

化疗控制人群感染日本血吸虫的效果分析

周艺彪 姜庆五 赵根明

【摘要】 目的 探讨以选择性化疗为主的防制措施控制日本血吸虫病感染的效果。方法 利用 2000-2002 年全国血吸虫病监测点资料,采用 Meta 分析中的随机效应模型分析化疗控制日本血吸虫感染的效果。结果 经化疗后 1 年,居民感染率在 10% 以上的观察村,居民血吸虫感染率、患者和人群感染度均明显下降,分别下降 20.15%、22.91% 和 33.93%,其 95% 的可信区间(CI)分别为 6.95~31.48、14.69~30.34 和 11.69~50.68;居民感染率在 6%~10% 之间的观察村,化疗仍可以明显降低血吸虫感染率,下降了 24.50%,其 95% CI 为 5.35~39.83,但感染率 < 6% 的观察村,感染率不再明显下降;患者和人群感染度在居民感染率 ≤ 10% 的观察村,均维持在原有的水平。结论 以选择性化疗为主的防制措施仍能有效降低中国血吸虫病的病情,并将其控制在一个较低的水平,但很难达到阻断血吸虫病的目的。

【关键词】 血吸虫病,日本;选择性化疗;感染率;感染度

Effect of chemotherapy on the control of schistosomiasis Japonicum ZHOU Yi-biao, JIANG Qing-wu, ZHAO Gen-ming. Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To study the effect of infection control on schistosomiasis *Japonicum* based on selective chemotherapy. **Methods** Data were derived from national surveillance of schistosomiasis from 2000 to 2002, and random effect model of Meta-analysis was used to analyze the effect of chemotherapy on controlling schistosomiasis infection. **Results** One year after chemotherapy was started in the pilot villages where infection rate of schistosomiasis was more than 10%, the infection rates among residents and eggs per gram(EPG) of patients as well as population(geometric mean, GM) significantly reduced by 20.15%, 22.91% and 33.93% with 95% confidence interval(CI) 6.95-31.48, 14.69-30.34 and 11.69-50.68 respectively. In the pilot villages where infection rates were between 6% and 10%, the control measures largely based on chemotherapy significantly reduced the infection rate, by 24.50(95% CI: 5.35-39.83). However the infection rates were no longer reduced in the pilot villages where the infection rate was less than 6%; EPG of patients and residents were maintained at the original level in the pilot villages where infection rate was 10% or less. **Conclusion** In China, the rates of schistosomiasis *Japonicum* infection could be effectively reduced through the control measures largely based on chemotherapy, and they were kept at a relatively low level. However, it was very difficult to interrupt the transmission of schistosomiasis.

【Key words】 Schistosomiasis, *Japonicum*; Selective chemotherapy; Infection rate; Intensity of infection

自从安全、有效的抗血吸虫药物(如吡喹酮)的问世,化疗就成了防制血吸虫病的主要措施之一,并使控制血吸虫病患病率成为可能。我国于 20 世纪 80 年代末 90 年代初开始在血吸虫病流行区实施了大规模以人畜化疗为主的防制措施,经过十多年的防治,取得了很大的成绩,居民血吸虫感染率降低到了一个较低的水平,并很少出现急性血吸虫病爆

发^[1]。但近年来吡喹酮耐药性的问题也引起了人们的注意^[2-4]。卫生部疾病控制司为了继续了解在患病率控制策略下我国血吸虫病的流行动态及趋势,于 2000 年对全国血吸虫病流行病学监测点进行了调整,监测点的主要防制措施以选择性化疗为主,并辅以健康教育和易感染地带灭螺等措施^[5]。我们主要使用 2000-2002 年的监测点资料,评估经历了长期大规模化疗之后血吸虫感染率降到较低水平时继续化疗的效果。

作者单位:200032 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室

资料与方法

1. 监测点的选择:2000 年全国共有 20 个血吸虫病监测村,监测对象均为 5~65 岁的居民。有 13 个监测点是先用血检过筛再作粪检确诊,其余是直接进行粪检。在 2000-2002 年监测村数据中,选取防治措施以选择性化疗为主、前后两年血吸虫病检查方法相同且病情资料较为完整的监测村数据。由于各个监测村都实施一年一度以选择性化疗为主的防治措施,同时也为了增加分析的样本量,故将 2001 年数据视为 2000 年化疗后的结果,同时也视为 2002 年化疗前的数据,符合对血吸虫病感染率进行分析的监测点资料有 38 个村次,符合对血吸虫病感染度分析的有 34 个村次。监测点的查病方法和防治措施见文献[5]。

