

## 江西省湖区血吸虫病重度流行区实施蒿甲醚预防血吸虫感染的观察

宋 宇<sup>1</sup>, 鲍子平<sup>2</sup>, 高祖禄<sup>1</sup>, 宁 安<sup>1</sup>, 胡启龙<sup>1</sup>, 陈名刚<sup>2</sup>, 陈凡经<sup>1</sup>, 葛 军<sup>1</sup>,  
肖树华<sup>2</sup>, 周晓农<sup>2</sup>, 徐 晶<sup>1</sup>

(1.江西省寄生虫病研究所, 南昌 330046; 2.中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 上海 200025; 3. 南矶乡卫生院, 新建 330127)

【摘要】 目的 观察江西省新建县湖区南矶乡血吸虫病重度流行区用蒿甲醚预防日本血吸虫感染的效果。方法 2004年5月至11月, 以南矶乡的南山岛为试点, 居民以半农半渔为业, 选择6~65岁居民随机分为蒿甲醚一组、蒿甲醚二组和对照组。在服蒿甲醚前30 d, 经粪便血吸虫卵检查后, 全民服单剂吡喹酮40 mg/kg治疗。蒿甲醚一组每半个月服一次蒿甲醚6 mg/kg, 共13次; 蒿甲醚二组每个月服一次蒿甲醚6 mg/kg, 共7次; 对照组服相同剂量的安慰剂。全程用双盲法进行粪检、服药和观察。末次服药后40~60 d作粪检复查。结果 蒿甲醚一组413例的粪检虫卵阳性率为3.4%, 明显低于对照组587例粪检的虫卵阳性率13.5%, 保护率为74.8%; 蒿甲醚二组402例粪检的感染率为10.5%, 与对照组的差别不显著。结论 在血吸虫病传播季节, 每半个月服1次蒿甲醚6 mg/kg, 对湖区重度流行区人群有较好的预防效果, 而每月服一次蒿甲醚的预防效果差。

【关键词】 日本血吸虫; 血吸虫感染; 预防; 蒿甲醚

中图分类号: R532.21

文献标识码: B

## Effect of Oral Artemether in Controlling Schistosomiasis in A Heavy Endemic Area of Nanji Town, Xinjian County, Jiangxi Province

SONG Yu, BAO Zi-ping, GAO Zu-lu, NIN An, HU Qi-long, CHEN Ming-gang, CHEN Fan-jing,  
GE Jun, XIAO Shu-hua, ZHOU Xiao-nong, XU Jing  
( Jiangxi Provincial Institute of Parasitic Diseases, Nanchang 330046, China)

【Abstract】 Objective To study the effect of artemether (Art) in protection of the residents from infection with *Schistosoma japonicum* in a heavily endemic area of Nanji Township located in the Poyang Lake. Methods Nansan islet in Nanji Township was selected as the pilot of the study where most of the residents engaged in semi-agriculture and semi-fishery. From May to November, 2004, the residents aged 6-65 years in the pilot were selected for the study and allocated randomly to Art I group, Art group and the control group. One month before performance of prevention with Art, all the residents were treated orally with praziquantel at a single dose of 40 mg/kg post stool examination. In Art I group, the first dose of 6 mg/kg was given to the residents in late May, followed by repeated dosing every 15 days for 13 doses. In Art group, the same dose of Art was given monthly for 7 months. Placebo (starch, 6 mg/kg) was given to the residents in the control group at the same time as in Art I group. The efficacy was evaluated by stool examination 40-60 days post the last medication. Double blind method was used in stool examination, administration of the drug and observation. Results In Art I group, 14 out of 413 residents examined revealed stool positive with an egg-positive rate of 3.4%, while in the control group, 79 out of 587 residents showed stool positive with egg-positive rate of 13.5%. The difference between the two groups was statistically significant with a protection rate of 74.8%. In Art group, 42 out of 402 residents revealed stool positive with an egg-positive rate of 10.5% which exhibited no significant difference compared with the control group. Conclusion In the heavily endemic area, oral Art given every 15 days during the whole endemic season exhibited a promising preventive effect. But much less effect was seen, when Art was given monthly.

