

• 调查报告 •

上林县输入性间日疟和卵形疟与 G6PD 缺乏
患者流行病学调查研究*覃宇城¹, 潘茂华^{1△}, 李海连¹, 温秀峰¹, 周金花¹, 林康明²,李利红¹, 杨照青³, 黄亚铭^{1,2,3}

(1. 上林县人民医院感染性疾病科/国家热带病研究中心-上海交通大学医学院附属瑞金医院
寄生虫病等感染性疾病临床研究联盟, 广西 南宁 530500; 2. 广西壮族自治区疾病预防控制中心
原虫病科, 广西 南宁 530028; 3. 昆明医科大学基础医学院, 云南 昆明 650500)

[摘要] **目的** 统计分析上林县输入性间日疟和卵形疟与葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏患者流行病学特征, 为疟疾防治提供科学依据。**方法** 收集上林县人民医院 2017 年 6 月 18 日至 2023 年 3 月 29 日入院治疗输入性疟疾患者的数据进行整理分析。**结果** 收治输入性疟疾患者共 578 例, 其中恶性疟患者占 40.48% (234/578), 需要伯氨喹进行根治的间日疟、卵形疟及混合感染患者占 37.54% (217/578); 其中 G6PD 缺乏患者占 10.90% (63/578), 需根治的 G6PD 缺乏患者占 9.68% (21/217)。**结论** 上林县需要根治的输入性间日疟和卵形疟患者较多, 特别是对 G6PD 缺乏又需根治的患者应加强管理, 预防二代病例的出现。

[关键词] 输入性疟疾; 间日疟; 卵形疟; G6PD 缺乏; 根治治疗; 流行病学调查

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.05.023

中图法分类号: R183

文章编号: 1009-5519(2024)05-0828-04

文献标识码: A

Epidemiological investigation of imported vivax malaria, ovale malaria
and G6PD deficiency patients in Shanglin County*

QIN Yucheng¹, PAN Maohua^{1△}, LI Hailian¹, WEN Xiufeng¹, Zhou Jinhua¹,
LIN Kangming², LI Lihong¹, YANG Zhaoqing³, HUANG Yaming^{1,2,3}

(1. Department of Infectious Diseases, the People's Hospital of Shanglin/National Tropical Disease
Research Center-Clinical Research Alliance of Infectious Diseases such as Parasitic Diseases in
Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Nanning, Guangxi
530500, China; 2. Department of Protozoa, Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for
Disease Control and Prevention, Nanning, Guangxi 530028, China; 3. College of Basic Medical,
Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the epidemiological characteristics of imported vivax malaria, ovale malaria and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Shanglin County, and to provide a scientific basis for malaria prevention and control. **Methods** The data of patients with imported malaria admitted to the People's Hospital of Shanglin from June 18, 2017 to March 29, 2023 were collected and analyzed. **Results** A total of 578 patients with imported malaria were admitted, of which 40.48% (234/578) were falciparum malaria patients, and 37.54% (217/578) were vivax malaria, oval malaria and mixed infection patients who needed primaquine for radical treatment. Among them, G6PD deficiency patients accounted for 10.90% (63/578), and G6PD deficiency patients requiring radical treatment accounted for 9.68% (21/217). **Conclusion** There are more patients with imported vivax malaria and ovale malaria who need to be cured in Shanglin County, especially for patients with G6PD deficiency who need to be cured, management should be strengthened to prevent the occurrence of second-generation cases.

[Key words] Imported malaria; Plasmodium vivax; Oval malaria; G6PD deficiency; Radical treatment; Epidemiological investigation

间日疟和卵形疟患者的根治需要服用伯氨喹, 而
面临葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏的患者极易出

现溶血现象, 对于 CYP2D6 基因缺陷的患者服用伯氨
喹无法达到根治的效果, 如果未经根治或根治不彻底

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(U1802286; 31860604); 广西壮族自治区卫健委科研项目(Z-A20231282; Z-A20221274; Z20190892)。

