

DOI:10.13350/j.cjpb.240812

• 论著 •

青海省儿童青少年泡型棘球蚴病住院患者流行病学和临床特征分析*

安虎妞¹, 朱文君², 张学勇¹, 王向前², 陈思¹, 上官朝亮², 朱海宏², 郑海波², 张连香², 贾万忠³, 段李平⁴, 韩秀敏^{2*}

(1. 青海大学, 青海西宁 810016; 2. 青海省人民医院; 3. 中国农业科学院兰州兽医研究所;

4. 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所)

【摘要】 目的 分析青海省18岁以下儿童青少年泡型棘球蚴病(AE)住院患者的流行病学、临床特征及治疗情况,为本地流行区该人群AE患者的临床救治和预防控制策略提供科学依据。方法 以青海省人民医院2016年1月-2021年12月间收治的18岁以下儿童青少年AE住院患者为研究对象,通过医院HIS系统收集患者的基本信息、临床特征及诊断治疗等资料,建立Excel数据库,采用SPSS 25.0统计学软件进行数据统计分析。结果 来自牧区18岁以下儿童青少年AE住院患者74例,男性和女性分别占50%(37/74),学生83.79%(62/74),藏族占97.30%(72/74),果洛州患者占95.95%(71/74)。12岁以下儿童占32.44%(24/74),13~15岁组患者占43.25%(32/74)。AE的浸润型、病灶钙化型和病灶液化空洞型分别占48.65%(36/74)、28.38%(21/74)和22.97%(17/74),病灶≤5 cm、5~10 cm和≥10 cm分别占43.24%(32/74)、27.03%(20/74)和29.73%(22/74)。AE患者中PI、PII、PIIIa、PIIIb和PIV期分别占32.44%(24/74)、12.17%(9/74)、14.87%(11/74)、28.38%(21/74)和12.17%(9/74)。AE患者中白细胞(WBC)、中性粒细胞(N)和嗜酸性粒细胞(E)高于临界值的患者占10.81%(8/74)、16.66%(12/74)和6.22%(12/74)。肝功能检测指标中的碱性磷酸酶(ALP)高于正常值的患者为90.54%(67/74),白蛋白(ALB)低于正常值的患者为74.33%(55/74)。PIIINP(三型前胶原N端肽)肝纤维化指标高于正常值的患者占88.89%(24/27)。入院时已经出现并发症的AE患者占68.92%(51/74),病灶侵犯肝脏静脉系统AE患者为48.65%(36/74)。手术治疗AE患者66例,实施根治性手术为83.33%(55/66)。结论 青海省18岁以下儿童青少年泡型棘球蚴病(AE)住院患者以果洛州为主,发病呈低龄化、时间长、临床手术指征较复杂,部分患者难以实施根治性手术。提示在流行病学调查中应以儿童作为重要的筛查对象,发现的AE患者应以早确诊、尽早干预以根治性手术治疗为原则,同时要持续监测和随访手术患者的预后,提高儿童青少年患者的生命质量。

【关键词】 青海省; 儿童青少年; 泡型棘球蚴病; 住院患者; 流行病学; 临床特征

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)08-0927-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Aug.; 19(8):927-932.]

Analysis of epidemiology and clinical characteristics of hospitalized patients with cystic and alveolar echinococcosis in children-adolescence in Qinghai province

AN Huniu¹, ZHU Wenjun², ZHANG Xueyong¹, WANG Xiangqian², SHANGGUAN Chaoliang², ZHU Haihong², ZHENG Haibo², ZHANG Lianxiang², JIA Wanzhong³, DUAN Liping⁴, HAN Xiumin² (1. Qinghai University, Xining 810016, China; 2. Qinghai Provincial People's Hospital; 3. Lanzhou Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences; 4. National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention)***

【Abstract】 **Objective** To analyze the epidemiological and clinical characteristics and treatment of hospitalized patients with alveolar echinococcosis (AE) in children-adolescence under 18 years in Qinghai Province, and to provide a scientific basis for the treatment and preventive control strategies for patients with AE in this age group in the current region.

