

流行性乙型脑炎监测手册中疑似病例定义和分类方法的现场评估

仇小强 董柏青 杨进业 林玫 谭毅 吴兴华 李艺星 Stephen Hadler

【摘要】目的 应用症候群监测资料评估WHO发布的流行性乙型脑炎(乙脑)监测手册(手册)中疑似病例定义和分类方法,为该手册提供现场依据和修订建议。**方法** 基于急性脑炎脑膜炎症候群监测项目,获取乙脑实验室确诊病例和急性脑炎症候群(AES)病例,利用队列研究中相对危险度(RR)和人群归因危险度百分比(AR%)评估AES与乙脑病例是否存在统计学关联及其强度大小和AES对人群中乙脑病例的覆盖范围。**结果** 研究期间共评估病例1424例,确诊乙脑103例。AES对人群中乙脑病例,RR=4.62,95%CI:2.80~7.63;AR%=78.35%,95%CI:64.25%~86.89%;筛检敏感度为81%(95%CI:79%~83%),特异度为53%(95%CI:50%~55%),约登指数为0.33,Kappa值为0.10,阳性、阴性预测值分别为13%和97%。“AES+抽搐”病例定义对人群中乙脑病例,RR=9.84,AR%=89.83%。**结论** AES病例定义对人群中乙脑病例有统计学意义上的筛检作用,AES与乙脑病例间存在较强程度的关联。“抽搐”定义具有良好的乙脑病例筛检价值,建议在新版手册中予以采用。

【关键词】 流行性乙型脑炎;急性脑炎症候群;现场评估

On-site assessment on the definition and classification of suspected cases in the manual of WHO Japanese Encephalitis Surveillance Standards QIU Xiao-qiang¹, DONG Bai-qing², YANG Jin-ye³, LIN Mei², TAN Yi², WU Xing-hua², LI Yi-xing³, Stephen Hadler⁴. 1 Guilin Medical University, Guilin 541004, China; 2 Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention; 3 Chinese Center for Disease Control and Prevention; 4 World Health Organization
Corresponding author: QIU Xiao-qiang, Email: xqiu9999@sina.com

This work was supported by a grant from the Acute Meningitis and Encephalitis Surveillance Project of WHO.

【Abstract】 Objective To assess the new edition of WHO Japanese Encephalitis (JE) Surveillance Standards (WHO Standards) based on syndrome surveillance data and to provide field evidence regarding the standards. **Methods** Based on syndrome surveillance data, acute encephalitis syndrome (AES) case was categorized, according to the WHO Standards. A cohort study was applied to estimate the AES definition set in the Standard and relative risk was computed to estimate the existence and intensity of statistical correlation between AES and JE cases. Percentage of attributable risk was counted to describe the coverage of AES for JE cases in the studied population. Sensitivity, specificity, Youden index and positive predictive value of AES components were calculated for the purpose of identifying the clinical values under the screening program. **Results** 1424 suspected cases were evaluated in the surveillance program and 1396 cases with ELISA result, of which 109 positive cases were detected. According to the “standardized” classification, a total of 706 cases in line with AES case definition, were categorized into 83 cases of JE, 425 cases of AES unknown and 198 cases of AES other agent. In the cohort study, a relative risk of 4.62 (95% CI: 2.80–7.63) and the percentage of attributable risk as 78.35% (95% CI: 64.25%–86.89%) were observed. **Conclusion** The AES definition for JE was significantly effecting on the screening programs and a strong correlation strength was observed in the study. AES syndrome could cover most of the JE cases. “Convulsions”, with appreciative screening value, was recommended to be involved into the new version of the WHO Standards.

