

## 国内外疟疾疫情的研究进展

**Advance in the research of global malaria infection.** XIAO Dan ,LONG Yong ,WANG Shan-qing. (1. Department of Military Epidemiology of Fourth Military Medical University ,Xian 710032 ,Shanxi ; 2. Hainan Provincial Center for Disease Control and Prevention ,Haikou 570203 ,Hainan P. R.China)

肖丹<sup>1</sup> ,龙泳<sup>1</sup> ,王善青<sup>2</sup>

**摘要** 疟疾是严重危害人类健康的重要全球性虫媒传染病 ,有关疟疾疫情的研究主要从分布特征、影响因素、预测预警模型三个角度展开 ,但是存在较大的方法学和结论上的争议。本文对全球疟疾疫情的研究进展和亟需解决的问题进行了综述。

**关键词** 疟疾疫情 ;分布 ;影响因素 ;预测模型

**中图分类号** R531 **文献标识码** B **文章编号** :1009-9727(2010)1-113-03

疟疾是严重危害人类健康的重要全球性虫媒传染病 ,2002 年有 88 个国家和地区的 29.96 亿人群受到疟疾的威胁 ,约占全球总人数的 48.30%<sup>[1]</sup> ,并且这一比例仍在不断扩大<sup>[2]</sup>。在我国 ,由于大力开展防控工作 ,疟疾年发病率已从 50 年代的 126.41/10 万降至 2000 年的 1.94/10 万<sup>[3]</sup> ,除海南省和云南省之外 ,其它各省已基本消除恶性疟<sup>[4]</sup>。但是 2000 年之后 ,我国疟疾疫情又出现了回升的态势 ,疟疾防控形势依然严峻。目前 ,有关疟疾疫情的研究主要从分布特征、影响因素、预测模型和预警系统三个角度展开。

### 1 疟疾疫情分布特征研究

英国牛津大学 Simon I. Hay 等探讨了疟疾的疾病负担情况 ,认为非洲以外地区疟疾病务负担高于既往的经验估计<sup>[5]</sup> ,指出在干预措施有效的情况下 ,到 2010 年全世界将有 34.11 亿人受到疟疾的威胁 ,6.89 亿人发病 ,疟疾疫情最严重的地区是非洲、东南亚和西太平洋地区<sup>[1]</sup>。2005 年 ,Simon I. Hay 启动了一项名为“疟疾地图计划(Malaria Atlas Project, MAP)”的研究项目<sup>[6]</sup> ,致力于描述当前全球疟疾的分布和传播特征 ,描述、模拟并预测疟疾病患者及高危人群的分布 ,评估当前与未来全球疟疾的发展趋势<sup>[7]</sup>。目前 ,MAP 项目组已绘制出全球 2007 年恶性疟原虫分布地图 ,认为全球疟疾流行地区的 24 亿人中 ,约 70% 生活在低风险地区 ,但非洲中部和西部地区仍然是恶性疟传播的高风险地区<sup>[8]</sup>。

国内有关疟疾疫情时空分布的研究主要集中在海南省、云南省、江苏省和安徽省等疟疾高发省份。如王伟明等绘制江苏省市县尺度疟疾发病率空间分布地图<sup>[9]</sup> ,毕艳等绘制云南省市县尺度疟疾发病率空间分布地图<sup>[10]</sup> ,分别探讨两省疟疾发病率的发展变化趋势 ,苏永强等采用空间局部内插法绘制海南省地理边界的疟疾发病率空间分布地图<sup>[11]</sup> ,周水森等采用 kriging 法

绘制黄淮地区地理边界的疟疾发病率空间分布地图<sup>[12]</sup> ,温亮等采用 ARIMA 模型对海南省万宁市逐月发病率进行拟合和预测 ,取得了较好的预测效果<sup>[13]</sup>。王丽萍等<sup>[14]</sup>采用时空聚类的方法 ,探讨安徽省疟疾的高发地区和高发时段。

