗杂志*. 2007, 7(3):159-163.
- [11] Picon PD, Rizzon CF, Bassanesi SL. Retreatment of tuberculosis patients in the city of Porto Alegre, Brazil: outcomes. *J Bras Pneumol*, 2011, 37(4):504-511.
- [12] Saravia JC, Appleton SC, Rich ML, et al. Retreatment management strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(4):421-429.
- [13] 肖和平. 重视复治肺结核化疗方案的制定. *中华结核和呼吸杂志*. 2007, 30(6):401-402.

## ◀医学新闻▶

## 上海交大科学家揭示精神分裂症基因对人脑影响机制

上海交大特别研究员、Bio-X 研究院李卫东博士与美国加州大学洛杉矶分校、约翰霍普金斯大学等校合作,日前在《Cell》子刊、神经科学顶级期刊《Neuron》杂志上发表学术论文,揭示精神分裂症的基因对人大脑的影响机制。这一发现将为医学界通过基因治疗,改善大脑特殊区域基因缺失引发的认知和情感障碍提供一种新的途径。

精神分裂症是最严重的精神疾病,病因迄今尚未阐明。遗传因素被视为最主要的致病因素。其中,Disrupted-in-Schizophrenia-1(DISC1)基因被认为是当今最有价值的精神分裂症及抑郁症等精神疾病的易感基因之一。

DISC1 基因最早发现于一个苏格兰家族,其第 1 号染色体和第 11 号染色体的染色体异常易位,凡携带者绝大多数发展成为精神分裂症、抑郁症、躁郁症等精神疾病患者。DISC1 基因成为迄今发现的与精神疾病关联的第一个明确的变异基因。

李卫东研究组主要研究方向之一就是利用 DISC1 等基因工程小鼠及 shRNA 病毒载体脑区定位注射实验,研究精神分裂症及抑郁症发病机理。在此前基础上,研究组发现在成年后的海马齿状回(dentate gyrus,DG)新生神经元中,特异性敲除 DISC1 基因,能刺激 mTOR 信号通路,使神经元过度兴奋,出现神经形态学缺陷。非常重要的是,这一基因操作可影响约 500 个新生神经元,恰恰是这 500 个新生神经元的异常竟然导致了认知和情感出现明显障碍。当这群新生神经元提前被抑制时,认知行为缺陷就得以逆转。如果利用一种 FDA 批准的抑制剂处理,则可纠正 mTOR 信号途径的不良反应,预防和治疗这种行为缺陷。

李卫东曾表示:“DISC1 基因编码充当新生神经细胞的‘音乐指挥棒’,指导新细胞达到适当的位置,使它们完美地整合入已有的复杂神经系统中。如果 DISC1 蛋白不能正常工作,那么新神经元也许不能正常融入已有的神经网络‘大家庭’。”这项最新研究发现,针对成年期神经元发育异常的治疗,也许能产生显著疗效。

加州大学洛杉矶分校 Silva 教授为该文共同通讯作者,参与这项研究的还包括约翰霍普金斯大学医学院的宋红军教授和明国莉教授,以及上海交通大学 Bio-X 研究院贺林院士等。

(来源:文汇报)

## 抑制阿尔茨海默病发生新靶点找到

重庆医科大学附属儿童医院宋伟宏教授和加拿大不列颠哥伦比亚大学的合作研究团队找到了一种全新的可干预阿尔茨海默病发病的靶点。该研究报告日前在国际《临床研究杂志》上发表。

阿尔茨海默病,俗称老年痴呆症,发病原因不清,也没有有效的预防和治疗的方法。目前

认为一种叫 A $\beta$  的毒性淀粉样蛋白在大脑里形成的老年神经斑,是导致阿尔茨海默病的重要原因。宋伟宏团队的研究发现,糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) 调控产生 A $\beta$  的蛋白剪切酶 BACE1 基因;利用转基因动物模型实验进一步发现,抑制糖 GSK3 $\beta$  可以减少大脑里毒性神经斑的形成,并改善阿尔茨海默病转基因小鼠的记忆障碍。该研究成果提出了阿尔茨海默病新的发病机制及药物控制靶点,有助于治疗阿尔茨海默病药物的开发。

(来源:健康报)

## 美警示超级细菌正在蔓延

美国疾病控制和预防中心近期发布名为《致命迹象》的报告称,过去 10 年来,一类非常致命的超级细菌在美国医护机构的传播数量不断增多,其耐药性也越来越强。

这类细菌属于耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌。碳青霉烯类抗生素是抗菌谱最广、抗菌活性最强的一类抗生素,是治疗严重细菌感染的主要药物。但是耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌导致的约半数血液感染病人会死亡。

