

## · 综述 ·

# 血吸虫病疾病负担的量化

贾铁武 姚嘉文 邓瑶 周晓农 吴晓华

目前, 血吸虫病仍然高度流行于世界许多地区, 包括非洲、中东、菲律宾、亚洲大陆、加勒比海国家和南美, 这些国家的卫生决策者仍面临着持续挑战。长期以来, 关于血吸虫病对世界卫生的相对影响一直是不同卫生议程中专家们激烈争议的问题。过去 50 年间, 血吸虫病的危害在其流行区总是被列在各种传染病之末<sup>[1, 2]</sup>。对于不熟悉此领域的人, 这个问题看来还没有解决, 在全球实现血吸虫病的优先控制仍是个问题。正如 50 年前 Farooq 所言“这是一个隐匿而凶险的慢性疾病 (血吸虫病), 它缺少重大传染病通常在流行区所具有的戏剧性表现, 因此得不到应有的关注”。

在 2001 年日内瓦召开的“WHO 血吸虫病与土源性线虫病专家委员会”的防治会议上, 专家们普遍认为“血吸虫病的疾病负担被严重低估了, 亟待修订”。从此, WHO 针对全球血吸虫病疾病负担量化问题开展了一系列广泛的工作, 具体做法是系统地回顾有关感染率和疾病个体影响的已有证据<sup>[4~7]</sup>, 并在新近开展的大规模国家和地区控制项目中编制了主要数据的收集计划<sup>[8, 9]</sup>。这些努力的目的在于对血吸虫病相关的患病率与死亡率做出更好的循证估计, 以便为公共卫生决策提供信息支持。哈佛大学的 Michaud 及其同事通过系统比较分析全球疾病负担 (the global burden of disease and injury, GBD) 项目与 WHO 专家委员会关于血吸虫病全球疾病负担评价的差异, 认为血吸虫病的疾病负担的确是被低估了, 主要表现为: 失能权重被估得很低, 仅为 0.005/0.006; 没有按种系分别进行评价 (而埃及血吸虫病与曼氏和日本血吸虫病的病理过程截然不同); 没有全面考虑不同临床阶段 (急性、慢性、晚期血吸虫病等) 的伤残后果。并认为缺乏有效的流行病学数据也是无法精确估计其疾病负担的重要原因之一。在这样的背景下, 一个重要问

题就是如何表述血吸虫病—在我们的决策中考虑的是“感染”本身还是由现存“感染”所最终导致的“疾病”? 很显然任何程度的血吸虫感染都会使人类宿主产生明显的炎症反应, 会使许多人出现不可忽视的亚临床病症, 部分人出现临床病症, 甚至会导致少部分感染者的早逝。由埃及血吸虫、曼氏血吸虫或日本血吸虫引起的慢性血吸虫病的症状和体征在出版的文献中都已有很好的描述<sup>[11~14]</sup>。然而, 在观察临床后果对病人躯体和社会表现的最终影响时, 其伤残效果 (disabling effects) 却未被确定。考虑到世界卫生组织将“健康”定义为“躯体、心理和社会方面的完好状态”, 以前对血吸虫病健康负担的“客观”评价可能低估了其公共卫生重要性。尽管从个体和社会的角度而言, 血吸虫病对躯体的诸多影响都会造成显著的社会、经济损失, 但是没有紧迫卫生保健需求的那些感染后果却已被忽略不计。在多重寄生虫感染的情况下或疾病过程中, 试图将血吸虫病所致的贫血或营养不良剥离出来讨论是困难的, 通常的分析策略是将这些结果视为“不能明确归因于血吸虫病的独立作用”而被忽略掉。

从卫生决策层面看, 稀缺卫生资源的分配必须基于对不同健康状况相对危害的客观比较, 从而尽可能有效地分配卫生资源以实现人群健康的全面改善。在这类分析中, 分析的时间框架和角度会严重影响干预措施价值的判定。因此, 从多个角度重新认真评价血吸虫病的疾病负担就变得十分必要了。