Methods The hospitalized patients were taken as the object of study, who with AE in children-adolescence under 18 years were admitted to Qinghai Provincial People's Hospital between January 2016 and December 2021; the basic information, clinical characteristics of the echinococcosis, and diagnostic and treatment data of the patients were collected through the HIS system of the hospital, and the EXCEL database of the patients was established, and the SPSS 25.0 statistical software was used for data analysis. **Results** A total of 74 cases of AE in children-adolescence under the age of 18 years

* **【基金项目】** 青海省自然科学基金面上项目(No. 2021-ZJ-933); 2021年度青海省“昆仑英才·高端创新人才”计划(青人才字〔2021〕13号)。

** **【通讯作者】** 韩秀敏, E-mail: qhxn_66@163.com

【作者简介】 安虎妞(1999-), 女, 河北保定人, 在读硕士, 专业方向: 病原生物学。E-mail: 17370231424@163.com

were collected, male and female patients accounted for 50% (37/74), respectively; 83.79% (62/74) were students, 97.30% (72/74) were Tibetan, and the patients from Guoluo Prefecture accounted for 95.95% (71/74). There were 24 (32.44%, 24/74) patients ≤ 12 years old, and 43.25% (32/74) of patients aged from 13 to 15 years. The AE type of infiltration, lesion calcification and lesion liquefaction cavitation respectively accounted for 48.65% (36/74), 28.38% (21/74), and 22.97% (17/74); the size of the cyst ≤ 5 cm, 5 to 10 cm, and ≥ 10 cm accounted for 43.24% (32/74), 27.03% (20/74), and 29.73% (22/74), respectively. In AE patients, the stage of PI, PII, PIIIa, PIIIb and PIV were found in 32.44% (24/74), 12.17% (9/74), 14.87% (11/74), 28.38% (21/74) and 12.17% (9/74) respectively. In AE patients, the percentage of WBCs (leukocytes), N (neutrophils) and E (eosinophils) above the critical values were 10.81% (8/74), 16.66% (12/74) and 6.22% (12/74); meanwhile, alkaline phosphatase (ALP), an indicator of liver function tests, 90.54% (67/74) of patients was higher than normal, for the Albumin (ALB) index of the patients being lower than normal were 74.33% (55/74). The PIIINP (Type III N-Terminal Propeptide) liver fibrosis index of the patients being higher than normal were 88.89% (24/27). Patients with AE, who had already developed complications on admission were 68.92% (51/74), and patients with AE, whose lesions invading the hepatic venous system were 48.65% (36/74). Sixty-six patients were performed with surgical treatment, and the radical surgery were reached 83.33% (55/66) for AE.

Conclusion The hospitalized patients with AE in children-adolescence under 18 years of age in Qinghai Province, are mainly in Guoluo Prefecture. The clinical characteristics of hospitalized patients with AE in children-adolescence were with the onset of the disease at a low age, long duration, and complicated clinical surgical indications, which makes it difficult for some patients to undergo radical surgery. It is suggested that children should be taken as important screening objects in epidemiologic investigation on AE, and the AE patients should be diagnosed early and intervened as early as possible, and the radical surgical treatment should be as the principle, meanwhile, the prognosis of the surgical patients should be continuously monitored and followed up, as to improve the quality of life of the children and adolescent patients.

【Keywords】 Qinghai Province; children-adolescence; alveolar echinococcosis; hospitalized patients; epidemiology and clinical characteristics

棘球蚴病又称包虫病,是由棘球属绦虫的幼虫(棘球蚴)引起的具有重要公共卫生意义的人兽共患寄生虫病,主要病原为细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus*, Eg)和多房棘球绦虫(*Echinococcus multilocularis*, Em),在以食肉动物为终末宿主、多种哺乳动物为中间宿主中维持其生活史循环,可引起囊型棘球蚴病(cystic echinococcosis, CE)和泡型棘球蚴病(alveolar echinococcosis, AE)。Eg广泛分布于北半球和南半球,Em主要分布于北半球温带和寒带的大部分地区^[1]。全球AE每年造成的疾病负担约为666 000伤残调整生命年(disability adjusted life years, DALYs),估计91%的AE病例和95%的DALYs发生在中国,在部分牧区人体感染率可能超过5%,造成的负担高于其他任何疾病^[2]。2012年对青海省牧区6~18岁以下儿童棘球蚴病的流行病学结果表明,AE的患病率分别为1.1%,其中果洛州达日县儿童的患病率高达4.3%^[3]。针对我国西部牧区棘球蚴病严重流行的现状,中国政府实施了一系列棘球蚴病控制策略并推进落实患者医疗救治项目^[4],青海省人民医院自2008年起就作为青海省包虫病手术治疗的定点医院,承担了全省该病手术治疗的职责,规范开展了患者医疗救治。

