2006–2012年老挝国家登革热监测系统的流行病学及实验室发现

Bouaphanh Khampapongpane[a]，Hannah C Lewis[b]，Pakapak Ketmayoon[ab]，Darouny Phonekeo[a]，Virasack Somoulay[a]，Amphai Khamsing[a]，Manilay Phengxay[b]，Thongchanh Sisou[a]，Phengta Vongphrachanh[a]和Juliet E Bryant[cd]

通讯作者：Hannah C Lewis(e-mail: h.lewiswinter@yahoo.co.uk)。

虽然数十年来登革热一直是老挝人民民主共和国的重要公共卫生问题，但当地登革热的疾病负担和流行病学趋势仍不很清楚。我们分析了2006-2012年老挝全国登革热监测和实验室数据的人群、地区及时间分布。2006–2012年，老挝登革热年报告发病率在62/10万–367/10万之间，近年来疫情地理分布明显扩大至遍布全国，而且登革热病毒4种亚型均有流行。2008年设立了老挝早期预警与响应网络(Lao EWARN)，能够自动发出早期暴发和流行的预警。农村地区暴发事件仍主要通过基于事件的监测系统报告，每周基于指标的监测系统则提供年度流行趋势的系统评估。登革热病例监测数据提示该病造成的疾病负担严重并持续加重。目前应利用已有的数据推动开展更有效的暴发应对，并指导干预措施的制定和实施。

登革热是世界上经由蚊媒传播扩散最快的疾病，病原为1–4型登革热病毒(DEN1–4)，传播媒介主要为埃及伊蚊。估计全球每年约有3.9亿人感染登革热，2/3以上的疾病负担发生在亚洲[1]。

老挝是东南亚地区最不发达的国家之一。2012年估计人口数约为650万人，主要居住于农村农业地区。老挝是一个内陆国家，但与周边呈登革热地方性流行的国家在贸易和交通方面的往来越来越频繁。2013年，老挝发生了有史以来最为严重的登革热疫情。与全球登革热流行趋势一致，老挝的登革热疫情增长与城市化进程有着密切的关系[2]。虽然数十年来登革热都是老挝重大的公共卫生问题，呈现高度地方性流行的特点，但当地登革热的疾病负担和流行病学趋势仍不很清楚。在本文报告中，我们对2006–2012年这7年间的国家登革热监测和实验室数据进行了总结。

方法

老挝登革热监测系统包含在国家法定传染病指标监测体系中，由全国各医疗机构按周对收治的所有临床疑似病例进行报告。收集的病例信息包括性别、年龄、发病日期、现住址(村、区、省)以及疾病严重程度分类。按照1997年WHO指南，1998–2010年报告登革病例包括登革热、登革热出血热以及登革休克综合征[3]。2011年起，使用修订后的WHO病例分类[4]，即无高危症状登革热、有高危症状登革热或重症登革热(SD)。2008年之前采用纸质报告，此后引入了电子化的老挝早期预警与响应网络(Lao Early Warning Alert and Response Network，Lao EWARN)，可自动发出早期预警。Lao EWARN收集的数据包括各省、各地区不同类型登革热的每周病例数、死亡数。当登革热病例数超出历史平均水平或报告一例或多例疑似重症登革热病例时，系统将发出预警。当病例数超出历史平均水平的两倍标准差时，系统将发出流行预警。历史平均水平是基于前5年(排除流行年)报告的数据计算。流行年定义为该年登革热流行季节报告的登革热病例数显著高于历史流行阈值，或出现医疗系统超负荷(如病床短缺)。