### 2 疟疾疫情影响因素研究

传染病的发生与传播是病原体、环境和宿主相互作用的结果。环境不仅影响疟原虫的生长 ,而且直接影响疟疾的传播媒介——按蚊——的栖息条件和活动能力。因此 ,疟疾疫情影响因素的研究主要集中在对环境因素的研究 ,包括自然环境因素和社会环境因素。

降雨和气温是目前探讨最多、争议最大的自然因素。Sarah H. Olson 等通过拟合 Poisson 回归模型 ,指出在亚马逊河盆地 ,湿地面积越大 ,降雨对疟疾的影响越弱<sup>[15]</sup>。Zoe Alsop 的调查表明 ,在 60 年代已消除疟疾的肯尼亚部分地区 ,近年来出现的疟疾暴发与此地区气温的持续升高密切相关<sup>[16]</sup> ,但是 ,Shanks G. D. 等人通过拟合时间序列模型 ,认为肯尼亚高地恶性疟患病率的升高与气温的改变无关<sup>[17]</sup>。在国内 ,Archie CA Clements 等人通过拟合贝叶斯 Poisson 回归模型 ,指出降雨、月最高气温是云南省疟疾发病的危险因素<sup>[18]</sup> ,但是 ,王丽萍等在安徽省的研究结果显示 ,年总降雨量、年最低气温是疟疾发病的保护因素<sup>[19]</sup>。

ENSO 循环是指赤道太平洋海面水温的显著变化 ,其与疟疾疫情的关系还存在较大争议。如 Mantilla G 等通过拟合负二项回归模型 ,指出在其它条件不变的情况下 ,太平洋的海洋表面温度每增加一度 ,疟疾病例约增加 20%<sup>[20]</sup> ,但是 ,Gilbert M 等人在南太平洋地区的研究表明 ,ENSO 循环与疟疾病例数以及恶性疟和间日疟的比例均无显著相关性<sup>[21]</sup>。

国内学者普遍认为 NDVI 与疟疾疫情存在相关关系 ,如温亮等通过计算 Spearman 秩相关系数 ,指出海南省各地疟疾年发

\* 基金项目 :国家传染病防治重大专项“传染病多维信息集成分析与传播风险预测技术研究”(编号 :2008ZX10004-012) ,海南省自然科学基金项目(编号 :30873) ,海南省医药卫生重点学科建设项目(No. 2007-23)

作者单位 :1.第四军医大学军队流行病学教研室 ,陕西 ,西安 ,710032 ; 2.海南省疾病预防控制中心 ,海南 ,海口 ,570203

作者简介 :肖丹(1982~ )女 ,博士研究生 ,主要从事空间流行病学研究

通讯作者 :王善青 ,主任医师 ,博士 ,E-mail :wangsqkevin@163.com

病率与当地年均 NDVI 值、年均最大 NDVI 值、年均 NDVI>145 的区域面积构成比、NDVI>135 的月份数呈显著正相关,与年均 NDVI<145 的区域面积构成比呈负相关<sup>[22]</sup>。朱继民等通过 Logistic 回归分析,认为淮河流域年均 NDVI、上个月的月极小 NDVI、月均 NDVI 及月极大 NDVI 与疟疾年发病率显著相关,OR 值分别是 1.151、0.977、0.923、1.142<sup>[23]</sup>。

多项研究显示,空气湿度与疟疾疫情无显著相关性,温亮等在海南省<sup>[22]</sup>、王丽萍在安徽省的研究<sup>[19]</sup>均说明了这一问题。

近年来,社会环境因素与疟疾发病的关系也逐渐受到重视。如 Yaw A Afrane 等认为肯尼亚地区森林砍伐改变了局部地区的生态环境,加速恶性疟原虫孢子的生长,导致西肯尼亚高地疟疾危险性显著增长<sup>[24]</sup>。Emelda A Okiro 等认为在肯尼亚采用浸泡蚊帐、服用抗疟药物等干预措施能够有效地降低人群感染疟疾的风险<sup>[25]</sup>。温亮等将地表温度和土地各种利用类型引入负二项回归方程后,认为水田、旱地、其它建设用地是海南省疟疾疫情的危险因素<sup>[26]</sup>。但是,将多种气象因素和土地利用类型同时引入负二项回归方程之后,发现土地利用类型并非疟疾疫情的影响因素<sup>[27]</sup>。这可能与解释变量间的多重共线性有关。但是,目前学术界还没有针对这一问题提出完善的解决方案。