【Key words】 *Schistosoma japonicum*; schistosome infection; prevention; artemether

作者简介: 宋 宇(1949-), 女, 副主任医师, 主要从事血吸虫病临床研究工作。

长江流域江湖洲滩环境复杂、人群血吸虫重复感染率高是该类地区血吸虫病疫情长期难以控制的主要原因。实践证明,在重度流行的湖区,应用吡喹酮人、畜同步化疗,高危易感地带药物灭螺及血防健教等综合治理措施虽然能减轻病情,遏制疫情回升,但较难有效地控制这一地区的血吸虫病疫情<sup>[1-5]</sup>。因此,如何控制重复感染成为人们关注的重要问题。

蒿甲醚是近年研制出来的一个预防日本、曼氏和埃及血吸虫病的药物<sup>[6]</sup>。若能对经常接触疫水的人群通过采用定期服用蒿甲醚这一预防措施,减少因重复接触疫水后的感染,则可望持续降低人群血吸虫感染率,为有效地控制这些地区血吸虫病疫情提供新的方法。动物试验证明,蒿甲醚对 5~21 d 的血吸虫童虫具有很好的杀灭作用,并可增强宿主的免疫力<sup>[7]</sup>。现场观察结果表明,易感人群于血吸虫病传播季节应用蒿甲醚口服预防血吸虫病,其保护率达 70%~100%,在防洪抢险和水上作业人群中应用亦获得很好的预防效果<sup>[8,9]</sup>。为了进一步观察蒿甲醚在血吸虫感染高危地区对人群的保护作用,我们选择了江西省新建县南矶乡的南山岛进行了观察。

1 材料与方法

1.1 试点概况

江西省新建县南矶乡位于鄱阳湖南端,由湖中的南山和矾山两岛组成。南山岛为南北走向,呈钩条状,陆地面积约 250 万平方米,草洲面积约 4 500 万平方米。南山岛有 9 个自然村,人口 3 800 余人,约 95% 的居民以半渔半农为业,即鱼汛期大都举家乘舟船外出捕鱼,人口流动性大,休渔期间则种植蔬菜和养殖鸡鸭等,故村民的居住、生产自然条件相似,接触疫水的方式主要是捕鱼、捡田螺、打藜蒿、采菱角、藕、捉黄鳝和嬉水等。南山岛有三所小学,一所中学。学生在闲暇节假日或寒暑假时,大都参与家庭劳动,接触水草、戏水或随船捕鱼。南山岛属亚热带湿润气候,年平均气温 21~25℃,最高为 39℃,最低为零下 4℃。年平均雨量为 1 340~1 780 mm,雨量集中在 4~6 月。

南矶乡是血吸虫病重度流行区,1960 年的人群血吸虫感染率为 60%,1986 年为 57%,自 1986 年开始南山岛每年采用吡喹酮全民治疗 1 次,易感地带灭螺和全民血防健康教育,至 1998 年居民血吸虫感染率降至 8%。2000~2003 年经粪检,居民血吸虫感染率为 6%~16%,其中男性的感染率较高(表 1)。

表 1 2000~2003 年试点居民血吸虫感染率  
Tab.1 Infection rate of residents with schistosomiasis in pilot sites in 2000~2003

年份	居民感染率 (%)	感染度	男性感染率 (%)	感染度 (EPG)
2000	8.67	119 ±193	13.47	93 ±119
2001	6.38	68 ±123	6.67	56
2002	13.38	57 ±63	16.90	60 ±77
2003	7.41	124 ±138	7.53	141 ±144

