

文章编号: 1000-7423(2018)-05-0435-08

【特约综述】

# 非洲锥虫病的诊断和治疗

刘琴, 陈木新, 李元元, 张仪, 李石柱, 陈家旭, 周晓农\*

【提要】 人类非洲锥虫病 (human African trypanosomiasis, HAT) 是一种被忽视的热带病, 其诊断和治疗均较复杂。近年来, 世界经济发展和人员流动频繁, 输入性的 HAT 病例也逐渐增加。因此, 对专业技术人员相关知识和技术的培训显得尤为重要。本文系统地整理了 HAT 的诊断技术和治疗方案, 以供临床医师和疾病预防控制机构技术人员参考。

【关键词】 人类非洲锥虫病; 诊断; 治疗

中图分类号: R531.9

文献标识码: A

## Diagnosis and treatment of human African trypanosomiasis

LIU Qin, CHEN Mu-xin, LI Yuan-yuan, ZHANG Yi, LI Shi-zhu, CHEN Jia-xu, ZHOU Xiao-nong\*

(National Institute of Parasitic Diseases, China Center for Disease Control and Prevention; Chinese Center for Tropical Diseases Research; WHO Collaborating Center for Tropical Diseases; National Center for International Research on Tropical Disease, Ministry of Science and Technology; Key Laboratory of Parasite and Vector Biology, Ministry of Health, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Human African trypanosomiasis (HAT) is a neglected tropical disease. The diagnosis and treatment of HAT is quite complicated. With the large-scale migration of populations and the global economic activity, the imported cases of HAT are increasing these years. Therefore, the training of professionals and technicians on the related knowledge and technology is particularly important. In this paper, the diagnosis and treatment schemes of HAT are systemically summarized for the reference of clinicians and laboratory technicians.

【Key words】 Human African trypanosomiasis; Diagnosis; Treatment

Supported by the National Science and Technology Project (No. 2018ZX10101002-005) and National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC1202000, No. 2016YFC1202002)

\* Corresponding author, E-mail: xiaonongzhou1962@gmail.com

人类非洲锥虫病 (human African trypanosomiasis, HAT) 或称昏睡病, 是由布氏锥虫 (*Trypanosoma brucei*) 的两个亚种——布氏锥虫冈比亚亚种 (*T. b. gambiense*) 和布氏锥虫罗德西亚种 (*T. b. rhodesiense*) 感染而引起的一种复杂的寄生虫病。布氏锥虫冈比亚亚种分布于中非和西非, 感染引起慢性 HAT, 即布氏冈比亚锥虫病 (g-HAT), 占整个 HAT 病例的 95% 以上; 而布氏锥虫罗德西亚种主要分布在东非和南非, 感染引起急性临床症状, 即布氏罗德西锥虫病 (r-HAT), 占整个 HAT 病

例的 5% 以下<sup>[1-2]</sup>。多种采采蝇 (*Glossina* spp.) 在吸血时都可传播布氏锥虫, 但流行区中仅有不到 1% 的采采蝇携带感染性的锥虫<sup>[3]</sup>。HAT 早期临床表现为长期不规则发热, 全身淋巴结肿大、皮疹等; 晚期以神经系统症状为主, 有严重头痛、反应迟钝、肌肉震颤、昏睡甚至昏迷死亡<sup>[4]</sup>。

在过去的 10 年中, 由于有效的防控措施的实施, 新的 HAT 病例报告数显著减少, 2016 年全球仅报道 2 184 例。WHO 计划于 2020 年消除 HAT<sup>[5]</sup>。尽管如此, 高发的流行区 (热点地区) 和无监测区 (盲区) 依然存在。并且, 近年来, 在非流行区输入性的 HAT 病例报告逐年增加<sup>[6-7]</sup>。尽管有布氏锥虫冈比亚亚种健康带虫者和感染病例自愈的报道, 但两种类型的 HAT, 一经感染发病, 若不及时治疗, 最终将导致患者死亡<sup>[4]</sup>。HAT 越早诊断, 其预后结果越好<sup>[4]</sup>。但 HAT 的诊断和治疗均极为复杂, 因此, 本

基金项目: 国家科技重大专项 (No. 2018ZX10101002-005), 国家重点研发计划项目 (No. 2016YFC1202000, No. 2016YFC1202002)

作者单位: 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 国家热带病研究中心, 世界卫生组织热带病合作中心, 科技部国家级热带病国际联合研究中心, 卫生部寄生虫病原与媒介生物学重点实验室, 上海 200025

\* 通讯作者, E-mail: xiaonongzhou1962@gmail.com

文就HAT的诊断方法和治疗方案做系统详细的介绍,以供相关人员参考。

## 1 诊断

HAT的临床症状通常表现不典型,容易误诊。因此,单纯依据临床症状往往不足以确诊。HAT由两种不同的亚种(布氏锥虫冈比亚亚种和布氏锥虫罗德西亚种)引起两种完全不同的疾病,其病原体、病程长短、传播媒介种类、地理分布、诊断方法、治疗药物等均完全不同(表1)。

表1 g-HAT与r-HAT的比较

| 类型         | g-HAT                                   | r-HAT                      |
|------------|---|----------------------------|
| 病原体        | 布氏锥虫冈比亚亚种                               | 布氏锥虫罗德西亚种                  |
| 分布         | 非洲中部和西部                                 | 非洲东部和南部                    |
| 急性或慢性      | 通常为慢性                                   | 通常为急性                      |
| 病例比例       | 95%以上的病例                                | 5%以下的病例                    |
| 主要传播媒介的种类  | 主要是 <i>Nemorhina</i> 亚属的采采蝇             | 主要是 <i>Glossina</i> 亚属的采采蝇 |
| 保藏宿主       | 主要是人类                                   | 人畜共患病,多种野生动物及家畜均为保藏宿主      |
| 虫血症水平      | 很低(通常<100个锥虫/ml血)                       | 相对较高,病原学检测较易               |
| 病程         | 进入第二阶段平均需要300~500 d                     | 进入第二阶段平均需要3周~2个月           |
| 第一阶段一线治疗药物 | 戊烷脒                                     | 苏拉明                        |
| 第二阶段一线治疗药物 | 硝夫替莫和依氟鸟氨酸联合用药(NECT)                    | 美拉肿醇                       |
| 是否有血清学检测   | 有                                       | 否                          |
| 分子检测特异性基因  | 特异性的单拷贝布氏锥虫冈比亚亚种的可变抗原( <i>TgSGP</i> )基因 | 特异性的单拷贝的血清抗性相关(SRA)基因      |

