

2005年和2007年新加坡登革热疫情流行病学特征-相似处及不同点

Teck Siang Ler^a, Li Wei Ang^b, Grace Siew Lian Yap^c, Lee Ching Ng^c, Ji Choong Tai^d, Lyn James^b 和 Kee Tai Goh^e

通讯地址: 卫生部Teck Siang Ler (e-mail: ts.ler@me.com)

简介: 通过对2007年登革热暴发疫情的流行病学特征进行调查, 确定在2005年登革热大暴发2年后再次发生登革热暴发的可能促发因素。

方法: 对2007年报告的所有登革热实验室确诊病例以及相关昆虫学和病原学资料进行分析。

结果: 2007年, 新加坡共报告登革热病例8826例, 死亡24人, 发病率为192.3/10万, 病死率为0.27%。报告病例中位数年龄为37岁(四分位间距为25-50岁), 年龄范围为2天到101岁, 大于2005年的中位数年龄31岁(四分位间距为20-42岁), 年龄范围为4天到98岁。2007年伊蚊房屋指数为0.68%, 低于2005年的1.15%。2007年登革热的优势血清型为登革病毒DENV-2, 它是在2007年初经进化支置换后再度出现的, 并取代了2005年的优势血清型(DENV-1)。对暴发中3个最大规模的聚集性病例所在地区开展的血清流行率调查显示, 73.2%的居民为无症状的新近感染者。

讨论: 除了病例中位数年龄变大和优势血清型发生了转变外, 2007年登革热疫情的流行病学特征与2005年大体相似。尽管持续采取的媒介控制措施使伊蚊房屋指数一直控制在较低的水平, 但新加坡仍然易于发生大规模的登革热暴发。

4 种血清型的登革病毒(dengue virus, DENV) (属黄病毒科) 均主要由伊蚊从感染者传播给易感的个体^[1]。感染后的个体对其它血清型病毒的再次感染仍然保持易感。临床表现明显的病例主要发生在初次或二次感染时, 第三次或第四次感染时罕见^[2]。登革热的疾病谱很广, 包括无症状感染、不典型发热、登革热(dengue fever, DF)、登革出血热(dengue haemorrhagic fever, DHF)和登革休克综合征(dengue shock syndrome, DSS)^[3]。

每年估计有5000万人感染登革热^[3], 其疾病负担确实很重^[4], 尤其对于亚太区域的国家^[5]。尽管新加坡在媒介控制方面作出了持续的努力, 却依然没有摆脱登革热的影响。从20世纪80年代起, 新加坡的伊蚊房屋指数(有伊蚊孳生的房屋所占百分比)始终保持在1%~2%之间, 但每隔5~7年仍然会出现登革热暴发^[6-10]。

2005年, 新加坡经历了历史上最大规模的一次登革热暴发, 但仅仅2年后又接着发生了新的暴发。这与新加坡原有的登革热疫情5~7年的循环周期并不相符, 因此我们通过流行病学、昆虫学和病毒学研究对2007年登革热暴发疫情的特征进行调查, 并与2005年的特征进行比较, 以确定暴发疫情再次发生的促发因素。

方法

新加坡登革热监测和控制

在新加坡, 卫生部负责登革热的流行病学监测和临床管理, 国家环境局(National Environment Agency, NEA)、环境和水资源部负责媒介的监测、控制和研究。

法定报告

根据传染病法, 所有临床医生必须在24小时内通过传真或者在线电子化报告系统向卫生部报告所有的临床诊断病例、实验室确诊病例及死亡病例, 也要求报告最初诊断为DF但后来发展为DHF的病例^[11]。临床实验室主管在任何检测的血液样本中发现新近感染登革热的证据时也必须按规定向卫生部报告。新加坡使用的实验室检测方法有RT-PCR^[12]、免疫层析法以及检测NS1或者抗-DENV IgM的商品化试剂盒。日常收集的流行病学资料包括姓名、身份证号、年龄、种族、性别、职业、居住地、工作/学校地址和发病日期。

