

中国科协第 43 期新观点新学说学术沙龙

(上午部分)

2010 年 9 月 17 日·泰山

主题：传染病的遗传易感性

主办：中国科协学会学术部

承办：中国麻风防治协会 山东省皮肤病性病防治研究所

中国医学科学院皮肤病研究所中国麻风防治协会 张国成：

各位来宾，女士们、先生们，上午好！

由中国科协学会学术部主办，中国麻风防治协会承办的第 43 期学术沙龙在此正式召开，请允许我代表中国麻风协会，感谢中国科协给我们提供了一个传染病的遗传学问题科学探讨的平台，同时对莅临会议的各位来宾表示热烈的欢迎！

过去都认为麻风病是一种严重的传染病，现在证实，该病不仅是传染病，更具有很强的遗传易感性。本会副会长，山东省皮肤研究所张福仁研究员，通过与省内外、国内外合作攻关，定位了麻风病的七个易感基因，证实了麻风病的遗传易感性，由此可以推出，我们相信其它的传染病可能也具有类似的遗传易感性，发现传染病的易感基因可能对传染病的防治提供新的思路。在中国科协学会学术部的支持下，我们以传染病遗传易感性作为本次学术沙龙的主题，邀请了遗传学、微生物学等多个领域的专家、学者参与本次沙龙，展开自由深入的讨论，希望与会的专家们，针对每个专题，畅所欲言，争辩质疑。

我相信，本次学术沙龙将会就传染病遗传学领域某些过去存在争议的问题，产生一致的共识，对传染病的防治这一重大公共卫生问题，找到一个新的切入点，提供新的思路，预祝本次学术沙龙圆满成功，谢谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

这次会议也得到中国生物技术中心的支持，中国生物技术发展中心的于处长也特意从北京赶来，下面请于处长给大家讲话。

中国生物技术发展中心 于振行：

各位专家、女士们、先生们早上好，我是来自于中国生物技术发展中心的于振行，很荣幸能有机会到雄伟的泰山脚下，参加本次学术沙龙。在此呢，对中国科协能够提供这么一个良好的平台，给我们大家来共同研讨传染病的遗传易感性，表示感谢，也对山东省医科院，提供了这样一个良好的讨论环境，表示感谢。

以前读书的时候，就学到过传染病一个环节就是说切断了一个途径，要保护易感人体。我想易感人群之所以是易感，可能遗传背景应该是一个很重要的原因。那么如何借助于多学科的力量，来共同的研究它的易感？实际上也是未来我们依然会面临的一个重要的话题或者

是问题。当今学科发展，呈现多学科，综合，大样本，如何协调呢，如何发挥大家各自的优势，实现优势互补，在较大的范围内，较高的可信度上，得到一些科学的结论，为传染病的防控提供新的思路。实际上我觉得这也是我希望大家能够在会上讨论，或者是会下思考的。我注意到，张教授它们在新英格兰医学杂志发了一个文章，这个文章实际上也是应用了多个单位，各自的优势力量来发现的一些新的现象，为麻风病的防治可能会提供一些新的思路或者是新的手段，所以我希望大家能够在这个会上，也思考或者是讨论一下这方面的话题，未来大家怎么能够优势互补，团结就是奋进，共同为我国传染病的遗传易感性的研究共同作出大家的贡献。预祝本次大会圆满成功，谢谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

下面请山东省医学科学院的韩金祥院长给大家讲几句话。

山东省医学科学院 韩金祥：

尊敬的各位专家，由中国科协主办，中国麻风协会承办，山东省麻风防治协会、山东省皮肤性病研究所协办的第 43 期新观点、新学说、学术沙龙，在中国科协大力支持和正确领导下，在中国麻风防治协会、山东省麻风防治协会、山东省科学技术协会的帮助指导下，在山东省医学科学院及所属山东省皮肤性病防治研究所的共同努力下，经过沙龙筹备委员会的前期精心筹备，今天正式开幕。

首先作为本次沙龙举办的东道主，我代表山东省医学科学院，对大家的到来表示热烈的欢迎。为了贯彻落实党的十七大精神、全国科学技术协会精神以及中国科协七大精神，中国科学技术学会自 06 年推出新观点新学术的学术沙龙，沙龙充分发挥学术交流，倡导大胆创新，倡导交流互动，倡导争辩质疑，为前沿学术思想，理论观点，以及学术灵感，提供了宽松、自由、平等的交流平台。这个活动五年来，沙龙已经逐步成为一项高层次，重质疑，求创新的，小型系列的学术交流活动，创造了一种新的学术交流活动，在科技界和学术界引起了越来越大的影响。

2010 年初，由中国科学院皮肤病研究所副所长、中国麻风防治协会理事长，张国成教授，山东省皮肤性病防治研究所所长、泰山学者张福仁研究员作为领衔科学家，向中国科协申请就传染病的遗传问题，申请了新观点新学说学术沙龙，并获得了中国科协的支持。传染性疾病及其造成的潜在的影响，严重危害我们经济发展、社会生活和人的身心健康等各个方面，中国人口众多，经济发展很不平衡，传染病流行形势十分严峻，已经成为公共卫生的重大问题，做好传染病的防治工作，必须首先了解传染病的病因和发病因素。传染病是外因和内因共同作用而形成，作为外因，已知传染病的病原体已经被越来越多的确认，科学家对大部分的病原体的致病机制进行了深入研究，但对于传染病的内因，宿主的遗传学因素方面开展的比较少。近年来随着生命学新技术的不断涌现，遗传学研究也日新月异，国内外很多学者开始关注传染病的遗传学问题。09 年我院省皮肤性病防治研究所张福仁教授领衔的团队，通过对国内外、省内外的广泛的交流，对麻风病这一传染病的遗传学进行了深入的研究，发现了

七个麻风病的易感基因，应该说引起了国内外学术界的轰动。2009年12月17日，山东省政府专门为这一成果举办了新闻发布会，2010年国际上很多学者，对传染病的遗传学问题进行了较深入的研究，艾滋病、肝炎、脑膜炎等传染病的易感基因也逐渐被发现，传染病的遗传学因素，引起了科技界的极大的关注。

本次沙龙汇集了来自新加坡、北京、上海、深圳、济南、青岛等地的代表，代表们的专业研究方向，涉及到微生物学、生物化学、免疫学、遗传学、传染病学等各个专业，就麻风病的遗传学问题进行探讨，希望与会的专家，针对每个专题，畅所欲言，争辩质疑，希望我们在宽松、自由、平等的学术氛围内，进行一场广泛而深入的讨论和辩论。

相信通过本次学术沙龙，将在传染病的遗传学研究方面产生新的思想、新的观念，为传染病的防治这一重大公共卫生问题提供新的思路和有价值的线索。这种会议无论是医科院还是皮研所都没有太多的经验，会议期间有想不到的问题，有做不到的问题，第一希望大家当时提出来，第二希望大家多多包涵，谢谢大家。

（全体代表照相）

中国医学科学院皮肤病研究所中国麻风防治协会 张国成：

各位专家，我们学术沙龙正式开始，首先，我还是介绍一下我们莅临我们沙龙的一些专家们，我们的领衔专家山东省皮肤病性病防治研究所张福仁先生，山东省皮肤病性病防治研究所陈树民先生，山东大学医学院陈哲宇先生，山东省医学科学院韩金祥先生，青岛大学医学院附属医院姜振家先生，中国生物技术发展中心旷苗先生，青岛大学医学院附院内分泌科李长贵先生，山东省医学科学院李胜先生，山东大学医院管理处李士雪先生，新加坡国立基因研究所刘建军先生，山东省皮肤病性病防治研究所刘红女士，中国科学院微生物研究所刘文军先生，山东省中医药大学欧阳兵先生，安徽医科大学皮肤病研究所孙良丹先生，山东省肿瘤医院中心实验室宋现让先生，山东省中医药大学中药学院田景振先生，青岛大学基础医学院王斌先生，国家人类基因组南方中心王海丰先生，南京医科大学流行病与卫生统计学系王建明先生，山东省中医药大学基础医学院王世军先生，中国科学院北京基因组研究所王绪敏先生，北京友谊医院皮肤科翁小满女士，深圳华大基因科技有限公司杨旭先生，复旦大学生命科学学院遗传学研究所杨洋女士，中国生物技术发展中心于振行先生，北京大学生物医学工程系朱怀球先生，欢迎大家。

下面放映短片，中国科协学术协会有一个短片，关于沙龙方面的。

（放映沙龙短片）

中国医学科学院皮肤病研究所中国麻风防治协会 张国成：

下面我们请我们的这次沙龙的领衔专家张福仁先生介绍一下沙龙的背景，大家欢迎。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

各位专家早上好，这一沙龙的主题，传染病的遗传易感性，背景起源于今年 1 月份，当时我到中国麻协有一个例行的会议进行讨论，麻协的潘春枝秘书长提出科协的一个沙龙的项目，新的学术新的观点，没有被学术界广泛认可的观点和看法可以提出来，向科协申请。由此我就想到我们自己从事的领域麻风病的研究，历史上认为是一个非常严重的传染病，咱们中国山东省、江苏省、广东省曾经是重灾区，这三个省的麻风病人，分别广东第一，江苏第二，山东第三。

新中国成立以后，国家对这个病的防治非常重视，成立了专门的机构，中央皮肤性病研究所，然后省皮肤性病研究所，市皮肤性病研究所，县皮肤性病研究所，成为一个网络系统，致力于麻风病的研究和防治。

到现在累计的登记的病人，从 50 年代开始到现在，全国有 50 多万，山东省累计登记的 5 万 4 千多例。过去认为麻风病，是麻风菌选择性的侵犯外周神经和皮肤的传染病，一旦感染了，后果比较严重。在 25 年前，1985 年，我大学毕业后，首先到济南市麻风病院学习麻风病的防治的知识，大家可以看电视，就像防 SARS 的时候，全副武装，穿上防护衣，带上小帽，只露两只眼睛，到里面去。当时发现，我们济南市皮防院有一个老医生，它就不穿这个，直接跟病人交流，它说没有那么可怕，理论上讲，麻风是一个传染病，可是我们从事防治工作的人，没有多少被传染的。相反，夫妻之间，没有传染这个病，子女感染了这个病的并不少。后来调查显示，这个病，可能跟遗传有关系，但是 25 年前，仅仅是一个个别的观点。到后来呢，通过广泛的进行一些调查，就提出一个问题，除了传染之外还有没有其它的因素，中医讲“正气存，邪不可干”，我们的理解，什么是正气，正气是健康，正常的状态，邪呢，对于麻风病来讲，麻风病就是邪，我们觉得这个跟中医可以结合在一起，中医我们也是学了一点皮毛，我们也请了一些中医的大家。我们想，传染病的遗传易感性，过去的传染病的防治，控制传统源，切断传播途径，保护易感人群，易感人群在哪里，一场大的疫病之后总有人不感染，或者是总有人感染了以后也可以痊愈。

我们在 05 年以前的时候就开始想搜集标本做几个工作，在我们做工作的过程当中，乙肝的易感基因被发现了，后来别的团队也有其它的发现。我们也非常幸运的把结果做出来，并可以以此推到其它的传染病，有可能有这样的问題。所以今天我们对这样的一个主题，传染病的遗传易感性，提出申请。非常感谢科协院的领导，因为我们送的时候比较晚，星期一科协就要组织专家来评，我们星期五才写这个东西，写好了以后，潘春枝秘书长带着我到科协去了。科协里说，星期一就要评了，先放着吧，已经不能正式放在评审里面去了，只能在会上说一下，非常幸运的批准了，这就是这次大会背景的一个介绍。这一次在山东省首次落户，这是第 43 期，科协下属的 200 多个协会，科协收到了 90 多份申请，一共是十项，这是其中的一项。

在咱们的沙龙即将召开，9 月份的自然遗传学已经发布出来了，其中有一个社论，社论的名字呢是，传染病（英文）Infectious diseases not immune to genome-wide association，意思是全基因组关联分析不能排除传染病，过去全基因组关联分析的方法更多的用于其它的

癌症、高血压、心脑血管病等慢性非传染病。传染病里面已经做了麻风，已经做了乙肝了，已经做了脑膜炎了，已经做了结核了。其实结核与我们基本上是同步的，我们比它幸运更早做出来了，而结核刚刚做出来。我们这个沙龙的主题，跟国际上的同行研究同步。大家都想到了，大家可以具体的看一下，我就不再介绍了。

我们这一次沙龙确定了四个主题，在会前经过了一些专家的讨论商量，有的专家已经报过来发言的题目了，有些可能没有提前报，在这里讲就可以了。第一个遗传易感性的研究现状，大家可以按照沙龙的要求，一个人不超过 15 分钟，讲完了之后，大家可以现场提问一些问题，争辩、质疑。

首先请新加坡国立基因研究所，也是我们的长期合作伙伴刘建军先生，给大家做这个发言。

新加坡国立基因研究所 刘建军：

没有必要把每个传染病的研究再说一篇。基本上我的感觉应该是这样的，传染病跟别的非传染性的疾病来讲，起步比较晚。第一篇文章是 Fellay J，它在人的遗传学也是一个大家之一，它做了 HIV 之后，当时引起了相当大的轰动，然后 2008 年比较平静，没有任何跟传染病有关的发现，2009 年陆续发了四篇文章，其中比如说 Kawasaki、HBV、HCV 以及我们的 leprosy，实际上对传染病的研究已经开始了。今年将陆续开始 Leprosy 2，然后还有 Meningococcal disease，然后还有 TB 等等。

从它们的结果来看，从总的来讲，传染病找出的 Loci，这些易感因子的话，它的 risk 相对强一些。如果拿它跟 Cancer 比的话，比如说 Cancer 的 risk usually 是 1.1 to 1.2，很多，最好的可能是 1.2，但是 Infectious disease，现在找出来的，一般来讲都是在 risk 增加在 30%到 40%，很多都是 double. 唯一的一个，很弱的就是 TB，实际上工作时间最长的。实际上 Wellcome Trust 做 TB 已经做了六七年了，但是到今年才发出来，而且只发了唯一的一个 HLA，它有它的相当大的难度。想说为什么说是传染病比较晚呢，我有这么一个感觉，因为 GWAS 从西方种类过去，目前 700 多篇文章，150 多个病。为什么晚呢，因为在西方种群里传染病相对发病率相当低。传染病大部分是第三世界国家的问题，而第三世界很多地方都有相当严格的，所谓的样本出口的管制，不太容易去做传染病，对西方 group 来讲，能做上传染病不太容易。比如说 TB 为什么要在非洲做，TB 在欧洲收集样本太难，在欧洲跟非洲的合作有很多年的历史，所以说 Andre Hill 也是做传染病的世界上大家了。他是唯一的一个做的，得到的 risk，大概只有 10%的 risk，非常的弱，非常的难，做出来的结果，大家还有疑问，因为做出来的 gene desert，做出来的区里面没有一个明显的候选基因，最终能不能找它的基因出来，大家还是有一定的怀疑，不太确定，因为种群用的是非洲种群，所以这是一个方面。还有一个方面，我认为做传染病比较难做，我估计还有很多 study 在做，只不过是没发展起来而已。还有一个问题是 control，对照组相当难拿，难拿的原因是什么，因为它有一个要求：exposure，在一个人不得病的情况下，你怎么让它 exposure，这是一个相当大的 challenge，过去从 Matching 的人出发做这个东西，大部分时间拿这个所谓的

matching, 比如说我在某个 region 找一个 case, 我在同样的 region 找一个 control, 那么这个 control, 假设他跟病人有相同的 exposure。说得再仔细一点, 我们从 from city 一直到最后 street 街道, 这些都是一种比较间接式的一种 matching, 希望你的对照跟你的病人 exposure 是一样的, 但往往都不太尽意。

最近呢, 大约一年前, 我跟福仁及其他朋友讨论过一个问题。如果真的在中国做 TB, 因为 TB 毕竟是相当大的一类传染病。Mycobacteria infection 有两大类疾病, 一个是 leprosy, 另一个是 TB。TB 必做无疑, 这是肯定的, 就是时间的问题, 什么样的 Design 的问题, 那时讨论一个 design, 就是 house matching. 比如说我拿 TB 病人, 我拿他的配偶做对照。配偶有一个好处, 是他们相同的 environment 生活多少年, 挑选是时候注意病人得病的时候, 配偶一定要跟他生活在一起, 比如说几年以上, 有相当长的共同的一段时间是共同的 environment。得病之后, 他的配偶还要在相当长的一段时间之内不发病, 因为 TB 有一个潜伏期, 通过这种方式, 如果我们搜集的病人是一半一半, 男女之比平衡的话, Control 基本上可以做到 general matching, 性别的 matching, 年龄上不会差很多, 中国的目前婚姻状态, 年龄不会差很多, 从这个 epidemic 来讲, 你的 age 可以相对的比较 matching。这是我一直思考的 design。如果我做 TB 的话, 我想这种 design 比目前所做的 design, 比如说 street, 用村庄也好, 用 district 也好, 这种 matching 相对有更贴近一些, 我想这种比较好。然后我觉得做传染病对我们国家来讲, 应该有相当大的优势, 因为我们的病人应该来说还是比较多的, 有很多。

据我所知, 世界上现在有更多的 group, 也在做传染病遗传的研究, 我知道新加坡在做, 做得非常好, 从最初的结果, 我看了他的结果, 还是相当不错的, 他们在积极做大量的 Validation。TB 呢, 可能 Andre 的 group 呢, 他再做 TB 的时候, 有可能去印度。他多少年来, Andre Hill 应该说是很大一个程度上, 他的研究的范围在非洲和印度。对我们来讲, 我们跟 Andre Hill 又是竞争, 又是合作, 在 leprosy 我们就是这样的关系。从合作讲, 双方控制不同的程度, 从竞争上面, 只要做 Leprosy, TB 我们无疑要竞争的, 这是我觉得目前国际上研究遗传传染病遗传的一些基本的现状, 好, 谢谢。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁:

大家对刘教授的发言有什么问题?

北京友谊医院皮肤科 翁小满:

刘教授提到一个很重要的问题是 control 的选择, 但是麻风病有一个潜伏期很长, 最长的 30、40 年, 那么这个 control 如何控制在相同的范围里面?

新加坡国立基因研究所 刘建军:

其实你要看我们的研究的话, 我们用 Population control 的概念, population control 什么时候可以用, 什么时候不可以用, 很大程度上决定发病的 prevalence, 只有在 prevalence 很低的情况下, Population control 才能够起到作用。为什么 TB 一直做不出来, 我们在我

们的行业里面我们说，TB 像坟墓一样，走进去的人走不出来，很难做出东西来。为什么呢，因为 TB 它的感染率太高，prevalence 很大，你要做 random population control，会有很大的麻烦，你要不找 random population control，就筛选起来很困难。

我们打过疫苗，你怎么确认它以前有过感染史，它们说 titer 可以 measure 出来，通过量上来区别是你是免疫造成的，还是由过去的感染造成的，很难区别，所以比较难。

Leprosy 最大的好处，因为它的发病率极低，跟 TB 讲，比 TB 低很多很多，所以我们用 random control 对于 leprosy 来讲，没有什么大的影响，所以这个文章可以做出来，我想在这个方面有着相当大的好处与帮助。

南京医科大学流行病与卫生统计学系 王建明：

谢谢刘教授给我们介绍了传染病的易感性现状，我想结合一下结核谈一下个人的看法，我们最近也在做结核易感性的研究。确实如刘教授所说的，我们做流行病学的时候，对照的选择，确实针对结核方面有很大的麻烦，我们知道全球 1/3 感染结核，但是只有 10% 的人最后发展成为结核病，在我们中国人来讲，几乎一半的人感染过。对照选择存在一个问题，第一个问题没有感染过结核杆菌的人，第二个是感染过结核杆菌但是没有发病的，第三个是感染了结核杆菌，最后进展为肺结核的。我们选对照的时候，选哪一类人群？从字面意义上讲，做易感性研究，要选择感染了结核杆菌不发病的，这部分人群要想筛选起来很麻烦。

我们结核菌素做实验，这里面会受到卡介苗接种的干扰，因为我们中国基本是全人群卡介苗接种。怎么把这一部分人给筛出来，最近有新的潜隐期感染的方法，像 G-spot，这些有可能有助于我们筛选一部分是感染的，还是卡介苗接种的，有两种方法，可以做，r-干扰素跟 G-spot 可以排除掉是卡介苗接种还是感染问题。

新加坡国立基因研究所 刘建军：贵吗？

南京医科大学流行病与卫生统计学系 王建明：

可以大量做，不贵。但是有一个问题，它没有一个金标准，我们还是用原来的标准，没有一个很好的金标准；另外还有一个病例配偶对照的事情，我们原来也曾经做过一部分，结核病发病存在着性别的差异，本身不同性别的人，它的结核病发病的危险是不一样的。

新加坡国立基因研究所 刘建军：能差多少？

南京医科大学流行病与卫生统计学系 王建明：

有的时候差两倍，也有可能，男性比女性高是有的，做配偶对照性别考虑因素在里边的。

新加坡国立基因研究所 刘建军：

搜集的时候要多注意，控制住，病人收的时候要注意一半一半。控制性别比例，我觉得还是有可能，在中国这么大的地方还是有可能。

中国医学科学院皮肤病研究所中国麻风防治协会 张国成：

对于传染病的易感基因研究，刚才刘教授以及介绍了。我个人有一些疑问，作为一种传染病受非常多的因素影响。我们以麻风病为例，过去没有任何药物治疗，就消灭了，像挪威、

欧洲麻风病例，经济因素非常的重要，还有其它社会、环境的因素，还有很多，即使是这个人感染了麻风病，并不一定发病，因此我想单纯一个基因，就能说明它将来会得病？预测，就是怎么样把研究成果进一步跟我们临床防治治疗有一些影响；另外，刚才选对照组也是一个问题，麻风病，我们讲是热带病，在很多热带地区麻风感染，在某些地区就是病人多，区域上面的差异很大，当然跟卫生条件有关系，但是我们这么多年，从资料分析，像我们中国，原来沿海地区这个病人非常多，像刚才讲的广东 9 万多病人的危机。那么周围的地区，就没有那么多，地域上的差异，经济、卫生很多因素影响到的。因此对基因在里面发挥多大的作用，我想请教刘教授，对今后这方面的研究有什么更高明的一些想法。

新加坡国立基因研究所 刘建军：(M2U00663 14: 36)

对基因呢这么讲吧，从我个人讲，因为基因，在一出生就可以对你未来做一个 prediction 这好像有一点牵强，这个事情我相信最终很多情况都不可能实现。我觉得有可能实现的，你比如说有几个问题，要看第一，有很多人认为首先是一个比如说从 public health 角度出发预测，我觉得有时候要分清你有什么目的，你从 public health 的出发，你比如说，你可能 risk prediction 不需要达到很高的准确度，你比如说我如果说能够 screening general population 之后呢，我 capture 出 50% 的种群，但是我能够 capture 80% 的潜在病例。基因有可能让我们的筛选的范围内会缩小一些，看能缩小到多少，看你 risk model 建的东西有多好。还有一个预测在个人水平，你对每个人你的 risk，这种可能是在没有任何别的地方没有什么帮助下，准确预测的话，我也觉得几乎只有很少几种病例，像 AMV 很可能做到，大部分的疾病可能不会做到，能做到的只是什么，在一定的其它的 biomarker 帮助之下，有可能会做出来，这是我感觉的。你比如说像 Leprosy，只是基因因素是不可能的，你的感染因素必须达到一个 biomarker，你必须有这个 information，如果没有这个 information，如果只是靠我们的基因，我觉得这个任务是相当的艰巨，很难，我更觉得我们做的遗传研究，这只是其中一部分，我更想强调的是，还有一个另外的方式，我们对这个病首先要有一个新认识，找到这个七个基因，可以说在很大程度上，对我们麻风的理解有一个很大的跨越，过去只是一个感染，HLA 肯定 involve。我不知道在人上到底是哪一个环节起很主要的作用，我们今天的文章，我们看上去比较明显，这七个基因，其中两个基因功能组成上没有功能，我们小组在做，争取做出来，做出来可能会有更多的提示意义。看剩下的五个基因，除了 HLA 再排出去，这四个基因全部到什么地方去呢，NOD2。在细胞里面有两个 Science 过程，一个是 Toll-like receptor，一个是 NOD2，所以呢从我们这个四个基因全部在 NOD2 signature pathway。可以明白，最起码在中国，麻风讲世界种群是不是都这样，在中国种群，我们的机体能不能够感应到侵犯，然后如果感应不到侵犯，没法 immune response，目前我看在中国种群看，这个病的发病起到一个很大的作用。

当然我们下一步再做，能做一个什么样的新基因，这两个新基因功能做出来是不是跟这个功能有关系，因为这四个基因全部在 NOD2-pathway，很明显的，所以从这个意义上讲，对疾病的理解，就是预测我想还是很 challenge 的。

青岛大学基础医学院 王斌：

我觉得刚才刘教授的讲的 TB 的做法，一个就是对照组，我另一个角度来看，我们是不是在易感性这个里头不要提易感，因为易感的话，就是说你是否可以发生，实际上在感染的过程中你没有得病，在发病的过程中出现了，你是否不一定不感染，但是你发病，有很多大量的因素。在 TB 里面有一个很重要的情况，TB 本身跟麻风病一样，本身带有免疫，但是你要是疫苗的话，你只要带有细菌的话，就会有免疫力。我们现在的的问题是，跟很多病毒的感染一样，比如 HPV，这些病毒的感染我们不知道它诱导出来的免疫，是不是有保护性，你比如说 HPV 有很高的抗体，或者是 CPL 也很高，但是它没有保护性，对机体仍然会发病，但是另外一部分人不发病，这个地方我们很难掌握，这个地方哪一个东西有保护作用，另外一个没有保护作用。

我们知道中国二次接种麻疹疫苗，为什么这么来做，麻疹本来是不容易变异的，我们国家这么多年，50 年代开始大规模接种麻疹疫苗，应该说易感人群已经消灭掉了，为什么最近要这样做，全国不断的有小规模的麻疹发病，这就证明我们疫苗的保护作用，现在没有证据表明，注射麻疹发生重大变异，你的疫苗的抗体不会保护了，我们又不能证实我们现在的疫苗的效价没有达到，因为都是国家统一的，但是现在为什么会发生不断的麻疹，证明麻疹疫苗产生的保护力已经不能抵抗攻击。所以我觉得今天讨论传染病的遗传易感性问题，某种程度上应该说传染病的遗传易发性不是易感。如果传染病，如果我没有免疫，每一个人都会感染，但是有些人不发病，相当一部分人已经感染，可能有些是跟发病机制有关，有的可能跟是否触发有效保护机制有关。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