### 1.1 地理分布

g-HAT和r-HAT有着相对严格的地理分布和分区。g-HAT分布于非洲中部和西部,包括安哥拉、布基拉法索、喀麦隆、乍得、刚果联合共和国、加蓬和乌干达等24个国家<sup>[1,5]</sup>。r-HAT主要分布在非洲东部和南部,包括马拉维、坦桑尼亚、赞比亚和乌干达等13个国家<sup>[1]</sup>。乌干达是惟一个有两种布氏锥虫亚种分布的国家。因此,对于疑似HAT病例,首先要进行流行病学调查,详细询问患者去过非洲哪些地方,这是流行病学调查中非常重要的部分,对HAT亚种的判定具有极其重要的意义。

### 1.2 诊断

g-HAT的诊断依然遵循筛查、确诊、分期等步骤<sup>[4]</sup>。g-HAT通过血清学检测方法,通常是卡片凝集实验(card agglutination test for trypanosomiasis,

CATT)、T Sero-K-SeT (Coris BioConcept, Gembloux, Belgium) 和 SD BIOLINE<sup>®</sup> HAT RDT (Standard Diagnostics, Yongin, South Korea) 试纸条,对疑似g-HAT病例进行筛查,血清学检测阳性的病例经过血液或淋巴液/脑脊液的寄生虫病原学检查确认方可确诊。

r-HAT通常是通过检查血液里的寄生虫直接诊断。因为r-HAT感染者血液中的寄生虫更容易检出,所以目前r-HAT的诊断尚无血清学检测方法。

#### 1.2.1 血清学检测方法

血清学检测方法主要针对g-HAT。在布氏锥虫冈比亚亚种感染的患者中血清学特异性抗体的检测是比较可靠的方法。

CATT已经发展了40年,具有经济、特异、敏感、快速及方便使用的特点,是比较可靠的g-HAT血清学筛查方法。在大多数流行区,g-HAT的现场诊断依赖于CATT的初步筛查。CATT试剂盒包含不同的可变抗原,由比利时热带医学研究所研发。其操作为:1滴用肝素处理过的全血或血浆/血清与1滴试剂混合,如果有特异性抗体,抗原将会凝集,5 min内可出结果<sup>[8]</sup>(图1)。CATT的应用比仅用寄生虫学方法显著提高了筛查的检出率。



1: 阳性; 2: 阴性; 3~10: 空白

图1 CATT标准阳性、阴性结果图

Gambiense T Sero-K-SeT和SD BIOLINE<sup>®</sup> HAT RDT试纸条是临床上用于血清学检测g-HAT的常用的试剂盒,其抗原组分均为布氏锥虫冈比亚亚种可变的表面糖蛋白(variable surface glycoprotein, VSG)抗原LiTa 1.3和LiTa 1.5。Gambiense T Sero-K-SeT试纸条由比利时热带病研究所和Coris BioConcept联合开发<sup>[9]</sup>。而SD BIOLINE<sup>®</sup> HAT RDT是由韩国SD BIOLINE公司开发。SD BIOLINE<sup>®</sup> HAT RDT是目前惟一商品化的g-HAT血清学检测试剂盒,其优点是快速、敏感、特异,取10 μl手指

全血或 5  $\mu$ l 血清, 15 min 即可出结果, 不需要借助任何仪器, 其敏感性为 89.3%, 特异性为 94.6%。因此, SD BIOLINE<sup>®</sup> HAT RDT 可用于临床疑似病例检测, 以及野外现场、社区的 g-HAT 疑似病例筛查<sup>[9-11]</sup>。

ELISA 是 g-HAT 的血清学诊断的另一种重要的方法。ELISA 试剂盒包含不同可变抗原, 由比利时热带医学研究所研发。该试剂盒可用于在实验室条件下的血清、血浆以及干血片的检测。其优点为特异、敏感, 成本较低, 并且可用于干血片的检测, 主要用于大规模的筛查, 消除后监测等研究; 缺点为不适合野外现场检测<sup>[12-13]</sup>。

### 1.2.2 病原学检测方法

如上所述, 血清学检测方法单独使用并不能判断锥虫感染以及治疗效果。因此, 病原体锥虫的检出比其他方法更为重要。用于检测锥虫最常见的方法包括血液、淋巴结穿刺液和脑脊液检查。锥虫也可以在骨髓穿刺液和腹水中检测到<sup>[7, 14]</sup>。动物接种一般不用于 HAT 的诊断, 但可用于科学研究<sup>[15]</sup>。

### 1.2.3 血液检查方法

1.2.3.1 全血片法 全血片操作主要为: 将新鲜采集的抗凝血滴 1 滴在载玻片上, 加上盖玻片, 在 40 倍显微镜下直接观察, 阳性样品可见活动的锥虫。这种方法操作简单, 但其敏感性很低, 其检出率约为每毫升血液 10 000 个锥虫, 对虫荷数较低的血样很难检出, 主要用于布氏锥虫罗德西亚种的检测<sup>[1]</sup>。

1.2.3.2 血涂片法 血涂片是将新鲜采集的血样制成薄、厚血膜涂片 (主要是厚血片), 干燥固定并吉氏染色, 在油镜下观察。厚血片的检出率为每毫升血液 5 000~10 000 个锥虫<sup>[1]</sup>。对于虫荷数较高的布氏锥虫罗德西亚种感染者血样, 厚血片较易检出; 而对虫荷数较低的布氏锥虫冈比亚亚种感染者血样, 厚血片也很难检出, 通常需要重复检查数十片甚至上百片厚血片。

