

气候变化影响霍乱流行的研究进展

王鲁茜, 阚飙

摘要: 气候因素对传染病的流行产生重要影响。霍乱的流行具有季节性和一定的自然疫源性, 气候和环境因素在霍乱的流行和大流行中起驱动作用。霍乱流行的时间序列分析和数学模型显示, 气候因素和人群的免疫水平是决定霍乱流行的重要因素, 厄尔尼诺等极端气候变化与霍乱暴发流行密切相关。本文从生态学、流行病学、统计学、数学模型等方面概述了气候和环境因素在霍乱流行中起的作用, 并阐述了其对霍乱控制的意义。

关键词: 霍乱; 霍乱弧菌; 流行; 气候变化

中图分类号: R378.3

文献标识码: A

文章编号: 1003-9961(2011)05-0404-05

Progress in research of impact of climate factor on cholera epidemic WANG Lu-xi, KAN Biao. Key Laboratory for Communicable Disease Prevention and Control, National Institute for Communicable Disease Prevention and Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: KAN Biao, Email: kanbiao@icdc.cn

Abstract: Climate factor has great impact on the incidence and distribution of communicable diseases. The distributional pattern of cholera was characterized by “endemicity” and “seasonality”. Climate and environmental factors play a driving role in the epidemic and pandemic of cholera. Time series analysis on the cholera incidence and the mathematical model based cholera dynamics analysis indicated that the climate factor and population immunity levels against cholera are key determinants for cholera epidemic; extreme climate events such as El Nino are closely associated with the incidence of cholera outbreak. This paper summarizes the development on our understanding how climate changes influence the epidemic of cholera from the aspects of epidemiology, ecology, and model based dynamics, emphasizing its significance to cholera control.

Key words: cholera; *Vibrio cholerae*; epidemic; climate change

气候因素会对人群健康产生重要影响。有些传染病的发生具有明显的季节性, 流行随季节的更替而变化。有些传染病的发生具有明显的地域性, 如一些传染病仅分布于热带或亚热带地区^[1-3]。建立于 19 世纪的传染病病原理论及 20 世纪生态学的发展为阐明气候、环境与传染性疾病的复杂关系奠定了基础。气候通过多种复杂方式影响传染病的发生和传播^[2]。例如, 天气变化能够影响蚊媒等医学昆虫的种群密度, 能够改变中间宿主的活动习性, 能够刺激新病原的进化, 能够改变人类的生活习惯, 还可能改变气温或者降水量并影响食物和清洁饮用水的供给^[4]。近年来, 气候因素对霍乱等环境相关传染病影响的研究已较深入, 通过建立霍乱弧菌在环境中传播的生态学模型和预测霍乱流行

趋势的数学模型, 对气候因素影响霍乱流行的途径以及程度有了更加清晰的认识^[5, 6]。在此, 本文对气候变化影响霍乱流行的研究进展做一概要综述。

1 气候因素影响传染病的发生和流行

气候变化指特定地域内的天气特征发生了持续时间较长的明显改变, 既包括地区内的周期性改变, 也包括世界范围内的变化^[3]。在局部地区或者全球范围内, 海洋是气候变化的重要驱动力, 即与长期的变化过程如全球变暖有关, 又可能引发短期的急剧变化和多种自然灾害, 例如飓风、海啸和厄尔尼诺效应等^[7]。近年来, 随着全球变暖的加剧, 人们普遍认为气候变化将导致传染病的肆虐, 尤其是与环境密切相关的虫媒类传染病和经水传播的传染病^[5, 8]。

传染病的发生和流行是涉及多种自然因素和社会因素的复杂过程, 包括病原体在未感染人时的生存、病原体借助媒介(包括水和空气)播散、传染者与易感者的接触等多个环节^[4, 9]。其中气候因素和易感人群的免疫水平对于传染病流行的范围和

作者单位: 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 传染病预防控制国家重点实验室, 北京 102206

