

我国豫东地区间日疟的复发病规律

中国医学科学院寄生虫病研究所 杨柏林

河南省开封地区卫生防疫站 陈君实 耿章文

早在20世纪初即发现间日疟的潜伏期长短不一,相差悬殊;复发亦有近期和远期之分,且有一定规律可循。此后,根据潜伏期长短、复发病规律和疟原虫对药物的敏感性,报告了许多间日疟原虫的地域株。国际公认的间日疟有以下三种类型。热带株:潜伏期短,复发频繁,初发与复发和复发与复发之间的潜隐期短,故无近、远期复发之分,对根治药伯喹不甚敏感,单用氯喹的复发率高达91~97%,见于越南、老挝、柬埔寨和马来西亚等地^[1~3];温带株:潜伏期也短,但初发后没有频繁的复发,近期和远期复发的界限清楚,对伯喹的敏感性较高,分布于美、苏、保、意、罗、南等国^[4~6];北欧株:潜伏期长,初发后有一组间歇较短的复发,然后又经一长潜隐期而再次复发,见于苏联和北欧^[7~9]。从五十年代后期起的实验又发现二个问题,其一是温带株亦见于地处热带的中美洲;其二是温带株并非一单体而系一复合体,如一直视为正宗的美国伊丽莎白株,其潜伏期系长短相兼以短为主^[4],而朝鲜株的潜伏期也可长可短却以长为主^[7, 10, 11],苏联阿尔明尼亚株的潜伏期则稳定在2周左右^[12]。

我国对间日疟的潜伏期和复发病规律尚无系统研究,故间日疟原虫的种下分类及其地理分布迄未阐明。作者等试图对这一流行于大江南北的优势虫种,从其引起的复发病规律探索其生物学特性,为合理制订抗疟措施提供科学依据。

研究对象

自1979年7月4日至1980年9月22日,在地理位置相当于北纬 $34^{\circ}46'$ 、东经 $114^{\circ}26'$ 的河南省开封县兴隆公社,对镜检间日疟原虫阳性、两周内未曾服过任何有抗疟作用的药物,

近来无外出史的急性发作病人122例列为研究对象。在观察期间,12例因自行服药或长期外出等缘故,在观察的第3~9个月放弃追踪。按预定计划随访满1年者计110例,其中1~5岁8例(7.3%),6~10岁18例(16.4%),11~15岁12例(10.9%),16岁以上72例(65.5%);其中两年内无疟病史者76例(69.1%),有疟病史者19例(17.3%),记忆不清者15例(13.6%)。检查每百白细胞时见到的原虫数低于30者42例(38.2%),31~50者19例(17.3%),51~100者15例(13.6%),100以上者34例(30.9%)。

观察方法

治疗用磷酸氯喹1.5克(基质,下同)3天口服疗法,即第一天0.6克,第2~3天各0.45克,儿童剂量按药典规定递减,这是国际上普遍使用的所谓“标准疗程”。全部病例均送药看服。所用药物系重庆制药七厂出品的白色糖衣片,每片含磷酸氯喹0.25克,合基质0.15克,批号为781003。

疗程结束后每月随访一次,同时作厚薄血膜各一张,按常规染色镜检,以整个厚血膜上查不到原虫作为阴性。凡发烧而怀疑为疟疾复发者则随时来我处取血镜检,记录原虫或临床复发的确切日期。

观察结果

一、复发率:在全程观察的110例病人中,复发54例,复发率为49.1%。其中48例(88.9%)出现疟疾典型症状并经原虫镜检而确诊的临床复发,余6例(11.1%)始终未见临床发作,仅原虫复发。无疟病史的76例复发36例(47.4%),两年内有疟病史的19例复发9例(47.4%),病史

不清的15例复发9例(60.0%)。复散发见于治疗前原虫密度为0.5~338/100白细胞的病例。结果显示原虫密度和疟史对复发无甚影响。各年龄组的复发率在38.9~51.4%之间,由95%可信限看来,年龄与复发的关系不大(附表)。