## 一、正确量化疾病负担的重要性

近年来, 为了获得可靠的决策依据, 人们对像 DALY 这样的人群健康综合测量法的兴趣越来越浓。在确定研究和控制项目投资优先权时, 通常要考虑疾病负担的大小。质量调整生命年 (Quality-adjusted life year, QALY) 和伤残调整寿命年 (disability-adjusted life year, DALY) 是以时间为测量尺度的人群健康综合测量法, 量化的是不同健康状况或疾病所造成全部健康危害或负担的总和。他们为资源分配提供了一个效用分析 (utilitarian

作者单位: 2000251 上海, 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所 (贾铁武、姚嘉文、周晓农、吴晓华), 江苏省血吸虫病防治研究所 (邓瑶)

analysis) 框架,通过追求单位货币成本所获健康效用的“最大化”实现对干预人群或干预措施的优选。由世界卫生组织和世界银行联合发起,1990~1996 年间逐步发展起来的全球疾病负担项目使 DALY 成为测量疾病负担的新工具,国际卫生规划多个部门广泛地将其作为人群健康的度量指标。

这类健康效用测量指标并不是毫无争议<sup>[17-20]</sup>。批评者指出健康调整的生命年(health-adjusted life years, HALY)虽然力图客观地评价人群健康状况,但“没有优先考虑病得最重者”、“歧视治愈无望的人”、“无法量化治疗前后的差异(如挽救的是生命时间还是健康状况的改善)”。而 QALYs 和 DALYs 的计算中存在固有的年龄偏倚(age-bias),计算 DALYs 所用的年龄权重比较清楚地说明了这个问题。此外,疾病别伤残权重(disease-specific disability weights)的确定并没有考虑社会、文化或环境背景的差异,从而使弱势人群的疾病负担明显地被低估。然而,公共卫生投入优先顺序的确定事实上取决于不同干预措施的费用-效果,因此现在有必要对疾病负担的评估方法加以评价和修订。创立 DALY 的目的在于“减少流行病学评价的主观性,从而尽可能客观地评价某病的死亡或伤残危害”。但正如某高级调研员所言:“荒谬的是,一旦某测量指标被使用,它就会影响政策讨论。它将渗透决策者的思维,成为主题文化的一部分。DALY 现在被标准化地应用,因此成为了标准的测量方法”。

在 1996 年全球疾病负担估算中,世界卫生组织和世界银行公布用于血吸虫病的年龄别伤残权重(age-specific disability weights)为 0.005~0.006,伤残程度仅相当于面部白斑。1995 年,日内瓦的一个专家组会议通过比较一系列伤残状况,用人数替换法(person-trade-off protocol, PTO)推敲出了伤残权重表。尽管不同传染性和非传染性疾病的伤残程度推导过程和排序结果是可重复的,但在许多寄生虫传染病工作者看来,这种通过“Delphi”法(专家法)得来的血吸虫病和其它蠕虫感染的权重大小却低得异乎寻常。也许是专家组对血吸虫病的躯体损害并不熟悉,导致他们严重低估了人类血吸虫病的伤残损失。Murray 注意到:“对某健康状态的认识会严重影响社会偏好值评价(preference evaluations)的结果,认识不足常得出更低的效用权重……”<sup>[16]</sup>。通过分析总结, DALY 项目

的与会者一致认为:“必须将全球疾病负担(包括计算 DALY)看做是一个持续发展的过程,需不断地对其方法、数据和结果加以修订”。因此,现在有必要对血吸虫病的 DALY 加以重新评价。

