

DOI:10.13350/j.cjpb.240311

• 调查研究 •

新发展晚期血吸虫病成因前瞻性队列研究的设计 与基线特征*

华海涌,王涛,孙芳,黄伊,季文翔,张键锋,陈伟,吴伟,滕颖,杨坤**

(国家卫生健康委寄生虫病预防与控制技术重点实验室,江苏省寄生虫与媒介控制技术重点实验室,
江苏省血吸虫病防治研究所,江苏无锡 214064)

【摘要】 **目的** 建立前瞻性队列研究,探索新发展晚期血吸虫病成因及相关危险因素,为新发展晚期血吸虫病的诊断、治疗和预后判断提供研究平台和数据资源。 **方法** 在江苏省不同地区采用分层整群抽样选择经规范治疗且目前未达到晚期血吸虫病诊断标准的血吸虫既往感染者,排除严重自身免疫病后作为入列人员进行问卷调查、体格检查、腹部超声检查及血常规、肝功能、空腹血糖、血脂、纤维化等指标的实验室检查。2017年8月至2019年7月为队列基线数据调查年,2019年8月为随访起始点,每24个自然月为随访周期。 **结果** 入列人员共6843人,平均年龄62.1岁,51~70岁者占96%,农民占59.9%,有病毒性肝炎史者为6.4%。初次感染血吸虫年龄为16.8岁,初次治疗与诊断间隔时间平均为0.2年。血常规,血糖,血脂,肝功能及纤维化指标的均值都在正常值范围;除血糖外,其余各指标阳性率在男女之间差异均有统计学意义,其中血脂4项及蛋白3项指标为女性高于男性,肝酶3项及透明质酸为男性高于女性。70.1%入列人员的肝实质出现了以I级改变为主的变化,肝脏左叶增厚者为37.8%,脾脏长、厚径异常率分别为17.4%、12.5%;男女性别间异常率差异除门静脉主干内径及腹水外,余均有统计学意义,其中肝左叶厚径及最大斜径异常率男性大于女性,肝实质改变女性(73.3%)高于男性(67.7%),但病变程度以女性(I级56.0%)较男性(I级48.0%)为轻。

结论 新发展晚期血吸虫病成因前瞻性队列采取多种方式收集暴露因素数据以及齐全的生物样本,为探索新发展晚期血吸虫病的成因提供了丰富的研究资源和队列基础。

【关键词】 新发展晚期血吸虫病;队列研究;基线特征

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)03-0308-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Mar.; 19(3): 308-311.]

Prospective cohort study on causes of newly developed advanced schistosomiasis: cohort design and baseline characteristics

HUA Haiyong, WANG Tao, SUN Fang, HUANG Yi, JI Wenxiang, ZHANG Jianfeng, CHEN Wei, WU Wei, TENG Ying, YANG Kun (Key Laboratory of National Health Commission on Parasitic Disease Control and Prevention, Jiangsu Provincial Key Laboratory on Parasite and Vector Control Technology, Jiangsu Institute of Parasitic Diseases, Public Health Research Center of Jiangnan University, Wuxi 214064, Jiangsu, China)***

【Abstract】 **Objective** A prospective cohort study was established to explore the causes and related risk factors of newly developed advanced schistosomiasis, and to provide a research platform and data resources for the diagnosis, treatment and prognosis of newly developed advanced schistosomiasis. **Methods** Stratified cluster sampling was used to select the previously *Schistosoma japonicum* infected patients who had received standardized treatment without meeting the diagnostic criteria of advanced schistosomiasis in Jiangsu Province. After excluding serious autoimmune diseases, they were included in the cohort for questionnaire survey, physical examination, abdominal ultrasonography and laboratory examination of blood routine, liver function, fasting blood glucose, blood lipid, fibrosis and other indicators. August 2017 to July 2019 was the baseline data survey year for the cohort. The follow-up started in August 2019, and the follow-up period was two years. **Results** A total of 6843 people were enrolled (4774 from South Jiangsu, 1041 from Middle Jiangsu and 1028 from North Jiangsu), the average age was 62.1 years old, 96% were 51-70 years old, 59.9% were farmers and 6.4% had a history of viral hepatitis. The age of initial infection with *Schistosoma japonicum* was 16.8 years. The mean interval between initial treatment and diagnosis was 0.2 years, and the mean interval between the last

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 82173586);江南大学公共卫生研究中心项目(No. JUPH201802);江苏省血地寄防科研课题项目(No. x202131)。