作者简介: 王鲁茜, 女, 贵州省安顺市人, 主要从事传染病预防控制工作

通信作者: 阚飙, Tel: 010-58900744, Email: kanbiao@icdc.cn

收稿日期: 2011-03-21

强度具有决定性作用。对于媒介类传染病和水源性传染病,病原的传播依赖于适宜的生态环境,气候因素与传染病流行的相关性尤其明显。这类传染病的流行暴发通常具有明显的季节性、周期性和地理布局限性。例如,东非高原的疟疾暴发流行在夏季发生,并且发病率以 3 年为周期波动^[10]。泰国的登革热流行发生在每年的 6 - 10 月,并且每 2 ~ 4 年发生一次大暴发^[11]。孟加拉国的霍乱流行也具有季节性和周期性,每年的春季和秋季为发病高峰期,并且每隔几年出现一次规模较大的流行^[6]。尽管各种气象要素的影响机制尚未完全明确,但是相关分析证实,气候变化和环境因素对多种传染病的流行动力学具有重要影响。其中,疟疾、霍乱、鼠疫和登革热等传染病与气候变化的量效关系模型已经建立^[6, 10-13]。

2 霍乱的流行

霍乱是一种由霍乱弧菌引起的烈性传染病,临床表现为严重腹泻,如不及时治疗,患者可因脱水迅速死亡^[14]。自 1817 年来有记载全球发生过七次霍乱大流行,其中 1961 年源于印度尼西亚的第七次大流行至今尚未结束^[14]。目前,由于发生霍乱流行的国家逐年增加,霍乱仍是一个主要的全球公共卫生问题,据 WHO 估计,2007 年约有数百万人感染霍乱,12 万人因此死亡^[15]。

霍乱的流行与气候环境、人群营养状况、卫生条件、严重的自然灾害等因素有关,并呈现明显的季节性和地域性。目前主要流行区分布于南亚、印度次大陆、中东、非洲、拉丁美洲等发展中国家和地区,而在高纬度地区或基本卫生设施健全的国家霍乱极为少见^[5]。通常,霍乱暴发流行从卫生条件差、缺乏安全饮用水的沿海地区开始,并且在向内陆蔓延过程中流行强度逐渐增加^[9, 14, 16]。霍乱病例的时间序列分析表明,在上述流行区,霍乱分布具有相似的季节模式,病例集中在温暖的夏秋季,流行强度随季节波动明显。并且,霍乱流行与自然水体水温升高和浮游动物大量繁殖密切相关。不同地域的霍乱流行具有一致的时空分布特点,提示气候、环境因素直接或间接限制霍乱流行的范围和强度,高温、降雨等气候可能对霍乱的传播产生驱动效应。

霍乱弧菌是一种分布广泛的自养性弧菌。已知的霍乱弧菌血清群超过 200 个,但能够引起霍乱流行的目前只有产霍乱毒素的 O1 和 O139 血清

群^[14]。霍乱弧菌产毒株与非产毒株的比较基因组研究表明,两者基因组在致病相关因子方面存在明显差异:非产毒株不含有编码霍乱毒素的 *ctxAB* 基因;非 O1 血清群菌株以及 O1/O139 群非产毒株大多不含有编码毒素共调菌毛 TCP 的基因簇^[17]。

1961 年开始的第七次霍乱大流行,埃尔托生物型菌株取代了古典生物型菌株并流行至今。1992 年产毒 O139 血清群菌株在印度东南部和孟加拉湾地区出现并引起大流行^[14, 18]。值得注意的是,新的霍乱弧菌产毒株的出现与 CTX 噬菌体转染等生物学过程密切相关,这是一个自然过程。非产毒株通过噬菌体的转导作用能够获得 TCP 和 CTX 等毒力基因(簇),从而成为产毒株^[19]。在自然界,霍乱弧菌和弧菌噬菌体作为水体生境的一部分广泛存在,因此完全阻断产毒霍乱菌株的形成和流行克隆的出现是不可能的。虽然产毒株的具体形成过程和原因尚未完全清楚,但已发现一些环境因素,如日光照射是激活 CTX 前噬菌体,形成噬菌体颗粒的重要刺激因子^[19];水体的 pH 值,温度等环境因素也与 CTX 噬菌体的转染和溶原化等生物过程密切相关^[20]。因此,环境因素对霍乱弧菌毒力基因的水平转移和产毒株的形成可能具有促进作用。