作者简介: 覃宇城(1979—), 本科, 主任医师, 主要从事传染病临床救治工作。△ 通信作者, E-mail: pmh-5221532@163.com。

的间日疟和卵形疟患者将成为潜在的传染源^[1]。国内近几年的输入性疟疾患者中,间日疟和卵形疟患者数量在不断增多^[2-3],2017 年以后,上林县输入性疟疾患者中间日疟、卵形疟及 2 种疟原虫混合感染的患者占比达到了 37.54%^[5]。上林县居民中有 85.00% 属于壮族和其他少数民族,同时根据上林县人民医院住院患者大数据分析结果显示,需要根治的输入性间日疟和卵形疟患者中存在 G6PD 缺乏的患者占 9.68%^[5]。因此,有必要对上林县输入性疟疾尤其是间日疟和卵形疟患者与 G6PD 缺乏患者之间的关系进行流行病学特征分析研究,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 以上林县前往非洲和东南亚等各疟疾流行区的务工人员,返乡后因疟发病到上林县人民医院就诊住院治疗的患者为研究对象。

1.2 研究方法

1.2.1 数据收集 通过医院数据库及病案室收集资料,对 2017 年 6 月 18 日至 2023 年 3 月 29 日上林县疟发病入院治疗患者的数据进行整理分析,均有非洲和东南亚各国务工史。

1.2.2 血样采集及检测 对就诊患者均采集厚薄血片,采用姬姆萨颜色液,按 A 液:B 液=1:7 的浓度配制成姬姆萨工作液进行染色,在光学显微镜油镜头下镜检,并对疟原虫阳性患者进行疟原虫虫种分类。

1.2.3 G6PD 检验 对疟原虫阳性患者均进行

G6PD 检验,该院检验科 G6PD 正常参考值为 1 300~10 000 U/L,低于此参考值则判断为 G6PD 缺乏患者,并进行统计分析。

1.3 数据处理 采用 Excel2010 版软件进行数据统计及图表制作。

2 结果

2.1 总体情况 2017 年 6 月 18 日至 2023 年 3 月 29 日,上林县人民医院入内治疗的输入性疟疾患者共 578 例,其中恶性疟、间日疟和卵形疟分别为 234、25、179 例,恶性疟患者占比为 40.48%(234/578)。需要采取抗疟药物进行根除治疗的间日疟、卵形疟及间日和卵形 2 种疟原虫混合感染患者占比为 37.54%(217/578),临床诊断患者(这类患者有明确的流行病学史,有典型疟疾临床表现,主要是就诊前已自行使用青蒿素类药物方可做出临床诊断)占比为 20.93%(121/578)。在 578 例输入性疟疾患者性别方面,除 2 例分别来自湖南和广东的女性,其余均为男性。患者年龄最小为 17 岁(福建省宁德市),最大为 67 岁(上林县明亮镇)。全国新型冠状病毒感染(COVID-19)大流行 3 年期间(2020—2022 年)因疫情管控等原因导致输入性疟疾患者明显减少,但 2023 年后由于国家疫情管控政策的调整,随着出入境往来人员的增多,输入性疟疾患者又开始有增多的趋势,详细情况见表 1、图 1。

表 1 2017—2023 年上林县输入性疟疾患者疟原虫分类及 G6PD 缺乏患者分布[n(%)]

日期	n	恶性疟	间日疟	卵形疟	三日疟	恶性+卵形+三日	卵形+间日	卵形+三日	临床诊断	G6PD 缺乏
2017 年 6 月 18 日至 12 月 31 日	136	48(35.29)	3(2.21)	45(33.09)	1(0.74)	1(0.74)	0	0	38(27.94)	14(10.29)
2018 年 1 月 1 日至 12 月 30 日	185	83(44.86)	5(2.70)	53(28.65)	2(1.08)	5(2.70)	2(1.08)	1(0.54)	34(18.38)	21(11.35)
2019 年 1 月 1 日至 12 月 30 日	150	69(46.00)	2(1.33)	36(24.00)	2(1.33)	1(0.67)	0	0	40(26.67)	18(12.00)
2020 年 1 月 1 日至 12 月 30 日	54	19(35.19)	1(1.85)	25(46.30)	0	0	0	0	9(16.67)	6(11.11)
2021 年 1 月 1 日至 12 月 30 日	13	0	1(7.69)	12(92.31)	0	0	0	0	0	2(15.29)
2022 年 1 月 1 日至 12 月 30 日	15	2(13.33)	7(46.67)	4(26.67)	0	1(6.67)	1(6.67)	0	0	2(13.33)
2023 年 3 月 29 日至 3 月 29 日	25	13(52.00)	6(24.00)	4(16.00)	1(4.00)	1(4.00)	0	0	0	0
合计	578	234(40.48)	25(4.33)	179(30.97)	6(1.04)	9(1.56)	3(0.52)	1(0.17)	121(20.93)	63(10.90)

