

麻风亚临床感染及其血清流行病学的初步研究

西安医科大学第二附属医院 翁小满* 邓云山 中国医学科学院皮肤病研究所 吴勤学

陕西省城固县卫生防疫站 王振宝 殷铮 王文堂

提要 本文运用PGI-ELISA对麻风流行区360名麻风家内接触者和95名健康人进行了亚临床感染的检测。从家内接触者亚临床感染的分布特征,重点探讨了感染年龄、发病年龄等与流行趋势的关系。并采用多元线性回归分析了与麻风抗体水平有关的因素,为麻风血清流行病学提供了资料。但其中许多问题,有待监测后深入讨论。

关键词 血清流行病学 亚临床感染 麻风病

麻风病是一种慢性传染病。其感染率远远超过其发病率。80年代后,麻风菌特异性酚糖脂抗原I(PGI)的酶联免疫吸附试验(PGI-ELISA)已成为麻风血清流行病学研究的工具^[1]。但麻风血清学试验如何用于麻风流行率、发生率、潜伏期及危险因素等研究,仍是有待探讨的问题。1987年我们运用PGI-ELISA对陕西省城固县二个地区(麻风流行区)360名麻风家内接触者和95名健康人进行亚临床感染检测,试探讨亚临床感染在家内接触者中的分布特征,试分析一定时期内麻风流行的变化和趋势,为麻风防治提供信息。因麻风亚临床感染为长期纵行研究,本文仅将初步结果报道如下。

材料与方法

一、检测对象:360名麻风家内接触者为试验组。其中男169,女191。年龄3个月~73岁。95名健康人为对照组,其中男41名,女54名。年龄6~68岁。

二、检测方法:按麻风临床查体要求,对所有受检者查体,以排除临床麻风病人。血标本收集为耳干血滤纸法^[2]。即用毛细玻璃管定量吸取0.025ml耳血,立刻吸附于滤纸片

上渍成血膜。室温凉干后装入袋内,4℃保存备用。

三、资料收集:对接触者除登记个人基本情况外,尚登记与接触有关的项目。

四、试验方法:PGI-ELISA为间接ELISA。具体方法参照文献^[4]。PGI抗原和HRP-IgM分别由美国Colorado大学Dr. Brenann和美国DAKO公司制备,中国医学科学院皮肤病研究所提供。以抗PGI的IgM抗体大于0.06(OD)为PGI-ELISA反应阳性。

五、统计学处理:包括 $2 \times 2 \chi^2$ 检验;二项式 $[\pi + (1-\pi)]^n$ 及二项分布拟合检验;直线相关及多元线性回归后退筛选法(NANOS TAT程序)。

结果

一、检测地区麻风亚临床感染状况:检测地区麻风家内接触者PGI-ELISA阳性率为19.16%(69/360);健康人阳性率为7.37%(7/95)。家内接触者感染率明显高于同地区健康人($\chi^2=6.9148, P<0.01$)。

二、麻风亚临床感染在家内接触者中的分布特征:360名家内接触者,PGI-ELISA阳

• 已调北京热带医学研究所工作

性者69人, 其中男28人, 女41人 ($\chi^2=1.39$, $P>0.05$)。故家内接触者 PGI-ELISA 阳性率与性别无关。

PGI-ELISA 阳性的接触者年龄分布见图1。如图所示, 除多菌型病人的接触者阳性率高于少菌型病人的接触者外, 多菌型病人的接触者的阳性率随年龄增长而上升, 在40~49岁居高峰, 而少菌型病人的接触者的阳性率在20~29岁显著下降。