2007年以来国家实验室及流行病学中心(National Center for Laboratory and Epidemiology，NCLE)建立了暴发数据库，纳入的暴发数据包括由卫生工作者及社区成员发现的暴发(基于事件的监测系统)以及通过Lao EWARN侦测到的暴发。当接到疑似登革热暴发报告后，可能会派应急小分队进行调查，采集10名急性期(发热7天以内)病例的血清样本。如果具备试剂盒，将使用快速诊断试验(rapid diagnostic tests，RDTs)开展现场血清检测。标本将冷冻通过陆运或空运送往NCLE进行进一步的实验室检测。2006–2012年间，NCLE开展的登革热实验室检测有：登革热IgM和IgG的RDTs(多个供应商)、商用登革热IgM和IgG捕获酶联免疫

[a] 老挝人民民主共和国卫生部国家实验室及流行病学中心。
[b] 世界卫生组织驻老挝代表处新发疾病监测与响应处。
[c] 国立热带病医院牛津大学临床研究室，越南河内。
[d] 牛津大学Nuffield医学中心。

投稿日期：2014年1月6日；发表日期：2014年3月31日
doi: 10.5365/wpsar.2014.5.1.001

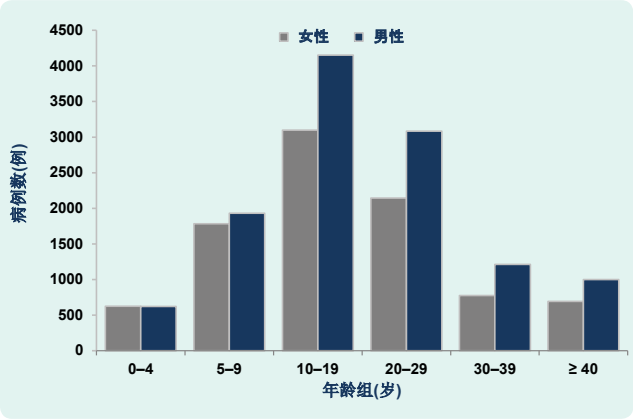
表1. 2006-2012年老挝法定传染病报告系统报告疑似登革热病例数及报告发病率

年份	报告登革热病例数				死亡数	CFR	报告发病率(1/10万)*
	DF/D–WS	DHF/D+WS	DSS/SD	合计			
2006	5 046	664	71	5 781	11	0.19	101
2007	4 665	593	132	5 390	10	0.19	92
2008	4 248	181	58	4 487	21	0.47	75
2009	6 383	807	83	7 273	14	0.19	119
2010	20 986	1 639	265	22 890	46	0.20	367
2011	3 835	52	19	3 906	7	0.18	62
2012	9 386	514	52	9 952	22	0.22	154

CFR – 病死率；DF/D–WS – 登革热/无高危症状登革热；DHF/D+WS – 登革出血热/有高危症状登革热；DSS/SD – 登革休克综合征/重症登革热。

* 基于2005年老挝人口普查数据计算。

图1. 2010年老挝疑似登革热病例年龄、性别分布



吸附试验(ELISA)(澳大利亚Panbio公司)、血凝抑制实验(仅用于血清流行病学调查)[5]以及实时聚合酶链反应(RT-PCR)。2009年底引入包括NS1抗原的RDT试剂盒(韩国标准诊断公司登革热NS1抗原及IgM/IgG抗体双重试剂盒)，并分发到现场使用。2006年引入RT-PCR进行分子分型，使用常规的两步法针对急性期血清进行[6]，2012年起采用实时RT-PCR方法[7]。从2007年开始，采用了一套检测程序，对所有送检血清进行IgM抗体捕捉ELISA法检测，对于不同地区的暴发标本则使用RT-PCR进行筛查。如果病例血清经NCLE检测，ELISA法登革热IgM阳性，或RT-PCR检测病毒阳性，则被认为实验室确诊病例。很少对恢复期血清进行收集和检测。

本文使用的数据来自2006至2013年Lao EWARN数据库，病死率(case fatality rates，CFRs)根据死亡数占总病例数的比例估算。疑似病例的性别、年龄只有在2010年登革热大流行时由NCLE从各省份收集。实验室数据采集自2000年以来的实验记录。本研究未取得包含NS1的RDTs结果。数据分析使用EXCEL，Epi Data v2.2及ArcView等软件。使用卡方分析判断两组间差异。

