

全球血吸虫病防治研究 进展与展望

世界卫生组织血吸虫病科学工作组报告

主编 周晓农

 人民卫生出版社

全球血吸虫病防治研究 进展与展望

世界卫生组织血吸虫病科学工作组报告

日内瓦

主 编 周晓农

译 者 吴晓华 贾铁武 程 铎 徐莉莉
顾灯安 刘海鹏 许 静 林丹丹

审 校 陈名刚 周晓农

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

全球血吸虫病防治研究进展与展望 世界卫生组织血
吸虫病科学工作组报告 日内瓦/周晓农主编. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 9

ISBN 978-7-117-10451-7

I. 全… II. 周… III. 血吸虫病—防治—研究报告—
世界 IV. R532. 21

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 111546 号

全球血吸虫病防治研究进展与展望

世界卫生组织血吸虫病科学工作组报告
日内瓦

主 编: 周晓农

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 8.25

字 数: 190 千字

版 次: 2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10451-7/R·10452

定 价: 19.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

内 容 提 要

该书综合了近年国内外血吸虫病科研的最新研究进展和今后优选研究项目,包括诊断与治疗、预防与控制策略、免疫学和基因组学、生态学和传播、疫苗开发、社会学问题、传播阻断以后的血吸虫病控制、能力建设等各方面,无疑为我国广大血吸虫病研究工作者提供了血吸虫病科学研究的总策略和方向。该书涵盖血吸虫病研究的各个学科,内容新颖,科学性强,是一本对血吸虫病防治科研人员十分有价值的参考书。



译者按

血吸虫病是一种严重危害人类健康和社会经济发展的人、畜共患寄生虫病,对社会发展的影响极大。在热带及亚热带地区的社会经济及公共卫生意义仅次于疟疾,主要分布于非洲、中东、南美和东南亚的 76 个国家和地区。自 20 世纪 70 年代高效、安全、广谱的吡喹酮问世以来,给血吸虫病的患病控制带来了真正的希望,流行率和感染度大幅度下降,然而,血吸虫病防治工作仍面临严峻的形势。目前,全球约有 6 亿人受威胁,2 亿人受感染,其中 2000 万人有临床症状并伴有不同程度的劳动力丧失,血吸虫病至今仍然是一个严重的公共卫生问题。

该书系 2005 年世界卫生组织血吸虫病科学工作会议报告,全面系统地对目前全球可利用的防治手段与策略的效能及近十年来开展的血吸虫病科研活动进行了系统评价,介绍了血吸虫病各个研究领域存在的问题和缺陷,明确了今后研究的需求、前景和重点及今后研究需求与目前正在进行的研究工作之间的差距,并提出了解决策略和方法。该书不仅从技术层面上阐述了现有技术或研究存在的局限性和片面性,提出了改进的方法与发展方向,还从社会学层面论证了研究和疾病控制人员的培训、能力建设及建立“研究-企业”合作网络的作用,更强调了社会因素在血吸虫病控制方面的潜力。因此,该书具有“崭新”的特点,可为我国广大血吸虫病防治科研人员掌握全球血吸虫病防治、研究进展,了解今后血吸虫病发展方向提供崭新的信息。

该书由吴晓华、贾铁武、程铎、徐莉莉、顾灯安、刘海鹏、许静、林丹丹等参加翻译,由陈名刚、周晓农研究员审校。

全书共分为背景、问题与需求、优先研究项目、控制形势和研究需求、研究进展和方向 5 个部分。背景部分主要介绍召开此次科学工作会议的目的和意义。问题与需求、优先研究项目两部分主要涉及 8 个技术方面内容,包括诊断、化疗、免疫学和基因组学、疫苗开发、生态学和传播、社会问题、传播阻断以后的血吸虫病控制、能力建设和合作伙伴等。而控制形势和研究需求部分主要介绍中国、埃及、乌干达三个流行国家血吸虫病的控制形势和研究需求。研究进展和方向部分,主要是由国际知名专家从不同主题介绍目前研究进展及其发展方向,包括:①血吸虫病疾病负担的量化;②育龄妇女(包括孕妇)的血吸虫病;③测定血吸虫病的发病;④临床血吸虫病;



⑤血吸虫病检测的进展;⑥血吸虫病新的治疗方法的研究;⑦血吸虫病控制的社会文化背景;现有知识和未来的研究需求;⑧血吸虫病的社会决定因素;⑨血吸虫病的生态学和其他因素;⑩血吸虫病软体动物中间宿主的优先研究方向;⑪血吸虫病和免疫;⑫基因组学和蛋白质组学在血吸虫研究新目标中的应用。

