



2010-2011

*Report on Advances in
Leprology*

中国科学技术协会 主编
中国麻风防治协会 编著

麻风病学
学科发展报告

中国科学技术出版社



成果与学

学科发展报告

2016-2017



2010-2011

麻 风 病 学

学科发展报告

REPORT ON ADVANCES IN LEPROLOGY

中国科学技术协会 主编

中国麻风防治协会 编著

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

2010—2011 麻风病学学科发展报告/中国科学技术协会主编;
中国麻风防治协会编著. —北京:中国科学技术出版社,2011.4
(中国科协学科发展研究系列报告)

ISBN 978-7-5046-5816-6

I. ①2… II. ①中… ②中… III. ①麻风—研究报告—中国—
2010—2011 IV. ①R755

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 034091 号

本社图书贴有防伪标志,未贴为盗版

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:010-62173865 传真:010-62179148

<http://www.kjpbooks.com.cn>

科学普及出版社发行部发行

北京凯鑫彩色印刷有限公司印刷

*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:8.25 字数:200 千字

2011 年 4 月第 1 版 2011 年 4 月第 1 次印刷

印数:1—2000 册 定价:25.00 元

ISBN 978-7-5046-5816-6/R·1504

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、
脱页者,本社发行部负责调换)

2010—2011
麻风病学学科发展报告
REPORT ON ADVANCES IN LEPROLOGY

顾问 刘德培

首席科学家 张国成

专家组成员 (按姓氏笔画排序)

王景权	申鹏章	宁湧	吕成志	严良斌
杨忠民	杨斌	李文忠	李进岚	沈建平
宋顺鹏	张连华	张国成	张锡宝	张福仁
陈志强	陈树民	陈家琨	翁小满	潘春枝
魏中和				

学术秘书 刘华旭 刑燕

序

当前,诸多学科发展迅速,学科分化、交叉和融合愈加明显,新的学科不断涌现。开展学科发展研究,探索和总结学科发展规律,明确学科发展方向,有利于促进学科内部、学科之间的交叉和融合,汇聚优势学术资源,推动学科交叉创新平台的建立。

开拓和持续推进学科发展研究,促进学术发展,是中国科协作为科学共同体的优势所在。中国科协自2006年开始启动学科发展研究及发布活动,至今已经编辑出版“学科发展研究系列报告”108卷,并且每年定期发布。从初创到形成规模和特色,“学科发展研究系列报告”逐渐显现出重要的社会影响力,越来越受到科技界、学术团体和政府部门的重视以及国外主要学术机构和团体的关注。

2010年,中国科协继续组织了中国化学会等22个全国学会分别对化学、心理学、机械工程、农业工程、制冷及低温工程、控制科学与工程、航空科学技术、兵器科学技术、纺织科学与技术、制浆造纸科学技术、食品科学技术、粮油科学与技术、照明科学与技术、动力机械工程、农业科学、土壤学、植物保护、药学、生理学、药理学、麻风病学、毒理学22个学科进行学科发展研究,完成了近800万字、22卷学科发展研究系列报告以及《2010—2011学科发展报告综合卷》。

本次出版的学科发展研究系列报告,汇集了有关学科最新的重要研究成果、发展动态,包括基础理论方面的新观点、新学说,应用技术方面的新创造、新突破,科技成果产业化转移的新实践、新推进等。一些学科发展报告还提出了学科建设的对策和建议。从这些学科发展报告中可以看出,近年来,学科研究课题更加重视服务国家战略,更加重视与民生关系密切的社会需求,更加重视成果的产业化转移;学科间的交叉融合更加明显,理论创新与技术突破的联系结合更加紧密。

参与本次学科发展研究和报告编写的专家学者有 1000 余人。他们认真探索,深入研究,披沙拣金,凝练文字,在较短的时间里完成了研究课题。这些工作亦是对学科建设不可忽略的贡献。

在本次“学科发展研究系列报告”付梓之际,我由衷地希望中国科协及其所属全国学会不断创新思路,坚持不懈地推进学科建设和学术交流,以学科发展研究以及相应的发布活动带动各个学科整体水平的提升,在增强国家自主创新能力中发挥强有力的作用,以推进我国经济持续增长和加快转变经济发展方式。

A stylized handwritten signature in black ink, likely reading '陈明' (Chen Ming).

