

疟疾监测及早期预警系统

朱淮民 (第二军医大学基础医学部病原生物学教研室, 上海 200433)

[摘要] 对疟疾流行情况进行常年监测是疟疾流行病学研究的基本要求。在此基础上发展的疟疾早期预警系统(MEWS)通过收集、分析各种层次的环境因子以及疟疾流行的资料,如发病率和死亡率,评估危险因素,分析与疟疾传播潜势有关的相关资料如气候和降雨量预报等相互关系,预测疟疾流行区的疟疾流行潜势。

[关键词] 疟疾;监测;早期预警系统;流行病学

[中图分类号] R 531.30 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2004)01-0005-04

Surveillance and early warning system of malaria

ZHU Huai-Min (Department of Etiological Biology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Regular surveillance of malaria epidemics is fundamental for malaria epidemiology. Malaria early warning system(MEWS)based on malaria surveillance is a systematic framework for the prediction of malaria epidemics. The surveillance included environmental factors, transmission potential, risk factors, morbidity and mortality, and weather condition. The MEWS will enable the authorities to make early and correct forecast of malaria and take proper preventive measures.

[KEY WORDS] malaria, surveillance, early warning system; epidemiology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(1):5-8]

至今疟疾仍然是严重危害人民健康的重要寄生虫病。全世界约有 21 亿人口受到威胁,每年死亡人数达 270 万。在以嗜人按蚊为主要媒介的我国 11 个省、市、自治区的 1.2 亿人口地区,每年的疟疾发病数约占全国发病总数的 40%^[1]。因而,疟疾的监测(surveillance)及建立疟疾传播流行的早期预警系统(malaria early warning system, MEWS)显得尤为重要及迫切。

1 疟疾流行病学监测

疟疾流行的动态变化是病原体、传染源、传播途径(包括众多自然和社会因素决定传播媒介的密度和传疟能力)、以及人群易感性相互影响、综合作用的结果。

1.1 根据以往发病资料预测 在发达国家由于卫生监测网络完善,历年发病资料连续完整,能够做到连续监测发病数;在发展中国家,尤其是非洲,很难做到。仅可用资源有限的环境(resource-constrained environment)监测方法。常用预测方法有:(1) Cullen 方法^[2]:用过去 5 年的发病资料除去流行年的发病,计算按月带虫发病率(API)的均数+2 个标准差。20 世纪 80 年代在泰国北部用于间日疟的流行预警很成功,也在美国马达加斯加用于恶性疟原虫的暴发流行预测。(2)WHO 推荐的相似方法^[3]:当前病例数超过 5 年月平均数的 3/4 或正常上限即

预警,1/4 以下为最低,2/4 中等,3/4 预警,4/4 为最高。该方法曾在埃塞俄比亚非稳定疟区用于疟疾预警。(3)美国疾病控制中心(CDC)使用的累计总数(c-sum)方法^[4]:根据 5 年发病资料平均或基本年平均,计算当前/过去发病之比。该比值增加说明发病有增加的趋势。(4)Abeku 等^[5]的季节调整方法:按月发病数经自然对数转化为相对发病数(relative incidence, RI),这样就使各地的发病资料在同样的范围用于提前 m 月预测 RI。其中,总平均方法用观察数的平均预测未来数月的发病情况;季节平均是用历史上同月平均 RI 预测以后相同月的发病数;用最近的观察数调整季节平均,是根据最近的观察数判断流行趋势;此外,还用最近 3 个月的观察数判断流行趋势,减少统计误差。国外还常用医学哨点(sentinel)监测传染病(包括疟疾)的流行^[6]。

1.2 调查蚊媒传播潜势和密度

1.2.1 媒介能量的计算 人群的疟疾流行状况很大部分取决于媒介感染率。经典的估算疟疾流行潜势方法是 Macdonald 根据 Ross 首先提出的疟疾传播模型发展而来,在 Ross 的数学模型中引入新参数,并提出基本繁殖率(basic reproduction rate,以