3 环境气候因素影响霍乱弧菌在自然水体中的生存繁殖

气候变化对自然水体的量、质、理化特性和生态等方面产生重要影响。对于经水传播的传染病,这些因素决定了病原菌能否在水体中生存和传播,并影响传播的范围和速度。霍乱流行受气候和地理因素影响尤其明显,具有一定的自然疫源性。因此,霍乱和霍乱弧菌是研究气候因素对传染病影响的天然模型。过去几十年,我们对霍乱弧菌在水体中的传播过程及气候因素如何对霍乱弧菌的传播产生作用有了更加深入和广泛的认识,其中 Colwell 等提出的气候、环境因素影响霍乱传播流行的生态学模型从环境因素、浮游植物、浮游动物以及人类活动等 4 个层次阐述了气候变化影响霍乱流行的机制^[5],为理解这一复杂过程提供了重要的理论基础。

环境因素对霍乱弧菌的生长繁殖、毒力因子表达等有直接影响,其中水体温度和 pH 值的影响最为显著。一定范围内水温的升高有利于霍乱弧菌在内的弧菌属的快速增殖,这也提示了霍乱弧菌在高温季节具有较高分离率的原因。霍乱弧菌也受

环境酸碱度的影响,偏碱性的生长环境(pH 值 8.0~8.5)能够促进霍乱弧菌的生长繁殖。霍乱弧菌生长的最适盐浓度为 5‰~25‰;但在盐浓度为 0‰的环境中也能够生存^[21]。一些研究表明,环境因素还会影响霍乱弧菌毒力基因的表达。例如,霍乱毒素在盐度 2‰~2.5‰的环境中表达最高,中等浓度的铁离子能够增加霍乱毒素的表达^[22]。

水体中的大量浮游植物(Phytoplankton)通过直接和间接的方式影响霍乱弧菌。一方面,浮游植物在适宜的温度、日照和营养条件下,通过光合作用改变水体中氧气和二氧化碳的浓度,使水体的 pH 值升高,更适合霍乱的生长繁殖^[5]。另一方面,浮游植物为霍乱弧菌的生长提供营养和保护。例如在西班牙,发生赤潮时霍乱弧菌的分离率明显升高^[23]。此外,浮游植物的大量繁殖为霍乱传播模型中的第三级“浮游动物”提供丰富的食物,从而激活和放大了霍乱弧菌的传播途径。

浮游动物与霍乱弧菌的关系十分密切,从多个方面影响霍乱的传播和感染过程。首先,浮游动物为霍乱弧菌提供食物,合成基丁质(Chitin)的水生动物如桡足虫类、片足虫类和甲壳类占水生浮游动物的主体,其合成的基丁质能够被水生细菌利用并提供丰富的碳源和氮源^[24]。尽管霍乱弧菌定植于基丁质的确切机制尚未明确,但有研究表明霍乱弧菌有一套识别和黏附基丁质的分子系统,能够选择性定植于桡足虫等浮游动物的体表基丁质层,并且通过基丁质酶分解利用基丁质作为食物来源。因此,霍乱弧菌一旦黏附到浮游动物表面,意味着获得了稳定的食物来源和适宜的小环境,并开始快速繁殖。其次,浮游动物为霍乱弧菌提供适宜的生境并提供保护,使其在低温或者酸性条件下仍然能够生存。黏附于桡足虫的 O1 群霍乱弧菌存活时间更长^[25];在孟加拉国进行的现场实验也证实,水体中检测到的非可培养状态(VBNC)霍乱弧菌是黏附于浮游动物的^[25]。因此,浮游生物对 VBNC 霍乱弧菌的保护作用在霍乱的流行和感染过程中具有重要意义。值得注意的是,桡足类浮游动物对霍乱弧菌具有明显的富集作用,是霍乱弧菌感染人的重要媒介生物。扫描电镜研究发现,一只桡足虫能够携带 10⁴ 个以上的霍乱弧菌;桡足虫的卵囊和口器附近是霍乱弧菌的主要黏附部位^[26]。霍乱弧菌也能够定植于桡足虫的肠道内。Singleton 等认为,霍乱弧菌的 CT 毒素在桡足虫的肠道内调节 Na⁺ 离子浓度,帮助宿主维持渗透压,因此推测霍乱弧菌与桡