面对各种不一致,甚至截然相反的研究结论,许多学者尝试根据各地区的实际情况综合考虑和分析各种因素与疟疾发病的关系,而非孤立地探讨二者的简单相关关系<sup>[28]</sup>。Simon I. Hay 等人通过分析东非高地四个地区气温、降雨、气压以及每年适宜疟疾传播月数的时空变化情况,认为此地区疟疾发病率的改变与气候无关<sup>[29]</sup>。Guofa Zhou 等通过拟合疟疾多因素时空分布模型,认为在气温升高 1 度、降雨量增加 22%时,东非的七个研究地区疟疾病例最高可增加 186%,最少可增加 34%<sup>[30]</sup>。但是,随后 Simon I. Hay 等对 Guofa Zhou 建立的数学模型进行了质疑,认为由于气候因素本身存在变异性,这种以简单的线性趋势拟合气象因素与疟疾发病人数关系的方法是不可靠的<sup>[31]</sup>。但是,此后并未有学者提出令人信服的拟合方法。因此,如何科学、有效地分析各种环境因素与疟疾疫情的相关性,仍然是目前尚未解决的一大难题。

### 3 疟疾疫情预测模型研究

预测模型的构建主要是从发病率的预测、分布特征的预测、传播趋势的预测 3 个角度展开。Abdisalan M Noor 等考虑降雨、气温、与水体距离等因素,采用贝叶斯统计模型(Bayesian geostatistical models)拟合索马里的恶性疟发病情况,认为此模型能够较好地预测索马里南部地区恶性疟的发病率和分布特征<sup>[32]</sup>。D L Smith 等根据按蚊叮咬感染率和人群免疫获得率之间的关系,构建罗斯人口动力学模型(Ross's population dynamic model),指出非洲儿童中,80%的疟疾病例集中在 20%的人群、感染后的个体不会再次感染,因此应加强重点人群的防控<sup>[33]</sup>。

我国在疟疾疫情预测预警系统的研究方面起步较晚,研究相对较少。较为典型的是杨国静等根据疟原虫年生长发育累积度日(TGDD)、降雨、相对湿度,建立多因素空间复合模型,预测我国疟疾流行地区分布态势<sup>[34]</sup>。温亮等利用组件式 GIS 技术构建疟疾预警系统,实现了疟疾相关数据的管理、查询和显示、简

单统计计算、疟疾流行趋势预测、分析结果输出等功能,在此领域进行了有益的探索<sup>[35]</sup>。

综上所述,国内外学者在阐明疟疾的时空分布特征、探讨疟疾疫情的影响因素、构建疟疾疫情预测模型和预警系统方面作出了不懈努力,为疟疾防控工作提供了大量的宝贵信息。然而,怎样科学、有效地分析各种影响因素与疟疾疫情的关系,怎样因地制宜地建立疟疾疫情预测模型是亟待解决的重要问题。这些问题的解决,将为我们掌握疟疾疫情变化趋势、合理配置医疗卫生资源、制定有效的疟疾防控措施、高效地开展疟疾防控工作提供依据。