[基金项目] 国家“十五”科技攻关资助项目(2001BA705B09)。

[作者简介] 朱淮民(1959-)女(汉族),博士,教授。

E-mail:hmzhu@smmu.edu.cn

Z表示)的概念,称为 Macdonald-Ross 模型^[7]。它是指由一个无免疫力的原发病例,通过某种媒介能够传播的新病例数,即: $Z=ma^2bP^n/(-r\ln P)$ 。其中, m 是按人口平均的按蚊密度; a =蚊虫叮人习性,即每只按蚊每天吸人血的概率,由人血指数(某种按蚊吸人血的比例)除以生殖营养周期得到; ma =蚊虫叮人率,即每人每日受按蚊叮咬的频率; b =带子孢子按蚊中真正有感染性的比率; r =恢复率,即每天疟疾患者恢复为不具有传染性的比率; P =蚊虫每日存活率, $P=M^{1/X}$, M 为经产蚊比率, X 为第1个生殖营养周期天数, $1/(-\ln P)$ 为预期平均寿命; n 为疟原虫在按蚊体内孢子增殖的天数; P^n =按蚊种群中能存活到具有感染性子孢子时的按蚊比例。基本繁殖率临界水平是1,数值<1则疟疾传播趋于减弱,趋于0则流行趋于停止。

1964年 Garrett-Jones 根据 Macdonald 的疟疾传播数学流行病学理论,将媒介有关因子作为一个独立的定量指标,定名为媒介能量(vectorial capacity, Vc)^[8]。媒介能量是完全由昆虫学有关因子(叮人率、每日存活率、人血指数、生殖营养周期等)组成的评价蚊媒传染潜力的指标: $Vc=ma^2P^n/(-\ln P)$ 。媒介能量不仅可以对不同蚊种的传疟能力作出评价,还可以通过不同季节主要媒介的媒介能量的调查,预测疟疾发生的趋势。通常媒介能量和发病率升降趋势一致,发病率高峰常在主要媒介的媒介能量高峰后约2周出现。

基本繁殖率还可以简化为: $Z=Vc/rb$,其中 b (带子孢子按蚊真正具有传染性的比率)通常实际工作中以按蚊腺感染率表示^[9]。

从理论上说,媒介能量和基本繁殖率估算的正确性取决于各参数的调查方法是否合理。但实际上不同调查方法得到的叮人率和人血指数常常差异很大。蚊媒的每日存活率与取样的代表性有关。此外,按照 Macdonald-Ross 公式,其结果显示疟疾的控制用杀虫药要比杀幼虫药更易见效。上述数学模型的延伸说明传播参数中的可变量明显地影响控制措施的结果,因此预测的结果容易误导防控工作。

1.2.2 临界叮人率(Cma)和传播阈值 $Cma=-r\ln P/abP^n$,它的含义是:维持最低水平传播所需的叮人率,可以用作疟疾传播阈值的定量参考指标之一。公式表明 Cma 与3个因素有关:媒介的寿命即每日存活率(P)、叮人习性(a)以及疟疾患者有传染性的天数($1/r$)。疟疾患者具有传染性的天数($1/r$)与每个患者是否得到及时诊断、治疗,以及治疗的方法、服药天数有密切关系。

顾政诚等^[10]和夏志贵等^[11]按照 Macdonald 的临界叮人率公式,分别在河南和湖北两省现场调查获得了估算嗜人按蚊传播疟疾的基本繁殖率的有关参数。

1.2.3 室内停息蚊虫密度指标 在乌干达的西南部疟疾非稳定流行区,人群中疟疾患者占40%。由于在这些地区的地势高,疟疾流行来得快,数月后即终止流行,在其他地区使用的依靠疟疾病人数量预警的方法不适用于该地区;非洲其他相似地形地区的调查显示,降雨量与疟疾传播流行没有联系,但该地区还没有降雨量指标与疟疾关系的资料。当地调查表明,在疟疾流行前4周和流行结束后1周的室内蚊虫密度有明显差异。因而迫切需要一种简便的昆虫学早期预警指标。Lindblade 等^[12]在该地区26 km 半径范围内每隔2 km 共调查了17个村庄。调查结果表明,疟疾预警阈值是按蚊数量在0.25个蚊虫/户,而0.05个蚊虫/户以下则无疟疾流行。