足虫维持着一种共生关系^[26]。霍乱弧菌引起感染者发病的最低摄入量是 10⁴ 个细菌,自然水体中分散的霍乱弧菌密度通常不足以引起霍乱感染,但通过桡足虫类的富集作用,大大提高了单位水体中霍乱弧菌的密度,不洁饮用水或者海产品携带的数个桡足虫即能够引起霍乱,并且通常因为其个体小而不易察觉,因此桡足虫的存在增加了霍乱弧菌感染人的机会。孟加拉国的一项研究显示,过滤塘水去除浮游动物能够使感染霍乱的危险度下降 50%^[5]。

在霍乱弧菌与浮游生物共同栖息的水环境中,温暖适宜的气候使藻类和浮游动物迅速繁殖,为霍乱弧菌无限制的生长繁殖创造了条件,随着水体中霍乱弧菌的密度增高,人类在进行生产活动时被霍乱弧菌感染的机会显著增加。

4 异常气候变化对霍乱流行的影响

异常气候增多和生态环境恶化促使人们关注传染病的危害是否随着气候变化而增加。近年来,霍乱在全球的肆虐证明这种威胁确实存在。作为一种再发传染病(Reemerging infectious disease),霍乱的流行范围从南亚的传统流行区扩大到拉丁美洲、南美洲和非洲,在一些地区消失了多年以后再次卷土重来^[15]。多项研究显示,气温升高、厄尔尼诺等异常气候现象与霍乱的大流行密切相关,并且对后者产生长期和深远的影响。

厄尔尼诺在西班牙语中意为“圣婴”,指南美西海岸、中太平洋等地区表面海水周期性变暖现象,常伴随大范围的干旱、洪水和热带气旋等自然灾害^[27]。拉尼娜指紧随着厄尔尼诺出现的全球性寒潮现象^[28]。厄尔尼诺、拉尼娜等大气环流异常或人类活动导致的气候、环境变化为病原体 and 媒介动物提供了更加适宜的生存环境和更广阔的生存空间^[28]。例如,气温升高使霍乱弧菌能够向高纬度地区传播,流行持续的时间延长;气温升高引起海平面升高使海水入侵,增加内陆水体的盐度,进而扩大霍乱弧菌适宜生存的范围;洪水和干旱易导致水源污染概率增高,增加人与水接触的机会。因此,看似散发的霍乱暴发流行与气候的异常变化(例如厄尔尼诺现象)密切相关。

20 世纪 90 年代波及多个大洲数百万人发病及数万人死亡的霍乱大流行,已有研究表明与厄尔尼诺现象相联系。基于 1980-1998 年孟加拉国霍乱发病情况与厄尔尼诺南方涛动指数(ENSO)的时间序列分析发现两者明显相关^[16]。值得注意的是,基

于对气候变化与霍乱流行相关性的认识,已有研究尝试通过可监测的气象指标提前预测霍乱疫情,也初步建立了相关的气候因素对霍乱流行产生影响的数学模型^[6, 16, 29-31]。

