

云南省丘北县麻风持续传播影响因素的研究

翁小满 李康 温艳 邢燕 刘健 洪炳和 李桓英 Varalakshmi Vissa

【摘要】目的 探讨云南省丘北县多种药物联合化疗实施25年后麻风仍持续传播的影响因素。**方法** 分别采用ELISA、PCR检测高流行区患者与家庭内接触者、普通人群血清中麻风菌特异性PGL-1抗体以及鼻分泌物中的麻风菌,采用PCR方法检测疫村环境水中的麻风菌。采用数目可变的串联重复序列基因分型方法探讨麻风菌传播途径及传播链等。**结果** 在2001年以前从麻风患者家庭成员中检测到的比例低,而延迟期>2年患者的检出比例高。2001年后防治工作加强使这两个指标改进,但麻风发现率仍一直维持在4/10万至5/10万。疫村人群PGL-1抗体阳性率为20%~30%,主要感染人群为青少年;不仅从患者、家内接触者的鼻分泌物与环境水中检出麻风菌,且与未经治疗患者的皮肤组织和鼻分泌物中麻风菌基因型一致。菌株分型证实该县北部地区不仅有多数高发家庭聚集,而且家庭内患者的菌株基因型一致。在北部地区基因型匹配菌株的比例高于南部地区。**结论** 丘北县麻风在家庭内和疫村中的传播严重,疫村环境水中存在麻风菌等是影响该病持续传播的重要因素。

【关键词】 麻风; 传播; 病例发现

Study on the factors influencing steady transmission of leprosy in Qiubei county, China WENG Xiao-man¹, LI Kang², WEN Yan¹, XING Yan¹, LIU Jian¹, HONG Bing-he², LI Huan-ying¹, Varalakshmi Vissa³. 1 Beijing Friendship Hospital Affiliate of Capital University of Medical Sciences, Beijing Tropical Medicine Research Institute, Beijing 100050, China; 2 Prevention and Control Station of Dermatology, Qiubei County, Yunnan; 3 Department of Microbiology, Immunology and Pathology, Colorado State University, USA

Corresponding author: WENG Xiao-man, Email: wengxiaoman@sina.com

This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of China (No. 3067111) and NIH/NIAID, USA (No. RO1-A1-63457).

【Abstract】 Objective To explore the factors influencing the steady transmission of leprosy as indicated by new case detection rate in Qiubei county, Yunnan province, China despite the implementation of MDT for the last 25 years. **Methods** Information related to case-finding was collected. ELISA and PCR were applied to detect anti-PGL-1 antibody in sera and *Mycobacterium leprae* in nasal secretions respectively, in leprosy patients, their household contacts and the general population. *M. leprae* by PCR was also detected from water in the highly endemic villages. VNTR typing was performed to explore the mode and chain of transmission of *M. leprae*. **Results** Prior to 2001, the proportion of new cases detected from the examination of household contacts of leprosy patients was low (number, compared to), while the proportion of patients whose identification was delayed by more than 2 years, was high (number, compared to). Qualities of these two indicators has been improved, along with the improvement of leprosy control program since 2001, but the detection rates has been steady at 4-5/100 000 during 1986-2010. The PGL-1 seropositivity rate was 20%-30% in general population, with the peak rate (30%) detected in the teenage population in the endemic villages. In addition to the fact that *M. leprae* was detected in nasal secretion from patients, their contacts and from water, the *M. leprae* VNTR genotypes were found to be highly similar between skin biopsy and nasal secretion in untreated cases. Families with multi-cases were clustered and located in the Northern part of the County, and the genotypes of *M. leprae* were identical within those families. The percentage of clusters was considerably higher in Northern rather than Southern parts of the County. **Conclusion** Results from this molecular study demonstrated evidence that transmission of leprosy within the families and in the endemic-villages was severe. *M. leprae* were detected in waters from the endemic villages and others areas which might have a relation to the continued transmission of leprosy.

