

《黑热病诊疗方案(2023年版)》解读

毕红霞 刘焱斌*

(四川大学华西医院感染性疾病中心, 成都 610041)

摘要: 黑热病是所有寄生虫病中的第三大常见发病原因, 死亡率仅次于疟疾。在亚洲地区, 通过媒介的控制、诊断及治疗手段的提高, 发病率在减少, 但在东非地区, 病例数仍在持续增加。由于疾病表现形式的千变万化, 寻求新的诊断工具、开发新的治疗方法, 将是未来黑热病的重点研究方向。本文对照2023年黑热病诊疗方案的重点内容进行解读, 同时结合最近相关文献, 以期帮助国内医疗人员更好的管理和救治黑热病患者。

关键词: 黑热病; 诊断与治疗; 防控; 疫苗

中图分类号: R531.6 **文献标志码:** A

Interpretation of *Diagnosis and Treatment Plan for Kala-azar (2023 Edition)*

Bi Hongxia and Liu Yanbin

(Center of Infectious Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract Kala-azar is the third most common cause of all parasitic diseases, with a mortality rate second only to Malaria. In Asia, the incidence is decreasing through improved vector control, diagnosis and treatment, but in East Africa, the number of morbidities continues to increase. Due to the ever-changing manifestations of the disease, the search for new diagnostic tools and the development of new therapeutic methods will be the focus of research in the future. This article interpreted the key contents of *Diagnosis and Treatment Plan for Kala-azar (2023 Edition)* and combined them with recent relevant literature in order to help domestic medical personnel better manage and treat patients with kala-azar.

Key words Kala-azar; Diagnosis and treatment; Prevention and control; Vaccine

利什曼原虫病主要有两种临床表现形式: 内脏利什曼原虫病和皮肤利什曼原虫病, 内脏利什曼原虫病又称黑热病, 是由至少20种利什曼原虫属引起的媒介传播寄生虫病, 通过雌性白蛉在哺乳动物宿主间传播, 属于人畜共患病^[1]。黑热病是《中华人民共和国传染病防治法》规定的丙类传染病, 目前我

国流行区主要集中在新疆、甘肃、四川、陕西、山西和内蒙古等地。为进一步规范黑热病临床诊疗规范, 2023年国家医疗应急司制定了《黑热病诊疗方案》。本文将结合最近相关文献, 对该诊疗方案重点内容进行解读, 以期帮助国内医疗人员更好的理解该方案, 便于管理和救治黑热病患者。

收稿日期: 2024-02-26

作者简介: 毕红霞, 女, 生于1987年, 硕士, 主治医师, 感染性疾病基础及临床, E-mail: doctorbi619@163.com

*通信作者, E-mail: dr_liuyanbin@foxmail.com

1 病原学

利什曼原虫(*Leishmania*)属于锥体科,利什曼属,包括30种利什曼原虫,可致病的约20种。利什曼病包括皮肤型、黏膜型、内脏型等多种类型,其中内脏利什曼病(黑热病)最为严重,引起黑热病的利什曼原虫主要是杜氏利什曼原虫和婴儿利什曼原虫^[2]。原虫对乙醇等消毒剂和热敏感。

白蛉是利什曼原虫得以传播的唯一媒介,在地中海地区温暖的夏季较活跃。大多数白蛉活跃于黄昏到黎明时段,但有些种类会在白天和室内叮咬人类,影响控制白蛉的喷杀方法。主要通过雌性白蛉叮咬,中华白蛉是我国最主要的传播媒介^[3-4]。利什曼原虫在白蛉和哺乳动物间成功传播使其存活,形成人畜共患传播,

