



中国科协学会学术部 编

新

观点新学说学术沙龙文集

43

传染病的遗传易感性



中国科学技术出版社
CHINA SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

新观点新学说学术沙龙文集④③

传染病的遗传易感性

中国科协学会学术部 编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

传染病的遗传易感性/中国科协学会学术部编. —北京:
中国科学技术出版社, 2011. 12

(新观点新学说学术沙龙文集; 43)

ISBN 978 - 7 - 5046 - 5981 - 1

I. ①传… II. ①中… III. ①传染病学: 遗传学
IV. ①R510.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 261926 号

本社图书贴有防伪标志, 未贴为盗版

选题策划 赵 晖

责任编辑 赵 晖 夏凤金

封面设计 照 心

责任校对 林 华

责任印制 张建农

出 版 中国科学技术出版社

发 行 科学普及出版社发行部

地 址 北京市海淀区中关村南大街 16 号

邮 编 100081

发行电话 010 - 62173865

传 真 010 - 62179148

投稿电话 010 - 62103182

网 址 <http://www.cspbooks.com.cn>

开 本 787mm × 1092mm 1/16

字 数 200 千字

印 张 7.5

印 数 1 - 2000 册

版 次 2012 年 2 月第 1 版

印 次 2012 年 2 月第 1 次印刷

印 刷 北京市迪鑫印刷厂

书 号 ISBN 978 - 7 - 5046 - 5981 - 1/R · 1553

定 价 18.00 元

(凡购买本社图书, 如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换)

本社图书贴有防伪标志, 未贴为盗版

序

控制传染源、切断传播途径、保护易感人群是传染病控制的经典策略。通过采取针对病原体的上述三项措施，人类取得了控制传染病的辉煌成就：严格隔离病患使一度猖獗的 SARS 被迅速消除，严格消毒措施使大震、大灾后无传染病流行，疫苗的广泛接种使严重危害人类健康的传染病如天花、鼠疫等被消灭或控制。然而，针对病原体的防控措施并不是对所有传染病都有效，某些慢性传染病如 HIV/AIDS、结核等的潜伏期长达数年，在被确诊治疗前作为传染源难以控制，传播途径难以切断，也缺乏针对易感个体的疫苗；耐药问题是制约传染病控制的另一瓶颈，业已发现对多种药物耐受的结核菌和 HIV 病毒株，感染这类病原体意味着无药可医！面临上述挑战，人类必须探求传染病控制的新思路！

常识告诉我们，任何事物的发生和发展都是由事物的内因和外因共同作用的结果，内因是变化的依据，外因是变化的条件，外因通过内因而起作用。对传染病而言，外因是致病病原体，内因即个体的易感性，既往确认复杂疾病的易感基因进而确认易感个体是困难的，随着人类全基因组计划的完成，全基因组关联分析技术、外显子和全基因组测序技术的日益成熟，使得发现复杂疾病的内因——易感基因成为可能，糖尿病、高血压等严重影响人类健康的慢性非传染病的内因——易感基因正不断被发现，这为筛查、保护易感个体提供了可能。传染病是否也存在遗传易感性？

每当传染病流行时，人群中总有人虽然接触传染源但并不被感染或感染后不发病；已有报告有些女性性工作者与 HIV 感染者无保护密切性接触后并不被 HIV 感染；在现实生活中我们也注意到有些结核病患者虽与配偶长期生活在一起但其配偶并不发病。上述现象提示，针对慢性传染病有些个体可能具备“天然抵抗力”，慢性非传染病易感基因的发现为传染病的遗传易感性

研究提供了借鉴。

传统观点认为，麻风病是一种由麻风分枝杆菌感染人体后，经一定的潜伏期选择性的侵犯皮肤和外周神经，晚期可致残的慢性传染病。麻风病曾严重危害人类健康，迄今全球累计登记患者逾千万例，中国逾 50 万例。近 20 年来，由于治疗学上的进步，现症病人已大幅减少，但由于麻风菌不能体外培养，缺乏有效的疫苗，也无法确认易感个体，因此尚无有效的一级预防措施。全球每年仍有 20 万新病例被发现，中国仍有近 300 个县麻风病处于流行状态。显然，针对病原体—麻风杆菌的防控措施遇到了瓶颈。

