

应加强监测以深化对蚊媒传播巴马森林病毒感染流行病学特征的认识

Lutz Ehlkes^a, Keith Eastwood^a, Cameron Webb^b和David Durrheim^a

通讯作者: Lutz Ehlkes (e-mail: ehlikes@bnitm.de)。

引言: 巴马森林病毒 (BFV) 是澳大利亚一种经蚊子传播的病毒, 可致流行性多发性关节炎。本研究通过对监测系统收集病例的随访, 证明常规收集的BFV报告病例信息不是病例暴露地点的可靠指标。

方法: 通过新南威尔士州 (NSW) 法定报告传染病信息管理系统, 提取2001年6月至2011年5月报告的BFV病例, 研究病例的分布情况, 使用空间扫描统计方法进行疾病的聚集性分析。收集2010年和2011年报告病例的暴露史资料, 以准确确定高风险地区旅行史。

结果: 根据住址资料进行的聚集性分析, 发现与河口湿地相邻的NSW中北部沿海地区BFV疾病的发病率上升。进一步调查病例的旅行史发现, 96.7% (29/30) 的报告病例在出现症状的前4周内到访过沿海地区。

讨论: 在NSW靠近人口密集的中部沿海地区有大量湿地, 这些湿地为多种传播BFV的蚊种提供了理想的孳生地。本研究是首次对病例暴露情况进行充分评估的研究, 结果发现生活在远离海岸地区出现的散发BFV病例, 并不代表出现了新的疫源地, 这些病例更有可能是因为前往沿海地区旅行而感染的。单纯基于病例住址的空间分析方法并不能得出虫媒病毒性疾病的实际空间分布。因此, 这一发现对于指导蚊媒传染病监测信息收集和公共卫生应对策略均具有重要意义。

在 澳大利亚, 蚊媒传染病受到了越来越多的关注。了解病例的空间分布, 对于改进疾病监测策略和公共卫生干预措施十分重要。巴马森林病毒 (Barmah Forest virus, BFV) 是在澳大利亚呈地方性流行的一种虫媒病毒病^[1]。该病毒于1974年从蚊子中分离出来^[2], 并于1986年首次报告了人感染病例^[3]。BFV的潜伏期大约为7-10天, 疾病的症状包括皮疹、发热、关节痛、肌肉痛和嗜睡^[4,5]。BFV是澳大利亚流行性多发性关节炎的常见原因, 具有较高的发病率和经济影响。不论男女及各年龄段均可感染。目前尚无有效的治疗方法和疫苗^[6]。

新南威尔士州 (NSW) 使用法定疾病登记系统, 记录57种传染病或疾病的信息。对于符合标准化临床和实验室病例定义的病例, 全州各地都将其人口学特征录入到电子数据库中。包括BFV疾病在内^[7]的大多数法定报告疾病, 病例定义都是基于其提示性的临床表现和确定性的实验室结果。作为强制性的要求, 实验室必须报告检测到的法定疾病, 并将获得的病人信息传递给公共卫生当局。常规收集的资料包括病人姓名、出生日期、性别、居住地址和怀疑的发病日期。正由于报告了大量的法定疾病信息以及数据采集的特性, 这些数据的质量和完整性足以用于监测疾病的趋势, 但要详细分析风险和暴露情况可能还不

够。要获得BFV病例这方面的信息, 就必须进行病例的随访。

2001年至2011年, NSW的新英格兰亨特地方卫生区 (HNELHD, 见图1) 每季度报告的BFV病例为60-173例, 平均每季度报告112例 (发病率13.2/10万)^[8,9]。

澳大利亚BFV的自然宿主仍不能完全确定。虽然在对袋鼠、沙袋鼠、负鼠、马、猫和狗等进行实验性感染后, 检测到低水平的中和抗体, 但血清中的病毒数量过低, 不足以使昆虫媒介获得感染^[10,11]。根据BFV病毒株在澳大利亚不同地区的基因相似性, 以及其所传播的范围, 提示其宿主可能为禽类或蝙蝠^[12]。