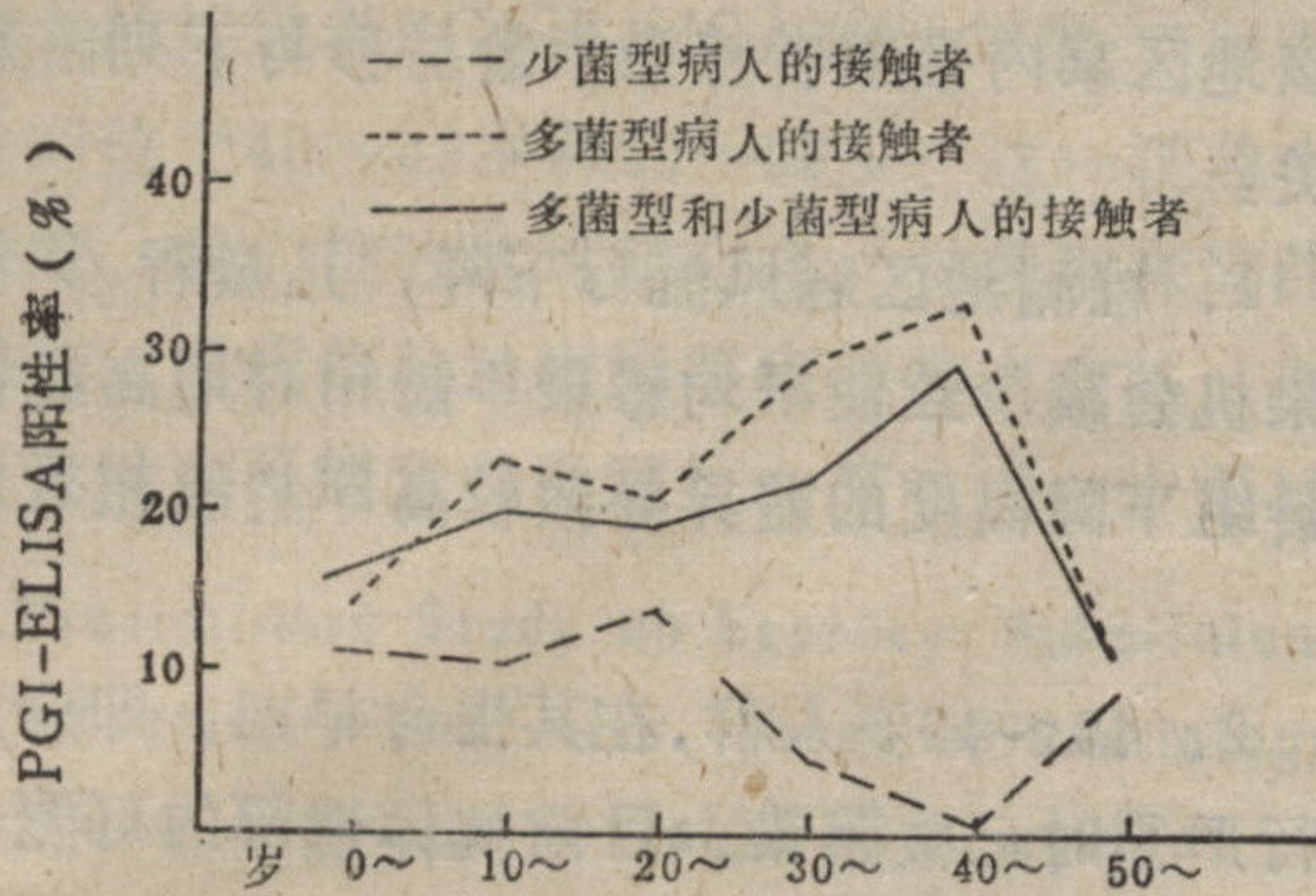


图1 家内接触者 PGI-ELISA 阳性率 (%)

为帮助分析 PGI-ELISA 阳性年龄专率与麻风发病年龄专率的关系, 图2示检测地区 1949~1987年麻风发病年龄专率。

图2-B显示在相继的年代中, 随麻风发病率的下降, 麻风发病年龄有后移的趋势; 图2-A虽显示不同年代出生定群的发病率逐渐下降, 但各队列的发病年龄高峰仍在10~30岁。

按检测的户数 (139户), 每户的检测数及 PGI-ELISA 阳性数计算, 经二项式 $[\pi + (1-\pi)]^n$ 求出理论值。二项分布拟合 χ^2 检验 ($\chi^2=85.623$, $P<0.001$) 表明家内接触者中 PGI-ELISA 阳性者的分布不服从二项分布, 具有明显的家庭聚集性。

三、与抗体水平有关的多因素分析: 以 PGI-ELISA 阳性为麻风菌感染的指标, 抗体水平 (OD值) 为因变量 y, 与抗体水平有关的因素为自变量 x。选择的变量、定义及赋值见表1。