1.2.3.3 浓聚法 布氏锥虫冈比亚亚种在血液中的虫荷数通常较低, 浓聚法可以增加锥虫的检出概率。其方法如下。

① 微量红细胞压积离心技术 (micro-haematocrit centrifugation technique, m-HCT)

m-HCT, 又称毛细管离心技术, 或 Woo 实验, 是微量毛细管吸取抗凝血或直接吸取手指血后离心, 用低倍镜 ( $\times 10$  或  $\times 20$ ) 观察血细胞淡黄色外膜区的方法。其检出率约为每毫升血液 500 个锥虫<sup>[1]</sup>。

② 微型阴离子交换离心技术 (mini-anion-exchange centrifugation technique, m-AECT)

m-AECT 是用离心法将感染者血样经阴离子交

换 (二乙基氨基乙基纤维素) 柱过滤, 然后在滤液中检查锥虫。这种方法被证明在现场条件下比其他方法有更高的敏感性。其检出率可达到每毫升血液 50 个锥虫<sup>[16-17]</sup>。

浓聚法可大大提高锥虫的检出率, 但其专业技术要求很高, 由经过专业培训的工作人员完成。

1.2.3.4 淋巴液检查方法 将肿大淋巴结穿刺液滴于玻片, 盖上盖玻片直接在显微镜下观察活动的虫体, 或是将肿大淋巴结穿刺液涂片, 甲醇固定后经吉氏染色, 在油镜下检查锥虫<sup>[1]</sup>。该法操作简单, 成本较低, 被广泛用于临床检测。但是由于该法操作的关键依赖临床病例是否淋巴结肿大, 所以具有较大的局限性, 而且其敏感性平均只有 59% (43%~77%)<sup>[1]</sup>。

1.2.4 脑脊液检查方法 优化的脑脊液单离心技术: 取 3.5 ml 新鲜采集的脑脊液加入 14 ml 特制的收集管中, 3 500  $\times g$  离心 15 min 或 4 000  $\times g$  离心 10 min, 取出离心管, 小心卡入特制的卡槽, 在 40 倍显微镜下仔细观察整个离心管底部。如果是阳性样品, 可见活动的锥虫在白细胞之间不断扭动<sup>[18-19]</sup>。与 m-AECT 比较, 脑脊液单离心技术不是检查病原体的最优方法, 其操作难度较大, 需要经过严格培训的专业技术人员采集样品, 而且采集脑脊液对患者创伤较大。因此, 仅在其他方法未查见虫体时使用, 该法适用于 g-HAT 第二阶段病原学的检查<sup>[16]</sup>。

1.2.5 分子生物学方法 分子诊断作为寄生虫学检测方法的补充, 已被越来越多的人应用。但是, 用于 HAT 诊断的分子生物学方法的准确性较低, 重复性较差, 容易产生假阳性。有研究结果表明, 无论是微卫星 DNA PCR、18S PCR, 还是基于重复插入活动因子的环介导等温扩增技术, 以及基于 RNA 拼接序列的 real-time PCR, 检出率均不低于每毫升血液 100 个锥虫, 即其检出率并不高于常规的寄生虫学检查方法, 特别是 m-AECT<sup>[20]</sup>。有研究指出, 自愈 2 年后的 HAT 患者脑脊液的 PCR 检测结果仍为阳性<sup>[21-22]</sup>。因此, 在实际临床诊断中, 即便是疾病分期和治疗后的随访也不鼓励推荐用单一的分子生物学方法检测, 且分子诊断结果在临床实践中更需小心谨慎的解释<sup>[4]</sup>。

通常, 分子生物学方法仅用于消除疾病背景下的媒介 (采采蝇) 调查、动物筛查等<sup>[20]</sup>。布氏锥虫冈比亚亚种的可变抗原 (*T. b. gambiense*-specific glycoprotein, TgSGP) 基因和布氏锥虫罗德西亚种的血清抗原 (serum-resistance-associated, SRA) 基因可分别作为两种 HAT 亚种的分子诊断的特异性基



因<sup>[23-25]</sup>，可用于HAT亚种的确定。其特异性较高，但其目标基因是单拷贝基因，因此，其敏感性较低<sup>[26-27]</sup>。

筛选简单快速的分子检测方法仍在不断发展中，相信在不久的将来可能会有显著改变<sup>[28]</sup>。

## 2 分期

HAT的分期非常重要，直接关系到HAT的治疗药物的选择。治疗HAT的第一阶段药物无法治愈第二阶段的HAT；同样，第二阶段的药物也不适合第一阶段使用。

HAT一旦确定阳性，脑脊液检查以确定分期。脑脊液中白细胞的数量是HAT分期的主要依据。据WHO推荐，在临床确诊的HAT患者中，如果在脑脊液中发现锥虫或是每微升脑脊液白细胞数 $> 5$ 个，应确诊为疾病第二阶段；脑脊液中未发现锥虫且每微升脑脊液白细胞数 $\leq 5$ 个，则定为疾病的第一阶段（表2）<sup>[1]</sup>。在中国，在实际临床检查中，每微升脑脊液中，白细胞数0~8个为正常值<sup>[29]</sup>，因此，临床医生推荐这一数值为8个。换言之，在临床确诊病例中，如果在脑脊液中发现锥虫或是每微升脑脊液白细胞数 $> 8$ 个，确定为HAT的第二阶段；脑脊液中未发现锥虫且每微升脑脊液白细胞数 $\leq 8$ 个，则定为HAT的第一阶段。也有因为脑脊液中白细胞计数错误导致g-HAT分期错误，进而导致戊烷脒治疗失败的案例报道<sup>[30]</sup>。因此，在实际临床检查时，每微升脑脊液白细胞数为6~8个时，其结果需慎重解释。

通常情况下，患者感染锥虫后，g-HAT发展到第二阶段需要300~500 d，而r-HAT发展到第二阶段则需要3周到2个月<sup>[1]</sup>。因此，流行病学资料也可以作为分期的辅助参考。脑神经症状的出现也可作为进入第二阶段的参考。另外，最近的研究表明，脑脊液中的细胞因子IgM、MMP-9和CXCL13也可作为分期的生物学标志<sup>[28, 31-32]</sup>。但是检查脑脊液是否有虫体，以及脑脊液中白细胞数仍是目前WHO推荐的惟一的临床分期的依据<sup>[1,33]</sup>。