【Key words】 Japanese encephalitis; Acute encephalitis syndrome; On-site assessment

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.01.010

基金项目:世界卫生组织资助 AMES项目

作者单位:541004 桂林医学院(仇小强);广西壮族自治区疾病预防控制中心(董柏青、杨进业、林玫、谭毅、吴兴华);中国疾病预防控制中心(李艺星);世界卫生组织(Stephen Hadler)

通信作者:仇小强, Email: xqiu9999@sina.com

流行性乙型脑炎(乙脑)是严重威胁人类的疾病^[1]。2007年WHO正式发布乙脑监测手册(手册)^[2],并在亚非地区国家广泛推广使用^[3-5]。目前缺乏对该手册中关键定义的现场评估资料,如手册中疑似病例定义可以多大程度覆盖人群中乙脑病例,还有其中病例分类方法是否合理等。2007年WHO受到循证医学专家Oxman的公开质疑后^[6],承诺对各类技术手册的开发模式进行改良,将要以系统的现场应用资料来支持各类监测手册的开发和修订^[7]。本研究是在我国乙脑高发地区开展症候群监测,对该手册中疑似病例定义和病例分类进行现场评估,为手册提供现场依据和修订建议。

资料与方法

1. 评估内容:本研究对手册中的关键指标,即急性脑炎症候群(acute encephalitis syndrome, AES)的病例定义和分类方法进行评估。AES病例定义:①急性起病;②发热(腋温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$),有头痛或呕吐;③意识状态改变;④新近发生惊厥或癫痫样发作(seizure)。凡是符合①+②+③或①+②+④者,判为AES病例。按照手册分类方法,AES病例分为:①乙脑以外其他病原所致脑炎;②未知原因所致脑炎;③实验室确诊乙脑;④疑似乙脑。

2. 研究地点与监测系统:广西贵港市属南亚热带气候,为我国乙脑高发地区,1997—2006年10年内共报告乙脑病例202例,年均发病率为0.57/10万。研究地点内所有12所县级及以上医院为监测医院,其中5所门诊量较大的医院作为哨点医院,配备项目实验室,开展部分病原检测。另7所医院为非哨点医院,发现监测病例后限时转诊至哨点医院。监测病例筛查标准:①急性起病;②有发热;③不同程度意识障碍;④脑膜刺激征。凡符合①+②+③或①+②+④的疑似急性中枢神经系统(CNS)感染病例(评估病例),均纳入监测进行评估。所有监测病例完成出入院两次个案调查并采集血液和脑脊液标本。

3. 实验室检测和质量控制:ELISA检测乙脑IgM选用上海贝西公司试剂盒,同时开展细菌学培养、乳胶凝集试验、细菌学实时荧光PCR检测、乙脑以外其他10种病毒IgM检测。根据WHO要求^[1],患者急性期脑脊液标本中乙脑IgM抗体ELISA(JE-IgM)检测阳性即可确诊乙脑病例;血液标本中JE-IgM检测阳性且采样前180d内未接种乙脑疫苗者可确诊为乙脑病例。如果患者是在起病后48h内

采集血液标本且JE-IgM检测结果为阴性,需要在起病第7天或出院时采集第2份血样复检。

在贵港市疾病预防控制中心(CDC)完成JE-IgM检测,广西CDC和中国CDC复核全部阳性标本,并对阴性标本按50%的比例复核,WHO定期进行项目实验室质控。项目点CDC工作人员每周对辖区内监测医院开展主动监测,通过查阅病历、门诊记录评估病例漏报和误报情况。广西CDC和中国CDC定期到项目点开展项目督导和技术培训。项目协议由我国卫生部与WHO签署,广西项目点经广西医学伦理委员会审批。项目组与监测医院签署研究协议,并在每一名监测病例进行采样调查时获取本人或监护人的知情同意材料。

4. 统计学分析:项目数据库基于Epi Info 3.42软件编写,双份录入并纠错,每月进行数据清理和汇总。数据分析应用SPSS 16.0和Epi Info 3.42软件进行。

结 果

1. 病例评估:在2007年5月至2009年10月共30个月的监测期内,共获得评估病例1424例,病死54例。其中1396例进行了JE-IgM检测,109例的98份血液和85份脑脊液标本检测阳性,按照病例定义确诊乙脑病例103例。评估病例中另有221例乙脑以外其他病原ELISA检测IgM阳性,63例细菌学培养阳性,9例疑似病例RT-PCR检测分别为脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌阳性。