【Key words】 Leprosy; Transmission; Case-finding

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.06.006

基金项目:国家自然科学基金(3067111);美国国立卫生研究院资助课题(NIH/NIAID, RO1-A1-63457)

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院北京热带医学研究所(翁小满、温艳、邢燕、刘健、李桓英);云南省丘北县皮肤病防治站(李康、洪炳和);美国科罗拉多大学微生物免疫与病理系(Varalakshmi Vissa)

通信作者:翁小满, Email: wengxiaoman@sina.com

WHO 在 20 世纪 80 年代中期采用多种药物联合化疗(MDT)阻断麻风传播^[1],但在 20 多年后,在原麻风流行国家与地区其发现率仍持续不降^[2]。1998 年我国宣布基本消除麻风,但 1998—2008 年的 10 年间每年仍可发现 1600~1800 例新病例,其中约 60% 分布在西南地区^[3]。这些均提示 MDT 不能完全控制麻风的传播。同样,我国云南省丘北县在 MDT 实施 20 多年后,麻风发现率持续不降已使该县成为我国为数很少的麻风流行县之一。自 2002 年起,本研究组在该县开展了一系列研究。如采用 ELISA 检测疫村患者、家庭内接触者及普通村民血清麻风菌特异性 PGL-1 抗体;采用 PCR 技术检测鼻分泌物中麻风菌 DNA,评价人群麻风菌感染情况^[4,5];PCR 检测环境中麻风菌,分析其传播途径^[6];对 2002—2010 年新发病例分离菌株开展基因分型^[7,8]。本研究应用分子学结合临床流行病学,探讨传染源、传播途径及环境之间的关系,揭示丘北县麻风持续传播的可能原因,为实施有效阻断传播的措施提供依据。

对象与方法

1. 地理和人口学概况:丘北县位于云南省文山州,总面积 4997 km²,辖 3 镇 9 乡。全县总人口 45.5 万人。有汉、壮、苗、彝、瑶、白、回 7 个民族,少数民族人口占总人口的 62.4%。临近的县市均曾为麻风病流行区。

2. 麻风登记情况:1950 年该县累计患者约 1700 例。1986 年实施 MDT 后,麻风患者均有较完整数据。1986—2010 年累计患者 580 例。2001 年后对每例新发现患者建立家庭内接触史的登记系统。本研究仅对 1986 年后有完整登记数据的患者进行分析。

3. 实验方法:

(1) PGL-ELISA 和 PCR 检测:本研究分别于 1998—2000 年在天星乡(TX)的同烘(TH)、南丘(NQ),2007 年在官寨乡(GZ)的花嘎(HG)、以告(YG)4 个疫村,采用 ELISA 与 PCR 技术^[4,5],分别检测麻风患者、家庭内接触者及普通人群血清中麻风菌特异性 PGL-1 抗体与鼻分泌物中的麻风菌 DNA,评估人群感染率或暴露强度。

(2) DNA 测序:①确认患者与家庭内接触者鼻携带麻风菌:用拭子采集鼻分泌物,并浸入 500 μl PBS/Tween(pH 7.4)中静置 4~6 h,4 ℃,13 000 r/min 离心 20 min。留沉淀,加入含 10 μl 蛋白酶 K(20 μg/ml)与 90 μl 0.1 mol/L 的 Tris-HCl (pH 8.4),56 ℃ 水浴箱中孵育过夜。100 ℃ 及 -80 ℃ 反复冻融 3 次,每次

30 min。70 ℃ 10 min 灭活蛋白酶 K 后即作为 DNA 模板。采用 PCR 或巢式 PCR 扩增麻风杆菌特异性分散重复序列片段^[9],确认患者与家庭内接触者鼻携带麻风菌。1998 年对 NQ、TH 村的鼻分泌物麻风菌检测是依据 PCR 后的凝胶电泳判定。2007 年对 GZ 乡的两村检测,则依据 PCR 后经 DNA 测序确认。如果序列与 GenBank 中麻风菌相应基因序列一致,则判定鼻分泌物中存在麻风菌。②确认疫村环境中麻风菌:在 YG、HG 和其他疫村采集水样 60 份。将 500 ml 水样加入装置有 0.45 或 0.22 μm 滤膜(GSWP, Millipore Inc. Bedford, MA, USA)的收集器内浓缩为 50 ml。8000 × g 离心 30 min,留取沉淀。沉淀中加入 1 ml Tris-HCl(pH 8.4),充分混匀。取少量混悬液加入牛血清白蛋白(BSA),涂片做抗酸染色。剩余的混悬液 13 000 r/min 离心 20 min,弃上清液,留沉淀用于提取 DNA。粗提 DNA 的方法与上述提取鼻分泌物麻风菌的方法相同。对浑浊水样则采用 DNA Stool Mini Kit 和 DNA Mini Kit(QIAGEN Valencia, CA),按说明书提取 DNA。巢式 PCR 扩增用 QIAGEN 公司 Multiplex PCR Kit,扩增麻风菌特异性分散重复序列。