媒介控制

一旦收到传染病报告, 流行病学数据应立即发送给NEA, 后者根据需要开展现场流行病学调查。通过地理信息系统将所有报告病例和伊蚊孳生地绘制成分

^a 新加坡卫生部医院服务处。

^b 新加坡卫生部传染病处。

^c 新加坡国家环境局环境卫生研究所。

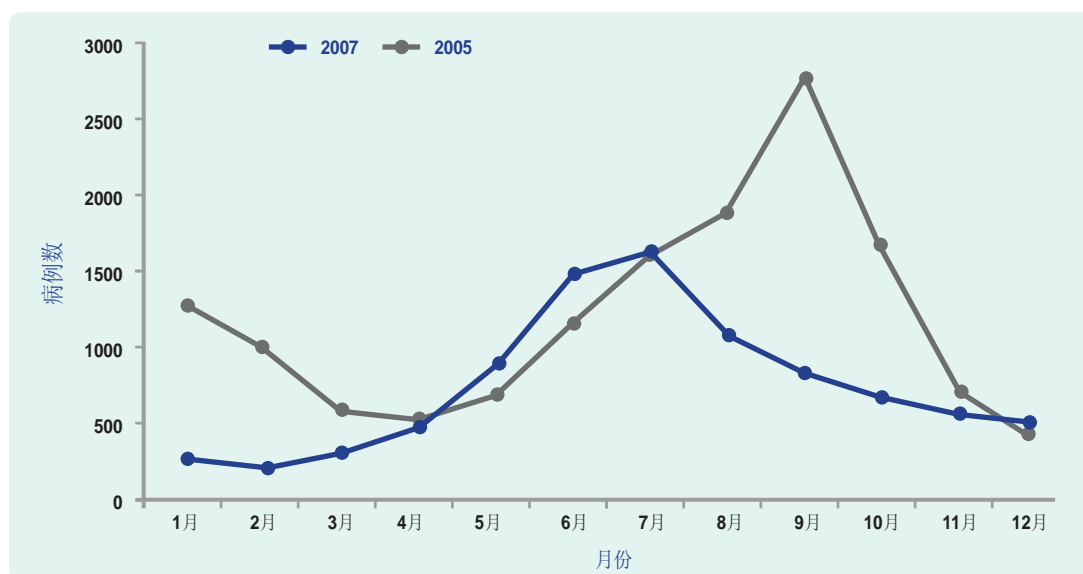
^d 新加坡国家环境局环境卫生司。

^e 新加坡卫生部医学服务主任办公室。

本文投稿日期: 2010年11月29日; 刊发日期: 2011年4月20日

doi: 10.5365/wpsar.2010.1.1.011

图1. 2005年和2007年登革热病例月分布



布图，以发现聚集性病例，并确定需要优先进行媒介控制的高风险区域^[13]。

血清型监测

NEA的环境卫生研究所（EHI）利用陈笃生医院和私人医生哨点监测网络提交的样本，监测正在流行的DENV血清型和基因型。采用实时PCR方法进行登革病毒RNA的检测和分型^[12]。关于登革病毒包膜蛋白基因的系统进化研究，其他文献已经有报道^[14]。新加坡总医院、国立大学医院和新加坡竹脚医院的病理科也进行登革病毒的分型工作。

数据分析

本研究仅将报告给卫生部的实验室确诊病例纳入分析，且分析病例限于新加坡公民或常住居民，分析前删除了重复报告病例。发病前7天内有到登革热发生国家旅行史的病例分类为输入性病例，不包括在分析病例中。将相距在150米半径范围（根据居住或工作/学校地址）内、且发病时间相隔在14天内发生的2例或以上病例定义为聚集性病例。计算发病率时，分母使用新加坡贸易及工业部统计司估计的年中人口数^[15]。

血清流行率调查

为了确定无症状感染者的比例，2007年在武吉巴督（Bukit Batok）、兀兰（Woodlands）和巴西立（Pasir Ris）3起最大规模聚集性病例所在地区，邀请每个地区居住的所有住户自愿参加并采集其血液样本。在每个病例聚集区设立志愿者招募和采样点，采集血液样本（3ml），并开展面对面访谈。所有居民访谈前均要签署书面知情同意书。血清样本抗-DENV

IgM阳性者登记为发生了新近登革病毒感染，血清样本抗-DENV IgM阳性但经回忆最近无任何登革热感染症状者分类为无症状感染者^[16]。

统计分析

使用EXCEL2007和SPSS15.0进行统计分析。用计算机分析计算年龄-性别-标化发病率的差异，统计学差异分析使用Z检验^[17]。以 $P < 0.05$ 作为有统计学差异的判断水平。