表2 WHO推荐HAT脑脊液检查分期标准

| 镜检   | 白细胞计数             |                        |
|------|-------------------|------------------------|
|      | 1~5 个/ $\mu$ l 血样 | $\geq 6$ 个/ $\mu$ l 血样 |
| 锥虫阴性 | 血淋巴期              | 脑膜脑炎期                  |
|      | 第一阶段              | 第二阶段                   |
| 锥虫阳性 | 脑膜脑炎期             | 脑膜脑炎期                  |
|      | 第二阶段              | 第二阶段                   |

## 3 治疗

HAT的治疗类型取决于疾病发展的不同阶段。HAT越早诊断、给药，治愈的机会越大<sup>[4]</sup>。疾病第一阶段使用的药物毒性较小且较容易施药。第二阶段的成功治疗依赖于可穿过血脑屏障到达寄生虫的药物。这类药物毒性较大，而且施药过程复杂<sup>[4]</sup>。

目前，治疗HAT常用的药物有5种：戊烷脒（pentamidine，又称潘他米丁、喷他脒）和苏拉明（suramin）为第一阶段治疗药物；依氟鸟氨酸（eflornithine）、美拉肼醇（melarsoprol）和硝呋替莫（nifurtimox）为第二阶段治疗药物（表3）<sup>[4]</sup>。所有的药物均由两家制药公司捐赠给WHO，由WHO向全球的HAT确诊病例免费提供。病例必须经过确诊后，报告给WHO，药物才由日内瓦的WHO总部或其全球范围内的其他储备机构免费提供。

### 3.1 第一阶段药物

戊烷脒是治疗g-HAT首选的第一阶段药物，对g-HAT的治愈率为93%~98%<sup>[1]</sup>。戊烷脒一般连续给药7 d。戊烷脒可通过溶于生理盐水后在2 h内缓慢静注。在流行区，戊烷脒也可肌肉注射。但在非流行区一般不推荐肌肉注射，因为药物毒性较大，肌肉注射可能引起肌肉肿胀、疼痛等症状。注射药物时建议补充葡萄糖，防止低血糖症；建议平躺1 h以上，防止低血压症<sup>[4]</sup>。通常情况下，戊烷脒耐受性良好。除了在肌肉注射部位会引起疼痛和暂时性疼痛、肿胀外，其他不良事件可能包括低血糖、低血压、腹痛和胃肠道反应等<sup>[34-35]</sup>。

苏拉明是治疗r-HAT的首选药。苏拉明对g-HAT和r-HAT都有效。苏拉明一般不作为治疗g-HAT的首选药，其原因为：第一，在g-HAT的流行区，患者可能感染盘尾丝虫，苏拉明快速杀死微丝蚴可能引起严重的过敏反应；第二，与苏拉明相比，戊烷脒更容易获得并且给药更简单<sup>[1,4]</sup>。苏拉明推荐给药的流程非常复杂，一般需要小剂量的测试以消除急性过敏反应的风险。另外，苏拉明给药过程需缓慢静注；由于苏拉明在空气中容易变质，所以需要现配现用，并且需要约1个月的间隔给药流程，其间需要严密监视药物的不良反应。苏拉明的不良反应非常频繁，主要包括：疲劳、发热、贫血、恶心、过敏性休克、肾毒性、周围神经病变和粒细胞缺乏症等<sup>[35]</sup>。这些不良反应主要在血液中药物浓度较高时发生，因此每次注射药物的总量不能超过1 g<sup>[35]</sup>。

### 3.2 第二阶段治疗药物

g-HAT的第二阶段的治疗，硝呋替莫和依氟鸟氨酸联合用药（nifurtimox-eflornithine combination

表3 WHO推荐HAT不同阶段的治疗药物

| 阶段   | g-HAT                 |   |                                      |   | r-HAT   |  |                             |  |
|------|-----------------------|---|--------------------------------------|---|---------|--|-----------------------------|--|
|      | 第一线治疗药物               |   | 备选治疗药物                               |   | 第一线治疗药物 |  | 备选治疗药物                      |  |
|      | 药物名称                  | 给药方案  | 药物名称                                 | 给药方案  | 药物名称    | 给药方案   | 药物名称                        | 给药方案                                       |
| 第一阶段 | 戊烷脒                   | 4 mg/(kg·d) 肌内注射或是稀释于生理盐水在 2 h 内静脉注射, 连续 7 d  |                                      |   | 苏拉明     | 第 1 天 4~5 mg/kg 静脉注射 (实验性给药), 然后 20 mg/kg 静脉注射, 每周 1 次, 连续 5 周 (每次最大剂量不超过 1 g, 时间分别为第 3、10、17、24 和 31 天) | 戊烷脒 (在没有苏拉明的情况下使用, 可延缓病情发展) | 4 mg/(kg·d) 肌内注射或是稀释于生理盐水在 2 h 内静注, 连续 7 d |
| 第二阶段 | 硝夫替莫和依氟鸟氨酸联合用药 (NECT) | 硝夫替莫 15 mg/(kg·d) 分 3 次口服, 连续 10 d; 依氟鸟氨酸 400 mg/(kg·d), 分两次静脉注射, 每次溶于 250 ml 生理盐水, 在 2 h 内注射完, 连续 7 d <sup>a</sup> | 依氟鸟氨酸 (第二线药物); 美拉肿醇 (第三线药物, 只在复发时使用) | 依氟鸟氨酸, 剂量 400 mg/(kg·d), 分 4 次静脉注射, 每次溶于 100 ml 生理盐水, 在 2 h 注射完, 连续 14 d; 美拉肿醇静脉注射, 剂量 2.2 mg/(kg·d), 连续 10 d | 美拉肿醇    | 2.2 mg/(kg·d), 静脉注射, 连续 10 d   |                             |  |