(3)数目可变的串联重复序列(VNTR)分型:皮肤活检样品固定于 70% 乙醇,采用 DNeasy Tissue Kit 试剂盒(QIAGEN Valencia, CA)从中提取 DNA,操作按说明书。提取的 DNA 于 -20 ℃ 保存。本研究的菌株分型仅基于扩增(AC)9、6-7、(GTA)9、(AT)17、(AC)8a、(TA)10 和(AT)15 七个位点,扩增引物、PCR 反应体系与扩增程序与文献相同^[7,8]。PCR 产物 3 μl 点样在 2%~3% 琼脂糖凝胶,1 × TAE 缓冲液在 80 V 电压下电泳 90 min,电泳结束用 EB 染色。对确认扩增出目的片段的标本测序,以确定各位点的等位基因型。位点等位基因型由特定位点的重复序列数或拷贝数确定。采用 VNTR 基因分型,确认患者鼻分泌物与皮肤组织活检中麻风菌基因型是否一致。

结 果

1. 现患调查:

(1)1986—2010 年麻风发现率:丘北县在 MDT 实施后(1986—2010 年)的 25 年间,麻风发现率一直维持在 4/10 万至 5/10 万(图 1),高出我国制定的基本控制发现率(0.5/10 万)的 8~10 倍。其中 1998 年在消除麻风活动(LEC)中共发现新患者 91 例,发现率高达 21.64/10 万。

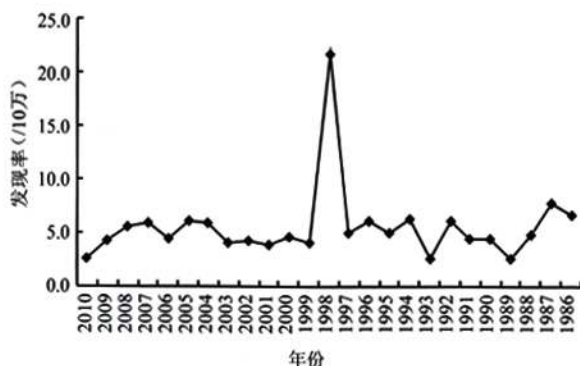
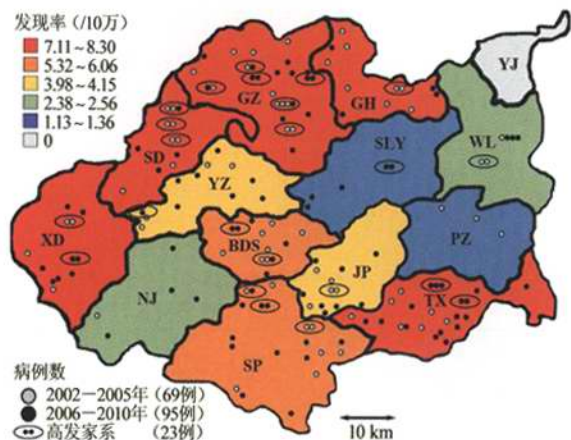


图1 1986—2010年云南省丘北县麻风的年发现率

图2显示2002—2009年新发现患者189例中164例(包括来自23个多发家庭的53例)的地理分布。可见该县麻风患者分布不均,东北部地区发现率低于全县平均水平,而北部、西北部的GZ、GH、SD、XD乡与南部的TX乡发现率高达7.11/10万至8.30/10万。在某些乡村中还存在一个家庭内有多例患者的现象。