2. AES病例定义评估:在完成ELISA检测的1396例评估病例中有129例为发病后48h内采样且检测结果阴性,但未按要求采集第二份血液标本。该129例疑似病例因JE-IgM检测阴性而被剔除,6例血清学检测阳性但采样前6个月内接种过乙脑疫苗亦被剔除,共1261例进入AES病例定义评估。经统计学分析,135例排除病例和1261例评估病例间年龄差异无统计学意义(Wilcoxon秩和检验: $Z=0.61, P=0.54$)。1261例评估病例中符合AES诊断标准的疑似病例有631例,经实验室诊断可分为:JE-IgM检测阳性83例;JE-IgM检测阴性548例;不符合AES诊断标准的疑似病例有630例,可分为:20例JE-IgM检测阳性;610例JE-IgM检测阴性。

根据相对危险度(RR)的计算公式: $RR=I_1/I_0$ [$I_1=a/(a+b)$, $I_0=c/(c+d)$, $RR=4.62$, 95% CI: 2.80~7.63 (Woolf法: $\ln RR \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}(\ln RR)}$)], 关联强度属于“强关联”。根据人群归因危险度

百分比 (percentage of attributable risk, AR%) 公式:

$$AR\% = \frac{I_e - I_0}{I_e} \times 100\% [I_e = a/(a+b); I_0 = c/(c+d)],$$

AR%=78.35%, 95%CI: 64.25% ~ 86.89%。

按筛检评价表(表1)对评估病例是否符合 AES 病例定义进行整理。分别计算在 AES 病例中其定义对乙脑病例的筛检敏感度为 81%(95%CI: 79% ~ 83%), 特异度为 53%(95%CI: 50% ~ 55%), 约登指数为 0.33, Kappa 值为 0.10, 阳性、阴性预测值分别为 13%和 97%。

表1 AES 筛检评价

是否符合 AES 定义	JE-IgM		合计
	+	-	
+	83	548	631
-	20	610	630
合计	103	1158	1261

本研究对 AES 定义的组成要素(急性起病、发热、意识障碍和惊厥等)以及一些其他相关临床表现 [抽搐、脑膜刺激征、高热、腹泻、呕吐、皮肤瘀点(斑)等] 分别进行敏感度、特异度和约登指数等指标的计算, 发现临床表现中“抽搐”的各个指标计算结果均较为理想(表2)。

表2 AES 其他相关临床表现的筛检指标评估结果

指标	敏感度(% , 95%CI)	特异度(% , 95%CI)	约登指数
AES	81(79 ~ 83)	53(50 ~ 55)	0.33
急性起病	100(-)	0(-)	0
发热	98(97 ~ 99)	12(11 ~ 14)	0.10
意识改变	78(75 ~ 80)	48(46 ~ 51)	0.26
急性惊厥	18(16 ~ 20)	93(92 ~ 95)	0.12
抽搐	83(81 ~ 85)	56(53 ~ 58)	0.38
脑膜刺激征	35(32 ~ 37)	83(81 ~ 85)	0.18
高热(≥39 ℃)	65(63 ~ 68)	68(65 ~ 70)	0.33
呕吐	49(46 ~ 51)	54(52 ~ 57)	0.03

如修改手册中 AES 定义, 在 AES 病例定义中增加一项“抽搐”的临床表现, 即①急性起病; ②有发热

(腋温 ≥ 38 ℃); ③不同程度意识障碍; ④新发惊厥或癫痫样发作; ⑤抽搐。凡是符合①+②+③或①+②+④或①+②+⑤者, 均判为“新 AES”病例。根据本研究资料重新进行 AES 病例定义评估, “新 AES”病例的定义, RR=9.84 (χ²=48.84, P=0.00), 95%CI: 4.28 ~ 22.62 (Woolf 法), 关联强度属于“强关联”且接近“极强关联”(RR ≥ 10); AR%=89.83%, 95%CI: 76.62% ~ 95.58%。“新 AES”病例定义对疑似急性 CNS 感染病例的筛检指标: 敏感度 94.17%、特异度 40.67%、约登系数 0.35、阳性预测值 15.16%、阴性预测值 98.74%、Kappa 值 0.09。