本文回顾性分析2016年1月-2022年12月青海省人民医院收治的18岁以下儿童青少年泡型棘球蚴

病住院患者的流行病学和临床特征,为青藏高原泡型棘球蚴病患者的临床救治和预防控制策略提供科学依据。

材料与方法

1 病例资料

在青海省人民医院的(Hospital Management Information System, HIS)中,采用国际通用病种代码-ICD-10(the international categorizes of disease, ICD)收集2016年1月-2021年12月间在普外科收治的18岁以下儿童青少年泡型棘球蚴病住院患者的基本资料、临床诊断和治疗等相关信息,通过病例首页明确患者的年龄、性别、居住地区等人口学资料。根据我国《包虫病诊断标准》^[5]和WHO泡型棘球蚴病的诊断标准^[6]对患者进行泡型棘球蚴病的影像学分型和确定疾病临床特征,明确泡型棘球蚴在肝脏等器官的寄生位置、病灶数量和大小,血常规、生化和肝纤维化相关指标的实验室检测结果,所有手术患者的组织样本进行病理学诊断,用人体IgG抗体检测试剂盒(珠海海泰生物有限公司)检测术前患者血清中棘球蚴特异性抗体。参照《肝两型包虫病诊断与治疗专家共识(2019版)》^[7],确定患者的并发症及手术类型等临床特征。采集的资料信息输入Excel表格建立“2016-2022年青海省18岁以下儿童青少年泡型棘球蚴病住

院患者数据库”。

2 知情同意及伦理学声明

本研究通过青海省人民医院伦理委员会审查,批准时间为2020年7月10日,所有住院患者签署知情同意书。

3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析,计数资料用构成比(频数)表示,组间比较选用卡方检验。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,如满足正态分布,组间比较选用单因素方差分析,不满足正态分布,则选用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 人口和地区分布

18岁以下儿童青少年泡型棘球蚴病住院患者82人次,年均住院例数为12例次,重复住院患者11例,2例患者住院次数为3次,1例患者为囊型和泡型棘球蚴的混合感染病例。以首次住院统计肝泡型棘球蚴病患者74例,在校学生占83.79%(62/74),男性和女性分别占50%(37/74),藏族和汉族分别占97.30%(72/74)、2.70%(2/74),最小年龄的患者5岁,≤6岁患者5例,13~15岁组患者最多,占43.25%(32/74),12岁以下儿童占32.44%(24/74),各年龄组间患者差异有统计学意义($\chi^2 = 106.49, P < 0.01$),见表1。

表1 青海省18岁以下儿童青少年AE住院患者的性别和年龄分布
Table 1 Gender and age distribution of hospitalized patients with AE in children-adolescence under 18 years old in Qinghai Province

年龄组(岁) Age groups	泡型棘球蚴病 ^a (n,%) Alveolar echinococcosis		合计 Total (n,%)
	男 Male	女 Female	
≤6	2(2.71)	3(4.06)	5(6.76)
7~12	10(13.52)	9(12.17)	19(25.68)
13~15	15(20.27)	17(22.98)	32(43.25)
15~18	10(13.52)	8(10.81)	18(24.33)
合计 Total	37(50.00)	37(50.00)	74(100)

注:^a包含1例AE和CE混合病例,以下表格同。

果洛州患者占95.95%(71/74),达日县患者占41.89%(31/74),其次久治县为31.09%(23/74),班玛县、甘德县和玛多县分别占12.17%(9/74)、5.41%(4/74)和5.41%(4/74),玉树州等其他地区的患者占4.06%(3/74)。

2 病灶分型及寄生部位

以《包虫病诊断标准》(WS257-2006)为依据,B超影像学检测AE患者中浸润型、病灶钙化型和病灶液化空洞型分别占48.65%(36/74)、28.38%(21/74)和22.97%(17/74),不同分型占比差异有统计学意义($\chi^2 = 154.79, P < 0.05$);病灶≤5 cm、5~10 cm和≥10 cm的患者分别占43.24%(32/74)、29.73%(22/

74)、27.03%(20/74),不同病灶大小占比差异有统计学意义卡方值为($\chi^2 = 159.36, P < 0.05$),病灶≥5 cm的患者占56.76%(42/74)。1例AE病灶液化空洞型患者包裹大小为12.9 cm×12.0 cm。有1个、2个以上病灶的AE患者占67.57%(50/74)、32.43%(24/74)。AE患者中病灶侵犯肝右叶、右叶分别占60.81%(45/74)、14.86%(11/74),病灶同时侵犯肝左叶和肝右叶的AE患者占24.32%(18/74),见表2。