注:每一个圆点代表1例患者(空心点为2002—2005年发现的患者;实心点为2006—2010年发现的患者),圆圈表示家庭内有多例患者存在

图2 2002—2010年云南省丘北县麻风不同地区发现率及患者的地理分布

(2)家庭内传播与病例发现方式:丘北县麻风的家庭内传播较为严重,患者家庭成员检查是主动发现的重要方式之一(图2)。1986—1995年由患者家庭成员检查所发现病例仅占主动发现病例的20%~26%(表1)。1996年后,患者家庭成员检查所发现病例占主动发现的比例逐渐增高,最高达60.5%。2001—2010年家庭内有传染源的病例数为85例,占这10年总发现例数的39.7%(85/214)。但通过家属检查所发现的病例占家庭内传染源的50.6%(43/85),相对较低。2000年后在被动发现中,由门诊发

现的比例有增加。在被动与主动发现中,家庭内有传染源的比例高达64%~69%。而1986—1995年的10年间仅发现儿童患者3例,这可能是导致在1998年开展消除麻风活动中发现21例儿童患者的原因之一。2001—2010年仅发现儿童患者10例,占总发现例数的5.2%。

表1 1986—2010年云南省丘北县麻风家庭内有传染源的病例主动与被动发现比较

年份	主动发现		被动发现		发现儿童病例数	两种方式发现家庭内传染源的病例数
	例数	家属发现例数	例数	门诊发现例数		
1986—1990	23	6(26)	73	22(30)	2	-
1991—1995	15	3(20)	81	32(40)	1	-
1996—2000	92	41(45)	83	35(42)	22	-
2001—2005	38	23(61)	71	32(45)	5	34(69)
2006—2010	25	11(44)	80	47(59)	5	23(64)

注:-为新发现患者未登记家庭内无传染源或患者;括号内数据为发现率(%)

(3)发现病例的延迟期比较:病例发现延迟期是评价病例发现工作效率的重要指标。1996年前,丘北县麻风延迟期<6个月的病例数仅为17%,而>2年的病例数却高达35%(图3)。随MDT实施时间的延长,2000年后病例发现延迟期<6个月的病例达32%,而>2年的病例数也逐步减少为16%,提示早发现工作效率的提高使早期患者比例增加。

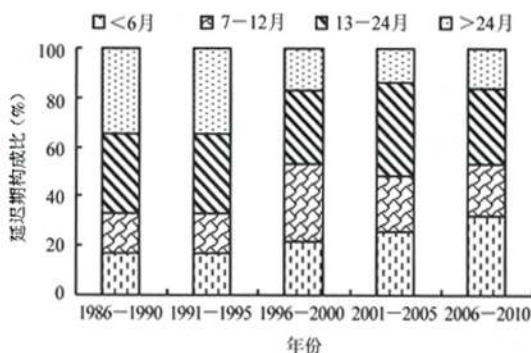


图3 1986—2010年云南省丘北县麻风不同时间段的病例发现延迟期比较

2. 分子流行病学调查:

(1)人群感染率或暴露强度:丘北县北部GZ与南部TX两乡在2005—2009年的年平均发现率高达8/10万以上(图2),是全县流行最严重的乡镇。1998年在TX乡的NQ、TH两个自然村开展的LEC中,各发现新患者3~5例,使1986—1998年的累计患者数分别为12例和26例,但在1998—2000年进行血清学调查时,并未采用任何干预措施。2002—2006年在菌株分型中发现,不仅GZ乡的YG和HG村所有新发现病例的菌株基因型一致,且邻近村庄患者菌

株基因型与这两村患者菌株基因型一致。因此将这两村作为2007年的研究现场(其中YG村为一个麻风高发家系组成的壮族村落,健康人作为接触者)。表2显示,除YG村外,其余3个自然村人口数相近,但受检率仅为60%~75%。检测显示家庭内接触者麻风菌PGL-1抗体阳性率高于其他村民。尽管TX乡两村村民PGL-1抗体血清学阳性率低于GZ乡两村,但TX乡两村村民PGL-1阳性率各年龄组的差异有统计学意义($\chi^2=30.023, P=0.000$),其中10~20岁年龄组阳性率最高(图4)。