1.2 观察对象及分组

本项观察在南矶乡的南山岛设点,选择经常接触疫水的 1 907 名 6~65 岁的居民和学生作为观察对象,并根据年龄、性别、职业和居住地位置随机分为蒿甲醚一组、蒿甲醚二组和对照组。其中蒿甲醚一组 680 人,蒿甲醚二组 594 人,对照组 633 人。

1.3 药物及给药方案

蒿甲醚胶囊每粒含蒿甲醚 100 mg,安慰剂为淀粉胶囊,每粒含 100 mg 淀粉,其大小和颜色与蒿甲醚胶囊相同,均由昆明制药股份有限公司提供。蒿甲醚和淀粉的口服剂量均为 6 mg/kg,体重 60 kg 以上者每次服 4 粒胶囊,60 kg 以下者每次服 3 粒胶囊,学生体重 20 kg 以下者每次服 1 粒胶囊,20~35 kg 每次服 2 粒胶囊,35 kg 以上者每次服 3 粒胶囊。三组于 2004 年 6 月 3 日~6 月 5 日同时开始服首剂蒿甲醚或安慰剂。蒿甲醚一组每半个月服 1 次蒿甲醚,共服 13 次;蒿甲醚二组每月服 1 次蒿甲醚,每次服蒿甲醚后半个月服 1 次安慰剂,总共服蒿甲醚 7 次和安慰剂 6 次;对照组口服安慰剂的时间与次数与蒿甲醚一组和二组相同。整个观察过程包括粪检和发药均采用双盲法,由专业人员上门送药、看服,并查询、观察、记录不良反应和接触疫水情况。

1.4 疗效考核

各组受试居民于末次服药后 40~60 d 用 Kato-Katz 法作粪检(一送,每次观察 4 片),虫卵阳性者测定每克粪便虫卵数 (EPG),计算虫卵阳性率和感染度。

1.5 统计学处理

本项观察正值渔汛期期间,居民大多数举家频繁出湖捕捞,流动性极大,发放药物困难,故工作人员驱舟追踪寻访受试居民,并宽限每次服药在 3 d 内完成。因此,凡同时符合以下情况者,其资料数据纳入统计分析:所有受试居民在实施口服蒿甲醚或安慰剂前一个月均经看服吡喹酮治疗;蒿甲醚一组完成 13 次口服蒿甲醚剂量,蒿甲醚二组完成 7 次蒿甲醚剂量;对照组服完 13 次安慰剂,或虽未服完安慰剂,但在观察期间未离开过疫区。

本研究现场工作开始前,通过了江西省寄生虫病研究所学术委员会对实验法的审查。

观察结果用  $\chi^2$  和 t 检验作分析比较。

2 结果

2.1 基线调查及服药情况

三组居民用 Kato-Katz 法作粪检(一送,每份粪看 4 片),其中蒿甲醚一组完成粪检 460 人,蒿甲醚二组完成粪检 430 人,对照组完成粪检 572 人,血吸虫感染率分别为 8.26%、8.60%和 8.39%(表 2)。本项观察结束时,蒿甲醚一组和蒿甲醚二组完成服药和粪检的居民数分别为 413 人和 402 人,对照组为 587 人。

2.2 效果考核

2.2.1 口服蒿甲醚预防前后血吸虫感染率比较 服药结束时,蒿甲醚一组的感染率 3.39%(14/413)为最低,其次

为蒿甲醚二组 10.45% (42/402), 对照组感染率最高 13.46% (79/587) (表 2)。蒿甲醚一组与对照组相比较具有显著性差异 ( $\chi^2=28.676$ ,  $P<0.01$ ), 保护率为 74.8%; 蒿甲醚一组的感染率亦明显低于蒿甲醚二组 ( $\chi^2=15.858$ ,  $P<0.01$ )。蒿甲醚二组的感染率虽低于对照组, 但差别不显著 ( $\chi^2=2.014$ ,  $P>0.05$ )。在感染度方面亦以蒿甲醚一组为最低, 其次为蒿甲醚二组, 对照组为最高, 但三组相互间的差别均不显著 ( $P>0.05$ , 表 2)。观察对象均未见有急性血吸虫病发生。