报告显示,10 年前,美国仅有一家医护机构发现耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染病例,而目前已有 42 个州发现这种感染病例。在一些医护机构,医务人员甚至要经常面对这类超级细菌的威胁。

美国疾控中心主任托马斯·弗里登当天表示,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌是“噩梦细菌”,如今最强的抗生素对它们已不管用,很多患者面临无法治愈的感染。弗里登呼吁全美医生、医院负责人和公共卫生部门齐心协力执行检测—保护战略,阻止这类细菌传播。

(来源:健康报)

## 上海食品安全快速检测技术模式将向全国推广

2013 年 3 月举行的食药监全市大会传出消息,上海市的快速检测模式已受到国家食药监局肯定,计划于今年投入 3.6 亿元将上海模式向全国全面推开。

根据公布的上海市食品药品监督管理局年报(2012 年),截至目前,上海市开发应用食品安全快速检测技术已近 100 项,能够对食品加工环节、掺假掺杂、食品营养质量、污染物、微生物、食物中毒指标等进行迅速检测。

此外,上海市药品快速检测技术项目也在不断开发,已建立近红外“一厂一品一模”近 700 个模型,其中上海产品模型近 500 个(包括国家基本药物、上海基本药物和非基本药物),进口产品模型 200 余个,可现场筛查发现近红外模型不符的药品,快速发现假冒伪劣药。

(来源:文汇报)

## ◀科技成果▶

## 上海卫生系统获奖成果恳谈会暨 2012 年国家科学技术奖项目简介

2013年3月14日,上海市医学科学技术情报研究所召开了上海市2012年度卫生系统获奖成果恳谈会,会议由上海市卫生局科研与教育处张勤处长主持,上海市医学科学技术情报研究所金春林所长、上海市科学技术奖励办公室路继根副主任出席会议。上海市瑞金医院宁光教授、中山医院周俭教授等介绍了他们的获奖项目和感言。以下是获奖项目简介:

### 前列腺癌诊疗体系的创新及其关键技术的应用

由第二军医大学第一附属医院孙颖浩教授牵头完成的项目,历时20年,在33项国家和省部级课题支持下取得一系列成果,主要构建了两个新体系,一是前列腺癌血清瘤标志一分子病理—影像定位的多层次早期诊断体系,从单一指标拓展到多手段综合判断,明显提高了前列腺癌的早期诊断率;二是前列腺癌围手术期危险分层评估体系,用以筛选前列腺癌手术适宜人群,指导术后治疗,为我国前列腺癌临床决策引入新模式。此外,创建了开放和微创前列腺癌改良根治术。

该研究构建起多层次早期诊断体系,使前列腺癌早期诊断率由5%提高到63%;创建前列腺癌改良根治术及晚期患者个体化治疗方案,成功治疗2万余名患者,效果显著;多项关键技术在全国60所三甲医院推广应用,对我国前列腺癌的诊治起到引领作用。

该项目研究成果已写入中国泌尿外科疾病诊疗指南及28部英文专著;已在包括《自然》在内的学术期刊上发表SCI论文87篇,出版相关专著6部。该研究项目还先后获4项省部级一等奖和多项国家专利,用于前列腺癌早期诊断的试剂盒获得国家食品药品监督管理局的批准并推广应用。该项目荣膺2012年度国家科学技术进步奖一等奖。

### 肝癌肝移植术后复发转移的防治新策略及关键机制

由复旦大学附属中山医院樊嘉教授牵头完成的项目,从基础到临床作了系统研究,重要贡献如下:

1. 在国内首次提出适合中国国情的“上海复旦标准”即:单发肿瘤直径 $\leq 9\text{cm}$ ,或多发肿瘤不超过3个且最大直径 $\leq 5\text{cm}$ 、全部肿瘤直径总和 $\leq 9\text{cm}$ ,无大血管侵犯,无淋巴结肝外转移,结合术前血清学预测模型,优化了肝癌肝移植适应症。2. 建立了肝癌肝移植术后复发的标准化防治方案:包括术后机体免疫功能的综和评估(Cyflex检测+免疫抑制药物浓度)、以新型免疫抑制剂雷帕霉素为基础的具有抗复发作用的免疫抑制方案、以及对高复发风险患者使用FOLFOX4的预防性化疗的综合方案。3. 在肝癌肝移植术后复发的基础研究中,首创具有急性排斥反应的肝癌肝移植大鼠模型、首次证实Capn4蛋白及癌周免疫微环境与肝癌移植术后复发相关等,并转化应用于临床。

该项目提出的防治策略使肝癌肝移植患者5年总体生存率达到65.5%(全国总体水平为49.2%)。发表论文43篇,SCI收录15篇,总影响因子为49.28。在全国20余家主要的肝移植