因此,该书不但是从事血吸虫病研究者的指南,也是从事血吸虫病防治规划专业人员的参考书。希望该译著的出版能推动我国血吸虫病防治研究工作的发展,使我国血吸虫病在防治的不同领域能早日进入国际先进行列。

译者

2008年3月于沪

前 言

世界范围内有超过 6 亿人口遭受血吸虫病的威胁,近 2 亿人实际上持续或间歇地被感染。以往在对抗这一疾病的战斗中取得的成就是现在对血吸虫病这一重要的公共卫生威胁的控制方面的主要问题,这听起来是矛盾的。例如:在过去 25 年,随着血吸虫感染度的降低,目前使用的诊断方法的敏感性不足以精确地判断这些环境中的疾病流行率和虫的负荷,在持续控制地区对该病的评估变得较为不可信。持续控制不仅使监测工作日益困难,而且阻碍了候选疫苗的临床检测,并产生了该疾病作为公共卫生问题已经成为过去的误解。事实上,传播是该问题的根本,且不受现有控制活动的影响,即使在大规模化疗以后,仍有高的再感染率。对不断重复治疗的需要限制了控制工作的成就,特别是在撒哈拉以南的非洲,该地约有世界上所有血吸虫病人数的 85%。

血吸虫病科学工作组(SWG)于 2005 年 11 月 14~16 日在日内瓦开会,会议回顾了当前与研究需求有关的情况。在为更好地确定血吸虫病危害影响的需求背景下,集中讨论了伤残调整生命年(DALY)不能精确地描述血吸虫病病情全貌的问题,该指标通常用于比较各种疾病导致的疾病负担的相对重要性。例如,DALY 指数没有考虑未被很好认识的血吸虫病轻微病理学的影响,诸如贫血、生长发育延缓、认知缺陷与性功能障碍等。大家同意需要尽早修改 DALY 指数,以更好地反映真正的疾病负担。为促进这方面的工作,SWG 建议研究人员规范地收集能直接反应病情的数据,如流行区人口中的贫血情况,并采用标准化的方法收集反应因感染导致的更为复杂的影响数据,诸如对工作能力和认知的影响。SWG 也认识到支持培训、能力建设和跨界合作的需要。鼓励世界卫生组织热带病研究与培训特别规划署(TDR)拓宽其在组织和维持研究网络中的作用,包括与实业形成合作伙伴关系,特别是同流行国家中中小型企业合作。此外,SWG 鼓励部门间的协调,当时机合适时,整合同一地区不同疾病的控制活动。在认可血吸虫病和贫穷之间相互关系的基础上,SWG 指出了在血吸虫病的社会决定因素方面研究的迫切需求,及为完善疾病控制规划在卫生保健系统研究方面的需求,同时特别强调了多学科交叉研究的潜在益处。

(吴晓华 程铎 译)

目 录

背景和理论基础.....	1
目标和概要.....	3
优先领域.....	8
工作报告 1. 中国国家血吸虫病控制规划的研究需求.....	11
工作报告 2. 当前埃及的血吸虫病控制形势和研究需求.....	21
工作报告 3. 乌干达血吸虫病控制的实施策略及规划的研究需求.....	25
工作报告 4. 血吸虫病疾病负担的量化.....	35
工作报告 5. 育龄妇女(包括孕妇)的血吸虫病.....	44
工作报告 6. 血吸虫病发病的测定.....	50
工作报告 7. 临床血吸虫病.....	57
工作报告 8. 血吸虫病检测的进展.....	65
工作报告 9. 血吸虫病新的治疗方法的研究.....	71
工作报告 10. 血吸虫病控制的社会文化背景:现有知识和未来的研究需求.....	76
工作报告 11. 血吸虫病的社会决定因素	86
工作报告 12. 血吸虫病的生态学及其他影响因素	95
工作报告 13. 血吸虫病软体动物中间宿主的优先研究.....	100
工作报告 14. 血吸虫病和免疫.....	112
工作报告 15. 基因组学和蛋白质组学在血吸虫研究新目标中的应用.....	116