2011 年 3 月

前 言

为贯彻落实全国科技大会和《国家中长期科学和技术发展纲要(2006~2020)》精神,充分发挥学会作为国家创新体系重要组成部分的作用,研究学科发展最新进展,展望学科发展趋势,促进学科交叉融合,中国科协组织实施了学科发展研究和发布工作。受中国科协的重托,中国麻风防治协会首次组织编写了《麻风病学学科发展报告(2010~2011)》。

为做好本报告的撰写工作,按照中国科协的要求,中国麻风防治协会成立了由张国成会长领衔的专家组,负责项目的整体组织协调工作,编写组由熟悉麻风病学最新动态和发展状况,有较高学术成就的骨干专家组成,并特聘请中国医学科学院院长刘德培院士为顾问。

各专题组本着高度负责的态度,站在学科发展全局的高度,全面、客观地总结了2010~2011年本专业在学术、技术方面的发展动态,进行了认真细致的研究,撰写并形成了初稿。

为体现本报告的公认性,避免以偏概全,我会分别于2010年8月、11月组织召开了两次学科发展研讨会,经全国近百位学者反复审读论证,将达成的共识经过系统的整理与总结,提炼而成就了本报告:包括综合报告和7个专题报告,每个报告的整体框架按照学科现状、研究成果、存在问题以及发展趋势等部分撰写,经过几十位骨干麻风病专家的起草和权威专家的反复审稿、修改、统稿并最终完稿。报告的撰写过程与我国麻风病防治科学研究一样,充分体现了团队精神,这是我国麻风病研究取得重大原创性成果,位于世界同仁前列的保证。

《麻风病学学科发展报告》对近几年来我国麻风病学学科的发展做了较为全面的回顾和总结,并根据世界卫生组织2010年第8次麻风专家委员会会议提出的2020年全球麻风防治规划,结合我国麻风防治实际情况,对今后麻风病学学科发展工作提出了建议和展望。具有思想清晰、语言简洁、重点

突出、综合性强等特点,涵盖了近几年麻风病学学科国内外最新进展、实践应用及研究动态,体现了学科进展的科学性、前瞻性。

本书在编写过程中,得到了中国科协学会学术部领导的指导和帮助,得到了全国麻风防治研究工作者的关心与支持,刘德培院士对本报告提出了修改意见和建议,提高了报告的编写水平,在此一并表示衷心感谢。

在编写过程中,尽管我们力求精益求精,但不足和纰漏之处在所难免,希望广大读者批评指正。

中国麻风防治协会

2011年1月

目 录

序	韩启德
前言	中国麻风防治协会

综合报告

麻风病学学科现状与发展趋势.....	(3)
一、引言	(3)
二、麻风病学学科最新研究进展	(4)
三、国内外麻风病学学科研究比较	(9)
四、麻风病学学科发展趋势和展望.....	(16)
五、结束语.....	(20)
参考文献	(20)

专题报告

麻风病流行病学发展研究	(25)
麻风病病因学发展研究	(36)
麻风病早期诊断研究进展	(47)
麻风病治疗学发展研究	(56)
麻风病残疾预防研究进展	(68)
麻风病社会综合康复发展研究	(75)
麻风病健康教育学进展研究	(86)

ABSTRACTS IN ENGLISH

Comprehensive Report

Advances in Leprology	(99)
-----------------------------	------

Reports on Special Topics

Advances in Epidemiology of Leprosy	(112)
Advances in Leprosy Pathogenesis	(113)
Advances in Early Diagnosis of Leprosy	(116)
Advances in Leprosy Chemotherapy	(116)
Advances in Prevention of Disability in Leprosy	(117)
Advances in Social Comprehensive Rehabilitation of Leprosy	(118)
Advances in Health Education of Leprosy	(120)

综合报告

麻风病学学科现状与发展趋势

一、引言

麻风病是一种古老的疾病,在世界范围内流行极广,在我国也有 2500 年的流行史,曾给人民的身心健康造成重大危害。医学界曾将麻风、梅毒、结核并列为世界三大慢性传染病,对人类的身心健康构成严重的威胁。为此,世界卫生组织(WHO)将麻风病列为全球重点防治的疾病。

