

# 我国血吸虫病防治研究与今后研究重点方向

周晓农 陈家旭 郭家钢 吴晓华 郑江

日本血吸虫病是世界上 5 种人体血吸虫病中对人体健康危害最严重的血吸虫病,也是防治难度最大的血吸虫病<sup>[1]</sup>。国家卫生部已将其列为 4 个重大传染病之一。100 多年来,世界血吸虫病控制的历史正是科技进步不断发展的历史反映,发展中的每一阶段都离不开科技的支撑<sup>[2,3]</sup>。新中国成立以来,特别是在 1958 年毛泽东《送瘟神二首》发表后,我国血吸虫病防治(简称血防)工作取得了巨大的成就,这与不同阶段采取了不同的科学防治对策是分不开的,因此,控制和消灭血吸虫病最终要依靠科技的不断发展和进步。为此,笔者对我国血防研究工作从技术层面进行了回顾分析,从而进一步明确今后我国血防科研工作的需求与发展方向。

## 一、研究现状与发展趋势

我国血吸虫病的研究始于 20 世纪 50 年代,取得了一大批理论和实用的科研成果,对血吸虫病预防控制起到了推动作用。我国血防的科研成果中,除抗虫药物吡喹酮有关键性、突破性进展外,有关血吸虫病的防治策略、钉螺控制、诊断和疫苗,以及相关的基础性研究等方面的研究都有待进一步发展。

### (一) 流行病学和防治策略研究

血吸虫病是一种与社会、自然环境密切相关的疾病。尤其是日本血吸虫在生态学和生物学方面明显有别于其他种类血吸虫,导致日本血吸虫病传播环节多、流行因素复杂。随着防治进程和防治手段的变化,我国血防策略也发生了明显的变化<sup>[2]</sup>。1984 年前,世界卫生组织(WHO)提出防治血吸虫病的目标是达到阻断传播,防治的重点建议放在消灭中间宿主钉螺上。由于经费限制和环境污染等问题,在大多数血吸虫病流行国家难以开展以阻断传播为目标的防治活动,更难以持久。1984 年,WHO 防治血吸虫病专家委员会考虑了当时现实的情况,并根据已出现的新的安全有效药物——吡喹酮,以及血吸虫病诊断技术的发展和血吸虫病生态学、流行病学的重新认

识,提出了新的防治目标,即以疾病控制代替过去的传播阻断。WHO 防治目标的转变随之带动防治策略和措施的调整,为了达到疾病控制(预防严重病情出现,控制人群感染率和感染度)的目标,因此在防治工作中强调了化疗、健康教育、卫生设施的改善和供水等措施,并在有条件的地区通过环境改造与控制钉螺来降低血吸虫病的危害<sup>[3]</sup>。

我国的血防工作一直以达到血吸虫病传播控制和传播阻断作为防治目标,防治前期所采取的以环境改造灭螺为主的综合性防治策略,在我国的水网地区和丘陵地区已取得显著成绩。而在湖沼地区和大山区效果并不理想,且实施非常困难。自血吸虫病有效化疗药物吡喹酮引进后,化疗为主结合易感地灭螺便成为一项重要的防治策略。20 世纪 90 年代,我国实施世界银行贷款项目期间,血吸虫病流行地区实施了优化防治措施,强调了进一步扩大化疗覆盖率,同时结合健康教育、易感地带灭螺、环境改造等控制血吸虫病的措施,使我国血吸虫病的流行水平控制在一个较低水平。

进入 21 世纪后,随着我国农村经济的不断发展,新农村建设步伐的加快,以传染源控制为主的血防综合性防治策略已成为湖沼型重流行区的防治策略。大量的研究发现,在湖沼型流行区,血吸虫病的主要传染源为散养的耕牛和产牛,家畜的年重复感染率可高达 60%,而对有螺江湖洲滩地区的血吸虫病传播贡献率达 75%~90% 左右。因此,以消除家畜污染有螺洲滩为主要措施的传染源控制策略成为了新世纪湖沼型重流行区的重要策略<sup>[4,5]</sup>。多个现场防治试点的结果证明这一策略有效,并与新农村建设相结合同步实施,可达到更大的社会与经济效益。