中心经 4000 余病理应用后被认为实用性强, 疗效确切, 延长患者生存。该项目的实施使有限的供肝资源得到更合理应用, 显著提高了肝癌肝移植整体疗效, 社会效益明显, 并扩大了我国在该学术领域的国际影响。该项目荣膺 2012 年度国家科学技术进步奖二等奖。

### 类固醇激素与肾上腺疾病发病机制新发现

由上海交通大学医学院附属瑞金医院宁光教授牵头完成的项目, 在深入探讨肾上腺分泌激素尤其是类固醇激素作用机制基础上, 建立了一系列提高临床诊治水平的新技术, 取得重要进展。系统阐述了类固醇激素新的作用及机制, 首次发现并阐明类固醇激素相关因子 G 蛋白偶连受体 48, 类固醇受体共作用子 3 和核受体共抑制子 2 的新功能及分子机制。在此基础上, 建立系统完整的激素测定技术方法, 获得美国病理家协会认证, 建立与规范肾上腺疾病诊治新技术, 使得嗜铬细胞瘤、库欣综合征、原发性醛固酮增多症以及性发育异常疾病的诊断率与治愈率大幅提高, 建立了相关疾病的早期筛查标准, 并发现新的疾病危险因素。同时, 建立了拥有三大类 54 个病种 37 余万例样本的生物资源库, 例如糖尿病肥胖等代谢性疾病, 嗜铬细胞瘤、甲状腺癌等内分泌肿瘤, 以及多发性内分泌腺瘤病等遗传性内分泌代谢性疾病。研究成果被国外同行称之为“此发现及时地填充了相应领域的空白, 研究结果极有科学价值”。目前, 该项成果已广泛应用于全国 27 个省市自治区、百余家医疗机构, 显著提升了我国垂体肾上腺疾病的基础与临床的水平。该项目荣膺 2012 年度国家科学技术进步奖二等奖。

### 第二军医大学肝癌临床与基础集成化研究创新团队

由王红阳院士、郭亚军教授、吴孟超院士带领的第二军医大学肝癌临床与基础集成化研究创新团队, 经过 50 多年的努力, 该团队发展成国际上规模最大、院所合一的肝胆肿瘤诊疗和研究中心。他们坚持基础研究与临床治疗结合, 从临床中找瓶颈, 进而转向基础研究, 攻克了多个肝癌治疗的难关。同时, 培养了一支 137 人的具有传承精神的老中青阶梯团队, 在以吴孟超院士为首的核心专家凝聚下, 共同开创、拓展研究成果, 形成了一套协同创新机制。该团队所取得的成绩, 全面推动我国肝癌诊治技术的发展, 挽救数以万计肝癌患者的生命, 奠定了我国肝癌临床诊疗的国际领先地位。该项目荣膺 2012 年度国家科学技术进步奖创新团队奖, 这是国家科技进步奖首次设立创新团队奖项。

### 费立鹏教授荣膺 2012 年度国家科学技术国际合作奖

费立鹏教授, 加拿大籍, 男, 1949 年 9 月出生。国际知名的精神病与精神卫生学专家, 现任上海市精神卫生研究所危机干预研究室主任。

自 1985 年以来, 费立鹏教授通过创立研究平台、牵头组织国际合作研究项目等形式, 积极和卓有成效地推动了中国公共精神卫生领域的研究工作。他通过联合中国有关单位, 开展全国范围的流行病学调查及心理解剖研究, 掌握了中国自杀人群的疾病特征和主要影响因素, 建立了多因素自杀模型并推动了危机干预、合理储藏农药等政策制定, 为减少自杀死亡人数做出了重要贡献。他引进并修订完善了国际通用的临床检查与诊断工具, 使中国对各类精神疾病的流行特征、发生发展规律的研究更加科学和完整。调查数据和研究结论不仅得到国际重视, 而且为中国政府制定精神卫生政策、规划提供了科学依据。

(上海市医学科学技术情报研究所 徐文怡)



## 传染病重大专项管理工作会议暨专项培训班圆满落幕

为了进一步规范传染病重大专项资金使用,促进上海传染病重大专项工作有效管理和运行,2013年1月9-10日上海市卫生局科教处举办了“传染病重大专项管理工作会议暨专项培训班”。上海市卫生系统传染病重大专项管理部门负责人、课题负责人等50余人参加了会议。

会议由上海市卫生局科教处王剑萍副处长主持。会上,上海市卫生局科教处张勤处长、上海市财政局科教处陈明君专管员、上海市疾病预防控制中心郭常义副主任、上海市科技项目评估中心马立军副主任分别就传染病重大专项项目管理要求、传染病重大专项资金管理、实验室生物安全要求、重大专项地方配套资金申请流程、预算编制要求作了培训交流,与场内学员进行了热烈互动,培训收效显著,圆满落幕。

