

· 综述 ·

被忽略的热带病全球防治策略与实施进展

钱颖骏 李石柱 王强 周晓农

被忽略的热带病 (neglected tropical diseases, NTD) 即在炎热和潮湿的热带气候地区尤为常见的常流行于发展中国家贫困地区的疾病。世界卫生组织 (WHO) 总干事陈冯富珍曾指出, NTD 是“古老的、安静的、被隐藏起来的和被忽视的疾病”^[1]。简单地说, 这些欠发达地区的疾病之所以被忽略, 是由于发达国家只关注“三大疾病”, 即艾滋病、结核和疟疾, 对慢性致残性、致死性“穷病”严重忽视, 于是这些被严重忽视的疾病就被归为一类, 统称为 NTD^[2]。研究发现, 在传染病中, NTD 造成的疾病负担仅次于艾滋病毒 (HIV) 感染和 (或) 艾滋病, 居传染病中的第 3 位, 其造成的伤残甚于三大疾病中的任何一个^[1]; 其每年造成的经济损失高达数 10 亿美元; 一些 NTD 到了晚期, 能在数周、数月内致人于死地, 由此形成了贫穷-疾病-贫穷的恶性循环。据 WHO 统计, 目前全世界土源性蠕虫感染逾 10 亿人, 除此以外, 流行最严重的 NTD 有 6 种: 血吸虫病、淋巴丝虫病、沙眼、盘尾丝虫病、恰加斯病和利什曼病^[2,3]。这些致残、致畸甚至致死性的疾病影响着世界上 14 亿的赤贫人口^[4]。为实现联合国千年发展目标, 国际上已形成了一系列策略和措施, 以加强对全球 NTD 的防治。美国热带病专家 Hotez 博士等^[5]甚至提出, 帮助贫困国家防治 NTD 应作为美国重要的外交政策之一。为加强对当前全球 NTD 防治工作的认识, 促进我国热带病防治进程, 笔者现对 NTD 作一综述。

一、NTD 分类

当前对 NTD 的分类, 主要根据病原体种类来分, 但随着防治工作的不断加强与深入, 以同一防治策略的分类法已逐渐被采纳。

1. 病原体分类: NTD 种类繁多, 随着国际社会对 NTD 的日益重视, 其疾病谱也在不断地更新和完善^[1]。目前 WHO NTD 防治局所涵盖到的 NTD 为 14 种^[3,6], 此外, 200 多种人兽共患病 (neglected zoonotic diseases, NZD) 中的炭疽热、布鲁菌病、包虫病、利什曼病等近来也纳入了 NTD 的范畴^[1,3]。Hotez 等^[7]曾将 13 种重要 NTD 分为蠕虫病、虫媒病和细菌性疾病 3 类。笔者认为, 可按照病原体将 NTD 分为 5 类: 一是寄生虫类 NTD, 如恰加斯病 (美洲锥虫病)、血吸虫病、土源性蠕虫病、包虫病等; 二是细菌类 NTD 如布鲁里

热^[8]、麻风病^[9]等; 三是病毒类 NTD 如登革热、狂犬病、裂谷热等^[2]; 四是螺旋体类 NTD 如雅司病、品他病等; 五是其他类 NTD, 如疯牛病^[10-11]。值得一提的是, 在传播方式上, 虫媒传染寄生虫病类 NTD 较多^[2], 如恰加斯病、麦地那龙线虫病、人体非洲锥虫病、利什曼病、登革热^[2]等。

2. 共同策略分类: WHO 针对 NTD 的不同特点制定了两类防治策略, 一类为预防性化疗和传播控制类 (preventive chemotherapy and transmission control, PCT); 另一类为创新和强化管理类 (innovative and intensified disease management, IDM)^[3,6,8]。PCT 类疾病的诊断和治疗具有安全、有效、价格低廉等特点, 一些国际机构或组织甚至提供药物捐赠。相反, IDM 类疾病缺乏经济有效的药物, 且现有药物存在抗药性风险。WHO 根据不同策略的特点, 提出了相应的疾病控制目标和行动计划^[3,6], 见表 1。此外, WHO 针对 NTD 的共同特点制定了 3 种综合性防治措施^[6], 其一是媒介生态和管理措施 (vector control and management, VEM), 正如药物联合治疗措施能防治寄生虫病一样, 媒介生态和管理措施也能防治虫媒传播性 NTD^[2]; 其二是信息传播和能力建设 (communication and capacity building, CCB); 第三是创新性防治策略的开发和应用 (strategy development and implementation, SDI)。