2. 监测点分层:按居民粪检感染率的大小进行分层,共分为 3 层,一层感染率 $>10\%$;二层感染率为 $6\% \sim 10\%$;三层感染率 $<6\%$ 。

3. 评价指标:使用居民粪检感染率、患者感染度和人群感染度作为评价化疗效果的指标,其中患者感染度和人群感染度是以每克粪便中虫卵计数(EPG)的几何均数表示。

4. 统计学分析:采用 Meta 分析的方法进行多个监测点阳性率和感染度的合并与齐性检验^[6]。选择的分析模型为随机效应模型,方法为 Der Simonian 和 Larird 方法。在对感染率和感染度进行分析时,先对感染率取自然对数和感染度取对数后再进行分析,所有数据用软件 Stata 7.0 进行分析。

结 果

1. 化疗对居民粪检感染率的影响:在居民粪检感染率不同的 3 个层中,化疗前后两组人群在年龄、性别上分布的差异均无统计学意义($P>0.05$)。在感染率 $>10\%$ 的观察村中,化疗前共检查了 9998 人,化疗一年后检查了 9968 人,化疗后居民感染率有 83.33% (10/12)的观察村是下降的,总体水平比化疗前明显下降 20.15% ($Z=2.878, P<0.05$), 95% 的可信区间(CI)为 $6.95 \sim 31.48$;感染率为 $6\% \sim 10\%$ 的观察村中,化疗前共检查了 6611 人,化疗后检查了 6283 人,居民感染率在化疗之后有 75.00% (6/8)的观察村是下降的,总体水平明显降低了 24.50% ($Z=2.436, P<0.05$),其 95% CI 为

$5.35 \sim 39.83$;在感染率 $<6\%$ 的观察村中,化疗前检查了 12 767 人,化疗后为 11 934 人,化疗一年后有 55.56% (10/18)的观察村居民感染率是下降的,总体水平上升了 11.07% ,但无统计学意义($Z=1.064, P>0.05$),其 95% CI 为 $-40.07 \sim 11.84$ (表 1)。

2. 化疗对患者 EPG 的影响:在感染率 $>10\%$ 的观察村中,化疗前共检出阳性患者 1598 例,化疗一年后检出阳性患者 1273 例,化疗后患者 EPG 有 83.33% (10/12)的观察村是下降的,EPG 总体水平下降明显($Z=5.003, P<0.01$),下降了 22.91% ,其 95% CI 为 $14.69 \sim 30.34$;感染率在 $6\% \sim 10\%$ 的观察村中,化疗前有阳性患者 504 例,化疗后有 363 例,患者 EPG 在化疗之后有 50.00% (4/8)的观察村是下降的,EPG 总体水平上升了 3.75% ,但无明显变化($Z=0.173, P>0.05$),其 95% CI 为 $-31.45 \sim 57.04$;在感染率 $<6\%$ 的观察村中,化疗前共有阳性患者 407 例,化疗后有 446 例,化疗一年后有一半的观察村患者 EPG 是下降的,但总体水平无明显下降($Z=0.431, P>0.05$),化疗后患者 EPG 上升了 4.95% ,其 95% CI 为 $-15.47 \sim 30.02$ (表 2)。

3. 化疗对人群 EPG 的影响:在感染率 $>10\%$ 的观察村中,化疗后人群 EPG 有 83.33% (10/22)的观察村是下降的,人群 EPG 总体水平明显下降($Z=2.791, P<0.01$),比化疗前下降了 33.93% ,其 95% CI 为 $11.69 \sim 50.68$;感染率在 $6\% \sim 10\%$ 的观察村中,人群 EPG 在化疗后有 75.00% (6/8)的观察村为下降,但人群 EPG 总体水平无明显变化($Z=0.003, P>0.05$),化疗前、后的人群 EPG 相等,其 95% CI 为 $-42.89 \sim 29.85$;在感染率 $<6\%$ 的观察村中,化疗一年后有一半的观察村人群 EPG 是下降的,但总体水平也无明显变化($Z=1.756, P>0.05$),化疗后人群 EPG 下降了 6.88% ,其 95% CI 为 $-0.93 \sim 13.90$ (表 2)。