市卫生局今后将根据需要和可能继续为广大科研工作者提供负责任的服务,共同推进本市卫生系统科技发展。

(上海市卫生局科教处)

## 医学领军人才构建本市医学新高地

1月29日,上海市卫生局科教处举办上海市卫生系统领军人才交流座谈会,近40位入选2012年以及2011年本市领军人才培养计划的医学专家参加。

目前,上海市卫生系统已有120多人入选上海领军人才地方队培养计划,汇集了年龄在55岁以下的本市医学界精英。这些高端医学人才大多曾入选并得益于上海市医学领军人才计划或优秀学科带头人计划的培养。高端医学人才的培养计划是上海市卫生局实施的人才金字塔中的重要环节,在进一步实施科教兴医战略,推进学科人才建设,加速培养造就一批医学领域的领军人才,以领军人才带动优秀团队,促进上海医学科技整体水平的进一步提高方面发挥了重要的作用。

本次座谈会到会的近40位领军人才中,有的是刚刚从手术台下来,有的是刚刚结束了一项重症会诊匆匆赶来,无论工作多么繁忙,这些来自本市医学各专业领域的卓越人物每年都会在上海市卫生局科教处的精心组织下,围坐在一起,介绍一下各自的工作成绩,畅谈生活的感悟。此时,暂时卸下繁重的工作,他们的心情轻松欢快、话语热情洋溢。中科院院士、中山医院葛均波院士在他的题为“我思故我在”的发言中,引用古今哲人的名言、结合自己的学术研究成果,畅谈科学创造的幸福,感悟生活的真谛,率真的发言不时引来欢声笑语。他寄语新当选的医学领军人才正确对待成功与荣誉,杜绝浮躁,在知识与技能的沉淀中完善自我,成就未来,真诚地话语赢来阵阵掌声。2012年领军人才、第二军医大学附属长海医院骨科主任李明教授,上海

交通大学附属第九人民医院眼科主任范先群教授先后做了发言。

这些领军人才在发言中不约而同地谈到,是市卫生局实施的领军人才培养计划成就了自己,使他们在各自的领域中明确了研究定位,找到了努力方向。市卫生局科教处张勘处长在发言中说:上海市卫生局将为领军人才提供更好的服务。他同时强调,医学具有高风险、高强度、高素质与高智力的专业特点,上海要建设亚洲医学中心,人才培养是重要环节。他要求这些领军人才不要孤军奋战,要内外联通,不仅要有广阔的胸怀,更要有真切的情怀,带动一个团队,开辟一个领域,开创一项事业。他要求医生要把 SCI 论文写在病人的健康之上!希望他们为上海医学事业的发展再创佳绩。

(上海大众卫生报)



## 《医学信息》稿约

《医学信息》是由上海市卫生局主管、上海市医学科学技术情报研究所主办的情报内刊。至今已有30多年的历史,长期以来《医学信息》为医学科研、临床医疗工作者等相关的读者群提供了有益的医、教、研等方面的情报信息,受到了相关读者和领导的重视与好评。

本刊为月刊,主要设有专家介绍、专家论坛、医学进展、科技成果、转化医学、医学伦理、知识产权、循证医学、科教工作、学科人才等栏目。欢迎广大医务工作者和研究人员向本刊投稿,一经刊登,将按期发放稿酬。

来稿应突出科学性、创新性和实用性,具体要求如下:

**论著** 报道新技术、新方法或新课题的研究与应用,在一定的资料或数据基础上论著成文,以促进国内外学术交流。由题名、署名、摘要、关键词、正文和参考文献组成,同时要有作者单位、联系方式及电子邮件地址。正文一般为4000字内。

**综述** 全文要求简明、确切地表述综述内容要点的最新研究结果和结论(新发现、新观点、新理念、新概念、新技术、新方法等新进展)。由题名、署名、摘要、关键词、正文和参考文献组成。注明作者单位、联系方式及电子邮件地址。正文一般为3000字内。

**新技术新概念** 主要反映国内外最新的技术、概念、策略、经验、研究成果和发展方向等,体裁不限,文稿宜3000字内。

**科教工作** 报道卫生系统医、教、研等工作动态,学术会议,学科与人才建设等重要报告。文稿宜2000字内,文字力求简洁准确。

投稿请将电子版发送至E-mail: qbsyxxx@yahoo.cn;

地址:上海市建国西路602号《医学信息》编辑部,邮编:200031;

电话:021-33262033; 33262037

**欢迎广大读者投稿;**

**欢迎对本刊内容、栏目设置提出意见和建议。**