### (二) 钉螺控制

化学药物仍然是钉螺控制的主要措施。按照 WHO 对灭螺药物研制所提的要求,药物必须对哺乳动物是安全的、药物进入食物不产生毒副作用、至少有储存 2 年期限的稳定性、对非目标生物无害而价格便宜等四项最低要求。几十年来国内外学者筛选了数以万计的化合物,只有氯硝柳胺是 1972 年以来

惟一保留推荐使用的杀螺剂,但该药有价格昂贵、对非靶性水生动物毒性大等缺陷。

植物杀螺剂因对人畜毒性低,对环境污染小,而备受青睐。自 20 世纪 30 年代至今已对 100 多种植物进行了用于杀螺的研发,到目前为止,尚未找到一种价廉、有充分来源、能推广应用的植物杀螺剂。

生物灭螺概括起来有三类:一是利用水生或陆生动物捕食或咬碎钉螺;二是培养和投放一些细菌和放线菌,其代谢产物对钉螺有一定的毒害作用;三是利用竞争性钉螺来控制血吸虫媒介钉螺。前两种生物灭螺没有或很少应用于现场,后者在拉丁美洲加拉比岛国有一些报道。根据生物的优胜劣汰理论,引入一种钉螺在获得生存需要本领方面强于原有钉螺,使后者被逐渐淘汰。这一情况主要见于水生螺,尚未见到与水陆两栖类钉螺有竞争螺类的报道。

### (三) 血吸虫病诊断

由于反复化疗和流行程度的降低,传统的粪便检查方法漏检率较高,且反复采集粪样标本群众不易接受,依从性较低,不适合血吸虫病现场大规模的传染源筛查<sup>[6]</sup>。目前血清免疫学诊断是我国主要的查病方法,现有的方法归纳起来多达 20 余种,但均不外乎检测血清特异性抗体和抗原两方面,由于血吸虫抗原在机体内出现和消失、刺激机体产生抗体的变化受多种因素影响,目前血清诊断方法在现场应用中尚不能完全作为疗效考核的依据,同时,各类血清学诊断方法和免疫诊断试验亟待标准化。因为,自 20 世纪 80 年代初免疫诊断试验用于中国血吸虫病防治起,免疫诊断试剂层出不穷,目前已有的免疫诊断试验和(或)试剂盒,除江苏省血吸虫病防治研究所研制的 DDIA(血吸虫病胶体染料试纸条法)试剂盒获得中国药品生物制品研究所的新药证书外,至今尚未有一种商品化和合法化的产品。虽然我国在卫生部血吸虫病专家咨询委员会的组织下曾开展了免疫诊断试剂的实验室和(或)现场评价,结果表明大多数的试剂具有较高的敏感度和特异度。免疫诊断试验常用于病例筛查、化疗对象的确定、疾病监测、流行病学研究,以及防治措施的效果评估,但由于中国目前各血吸虫病免疫诊断试剂质量往往存在较大的批内或批间差异,全国各地现场使用的试剂盒生产厂家各异,从而使得获的数据不能准确地平行反映血吸虫病的实际感染率<sup>[7]</sup>。随着血吸虫病防治措施的实施,中国血吸虫病的感染率和感染度不断下降,高敏感度和高特异度的免疫诊断试剂对于低度流行区和(或)低感染度的居民

检出感染者可发挥重要的作用。

在治疗药物方面,无论对个体治疗,还是在疫区的目标和群体化疗上,吡喹酮均发挥了极其重要的作用。基于在血吸虫病防治中人们对吡喹酮的过分依赖,加之研发优于吡喹酮的新药代价太高,以致近 20 年来未见有新的抗血吸虫药物应用于临床<sup>[8]</sup>。长期反复使用同一化学药物控制寄生虫感染,是否会导致产生抗药性的危险,自然受到寄生虫学家的高度关注和重视。最近,有报道在实验室使用吡喹酮成功地诱导了曼氏血吸虫抗性的产生,同时在埃及和塞内加尔的现场研究显示,吡喹酮治愈率极低,似有对药物产生抗性的可能。到目前为止,动物实验尚未发现吡喹酮能诱导日本血吸虫产生抗性。但是大家一致认为在大规模长期反复应用吡喹酮的情况下,血吸虫是否会产生抗性是一个值得高度注意的问题。因此,研究产生抗性机制和应对策略,以及研制新型的后备药物势在必行。

最近,蒿甲醚和青蒿琥酯的问世为血吸虫病的早期预防性治疗提供了条件,但是由于血吸虫病感染季节长,长期反复服药和较高药物费用使得该类药物大范围推广应用有一定难度<sup>[9-10]</sup>。