遗传流行病学调查显示麻风的遗传度高达 57%。这提示，人群中存在麻风菌的易感个体，发现易感个体是保护易感个体的基础。2009 年，我们在国际上率先完成了麻风病的全基因组关联分析，发现了麻风的 7 个易感基因，为该病易感个体的筛查和风险预测进而实现一级预防累积了基础。

本次沙龙邀请了来自北京大学、复旦大学、中国科学院、中国医学科学院、人类基因组南方中心、华大基因、新加坡基因研究所、安徽医科大学、山东大学、青岛大学、山东中医药大学、山东省医学科学院等高校和科研机构的专家，一起为活跃我国传染病遗传易感基因科学研究的气氛，以“传染病遗传易感基因”为主题，围绕着如何认识当今的“遗传易感基因在传染病防治中的作用”，“未来遗传易感基因的科学发展方向”等热点问题进行了探讨和质疑。但在实际过程中，大家的发言远远超出了我们所设计的内容。此书是根据各位专家、学者的发言内容整理而成的，希望能对各位读者产生激发、启迪作用，为慢性传染病的防治提供新的思路。

张福仁

倡导自由探究

鼓励学术争鸣

活跃学术氛围

促进原始创新

目 录

专题一 传染病遗传易感性研究现状

传染病遗传易感性研究现状	刘建军 (5)
传染病遗传易感性研究 I	李长贵 (11)
传染病遗传易感性研究 II	孙良丹 (16)
罕见病遗传易感性研究	韩金祥 (19)

专题二 传染病公共卫生问题及遗传易感性 研究的意义与应用前景

传染病与公共卫生	李士雪 (27)
麻风病的流行与挑战	张国成 (30)
传染病易感基因产业与未来发展	王绪敏 (34)
传染病易感基因的发现对传染病控制的意义	刘建军 (38)

专题三 微生物与宿主的相互作用

病毒与宿主的相互作用	刘文军 (45)
感染与退行性疾病：蛋白质构象改变在发病机制中的作用	王 斌 (54)
麻风分枝杆菌与宿主的相互作用	翁小满 (60)
中医药防治与传染病的机制	王世军 (66)

专题四 传染病遗传易感基因研究技术及研究成果转化

GWAS 技术平台的建立和应用	刘 红 (73)
GWAS 技术在传染性疾病预防易感性研究中的应用	王海丰 (75)
新一代测序技术在探索传染病遗传易感性方面的应用.....	杨 旭 (79)
传染病遗传易感性研究方法展望	杨 洋 (85)
致病菌及菌群基因组的生物信息学研究	朱怀球 (87)
肿瘤与感染	宋现让 (91)
专家简介	(94)
部分媒体报道	(104)



会议时间

2010 年 9 月 17 日

会议主题

传染病的遗传易感性

会议地点

山东泰山

主持人

张福仁

韩金祥：

由中国科协主办,中国麻风协会承办,山东省麻风防治协会、山东省皮肤病性病防治研究所协办的第 43 期新观点新学说学术沙龙,今天正式开幕。

传染性疾病及其造成的潜在的影响,严重危害我们经济发展、社会生活和人的身心健康等各个方面,中国人口众多,经济发展很不平衡,某些传染病仍在流行,是重大的公共卫生问题,做好传染病的防治工作,必须首先了解传染病的病因和发病因素。传染病由外因和内因共同作用形成,作为外因,已知传染病的病原体已经被越来越多的确认,科学家对大部分的病原体的致病机制进行了深入研究,但对于传染病的内因,宿主的遗传学因素方面开展的比较少。近年来,随着生命科学新技术的不断涌现,遗传学研究也日新月异,国内外很多学者开始关注传染病的遗传学问题。2009 年山东省医学科学院所属省皮肤性病防治研究所张福仁教授领衔的团队,通过与国内外、省内外的广泛合作,对麻风病这一传染病的遗传学进行了深入的研究,发现了麻风病的 7 个易感基因,引起

了国内外学术界的轰动。2009年12月17日,山东省政府专门为这一成果举办了新闻发布会,2010年国际上很多学者对传染病的遗传学问题进行了较深入的研究,艾滋病、肝炎、脑膜炎等传染病的易感基因也逐渐被发现,传染病的遗传学因素,引起了科技界极大的关注。