注: a, 儿童用药, 体质量小于 10 kg, 依氟鸟氨酸稀释于 50 ml 的注射用水; 体质量 10~25 kg, 依氟鸟氨酸稀释于 100 ml 的注射用水。如果无注射用水, 依氟鸟氨酸可以稀释于 5% 的葡萄糖或生理盐水

therapy, NECT) 是首选药, 其次为依氟鸟氨酸单独用药, 再次为美拉肿醇; r-HAT 第二阶段的治疗药物为美拉肿醇。

NECT 是治疗 g-HAT 第二阶段的首选药。从 2009 年起, NECT 开始进入 WHO 的基本药物名录<sup>[1]</sup>。与依氟鸟氨酸单独用药相比较, NECT 联合用药有以下优点: NECT 的治愈率略高 (95%~98%), 致死率稍低 (<1%); 严重的不良反应病例少, 给药简单, 并且有研究报道指出联合用药能避免寄生虫产生抗药性<sup>[35-39]</sup>。NECT 联合给药时, 依氟鸟氨酸仅需要给药 14 次, 每 12 小时 1 次, 连续 1 周; 而依氟鸟氨酸单独给药则需要给药 56 次, 每 6 小时 1 次, 连续 14 d。在 NECT 联合给药中, 硝夫替莫给药后易发生呕吐, 如果给药后 30 min 内发生呕吐, 需再重新给药 1 次。NECT 联合给药的不良反应大多表现为头痛、腹痛和呕吐等, 但通常没有严重的不良反应发生<sup>[35-36, 39-40]</sup>。

由于单独使用依氟鸟氨酸治疗时间更长, 给药更频繁, 药物体积大, 运输成本较高, 因此, 依氟鸟氨酸作为治疗 g-HAT 的第二选择药物, 在没有硝夫替莫的情况下选择使用<sup>[35]</sup>。依氟鸟氨酸对 g-HAT 的治愈率通常为 90%~95%, 致死率小于 2%<sup>[41]</sup>。主要不良反应包括: 发热、搔痒、血压升高、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、头痛、骨髓抑制 (贫血、白细胞减少症、血小板减少症) 等, 一般对症治疗有所缓解<sup>[4]</sup>。

美拉肿醇有严重威胁生命的不良反应, 因此, 只有在无药可选的情况下才使用。用美拉肿醇治疗 r-HAT 患者过程中, 有 5%~18% 的病例会发生严重的脑炎症状, 其中有 10%~70% 的病例会死亡<sup>[42]</sup>。美拉肿醇治疗 g-HAT 比治疗 r-HAT 引起的致死率更高, 两者分别为 9% 和 6%<sup>[43]</sup>。美拉肿醇治疗后, 脑炎症状通常发生在首次治疗后的 1 周, 首先表现为发热、头痛、恶心、呕吐、进而发展成进行性神经紊乱并昏迷或者行为异常<sup>[35]</sup>。因此要密切监测用药后的早期症状, 一旦出现这些症状即可停止使用美拉肿醇并使用地塞米松或安定对症治疗<sup>[44]</sup>。

### 3.3 药物抗性新药

一般来说, 第一阶段治疗药物苏拉明和戊烷脒发生抗药性的概率很小, 苏拉明和戊烷脒治疗失败主要由脑脊液白细胞的计数错误导致的分期错误所致<sup>[30,45]</sup>。但是, 目前已有依氟鸟氨酸和美拉肿醇产生抗性的报道, 某些地区依氟鸟氨酸和美拉肿醇治疗失败比率的上升引起了高度的关注<sup>[30,45-50]</sup>。

由于抗锥虫药物的不良反应大, 用药疗程长, 以及药物抗性的产生, 因此, 百余年以来, 人们不断地致力于研发新的有效的抗锥虫药<sup>[51]</sup>。当前, 抗锥虫新药的研发方向是重点研究能口服, 同时对两个阶段的锥虫都有效的药物<sup>[52-53]</sup>。苯氧硝唑, 一种硝基咪唑口服液, 已进入二期临床试验<sup>[53-54]</sup>; 苯并氧杂硼, 也称为 SCYX-7158, 一种口服剂, 也进入了二期临床试验<sup>[55]</sup>。组蛋白去乙酰化酶抑制剂

(histone deacetylase inhibitors, HDACi) 作为一种抗癌药已进入三期临床试验, 也作为一类新的抗锥虫药物进入人们的视野<sup>[56]</sup>。

#### 4 治疗后的随访

HAT 的治疗完成并不意味着患者已经治愈了。因为体内可能潜伏少量抗原变异的虫体, 几个月后虫体大量增殖会导致复发<sup>[57]</sup>。因此, 治疗后的随访非常重要。一般情况下, r-HAT 在出院后第 1、3、6、12 个月随访<sup>[58-59]</sup>; g-HAT 在出院后第 1、3、6、12、18、24 个月随访, 在条件较差的边远地区, 建议出院后第 6、12、18、24 个月随访<sup>[60]</sup>。任何时候患者感到不舒服都应该去医院就诊。脑脊液中白细胞数是一项重要的指标。一般出院后第 6 个月的每微升脑脊液白细胞数  $\leq 8$  个, 预后较好; 如果第 6 个月的微升脑脊液白细胞数  $\geq 50$  个, 复发的可能性较大<sup>[57,60]</sup>。因此, 在出院后第 6 个月时, 建议同时进行血液、骨髓穿刺液的病原学复查, 同时计数脑脊液中白细胞数, 以此来评估治疗疗效。