多个蚊种已被证实为BFV的媒介。绝大多数重要蚊种, 如vigilax伊蚊、procax伊蚊、capmtorhynchus伊蚊和Verrallina funerea蚊, 或者是与沿海河口湿地 (即盐沼和红树林生境) 有关, 或者是与苦咸水环境 (即茶树和白千层沼泽) 有关^[13-15]。然而, 有些蚊种如一些在淡水栖息地和城市环境中的蚊种, 如notoscriptus伊蚊、环纹库蚊 (Culex annulirostris) 和Coquillettidia linealis蚊, 也可能是BFV的媒介^[13,16,17]。鉴于不同疫源地可能媒介种群的多样性以及影响蚊虫数量

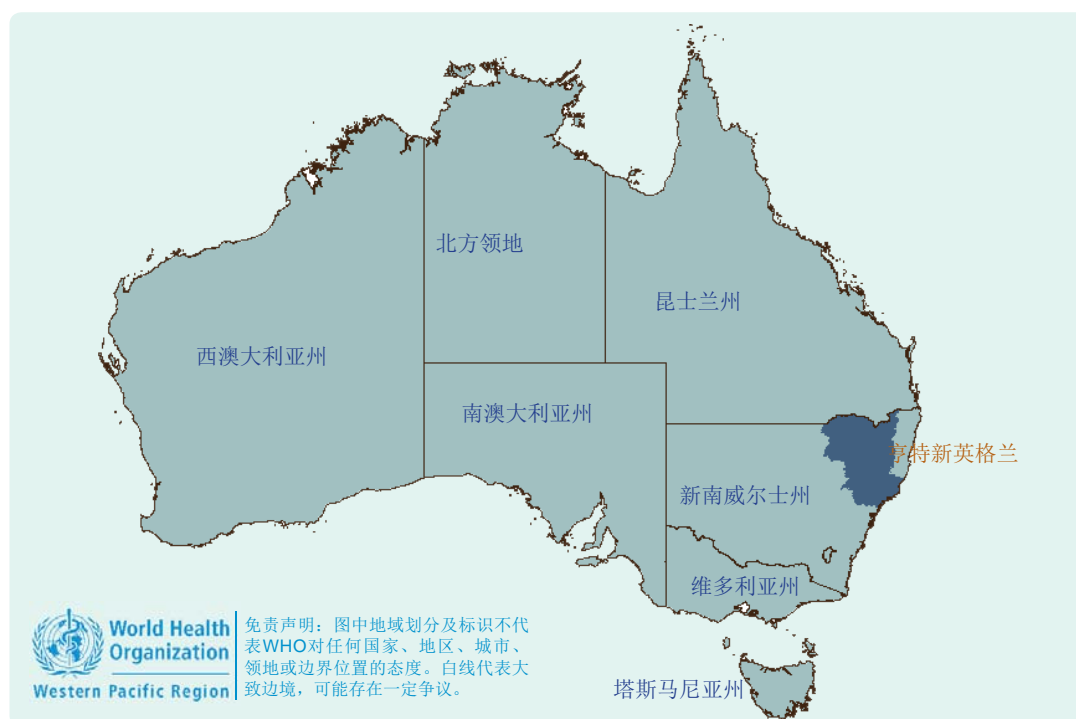
^a 澳大利亚纽卡斯尔亨特新英格兰人口卫生署。

^b 澳大利亚威斯特米德悉尼大学医学昆虫学系及威斯特米德医院。

投稿日期: 2012年2月1日; 刊发日期: 2012年8月2日

doi: 10.5365/wpsar.2012.3.1.004

图1. 澳大利亚亨特新英格兰地方卫生区的地理位置



的环境因素的差异，要评估BFV的区域性健康风险可能很困难。

尽管澳大利亚的每个州和领地都有BFV病例的报告，但病例主要发生在澳大利亚的东海岸，内陆地区仅有散发病例^[18,19]。然而，由于对BFV的自然宿主知之甚少，关于该病的地理分布也仅是根据确诊病例的居住地址得出，还不能完全明白该病毒的实际分布以及具有风险的区域。

本文的目标是对2010年6月至2011年5月报告的所有病例进行结构化的访谈，并将得出的风险暴露区域与从2001年至2010年常规法定报告数据得出的标准化发病率上升的地区进行比较，以确定澳大利亚NSW的HNELHD地区BFV感染的可能风险暴露区域。

方法

数据采集

包含基本人口学信息的病例数据来自2001年6月至2011年5月NSW法定疾病报告信息管理系统，使用地理信息系统MapInfo Professional 10.0对数据进行分析。