背景和理论基础

血吸虫病是对五种能寄生于人类的血吸虫中的一种(或多种)感染人体的统称,是曼氏血吸虫、日本血吸虫、埃及血吸虫、湄公血吸虫和间插血吸虫;或指通常寄生于其他哺乳动物,但偶尔感染人类的种类,如牛血吸虫(*S. bovis*)和马血吸虫(*S. magrobowei*)。这一复杂的蠕虫感染需要在中间宿主螺蛳和终宿主哺乳动物中交替发育完成,二者对维持该虫寄生是不可缺少的。在人类,该病的性质很大程度上是免疫学的,仅间接地由于寄生虫本身。病理损害源自大量的血吸虫虫卵的炎症反应。这些虫卵多数滞留在宿主的组织中,而不是随粪便或尿液排出,以感染螺蛳。多数种的血吸虫引起肠道血吸虫病,成虫寄生于宿主肠系膜静脉。然而,感染人数最多是由埃及血吸虫引起的,其偏好寄生于膀胱周围的血管,引起尿路血吸虫病。

临床病理谱

发 病	曼氏/日本血吸虫	埃及血吸虫
一般	急性血吸虫病	急性血吸虫病
	贫血	贫血
特殊器官病理	肝肿大	膀胱壁硬化
	脾脏肿大	膀胱癌
	异位虫卵肉芽肿	异位虫卵肉芽肿
	侧枝静脉循环	肾功能障碍
	生殖器血吸虫病	生殖器血吸虫病
发育损害	认知障碍	认知障碍
	延迟生长/阻碍发育	延迟生长/阻碍发育

为改善居住在这一主要热带病的流行区人民的生活,对该疾病病理损害的理解并启动正确的研究途径以解决该问题至关重要。来自中国、巴西和埃及的强有力的证据表明,血吸虫病的患病率可以在那些有一定财力资源的地区得到控制。然而,消除血吸虫病作为一个公共卫生的威胁已被证明是困难的。血吸虫病已报告存在于包括中东、南美、东南亚,特别是非洲的 76 个国家和地区,其长期的影响是巨大的。虽然其流行在过去的几十年几乎没有减少,但是随着药物吡喹酮的使用,特别是随着其价格的大幅下降使群体化疗成为可能,整个情况发生了戏剧性的变化。患病率的降低是一大进步,但是即使在重复多次的群体化疗后,由于高的再感染率,需要频繁的重复治疗,使控制工作的成就受到限制,特别是在撒哈拉以南的非洲。但重复感染的问题也存在于控制计划取得巨大成功的国家,如巴西、埃及和菲律宾等。中国成功的控制规划曾将感染病例由 20 世纪 50 年代的



1200 万一度减少到 80 万,但最近感染人数重又上升超过 100 万。这清晰地表明了当控制规划进入巩固期,且只关注最后的流行地区而忽略对其他地区的警惕时,血吸虫病又有重现的危险。在这种情况下,需要加强对控制规划的管理和卫生保健系统的完善。

在所有已控制地区患病率得以快速持续地下降,但现有的控制措施难以使病情进一步下降,这导致了现场的需求与现有的控制工具之间的差距增大。患病率降低导致的一个矛盾的结果是无法改进现有的控制工具。令人吃惊的是,尽管已经研究出了多种新的有潜在应用价值的血清学诊断方法,但因感染度的下降未能开发出适合在现场应用的更加敏感的诊断方法,这种情况与其他领域的情况相似。例如:虽然对合成过氧化物的临床前评估已取得进展,但是现有有效药物的数量却由 3 种降到 1 种,而与化疗能够互补的具有最大潜力的疫苗研究却失去了广泛的支持。总之,缺乏新的基础知识一方面正在限制进步,另一方面研究进展的缓慢和缺乏企业的参与正在阻碍新技术的开发。来自 WHO 的不少非正式咨询会议的最新的证据表明,对研究的需求使这次被长期延搁了的血吸虫病的 SWG 会议得以召开。

(程铎 译)

表 1 血吸虫病

血吸虫病	血吸虫病(分类)	注 释
血吸虫病	血吸虫病	第一
血吸虫病	血吸虫病	
血吸虫病	血吸虫病	第二
血吸虫病	血吸虫病	
血吸虫病	血吸虫病	
血吸虫病	血吸虫病	
血吸虫病	血吸虫病	第三
血吸虫病	血吸虫病	
血吸虫病	血吸虫病	第四
血吸虫病	血吸虫病	