结果

流行病学特征

2006–2012年间，登革热年发病率为62–367/10万(表1)。各年病死率均为0.2%，但2008年的病死率显著高于其他年份，为0.5%($P<0.01$)。2010年是登革热流行年，全年共报告22 890例病例，46人死亡(发病率估计为367/10万)。多数病例为10岁～20岁年龄组(34%)，男性(12 000例)明显多于女性(9119例，$P<0.01$)；性别比为1.3:1(图1)。2008–2012年疫情各省报告病例地区分布明显扩大(图2)。报告发病率高于200/10万的省份由2006–2008年的1个上升至2009年的5个，2010年(首次全国所有省份均报告登革热病例)达到10个。2011年报告发病率高于200/10万的省份下降至2个，2012年又回升为6个。暴发疫情几乎均发生在城市及其城郊地区，极少发生在偏远的农村。

病例报告集中在5月/6月～10月/11月，病例高峰通常发生在8月底或9月。2008年病例高峰提前至6月，而2010年病例高峰在10月。2006-2009年间，5–10月每周的发病数都超过了暴发预警线，但每年仅有1至2周到达流行预警线。与之相比，2010年第6周至第45周(长达39周)报告病例数一直都超过流行预警线(图3)。2011年病例数少，仅有2次超过暴发预警线。2012年，从35周开始病例数有16周超过流行预警线。

2007–2012年间，共报告各类病因所致暴发323起，其中登革热暴发事件为41起(13%)(表2)。76%(31/41)的疑似登革热暴发调查采集了标本，其中81%(25/31)经NCLE实验室确诊。2010年，31%(11/35)暴发事件为疑似登革热，43%(3/7)的暴发事件被确认。2012年，对所有(14起)疑似登革热事件开展了调查并采集了标本，最后确认了13起。大

图2. 2010年老挝各省登革热疑似病例报告发病率(1/10万，人口数基于2005年老挝人口普查)