伦理问题

此研究主要作为一项国家公共卫生项目的一部分，所需社区血清流行率补充数据方面的研究在2007年得到国家环境局生物伦理审查委员会批准（IRB 005.2）。

结果

流行病学结果

2007年新加坡共报告实验室确诊登革热病例8826例，发病率为192.3/10万。其中8637例（97.9%）为DF，189例（2.1%）为DHF。2007年报告死亡病例24人，包括8例DF病例和16例DHF病例，所有登革热病例的病死率为0.27%，DHF病例的病死率为8.5%，与2005年暴发疫情相当。2005年报告死亡病例27人，包括3例DF病例和24例DHF病例，所有登革热病例的病死率为0.19%，DHF病例的病死率为6.1%^[10]。2005年和2007年暴发的区别在于2007年1月报告DF/DHF病例257例，远少于2005年同期的1262例^[10]。2007年报告病例最多的月份为7月（1633例），较2005年报告病例高峰所在的9月（2770例）要早2个月^[10]（图1）。

表1. 2005年和2007年新加坡报告登革热本地病例的年龄别发病率

年龄组 (岁)	2005			2007		
	病例数	(%)	发病率 (1/10万)	病例数	(%)	发病率 (1/10万)
0-4	184	(1.3)	86.9	100	(1.2)	48.0
5-14	1 749	(12.5)	334.3	530	(6.4)	102.6
15-24	3 078	(21.9)	474.3	1 270	(15.3)	176.7
25-34	3 253	(23.2)	376.8	1 802	(21.7)	188.8
35-44	2 762	(19.7)	362.8	1 777	(21.4)	219.7
45-54	1 587	(11.3)	262.1	1 134	(13.7)	174.4
55+	1 419	(10.1)	217.7	1 674	(20.2)	228.9
合计	14 032	(100.0)	328.9	8 287	(100.0)	180.6

2007年新加坡居民DF/DHF病例中位数年龄为37岁（四分位间距为25-50岁），年龄范围为2天到101岁，高于2005年的中位数年龄31岁（四分位间距为20-42岁），年龄范围为4天到98岁^[10]。2007年年龄别发病率以55岁及以上年龄组最高，而2005年以15~24岁年龄组最高^[10]（表1）。

男性发病率显著高于女性（分别为209.3/10万和150.3/10万），且所有种族都是如此（ $P < 0.01$ ）。2007年新加坡居民中，DF/DHF年龄-性别-调整发病率最高的为中国人（172.3/10万）（ $P < 0.01$ ），其次为马来人（146.9/10万）（ $P < 0.05$ ）和印度人（120.9/10万）。2005年新加坡居民中，DF/DHF年龄-性别-调整发病率最高的为中国人（312.8/10万），其次为马来人（288.4/10万）和印度人（173.9/10万）^[10]。

2007年，居住在私人公寓的人发病率最高（453.8/10万），为居住在复合房屋者发病率（351.1/10万）的1.3倍，几乎是居住在高层公共住宅者发病率的3倍（156.5/10万）。这与2005

年有所不同，当时发现居住在私人公寓的人发病率最低（298.8/10万），而居住在复合房屋者发病率为710.7/10万，居住在高层公共住宅者的发病率为332.1/10万^[10]。

病例集中在新加坡中部（29.0%）和东南部（20.4%）的城市和郊区的一些中心区，并从地理上进一步扩展至西部郊区（图2）。共发现949起聚集性病例（中位数为3例，病例数范围为2例至117例），报告病例3877例。聚集性病例的总病例数占全部报告病例的不到一半（46.8%）。

规模最大的3起聚集性病例发生在武吉巴督（117例，7~9月）、巴西立（71例，5~7月）和兀兰（67例，7~8月）。其中两个地方（武吉巴督和兀兰）2005年时也有病例发生，但病例数较少^[10]。在这3个地区的血清流行率研究共调查了1708位居民，3.3%（56人）显示有新近登革热感染。在这些最近有感染的人中，经回忆73.2%的人（从兀兰的57.1%到巴西立的81.8%）在前3个月中没有任何症状。

