



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.001

· 综述与讲座 ·

中国消除疟疾流行后如何加强临床医生疟疾的诊治能力

王新宇 张文宏

【摘要】 作为无疟疾认证的国家,输入性疟疾的防治现已成为我国保持消除疟疾状态的重要任务,而提高临床医生对疟疾的诊治能力,降低疟疾的病死率是其中重要一环。本文从延迟诊断、检验能力、延迟给药、抗疟疾药物使用不规范及重症疟疾综合抢救能力不足这 5 个导致重症疟疾病死率难以降低的原因逐一阐述,以期提高疟疾诊治水平和重症疟疾救治成功率。

【关键词】 疟疾; 诊治能力; 病死率

【中图分类号】 R531.3 **【文献标识码】** A

2021 年 6 月 30 日,WHO 宣布中国通过消除疟疾认证,成为 WHO 西太平洋区域 30 余年来第一个获得无疟疾认证的国家。从 20 世纪 40 年代每年报告的约 3 000 万疟疾患者、经过 70 年不懈努力到如今完全消除疟疾,WHO 发文称这是一项了不起的壮举^[1]。

然而,消除疟疾并不意味着我国再也没有疟疾患者,随着国际交流合作的日益频繁,国际旅行入境人员的增加,我国疟疾防输入的压力变得愈来愈大^[2]。2017 年和 2018 年我国境外输入性疟疾患者人数分别为 2 858 例和 2 671 例,死亡人数均为 7 例,病死率分别为 0.2% 和 0.3%^[3-4]。2019 年我国境外输入性疟疾病例为 2 673 例,死亡 19 例,病死率为 0.7%^[5]。2019 年在输入性疟疾患者例数和前 2 年基本持平的情况下,死亡患者例数和病死率明显上升。即便是在新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情发生后,国际旅行大幅减少的 2020 年,全国累计报告境外输入性疟疾患者 1 085 例,仍有死亡 6 例,病死率为 0.6%^[6]。可见,近年在本地疟疾患者数量为零的情况下,我国每年依然有较多的输入性疟疾死亡患者。更为令人担忧的是,新冠肺炎疫情的流行似乎只是减少了输入性疟疾的患者例数,而病死率并没有明显下降,且已经有输入性疟疾合并新型冠状病毒感染的患者出现。输入性疟疾的防治已经成为我国保持消除疟疾状态的重中之重^[7],而提高临床医生对疟疾的诊治能力,降低疟疾

的病死率是其中的重要一环。

回顾文献发现,延迟诊断、延迟给药、抗疟药物使用不规范及重症疟疾综合抢救能力不足是导致疟疾死亡的几点关键因素^[8]。

延迟诊断一直被认为是导致疟疾死亡的重要原因^[9],并且以往多把延迟诊断的主要原因归咎于检验人员疟疾诊断能力的退步。然而我们认为,延迟诊断的关键在于临床医生,而并非检验人员。当临床医生接诊患者时,首先需要想到疟疾的可能,特别是那些临床表现不典型、又没有提供流行病学史的患者。单从临床表现来看,疟疾的临床表现可以说是多种多样。如果医生只是把“打摆子”作为疟疾特有的表现,那就可能造成漏诊。相关研究发现,在疟疾特别是恶性疟的临床表现中,规律地畏寒寒战通常并不明显^[10]。而常以头痛、乏力、腹泻、恶心、呕吐等为主要表现的疟疾患者就诊时,临床医生如果不仔细询问流行病学史,没有怀疑到输入性疟疾,就不会想到送检,从而可能造成漏诊和误诊。近几年我国的输入性疟疾大部分主要来自撒哈拉以南的非洲国家,死亡患者也主要来自非洲,且以青壮年的男性劳工为主^[11-12]。因此,对于所有近期从疟疾流行国家入境的就诊者,如果临床医生首先想到排除疟疾,甚至对于 1 次疟疾检查阴性的患者反复多次送检,就不易漏诊。

其次才是检验能力的问题。由于我国疟疾已消除,多数临床检验一线工作者很少有实战机会。在这种情况下,要求所有检验人员都能保持“火眼金睛”并不现实。在目前的情况下,除了加强检验人员的镜检能力培训外,还应在基层大力推广快速检测(RDT)和分子检测方法,后者有助于疟原虫的分型和血液中微

基金项目:上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室项目(20dz2260100);上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划(2020-2022 年,GWV-10.1-XK01,GWV-3.1)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院感染科 上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室 国家传染病医学中心

量疟原虫的检出。

导致疟疾患者死亡的另一个原因是延迟给药。延迟给药是指临床医生在已确诊或高度怀疑疟疾的情况下,没有及时给予患者抗疟药物,从而导致病情加重甚至死亡。如何避免延迟给药,有两种具体情况应分别应对:首先,应强调对于有流行病学史、临床高度怀疑疟疾的患者,即使受限于诊断能力,不能短时间内确诊疟疾,也可经验性抗疟治疗,不应因为等待阳性结果而丧失救治的最佳时机。其次,由于疟疾目前已成为相对少见的传染病,我国很多医院没有抗疟药物的储备,当需要用药时,往往不能及时获取。对于该问题,我们建议在全国范围内构建起抗疟药物的保障体系,确保在需要时可在最短时间获取抗疟治疗药物。

导致疟疾患者死亡的还有一个原因是临床医生对目前全球疟原虫耐药状况不了解,抗疟药物的选择和使用存在不规范^[13],如对于耐氯喹的恶性疟仍给予氯喹治疗;对于间日疟和卵形疟没有给予抗复发治疗;对于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷的患者使用伯氨喹导致溶血;对于恶性疟使用青蒿注射剂的剂量不足,疗程过短,以及没有序贯给予青蒿复方制剂(ACT)等。非洲和东南亚地区的经验告诉我们,不规范治疗不但可能导致疟疾治疗失败和患者死亡,还可导致抗疟药物敏感性下降和诱导耐药株出现,后果非常严重。