血吸虫病是一种由血吸虫引起的寄生虫病。血吸虫是一种寄生在人体内的寄生虫，主要分布在热带和亚热带地区。血吸虫病的传播途径主要是通过接触含有血吸虫卵的水体。血吸虫病的症状包括发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难、腹痛、腹泻、便秘、痔疮、直肠癌等。血吸虫病的诊断主要通过血液检查、粪便检查、影像学检查等方法。血吸虫病的治疗主要通过药物治疗、手术治疗等方法。血吸虫病的预防主要通过避免接触含有血吸虫卵的水体、加强个人卫生、接种疫苗等方法。



目标和概要

科学工作组的目标是确定血吸虫病领域的研究需求和评价目前可利用的防治手段与策略的效能。除此以外,还要求科学工作组回顾全球的科研活动,明确需求与目前正在进行的研究工作之间的差距,以及找出缩小这些差距的办法。同样,科学工作组还被期望能够找到加强现有合作和寻找新的合作研究的方法,并提供给世界卫生组织热带病研究与培训特别规划署(TDR)下一个5年血吸虫病科学研究的总策略和方向。

概述

2005年11月14~16日,科学工作组相聚于日内瓦,讨论当前的研究需求和推荐有关项目的支持。科学工作组的成员应邀报告了14篇不同主题的工作报告。

科学工作组一致认为,找出科学研究的优先性非常重要,但如果不能对血吸虫病造成的影响进行更好的评估,这一优先性也将失去价值。King博士提供的一份分析报告指出,现有对血吸虫病伤残调整生命年(DALY)指数的严重低估很大程度上归因于没有把一些较难识别(隐匿性的)的病理学症状计算在内,例如贫血、生长发育迟缓、认知损害以及性功能减退。不仅应该了解血吸虫病是由虫卵导致的炎症反应和纤维化引起的特定器官的特定疾病,还应该认识到血吸虫病有一个更广的疾病谱。因此,普遍认为为更好地反映疾病的真正负担,应尽快修订DALY指数。由于这个问题影响所有讨论中的其他工作,科学工作组建议研究人员定期收集一些简易的数据,例如关于贫血的,同时应建立标准化的办法来测量疾病引起的复杂的影响结果,如对劳动力和认知能力的影响等。在流行地区应该开展纵向的临床和应用性研究,研究的目标人群不仅是流行区的整个人群,要特别针对那些处于高危状态的亚人群。这个研究应该包括干预性的治疗,应对化疗后多个时间点的疗效进行评估,研究还应该包括与疾病有关的社会经济因素和感染对病人生命质量的影响评价。

诊断学

为更全面地了解血吸虫病及其对社会的影响,我们需要开发更好的工具,比如快速诊断技术、影像辅助临床诊断技术及基于地理信息系统和卫星遥感的可信赖的风险预测图等。同防治规划开始时一样,现场诊断仍然依赖于直接的显微镜方法。然而,这个技术的相对不敏感性问题,在近数十年的疾病感染程度不断降低的相对控制地区变得尤为突出。实际上,在对人和钉螺的感染没有更好的评价方法的情况下,疾病控制的巩固阶段很难达到。同时,除非疫苗的作用在临床试验中得到可靠的验证,否则疫苗的开发将一直停留在未成熟阶段。目前,仅仅能证实疫苗具有非常显著的效果,但这还是不够的,因为即使有部分效果的疫苗也仅能作为化疗的一个补充。作为第一步,需要建立起一个不可辩驳的



用于检测比较的标准化方法。

重视隐性病理所展示的多样化的临床表现和虫卵异位沉着相关的病理学不仅需要使用超声波技术,还需要一些新的影像技术,例如计算机辅助的X线断层摄影术(CT)、磁共振成像以及组织谐波成像技术。同时还需要发展新的非侵入性技术以应对如生殖器血吸虫病、妊娠期感染、肺源性心脏病以及肠道血吸虫病等情况。

来源于各个国家防治规划的数据可用来描述有关地方的、国家的乃至全球的血吸虫病流行状况。在对报告数据和对数据进行分析调整估计的基础上,定期地更新流行状况将有利于追踪控制措施的效果。此外,寄生虫病的控制规划将从与其他公共卫生干预措施相整合中受益。在几种寄生虫病多重感染的地区,协调控制将是有用的。例如,对疟疾、土源性蠕虫和丝虫等多重感染及合并治疗的研究将更加丰富感染对如认知能力、劳动力以及贫血影响的研究成果。当前,因为青蒿素广泛用于治疗疟疾,在与疟疾共存地区研究青蒿素对血吸虫病流行影响的机会是存在的,这个机会不能够错过。同样,在血吸虫病高传播和低传播地区的孕期和哺乳期妇女吡喹酮治疗的随机安慰剂对照实验能扩大这个药物的安全纪录。考虑抗艾滋病病毒感染或者免疫抑制药物的药物效果的潜在影响也很重要。