图2. 2005年和2007年新加坡埃及伊蚊及登革热病例的地理分布

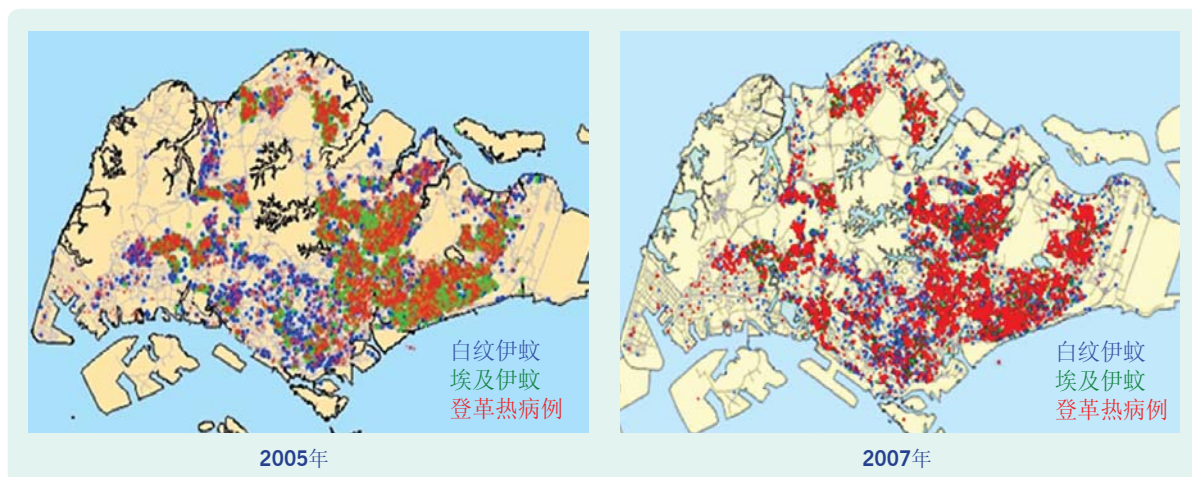
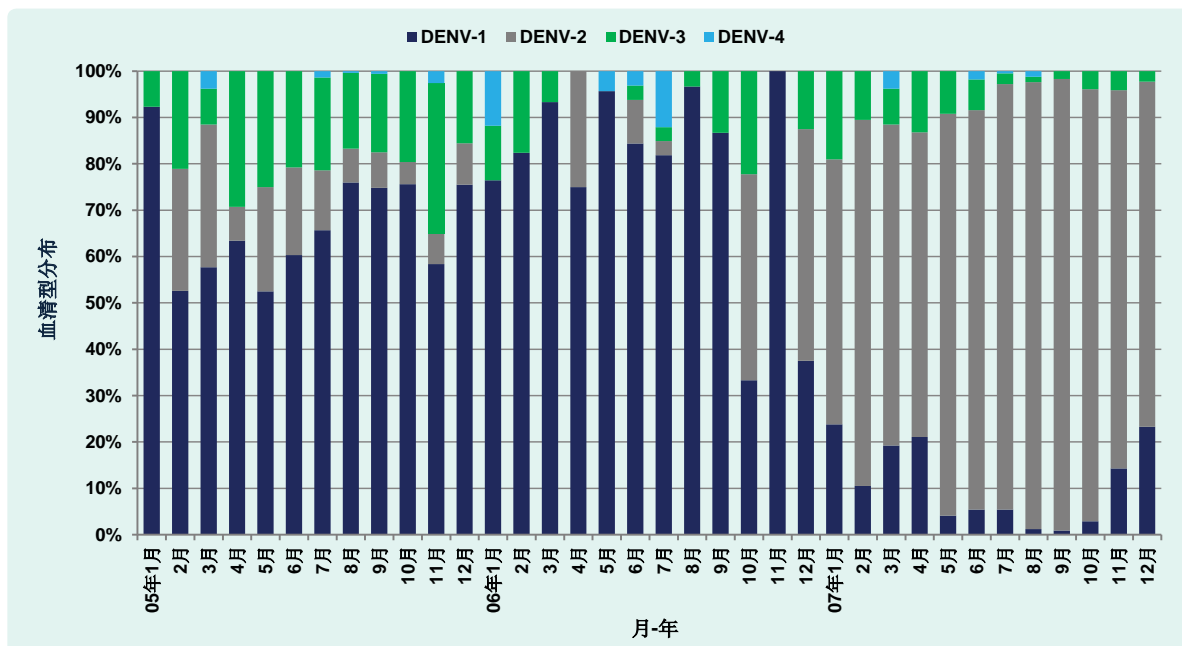


图3. 2005年和2007年新加坡环境卫生研究所、新加坡总医院病理科、陈笃生医院及国立大学实验室鉴定出的登革热病毒血清型



病原学结果

2005~2007年所有4种登革病毒血清型在新加坡均有流行。2005年主要流行的血清型为DENV-1^[10]，但在2007年1月，DENV-2经进化支置换后重现，并代替DENV-1成为此后的优势血清型（图3）。2007年，NEA的EHI、新加坡总医院的病理科、陈笃生医院和国立大学医院的实验室对1044名确诊急性登革热感染病例进行RNA血清分型，结果DENV-2占88.3%，DENV-1占6.4%，DENV-3占4.6%，DENV-4占0.7%。