黑热病患者和无症状感染的人是主要传染源。另外,被感染的狗、狐狸、狼等犬科动物也是传染源,通过白蛉在人与人、人与动物之间进行传播。

2 流行病学

据估算,除澳大利亚和南极洲外,全球超过98个国家存在利什曼病流行,大部分处于热带,贫穷国家首当其冲受到较大影响,由于缺乏适当的流行病学监测系统和诊断方法,其真实数据尚不清楚^[5]。黑热病发病数每年高达20~40万人,其中90%发生在印度、孟加拉国、苏丹、埃塞俄比亚和巴西,其死亡率约10%~20%。在印度和中国等亚洲国家,杜氏利什曼原虫是主要致病体,主要危险人群是青少年和成年人;在地中海区域,婴儿利什曼原虫是主要病原体,5岁以下儿童和免疫力低下成人患病率较高^[6-7]。有回顾性数据分析,中南美洲旅行者、背包客、丛林训练士兵与黑热病发病情况密切相关^[8-9]。皮肤利什曼病全球发病率估计为每年70~100万新发病例。在2020年,大约80%病例来自以下7个国家:阿富汗、阿尔及利亚、巴西、哥伦比亚、伊拉克、巴基斯坦和叙利亚^[10-11]。黑热病后皮肤利什曼病是在内脏利什曼病成功治疗结束后数月或数年发生在皮肤的病变,在亚洲的印度和孟加拉国最为常见,是当地内脏利什曼病的主要传染源,在中国和尼泊尔散在发生;在非洲则以肯尼亚和苏丹多见,在埃塞

俄比亚和索马里散在发生^[12]。

在中国,根据流行区地理景观、流行特点及白蛉种类等特点,将内脏利什曼病分为人源型、山丘型、荒漠型^[13]。人源型分布区域有北京市东南郊、冀南、山东、豫东、苏北、皖北、陕西关中、湖北江汉平原的北缘和新疆南部绿洲地带,患者为主要传染源,传播媒介为家栖型中华白蛉和近家栖型长管白蛉,患者大多为儿童和青少年^[14]。山丘型主要分布在甘肃、四川、山西、陕西、豫西、冀北、青海、宁夏、辽宁和北京市郊等山丘地区,病犬为主要传染源,传播媒介为野栖型中华白蛉,患者以5岁以下的婴幼儿为主^[15]。荒漠型主要分布在新疆和内蒙古西部的荒漠地带,据推测其传染源为感染利什曼原虫的野生动物,传播媒介为野栖型吴氏白蛉和亚历山大白蛉^[16]。黑热病后皮肤利什曼病在黑热病相应流行区域也有分布。

3 发病机制及病理改变

当感染的白蛉叮咬人后,利什曼原虫前鞭毛体随白蛉唾液进入皮下组织,被巨噬细胞吞噬,脱去鞭毛变成圆形的无鞭毛体(又称利杜体),大量无鞭毛体寄生的巨噬细胞破裂后,逸出的无鞭毛体又侵入其他巨噬细胞,重复上述增殖过程。感染巨噬细胞随血液播散全身,特别是在肝、脾、淋巴结等单核巨噬细胞系统内生长繁殖,从而引起一系列病变,包括肝、脾及淋巴结肿大、贫血、骨髓增生、血清球蛋白增高和继发感染等。

利什曼病的病理改变主要表现为脾脏白髓显著萎缩,胸腺依赖区坏死和纤维化,淋巴细胞减少,含有原虫的组织细胞聚集和浆细胞增生;红髓有大量浆细胞和组织细胞,脾血窦内皮细胞增生。肝内库弗氏细胞增生,内含大量利杜体。淋巴结受感染则表现为副皮质区小淋巴细胞消失,浆细胞和组织细胞增生。

4 临床表现

利什曼原虫感染的临床表现可能有所不同,从无症状到明显临床症状,从皮肤、呼吸道到整个网状内皮系统均可累及。潜伏期10天到数年不等,平均3~5个月,隐匿性或亚急性起病,在数周或数年内

缓慢进展。下面将分别从内脏利什曼病和皮肤利什曼病描述。

4.1 内脏利什曼病(黑热病)

内脏利什曼病常见于杜氏利什曼原虫感染所致,其潜伏期可在2周至8个月,偶也可急性发作。未经治疗者,由于继发严重细菌感染,通常在2年内死亡。持续不规则发热和肝脾肿大是黑热病的特征性表现,常见全血细胞减少、肝脾肿大、高丙种球蛋白血症和体重下降。