** **【通讯作者】** 杨坤, E-mail: yangkun@jipd.com

【作者简介】 华海涌(1964-),男,江苏无锡,本科,主任医师。研究方向:寄生虫病诊疗。E-mail: huahaiyong@hotmail.com

anti-insect treatment and initial treatment was 1.6 years. The mean values of blood routine, blood glucose, blood lipid and liver function indexes are within the normal range. Except for blood glucose, men and women showed statistically significant differences of other indicators. Among them, the four indicators of blood lipid (TC, TG, LDL-C and HDL-C) and three indicators of protein (TP, ALB, GLO) were higher in female than in those male. Three indicators of liver enzymes (ALT, AST, GGT) and hyaluronic acid (HA) were higher in male than those in female. 70.1% of the liver parenchyma showed grade I changes. 37.8% of the patients had thickened left lobe of the liver, 0.5% had widened inner diameter of main portal vein, and the abnormal rates of long and thick diameter of spleen and ascites were 17.4% and 12.5%, respectively. 0.4% patients had ascites; There was no statistically significant difference in the abnormal rate of the inner diameter of the main portal vein and ascites between male and female. The abnormal rate of the thick diameter and the maximum oblique diameter of the left lobe of the liver in male was greater than that in female. The abnormal rate of the liver parenchyma changes in female (73.3%) was higher than that in male (67.7%). However, the lesion severity in female (grade I 56.0%) was milder than that in male (grade I 48.0%). **Conclusion** This cohort collected exposure factor data and complete biological samples by various means, which provided research resources and cohort platform for exploring the causes of newly developed advanced schistosomiasis.

【Key words】 Newly developed advanced schistosomiasis; cohort study; baseline characteristics

血吸虫病是由血吸虫寄生于人体引起的一种急性和慢性寄生虫病,在全球78个国家和地区流行,在我国属于重大传染病之一^[1-2]。经过半个多世纪的积极防控,我国的血吸虫病防治工作取得了巨大成就,血吸虫病疫情处于历史较低水平^[3-5]。然而,全国报告血吸虫病既往感染者约84.25万人,其中83.3%为慢性血吸虫病患者,更多的轻度或隐匿感染没有被及时发现报告,可能转化为慢性血吸虫病人。有现场研究证实血吸虫病传播阻断地区存在着既往感染病人,经抗虫治疗后虽无再次感染可能,但病情持续进展,最终发展成为新发晚期血吸虫病人的现象^[6-7]。因此,我国近百万慢性血吸虫病患者转归为新发晚期血吸虫病的成因及相关影响因素值得高度关注与深入研究^[8]。前瞻性队列研究是因具有因果时序清晰,一般可证实病因的特点,成为慢性病因研究的常用研究类型,可深入研究其多种致病因素和流行趋势,为制定针对性的防控对策提供依据。国内外已成功开展过多项专病队列研究,为研究疾病成因和危险因素提供了重要资源^[9-14]。但目前还尚未针对新发晚期血吸虫病建立队列。

为全面掌握江苏省新发晚期血吸虫病的流行现状及分布特征,探索新发晚期血吸虫病的成因,了解其主要危险因素和变化趋势,为制定新发晚期血吸虫病综合防治策略,开展动态监测和防治效果评价提供科学依据,于2017年启动新发晚期血吸虫病成因前瞻性队列研究,队列成员在苏州、扬州和盐城三市招募。本研究将对新发晚期血吸虫病前瞻性队列的设计思路与调查方法进行介绍,并对基线调查中的主要指标进行初步描述性分析。

对象与方法

1 对象

在江苏省南部、中部及北部不同地区采用分层整群抽样,入列人员为有血吸虫感染史,已经规范治疗且目前未达到晚期血吸虫病诊断标准的血吸虫感染者,合并严重自身免疫病者不予入列。其结局为达到晚期血吸虫病诊断标准或死亡。2017年8月-2019年7月为队列基线数据调查年。以2019年8月为随访起始点,每24个自然月为1随访周期。本研究已获江苏省血吸虫病防治研究所伦理委员会批准(批号:JIPD-2019-005)。

2 方法

2.1 问卷调查 经过统一培训的调查员面对面地进行问卷调查,内容包括调查对象的一般情况、生活习惯、家族病史和血吸虫病史等相关信息。

2.2 体格检查 包括测量身高、体重、腰围、血压和观察腹壁静脉曲张、下肢浮肿情况。身高、腰围测量单位为厘米(cm),体重测量单位为千克(kg),血压以毫米汞柱(mmHg)为计量单位。每个项目由两名调查员完成。