表2 云南省丘北县4个麻风疫村家庭内接触者与村民的PGL-1 ELISA血清学及鼻分泌物PCR检测

乡-村	人口数	累计患病率(%)	家庭内接触者			村民		
			检测数	PGL-1阳性率(%)	鼻带菌率(%)	检测数	PGL-1阳性率(%)	鼻带菌率(%)
TX-NQ	621	1.90	27	26.0	25.0*	406	18.7	未做
TX-TH	618	4.21	29	34.4	21.7*	457	22.8	未做
GZ-YG	57	17.54	29	75.9	38.4*			
GZ-HG	628	2.07	40	37.8	10.0*	305	33.0	未做

注:各村家庭内接触者鼻分泌物的麻风菌携带率有很大差异,与*1998年和*2007年检测技术不同有关

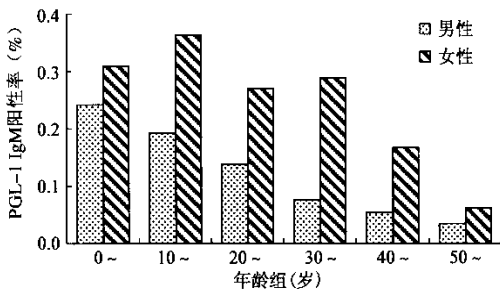


图4 丘北县TX乡NQ、TH村民PGL-1阳性率的年龄、性别分布

(2)患者与接触者鼻分泌物麻风菌检测:按患者皮肤组织刮液抗酸染色查菌指数(BI)≤2+和>2+,将患者分为多菌型(MB)和少菌型(PB)。表3显示麻风病患者鼻腔排菌、家庭内健康接触者鼻携带菌阳性率与MDT治疗的关系。在MDT治疗6个月时,除PB患者的接触者外,MB患者与其接触者,以及少数PB患者鼻分泌物麻风菌检出率明显下降,但并未完全消退。

在接受MDT治疗的6个月期间,35例(患者22例,接触者13例)连续采集鼻拭子标本进行自身对照检测。MDT治疗6个月时,PB患者鼻排菌明显减少,鼻携带麻风菌的接触者也很多。但75%(9/12)的MB患者在MDT治疗6个月后,鼻分泌物中仍有麻风菌(表4)。但有意义的发现是未经治疗患者的

表3 MDT实施前后MB和PB的患者与其家庭内接触者鼻分泌物中麻风菌的PCR检测

检测对象	开始MDT治疗		MDT治疗6个月	
	检测例数	阳性例数(%)	检测例数	阳性例数(%)
患者				
MB	23	21(91)	13	9(69)
PB	15	9(60)	8	2(25)
家庭接触者				
MB	20	14(70)	11	2(18)
PB	11	4(36)	7	0

注:括号内数据为阳性率

表4 MDT治疗6个月后不同型别患者和家庭内接触者鼻分泌物中麻风菌PCR检测结果

麻风菌转归	患者		家庭内接触者	
	MB	PB	MB	PB
阳性→阳性	8	2	1	0
阳性→阴性	3	6	2	3
阴性→阳性	1	0	0	0
阴性→阴性	0	2	3	4

注:MB为BI 4+~5+,PB为BI <2+

皮肤组织与鼻分泌物中麻风菌基因型一致。

(3)外环境中麻风菌检测:尽管有无患者的村庄水样中麻风菌检出率的差异无统计学意义,但在有患者的村庄,患者家内饮用水中麻风菌检出率为50%,而健康家庭饮水中检出率为7.7%(表5),用双侧确切概率法分析,两者的差异有统计学意义($P=0.03$)。