昆虫学结果

与2005年相似，2007年登革热病例分布与埃及伊蚊孳生地的相关性较与白蚊伊蚊孳生地更加密切（图2）^[10]。2007年总的伊蚊房屋指数为0.68%，低于2005年观察到的1.15%¹⁰。

2005年和2007年埃及伊蚊的前三位孳生地类型是一致的，分别是家用容器（2005年为26%，2007年为32%）、装饰用容器（2005年为24%，2007年为21%）和花盆（2005年为7%，2007年为11%），三者合计占埃及伊蚊各类孳生地的一半以上^[10]。然而，就白蚊伊蚊来说，以废弃容器为孳生地的数量有所下降（由2005年的21%降至2007年的4%）^[10]。

讨论

除了病例年龄中位数和优势血清型外，2007年登革热疫情的流行病学特征与2005年大体相似。中位

数年龄变大以及55岁以上年龄组发病率最高，均没有得到很好的解释。有趣的是这些特征伴随着血清型转变为DENV-2出现，而且上述特征以及DENV-2作为优势血清型已经持续到了2010年。

在2005年的暴发之后，直到2007年前登革热控制系统已经得到了加强。首先，负责常规伊蚊监测和源头控制的人力从2005年的250人增加到了2007年的500人。2007年，平均每月可以检查116 764所居民住宅和3011所非居民住所（如建筑工地、学校），一年当中几乎将全部住所都检查到了^[13]。第二，在预计的登革热高发季节来临之前的2~3个月，NEA官员开展了一次彻底的环境消杀活动来清除孳生地 and 潜在孳生地。第三，通过病原学监测和环境温度监测，建立了登革热早期预警系统，提供时间风险分级。最后，利用病例、病毒、幼虫监测数据开展了定量空间风险分级，以指导人力资源的调配。尽管通过强化媒介控制措施使房屋指数降至0.68%，远远低于2002~2004年间的2.24%、1.7%和2%（当时的DENV 优势基因型相同），但还是发生了登革热暴发。

NEA的EHI开展了DENV-2的包膜基因序列进化分析，结果显示2007年初发生的主要优势血清型的转换和当时发生的DENV-2进化支置换是一致的。DENV-2基因型包括2个不同的亚进化支，两者具有明显不同的时间分布。2000~2005年检测出的病毒基因型为旧进化支，2007~2008年为新进化支^[14]。对2个进化支之间小的基因改变在病毒适应性方面

的作用进行了调查。古巴曾经报道过类似的观察结果,作者设想古巴1997年的暴发疫情是由于小突变导致DENV-2适应性提高所致^[18]。

新加坡登革热的流行已经从20世纪60年代的儿科问题发展为80年代以来的成人疾病。中位数年龄从1973年的14岁^[19]增加到了2007年的37岁。这要归因于传播率较低所致,并已经得到数学模型证实。模型显示自20世纪60年代实施全国性的媒介控制项目以来,病毒感染动力(定义为社区中易感人群获得感染的人均感染率)^[20]呈下降趋势。

以前的研究已经证明超过90%的登革热感染是无症状的^[21]。在2004年一项针对普通成年人代表性样本的调查显示,无症状感染的流行率约为95%^[22]。2007年在登革热暴发期间对3个公共居住区开展的登革热无症状感染调查,发现无症状感染流行率为57.1%到81.8%。结果的差异可能是由于方法不同所致。

此次研究的局限性在于对报告数据的依赖性。所述发病率实际为报告发病率或发现率。尽管法律要求临床医生和实验室主管应向卫生部报告所有DF/DHF病例,但是表现为不典型发热的轻症病例可能不去就医而漏报。因此2007年的登革热实际发病率可能要高于报告的发病率。血清流行率调查的局限性在于采用了便利抽样方法,收集的信息不一定能代表整个人群。但不论怎样,此次研究仍然让我们对暴发地区的无症状感染情况有所了解。

2007年新加坡的登革热疫情提示了病毒、人类宿主、媒介、环境之间的动态交互作用,所以尽管在媒介控制方面作出了持续的努力,但由于DENV-2出现了新的进化支,还是再次发生了暴发疫情。考虑到无症状感染者比例很高,问题的实际严重程度可能要比现在已知的高出很多。由于旅行者不断引入病毒以及当地病毒的不断进化,新加坡仍然易于发生大规模的登革热暴发。

利益冲突

无申报。

经费

无。

引用本文地址:

Ler et al. Epidemiological characteristics of the 2005 and 2007 dengue epidemics in Singapore - similarities and distinctions. *Western Pacific Surveillance and*

Response Journal, 2011, 2(2):24–29. doi: 10.5365/wpsar.2010.1.1.011.