刚才王斌教授提了一个非常好的易发性，下面请青岛大学医学院的李长贵教授给大家发言。

青岛大学医学院附院内分泌科 李长贵：

尊敬的各位专家、各位领导，今天非常高兴也非常荣幸在这里跟大家共同交流传染疾病的遗传易感性问题。

首先我做一个自我介绍，我是一个临床医生，我的专业主要是糖尿病、痛风等疾病，我的专业跟传染病相差比较远，接到张福仁教授的盛情邀请之后，在准备这个题目上感觉有一些难度，我抱着学习的态度，把传染病有关的情况做一个学习，这次向大家做一些汇报，应该说是一些基本的概念，还有对传染病遗传易感性研究的现状，我认为下一步还需要注意哪些问题，今天跟大家讨论一下。

传染病的定义大家耳熟能详，我不再做进一步的描述了，今天说的传染病的病原体的作用是一个非常非常复杂的过程，在这个过程中，感染与否，以及感染后的临床不同表型，不是单一因素的，是多种因素的影响，包括病原体的暴露机会，病原体的毒力的差异，还有个

体的健康因素，还有宿主的原因，个体的遗传因素在传染病的发生中有非常重要的作用，这一点是我们医生做学术的时候，所听到，但是理解不到的地方。

传染病的遗传易感性，应该说我们是不是可以这样理解，遗传易感性主要是指由遗传决定的，易于患某种疾病的倾向性，包括由遗传决定的疾病的发生、转归以及预后，传统意义上的易感性，除了手术是除了单基因遗传的模式以外，大多数属于复杂性疾病，如痛风、糖尿病等都属于复杂病，复杂病的概念呢就是，发病的易感不是由单个基因，单个突变引起的，或者说单个基因单个突变，所引起的易感性，只是占人群的很少的一部分，大部分是由多种遗传模式并存的，比如说多基因遗传模式，有效基因，主效基因，微效基因，特别是微效基因遗传模式，是复杂疾病目前认可的主要的遗传基因，因此研究起来相当的困难。

其实，在复杂疾病的遗传易感性方面，还存在单基因导致突变的，导致易感的可能性，这种案例是有的。到目前为止，我们发现 100 多种与免疫系统有关的基因含量的突变，可以导致机体对传染病疾病的易感性增强，比如说 CD40 配体基因突变和 AICDA 基因突变都可导致高 IgM 含量的出现免疫异常，此类病人对卡氏肺孢子虫和小隐孢子虫的感染，特别容易感染，而在免疫系统正常时，人体完全可抵抗这两种微生物的感染的。有研究报道干扰素受体 1 (IFNGR1) 基因某一隐性突变纯合子可导致对正常的无毒力的环境性分枝杆菌易感，产生严重感染；另一缺失 IFNGR1 基因的家系则表现为对机会性非结核分枝杆菌和沙门氏菌感染易感，且呈显性遗传模式，这就是传染疾病单个基因的突变，可以导致易感性增强的例子。

目前为止，我看了一些文献，严重免疫缺陷异常的，可以导致感染易感性增强，B 淋巴细胞，T 淋巴细胞，中性粒细胞，巨噬细胞，补体，我们人体免疫系统的环节各个环节，出现了变异出现了问题，都会导致人体对传染的易感性增强。

此外，对于一些遗传病的研究，传统的方法是采用的同卵双生和异卵双生子的研究，就是配对的研究，在这个当中有一个研究，是对 960 名寄养子的研究，寄养子就是说，它的亲生父母去世了以后，被人领养了，这一个研究发现，亲生父母死于传染病疾病的寄养子，死于传染性疾病的风险增加了 6 倍，它的亲生父母死了，而它到其它的环境下生活，应该说它的生活方式环境因素变了，这种情况下，它们的传染性疾病的风险仍然是增加了 6 倍，这说明遗传因素在里面起了非常重要的作用。这个研究同时提示我们，遗传因素在感染致死之中的作用，比在癌症、心血管疾病致死中所起的作用还要明显，就像结核杆菌、麻风杆菌、疟原虫，强调了遗传因素在致病中的重要作用，尤其是慢性传染性疾病。

这是传染病双生子研究的举例，包括结核病、麻风病、小儿麻痹症、慢性乙型肝炎，我们可以看到，MZ 是同卵双生子，DZ 是异卵双生子，大家可以看到，同卵双生子同一种疾病感染的几率，要明显高于异卵双生子，这就说明，遗传易感性确实是存在的。

传染病疾病双生子研究举例

疾病	地区	一致率		参考文献
		MZ	DZ	
结核病	德国	65	25	[9]
	美国	62	18	[10]

	英国	32	14	[5]
麻风病	印度	52	22	[6]
小儿麻痹症	美国	36	6	[11]
慢性乙型肝炎	台湾	35	4	[12]

传染性疾病双生子研究举例

疾病	地区	一致率(%)		参考文献
		MZ	DZ	
结核病	德国	65	25	[9]
	美国	62	18	[10]
	英国	32	14	[5]
麻疯病	印度	52	22	[6]
小儿麻痹症	美国	36	6	[11]
慢性乙型肝炎	台湾	35	4	[12]

注：一致率是指双生子中若其中一个个体患病，则另一个个体患病的概率。MZ,指同卵双生；DZ,指异卵双生。

对于遗传易感性的研究，我们所采用的另一个方法，就是连锁分析，是根据家系遗传信息中重组率来计算两基因之间的距离的方法。它的主要目的是分析所研究的性状或疾病基因位点位于染色体的位置。通过这个连锁分析，我们可以把有关疾病的，复杂疾病的，或者是单基因病的易感基因，我们可以在染色体上给它定位，这种方法，一般说单基因病的比较少，连锁分析要求遗传因素完全或者是接近完全决定疾病的发生，致病基因具有较高的外显率等。传染性疾病是多基因传染病，它的发病是受多个基因的共同作用，每个基因的作用不是很大，这种缺陷的合力可能是导致疾病发生发展的重要原因，因此这种连锁分析在复杂性疾病，包括我们痛风，它的这种作用是非常有限的。

这一个关于候选基因关联研究，这个也是我们分析多基因遗传病常用的方法，候选基因关联研究，是根据某些间接线索选定一个或几个候选基因，借助直接测序或等位基因特异性扩增等实验方法，通过在病例和对照中比较候选基因的序列差异，来确定这些候选基因的患病状态或数量性状间是否存在关联。一般而言，候选基因关联研究的“关联”有两层含义：第一，变异序列即为致病序列；第二，变异序列并非致病基因序列，而只是与真正致病的变

异序列存在着连锁不平衡关系，也就是说是一个遗传的标一，而非致病基因，通过侯选基因关联方法，我们找出一些关联以后，我们要做的是证实这个片断跟致病是否真正的有关。

目前比较时髦的也是国际领先的，全基因关联分析，相信大家都非常有兴趣，我们也非常有兴趣，但是我们也迷茫，因为它的优点很多，但是它的缺点也很鲜明，非常大，我简单谈一下我的看法，我希望大家能给我一些好的建议。

第一个全基因组关联分析是应用人类基因组中数以百万计的单核苷酸多态性为标记进行病例对照关联分析，它的目的是发现影响复杂性疾病发生的遗传特征。近年来，随着人类基因组计划和基因组单倍体图谱计划的实施，人们已通过 GWAS 方法发现并鉴定了大量与人类性状或复杂性疾病关联的遗传变异，这些发现为进一步了解控制人类复杂性疾病发生的遗传特征提供了重要的线索，

这种方法与前面谈到的候选基因关联研究有明显的不同，GWAS 不再需要研究之前任何建设，不需要预先依据哪些充分阐明生物学基础来假设某些特定的基因或位点与疾病相关联，不需要假设。GWAS 之所以被大家关注，很重要的是来自 05 年的 Science 杂志上的一篇文章，首次报道了年龄相关性视网膜黄斑变性 GWAS 结果，在医学界和遗传学界引起了极大的轰动，此后一系列 GWAS 陆续展开，05 年到现在，短短 5 年，通过 GWAS 已经发现许多以前未知的与性状或疾病相关的位点和染色体区域，为了解人类复杂性疾病的分子发病机制提供了更多的线索。

但是 GWAS 这个方法，要考虑研究的成本，要考虑基因分型的成本，以及研究的可信度等方面，GWAS 的设计目前考虑到上面三个因素，目前看来一般是分单个阶段的研究，两阶段的研究和多阶段的研究，单阶段的研究一般是指选择了足够的样本之后，样本量足够大，一次性对所有研究对象中所选种了 SNP 进行基因分型，然后分析每个 SNP 与性状的关联，这个设计最大的缺点是基因分型耗资巨大，为节约基因分型的数量和成本，两阶段研究正在被更多研究者所采用。

两个阶段或多个阶段研究是指在第一阶段先在小样本中对全基因组范围选择的所有 SNP 进行基因分型，统计分析后筛选出较少数量的阳性 SNPs，第二阶段在更多更大的样本中对于那些在第一阶段得到阳性结果的 SNP 进行基因分型，然后结合两个阶段的结果进行分析。GWAS 应用于传染病遗传易感性的研究的成功例子。

第一阶段我们还是要，分两个阶段走，我现在想分两步走，我怎么走比较好，这也是我求助的地方，GWAS 应用于传染病遗传易感性的研究也有成功的例子。张福仁教授，刚刚也是给我们提供了一个很好的范例，一会儿请张教授在这方面发表自己的看法。

GWAS 研究结果发表在 NEJM, SCIENCE, NG 等世界顶尖的杂志，这是我们中国的科学家，也是国际全世界的科学家梦寐以求的杂志，能够有自己的文章，因此大家也风起云涌谈 GWAS，在我们要做 GWAS 之前，我也给大家泼一点冷水，希望大家清醒的认识到它的优和劣。

GWAS 现在并不是很成熟，它的数据庞大，而且数据很多时候是无序的，一些 SNP 仅与疾病危险因子或诱发因子有关而非直接与疾病关联，很多常见 SNP 对阐明大多数性状或疾病遗传特征的作用似乎微乎其微，几乎所有已发现的 SNP 仅轻度增加疾病风险，大多数疾病的遗传

关联仍然难以解释，而应用 GWAS 结果进行疾病的早期预测和个体化的治疗更非想象的那样简单。

GWAS 研究设计所需样本量大、基因分型耗资巨大，因此遗传统计分析的任务不仅要从几十万 SNP 中发现与复杂性状表型的关联，同时需要严格控制群体混杂可能带来的假阳性，以及因多重比较而带来的 I 类统计错误概率扩大等问题，从大量的阳性结果中筛选出那些与复杂性状真正相关的基因组内序列变异。

随着复杂性疾病基因分析工具的日渐成熟，现在也在不断的改进 GWAS，全基因组高密度 SNP 谱及单体型图的完成，对我们研究复杂疾病提供非常好的工具，我们也非常希望尽快的能够把复杂性分析工具更完善，更成熟，对于我们复杂疾病遗传的研究里面提供“核武器”的作用，谢谢，今天就谈这些。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

我们等主题讲完之后再讨论，下一位是来自安徽医科大学的孙良丹博士。

安徽医科大学皮肤病研究所 孙良丹：

我今天给大家讲的是，目前的方法，怎么能够更好的寻找传染病疾病的易感基因，随着越来越多的遗传因素，使遗传易感性包括易感基因发现之后，我们要明确几点，首先传染病疾病肯定是有易感性的，另外一点，这些疾病跟其它疾病一样的，也是一种具有人群异质性，通过麻风易感基因我们也知道，同种人群的易感基因可能是不一样的，同时常见疾病也是多个基因共同作用引起的疾病。

我今天讲的主要目的是什么，如果发现传染病疾病相关的遗传易感性，它的易感基因，目前寻找常见疾病，包括传染疾病的易感基因的主要方法，一个是现在比较流行的 GWAS，另一个二代测序，我想谈一下，利用 GWAS，我们想要做什么东西，想要做哪些事情？我们知道传染疾病具有人群异质性，换句话说，我们要明确哪些传染性疾病的，哪些人欧洲人群做过，哪些病欧洲人群没有做过，欧洲人群即使做过的，我们知道通过我们一系列的复杂疾病相关易感基因后，我们发现这些疾病确定存在，在不同人群存在特异性的易感基因，就是所谓人群异质性，还有一点没有做过的，我们知道中国有很大的样本，很好搜集的。

还有做 GWAS，跟传统的单个基因分析是一样的，可以做 case-control, trios，就是一个家庭父母跟小孩做 GWAS 是一样的。还有一点，单一表型的，疾病表型特异性易感基因。今天我们发现，所谓 GWAS 来说，比如说我们做的一些疾病，比如我们的麻风，它不是单一表型做的 GWAS，如果做多表型，多一点少一点也行，可以把多表型单纯做一个 GWAS，就是寻找疾病特异性表型易感基因。

目前为止，前期利用 GWAS 做了哪些东西，二期如果你做过 GWAS，可以做一些数据分析，现在我们所发现的，疾病的所谓的易感基因，它的 OR 值，就是目前是很低的，一般都是小于 1.5 左右，这是什么原因引起的，目前的 GWAS，很少都是 1 千左右的，如果多个团队合作，增加样本量，很多的团队做过 GWAS，麻风的 GWAS，其它疾病的 GWAS，你把样本量增大以后，

所谓的 meta 分析之后呢，如果同种人群跟不同人群一样来增大的时候，就可以增加 power，寻找更多的 or 值，就是在 1.1 到 1.5 之间的疾病潜在基因。

我们知道通过之前的研究发现，Crohn 病现在已经发展成 80 多个疾病易感基因，我们在 NG 审稿的时候，发现 Crohn meta 分析，新发现了 40 多个 Crohn 病易感基因。对于做过 GWAS 的人来说，可以增加样本量，通过 meta 分析，自己再做一些，增加样本量之后，可以大大提高你的解释的效率，or 值比较低的解释效率。

还有一点还可以做所谓的二期研究，我们知道前期做 GWAS 的人为了抢时间，Top SNP, p value 比较小的 SNP，然后其实在后期，增加样本量之后，把一些 P 值不是很高的 SNP 重新再做样本的时候，很有可发现一些新的东西，我们做二期的时候，发现了六个 Psoriasis 易感基因，现在这个文章快发表了。

今天所讲的，不是针对某一种传染病疾病应该怎么做，而是总体应该怎么做。还有一点，对你发现的易感基因来说，现在发现，不同的疾病存在不同的易感基因，比如发现白癜风，皮肤的一种常见病，Crohn 病，还有麻风，它们共同携带一个 ZMIZ1，可能提示，这些基因有一个共同特点：传染性疾病，这是目前利用 GWAS 的能做的一些思路。

还有一点就是候选基因的测序，GWAS 有它的缺点，发现的易感位点大部分都是位于某一个区域，或者是某一个基因的内含值，只能提示这个基因跟疾病有可能相关，要得到真正的 causal allele 还需要你来测序，确定真正的致病位点。

还有一点，发现基因 pathway，我们知道，某一个基因的话，OR 很低的话，可以做 pathway 通过联系，把这些基因串起来，放在一个通路上，然后链接这些基因，你会发现你本来没有 target 这个基因，可能会发现新的易感基因。

还有一点就是以前很早的时候知道，interaction 基因环境的相互作用。因为麻风病发生，除了遗传因素还有一项是环境因素，探究它们的共同的 interaction 之后，可以更好的探索疾病的范围机制。

目前发现很多疾病有易感基因，有 600 多篇，3000 多个 SNP 已经发现，但是有一定的缺陷性，发现 SNP，就是常见疾病，常见变异，但是越来越多的发现，目前所发现的常见变异并不能完全解释疾病的遗传易感性，越来越多的人认识到罕见病在疾病当中所起到的作用。目前的 GWAS 所不能解释的，它对常见疾病的常见变异，人的机体上所有带的常见的，rare snp 疾病还没有作用的 GWAS 体现。

这一次来说，引入一个新的概念，“疾病基因组学”，发现疾病罕见病目前的方法就是第二代测序，包括全基因组测序，外显子测序，还有前几年的比较时髦的表观遗传学，然后就是全基因组基因表达，转录，结合动物模型，实现所谓的转化医学。

我今天所要讲的就是，利用目前所有目前比较的成熟的方法，GWAS 测序，我们怎么能够更好发现疾病遗传易感性，然后回到我们的主题，怎么制定更好的预防传染病的政策和策略，谢谢大家。

山东省医学科学院 韩金祥：

今天这个会是因为我们张福仁教授去年发表一篇文章，在这方面应该是领先地位，得到了国家科协的支持，从发病率上来说，麻风病应该算是罕见病，因为目前来看，我们国家没有罕见病病例，但是我们一致认为罕见病是一个非常重要的研究领域，所以说我今天从发病率的角度上谈一下自己的认识，还有刚刚提出的合作的问题，觉得非常好，非常感兴趣。

罕见性疾病，就是发病率在 0.65‰到 1‰的疾病定义为罕见病，但是各个国家根据每一个国家的实际情况，特别是经济发展的一些情况，对罕见病的标准并不一致，比如美国是 20 万以下，发病在 20 万以下是罕见病，日本是发病占总人口的 5 万以下叫罕见病，欧盟是定义是 0.5‰下叫罕见病。

我们国家目前为止，尽管在制药这方面我们国家出台一些政策，特别是最近两年，连续两年，全国人大代表会上好多代表提出一些意见，讨论如何在罕见病这方面立法，这一些政策，引起了国家的重视，但是到现在没有真正的立法。现在立法国家，在亚洲这一块，像日本，像韩国，像台湾地区，都已经有了立法，所以说就目前的发展趋势，我们国家的经济发展这种势头来看，关于罕见病的立法目前是不行的。

罕见病的药物研发，因为得不到比较大的市场回报，实际上整个全球都是处于比较弱势的地位，正是由于这一点，发达国家的政府拿出了优惠的政策和资金来支持这一块，正是因为这一点，我们的好多人代表一直呼吁这个事情，但是罕见病带来的痛苦特别是对家庭带来的痛苦是非常非常让人难以……，特别是我们国家，我们这两年到了一些家庭采样本，真是惨不忍睹，一家出现一个病人，罕见病 80%都是遗传疾病，只要出现一个病人可能好几代都会出现，这个家庭绝对是贫困家庭。

罕见病由于发病率比较低，种类比较多，分布又比较广泛，也决定了罕见病的研究，需要国际性的合作和不同地区的合作，才能对这种病的研究以及治疗提供帮助，从单个病种来说，比如说麻风，它的发病率因为比较低，人群比较少，但是如果是从 6000 多个，因为现在知道的罕见病有 6000 多个，它的比例是相当高的，据统计占了人群总数的 3.5%，我们人群中 3.5%是有罕见病的病人。

另外一个方面对常见的病，从病例分型上来说，不同的分型也应该列入罕见病范围里面去，国际上罕见病研究这一块，国际组织联系还是比较多的，我们国家在这一块，是相对比较滞后的，相对比较落后的，甚至我们对这一块的认识还远远不够，如果按目前的数字推算的话，这一块的数字是不小的，目前我们国家对罕见病这方面的研究，一般是以个案，个别的案例报道为主，零星的有一些关于基因检测的报道，对罕见病机制的研究，几乎看不到几篇文章，而进一步对罕见病药物的开发，可能还没有起步，甚至说刚刚起步，因为药物的研发存在一个经济效益的问题，所以说这一块我们国家面临着可以说是空白，但是这一块我们跟国外比还是很差。

罕见病研究有什么意义呢，一个是对基因功能研究，现在我们公共基因组是我们面临的一个很大的任务，我们知道我们大约有 2500 个能够编码的基因，如何来研究基因的功能，确实是摆在我们这些科技工作者面前的一个非常重要的任务，实际上也是目前我们研究的热点问题，怎么来了解这些功能，从遗传学上，从生物化学上，甚至从生物信息学上这些模式，

应该说给我们提供了一些线索，使我们找到一些罕见的遗传疾病的一些关联。

在过去 20 年中我们已经发现了 1822 个基因的变异，但是有一些个别遗传病，用这些方法我们恐怕很难来发现一些基因变异，比如说和人有关的，情智、认知、智力缺陷这方面有关的，这方面的基因功能的研究，恐怕我们很难用目前我们用的，动物模型来研究，因为动物模型根本它表征不出，或者是表现不出跟情智有关的，和智力有关的，和认知有关的，而罕见病的一些，特别是单基因遗传，恰恰是进行这方面的，基因功能研究的一个非常好非常好的模式。

再一个对复杂病，通过研究罕见疾病来进行复杂病，或者说是常见病的研究，我们认为这也是个难题。很多罕见的遗传病表明，不同的基因突变，它的表型可能差不多，而有一些是同一个基因的突变，但是突变方式不一样，它的表型更不一样，还有的是相同的基因突变，在遗传背景下，在不同的遗传背景下可能有不同的突变。

我们发现一个家族，这一个家族 13 个发病者，有好几种表型，但是这 13 个发病者，都是胶原蛋白某一个基因发生突变，突变的是一样的，有的在床上，有的非常好，有的可以打工去。同样一个基因突变，并且这一个家族生活背景几乎相同的情况下，出现的状况不一样，为什么。所以说我们觉得，罕见病的像这种家族，像这种模式，是一个我们研究这些个基因的一个很好的模型，而这些基因，就目前我们实验室发现的这几个基因，而几个基因恰恰是我们研究骨化的过程当中一些致病基因，很可能跟它有关系，所以说通过罕见的遗传性单基因家族的研究，有可能把我们带入了一些个复杂的、常见病引起的疾病机制。

再一个例子，风湿性关节炎，在研究风湿性关节炎的时候我们发现了一个基因，这个基因是我们在研究风湿性关节炎中发现的，反过来头一做，发现跟肿瘤的发病率关系相当之久，我们做了十几种肿瘤，我们发现都是高位点，所以说我在这里呼吁一下，要非常关注重视罕见病，就像麻风菌这种治疗研究，我们一直做麻风病的防治，几年以前，省府给我们资助经费是 8 万多元，所以我今天跟在座的同行，我呼吁一下。

另一方面，就是合作问题，我简单说一下，罕见病，实际上我们国家是一个很好的资源大国，我们的人多，我们群居的习惯，有利于发现家庭式的罕见病，但是这个发现，需要感兴趣的同行发展起来。我也呼吁一下，我们应该保护我们的资源，我们应该自己早下手研究这些问题。

另外报告大家的是，下个月在济南，山东省将要成立山东省罕见疾病防治协会，我想这可能是我们国家第一个省级的罕见病的协会，我想抛砖引玉的在这里介绍出来，谢谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

针对前面的四位讲者的发言，大家围绕着这个展开讨论，发言的时候，太正式了，讨论的时候活跃一些，对这个观点，质疑、批评，不同的观点，争鸣都可以，大家发言。

山东省皮肤病性病防治研究所 刘红：

我想请教一个问题，2010 年 10 月份的时候，NG 发表一个社论提出，做传染病 GWAS 的时候，要注意一下病原体变异对研究结论的影响，我们知道麻风病麻风杆菌，它的测序一致率能达到 99%以上，但是对于传染病的其它病原体，像结核、疟疾之类的病原体，病原体可

能是不断变异的，所以说对病原体的变异，如何影响传染病遗传学的问题，我不太明白，因为上次专门提出了，在做传染病的 GWAS 的时候必须要注意这个问题，必须要排除这个复杂因素的影响。

新加坡国立基因研究所 刘建军：

这个是肯定的，所有做 infectious disease 的，host pathogen, pathogen 从这个意义上可以 involve host。TB 跟 leprosy 有很大的不同，leprosy 发病率极低，就是大部分的人，有相当好的有效系统可以抑制它的侵入，或者是侵入之后可以消灭它，孤立它，控制它。TB 不行，反过来看 TB, gene of diversity, 它的变化率要比 leprosy 高得多，leprosy, somehow, 这个 pathogen 它自己不太容易变异，它不太容易，人对它的抵御的相对来说，非常好，所以说发病率极低。

当初我也考虑的时候说做 Mycobacteria, 为什么 TB 做得不好，一直做不出来，leprosy 一做就做出，可能跟这个有关系，TB 这个 pathogen involve so good, 人本身的 immune 变得不是太重要的，不论你是完整的 immune system, 还是不完整的，很多情况下你给它一个足够的 exposure, 它都能够 trigger, 进去，所以感染率非常高。最后能不能体验到临床的表征是另外的过程，最起码进去这一关，我们 human 现在还没有自身有一个很好的 defence. 因为 TB 这个 bacteria 变化非常非常大。

在这一点上，所以说你要做 TB, 我估计这个 factor 是不能忽视的，leprosy 可能还不是太多，目前来说作为已知的 sequence 结果的话，没有很大的变异性，非常非常的稳定，这也是为什么 TB 这么难做的原因。最近我们在做一个研究，我们跟很多人合作，在 leprosy 里面找到的，在 TB 里面做，我们做了 2 万多个样本，从印尼、香港、韩国、欧洲、非洲，几乎没有任何的 signal, 解释是什么呢，要么说 TB 跟 leprosy 确实确实有完全不同的机制，虽然说都是 mycobacteria, 要么说，TB 的 host factor 非常非常弱，只有可能是两种解释。所以大家做 TB 的时候，这个问题有点 trick, 我现在不能讲哪个是哪个，因为我们毕竟只是拿了七个基因做，最起码这七个基因，NOD2 pathway, 跟 TB 来讲看来是没有什么作用。另外一个，HLA 在 leprosy 非常非常相关。在 TB 的时候，这么多年来，也没有完全正式性的 HLA 建立起来，这也是一个非常 trick, 为什么 TB 的 HLA somehow 不是很 important, 是什么原因造成的，可能也不太清楚，现在还比较 confused。

山东省皮肤病性病防治研究所 刘红：

谢谢刘教授，就是按您的说法呢，现在从研究设计上来说，我们没法对这个问题从设计上进行规避，我们还只是单纯的来做。

新加坡国立基因研究所 刘建军：

因为现在 sequence 是比较 powerful 的，如果有其它的可能的话，你搜集样本了之后，在同样的个体上 pathogen 的 information 能拿到的话，对下一步的解释可能会有很大很大的