表2 18岁以下儿童青少年AE患者的病灶大小、个数及肝脏受侵犯部位

Table 2 The size and number of lesion and sites of liver invasion in children-adolescence under 18 years old with AE

包裹/病灶的分类 Classification of cysts/lesions	泡型棘球蚴病分型(n,%) Classification of AE			合计 Total
	浸润型 Infiltration	病灶钙化型 Lesion calcification	病灶液化空洞型 Lesion liquefaction cavitation	
大小(cm)				
≤5	17(22.97)	11(14.86)	4(5.41)	32(43.24)
5~10	10(13.52)	7(9.46)	5(6.76)	22(29.73)
≥10	9(12.17)	3(4.05)	8(10.81)	20(27.03)
数量(%)				
1	13(17.57)	25(33.78)	12(16.22)	50(67.57)
2	4(5.41)	1(1.35)	0(0.00)	5(6.76)
≥3	7(9.46)	7(9.46)	5(6.76)	19(25.68)
侵犯肝脏部位(%)				
右叶	23(31.08)	13(17.57)	9(12.16)	45(60.81)
左叶	5(6.76)	3(4.05)	3(4.05)	11(14.86)
左叶+右叶	8(10.81)	5(6.76)	5(6.76)	18(24.32)
合计 Total	36(48.65)	21(28.38)	17(22.97)	74(100)

3 PNM分型和疾病分期

PNM分型是根据病灶在肝脏占位、是否有其他器官的累及和转移等临床特征将肝泡型棘球蚴的原发病灶范围(P)、邻近组织浸润(N)和远端转移(M)对患者进行分型和分期^[6],结果表明,P1N0M0患者占32.43%(24/74),其中病灶≤5 cm的患者占83.34%(20/24)。P1、P2、P3和P4中有邻近组织浸润的患者分别占各自类型的12.50%(3/24)、43.75%(7/16)、23.81%(5/21)、10.00%(1/10)。发生远端转移的患者占10.81%(8/74),即P3N1M1、P4N1M1型分别在各自类型中占23.81%(5/21)、30.00%(3/10),2例为肾上腺和肾脏转移,5例为肺转移,1例为右肾脏、肺、骨和脑的合并转移。PI、PII、PIIIa、PIIIb和PIV期的患者分别占32.44%(24/74)、12.17%(9/74)、14.87%(11/74)、28.38%(21/74)和12.17%(9/74)。9例PIV期患者中,病灶5~10 cm、≥10 cm的分别占33.33%(3/9)、66.67%(6/9),见表3。

4 实验室检查结果

比较AE患者入院后术前外周血常规、营养生化、肝纤维化及肝功能等指标,按照检测结果的正常值范

围计算患者的正常、降低和升高所占的比率,见图1。

表3 74例18岁以下儿童青少年AE住院患者PNM分型和分期
Table 3 PNM type and stage of 74 hospitalized patients with AE in children-adolescence under 18 years old

PNM分型和分期** PNM type and stage	病灶大小 Lesion size(n, %)			合计 Total
	≤5 cm	5~10 cm	≥10 cm	
分型				
P ₁ N ₀ M ₀	19(59.38)	3(15.00)	2(9.09)	24(32.43)
P ₁ N ₁ M ₀	1(3.13)	2(10.00)	0(0.00)	3(4.05)
小计	20(62.50)	5(25.00)	2(9.09)	27(36.49)
P ₂ N ₀ M ₀	1(3.13)	3(15.00)	5(22.73)	9(12.16)
P ₂ N ₁ M ₀	3(9.38)	3(15.00)	1(4.55)	7(9.46)
小计	4(12.50)	6(30.00)	6(27.27)	16(21.62)
P ₃ N ₀ M ₀	4(12.50)	2(10.00)	5(22.73)	11(14.86)
P ₃ N ₁ M ₀	1(3.13)	4(20.00)	0(0.00)	5(6.76)
P ₃ N ₁ M ₁	0(0.00)	2(10.00)	3(13.64)	5(6.76)
小计	5(15.63)	8(40.00)	8(36.36)	21(28.38)
P ₄ N ₀ M ₀	3(9.38)	0(0.00)	3(13.64)	6(8.11)
P ₄ N ₁ M ₀	0(0.00)	0(0.00)	1(4.55)	1(1.35)
P ₄ N ₁ M ₁	0(0.00)	1(5.00)	2(9.09)	3(4.05)
小计	3(9.38)	1(5.00)	6(27.27)	10(13.51)
合计 Total	32(43.24)	20(27.03)	22(29.73)	74(100.00)
分期***				
I	19(25.68)	3(4.06)	2(2.71)	24(32.44)
II	1(1.36)	3(4.06)	5(6.76)	9(12.17)
IIIa	4(5.41)	2(2.71)	5(6.76)	11(14.87)
IIIb	8(10.81)	9(12.17)	4(5.41)	21(28.38)
IV	0	3(4.05)	6(8.11)	9(12.17)
合计 Total	32(43.24)	20(27.03)	22(29.73)	74(100.00)