报告病例按照地方政府区域（LGA）进行汇总并计算发病率，人口数据来自澳大利亚统计局。每个LGA的标准化发病率比值（Standardized incidence

ratios, SIR）被绘制成地图，以反映BFV疾病的空间分布，计算公式为：

$$\text{SIR} = \text{实际报告发病率} / \text{预期报告发病率}$$

$$\text{实际报告发病率} = \text{LGA报告病例数} / \text{LGA人口数}$$

$$\text{预期报告发病率} = \text{HNELHD报告病例数} / \text{HNELHD人口数}$$

$$\text{SIR} = (\text{LGA的报告病例数} / \text{LGA人口数}) / (\text{HNELHD报告病例数} / \text{HNELHD人口数})$$

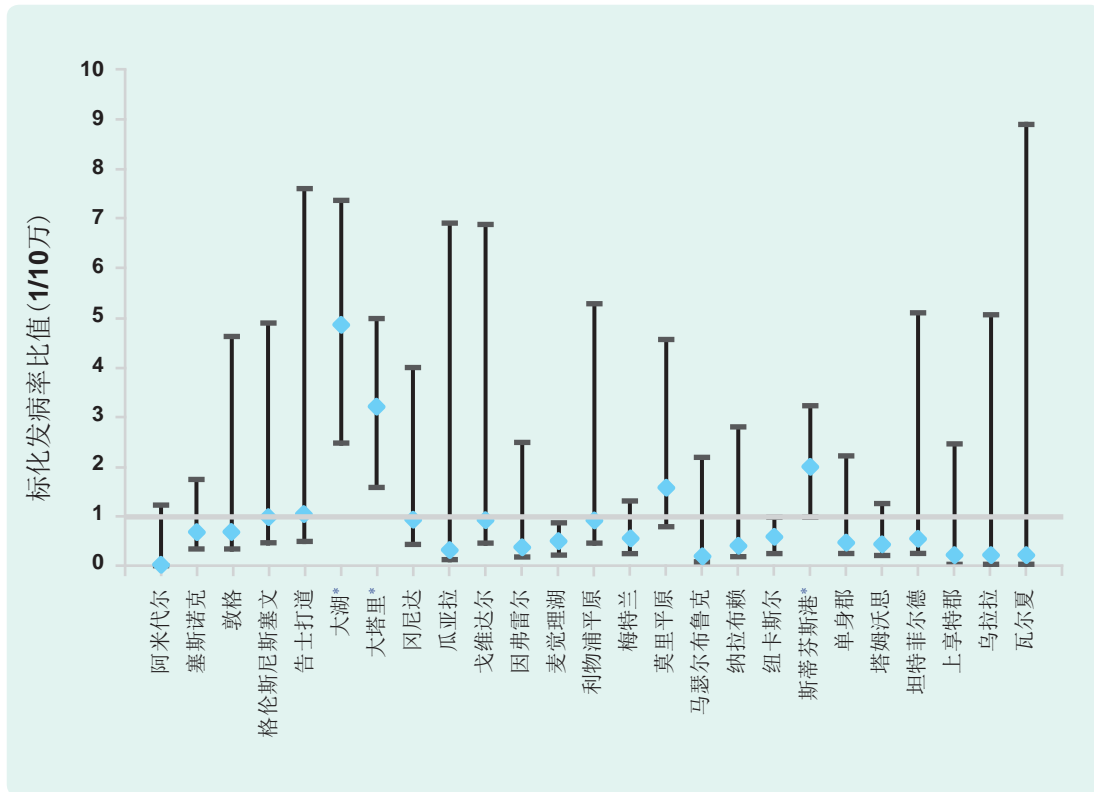
图示和空间分析

2001年6月至2011年5月共报告病例1181例，根据居住地址绘制成地图。考虑到HNELHD的人口分布不均匀，计算了各地区SIR的95%可信区间。为发现聚集性病例，每个LGA都根据报告病例数和前10年人口的季度均值计算发病率。使用SaTScan 8.0版Kulldorff圆形空间扫描统计以及纯空间分析和离散泊松分布模型，扫描发现最大聚集病例可达50%人口的高发病率地区。