最后,对于重症疟疾的综合救治能力不足同样会造成重症疟疾患者的抢救成功率偏低。如果负责救治重症疟疾的临床医生没有深入了解重症疟疾的发病机制和病理生理、做好伴发细菌感染的抢先治疗^[14]及液体容量管理^[15],没有及时给予血液净化治疗^[16]和正确给予脑型疟患者抗癫痫治疗,盲目长时间使用大剂量糖皮质激素造成继发细菌和真菌感染等问题,都会大大降低重症疟疾的救治成功率。因此,我们建议对于重症疟疾的救治,需要在全国范围内建设多个重症疟疾救治中心,建立会诊和转诊体系,确保重症疟疾患者得到及时、充分、有效的治疗。

上述多重因素导致重症疟疾病死率难以降低,而我们同样需要从多个环节共同努力才能有效降低重症疟疾的病死率。要让临床一线医生遇到疟疾患者时做到想得到、能诊断、快用药,规范治疗就显得尤为重要。

那如何规范疟疾的诊治流程呢?目前,WHO的疟疾指南是全世界疟疾治疗的共同规范^[17],具有一定的普适性,但不一定完全符合各国实际情况。欧美一些非疟疾流行国家也已经根据本国的具体情况发布了本国的疟疾治疗指南^[18-19]。而我国现今为止尚无一部真正的“疟疾诊治指南”,所以制定一部贴合中国国情的“疟疾诊治指南”就显得尤为迫切。

我国的“疟疾诊治指南”应该是基于中国目前已经消除疟疾状态,专门针对输入性疟疾这个特定环境,

成立多学科人员组成的指南制定小组,按照制定指南的规范进行^[20]。与WHO疟疾指南不同,我国指南中的抗疟药物要以目前中国已经获批并且可及的抗疟药物为主。同时指南还需要对重症疟疾如何合理使用抗生素和糖皮质激素、血小板减少时血小板输注的指征把握、血液净化的时机选择、脑型疟是否应该使用甘露醇、怀疑抗疟药物敏感性下降和耐药时如何处理等焦点问题进行说明和推荐。制定指南后,发布、推广和运用同样重要,而专科学会和国家医学中心等单位和机构在这些过程中应该起到引领作用。

总之,我国经过70年不懈努力,本土疟疾已经消除,防治输入性疟疾已经成为巩固消除成果的重中之重。对于输入性疟疾,由于种种原因造成临床诊治的水平近年来并没有明显提高,重症的救治依旧存在诸多短板,存在诊断不及时、用药延迟、抗疟药给药不规范和重症疟疾综合诊治能力不足等问题。对此,相关部门和单位制定一部汇集最新研究结果和符合我国国情的“疟疾诊治指南”并且将其推广和实施是提高疟疾诊治水平和重症疟疾救治成功率、向着输入性疟疾零死亡目标迈进的重要举措。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. World malaria report 2021 [R]. Geneva: WHO; 2021, 46.
- [2] 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.中国寄生虫学与寄生虫病杂志[J], 2021, 39(4): 421-428.
- [3] 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.
- [4] 张丽,丰俊,张少森,等.2018年全国疟疾疫情特征及消除工作进展[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2019, 37(3): 241-247.
- [5] 张丽,丰俊,夏志贵,等.2019年全国疟疾疫情特征分析及消除工作进展[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2020, 38(2): 133-138.
- [6] 张丽,丰俊,涂宏,等.2020年全国疟疾疫情特征分析[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2021, 39(2): 195-199.
- [7] 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.
- [8] 涂宏,丰俊,张丽,等.2016年我国疟疾死亡病例分析[J].中国热带医学, 2018, 18(7): 650-653.
- [9] 何战英,吴文婷,王小梅,等.北京市输入性疟疾死亡病例特征及危险因素分析[J].寄生虫与医学昆虫学报, 2021, 28(2): 67-70, 75.
- [10] WHO. Severe malaria [J]. Trop Med Int Health, 2014, 19 Suppl 1: 7-131.
- [11] 丰俊,张丽,张少森,等.全国2005-2015年疟疾疫情分析[J].中国热带医学, 2017, 17(4): 325-335.
- [12] 张倩,耿启彬,孙军玲,等.2005-2014年中国疟疾死亡病例流行特征分析[J].中华预防医学杂志, 2016, 50(4): 302-305.
- [13] 周水森.我国抗疟药使用存在的问题及其对消除疟疾的影响[J].中国热带医学, 2018, 18(7): 640-642.
- [14] Phu NH, Day NPJ, Tuan PQ, et al. Concomitant Bacteremia in Adults With Severe Falciparum Malaria [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(9): e465-e470.
- [15] Woodbridge G, Nandi D, Chimalizeni Y, et al. Cardiovascular Findings in Severe Malaria: A Review [J]. Glob Heart, 2020, 15(1): 75.
- [16] 杨跃杰.输入性恶性疟疾重症病例研究[J].中国热带医学, 2018, 18(7): 662-665.
- [17] World Health Organization. WHO Guidelines for malaria [M]. Geneva: WHO; 2021.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians (United States) [DB/OL]. (2020-05-11) [2020-05-11] https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/Malaria_Treatment_Guidelines.pdf.
- [19] Laloo DG, Shingadia D, Bell DJ, et al. UK malaria treatment guidelines 2016 [J]. J Infect, 2016, 72(6): 635-649.
- [20] 王吉耀,夏君.规范指南制定,提高指南质量[J].肝脏, 2021, 26(12): 1301-1302.

(收稿日期:2022-03-10)

(本文编辑:余晓曼)