2.3 超声检查 测量肝脏的质地大小、门静脉主干内径的宽度、脾脏大小及腹水有无。

2.4 实验室检查 血常规及生化指标由各地按照统一标准方法完成。纤维化指标经各地收齐血样后由江苏省血防所委托南京金城公司采用同一批号试剂检测。

3 质控标准

县(市、区)级抽取20%的调查表进行现场核查,市级抽取10%进行入室或电话随访,省级抽取5%电话核查,3级质控合格率均控制在95%以上。低于标准者,则被核查所在的调查点、县(市、区)、市所收集的全部数据视为不合格。

4 数据处理

原始数据采用 Epi Data 双人双机录入, SPSS 21.0 统计软件进行统计学处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 *t* 检验;计数资料采用样本数百分率(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般情况

基线调查涉及江苏省的苏州市、扬州市及盐城市所辖 10 个区(市),初步入列共计 7 233 人,经数据库清理,最终入列人员为 6 843 人。具体为苏州市的工业园区 643 人,吴中区 499 人,相城区 500 人,吴江区 516 人,太仓市 549 人,常熟市 1 017 人,昆山市 1 050 人,扬州市的高邮市 1 041 人,盐城市的大丰区 513 人及东台市 515 人。

6 843 名研究对象中,男性占 56.2%,队列平均年龄为(62.1±4.7)岁,其中≤50 岁、51~60 岁、61~70 岁、>70 岁分别占比 1.5%、35.7%、60.8% 和 1.9%;职业分布以农民最多,占比 59.9%。吸烟者 2 140 人(31.3%),平均烟龄(34.1±8.7)年,经常饮酒者占比 20.2%,酒龄平均为(26.4±6.6)年。男女高血压率分别为 48.7%、49.0%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.833$, $P = 0.845$)。血吸虫病初次诊断时患者的平均年龄为(16.8±5.1)岁,初次治疗与诊断间隔时间平均为(0.2±0.3)年,末次抗虫治疗与初次治疗平均间隔(1.6±2.2)年。病原学初次治疗用药为吡喹酮者 99 人(1.4%),其它药物者 6 744 人(98.6%)。入列者中有疑似晚期血吸虫病相关症状者 54 人(1.0%),其中上消化道出血者 37 人(0.7%),腹水者 13 人(0.2%),结肠炎等 5 人(0.1%)。腹壁静脉曲张及下肢浮肿在男女性别中的发生率分别为 0.4%、0.4% 及 1.9%、3.4%。入列者中有病毒性肝炎史者占 6.4%,其中甲型肝炎 271 例,乙型肝炎 116 例,戊型肝炎 8 例,病名不详 40 例。

2 实验室指标

血常规、血糖、血脂及肝功能及纤维化指标的均值都在正常值范围。除血糖值在男女之间差异无统计学意义外,其余各指标在男女之间差异均有统计学意义(表 1)。男性人群的红细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转氨酶和透明质酸均高于女性人群。

3 肝脏 B 超检查

肝脏 B 超检查 6 191 人中,70.1% 的肝实质出现以 I 级改变为主的变化,肝脏左叶增厚者占 37.8%;脾脏长、厚径异常率分别为 17.4%、12.5%;门静脉主干

内径增宽及出现腹水者极少,分别为 0.5% 及 0.4%。男女性别间门静脉主干内径及腹水的异常率差异无统计学意义($P > 0.05$),其余指标的异常率均为男性高于女性($P < 0.05$)。男性与女性肝脏实质的影像学总体异常率分别为 67.7% 和 73.3%,差异有统计学意义($P < 0.01$),女性肝脏实质影像学 I-II 级改变较男性为多(表 2)。

表 1 实验室指标基线特征
Table 1 Baseline characteristics of laboratory indicators

变量	男		女		P
	例数	$\bar{x} \pm s$	例数	$\bar{x} \pm s$	
红细胞计数($10^{12}/L$)	4.70	±0.47	4.32	±0.40	0.000
白细胞计数($10^9/L$)	5.94	±1.65	5.69	±1.48	0.000
血红蛋白(g/L)	146.95	±13.67	131.40	±11.30	0.000
血小板计数($10^9/L$)	176.56	±54.28	185.93	±58.07	0.000
总胆固醇(mmol/L)	4.72	±1.00	5.03	±1.07	0.000
甘油三酯(mmol/L)	1.57	±1.47	1.65	±1.54	0.025
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.69	±0.76	2.88	±0.81	0.000
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.46	±0.45	1.54	±0.43	0.000
血糖(mmol/L)	5.83	±1.53	5.80	±1.37	0.374
总蛋白(g/L)	73.69	±4.83	75.42	±4.84	0.000
白蛋白(g/L)	46.56	±3.36	46.80	±3.26	0.006
球蛋白(g/L)	27.13	±4.49	28.63	±4.45	0.000
谷丙转氨酶(U/L)	24.74	±17.06	22.62	±15.30	0.000
谷草转氨酶(U/L)	25.55	±13.66	23.94	±10.12	0.000
谷氨酰转氨酶(U/L)	41.48	±41.85	28.24	±28.43	0.000
透明质酸(ng/mL)	89.28	±84.68	84.11	±71.72	0.008