### 参考文献:

- [1] Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, et al. The global distribution and population at risk of malaria: past, present and future [J]. *Lancet Infect Dis* 2004, 4(6): 327-336.
- [2] World Health Organization. World Malaria Report 2008 [R]. Geneva, 2008.
- [3] 焦岩, 孟庆跃. 我国疟疾防治形式、政策干预和挑战分析[J]. *中国初级卫生保健*, 2006, 20(1): 20.
- [4] 张性益. 我国疟疾现状及防治[J]. *应用预防医学*, 2008, 14(2)增刊:13-16.
- [5] Bell DR, Jorgensen P, Christophel EM, et al. Malaria risk: estimation of the malaria burden[J]. *Nature* 2005, 437(7056): E3-4, discussion E4-5.
- [6] <http://www.map.ox.ac.uk/funding/> [OL].
- [7] Hay SI, Snow RW. The malaria Atlas Project: developing global maps of malaria risk[J]. *PLoS Med* 2006, 3(12): e473.
- [8] Hay SI, Guerra CA, Gething PW, et al. A world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2007[J]. *PLoS Med* 2009, 6(3): e1000048.
- [9] 王伟明, 杨坤, 金小林, 等. 地理信息系统在江苏省疟疾监测中的应用[J]. *中国热带医学*, 2007, 7(9): 1523-1526.
- [10] 毕艳, 季惠颖. GIS 制图在云南省疟疾流行态势分析中的应用[J]. *中国寄生虫病防治杂志*, 2004, 17(6): 插图 2-插图 3.
- [11] 苏永强, 张治英, 徐德忠, 等. 运用空间局部内插研究海南省疟疾空间分布特征[J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(4): 269-271.
- [12] 周水森, 黄芳, 汤林华, 等. 运用 Kriging 法对我国黄淮流域疟疾空间分布特征的研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2007, 2(3): 204-206.
- [13] 温亮, 徐德忠, 林明和, 等. 应用时间序列模型预测疟区疟疾发病率[J]. *第四军医大学学报*, 2004, 25(6): 507-510.
- [14] 王丽萍, 徐友富, 王建军, 等. 1990~2006 年安徽疟疾疫情时空分布特点研究[J]. *疾病控制杂志*, 2008, 12(2): 156-159.
- [15] Olson SH, Gangnon R, Elguero E, et al. Links between climate, malaria and wetlands in the Amazon Basin [J]. *Emerg Infect Dis* 2009, 15(4): 659-662.
- [16] Alsop Z. Malaria returns to Kenya's highlands as temperatures rise [J]. *Lancet* 2007, 370 (9591): 925-926.
- [17] Shanks GD, Hay SI, Stern DI, et al. Meteorologic influences on *Plasmodium falciparum* malaria in the Highland Tea Estates of Kericho, Western Kenya[J]. *Emerg Infect Dis* 2002, 8(12): 1404-1408.
- [18] Clements AC, Barnett AG, Cheng ZW, et al. Space-time variation of malaria incidence in Yunnan province, China [J]. *Malar J* 2009, 8

- (1):180.
- [19] 王丽萍,方立群,许娴,等.安徽省 2004~2006 年疟疾环境影响因素研究[J].中华流行病学杂志,2009,30(1):38~41.
- [20] Mantilla G, Oliveros H, Barnston AG. The role of ENSO in understanding changes in Colombia's annual malaria burden by region, 1960~2006 [J]. Malar J 2009; 8:6.
- [21] Gilbert M, Brindle R. El Nino and variations in the prevalence of Plasmodium vivax and P. falciparum in Vanuatu [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008.
- [22] 温亮,徐德忠,王善青,等.卫星遥感植被指数与海南省疟疾流行地区分布的相关性研究[J].中华流行病学杂志,2005,26(4):263~267.
- [23] 朱继民,汤林华,李白坤,等.淮河流域疟疾流行状况与标化植被指数关系的分析[J].国际医学寄生虫病杂志,2007,34(3):122~124.
- [24] Afrane YA, Little TJ, Lawson BW, et al. Deforestation and vectorial capacity of Anopheles gambiae Giles mosquitoes in malaria transmission Kenya [J]. Emerg Infect Dis 2008; 14 (10):1533~1538.
- [25] Okiro EA, Hay SI, Gikandi PW, et al. The decline in paediatric malaria admissions on the coast of Kenya[J]. Malar J 2007; 6:151.
- [26] 温亮,施润和,徐德忠,等.地表温度和土地利用类型与海南省疟疾流行的相关性[J].第四军医大学学报,2008,29(15):1391~1394.
- [27] 温亮,施润和,方立群,等.海南省疟疾流行空间分布的环境影响因素初步分析[J].中华流行病学杂志,2008,29(6):581~585.
- [28] Patz JA, Olson SH. Malaria risk and temperature: influences from global climate change and local land use practices [J]. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(15):5635~5636.
- [29] Hay SI, Cox J, Rogers DJ, et al. Climate change and the resurgence of malaria in the East African highlands [J]. Nature 2002; 415 (6874):905~909.
- [30] Zhou G, Minakawa N, Githeko AK, et al. Association between climate variability and malaria epidemics in the East African highlands[J]. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101(8):2375~2380.
- [31] Hay SI, Shanks GD, Stern DI, et al. Climate variability and malaria epidemics in the highlands of East Africa [J]. Trends Parasitol 2005; 21(2):52~53.
- [32] Noor AM, Clements AC, Gething PW, et al. Spatial prediction of Plasmodium falciparum prevalence in Somalia[J]. Malar J 2008; 7:159.
- [33] Smith DL, Dushoff J, Snow RW, et al. The entomological inoculation rate and Plasmodium falciparum infection in African children [J]. Nature 2005; 438(7067):492~495.
- [34] 杨国静,周晓农, J.B.Malone,等.多因素空间复合模型预测我国疟疾流行区分布态势[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2002,20(3):145~147.
- [35] 温亮,徐德忠,张治英.基于 GIS 的疟疾预警系统构建的初步分析[J].中国公共卫生,2004,20(5):626~627.