附表 豫东地区的疟疾复发率

年龄组	观察例数	复发例数	复发率(%)	95%可信限
1~5	8	4	50.0	16~84
6~10	18	7	38.9	17~64
11~15	12	6	50.0	21~79
>15	72	37	51.4	38~62
合计	110	54	49.1	

二、潜隐期:本实验中54例的潜隐期最短186天,最长342天,平均 259.3 ± 30.8 天,即 8.6 ± 1.0 月。其中85.2%的病例,潜隐期集中在220~300天之间(图1)。短于220天和长于300天的仅8例,占14.8%。有2例(3.7%)在10月22日和11月11日发病,距末次服药时间分别为40天和67天。以间日疟的平均潜伏期约为2周推算,感染日期可能是在10月上旬和下旬。据开封地区的气象资料分析,6~9月为疟疾传播季节,10月仍不能完全排除有新感染的可能性,因而无法判定是复发抑或新感染。这两例经第2次治疗后均再次复发,潜隐期分别为186天和210天。

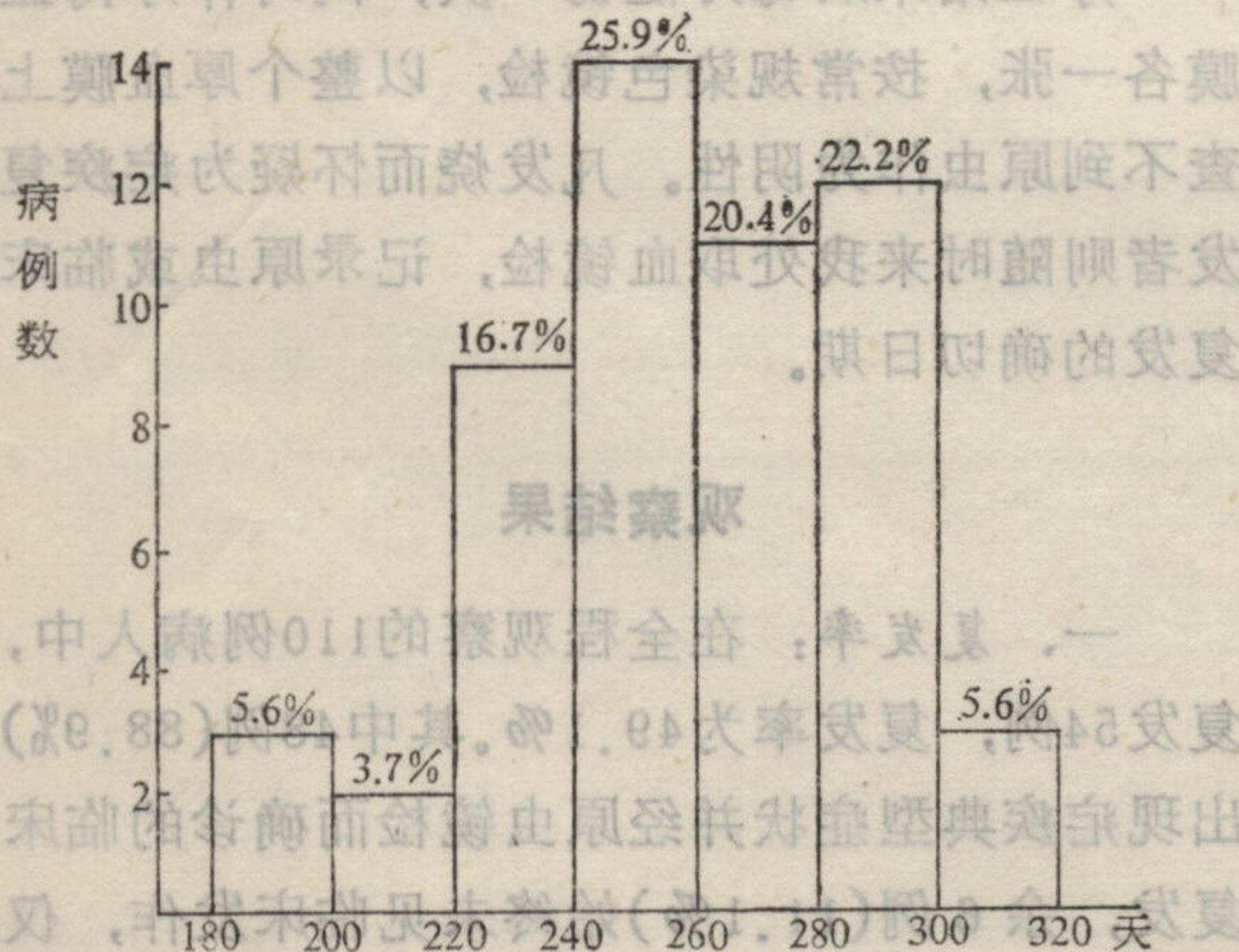


图1 1979~80年豫东地区间日疟潜隐期分布图

(氯喹治疗后复发的天数)

三、发病高峰:在分析110例现症病人和54例复发病人的季节分布时发现,7、8、9三个月的现症病例数分别占总数的11.8%、30.9%和57.3%,显示9月份是疟疾的发病高峰。复发病例则多数见于4、5、6三个月,分别占复发总数的18.5%、35.2%和42.6%,尤其以5、6两个月的复发病例更为集中,共占77.8%,形成一突出的复发高峰。严冬季节未见一例初发和复发病例。如图2所示的十分明显的双峰型发病曲线,与过去我们在豫东商丘地区的观察结果完全相符[17]。