帮助。以前的 almost impossible, 现在有可能, 真的有可能, 同样的基因里面看, 可能要取一个 tissue, 比如做 leprosy 也好, 有可能能测出 bacteria, 直接做 variation, 直接可以做这个分析。

山东省皮肤病性病防治研究所 刘红: 好, 谢谢。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁:

我们今年夏天还有一个会, 两年一度, 有一个全国的性病防治大会, 这个会可能参加的是皮肤科的。皮肤科分三大摊子, 一拨人弄皮肤病的, 一拨人弄麻风的, 一拨人弄性病的, 我们是三边都有, 所以三个会我们都参加。性病会在海南岛开的, 有很多国外的专家, 一个美国专家分会场是讲梅毒的, 大家知道梅毒的螺旋体, 它们那里大谈螺旋体不同的亚型, 造成不同的梅毒临床的表现, 大家梅毒螺旋体感染了之后, 有人会出现神经梅毒, 会出现痴呆, 像著名的将军麦克阿瑟将军, 晚于死于神经梅毒, 傻了, 有的人感染了梅毒之后, 没问题, 还有的人感染了梅毒, 仅仅出现皮肤上的表现, 为什么造成不同的表型? 梅毒有六、七个亚型, 梅毒螺旋体第一个亚型, 专门确认这个亚型引起神经梅毒, 把这个病原体提出出来, 感染了有的人产生神经梅毒, 有的人不产生神经梅毒, 同样的病原体, 对不同的人, 首先把病原体确定了是什么, 然后选择感染者, 非感染者, 当然这个更难了, 暴露和非暴露, 别的可以说暴露和非暴露, 结核可以暴露, 性病的免疫力, 将梅毒杆菌打到身上去, 谁敢打, 另外梅毒的感染跟个人行为有关系, 性传播疾病, 所以这个研究, 所以这个病例的对照选择可能比较难。

北京友谊医院皮肤科 翁小满:

现在四个国家的麻风菌, 麻风菌在序列上高度一致, 一致到 99.995%, 差异很小了, 但是现在科学家仍旧提出来要对全球的麻风病进行全基因的测序, 研究麻风病与基因表型的关系。我对这个研究持怀疑的态度, 但是我拿不出依据来。

新加坡国立基因研究所 刘建军:

有很多人怀疑, 我们最初的检测方式不是太好, 不是太 powerful, 它们认为新的 sequence technology 比较 powerful。有可能我们以前得了结论, 没有看到 variation, 可能是一种 overestimated, 太简单化, 因为它的实验手段不是太 powerful, 可能只是 PCR。如果这个过程中是不是有无形造成了一种简化, 丢掉了很多的东西, 这个就很难去考虑。所以有人现在想说, 回头我们再用新的, 我们现在讲第二代的测序方法, 重新去测, 是不是能够测出来有不同, 有这个可能, 我只能这么讲, 因为我也不知道, 我觉得有这个可能。因为最起码现在人们还无法解释为什么, TB 变异这么快, leprosy 就是不变, 好象从感性上觉得好像不可思议, 当然也要考虑, 确实 leprosy 它和 TB 不一样, 它 lost 很多 gene, 这个过程中什么造成的, 最后这个结果变得, 丢掉很多东西。很多重要的基因不在那个地方, 这个问题在测序的话, 我觉得还是有意义的。

山东省医学科学院 韩金祥:

这个 GWAS 技术对于易感基因的寻找呢,应该是发生了一个翻天覆地的,突飞猛进的变化,这里面的文章发表在很高层次的杂志上,这个技术在学术界有争议,包括刚才刘教授提出了一些关于 GWAS 一些问题。

另外呢现在全基因测序,价格有点贵,以至于我们许多实验室不一定能够承受,第一你怎么理解 GWAS 的技术目前存在的一些问题,第二个是就是随着全基因测序的这个问题, GWAS 技术的发展,能不能展望一下。

新加坡国立基因研究所 刘建军:

现在有很多人关注这个问题,现在 exome sequence 来了,是不是 GWAS 会被 exome sequence 所取代,所以我们不能做 GWAS? 我们几个问题,跟大家探讨一下,首先你要知道 exome sequence,只是 target less than 5 percent sequence。你要做 human genome,现在一般大部分的 exome sequence 所做的 capture,一般在 30 X 左右,最新的可能到 50。Affy 最新的产品,50X 拿到的 sequence,也不过是 2%,你要记住一点,你只是在研究 genome 里头一个 2%的 component,当然这个 2%可能是最重要的 2%,coding 它,但是对所有的 reported,所谓的 rare variation,对于这些 sequence 是肯定不在里头,有很大一部分的 variance 是肯定会丢掉的。所以从这个层次上讲,exome sequence 还不是真正的所谓传统意义的 whole genome,毕竟是 95%的 sequence lost。

那么 GWAS 从这个层面上感觉,好象是 whole genome,最起码我们认为是在所有的 whole genome,很好的 cover,在另外一方面不是很好,除了 whole genome 外,sequence 的限制, GWAS 只能看到,5 个 percent,或者是更高的,往下的又丢掉,看不到。

这两种方式,所丢失的,所看到的,是不太一样的,它 overlap,会比较小,就是在 common and coding variance,可能会是一样的,然后所谓别的 information,都不太一样。所以我感觉这两个方式是 complementary,是互补的,为什么叫互补的,因为对大部分的疾病来讲,它的易感基因有很多不同 allele,有 common allele,有 rare allele,有 coding。如果真的想对某一个病种有一个全面性的了解的话,这两个东西都需要做,只有什么时候,我们觉得这两个都 cover 了呢,出了 whole genome sequence。那个时候,我把所有的全部大量的做,那么说我也不需要做 GWAS,也不需要做 exome sequence,那一天什么时候到来,我觉得还是要等一段时间,在这之前,所有的 GWAS,跟 exome sequence,都在同时进行.这两种所寻找的东西,不太一样,有可能会找到同样的基因,但是不同的 mutation,一个是 common,很有可能一个找到 coding,一个 weak,一个 strong, maybe 可能,但同时我觉得这两个事情都需要做,complementary 不要把它们当成敌对的方法,这两个都不是敌对的方法。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁:

各位专家,我们进行下半段的讨论,上半段我们谈了传染病遗传易感性的研究现状,对

病原体、宿主等特点进行了非常好的交流，同时我们还跨到下午的题目上了，提到了发现易感基因的免疫方法，全基因组关联分析，外显子的测序，而且呢关于外显子测序跟 GWAS 测序是不是可以取代，不可以取代，是一个很好的补充，有了新的技术，新的手段，才可能取得一些新的成果，一些进展。

由于时间有限，我们第一个阶段，主题到这里，我们转入下一个阶段的讨论，我们发现的问题还可以随时提出来。第二个阶段确立主题发言的专家，首先请山东大学医院李士雪教授，就公共卫生政策的制定以及传染病的防治等方面给一些独到的见解。

山东大学医院管理处 李士雪：

今天非常高兴，在座的各位都是大家，都是传染病防控方面的大家，刚才听了以后学到了很多的东西。让我谈一下，传染病与公共卫生，我觉得没有任何的准备讲到哪里说到哪里，今天的主题是传染病，无论是遗传易感性也好，还是其它的问题，主题是传染病，讨论传染病的问题，终于有了一个公共卫生的人在这里说话，对于传染病，如果没有公共卫生，好象这个事情，公共卫生存在的基础没有了，公共卫生从哪里来的，公共卫生从传染病防治才有了公共卫生，原来公共卫生最早的任务就是传染病防治，包括传染病也包括其它的疾病。

现在的公共卫生，当然和过去的公共卫生有不同，传染病的发生发展和转归非常的复杂，受到传染病的影响，受到工作场所的影响，也受到社会经济的影响，也受到我们社会的影响，以及心灵的影响。由此我们产生了很多的学科，我们环境卫生学科，我们的营养学科，后续呢再就产生了我们的社会医学管理，这个跟社会因素也有关系，我们整个的模式发生了很多的变化，传染病的防控手段发生了变化。

今天我们谈传染病，谈基因也好，遗传因素也好，落脚点主要还在于传染病的预防和控制，所以说你无论怎么做，做什么工作，最终落脚点还是谈到传染病的预防上面，如何预防，如何控制，我们研究基因，只是研究传染病控制和预防的方面，传染病的预防和控制绝不单单是基因的问题，也绝不单单是遗传的问题，它是一个复杂的问题，传染病的预防和控制，必须站在一个更高的层面来讨论。

因此我们想，传染病的防治与我们的政策有关系，与我们的法律有关系，又有了我们的卫生的经济学，卫生管理学和卫生法学，我们的学科与疾病的发生发展转归是密切相关的，所以我们讲，传染病的防治是这样的。

但是目前，我们谈公共卫生，谈传染病，公共卫生和传染病，最初是密不可分的，但是现在公共卫生的发展和传染病是越来越远了，现在在座的已经很少有公共卫生的，现在的公共卫生与传染病越来越远，我们最早的公共卫生学院，前身叫卫生系，卫生系最强的队伍就是流行病，流行病里面最强就是传染病，原来我们公共卫生学院，有一个专门传染病教研室，传染病教研室的人都是在传染病工作。我们数一下我们山东省传染病防治，包括其它一些寄生虫病防治的大家们，都是我们学校的人，都是我们学校的教授，包括我们做麻风的也是我们学校的教授，我们最强的队伍就是做传染病，最强的教研室也是流行病，这是我们的基础。

公共卫生学院的学生必修课之一就是传染病学，临床实习，时间最长的也就是传染病医

院来实习，现在的情况不同了，我们学校传染病教研室已经不在我们学校，现在又从我们卫生系划到你们医学系，医学系又划到临床，基本上就没有了。原来传染病老的教授们，相继退休后，没有专门的老师了，实习也取消了，我们好多的学生，没有传染病的实习了，教学的环节，在传染病的预防控制里面，公共卫生已经落寞了，没有一个很好的队伍，包括我们现在培养的学生，到了疾控部门去做传染病的防治，很多的传染病都不知道，都不认识，也不了解，防控非常的困难。

第二个方面在传染病的研究方面，研究方面也应该有公共卫生强大的声音，最早的研究也来自于公共卫生，一些传统的流行病学的经典的研究方法，大多是在传染病研究当中诞生出来的。公共卫生应该发挥公共卫生的优势，就在于它的人群研究，现在的研究我们又走到了另外一个方向，就是我们做流行病和做卫生统计的都在做基因，都在做分子，为什么要这么做，因为不这么做不能发表文章，所以我们做流行病的人，卫生统计的人都在养着小老鼠，你到我们的大楼一看，我们过去都不是这样的，现在到每一层都在养小老鼠，为什么这么做，不这么做就不能发文章，不能发文章就会有一系列的问题，逼着大家做这个问题，那么丢失的就是人群和现场。现在没有很多人去关心我们的人群、现场，我们的队列是什么，没有人这么做，因为周期比较长，效果不明显，不确定，但是人群的研究是非常重要的。我们的流行病学还是教育部的重点学科，如果说我们仅仅就再一些这样的基础性的研究，我们的传统就丢失了，所以研究里面，现在搞基础的呢，反过头来我们做人群，做现场，这两者我想应该有一个有机的结合，发挥各自的优势，这两者都是必须的，都是需要的，但是如何发挥各自的优势，结合起来来做，可能这是一个应该是一个比较好的方向。

所以凡是做的大的科学家，首席科学家，首先要具备一个领导的能力，组织的能力和协调的能力，能够动用各个学科，发挥各个学科的优势，把它有机的组合起来，这样才能做重大的公关的项目，所以我们不能做单打一，我们做基础，我们做那个……，可能对大家来讲也很累，在研究方面公共卫生应该起到重大的作用，但是我们的作用不够，而且我们有很好的现场。我们青岛的疾控中心有一个庞大的双生子队伍，但我觉得没有做很好的利用和开发，紧紧依靠公共卫生的人是不够的，所以这个时间就需要有更多的专业的人来利用它这个资源，因为它有很多的双生子，有 1000 多对双生子，它这个队伍非常大，做的研究里面可以做很多的研究，取得很好的效果，现在用的是不够的，这个方面公共卫生有它的弱点。

第三个传染病的预防和控制里面，我想公共卫生更应该发挥作用，在传染病里面第一个问题是预防，怎么预防这是重要的，出现了之后，才谈上控制。我们现在公共卫生的预防，传染病的预防里面显得非常的苍白。大家都印象最深的就是 2003 年的非典，非典一来，把整个公共卫生体系冲得一塌糊涂，不堪一击，我们动用国家的资源抗击非典，非典是这样，禽流感也是这样，一个小小的禽流感，把公共卫生体系要搞垮，去年的甲型流感也把公共卫生体系给搞垮了。

好在 03 年以后中国重视了公共卫生体系的建设，但是目前来讲，与我们想像的公共卫生体系还有很大的差距，投得钱不少都干了什么，都盖了楼，都买了设备，所以有了大楼有了设备，与传染病的防治相差很远，它起不到预防和控制的作用，公共卫生体系，预防控制里

面有很多的工作要做。

那么在我们的疾病预防控制体系当中，在我们现有的疾病预防控制中心里面，也有一些很大的疑问，我们现在的人员里面，人员里面大多是公共卫生学院毕业的人，临床医院毕业的人很少，所以一旦出现传染病疾病的事件，那么在疾病的诊断、处置方面就显得束手无策，所以我们预防队伍里面一定要有一定比例的医务人员，只有这样才能做好疾病的预防和控制。

我想在三个方面的内容，一个是教学，为我们的预防控制提供人才储备，另一个是在科研方面，一个是在最后的预防和控制方面，公共卫生都应该走在传染病的前面，也就是说都应该起到一个旗舰的作用，但是现在的状态并不是完全如此，当然在公共卫生领域里面也有很多亮点，现在大家做的比较多的是地理流行病学，空间流行病学，还有我们的遗传流行病学，做得很多，也做得比较的成功，我们公共卫生学院的薛教授，就在做地理流行病学，空间流行病学，跟谁做，跟复旦大学的金教授，现在的金校长合作，在这方面做的还是不错。另外一个我一个同学做遗传流行病学，在英国剑桥，它是从一毕业，本科在我们那里读的，硕士、博士在复旦大学读的，现在在剑桥，现在做的非常好，它经常回到国内里面来，它是在这个方面在国际上很出名，我们在这一方面应该讲很有作为的，但是我觉得现在应用的不够。

我总体希望就是公共卫生的和我们做临床医学的人，做基础研究的人，各方面应该联起手来共同来对付我们的传染病，最终达到传染病的预防和控制的作用，谢谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

李教授谈宏观上，传染病与公共卫生，张国成教授谈的是麻风病的流行问题。

中国医学科学院皮肤病研究所中国麻风防治协会 张国成：

本来准备了一个片子，时间来不及，在这里简单说一下，这次来向大家学习的，麻风病几千年在中国流行，到现在还没有得到控制。麻风病大家都可能知道，是一个传染病，主要是麻风杆菌，跟结核一样都是杆菌，麻风杆菌是几代人的工程，因此麻风病作为一个传染病来讲三个观点，一个明确的传染源，就是没有治疗的，但是临床上感染了，刚才孟教授讲了传染期、潜伏期很长，这些潜伏期当中的这些人带病的，传染、潜伏期多久问题需要大家讨论的；再一个，我们没有麻风杆菌的培养以及预防做不到，完全做不到，那么预防方面是一个大问题，这是我讲的传染源的问题。

还有一个传播途径，怎么传播的，现在国际上的说法，当然接触，那个没有问题。但是现在有一种说法，已经基本上一致的，就是呼吸道，跟结核（肺部）的呼吸道不一样，它是飞沫，麻风杆菌喜欢在鼻黏膜生长，温度比较低，麻风杆菌喜欢在人体的哪个部位生长？比如鼻黏膜，就在这个地方，像梅毒一样，非常多的麻风病人后通过不良的行为，挖鼻孔，打喷嚏，喷到别人的呼吸道，这样一个传播，空气的传播不一样，这是传播的途径。

易感人群，所有的人都是易感人群，感染率很高，但是致病率很少，取决于很多的因素，我们也可能存在易感基因的影响。但是麻风病跟个体的免疫力非常密切相关的，它有细胞免

疫反应，也有体液免疫反应麻风杆菌感染以后，也可能是轻型的麻风病人，也可能不治疗就好了，还有抵抗力很强的人，就很少感染，还有中间界限类，瘤型麻风，细菌查菌 4-5+，皮损广泛的存在，侵犯外周神经，因此从搞研究来讲，免疫学的研究对麻风非常的影响。

中国对麻风的影响，从 40 年代，50 年代，那个时候 40、50 万，我们现在只有几千病人，现在我们控制主要的策略，我们 50、60 年代采取的大普查，全民普查，传染病全部筛选出来，然后警察把他们抓起来，搜集了 600 多个麻风病人。尽管国外非常反对人权，但是我经常在国际上说，这个是中国控制麻风病做出了非常了不起的贡献，麻风得到控制，这个是非常有功劳的，当然后来有效的治疗，终身治疗的效果不好，过去 50 年代以前没有任何的药物治疗，麻风也能治愈也能好，像 40 年代、50 年代解放军的病人，我们到了 60 年代普查的时候，这些病人也好了，就是留下后遗症就是“畸形”，因为它侵犯了神经，破坏了神经系统，导致了其它神经系统上面的损伤，眼睛的问题，面部的问题，手足的问题等等，这是我们麻风治疗的问题，不治疗，过几年细菌就慢慢没有了，人体有免疫力，能够慢慢愈合。

因此我们刚才讲我们的国家采取的措施，在研究方面，过去我们也做了一些早期的麻风病的诊断，最早我们做的组织病理学的切片，因为 100%的麻风周围神经都有缺陷，但是只要发现周围神经末梢，我们里面有淋巴细胞浸润，我们就可以作为一个早期诊断，在国际上发表了一些文章有认可的。后来我们有教授也做了一些正常值的一些实验，也测定它的抗体，但是正常人群当中没有什么差异，我们在云南做了几千例，正常人也有 40%的抗体阳性，有的人经过五年的观察，这些人群当中也是 2%，麻风人群那一部分，可疑的家属人群也是差不多，也没有什么影响。

对易感基因方面，我们每年 1600 多个病人当中，有 1/3 是家庭易感人群，说它是遗传病不合适，但是与遗传基因有没有关系，我们做了深入的研究，这是得到肯定的。那么 1/3 这些家族内的感染，其它有没有问题，这是需要我们探讨的问题。

还有一些麻风存在的问题，现在跟过去 60、70 年代不一样，我们的病人现在 1/3 之多，有的达到 40~60%，国内外都有讨论反应不一样，得了病有反应，机体的免疫状况非常的活跃，要么一型反应，要么二型反应，二型反应一般都多形性红斑，一型反应往往是说少菌型，神经炎症疼痛，这个非常痛，怎么样能够早期发现我们的反应病人，这个病人可能在治疗过程当中发生反应，这需要我们研究它，怎么样早期发现。更重要的是我们早期诊断，早期发现病人非常的重要，刚才我们讲了，就是这个问题现状，有的潜伏期 20 年，当然也有人们对麻风的知识的缺乏，很多医院都是皮肤病误诊了，更重要的是我们只能靠临床发现诊断，因此晚了，已经传染了很多人。假如我们现在在座的有一个流行病人，跟我们在一起开会，说不定有几个已经感染了，但是我们不知道，（没那么可怕吧），我是说感染，不是说发病，可能会感染，比如说有一些不良的习惯，挖鼻孔的习惯，我讲更多的是，非常强调行为方面，不一定是性行为，像挖鼻孔的习惯，鼻子里面最脏，打喷嚏出现什么病毒都出去了，麻风同样如此。因此，同样早期，我们这些专家们讨论研究新的方法。

有没有可能基因，或者这些碎片，或者麻风杆菌的东西，成分，通过我们实验室检测到，至少我们确定它是高危人群，我们高危人群可以采取化学预防，我们有疫苗可以化学预防，

尽管我们现在没有高端的方法，但是我们已经提出来了，世界卫生组织也已经提出来了，预防怎么预防，可以对那些所有我确定的高位人群都进行，家庭所在，家庭人员，我进行化学预防。有些国家已经做了，我们也想尝试这个方面，都是被动的，怎么样主动发现真正的高危人群，他感染了，我吃一点药，他就不会传染也不会得病，这是我们麻风病存在的难题，当然还有其它的药物的问题，氨苯砒一吃药以后，造成肝脏损害，我们进行下一个课题，对药物综合症不管是麻风病，皮肤病也会遇到这样的问题，很多皮肤病用氨苯砒来治疗，效果很好，这里面也有存在一些问题，有些个体的差异，具体存在哪一种什么因素，就容易出现不良的反应和药物综合证的方。你们能关注我们麻风，能参加我们传染病易感基因的主题，但是我们还是比较关心麻风问题，尽管现在麻风不多了，但是现在麻风出现问题也是有的，我就简单讲这些，谢谢。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

前面是传染病和公共卫生面临的问题，麻风病的流行和挑战都是问题，下面我们进入我们的主题，传染病与遗传易感性研究的意义，后面还有三位专家的发言，下面请青岛大学医学院的姜振家教授，给大家做一个讲话。

青岛大学医学院附属医院 姜振家：

尊敬的各位专家上午好，我的工作可以说和参加这个活动，一开始感觉有点远，我的职务是青岛大学医学院的书记和附属医院的书记，如果说有关研究的话，我的研究是卫生政策和现代医院管理发展的问题。我来了以后，我来了非常的有意义，刚才李士雪教授也讲，作为公共卫生上面的人参加这个活动的非常少，我作为一个政策研究方面的同志，参加这个沙龙非常的有意义。

大家知道传染病的问题，传染病的研究，和传染病的防控，我认为不仅仅是我们这一个领域这一部分专家能够做的事情，大家知道在我们旧中国，实际上传染病是影响我们中国人民幸福、健康和生活的重大的问题，1958年我们的毛泽东主席听说全国消灭了血吸虫病，新中国成立了这么多年，到58年才彻底消灭了血吸虫病，专门写了七律诗《送瘟神》。

我想参加这次活动，我的体会是，在传染病的研究方面，包括传染病的易感性研究方面，首先需要更多的层面上，更大的范围内来设计，需要更多的人关心关注支持，我的感觉，在现在这个时代，传染病，除了SARS，禽流感，突发的，大范围的，传染病以外，在更多的时候，这个领域，我感觉在国家层面，重视还是不是太够，现在包括精神疾病，心理疾病，我感觉关注的程度比我们传染病关注的高，首先我们中国科协和学术沙龙，把传染病，把传染病的易感性研究作为一个话题来讨论非常的必要。

第二个我想作为我们国家，现在在世界是一个大国，以胡锦涛总书记为书记的党中央在十七大的时候，确定了以人为本的科学发展观，我想核心把人们的健康，人的生命发展，作为我们党和政府考虑一切事情的出发点和落脚点，另外从国际上，无论是国际形势，综合国力发展也好，对传染病的关注和研究，有效控制，也是一个负责任的大国应该做的事情。我

记得 03 年的时候，到美国去，美国人对我们，眼光应该不是很友好，因为非典的时候，我们发病的原地，我想从这个角度来讲，应该是充分的重视，传染病的发病机率，预防和治疗的研究，希望各位科学家，要重视当今科学发展的规律。

大家知道人类一直在研究探索的过程当中，进入二十一世纪，现在各方面，我们国家在不管是科教兴国也好，人才强国也好提出了很多的理念，但是现在我们很多科学家，研究的越来越专，越来越精，越来越细，细到最后，到了分末还没有搞清怎么回事的专家也是有的。以前我认识中国海洋专家的一位院士，它搞海浪研究，直到它几乎不用做什么工作的时候，它依然没有放弃这个研究，但是依然没有很大的成绩。我想说什么问题呢，就是我们科学在发展的过程当中，从过去的学科概念，从分化交流演变，一种新的概念，在不断的通过交叉渗透，不断的演进过程当中，出现新的学科，新的观念，我们国家这个层面，学科教育目录，现在修了很多次了，现在新的学科教育目录，次次不能公布的原因是什么，就是科学家对学科的概念，对学科划分的标准，争持不下。新的学科教育目录下来已经有了很多稿，我记得好像请了上海交通大学，清华大学很多学校都做一些研究，为什么这样呢，因为科学的概念，学科的概念下，在新的阶段，变得越来越分不清楚，为什么呢，就是因为需要我们各位科学家要更加树立全局的意识，合作的意识，交流的意识。

我想建议各位，今后这种活动要经常有，这种沙龙经常搞，我今天参加这个活动非常的受益，我本人代表我们学校，也非常真诚的邀请大家，到我们青岛大学，到我们青岛医学院去交流、去做客，开展更好的沙龙活动，因此推动我们整个的科学发展，迈上更高的科学的台阶。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

到时候你发邀请，我们都去啊，下一位请王绪敏，讲的是传染病易感基因产业与未来发展，我给你前面加两个字，以迎合这次的主题。

中国科学院北京基因组研究所 王绪敏：

非常感谢两位张老师，主持这次沙龙，上次张所长在成果发布会我也去了，非常振奋人心，我就是泰山脚下的人，咱们山东人出这个成果非常的高兴。今天参加这个沙龙，我感觉这个形式非常好，可以畅所欲言，可以有什么说什么，各位专家各位老师都说了，易感性基因的研究以及公共卫生方面的一些建议。我说的可能比较远了一些，我说一下纵向，时间上比较远。

我是非常有幸参加了人类基因组计划以及 Hapmap 计划（都参与其中，对于刚才我们现在这些研究都是以人类基因组计划和 Hapmap 这些数据为基础的，这个我也非常的认同，现在是基因功能的研究，应该是生命科学二十一世纪最重要的主流科学，比尔盖茨说下一个创造出更大财富的人是出在基因的领域，可能有一定的夸大，但是从最几年的发展看出有所道理，像 google 跟 IBM 已经联手开始进军基因治疗，基因诊断这个产业，它们成立网站来做基因检测，美国经济学家计算过到 2020 年基因产业，所产生的经济价值和经济效益将超过 IT，我

