

海南岛十年来抗氯喹恶性疟的调查结果

海南行政区寄生虫病防治研究所 蔡贤铮 庞学坚 曾乔卿 陈文江 王香凤
 广东省寄生虫病防治研究所 张海济 伍柱 黄祺林
 中国预防医学中心寄生虫病研究所 任道性 刘德全 邱持平

恶性疟原虫对氯喹有无抗性,是恶性疟防治工作中首先要弄清和解决的问题。1973年国内首次报告云南存在抗氯喹恶性疟后^[1],1974年我们用世界卫生组织推荐的体内调查方法^[2],在崖县发现首例抗性病例。1975年进一步证实乐东县中部存在一个抗性区^[3]。1976~78年简化了调查方法^[4],组织基层力量,迅速扩大了调查面。1979~82年采用体外微量测定新技术,在重点地区调查,并与体内法对照比较,显示体外法更为准确和快速^[5,6]。1983年用体外法完成全岛未经抗性调查的疟区县的调查工作。现将全岛十年来的调查资料综合报告如下:

调查方法

自1974~1983年在全岛11个疟区县范围内,以残存恶性疟的社(场)为单位,设点收治现症病人调查,或于流行季节选择1~3个病灶村,对儿童或带虫者调查。部分初查未发现抗性的地区,于次年又再选点调查。采用的方法有世界卫生组织的体内7天法(标准试验)、4周法(延长试验)和体外微量法,以及按7天法加以改进的简化法,具体分述如下:

7天法和4周法按常规进行调查和判定抗性等级^[2]。观察对象为单纯感染恶性疟的现症患者和带虫者,原虫密度 $>1000/\text{mm}^3$,不含重症患者和婴幼儿。一般住院7天,部分病例于开始服药时和服药后48小时,计数白细胞总数,以换算每 mm^3 血液中的原虫数;同时取尿液作氯喹定性测定,以证明药物有否吸收。

对4周法调查的地区,进行DDT室内滞留喷洒灭蚊,以防止再感染影响抗性的准确判定。

简化法服用氯喹同7天法,不同的是把血检减为两次,即开始服药当天和服药后的第7天各血检一次;调查对象不只限于患者和带虫者,而是扩大到病灶村的全部4~15岁儿童。抗性判定不分等级,以服药后(第7天)的血片镜检厚血膜100个视野发现恶性疟原虫无性体作为抗性病例^[4]。

体外微量法按常规进行测试和判定结果^[7,8]。所用涂氯喹的微量测定板有世界卫生组织提供的和中国预防医学中心寄生虫病研究所改进的两种;RPMI 1640培养基有按常规配制的新鲜液体培养基和中国预防医学中心寄生虫病研究所提供的冻干培养基两种^[9]。

结果与分析

一、地理分布:

10年来在本岛尚有恶性疟残存的乐东、崖县、东方、昌江、白沙、保亭、琼中、陵水、万宁、琼海、儋县等11个县,85个公社及农场中202个居民点,共调查恶性疟1,624例,发现抗氯喹恶性疟929例(占57.2%),分布在11个县的61个社(场)的91个居民点内;以岛西南的乐东、崖县、东方、昌江等县的山区发现抗性的地区较多,抗性病例一般占恶性疟病例的80%以上,抗性程度亦较严重(表1,图1)。

二、抗性程度:

4周法调查406例结果:敏感(S)129例占31.8%;一级抗性(RI)135例占33.2%;

表 1 海南岛1,624例恶性疟对氯喹的敏感性调查(1974~1983年)

调查方法	调查居民 点数	调查 例数	发现抗药性	
			例数	%
体内	简化法	163	801*	379 47.3
	7天法	10	279	141 50.5
	4周法	18	406	277 68.2
体外微量法	11	138	132	95.7
合计	202	1624	929	57.2