二、当前各策略的工作进展

(一) 全球控制 NTD 的进展

1. 制定策略, 编制工作指南, 指导全球防治工作: 根据主要 NTD 的特点, WHO 制定了两大防治策略^[6]; 2007 年, 根据联合国千年发展规划, 制定了《全球抗击 NTD 2008—2015 规划》等重要文件, 为全球 NTD 的防治指明了方向^[1]。

2. 积极开展现场防治工作, 推动疾病消除进程: 20 世纪 90 年代以来, WHO 联合各方成立了许多防治联盟, 建立并推进了全球防治专项和行动计划的实施。由于 3 种土源性蠕虫病 (蛔虫、钩虫和鞭虫感染)、淋巴丝虫病、盘尾丝虫病、血吸虫病及颗粒性结膜炎等 7 种重要 NTD 疾病负担占全部 NTD 疾病负担的 90%^[4], 根据这些 NTD 的全球分布现状及特点, 制定了“快速起效包计划”, 通过实施以群体化疗 (mass drug administration, MDA) 为主的综合策略以降低 NTD 的流行, 提高流行地区人群的健康水平。在 WHO 的积极推动下, 有关国家和地区陆续成立了相关的组织和疾病防治、消除项目, 如全球麻风病防治协会 (international federation of anti-leprosy associations, ILEP)、利什曼原虫和 HIV 合并感染信息资源数据库、为了儿童的健康——非洲消除人体锥虫病组织、非洲人体锥虫病控制和监测项

表 1 PCT 与 IDM 两种策略的比较

项目	预防性化疗和传播控制 (PCT)	疾病管理的创新与强化 (IDM)
涉及病种	预防性化疗:血吸虫病、土源性蠕虫病、淋巴丝虫病、盘尾丝虫病、颗粒性结膜炎、囊尾蚴病和(或)人兽共患蠕虫病 传播控制:麦地那龙线虫病	登革热、利什曼病、恰加斯病(美洲锥虫病)、人体非洲锥虫病、布鲁里溃疡、霍乱和(或)流行性腹泻病、雅司病
疾病特点	现有可行策略、成熟的诊断技术、安全有效的药物(部分药品提供免费捐赠);大规模治疗可行;易于管理	致死性疾病;缺乏经济有效的防治手段、昂贵、抗药性;需高水平的医务人员
策略特点	技术指导;以预防性化疗为主的综合防治措施	利用现有技术加强疾病管理;运用创新思维,开发和应用新工具,确保疾病消除的可持续性
行动计划	制定相关技术指南,开发新工具;扩大预防性化疗受益面	制定防治策略、方针,加强诊断和治疗;研发创新型技术,强化疾病管理;流行病学趋势研究和抗药性监测;建立防治网络体系
工作目标 (2008—2015 年)	推广廉价的诊断工具和安全有效的药物,扩大受益面;消灭麦地那龙线虫病	应用现有工具加强防治措施;开发新型工具,促进疾病消除的可持续性

目、全球抗击布鲁里溃疡行动计划(global buruli ulcer initiative, GBUI)等,且项目之间进行了有机整合,推进了 NTD 防治工作进程^[12]。2008 年八国集团首脑会议第 1 次把防治 NTD 摆上了议事日程^[4]。至今,NTD 的防治已取得了举世瞩目的成就,除巴西和尼泊尔以外,全球麻风病发病率已控制在 1/10 000 以下;2005 年,全球约 6500 多万土源性蠕虫感染儿童得到了治疗;2007 年有 5.46 亿人获得了淋巴丝虫病预防性治疗,中国成为全球第 1 个在全国范围内消除淋巴丝虫病的国家;同时,12 个国家宣布消除麦地那龙线虫病,4 个国家宣布阻断了该病的传播^[6];盘尾丝虫病作为公共卫生问题在 10 个西非国家几近消除,受益人口达 6000 万^[3,4]。

3. 探索科研重点,研发有助于控制 NTD 的产品:为最终控制非洲人体锥虫病的传播媒介——舌蝇,2004 年,在联合国儿童基金会、联合国发展署、世界银行和 WHO 热带病研究与培训特别规划处(UNICEF, UNDP, World Bank, WHO Special Programme for Research and Training in Tropical diseases, TDR)资助下开展了媒介舌蝇基因研究的行动计划(international glossina genomics initiative, IGGI),该研究得到了 Wellcome Trust 基金会的资助,目前正处于基因测序、装配、基本注释及建立基因数据库等分子生物学研究阶段^[13]。