病例访谈

对NSW州HNELHD地区自2010年6月至2011年5月报告的病例使用电话进行访谈，了解病例的旅行史以及在感染潜伏期内（定为4周）的蚊虫暴露情况。

图2. 2001-2011年亨特新英格兰地方卫生区不同行政区域巴马森林病毒感染标化发病率比值(1/10万)及其95%可信区间



* 经统计学检验发病率显著上升的地区

伦理学批准

亨特新英格兰人类研究伦理委员会指出，本研究是关于法定报告疾病的常规公共卫生监测活动，无须伦理学批准。

结果

2001至2011年报告病例的空间分析

根据过去10年常规报告病例数据计算SIR及其95%可信区间，结果有3个LGA的SIR显著上升，即斯蒂芬斯港、大湖和大塔里，而这三个LGA都有大量沿海湖泊（见图2和图3）。

使用SaTScan软件进行的BFV病例空间分析，发现了一个显著的病例聚集区（ p 值<0.01）。这个聚集区半径109km，面积37 277km²，覆盖大湖、大塔里、告士打道、瓦尔夏、敦格和斯蒂芬斯港的LGA。SaTScan计算得出该区域过去10年年平均报告发病率为61.0，而预期报告发病率只有21.2。这个区域的相对危险度为5.0，这就意味着生活在这一区域的人感染BFV的概率是一般人群的5倍。

病例随访

2010年6月至2011年5月，HNELHD地区共收到BFV病例报告62例，其中一个病例被误报了2次，45例有详细的联系信息。在电话访谈时发现2例病例不符合病例定义被排除，10例病例无法联系上，3例病例拒绝接受访谈，成功访谈了30例病例，应答率为70%（30/43）。

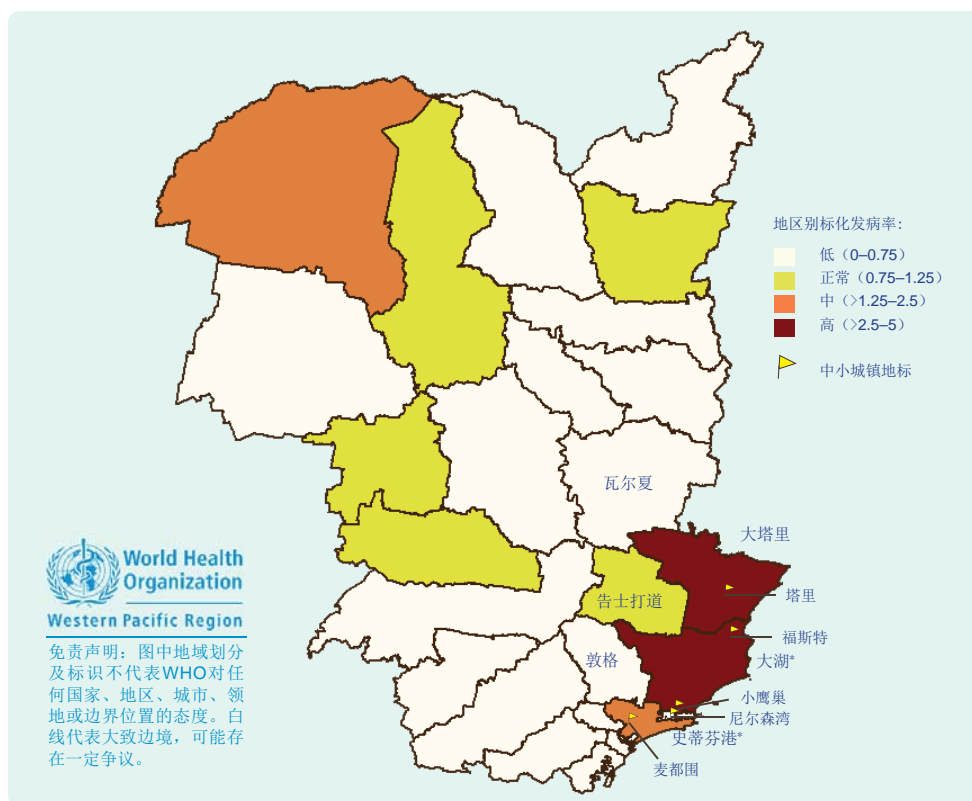
暴露地点

从受访者获得的旅行史表明，96.7%（29/30）的病例或居住在沿海LGA（22例），或在发病前4周内到沿海地区进行过户外活动（7例）。生活在非沿海地区的病例中，有87.5%（7/8）曾暴露于沿海LGA的蚊子。其余病例无法提供他们在潜伏期内与沿海地区的联系，但也坦承对个人的旅行史记忆不清。