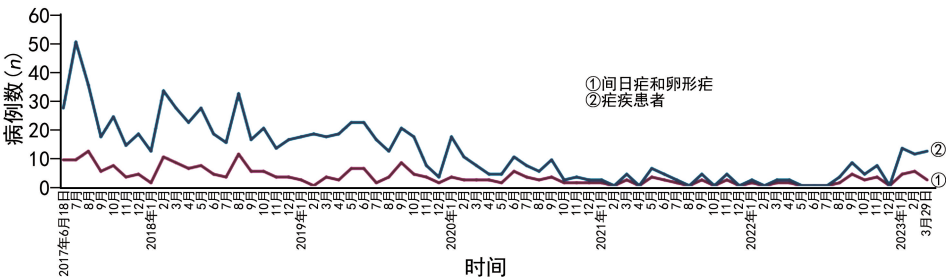


图 1 2017 年 6 月 18 日至 2023 年 3 月 29 日上林县输入性疟疾入院患者与间日疟和卵形疟患者分布

2.2 G6PD 缺乏患者情况 输入性疟疾患者 578 例中,G6PD 缺乏患者共 63 例,占比为 10.90%(63/578),需要采用伯氨喹根治并且具有急性溶血风险的间日疟、卵形疟及两类混合感染的患者共 21 例,占需要根治患者总数的 9.68%(21/217),63 例 G6PD 患者中恶性疟

33 例(52.38%)、间日疟 2 例(3.18%)、卵形疟 16 例(25.40%)、三日疟 1 例(1.59%)、间日疟+卵形疟 1 例(1.59%)、恶性疟+卵形疟 2 例(3.18%)、临床诊断 8 例(12.70%)。

2.3 感染国家分类 98.62%(570/578)的输入性疟

疾患者在非洲 18 个国家感染,排名前 2 位的为加纳和喀麦隆,占比分别为 43.94%(254/578)和 11.94%(69/578)。63 例 G6PD 缺乏的疟疾患者在非洲 12 个国家感染,详细情况见表 2。

表 2 2017—2023 年上林县输入性疟疾患者感染国家分布(<i>n</i> =578)				
国家	<i>n</i>	占比(%)	G6PD 缺乏患者	
			<i>n</i>	占比(%)
加纳	254	43.94	23	9.06
喀麦隆	69	11.94	7	10.14
科特迪瓦	55	9.52	6	10.91
刚果布	42	7.27	5	11.90
刚果金	35	6.06	7	20.00
中非	19	3.29	1	5.26
利比里亚	18	3.11	1	5.56
莫桑比克	18	3.11	4	22.22
埃塞俄比亚	16	2.77	1	6.25
塞拉利昂	16	2.77	2	12.50
加蓬	13	2.25	2	15.38
苏丹(南)	4	0.69	2	50.00
乌干达	3	0.52	0	0
几内亚	3	0.52	0	0
尼日利亚	2	0.35	0	0
安哥拉	1	0.17	0	0
利比亚	1	0.17	0	0
坦桑尼亚	1	0.17	0	0
柬埔寨	1	0.17	0	0
老挝	1	0.17	0	0
缅甸	1	0.17	0	0
不详	5	0.87	2	40.00
合计	578	100.00	63	10.90

2.4 全县各乡镇分布 COVID-19 大流行前后,输入性疟疾患者在全县 11 个乡镇均有分布,排名前 3 位的是明亮镇、巷贤镇和大丰镇,患者占比分别为 37.02%(214/578)、20.59%(119/578)和 19.55%(113/578),G6PD 缺乏的疟疾患者分布在全县的 8 个乡镇,详细情况见表 3。

表 3 2017—2023 年上林县输入性疟疾患者各乡镇分布(<i>n</i> =578)				
乡镇	<i>n</i>	占比(%)	G6PD 缺乏患者	
			<i>n</i>	占比(%)
明亮镇	214	37.02	22	10.28
巷贤镇	119	20.59	12	10.08
大丰镇	113	19.55	15	13.27
西燕镇	38	6.57	3	7.89
澄泰乡	20	3.46	2	10.00
镇圩乡	6	1.04	0	0
乔贤镇	6	1.04	1	16.67
三里镇	6	1.04	0	0