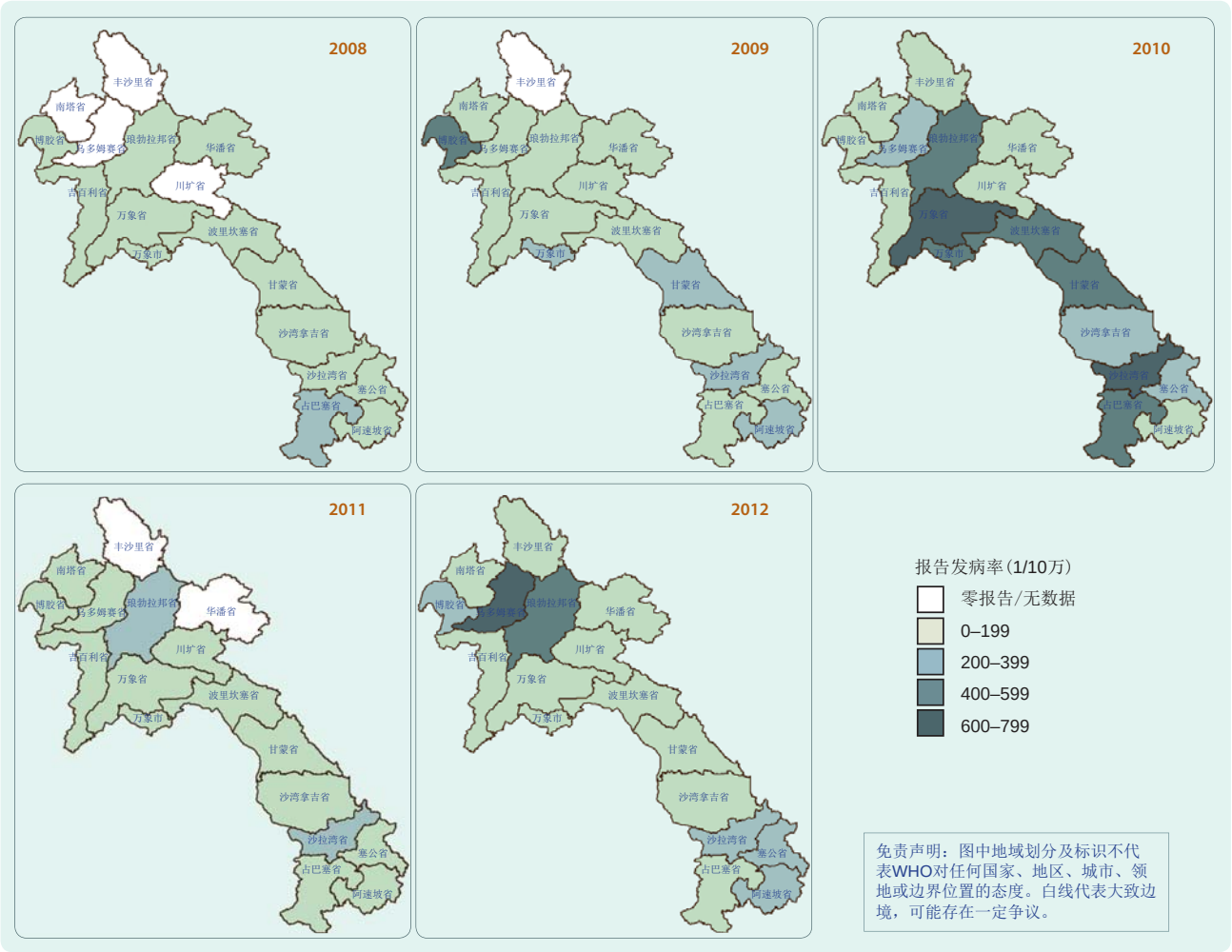


表3. 2006-2012年非流行年登革热疑似病例周分布(2010年除外)