麻风病学是一门研究麻风病发生、发展及流行规律的学科,是医学科学的一个重要分支,属于公共卫生和预防医学的范畴。麻风病学学科研究的最终目的是为了制定相应的防治措施,保障人民身心健康。麻风病学涉及与其他传染病相同的细菌学、遗传学、免疫学、流行病学、治疗学、临床医学、社会医学、畸残防治与康复医学等诸多方面。

至今,麻风病的传播途径尚未被最后确认,但普遍认为,在和未接受治疗并且有传染性的病人近距离频繁接触时,通过上呼吸道飞沫传播或破损皮肤黏膜的直接接触,可能是麻风菌传播的最主要方式。自然人群中只有极少数易感者感染麻风菌后可以发病。麻风病发病隐匿,潜伏期长,主要临床特点是侵犯皮肤和周围神经。周围神经损害可导致不可逆性畸残,给患者及其家庭带来严重的精神和经济压力,以及一系列的社会问题。因此,麻风病不但是一个医学问题,也是一个社会问题,引起本病流行的国家政府的高度重视,我国政府也将麻风病列为重点救治的疾病。

自 20 世纪 50 年代我国开展麻风病防治以来,经过几十年的积极努力,已取得了巨大成绩。流行地区不断缩小,发病率和患病率大幅度下降,并于 1998 年向世界宣布中国以省为单位达到了世界卫生组织提出的“基本消灭麻风病”的目标。但应看到:①麻风病的“基本消灭”不是彻底消灭,特别是近十余年来,全国新发病人数量没有明显下降趋势;②麻风病的流行在某些地区仍较严重,防治麻风病的工作仍很艰巨;③大量残疾麻风病病人的存在(全球约 200 万~300 万,我国约 12 万)成为当前和今后麻风防治工作中的重要任务(畸残防治和康复,社会歧视的消除和经济康复与关爱等);④大众对麻风病的歧视还很严重。

根据学科发展的需要,中国麻风防治协会 2010 年向中国科协申请编写麻风病学学科发展报告,得到了中国科协的批准和支持。2010 年 4 月中国麻协在济南召开了《麻风病学学科发展研究》编写讨论会,组织全国麻风病学领域的专家就麻风病学科近 3~5 年内取得的新进展、国内外比较和学科发展前景及趋势进行了回顾、总结和评价,形成了《麻风病学学科发展研究报告》。这是中国科协组织编写的学科发展报告中唯一以单一疾病为学科的学科发展报告。因此,在编写过程中偏重于技术发展部分,这是本报告不同于其他学科发展报告之处。

二、麻风病学学科最新研究进展

随着医学科学的发展,特别是分子生物学等领域的进步,更多的新技术和新方法也相继在麻风病学的研究中得到应用,促进了麻风病学学科的发展。但由于麻风病的潜伏期较长,麻风杆菌在体外尚不能培养,目前尚无有效的疫苗,麻风病的传播途径和流行规律还不十分清楚等问题的存在,使控制麻风病流行及预防麻风病所致畸残的手段还很有限。可以预测,解决麻风病作为公共卫生问题和“创造一个没有麻风问题的世界”还任重而道远。