(1)发热:为本病主要特征,以长期不规则发热多见,1/3~1/2患者体温呈双峰热型,伴畏寒、盗汗、食欲下降、乏力和头晕症状。

(2)肝脾及淋巴结肿大:肝脏轻中度肿大,质地软,表面光滑,边缘锐利。脾脏自起病2~3周即可触及,随病程延长,进行性肿大、变硬,甚至可达盆腔,若脾内栓塞或出血,则可引起脾区剧烈疼痛。淋巴结轻中度肿大,无明显触痛。

(3)血液系统损害:多见于病程晚期,表现为精神萎靡、心悸、气短、面色苍白、水肿等,面部、手、足及腹部皮肤色素沉着,故称黑热病。部分患者可因血小板减少出现鼻腔、牙龈及皮肤出血点等,还可发生噬血细胞综合征。

4.2 HIV-内脏利什曼病混合感染

HIV感染者由于免疫系统功能受损,使机体更容易受到利什曼原虫的侵袭,同时也降低了黑热病的治疗反应和预后,增加死亡风险。其临床表现更广泛、复杂,且容易出现复发,合并感染时,脾脏肿大相对更少,当CD4⁺T细胞<50/μL时,发生非典型部位寄生虫感染风险更高,如消化道、胸腹腔、皮肤、肺,食管受累者可引起吞咽困难和吞咽痛,皮肤黏膜表现包括类似Kaposi肉瘤的非溃疡性皮损、结节性弥漫性利什曼病,黏膜病变类似PKDL^[7]。

4.3 皮肤利什曼病

皮肤利什曼病(CL)是利什曼原虫(常见于热带利什曼原虫、巴西利什曼原虫等)感染后发生在皮肤黏膜的损害,无内脏损害,通常发生在白蛉容易叮咬的身体暴露部位,如面部、颈部、四肢,最初为无痛性丘疹,数周至数月发展为结节,结节下方有结

痂,为硬性干性溃疡。部分病变经数月至数年可愈合,部分可遗留色素沉着或疤痕。黏膜皮肤利什曼病以鼻中隔、嘴唇和上颌的破溃性损害为特征。

4.4 黑热病后皮肤利什曼病

黑热病后皮肤利什曼病(PKDL)与皮肤利什曼病不同,见于内脏利什曼病患者对临床治疗有效甚至治愈后,出现以含虫皮损为主的表现。偶有伴内脏损害同时存在的情况,但相对症状较轻。皮损主要有4种类型:①结节:是PKDL最多见的一种皮损,酷似瘤型麻风,豇豆仁至花生仁般大小,触之柔软有弹性,因有毛细血管扩张而变红,无痛觉,不易溃烂,以颞、唇、鼻、颌下及颈部最常见,易与瘤型麻风或白癜风混淆^[18]。②褪色斑:皮损部位的皮肤色素变淡,但并未完全消失,类似汗斑,如指甲或硬币大小,边缘清楚,以面部、上肢、胸部及大腿内测多见。③丘疹:如粟粒般大小疹子,淡红色或橙黄色,伴瘙痒,先出现在面部或上臂,逐渐扩展至躯干,密集分布在鼻尖部时易误诊为酒渣鼻。④斑样丘疹:斑块表面许多粟粒样丘疹平行排列,色淡红,形如粗糙的橘皮,丘疹间的皮肤略硬,可伴灼痛或蚁走感。

5 实验室检查

5.1 一般检查

(1)血常规:白细胞、红细胞和血小板减少,血红蛋白下降。淋巴结型黑热病外周血可见嗜酸性粒细胞增多。

(2)其他:血清白蛋白减低,球蛋白显著增加,白蛋白/球蛋白比值(A/G)倒置,外周血多克隆性丙种球蛋白显著增高,凝血酶原时间多延长,血沉多增快,ALT、AST等肝酶可轻度升高。