讨 论

20 个全国监测村分别来自于当前我国不同流行类型和不同流行程度的血吸虫病流行区,能基本反映我国目前血吸虫病的流行现状及疫情变化,各监测点 2 年间都按照同一《全国血吸虫病疫情监测点方案》开展监测工作^[5]。监测村资料显示,一年一度的以选择性化疗为主的防治措施,可以使感染率

表1 2000-2002 年全国血吸虫病监测村化疗前后居民感染率的变化

监测村编号	层次	化疗前		化疗后		两率取对数的 差值	率取对数差值的 标准误
		检查人数	阳性率(%)	检查人数	阳性率(%)		
1	>10%	808	0.299 50	847	0.190 08	0.454 67	0.089 023
2		779	0.181 00	737	0.132 97	0.308 37	0.121 061
3		1 016	0.169 29	1 019	0.174 68	-0.031 34	0.097 295
4		553	0.150 09	530	0.100 00	0.406 07	0.164 988
5		676	0.134 62	694	0.102 30	0.274 46	0.148 840
6		879	0.134 24	829	0.115 80	0.147 77	0.128 636
7		1 170	0.125 64	1 133	0.097 97	0.248 77	0.118 636
8		847	0.190 08	880	0.080 68	0.856 95	0.134 085
9		737	0.132 97	717	0.129 71	0.024 86	0.134 927
10		1 010	0.174 68	1 006	0.158 05	0.100 04	0.099 659
11	6%~10%	694	0.102 30	817	0.132 19	-0.256 28	0.143 801
12		829	0.115 80	759	0.097 50	0.172 06	0.146 309
13		530	0.100 00	620	0.066 13	0.413 56	0.199 395
14		583	0.089 19	511	0.039 14	0.823 69	0.256 044
15		794	0.066 75	776	0.056 70	0.163 17	0.197 603
16		1 022	0.066 54	1 090	0.039 45	0.522 72	0.189 910
17		529	0.062 38	533	0.054 41	0.136 74	0.247 021
18		1 135	0.060 79	885	0.073 45	-0.189 08	0.166 932
19		1 133	0.097 97	969	0.058 82	0.510 12	0.156 966
20		885	0.073 45	869	0.073 65	-0.002 74	0.169 496
21	<6%	821	0.048 72	853	0.048 07	0.013 54	0.216 795
22		811	0.044 39	877	0.047 89	-0.075 91	0.221 842
23		595	0.038 66	654	0.009 17	1.438 28	0.454 901
24		727	0.038 51	684	0.042 40	-0.096 06	0.259 537
25		857	0.019 84	742	0.012 13	0.491 90	0.409 170
26		507	0.005 92	523	0.003 82	0.436 54	0.910 741
27		655	0.003 05	548	0.001 82	0.514 79	1.223 376
28		511	0.039 14	504	0.031 75	0.209 35	0.329 483
29		776	0.056 70	759	0.067 19	-0.169 79	0.199 321
30		1 090	0.039 45	878	0.058 09	-0.386 91	0.202 008
31	533	0.054 40	518	0.059 85	-0.095 24	0.250 867	
32	853	0.048 07	814	0.040 54	0.170 27	0.228 675	
33	877	0.047 89	575	0.099 08	-0.726 96	0.186 230	
34	654	0.009 17	544	0.040 44	-1.483 44	0.456 896	
35	684	0.042 40	633	0.041 07	0.031 71	0.264 391	
36	742	0.012 13	941	0.014 88	-0.204 24	0.424 416	
37	523	0.003 82	462	0.006 49	-0.529 48	0.910 635	
38	548	0.001 82	425	0.011 77	-1.863 62	1.093 537	