1.2.4 蚊虫孢子自然感染率和昆虫接种率(entomological inoculation rate, EIR) 按蚊子孢子阳性率直接反映当地疟疾传播潜势的严重程度,通常有以下几种方法判断孢子阳性率:(1)人工解剖按蚊唾液腺孢子:该方法耗时、费人力,实际工作中使用不多;(2)计算孢子自然感染率^[13]: $S=axbP^n/(axb-\ln P)$, x 为配子体率,实际计算时可用发病率代替;(3)检测蚊虫体内孢子阳性率:美国 Medical Analysis Systems 公司的孢子检测试剂盒 VecTestTM Malaria,用针对疟原虫孢子期环孢子蛋白(CSP)重复区单克隆抗体检测蚊虫体内的孢子。该试剂能够区分恶性疟原虫和间日疟原虫210株和247株。是疟疾流行病学调查及预测流行的有力工具。免疫学方法检测孢子还可以结合经过数学模型分析的混合样本检测方法,使检测过程更趋简化^[14]。

昆虫接种率是叮人率(ma)和孢子自然感染率(S)的乘积。EIR 是疟疾传播的一个很好指标,它直接关系到感染蚊密度的变化,与疟疾病例(包括死亡病例)的变化相关。

2 建立疟疾爆发流行的早期预警系统

1998年成立的遏制疟疾(Roll Back Malaria, RBM)组织的目标是:到2010年将疟疾相关的死亡率降低50%,到2015年再降低50%。准备应对疟疾爆发流行(preparedness for malaria epidemics)是 RBM 的初衷及主要宗旨,要求在事发的2周内能够检测60%的疟疾流行以及对60%的已检测流行作

出反应,并推荐建立 MEWS 来实现该目标。以往的疟疾监测指标大多是单因素,如统计发病率和死亡率、脾肿率、调查媒介能量、分析气象因素以及社会经济的影响等。WHO 强调综合监测流行的危险因素 (comprehensive monitoring of epidemic risk),这是发展 MEWS 的前提。

WHO 根据非洲发展 MEWS 的需要,出版了应用 MEWS 的框架文本^[15],提出了该系统的概念、潜在的早期预警及监测指标。主要有 3 组指标用于预测疟疾爆发流行的时间和严重性:(1)易感指标:如人群低免疫力、HIV 传播程度、营养不良和耐药性,这些指标更适用于预测疟疾传播影响的严重性;(2)传播危险指标:如异常增加的降雨量或温度,根据季节性气候预报能提前 1~6 个月预测高于平均水平的季节性降雨量,提前 10 个月预测疟疾爆发流行的危险;(3)卫生机构提供早期监测指标:如将疟疾发病率用于决定爆发流行阈值,这些资料可确定疟疾爆发流行的开始。

由世界卫生组织及其他财团资助的在非洲发展 MEWS 的研究中,关键性指标有:

2.1 季节性气候预报 在过去十几年中,区域性气候模式和季节性气象预报已取得了较大的进展。长时间范围的预报依赖于海洋-陆地-大气系统变化的相对稳定性。大气气候的变化与海洋表面温度 (sea-surface temperature, SST) 变化相关,根据 SST 变化的缓慢性及异常 SST (偏离季节平均水平) 可提前几周至数月预测天气状况。在印度和拉美地区,有明显的证据表明季节性疟疾传播 (包括爆发流行) 的增加与厄尔尼诺南方涛动现象 (El Nino-southern oscillation, ENSO) 密切相关。ENSO 导致的反常气候和疟疾的相关是因为气候的改变影响按蚊种群。其中降雨量和疟疾之间负相关,其原因可能为:1) 降雨量对于疟疾传播不是限制因素,即使是在干旱年;2) 河流水流量减少造成水坑增加,增加昆虫媒介繁殖地。季节性预报在预测疟疾爆发流行中的价值是由于有能力从时空上预测平均季节性气候。巴西东北部地区是很好的例证,它成功预测了 1912~1998 年雨季的降雨量^[16]。

气象预测模型有静态和动态两种:静态方法依赖于历年观察的降雨量和 SST 模式之间的经验性统计数据关系;而动态预测是基于大气—海洋系统的模型,能适时预测世界范围的 SST,并且预测了 1997~1998 年影响非洲天气的 ENSO 开始和结