想这就是为什么谷歌和 IBM 联手进军基因产业的原因吧。

我们产业前景离不开技术的发展，像我们基因组的计划，最早可能是尼克松总统提出，战胜癌症这么一个想法来督促成功的，人类基因组这个计划促成了几个相关的产业，比如说最重要的测序仪，反过来测序仪又促成了人类基因组计划的提前完成。今年 6 月 26 号还是哪一天，我们实验室组办了人类基因组计划草图发布十周年，我们也是想通过这个纪念的活动，向大家呼吁一下，我们基因的产业有多么大，也是非常的重要，人类的基因组的包括三个阶段，一个是前基因组时代，前基因组时代，就是我们花了 13 年的时间，成立了基因组，然后就是后基因组时代，Hapmap 数十万的 SNP 位点，然后后面的后续发展，可能咱们常说的个体化的基因组时代，应用我们个体化的力量，这方面可能觉得对咱们易感性的基因，可能前期的研究，不像癌症，像其它的遗传病那么起步比较早，这个应用的还更远一些，但是也是有更加好的前景。

现在测序技术发展很快，未来的几年可能 1000 美金测一个人的基因序列，非常有可能，昨天还探讨一个问题，1000 美金测一个人的基因组会有多难，现在有些实验室已经实现了 1000 美金测一个人的基因组，制约在哪里呢，一个是前期的研发成本，数据上来说已经拿到了，再一个是信息分析，咱们现在还没有那么大的信息分析的能力，像第一代测序仪，到现在能看到的是第四代测序仪，像第一代测序仪是低透量，长片断，第二代测序仪是高透量，短片断，第三代测序仪是高透量，高速度，长序列。

我们有一个项目是在做第三代的测序仪，为了就是适应时代的发展，因为我们现在所有的测序仪都是制约于国外的测序仪，如果我们没有自己的技术，自己的设备，后面的基因产业也会受制于人。我们现在已经做出来相当于第二代也好，2.5 代也好，正在进入调试阶段，下一步我们做第三代测序仪，第三代从单纯试剂上来说，100 美金即可。对传染病的易感基因，还有其它的易感基因，测的话，还是非常快的，但这也是一个比较远的，比较横向的，因为我们这个技术多学科的发展，刚才也说了，单纯靠一个方面是做不出来的，我们现在通过这些合作，我们发现，其实我们基因产业也可以促进它们的发展，因为我们测序仪发现后边的信息处理 IT 是跟不上的，因为我们单个分子的反应是非常快的，但是读取数据跟不上，硬盘转的速度也跟不上。我们现在想办法，把这个酶降下来，如果它的硬盘读取速度跟得上，我们的测序速度可能会更快。

再一个要求是对半导体的加工，我们跟半导体所合作（同音），单分子的话要在一个纳米组，它们现在也在摸索，这是简单说的一些技术，技术对我们这个产业的促进是非常关键的。

下面我说一下我所了解的，在哪些方面的应用，我们现在所做的这些传染病的易感性基因也好，其它的易感性基因也好，最终的目的是为了人类的健康，为了应用，这个应用可以怎么应用呢，前几年应该炒得比较热的是基因检测，基因检测还是很有前景的，现在大家说的这个，现在再做，现在成本还是比较高的，但收费还不是太贵，可以为了更好的搜集数据，前期的易感性基因的研究基础还是差一些，所以说前期搜集数据可能非常的重要，基因检测，应用临床的可能就是这里，叫做基因诊断可能比较的合适，主要是对疾病的风险预测，我们现在叫治疗，在前期的如果可以早一点发现的话，可以早期预防，检测比较强，比较灵敏，

比如说像传染病，我们可以把甲肝、乙肝、麻风病的易感基因我们研究的很深，都知道，通过测序的方法，一下子都可以全出来，心脏病、癌症所有的，现在用的话，都是单个的基因，像结肠癌、乳腺癌的基因可能大家用的比较多，像传染病的基因比较复杂，用得比较少，但是我们这个是一个非常好的前景。

再一个是基因治疗，前几年炒得比较热，这几年也是冷下来了，这也是以后发展一个重要的方向，为什么冷下来，一个是前期的基础研究的比较差一些，没有把最基本的机体研究好、研究完全，再一个基因的治疗的方法可能还是存在一些问题，但是从第一个基因治疗的业务做起来之后，现在也是还有好多的公司研究这个。

再一个是生物医药的发展，特别是近年来，科技部立了好多的项，针对抗体药物，还有其它的药物，抗体药物都是针对的靶分子，包括易感性的基因。像张所长发现的那几个麻风病的易感基因，如果过去功能研究比较清楚的话，用这几个基因，当作靶点来发展新的业务，现在也有好多的公司找我们，有些已经发现清楚的靶点，有的是合作一起找靶点，这个易感性基因的发现，对生物医药产业是一个促进，一个是可以作为靶点，再一个是针对基因治疗这一块。

另外一个是个体化医疗的兴起，这个可能更会远一些，这个可能还是需要依赖于技术的进步，比如刚才说的测序仪的进步。

二十一世纪的医学，将从疾病治疗向健康医学发展，就是大家说的之前的预防。长期以来医学都是直接研究病，没有注重前期的预防，个体化医疗兴起之后，我们整个的可以由于测序成本，和其它技术成本的降低，每个人会有一个比较系统的数据，传染病一些易感基因也好，到时候我们对医生看病很方便，大家可能我觉得是太远了，我觉得应该是5到10年之内技术上可以实现，我们做测序仪发现，医学上的原理已经突破了，关键是后面的IT，还有其它的加工方面的能不能有所突破。由于时间关系我就先跟大家交流这些，我觉得咱们易感性前期的研究非常的重要，对咱们后来健康的产业也是非常的有意义，谢谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

刚才几位专家对传染病，公共卫生麻风病的流行，面临的挑战提出了很多的问题，姜书记、王教授对传染病的发现，传染病疾病的研究、预防、诊断、治疗，提出了一些展望，其实对于多基因遗传病，复杂疾病易感基因的发现另外一种现象，有许许多多的争议，发现了这么多的易感基因，到临床有什么用途。比如说携带麻风病7个易感基因，未来如果感染了麻风菌以后，可能发病的概率是10%、20%，普通人的发病可能是百分之零点零零零几，除了给病人造成心理上的一定的恐慌外，一定不会发病么，因为造成疾病的因素非常多，不但全是易感基因的问题，社论最后的结论呢，还是应该积极的把它推到临床上去，医学科学研究的最终落脚点要服务于我们的病患，这是一个最终的目的，无论你怎么做，怎么样高级，最终要服务于病患。

全基因关联分析，到临床到底有什么用处呢，全基因关联分析是一个强大产生数据的方法，产生一个DNA的变异，变成有效的临床数据，这个方面可能还有很多的问题要做，这个

方面刘建军教授做了很多的探索，我们现在请刘建军教授发表一下对这个问题的看法。

新加坡国立基因研究所 刘建军：

对麻风来讲，一期预防你没法做疫苗，大部分是靠药物预防，药物预防几乎不可能全种群，所以找到高危人群是先决条件。我觉得在传染病是存在极大的可能性，首先感染源的发现，你的 search base 就小了，如果我们现在看的就是这七个基因，如果按照人的携带七个基因，一个都不携带的，一直到携带七个的，它们之间的 risk 差距非常大，为什么我说传染病，传染病目前来看，TB 放在一边，其它传染病所发现的基因，单个的 allele，大部分是增加 40%的，一个非常大，为什么现在做传染病 GWAS，现在做的时候，都是几百例做出来的，因为它的强度比较高，如果是说现在在一个预防，我找到一个新病人发生，把周围所有人的全部用化药进行预防，在某种程度上可能会很难接受，如果说你能去 screen 这些人，还有周围的人的 geneticly profile，那么对他们来说，就是一个很好的建议。你应该怎么做，药物治疗，预防性的药物治疗。这方面，我觉得基因会有相当好的帮助，会有针对性的，但是我不相信，把它推到种群里面做，把中国人全种群的做，没有意义，这个菌的爆发点有限，什么时候可以做，高发区可以做，具体到某一个发生点可以做，这个基因的预测，不是没有针对性的，大规模的种群没有必要，我要有针对性的，在做药物预防治疗的时候要有针对性。

今天只是第一个 study，我们还会做进一步的研究，我相信它的基因，不只是七个，肯定还会多，我们会把这个基因的数字推到一定程度，你 prediction 有可能差十倍的 risk，在这一个层面上，你是绝对有足够的理由，去说服这个人，你来 taste 这个药物预防性的，这一个层面我认为在传染病上，要比别的疾病容易实施，传染病有一个源头，比较容易发现高危人群，利用感染和基因相结合，我们觉得比较可能做成 risk prediction，然后结合预防，有些病拿出来就没有办法，比如说 breast cancer，你做了一个预测，risk 比别高两倍。但是传染病不一样，你可以进行这样的预防。

还有一个问题是，张福仁老师提出临床表型问题，我觉得这个方面呢，遗传也会有所帮助，因为我们看当时掌握了七个基因，其中我们做了一些，就是把临床上的两个亚型做了一个比较，六个基因跟两个亚型都有关系，其中有一个基因只跟一种亚型有关。当时我们认为这个结果之上，在过去有一个争论，争论什么呢，麻风病的临床不同表征，是不同的病，还是同样的病一个不太一样的机制，我们认为它是同样一个病，因为什么，有共同的前期的机制，但也有不同的地方，后期有一个基因作用，造成不同的临床表型，为什么我们找六个共同的异质性，因为我们当时计划做的时候有局限性，我们把所有的病人总的一起做，我们丢失了一部分，下一步我们要再做计划的时候，分成亚型去做，我们通过这种来做，就可以找到更多的跟亚型表型有关的基因，这对于临床会有更多的帮助，不是指高危的，而是对已经感染的之后，后期的有没有影响，这是我感觉很具体来讲，对麻风病找到的基因很有可能做的事情。

然后第三个层面，前头我们一直不能 capture，也没有 animal model，我就一直在 wondering，如果真的是把基因找完了，你要说把一个 mouse，把所有这一些弄好了之后，你是不是可以

感染了，不可能，你拿麻风病感染小鼠不可能的，为什么呢，它有足够的 immune defence，如果在人上做出来之后，理解之后，我们可以不可以用这种方式做成 animal model，这个 model 不是一个 natural model，是一个 knock-out model，但是只要有这个 model，很多别的事情就好做了。现在就是没有任何可行的 animal model，当然你到南美去捉 armadillo，只不过不是一个实验性模型，所以说只从这个层面也有可能帮助，我是这样想的，我是想在三个方面给大家一点我的想法。

中国医学科学院皮肤病研究所中国麻风防治协会 张国成：

谢谢刘教授，我非常的赞同，我也是希望能够对我们的麻风病高危人群能够确定更明确一下。对慢性病，王教授提出来的，进行了基因的测序以后，我发现很多女同志有乳腺癌易感基因，我们怎么办，给她治疗，还是切除，现在存在这个问题，对慢性病跟传染病可能有一些差异，刚才刘教授讲了，传染病跟传染源、病毒、细菌一些东西，肿瘤上面，慢性病，还有我们的痛风等等这些慢性病，我们想知道，你这个测序之后对临床也好有什么作用？

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

现在对单基因病，一个基因突变造成了致病，可以做到有效的预防，这种有效的预防包括孕前的预防，怀孕以前的预防，怀孕以后的预防，以及出生以后症状前的诊断，技术是非常成熟的，我们现在也做一些病的诊断，其中好多好多的病，这种病以后父亲也这个病，40多岁，活得很艰难，但不会影响生命，生活质量受影响，当下一代儿子生出来了，也长大了，又生这个病，不想让第三代冒这个风险，不想让他的孙子再得这个病。这个时候可以由这么几种方法，体外受精，在发育到8个细胞，16个细胞，32个细胞，检测一下这个基因携带不携带这个突变，如果有的话，就不要了，50%的概率，多个受精卵肯定有一个好的，那个好的就放回去，这样就可以成功预防。第二个方法是已经怀孕，7、8个月以后，测绒毛，查DNA如果不携带致病基因的突变，那就继续妊娠，如果携带把这个情况告诉它，你这个孩子生出来可能会携带这个病。第三个是孩子已经出生了可能没有出生症状，可能15岁会出现这个症状，做一个检测，可以告诉它这个孩子将来可能会有这个病，所以对于单基因来讲可以预防，对于复杂性基因来讲，若干个基因，七八个，十几个，预防上呢，传染病的遗传易感性，刚才也讲了一些预防的一些办法，那么对于非传染病，癌症、高血压、心脑血管病，如果真正易感基因，就如同元素周期表一样。发现了七个八个，携带哪些基因的组合，会产生什么样的症状，哪些基因的组合，不会产生什么样的症状，有可能搞清楚，同样的道理，跟单基因一样，一个受精卵经过检测，还有30个突变，跟糖尿病有关的多少个突变，这样DNA就出现了，由医院的顾客，就是我们的病人，由它来决定，还是能够做未来的风险预测，但一旦孩子生出来了，就做不到了。

中国科学院微生物研究所 刘文军：

我是做传染病的，今天听了以后感受很深，特别是关于传染病的易感性，其实我觉得遗

传因素很重要，其它的因素也非常的重要，比如说最简单的因素，流感病毒，还有 SARS 病毒，它不是对这个疾病很易感，是机体的免疫系统太强大，造成了很强烈的人的反映，这是一种案例。还有一种案例，人考虑的因素，还要要求对机体本身的天然免疫，我们考虑更多的是多个基因很多很多作用，但是多个基因如何跟天然免疫的相关性有多大的关系，包括你的冲突在什么地方，其实这些问题，都是一个研究传染病易感性的主要的一个新的思考。

第二个多基因，你要说 20 个基因，10 个基因，太多了，变量太大了，X 太多了，这个时候很难下出一个结论，在传染病易感研究方面，我想大家考虑的是包括病原的进化，不同的病原对于不同的人群反映是不一样的，包括 SARS 也是一个很明显的例子，它的易感人群不是老年人，它就是青年人，同时传染病的问题还要考虑受体的变化，有些人受体可能表现不一样，可能还有很多的宿主因子，等等等等，我觉得变得越来越复杂。

关于传染病易感性问题，搞清楚之后，要怎么办，我觉得传染病最好的方法就是做预防，药物的问题太复杂，要找药物靶点太困难，像流感病毒，这么简单的一个病毒，多少人在做这个事情，就是整不明白，因为病原的变异非常明显，它非常的复杂，所以我觉得最好的方法就是传染病是疫苗，易感人群就是提前打疫苗，遗传病的易感人群，比如说有高血压、糖尿病、肿瘤，就是要早期的定期检查，包括子宫癌、乳腺癌要定期检查，这样的话，可以达到一个很好的预防目的，我大概就是讲讲，谢谢大家。

北京友谊医院皮肤科 翁小满：

麻风抗体没有保护性，至今麻风病没有找一个有效的抗体，能够预测麻风的发生，感染的人群比较高，但是发病的很低，如果说我们的基因，基因拿了去预测风险，基因越多越复杂。

我愿意贡献一个很好的例子，我在我们国家最高的流行区做了将近 10 年的工作，最近本来是做的麻风菌的基因分析，研究麻风的传染源，传染面，这个跟我们的张教授说的一样，30%是高发区，由于高发区的聚集，使这个县很大的地区，大家感染的是一个群种，一个传染源。我们保存了这些标本，皮肤的标本，血清的标本等，我们也在这个地区做了预防治疗，现在这个麻风怎么阻断传播，怎么降低麻风的发病率，特别是地域的差异。

从免疫学来说，麻风免疫很重要，但是怎么阻止麻风的传播，像我们刚才提到的干预预防治疗，你靠什么指标说给这个人群做预防治疗，我们做的这两个村及周围的人，都是一个传染源，它的血清感染率很高，还有就是麻风的免疫非常之复杂，多菌型、少菌型的分析，在研究上，在杂志上逐一否定。因为很多少菌型的病人，仍然有对 T 噬细胞的反应，所以很多的麻风的内行专家提出，多菌型和少菌型的分析研究，不适合研究研究。这次 WHO 来提出了分类，我觉得今天大家肯定下面还有很精彩的发言，我很感谢给我们麻风的防治提出很宝贵的意见，但是最后落实到怎么用易感基因来控制疾病，这是最后的定义，这个路很漫长，但是从不同的角度，给我们提供一个有利的信息。

山东省医学科学院 韩金祥：

刚才听了大家的高见，我一直思考这个问题，今天的主题是传染病易感性，我觉得本质还是易感性，我们解决这个问题是易感性，就是我们这个人对外部条件的一个可能发生的问题，所以不一定非得强调是细菌是病毒，是什么什么原因，我一直理解现在我们用 GWAS 做实验，我们拿的这个标本恐怕都是发病的，他这个人，他发病，麻风杆菌可能是首要的，可是其它的因素，刚才张教授提的这个问题，其它的因素很可能都在这里，所以最后我们得出来的结果，是这个人发这种疾病的可能性有多大和哪几个疾病有关系，所以说我觉得张教授刚才问的问题非常的重要，这里面我这个麻风杆菌占多大的比例，所以说今天特意请了中医的专家发表高见，我觉得可以从总体上发表高见，我们拿到的标本是发病，而它的发病不一定是麻风杆菌直接影响的，肯定还有其它因素的影响，我们怎么分析这个问题，我觉得这个是非常有意思的，张教授是麻风的前辈，我想问一下张教授您怎么看这个问题，理解这个问题。

中国医学科学院皮肤病研究所中国麻风防治协会 张国成：

我们科学家们在用科学的方法，发现了很多的现象，解释了很多问题，怎么结合我们的病例发病的过程，病理学、微生物学，包括个体的差异，怎么解释这个现象，解释这个方面的问题，下面可以要讨论讨论，下一步我们进一步探讨，需要哪些方面需要进一步的研究，科学家一方面发现问题，一方面回答问题，解说问题，这个问题出来以后，各方面的专家结合起来，综合考虑。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

时间已到，12 点了，咱们要遵守时间，下午两点准时开始。

中国科协第 43 期新观点新学说学术沙龙

（下午发言）

2010 年 9 月 17 日·泰山

主题：传染病的遗传易感性

主办：中国科协学会学术部

承办：中国麻风防治协会 山东省皮肤病性病防治研究所

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

各位专家大家下午好，我们继续我们沙龙，今天下午围绕两个主题，一个是微生物与宿主的相互作用，第二个中医药防止传染病的机制，在讨论期间，上午还有意犹未尽的，还可以继续发表大家的意见，特别是上午没有发言的。

下午第一位发言的是咱们刘文军教授，来自中国科学院，他发言的题目，第一个微生物与宿主的相互作用，大家欢迎。

中国科学院微生物研究所 刘文军：

谢谢给我这个机会，学习了的东西，上午讨论得很热烈，其实今天也学了很多关于麻风病方面的知识，下面我想着跟大家分享一下我们对于病原与宿主相互作用的一些理解和我们的做的一些工作，其实这张幻灯片，比较简单，是说出了病原体与宿主相互作用可能的几个方向，一个是宿主的话，对病原有一个抵抗力，还有一个是病原与宿主能够建立非常好的关系，这个稳定关系建立以后就造成了病原的进化。

按照宿主分类的话我理解分为四类，第一类稳定感染宿主，宿主可以接受感染，病原可以复制，然后可以康复的，第二类是我们认为宿主具有多样性，我们叫做多样的宿主，不是所有的病原都是存在的，我们理解的是流感非常非常的典型，因为流感宿主，他的范围非常的广泛，从天上飞的，地上跑的，水中游的，还有一个叫终止宿主，宿主死亡，SRAS 感染人类之后，人类就死亡了，宿主就没有机会让病原进一步繁殖和进化，还有一个不宜感宿主，不等于不被感染，可能是感染之后，机体马上把它清除了，所以我们从这个角度来探讨可能的易感性。

这张幻灯片不知道说得对不对，我把想象的机体类似于有几道防火墙，第一道是内源性或者是遗传的易感性也好，遗传的相关因素也好，能够抵御一部分病原的进入，另外一部分防火墙，我们认为叫做，innate，天然免疫，包括一会儿我会提到，这个防火墙就可以阻挡另外一部分病原对机体的侵害，机体的最后一个防线或者免疫，就是我们机体的免疫系统，这个免疫系统包括是肌细胞与体细胞，我们从病原学的角度来认识感染的易感性问题。

比如说病毒的感染和防疫就像平衡一样，一旦平衡建立以后，就会稳定了，如果一个高或一个低了以后，一个是感染的建立，一个是感染的不会发生，我们总是讲先发生的可能决定不发生的，一旦感染以后，可能机体会会有几道防御体系，第一道防御体系，物理化学还有机体固有的防御体系，这些防御体系里面是不是包括机体的遗传因素，我觉得我从另外的角度来考虑的，第二个是单个细胞的固有防御体系，包括细胞因子、干扰素，还有细胞凋亡，再一个有些蛋白质，我们叫做宿主因子，可以干扰病原的早期复制，这是一类，最后一类，还是说防火墙的最后一道防线，就是机体的免疫系统，淋巴细胞，一个是通过抗体进行清除，再有一个 CTL 通过体细胞的杀伤作用，最后能够把病原清除掉。

再一点的话，具体说到天然免疫系统，他包括的内容是四个方面，一个是细胞因子，在整个的感染建立过程当中，他起到的作用是双刃剑，有些细胞因子，能够促进细胞，促进炎症的发生，IC1 会引起细胞因子的风暴，速度很快就不行了，包括 SRAS 也是这个问题，再有一个就是抗炎因子的存在，能够抑制炎症因子的活性，还有就是趋化因子，趋化因子可以调节免疫系统。

除此之外，干扰素，是一个研究非常早，比较清晰的抗病毒的屏障，再有一个是细胞凋亡，感染一旦建立以后，宿主有自己的防御体系，一个是经过程序死亡，另外一个为凋亡，凋亡以后，让病毒在宿主环境内不能进一步的复制，所以也就终止了，再一个是现在研究的热点，miRNA，可以抑制病毒的复制。

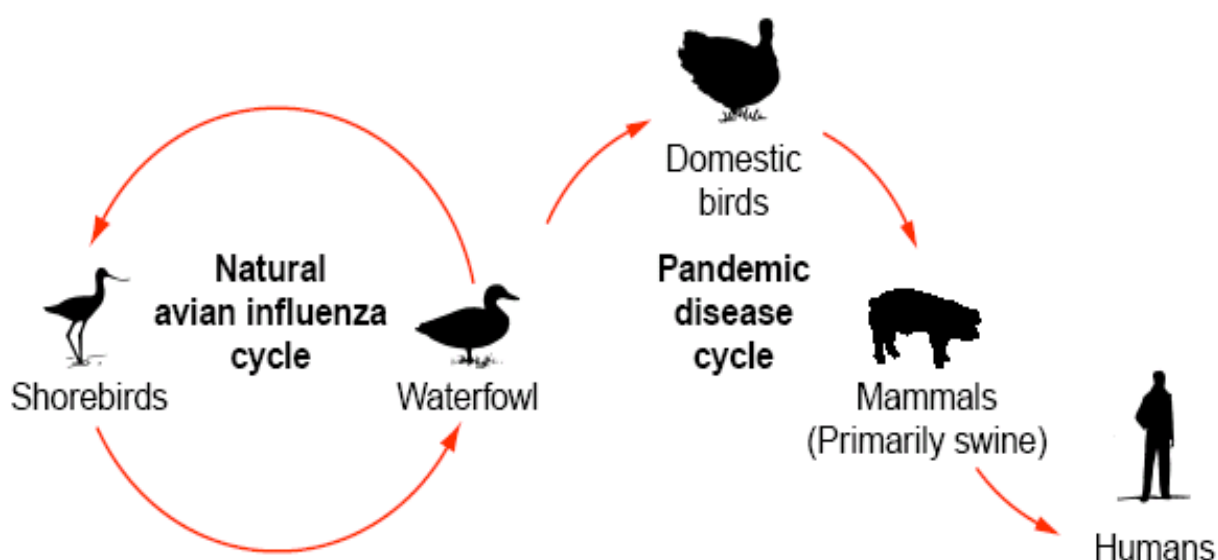
机体的感染的建立，实际上就是为了逃逸这四个方面，一旦要四个逃逸以后，我们不管

叫他免疫逃逸也好，还是叫他非特异性的免疫逃逸也好，逃逸一旦形成，感染就会建立，这是我们从病毒学的考虑因素，下一点我刚才提到了一点，干扰素是机体抗病毒起着最关键性的屏障，因为干扰素和整个生物进化基本上是伴同的，不管是什么动物几乎都存在干扰素，进化过程当中如果他的存在，机体就可以抵御外来物种对他的侵害。在坐的很多人也可能非常的了解，一个是干扰素，干扰病毒复制，第二干扰素本身就是一个非特异性的广谱性的蛋白质，同时他能够诱导很多抗病毒的基因或者是免疫增强的基因，这样的话，能够阻止病原在体内的感染过程。

整个集体免疫过程当中，干扰素起着非常重要的防火墙的作用。这样就给我们提出问题，宿主如何识别病毒，病毒可以识别宿主，通过特异性的受体，这种受体可能部分决定了跨种间感染的问题，第二个因素是识别和防御如何协调，识别了以后，防御系统能不能把细菌清除掉，这是一个平衡的问题，第三个是细胞因子，包括干扰素类的这些物质，如何调节从一个天然免疫系统到获得性免疫系统，如何相互作用。从方方面面来讲，天然免疫和免疫学现在发展非常的快，大家也有很好的认识，通过这些认识之后，我们做流感的观点，跨种间感染是如何建立的。

具体我们讲一讲，我们的对于流感病毒的认识，流感病毒大家可能都非常的清楚，特别是甲流最近的爆发，还有前一段 H5N1 的爆发，实际上流感病毒是一个非常好的模式，他有 8 个片断，我们总是把这 8 个片断叫做 8 个染色体，8 个染色体，不同的病毒在同一个宿主内可以互换，这个病毒中变化上来讲非常的有意思，我们可以看到，流感病毒本身是一个非常古老的病毒，但是他的起源实际上来讲不是特别的清晰，有人认为 VHAV, 还有最早的 C 型流感病毒，是 A 型流感病毒，甲流病毒的起源，正是由于这三个病毒可能合并出的 A 型流感病毒，现在来讲还是不断的进化。

从进化上来讲，我们可以看到，源头不清楚，不管是 TB 也好，麻风杆菌也好，起源也不是很清楚，从进化上可以看到，呈现多样性，一个是病原本身有八个片断，相当于八个染色体，可以互换，第二个因素，他能够造成大量流行，然后不同人种、不同地区，甚至说不同