* 系调查病灶点8,680例儿童中发现的带虫者和少数现症病人



图1 海南岛抗氯喹恶性疟分布

二级抗性(R II) 77例占19.0%; 三级抗性(R III) 65例占16.0%, 说明抗性程度较严重。体外微量法测定138例结果: 132例有抗性占95.7%, 其中半数以上(69例)病例的疟原虫环状体在32p-mol/μl(相当于每μl血含6.4p-mol的氯喹)中仍能发育形成裂殖体, 其反应曲线见图2, 抗性程度近似泰国的抗性虫株[8]。

三、抗性病例的配子体携带情况:

1975~1978年, 在体内测定过程曾观察其中162例患者的配子体出现率, 结果有抗性(R I~R III)者58.4%(59/101例)出现配子体; 敏感者31.4%(16/51例)出现配子体, 差别非常显著($\chi^2=8.86 P<0.01$)。统计乐东、崖县、东方3县15个抗性病灶村的862名儿童血检结果, 恶性疟原虫阳性者301名, 其中带配子体者152名, 配子体率高达50.5%(各村

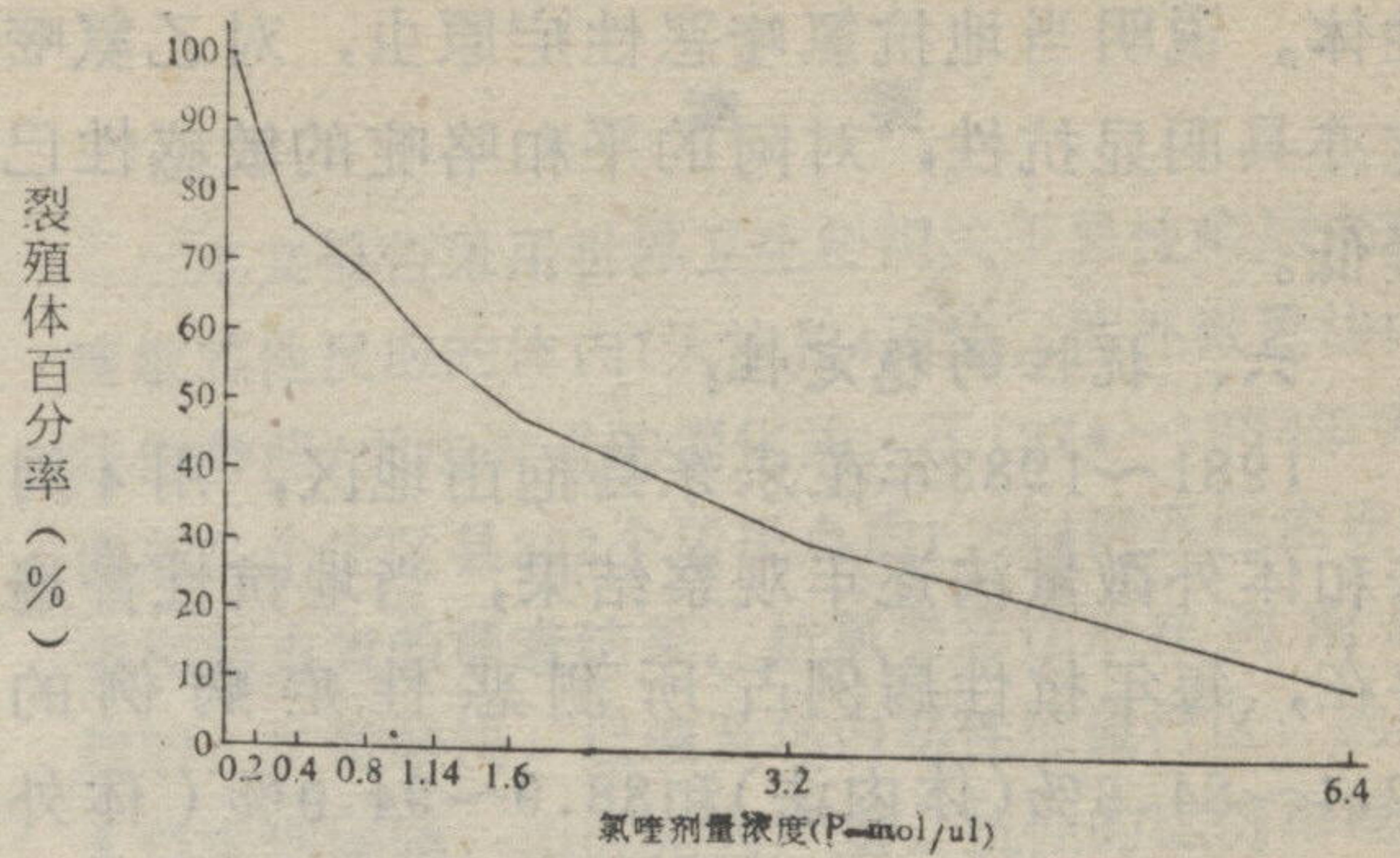


图2 海南岛恶性疟原虫对氯喹剂量反应曲线

自11.1~64.0%不等)。初步说明抗性病例的配子体携带率较高, 比敏感病例更易作为传染源, 有利于抗性虫株的传播。

四、媒介按蚊情况:

1976~79年对已证实有抗氯喹株恶性疟原虫的44个病灶村, 在抗性调查的同时, 结合按蚊成蚊调查, 结果18个点(41%)捕获大劣按蚊; 8个点(18%)发现微小按蚊; 3个点(7%)两种按蚊均有发现, 说明大劣按蚊和微小按蚊均可传播抗氯喹株恶性疟原虫。但大劣按蚊的捕获点数较多, 虫口数高, 且其地理分布与抗性病例的分布均以森林区和山麓区较为普遍, 显示其在传播抗性虫株上更为重要。