## 二、重新评价血吸虫病的疾病负担

评价全球血吸虫病疾病负担的关键在于:1)感染的流行率;2)感染持续时间;3)感染所致的寿命年损失;4)发生感染的起始评估年龄;和 5)感染状态下的人均伤残程度。为避免从前 GBD 评价中所存在的局限,就应该区分对待急性感染及其引起的相关病症(infection-related morbidity)和慢性感染及其引起的累积病症(cumulative morbidity)。评价内容应包括可归因于血吸虫病的主要慢性病症,即慢性腹泻、腹痛、贫血、营养不良和认知缺陷等在 GBD 评价中被忽略的部分。相对于经常被高估的死亡人数(为明确的“硬性”指标,更容易测量),由于个体对慢性疾病的适应性,慢性病症却常常被低估。我们必须认识到,血吸虫病相关重症的出现有时间滞后性。如果应用年龄权重(age-weighting)的话,还应该考虑到 20~30 岁组的伤残损失是 10~20 岁组早期感染所致的迟发性后果。

## 三、重新评价血吸虫感染率和相关临床症状的患病率

2000 年, Chitsulo 和他的同事们公布了 WHO 全世界和各个国家血吸虫病流行率的估计数据。他们的估计结果显示:1995 年全球有 1.93 亿病人,有 6.52 亿人口受感染的威胁。到 2003 年中期,数据已被更新,估计至少有 7.79 亿人受感染威胁,感染者人数为 2.07 亿。受 WHO 专家委员会的委托, van der Werf 及其同事<sup>[6]</sup>认真回顾了非洲撒哈拉以南地区已发表和未发表数据,发现该地区的感染者占全球血吸虫感染总数的 85%以上,其中埃及血吸虫感染者 1.12 亿人、曼氏血吸虫感染者 0.54 亿人。在可能的流行区,血吸虫病相关症状和体征(即疾病后果)的发病危险与流行率有关。通过对较大的报告单位(地区)不同传染源(虫种)的调整,流行率与感染度之间、感染度与临床发病危险之间存在明显的联系。由此可推测,估计有 7 000 万埃及血吸虫感染者在过去两周内出现血尿, 8 800 万和 1 800 万感染者分别有轻微和重度的膀胱病变。在曼氏血吸虫感染者中,估计有 440 万感染者有血便, 850 万感染者有肝肿大。由于有效数据的缺乏或存在分

歧,目前还无法对血吸虫病相关的其它病症以及死亡率做出可靠的估计。

最近一项独立的疾病负担研究表明,与 GBD 和 WHO 专家委员会的评价结果相比,感染率估计结果基本一致,但是血吸虫病的病死率估计却相差 10 倍以上,说明在死亡估计方面存在着高度的不确定性。该研究还指出:“病情评价 (morbidity assessment) 是否应纳入的疾病后果的清单还没有达成共识。尚缺乏不同的非致死性健康结局 (non-fatal health outcomes) 人群分布和病程的有效经验证据……在健康结局的最终选择上 (在疾病负担评价中) 还存在严重障碍”。

如今,血吸虫病控制规划已在乌干达、坦桑尼亚、赞比亚、布基纳法索、尼日尔和马里启动,另外在桑给巴尔和喀麦隆也开展了社会人群的血吸虫病控制项目。项目标准操作程序在不同国家的应用将会得出有关感染负担及病情的大量数据,同时可获得长期治疗对疾病影响的详细效果,包括营养不良、贫血和学习成绩等间接病情指标<sup>[8,9]</sup>。

#### 四、血吸虫病相关伤残结局的研究进展

尽管上述分析提供了关于血吸虫感染及其临床结果所致全球负担的较准确数据,但必须认识到身体缺陷或异常与伤残或功能障碍间并不必然存在着直接联系。疾病的危害性更多地取决于个体对病情的适应性、是否存在有合并症、社会环境和潜在的歧视以及社会支持程度。GBD 并没有抓住血吸虫病危害的全部,WHO 专家的观点遭到置疑。King 等人对 1921~2002 年的 135 篇关于个体功能性结局评价的论文进行了 Meta 分析,结果显示血吸虫病的主要功能性结局包括劳动能力下降、劳动或游戏能力受限、劳动收入减少、家务劳动受限、自理能力下降、信仰活动减少、入学率下降、学习成绩下降、认知能力下降和卫生保健需求增加。依据血红蛋白下降的综合效应大小 (effect size) 和各类病征的加权合并比值比 (weighted odds-ratio estimates),还推导出血吸虫病伤残权重的代理值为 0.02~0.15。作为研究全球卫生政策的权威专家,King 建议用 0.02~0.15 的伤残权重替代全球疾病负担项目 (Global Burden of Disease programme) 中采用的 0.005 血吸虫病权重值,以此概况血吸虫病例的人均失能程度。Finkelstein 等人用决策树法所获得的日本血吸虫病总 DW 为