动物，他的进化范围、进化速度非常的快，从这一个来讲，我们认为流感，禽流感也是人类的流感的源泉。

从这个图上我们可以看到，我们为什么喜欢做这个工作，因为这是包括一个流感的跨种间的生态链，我们可以看到，这个水禽类作为流感病毒的自然储存系统，按照我们遗传学的研究工作以后，我们说他是易感或者是不易感，他只是储存病毒，一般他不会造成损伤，只是带毒而已，当然还有另外一个有意思的是，我们叫混合器，真正的易感宿主是人和家禽。如果研究易感性，从这个生态链来讲，研究非常的有意思，我们知道人类和家禽对于流感的感染非常的敏感，猪呢他可以储存从人源来的流感，也可以储存从禽来源的流感，他只是很轻微，从来没有听说过猪造成过巨大的损伤，水禽类更是如此，它只是一个储存宿主，它只带毒不发病，正是因为这个工作，让我们觉得做这个工作非常的有意思。

还有一点我们怎么去认识这个问题，病毒的生态链，从一个天然储存宿主到中间过渡宿主，到中间的易感宿主，我们研究的思考方式基本上首先是研究生态环境的变化，不同宿主对流感病毒的接纳的能力不一样，另外一个可以研究感染宿主和自然宿主之间的相互关系，遗传背景上的关系，甚至说我们要做的工作，看看怎么去做，我们同时感染一个亚型，比如感染 H5N1，感染家禽，感染水禽，看看他的转录宿主是什么样子，因为基因组学已经非常清晰了，我们很快就可以把这个工作调出来。

第二个工作呢，因为我们知道病毒可以识别宿主，通过特异性的受体来识别，如果你本身宿主，没有受体的话，是不可能感染的，感染的第一个不是不能，是不成立的。更重要的工作是我们做的宿主细胞因子，因为我们刚才提到了，机体的天然免疫，或者叫单个细胞的固有免疫系统，他除了存在干扰素之外，还有一些蛋白质，可能能够参与病毒的复制，或者是能够抵御病毒的复制。根据这个方向，我们基本上从宏观角度来讲，认识感染宿主和自然宿主遗传上的差异，还有他们之间可能的其他因素，包括病毒进化对这两个宿主的影响，再有就是细胞因子，然后就是建立非常好的模型，这样对病毒有一个比较清楚的认识。

从进化来讲，提到一个问题就是病毒始终面临着来自外界的种种压力，包括生态环境本身对他的影响，感染宿主、储存宿主的关系，还有就是疫苗的使用，疫苗的使用逼迫着病毒要进行变异，逃逸疾病免疫系统，进行进化，进化以后，就如何能够突破种间屏障，我们知道比如说 05 年我们做的青海湖的水禽，它只是带病不发病，忽然间发病，它为什么会造成感染发病，造成不易感的宿主感染发病，然后大量死亡，如何突破种间屏障的，这是一个工作，我们在做的一个工作，。

还有一个工作是病毒复制是一个非常复杂的过程，他是寄生性的，他离不开细胞，他需要与细胞的蛋白质发生相互作用，甚至说利用细胞的 RNA 系统或者是转录系统进行病毒的复制和转录，所以我们研究工作呢，就是研究病毒与宿主蛋白相互作用，这种作用呢，有的是正面，有的是负面。我们找到一些相关的蛋白，能够和流感病毒，和他的结构蛋白和 RNP 参与复制的蛋白发生作用之后，如何影响病毒复制的。

另外个工作，鸟类、猪和人都存在着感染流感病毒当中的受体，但是各种动物对与流感病毒的易感性不一样，这种反映不一样，是不是也和宿主因子有关系。上午提到了很多的

基因，不管是 TB 还是麻风，我想流感也面临同样的问题，而且不是所有人群对它都非常的敏感，我觉得欧洲人对于流感的恐慌性比我们亚洲人要不知道高多少倍，确实是，包括我们说的西班牙大流感，造成大量的死亡，这是第一点，第二点每年有大流感之前都有预测，总是提到易感人群，20%的易感人群，比如说全世界 60 亿人，20%的人可能会感染，就算 20%大概是多少个亿，20%的易感人群当中，又有多少人会死亡，好多问题都可以去思考。

再有一点，我们等于是做了一个新工作，大家偏向于病毒的进化，偏向于受体的研究，我们的工作主要是看宿主因子如何限制病毒的复制，因为我们知道，一个是病原来讲，比如流感病毒感染，一般的话自组织的能力不一样，一般情况下，它偏向于呼吸道上皮，或者是消化道，如果造成强突以后，对全身的组织都非常的易感，比如 H5N1 会造成全身的出血，这是一个特点。这就是研究宿主参与的非常非常的多。这是一方面的工作。

另外一方面，我们想通过分子学来讲，搞清楚这个通路，不管是限制性因子，还是能够帮助病毒的因子，是如何能够调节病毒复制的过程，研究这些工作的目的，也是让我们能够了种属的特异性，种属的限制性因子，为药物设计、特别是在农业领域抗病育种的问题，其实很多的传染病都是从动物来的，我们怎么从动物源头的角度，我们怎么做品种的改良，或者是能筛出一些更加好的有抗病基因的体系，我们如果在源头上能找到很好的抗病基因的体系，我们就不担心流感的问题，把易感的动物都给它杀掉，当然这只是一个想法，我们的工作基本上围绕这方面做事情，我也不知道我们的工作跟大家的工作将来有没有相关性，我们基本的工作呢更偏向于做机体，做生物化学，做分子生物学，蛋白与蛋白的相互作用，从这个角度认识早期感染的过程，大家都差不多，病原体，感染早期，变化都差不多的，有时候只不过是有些基因是比较有特异性的，谢谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

大家看到有没有什么问题要提问？

新加坡国立基因研究所 刘建军：

如果真拿人的去打天然的野禽的话，也不会造成病变，能够感染但没有什么反应？

中国科学院微生物研究所 刘文军：

如果人感染了水禽，开始发病，也发病，因为最早的 H5N1 的病毒，是从水禽传染给家禽，然后从家禽传染给人，一般来讲，如果把人的 H1N1 给猪打上，一般的，猪不发病，感染的建立还有一个条件，就是感染的量要足够的大，很多人说容易得 HIV，是因为你的量不够大，如果剂量非常非常大的时候，可能会感染，感染和防御是一个平衡，一旦平衡没有了以后，就会感染了。

山东大学医学院 陈哲宇：

感谢会议组织者给这个机会，从不同领域来了解这些东西。我听了大家的报告收获很大，有几个问题，我想向大家请教一下。

一个是做传染病的易感性也好，易发性也好，随着技术手段的突破，GWAS，还有外显子测序之后呢，会发现找到的基因越来越多，一个传染病可能感染宿主的话，麻风先找到7个，不排除以后越找越多，现在的问题有可能变成了不是找不到，而是太多了，怎么评价那么多易感基因，来控制机体对宿主的易感性，找到的这些易感基因中，权重是多少，哪些是最重要的，或者是存不存在两个基因是一个功能，少一个不行，现在科学发展之后，越来越发现不像单基因那么简单了，他是一个网络，怎么认识。

上午也提到，外显子的测序和GWAS，现在状态下互补的，存在的主要问题可能是，用GWAS做的，很可能找到许多内含子致变的基因，怎么来认识这个问题，如果找到内含子的致变基因，这是我提的第一个问题。

第二个我是做功能研究的，做功能的人，上午也提到，做功能的人找到很多基因，我们感觉这个很重要，我们更相信，因为我们有一个模型，你是转基因小组的模型也好，或者是验证这个基因，再决定机体的易感性，易发性能起作用，比如说，福仁所长说找到七个麻风易感，我们能不能在一个小鼠中，把这个基因干掉，使这个小鼠接种了麻风病就感染麻风了，有没有这种办法。或者说一个动物很容易感染这个疾病，有一个关键基因，过表达以下，就给他保护了。我们在找基因，下一个阶段，功能基因组，我觉得传染病这一块动物模型的建立，还是很重要的。各位专家有什么高见？

第三个我在琢磨，我们找到了很多遗传病的基因易感性的，找到了基因都是到免疫系统，细胞免疫也好，可能有很多共性的东西，麻风病找到的易感基因跟克隆氏病有很多相同的地方，但是为什么两者从临床表现来说完全不一样，这里当然有一方面有病原的问题，病原不一样，但是不是还有其他的可能性，来决定你这个宿主受到微生物侵袭之后，表现出千差万别的情况，可能有病原菌的亚型病，这是外因，内因上这一块有没有什么值得我们考虑的。

更实际的意义，机体感染了这个疾病，我们说不发病也好，包含了很多原因，有可能是免疫力强大，把入侵的病原杀死了，有可能免疫很弱，带着也没有事，这些问题，同样的一个微生物来感染机体，造成的不同症状的表现，这一块大家有没有什么新的认识，我就提三个问题。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

他从他的共性的东西，提了这样几个问题，有些问题咱们分别来从不同的角度做一些回应吧，说不上解答啊。第一个问题，我想谈一下，关于现在找到七个，可能会找到更多，找到更多了，哪些起主要作用，哪些不起作用，现在对GWAS的研究，好多人就提出，病例和对照它的差别，某一个SNP有何差别？对下一步的研究呢，可能这个方向进一步把基因表型，现在某一个的P值现在是有显著的差异，有些基因的功能是已知的，有些是不知道的。包括两年之前，单基因病，已经定位基因了，能够从这个基因里面发现新的突变，还是可以发一

篇文章的，一两分，两三分？一年之前，如果你发现一个突变，没有什么意义，就是一个突变，找不到什么表型的话，也可以发一篇文章，最近，两三个月，如果你再弄，我就找到一个突变，这个突变和什么表型有关系，没有关系的话，人家可能就不要了。

会有越来越多的复杂性疾病，会有越来越多的易感基因会发现，这些易感基因，可能跟临床表型不一样，刚才说不讲麻风，麻风的临床表现非常的大，一定有不同的易感基因，我们现在做的这个结果，刚才上午也讲了，有一些基因是个多菌型的，相关性非常强，少菌型相关性就稍微差一些。还有一个基因只和多菌型相关，少菌型不相关，今后找到一些易感基因？跟表型相关的，表型相关的易感性，可能是今后研究的一个方向。另外还有内含子，内含子往往不编码，功能上可能对某些基因的表达，体现作用。

刚才是七个基因的表达情况，还有克隆病与麻风病的关系，我们刘建军博士正在做这些事情，他有好些的想法，下面请刘博士解释一下。

新加坡国立基因研究所 刘建军：

我解释一下，目前大部分的GWAS的结果只是把一个 association 的 map 作为一个 region，我们过去叫 LD，往往 LD 都比较大，当然我估计，我现在应该说 60%，40%。60%的情况下，LD block region 只有一个基因，这样我又比较 comfortable，这个基因可能就是易感基因，在很多情况下，一个 LD 有好几个基因，这个时候来判断 association 到底是归结一个 coding variance，还是什么别的 variance，不知道，我们只能说现在不清楚，真的不清楚。所以现在为什么我们希望通过 sequence，把真正的 causal variance 拿出来之后，我们才可能真正的 understand，当然这个 biology，还有两个层次的 biology，一个层次的 biology 相对来说知道的，我知道我有 map 这个基因了，我先不 care，我就看基因的方式，第一步做，把基因敲掉，通过整个基因的功能方式来理解，但这只是完成一步，最后一个，确定的 variance，在人体中确定的 variance 到底产生什么样的变化，跟你的 total knock out 到底是一个什么的变化，这又是一个层次，这个比较难，比如说小鼠的基因敲掉，把人的带有 mutation 的基因转进去，你在看这个过程是一个什么样的过程，一步步的都会再做，我觉得这是一个时间的问题。

还有过去很多人讨论，我也去讲，现在无论是 GWAS，只有基因没有 biology。我就说呢，这个时候是做做 GWAS 的责任，我讲，因为这些做 GWAS，大部分我们的训练是 genetics，你让 human genetics 搞 function，强人所难了，我们作为一个 community，应该是有做 biology 的人跟我们合作，去做下面的 function study，这是一个。

第三个问题，做 model，还有做 take mine，人和任何一个动物，还是有本质的地方，这一点做出来相关性的，当然好。有时候做不出来也不能完全否定他，很难讲，这个问题发生过，它有他的局限性。

第三个在我们讲同样一个基因，造成同样一个 mutation，我想把这个问题给大家澄清一下，这七个基因里头，有四个基因现在知道，也是有同样的位点在 Crohn，我们说 Crohn，这个 overlap 也只在基因水平，但是今天我们确实还不知道，是不是同样的 variance coding

sequence, 现在不知道, 很有可能, 不是同样一个 variance, 只是同样一个基因, 不同的 mutation, 造成了不同的 disease, 这个本身也是非常有意思的。一个基因有不同的 (英文) mutation, 为什么会产生不同的 disease, 不光在这个, 因为在 auto immune 里头, 好多基因都是这样, 从 psoriasis 到 SLE, 太多了。这个时候又是下一步, 你说用 human genetics 的方式, 也可以一定程度上回答。如果我们 biology 做好之后, 确确实实看到同样的 causal variance, 在不同的病例出现, 这个 genetics 可以做到, 再往下 genetics 就做到头了。genetics 很简单, 就两个概念, 一个是 chr 一个是 combination。所以我们 genetics 能做的事情, 就相当有限了。

比如 HLA 我做了这么多, 从 cancer, auto immune, infection, HLA 都在那里面, 所有的 signal, 全都在里面, 到底是什么意思, 不知道。大家要记得, auto immune 一半的基因跟 immune 有没有关系, 我们也不太清楚, 很多问题, 确实现在 GWAS 还真的万里长征的第一步, 还有很多的工作要, 我们做 leprosy 跟 crohn, 有很多不同的 idea, 我们现在发现了很多更有趣的现象。同样一个基因, 我们做了一个 combined analysis, 拿 leprosy 的 GWAS 跟 crohn's 的 GWAS, 然后我们找了两个问题, 第一个就是把它作为一个 same genotype, 只要里找到 allele, 肯定是同一样一个 allele, 我们现在可以找到。我们做了另外一个更有趣, look the same gene opposite back, 相同不同方向的, 当时这个 design 为什么这么做, 第一个我们理解解释是什么, 当一个 variance 增加你的感染易感性的时候, 造成的感染, 感染 trigger inflammation response, 造成了 inflammation。这一个概念, 是比较清晰的, 那么下一个 opposite, 什么概念呢, 我们当时想的有点大, 其实从进化上讲, 一个 strong immune response, good for infection 你建一个越强的 immune, 对 infection 越好, 但同时一个很强的 immune, 如果一个 auto immune 一 trigger, immune 可能反过头来造成 inflammation, 我们想怀疑是不是对 infection 抵抗力强, 反而造成了你容易对 inflammation 易感, 这个时候有回头张老师说的一句话为什么 Europe leprosy 不见了, 是一个很有趣的现象, 凡是 infection 高的地方, 一般 inflammation 比较低。我们这 infection 高, 到 Europe inflammation 高, 而 infection 非常低, 是不是有 selection 过程? 我们现在再做, 如果能做出来的话, 我觉得是非常有意义的。selection 这个过程, 种群中的某种 selection, 而造成所谓的种群进化, 我们在做, 这里面牵扯到很多的技巧, selection (英文) 这些问题, 我觉得很有意思, 我就是说传染病为什么是一个非常好的 model, 我们不光是说 genetics, 做 evolution, 都是非常好的范例。

山东省皮肤性病防治研究所 张福仁:
刘教授对这个还有什么问题?

中国科学院微生物研究所 刘文军:
没有, 我觉得这个问题分析得非常好。

山东省皮肤性病防治研究所 张福仁：

那好，下面我们请王斌教授讲话。

青岛大学基础医学院 王斌：

非常感谢，中国科协的邀请，感谢张教授给我一个机会，今天早上跟大家很多的互动，我也记了很多非常好的灵感跟火花，我今天跟大家讲一下，我认为感染和退行性疾病，要重视蛋白质构象改变在发病机制中的作用。

我大概总结了一下，我们说所谓的疾病的机制，从个体和细胞，组织器官发育、生长衰老、免疫等过程产生紊乱，都可以对个体产生疾病，我把这个疾病分成两大类，一类是由于外来因子入侵，感染性因子造成疾病，再一个就是自身的问题，我们从基因水平来看，一个疾病的发病机制，一个是基因改变导致蛋白质的结构改变，还有一个基因表达时水平和表达水平的改变，包括易感性这个方面的研究。我们现在看到，有关易感性的研究很多方面，包括肿瘤、糖尿病来看，多年来很多的结果，给人一个困惑的地方，你做了很多的东西，但是没有非常令人信服的分子证据，我们在疾病的判断上跟当年疾病的 zhe 诊断标准不好一一吻合，包括张教授他们做的疾病易感性，我认为说今天早上刘教授讲的，他跟筛选高危非常有用，但是我们能不能把他看成一个非常危险，非常高度易感的人群，我觉得还是有一个区别，易感基因不等于说是人是易感人群，我觉得这跟感染性关系的不明确，并且跟感染性疾病的致病机制也不一样。

我现在看到的是胞内寄生，刚才讲到的 TB 也好，麻风杆菌也好，都是胞内寄生，我们看有一些是感染直接造成损伤组织细胞，比如说呼吸道病毒直接损伤上皮细胞，这些病毒往往是致病机制比较的清晰，有些病毒是或者是细菌呢是改变宿主的基因表达水平，造成疾病改变，比如 HSV，HCMV 等等很多，直接会把你细胞内在的某些调节机制改变了，创造它自己生活的环境。

另外第三点我们说可能会改变宿主的蛋白质结构，产生结果类似的蛋白质，就是分子模拟，很多会产生免疫病理的改变，HBV 就是这样。

还有一些直接改变宿主的基因结构，造成宿主基因的表达改变，我们知道了 HPV，我们看到有些东西，传染因子自身的基因表达，然后造成机体的损伤或免疫病理的改变。这个方面，如果只从基因的角度看待某些问题不全面，我看到蛋白，实际上最后所有生物活动的执行者，如果仅仅从基因组或者是表达水平来研究致病机制的话，你是不能够涉及到蛋白这个高级结构，所以我在这里呼吁，要重视传染病致病机制中，蛋白质高级结构的改变，这种高级结构不是指一级结构，一级结构直接可以从基因上测出来，也可以从蛋白结构上测出来。

我们看后基因组时代，基因测序已经不是一个问题，一个工厂化的流程程序的问题。我们看到的实际上一个蛋白的表达，决定一个物种的性状或者是功能的主体，我们看到人有很多退行性的疾病，随着人的衰老，我们很多疾病都是退行性的，糖尿病、老年痴呆、帕金森病等等，包括很多长期跟我们人体相互作用的微生物，都会造成退行性疾病的改变。退行性疾病改变的原因很复杂，有基因组水平的变化，也有蛋白表达水平的变化，也有转录组水平

的变化，我们当年来没有看多很多蛋白构象的文章，有一些朊病毒的东西。蛋白质构象病不是指一级结构的改变，而是指蛋白的折叠发生了改变。

关于构象病方面有一个病倒，我们有一个疯牛病，是从正常的蛋白构象到异常的蛋白构象，我自己来看的话，疯牛病是一个非常的特例的东西，因为他这个蛋白构象改变是一个极端的蛋白构象改变，而我们在实验室，大家都做过基因工程，你做基因工程你拿一个基因放到系统里面表达的时候，你往往得不到正确的蛋白构象，但是在这个过程中，蛋白构象从一个构象到另外一个构象的改变，可以呈现多种形象的，不同的水平。

所以我们现在，仅仅拿朊病毒来做例子的话，朊病毒是一个极端的例子，大多数的跟朊病毒相关的疾病全部是神经系统的，退行性的改变。现在我们看疯牛病这个方面，是 α 螺旋体结构向 β 片层结构的转变，很清楚我们可以这个结构，两个构象之间的互换，怎么样进行感染，可以在组织里怎么形成退行性改变。

现在的检测我们也知道了，可以用免疫学方法来进行检测，可以用抗体进行检测还有一个极端的问题，他的转换最后形成的构象改变呢，他是一个耐蛋白酶 K 消化，他把所有的参考拿来以后呢，先用蛋白酶消化一遍，这样的话凡是朊病毒类的构象就不被消化，然后消化掉再进行检测，这是简单的一个问题。

另外可以有一个特殊的方法，叫做错误折叠，我们现在看到的是构象病和其他的疾病最近几年有一些文章，我们只要是退行性疾病都开始可以看到有一些跟构象相关的，像糖尿病，或者是阿尔法氏综合症，都有一些异常的构象化。当然我们现在最大的问题是，蛋白构象的检测是很难的，大家现在愿意做基因，愿意做 Genomic，或者做 mRNA 表达，他简单，而蛋白一级结构我们很难检测，不用说蛋白高级结构检测更难了。但是我个人认为，在微生物感染和所有退行性疾病的过程当中，肯定会在细胞内造成蛋白成熟过程的改变，这种改变会日益月累，会形成一个从量变到突变的过程，最后产生疾病的改变。

蛋白构象的检测，要求蛋白晶体，然后进行 X 线衍射，对于很多的单位来说，不可能的，第二个是二维、多维核磁共振技术，是检测溶液状态下较小蛋白质，但是它有一个要求，你这个溶液里只有一种蛋白，如果有第二种蛋白，就会干扰，这也不行。第三种是圆二色光谱，这个是用得比较多的，也是用于稀溶液，但是这也有一个特点，也不能有杂蛋白，一点杂蛋白不能有，如果一有杂蛋白，这两个光的偏振会发生漂移，马上就检测不到。

实际上一个蛋白质的结构，不仅仅取决于一级结构，主要的还是取决于高级结构，蛋白质的高级结构有很多，二级结构，超二级结构，结构域，三级结构，四级结构，亚基等等，这么多的二级结构跟蛋白质的功能密切相关的，我个人看，传染性疾病也好，衰老造成的退行性改变也好，都应该跟蛋白质构象有一定关系。

高级结构的形成有严格的环境条件要求，为什么呢，我们现在的分子生物学告诉我们，多肽连的折叠具有自发性，并且能够在环境中总是以采取低自由能的构象状态，这个是蛋白构象的基础，但是我们现在在实验室看到的，你往往拿不到你中意的蛋白构象。或者说是在临床上你看到的，为什么有的时候我们的胰岛素已经足够高，但是有的时候还会出现胰岛素抵抗，我说可能有一部分可能因为你胰岛素的构象出现问题了，虽然你的检测没有问题，你

的水平没有问题，但是你的蛋白的功能有问题。我觉得部分传染病的致病可能机制，我们还是要证实是蛋白构象的改变，但是我们现在期待研究手段的突破，我们实验室有一个小组，从真核到圆核，为什么会发现构象的问题，我们也在做一些研究，我们发现，实际上真核里头内环境，对维持蛋白构象非常的重要，而任何要改变这个环境，都会有影响影响到蛋白构象就会影响到功能，功能的微量的积累，从量就会到质的改变，我们说胞内寄生传染性因子都可能会干扰蛋白质的表达及后加工，从而影响蛋白质的构象折叠，这个过程缓慢发生，具有累积效应，具有退行性疾病的特征，如果从这个角度入手的话，可能将来会跟临床的服务会更紧密一些。

所以说我说呢，我自己的认为就是构象病概念的建立，我们不要现在仅仅从朊病毒，疯牛病的角度看带构象病，而是从所有的疾病都要看有没有构象病这一方面的因素，好，谢谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

王斌教授从另一个角度，谈了一下微生物与生物宿主的相互作用，大家有什么问题。

山东省肿瘤医院中心实验室 宋现让：

我有一个问题，糖尿病引起的因素一方面是胰岛素分泌减少，再一个是胰岛素抵抗，您认为是蛋白质构象发生改变，有没有这些证据。

青岛大学基础医学院 王斌：

有一些这方面的文章，国际上最近几年刚刚有这类的文章，退行性疾病的改变，跟蛋白质的功能变化有关系，现在很多事情，我们很难找到，从量变到质变的节点，很多通过人群调查找到 80%、90%、95%的点，拿这个来判断，但是会因为个体的不同出现偏差。

山东省肿瘤医院中心实验室 宋现让：

是不是难度主要是因为现在的检测方法，我们没法通过一个比较认可的，比较量化的手段去看直接的证据。

青岛大学基础医学院 王斌：

我觉得各方面研究最大的技术障碍也就是他的检测手段。我觉得呢也可能很快会有突破，为什么这样说，因为近两年，关于用免疫学方法，通过单一抗体，识别特定结构域的方法来识别一个蛋白质的高级结构，这个已经有一点点的突破，但是我们现在看到，不像我们说像基因检测一样，这么简单，它是很复杂的，我们很多抗体，一个蛋白质的决定谱，大概是 9—11 个氨基酸，这 11 个氨基酸要有构成一定的空间构型，才具有抗原刺激作用。你要纯化蛋白，就要有一个非常纯的液体里，只有一个蛋白，这个就把大家都限制死。

山东省医学科学院 韩金祥：

我觉得构象变换，改变成功能变换可能比较容易接受，很容易理解，为什么退行性以后，构象会变换呢，是什么原因造成的呢？

青岛大学基础医学院 王斌：

我自己看资料，我个人认为，一个真核基因放在一个原核系统里，很多都是不可能的，然后你放到酵母里面表达，有很多，虽然可能，但是功能不行。对不对？

山东省医学科学院 韩金祥：

你换了表达系统，本身就说明一个什么问题，说明他们两个的遗传性是不一样的。

青岛大学基础医学院 王斌：

我自己来理解的话，应该是表达了之后，蛋白的加工折叠环境改变了，而造成的，理论上说不是说表达系统有问题，而是……

山东省医学科学院 韩金祥：

你这个系统里他所有的环境变化，包括高等动物，归根结底在基因这个层面有可能发生变化，造成了环境的变化……

青岛大学基础医学院 王斌：

我是认为有些，如果是基因层面的改变的话，反而这个简单了，关键不是基因层面的改变，有的是在基因层面上没有问题，但是在蛋白折叠的内环境里出现问题。

山东省医学科学院 韩金祥：

内环境为什么改变了？

青岛大学基础医学院 王斌：

因为是在细胞的衰老过程。

山东省医学科学院 韩金祥：

是什么让他衰老的？

青岛大学基础医学院 王斌：

比如说在高尔基体的成熟过程中，比如说某一个可能很微小的东西，都会影响蛋白质构象的改变。

山东省医学科学院 韩金祥：

因为他是退行性，所谓退行性，是因为他自己的生命过程当中，他的一些缺点，而不是说外界的因素造成了他的一种……，就像刚才刘教授讲的，是一些病毒，还是细菌啊，退行性他的蛋白构象的变化，他的原因，我琢磨琢磨还是找基因上去。

