

上海市学校结核病聚集性疫情分析

李向群 陈静 饶立歆 江渊 李静 夏珍 栾瑞融 沈鑫

【摘要】 目的 了解分析学校结核病聚集性疫情的发生发展,为有效控制其传播提供参考依据。**方法** 回顾性分析上海市 2011 年 4 月至 2015 年 12 月间发生的 8 起学校结核病聚集性疫情的发生发展和处置情况;开展密切接触者筛查和医学观察,随访追踪其发病情况;对培养阳性菌株进行基因型分型,判断患者间的传播情况。**结果** 8 起疫情共 12 例指示患者。指示患者均为上海市疾病预防控制中心监测发现,7 例在寒、暑假期间发病。筛查密切接触者 2353 名,随后的 2 年医学观察中有 84 例发病,6 个月内密切接触者发病占后续发现患者的 73.81%(62/84),6 个月至 1 年中发病占 15.48%(13/84),1 年后发病占 10.71%(9/84)。对 2~9 例的聚集性疫情进行分级处置,平均处置延误时间由 2013 年前的 47.00 d 下降到 2013 年后 15.50 d(经 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$)。分子流行病学调查结果显示,2 起引起聚集性疫情的 8 株菌株(一起 3 株、另一起 5 株) VNTR14 位点基因型拷贝数均相同。**结论** 应加强学校结核病健康教育,严格落实新生入学体检及学生假期后返校时的传染病自主申报制度,加强疾病预防控制中心的主动监测和对聚集性疫情中密切接触者的管理,及时发现和治疗肺结核患者,有效控制学校结核病聚集性疫情的蔓延和传播。

【关键词】 结核,肺; 院校; 疾病暴发流行; 流行病学研究; 分子流行病学; 综合预防

Descriptive analysis of tuberculosis outbreak at schools in Shanghai LI Xiang-qun, CHEN Jing, RAO Li-xin, JIANG Yuan, LI Jing, XIA Zhen, LUAN Rui-rong, SHEN Xin. TB Control Department, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China
Corresponding author: SHEN Xin, Email: shenxin@scdc.sh.cn

【Abstract】 Objective Understand the development of tuberculosis outbreak in schools to provide a reference for effective control of its spread. **Methods** Descriptive analysis was conducted on the data of 8 tuberculosis outbreak at schools in Shanghai from Apr. 2011 to Dec. 2015. Close contacts were investigated and followed up, field epidemiological investigation and molecular epidemiology study were also carried out. **Results** Eight tuberculosis outbreaks were detected at schools in Shanghai and 12 index cases were diagnosed as TB, 7 of them were diagnosed during winter or summerbreak. Two thousand three hundred and fifty three close contacts were screened and 84 were diagnosed as TB patients during the two year follow up. Among those TB patients, about 73.81% (62/84) were diagnosed within 6 months after the screening, 15.48% (13/84) were diagnosed between the 6th and the 12th months, and 10.71% (9/84) were diagnosis after one year follow up. After taking relevant measures based on different scale of the outbreak, the period of disposal delay reduced from 47.00 days before 2013 to 15.50 days after 2013 ($P < 0.05$). By doing VNTR analysis on the 8 strains of 2 clustered tuberculosis cases, we found they were all *mycobacterium tuberculosis*. the number of copy of 14 points MIRU-VNTR genotyping was same. **Conclusion** Health education should be enhanced to students so that they do self-report on infectious disease while returning to school after break. Close contacts should also be followed up to detect new case early.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Schools; Disease outbreaks; Epidemiologic studies; Molecular epidemiology; Universal precautions

结核病是由结核分枝杆菌引起的经呼吸道传播的慢性传染病。学生是一个相对特殊的群体,学校

人员聚集,人群接触时间长,是结核病较容易传播的场所;一旦发生结核病疫情,极易容易造成聚集性发病。据报道,我国学生肺结核发病例数占总患者数的 4.12%~5.63%^[1],近年来,全国多个不同地区都报道了结核病在学校聚集性发病的案例^[1-6],上海市近年来以学生为主要群体的 15~29 岁年龄组疫情也呈上升趋势^[7]。笔者通过对上海市 2011—2015 年发生的学校结核病疫情进行分析,为及时发

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2017.07.011

基金项目:上海市第四轮公共卫生三年行动计划高端海外研修团队培养计划(GWTD2015S02)

作者单位:200336 上海市疾病预防控制中心结核病防治科

通信作者:沈鑫, Email: shenxin@scdc.sh.cn

现和处置结核病聚集性疫情,防止疫情的进一步传播提供借鉴。

资料和方法

一、资料来源

样本信息源自《中国疾病预防控制中心信息系统》中的《传染病报告信息管理系统》和《结核病管理信息系统》、《上海市学校结核病登记本》及《上海市 2011—2015 年学校结核病疫情流行病学调查报告》。

二、研究方法

(一)定义

1. 结核病突发公共卫生事件:按《学校结核病防控工作规范(试行)》^[8]中的定义,一所学校在一个学期内发生 10 例或 10 例以上具有流行病学关联的结核病患者或出现死亡患者时,由学校所在地的县级卫生行政部门考虑是否构成突发公共卫生事件,并按《国家突发公共卫生事件应急预案》等规定,核定事件,并确定事件级别。