3. 病例分类: 1424 例评估病例中有 706 例符合 AES 病例定义, 全部做血液和/或脑脊液 JE-IgM 检测, 按照手册的病例分类见图 1。乙脑确诊病例 83 例; 623 例 JE-IgM 检测阴性病例中: 33 例细菌性脑膜炎确诊病例和 165 例乙脑以外其他病毒 ELISA 检测 IgM 阳性病例 (其他病原体引起的急性脑炎病例); 另有 57 例病例经医院其他检测项目确诊为脑肿瘤、脑梗死等非急性 CNS 感染疾病, 按照现有方法无法分类, 同 368 例检测结果均为阴性的病例归为未知病因的急性脑炎。

讨 论

AES 病例定义是手册中的乙脑疑似病例定义, 也是本研究核心评估内容。在医疗资源相对匮乏的发展中国家, 广泛开展乙脑实验室确诊仍难以想象。这样按照手册中未判为 AES 的乙脑病例就难以进入采样检测环节, 漏诊的可能性较大。本研究基于症候群监测结果, 借助队列研究中 RR 和 AR% 指标评估 AES 与乙脑病例是否存在统计学关联、关联强度大小及 AES 对人群中乙脑病例的覆盖范围。统计结果(RR 值)说明 AES 病例定义对人群中乙脑病例筛检作用有统计学意义; RR=4.62, 显示 AES 病例定义与乙脑病例间存在较强的关联强度;

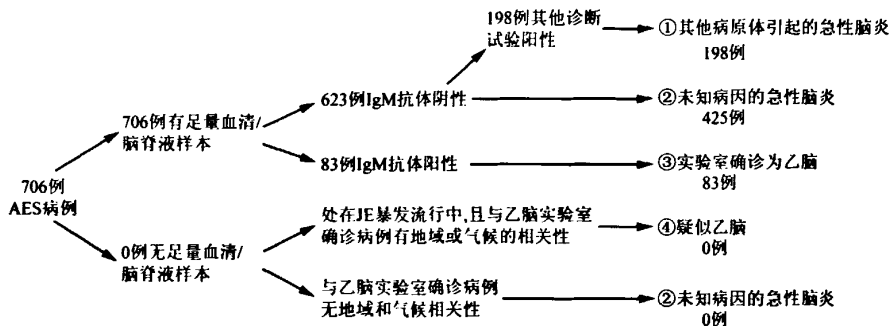


图1 AES 病例分类

AR%=78%, 可以认为 AES 定义覆盖了大部分乙脑病例, 此略高于越南同类研究的结果(65%)^[4]。对 AES 病例定义的筛检指标评估显示, 敏感度、阴性预测值较高, 而阳性预测值、Kappa 值偏低。这是由于 AES 病例定义为尽可能覆盖乙脑病例选用了敏感度高的指标, 而导致阳性预测值较低; 而 Kappa 值是反映检测方法一致性的指标, AES 的临床筛检与实验室确诊两种方法相比较, 其 Kappa 值偏低可以预计。

根据评估结果发现, 临床表现“抽搐”具有良好的乙脑病例筛检价值。基于同批疑似病例的评估结果显示, 假定“AES+抽搐”病例定义比原 AES 定义有更好的关联强度和覆盖范围, 建议将“抽搐”再细分, 如全身抽搐、肢端抽搐、面部肌肉抽搐等不同分类, 对病历记录进行回顾性调查, 描述其分布特征, 然后应用修改后的“AES+各种类型抽搐”病例定义, 再在已开展 AES 项目的印度、孟加拉和准备开展该项目的越南、尼泊尔进行平行测试, 并依据现场结果修订 2011 年版手册。此外手册中对疑似病例的分类显得不够严谨, 细菌性脑膜炎病例和相当数量非急性 CNS 感染的脑肿瘤、脑梗死病例无法归类。建议在新版手册的分类方法中增加细菌性脑膜炎和确诊其他非 CNS 感染疾病两个分类。