束的时间。动态气候模型应局限于某一特定的地理位置以及因 ENSO 事件导致精确性改变的年份。非洲利用多模型系统的季节性气象预报可准确地预测 10 年中 6~7 年的气候事件。当然,MEWS 也不能过度地依赖季节性气候预报,其他的危险因素指标 (如实际天气和人群的易感状态) 也必须加以监测。

2.2 天气监测 1996 年以来,在非洲开始绘制疟疾传播强度的详细地图。地理信息系统 (geographical information system, GIS) 技术和数字化的大陆气候信息用于预测稳定性和非稳定性疟疾传播危险模型。Craig 等^[17] 建立了一个适用于非洲大陆的稳定性疟疾传播危险模型,此模式考虑了环境参数 (如降雨量和温度) 对疟疾传播的生物学影响。Snow 等^[18] 延续了早期的绘图工作,以确定近撒哈拉沙漠以南地区的疟疾发病率和死亡率。这些模型虽已提供了疟疾地方性流行的粗略估计,但尚未提供低疟区在疟疾发生变化时所需的预警服务。气象模型没有考虑水文学的资料,尤其是降雨量较低时造成媒介孳生的水平。

Kleinschmidt 等^[19] 使用 Logistic 回归模型建立了一个简单的两步程序绘图法用于预测风险;另一种疟疾分层作图途径是利用从卫星观测到的植被生长季节性,结合疟疾传播的温度制约。纳米比亚于 1995~1996 年使用卫星观察的无等级聚类植被指数来进行主成分分析 [标准化差异植被指数 (normalized difference vegetation index, NDVI)], 该分析从不同地理高度分析温度与疟疾流行的关系。这些地图也适用于年度间气候/水文的变化可能导致疟疾流行的边沿地区。在冈比亚、尼日尔和肯尼亚,NDVI 的暂时性变化是较好的疟疾传播指标。在半干旱地区,估计降雨量 (rainfall estimation, RFE) 与疟疾爆发流行密切相关 (如肯尼亚的东北部地区)。非洲自 1995 年以来,每 10 d 在互联网上公布 1 次 NDVI 和 RFE。

2.3 媒介和寄生虫数量的监测 单一的媒介叮人率对于预测疟疾感染率并不是好指标,在冈比亚进行的一项长达 2 年的研究中,按村庄调查叮人率、子孢子阳性率、EIR 和 5 岁以下儿童感染率,结果表明疟疾感染率与蚊虫叮人率之间无相关,与 EIR 一般相关,但流行与子孢子阳性率密切相关。

2.4 监测 EIR EIR 可用于评价在特殊时间、特定地点生活的个体传播水平,区分不同地区或一段时

间(几个星期、月、季节或年)的传播强度,评估不同控制手段减少特殊传播指标的有效性。Lindblada等^[12]在乌干达的高原地区用媒介密度用作疟疾流行阈值早期预警。在非洲温暖的半干旱低地,最简单、实用的预警手段就是监测过多的降雨量;而在高地势地区情况比较复杂,必须同时考虑温度和降雨量。

2.5 绘制公共卫生状况数据图 该图可用于支持在国家、省和地区水平的控制规划。为适应非洲卫生机构GIS的需要,已设计了专门用于管理和卫生资料绘图的大众化软件,该软件需要收集发病率、昆虫接种率、人群带虫率以及以往的疟疾分布图,此外,还需要有GIS的资料。绘制的地图呈现出易发生流行地区和易感人群的资料^[20,21];行政管理和环境资料也绘成图,包括食品安全、农业和动物卫生部门均可获得这些资料,以便及时掌握疟疾流行动向。

Hay等^[22]在肯尼亚研究认为,上述指标中估计降雨量(RFE)作为早期预警指标是最可靠的。作者同时指出,监测气象变量可为决策者提供一个客观的但较粗糙的流行早期预警,还需要综合气象、媒介和发病的资料。在乌干达和肯尼亚正在协作完成的一个早期监测系统,主要基于卫生哨兵网络和高发地区的气象资料相结合。