#### 5 结 语

HAT 包含了两种不相同的疾病, 其诊断和治疗均相当复杂。HAT 的确诊必须依赖虫种和亚种的鉴定, 而且还须分期, 不同亚种和不同阶段治疗药物完全不同。由于虫体的发现与鉴定是 HAT 确诊的金标准, 但鉴定难度很大, 特别是 g-HAT。因此, 临床上对 HAT 的确诊需要多途径综合分析, 以便对患者实施精确的治疗。HAT 疗程的完成不代表已经治愈, 还需经过 1~2 年的随访以确定患者未复发。诊断和治疗都需要依靠经过专业培训的技术人员完成。随着世界经济高速发展和大规模的人员流动, 输入性 HAT 病例也逐渐增多, 例如仅 2017 年, 我国就报道了两例 HAT<sup>[7,61]</sup>。希望本文所介绍的 HAT 的诊断技术和治疗方案能为临床诊断和治疗提供参考, 为我国输入性锥虫病的防治以及专业人员的培训提供技术支持。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Control and surveillance of African trypanosomiasis. Report of a WHO Expert Committee[J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 2013, 881: - , 1-114.
- [ 2 ] 甘绍伯. 非洲锥虫病[J]. 中国热带医学, 2009, 9(6): 983-984.
- [ 3 ] Franco JR, Simarro PP, Diarra A, et al. Epidemiology of human African trypanosomiasis [J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 257-275.
- [ 4 ] Büscher P, Cecchi G, Jamonneau V, et al. Human African trypanosomiasis[J]. Lancet, 2017, 390(10110): 2397-2409.
- [ 5 ] Franco JR, Cecchi G, Priotto G, et al. Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis: Update to 2014[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(5): e0005585.
- [ 6 ] Simarro PP, Franco JR, Cecchi G, et al. Human African trypanosomiasis in non-endemic countries (2000-2010) [J]. J Travel Med, 2012, 19(1): 44-53.
- [ 7 ] Wang X, Ruan Q, Xu B, et al. Human African trypanosomiasis in emigrant returning to China from Gabon, 2017 [J]. Emerging Infect Dis, 2018, 24(2): 400-404.
- [ 8 ] Chappuis F, Pittet A, Bovier PA, et al. Field evaluation of the CAT/Trypanosoma brucei gambiense on blood-impregnated filter papers for diagnosis of human African trypanosomiasis in southern Sudan[J]. Trop Med Int Health, 2002, 7(11): 942-948.
- [ 9 ] Büscher P, Mertens P, Leclipteux T, et al. Sensitivity and specificity of HAT Sero-K-SeT, a rapid diagnostic test for serodiagnosis of sleeping sickness caused by Trypanosoma brucei gambiense: a case-control study [J]. Lancet Glob Health, 2014, 2(6): e359-e363.
- [ 10 ] Lumbala C, Bessell PR, Lutumba P, et al. Performance of the SD BIOLINE® HAT rapid test in various diagnostic algorithms for gambiense human African trypanosomiasis in the Democratic Republic of the Congo [J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0180555.
- [ 11 ] Bisser S, Lumbala C, Nguertoum E, et al. Sensitivity and specificity of a prototype rapid diagnostic test for the detection of Trypanosoma brucei gambiense infection: a multi-centric prospective study [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(4): e0004608.
- [ 12 ] Camara O, Camara M, Lejon V, et al. Immune trypanolysis test with blood spotted on filter paper for epidemiological surveillance of sleeping sickness [J]. Trop Med Int Health, 2014, 19(7): 828-831.
- [ 13 ] Kagbadouno MS, Camara M, Rouamba J, et al. Epidemiology of sleeping sickness in Boffa (Guinea): where are the trypanosomes[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2012, 6(12): e1949.
- [ 14 ] Reijer PJ, Beckers EJ. Rhodesiense trypanosomiasis, complicated by ascites. A case report [J]. Trop Geogr Med, 1982, 34(3): 274-276.
- [ 15 ] Pyana PP, Ngay Lukusa I, Mumba Ngoyi D, et al. Isolation of Trypanosoma brucei gambiense from cured and relapsed sleeping sickness patients and adaptation to laboratory mice [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2011, 5(4): e1025.
- [ 16 ] Mumba Ngoyi D, Menten J, Pyana PP, et al. Stage determination in sleeping sickness: comparison of two cell counting and two parasite detection techniques[J]. Trop Med Int Health, 2013, 18(6): 778-782.
- [ 17 ] Camara M, Camara O, Ilboudo H, et al. Sleeping sickness diagnosis: use of buffy coats improves the sensitivity of the mini anion exchange centrifugation test [J]. Trop Med Int Health, 2010, 15(7): 796-799.
- [ 18 ] Büscher P, Mumba Ngoyi D, Kaboré J, et al. Improved models of mini anion exchange centrifugation technique (mAECT) and modified single centrifugation (MSC) for sleeping sickness diagnosis and staging [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2009, 3(11): e471.
- [ 19 ] Miézan TW, Meda HA, Doua F, et al. Single centrifugation of cerebrospinal fluid in a sealed pasteur pipette for simple, rapid and sensitive detection of trypanosomes [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2000, 94(3): 293.
- [ 20 ] Büscher P, Deborggraeve S. How can molecular diagnostics