化疗

目前,血吸虫病的控制几乎全依赖于化疗,而且只有一种药物吡喹酮。这个潜在的危险形势说明需要开发出有效的新药。然而,虽然开发新药很重要,但是对吡喹酮的进一步研究也同样需要。例如,只含有有效立体异构体的制剂可能比目前混合的异构体制剂有更好的疗效和更少的副作用。而对孕期和哺乳期妇女以及儿童吡喹酮治疗的随机安慰剂对照试验将提供治疗对出生后果、母亲与儿童健康影响的研究信息。即使吡喹酮是非常安全和有效的药物,但是还要保持警戒,应系统地调查每一个治疗无效和有严重不良反应的事件。吡喹酮治疗作为控制规划整体中的一部分,对已经掌握的不良反应的的分析有助于我们对吡喹酮依赖的社会动力学(社会警戒)的理解。现在迫切需要发展吡喹酮抗药性的检测手段。

关于代替性药物,我们注意到青蒿素不仅有抗疟疾作用,还有抗血吸虫的特性。应该鼓励对其作用机制的研究,在合成和试验有抗成虫作用的类似化合物方面也应作出努力。应该像成立抗疟药物研究基金会(MMV)那样,建立一个保证药物的开发和生产的发展渠道。从靶点确定到化合物合成(包括优化、安全性测试和药物代谢动力学等)的研发过程可在不同国家的研究中心依次完成。然而,在药物研发中高通量的筛选能力使候选药物种类得到快速发展,但这些研究中心或国家的设计生产能力还不能达到生产管理规范(GMP)所要求的标准,合格的产品需要I/II期试验。这个研发过程中的瓶颈必须在开始开发抗血吸虫新药前认真的解决。

血吸虫病控制规划中的化疗是纯粹的抗血吸虫疗法,定期的治疗可以预防严重疾病的发展,但是它常常不能改善已存在的严重疾病。因此,能够逆转严重的病理改变或者阻止严重病变的药物同样需要。这样,就需要研究那些能够治疗其他纤维化疾病的药物,或者开发用于血吸虫病具有免疫调节功能的药物。



免疫学和基因组学

在许多地方,着重于免疫学和基因组学的基础研究扮演着重要的角色,例如疫苗和药物开发、探究导致疾病的免疫机制等。我们需要确定发病和抗性的免疫标记及其和遗传学的联系以推动人体抗性(自然获得和疫苗导致)的免疫调节和机制的研究。这个研究对确定血吸虫病对其他传染病的影响也是重要的,同时可能有助于儿童疫苗方案的设计。研究隐性发病中的免疫学参与和阐明治疗后疾病反弹的发生和免疫机制,也很重要。

曼氏血吸虫和日本血吸虫的基因组测序即将完成,现在需要对这些基因组进行详尽注解。还需要对埃及血吸虫基因组进行测序,然后是钉螺(日本血吸虫的中间宿主)基因组的测序。这些任务加上其他血吸虫株(如日本血吸虫菲律宾株)的测序将可以进行比较基因组学的研究。由于基因组注释工作正在进行,应该统一与转录组和蛋白组库有关的术语,后基因组学方法,如生物芯片和蛋白组学等已被用于确定阶段特异性抗原或者通路,以用于疫苗、药物和诊断试剂的开发。应该开发和标准化含有每一血吸虫种系的完整基因生物芯片和为研究宿主/寄生虫相互作用的宿主/寄生虫组合生物芯片等资源,并可提供给整个血吸虫病研究团体。其他有价值的研究目标是确定加重或者减轻感染度或发病和抗性宿主的等位基因以及评价它们的作用机制。现有的基因组学和后基因组学方法也被用于研究血吸虫基础生物学和为制造筛选新的疫苗抗原和药物靶点的血吸虫永生细胞系。