为提高生命质量和保护“被忽略人群”的健康,开发新的治疗药物和确保新诊治工具的可及性,2003 年 TDR、印度医学研究会、奥斯瓦道·克鲁兹基金会等 7 个国际机构组织合作创建了被忽略疾病药物行动计划(the drugs for neglected diseases initiative, DNDi)。目前,已开发了经济有效的可治疗某些 NTD 的药物,并得到了来自公-私合作组织和企业的免费捐赠。研究发现,硝呋替莫-依氟鸟氨酸复方制剂(NECT)治疗非洲锥虫病 II 期的疗效优于美拉脾醇,且较依氟鸟氨酸更方便并具有毒性小的优点。临床 III 期实验结果表明,NECT 对晚期布氏冈比亚锥虫病疗效及耐受性较佳。据此,有关部门正计划将其纳入到 WHO 2009 年关键药品名录中。同年,比尔·盖茨基金投资成立了创新型诊断新技术基金会(The Foundation for Innovative New Diagnostics, FIND),致力于开发快速、精确、能负担的诊断方法,以帮助

提高发展中国家贫困人群的生活质量。

此外,Hotez 多次指出疫苗研发的重要性,并称之为“扶贫疫苗”^[12,14]。2000 年来,沙宾疫苗研究所致力于研发钩虫感染、血吸虫病和盘尾丝虫病等疫苗,并负责人体钩虫疫苗行动计划(the human hookworm vaccine initiative, HHVI),以研发和应用作为世界首个重组蛋白疫苗的钩虫疫苗^[15]。

4. 增加资助,构建消除 NTD 联盟:日前,比尔-美琳达基金向全球网提供了 3400 万美金资助,用于扩大预防性化疗和 NTD 治疗。国际专家们正着手制定“2020 消除 NTD”行动计划,并将建立全球消除 NTD 联盟,以提高 NTD 预防和治疗受益面,实现 2020 年最终控制和消除重要 NTD 的目标^[15]。

(二)重要进展与成效

1. PCT:已编制出版了《人体蠕虫病预防性化疗指南》、《预防性化疗监测和评估指南》(正处于现场使用评价阶段)、《5 岁以下儿童 NTD 治疗指南》及《玻利维亚、秘鲁、越南地区群体性服药指南》等技术规范,同时在部分地区开展了吡喹酮-阿苯达唑-伊维菌素复合治疗用药安全性研究和药效监测等^[3,6]。

在 WHO 及 NTD 流行国政府的积极倡导下,制药公司开始向疾病流行国家捐赠吡喹酮、三氯苯唑等药物。此外,在贝宁等 6 个优先考虑的非洲国家实施了综合性行动计划;在玻利维亚等肝片形吸虫病的流行国家开展药品需求调查;在非洲地区开展了相关的能力建设^[3,6]。

2. IDM:2007 年,第 60 届世界卫生大会通过了控制利什曼病的决议,会议呼吁各合作伙伴继续加强对国家利什曼病预防和控制规划的支持力度,并酌情加快研究和开发利什曼病疫苗^[16];同年 5 月,24 个国家举行了人体非洲锥虫病会议并通过了在全球范围内消除该病的决议,建立了药物治疗和抗药性监测体系;建立了 WHO 全球恰加斯病消除联盟;重新建立全球消除雅司病项目并开展流行地区疾病负担的评估;此外,形成了以早期诊断和抗生素治疗为主的布鲁里溃疡防治新策略^[3,6]。

三、今后工作方向

1. PCT:(1)坚持综合防治,扩大预防性化疗覆盖面:根

据 PCT 类 NTD 的特点和防治现状,WHO 积极倡导各地区因地制宜地制定最佳投药策略,做到“一药多治”,并将预防性化疗纳入常规公共卫生服务工作中^[17]。根据估算,淋巴丝虫病、血吸虫病等重要 NTD 的防治覆盖面离预期目标尚有较大差距。目前免费捐赠药品有限,常规抗蠕虫化疗药物仅限于吡喹酮、乙胺嗪类等,其他的抗蠕虫药物因价格过高而无法大规模使用,是扩大预防性化疗的瓶颈所在。因此,各国、国际组织机构及制药公司间应通力合作^[6,17],解决扩大预防性化疗面临的诸多问题。(2)压缩成本,争取效果和效益最大化:虽然 PCT 类疾病的治疗药物或价格低廉或由企业免费捐赠,但因感染人数众多,需要大量的人力、物力和财力的支持^[17]。如何尽可能地控制成本,争取效益最大化是亟待解决的问题。