五、对其他抗疟药的抗性:

1975年在乐东县对12例抗氯喹恶性疟(计R I 4例、R II 6例、R III 2例), 分别用乙氨嘧啶(150mg/3天)、阿的平(2.4g/7天)和咯啉(1.35g/2天)治疗, 参照氯喹的抗性分级标准进行考核, 结果对乙氨嘧啶表现为R I 2例、R II 3例、R III 4例; 对阿的平表现为R I 1例; 对咯啉表现为R I和R II各1例。同期还对两个抗性病灶村的儿童, 以乙氨嘧啶150mg单用与乙氨嘧啶75mg+氯喹1.5g伍用对照治疗, 服药后7天血检单用者33.3%(10/30例); 伍用者19.4%(6/31例)仍见带恶性疟原虫无性体。1978年在琼中县对两例抗性病例和50名抗性病灶村的儿童, 用乙氨嘧啶150mg治疗结果。两个病例对乙氨嘧啶表现为R II和R III者各1例; 50名儿童在服药后7天血检, 20%仍有恶性疟原虫无

性体。说明当地抗氯喹恶性疟原虫，对乙氨嘧啶亦具明显抗性，对阿的平和咯啉的敏感性已降低。

六、抗性的稳定性：

1981~1983年在乐东县抱由地区，用4周法和体外微量法逐年观察结果，当地抗性普遍存在，每年抗性病例占所测恶性疟病例的82.1~84.6% (体内法)和88.9~94.9% (体外法)，R II + R III占抗性病例的33.3~59.4%，与1975年在抱由附近的千家地区观察结果中，抗性病例占恶性疟病例的81.7% (76/93例)，R II + R III占抗性病例的47.4%相近似^[3]，抗性的比例未见下降，抗性的程度仍较严重，初步表明抗性虫株的抗性比较稳定。但进一步分析显示近三年来其中R III病例逐年减少，体外测定完全抑制裂殖体形成的药物浓度和ED₅₀有逐年降低的现象(表2)，是否由于当地自1979年起普遍停用氯喹(以啶哌替代)有关，将作进一步监测。