(一)麻风病病因学研究进展

近十年来,麻风分枝杆菌分子生物学和分子遗传学的研究有了很大进展,新技术和新方法的应用,特别是人类基因组数据库的完成,对研究宿主对麻风菌的易感性提供了平台。

1. 麻风分枝杆菌分子生物学研究进展

在麻风菌全基因组的成功测序基础上的基因组学研究,已揭示了麻风菌特有的生物学特征的基因学基础,为阐明麻风菌细胞内寄生性、不能体外培养,具有较长潜伏期等疾病特征提供了理论依据。麻风菌基因组有大量假基因与非编码区存在,不足 50% 的基因组可编码功能基因,证实基因组规模减小(reduction),在进化中经历了退化。同时,揭示了麻风菌株之间基因序列的差异很小,估计相对稳定。从基因组中确立的可用于麻风菌株分型的标记物为 SNP、VNTR,已成为以麻风菌株基因分型为基础的分子流行病学研究工具。我国运用分子生物学开展的麻风病研究,主要在几个方面:第一,我国在麻风菌株基因分型的基础上,在流行较严重的云南省丘北县开展了麻风病传染源、传播途径和方式等流行病学研究。第二,成功地建立了利福平在内的耐药菌检测的分子学方法。与传统的鼠足垫接种方法相比,这种检测具有操作简便、快速的优点,易于推广。第三,运用新发现抗原,在流行乡村对高危人群开展前瞻性的追踪研究,评价以新抗原的血清学试验对发病的预测值。但是,我国对麻风病免疫研究刚刚起步,还不够深入。中国未发现 TLR2 Arg677Trp 和 Arg753Gln 基因多态性与中国麻风病相关,进一步确认麻风菌 33kD 脂蛋白是以 TLR2 依赖方式,有效诱导 IL-12 的分泌。研究发现,麻风菌 33kD 脂蛋白可诱导健康接触者与 TT 型病人产生 IL-12。在麻风菌抗原诱导后,再采用外源性 IFN- γ ,则发现可上调 TT 患者产生 IL-12,但仍不能诱导 LL 型病人产生 IL-12。这提示 LL 患者对 IFN- γ 的无反应可能与其特异性免疫无反应性有关。

2. 人类对麻风病易感性研究进展

众所周知,麻风菌感染后仅有少数人发病,发病后的临床型别随宿主的免疫状态及入侵麻风菌间的相互作用表现为谱状分布。瘤型及结核样型位于病谱的两端,与宿主免疫的相对稳定有关。中间界线类的临床表现多种多样,与宿主对入侵麻风菌免疫应答不稳定有关。

不同菌株的麻风分枝杆菌测序结果显示,麻风菌极少变异,说明人体对麻风菌的易感性及临床表型的差异并非由变异所致。宿主的免疫应答在麻风发病中起决定性作用,多菌型与 Th2 T 细胞介导的免疫应答相关,而少菌型则与 Th1 T 细胞介导的免疫应答有关。

长期以来,流行病学如家族聚集性研究、双生研究及 HLA 表型等研究均提示麻风病具有遗传易感性。近年来,加拿大、印度和巴西的科学家通过关联分析发现,PARU2/PACRG, LTA 基因的染色体 10p13 等区域与麻风病的易感性或临床型别有关,但这些研究结果极少在验证时被重复。因而,麻风病的易感基因定位一直是困扰着这一领域研究的难题。2009 年我国山东省皮肤病研究所团队,应用人类基因组数据库平台和全基因组扫描新技术新方法,与国内外多家科研机构联合攻关,成功地在 706 名麻风病患者个体和 1225 名正常对照中发现了位于 6 号染色体 MHC 区域上的 7 个麻风易感基因,并在 3254 名麻风病患者和 5955 名对照中得到了验证。7 个基因中的 6 个基因构成了一个固有免疫通道,很好地解释了麻风病的感染过程。首先麻风菌在易感者中成功建立感染,随后受宿主的其他因素和环境因素影响而表现不同的临床型别。该研究不仅使我国在该领域的研究处于国际领先地位,而且为今后国际合作和阐明麻风病基因的发病机制及相关研究,如不同型别间的差异,麻风反应和神经炎等的易感性提出了新的研究思路。

(二) 麻风杆菌分子流行病学研究进展

1. 麻风病传播途径的分子生物学研究

多种药物联合化疗(MDT)实施 20 多年后,无论在原麻风病流行的一些国家与地区及/或我国西南的个别县、乡的局部地区,麻风病的发现率仍持续不降。这提示 MDT 不能完全控制麻风病的传播。试图以麻风菌株基因分型为分子学工具,研究麻风病传染源、传播途径和方式等流行病学等问题,已成为新的研究方向。