- contribute to the elimination of human African trypanosomiasis [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(5): 607-615.
- [21] Deborggraeve S, Lejon V, Ekangu RA, *et al.* Diagnostic accuracy of PCR in gambiense sleeping sickness diagnosis, staging and post-treatment follow-up: a 2-year longitudinal study [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011, 5(2): e972.
- [22] Kirchhoff LV. Use of a PCR assay for diagnosing African trypanosomiasis of the CNS: a case report [J]. *Cent Afr J Med*, 1998, 44(5): 134-136.
- [23] Deborggraeve S, Büscher P. Molecular diagnostics for sleeping sickness: what is the benefit for the patient [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(6): 433-439.
- [24] 孙懿, 黄韦华, 牛紫光, 等. 1 例输入性非洲锥虫病的病原学鉴定 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2016, 34(4): 350-354.
- [25] Gibson W, Backhouse T, Griffiths A. The human serum resistance associated gene is ubiquitous and conserved in *Trypanosoma brucei rhodesiense* throughout East Africa [J]. *Infect Genet Evol*, 2002, 1(3): 207-214.
- [26] Campillo N, Carrington M. The origin of the serum resistance associated (SRA) gene and a model of the structure of the SRA polypeptide from *Trypanosoma brucei rhodesiense* [J]. *Mol Biochem Parasitol*, 2003, 127(1): 79-84.
- [27] Radwanska M, Magnus E, Claes F, *et al.* Novel primer sequences for polymerase chain reaction-based detection of *Trypanosoma brucei gambiense* [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, 67(3): 289-295.
- [28] Bonnet J, Boudot C, Courtioux B. Overview of the diagnostic methods used in the field for human African trypanosomiasis: what could change in the next years? [J]. *BioMed Res Int*, 2015, 2015: 583262.
- [29] 万学红, 卢雪峰. 诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 327.
- [30] Barrett MP, Vincent IM, Burchmore RJ, *et al.* Drug resistance in human African trypanosomiasis [J]. *Future Microbiol*, 2011, 6(9): 1037-1047.
- [31] Tiberti N, Matovu E, Hainard A, *et al.* New biomarkers for stage determination in *Trypanosoma brucei rhodesiense* sleeping sickness patients [J]. *Clin Transl Med*, 2013, 2(1): 1.
- [32] Amin DN, Ngoyi DM, Nkwachi GM, *et al.* Identification of stage biomarkers for human African trypanosomiasis [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2010, 82(6): 983-990.
- [33] Njamnshi AK, Gettinby G, Kennedy PGE. The challenging problem of disease staging in human African trypanosomiasis (sleeping sickness): a new approach to a circular question [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2017, 111(5): 199-203.
- [34] Pohl G, Bernhard SC, Blum J, *et al.* Efficacy and safety of pafuramidine versus pentamidine maleate for treatment of first stage sleeping sickness in a randomized, comparator-controlled, international phase 3 clinical trial [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(2): e0004363.
- [35] Babokhov P, Sanyaolu AO, Oyibo WA, *et al.* A current analysis of chemotherapy strategies for the treatment of human African trypanosomiasis [J]. *Pathog Glob Health*, 2013, 107(5): 242-252.
- [36] Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, *et al.* Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9683): 56-64.
- [37] Lutje V, Seixas J, Kennedy A. Chemotherapy for second-stage human African trypanosomiasis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(6): CD006201.
- [38] Priotto G, Fogg C, Balasegaram M, *et al.* Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Uganda [J]. *PLoS Clin Trials*, 2006, 1(8): e39.
- [39] Franco JR, Simarro PP, Diarra A, *et al.* Monitoring the use of nifurtimox-eflornithine combination therapy (NECT) in the treatment of second stage gambiense human African trypanosomiasis [J]. *Res Rep Trop Med*, 2012, 3: 93-101.
- [40] Schmid C, Kuemmerle A, Blum J, *et al.* In-hospital safety in field conditions of nifurtimox eflornithine combination therapy (NECT) for *T. b. gambiense* sleeping sickness [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012, 6(11): e1920.
- [41] Priotto G, Pinoges L, Fursa IB, *et al.* Safety and effectiveness of first line eflornithine for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Sudan: cohort study [J]. *BMJ*, 2008, 336(7646): 705-708.
- [42] Chappuis F, Udayraj N, Stietenroth K, *et al.* Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5): 748-751.
- [43] Schmid C, Richer M, Bilenge CM, *et al.* Effectiveness of a 10-day melarsoprol schedule for the treatment of late-stage human African trypanosomiasis: confirmation from a multinational study (IMPAMEL II) [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(11): 1922-1931.
- [44] Reto B, Johannes B, Francois C, *et al.* Human African trypanosomiasis [J]. *Handb Clin Neurol*, 2010, 114: 169-181.
- [45] Kibona SN, Matamba L, Kaboya JS, *et al.* Drug-resistance of *Trypanosoma b. rhodesiense* isolates from Tanzania [J]. *Trop Med Int Health*, 2006, 11(2): 144-155.
- [46] Pyana PP, Sere M, Kaboré J, *et al.* Population genetics of *Trypanosoma brucei gambiense* in sleeping sickness patients with treatment failures in the focus of Mbuji-Mayi, Democratic Republic of the Congo [J]. *Infect Genet Evol*, 2015, 30: 128-133.
- [47] Baker N, de Koning HP, M ser P, *et al.* Drug resistance in African trypanosomiasis: the melarsoprol and pentamidine story [J]. *Trends Parasitol*, 2013, 29(3): 110-118.
- [48] Simarro PP, Diarra A, Ruiz Postigo JA, *et al.* The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organization 2000-2009: the way forward [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011, 5(2): e1007.
- [49] Balasegaram M, Harris S, Checchi F, *et al.* Melarsoprol versus eflornithine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of the Congo [J]. *Bull World Health Organ*, 2006, 84(10): 783-791.
- [50] Robays J, Nyamowala G, Sese C, *et al.* High failure rates of melarsoprol for sleeping sickness, Democratic Republic of Congo [J]. *Emerging Infect Dis*, 2008, 14(6): 966-967.
- [51] 杜金, 朱明彦. 人类非洲锥虫病的治疗研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(6): 1154-1159.
- [52] Field MC, Horn D, Fairlamb AH, *et al.* Anti-trypanosomatid drug discovery: an ongoing challenge and a continuing need [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(7): 447.
- [53] Patrick DA, Gillespie JR, McQueen J, *et al.* Urea derivatives of 2-Aryl-benzothiazol-5-amines: a new class of potential drugs for human African trypanosomiasis [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(3): 957-971.
- [54] Tarral A, Blesson S, Mordt OV, *et al.* Determination of an optimal dosing regimen for fexinidazole, a novel oral drug for the treatment of human African trypanosomiasis: first-in-human studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(6): 565-580.
- [55] Jacobs RT, Nare B, Wring SA, *et al.* SCYX-7158, an orally-active benzoxaborole for the treatment of stage 2 human African trypanosomiasis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011, 5(6):

- e1151.
- [56] Carrillo AK, Guiguemde WA, Guy RK. Evaluation of histone deacetylase inhibitors (HDACi) as therapeutic leads for human African trypanosomiasis (HAT)[J]. Bioorg Med Chem, 2015,23 (16): 5151-5155.
- [57] Priotto G, Chappuis F, Bastard M, *et al.* Early prediction of treatment efficacy in second-stage gambiense human African trypanosomiasis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2012, 6(6): e1662.
- [58] Lejon V, Buscher P. Stage determination and follow-up in sleeping sickness[J]. Med Trop (Mars), 2001, 61(4/5): 355-360.
- [59] Lejon V, Büscher P. Review article: cerebrospinal fluid in human African trypanosomiasis: a key to diagnosis, therapeutic decision and post-treatment follow-up [J]. Trop Med Int Health, 2005, 10(5): 395-403.
- [60] Mumba Ngoyi D, Lejon V, Pyana P, *et al.* How to shorten patient follow-up after treatment for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness[J]. J Infect Dis, 2010, 201(3): 453-463.
- [61] Liu Q, Chen XL, Chen MX, *et al.* *Trypanosoma brucei rhodesiense* infection in a Chinese traveler returning from the Serengeti National Park in Tanzania [J]. Infect Dis Poverty, 2018, 7(1): 50.