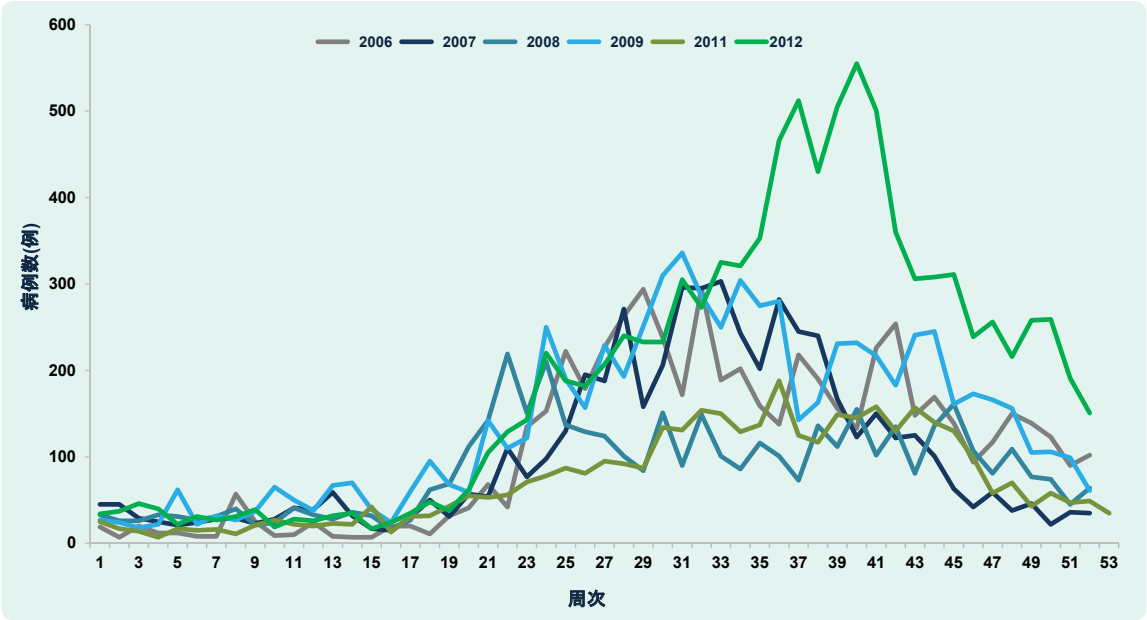


表2. 2007–2012年老挝疑似登革热暴发事件

年份	总报告事件数（各种病因）	登革热暴发数（%）		报告登革热病例数	采集标本的登革热暴发事件数	采集标本大于10份的登革热暴发事件数	至少有1份病例标本经临床确诊的登革热暴发事件数
2007	15	0	(0)	NR	0	0	0
2008	15	3	(20)	NR	3	1	3
2009	66	9	(14)	140*	4	3	3
2010	35	11	(31)	227	7	3	3
2011	50	4	(8)	94	3	1	3
2012	142	14	(10)	1926	14	4	13
合计	323	41	(13)	2387	31	12	25

NR – 无记录

* 报告的9起暴发中，4起有病例数信息

表3. 2000-2012年送至NCLE检测的疑似登革热病例标本实验室诊断结果

年份	NCLE收到标本数	检测标本数*		快速检测				ELISA				RT-PCR阳性	
				IgM阳性		IgG阳性		IgM阳性		IgG阳性			
		份数	%	份数	%	份数	%	份数	%	份数	%	份数	%
2000	16	10	62	1/10	10	1/10	10	ND		ND		ND	
2001	89	45	50	12/45	28	16/45	35.6	ND		ND		ND	
2002	54	25	46	7/25	28	13/25	52	ND		ND		ND	
2003	40	24	60	8/24	33	12/24	50	ND		ND		ND	
2004	23	7	30	1/7	14	1/7	14.3	ND		ND		ND	
2005	5	4	80	2/4	50	1/4	25	ND		ND		ND	
2006	31	25	80	No data		No data		20/25	80	14/25	56.0	ND	
2007	178	124	69	13/28	45	11/28	39	93/124	75	52/77	67.5	66/179	37
2008	365	365	100	32/81	39	29/81	35	145/307	47	ND		63/172	37
2009	530	506	95	126/257	49	96/257	37	115/258	44	ND		25/48	52
2010	733	733	100	52/127	41	50/127	39	449/729	61	ND		90/131	69
2011	111	111	100	0/2	0	0/2	0	49/111	44	ND		8/26	31
2012	852	852	100	ND		ND		432/852	51	ND		109/242	45

* 包括进行任何诊断检测（快速测试、ELISA 和/或 RT-PCR）的所有血清标本。

ELISA –酶联免疫吸附试验；NCLE – 国家实验室和流行病学中心；ND – 未检测；RT-PCR – 实时聚合酶链反应。

部分暴发事件通过基于事件的监测系统而非经过Lao EWARN进行了报。

实验室检测和血清型分布

2000–2006年，平均每年送检的疑似病例血清标本为20份（表3）。标本包括省级医院送检的标本和现场调查采集的标本。2007–2010年间送检标本的数量稳步增加，2010年达到733份，2011年因病例数少标本数下降，2012年又回升至852份。2008–2012年实验室确诊标本的性别、年龄分布汇总情况见表4。40岁及以上年龄组的登革热实验室确诊比例（33.9%，$P<0.01$）低于年轻的年龄组（43.4–51.6%）。自2006年建立了分子分型方法以来，共对798份血清标本进行了RT-PCR检测。2008、2009和2010年均检测到了所有4种血清型（表5）。2007–2011年以1型为主，2012年以3型为主（102/109，94%）。