北京热带医学研究所得我国国家自然科学基金、美国国立卫生研究院(NIH)以及由英国、荷兰与美国等国发起的包括中国在内的多个麻风病流行国家参加的“倡议麻风病诊断与流行病学实验”国际研究共同体(Initiative for Diagnostic and Epidemiological Assays for Leprosy; IDEAL)资助,开展了以 VNTR、SNP 分型,人体以外环境麻风菌与传播相关等分子流行病学研究。在麻风病流行较严重的云南省丘北县开展了长达 8 年、以多个位点 VNTR 分型研究发现,在有多个患者的家庭内,不仅患者之间菌株的基因型一致,而且同村或临近乡村的患者,其菌株基因型也与这些家庭内患者一致。这一研究揭示麻风病在家庭内传播严重。这些高发家庭可能作为疫源,使周围人群感染同一传染源而形成“疫点”(pocket)的流行病学特点。到 2009 年年底,依据对 164 例新患者中 130 个患者菌株基因分型,从时间、空间、人口种族、地理分布等方面追踪麻风病的传播。除发现壮族、苗族少数民族的发病率明显高于汉族外,该县北部 80% 的菌株基因型一致,使之聚集成为正在传播的优势株,揭示当地的麻风病仍在传播中。但南部菌株却仅在自然村的水平上形成聚集株,提示可能受社会交往、居住与职业环境等因素影响。

对来自 20 个省市的 130 个菌株、经 18 个位点的 VNTR 与 SNP 基因分型研究推测,中国麻风病的历史传播可能有三条路径:①在广东、福建沿海发现的 SNP 1 型菌株与泰

国、菲律宾等东南亚国家相同,这与海上贸易或“海上丝绸之路”有关;②华东菌株(江苏、浙江、安徽)为 *rpoT* 基因型 4 拷贝型、SNP 3k 型,与日本菌株基因型相似,其来源或传播路径可能与“东渡日本”有关;③而西南三省与中原的菌株均为 SNP 3k 型,是否如法国科学家 Cole 等推测那样,即亚洲麻风菌传播与北路的“丝绸之路”有关,则有待印度菌株 SNP 与 SNP 亚型确认后,综合定论,但这将为研究麻风病在中国的传播史提供了佐证。

我国研究证实了麻风病患者鼻腔排出的麻风菌与皮肤损害中存在的麻风菌基因型一致。这为患者经鼻腔播散麻风菌提供了可靠的实验依据。虽然不能预测鼻分泌物携带了麻风菌的家内接触者是否有发病的可能性,但它对传播的作用不能忽视。此外,高流行乡村水、土壤中存在的麻风菌有可能为患者排泄物污染,但对传播的影响,同样不可忽视。2010 年世界卫生组织(WHO)举办的专家组会议,再次强调发展分子学工具,开展有关麻风病传播的研究。

2. 早期发现麻风病人的实验室研究

目前,国内外仍然依靠麻风三大主征作为诊断病人的主要手段和方法。其中临床诊断主征麻木性皮损和周围神经损害(粗大或功能障碍)为主观性判断方法,因而易造成检查者间的偏差。此外,患者的不良求医行为也是造成延迟诊断的重要原因。目前尚缺乏先进的实验室方法,导致麻风病确诊前就经历了很长的临床和传播过程,出现高畸残率和晚期临床表现。

比较基因组学与蛋白组学的研究,是发现可运用于早期诊断的新抗原的基础。分子生物学技术的发展为麻风病早期实验诊断提供了可靠的手段。目前 T 细胞试验的研究已从发现新抗原,包括重组蛋白、多肽等抗原、建立全血与外周血单个核细胞的培养、确立生物标记物的第一阶段,进入将确立的、可用于全血与血清学试验的三个抗原(尚未公布)在三个流行国家现场运用的第二阶段。通过筛选已感染的家内接触者的大样本队列研究,预测这些高危人群是否将发生临床麻风病,最终评价 T 细胞与血清学试验对早期麻风病的诊断价值。这些研究在我国刚刚起步,要在现场运用还有很长的路。但国外研究已肯定 PCR 技术早期麻风病诊断的运用前景,我国有待采用敏感、特异的实时定量 PCR 技术,提高对抗酸染色阴性的早期麻风病人的诊断。

(三) 早期发现麻风病人的策略研究进展

发现病人的策略可分为主动性发现和被动性发现两种类型。主动性发现包括线索调查、接触者检查和群体调查等,这些策略在麻风病防治的不同历史时期都发挥过不同作用,也都有不同的优缺点。但随着患病率和发病率的下降,主动发现病人策略的效果和效益也不断下降。为了在低流行状态下发现病人,世界卫生组织(WHO)提出可通过对大众进行宣传教育,鼓励患者自报和他报。但在低流行状态下大众宣传教育方法对发现病人的效果有待验证。