与基线调查结果相比, 对照组的感染率由 8.39% 增至 13.46%, 差别非常显著 ( $\chi^2=7.622$ ,  $P<0.01$ ), 感染率的升幅达 60.3%。蒿甲醚一组则由 8.26% 降低至 3.39%, 两者的差别亦显著 ( $\chi^2=9.218$ ,  $P<0.05$ ), 感染率的减幅达 59%。蒿甲醚二组虽然感染率由 8.60% 增至 10.45%, 增幅达 22%, 但两者的差别不显著 ( $\chi^2=0.821$ ,  $P>0.05$ )。

2.2.2 居民和学生口服蒿甲醚预防后的血吸虫感染率比较 (表 3)。

2.2.3 三组观察对象的性别和职业组成情况 (表 4)。

表 2 南矶乡南山岛居民口服蒿甲醚预防前后粪便虫卵阳性率

Tab.2 Egg positive rate of residents in Nanshan islet of Nanji township pre-and post-oral artemether for preventing schistosomiasis

组别	观察人数	预防前				预防后			
		粪检人数	血吸虫虫卵阳性人数	感染率 (%)	EPG (例数)	粪检人数	血吸虫虫卵阳性人数	感染率 (%)	EPG (例数)
对照组	633	572	48	8.39	92 ±27 (48)	587	79	13.46	101 ±29 (79)
蒿甲醚一组 <sup>*</sup>	680	460	38	8.26	91 ±20 (38)	413	14	3.39	69 ±48 (14)
蒿甲醚二组 <sup>**</sup>	594	430	37	8.60	70 ±15 (37)	402	42	10.45	80 ±26 (42)

注: <sup>\*</sup> 每半个月服一次蒿甲醚 6 mg/kg; <sup>\*\*</sup> 每个月服一次蒿甲醚 6 mg/kg; EPG, 每克粪便虫卵数

表 3 南山居民和学生口服蒿甲醚预防后血吸虫感染率比较

Tab.3 Comparison of infection rates between residents and schoolchildren pre-and post-oral artemether for prevention in Nanshan

组别	观察人数		粪检人数		血吸虫卵阳性人数		感染率 (%)	
	居民	学生	居民	学生	居民	学生	居民	学生
对照组	389	244	364	223	49	30	13.46	13.45
蒿甲醚一组 <sup>*</sup>	435	245	254	159	7	7	2.76	4.40
蒿甲醚二组 <sup>**</sup>	372	222	268	134	36	6	13.43	4.58

注: <sup>\*</sup> 每半个月服一次蒿甲醚 6 mg/kg, 共服 13 次; <sup>\*\*</sup> 每个月服一次蒿甲醚 6 mg/kg, 共服 7 次

表 4 蒿甲醚一组、蒿甲醚二组和对照组居民的性别和职业组成 [n(%)]

Tab.4 Distribution of sex and occupation of residents in groups of Art , , and control

组别	居民人数	性别		职业	
		男	女	渔农兼职	学生
对照组	587	318 (54.17)	269 (45.83)	364 (62.01)	223 (37.99)
蒿甲醚一组 <sup>*</sup>	413	217 (52.54)	196 (47.46)	254 (61.50)	159 (38.50)
蒿甲醚二组 <sup>**</sup>	402	224 (55.72)	178 (44.28)	268 (66.67)	134 (33.33)

注: <sup>\*</sup> 每半个月服一次蒿甲醚 6 mg/kg, 共服 13 次; <sup>\*\*</sup> 每个月服一次蒿甲醚 6 mg/kg, 共服 7 次