表 2 1981~83年乐东县抱由地区恶性疟原虫对氯喹的敏感性测定结果

测定年月	测定例数	4周法		体外微量法		
		有抗性例数	R III例数	有抗性例数	≥6.4p-mol/ul抑制裂殖体形成例数	ED ₅₀ 95%可信限 p-mol/ul
1981 7~10	39	32	17	37	33	1.207
		82.1%	53.1%	94.9%	89.2%	1.008~1.446
1982 8~9	13	11	3	12	10	1.053
		84.6%	27.2%	92.3%	81.3%	0.766~1.449
1983 10~11	18	15	1	16	8	0.567
		83.3%	6.7%	88.9%	50.0%	0.423~0.752

七、抗性的危害：

抗性的播散较快，往往随着山区修建公路、水库等开发建设，人口的频繁流动而扩展到其他山区。如白沙县青松、七坊，崖县高峰、育才和琼中县毛阳、什运等地区，1976及1977年调查时，均未发现抗性病例，但在1977及1978年再次调查时，不仅发现抗性，有的地区抗性比例已达94%，而前后两次调查相隔时间只有8个月。目前全岛11个有恶性疟残存的

县皆已证明有抗性存在，约51万人口的地区受到抗氯喹恶性疟的威胁，比未发现抗性的1973年全岛高疟区人口数22万增加1.3倍，这些地区使用过去的常规方法进行防治，效果不佳，部分病例在治疗过程可出现凶险症状，危及生命；部分地区甚至引起爆发流行，严重影响生产和开发建设，如1978年抗性普遍出现后，全岛疫情报告的疟疾病例比上一年升高1.1倍，死于脑型疟者多达54例；有些村寨出现了短期内小学无人上课、禾熟无人收割的情景。在无免疫力(外来人)的恶性疟患者中，抗性比例高达93.2%，属于R II和R III者几占一半^[3]，部分病例因尚未治愈离岛，致向岛外各地播散，后果极为严重。

讨 论

一、海南岛抗氯喹恶性疟的特点：抗氯喹恶性疟在海南岛的分布面广，比例高，程度重，而且比较稳定，在岛内的大劣按蚊区和微小按蚊区均可发现，说明这两种按蚊均能起传播作用，所以扩散较快，从1974年发现首例抗氯喹恶性疟后，翌年在乐东县出现流行，1976~78年已在7个县中普遍查见。目前全岛11个疟区县，凡是有恶性疟传播的地区均有存在。用4周法调查18个点，抗性病例占恶性疟病例的35~100%，平均68.2%，其中R II + R III约占半数。带配子体率在抗性病例中高达58.4%，在儿童带虫者中亦达50.5%。在乐东和琼中的抗性病例被证实对乙氨嘧啶具有明显抗性。以上情况与文献报告的东南亚型抗性虫株相类似^[10]。

二、抗性调查方法的评价：世界卫生组织早期倡用的7天法和4周法，统一了技术规范，使调查结果具有准确性和可比性，但不适用于危重病例。7天法不能区别敏感病例和延迟复燃型的RI，4周法观察时间长，在可能存在新感染的地区，对延迟复燃型的RI判断也受影响。体外微量法受检者容易接受，观察时间短，不易受人体免疫力和药物吸收程度的影

响, 结果比较可靠, 是今后调查采用的主要手段, 但需要一定设备条件, 目前不易普及到基层单位, 我们在7天法的基础上, 试用了一个简化法, 以恶性疟流行区中的易感人群(4~15岁儿童)以及患者和带虫者作为调查对象, 由于调查对象的增多, 相应增加了发现抗性病例的机会, 经在抗性病灶村调查783名恶性疟带虫者, 发现抗性者占43.1%, 与7天法在279例恶性疟病人中, 发现抗性者占50.5%的结果基本一致 ($u=1.26$ $P>0.01$)。简化法方便易行, 可作为侦查抗性分布的初筛手段, 组织基层力量开展范围较大的调查, 但仅适用于抗性程度较高、R II 或 R III 较多的地区。