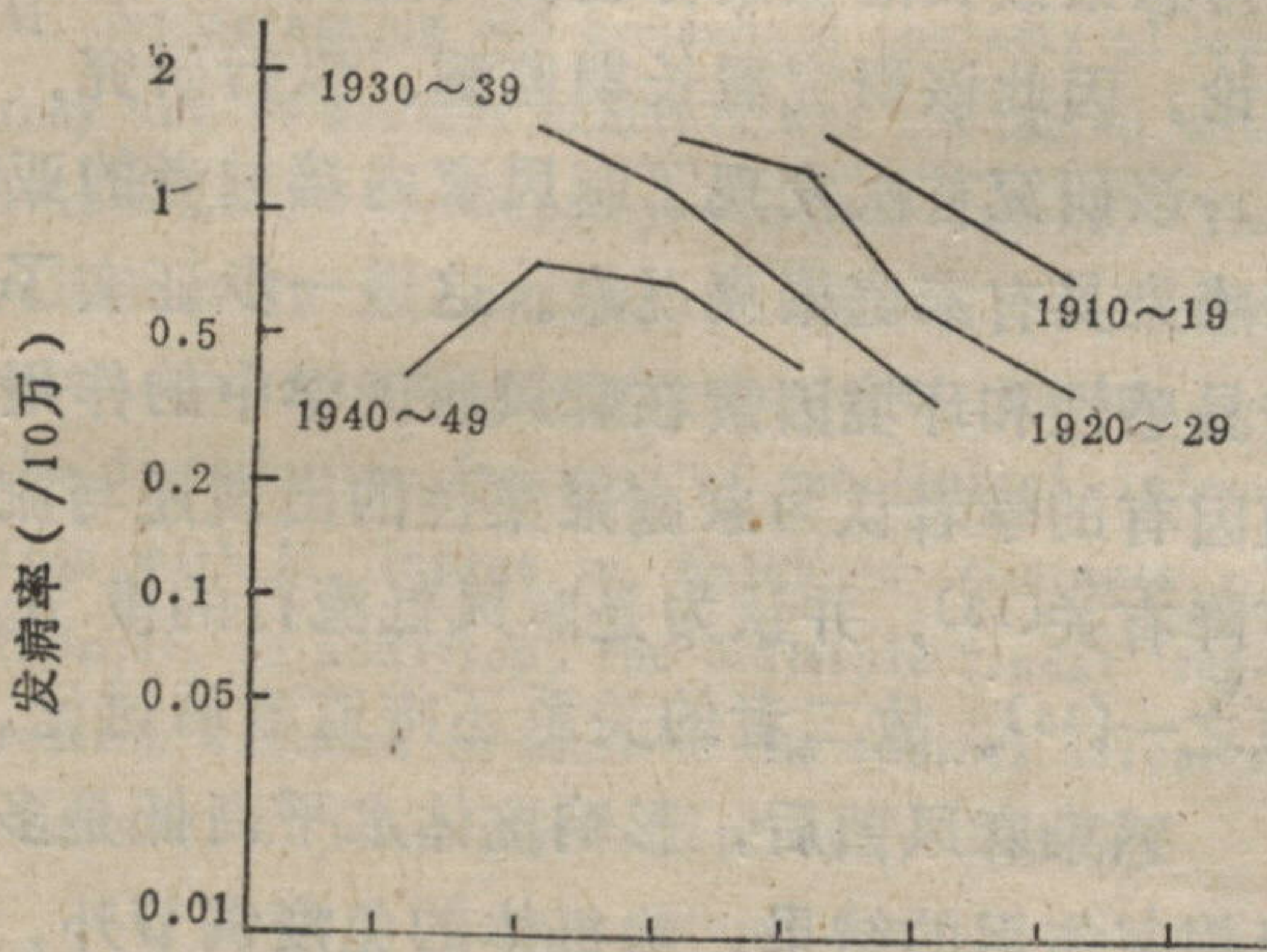


图2 A. 按出生年代的麻风病的年龄发病专率

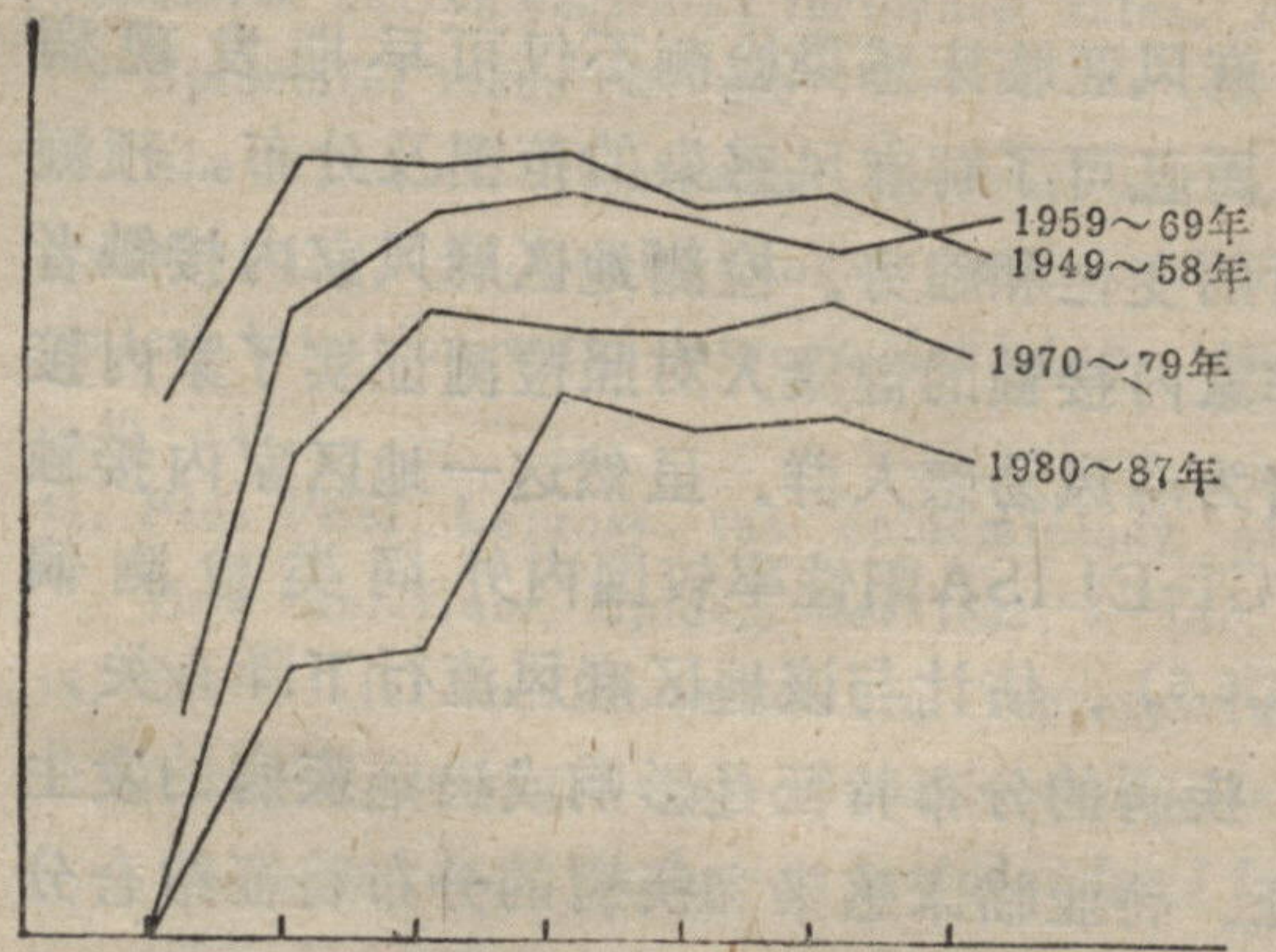


图2 B. 按发病年代麻风病的年龄发病专率

表1 多元回归分析的变量、定义和赋值

变量	定义	赋值
x ₁	性别	男1, 女0
x ₂	初接触时的年龄	接触病人发病时接触者年龄(岁)
x ₃	暴露时间	持续接触病人的时间(年)
x ₄	暴露强度	接触病人型别
x ₅	初接触时麻风流行率	患病率(‰)
y	抗体水平	OD值