续表 3 2017—2023 年上林县输入性疟疾患者各乡镇分布(<i>n</i> =578)				
乡镇	<i>n</i>	占比(%)	G6PD 缺乏患者	
			<i>n</i>	占比(%)
白圩镇	5	0.87	0	0
塘红乡	4	0.69	2	50.00
木山乡	4	0.69	1	25.00
外县	38	6.57	3	7.89
外省	5	0.87	1	20.00
合计	578	100.00	63	10.90

3 讨 论

2021 年 6 月世界卫生组织(WHO)正式宣布,中华人民共和国获得无疟疾认证,这个重要里程碑的意义在于证实了中国流行了几千年的古老疾病——疟疾,并曾经长期对人民群众生命安全造成重大威胁的传染病得到了有效的消除^[2-3],但随之而来的是输入性疟疾对我国巩固消除疟疾成果造成严重威胁^[4],2013—2019 年以来,广西输入性疟疾患者一直排名全国前 5 位,而上林县占广西全省输入性疟疾患者 80.78%,占全国的 10.80%,属于国内输入性疟疾患者最多和最集中的县^[5],该县 77.69%输入性疟疾患者均到上林县人民医院入院救治。本调查结果显示,尽管住院患者中输入性疟疾以恶性疟为主,占比为 40.48%(234/578),但需要根治的间日疟、卵形疟及 2 种混合感染患者占比为 37.54%(217/578),其中 G6PD 缺乏患者占比为 10.90%(63/578),需根治的 G6PD 缺乏患者占比为 9.68%(21/217)。G6PD 缺乏是属于人类最常见的遗传性酶病,全球大约有 5 亿人患有此病,非洲人群中患者占比最高的可达到 20.0%以上,而我国患者占比为 5.0%~9.9%,这些患者一生大多无症状,然而当食用未煮熟透的蚕豆或服用某些药物如伯氨喹,均可能出现急性甚至是非常严重的溶血性贫血^[6-7]。由于间日疟和卵形疟存在肝细胞休眠期,导致患者短则几个月长则几年后疟原虫复发,给当地的公共卫生安全带来巨大的挑战。据 WHO 及国外报道,全球每年大约 25 亿人面临间日疟原虫感染的风险,每年有记录的间日疟病例在 500~1 400 万例,因此,WHO 和国内目前的疟疾诊疗指南要求对间日疟和卵形疟患者必须加服一定剂量和用药疗程的伯氨喹药物进行根治,才能预防疟原虫复发,避免形成新的疟疾传染源^[8-9]。上林县人民医院疟疾研究团队在对本院住院治疗的输入性间日疟患者采用伯氨喹根治过程中发现,有 1 例 G6PD 正常的间日疟患者采用 WHO 标准剂量的伯氨喹前后 2 年 5 次根治后仍然复发,经过深入研究发现,该例患者属于 CYP2D6 基因缺陷所致。有文献报道显示,CYP2D6 基因缺陷患者对伯氨喹药物代谢会产生严重影响,而导致无法达到预期的药物效果,为此,该院疟疾研究团队尝试采用青蒿素类药物联合阿奇霉素药物组合进行根治并取得良好的效果,经长期追踪患者至今未

见间日疟复发^[10-11]。目前,本院疟疾研究团队正在采用该药物组合对入院治疗的间日疟和卵形疟合并 G6PD 缺乏患者进行根治对比治疗观察。除此之外,本院研究团队在对输入性恶性疟重症和危重症(脑型疟)患者抢救方面积累了丰富的临床经验,同时在间日疟和卵形疟的分子生物学方面进行了深入研究,有研究结果显示,上林县从西非和中非感染输入性疟疾患者的复发率在增加^[12],输入性间日疟原虫基因多态性明显高于中缅边境的间日疟原虫^[13],探索了更为经济快速的环介导等温扩增技术检测间日疟和卵形疟^[14-15],并对输入性疟疾对抗疟药物的耐药性进行了研究^[16-18]。