0.130,并认为 GBD 的评价方法严重低估了全球血吸虫病的疾病负担,即使对伤残权重做最保守的估计也应是国际标准值的 10 倍。上述两研究为文献法,而贾铁武等采用欧洲生命质量量表 (EQ-5D+C 量表) 对慢性日本血吸虫病人的生命质量与健康状况进行了测量,慢性日本血吸虫病总的 DW 应为 0.192,年龄别 DW 应在 0.095~0.246 之间,首次通过现场病人群体的调查证实血吸虫病的伤残权重确被严重的低估了。King 等最近发表的综述认为,与被忽略热带病 (Neglected Tropical Diseases, NTDs) 相关的疾病负担均被低估了,呼吁 GBD 项目能够对此类疾病的负担予以重新评价。2007 年 8 月在中国云南省丽江市举办“亚洲血吸虫病及重要蠕虫病网络第七次工作会议及寄生虫病疾病负担评价培训班”国际会议上,King 对亚网部分专家进行了疾病负担研究方法的培训。2008 年 10 月在韩国济州岛举办的“第 17 次热带病与疟疾国际会议” (XVIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria) 仍将对 NTDs 的疾病负担的研究方法与进展加以深入探讨。

#### 五、修订流行率估计和伤残权重的意义

上述估计使血吸虫病疾病负担的定量评价产生了很大的差异。尽管 DALY 有许多已知的局限性,但如果我们的工作还要继续在 DALY 体系中进行,那么在做费用-效用分析时,就应该将这些新近的循证性估计结果用于对疾病负担的更精细评价。地区别和国家别感染率估计经修订后会进一步提高,这会直接导致 DALY 值的增长。血吸虫病伤残权重被建议增长 4~30 倍,也会直接使 DALY 值出现相应比例的增加。前面曾谈到,鉴于感染的长期性和较严重病症的迟发性 (相对于感染峰),对年龄权重是否适用于修正血吸虫病的 DALY 结果是有争议的。是否应用年龄权重在 GBD 项目中就颇受争议。消除有争议的 DALY 年龄权重后,由于儿童的感染率较高,会进一步提高血吸虫病的 DALY 值。不管血吸虫病的 DALY 估计值如何变化,其全部危害在全球卫生负担中的排序仍将在疟疾和结核病之后<sup>[21, 26]</sup>。然而,伤残权重的变化会明显降低单位 DALY 的干预成本,从每避免一个 DALY 损失花费 22 美元减少到 1~6 美元。这样,就可以和扩大免疫规划 (Expanded Programme for Immunization, EPI; 每减少一个



DALY需花费 12~17 美元)及其它卫生行动的伤残预防费用相比较了。

综上所述,DALY 是否是测量血吸虫病伤残的恰当尺度还是个问题。难道对该病及其并发症的普遍无知会使其永远作为一个被忽视的疾病隐匿在弱势人群中?难道用于计算 DALY 的年龄权重真的适用于这样一种可能持续半生的时间,且其晚期病状的出现明显滞后于感染发生的慢性疾病?