三、关于抗性的防治问题: 海南岛的抗氯喹恶性疟, 分布面广、危害严重。因此, 必须把防治抗性作为抗疟工作的首要任务, 尽早予以控制和消灭。针对海南抗氯喹恶性疟的特点, 在防治上必须采取综合性措施:

1. 利用现有防制媒介的手段, 对有抗性疟疾的大劣按蚊区和微小按蚊区的村寨(包括山寮和临时工棚), 加强滞效喷洒, 并发动群众清除村寨周围的竹林杂草及溪流两岸灌木林, 以控制媒介按蚊的栖息和孳生。

2. 管好疟疾病例, 抗性地区的发热病人假定性治疗和确诊恶性疟患者的治疗, 一律停用氯喹, 改用喹哌、咯萘啶、防 II 和蒿甲醚等有效药物; 还要加用伯喹来清除配子体, 并做好病例的个案登记、卡片转送和追踪治疗。

3. 对进入抗性地区的流动人口和上山人群, 要求夜间正确使用蚊帐防蚊, 定期预防服药和血检监视。

恶性疟原虫对抗疟药的抗性存在一定的可变性。海南岛的恶性疟原虫自1953年以来, 先后对氯胍类药物、乙氨嘧啶和氯喹产生抗性, 目前全岛换用喹哌, 估计不久将来也会不敏感。因此, 应在各个疟区县建立抗性监测站, 继续对恶性疟的抗药性现象进行监测, 用以指导今后的抗疟实践。

摘 要

本文报告采用世界卫生组织关于恶性疟原虫对氯喹敏感性反应的体内7天法和4周法、体外微量法以及我们参照7天法改进的简化法, 于1974~1983年对海南岛11个疟区县202个居民点内1,624例恶性疟现症患者和带虫者的调查结果。抗氯喹恶性疟在海南岛出现后, 扩散较快, 已遍及岛内恶性疟流行区; 约51万人口受到威胁, 山区尤为严重; 抗性的比例和程度均高, 且较稳定, 抗性病例中R II 和R III 约占半数, 配子体携带率高; 大劣按蚊和微小按蚊均是传播媒介; 抗性虫株同时对乙氨嘧啶有明显抗性。文中对几种调查方法的选用加以讨论, 并提出加强防治和监测的意见。

ABSTRACT

From 1974 to 1983, 1624 cases of falciparum malaria patients and carriers were found in 202 residential areas of 11 malaria endemic counties in Hainan Island by field surveys, employing the standard test, the 4 week method in vivo, and microtechnique in vitro recommended by WHO as well as the simplified test modified from the standard test by us. The results showed that the chloroquine-resistant *P. falciparum* had been spreading rather rapidly and stably since 1974 and was present in all malignant malaria endemic areas of five hundred and ten thousand people imperilled especially the hilly ones. In these areas the chloroquine-resistant strain of *P. falciparum* was found in great proportion and about 50% of the chloroquine-resistant cases were of R II and R III. The gametocyte rate was also high. The anopheline vectors are *A. dirus* and *A. minimus*. It was also found that the chloroquine-resistant strain expressed resistant to pyrimethamine too. The authors commented on the comparative merits of the different methods selected and suggested the measures on control and surveillance can be taken in the future.

参 考 文 献

1. 中国人民解放军昆明部队后勤部军事医学研究所疟疾小组: 中华内科杂志, 17: 247, 1978
2. WHO: Tech Rep Ser, No 529: 30, 1973.
3. 蔡贤铮等: 中华预防医学杂志, 16: 6, 1982
4. 海南抗性疟疾调查协作组: 海南卫生, (3): 18, 1977
5. 任道性等: 微生物学报, 21: 510, 1981
6. 刘德全等: 中华内科杂志, 21: 643, 1982
7. Bruce-chwatt LJ et al: WHO monograph series, No27, p214, Geneva, 1981