注:* P 1~4 分别为:周围病灶无近端血管和/或胆道累及、单叶中间病灶伴近端血管和/或胆道受累、双叶中间病灶伴肝门血管或胆道受累和/或2条肝静脉受累、沿血管和胆道树的任何肝脏病灶;N0~1 分别为:无肝外邻近器官受累、有肝外邻近器官受累(隔膜、肺、胸膜、心包、心脏、胃和十二指肠壁、肾上腺、腹膜、腹膜后、壁(肌肉、皮肤、骨骼)、胰腺、局部淋巴结、肝脏韧带、肾);M0~1:无远端转移、有远端转移(肺、远处淋巴结、脾脏、中枢神经系统、眼眶、骨骼、皮肤、肌肉、肾脏、腹膜远端和腹膜后等)。分期***: I、II、IIIa、IIIb 和 IV 分别为:P₁N₀M₀、P₂N₀M₀、P₃N₀M₀、P₁₋₃N₁M₀、P₄N₁M₀ 或 Any P/Any N and/or+M1。

74例AE患者中,与感染相关的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对数(N)、中性粒细胞百分率(N%)、嗜酸性粒细胞绝对数(E)和嗜酸性粒细胞百分率(E%)都正常的患者67.57%(50/74)。WBC高于临界值的患者占10.81%(8/74),低于临界值的患者为4.06%(3/74);N高于临界值的患者为16.66%(12/74),低于临界值的患者为6.76%(5/74)。E高于临界值的患者为6.22%(12/74)。

肝功能检测指标中的碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(AST)、天冬氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)和血氨(HP)均在正常值范围内的AE患者仅占6.76%(5/74)。ALP高于正常值的患者为90.54%(67/74),AE患者ALP的平均数值为(357.68±486.07)U/L,远高于其正常值135U/L,而高于正常值2倍以上的患者占48.65%(36/74)。ALP、AST均高于正常值的患者占90.54%(67/74)、23.29%(17/74)、ALT低于正常值的患者占73.97%

(54/74),白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)和钙(Ca)均低于正常值的患者分别占74.33%(55/74)、10.96%(8/74)、20.55%(15/74)。

检测了27例AE患者的肝纤维化相关指标,三型前胶原N端肽(PIIINP)、IV型胶原(IVC)、层粘连蛋白(LN)和透明质酸(HA)的指标高于正常值的患者分别占88.89%(24/27)、37.04%(10/27)、14.82%(4/27)和11.12%(3/27)。

用ELISA法检测患者外周血棘球蚴的抗体,阳性率为87.88%(58/66),不同病灶大小的患者ELISA检测结果之间差异无统计学意义($\chi^2 = 7.463, P > 0.05$)。

5 传染病、并发症及肝功能分级

AE合并乙型病毒性肝炎的患者占13.52%(10/74),合并结核病的患者分别为1例。

68.92%(51/74)AE患者入院时已经出现并发症,51例出现并发症的患者中肝功能不全占64.71%(33/51)、梗阻性黄疸患者占5.88%(3/51)、高氨血症患者占13.73%(7/51)、肝功能不全合并梗阻性黄疸患者占3.92%(2/51),合并慢性胆囊炎均为AE患者,占45.10%(23/51)。营养并发症中,低蛋白血症占39.22%(20/51),低蛋白血症合并凝血功能障碍占45.10%(23/51),并发3种以上营养缺乏症的患者占19.61%(10/51)。

病灶侵犯肝脏静脉系统的AE患者占48.65%(36/74),23例患者肝脏上的病灶侵犯门静脉和肝脏左右静脉等2处以上,占31.08%(23/74),3例AE患者病灶侵犯下腔静脉、第二肝门及下腔静脉和第二肝门及左右支门静脉。胆囊炎和胆石症的胆道系统疾病的患者占33.85%(23/74)。