参加本次沙龙的专家分别来自新加坡国立基因研究所、北京大学、中国科学院、复旦大学、国家人类基因组南方中心、深圳华大基因科技有限公司、南京医科大学、中国医学科学院、山东大学、青岛大学、山东中医药大学、安徽医科大学、山东省医学科学院等单位,代表们的专业研究方向涉及微生物学、生物化学、免疫学、遗传学、传染病学和中医学等专业,就麻风病的遗传学问题进行探讨。希望与会的专家,针对每个专题,畅所欲言,争辩质疑,让我们在宽松、自由、平等的学术氛围内,进行一场广泛而深入的讨论和辩论。

相信通过本次学术沙龙,将在传染病的遗传学研究方面产生新的思想、新的观念,为传染病的防治这一重大公共卫生问题提供新的思路和有价值的线索。

张福仁:

新中国成立以后,国家对麻风病的防治非常重视,成立了专门的防治机构,形成了从中央到县市的防治网络致力于麻风病的研究和防治。

从20世纪50年代开始到现在全国累计登记的病人有50多万,山东省累计登记的54000多例。过去一直认为麻风病是麻风菌选择性的侵犯外周神经和皮肤的传染病,一旦患病,后果严重。25年前我刚参加工作时被安排到济南市麻风病院学习麻风病的防治知识,进病区看病人时就像今天防SARS的装束,要穿隔离服。当时我注意到有一位叫王仲三的老医生,他不穿隔离服,直接跟病人接触。王大夫告诉我,从理论上讲麻风是传染病,可我们从事防治工作的人,几乎没有被传染的。夫妻之间,也几乎没有相互传染的案例,但麻风患者的子女和血亲患麻风的概率远高于其他人。这提示麻风病可能跟遗传有关系。

25年前麻风和遗传有关还仅仅是个别的观点。后来越来越多的证据证实麻风具有非常强的遗传背景。中医讲“正气存,邪不可干”,我们的理解,“正气”是个体固有的正常的状态,麻风菌就是“邪”,如果一个人不携带麻风易感



基因,即“正气”存,那么“邪”——麻风菌就不能对该个体致病。经典传染病的防治原则是:控制传染源,切断传播途径,保护易感人群。但是,有些疾病的易感/不易感人群不是容易确定的。如麻风病患者,在出现症状之前是无法确定该个体是否是易感者的。因此,发现易感基因,进而确认易感者是实现麻风一级预防的另一手段。

在2005年以前我们就开始搜集麻风病生物标本,在此过程中乙肝的易感基因被发现了,也非常幸运地发现了麻风的易感基因。我们推测其他的传染病可能也有这样的问题。所以,我们提出了“传染病的遗传易感性”做为今天沙龙的主题。

在本期沙龙即将召开之即,9月份的《自然遗传学》发表了一篇社论,意思是“应该把全基因组关联分析方法应用于传染病易感基因的发现”(Infectious diseases not immune to genome-wide association),过去全基因组关联分析的方法更多的用于慢性非传染性疾病如癌症、高血压、心脑血管病等易感基因的发现,社论引用了我们的研究成果。因此我们这个沙龙的主题,跟国际上的同行研究是同步的。

本次沙龙确定了四个主题,大家可以按照沙龙的要求进行发言,并可以现场提问一些问题、争辩、质疑。

专题一 传染病遗传易感性研究现状

传染病遗传易感性研究现状

◎ 刘建军

我感觉传染病的研究跟别的非传染性的疾病相比,起步比较晚。第一篇文章是 Fellay,他是人类遗传学方向一位大家,做了 HIV(人类免疫缺陷病毒)之后,当时引起了相当大的轰动。2008 年比较平静,没有任何跟传染病有关的发现,2009 年陆续发了 4 篇文章,其中有 HBV(肝类 B 病毒)、HCV(肝类 C 病毒)以及我们的麻风研究,实际上对传染病的研究已经开始了。2010 年将陆续开始麻风的进一步研究,还有脑炎、结核等。