讨论

老挝的登革热病例数据分析提示登革热在当地造成了严重而且越来越高的疾病负担，具体体现在：年报告发病率为62–367/10万，频繁发出暴发警报，4种亚型的登革病毒共同流行，并于2010年发生了登革热全国大流行（表1）。老挝邻国也有类似的流行趋势；2010年老挝的登革热报告发病率居西太平洋区域国家的首位[8]。

表4. 2008-2012年实验室确诊登革热病例年龄、性别分布

	疑似病例	实验室确诊病例	(%)
合计	2591	1190	45.9
年龄组			
0–4岁	133	66	49.6
5–9岁	434	224	51.6
10–19岁	911	439	48.2
20–29岁	555	241	43.4
30–39岁	270	122	45.2
≥40岁	251	85	33.9
不详	33	13	39.4
性别			
男	1278	604	47.3
女	1294	579	44.7
不详	19	7	36.8

监测期间疾病的严重程度有所波动，例如2008年出现了难以解释的高病死率。考虑到2011年登革热病例定义发生改变，因此解释疾病的变化趋势时应该谨慎。对于全国数据存在这种不一致的国家，如果能开发出校正其影响的统计学方法则会非常有用。尽管我们所发现的2010年男性疑似登革热病例较多与近期老挝某省分析的登革热性别特征一致[9]，但我们在实验室确诊病例中未发现有性别差异。

拥有大城市及大规模城乡迁移的省份报告的病例数最多。而2009年农村占多及偏远的省份也有较高的报告发病率。Xayabury省的一个偏远村庄旱季发生的一起暴发尤其值得关注，该起暴发的病原基因型为当地流行的DEN1，而生态因素提示传播模式为森林传播模式[10]。应该密切关注登革热疫情向农村地区扩散的现象，因为农村人群医疗可及性差，所以后果也会更加严重。与其他登革热流行国家类似，老挝登革热流行呈明显的季节性，多发生在雨季。截至目前，老挝国家监测病例数据分析未提示有明显的周期性流行现象，而本区域其他国家发现存在周期性流行[11,12]。

与本区域其他国家一样，本文数据显示老挝的登革热传播及流行地理范围呈扩大之势(图2)[8]。但这种明显的增加部分可能是由于登革热监测体系不断变化造成的偏倚。老挝登革热报告病例数肯定受到全国对该病防范意识提高、社区健康教育活动、就医行为改变以及电子通讯的使用可及性等影响。暴发报告(表2)和病例标本送检数(表3)的增加就体现了登革热防范意识的提高。2008年建立的Lao EWARN系统使得自动实时确认数据真实性和及时向基层卫生官员反馈疫情成为可能，从而促进了常规报告。然而，目前的监测系统仍存在许多固有的不足，包括医疗服务可及性差，登革热与其他疾病的临床和实验室间误诊[13,14]；由于当地习俗希望患者能够在家中死亡，导致死亡病例报告数偏低。另外，监测系统的内部评价发现临床病例定义前后不一致，每周向系统报告的监测点数量有波动；目前监测系统还未关联实验室检测结果，暴发调查中的快速诊断试验结果也没有进行系统性报告。某时间的病毒分型结果可能存在偏倚，因为进行分型的标本多采集自暴发事件，而日常送检标本数据和开展分型的均较少。

老挝的登革热监测系统取得了长足进步，目前已符合许多国际监测及暴发响应关键建议标准。流行年份通过Lao EWARN发出的预警信号常使省级和地区级卫生部门应接不暇，现有卫生资源常不足以去核实和调查每一起预警信号。因此，村庄暴发目前仍主要通过基于事件的监测系统报告，而基于指标的周监测系统则提供年度疫情周期性趋势的系统分析。NCLE、老挝牛津Mahosot医院Wellcome信托基金研究室以及巴斯德研究所已开始对哨点省份采集的登革热标本进行系统检测；已经进行现场RTDs结果的报告，登革病毒分型和基因序列分析的数据库正在逐渐积累，还成立了对登革热数据库进行分析和解读的专门工作小组。