2.3 不良反应

受试居民服药顺利, 依从性好, 无严重不良反应。蒿甲醚一组有低热 1 例 (37.5 , 反应率 0.2%), 腹泻 2 例 (反应率 0.5%), 腹痛 1 例 (反应率 0.2%), 头痛 2 例 (反应率 0.5%), 头晕 1 例 (反应率 0.2%) 和轻度皮肤过敏 1 例 (反应率 0.2%), 总反应率为 1.9%; 除皮肤过敏者用抗过敏治疗后数天痊愈外, 其余症状均在 1~2 d 内自行消失。蒿甲醚二组头晕 1 例, 头痛 1 例, 腹痛 2 例, 总反应率为 1%, 均不需处理。

3 讨论

在前几次实施蒿甲醚口服预防人群感染血吸虫的观察大都选点在大山区、洲垸和江湖洲滩地区, 人群保护率达 60%~100%<sup>[10]</sup>。但此次是在南矶乡南山岛设点观察, 与过去的试点有所不同, 主要是: 该岛秋冬是半岛, 草洲环绕, 杂草丛生, 钉螺孳生, 而春夏呈湖中孤岛; 绝大多数居民以捕鱼为业, 渔汛期举家游弋于鄱阳湖中, 人口流动性极大, 接触疫水频率高; 渔闲务农, 种植菜蔬, 生活生产

亦频繁接触疫水; 南矾乡是血吸虫病重度流行区, 根据 2000-2004 年资料分析, 南山岛所属草洲的有螺面积为 1 355 ~2 700 万平方米, 其中易感地带约 200 万平方米; 活螺密度在灭螺试点内为 10 ~0.86 只/0.11 m<sup>2</sup>, 非灭螺区内为 0.297 ~1.469 只/0.11 m<sup>2</sup>; 感染螺密度在灭螺试点内为 0.08 ~0.003 只/0.11 m<sup>2</sup>; 非灭螺区为 0.009 ~0.01 只/0.11 m<sup>2</sup>。近 4 年来, 每年实施吡喹酮全民化疗、易感地带灭螺和全民血防健教, 血吸虫感染率有所下降, 但经过一个传播季节, 复又回升, 徘徊于 6% ~16%, 说明重复感染是该地区血吸虫感染率难以持续降低的一个主要原因。因此, 对南山岛易感人群实施蒿甲醚口服预防, 以观察是否能降低人群血吸虫感染率具有很大意义。

在血吸虫传播季节应用蒿甲醚两种给药方案观察的结果表明, 在频繁接触疫水和感染强度大的条件下, 每半个月服一次蒿甲醚 6 mg/kg, 可有效地保护受试居民避免感染血吸虫, 保护率约达 75%, 且感染度亦有所降低。若每月口服一次蒿甲醚, 则保护效果明显降低, 保护率仅约 20%。结果表明, 经过血吸虫病传播季节, 居民和学生的感染率对照组分别为 13.46%和 13.45%; 蒿甲醚一组分别为 2.76% 和 4.40%; 而蒿甲醚二组则分别为 13.43%和 4.58%, 此组学生的感染率较对照组的为低, 可能和此组学生接触疫水的频率和强度不及成人有关。

动物试验资料表明, 虫龄为 7 d 和 14 d 的血吸虫童虫对蒿甲醚最敏感, 21 d 童虫的敏感性有所降低, 而 28 d 以上的成虫则更低。由于蒿甲醚是通过杀死不同发育期的童虫达到预防的目的, 故在持续接触疫水期间, 若蒿甲醚两次给药的间隔时间长达一个月, 则可能有一些对蒿甲醚敏感的童虫发育为敏感性减低的成虫。由此可见, 蒿甲醚在持续接触疫水期间每月服一次药是不适宜的。