JE-IgM 检测结果的可靠性将对本研究的结论有决定影响。该项检测的假阳性病例主要来自 3 个方面^[1]: ①近期接种过乙脑疫苗; ②登革热感染所致的交叉阳性; ③实验室操作错误与试剂盒等所致的系统误差。假阴性病例主要原因: ①采样时间距离感染时间较近, 患者尚未产生足够水平的抗体; ②实验室操作错误与试剂盒等所致的系统误差。本研究将 180 d 内接种过乙脑灭活疫苗且血清标本阳

性的病例排除在实验室确诊乙脑病例之外; 现场调查点贵港市近 30 年从未报告登革热病例, 且中国 CDC 于 2006 年在桂平市开展的登革热主动监测中, 多份白纹伊蚊标本均未发现有登革热病毒感染的证据; 实验室检测多级培训、定期盲样考核, 试剂盒通过 WHO 参比实验室评估, 所有阳性标本经省、国家二级实验室复核。以上三种措施可把假阳性率控制在较小范围内。研究中对发病后 48 h 内采集血清或脑脊液标本且 JE-IgM 检测阴性病例, 要求采集第二份血液标本再次检测, 如因各种原因未能采集第二份血样的病例则剔除; 省级、国家级实验室对 50% 阴性标本进行复核, 也将假阴性率控制在一定水平以下。

参 考 文 献

- [1] WHO. Manual for the laboratory diagnosis of Japanese encephalitis virus infection. Geneva: WHO, 2007: 9-13.
- [2] WHO. WHO-Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases [EB/OL]. Geneva: WHO, 2006 www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf.
- [3] India Ministry of Health and Family Welfare. Guidelines for surveillance of acute encephalitis syndrome (with special reference to Japanese encephalitis. India, Welfare IMOHAF, 2006.
- [4] Solomon T, Thao TT, Lewthwaite P, et al. A cohort study to assess the new WHO Japanese encephalitis surveillance standards. Bull WHO, 2008, 86(3): 178-186.
- [5] Touch S, Grundy J, Hills S, et al. The rationale for integrated childhood meningoencephalitis surveillance: a case study from Cambodia. Bull WHO, 2009, 87(4): 320-324.
- [6] Oxman A, Lavis J, Fretheim A. Use of evidence in WHO recommendations. Lancet, 2007, published online (May 9): 1-8.
- [7] Hill S, Pang T. Leading by example: a culture change at WHO. Lancet, 2007, 369(2): 1842-1844.

(收稿日期: 2010-07-18)

(本文编辑: 张林东)

· 征 订 启 事 ·

本刊 2011 年征订启事

《中华流行病学杂志》是由中华医学会主办的流行病学及其相关学科的高级专业学术期刊、国内预防医学和基础医学核心期刊、国家科技部中国科技论文统计源期刊, 2004-2009 年被中国科学技术信息研究所定为“百种中国杰出学术期刊”, 并被美国国立图书馆医学文献联机数据库 (Medline) 和美国化学文摘社 (CAS) 收录。读者对象为医学 (预防医学、临床医学、基础医学及流行病学科研与教学) 和健康相关学科的科研、疾病控制、临床、管理和教学工作者。刊稿范畴: 重点或新发传染病现场调查与控制; 慢性病的病因学及流行病学调查 (含社区人群调查)、干预与评价; 伤害的流行病学与防控; 环境污染与健康; 食品安全与食源性疾病; 临床流行病学和循证医学; 流动人口与疾病; 行为心理障碍与疾病; 分子和遗传流行病学与疾病控制; 我国西部地区重点疾病的调查与控制; 理论流行病学; 流行病学教学与实践等。本刊设有述评、论著 (原著) 包括现场调查、监测、实验室研究、临床研究、基础理论与方法, 疾病控制、国家课题总结、国外杂志华人研究导读 (科海拾贝)、文献综述、问题与探讨等重点栏目。

全年出版 12 期, 每期定价 9 元 (含邮费), 全年 108 元, 由全国各地邮局统一订阅, 邮发代号: 2-73。本刊编辑部常年办理邮购。地址: 北京昌平流字五号《中华流行病学杂志》编辑部, 邮编: 102206, 电话 (传真): 010-58900730, Email: lxbonly@public3.bta.net.cn 欢迎广大读者踊跃投稿 (<http://www.cma.org.cn>), 积极订阅。

本刊编辑部