青岛大学基础医学院 王斌：

我把包内寄生的病原微生物长期慢性化过程，都会造成细胞的过负荷，在过负荷的情况下，会造成细胞的退行性改变。实际上，我们来一个病原体进入到细胞，对一个细胞来说是额外负担，这个时候会促使细胞向退行性，向老化的改变，这个过程中，蛋白成熟的内环境和新型细胞，已经不一样了，这个时候蛋白的构象变化会体现出来，我们不能拿老拿朊病毒来看，朊病毒太低端了，但是我们看蛋白构象的改变，它有不同的级别，有累计效应，要看到这一点。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

下一位翁小满教授来讲。

北京友谊医院皮肤科 翁小满：

对，我应该介绍相互作用，但是我简单说一下。靶细胞、单核巨噬细胞和外周神经的雪旺氏细胞，是典型的致病性，

嗜神经性，对不起，麻风菌侵犯外周神经雪旺氏细胞，而不侵犯中枢神经，但是人是否是麻风菌的唯一宿主尚无定论，但是病原体与宿主的相互关系，并不完全清楚。

麻风菌是生长周期最长的细菌，生长周期长跟潜伏期长有关系，生长温度低于 36 度，是 31 还是 33 没有定论，体外培养不成功，还有一个很特殊的，麻风菌具有持久性，在胞内持久存活或者休眠，所以以前希望从麻风菌基因组特征（同音），从麻风菌的结构方面了解这些东西。

最常见的是把麻风杆菌与结核杆菌进行比较，麻风菌主要的特点就是有一半的基因组是编码基因，有大量的假基因存在，基因组是衰退的，所以退化是麻风菌基因组最明显的特征，有那么多假基因，不足 50%的基因组可编码功能基因但是麻风菌就是靠那么很少的基因，维持他在宿主细胞内生存。

重要的代谢途径缺失可能是麻风菌仅能在体内寄生，而不能在体外培养的原因。麻风菌每一代谢步骤为“刚好够”的基因模式，那么脂质代谢在麻风菌的生物代谢中最为突出，其他都不说了，麻风菌，我们知道表层酚糖脂抗原，叫 PGL，它也是我们经常做的特异性抗原。

我记得我刚学麻风病的时候，麻风病是靠人体来养活的，是人给他提供营养，现在确实发现，麻风菌大部分能源是来源于启动了对宿主的脂质降解而生成。

更有意义的说，还有那么多假基因，50%的都是可编码基因，但是呢日本的研究发现，从假基因到非编码区可检测到 RNA，12 个高表达区中的基因，有 6 个是假基因。

然后到麻风菌侵犯巨噬细胞时候，这些假基因转录有水平变化，不同患者的表达水平不同，治疗后有部分的基因表达消失，提示这些假基因和非编码的 RNA 可能与胞内寄生或致病性有关。

由于麻风病与宿主相互作用的关系不清，所以提出来对麻风菌在进行高密度的麻风菌的全基因组测序。

与其说麻风病是皮肤病，还不如说麻风病是快速神经病，因为麻风病对人体的损伤，最重要的损伤是侵犯对外周神经的雪旺氏细胞，这个比较清楚，但是也发现了，人在感染麻风菌期间，麻风菌可以表达 LBP。

很有意思的是，因为麻风菌的靶细胞是巨噬细胞，吞噬麻风菌组织细胞是 CD209 阳性的细胞，同样 CD209 与麻风菌的 PGL 抗原也表达在神经的雪旺氏细胞表面，但是还有人认为，我们说了多菌型，皮损内的 IL-4 可增强雪旺氏细胞表面 CD209 的表达，使雪旺氏细胞与麻风菌结合，但是 Th1 因子并不诱导 CD209 表达，我也很奇怪，但是我们结核样型，少菌型，同样也损伤神经，但是这一点不产生。

目前对麻风菌致病性的研究，还是在比较基因组，就是把致病性的分子杆菌拿来比较，但是这方面做得很少，很多研究认为编码蛋白酶的基因与致病性有关，但是把麻风病与结核菌、鸟型与副结核分枝杆菌相比，发现尽管麻风菌的基因组在衰减，但是编码蛋白酶的基因的保守性非常之高，这四种分支杆菌共享了 38 个蛋白酶的基因的核心，大家提出了还是要研究，为什么麻风菌基因衰减，他如何保留在宿主身上的靶位基因。

持久性的休眠性是麻风菌在巨噬细胞在长期生存，包括在雪旺氏细胞长期生存的特征，这方面致病性的研究做的很少。

那么致病因素的研究可能大家都比较熟悉，例如暴露于麻风菌的强度，决定流行区的高低，高流行区发病率高，这是很自然的，但是非常有意思的，是 BCG，有研究发现 BCG 对结核病没有保护性，反而对麻风病有保护性，所以我曾经怀疑，我们国家边缘落后的云贵川，在十年由于种种原因，民族对 BCG 认识的不同，BCG 的接种非常之低，会不会因为这个因素，致病因素无疑跟集体对麻风菌的免疫应答有关系，跟宿主的基因易感性有问题，这些都体现了病原体、宿主、环境的相互作用。

麻风菌的感染是说，刚才说到了 PCR，麻风菌最外层的一个特性抗原，如果以血清学麻风菌特异性抗体阳性，或者我今天说的鼻试纸，我们做了很多这样的工作，鼻分泌物能检测出麻风病，我们如果来做一个感染的指标，流行区人群的感染率比较高，但是长期的检测只有 1% 的人或者是多一些的人感染以后会发病。

家庭聚集性很明显了，大家说的很多了，更有意思的，来自于同一个家庭，基因型完全相同，我们也做了很长时间，基因型完全一致，但是有人得少菌，有人得 TT，BT，同一个家庭，不会齐整的得一个病，尽管一个家庭，可能机体对麻风病的免疫力有不同，但是基因的背景，不同在哪个地方，也值得考虑。

要提到最有意义的事情，流行麻风是表现为特异性的免疫无反应性，对结核产生 T 细胞免疫，唯独对麻风没有免疫，甚至以前怀疑，流行麻风是不是 T 细胞免疫不能启动，到后面

是不是宿主细胞不能把抗原转给 T 细胞，以前很多人怀疑过。

这个就非常的有意思了，这边就是我们说五型分类，从结核样型到瘤行，这是结核样型，这是瘤行，中间有过渡的型，临床表现说结核样型是由皮损少慢慢慢慢的流行，皮损很多，细菌的载量也是，可能从结核样型查不到菌，逐渐到很多很多的麻风菌，结核样型，到了瘤行表现为特异性的细胞无反应性，产生的细胞因子。结核样型以 TH1 型为主，瘤型以 TH2 型为主，这个就成了大家很感兴趣，它们不管是免疫还是易感性都在这里了，更有意思的是，我们常常说瘤行这边是易感，结核这边是抵抗

最近大家又能把免疫转到了先天免疫，而且先天免疫中间不管是最早识别的，多样受体也好，张所长所发现的 Nod-2 也好，都是病原体识别模式分子，在这些 Toll 样受体开始识别，一直到维生素 D，这中间一直到了瘤型这边的 TH2 型也好，结核样型到 TH1 型的细胞因子也好，中间涉及到分子或者因子，曾经都是国内外发现的与麻风病相关的易感性这些问题刚才也谈过了。

到了 T 层免疫力，到了 TH1 型，TH2 型，这些 γ 干扰素，IL-12 的受体啊，或者是 IL-10 启动子都是发现与麻风病相关的基因。

最近发现了一个概念叫免疫基因学，希望说我们要研究基因，最好把研究基因与研究免疫学结合起来，可能会对研究疾病提供更宽的空间，所以有的学者在试图从与免疫调控相关的信号通路去研究麻风病的免疫无反应性，包括疾病的易感性。

巴西学者还提出了四个途径，四个途径我们看了一眼，很多基因的多态性都与麻风病相关，中间包括了相互作用， T_H1 T_H2 (，和细胞相关受体，到了维生素 DR 的，然后突破了这些 γ 干扰素，包括与天然抗体相关的巨噬细胞感染基因，这个基因是给结核做出现的，这个基因在越南的研究出现了，但是结核没有出现。

可能大家都很熟悉，麻风病发病的两个模式，一个是从暴露、感染到发病这是第一步，从发病到患病类型是第二步，但是在不同的发病中间，是有不同的易感基因的这是非常有意思的。那么，我现在对它理解也很肤浅。

所以说利用刚才提到了蛋白质退化，为什么麻风病，发病时基因做出来的，先用定位克隆的方法，最后发现一个基因，这是一个麻风病的致病基因，很多人就说，你们中国有这么麻风病原，麻风病原还有很多存活的老年病人，专门提到了麻风菌会不会给细胞带来很大的负担，发生一些退行性变化。都很奇怪，，大家对这个研究很有争论，今天早上提到了，麻风菌测定了巴西的一个株，泰国的一个株，美国的一个株，和印度的株，就是全基因组的分析，他们序列的一致性高度 99.995%，已经说了差异仅表现在 SNP 和 STR，我们就是用的 SNP 和 STR 来进行麻风菌的菌株分析，从菌株间的差异看麻风病的传播。这个就是最早利用 SNP 做的全球麻风病的传播路径，路径呢麻风病从东非到印度，进入中国、韩国、日本，然后在东非通过贩卖奴隶，到了欧洲这些情况，现在他就更进一步了，在测序发现很多 SNP，就把原来 4 个 SNP 型又能分为很多亚型。我们国家已经做了八年，最后呢我们比较清楚得到了，我们的云贵川和中原这一部分区的麻风菌的基因型，可能是跟 SNP III 型，都跟其他国家相同，这个是北边的土耳其伊朗进来的，是跟丝绸之路相关的，向北传播，东向传播是向日本，我

们不提哪国传哪国，东部跟日本有关，南边关键是广东和福建，所谓下南洋，印度尼西亚，马来西亚，这个基本上我们做了八年。

现在谢谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

谢谢翁教授。

中国生物技术发展中心 于振行：

王教授构象病这个一般意义上来讲，很难理解。一级结构决定高级结构，这个假设呢并没有被推翻，那么构象其实他是蛋白质的高级结构的一种……，也可以理解成一种高级结构，他的变化，我觉得应该说微观意义导致的，应该说是不是跟代谢异常有关系，我理解的是代谢性的疾病，怎么来的呢，结构决定功能，但是他的结构呢又是一级决定的，一级结构没有变，怎么变，构象受微环境的影响变的，我认为应该是代谢发生异常，导致细胞内的环境发生变化，继而导致蛋白质的构象发生变化，蛋白质的构象发生变化而导致功能发生变化，因为功能跟构象有关系，是不是理解为代谢导致微环境的变化，当然代谢也可能是细胞壁的物质变化，也可能是细胞膜通透性发生变化，导致它的微环境，比如说 PH 值或者是渗透压啊，影响他的构象，我觉得从这个角度理解是不是更容易理解。

青岛大学基础医学院 王斌：

一个是一级结构决定高级结构，一个是微环境造成构象的改变，这个问题没有问题，问题是什么造成微环境的改变，慢性的感染就可以造成微环境的改变，感染过程可以造成微环境的改变，另外说病毒的感染过程当中，我研究疱疹病毒，疱疹病毒有很多很多伪基因，他的基因跟我们人的基因很相似，它进去之后，直接调节你细胞的代谢，这个过程中一个影响到你蛋白的成熟，一个是蛋白的高尔基体中的糖基化加工，很正常。代谢环境没有问题，没有问题，我一点不怀疑，什么能够引起细胞微环境的改变。退行性疾病一个细胞比较衰老，这个细胞老了，跟新生的细胞不一样了，代谢产物在里面堆积这是肯定的，微环境会改变，有一些会有累计效应，为什么构象病的改变都是退行性疾病呢，从疾病的整体表现，细胞发病的程度来说有累计效应，从分子水平来说也是逐步累计起来的，同时微生物这边也没有……，我觉得很多微生物，尤其是慢性致病性的，尤其是胞内寄生的微生物，有可能会有带病，当然这只是我的一个想法。

中国科学院北京基因组研究所 王绪敏：

一个蛋白的构象，也有其他的蛋白的作用，一个其他新的蛋白改变，也许多其他蛋白的辅助。

山东省医学科学院 韩金祥：

如果是代谢性出现问题，包括蛋白都有问题。

青岛大学基础医学院 王斌：

大家做基因重组我们知道，比如说我们人的干扰素，你这个人的干扰素用酵母来表达，但他的效价不行，效价还是要比人的低，拿一个 $\alpha 2$ 细胞表达，他的效价仍然没有人的高，尽管折叠各方面，已经模拟得很好了，但是效价还是不行，一级结构没有问题，基因上没有问题，微小的内环境改变，会影响蛋白质构象的改变，进而影响蛋白质的功能，为什么效价不行，就是因为功能不行。

中国科学院北京基因组研究所 王绪敏：

上面讲到 GWAS 的作用在临床上什么作用，我有一个预测，在接下来的十年里面，首先能起到很好的预测疾病，改善人的生活质量的一个方面，退行性疾病的应激素，应激素来早早期的预测病人的发展，因为这个东西，退行性毕竟没有办法治疗，只能早期诊断，早期预防，这可能是蛋白的检测，最有可能改善临床治疗的方面。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

针对刚才翁教授讲的麻风菌的问题，大家还有什么问题。

青岛大学基础医学院 王斌：

我觉得麻风这个病，麻风的发病考虑病原体的人群载荷，就是 35: 17，很多病毒在中国的人群载荷是高的，比如说 HCV，中国人的成人，18 岁以上 100% 的以上已经感染过了，但是在西方国家，发达国家 18 岁以上的成人感染的只有 50%，整个病毒的或者病原体的人群的载荷量不一样，这个要考虑的。第二个就是今天早上张国成教授讲了，我们用易感基因筛出来易感宿主，然后用化学方法来进行预防的话，我对这个还是有不同的看法，不要帮助了麻风杆菌的变异和进化，因为这么多年 TB 的问题，因为 40 年来抗痨药物的应用，作为一个病原体的话，它实际上是一个异化的微生物，这个微生物存在在地球上的历史 37 万年，可以说是早就存在，是我们所有生物的祖先，现在病原生物，实际上伴随着其他生物的进化是从其他的微生物异化到我们人体内的特殊的微生物，这个特殊的微生物，经过长期的变异，跟我们人群的进化互动产生的。现在我们近三十年来，我们看到的新的病原微生物，全部是自然宿主性的，你就没有办法切断他，像我们现在蜚的问题，在河南山东都有死亡的病例，现在中国疾控中心病毒所他们来说，出现疟原虫病毒，对于自然疫源性的东西，基本上没有切断，我们现在从 TB 的角度来看，为什么 TB 这两年卷土重来，进化了，长期受到药物压制，他是要进化，他是要累计基因的突变的，累计从量变到质变，转化成质变，出现一个新的变异株，所以，如果现在麻风杆菌本身感染率很低的情况下，我不主张对易感人群用药，对他用药的话，可能会导致他的变异，帮助他的进化的。

新加坡国立基因研究所 刘建军：

从这个方面看，可能现在为什么重新讲 sequencing 这个 leprosy，可能有这个考虑，毕竟是 80 年代初做的，经过 20 多年了，有没有发生变异，有没有发生进化，也可能 LM 没有能力变，因为从目前来看，它不像 TB，有非常大的 variation 存在，自然种群有很大的 variation，我们用药作筛选，把有抵抗的，我们现在看没有 leprosy，既然没有 variation，就没有办法进化，这是不是只是因为当初存在变异很少很少，一般的 sequencing 是看不到，因为当时 sequencing 有很小的样本，将来做可能会做比较大的 sequencing，比较多的种群性的 based-sequencing，甚至会找到比较小的，minority，然后比较麻烦的是，当然我们没有以前的数据了，没法办法直接比较，只是看到目前是不是，如果没有变化的话，我想可能还是告诉我们的点 information 目前的还没有 modify。

青岛大学基础医学院 王斌：

现在目前没有看到，一个是样本量的问题，第二个实际上还是有 99.995% 的差异，证明他还是……，因为所有的生物，不可能存在完全不进化的问题，肯定还是要进化的。麻风杆菌跟 TB 比起来，麻风杆菌的环境好很多，这么多年没有疫苗的压制，第二个没有那么多抗他的药物，第三个他本身在人群中的感染，整体来说，要接触到压力的基础小很多，这些都是原因，另外一个麻风本身为什么进化，时间还不够，压制它的时间不够长，如果长，长到 100 年，你会看到可能会有改变，另一个角度看，今天早上刘教授讲的，麻风我们没有动物疫苗，没有动物模型，实际上是好事，如果有动物模型反而坏了，跟现在的 TB 没有办法根治一样，你这边而弄完了后，它那边跟鸟啊，都有。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

下面有请北大的朱怀球教授。

北京大学生物医学工程学 朱怀球：

我是做系统生物学的，我是学物理专业毕业的，我提供一个新的思路，刚才翁小满老师提到，麻风分支杆菌的 genome，相对来它的基因数目，是一个衰退的趋势。进化角度来说，这里面我感觉就是一个他致病的和进化的一个载体，因为实际上对 genome 来说，进化不仅仅包括 variation，包括突变，不仅仅包括基因的 consult，也有可能重要的是基因的丢失，从某种程度上基因的丢失就是 gain，基因组的比较的时候，有可能提供麻风分枝杆菌，像这一类这种病菌，这种致病机制的线索，我感觉这是我们做这个 biology 应该关注的地方。

山东省皮肤病性病研究所 张福仁：

谢谢大家的讨论，到这里。我们第一阶段还有最后一位发言者，是山东省中医药大学的王世军教授，他的题目是中医药防治与传染病的机制。刚才谈了，我们的主题是传染病的遗

传易感性，宿主与传染病的相互作用，我们看从中医的角度怎么看这个事情，怎么这个事情。

山东省中医药大学基础医学院 王世军：

我们几个都不是搞传染病的，差别比较大，我们来自中医药大学，有一些问题提醒大家，请大家关注。中医学防治传染病有非常悠久的历史，也有丰富的经验，我们在座大家的都清楚，我们国家从有历史记载，有文字记载开始，就已经有了传染病，这方面的记载了，我们最成熟的中医药的专著就是《内经》，已经有了传染病怎么诊断，怎么分型，怎么治疗，可能在整个中国医学过程中，很大的经历都与传染病做斗争，不光是传染病还有感染性疾病，这两个方面进行斗争。这些历史记载的都很多，比如说东汉末年有五次，大的疫病的流行，在这个时期呢就产生了中国医学史上一个里程碑的杰作，张仲景的《伤寒杂病论》，基本上奠定了中医学治疗传染病，包括感染性疾病怎么去治疗，它的传播是一个什么样的规律，基本上奠定了一个基础。

之后，宋元明有一个专门学派，文鼎学派，还有文医论等一些专门的论述，专门论述疫病，就是传染病，把普通的当时的疾病和传染病加以区别，然后进行治疗，中医药防治传染病的效果，应该说还是挺好，已经显示了他有一些很独特的优势，比如说 SRAS，在 SRAS 的防治过程当中，我们看到了文献报道中，中西药结合治疗 SRAS 有很多报道，没有死亡病例，有很多报道，死亡率很低，比单纯不是中西药结合治疗的效果好很多，比如说甲流的治疗很多，我们卫生部的治疗方案，大家也都看到了，有中医的怎么防，怎么治，怎么分型，还有病毒性肝炎的防止，中医也起了很大的作用。

我们说中医在防治传染病的过程中，有了有些突出的作用，特别是在我们中国，特别是在从整个我们中国文明史上去看，在长河中去看的话，这个作用可能会更加的突出。要谈中医要防治传染病的机制，从中医角度讲是扶正祛邪，中医讲正气存内，邪不可干，邪之年冲，其气必虚，正气存内，传染病就不容易得，一旦传染病得了，说明其气必虚，正气肯定有问题，关键是什么是正气，用现在的语言翻译包容的内容比较多。

现在谈遗传易感性，有没有一个遗传非易感性，遗传易感性就比较特殊，有特异性，非特异性，特异性的遗传易感性可能又包括，有相对特异性，对某一种属的，或者是跟肿瘤跟其他疾病，即使有遗传易感性，可能有一些，看起来从临床的角度来讲，不一定跟真正有特别关联的，比如说上午张会长讲了，鼻黏膜的重要性，有可能某个遗传基因，可能就是遗传了挖鼻孔，或者是鼻黏膜上有什么皱褶，结果就容易得麻风，或者是这个人只是后天形成的一个习惯，就是挖鼻子，或者是良好的习惯，剪鼻毛，虽然易感，可能不是我们真正意义上讲的……，但这就是临床的病人啊。

其实心理因素和社会因素，我们知道它影响所有的疾病，包括我们一般的一些应激反应，会影响到所有的疾病，也包括传染病的发生和发展，所以要谈遗传易感性的问题，包括遗传非易感性，可能要研究遗传非易感性，还不是单纯遗传易感性的对立面，可能还要采取一些不同于遗传易感性的方法去探讨遗传易感性的问题。

这样中医的正气看来，很复杂，包含了很多很多的，按说包括心理因素、社会因素、躯

体的因素很多很多的问题，可能是除病原本身特点的那些因素，都应该算是正气的内容，中医治疗的话，扶正祛邪，扶正就是想办法去扶我们现在所谈到的社会因素、心理因素、躯体因素，中医的祛邪有很多的方法，发汗解表，发汗、清热、解毒、凉血、开窍，这都是中医所谓祛邪的方法，然后中医认为的邪是异气，可能不能完全跟病原微生物划等号，可能还包括病原微生物，包括病原微生物产生的环境，或者存在的环境，或者类似的外界环境的诱因，这些都算中医邪的范畴里面。

要是说按照现代的医学观点去看待中医的祛邪还是扶正，中医的扶正和祛邪究竟产生了什么样的作用的话，不外乎两个方面，一个是针对病原微生物，这个也有报道，最典型的就是青蒿素，这是国内外报告都非常好的药，从中医最早治疗疟疾而逐渐研究得来的。

板蓝根现在也发现了，体外抗流感病毒的作用，但是可能对于绝大多数中医治疗来讲，无论是扶正还是祛邪也好，可能针对的还是我们机体的自身的一些状态。这个也有很多的报道跟研究，比如说调节免疫反应，增加干扰素的释放，调节某些免疫类型的改变等等很多的报道。除了这个之外，还可能包括改善患者的症状，或者调节某一个局部，某一个局部环境的改变，或者是调节器官的状态，总得来讲，可能中医药作用的机制，并非是针对某一个作用环节的，不像现在的药物他可能是针对某一个确定的，某一个环节，或者是联合用药，或者是确定的某一个环节或者几个环节，中医药可能好多环节。

刚刚听到微生物进化压力的问题，没有什么能够保持他自己在发育过程当中，所形成的基因分布特征，基因类型的特征还存在，中医药治疗可能也存在他自己的优势，这一点呢我们山东省教育厅有一个厅长，不是搞医的，他对中医的认识，医学也应该有多样性，当我们面临比较大的医学问题的时候，可能要通过多种途径、多种方式、多个渠道，对传染病，包括传染病之外的其他疾病进行防治，我就说这么一些问题。

中医药在传染病的研究上，确确实实存在很大的问题，好多方面，我们拿中药去做体外去做对抗病原微生物，包括细菌，包括微生物，是不是在体内还有同样的效果，在动物身上做，在没有感染情况下做的实验，在感染了情况下是不是一样，在动物身上，感染了某些病毒，某些细菌下做的研究，能不能应用到人身上，这里面有关中药作用机制的问题，可能都需要我们中医药研究努力去做。我说这些，提醒大家关注中医药，关注中医药在防治传染病的作用，好，谢谢大家。

南京医科大学流行病与卫生统计学系 王建明：

从 2003 年 SRAS 流行，到去年 H5N1 的流行，中医中药在其中也扮演了很重要的角色，卫生部制定了相应的中医中药预防和控制传染病的方案，另外也有报导说，也有很多积极的疗效，我们知道从疗效证据的科学性来说，最基层的传统的经验，然后是单病例的研究，病例对照研究，到 ICT 对照的临床实验，最后是纯粹医学。我想问一下，关于中医中药在防治这些传染病中间，这些疗效，有多少是基于 ICT，或者是纯粹医学证据的。

山东省中医药大学基础医学院 王世军：

最突出的 ICT 的报道就是来自于 SRAS，SRAS 的 ICT 的报道，已经有几篇，可能有接近十篇类似的报告，做的最多的，北京中医研究院的孟伟良教授，他报道了 ICT 去对比研究，不是单纯中药，中西药结合，还有不用西药之间的疗效对比，我刚才所说疗效的情况：死亡率的降低，并发病的减少，住院时间的减少，还有激素使用率的下降，都是他报道的，谢谢。

山东省医学科学院 韩金祥：

我看了中医与 SRAS 的关系，SRAS 发生以后，我们中医发挥了很重要的作用，包括我们的研究，按这个研究来说，秋天还要大爆发，但是按中医的理论来说，不可能发，结果真是不可能发，从其他报道我也看到，在 SRAS 的时候，中医直起腰来，解决了很大的问题，广州和北京有一定的差距，我还是琢磨，就是在预防爆发性传染病，面对这个问题的时候，到底谁在起主要的作用。

我曾经看到中医，欧阳教授在这里，我是班门弄斧啊，他总结了历史上爆发的传染病流行，都符合中医的理论，有五运六气，从立法的角度从整个天体运转规律上可以推出来，确实都能推出来。这是我们经历过的 SRAS，从历史上也有这方面的病例，我也看到了，这是一个问题，我觉得挺有意思的这个问题。

第二个问题，易感性的问题，今天我们讨论的是基因易感性，易感性的问题，如果从我们中医的角度来讲，是不是就是体质的问题，是有这个问题吧，这个人处于这个状态下，处于一个什么样的状态，所以我对这个东西是易感，对那个东西不易感，我觉得中医还是很有意思，我觉得现代医学和中医我们应该结合起来，来共同来研讨问题，可能对我们解决问题更好一些。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