5.2 病原学和血清学检查

(1)涂片:骨髓涂片镜检可见利杜体,阳性率80%~90%;脾穿刺组织涂片阳性率90%~99%;淋巴结穿刺涂片阳性率46%~87%;外周血厚涂片阳性率约60%。

(2)培养:血液、骨髓或其他穿刺液可用Novy-MacNeal-Nicolle(NNN)培养基做利什曼原虫培养,22~25℃培养7~10d,临床高度怀疑者,可延长培养

时间至4周,培养到活动的前鞭毛体,可作为诊断利什曼病的金标准。

(3)核酸检测:血液、骨髓或其他穿刺标本中检测利什曼原虫DNA阳性,可用于疗效评估和无症状感染者的诊断。

(4)抗原检测:单克隆抗体斑点试验、单克隆抗体斑点ELISA检测循环抗原,特异性及敏感性较高,可用于早期诊断及疗效评估。

(5)抗体检测:间接免疫荧光抗体试验(IFA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、间接血凝(IHA)等方法检测rK39抗体。但抗体阳性并不能确定是否为活动性黑热病,必须结合临床和流行病学信息解读结果,免疫功能受限者血清抗体水平可能较低或检测阴性,容易导致漏诊。

6 诊断

根据流行病学史、临床表现、实验室检查等综合分析,作出诊断。流行病学史为有白蛉叮咬史或于白蛉活动季节(5~9月),在流行区居住或停留。分为以下3种诊断类型:①疑似病例:具备流行病学史及上述临床表现者。②临床诊断病例:疑似病例,rK39抗体阳性。③确诊病例:疑似或临床诊断病例,具有以下任意一项者:①涂片见利杜体;②培养到利什曼原虫;③利什曼原虫核酸阳性;④利什曼原虫rK39抗体阳性。

7 鉴别诊断

7.1 血液系统恶性肿瘤

引起血细胞减少、脾大的白血病及EB病毒相关淋巴瘤,骨髓穿刺及活检、淋巴结活检可进一步辅助诊断。

7.2 特殊病原体感染

需与疟疾、荚膜组织胞浆菌病、马尔尼菲蓝状菌病、布鲁氏菌病、斑疹伤寒和血吸虫病等鉴别,病原学及血清学检查有助于鉴别。

8 治疗

在没有治疗或对临床治疗无反应性的情况下,黑热病的死亡率大于90%,死因通常是出血或感染性并发症^[19]。HIV-黑热病合并感染者,应积极抗HIV治疗,在缺乏有效免疫重建情况下,合并感染者治

疗反应较差。

8.1 对症治疗

卧床休息,给予高热量、高蛋白、富含维生素的食物,如有贫血给予铁剂,严重者可输血。

8.2 病原学治疗

对利什曼原虫有效的药物包括葡萄糖酸锑钠注射液、注射用两性霉素B、两性霉素B脂质体,美国在1999年批准了两种新药:巴龙霉素和米替福新。

8.2.1 葡萄糖酸锑钠注射液

含锑剂的药物包括三价锑剂、五价锑剂、N-甲基氨基葡萄糖锑酸酯,以五价锑剂(葡萄糖酸锑钠)最常用,仍是国内黑热病病原学治疗的首选药物。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐5价锑剂治疗剂量为20 mg/(kg·d),我国远低于国际方案,成年患者的治疗总剂量为200~220 mg/kg,第1天治疗剂量为600 mg,每天最大剂量<1.2 g,直至达到治疗总剂量,总疗程为28~30 d。儿童由于体表面积相对较大,治疗总剂量可为220~240 mg/kg,婴幼儿的总剂量在与儿童相同的情况下,可延长治疗时间。从既往治疗经验来看建议葡萄糖酸锑钠采用静脉推注或肌肉注射,比静脉滴注方式用药疗效更好^[20]。

葡萄糖酸锑钠在使用过程中,需注意严重不良反应,主要副作用是心脏毒性和胰腺炎,用药过程中出现出血倾向加重、体温增高和中性粒细胞降低,应暂停使用。

8.2.2 注射用两性霉素B脱氧胆酸盐(AmBD)