MEWS能够预测疟疾爆发流行情况。然而,只有警告是不够的,对于疟疾控制组织来说,真正的检验是对传播危险及时反应的能力和行动。

【参考文献】

- [1] 顾政城,钱会霖,郑香,等.我国嗜人按蚊的分布、生态习性、传疟作用和防制效果[A].见:汤林华主编.疟疾学(下)[M].青岛:青岛海洋大学出版社,1996.34-44.
- [2] Cullen JR,Chitprarop U,Doberstyn EB,et al. An epidemiological early warning system for malaria control in northern Thailand[J]. *Bull World Health Organ*,1984,62(1):107-114.
- [3] Najera JA,Kouznetsou RJ,Delacollete C. Malaria epidemics: detection and control, forecasting and prevention [EB/OL]. WHO/MAL/98. 1084. Geneva: World Health Organization. 1998
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Proposed changes in format for the presentation of notifiable disease report data [J]. *MMWR (Morb Mortal Wkly Rep)*,1989,38:805-809.
- [5] Abeku TA,de Vlas SJ,Borsboom G,et al. Forecasting malaria incidence from historical morbidity patterns in epidemic-prone areas of Ethiopia: a simple seasonal adjustment method performs best[J]. *Trop Med Int*,2002,7(10):851-857.
- [6] Hashimoto S,Murakami Y,Nagai M. Detection of epidemics in their early stage through infectious disease surveillance[J]. *Int J Epidemiol*,2000,29(5):905-910.
- [7] Macdonald G. The epidemiology and control of malaria[M]. London: Oxford University Press,1957. (Appendix 8)17-18.
- [8] Garrett-Jones C,Grab B. The assessment of insecticidal impact on the malaria mosquito's vectorial capacity from data on population of parus females[J]. *WHO*,1964,31:71-86.
- [9] 钱会霖,汤林华,程义亮,等.中华按蚊为唯一传疟媒介地区疟疾传播潜力的初步估算[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*,1994,12(4):265-267.
- [10] 顾政城,尚乐园,陈建设,等.河南省信阳市嗜人按蚊传疟作用研究[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*,2001,19(4):221-224.
- [11] 夏志贵,汤林华,顾政城,等.湖北嗜人按蚊传播疟疾的阈值研究[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*,2003,21(4):224-226.
- [12] Lindblade MA,Walker ED,Wilson ML. Early warning of malaria epidemics in African highlands using Anopheles (Diptera: Culicidae) indoor resting density[J]. *J Med Entomol*,2000,37(5):664-667.
- [13] Macdonald G. The analysis of sporozoite rate[J]. *Trop Dis Bull*,1952,49(4):569-580.
- [14] 孙庆文,朱淮民,陆柳,等.混合样本方法检测蚊子孢子阳性率数学模型的再研究[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*,2002,20(6):351-353.
- [15] Roll Back Malaria/World Health Organization. Malaria early warning systems—A framework for field research in Africa. Concepts, indicators and partners. Roll Back Malaria Technical Support Network for Prevention and Control of Malaria Epidemics. WHO/CDS/RBM/2001. 32
- [16] <http://www.meto.govt.uk/research/seasonal/areas.html>
- [17] Craig MH,Snow RW,le Sueur D. A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa[J]. *Parasitol Today*,1999,15(3):105-111.
- [18] Snow RW,Gouws E,Omumbo J,et al. Models to predict the intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: applications to the burden of disease in Kenya[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*,1998,92(6):601-606.
- [19] Kleinschmidt I,Bagayoko M,Clarke GP. A spatial statistical approach to malaria mapping [J]. *Int J Epidemiol*,2000,29(2):355-361.
- [20] <http://www.mara.org.za/>
- [21] Wickremasinghe AR,Gunawardena DM,Mahawithanage ST. Use of routinely collected past surveillance data in identifying and mapping high-risk areas in a malaria endemic area of Sri Lanka[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*,2002,33(4):678-684.
- [22] Hay SI,Were EC,Renshaw M,et al. Forecasting, warning, and detection of malaria epidemics: a case study[J]. *Lancet*,2003,361(9370):1075-1076.

【收稿日期】 2003-09-25

【修回日期】 2003-12-03

【本文编辑】 尹 茶