### (四) 血吸虫疫苗研究

我国先后开展了虫源性疫苗,包括死疫苗、活疫苗、基因工程疫苗、核酸疫苗的研究。鉴于单一分子抗原诱导宿主产生的抗血吸虫的保护力偏低,当前趋向于选择不同表位的混合抗原,协同杀伤多个发育期的血吸虫甚至虫卵、卵胚,即所谓鸡尾酒(cocktail)疫苗,期望取得较高的保护力。总之,我国对血吸虫病疫苗的研究在近十几年来取得了较快进展,缩短了与国外的差距。在日本血吸虫大陆株抗原疫苗研制上我国已处于领先地位。

日本血吸虫保虫宿主众多,而且家畜尤其是牛在血吸虫病传播中起着十分重要的作用。因此,研制兽用(牛用)抗血吸虫疫苗,以减少主要传染源,减少人畜感染及疾病的发展,具有重要意义<sup>[11]</sup>。由于血吸虫在体内不繁殖,即使是部分保护作用也有减少虫荷、减轻疾病危害、减低环境污染的效果,因而已被公认具有可行性和必要性。

### 二、今后研究主要方向

近年来,全国血吸虫病疫情在部分地区呈不稳定态势,提示现阶段的防治手段、技术水平尚不能满足当前血防工作发展的需要<sup>[12]</sup>,当防治工作不能得到有效的科技进步支撑,就难以达到有效控制血吸虫病流行的目的。

2004 年我国新的血吸虫病控制目标与原则在今后 2 个 5 年计划中已被确定。即在平原和山区型流行区,到 2008 年的目标是达到血吸虫病传播控制,到 2015 年的目标是达到传播阻断;在湖沼型流行区,计划到 2008 年和 2015 年分别达到流行控制和传播控制<sup>[4-5]</sup>。考虑到目前的血吸虫病控制状况,建议优先研究那些能提高研究水平并能直接影响血防工作进步的领域。具体的建议为:

#### (一) 控制策略相关的应用性研究

主要强调新技术、生态流行病学因素、技术标准及疾病负担的社会评定,以及新产品在控制规划中的应用。研究建议的最终目的是进一步关注与控制规划有关的关键问题,使规划可持续发展并有经济效益。包括:

1. 根据现有条件和能力,为改进国家控制规划,开发下列新技术:(1)治疗效果评价技术:在大规模和不同的社区应用时,能有一种特别的技术能确定一个药物的效果。(2)社区流行率的快速评估方法:结合血清学检测、粪便检查和问卷调查的信息,开发快速评估方法。(3)用超声显像评估疾病:标准化疾病指标,提供评估疾病负担的信息<sup>[13-14]</sup>。(4)发现感染性钉螺的方法:开发新的和简单的检测钉螺体内的血吸虫幼虫阶段的方法,用于急性血吸虫病暴发的快速调查。(5)监测钉螺的孳生地的技术:在国家监测系统中应用的地理信息系统(GIS)和遥感(RS)数据,以及空间分析方法,改善大范围和小范围内的钉螺孳生地的监测。

2. 考虑到快速变化的环境和社会经济水平的决定因素,应进行下述流行病学调查与研究,重视环境流行因素、卫生医疗资源和疾病评估等方面,这也将有助于在费用-效果的评估,以改善控制策略<sup>[15]</sup>。主要研究内容包括:(1)血吸虫病传播和生态系统的多样性之间的关系:提供基于环境管理控制策略设计的信息。(2)血吸虫病的疾病负担及其对社会的影响:为政策制定者提供血吸虫病疾病负担的真实信息,确定与有关条件相对应的疾病负担(伤残调整生命年,DALY),并阐明血吸虫病控制的成就所减少的疾病负担部分。(3)在农村地区的公平性预防服务:给政策制定者提供在血吸虫病控制和预防资源的合理分配方面的证据。(4)不同环境情况下动物血吸虫病的重要性:了解不同环境情况下动物在传播人血吸虫病中的作用,给政策制定者在制定当地控制策略时提供有效信息。(5)控制传播的动物管理模式:为动物管理开发新的工具以阻止动

物粪便污染环境。(6)环境改变对钉螺孳生地 and 血吸虫病传播的影响:研究有螺地区钉螺进一步扩散的因素,例如,洪水、水资源开发项目和气候变化等,为监测系统和计划指导者提供评估指标。(7)传播控制规划的成功对社会和经济环境的影响:改善控制规划,并使其适用于不同的生态-流行病学的情况。