AmBD是治疗效果好、安全性较高的药物,单药治疗是目前欧洲、北美和南美的首选治疗方案。WHO推荐AmBD治疗黑热病的方案为0.75~1.0 mg/(kg·d),我国《黑热病诊疗方案(2023年版)》推荐剂量为1.0 mg/(kg·d),总疗程为15~20 d,配至5%葡萄糖注射液中静脉滴注,时间>6 h,儿童剂量同成人按体重计算。AmBD的主要副作用是肾毒性及低钾血症,需密切监测肾功能及电解质,根据结果及时调整剂量和方案^[21]。

8.2.3 两性霉素B脂质制剂(AMBL)

当两性霉素B的副作用患者不能耐受时,可使用AMBL,包括两性霉素B脂质体(L-AmB)、两性霉

素B脂质复合物(ABLCL)、两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物(ABCD),不同AMBL存在PK/PD、给药剂量的不同,用法略有差异。*L*-AmB以1.0~1.5 mg/(kg·d)的剂量持续给药21 d,或者以3 mg/(kg·d)持续给药10 d,对于存在免疫功能受损患者,建议第一种方案,且可能存在复发风险,需要维持治疗或再诱导治疗。ABCD第一次给药前建议做试验注射,以少量药(10 mL稀释液含1.6~8.3 mg)用15~30 min注射,仔细观察30 min,目前剂量为3.0~4.0 mg/(kg·d),使用5%葡萄糖注射液稀释,以1 mg/(kg·h)的速度静脉滴注。ABLCL无需用药前试验,目标剂量为3.0~5.0 mg/(kg·d),2.5 mg/(mg·h)的速度滴注。ABCD的急性输液反应最高,*L*-AmB的急性输液反应和肾损害最低,但仍可能存在肾脏不良反应,且疗效目前尚无大数据研究证明。

8.2.4 药物再利用策略及临床试验

目前关于针对利什曼病治疗的老药新用研究正在进行中,包括抗真菌药物中的唑类和萘衍生物,抗疟疾药中的青蒿素和氨基喹啉类,抗癌药物中的羟基脲、米福替新、阿霉素、紫杉醇、喷他脒等,抗抑郁药物中的三环类、舍曲林等,抗高血压药物中的钙离子通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂,抗生素中的阿奇霉素、巴龙霉素、氟喹诺酮类等。其中巴龙霉素、米替福新、喷他脒已在部分国家利什曼病中作为二线治疗药物。老药新用是发现和开发利什曼病新疗法的一种快速和廉价的策略^[22-27]。

8.2.5 老药新用

目前可作为二线抗利什曼原虫的几种老药:巴龙霉素、米替福新、喷他脒,已有相应研究提示使用方案。巴龙霉素的使用方案:11 mg/(kg·d),肌肉注射,疗程21 d,作为氨基糖苷类,其副作用主要是肾毒性和耳毒性,不推荐儿童使用,需监测肾功能^[28]。

米替福新作为烷基磷酸胆碱抗癌药,被批准作为黑热病治疗的唯一口服药物,WHO的推荐方案为:①年龄2~12岁患儿,2.5 mg/(kg·d),②年龄>12岁者,若体重<25 kg,则为25 mg/d;若体重25~50 kg,则用100 mg/d;若体重>50 kg,则用150 mg/d,疗程均为28 d,主要不良反应是消化系统症状,可通过分次、餐后服用来减少不适,孕妇禁用,IDSA的推

荐意见略有差异^[21,29]。

8.2.6 免疫治疗

由于传统药物的有限性,不良反应及耐药性,近年来,各种免疫治疗方法,包括细胞因子或单克隆抗体的应用、细胞治疗、化疗、免疫治疗和治疗性疫苗的结合,已经应用于皮肤和内脏利什曼病的治疗,甚至可以联合传统药物治疗,将成为未来利什曼病有前途的治疗和预防策略^[30]。