讨论

与前10年常规报告病例一样，HNELHD地区在2010/2011年报告的BFV病例大部分来自人口相对稠密的NSW中部沿海地带。虽内陆地区有散发病例

图3. 2001-2011年亨特新英格兰地方卫生区不同行政区域报告的巴马森林病毒病标化发病率比值(1/10万)



* 根据95%可信区间标化发病率比值上升的地区。

报告，大部分的受访病例（96.7%）或居住在沿海 LGAs，或在感染BFV前不久到过沿海地区。这一发现是令人欣慰的，这表明有效的疾病媒介物并未扩大到内陆地区。内陆地区也发现一些可以传播BFV的蚊种，例如栖息在淡水环境的环纹库蚊 (*Culex annulirostris*) [20]，但该蚊种的密度高度依赖于降雨，因此，当地与该蚊种直接相关的疾病的风险可能也不一样。上述结论与昆士兰州最近一项研究的结果一致，他们的研究应用的是地理统计学方法，发现BFV在沿海LGAs的发病率高于内陆地区 [18]。

这是首次报道通过加强监测的方法调查BFV病例的真实分布情况。目前对BFV病例分布的认识，是基于常规观察到的沿海地区报告的聚集性病例以及BFV媒介种群的分布及传播能力，但是这些并不能解释内陆病例。使用病例居住地址研究报告病例的发病率空间分布，可能会歪曲真实的暴露地点，从而导致对疾病的分布和流行病学认识的不准确，这种影响可能特别容易发生在蚊媒传染病和其他需要媒介或中间宿主传播的疾病。

本研究结果将对今后的监测策略和公共卫生信息传播产生影响。探测到高的蚊虫密度和/或自采集的样本中分离到BFV（以及其他经蚊子传播的病原体），可能会触发公共卫生预警，推动采取个人防护措施。

本研究提示，今后这类疾病信息应该传播得更加广泛，而不能仅限于居住在沿海地区的人群，特别是在假日期间，前往海边休闲旅游的人数会大大增加。

BFV血清学诊断的使用受到一定的限制，主要因为较高的假阳性率，以及需要通过双份血清检测有无血清学转换来确定是否为新近感染 [5]。很少使用IgM的血清学转换作为确证性检测，因为只要有单份IgG阳性即可诊断是否为BFV病例。这可能会影响诊断的可靠性，为了减少其影响，除了实验室诊断外，还需要对病人的临床特点进行仔细检查，以确保其临床症状符合新近BFV感染。

2010-2011年流行周期只报告了62例病例，其中30例接受了我们的访谈。样本量小可能会影响对总体的代表性。调查中我们将病例感染时间限定在2010年6月至2011年5月，以减少回忆偏倚的可能性。绝大多数病例的访谈在病例报告后的3个月内进行。

结论

根据居住地址绘制地图结合空间扫描统计的地理图示方法，可方便提供粗略的BFV疾病聚集性信息，但将家庭住址近似看作暴露地点就会带来虚假的问题。

对于蚊媒传染病等环境相关疾病，得出的风险区域和流行病学认识可能会出现错误。

电话访谈证实，几乎所有近期报告的BFV病例都发生在靠近河口湿地和其他沿海苦咸水的区域，这些地区正越来越多地受到房地产开发活动的青睐。

我们建议对澳大利亚的虫媒疾病监测系统进行改进，增加收集包括旅行史和风险暴露地点的信息。如本研究所用的考虑暴露地点的空间监测，对其他缺乏确切病毒传播信息的虫媒疾病可能有特殊的价值。了解疾病的空间分布模式，而不是直接假设病例分布和疾病分布是一致的，可以增进对疾病生态学的认知，也有助于采取更有针对性的公共卫生干预措施。

利益冲突

无申报。

经费

无。

致谢

作者感谢Fakhrul Islam、Kerry Todd和Maggi Osbourn博士提取报告病例资料，感谢Michelle Butler在统计方面提供的帮助。Lutz Ehlkes愿特别感谢Thomas Kistemann教授对其硕士论文的指导，本文正是在硕士论文基础上撰写的。

引用本文地址：

Ehlkes L et al. Surveillance should be strengthened to improve epidemiological understandings of mosquito-borne Barmah Forest virus infection. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2012, 3(3):63–68. doi: 10.5365/wpsar.year.2012.3.1.004