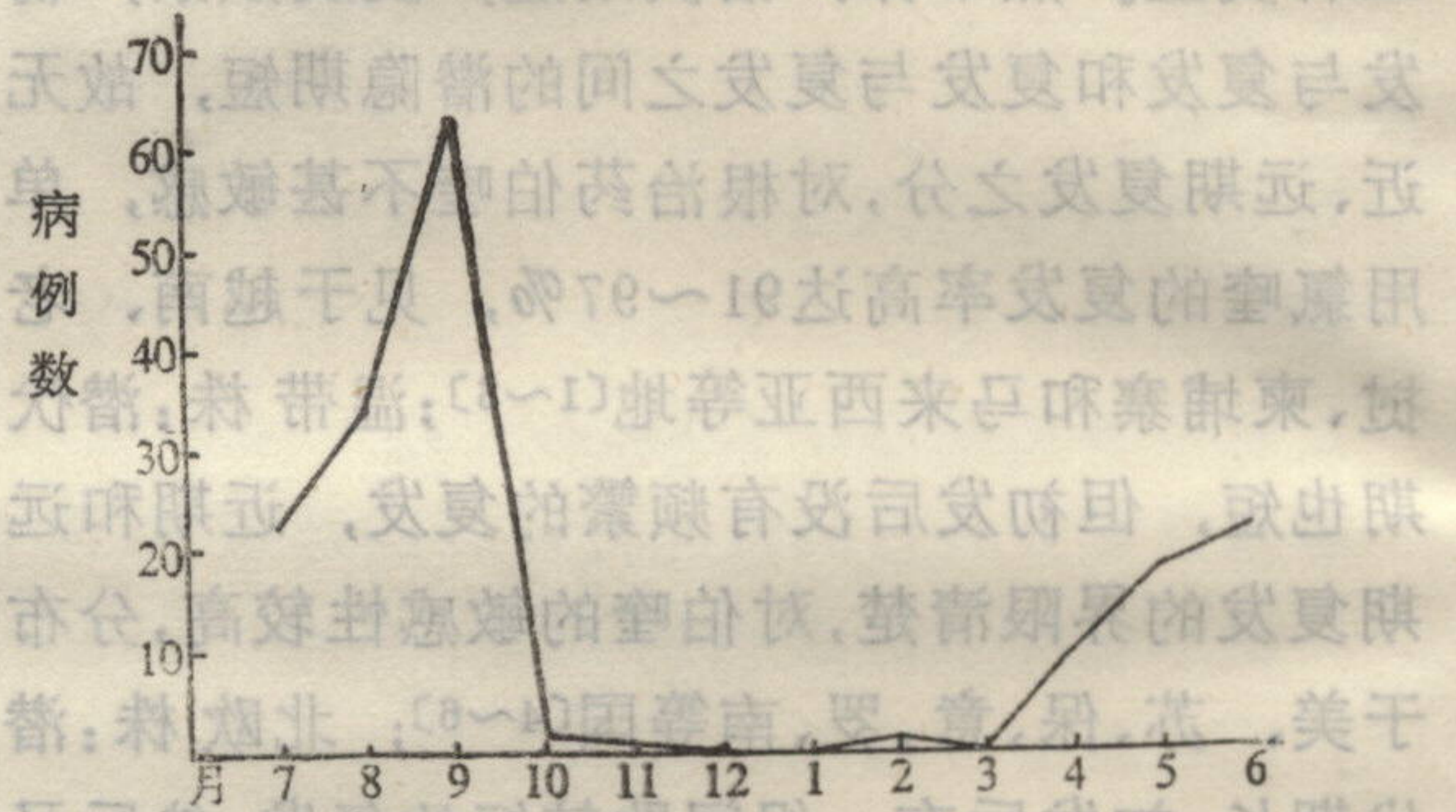


图2 1979~80年豫东地区间日疟现症病人的季节分布

讨论

关于间日疟原虫的种株问题:潜伏期的概念比较明确,对复发的概念则常有争议。一般认为由孢子引起的感染,经足量的强效杀裂殖体制剂如氯喹治疗后,血液中的疟原虫消失,进入潜隐期,经一段时间后又出现原虫血症和(或)临床症状者,是为复发。如因所用药物的剂量和疗程不够,原虫暂时转阴,尔后又呈阳性或伴随临床发作者则称复燃。复发系由组织期原虫所致,其特点与各株疟原虫固有的生物学特性有关,反映在各地域株各具相对稳定的潜隐期,复发随之有明显的规律性;复燃则取决于药物的剂量和疗程以及机体的免疫力,由初发至复燃的时间参差不齐,常无规律性。问题的复杂性在于同属温带株,其潜伏期、临床潜隐期和原虫潜隐期(Clinical & Parasitic Latency)的长短不尽相同。如上述朝鲜株和

伊丽莎白株间日症的潜伏期,前者以长为主后者以短为主的特点相当稳定,但复发类型的差别却很大。Hankey等以1.5克氯喹3天疗法治疗355例朝鲜株间日症,追踪1年以上的48例,结果90%以上的复发见于疗程结束后的120天以内^[13];而Arnold实验发现,从初发到首次复发这一段潜隐期长达273~315天^[11]。伊丽莎白株间日症的复发有两个高峰,即感染2个月内的近期复发高峰和9~10个月后的远期复发高峰,两次复发间的潜隐期长逾7个月^[14]。中美洲所见间日症的潜伏期多在2周左右,潜隐期在5个月以上,实际上只有远期复发而无近期复发^[15]。

我国豫东地区间日症的潜伏期因缺乏大量人工感染的可靠资料而无从最后确定,对种株鉴定不无影响。然从多年的流行病学调查结果看来,无论开封地区和商丘地区,疟疾的发病高峰均出现在主要媒介中华按蚊密度高峰之后。由此有充分理由推断,当地有短潜伏期间日症存在,同时也有长潜伏期间日症存在^[16],至于这两种潜伏期是专性的还是兼性的,以及两者之比,目前还不太清楚。