5 气候变化影响霍乱流行的数学模型

掌握霍乱流行的变化规律和相关的影响因素,似乎能够预测霍乱流行出现的时间和地区。然而,传染病的暴发流行通常由自然因素、社会因素及其相互作用等多个因素决定。例如,霍乱的流行不仅由致病菌的分布范围决定,还受在人群中传播的多种作用的制约。并且,自然因素和社会因素本身也是多因素和不断变化的。考虑到人群霍乱免疫水平的变化,霍乱的发病率与气候变量就不仅是简单的相关关系,需要建立多变量的数学模型,应用非线性时间序列分析方法才能描述气候因素对霍乱的影响^[6, 32]。当然,在很多时候,社会因素的影响作用也难以估量。另一方面,我们对各种气候变量、气象指标与霍乱流行的相关性还知之甚少。这也需要使用复杂的数学模型对长期的监测数据进行分析才能建立准确的量效关系以明确各种指标的影响力和作用特点。近年来,数学、卫星遥感等多学科相关技术应用于霍乱流行病学,使我们气候变化在霍乱流行中所起的作用有了更加深刻的理解。

2004 年, Koelle^[32]建立了描述霍乱流行动力学数学模型,并且与孟加拉国 1966-2002 年霍乱发病数相拟合。结果显示,气候因素和人群的霍乱免疫水平是决定霍乱流行的两个重要因素,并且两者之间相互影响。霍乱大暴发后的几年内,由于人群的霍乱免疫水平升高,即使存在有利的气候条件,也不会发生霍乱暴发流行,这一时间段被称为“不应期”(Refractory period)。同时发现,孟加拉国的霍乱流行受多尺度(局部的、地区性的和全球的)气候变化的影响。首先,霍乱弧菌传播的季节性差异与孟加拉国的季雨盛行时间明显相关:夏季和冬季的传播率低;春季和秋季传播率最高。其次,霍乱弧菌传播的长期变化趋势与 Brahmaputra 河径流量、印度东北部的降水量等明显负相关;提示地区性年际气候变化会对霍乱的流行产生影响。最后,霍乱弧菌传播率的短期异动与全球天气变化 ENSO 显著相关,并且两者存在 8~10 个月的滞后效应;这一发现与通过统计学方法的得到的 ENSO 与霍乱流行的相关关系一致。Koelle 的动力学模型表明,霍乱流行的周期性变化,是各种气候变化因素与人群免疫状

态共同作用的结果^[6, 32]。明确两种作用各自的特点以及两者的相互作用对霍乱流行产生的影响,有利于建立有效的霍乱早期预警系统。

应用卫星遥感等观测技术, Guillaume 等对 1998-2006 年印度加尔各答地区和孟加拉国 Matlab 地区霍乱流行情况和叶绿素浓度、海水表面温度和降水量等指标进行了时间序列分析^[29]。结果表明,这两个地区的霍乱暴发与水体中叶绿素含量以及当地降水量异常相关,并且发现叶绿素含量升高与霍乱暴发存在一个月的滞后期。孟加拉国的另一项研究表明,水体温度和霍乱病例数直接相关:水体温度上升 5℃, 6 周后霍乱发病的风险增加 3.31 倍;降水量增加 8 周后霍乱的病例数增加^[33]。气候因素影响霍乱流行的滞后时间是浮游植物及浮游动物大量生长繁殖,进而霍乱弧菌增殖到感染剂量所需的时间。

Rado 等^[30]通过奇异谱分析及最大熵重建时间序列功率谱等方法分析孟加拉国达卡地区两个时间段 ENSO 和霍乱发病的一致性,发现达卡地区霍乱发病与气候变化之间的非平稳关系。1893-1940 年霍乱发病与 ENSO 之间的相关性不明显,70 年代中期以后随着温室气体排放增加而引发的气候变化使极端天气越来越严重和频繁,达卡地区 1980-2000 年 ENSO 与霍乱的相关性变得明显和持续,但呈现波动性,高相关性通常出现在厄尔尼诺带来的气候异常时期,从而明确气候变化是气候变异和疾病之间的非稳态动力学的核心。