按照Child-Pugh肝功能分级标准对AE患者分级,A、B、C级患者分别为72.98%(54/74)、18.92%(14/74)和8.10%(6/74),不同分级的患者占比差异有统计学意义($\chi^2 = 53.62, P < 0.05$),C级皆为病灶直径≥10 cm的AE患者,占8.11%(6/74),其中肝功能C级是手术禁忌证,仅能进行介入穿刺等姑息性治疗以缓解症状,见表4。

表4 74例18岁以下儿童青少年AE住院患者肝功能分级
Table 4 Liver function grading in 74 hospitalized patients with AE in children-adolescence under 18 years of age

Child-Pugh 肝功能分级 Classification of liver function	病灶大小 Lesion size(n, %)			合计 Total
	≤5 cm	5~10 cm	≥10 cm	
A	29(39.19)	17(22.98)	8(10.81)	54(72.98)
B	3(4.06)	5(6.76)	6(8.11)	14(18.92)
C	0	0	6(8.11)	6(8.10)
合计 Total	32(43.24)	22(29.73)	16(21.62)	74(100)

6 手术治疗情况

手术治疗 AE 患者 66 例,占 89.19%(66/74),实施根治性手术为 83.33%(55/66),手术治愈率为 83.33%(55/66),姑息性手术治疗 11 例,好转 16.67%(11/66)。3 例患者术后复发,皆为病灶侵犯肝门静脉或肝中静脉进行肝切除的晚期 AE 患者。

AE 患者行肝段切除术、射频消融术和超声引导穿刺引流术等介入手术分别占 78.79%(52/66)、15.16%(10/66)和 6.06%(4/66)。

讨 论

本文对青海省人民医院近年来 18 岁以下儿童青少年泡型棘球蚴病住院患者的临床特征进行了分析,患者主要来源于棘球蚴病高发流行的果洛和玉树藏族自治州各县,根据 2022 年全国棘球蚴病流行情况的调查和监测结果,我国棘球蚴病流行区平均患病率为 0.06%,青海省人群患病率 $\geq 1\%$ 的流行县 4 个,人群包虫病患病率为 137.37/10 万人口,12 岁以下儿童棘球蚴病新发现病例数为零^[8-9],可推测本研究中的儿童棘球蚴病患者基本为既往调查出的病例,患者以果洛州 95.95%(72/74),其中达日县患者占 41.89%(31/74),这与全省棘球蚴病调查结果一致^[10]。

根据 2012 年全国包虫病流行情况调查结果,青海省藏区人群棘球蚴病检出率为 1.65%,12 岁以下儿童检出率为 0.53%,果洛州学生检出率为 2.87%^[11],玉树和果洛州的学校调查的学生 AE 患病率为 1.1%,在达日县的特合土乡小学的学生 AE 患病率可达 12.1%^[3,12],该地区是两型棘球蚴病特别是泡型棘球蚴病的高发流行区,此次住院的 AE 患者 72.98%的来源于果洛州的达日县和班玛县,该临床特征间接反映了青藏高原两型棘球蚴病高度流行的分布特点,说明要进一步在该地区实施人群棘球蚴病医疗救治的紧迫性和必要性。本文 74 例棘球蚴病住院患者中学生占 83.79%,6 岁以下幼儿 3 例,其中 1 例 4 岁 AE 患者的病灶在肝右叶大小为 6.0 cm \times 4.5 cm,且侵犯膈肌分型为 P₁N₁M₀,Frider 等^[13](1999)在南美开展的 14 年长期随访的研究表明,棘球蚴包囊平均增长速率为 0.7 cm/年,而 Romig 等^[14]在东非的研究则显示包囊的年增长率变化很大,平均为 2.9 cm/年,在儿童和青少年中的包囊生长更快,由于在世界上存在宿主组合和传播循环不同的地区造成的虫种和虫株存在很大差异,因此在青藏高原流行的多房棘球蚴的虫种/株是否会造在人体特别是青少年中的生长发育差异需要进一步进行随访研究。在对青藏高原儿童青少年的既往流行病学调查中发现,儿童 AE 病灶小于 5 cm 的占 87.38%^[12],但在住院患者中该人群比例为