表2 2000-2002 年全国血吸虫病监测村化疗前后患者、人群感染度的变化

监测村 编号	层次	患者化疗前		患者化疗后		两 EPG 取对数的 差值	EPG 对数 差值的 标准误	人群化疗前		人群化疗后		两 EPG 取对数的 差值	EPG 对数 差值的 标准误
		阳性 例数	EPG	阳性 例数	EPG			人数	EPG	人数	EPG		
1	>10%	242	34.69	161	22.69	0.184 37	0.005 859	808	1.94	847	0.83	0.368 724	0.009 319
2		141	74.80	98	43.24	0.238 02	0.008 417	779	1.19	737	1.65	-0.141 937	0.010 688
3		172	9.53	178	9.23	0.013 89	0.002 699	1 016	0.48	1 019	0.48	0.000 000	0.003 094
4		83	22.56	53	16.85	0.126 74	0.002 550	553	0.61	530	0.39	0.194 265	0.008 079
5		91	19.63	71	15.49	0.102 87	0.005 226	676	0.51	694	0.33	0.189 056	0.008 349
6		118	40.64	96	20.38	0.299 75	0.008 482	879	0.65	829	0.41	0.200 129	0.008 908
7		147	17.62	111	11.59	0.181 92	0.007 511	1 170	0.45	1 133	0.29	0.190 815	0.016 184
8		161	22.69	71	18.13	0.097 44	0.004 348	847	0.83	880	0.21	0.596 859	0.005 986
9		98	43.24	93	32.32	0.126 41	0.003 474	737	1.65	717	0.42	0.594 235	0.009 610
10		178	9.23	159	9.00	0.010 96	0.001 788	1 010	0.48	1 006	0.44	0.037 789	0.003 315
11	6%~10%	71	15.49	108	15.50	-0.000 28	0.005 779	694	0.33	817	0.45	-0.134 699	0.006 512
12		96	20.38	74	21.72	-0.027 66	0.006 582	829	0.41	759	0.35	0.068 716	0.007 247
13		53	16.85	41	26.50	-0.196 65	0.013 272	530	0.39	620	0.25	0.193 125	0.010 482
14		52	9.99	20	21.75	-0.337 89	0.033 618	583	0.24	511	0.13	0.266 268	0.009 459
15		53	17.82	44	21.39	-0.079 30	0.039 986	794	0.22	776	0.20	0.041 393	0.011 834
16		68	31.62	43	21.33	0.170 97	0.028 065	1 022	1.26	1 090	1.13	0.047 292	0.001 189
17		33	34.69	29	17.68	0.292 72	0.064 695	529	0.25	533	1.11	-0.647 383	0.014 449
18		69	16.14	65	33.97	-0.323 10	0.009 780	1 135	0.98	885	2.49	-0.404 973	0.010 866
19		111	11.59	57	11.59	0.000 00	0.006 044	1 133	0.29	969	0.29	0.190 815	0.011 112
20		65	33.97	64	14.85	0.359 37	0.011 059	885	2.49	869	1.22	0.309 840	0.009 198
21	<6%	40	27.59	41	33.97	-0.090 34	0.062 244	821	1.18	853	1.16	0.007 424	0.014 616
22		36	58.85	42	54.19	0.035 83	0.097 867	811	0.19	877	0.21	-0.043 466	0.006 984
23		23	17.52	6	15.03	0.066 58	0.128 655	595	0.12	654	0.03	0.602 060	0.010 249
24		28	15.11	29	16.53	-0.039 01	0.039 585	727	0.11	684	1.13	-1.011 690	0.009 426
25		17	12.70	9	8.64	0.167 29	0.008 364	857	1.05	742	1.03	0.008 352	0.000 395
26		20	21.75	16	14.35	0.180 61	0.036 331	511	0.13	504	0.09	0.159 701	0.013 109
27		44	21.39	51	22.65	-0.024 86	0.012 989	776	0.20	759	0.24	-0.079 181	0.002 096
28		43	21.33	51	36.54	-0.233 76	0.024 451	1 090	1.13	456	1.23	-0.037 708	0.001 957
29		29	17.68	31	30.76	-0.240 50	0.048 824	533	1.11	518	0.23	0.683 595	0.008 928
30		41	33.97	33	28.33	0.078 85	0.065 327	853	1.16	814	1.14	0.007 553	0.014 484
31	42	54.19	75	37.59	0.158 85	0.054 291	877	0.21	757	0.43	-0.311 249	0.012 092	
32	6	15.03	22	18.59	-0.092 32	0.132 629	654	0.03	544	0.13	-0.636 822	0.011 623	
33	29	16.53	26	15.97	0.014 97	0.042 580	684	1.13	633	0.42	0.429 829	0.008 992	
34	9	8.64	14	15.51	-0.254 10	0.042 848	742	1.03	941	1.04	-0.004 196	0.000 434	