6 我国气候因素与霍乱流行关系的相关研究

我国霍乱高发,自 1820 年第一次世界霍乱大流行以来,每次大流行都受到波及。20 世纪 60、80 和 90 年代分别出现 3 次流行高峰,1993 年首次发生 O139 霍乱局部暴发流行,此后 O139 群霍乱疫情一直不断^[31]。近年来,我国研究人员对气象因素与霍乱发病的关系进行了广泛研究。黎新宇等^[34]将气温、气压、风速、日照时数、降水量等气候变量与北京市 1996-2004 年霍乱月发病数进行了相关分析,发现霍乱的发病与降水、气温呈正相关,与气压呈负相关。谈荣梅等^[35]分析了绍兴地区气温、气压、相对湿度、日照时数、降水量等变量与 1991-2001 年 6-11 月霍乱平均发病率的关系,发现霍乱的发病与气温显著正相关,与气压显著负相关。这些研究证明了应用气候指标和生态指标对霍乱暴发进行预警是可行的。需要提及的是,气候因素影响自然

界中霍乱弧菌的增殖,然而霍乱在人群中的传播是受社会因素、经济发展水平、生活习惯、卫生保健水平等多种因素的影响的,自然水体中霍乱弧菌的增殖也未必引起人群的大流行,但是气候变化监测、自然水体相关指标监测以及水体中实际的霍乱弧菌的监测,对霍乱流行的预警是有价值的。