8.2.7 合并HIV感染者的治疗

合并HIV感染者,尤其当CD4⁺T淋巴细胞绝对计数<200个/μL时,黑热病的治疗效果较差,且容易复发,以AmB为基础的多药联合治疗方案是最佳选择。多项研究显示,初始治疗方案为AmB联合米替福新的治愈率可达80%^[31-34],维持治疗方案包括喷他脒或五价锑剂^[35-36],但仍需要大样本数据研究进一步证实。

8.2.8 中药治疗

黑热病的核心病机为湿热之邪蕴结血分,化生癥瘕,可按照湿浊内闭,枢机不利;瘀血阻滞,肠胃瘀积;瘀毒阻络,络脉不畅来给予不同汤剂治疗。针对湿浊内闭,枢机不利,可服用柴平汤;针对瘀血阻滞,肠胃瘀积,可服用大黄廑虫汤;针对瘀毒阻络,络脉不畅,可服用秦艽丸合消瘰丸。不同病症及汤剂选择,须在中医专科医师指导下进行。

9 防控措施

虽然我国黑热病防控已取得显著效果,但仍有部分地区出现回升趋势,要实现《健康中国2030规划纲要》提出的目标,还面临诸多挑战。具体防控措施如下。

(1)在黑热病流行区,宜及时查处患病犬只,控制传染源,在病犬较多地区,应动员群众少养或者不养犬。

(2)对患者居所及其周围环境进行灭蛉药物喷洒。

(3)黑热病流行区居民,在白蛉活动季节提倡使用小孔径蚊帐或灭蛉药物处理过的药浸蚊帐防护,安装小孔径纱门纱窗。

(4)户外活动人员穿长衣长裤或在身体裸露部位涂抹驱避剂,以防白蛉叮咬。

(5)疫苗研究: 目前关于利什曼病的疫苗包括减毒活疫苗、灭活疫苗、重组蛋白疫苗和 DNA疫苗

①减毒活疫苗: 尽管目前减毒活疫苗还未成功用于犬科动物和人身上, 但多项研究结果显示, 减毒活疫苗对犬科动物具有较好的安全性和免疫原性, 充分展现了其作为抗利什曼原虫候选疫苗的潜力^[37-39]。

②灭活疫苗: 采用超声和高压处理后的利什曼原虫作为免疫原接种后, 可起到一定程度免疫保护, 具有较好的发展前景, 但随着时间延长, 免疫原性变差, 标准生产困难, 限制了其工艺性生产^[40-41]。

③重组蛋白疫苗: 目前已有预防犬内脏利什曼病的疫苗上市, 对内脏利什曼病犬的保护率达92%-97%, 可在一定程度上减少传染源, 有利于阻断利什曼病的传播, 减少人类患病率^[42]。目前已有3种抗人利什曼病的重组蛋白疫苗处于临床试验阶段, 即 LEISH-F1、F2和F3^[43], 其持久性及不良反应需进一步评估, 且仅对内脏利什曼病和皮肤利什曼病有效。

④DNA疫苗: DNA疫苗生产流程简单、稳定性良好、免疫原性强, 且不改变抗原结构及抗原性, 其诱导的保护性免疫也强于灭活疫苗与减毒活疫苗, 且多抗原DNA联合构建的DNA疫苗, 可在一定程度上加强DNA疫苗的免疫活性。目前已有几种DNA疫苗允许用于预防犬内脏利什曼病, 但尚未研发出对人类利什曼病安全有效的DNA疫苗^[44-45]。