在 $\geq 6\%$ 流行村的居民感染率明显降低,平均下降 21%左右;居民感染率在 $> 10\%$ 的流行村,不仅感染率明显降低,而且患者 EPG 和人群 EPG 也明显下降,分别下降了 22.91% 和 33.93%;感染率在 $< 6\%$ 的流行村,一年一度的以选择化疗为主的防控措施只能使居民感染率和感染度维持在原有水平;感染率在 $6\% \sim 10\%$ 的流行村,虽然可以使居民感染率明显下降,但不能使患者 EPG 和人群 EPG 明显降低。这说明我国血吸虫病流行区在经历了长时间大规模化疗之后,以选择性化疗为主的防控措施仍能使感染率 $\geq 6\%$ 的流行村居民感染率继续下降,并使感染率 $< 6\%$ 的流行村维持在原有的水平,证明了以选择性化疗为主的防控措施在我国血吸虫病感染率和感染度控制方面仍能起到积极有效的作用,但无法达到阻断或消灭血吸虫病的作用。这主要是由于日本血吸虫病是一种人畜共患性疾病,同时也是一种自然疫源性疾,传染源除人之外,其他许多哺乳类动物都可以成为血吸虫病的传染源,使得人与动物的血吸虫相互影响,因此即使化疗能阻断以人作为宿主的血吸虫生活史,但无法阻断以野生哺乳动物作为宿主的血吸虫病生活史,而现阶段居民因生产、生活接触疫水是很难改变的,因此以选择性化疗为主的防控措施很难达到阻断或消灭血吸虫病的作用。要想彻底地根治我国血吸虫病,最好的办法也许是用药物或改造环境去消灭钉螺。如何结合当地经济发展规划,因地制宜地开展综合性防治措施乃是根本性的策略,但在经济欠发达地区则应该采取以化疗为主的策略,将病情控制在较低的水平。

由于化疗对不同流程度度的血吸虫病流行区的防治效果不同,年复一年的化疗只能使陆地居民的粪检感染率控制在 6% 以下^[7,8],结合《血吸虫病防治手册》中的化疗分层方法^[9],以及如果将 $5\% \sim 6\%$ 的监测村划到第二层,则出现化疗后第二层居民粪检感染率无明显变化的现象(数据没有列出),因此我们在分析吡喹酮的化疗效果时,将监测点分为

3层($> 10\%$ 、 $\leq 10\%$ 且 $\geq 6\%$ 和 $< 6\%$)来评估血吸虫病的化疗效果及其大小。另外由于各监测点所采用的检查方法和感染率不同,不能简单地计算化疗前和化疗后的合计感染率,因此我们采用 Meta 分析方法中随机效应模型的思路进行化疗效果的分析是比较合理的。监测点先用血检过筛后再用粪检进行确诊,可能会造成一定比例的患者漏检^[10],因此在分析化疗对血吸虫病感染率的影响时,先分别对化疗前后的感染率取自然对数,再求其自然对数之差,尽量消除这种检查方法对分析结果的影响,以保证研究结果的有效性。

参 考 文 献

- 1 Jiang QW, Wang LY, Gua JG, et al. Morbidity control of schistosomiasis in China. *Acta Tropica*, 2002, 82: 115-125.
- 2 Ismail M, Netwally A, Farghaly A, et al. Characterization of isolates of *Schistosoma mansoni* from Egyptian villages that tolerate high doses of praziquantel. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, 55: 214 - 218.
- 3 Fallon PG, Sturrock RF, Niang AC, et al. Short report: diminished susceptibility to praziquantel in a Senegal isolate of *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, 53: 61-62.
- 4 Cioli D. Chemotherapy of Schistosomiasis: An update. *Parasitology Today*, 1998, 14: 418-422.
- 5 赵琦,赵根明,陈贤义,等. 2000-2002 年全国血吸虫病疫情监测点结果分析. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2003, 21: 333-337.
- 6 徐勇勇. Meta 分析常见资料类型及统计分析方法. *中华预防医学杂志*, 1994, 28: 303-307.
- 7 吴昭武,彭喜松,李维藻,等. 洞庭湖区血吸虫病化疗效果观察点的纵向研究. *实用预防医学*, 1995, 2: 5-8.
- 8 陈焱,谢木生,王福海,等. 湖南省化疗控制人群血吸虫病效果分析. *中国血吸虫病防治杂志*, 1998, 10: 294-297.
- 9 中华人民共和国卫生部疾病控制司编. *血吸虫病防治手册*. 第 3 版. 上海:上海科学技术出版社, 2000. 186.
- 10 周艺彪,赵根明,姜庆五. 使用多重填充方法估计日本血吸虫病感染率的研究. *中国公共卫生*, 2004, 20: 286-288.

(收稿日期:2004-04-26)

(本文编辑:张林东)