表5. 2007-2012年老挝登革热病例分子分型结果

年份	检测标本数	RT-PCR 阳性		DEN1		DEN2		DEN3		DEN4	
		份数	%	份数	%	份数	%	份数	%	份数	%
2007	179	66	37	48	73	0		8	12	10	15
2008	172	63	37	23	37	17	27	5	8	18	29
2009	48	25	52	13	52	2	8	3	12	7	28
2010	131	90	69	34	38	27	30	20	22	9	10
2011	26	8	31	6	75	1	13	1	13	0	–
2012	242	109	45	1	1	6	5	102	94	0	–

RT-PCR – 实时聚合酶链反应

下一步分析将有助于制定有效的应对和干预策略，包括预案和风险评估流程，并指导决策者在有疫苗可用时制定疫苗政策。

利益冲突

未申报。

基金

无。

引用本文地址：

Khampapongpane B et al. National dengue surveillance in the Lao People's Democratic Republic, 2006–2012: epidemiological and laboratory findings. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2014, 5(1):7–13. doi:10.5365/wpsar.2014.5.1.001

参考文献：

1 Bhatt S et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 2013, 496:504–507. doi:10.1038/nature12060 pmid:23563266.

2. Vallée J et al. Spatial distribution and risk factors of dengue and Japanese encephalitis virus infection in urban settings: the case of Vientiane, Lao PDR. *Tropical Medicine & International Health*, 2009, 14:1134–1142. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02319.x pmid:19563430

3. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd edition*. Geneva, World Health Organization, 1997 (http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/, accessed 26 February 2014).

4. *Dengue – guideline for diagnosis, treatment, prevention and control, 3rd edition*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/dengue-diagnosis-treatment/en/, accessed 26 February 2014).

5. Hiscox, A et al. Serological investigations of flavivirus prevalence in Khammouane Province, Lao People's Democratic Republic, 2007–2008. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(5):1166–1169.

6. Lanciotti RS et al. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, 1992, 30:545–551. pmid:1372617

7. Leparc-Goffart I et al. Development and validation of real-time one-step reverse transcription-PCR for the detection and typing of dengue viruses. *Journal of Clinical Virology*, 2009, 45:61–66. doi:10.1016/j.jcv.2009.02.010 pmid:19345140

8. Arima Y, Matsui T. Epidemiologic update of dengue in the Western Pacific Region, 2010. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2011, 2(2):4–8. doi:10.5365/wpsar.2011.2.2.005 pmid:23908882

9. Prasith N et al. Assessment of gender distribution in dengue surveillance data, the Lao People's Democratic Republic. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2013, 4(2):17–24. doi:10.5365/wpsar.2012.3.4.020 pmid:24015367

10. Dubot-Pérès A et al. An epidemic of dengue-1 in a remote village in rural Laos. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013, 7:e2360. doi:10.1371/journal.pntd.0002360 pmid:23951379

11. Huy R et al. National dengue surveillance in Cambodia 1980–2008: epidemiological and virological trends and the impact of vector control. *Bulletin of the World Health Organization*, 2010, 88:650–657. doi:10.2471/BLT.09.073908 pmid:20865069

12. Thai KT et al. Dengue dynamics in Binh Thuan province, southern Vietnam: periodicity, synchronicity and climate variability. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4:e747. doi:10.1371/journal.pntd.0000747 pmid:20644621

13. Blacksell SD et al. Prospective study to determine accuracy of rapid serological assays for diagnosis of acute dengue virus infection in Laos. *Clinical and Vaccine Immunology CVI*, 2007, 14:1458–1464. doi:10.1128/CVI.00482-06 pmid:17715330

14. Mayxay M et al. Causes of non-malarial fever in Laos: a prospective study. *Lancet Global Health*, 2013, 1:e46–54. doi:10.1016/S2214-109X(13)70008-1