我们的观察结果显示,豫东地区的间日症病例初发后,基本上没有近期复发,不论前二年有无疟史,都是以经过一长潜隐期后所出现的远期复发为其表现特征,从而呈现出清楚的双峰型发病曲线。据此,将本株原虫判定为温带株似无疑问,但其复发类型有别于伊丽莎白株;因潜伏期长短尚无可靠数据,是否亦不同于朝鲜株殊难定论。因之确切的种下分类的位置,尚需进行更多的实验室和现场的研究,取得大量可靠的资料才能予以肯定。

二、对间日症双峰型流行曲线的解释:中国医学科学院寄生虫病研究所河南平台工作组在商丘地区连续4年的观察结果表明,豫东地区冬季病例很少,形成一低谷,待到春季病例逐渐增多而在5、6月份出现一明显的小高峰。从我们这次现场观察结果看来,尽管在这一小高峰中可能夹杂着部分长潜伏期间日症的初

发病例,但组成该高峰的主要是复发病例,高峰之所以落在5、6月份,取决于该株疟原虫所固有的潜隐期。因为目前尚无高效、低毒、短疗程、使用方便的根治药,多数病例不能完成14天或8天的伯喹疗程,遂在感染的7.6~8.6个月的翌年仲春初夏陆续出现原虫和(或)临床复发,犹如本实验单用氯喹的结果一样,自然形成一流行季节前的以复发为主体的高峰。

三、对当地防治方案的探讨:在长、短潜伏期同时存在的间日症流行区,短潜伏期的远期复发常与长潜伏期的初发重合在一起,即在夏秋季流行高峰中包括了本年度和上一年度感染的两类间日症病例,而在春季复发高峰中也夹杂着部分长潜伏期的初发病例,因而五十年代沿用迄今的休止期根治和春季抗复发治疗未能获得消灭或控制传染源的预期效果。全民根治和全民预防措施较有实效,但在非爆发流行区,人力物力实均难支持。根据此次作者等单以氯喹1.5克3天疗法治疗,只有近半数病例复发,且绝大多数系临床复发,原虫复发仅占11.1%,复发时间又较集中。因此今后似可以现症病人根治取代上述事倍功半的“两根治一预防”,加以在疟疾急性发作时病人一般均会主动就医,此法简单易行,在广大农村不难落实。七十年代我们在河南商丘地区用此法防治疟疾,取得了不亚于“两全”措施的效果^[17]。

四、关于根治试验的随访时间问题:近年来黄淮地区对疟疾根治方案颇多争议,有人坚持伯喹8天疗法,有人主张5天疗法即可,另一些人则认为3天疗法具有同样疗效,各执一是,无所适从。看来分歧关键在于对观察病例的随访时间。例如氯喹1.2克3天加伯喹180毫克8天,在山东济宁和江苏洪泽湖农场分别治疗125例和293例间日症,观察时间均为7个月,两地复发率分别为4.0%和7.2%^[18, 19],与我们单用氯喹后7个月的复发率7.4%几无差异。本文观察的结果表明,在现场试验根治药物,观察时间至少要在9个月以上。另一个问题

是，所用氯喹剂量不应低于1.2~1.5克，否则即有可能得出错误结论。例如以氯喹0.6克加伯喹210毫克7天疗法在皖南治疗69例1~14岁间日疟儿童，第6个月的复发率为33.3%〔20〕；以氯喹0.6克加不同剂量和疗程的伯喹先后治疗78、14和44例间日疟，治后第4个月的复发率分别为45%、75%和86%〔21〕。如此高的“复发率”显然系由氯喹剂量不足，误将复燃视为复发，引导出与客观实际完全不符的假象。