综上所述,我国在漫长与消除疟疾斗争的进程中,虽然目前已经取得了在全国范围内无疟疾认证,但是,在我国消除疟疾的全部过程中,最后的焦点是集中在对间日疟原虫的消除过程,而且投资大、耗时长。广西在消除当地恶性疟之后,在消除当地的间日疟过程中耗时了 35 年^[19],因此,对于输入性间日疟和卵形疟患者应加强治疗和根治的管理和研究,预防二代疟疾病例的出现,这仍然是目前面临的重大挑战。

参考文献

[1] 邹春燕,何曦,覃宇城,等. 细胞色素 P450D6 遗传多态性与抗疟药研究进展[J]. 中国热带医学, 2021,21(4):380-384.

[2] COX F E. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors[J]. Parasites Vectors,2010,3(1):5.

[3] 丰俊,张丽,夏志贵,等. 中国消除疟疾:重要里程碑意义及消除后的挑战[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2021,39(4):421-428.

[4] 丰俊,张丽,涂宏,等. 从消除到消除后:中国输入性疟疾的疫情特征、挑战及防止再传播策略[J]. 中国热带医学,2021,21(1):5-10.

[5] 覃宇城,卢愈新,潘茂华,等. 2013—2015 年广西上林县非洲输入性疟疾住院病人抗疟药治疗效果分析[J]. 热带病与寄生虫学,2017,15(2):78-81.

[6] LUZZATTO L, ALLY M, NOTARO R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. Blood,2020,136(11):1225-1240.

[7] 易浩安. G6PD 缺乏症对疟疾的抗药性作用及分子机制[D]. 昆明:昆明医科大学,2022.

[8] SADHEWA A, CASSIDY-SEYOUM S, ACHARYA S, et al. A review of the current status of G6PD deficiency testing to guide radical cure treatment for vivax malaria [J]. Pathogens, 2023,12(5):650.

[9] 国家传染病医学中心撰写组. 疟疾诊疗指南[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2022,40(4):419-427.

[10] HE X, PAN M H, ZENG W L, et al. Multiple relapses of plasmodium vivax malaria acquired from West Africa and association with poor metabolizer CYP2D6 variant: A case report[J]. BMC Infect Dis, 2019,19(1):704.

[11] 覃宇城,潘茂华,周隆参,等. 青蒿素合并阿奇霉素根治 CYP2D6 基因缺陷间日疟患者效果观察[J]. 热带医学杂志,2022,22(10):1391-1393.

[12] LIU P L, SHEN L J, WANG S Q, et al. Increasing proportions of relapsing parasite species among imported malaria in China's Guangxi Province from Western and Central Africa [J]. Travel Med Infect Dis, 2021,43:102130.

[13] LI X S, BAI Y, WU Y R, et al. PvMSP-3α and PvMSP-3β genotyping reveals higher genetic diversity in Plasmodium vivax parasites from migrant workers than residents at the China-Myanmar border[J]. Infect Genet Evol, 2022, 106:105387.

[14] CHEN X, ZHANG J Q, PAN M H, et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assays targeting 18S ribosomal RNA genes for identifying P. vivax and P. ovale species and mitochondrial DNA for detecting the genus Plasmodium[J]. Parasit Vectors, 2021,14(1):278.

[15] HE X, ZHONG D B, ZOU C Y, et al. Unraveling the complexity of imported malaria infections by amplicon deep sequencing [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021,11:725859.

[16] ZHAO H, PI L, ZHAO L Y, et al. First detection in West Africa of a mutation that may contribute to artemisinin resistance plasmodium falciparum[J]. Front Genet, 2021,12:701750.

[17] ZHAO W, LI X X, YANG Q, et al. In vitro susceptibility profile of Plasmodium falciparum clinical isolates from Ghana to antimalarial drugs and polymorphisms in resistance markers[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022,12:1015957.

[18] ZHAO L Y, PI L, QIN Y C, et al. Widespread resistance mutations to sulfadoxine-pyrimethamine in malaria parasites imported to China from Central and Western Africa[J]. Int J Parasitol Drugs Drug Resist, 2020,12:1-6.

[19] LIN K M, WEI H Y, JIANG W K, et al. Malaria in the Guangxi Zhuang. autonomous region in China: A twelve-year surveillance data study [J]. Am J Trop Med Hyg, 2017,97(4):1163-1169.