3. 研究适应当地社会经济和生态-流行病学环境变化下的技术标准。建议开展对下列领域的研究:(1)策略调整的标准化:确定流行状态分类的技术指标的因素,根据当地生态-流行病学情况调整控制策略的技术指标。(2)监测和管理的程序:根据监测的频度和强度确定技术指标,适应当地环境,对管理和监测标准化<sup>[16]</sup>。该监测系统以及及时的和有费用-效果评估的方法,来反映生态和流行病学的新挑战。(3)暴发流行的监测和流行状态决定因素的评估标准和应急处置方法:决定因素的技术标准可确定暴发的规模和强度,以及流行病学状况,为血吸虫病暴发流行时的疾病管理、控制方法和步骤提供标准化的指导准则。

#### (二) 新产品研究

可应用于血吸虫病预防控制的新产品的开发,主要包括:(1)新药和治疗方案:需要评估安全、有效和有费用-效果的治疗方案及投药机制。进一步研究青蒿素类药物单用,或与吡喹酮的联合使用的方案,以及筛选新的有效的并对幼虫和成虫阶段都有作用的抗血吸虫药物。(2)快速诊断试剂盒:诊断检测方法进行标准化,使之能够敏感地用于监测国家血吸虫病防治计划的成就,并设置检测方法的敏感度和特异度标准,其中应该考虑到种-特异性、保存期限、适用于工业生产的质量控制、知识产权、有效性和费用。(3)杀螺剂:有必要开发新的、使用方便和安全、对非靶生物低毒的化合物,并开发新的生物控制途径,以消灭钉螺或使钉螺成为无害化生物。(4)候选疫苗:应开发针对家畜的疫苗,以加强动物化疗效果,持久地减少动物粪便排出血吸虫虫卵。

#### (三) 强化能力建设的研究平台

拟通过建立合作机制,使信息、经验、技术和资源得到共享,构建成共享研究平台。主要工作包括:(1)构建实验室网络:利用国内所有相关研究机构的能力优势,为了标准化干预措施和诊断产品的质量,统一评估标准,建立实验室网络。建议设立以下网络:①开发诊断试剂盒的实验室网络;②药物筛选



的实验室网络;③候选疫苗开发的实验室网络。(2)构建资源库:为了提供不同种株的日本血吸虫及其中间宿主钉螺的标准参照样品,以达到改善研究、监测和控制策略的目的,建议建立多种资源库,包括血吸虫病血清库、日本血吸虫和钉螺的基因库,以及标准化的日本血吸虫和湖北钉螺的种(株)库。(3)构建信息数据库:为了信息共享和交换,改善控制监测系统,快速应对血吸虫病暴发,在研究者和执行控制规划工作人员之间建立共享数据库。这些数据库应该包含一个血吸虫病流行病学数据库、一个钉螺分布数据库、一个关于血吸虫病和中间宿主钉螺分布的 GIS 数据库,以及在科学团队间用于知识共享的研究数据库。

#### (四)基础性研究

虽然国家血吸虫病控制规划正以较好的步伐在前进,但新观念和革新方法可强化或巩固已取得的成果。这包括日本血吸虫和钉螺生物学领域的基础研究、日本血吸虫病的流行病学和免疫学的研究。包括:

1. 日本血吸虫病的生物学研究:(1)人类再感染日本血吸虫的基因学基础:阐明在高度流行区人感染和再感染日本血吸虫的基因学背景。(2)日本血吸虫的生物信息学、基因组学和蛋白组学的研究:找出日本血吸虫生活史不同阶段的特殊基因或抗原的特殊的分子标记和免疫学特征,用于产品开发(如新型诊断工具、药物和候选疫苗)。

2. 钉螺的生物学研究:(1)日本血吸虫和钉螺之间相互作用的系统生物学:了解日本血吸虫和钉螺间的基因差异和基因共进化。(2)钉螺对日本血吸虫易感的基因学基础:了解钉螺易感性差异的生物学特征和免疫学机制。(3)功能基因的证实:通过基因组和蛋白组学研究,检测钉螺抵抗日本血吸虫感染的功能基因。