8. Kouznetsov RL et al: Bull WHO, 58:785, 1980
 9. 刘德全等: 寄生虫学与寄生虫病杂志, 1:44, 1983
 10. Wernsdorfer WH et al: Bull WHO, 58:341, 1980

(参加调查工作的还有: 海南行政区、海南黎族苗族自治州和各有关县的卫生防疫站、林志选、林翠芬、何秀珍、杨柳、符少娥、吉春香以及张韵虹、叶保松等)

566名大学生鞭虫感染调查

广西右江民族医学院 罗志胜 何炯 韦赐明

我们于1985年4月份,对右江民族医学院566名大学生进行了鞭虫感染调查,结果发现总感染率为43.29%。男性感染率为44.37%,女性感染率为40.0%,经统计学处理,两者无差异($P > 0.05$)。农业人口学生的感染率为48.36%,非农业人口学生的感染率为37.40%;农业人口学生的感染率高于非农业

人口的学生($P < 0.01$)。汉族学生的感染率为42.52%,少数民族学生的感染率为43.51%,经统计学处理,两者无差异($P > 0.05$)。大学生的鞭虫感染率较中小学生及我国南方农村居民低,但高于北方农村居民及铁路职工。

一农家中的耶氏菌感染报告

浙江省台州地区卫生防疫站 郑官增 王肖梅
 浙江省三门县卫生防疫站 徐达明

一九八三年六月,在三门县海泳卫生院肠道门诊中自一男性腹泻患儿粪便中检出O₆群(型)小肠结肠炎耶尔森氏菌,并在患儿父亲粪便及其家猪粪中分离到同一血清型、生物型菌株,说明系家庭内感染。

患儿叶××,男,3岁,于6月16日发病,起病急,畏寒、发热,泻水样便5~6次,下腹部疼痛。次日去当地卫生院就诊,体温39.4°C;大便镜检,白细胞少量,无红细胞、脓球;白细胞总数12,300/mm³,嗜中性白细胞75%,淋巴细胞20%,单核5%,无恶心、呕吐及其它明显症状。肛管取便置文-腊二氏保养液中当天送检,分离出O₆群(型)小肠结肠炎耶尔森氏菌。患儿经庆大霉素等治疗后病愈。

一月后对患儿进行家访,全家三人,患儿父亲近几天有腹泻,稀水样便2~4次/日,伴微热,无恶心、呕吐,家养2只母鸡及2头肥猪,猪不圈养,猪粪污染环境较重。以无菌棉杆采集患儿、患儿父亲以及新鲜猪粪和鸡粪共10份,经改良磷酸盐缓冲液4°C冰箱增菌3周,于麦康凯平板25°C,48小时分离培养,

经生化反应及血清学鉴定结果,共从患儿、患儿父亲及猪粪中分离出4株O₆群(型)小肠结肠炎耶氏菌,按Nilehn生化分型法4株菌均属生物II型。

四株菌均与耶氏菌O₆、O₇因子血清呈强凝集(卅)(诊断血清系江西省微生物研究所生产的48种耶氏菌O因子血清),而与常见的O₃、O₄、O₅因子血清不凝集,同时与沙门氏A-F多价血清及志贺氏4种多价血清、致病性大肠埃希氏菌多价I、II、III血清等均无交叉凝集。

四株菌的生化反应为:葡萄糖、麦芽糖、甘露糖、蔗糖、蕈糖、木胶糖、d-半乳糖、山梨醇、肌醇、硝酸盐还原、靛基质、ONPG、MR、鸟氨酸脱羧酶尿素酶皆为(+),乳糖、鼠李糖、菊糖、棉子糖、水杨素、卫矛醇、侧金盏花醇、精氨酸双水解酶、苯丙氨酸酶、赖氨酸脱羧酶、氧化酶、枸橼酸盐、H₂S、七叶苷皆为(-)。而V-P和动力皆为37°C(-)、25°C(+).