疫苗开发

由于疾病的不断传播、普遍存在的治疗后再感染以及只有一种有效药物,疫苗被作为全面综合防治策略的一个至关重要的部分。大多数科学家相信能够开发出有效的抗血吸虫疫苗,因为辐照尾蚴通常能诱导出 70% 或者更好的保护效果,以及流行地区人群显示出不同程度的抗性。然而,在所有已知抗原中,只有不足 10% 能有望进一步发展成为候选疫苗,几种有希望的候选疫苗已被证实并得到彻底的研究,他们的效果在不同的实验室均得到证实。但是,它们中的许多疫苗在依据 GMP(现被作为候选疫苗评定中的一个重要选择标准)的规模生产阶段中受到了后续的挑战。

自 1997 年 TDR 委员会确定了优先抗原的初始名单后,只发现了少数的候选疫苗。在最初的抗原中,Sh28-GST 和 Sm14-FABP 继续引起关注,前者因为已经成功地通过了所有的开发步骤,包括 I / II 期试验,而后者因为进一步的基础和应用产品研究而接近进入工业生产阶段。尽管到目前为止所有已开发的候选疫苗的目标在于防止感染(除了 Sh28-GST 和 Sm28-GST,它们同时用于抗感染和抑制生殖力),我们还要努力开展包括抗病和阻断传播在内的所有研究。

生态学和传播

很显然,现在需要能够评价疾病传播的指标,尤其在低度流行地区和疾病消除前的地区。还要调查这些地区的一些野生动物能否起到储存宿主的作用,至少对曼氏血吸虫来说。计算尾蚴的密度和检测螺蛳早期感染的方法十分有用,这将对人和储存宿主诊断的一个补充,并且有助于评价传播细节。遥感技术很适合寻找螺蛳孳生地,应该联合使用



地理信息系统以绘制出预测风险图和疾病传播的数学模型。关于螺蛳控制,应该对环境治理和使用杀螺药作出评价。在特定生态地区,除了生物学因素外,社会因素在传播疾病过程中也扮演一个重要的角色,在这些地方,应该评价它们的作用,同时开展跨学科的研究以更好地理解其动力学。

社会问题

总的来说,血吸虫病是一种贫穷病。我们需要更好地确定与社会资源、经济状态、在社区和家庭水平的感染之间的联系。针对疾病传播的不同时间、不同地区的传播特性和家庭成员间的迁移等因素,通过定性和定量分析来描述这些联系。新的水资源开发项目所在地和控制规划项目正在执行地区是研究社会经济决定因素的适合场所。这里,为使目标性干预更加公正,并提供干预效果的评价方法,对社会因素变化的探索性研究应与财产所有权的转变调查相结合。此外,这类研究可以探讨控制规划如何应对阻碍因素,这些阻碍因素制约人们寻求卫生保健、应对疾病和苦难、及依从化疗方案的能力。对于阻碍因素的产生、顺应性的减弱,在诊断、卫生信息、治疗和一些防御措施如安全水供应和修建卫生厕所的资源分配与公平性之间的折中等方面,需要采用生态-生物-社会研究模式来理解这些因素的内容和产生的过程。在这方面的研究需要从宏观水平和微观水平不同的角度加以分析,并需对性别、年龄、职业、种族和收入水平的不对称性保持敏感。

对血吸虫“隐匿性病情”的认识为研究血吸虫病的社会经济因素对疾病的影响创造了一个新的平台。以社区为基础的研究与定量和定性的分析方法相结合,能够用于评价感染对日常生活、生活质量、劳动能力、认知能力发展、学习成绩和综合能力的影响,以及探究个人和家庭因感染造成影响所采取的补偿策略。这种同样的综合性研究方法可以用来研究慢性疾病和男、女性生殖器血吸虫病对社会和经济的影响,以及与此些状况相联系的可能的特征。理解这些过程将为设计控制规划提供有价值的信息。

可以假设,血吸虫病的出现、再现和持续存在与特定的社会和生态流行病学背景以及资源流动和环境改变等的大规模的影响力有着紧密的联系。对已实施的控制措施和地方或国家控制经验的理解,可作为加强当前和将来控制规划的设计和管理的重要参考。重要的内容包括根据以社区为基础的社会学研究确定易感人群,规定易感人群得到治疗的政策和评价不同控制措施的费用-效益。此外,卫生系统研究有助于理解控制规划效果和可持续性也依赖于财政和管理的支持,例如价格、周边地区药物供应、公共支出、实际支出、纵向的与横向的处理方法以及与国家卫生保健系统的协调等。