我也请教一个问题，刚才王教授提到，纯正医学是西医发展起来的临床研究这方面的评价标准，所谓的一级证据，这种随机的对照的研究，这种结果出来，病例组和对照组，同样的干预，假如这两个组，最后结果就显露出了，这样的结果最可信的，一级证据。二级证据，虽然是对照研究的，但是不随机，因为干预的措施，病例不一样，不可比性，比病例报告还要好一些，这是西药的研究方法。

中医和西医研究的方法不一饮，中医讲究辨证论治，辩证论治不一样的，如同地球上 60 亿个人，每一个人不一样，不能把同样的方法，用到另一个人身上，不能一个方子治 100 个人、1000 个人，个体不一样。

青岛大学基础医学院 王斌：

我是学西医的，但是我也学过一点点中医，中医，第一他的哲学观和思想方法跟西医完全不一样，他跟大局观很强的，你西医做一个疾病时候，用药，你就吃吧，我给你上疫苗，抗体上来不感染了，中医不是这样，为什么三天开一个方子，三天开一个方子，郎中在那里调节你，让你做自身对照，他是不断的调节，让你前后做自身对照，逐步的调整你，我说如

果我们用现代科学手段看待中医是错误的。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：
所以不能用 RCT。

山东省中医药大学基础医学院 王世军：

但 RCT 确实是国家中医药管理局一直在使劲推，拼命推的临床研究方法，他要求所有的临床研究都必须采用 RCT 的方法，要求成方也必须这样，为什么这样，中医确实是一个个体化诊疗体系，他是一个特色，光强调个体化诊疗体系，可是你们不信，现在医学界的很多人不信啊，现在好多人要谈，去要求中医做这些东西，不光药要做，针灸也要做，所以现在针灸也是要做 RCT。

山东省中医药大学基础医学院 王世军：

如果把所有的中药研究成单体，比如说青蒿素，完全按西医的办法来了，把所有的中药分解成之一个个单体，全部纳入到西医体系，这就没有中医了。

青岛大学基础医学院 王斌：

我在 2001 年到瑞典的时候，瑞典把咱们的六味地黄丸，整个分析了一遍，发现了 3000 多个分子，最后这个分子一个一个拿出来，就没有用了，所以他自己就说这个东西不能用西医的方法。

山东省医学科学院 韩金祥：

按西医标准研究中医是不对的。

青岛大学基础医学院 王斌：

提取方法也不一样，你是砸出来的，人家是拿辊子辊出来的。

山东省医学科学院 韩金祥：

我确实相信中西医不能结合。

山东省中医药大学 欧阳兵：

我想大家对中医这么感兴趣，我也是很高兴，什么是中医什么是西医，我觉得这个不用多说，我一直在听一直在学习，我闭着眼，看似睡觉，其实我一直听得很认真。今天大家讲的都很深入，但是我觉得到目前为止，应该有一个方面，大家可能忽略了，今天的沙龙的主题是什么，今天的沙龙主题是传染病的遗传易感性，但是绝大多数专家讨论的都是具体的问题，最终多数人谈到基因上，基因能不能完全代表遗传易感性，肯定不能完全代表。

首先我们的命题是遗传易感性，也就是说，这个科学假说是传染病具有遗传易感性，我们今天的目的是证实或者是证明这个假说，至少在理论上，或者是学术理论上我们能够证实这个假说，并且指导我们的临床，我们今天的沙龙就很有意义。但是我认为今天多数的讨论，都是在技术的层面上没有提升到学术的层面上，这就是中医和西医看问题的不一样，首先我们看这个题目是实，还是伪，如果是伪假说，我就要找出证据来证明他是伪的，如果我认为这个假说是科学的，我就要从理论上或者是从我的一些思路上，下一步在技术层面实验室的操作，这就是中医和西医看问题的区别，我就想说这几句话。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

今天的讨论，上半阶段非常的热烈，越到后面越热烈，大家稍微休息一下，10分钟之后回来。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

我们继续进行最后的 1/4，我们又进入具体的技术时间了，我们有时候讨论问题，往往太注重技术上的实事，战略上的层面注意得少一些。后面的是 GWAS 技术平台关于易感性研究的技术方法，这些技术方法最初的应用是非传染性疾病的研究，用于肿瘤、慢性非传染病的研 究，从 08 年最早用于艾滋病 HIV 感染易感性的研究，09 到麻风到乙肝，现在可能还有许多的其他的病例，需要不同的手段，在座的各位来自不同的专业，可能在研究方法上技术平台上相通的，这个技术平台，可以用来研究银屑病，可以研究麻风，也可以用来研痛风都可以，大家有一些共性在里面，这里有南方基因组，有华大基因的，也有咱们山东的，就技术平台的情况，给大家做一个简单的介绍，有利于我们今后的沟通合作交流。下面请刘红助理研究员给大家做 GWAS 技术平台的介绍。

山东省皮肤病性病防治研究所 刘红：

谢谢，我是来自山东省皮肤性病研究所的刘红，今天作为一个刚刚进入传染病研究行业的新人，非常荣幸能够有机会出席这个沙龙，非常荣幸能在这里做一个简单的发言。

我在我们所主要是参与麻风病的遗传学研究，在刚到我们所的时候，对于麻风病的认识，以前就是认为是历史上曾经存在的非常恐怖的传染病，麻风病到今天为止，危害着相当一部分群众的健康，仍然是一个非常严重的社会问题，而不是我曾经认为的历史上已经消失的疾病。我们所从 50 年代成立以来，一直承担着山东省的麻风病的防治工作，拥有着山东省的麻风病，所有的流行病学资料以及临床资料。这些历史的宝贵积累也是我们现在进行研究麻风病的基础，现在已经证实，麻风细菌具有很强的遗传的传染病。我记得到我们所读研究生的时候，我们老师张福仁所长曾经跟我们说过，他刚一毕业到麻风村的时候，他们当时的认识是全副武装，随着在麻风病现场的工作深入，这种武装一件一件脱掉，从全副武装，到跟麻风病的直接面对面的交流，这不仅是行为上的改变，更是一种意识上的进步。

然后我们的陈树民主任在几十年麻风现场的工作中，在给病患查体时，出于对病患的尊

重，从来不带口罩帽子之类的。当然这是一种尊重，另外这也反映出麻风病不像以前想象的就是一种烈性传染病，现在经过 50 年临床防治工作，加上参考国内外的文献，麻风具有很强遗传病理的意识就越来越清晰，在这个意识这下，可否进行麻风病的筛查，从宿主的角度实现麻风病的一级预防，针对临床中提出的问题，张福仁所长在 05 年的时候，正式准备开展麻风病的遗传学研究，我们同时在全省范围内搜集大量的标本，同时申请国家基金项目，省内项目，以获得资金的支持，由我们的客座教授，新加坡国立研究所的刘建军教授提供技术指导，在历时 4 年的积累后，08 年 10 月份正式开始课题，GWAS 课题的第一阶段，病例组全扫主要部分是在上海南方公司完成，同时跟安徽医科大学进行合作，借用正常对照的全部数据，同时借助全扫的平台，完成了剩余 100 份病例的全扫，以及后续 7000 份样本的验证工作，全扫的结果定位了麻风病的七个易感基因，文章当时发在新英格兰杂志上，文章的发表在省内引起极大的轰动，我们省政府在 09 年 12 月 17 号专门举行了新闻发布会。

以此为契机，山东省政府、省财政、科技厅给我们挂靠为山东省皮肤病重点实验室，山东省临床医学中心，并拨出专项经费支持我们实验室建设，希望我们在省内建设一个完整的 GWAS 的平台，GWAS 服务于我们的省的遗传学研究，今年 6 月份，在各级领导的支持下，我们的 SNP 分型平台到位并且开始成功运转，目前的话我们已经完成了 1 万份样本，60 余份 SNP 的验证工作，现在的运转结果还是相当不错的，我们已经可以成功承担 GWAS 的第二阶段的工作。

同时财政厅，专门立项，支持我们建设，illumina 扫描平台，我们已经目前订购了 illumina 的最新款的 iSCAN 平台，集全体的 SNP 分型及全基因组测序一体，相信到明年 6 月份的时候，我们这个平台可以到位，并且可以运转起来。

我们现在这个平台是刚刚起步，希望可以向安徽医科大学张学军实验室，以及向南方公司学习，他们拥有的是国内一流的平台，一流的技术，我们希望通过向他们不断的学习，建设成为我们省内一流的平台，为我们自己的研究，也同时为我们省内的科研更好的服务，我想放几张幻灯片给大家稍微看一下。

这个我们实验室的缩影，我们是一个分子生物学的普通平台，处理一些标准，另外我们现在测序仪用的比较不错，不光是在临床科研上，我们做一些单基因病的突变病原检测，另外我们临床上准备用在产前诊断或者是症状前诊断，这是我们的 Sequenom 平台运行情况。这是我们前一阶段已经用过的全部芯片，这是我们前一阶段做的实验的数据，数据还可以，已经完成了 1 万个样本量，60 余个 SNP 分析的工作。

我们希望我们能够在省内，建成一个完整的 GWAS 的平台，主要是为我们自己，同时也为我们省内同行，进行遗传学的研究提供更好的服务，希望我们以后能够很好的合作，谢谢大家。

山东省皮肤病性病研究所 张福仁：

下面请王海丰，来自南方中心，也是我们现在的合作伙伴，来介绍一下 GWAS 在传染病疾病遗传易感性研究中的应用，他们做了大量的研究。

国家人类基因组南方中心 王海丰：

各位专家下午好，非常感谢，张教授的邀请，让我有机会三十多年来第一次踏上我祖祖辈辈生活的地方，我是在四川长大的，我爷爷参加革命以后南下，解放以后南下，在那边，从事三县建设。

我们中心是国家的类基因组的研究中心，主要从事人类疾病的研究，基因组的方面，运用现代化的技术方法和策略，作为我们研究的时候，那么现在疾病做的是单基因的疾病，用的是 STR 的连锁分析。到上个世纪末这个世纪的时候，研究的重点转到了多基因疾病，也就是常见疾病，像高血压、糖尿病、冠心病、哮喘，还有精神分裂等等。那么这个研究的策略上面，单基因很简单，多基因疾病就是说由于人类基因组计划的完成，发现了人类基因多态性是一种非常好的遗传的标记，可以用于多基因疾病的研究，但是由于人类基因组测序第一阶段的时候，只是少量的样本，那么得到的 SNP 的数量是非常有限的，也不清楚这些 SNP 的分布，因此启动了人类基因组研究计划，单体型图计划，我也非常有幸参加这个项目里面，我们负责染色体 21 号染色体，染色体 SNP 的筛查，通过单体型图谱计划的完成，我们基本上搜集到了遍布人基因组的百万级的 SNP，以及他们所构成的连锁不平衡结构，或者是单倍型单倍率，有了这样一个数据库以后，我们可以利用这个数据库提供的信息，寻找 marker，有了标签位点，我们就可以不需要对百万级 SNP 一一进行分析，就可以利用最新的生物芯片技术，把这个百万级的 SNP 缩减到几十万的，从全部集合到一个小小的芯片上，对搜集的样本进行全基因组的覆盖的分析。

同时我们不光是做 GWAS，做 SNP，我们同时开展了一些表达，表观遗传的结合系统的疾病的研究，同时我们也建立了各种通量，各种层面上研究的平台，能够进行全方位的研究。

现在我谈一下我对传染病疾病的认识，我们一直做多基因疾病，多基因疾病、常见疾病很多时候是环境和遗传因素共同互相作用，进行性发病，传染病疾病是由外援的病原体侵入，引起宿主的出现症状，由于人的遗传背景的不同，会出现不同的症状，包括几个类型，我们举的这个例子是由肝炎到肝癌的临床转归遗传易感的研究，影响临床转归的因素，有卫生状态，疫苗的接种，还有病原体本身变异的数量，还有基因型，还有感染时间，最重要的是宿主，外因是引起作用的，麻风病菌感染老鼠不发病，感染人发病，这个禽流感，感染水禽不发病，会引起家禽和人发病，所以说，从辩证角度上外因通过内因起作用，我们研究来讲，要找到外因和内因他们怎么样互相作用，从而对病人进行干预、治疗和预防。

人和传染病的斗争也是自古有之，人与病原微生物的斗争一直在不断的进行的，因为微生物也在不停的变异，他也是我们地球上的一个生命体，我们人也是这个地球上的生命，大家同在一个地球，也是互相影响，我们体内也有一些有益的微生物，环境的变化，特别是治疗的药物还有疫苗，有可能会促进微生物的变异，导致以前被镇压下去的一些疾病，传染病又重新死灰复燃的迹象，现在随着技术的进步，我们知道遗传在传染病发展过程当中作用的重要性，我们有意识的来寻找宿主对病原体感染的易感的作用机制在哪里，从而为疾病的预防和干预提供基础。

那么我们目前的话，用的方法上还是以 SNP 为遗传标记，基于家系或无关群体的连锁和关联分析，或者是致病和易感基因的分析，现在好象说做 GWAS 做出来的结果，好象没有直接跟基因相关，没有什么可以直接拿来用到临床上的，我的认识是 GWAS 这个研究用于预测的话，很多时候是在新闻上或者是标书里面，这里面我个人感觉有点忽悠的成分，不可能通过一个或者几个人群的遗传易感的研究，就能找到用于临床诊断或者是用于治疗的靶点，哪怕是做 β 分析，这是科学研究是需要很长时间的积累，认识不断的革新的，但是 GWAS 真正研究的意义是在于利用现在人口的遗传资源，人的遗传的多样性，去寻找各种疾病他的发病的一个分子机制，革新我们对疾病的认识，从而为我们治疗疾病或者是预防疾病提供一些信息，这个我想是 GWAS 研究最重要的意义或者是其他的测序也好，什么也好，从基因组学角度来研究疾病的重大意义，不在于一下子通过几个研究就能找到药物的靶点或者是预防的靶点。

目前传染病的研究可能是停留在疟疾、肝炎，做得很多，肝炎是一个很好的研究的模型，在传染病易感性研究过程当中，在我们国家有很多的感染者，进程的递增也是不一样的，不同的发病的症状的患者，我们在进行研究的时候，选定要样本的时候，也有很好的资源，今天有老师讲到，样本的问题，我觉得作为传染病易感性研究的话，一个是正常人和病人，病人同时也分不同症状的病人，那么你在正常人的选择中，不管是传染病也好，常见疾病的话，正常人选择要非常严谨、严格，有的时候虽然很困难，但是要尽量严谨，保证正常人和病人的可对照性。

比如说我们做肝炎的时候，可以找正常人，一般是年龄 40 岁以上，没有病毒携带，也找感染之后自然痊愈，正常人跟自然痊愈的可以联合在一起作为正常的人群，然后把慢性进程和急性进程、重症的病人分开，分别进行关联研究，这样的话，我们觉得对研究疾病的分子机制是非常有意义的。

那么我们中心也做了很多传染病方面的工作，包括测序，血吸虫、疟原虫也做了很多的测序，特别是肝癌当中病毒和基因组的互相作用，调控网络。

这是我们做的，用 GWAS 的策略做的一些疾病研究的方面。然后今天上午有一些问题，我可能没有时间发言，我补充一下我对之前的看法，我们想要开展 GWAS 的研究的时候，发现一个很大的问题，没有好的样本，好的人群，这个原因就是中国公共卫生事业在一段时期内相当的落后，与国外的同行相比，我们远远落后于他们，哪怕到今天，我们国家启动 863 非常重大的 GWAS 研究的大型的课题，对多种疾病进行研究，但是还是存在着缺乏好的研究队列。据我所知，不少的课题组都是拿到项目之后，现去到各个地方搜集样本，我们研究的很多疾病里面是进行性疾病，是长期不断的演化不断的积累才发病的，这个时候在人群的选择上面就有很大的问题，你的病人没有选择好，或者是你的正常人没有选择好，可能设备再先进，也可能做不出新的突破，找不到新的发现，我觉得这是困扰 GWAS 的很大一个方面。

流行病学的调查和队列的建设是一个需要很长时间，见效很慢的过程，可能由于我们的科研体制可能有一些冲突，但是也有很多的专家在进行这方面的工作，比如我知道好多团队还是在搜单基因疾病和罕见疾病的人群，然后复旦大学的教授在江苏泰州建立队列，长期观察他们各自疾病的发展进程，搜集各种临床数据，在将来用更加先进的技术手段，然后进行

疾病基因组的研究。

然后还有一个问题说，刚才说 GWAS 研究的时候，很多时候发现 allele，都是在基因的荒漠区域，可能有些人觉得他这个东西验证他的功能上面，到底可靠性上面，觉得好象没有什么意义。实际上基因编码序，只是在基因组中占了很小的一部分，基因的泡沫区，在基因的表达调控里面非常的重要的。我们也在探索，我们做的研究发现了很多的 association，也是在基因编区域，可能会影响到基因的表达，影响表观遗传性的调控，GWAS 后期验证的时候，功能的研究，应该从多个方面着手，不应该只停留在基因的蛋白的水平上。

还有就是 GWAS 的研究的时候，样本的质量的把控要非常的严格，我们觉得现在的技术很先进了，平台都是商业化的，决定你实验成功与否的最关键的因素我觉得是样本，一个是样本本身 DNA 的质量，RNA 的质量，还有一个是病人和正常人的选择上面，生化生理指标的控制，这就是我们的一些分析研究，我的发言完毕了。

山东省皮肤病性病研究所 张福仁：

第三位请来自深圳华大基因的杨旭博士，就华大基因的有关方面的工作情况给大家做一些介绍。

深圳华大基因科技有限公司 杨旭：

各位专家老师，下午好，我这边的话，因为下午跟下午之前已经讲了很多，跟传染病疾病的遗传易感性方面的应用，包括 GWAS 测序都有很多，我这边主要是从真正的技术的方面去讲，但是我讲的话是论证我们传染病遗传易感性，我们是要用技术去论证我们这个传染病遗传易感性到底怎么实现。

首先这是种的概括，就是新的技术使疾病研究的效率大大提高，左边是就是我们所说的，之前刚才也讲了，我们之前用的像连锁分析，都是基于这种，通过连锁分析，我们假定分析出一定的区域，跟疾病相关的，我们在这个区域寻找跟疾病相关性，往往由于连锁分析的局限性，不一定真正能够找到真正相关的基因和区域，现在不管是测序，或者是芯片的技术，我们可以从纯基因组的水平，去看疾病与基因的相关性。使得我们，将来我们的全基因组的信息，不管他是粗还是细，都能够比较全面可以看到，你就可以比较直观把我们疾病相关的位点或者是区域找到。

前面已经说了很多的 GWAS，我只是大概说一下，GWAS 他的基于一个原理就是说从上百万 SNPS 位点，通过 Hapmap 计划，通过连锁以后，找到能够代表某一个单倍体的 marker，然后把 marker 放在芯片上面，进行大样本的 screen，最终能够找到跟疾病 associated 最强的那几个区域，但是这些区域的话，对于疾病的一个真正的贡献有多大，其实目前做了 700 多篇文章，也可以看出，其实对疾病的效益程度不是非常的令人满意。

现在我们就回到一个最初的观点，我们现在复杂性的疾病，到底是跟之前的这种常见的突出相关，还是跟我们现在大家所意识到的在人群中的分布频率较低的罕见突变相关，我们意识到罕见突变跟 common，它的相关度是更加紧密的，这张图是 09 年在一篇综述上刊出来

的，我们看到绝大多数之前的 GWAS 它得到的都是这种……，对疾病的相关度是很低的，只有这种对比比较强的，就是单基因病的，单基因病的每个致病的基因对疾病的贡献是很大的，但是频率是很低的，我们最终常见并作用最大的区域就在这种频率，在频率低于 5%，但是不会低到百分之零点零几的突变里面寻找，这部分依靠目前以芯片为技术的 GWAS 达不到这种目的的，所以随着技术的突破，这种新的测序技术的产生，使得我们能够得到一定的突破，这是近年来 GWAS 的定位传染病易感基因。

这也是我们这次沙龙的背景，就是那个 NG 上面，9 月份发表的上面写着，我们有艾滋、有麻风、有 TB 这些文章来做，下面我会就这篇社论发表看法，在最后的展望上面，提出了几个观点，首先对传染病易感性的研究，有三个部分的期望，第一个是可以通过关联性的分析，找到 SNP 也好，跟疾病相关联遗传的因子，第二个是应用的研究方向，能够对这些我们已经对疾病认识程度到一定程度后，已经了解到，MHC 这个 region，或者是其他一些跟传染病疾病相关的基因，我们是否能够把这些特定的区域，或者是特定的基因搜集到一起，统一的进行 sequencing，这也是我们需要去验证的方向，另外一个我们不可忽视的是，我们怎么能够把病原跟宿主的关系搞清楚，这个也是我们研究的三个方向，我下面针对三个方向，用三套不同的技术应对。

首先针对找到跟这个疾病相关的突变也好，还是 association 也好，除了前面所说的以芯片为基础的 GWAS，我们现在主要是外显子测序，它的理论是变相的 GWAS，它以抛弃原有的芯片的 GWAS，而是以全外显子组捕获的技术，加上高通量的测序技术加在一起，就能够对我们全基因组的占 1% 的编码区的区域来进行测序，从而可以得到跟直接的蛋白编码相关的信息。

刚才也说到，为什么我们传统的 GWAS 经常找到一些相关联，使得我们无法对这个区域进行解释，这里面没有我们所提能够解释的基因，我们如果集中精力，放在 1% 外显子基因区域的话，我们一旦发现相关度很高的东西，我们可以通过编码区的改变，我们就何以得出非常好的合理解释，也就可以得到比较好的 result。

这个是大概看了以下，外显子测序与 PCR 产物测序，他的通量的，到底概念性差距在哪里？这是我们传统的 96 甬道的测序，相当只有 0.048 兆的数据，而每一个点代表一个甬道的数据，我们通过不断的拍照片，使得它能够延伸的剪辑能够被探测到，我们一道芯片上我们有接近 8 千万数据，8 千万个点，也就是说最终我们一个循环能跑到 16 个 G 的数据，这 16 个 G 相当于一个人基因组的 5 倍还多，从这个角度来说，我们可以看到目前新的测序技术，他对新的数据挖掘，比传统的，有一个质的提升，使得我们能够在一定程度上，才能够对疾病的基因有一个非常好的理解。

这个就是现在我们叫做新一代 GWAS，不光是华大再叫，别的团队也在把这个叫做 GWAS，也分为很多种，一种是外显子测序，加 Genotyping 验证，首先通过外显子测序，我们找到跟这个疾病相关的 associations 集合，然后经过下一步大样本的验证，思路跟传统的 GWAS 是一样的，第一步我们用代替了前面的 GWAS 全基因组的芯片。

另外一个公司，也在跟进他们有芯片，它们也在不断更新，它的芯片是根据已知的数据库来做，但是现在随着我们测序的数据量的增大，他也在不断的丰富芯片的内容，芯片已经

增长到 2.5M 这个序列，从这个角度来看，还源源不能够解决实际的问题，因为是最终找到新的信息的一个技术，所以我们我们是主要是以外显子测序加 Genotyping 验证这个技术，作为新的验证方法。

这个是华大的几套方案，根据我们疾病样本获取难度，包括项目的大小，我们设计的方案就是，或者是 100 个 cases controls，或者 300 个 cases controls，或者是 1000 个 cases controls 来进行第一阶段 cases controls，来获取罕见突变的信息，然后根据得到的罕见突变信息之后，我们再经过大样本的，就是第二阶段的上千上万例的 cases controls，大样本的，最终我们要得到比之前的传统 GWAS，频率更低，因为传统的 GWAS，我们只能得到频率大于 5% 的常见突变的集合，我们现在可以得到 2%，甚至 1% 以上的罕见突变的集合。也就是说，一开始我们把传统 GWAS 漏掉的位点，第一时间就可以捕获到，然后再经大样本的验证，然后从这些纷繁的信号中找到真正有用的信息。

这个就是我们的 design，现在是比较经典的，现在基础上完成数据产出的结果，这是一个研究项目，我把它贴在这里，就是一个比较典型的 GWAS 的一个研究思路，它是通过 1000 个 cases，跟 1000 个 controls 糖尿病，和正常对照的外显子测序，来找到 associations 一个数据集合，找到这个以后，我们再从 regions 挑选出 20K，SNP，这 20K SNP 是完全可以达到氨基酸改变的有益突变。

从这里我们可以看到，我们找到的突变的集合，可以看到只有 47.8% 是已知的，有 52.2% 是全新的，同时我们可以看看他的频率，我们有 66.6% 的频率是小于 0.05% 的，也就是说，我们通过通过外显子测序技术，能够找到跟疾病更相关的罕见突变。

我们通过初步的关联性分析，我们发现在那些相关度很高的区域，我们要验证是不是我们的方法是可行的，结果我们发现，ADRB3 和 GSK3A，这两个基因都是之前的糖尿病的 GWAS 里面，发现的跟糖尿病相关的基因，他在我们这个数据集合里面都找到了，这是两个基因上面的 SNP 位点，也就是说我们找到了 20K 的区域里面，蕴含着比之前所得到的研究成果更多的有用的信息。

接下来我们用这个 20K 的 SNP 位点，我们进行第二阶段的实验，就是我们通过 20K 左右的 SNP 位点进行大样本的，我们一万七千粒的样本的验证，最终我们希望得到甚至是上千个跟糖尿病相关的基因，而且这个基因比传统的 GWAS，OR 值都会很高，我们挑选 OR 值大于 2 的 SNP 位点，现在我们的第一篇文章已经在 NG 接收了。

这篇文章，我们只是对 1000 个 cases controls，我们只取了 200 个 controls 的数据，我们把这 200 个 controls 的数据，进行了数据分析，发现在频率在 5% 以下的时候，那些有益的突变，在频率 5% 以下的时候，他的比例是明显增多，印证了在低频情况下，他对有害的突变，对疾病的效应是很大的，从而形成一个比较好的结果，最终临床相关研究的结果，现在正在分析过程当中，一万七千例的样本，现在 9 月初刚刚完成，现在正在进行数据分析。

第二个案例在 8 月份刚发表在 Science，我们刚做的 50 个藏族人的外显子测序技术，这个外显子测序技术，我把它放在这里面，也就是因为通过这个案例，我们可以得到，我们通过外显子测序技术，确实能够找到跟我们的人的表型相关的 SNP 相关位点，我们藏族人跟平