表5 云南省丘北县麻风流行区有、无患者村环境水样中麻风菌PCR检测

样品	有患者村庄		无患者村庄	
	样品份数	129 bp+ 测序确认	样品份数	129 bp+ 测序确认
公共饮用水	21	16(76.2) 12(57.1)	7	3(42.9) 2(28.6)
患者家庭饮水	12	10(83.3) 6(50.0)	0	0 0
健康人家家庭饮用水	13	3(23.1) 1(7.7)	7	4(57.1) 1(14.3)
合计	46	29(63.0) 19(41.3)	14	7(50.0) 3(21.4)

(4)麻风菌株基因分型及其传播链分析:依据2002—2009年164例患者的菌株基因分型,从时间、空间、种族、地理分布等方面追踪麻风的传播。图5显示菌株基因型为A/B菌株的28例患者(图中标记黄色)的地理分布。GZ乡4个高发家庭内的12例患者均为A/B菌株,而居住在同村或邻村及相隔10 km的临乡部分患者也属A/B菌株,分布在该县西北部的A/B菌株估计为传播所致。南部地区聚集菌株的比例低于北部。为了解北部和西北部地区为何存在高比例聚集菌株,本研究分析了28例A/B菌株患者的发现延迟期,其中50%A/B菌株患者的发现延迟期<1年,近50%的延迟期为1~2年,>2年的患者仅1例。

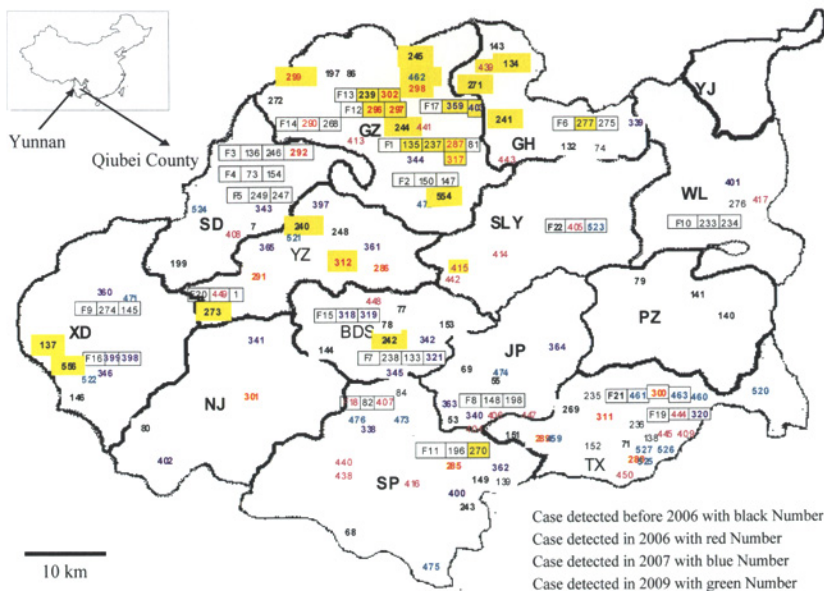


图5 云南省丘北县麻风A/B菌株患者的地理分布

讨论

云南省丘北县地处山区,交通不便,社会经济发展较落后。2001年前麻风防治力度不够,2001年后通过家庭内亲属检查发现的病例数增多,延迟期<2年的例数明显减少,但发现率却无明显下降。本研究显示疫村的普通人群暴露强度较高,患者和接触者的鼻腔及环境中麻风菌持续存在,导致传染源蔓延传播,这可能是该县麻风病发现率持续不降的原因之一。

一般认为血清PGL-1抗体阳性率和麻风菌鼻携带率,可作为评估人群暴露于麻风菌强度的指标^[10-12]。巴西学者通过前瞻性研究提示,多数血清PGL-1抗体阳性或鼻携带麻风菌者均可能是一过性的。这两个指标不能预测阳性个体是否会发病,但可评价麻风在人群中的传播程度^[12]。本研究TX乡的两村人群血清PGL-1抗体阳性率高峰在10~20岁年龄组,与1998年LEC中发现的新病例年龄多为<25岁者一致,提示疾病有活动性传播。2002-2009年这两个自然村与邻村又发现13例新病例,是否与调查后两村未开展预防措施有关,还有待探讨^[13]。