2. IDM:(1)充分利用现有工具,强化诊断和治疗:对现有的诊治工具而言,WHO 在积极地撮合各方,确保其在资源贫乏地区的可及性,尽可能地将其价格控制在合理的范围之内,并最大限度地发挥现有诊断技术、药物和杀虫剂的作用。同时,加大患者发现力度并开展积极治疗,避免伤残和死亡的发生^[8]。控制利什曼病的经验证明:积极的病例发现和治疗相结合是控制的关键,且积极的病例发现比被动发现的费用更低^[16]。(2)积极开发新型诊治工具,确保疾病防治的可持续性:目前,IDM 类 NTD 尚缺乏经济有效的诊治工具,防治工作收效甚微。即使短时期内控制了传播,仍无法避免疫情的反复^[8]。因此,亟需加大研发力度,开发经济而能快速起效的、适用于基层的诊断试剂、药物,并制定更为有效的防治策略^[3,17]。同时,对不同地区开展技术需求调研,快速开发和应用可持续的关键技术。就利什曼病而言,由于可用的控制工具很少并且缺乏关于控制方法的明确标准,WHO 将研究重点集中于利什曼病的控制,并开发了快速、可靠的诊断技术和一些新药,降低抗药性风险^[16]。

综上,笔者认为 NTD 防治是当今世界公共卫生的重要任务之一,已被 WHO 提上了重要议事日程,并获得了包括流行国家在内的国际社会的认可。已取得的成功经验表明:综合性防治策略是可行、有效、经济和可持续的。大力推广综合性防治策略,同时加大新诊疗工具的研发力度,在全球范围内消除 NTD 将成为今后防治工作的重点目标。

参 考 文 献

- [1] 钱颖骏,李石柱,王强,等.被忽视的热带病正在受到关注.国际医学寄生虫病杂志,2008,35:225-230.

- [2] Labeaud AD. Why arboviruses can be neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008,2:e247.
- [3] World Health Organization. Control of neglected tropical diseases (NTD) [EB/OL]. (2008-01-01) [2008-08-25]. http://www.who.int/neglected_diseases/en/.
- [4] Global network for neglected tropical diseases [EB/OL]. [2008-08-25]. <http://www.globalnetwork.org/about-ntds/other-ntds>.
- [5] Hotez PJ, Thompson TC. Waging peace through neglected tropical disease control: a US foreign policy for the bottom billion. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009,3: e346.
- [6] Savioli L. Neglected tropical diseases [EB/OL]. (2008-04-17) [2008-08-25]. http://www.who.int/neglected_diseases/Savioli_presentation.pdf.
- [7] Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, et al. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *PLoS Med*, 2006, 3: e102.
- [8] World Health Organization. Innovative and intensified disease management [EB/OL]. (2007-02-01) [2008-08-25]. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_CDS_NTD_IDM_2007.2_eng.pdf.
- [9] Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, et al. Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: a systematic review (Review). *JAMA*, 2007,298:1911-1924.
- [10] World Health Organization. Zoonoses and veterinary public health (VPH) [EB/OL]. [2008-08-25]. <http://www.who.int/zoonoses/en/>.
- [11] Shiffman J. Donor funding priorities for communicable disease control in the developing world. *Health Policy Plan*, 2006,21: 411-420.
- [12] Grépin KA, Reich MR. Conceptualizing integration: a framework for analysis applied to neglected tropical disease control partnerships. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008,2:e174.
- [13] Aksoy S, Berriman M, Hall N, et al. A case for a *Glossina* genome project (Review). *Trends Parasitol*, 2005,21:107-111.
- [14] Hotez PJ. Holidays in the sun and the Caribbean's forgotten burden of neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008, 2: e239.
- [15] Davos. Global Network Receives \$34 Million Gates Foundation Investment to Scale Up Prevention and Treatment Efforts [EB/OL]. (2009-01-09) [2008-08-25]. <http://www.globalnetwork.org/press/2009/1/30/global-network-receives-34-million-gates-foundation-investment-scale-prevention-and->.
- [16] World Health Organization. 控制利什曼病 [EB/OL]. (2007-03-22) [2008-08-25]. http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_10-ch.pdf.
- [17] World Health Organization. Preventive chemotherapy and transmission control [EB/OL]. (2006-03-01) [2008-08-25]. http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_CDS_NTD_2006.3a_eng.pdf.

(收稿日期:2009-05-07)

(本文编辑:李敬文 薛爱华)