原的汉族人其实人群的分化是在 3500 年之前开始的，但是我们发现，通过测序以后，比对发现，我们有一些 SNP 位点，在藏族人和汉族人，之间有一个明显的差异性分布，比如 EPAS1 这个基因，他的一些 SNP 位点在藏族人也也许占了 80%多，而在汉族人里面只有百分之十几，为什么，我们把差异性非常强的 EPAS1 基因调出来一看，发现它是一个在调节血红蛋白溶度的一个细胞当中起到一个非常重要的作用，也就是我们通过纯测序，纯数据的分析，我们就可以找到，跟人的疾病表型，现在只是表型，也可以把他当成跟疾病表型相关的位点信息挖掘上面去，这个文章有一个非常好的示范效应，也是在 Science 上发表。

这个是针对社论上第二个提出的问题，对我们感兴趣的目标区域测序，我们进行高精度的测序来解决问题，这个方法也是基于……，因为我们传统，我们根据 GWAS，我们得到很多很多的结果，都是只是定位到一定的区域，他只能确定某一个区域跟疾病相关，而这一个区域是哪一个是真正的位点或者是突变跟它相关，现在通过传统的 GWAS 是找不到的，现在国际上有一个热点提议，针对以前的 GWAS 研究得到的高热度的区域，我们可以通过特异性区域捕获的技术，我们能够把 GWAS 所得到的热点的区域，把它特异性捕获下来，跟外显子测序一样，外显子只是把全部的外显子区域捕获下来，而这个目标区域就是一个必须大的，我想得到哪个区域，我们就可以特异性捕获下来，这样我们就可以把感兴趣的区域捕获下来进行测序，从测序的量来看，相对来说比全基因组要少很多的数据量，在后面的分析也能够比较好的工作。

这个是刚才社论上也提到了 MHC 这个区域，这个区域不管是从自身还是从传染病里面，都是非常相关的一个热点区域，这个我们现在也是通过对 MHC，大概是 3.8M 的区域，进行了特意性的区域捕获，这个捕获的芯片基础上完成了前面的研发阶段，基本上投入到使用过程中，包括现在跟社论上所提到了上千个跟传染性疾病相关的基因，我们都可以进行捕获，甚至你所感兴趣的任何区域，我们通过区域捕获，同时把它同时放在一张片子上，能够把这张片子再进行大样本的筛选，就可以针对一千多个基因，就知道哪一个基因，甚至是哪一个基因上的突变，跟疾病相关联，这个是我们现在能做的。

这个是我们 MHC 芯片所做的研发工作，目前我们可以看到，我们的 MHC 的比例，最好的 pair 的比例是 91.1%，对整个 MHC 区域我们现在已经能够非常有效的整个捕获下来，这样的话，如果你要研究任何一个疾病，或者是类风湿性关节炎，或者是强直性脊柱炎这种免疫性或者传染性疾病，都可以对病例和 controls 进行专业性特定区域的比较，从而发现到底是哪一个点，哪一个基因是跟它相关的，我们就可以非常好的得出来。

这是我们的对目标区域测序的一个比较好的案例，我们跟 GSK，葛兰素史克药厂合作了，对于药厂来说，关心的不是找到新的突变位点，他跟我们合作就是他把 200 个基因，跟各种不同的表型，包括心血管，包括哮喘或者精神性疾病等等，这些基因罗列起来，他感兴趣的，比如一个疾病十几个基因，把这十几个加起来就是 200 个基因，跟我们华大合作，把两百个基因全部捕获在芯片上面，然后进行上万粒样本表型的验证，就是 cases controls 的验证，来发现到底这两百个基因里面，到底哪些基因，跟他所要研究的疾病更相关，最终从里面筛选出更相关的，作为后期的药物制药靶点的目标区，现在目前已经完成了他的数据分析，现

在 GSK 正在做。

第三个解决方案是对于病原微生物的测序，这也就是社论第三点提出的，我们不能忽视病原跟宿主的关系来得到的，华大从 09 年开始对微生物已经提出了基因组的计划，包括我们发起的万种微生物的基因组计划，目前我们已经测了 800 个细菌的基因组，包括 100 个真菌，包括 100 个病毒的基因组，目前我们的计划三年之内万种微生物的基因组能够得到。

这个案例就是我们跟军科院两位副教授，一起合作的，对两百个鼠疫杆菌的基因组的测序，他是选取了国内包括还有欧洲的一些各个区域的鼠疫菌种的杆菌的不同样种，把它搜集之后，进行测序。我们最终得到，两百个鼠疫的基因组的序列，包括 SNP 信息，包括重复序列，包括转换，结构性的变异。

除了对他的病原微生物的基因组的测序之后，我们还可以对他跟人相关的，比如说麻风可能跟鼻黏膜的分泌有关，我们可以对鼻黏膜，包括肠道微生物的菌群进行一个宏基因组的测序，就是把它共生的菌群的一个基因组全部进行测序。

这个计划，我们叫 Metagenomics，这个计划也是被全球所瞩目，现在在全球各个地方，在各种不一样的方法来做，包括国内我们也在做，跟北大深圳医院，包括西安也在做跟人的肠道菌群相关的。比如说肠道微生物的话，我们把他大便的 DNA 提取出来，全部进行测序，测完序以后，我们进行拼接组装，把人的基因组的序列全部去掉，最终得到的就是微生物菌群的序列，然后比对上，让微生物的参考序列里面，最终可以得到，在不同的里面，哪些对应对哪些细菌的菌群。

我们通过 124 个欧洲人的肠道微生物菌群，我们发现了非常有意思的，不同的，我们用比较明显的肠炎，他的微生物菌群，跟正常人的微生物菌群是不一样的，也许我们以后对麻风病……，可能对你的不同麻风病和正常人的鼻黏膜里面的菌群可能构造是不一样的。

这个是我们所说的华大目前做了很多的工作，他其实是一个合作模式，华大他主要是以他的测序，高通量的测序平台，以及他的高能力的信息分析平台作为他的一个竞争力，最终我们还是要通过跟临床的专家，提供他的临床样本，包括很好的临床研究积累的基础，最终我们完成一个比较好的科研合作。这是华大在国内，现在目前，从现代的测序技术研究的单位的部分罗列。这个是国际上，目前跟华大比较，所谓三大基准中心吧，包括三个平台，都有非常好的合作项目。

最后这是一个华大最新的相关的合作项目，包括我们现在跟 UK，刚好，我们在 9 月 7 号发布了一个对 5000 对同卵双胞胎的一个疾病表型的甲基化的表观的测序的研究的测序，这个测序是 3000 万美金的项目。这个我觉得可以延伸到，刚才我听到我们青岛也有双生子的阵列，我觉得这个也是我们可以利用，我们本国的资源也可以得到一个很好的……，包括我们现在正在进行一个癌症的全基因组的序列的项目，包括 9 月 15 号准备进行第二轮测序，其他的没有了。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

有合作意向的可以会后跟华大讨论，按照我们的议程，下一位是复旦大学的杨洋博士。

复旦大学生命科学学院遗传学研究所 杨洋：

我的报告主要分为三个部分，首先是对遗传易感性的研究回顾做了前景，最后做一个方法技术的。

首先做一个回顾，我们对遗传易感性的研究，从方法上看首先有早期的病例对照，到标签性的 SNP，到全基因关联分析 GWAS，对象由小到大，原来早期的是筛选一些与免疫相关的候选基因，一直到单体与某些表情的关联，到 GWAS 的是研究的是全基因组范围内一定密度的 SNP。

我们研究的易感基因得到了易感的结果之后，我们需要做的事情是什么，就是靶基因的确定，以及药物的开发，靶基因的确定和药物的开发，需要把基因易感性研究的宏观成果和细胞行为，分子生化，结构生物学的研究相关联。

怎么做呢，就是研究一些参与疾病形成的因子的功能，包括关键基因及转录因子，关键的功能蛋白，以及小分子的作用。关键基因及其转录因子，主要是研究内容是转录因子对靶基因的激活作用，也就是我们拿到一个易感基因以后，通过基因组的研究得到了一个靶基因，我们怎么深入下去，怎么做？

第一入手的地方，转归因子，对靶基因的调控，我是把我研究的易感基因，其实也是一个癌症的易感基因，靶基因截成不断的片断，加工成一个商业化的载体，再转到细胞里面，看它在细胞里面的表达，用双荧光素酶报告系统来检测激活状况，来检测它的转入激活区，在转入激活区的鉴定完毕之后，我们有一个数据库，可以查出这个区域大概，预测一下，与哪些转归因子结合，缩小了研究的范围。

转录因子不仅是单独的作用，也可能是转录因子与转录因子之间的相互作用，这就涉及到蛋白间的相互作用，研究技术有现在很热门的 co-IP 和 pull-down，co-IP 指的一个体内的相互作用，pull-down 就是用原核表达，在体外发生的相互作用，co-IP， pull-down 相互作用。

第二个是研究功能蛋白，就是关键基因里的功能蛋白，我们以 p53 为例，p53 是一个明星分子，他是在癌症中，作为周期组织和凋亡的一个主要的蛋白，我们可以研究参与，p53 调控的因子，上游包括一些泛素化，p53 的泛素化，周期检测？蛋白 1、2，这样的因子，然后 p53 的下游，就是 p53 作为转录因子去调控的下游的因子，包括 Bax，P21 等等。关键功能蛋白的研究，还包括蛋白的修饰，磷酸化、乙酰化和泛素化，蛋白的修饰也是在功能研究里面非常重要的一个环节。

还有一部分就是小分子，这里面个例子，我们做的一个课题，一个基因表达了一个蛋白，这个蛋白和不同的金属小分子，结果出大家可以看到，血红蛋白和铜离子比较强烈，亲和性比较强，于是得出的结论是这个细胞对金属的敏感性可能由于蛋白跟铜离子结合的亲和性比较高而造成的。

再药物靶点确定以后，我们就可以做的事情设计药物来改变基因缺陷，以及后面抗药机制的探索，包括联合用药，联合用药其实解决的也是一个耐药的问题。

谢谢各位，我就讲这些，中间涉及一些很细致复杂的技术问题，所以如果有兴趣的专家老师，我们会下再探讨。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

关于传染病易感性的技术，前面做了非常翔实的介绍，合作问题会后可以谈。下面请北京朱怀球教授给大家谈一下关于致病菌及菌群基因组的生物信息学研究。

北京大学生物医学工程系 朱怀球：

谢谢大会给我过来学习的机会，今天我把我相关的一些工作，在传染病方面，我觉得我是过来学习的，谈不上新观点，新的学说，我把我相关的工作，给大家报告一下。

我的实验室主要是基于基因组序列、芯片、蛋白质分子结构等分子生物信息数据，面向生物信息学若干问题，运用数理科学、计算科学等方法，希望能够发展分析、建模和预测的方法和工具。

具体的来说，首先对微生物基因组的分析和基因组进化做的比较多，近两年开始关注人体微生物基因组及环境微生物基因组的宏基因组学的生物信息方法及技术，这里面真核生物基因表达及剪接机制这方面也正在做，还有蛋白质分子动力等方面的工作。

今天讲的，对传染病易感性相关的工作，谈一些我的结果和一些体会。

现在微生物里面，基因组里面，绝大多数……，像我们刚才谈生物技术，实际上这个占信息技术领域（英文），这些数据对我们说，大家看到（英文），发展速度非常快，这个数据对我们来说，就产生了一个很好的研究对象，我们光（英文）来说，我们要做（英文）的研究。这是我对基因组复杂性的理解，从最基本的单元核苷酸，只是化学上的意义，那么从表达遗传疾病的基本单基因模式是基因，在基因的层次上，可以通过一种……，我认为从物理学家来说，是自主知识结构，（英文），比如说是基因是基因的相互作用形成网络，这种研究就更上一层楼意义了，通过细胞的功能，细胞生长的各种反映。

多细胞的作用，人体是多细胞，多基因组的群落结构现在是热点。

这是刚才我们提到的，麻风杆菌的基因组，基因的数相对来说，我觉得是退化了，我从我的感觉就是说我感觉如果要考虑这个致病菌的致病机制，那么他的进化他不是说可能不是由突变引起的，主要是因为他的进化里面，他不断的丢掉东西，我刚才讲，丢掉东西是获得东西，这个是辩证的，这个辩证的观点可能是解决进化的问题有效的方法。

另外一个，这是我们最早的早期，跟我的博士后的老师合作，从物理学的角度探讨不同物种，尤其是病毒、细菌和周围细胞他们的基因组的复杂性。我们具体来说，因为我们的特长是建立 MED，然后在这个基础上发展算法，提供工具，更进一步的去工作，这是我这个实验室，基本上都是我主持的发展原核基因的，包括病毒的基因组的注释和基因识别的方法，这是我的第一个主题。

那么我的这些方法，实际上已经在很多实验室已经用了，有法国原子能学会（CEA）的微生物实验室，进行合作

。美国华盛顿大学在基因组的注释里面植入了我们的方法。

法国能源部对沙哈拉沙漠里面的一种球菌，基因组注释里面也是用了我的方法，所以我这些方法，作为生物序列的工具来说，也被列为中国生物序列工作的代表??之一。

这个基础上我关注一些致病菌，为什么关注这些，尽管我们的数据库里面，我们有数据，我们测序完成之后，哪些是 ORF，功能是什么，这些大多数通过做出来，实验室这种表达，这种（英文），远远跟不上数据增长的步伐，所以（英文）存在很多的（英文）。

我们就以一个例子，以致病性大肠杆菌为例。我们发现 02 年测序完了之后，他的（英文）到现在我们关注的时候，09 年关注的时候为止还存在大量的错误，这些错误会导致我们对很多问题的认识是不全的。我们画了（英文），（英文）把全基因组进行了（英文），包括我们的方法，包括已经有的生物序列的工作，结果发现我们更多的错误，比如说里面 608 个（英文）ORF，被我们排除掉了，我们找到了 299 个新的基因，包括 sRNA 都有，很大比例的一个花费。

对一些论述，我们就把它补充上了，一个是在致病上，由于这个基因，被我们找出来了，里面是没有了，对自身进行伤害保护的机制，这个蛋白，抑制这个蛋白就能实现，还是比较多的。

近两年，我跟国外一起合作，开始把研究的方向提升到国际上，这里面华大有关专家已经讲了很多了，这里面我更多的是这种分子生物学基础上的思考，我们提出在国内我们比较早的做这个，在这个里面做这个基因的分组，其中一个工作，首先是序列的拼接，这个拼接，目前我们的工作是比较长的，短的大概三年。我的博士生正在用更短的，正在设计新的测序技术，每测一次往更短的方向发展，序列拼接方面，也还是有发展的，没有专门针对比较长的，短的，有一些效果非常好，像我们这个应该是做得比较好的工作，这个工作还在整理当中。

第二个工作，转基因，为什么说这个工作，大多数团队是通过序列对比，去找，去已有的数据库里面找相似性，但是同基因组里面，包括海洋微生物，包括人体肠道微生物，这种不能培养的基因组，实际上还包括很新的基因，我们已经认识到数据库里没有这个基因。所以通过数据库去找的话，本身就会丢掉很多。

我们这个系统现在已经处理了，我们的基因预测的机构，现在我们知道是最高的，现在我们的工作正在整理过程当中，还有我们能够发现比已有的两种方法，发现更多的可能是具有功能的新基因，还有一个进化和形成进化的问题，那么我们的蛋白质合成机制，发现机制里面，我们做了一个研究，这也是这几年立项的课题之一，这里面一种机制，他在合成蛋白的时候，不需要 HD 信号，直接去找蛋白质合成的起点，这种机制应该是最早的生命，一种蛋白质合成的机制，像大肠杆菌这种，更多采取 HD 信号，去识别一个起点，再开始合成，这里面呢我们找到了，首先就是我们发现，实际上这种机制，在细菌里面广泛存在的，而我们的教科书讲到了大肠杆菌，讲到这个时候总是讲，是由 HD 信号合成的，实际上并不是广泛存在，这种机制进化的例子呢，我们找到两个非常有模式的直线，这个直线我是觉得非常有 interesting 的。。

宏观的来说，这种机制在进化过程当中，是一个不断的完善的，具体的机制是什么，背

后的原因是什么，结果我就不多说了，可能会对传染病相关的致病菌，基因组的研究，蛋白质的研究，可能会提供一些新的思路。希望大家给我多出主意，多建议，非常感谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

刚才啊，大家就传染病遗传易感性的研究技术和有关的方法做了交流，交流的各位专家都是做具体工作的，都是真正的这个领域的专才专家。

我们回到我们的主题上，今天的主题是传染病的遗传易感性，今天早上刚开始的时候介绍了背景，同样的传染病，是一种从宏观上总体上讲，只见树木不见森林，我们往往太具体，宏观的没有。宏观上来讲，我们的本意是什么呢，因为我们的沙龙已经进入尾声了，我们的本意通过沙龙，来探讨，从不同角度，传染病遗传易感性，是微生物和宿主的相互作用，传染病过去我们更多强调传染源，我们想提出这样一个看法，两个看法，疾病和其他任何事物都是一样的，任何事物的发生发展都有两个原因，一个内因，一个外因，对于疾病也是如此，糖尿病，传染病，慢性非传染疾病都是如此，内因、外因，对于传染病来讲，外因是什么，外因就是传染源，内因就是自身的，比如遗传背景。

传染源当一种疾病来临的时候，麻风病，大家都暴露于麻风菌的环境当中，有人患病有人不患病，比如禽流感，都暴露禽流感，有人发病，有人不发病。中国是乙肝大国，10%的人感染过乙肝病毒，可能有人是终生携带者，有人发展成肝癌……，同样的病菌，为什么会有不同的结果，也归结到遗传背景。

比如宫颈癌，首先 HPV 病毒感染，里面两个亚型，HPV11，HPV16，一个是具有致癌性，但并不是所有的携带者 HPV11，HPV16 的都会得宫颈癌，但是这两个是最高的，现在欧美有一些国家，甚至在马来西亚，对已婚女性进行全民的疫苗接种，接种 HPV11，HPV16，接种以后宫颈癌就可以消失掉了，同样感染了 HPV11 和 16 以后，有人发展成为宫颈癌，有人就没有问题，病原体不一样，结果不一样，所以这就提醒我们，在疾病的控制过程当中，我们要是考虑到传染源的因素，我们还要考虑诉诸宿主因素，宿主或者说免疫功能弱，代谢有缺陷等等，这是一个根源，在这个基因上，这也是我们今天讨论的主题。

现在对传染病的控制，主要是传染源，从宿主的角度做得不够，今天是一个开始，为我们今后的研究，大家呢提供一个学术交流的平台，对于肿瘤，我们今天在座的有山东省肿瘤研究员的宋现让研究员，他呢接触大量的肿瘤病人，有一些肿瘤跟病毒感染，微生物感染有关系，他有很多的体会，最后让宋现让研究员在这里给大家介绍一下有关感染诱发的肿瘤方面的研究。。

山东省肿瘤医院中心实验室 宋现让：

我是做肿瘤研究的，在肿瘤医院工作 20 年，作为感染性因素在肿瘤过程当中发挥什么作用，我把思考的一些观点，跟大家探讨一下，实际上从上个世纪 70 年代中期，那个时候，肿瘤我们认为是两个原因引起的。一块是癌症是由化学、物理因素引起的，一块就是感染，传染因素才是致病的根源，所以这里呢把癌症描述成一种传染病，是经过微生物传播的，而

不是诱变，而现在的认识是两块合一了，肿瘤是哪一个因素都可以。

关于感染性因素，与肿瘤的关系，现在为止，今天为止，我们已经可以证明，EB、HBV、HIV 等等 20 多种病毒，这 20 多种病毒都与肿瘤有关。除了病毒之外，还有其他的微生物，幽门螺旋杆菌的感染会引起胃癌，血吸虫的感染，寄生虫的感染，有膀胱癌，肝系统的感染，有胆管癌等等，现在整个的感染性因素，基本在恶性肿瘤发展过程当中，大约 20-30%与传染性因素有关。

传染性因素与感染性因素，诱导肿瘤，基本上有这么几种类型，一个是慢性感染，通过直接或是间接的，通过你比如说免疫系统，HIV，HIV 通过免疫系统，这是一个，你像慢性的炎症，HBV，HCV，这些通过反复的感染，HBV 最典型了，基本上只有活动性的肝炎，最后才会癌变，急性的肝炎就不会了。再一个是幽门螺旋杆菌，幽门螺旋杆菌感染后，与特定蛋白结合，引起上皮的增生，这是幽门螺旋杆菌，引起胃癌的一个原因。因为这个细胞，包括艾滋病，细胞增生的几率多了，发生突变的可能性就比较大，发生癌变的可能性就越大。

变异的病毒实际上分为两种，一种就是变异的病毒进入细胞之后，是属于相对封闭的组织，另一种是通过与病毒的整合以后，无论如何，无论是哪一种方法，最后都是病毒的蛋白，病毒的蛋白通过不同的机制，刺激诱导细胞的癌变，刚才也讲了 HPV，HPV 是 100%的宫颈癌当中几乎是 100%的阳性，那我们国家，最主要的类型就是 HPV 的 16 型和 18 型。

那么这个高危型的 HPV，为什么能够引起肿瘤，因为高危型的，他现在癌基因整合进入了 DNA 之后，产生两种蛋白质，一种是 16，17，16 跟 p53 结合以后，使 p53 降解，p53 的抑癌作用就没有了，那么 17 与 RNA 蛋白结合，干扰 RNA 蛋白的整体调控，这两种很明确，再一个 RNA 的病毒，RNA 的病毒也是逆转了以后，产生一些病毒的蛋白来刺激细胞的癌变。

癌基因，我就不展开说了。大家都知道，作为的病毒癌基因，从正常的猿癌基因来的，这些病毒对远古的祖先，到底是哪一个，感染了宿主以后，正好他处在猿癌基因的旁边，复制的时候就把这个癌基因一起复制了，以后就保留下来了，出现病毒癌基因。

现在的病毒癌基因这种遗传病毒，他整合的基因组里面去，就大量产生癌基因蛋白，刺激产生癌变。

还有一种他本身不携带癌基因病毒，但是为什么这种蛋白，也可以引起癌基因的激活，一个是染色体的异位，一个是插入，感染性因素，导致了肿瘤发生当中起很重要的作用，这方面的研究很多，我想思考的问题，一方面我们现在想着搞清楚感染性疾病，为什么致病的意思，当然意义就是我们如果研究疫苗，HPV 通过感染范围很广的这种，疫苗确实是经济有效的手段，预防疾病的发生。

我提一个问题，抑制肿瘤可以是感染性因素引起的，也可以是非感染性因素引起的，还有一些肿瘤我们不明确，到底是感染性因素引起的，还是非感染性因素引起的，这两个肿瘤有什么样的区别，有什么特点，我们现在不考虑如何引起的，我们现在只考虑什么样的病理类型，如何治疗。

这两种不同的方式，感染性因素引起的以及非感染性因素引起的，我感觉这两者之间表现上有所不同，那么患者的易感性，感染的易感性，以及感染后致癌的易感性，一个是能不

能容易感染，病人类型，这两种类型，引起的病人类型是不是有所区别，分化程度，特别是对治疗的反应，是不是感染性的一些找出一些特意的方法进行治疗。

第二个问题，如果这些当中，确确实实不同因素引起的癌变有差异的话，如何个体化的对待，临床上我们能不能有一个有效的区分手段，我现在临床上没有手段。我现在通过临床检验，比如说查出肝癌来，如果查了肝癌基本检查都是呈阳性的，但是这也不代表，所有的这些检查阳性的全部都是 HPV 引起的，还有一些可能不是 HPV 引起的，我现在没有办法进行区分，我也想知道这两者之间有没有差异，首先我要有办法区分哪些是感染性因素引起的，哪些不是感染性因素引起的，我知道了这点以后，这样我就可以知道他们的差异，这种差异将来可能会在我们的治疗方式及临床上发挥作用。

第三个问题，是如何入手，从哪一个角度入手，解决这个问题。谢谢大家。

山东省皮肤病性病防治研究所 张福仁：

宋教授提的问题，谁来回答一下，借鉴一下我们的麻风病……

一天的活动大家很辛苦很累了，按照我们的议程已经超出时间了，请我们本次沙龙的领衔专家，我们麻协会会长，张国成教授结尾。

中国医学科学院皮肤病研究所中国麻风防治协会 张国成：

各位专家，应该是晚上好，快六点了，我们一天紧张的讨论，已经按照我们中国科协的沙龙的规则，大家畅所欲言，各抒己见，在学术上都是百花齐放，我觉得这些观点非常好，尽管有一些没有达成一致的意見，但总得来讲，传染病易感因素的存在，这是肯定的，对传染病的易感因子的分析，今后对防治、临床治疗提供了进一步的研究，能够提供更可靠的……，这是今后的一些设想。更重要的是我们专家，知道大家搞的一些理念范畴，对我们今后的合作很有帮助，我知道我们在今后的哪一个研究方面，我找海丰，找我们的朱教授，大家都认识了，这是一个很好的机会。

另一个这是一个很好的尝试，在我们的麻风界，挑了头，我们的形式，包括我们的论坛都可以开展一些，我们麻协向科协谈到这个问题谈到论坛，我们科协主席非常很重视，希望今后我们有机会做下去。

我们希望通过这次活动，我们在麻风研究方面，开展更广泛的合作，能够得到在座各位的鼎力的相助和支持，甚至提出一些更好的想法，解决我们麻风防治当中实际的一些问题，这是我真诚的希望，麻风病研究方面是非常的薄弱，真正开展对应用领域，基础领域不是太多，希望在座的各位专家，多关心，多关注，我们麻风弱势的领域，弱势的问题（同音），能为最终在中国真正消灭这个病做贡献，中国政府已经承诺 2020 年要达到什么样的目标，规划正在制订，欢迎大家参与这个工作。

另外这次会，我代表中国麻风防治协会，要衷心的感谢各位在座的专家，都是在百忙当中来参加，而且坚持到底，对你们的宝贵意见，我们将尽快的整理出来，还要印出一本书来做为永久纪念，另外感谢我们山东省医科院，还有自始至终支持我们的，另外还有我们山东省皮

研所的领导同志们做了大量的工作，才使我们这次沙龙能够圆满的结束，我们是不是以热烈的掌声，感谢山东省皮研所，以及山东省医学科学院的领导对我们大家的接待和我们会议的帮助支持，谢谢。

中秋节，国庆节快到了，我代表麻协向大家提前祝贺，祝贺我们大家中秋节，国庆节，全家幸福。

谢谢！