3. 日本血吸虫病流行病学研究:(1)日本血吸虫病在不同环境中的传播动力学:通过借助环境的、人口统计学的和社会经济学的变量发现传播方式,以阐明日本血吸虫病传播模式,用来提供评价和估计传播的理论基础<sup>[17]</sup>。(2)急性日本血吸虫病的危险因子和脆弱性分析:检测导致感染脆弱性增加的危险因子,以应对急性日本血吸虫感染,确定减轻高度流行区急性感染的措施,确定当地控制策略。(3)评估血吸虫病的疾病负担造成的社会经济影响:通过特殊环境条件下不同社会经济尺度的评估,确定血吸虫病疾病负担及其影响的方法。

4. 日本血吸虫病的免疫学研究:(1)终宿主感染日本血吸虫的免疫学机制:了解感染的免疫反应和免疫学机制,以提供诊断试剂盒的现场试验和候选疫苗的背景信息。(2)功能基因组设计药物的研究:探索通过功能基因组的研究发现新药的可能性,并提供基于基因组和蛋白组学知识的新靶标。

我国长期的防治实践为控制血吸虫病积累了丰富的经验,在全球经济一体化、高新技术飞速发展的今天,我们完全有理由、有能力开拓创新,开创出一批有我国自主知识产权的血防科研成果,以加快我国血吸虫病控制进程,保护人民身体健康,促进我国早日全面实现小康社会。

#### 参 考 文 献

- [1] 袁鸿昌. 中国血吸虫病防治成就与经验. 中华流行病学杂志, 1999, 20: 3-6.
- [2] 周晓农, 姜庆五, 汪天平, 等. 我国血吸虫病防治研究现状与发展战略思考. 中国血吸虫病防治杂志, 2004, 17: 1-3.
- [3] Zhou XN, Wang LY, Chen MG, et al. The public health significance and control of schistosomiasis in China—then and now (Review). Acta Trop, 2005, 96(2/3): 97-105.
- [4] 王陇德. 认真贯彻条例, 促进我国血吸虫病防治策略的转变. 中华预防医学杂志, 2006, 40: 219-220.
- [5] 郭家钢. 中国血吸虫病综合治理的历史与现状. 中华预防医学杂志, 2006, 40: 225-228.
- [6] Chitsulo L, Engels D, Montresor A, et al. The global status of schistosomiasis and its control. Acta Trop, 2000, 77: 41-51.
- [7] Wu G. A historical perspective on the immunodiagnosis of schistosomiasis in China. Acta Trop, 2002, 82: 193-198.
- [8] Chen MG. Use of praziquantel for clinical treatment and morbidity control of schistosomiasis japonica in China: a review of 30 years' experience (Review). Acta Trop, 2005, 96(2/3): 168-176.
- [9] Li S, Wu L, Liu Z, et al. Studies on prophylactic effect of artesunate on schistosomiasis japonica. Chin Med J (Engl), 1996, 109: 848-853.
- [10] Xiao SH. Development of antischistosomal drugs in China, with particular consideration to praziquantel and the artemisinins (Review). Acta Trop, 2005, 96(2/3): 153-167.
- [11] Chen H, Nara T, Zeng X, et al. Vaccination of domestic pig with recombinant paramyosin against *Schistosoma japonicum* in China. Vaccine, 2000, 18: 2142-2146.
- [12] 周晓农, 汪天平, 王立英, 等. 中国血吸虫病流行现状分析. 中华流行病学杂志, 2004, 25: 555-558.
- [13] 蔡卫民, 孙永良, 张立煌, 等. 血吸虫病肝纤维化患者血清 12 项指标检测及其临床意义. 中国人兽共患病杂志, 1996, 12: 13-15.
- [14] Jiang QW, Wang LY, Guo JG, et al. Morbidity control of schistosomiasis in China. Acta Trop, 2002, 82: 115-125.
- [15] Lin DD, Hu GH, Zhang SJ. Optimal combined approaches of field intervention for schistosomiasis control in China (Review). Acta Trop, 2005, 96(2/3): 242-247.
- [16] Zhao GM, Zhao Q, Jiang QW, et al. Surveillance for schistosomiasis japonica in China from 2000 to 2003. Acta Trop, 2005, 96(2/3): 288-295.
- [17] 曹淳力, 郭家钢. 流动人口血吸虫病监测方法的评价. 中华预防医学杂志, 2006, 40: 223-224.

(收稿日期: 2008-06-30)

(本文编辑: 薛爱华)