(收稿日期: 2018-06-08 编辑: 张争艳)

(上接第 434 页)

推广中国经验, 加快打造“留学中国”品牌, 培养具有全球视野的新时代人才。

目前, 在基础医学教育中, 许多学校将寄生虫学和医学微生物学整合为“病原生物学”, “寄生虫学”已从医学教育学科名录中消失。因为所有病原体与宿主之间的相互关系或相互作用遵循共同的原理, 将致病性微生物和寄生虫整合到以“病原生物”为名的一个病因学范畴, 具有其科学性与合理性, 但从课程设置上仍作为两门独立的课程是必要的。人体寄生虫学教学应立足于我国的医学教育实际, 紧跟全球医学教育的发展趋势, 培养全球卫生人才, 分享中国经验, 共同推动全球热带病控制消除, 共建“健康丝绸之路”, 为“构建人类命运共同体”贡献中国智慧。

#### 参 考 文 献

- [1] 张丽, 丰俊, 张少森, 等. 2017年全国消除疟疾进展及疫情特征分析 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2018, 36(3): 201-209.
- [2] 胡广汉, 许静, 曹淳力, 等. 我国血吸虫病消除阶段健康教育与健康促进面临的挑战及对策 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2018, 30(2): 117-120.
- [3] 汪天平, 操治国. 中国棘球蚴病防控进展及其存在的问题 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2018, 36(3): 291-297.
- [4] 龚雯, 田俊荣, 王珂. “一带一路”跨越时空的宏伟构想[N]. 人民日报, 2014-06-30(6)[2018-07-17].
- [5] 曹淳力, 郭家钢. “一带一路”建设中重要寄生虫病防控面临的挑战与对策 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2018, 30(2): 111-116.
- [6] 夏志贵, 杨曼尼, 周水森. 2011年全国疟疾疫情分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2012, 30(6): 419-422.
- [7] 夏志贵, 丰俊, 周水森. 2012年全国疟疾疫情分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2013, 31(6): 413-418.
- [8] 张丽, 丰俊, 夏志贵. 2013年全国疟疾疫情分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2014, 32(6): 407-413.
- [9] 张丽, 周水森, 丰俊, 等. 2014年全国疟疾疫情分析 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2015, 33(5): 319-326.
- [10] 张丽, 丰俊, 张少森, 等. 2015年全国疟疾疫情分析 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2016, 34(6): 477-481.
- [11] 张丽, 丰俊, 张少森, 等. 2016年全国疟疾疫情分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2017, 35(6): 515-519.
- [12] 朱蓉, 许静. 我国境外输入性血吸虫病的疫情现状与防控思考[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2014, 26(2): 111-114.
- [13] 阮卫, 杨婷婷, 陈华良, 等. 输入性黑热病2例报告[J]. 浙江预防医学, 2012, 24(1): 37-78.
- [14] 杨玥涛, 张敏, 高春花, 等. 两例输入性皮肤利什曼病的诊断与病原体鉴定 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2011, 29(6): 461-464.
- [15] 侯岩岩, 茹孜古丽·朱马洪, 赵江山. 输入性皮肤利什曼病1例[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2016, 34(5): 384.
- [16] 陈念, 金柯, 徐晶晶, 等. 输入性非洲锥虫病一例 [J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(5): 309-311.
- [17] Zhou XN, Qian MB, Priotto G, *et al.* Tackling imported tropical diseases in China [J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 12.
- [18] 新华社. 科普: 去非洲旅行要警惕哪些“怪病” [EB/OL]. (2017-09-03) [2018-07-17]. [http://www.xinhuanet.com/2017-09/03/c\\_1121594186.html](http://www.xinhuanet.com/2017-09/03/c_1121594186.html).
- [19] 吴钊, 田丽丽, 马建新, 等. 北京市5例输入性黄热病病例的流行病学及临床特征分析 [J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2017, 24(1): 7-11.
- [20] 王亚丽, 张晓怡, 任瑞琦, 等. 中国内地25例输入性寨卡病毒病病例流行病学与临床特征分析 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2017, 28(6): 535-537.
- [21] 刘明社, 孙希, 吕志跃, 等. 我国医学院校人体寄生虫学课程建设面临的问题与挑战[J]. 基础医学教育, 2018, 20(1): 1-6.
- [22] 蒋朝东, 段明, 李黎, 等. 肺吸虫病86例误诊原因分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2004, 2(4): 186-187.
- [23] 李黎, 段明, 蒋朝东, 等. 华支睾吸虫病40例临床及误诊、漏诊分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2004, 2(4): 187-188.
- [24] 何战英, 贾蕾, 黄芳, 等. 北京市一起广州管圆线虫病暴发疫情调查[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(10): 1241-1242.
- [25] 姚亚. 旋毛虫病群体发病早期误诊分析 [J]. 临床误诊误治, 2008, 21(6): 55.
- [26] 国家发展改革委, 外交部, 商务部. 推动共建丝绸之路经济带和21世纪海上丝绸之路的愿景与行动 [M]. 北京: 外文出版社, 2015: 7-8.
- [27] World Health Organization. World health statistics [R]. Geneva: WHO. 2015: 8-10.
- [28] 张东辉, 陈琳. 重视医学留学生文化背景多样性, 提高人体寄生虫学教学质量 [J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2012, 53(6): 490-492.
- [29] 陈琳, 马磊, 张东辉, 等. 中国寄生虫种质资源平台在形态学教学中的应用[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2012, 49(2): 155-157.

(收稿日期: 2018-07-17 编辑: 陈勤)