参考文献

- [1] Talmi-Frank D, Kedem-Vaanunu N, King R, *et al.* *Leishmania tropica* infection in golden jackals and red foxes[J]. *Israel Emerg Infect Dis*, 2010, 16: 1973-1975.
- [2] Reithinger R, Dujardin J C, Louzir H. Cutaneous leishmaniasis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7: 581-96.
- [3] Bern C, Maguire J H, Alvar J. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008, 2(10): e313.
- [4] Galvez R, Descalzo M A, Miro G, *et al.* Seasonal trends and spatial relations between environmental/meteorological factors and leishmaniasis sand fly vector abundances in Central Spain[J]. *Acta Trop*, 2010, 115(1e2): 95e102.
- [5] World Health Organization (WHO). Leishmaniasis: epidemiology and access to medicines. Geneva, Switzerland: WHO; 2012[EB/OL]. http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_worldwide_epidemiological_and_drug_access_update.pdf [accessed 11.12.13].
- [6] 程芳洲, 高春花, 杨玥涛, 等. 我国不同利什曼病流行区利什曼原虫分离株核糖体内转录间隔区1的多态性分析[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2019, 37(2): 196-201.
- [7] Romero G A S, Costa D L, Costa C H N, *et al.* Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(6): e0005706.
- [8] Curtin J M, Aronson N E. Leishmaniasis in the United States: Emerging issues in a region of low endemicity[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(3): 578.
- [9] Boggild A K, Caumes E, Grobusch M P, *et al.* Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in travellers and migrants: A 20-year GeoSentinel Surveillance Network analysis[J]. *J Travel Med*, 2019, 26(8): taz055.
- [10] Global leishmaniasis surveillance: 2019-2020, a baseline for the 2030 roadmap. Geneva: World Health Organization. 2020[EB/OL]. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9635-401-419> (Accessed on December 17, 2021).
- [11] Institute for Health Metrics and Evaluation. Findings from the Global Burden of Disease Study 2019[EB/OL]. <https://www.healthdata.org/gbd/2019> (Accessed on January 04, 2022).
- [12] WHO. WHO technical report series No.949 : Control of the leishmaniasis[R]. Geneva : WHO , 2010 : 5-14 , 91-98 .
- [13] Guan L L, Wang J, Hu Y D, *et al.* Epidemiology of kala-azar in China and its significance in the prevention and treatment of kala-azar[J]. *J Control Res Epidem Dis*, 1976, 3: 225-232. (in Chinese)
- [14] Lun Z R, Wu M S, Chen Y F, *et al.* Visceral leishmaniasis in China: an endemic disease under control[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(4): 987-1004.
- [15] Zhou Z B, Li Y Y, Zhang Y, *et al.* Prevalence of visceral leishmaniasis in China in 2019[J]. *Chin J Parasitol Parasit Dis*, 2020, 38(5): 602-607. (in Chinese)
- [16] Wang Z J, Xiong G H, Guan L R. Achievement on the epidemiology and control of Kala-azar in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2000, 21(1): 51-54. (in Chinese)
- [17] Rosenthal E, Marty P, del Giudice P, *et al.* HIV and *Leishmania* coinfection: A review of 91 cases with focus on atypical locations of *Leishmania*[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(4): 1093-1095.