接触病人的型别按五级分类法。在多元线性回归分析前, 经单因素直线相关分析发现 PGI-ELISA 阳性接触者的抗体水平, 随接触病人的型别, 从 TT 到 LL 递增; 抗体水平与接触时间呈很弱的负相关 ($r=-0.27$, $P<0.05$), 即随接触时间增长, 抗体水平有下降的可能性; 但抗体水平与接触者最初接触时的年龄无关 ($r=0.18$, $P>0.05$)。

因不同型别的麻风具有的传染力不同,参照有关麻风传染力或危险度的研究^[7,11],以及检测地区不同型麻风的接触者发病率的比值,将 x_4 ,即型别数量化。活动性TT和LL分别是2和10,再根据非活动性及停止治疗时间而酌情变化。

表2 选入对抗体水平有影响的因素及显著性意义

变量	定义	b	t	P
x_3	暴露时间	-0.461610E-02	-2.369	<0.025
x_4	暴露强度	0.102065E-01	9.761	<0.0005
x_5	初接触时麻风患病率	0.103240	2.739	<0.005

表2示多元线性回归后退筛选出对抗体水平有显著影响的因素。分析结果提示,接触病人的传染力和接触时的麻风流行率越高,抗体越高,而随接触时间增长,抗体水平有下降可能。

讨 论

麻风亚临床感染检测不仅可早期发现病人,而且可了解麻风感染的范围及分布,预测流行的变化和趋势。检测地区麻风家内接触者与非家内接触的健康人对照检测证实了家内接触者为麻风易感人群。虽然这一地区家内接触者PGI-ELISA阳性率较国内外同类检测偏低^[3,5,6],估计与该地区麻风流行下降有关。

疾病的分布特征是影响或决定疾病的发生特征。将亚临床感染和疾病的分布特征结合分析,对流行趋势的预测无疑具有重要意义。因在不同地区,或因使用不同的麻风血清学试验,既往对家内接触者麻风抗体阳性的性别、年龄等分布的报道结果不一致^[6,10]。在该检测中麻风家内接触者PGI-ELISA阳性与性别无关,估计与男女在家内暴露的机会均等有关。多数研究认为儿童青少年易受麻风菌感染,然而我们认为亚临床感染的年龄分布有可能随麻风流行的变化而改变。该检测显示家内接触者PGI-ELISA阳性年龄专率高峰在40~49岁,似乎提示有感染年龄后移的趋势。近年

来不少国家已观察到随麻风发病率的下降有发病年龄后移的趋势^[7~9],并一致认为这种后移是流行趋势下降的客观指标^[9]。Irgens等提出感染年龄后移是发病年龄后移的原因之一^[9,12]。为探讨感染年龄、发病年龄与流行趋势间的关系,经借助检测地区1949~1987年麻风发病年龄专率分析(图2)发现,虽以发病年计算的横断面分析显示有发病年龄后移的趋势,但出生队列分析却无后移趋势,故我们推测该地区家内接触者感染年龄后移与下列因素有关:

1. 检测地区麻风流行下降,儿童青少年感染机会减少致使平均感染年龄相对增高或各年龄组下降幅度的差异导致较高年龄组相对增高。

2. 40~49岁人群,在其生命早期,即麻风流行严重时已被感染,目前抗体遗留的可能性尚难排除。

3. 40~49岁人群有无因社会活动增加导致再感染或长潜伏期存在的可能性有待监测后讨论。因此该研究需长期监测、纵行研究。

该研究首次发现了麻风家内接触者的亚临床感染具有家庭聚集现象。这进一步证实了遗传易感性和环境因素在麻风病因学中的作用。但因有的学者认为家庭聚集性的出现还与流行下降有关^[13],并认为是麻风低流行的模式特点之一^[14]。故二者的关系还待监测后讨论。

感染麻风菌后,影响抗体水平高低是多因素相互作用的结果,除机体的免疫调节外,外环境因素也不可忽视。多数研究已证实麻风病人抗体水平与细菌指数相关^[15]。然而既往在研究麻风抗体产生与暴露强度、时间等关系时,仅限于单因素分析。该研究采用多因素分析,按自变量对因变量作用的大小,逐步筛选出对因变量有显著影响的因素。与多数研究一致,抗体水平与暴露强度相关。值得重视的是家内接触者感染后的抗体水平,除与所接触病人的型别有关外,仍与社会的麻风流行率有关。分析显示的随接触时间增长,抗体水平有