收稿日期 2009-11-03

(上接第 78 页)

损通过细胞毒作用损伤内皮细胞<sup>[9]</sup>,还可新生表达 TRAIL 分子诱导血管平滑肌细胞凋亡<sup>[10]</sup>,从而使斑块纤维帽逐渐变薄,易于破裂、破裂和血栓形成。因此,CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 细胞促使动脉粥样硬化斑块失稳定,这种作用发生在冠脉易引起急性冠脉综合征(ACS),而发生在颈动脉系统则导致急性缺血性脑卒中发生。

总之,CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 淋巴细胞在急性缺血性脑卒中患者中的作用与其在不稳定心绞痛患者中的作用机制相同,外周血 CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 淋巴细胞数量与急性缺血性脑卒中 LAA 亚型密切相关,可能预示着大动脉粥样硬化斑块失稳定。临床检测外周血 CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 淋巴细胞数量对急性缺血性脑卒中的病因学分析及其治疗有一定的价值,不过这需要更大样本量的研究进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] Vallejo AN. Age-dependent alterations of the T cell repertoire and functional diversity of T cells of the aged[J]. Immunol Res 2006; 36:221~8.
- [2] Vallejo AN. Immune remodeling: lessons from repertoire alterations during chronological aging and in immune-mediated disease [J]. Trends Mol Med 2007; 13:94~102.
- [3] Nowik M, Nowacki P, Grabarek J, et al. Can We Talk about CD4<sup>+</sup>
- CD28<sup>-</sup> Lymphocytes as a Risk Factor for Ischemic Stroke? [J]. Eur Neurol 2007; 58:26~33.
- [4] Nadareishvili ZG, Li H, Wright V, et al. Elevated proinflammatory CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> lymphocytes and stroke recurrence and death [J]. Neurology 2004; 63:1446~1451.
- [5] 钟文亮,李志梁.急性冠脉综合征患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 淋巴细胞异常增殖[J].广东医学,2008,29(1):88~90.
- [6] 钟文亮,李志梁,刘映峰,等.外周血 CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 淋巴细胞数量与阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者干预的相关性[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(46):9297~9300.
- [7] Zhang X, Niessner A, Nakajima T, et al. IL-12 induces T-cell recruitment into the atherosclerotic plaque[J]. Circ Res 2006; 98:524~531.
- [8] Xu Y, Wang L, Buttice G, et al. Major histocompatibility class II transactivator (CIITA) mediates repression of collagen (COL1A2) transcription by interferon gamma (IFN-gamma)[J]. J Biol Chem, 2004; 279:41319~32.
- [9] Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al. T cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes [J]. Circulation 2002; 105:570~575.
- [10] Sato K, Niessner A, Kopecky SL, et al. TRAIL-expressing T cells induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque[J]. J Exp Med 2006; 203:239~250.

收稿日期 2009-03-23