参考文献

- [1] Ichiro K. The emerging and forecasted effect of climate change on human health [J]. *Journal of Health Science*, 2009, 55 (6): 865–869.
- [2] McMichael AJ, Woodruff RE, Hales S. Climate change and human health: present and future risks [J]. *Lancet*, 2006, 367 (9513): 859–869.
- [3] IPCC. Climate Change 2007: Impacts, adaptation and vulnerability. working group II contribution to the intergovernmental panel on climate change (IPCC) fourth assessment report [R]. *Cambridge University Press*, 2007.
- [4] Kurane I. The emerging and forecasted effect of climate change on human health [J]. *Journal of Health Science*, 2009, 55 (6): 865–869.
- [5] Lipp EK, Huq A, Colwell RR. Effects of global climate on infectious disease: the cholera model [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15 (4): 757–770.
- [6] Koelle K, Rodo X, Pascual M, et al. Refractory periods and climate forcing in cholera dynamics [J]. *Nature*, 2005, 436 (7051): 696–700.
- [7] UNFCCC. Climate Change: Impacts, vulnerabilities and adaptation in developing countries 2007 [R]. http://unfccc.int/files/essential_background/background_publications_htmlpdf/application/txt/pub_07_impacts.pdf.
- [8] Gubler DJ, Reiter P, Ebi KL, et al. Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector- and rodent-borne diseases [J]. *Environ Health Perspect*, 2001, 109 Suppl 2: S223–233.
- [9] Pascual M, Bouma MJ, Dobson AP. Cholera and climate: revisiting the quantitative evidence [J]. *Microbes Infect*, 2002, 4: 237–245.
- [10] Pascual M, Ahumada JA, Chaves LF, et al. Malaria resurgence in the East African highlands: temperature trends revisited [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (15): 5829–5834.
- [11] Cazelles B, Chavez M, McMichael AJ, et al. Nonstationary influence of El Nino on the synchronous dengue epidemics in Thailand [J]. *PLoS Med*, 2005, 2 (4): e106.
- [12] Stenseth NC, Samia NI, Viljugrein H, et al. Plague dynamics are driven by climate variation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (35): 13110–13115.
- [13] Snall T, O'Hara RB, Ray C, et al. Climate-driven spatial dynamics of plague among prairie dog colonies [J]. *Am Nat*, 2008, 171 (2): 238–248.
- [14] Sack DA, Sack RB, Nair GB, et al. Cholera [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9404): 223–233.
- [15] WHO. An old enemy returns [J]. *Bull World Health Organ*, 2009, 87 (2): 85–86.
- [16] Pascual M, Rodo X, Ellner SP, et al. Cholera dynamics and El Nino-Southern Oscillation [J]. *Science*, 2000, 289 (5485): 1766–1769.
- [17] Maiti D, Das B, Saha A, et al. Genetic organization of pre-CTX and CTX prophages in the genome of an environmental *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 strain [J]. *Microbiology*, 2006, 152 (12): 3633–3641.
- [18] Huq A, Sack RB, Nizam A, et al. Critical factors influencing the occurrence of *Vibrio cholerae* in the environment of Bangladesh [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71 (8): 4645–4654.
- [19] Faruque SM, Asadulghani, Rahman MM, et al. Sunlight-induced propagation of the lysogenic phage encoding cholera toxin [J]. *Infect Immun*, 2000, 68 (8): 4795–4801.
- [20] Boyd EF, Moyer KE, Shi L, et al. Infectious CTXPhi and the vibrio pathogenicity island prophage in *Vibrio mimicus*: evidence for recent horizontal transfer between *V. mimicus* and *V. cholerae* [J]. *Infect Immun*, 2000, 68 (3): 1507–1513.
- [21] Castaneda CM, Pardo SV, Orrantia BE, et al. Influence of water temperature and salinity on seasonal occurrences of *Vibrio cholerae* and enteric bacteria in oyster-producing areas of Veracruz, Mexico [J]. *Mar Pollut Bull*, 2005, 50 (12): 1641–1648.
- [22] Patel M, Isaacson M, Gouws E. Effect of iron and pH on the survival of *Vibrio cholerae* in water [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995, 89 (2): 175–177.
- [23] Mourino PR, Worden AZ, Azam F. Growth of *Vibrio cholerae* O1 in red tide waters off California [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2003, 69 (11): 6923–6931.
- [24] Vezzulli L, Pezzati E, Repetto B, et al. A general role for surface membrane proteins in attachment to chitin particles and copepods of environmental and clinical vibrios [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2008, 46 (1): 119–125.
- [25] Huq A, Colwell RR, Chowdhury MA, et al. Coexistence of *Vibrio cholerae* O1 and O139 Bengal in plankton in Bangladesh [J]. *Lancet*, 1995, 345 (8959): 1249.
- [26] Dumontet S, Krovacek K, Baloda SB, et al. Ecological relationship between *Aeromonas* and *Vibrio* spp. and planktonic copepods in the coastal marine environment in southern Italy [J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 1996, 19 (3): 245–254.
- [27] WHO. El Nino and its impact on health [R]. *Epidemiol Bull*, 1998, 19 (2): 9–13.
- [28] Kovats RS, Bouma MJ, Hajat S, et al. El Nino and health [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9394): 1481–1489.
- [29] Constantin MG, Murtugudde R, Sapiano MR, et al. Environmental signatures associated with cholera epidemics [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105 (46): 17676–17681.
- [30] Rodo X, Pascual M, Fuchs G, et al. ENSO and cholera: a nonstationary link related to climate change? [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (20): 12901–12906.
- [31] Kan B. The new issues of Cholera surveillance in China [J]. *Infectious Disease Information*, 2006, 19 (1): 16–17. (in Chinese)
- [32] 阚枫. 霍乱监测的新问题 [J]. *传染病信息*, 2006, 19 (1): 16–17.
- [33] Koelle K. The impact of climate on the disease dynamics of cholera [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 Suppl 1: S29–31.
- [34] Huq S. Climate change and Bangladesh [J]. *Science*, 2001, 294 (5547): 1617.
- [35] Li XY, Wang QY, Jia L, et al. An ecological study on the association between meteorological factors and incidence of cholera in Beijing [J]. *Chinese Journal of Natural Medicine*, 2006, 8 (13): 201–202. (in Chinese)
- [36] 黎新宇, 王全意, 贾蕾, 等. 北京市气象因素与霍乱发病关系的生态学研究 [J]. *中国自然医学杂志*, 2006, 8 (13): 201–202.
- [37] Tan RM, Chen K, Tu CY. Associativity study of meteorological factors and incidence of cholera [J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2003, 19 (4): 416–417. (in Chinese)
- [38] 谈荣梅, 陈坤, 屠春雨. 气象因素变化与霍乱发病的相关性研究 [J]. *中国公共卫生*, 2003, 19 (4): 416–417.