43.24%,说明多数没有出现临床症状的早期患者并未得到有效的药物和手术治疗。

68.92%的 AE 患者在入院时已经出现肝功能不全等各种并发症,以病灶 ≤ 5 cm 和浸润型患者较多,病灶直径 ≥ 5 cm 的患者占 56.76%,说明 AE 儿童青少年患者在疾病发展的早期肝脏功能已经受到损害,从外周血常规、营养生化、肝纤维化及肝功能等指标的检测结果也证实患者基本上是以出现了身体不适才入院检查和治疗,但此时因疾病进程已经到 AE 中晚期造成手术和预后不佳。有报道称,感染多房棘球蚴后无症状潜伏期为 5~15 年,而有免疫抑制的患者中多房棘球蚴的生长速度更快^[14],本研究中患者的白细胞和中性粒细胞值(N)低于正常水平的分别为 4.06%、6.76%,白蛋白(ALB)等营养指标低于正常值的患者高达 69.57%,并发 3 种以上营养缺乏症的患者占 23.44%,可以推测儿童 AE 患者因感染造成机体的免疫力下降,有免疫抑制患者的中性粒细胞降低抑制了其在感染部位参与寄生虫引发的变态反应,造成棘球蚴快速生长和向其他器官的转移^[15]。在肝纤维化指标的检测中,88.89% AE 患者的三型前胶原 N 端肽(PIIINP)高于正常值,表明 AE 造成该人群的肝脏功能受损,致使肝脏纤维化。也有研究表明,慢性泡型棘球蚴病患者呈现 Th1/Th2 混合型特征,这与寄生虫周边肉芽肿中促炎细胞因子的表达有关,这种以形成纤维化和坏死灶所致的消除炎症过程,成功地限制了寄生虫的生长,即纤维化是泡型棘球蚴病的一个典型特征,逐渐导致肝实质消失和中绦期幼虫死亡^[16]。但纤维化也是导致胆管和血管阻塞的主要原因,是造成 AE 患者肝脏慢性胆汁淤积、胆管炎和腔静脉阻塞等并发症的病理生理学基础。

手术是 AE 的主要治疗手段,在最近的研究进展中提出基于疾病分期治疗策略的基本原理和原则,根据 CE 不同阶段感染部位和病灶分期,采取 4 种组合治疗方法即苯并咪唑类药物、微创经皮穿刺技术、手术和观察和等待^[17]。但 AE 的唯一的治原则是根治性手术切除结合 2 年的苯并咪唑(BMZ)药物治疗^[18],欧洲对手术治疗 AE 患者的评估已经提供了强有力的证据,证明部分切除没有任何益处,甚至是有害的操作,且建议对治疗性切除术后的患者随访时间至少要 10 年^[19]。本文中的儿童青少年 AE 患者中,P₁N₀M₀患者占 32.43%、病灶 ≤ 5 cm 占 43.24%,但入院时已经出现并发症的患者占 68.92%,这说明多数患者在病情早期确诊但无临床症状时并没有及时就医和治疗,造成患者肝脏上的病灶侵犯到胆管和重要的肝血管,甚至远端器官转移,有研究表明,肝脏病灶侵入入胆管内是手术处理肝棘球蚴病的常见并发症,

约为5%~25%^[20],儿童AE发生胆囊相关并发症与AE分型、病灶位置、病灶大小、病灶肝段分布、病灶数量等有关^[21]。

而本研究中病灶侵犯肝脏静脉系统的AE患者占48.65%,有胆囊炎和胆石症的胆道系统疾病的患者占45.10%,病灶侵犯门静脉和肝脏左右静脉等2处以上的AE患者为31.08%,这些有严重的并发症的患者难以实施根治性手术治疗,本研究中只有83.33%的AE患者实施了根治性手术,姑息性手术治疗11例,好转16.67%。据在全球范围内对AE患者生存状况的观察显示,姑息性手术患者的生存期和生命质量低于相同性别、年龄、同年的普通人群预计生存期,而接受姑息性手术的AE患者病死率可达25%^[22]。

经长期随访调查的研究表明,10%~44%的不能完全切除的AE患者出现胆管并发症,经皮肤穿刺或内窥镜介入可以成功治疗胆管炎、肝脓肿和伴有胆管狭窄的黄疸,并已取代姑息性手术^[23]。本文中14例AE患者采取了术中射频消融和超声引导穿刺引流术等介入手术,极大改善了晚期AE患者体征和症状。1975年以来,苯并咪唑类药物(BMZ和ABZ)用于棘球蚴病患者的临床治疗实践,但与CE不同,该类药物仅抑制了AE的多房棘球蚴生长,因此需要长期治疗^[24]。青海省人民医院将ABZ(阿苯哒唑)药品开具给出院的手术患者6个月剂量,并定期随访。

本研究全面分析了青海省儿童和青少年的泡型棘球蚴病流行和临床特征,患者以果洛和玉树牧区来源为主,患者发病呈低龄化、早期就诊患者较少,发病时间长、临床手术指征较复杂,部分晚期患者难以治愈。因此要进一步加强儿童和青少年筛查范围和水平,以救治早期患者为治疗理念,在流行病学调查中发现的患者应以早确诊、尽早干预以根治性手术治疗为原则,同时要持续监测和随访手术患者的预后。

【参考文献】

[1] Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, et al. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals; A Public Health Problem of Global Concern[M]. World Health Organisation for Animal Health, Paris, ISBN 92-9044-522-X.