参考文献:

- Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*, 1988, 239:476–81. doi:10.1126/science.3277268 pmid:3277268
- Sabin AB, Schlesinger RW. Production of immunity to dengue with virus modified by propagation in mice. *Science*, 1945, 101:640–642. doi:10.1126/science.101.2634.640 pmid:17844088
- Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – New edition*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf, accessed on 28 February 2011).
- Suaya JA et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 80:846–855. pmid:19407136
- The Dengue Strategic Plan for the Asia Pacific Region 2008–2015*. New Delhi (SEARO) and Manila (WPRO), World Health Organization, 2008. ([http://www.searo.who.int/LinkFiles/Dengue_Dengue_Strategic_Plan_for_the_Asia-Pacific_Region_\(2008-2015\).pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Dengue_Dengue_Strategic_Plan_for_the_Asia-Pacific_Region_(2008-2015).pdf), accessed on 28 February 2011).
- Goh KT et al. Epidemiological aspects of an outbreak of dengue fever/dengue haemorrhagic fever in Singapore. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 1987, 18:295–302. pmid:3433161
- Epidemiology of dengue fever/dengue haemorrhagic fever. World Health Organization, *World Epidemiological Report*, 1990, 65:101–108. ([http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_1990_WER1990_65_101-108%20\(N%2%0B14\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_1990_WER1990_65_101-108%20(N%2%0B14).pdf), accessed on 28 February 2011).
- Ministry of Health, Committee of Epidemic Diseases. Surveillance of dengue fever/dengue haemorrhagic fever, 1992. *Epidemiological News Bulletin (Singapore)*, 1993, 19:13–17.
- Ministry of Health, Committee of Epidemic Diseases. Dengue surveillance in Singapore, 1998. *Epidemiological News Bulletin (Singapore)*, 1999, 25:1–3.
- Koh BK et al. The 2005 dengue epidemic in Singapore: epidemiology, prevention and control. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 2008, 37:538–545. pmid:18695764
- Goh KT, Ong A, Low J, editors. *A guide on infectious diseases of public health importance in Singapore, 6th ed*. Singapore, Ministry of Health and Tan Tock Seng Hospital, 2004.
- Lai YL et al. Cost-effective real-time reverse transcriptase PCR (RT-PCR) to screen for dengue virus followed by rapid single-tube multiplex RT-PCR for serotyping of the virus. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007, 45:935–941. doi:10.1128/JCM.01258-06 pmid:17215345
- Tang CS et al. Surveillance and control of dengue vectors in Singapore. *Epidemiological News Bulletin*, 2006, 32: 1–9. (http://www.moh.gov.sg/dam/moh_web/Statistics/Epidemiological_News_Bulletin/2006/ENB01Q_06.pdf, accessed on 28 February 2011).
- Lee KS et al. Dengue virus surveillance for early warning, Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, 2010, 16:847–849. pmid:20409381
- Singapore Resident Population 2003–2008*. Singapore, Department of Statistics, 2009.
- Yew YW et al. Seroepidemiology of dengue virus infection among adults in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 2009, 38:667–675. pmid:19736569

17. Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1987.
18. Rodriguez-Roche R et al. Virus role during intraepidemic increase in dengue disease severity. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2011, 11:00.
19. Goh KT. Changing epidemiology of dengue in Singapore. *Lancet*, 1995, 346:1098. doi:10.1016/S0140-6736(95)91771-3 pmid:7564804
20. Egger JR et al. Reconstructing historical changes in the force of infection of dengue fever in Singapore: implications for surveillance and control. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86:187–196. doi:10.2471/BLT.07.040170 pmid:18368205
21. Goh KT. *Seroepidemiology of dengue virus infection in Singapore*. In: Goh KT (ed). Singapore, Ministry of the Environment, 1998, 50–72.
22. Ye T et al. Seroprevalence study on past and recent dengue virus infection in Singapore. *Epidemiological News Bulletin (Singapore)*, 2007, 33:36–41 (http://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/Statistics/Epidemiological_News_Bulletin/2007/ENB03Q_07.pdf, accessed on 28 February 2011).