表 2 B 超检查结果
Table 2 B-mode ultrasound examination results

检查内容	男性			女性			合计	
	检查人数	阳性人数	阳性率(%)	检查人数	阳性人数	阳性率(%)	检查人数	阳性率(%)
肝脏左叶厚径(≤60 mm)	3537	1512	42.8 ^a	2654	826	31.1	6191	2338 37.8
肝脏最大斜径(100~140 mm)	3536	397	11.2 ^b	2654	168	6.3	6190	565 9.1
门静脉主干内径(<14 mm)	3532	22	0.6	2649	10	0.4	6181	32 .5
腹水	3507	19	0.5	2628	8	0.3	6135	27 0.4
肝实质改变 ^d	3528	2388	67.7 ^c	2650	1943	73.3	6178	4331 70.1

注:与女性比较,^a $\chi^2 = 87.188$,^b $\chi^2 = 43.838$,^c $\chi^2 = 22.917$,均 $P < 0.05$ 。d ①以肝实质改变分级(I, II, III)计,男女间的 $\chi^2 = 17.086$, $P < 0.01$,其中两两比较 I - II 级间差异有统计学意义($\chi^2 = 14.794$, $P < 0.01$);②肝实质改变 I, II, III 级男女分别为 1 692 人(48.0%)、606 人(17.2%)、90 人(2.6%)和 1485 人(56.0%)、401 人(15.1%)、57 人(2.2%)。

讨 论

江苏省于 2011 年达到血吸虫病传播控制标准,目前已经很少发现有因反复或重度感染而发展成为晚期血吸虫病的患者^[15]。但现场调查发现,在一些传播阻断地区存在历史感染者经规范抗虫治疗后体内已无成虫,达到临床治愈标准,无再次感染的可能,但是病情实际处于持续进展状态,最终发展成为晚期血吸虫病的现象^[6-7]。2013 年,该现象由血吸虫病专家组会议定义为新发展晚期血吸虫病。与传统意义上的晚期血

吸虫病相比,新发展晚期血吸虫病发病更加隐蔽,病程更长,发病成因更加复杂,对晚期血吸虫病的救治带来更大挑战。

前瞻性队列研究设计具有因果时序清晰,能够检验暴露与结局之间的因果关系、探索多种暴露因素对结局的影响等优势^[16-19]。开展前瞻性队列研究有助于探索新发展晚期血吸虫病的成因及相关危险因素,为未来血吸虫病的预防与控制工作提供科学依据。本队列采取多种方式收集暴露因素数据和齐全的生物样本,为新发展晚期血吸虫病的精准防治提供了丰富的研究资源和队列基础。

本队列涵盖江苏省苏南、苏中、苏北地区,因苏州市为历史血吸虫重度感染地区,且现存晚期血吸虫病人数占全省一半以上,所以全市均纳入队列调查范围,入列人数占比高达70%。入列人员平均年龄(62.1±4.7)岁,51~70岁者占96%,与江苏省血吸虫病历史流行情况相符。入列人员初次感染血吸虫年龄不足17岁,初次治疗与诊断的间隔时间较短,九成以上小于1年,平均为0.2年。近60%者进行了1次治疗,进行多次治疗者的末次与初次治疗间隔平均1.6年,说明绝大多数入列人员在感染血吸虫后得到及时治疗,且多数人提高了防护意识而未再次感染。

入列人员各项检查(测)的均值都在正常范围内,说明队列整体处于相对正常或功能代偿性状况,但各项检查(测)均存在不同的异常情况。B超检查结果显示约7成受检者的肝实质出现了以I级改变为主的不同程度改变,肝脏增大以左叶更显著(37.7%),脾脏增大者近20%,极少数出现门静脉内径增宽(0.52%)和腹水(0.44%),4项蛋白指标中白球比降低者占近1/4,谷氨酰转氨酶、透明质酸异常率分别为14.7%、15.3%,说明入列人员无论是组织结构上,抑或是器官功能上都存在一定损害,即这类人群中存在着一定比例的肝功能慢性损伤及纤维化活跃性增加,和此前调查所呈现的趋势一致^[20]。