1991 年世界卫生大会提出全球要在 2000 年在国家水平将麻风作为公共卫生问题加以消除(Elimination of leprosy as a public health problem by the year 2000),但这一目标并未按期实现。WHO 便将这一目标向后推迟了 5 年。为了推动这一目标的实现,WHO 发起了消除麻风最后冲刺(The final push towards elimination of leprosy)。在此期间,实

施了麻风病消除运动(Leprosy elimination campaign)和特别行动计划。这个发现病人的新策略,可以最大限度发现潜在病人,使每个病人都能获得联合化疗。我国在部分高流行省市地区开展了此项运动,至2010年共发现近千例新病人,为我国进一步降低麻风病负担,推动以县(市、区)为单位实现“基本消灭”麻风病的目标发挥了重要作用。被动发现病人主要是指皮肤科及其他相关科室门诊在就诊病人中发现麻风病患者。近20余年来,随着麻风病发病率的下降,门诊发现病人成为主要发现麻风病患者的途径,但从国内外的经验来看,门诊发现病人相对延迟期较长,WHO-2级畸残率较高,这与多数皮肤科等临床医生缺乏早期诊断知识有关,因此应加强对皮肤科等相关临床医生的麻风病早期诊断相关知识的培训,这种培训的效应可能是长期的。

目前,我国麻风的流行不平衡,大多数省、市、县为低流行区(年患病率低于1/10万,近5年平均年发现率低于0.5/10万)。新发病人WHO-2级畸残率在20%以上(是全球4%的5倍以上),部分低流行省份甚至高达40%~50%,表明我国麻风早期诊断水平仍需提高。如何在低流行状态下提高早期病人发现有待探讨。另外,患病率和发现率相对较高的地区主要分布在我国中、西部和边疆及少数民族地区,经济条件落后,交通不便,防治难度很大。为了加速我国麻风控制规划的实现,应加大对这些地区的支持力度。局部病人较多的地区,应间断地采取麻风病消除运动。这不仅可最大限度发现潜在的新发的病人,控制传染源,加速麻风消灭进程,而且通过麻风病消除运动的开展,可提高高流行地区、中流行地区政府的重视程度。通过对大众的宣传,普及全社会对麻风病的科普知识,有助于消除麻风歧视和创造关爱麻风患者的社会氛围。

(四)麻风联合化疗的研究进展

为了克服氨苯砒耐药流行问题,提高疗效和缩短疗程,WHO1981年在全球推广了联合化疗,这在麻风病治疗史上是划时代的事件。试验及现场应用证明,由氨苯砒、利福平和氯苯吩嗪为主要药物组成的联合化疗方案具有低毒性、低复发率和高治愈率等优点。我国于1983年开始试点,1986年开始在全国推广。至今,全球上千万麻风患者服用了联合化疗。麻风联合化疗的推广和应用对麻风病的控制具有重要意义。

联合化疗共包括两种方案,即多菌型方案和少菌型方案。其对麻风病人的疗效是毋庸置疑的,但有专家对疗程则有争议。对多菌型方案来说,为了在不增加复发危险性的前提下,最大限度增加联合化疗的覆盖率和节约治疗成本,并力争全球实现在国家水平上达到“基本消灭麻风病”的目标,WHO1998年提出将多菌型方案的疗程缩短至1年,这种短疗程的远期疗效在当初刚推出时尚有争议,特别是对高菌量的病人。但是目前多菌型患者1年的方案已经得到全世界大多数国家的认可。为了促进麻风一体化后麻风防治的可持续性,使化疗更简单,WHO技术咨询组(WHO Advisory Group, TAG)于2002年提出了疗程为6个月的统一联合化疗方案(Uniform MDT),用于所有类型麻风的治疗。2009年印度有一个小样本结果显示,U-MDT对多菌型麻风的临床疗效不如1年方案。我国对83例多菌型患者试点随访3年结果显示,细菌下降速率与治疗2年的多菌型患者相似。但I型反应发生率高于2年方案。

除此以外,近十余年来WHO还试用了其他杀菌药物联合方案,如用于单一皮损患