未治疗患者经皮肤和鼻腔将菌排泄到外环境可能是麻风菌传播途径之一。本研究提示MDT治疗6个月仍难以完全清除经鼻排菌。同样有研究发现MB患者在治疗1年后鼻分泌物仍可检出麻风菌^[11]。印度学者采用PCR检测麻风患者与家庭内接触者未破损皮肤洗液及鼻拭子中麻风菌,发现未治疗患

者的皮肤洗液及鼻拭子中麻风菌的检出率分别为80%和60%,家庭接触者皮肤洗液及鼻拭子麻风菌阳性率分别为17%和4%。但患者经治疗2个月后,则未从家庭接触者的鼻拭子标本中检出麻风菌。因此未治疗的患者可经皮肤和鼻腔将麻风菌排泄到环境中^[10]。MDT治疗6个月后,大多数患者和接触者鼻中麻风菌消退,因此早期发现与治疗是控制麻风传播的重要环节。本研究采用麻风菌株基因分型,证实未经治疗患者的皮肤组织和鼻分泌物

中麻风菌基因型一致。这也为麻风菌可通过破损鼻黏膜飞沫传播提供依据^[5]。

已报道从麻风流行区环境水、土壤中检测出麻风菌。2008年印度学者采用RT-PCR和Real-time PCR检测发现土壤中有存活的麻风菌,在80份土壤标本中,来自有患者村和无患者村的阳性率分别为55%和15%^[14]。但本研究未发现有、无患者村庄的水中麻风菌检出的差异有统计学意义。

基因型一致的菌株称为聚集株,通常认为来自同一传播链或同一传染源,可用于鉴定疾病是否存在近期或可疑传播。2003-2006年本研究已发现,该县患者菌株可分为几个基因型一致或高度相似的聚集株。在某一型聚集株内,至少有2个或以上患者存在高发家庭。不仅这些家庭内的患者间菌株基因型一致,且与同村或临近乡村的患者基因型一致。麻风在家庭内传播很严重,提示高发家庭可作为疫源,使周围人群感染同一传染源^[6,7]。本研究证实2006年后A/B菌株持续增多,提示该菌株为优势株。对28例A/B菌株患者的发现延迟期分析提示:在较短的时间内发现患者,可减少菌株在这些患者间的二次传播机会,使感染相同菌株的患者在被诊断前未发生菌株基因突变,是这些菌株基因型相似度高而形成聚集株的原因之一。但该县南部地区分离的菌株仅在自然村的水平上形成聚集株。该县南部地区菌株或聚集株的差异,除与当地民族风俗、社会交往、居住与职业环境等因素有关外,可能还与交通、人口流动及存在多个传播链有关^[15]。

参 考 文 献

[1] WHO. The final push towards elimination of leprosy, strategic plan 2000-2005. Geneva: WHO, 2000.

[2] Feenstra P. "Elimination" of leprosy and the need to sustain leprosy services, expectations, predictions and reality. *Int J Lepr*, 2003, 71: 248-256.

[3] WHO. Leprosy control in China: trends in detection of new cases, 1987-2008. *Weekly Epidemiol Rec*, 2010, 85: 149-156.

[4] Weng XM, Wen Y, Yuan LC, et al. The detection of PGL-IgM and *M. leprae* in nasal secretion in the application of leprosy epidemiology. *Chin J Lepr Skin Dis*, 2005, 21(6): 425-428. (in Chinese)
翁小满, 温艳, 袁联潮, 等. 酚糖酯——免疫球蛋白 M 和鼻分泌物中麻风菌 PCR 检测在麻风流行病学中的应用. *中国麻风皮肤病杂志*, 2005, 21(6): 425-428.

[5] Wang Z, Liu J, Pan JW, et al. Detection of *Mycobacterium leprae* in nasal secretion by polymerase-chain reaction. *Chin J Infect Dis*, 2008, 26(8): 485-489. (in Chinese)
王峥, 刘健, 潘江武, 等. 鼻分泌物中麻风分枝杆菌的聚合酶链反应检测及应用. *中华传染病杂志*, 2008, 26(8): 485-489.