本队列收集了详细的流行病学信息以及生物样本,为探索新发展晚期血吸虫病成因及危险因素提供了可靠数据。得益于国家晚期血吸虫病救助项目,队列的随访以及维护有保障,失访率较低,纳入队列的研究对象如发展为晚期血吸虫病能得到及时救助治疗,因而依从性较高。本研究局限性在于对象均来自江苏省内,因江苏省与内陆省份在社会经济发展、居民饮食习惯等方面均有所区别,故样本的代表性有限,研究结果外推时需谨慎。未来应与其他血吸虫流行省份合作建立多区域的新发展晚期血吸虫病队列,提高研究样本的代表性。其次,调查问卷中的部分信息通过调查对象主观回忆所得,因此存在一定的信息偏倚。

综上所述,新发展晚期血吸虫病成因队列研究为探讨新发展晚期血吸虫病成因及危险因素及潜在生物标志物的预测提供了重要资源。基线特征显示在历史感染血吸虫并经及时治疗的人群中,血常规、生化、蛋白等生理指标及纤维化指标的均值在正常范围,表明其基本生理状况并未呈现明显异常,但大多数存在肝纤维化,且肝功能指标存在一定程度的异常,此类异常人群应是新发展晚期血吸虫病队列的重点关注人群。

【参考文献】

- [1] Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, et al. Human schistosomiasis [J]. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2253-2264.
- [2] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2163-2196.
- [3] 张利娟, 徐志敏, 杨帆, 等. 2020年全国血吸虫病疫情通报 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2021, 33(3): 225-233.
- [4] 张世清. 加强血吸虫病监测 推进我国消除血吸虫病进程 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2021, 33(2): 107-109.
- [5] 李伟, 张键锋, 吴锋, 等. 江苏省血吸虫病传播阻断历程 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2019, 31(6): 583-590.
- [6] 华海涌, 田增喜, 梁幼生. 江苏省晚期血吸虫病现状调查 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2009, 21(5): 400-403.
- [7] 殷安华, 华海涌, 孙国祥, 等. 传播阻断地区新发展晚期血吸虫病病人情况调查 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2013, 25(5): 477-480, 484.
- [8] 许静, 胡薇, 杨坤, 等. “十四五”期间我国血吸虫病防治重点及研究方向 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2021, 33(1): 1-6.
- [9] Bai Y, Yang A, Pu H, et al. Cohort profile: The China metal-exposed workers cohort study (Jinchang Cohort) [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(4): 1095-1096e.
- [10] Liu Y, Wang L, Han X, et al. The profile of timing dialysis initiation in patients with end-stage renal disease in China: A cohort study [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(2): 180-193.
- [11] Qiao L, Wang X, Deng G, et al. Cohort profile: a multicentre prospective validation cohort of the Chinese acute-on-chronic liver failure (CATCH-LIFE) study [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(1): e037793.
- [12] Clavel-Chapelon F, Group E N S. Cohort profile: The french E3N cohort study [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(3): 801-809.
- [13] 何美安, 张策, 朱江, 等. 东风-同济队列研究: 研究方法及其调查对象基线和第一次随访特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(4): 480-485.
- [14] 梁枫, 沙春霞, 樊春笋, 等. 启东慢性乙型肝炎临床队列: 建立及基线特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(11): 1569-1573.
- [15] 杨帆, 许静, 吕山, 等. 基于EDDC平台的全国现存晚期血吸虫病患者流行病学特征分析 [J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2021, 33(3): 234-239, 247.
- [16] Mathis S, Gartlehner G. Cohort studies [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2008, 158(5-6): 174-179.
- [17] Setia MS. Methodology series module 1: Cohort studies [J]. *Indian J Dermatol*, 2016, 61(1): 21-25.
- [18] Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes [J]. *Lancet*, 2002, 359(9303): 341-345.
- [19] Wang X, Kattan MW. Cohort studies: design, analysis, and reporting [J]. *Chest*, 2020, 158(1S): S72-S78.
- [20] 浦永元, 华海涌, 周卫恩, 等. 传播阻断地区有史经治血吸虫感染者的现状调查 [J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 20(5): 1-4.

【收稿日期】 2023-08-10 【修回日期】 2023-11-01