#### 参 考 文 献

- 1 Farooq M. Medical and Economic Importance of Schistosomiasis. *J Trop Med Hyg*, 1964, 67:105-112.
- 2 Forsyth DM. A longitudinal study of endemic urinary schistosomiasis in a small East African community. *Bull World Health Organ*, 1969, 40(5):771-783.
- 3 易哲生, 黄令霞. 晚期血吸虫病肝硬化与肝炎后肝硬化 B 超观察的比较. *湖南血防科技*, 1992, 1:25-26.
- 4 King CH, Dickman KTisch DJ. Reassessment of the cost of chronic helminthic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis. *The Lancet*, 2005, 365(9470):1561-1569.
- 5 Michaud CM, Gordon WS, Reich MR. The global burden of disease due to schistosomiasis: schistosomiasis research program working paper series. Cambridge, MA, USA: Harvard Center for Population and Development Studies, Harvard School of Public Health, 2004: 1-41.
- 6 van der Werf MJ, de Vlas SJ, Looman CW, et al. Associating community prevalence of *Schistosoma mansoni* infection with prevalence of signs and symptoms. *Acta Trop*, 2002, 82(2):127-137.
- 7 van der Werf MJ, de Vlas SJ, Brooker S, et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Trop*, 2003, 86(2-3): 125-139.
- 8 Brooker S, Whawell S, Kabatereine NB, et al. Evaluating the epidemiological impact of national control programmes for helminths. *Trends Parasitol*, 2004, 20(11):537-545.
- 9 Southgate VR, Rollinson D, Tchuente LA, et al. Towards control of schistosomiasis in sub-Saharan Africa. *J Helminthol*, 2005, 79(3):181-185.
- 10 袁平. B 型超声对血吸虫病所见及临床分析. *中国超声诊断杂志*, 2004, 5(3):216-217.
- 11 Olveda RM. Disease in schistosomiasis japonica. In: Mahmoud AAF, ed. *Schistosomiasis*. London, Imperial College Press, 2001:361-390.
- 12 Ouma JH et al. Disease in schistosomiasis mansoni in Africa. In: Mahmoud AAF, ed. *Schistosomiasis*. London, Imperial College Press, 2001:333-360.
- 13 Prata A. Disease in schistosomiasis mansoni in Brazil. In: Mahmoud AAF, ed. *Schistosomiasis*. London, Imperial College Press, 2001:297-332.
- 14 King CH. Disease in schistosomiasis haematobia. In: Mahmoud AAF, ed. *Schistosomiasis*. London, Imperial College Press, 2001:265-296.
- 15 Gryseels B. The relevance of schistosomiasis for public health. *Trop Med Parasitol*, 1989, 40(2):134-142.
- 16 Murray CJ, Salomon JAMathers C. A critical examination of summary measures of population health. *Bull World Health Organ*, 2000, 78(8):981-994.
- 17 Anand S, Hanson K. Disability-Adjusted Life Years: a critical review. *Public Health, Ethics, and Equity*, 2004, 16: 685-702.
- 18 Arnesen T, Nord E. The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability adjusted life years. *Lepr Rev*, 2000, 71(2):123-127.
- 19 Reidpath DD, Allotey PA, Kouame A, et al. Measuring health in a vacuum: examining the disability weight of the DALY. *Health Policy and Planning*, 2003, 18(4):351-356.
- 20 Schwappach DL. Resource allocation, social values and the QALY: a review of the debate and empirical evidence. *Health Expect*, 2002, 5(3):210-222.
- 21 Gold MR, Stevenson DFryback DG. HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population Health. *Annu Rev Public Health*, 2002, 23:115-134.
- 22 Murray CJL, Lopez AD, eds. *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA, USA: Harvard School of Public Health, 1996.
- 23 Chitsulo L, Engels D, Montresor A, et al. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop*, 2000, 77(1): 41-51.
- 24 Steinmann P, Keiser J, Bos R, et al. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(7):411-425.
- 25 King CH, Bertino AM. Asymmetries of poverty: why global burden of disease valuations underestimate the burden of neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008, 2(3):e209.
- 26 Bergquist NR, Leonardo LR Mitchell GF. Vaccine-linked chemotherapy: can schistosomiasis control benefit from an integrated approach?. *Trends Parasitol*, 2005, 21(3):112-117.

(收稿日期 2008-04-21 编辑 李启扬)