小 结

于1979年7月4日至9月22日在河南开封县以磷酸氯喹1.5克（基质）3天疗法治疗了110例急性发作的间日疟现症病人。随访1年，复发54例，复发率为49.1%。在复发病例中48例（88.9%）为临床复发，仅6例（11.1%）原虫复发。复发与年龄、两年内有无疟史和给药前原虫密度无明显关系。从疗程结束至周围血液又检获疟原虫和出现临床发作的时间为186~342天，平均 259 ± 30.8 天，示该株疟原虫所引起的潜隐期为 8.6 ± 1.0 月。几无8~10周内的近期复发，亦未见间歇较短的反复复发。根据双峰型发病曲线和复发类型，认为流行于当地的间日疟原虫属温带株。此外，对间日疟防治和根治药现场疗效试验的随访时间等问题作了相应探讨。

（本项研究工作得到联合国开发总署/世界银行/世界卫

生组织热带病研究培训特别规划的部分支持，并承蒙任道性教授指导，谨致谢忱）

参 考 文 献

1. Alving AS et al: Bull WHO, 22(6): 621, 1960
2. Clyde DF et al: Am J Trop Med Hyg, 26(3): 562, 1977.
3. Whorton M et al: J Infec Dis, 80(3): 223, 1947.
4. Coatney GR et al: Am J Hyg, 49(1): 49, 1949.
5. Coatney GR et al: Am J Hyg, 50(2): 194, 1949.
6. Miller LH et al: Am J Trop Med Hyg, 23(2): 309, 1974.
7. Тибурская НА: Мед Паразитол Паразитарн Бол, 31(6): 643, 1964.
8. Тибурская НА: Мед Паразитол Паразитарн Бол, 33(2): 294, 1962.
9. WHO: Technical Report Series, No 433, 1969.
10. Тибурская НА: Мед Паразитол Паразитарн Бол, 30(4): 446, 1961.
11. Arnold JA et al: J Lab Clin Med, 44(5): 723, 1954.
12. Тибурская НА: Мед Паразитол Паразитарн Бол, 34(6): 667, 1965.
13. Hankey DD et al: Am J Trop Med Hyg, 2(6): 958, 1953.
14. Coatney GR et al: Am J Hyg, 51(2): 200, 1950.
15. Contacos PG et al: Am J Trop Med Hyg, 21(5): 707, 1972.
16. 王运章等: 河南医学院学报, (18): 14, 1964.
17. 中国医学科学院寄生虫病研究所河南平台工作组: 未发表资料, 1974~1977.
18. 山东寄生虫病防治研究所: 山东寄生虫病防治研究所1966~1970年学报, 第74页。
19. 李一鸣等: 疟疾防治研究资料汇编, 1978年, 第145页。
20. 朱福耀等: 中国医学科学院寄生虫病研究所1960年年报, 第237页。
21. 岑楣芳等: 中国医学科学院寄生虫病研究所1959年年报, 第67页。

云南勐海县旋毛虫病流行因素调查分析

勐海县卫生防疫站 赵声能

勐海县自1973年爆发流行人体旋毛虫病以来，常有流行，有时一年发生几起，甚至有死亡者，威胁着边疆群众的健康，为弄清旋毛虫病流行的原因，摸索逐步开展防治的途径，对猪的感染情况进行了初步调查，现将结果报告如下：

调查方法和结果：猪是由全县各公社中心商店从农村收购，送到县食品公司屠宰厂宰杀。由于猪感染旋毛虫最严重的部分为膈、舌、眼、肋及喉部的肌肉，因此，当猪宰杀好，开胸后，取出横膈肌一块，带回实

验室，把横膈肌剪成绿豆大小的薄片，置于两块载玻片中间，略施适当压力，使膈肌变得更薄，于显微镜下镜检。共检查121头猪，检出带旋毛虫幼虫者6头，占4.96%。且感染度重，包囊密度高，一个视野可见到6~7个，有的包囊中可见到幼虫3条。

勐海县的一些群众喜欢吃“垛生”（生肉），并且垛生为婚丧喜事，隆重节日招待宾客的佳肴，和有一户杀猪家家吃肉的风俗，因而往往导致旋毛虫病爆发流行，并且一次爆发往往波及的人数不少。