[6] Xing Y, Liu J, Wen Y, et al. Detection of *M. leprae* DNA from water and soil in a leprosy endemic area—a primary report. *Chin J Lepr Skin Dis*, 2009, 25(1): 4-6. (in Chinese)
邢燕, 刘健, 温艳, 等. 麻风病流行区水、土壤中麻风菌的检测初步报告. *中国麻风皮肤病杂志*, 2009, 25(1): 4-6.

[7] Weng XM, Wang Z, Liu J, et al. Identification and distribution of *Mycobacterium leprae* genotypes in a region of high leprosy prevalence in China: a 3-year molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol*, 2007, 45: 1728-1734.

[8] Weng XM, Liu J, Wang Z, et al. Study on genotyping of *M. leprae* in a high endemic county. *Chin J Lepr Skin Dis*, 2010, 26(2): 77-81. (in Chinese)

翁小满, 刘健, 王峥, 等. 云南省丘北县麻风菌株基因分型研究. *中国麻风皮肤病杂志*, 2010, 26(2): 77-81.

[9] Donoghue HD, Holton J, Spigelman M, et al. PCR primer that can detect low level of *Mycobacterium leprae* DNA. *J Med Microbiol*, 2001, 50: 177-182.

[10] Izumi S, Budiawan T, Saeki K, et al. An epidemiological study on *Mycobacterium leprae* infection and prevalence of leprosy in endemic villages by molecular biological techniques. *Indian J Lepr*, 1999, 71(1): 37-43.

[11] Job CK, Jayakumar J, Kearney M, et al. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. *Am J Trop Med Hyg*, 2008, 78(3): 518-521.

[12] Mastrangelo G, Marcer G, Cegolon L, et al. How to prevent immunological reactions in leprosy patients and interrupt transmission of *Mycobacterium leprae* to healthy subjects: two hypotheses. *Med Hypotheses*, 2008, 71: 551-563.

[13] Wen Y, Liu J, Zhang LH, et al. Serous epidemiological investigation of leprosy and evaluation of the chemoprophylaxis. *Chin J Lepr Skin Dis*, 2008, 24(10): 777-779. (in Chinese)
温艳, 刘健, 张联华, 等. 麻风病血清流行病学调查与预防治疗的实施. *中国麻风皮肤病杂志*, 2008, 24(10): 777-779.

[14] Lavania M, Katoch K, Katoch VM, et al. Detection of viable *Mycobacterium leprae* in soil samples: insights into possible sources of transmission of leprosy. *Infect Genet Evol*, 2008, 8(5): 627-631.

[15] Weng XM, Heiden JV, Xing Y, et al. Transmission of leprosy in Qioubei County, China: insight from an 8-year molecular epidemiology investigation. *Infect Genet Evolut*, 2011, 11(2): 363-374.

(收稿日期: 2011-01-04)

(本文编辑: 张林东)

· 消息 ·

本刊现已实行“中华医学会信息管理平台”在线投稿

2010 年中华医学会信息管理平台升级, 本刊登录网址更新为中华医学会网站: <http://www.cma.org.cn>。在线投稿请点击首页上方“业务中心”。新老用户使用过程中具体注意如下: (1) 第一次使用本系统进行投稿的作者, 必须先注册, 才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码, 该用户名和密码长期有效。(2) 已注册过的作者, 请不要重复注册, 否则将导致查询稿件时信息不完整。如果遗忘密码, 可以从系统自动获取, 系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册, 进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家可使用同一个用户名作为审稿人进行稿件审理和作者投稿。(3) 作者投稿请直接登录后点击“个人业务办理”, 然后点击左上角“远程稿件处理系统”, 在页面右上角“选择杂志”对话框中的“中华流行病学杂志”再点击“作者投稿”。投稿成功后, 系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”, 获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等; 有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。投稿成功后请从邮局寄出单位介绍信, 来稿需付稿件处理费 20 元/篇 (邮局汇款), 凡未寄单位介绍信和稿件处理费者, 本刊将对文稿不再做进一步处理, 视为退稿。如有任何问题请与编辑部联系, 联系电话: 010-58900730, Email: lxbonly@public3.bta.net.cn。