[2] Budke CM, Jiamin Q, Zinsstag J, et al. Use of disability adjusted life years in the estimation of the disease burden of echinococcosis for a high endemic region of the Tibetan plateau[J]. Am J Trop Med Hyg, 2004, 71: 56-64.

[3] Han XM, Cai QG, Wang W, et al. Childhood suffering: hyper endemic echinococcosis in Qinghai-Tibetan primary school students, China[J]. Infect Dis Poverty, 2018, 7(1): 71-81.

[4] 曾祥媛, 官宜宜, 伍卫平. 棘球蚴病的流行病学分布特征[J]. 中国人兽共患病学报, 2014, 30(4): 413-417.

[5] WS257-2006·包虫病诊断标准[S].

[6] Kern P, Wen H, Sato N, et al. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application[J]. Parasitol Int, 2006, 55(Suppl): 283-287.

[7] 中国医师协会外科医师分会包虫病外科专业委员会. 肝两型包虫病诊断与治疗专家共识(2019版)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(8): 711-721.

[8] 黄嫣, 薛垂召, 王旭, 等. 2022年全国棘球蚴病防治工作进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2023, 41(6): 8-16.

[9] 王强, 许静, 夏志贵, 等. 我国重点寄生虫病疫情形势及防控工作重点[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2024, 42(1): 1-6.

[10] 韩秀敏, 王虎, 蔡辉霞, 等. 青海省达日县棘球蚴病流行病学调查[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2009, 27(1): 22-26.

[11] 王国强. 全国包虫病流行情况调查报告[M]. 1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 1-15.

[12] 韩秀敏, 张学勇, 蔡启刚, 等. 青海省南部高原藏族儿童泡型包虫病流行现状分析[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2017, 29(1): 53-58.

[13] Frider B, Larrieu E, Odrizola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis[J]. J Hepato, 1999, 30: 228-231.

[14] Romig T, Zeyhle E, Macpherson, et al. Cyst growth and spontaneous cure in hydatid disease[J]. Lancet, 1986, 1: 861.

[15] Chauchet A, Grenouillet F, Knapp J, et al. Increased incidence and characteristics of alveolar echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59: 1095-1104.

[16] Bresson-Hadni S, Liance M, Meyer JP, et al. Cellular immunity in experimental *Echinococcus multilocularis* infection. II. Sequential and comparative phenotypic study of the periparasitic mononuclear cells in resistant and sensitive mice[J]. Clin Exp Immunol, 1990, 82: 378-383.

[17] Gruener B, Cretu CM, Brunetti E, et al. Accelerated larval growth of *Echinococcus spp.* in the immunodeficient host? [J]. Am J Trop Med Hyg, 2008, 79: 118.

[18] Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE, Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans[J]. Acta Trop, 2010, (114): 1-16.

[19] Piarroux M, Piarroux R, Giorgi R, et al. Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: results of a survey in 387 patients[J]. J Hepatol, 2011, 55: 1025-1033.

[20] Hadj Omar EI Malk, Yasser EI Mejdoubil, Amine S, et al. Predictive model of bilicystic communication in liver hydatid cysts using classification and regression tree analysis[J]. BMC Surg, 2010, 10: 16.

[21] 徐正光, 韩秀敏, 石兵强, 等. 青海省少年儿童肝多房棘球蚴病与胆囊并发症发生的相关因素分析[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2018, 30(6): 640-645.

[22] Piarroux M, Piarroux R, Giorgi R, et al. Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: results of a survey in 387 patients[J]. J Hepatol, 2011, 55: 1025-1033.

[23] Graeter T, Ehing F, Oeztuerk S, et al. Hepatobiliary complications of alveolar echinococcosis: a long-term follow-up study[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 4925-4932.

[24] Schantz PM, Van den Bossche H, Eckert J. Chemotherapy for larval echinococcosis in animals and humans: report of a workshop[J]. Z Parasitenkd, 1982, 67: 5-26.