本次观察的结果表明, 重复感染是制约南山岛血吸虫感染率持续降低的一个瓶颈。三组受试者同居一岛, 其职业、年龄、性别构成相似, 居住环境相似, 生产、生活方式相同, 接触疫水几率均等。对照组和实验组的居民在血吸虫病传播季节前均经吡喹酮治疗, 但经过一个传播季节后, 居民感染率超过吡喹酮治疗前的, 增幅达 60%。每月口服一次蒿甲醚虽不能有效地预防, 但重复感染似仍得到一定的抑制, 感染率的增幅约 20%。若居民每半个月口服一次蒿甲醚, 则重复感染得到有效地抑制, 感染率与吡喹酮治疗前相比较, 减幅达 59%。根据这些结果, 我们设想若在第 2~3 年, 持续每年对受试人群进行吡喹酮与蒿甲醚的联合应用, 即在血吸虫病传播季节前用吡喹酮治疗, 在传播期开始后于接触疫水期间口服蒿甲醚预防, 则有可能使居民的血吸虫感染率持续降低。由于血吸虫病传播季节长达 6 个月, 若蒿甲醚每半个月服一次, 则至少需要服 12 次, 这无疑会影响服药的依从性, 难以坚持。因此, 根据受试者接触疫水的实际情况服药是适宜的, 即接触疫水 7~14 d 后服首剂蒿甲醚, 持续接触疫水期间, 每半个月服一次, 不足

15 d 的于末次接触疫水后 1 周补服 1 剂; 末次服蒿甲醚后不接触疫水者停服蒿甲醚, 恢复接触疫水后则按上述方法服药<sup>[10]</sup>。

在本次观察中, 由于观察的样本量多和人口流动性大, 虽然要求工作人员严格按计划要求操作, 但受试者进入湖区捕鱼后, 行踪不定, 联系困难, 即使工作人员乘船追踪寻访, 亦往往是事倍功半, 以至因漏服药或缺失粪检而丢失不少样本, 完成全部观察的人数占受试人数的 73.5%。由于蒿甲醚已是一个较成熟和安全的药物, 根据渔民等特殊人群的生产和生活特点, 似应考虑建立一定的组织形式, 让渔民携带蒿甲醚上船按时服药, 并采取相应有效的联系监督机制, 使这一部分人群在血吸虫传播季节能得到有效地预防。

(致谢: 本项工作得到新建县血防站、南矾乡政府、南矾乡向阳村、南矾乡中学、南矾乡中心小学的大力支持, 仅致谢忱!)

#### [参 考 文 献]

- [1] 何 纳, 袁鸿昌, 张绍基, 等. 山丘型疫区人群暴露与血吸虫再感染的研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 1996, 8(3): 129-130.
- [2] 曾小军, 吴福东, 张绍基, 等. 洲岛型重疫区居民选择性化疗后血吸虫再感染观察 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 1996, 8(2): 83-84.
- [3] 郑 江. 中国血吸虫病防治现状及展望[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2003, 15(1): 1.
- [4] WU Z, SHAOJI Z, PAN B, et al. Reinfection with *Schistosoma japonicum* after treatment with praziquantel in Poyang lake region, China [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1994, 25(1): 163-169.
- [5] WU Z, BU K, YUAN L, et al. Factors contributing to reinfection with schistosomiasis japonica after treatment in the lake region of China[J]. Acta Trop, 1993, 54(2): 83-88.
- [6] XIAOSH, YOU J Q, YANG Y Q, et al. Experimental studies on early treatment of schistosomal infection with artemether [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1995, 26(2): 306-318.
- [7] BERGQUIST R, UTZINGER J, CHOLLET J, et al. Artemether triggers high-level resistance against *Schistosoma mansoni* reinfection in the mouse model [J]. Am J Trop Med Hyg, 2004, 71: 774-778.
- [8] XIAO S H, BOOTHE M, TANNER M. The prophylactic effects of artemether against *Schistosoma japonicum* infections [J]. Parasitol Today, 2000, 16(3): 122-126.
- [9] UTZINGER J, KEISER J, SHUHUA X, et al. Combination chemotherapy of schistosomiasis in laboratory and clinical trials [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(5): 1487-1495.
- [10] 肖树华. 蒿甲醚防治血吸虫病的研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2005, 17(4): 310-320.

[收稿日期: 2006-08-20; 修回日期: 2006-09-17]