下降趋势,可能从另一侧面证实感染麻风菌后可出现一过性高抗体反应,随接触时间延长,若体内无菌繁殖或菌被清除,故抗体水平下降。这也可说明为何麻风感染率高而发病率低的缘故。然而若随接触时间增长,而抗体水平持续升高者,有无从亚临床感染期转向临床感染的可能性则需追踪监测后探讨。

以麻风血清流行病学研究麻风潜伏期是近年提出的新课题。图1显示的多菌型和少菌型病人的接触者PGI-ELISA阳性年龄专率高峰分别位于40~49岁和20~29岁。这一现象十分有趣。我们推测这可能与多、少菌型麻风的潜伏期、发病年龄及病程等疾病特点有关。但其真实性和可能意义尚需扩大样本进一步探讨。

Preliminary Study on Leprosy Subclinical Infection and Its Sero-epidemiology
Weng Xiaoman et al., Department of Dermatology, Second Affiliated Hospital, Xian Medical University

The detection of subclinical infection with *M. leprae* among 360 household contacts of leprosy and 95 healthy controls was conducted with PGI-ELISA in leprosy-endemic areas. The relationship of age at infection, and onset with epidemic trends was explored basing on the distribution features of subclinical infection with *M. leprae* in household contacts of leprosy. In addition, the multiple linear regression was used to analyse the factors affected the level of antibody in leprosy.

Key words Sero-epidemiology Subclinical Leprosy

参 考 文 献

1. Noordeen SK & Engers HD. Recently developed serodiagnosis tests for leprosy and their potential use at global level. WHO WPR/WG/LEP, 1987: 7.
2. Wu Qin-xue, et al. Determination of antibodies in dried blood from earlobes of leprosy patients by enzyme-linked immunosorbent assay—a preliminary report. *Int J Lepr* 1985; 53: 565.

3. Young DB & Buchanan TM. Development of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to measure antibodies to phenolic glycolipid of *mycobacterium leprae*. *Int J Lepr* 1983; 51: 660.
4. Cho SN, et al. Serological specificity of phenolic glucolipid 1 from *mycobacterium leprae* and use of serodiagnosis in leprosy. *Infect Immun* 1983; 41: 1077.
5. Buchanan TM, et al. Serologic specificity serodiagnosis of infection with *mycobacterium leprae*. *Int J Lepr* 1983; 51: 524.
6. 舒会文,等.麻风亚临床感染的研究. *中国麻风杂志* 1987; 3(4): 197.
7. Irgens LM, et al. Leprosy in Norway, an epidemiological study based on national patients registry. *Lepr Rev* 1980; 51(suppl 1): 1.
8. Li Huan-ying, et al. Leprosy control in Shandong province, China, 1955~1983; some epidemiological features. *Int J Lepr* 1985; 53: 79.
9. Irgens LM, et al. Secular trends in age at onset, sex ratio, and type index in leprosy observed during declining incidence rates. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 695.
10. Abe M, et al. Fluorescent leprosy antibody absorption (FLA-ABS) for detection subclinical infection with leprosy. *Int J Lepr* 1980; 48: 109.
11. Fine PEM. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidem Rev* 1982; 4: 161.
12. Editorials. Secular trends in leprosy: increase in age at onset associated with declining rates and long incubation periods. *Int J Lepr* 1985; 53: 610.
13. WHO Tech Rep Ser 716. Epidemiology of leprosy in relation to control Geneva 1985.
14. Christian M. The epidemiological situation of leprosy in India. *Lepr Rev* 1981; 52(suppl 1): 35.
15. Bach MA, et al. Antibodies to phenolic glycolipid-1 and to whole *Mycobacterium Leprae* in leprosy patients: evolution during therapy. *Int J Lepr* 1986; 54(2): 256.

(本研究曾得到西安医科大学流行病学教研室徐惠文教授的指导,特此感谢)

(1988年9月9日收稿,1989年1月11日修回)