参考文献：

1. Powers AM et al. Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. *Journal of Virology*, 2001, 75: 10118–10131. doi:10.1128/JVI.75.21.10118-10131.2001 pmid:11581380
2. Marshall ID, Woodroffe GM, Hirsch S. Viruses recovered from mosquitoes and wildlife serum collected in the Murray Valley of South-eastern Australia, February 1974, during an epidemic of encephalitis. *The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 1982, 60:457–470. doi:10.1038/icb.1982.51 pmid:6299258
3. Vale TG et al. Human arbovirus infections along the south coast of New South Wales. *The Australian Journal of Experimental*

Biology and Medical Science, 1986, 64:307–309. doi:10.1038/icb.1986.32 pmid:3767767

4. Flexman JP et al. A comparison of the diseases caused by Ross River virus and Barmah Forest virus. *The Medical Journal of Australia*, 1998, 169:159–163. pmid:9734514
5. Cashman P et al. Barmah Forest virus serology; implications for diagnosis and public health action. *Communicable Diseases Intelligence*, 2008, 32:263–266. pmid:18767428
6. Smith DW, Speers DJ, Mackenzie JS. The viruses of Australia and the risk to tourists. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2010, 9:1–12. pmid:21679887
7. *Arboviral diseases control guidelines for public health units*. New South Wales Ministry of Health, 2004 (<http://www.health.nsw.gov.au/factsheets/guideline/arbo.html>, accessed 13 June 2012).
8. *Notifiable Conditions Information Management System*. New South Wales Ministry of Health, Communicable Diseases Branch and Centre for Epidemiology and Research, 2012.
9. *Health in Hunter New England Health eResource*. New South Wales, Hunter New England Area Health Service, 2010 (<http://www2.hnehealth.nsw.gov.au/HNEPH/HHNE/demHNELGApops.htm>, accessed 13 June 2012).
10. Kay BH et al. Mosquito feeding patterns and natural infection of vertebrates with Ross River and Barmah Forest viruses in Brisbane, Australia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 76:417–423. pmid:17360861
11. Boyd AM et al. Experimental infection of Australian brushtail possums, *Trichosurus vulpecula* (Phalangeridae: Marsupialia), with Ross River and Barmah Forest viruses by use of a natural mosquito vector system. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 65:777–782. pmid:11791974
12. Poidinger M et al. Genetic stability among temporally and geographically diverse isolates of Barmah Forest virus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 57:230–234. pmid:9288821
13. Doggett SL et al. Barmah Forest virus epidemic on the south coast of New South Wales, Australia, 1994–1995: viruses, vectors, human cases, and environmental factors. *Journal of Medical Entomology*, 1999, 36:861–868. pmid:10593092
14. Ryan PA, Kay BH. Vector competence of mosquitoes (Diptera: Culicidae) from Maroochy Shire, Australia, for Barmah Forest virus. *Journal of Medical Entomology*, 1999, 36:856–860. pmid:10593091
15. Russell RC. *Mosquitoes and mosquito-borne disease in southeastern Australia: a guide to the biology, relation to disease, surveillance, control and the identification of mosquitoes in south eastern Australia*. Sydney, Westmead Hospital, 1993.
16. Jeffery JA et al. Vector competence of *Coquillettidia linealis* (Skuse) (Diptera: Culicidae) for Ross River and Barmah Forest viruses. *Australian Journal of Entomology*, 2002, 41:339–344. doi:10.1046/j.1440-6055.2002.00316.x
17. Passmore J et al. An outbreak of Barmah Forest virus disease in Victoria. *Communicable Diseases Intelligence*, 2002, 26:600–604. pmid:12549534
18. Naish S et al. Spatio-temporal patterns of Barmah Forest virus disease in Queensland, Australia. *PLoS ONE*, 2011, 6:e25688. doi:10.1371/journal.pone.0025688 pmid:22022430
19. Harvey L, Dwyer D. Recent increases in the notification of Barmah Forest virus infections in New South Wales. *New South Wales Public Health Bulletin*, 2004, 15:199–204. doi:10.1071/NB04043 pmid:15711614
20. Doggett SL et al. Arbovirus and vector surveillance in New South Wales, 2004/05–2007/08. *Arbovirus Research in Australia*, 2009, 10:28–37.