- [18] Zijlstra E E, Musa A M, Khalil E A, *et al.* Post-kala-azar dermal leishmaniasis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3: 87.
- [19] Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis[J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2016, 3: 98.
- [20] 高斌, 吴远祥, 李国茹, 等. 四川黑热病的治疗[J]. *四川生理科学杂志*, 1994, (Z1): 112.
- [21] World Health Organization. Control of the leishmaniasis[J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2010, (949): xii-xiii, 1-186, back cover.
- [22] Prates F V, Dourado M E, Silva S C, *et al.* Fluconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis*: A randomized controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(1): 67-71.
- [23] Emad M, Hayati F, Fallahzadeh M K, *et al.* Superior efficacy of oral fluconazole 400 mg daily versus oral fluconazole 200 mg daily in the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection: A randomized clinical trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 64(3): 606-608.
- [24] Farajzadeh S, Heshmatkhan A, Vares B, *et al.* Topical terbinafine in the treatment of cutaneous leishmaniasis: Triple blind randomized clinical trial[J]. *J Parasit Dis*, 2016, 40(4): 1159-1164.
- [25] Brito G, Dourado M, Polari L, *et al.* Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 90(4): 617-620.
- [26] Almeida O L S, Santos J B. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: A systematic literature review[J]. *An Bras Dermatol*, 2011, 86(3): 497-506.
- [27] Wyllie S, Patterson S, Stojanovski, L, *et al.* The anti-trypanosome drug fexinidazole shows potential for treating visceral leishmaniasis[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(119): 119re1.
- [28] Jamil K M, Haque R, Rahman R, *et al.* Effectiveness study of paromomycin in IM injection (PMIM) for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Bangladesh[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(10): e0004118.
- [29] Aronson N, Herwaldt B L, Libman M, *et al.* Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(12): 1539-1557.
- [30] Akbari M, Oryan A, Hatam G. Immunotherapy in treatment of leishmaniasis[J]. *Immunol Lett*, 2021, 233: 80-86.
- [31] Cipriano P, Miranda A C, Antunes I, *et al.* Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: The challenge of relapse and treatment failure[J]. *Acta Med Port*, 2017, 30 (6): 443-448.
- [32] Diro E, Lynen L, Ritmeijer K, *et al.* Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in East Africa[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(6): e2869.
- [33] Abongomera C, Diro E, de Lima Pereira A, *et al.* The initial effectiveness of liposomal amphotericin B (ambisome) and miltefosine combination for treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia: A retrospective cohort study[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12 (5): e0006527.
- [34] Diro E, Blesson S, Edwards T, *et al.* A randomized trial of ambisome monotherapy and ambisome and miltefosine combination to treat visceral Leishmaniasis in HIV coinfected patients in Ethiopia[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(1): e0006988.
- [35] Mbui J, Olobo J, Omollo R, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of an allometric miltefosine regimen for the treatment of visceral leishmaniasis in Eastern African children: An open-label, phase II clinical trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(9): 1530-1538.
- [36] Monge-Maillo B, López-Vélez R. Treatment options for visceral leishmaniasis and HIV coinfection[J]. *AIDS Rev*, 2016, 18(1): 32-43.
- [37] Selvapandiyani A, Dey R, Nylen S, *et al.* Intracellular replication-deficient *Leishmania donovani* induces long lasting protective immunity against visceral leishmaniasis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(3): 1813-1820.
- [38] Fiuza J A, Santiago Hda C, Selvapandiyani A, *et al.* Induction of immunogenicity by live attenuated *Leishmania donovani* centrin deleted parasites in dogs[J]. *Vaccine*, 2013, 31(14): 1785-1792.
- [39] Fiuza J A, Gannavaram S, Santiago Hda C, *et al.* Vaccination using live attenuated *Leishmania donovani* centrin deleted parasites induces protection in dogs against *Leishmania infantum*[J]. *Vaccine*, 2015, 33(2): 280-288.
- [40] Mayrink W, da Costa C A, Magalhes P A, *et al.* A field trial of a vaccine against American dermal leishmaniasis[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1979, 73(4): 385-387.
- [41] Thakur A, Kaur H, Kaur S. Evaluation of the immunoprophylactic potential of a killed vaccine candidate in combination with different adjuvants against murine

- visceral leishmaniasis[J]. *Parasitol Int*, 2015, 64(1): 70-78.
- [42] Duthie M S, Raman V S, Piazza F M, *et al*. The development and clinical evaluation of second-generation leishmaniasis vaccines[J]. *Vaccine*, 2012, 30(2): 134-141.
- [43] Gillespie P M, Beaumier C M, Strych U, *et al*. Status of vaccine research and development of vaccines for leishmaniasis[J]. *Vaccine*, 2016, 34(26): 2992-2995.
- [44] Tabatabaie F, Mahdavi M, Faezi S, *et al*. Th1 platform immune responses against *Leishmania major* induced by thiol-specific antioxidant-based DNA vaccines[J]. *Jundishapur J Microbiol*, 2014, 7(2): e8974.
- [45] Das S, Freier A, Boussofara T, *et al*. Modular multiantigen T cell epitope-enriched DNA vaccine against human leishmaniasis[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(234): 234-256.