传播阻断以后的血吸虫病控制

虽然血吸虫病的流行仅受到周边地区的影响,但是在那些已得到控制的地区,其感染度和发病率的持续减少非常明显。作为一个公共卫生威胁的血吸虫病,至少在世界上某些地区可以消除,看来是可行的。有理由相信有一天这将变成现实,因此我们需要事先制订一个计划。

当外部资助的控制规划进入尾声,为维持已得的效果,需要对控制后的干预措施进行研究。就像日本所做的,血吸虫病传播阻断以后对病人的照顾,将最终成为唯一的现场工作。这与现有的控制措施十分不同,但是高层计划者需要在早期就要思考这个问题,并计



算与其他已有的规划相结合可能得到的益处,如淋巴丝虫病消除规划、扩大免疫规划、世界粮食规划中的学校粮食供应规划和妇女/儿童健康计划等。

能力建设和合作伙伴

发展中国的健康问题现在正从无知和被忽略的状态转为政治议程上更突出的问题。这个迹象能从已导致公共卫生切实改善的现有计划强化管理中看到。与此同时,新的公-私机构合作开始应对一些特殊疾病。这样的合作可为资源匮乏地区带来好处,从而为疾病流行国家的有关健康问题提供了独特的保证。伊维菌素,一个用于治疗狗的犬恶丝虫感染的药物,对治疗人盘尾丝虫病(河盲症)有效果。观察到这一点,TDR 在处理被忽略的疾病问题上与工厂有了第一次认真的合作。TDR 和美国默克制药公司合作开发此产品,并最终于 1989 年注册为人用药。此后,默克公司许诺只要需要,将为非洲流行区免费提供该药品。这个承诺已经变成很多政府和非政府机构成功实施盘尾吸虫病控制规划的基石。然而,这个成功的合作关系并没有立即被其他的相似投资机构采纳。几乎过了十年,这个观念才根深蒂固,相似的合作关系开始形成,这说明让企业相信合作的互利作用不是那么容易,同时也使资助机构继续并发展合作关系。现在许多工业合作伙伴已经存在,但没有一个是血吸虫病领域的。然而通过抗疟药物研究基金会(MMV),同制药企业合作的有关青蒿素的研究正在进行,这可能有益于血吸虫病的控制。同时,在 20 世纪 90 年代,中国一个研究所与昆明制药厂合作,开展了许多大规模的临床试验,证明蒿甲醚和它的衍生物对预防日本血吸虫感染有 100% 的保护作用。

血吸虫病的培训问题反映出了那些被忽略的热带病的相同的情况,由于血吸虫病总的来说不是一个致死性疾病,而且人们认识到该病有一个有效的控制和治疗的方法,这一观念与疾病的地方流行性和在已得到较好控制地区的低度流行特点复合在一起,结果是学生和研究者较少有激情去参与毕业后的培训,很少有机会运用他们新的技术,而资助毕业后培训研究的资金好像也失去了踪影。另外,许多原来从事血吸虫病研究的科学家现在要么已经转向研究其他疾病;要么年事已高,接近退休而后继乏人。像血吸虫病这样的疾病难以像艾滋病、结核、疟疾以及许多新出现的或者再现的感染性疾病如 SARS 和流行性感冒那样取得培训和研究的机会和经费资助。但是现在却又强烈地需要培养能够致力于研究新的或改良已有的预防、控制和治疗血吸虫病方法的科学家。培训的优先领域包括新的诊断技术、临床试验、新治疗方法的管理和有前景的疫苗试验,以及利用地理信息系统/遥感技术确定传播地区的经济有效的方法。此外,还需要有接受过良好培训的、能够致力于解决社会决定因素和人类行为问题的社会学专家来控制或者在将来的某一天消除血吸虫病。

现在,与 TDR 有着相似目标的几个组织正相互合作以改善第三世界流行区人民的生活。当改变的迹象虽然较缓慢但却毫无疑问的出现时,能力的加强和培训变得越发重要。对特别是血吸虫病研究专家进行培训的供需不平衡的问题,现在还没有改善问题的快速解决方法。可行的方法包括在培训的早期,在年轻的学生选择一个疾病作为研究对象前,劝导他们进入血吸虫病研究的网络,在对他们进行培训时高级专家给予不断的指导。总而言之,在大学和研究机构中血吸虫病的重要性及其对



公共卫生影响的概念必须得到提升,以激励科学家参与到全球血吸虫病的研究工作中。

(徐莉莉 吴晓华 译)