综合总的研究结果来看,传染病找出的位点,也就是感因子,它的危险度相对强一些。如果拿它跟癌症比,比如说癌症的危险度通常是 1.1 ~ 1.2,最好的可能是 1.2。但是传染病,现在找出来的,一般来讲危险度都是在 30% ~ 40%,很多都是危险性成倍增加。唯一很弱的一个疾病就是 TB。实际上 Wellcome Trust 做 TB 已经做了六七年了,但是到 2010 年才发表出研究结果,而且只发现了唯一的一个人类白细胞抗原 HLA(Human leucocyte antigen)。我有这么一个感觉,GWAS(全基因组关联研究)在西方种群中已研究 150 多种病,发表了 700 多篇文章,而对传染病的研究很少。为什么呢?因为在西方种群里传染病相对发病率低。传染病大部分是第三世界国家的问题,而第三世界很多地方都有相当严格的,所谓的样本出口的管制,不太容易去做传染病,对西方研究者来讲,能做传染病不太容易。比如说 TB 为什么要在非洲做?TB 在欧洲收集样本太难,在欧洲跟非洲的合作有很多年的历史,所以说 Andre Hill 也是做传染病的大家了。他是唯一一个做的,得到的危险度大概只有 10%,非常的弱,非常的难,做出来的结果,大家还有疑问。因为做出的是非基因区,做出来的区里面没有一个明显的候选基因,最终能不能找到易感基因,大家还有一定的怀疑,不太确定,因为实验用的是非洲种群,这是第二个方面。还有一个方面,我认为做

传染病比较难做,估计还有很多小组在做,只不过尚没有结果。另外一个问题是对照。对照组的选择困难,因为它有一个要求:暴露。在一个人不得病的情况下,你怎么让它暴露出来,这是一个相当大的挑战。比如在某个区域找一个病例,我在同样的区域找一个对照,那么这个对照,跟病人要有相同的暴露。说得再仔细一点,我们从城市一直到街道,这些都是一种比较间接式的匹配,希望对照与病人的暴露是一样的,但往往都不太尽意。

大约一年前,我跟福仁及其他朋友讨论过这个问题。如果真的在中国做 TB,因为 TB 毕竟是相当大的一类传染病。分枝杆菌感染有两大类疾病,一个是麻风,另一个是结核。TB 必做无疑,这是肯定的,就是时间的问题和设计问题。那时讨论一个设计,就是通过家庭对照。比如拿 TB 病人的配偶做对照。用配偶作对照有一个好处,是他们在相同的环境中生活多年,挑选时注意病人得病的时间,配偶一定要跟他生活在一起,比如说几年以上,有相当长的共同的一段时间是共同的环境。得病之后,他的配偶还要在相当长的一段时间之内不发病,因为 TB 有一个潜伏期。通过这种方式,如果我们搜集的病人男女之比平衡合适,对照基本上可以做到平衡,性别的匹配。按照中国目前的婚姻状态,年龄也不会差很多,这是我一直思考的设计。如果做结核,我想这种设计比目前所做的比如说用街道、村庄等的匹配性更好。我觉得做传染病研究对我们国家来讲,应该有相当大的优势,因为我们的病人还是比较多的。

据我所知,世界上现在有很多的小组也在做传染病遗传的研究,我知道新加坡在做,做得非常好,我看了他们最初的结果,还是相当不错的。他们在积极地做大量的验证。Andre 的小组在做结核的时候,有可能去印度。多少年来,Andre Hill 应该说很大程度上研究的范围在非洲和印度。我们跟 Andre Hill 既竞争,又合作,在麻风研究方面我们就是这样的关系。从合作方面讲,双方控制不同的程度,从竞争方面讲,我们只要做麻风,结核我们无疑要竞争的。这是我了解的目前国际上研究遗传传染病的一些基本现状。

翁小满:

刘教授提到一个很重要的问题是对照的选择,但是麻风病潜伏期很长,最长的 30、40 年,那么这个对照如何控制?



刘建军:

我们用人群对照的概念。人群对照什么时候可以用,什么时候不可以用,很大程度上取决于患病率,只有在患病率很低的情况下,人群对照才能够起到作用。为什么 TB 一直做不出来? 在行业里面, TB 对照研究像坟墓一样,走进去的人走不出来,很难做出东西来。为什么呢? 因为 TB 的感染率太高,患病率很大,若要做随机人群对照,筛选起来很困难。

我们打过疫苗,但怎么确认它以前有过感染史? 它们说滴度(titer)可以测量出来,通过量来区别是免疫造成的,还是由过去的感染造成的,事实上有时很难区别。

麻风最大的特点是发病率极低,比 TB 低很多,所以对于麻风来讲,我们用随机对照没有什么大的影响,所以这个文章可以写出来。

王建明:

谢谢刘教授给我们介绍了传染病的易感性现状。我想结合结核谈一下个人的看法,我们最近也在做结核易感性的研究。确实如刘教授所说,我们做结核流行病学研究的时候,对照的选择确实有很大的麻烦。我们知道,全球人口中有 1/3 感染过结核,但是只有 10% 的感染者最后发展成为结核病。对我们中国人来讲,几乎一半的人感染过结核菌。对照的选择应考虑以下问题:第一,没有感染过结核杆菌的人;第二,感染过结核杆菌但是没有发病的;第三,感染了结核杆菌,最后发展为肺结核的。我们选对照的时候,选哪一类人群? 从字面意义上讲,做易感性研究,要选择感染了结核杆菌不发病的,这部分人群要想筛选起来很麻烦。

我们用结核菌素做实验,会受到卡介苗接种结果的干扰,因为中国基本是全人群卡介苗接种。怎么把这一部分人给筛出来,最近有新的确证潜伏期感染的方法,像 G-spot, 这些有可能有助于我们分辨哪些是感染的,哪些是卡介苗接种的结果。r-干扰素和 G-spot 可以区分是卡介苗接种还是感染问题。

刘建军：

价钱贵吗？

王建明：

可以大量做，不贵。但是有一个问题，它没有一个金标准，我们还是用原来的标准；另外还有一个病例配偶对照的事情，我们原来也曾经做过一部分，结核病发病存在着性别的差异，不同性别的人，结核病发病的危险是不一样的。

刘建军：

相差多少？

王建明：

有的时候差两倍，男性比女性高。做配偶对照，性别因素应考虑在里边的。

刘建军：

搜集的时候要多注意，控制住，标本收集时要注意一半对一半。控制性别比例，我觉得在中国这么大的地方还是有可能的。

张国成：

对于传染病的易感基因研究，刚才刘教授已经介绍了。我个人有一些疑问，作为一种传染病，受非常多的因素影响。以麻风病为例，过去没有任何药物治疗，就消灭了，像挪威、欧洲一些国家的麻风病例，经济因素非常重要，还有其他社会、环境的因素等，还有的人即使感染了麻风菌，并不一定发病。因此我想问，仅凭易感基因，就能预测个体将来会得病？怎么样把基础研究成果进一步跟临床防治结合起来？另外，影响麻风病的发病因素很多，如在很多热带地区麻风感染较其他地区就是多，区域的差异很大，这当然跟卫生条件有关系。在中国，原来沿海地区病人非常多，像刚才讲的广东地区累计超过9万病例。周

国的地区就没有那么多,地域差异,经济、卫生因素都影响麻风的发病。因此,基因到底能发挥多大的作用?我想请教刘教授,对今后这方面的研究有什么建议。

刘建军:

我个人认为,在出生时就根据基因对某个人的未来健康做一个预测这好像有一点牵强,但从公共卫生角度的出发是可以做风险预测的。如果说能够通过人群筛查发现出 50% 的易感者,并从中确认 80% 的潜在病例是可能的。基因有可能让我们筛选的范围缩小一些,能缩小到多少,依据危险模型建的有多好。对个人患病风险的预测比较困难,除了基因外还需要借助一些生物标记物,比如像麻风,仅为基因因素是不可能的,感染因素必须产生一个生物标志,必须有这个信息。如果没有,只是靠基因,我觉得这个任务是完不成的。另外,基因研究也使我们对传染病有了新的认识,发现麻风的 7 个易感基因,可以说在很大程度上,使我们对麻风的理解有了一个很大的跨越,过去只是一个感染,HLA 肯定参与。我不知道在人体到底是哪一个环节起很主要的作用,业已发现的麻风的 7 个易感基因,其中 2 个基因功能尚不清楚,我们小组在做,争取做出来,做出来可能会有更多的提示意义。看剩下的 5 个基因,除了 HLA,剩下的 4 个基因全部到什么地方去呢? NOD2。在细胞里面有两个通路,一个是 Toll-like receptor 通路,一个是 NOD2,剩下的 4 个基因全部在 NOD2 通路上。在中国种群中,我们的机体能不能够感应到细菌的入侵? 如果感应不到入侵,就没法发生免疫反应。

当然我们下一步再做,看能做一个什么样的新基因,这两个新基因功能做出来是不是跟这个功能有关系,因为这 4 个基因全部在 NOD2 通路上,这是很明显的。所以,从这个意义上讲,通过基因研究对疾病的理解有加深,风险预测还是很有挑战性。

王 斌:

我们是不是不要提易感? 因为如果是易感,即说是否可能发生,实际上在