优先领域

科学工作小组(SWG)成员对血吸虫病领域的研究需求进行了讨论。下面列出的是从各建议中精选出的优先研究项目。

疾病负担和发病率评估

- 修订血吸虫病伤残调整生命年(DALY)指数以使全发病率谱将轻微(隐匿)病理征候也考虑在内,才能反映真实的疾病负担。
- 调查者有规律地收集隐匿性病征的数据(如:贫血、身体和智力发育),并研究评价感染后复杂结果的标准化方法,如对劳动力和认知能力的影响,这既针对血吸虫病,也包括血吸虫病合并感染疟疾、土源性线虫和淋巴丝虫病等。
- 对血吸虫异位感染的流行率进行系统研究,尤其是神经系统血吸虫病。
- 进行纵向临床研究和针对流行区内不同高危亚人群的应用性研究。
- 根据标准化的方法对流行率进行定期评价,使得病情能够在不同时间、不同地区和不同人群之间进行比较。
- 确定血吸虫病的分布范围,尤其是与其他寄生虫病分布重叠的地区,以便通过控制规划进行综合防治。

生态学、传播和监测

- 研究在低流行区和接近消灭地区检测螺蛳早期感染的方法。
- 螺蛳基因组测序。
- 应用地理信息系统和遥感技术研制一套高危地区预测图(如确定可能的和实际的螺蛳孳生地)。
- 研究能应用于不同虫种的数学传播模型。
- 阐明低度流行区疾病在人群传播过程中储存宿主的作用。

诊断

- 比较现有的血清学(或其他)诊断技术的敏感性,并鼓励研究者和产业化合作伙伴将检测技术标准化。
- 应用计算机断层摄影术、磁共振影像和组织协调影像技术确定超声的发现结果。
- 立即发布当前采用超声监测日本和湄公血吸虫病标准化图像模式的建议。

化疗

- 优先研制和生产新药。



- 研究吡喹酮的替代药物制剂,包括如何经济有效地生产单一、有效的吡喹酮同型异构体。
- 研究抗血吸虫药物青蒿素的作用机制,并继续研究联合用药方案,包括吡喹酮+奥沙尼喹和吡喹酮+青蒿素。
- 研发检测血吸虫耐药性的工具。
- 监测大范围药物治疗中的依赖性和依从性,并系统调查任何吡喹酮治疗无效的病例和严重副反应的发生率。
- 在血吸虫病高传播和低传播地区,对感染不同血吸虫虫种的孕妇立即进行随机的、安慰剂对照的吡喹酮治疗实验。
- 监测免疫抑制(包括 HIV、HTLV-1 感染或使用免疫抑制药物)对吡喹酮药效的影响。
- 在国家和地区水平进行疾病控制措施的费用-效果评价,并将费用-效果评估整合到其他已建立的控制规划中。

免疫学和基因组学

- 阐明人类抵抗力的机制和免疫调节的影响,研究发病和抗感染的免疫学标志物,并与遗传学发现相联系。
- 鉴定宿主的等位基因,这样的基因可加重或减轻感染度、病情和抵抗力,并阐明它们的作用机制,将之作为重度感染和/或严重疾病的遗传标志物。
- 调查隐性性病症的免疫学变化和血吸虫病对怀孕的影响。
- 阐明日本血吸虫病治疗后病情发展的发生和免疫学机制,并调查曼氏和埃及血吸虫感染后疾病的发展。
- 研究开发可实施遗传操作(包括 RNA 干扰、转染、转基因)的工具箱,提高血吸虫基础生物学的知识,并引导药物、疫苗和诊断的发展。
- 鼓励快速完成曼氏和日本血吸虫基因组的释义、埃及血吸虫基因组测序,支持其他血吸虫株的基因组比较研究,尤其是日本血吸虫菲律宾株。
- 建立血吸虫细胞系以推动药物筛选。
- 建立协作网络以统一转录组和蛋白组文库的命名法,以及人类免疫学领域研究的方案。

疫苗的发展

- 思考在所有综合控制策略中疫苗是至关重要的一部分。
- 开发新的疫苗靶点,尤其使用基因组学和后基因组学(如蛋白组学、糖组学)工具。
- 支持扩大 GMP 要求的 I / II 期试验(这一步目前仍是一个瓶颈)。

社会问题

- 研究在个体、家庭和社区水平上对感染易感的社会和经济的决定因素,特别是在国家水平上这些因素如何相互作用。
- 评估血吸虫病在个体、家庭、社区和整个社会水平上对社会和经济的影响。