2. 结核病聚集性疫情:为了及时发现和处置结核病突发公共卫生事件,《上海市学校结核病防控工作规范》将辖区内同一校区同一学期内发生 3 例及以上有流行病学关联的确诊肺结核患者定义为聚集性疫情,并按照结核病突发公共卫生事件的处置要求进行疫情处置。

3. 指示患者:是指在聚集性疫情中由疾病预防控制中心(包括市、区疾病预防控制中心和社区卫生服务中心)发现并处置的某校首例学校肺结核患者。

4. 就诊延误:指患者从始发症状之日起到首次就诊时的间隔天数。

5. 诊断延误:指患者首次就诊之日到确诊时的间隔天数。

6. 处置延误:指患者确诊之日到疾病预防控制中心进行疫情处置的间隔天数。

(二)流行病学调查

在疫情处置中对学校结核病工作中的关键人物进行访谈,包括学校卫生工作负责人、校医务室主管人员及患者所在班级班主任。访谈内容包括学校概况、学校结核病防控工作相关规范的制定与落实情况,并对事件过程进行回顾。同时,对追踪到的全部确诊患者进行流行病学调查,调查内容包括患者个人信息、患者发现及诊疗过程、卡介苗接种史、结核病患者密切接触史等,寻找患者之间有无相互联系。

(三)密切接触者筛查

筛查对象:按照《学校结核病防控工作规范(试行)》^[8]要求,首次筛查在同宿舍、同班级同学中进行,当筛查中有新发现肺结核患者时,筛查范围扩大至同一楼层(教学楼和宿舍楼)的同学、教职员工。

1. 筛查流程:疾病预防控制机构接报后 24 h 内与校方联系,72 h 内进行流行病学调查与症状筛查,并核查清楚密切接触者对象,3 d 后对密切接触者开始进行胸部 X 线摄片筛查。成立至少 3 人组成的临床专家组,对密切接触者对象的胸部 X 线摄片结果进行会诊,对于发现的疑似肺结核患者,转诊至当地结核病定点医院进一步诊治。

2. 筛查方法与范围:所有排查出的结核病密切接触者均进行胸部 X 线摄片检查;有肺结核可疑症状者或胸片异常者,均收集痰标本进行痰涂片和痰培养检查。

3. 随访方法:对所有排查出的密切接触者均进行为期 2 年的随访,学校建立班级(楼层)学生专人负责制,定期上报校医务室(卫生老师),校方定期以报表(电话)形式向辖区社区卫生服务中心上报肺结核可疑症状者;同时,督促可疑患者至结核病定点医院门诊以明确诊治并上报结果。

4. 随访信息收集与使用:辖区疾病预防控制机构通过社区卫生服务中心收集学校报告的相关信息,并对收集的信息进行整理,跟踪患者诊治结果;对密切接触者筛查对象继续进行可疑症状、X 线摄影检查等筛查,适时终止疫情处置并撰写流行病学调查结案报告。

(四)实验室检测

按照《结核病诊断实验室检验规程》^[9]要求,痰涂片检查采用萋-尼抗酸染色法、结核分枝杆菌培养采用 L-J 固体培养法、药物敏感性试验(简称“药敏试验”)采用固体罗氏比例法进行检测,采用传统生化法进行菌种鉴定。

对培养阳性且菌种鉴定为结核分枝杆菌复合群的菌株进行基因型分型。具体方法:14 个结核分枝杆菌散在分布重复单位及可变数目串联重复序列(MIRU-VNTR)检测位点,PCR 扩增具体操作参考相关要求。用 1% 琼脂糖凝胶电泳分离 PCR 扩增产物,100 bp DNA 脱氧核糖核酸阶梯标志作为相对分子质量标准,质量控制采用 H37Rv 标准菌株。电泳读数:根据各样本扩增条带与 Marker 相对位置,利用各 VNTR 位点重复单元读数表及 VNTR 各位点重复单元电泳图,计算出各菌株在该位点的重复单元数。

三、统计学分析

采用软件 SPSS 17.0 进行分析,包括描述性分析和 Wilcoxon 秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、疫情概况

2011 年 4 月至 2015 年 12 月上海市共发生学校结核病聚集性疫情 8 起,未发生结核病突发公共卫生事件。8 起聚集性疫情中共确诊肺结核患者 96 例,其中菌阳 23 例;分布在上海市 4 个区,共 6 所学校(5 所大学、1 所中学),以近郊区大学城集中的地方为主。1 所中学为全封闭型校舍,走读制,5 所大学均为住宿制。6 所学校中有 3 所大学和 1 所中学为民办学校。

二、指示患者基本情况

8 起疫情共 12 例指示患者(表 1),其中 3 起是开学同时发现的 2 例患者,1 起是体检同时发现 2 例患者,因而出现了 8 起疫情 12 例指示患者。通过《国家传染病报告与结核病管理信息系统》监测发现 3 起(4 例),体检发现 1 起(2 例),跨省追踪发现 2 起(3 例),跨区报告单传递发现 2 起(3 例)。12 例指示患者中,以寒、暑假期间发病为主(7 例);生源来自全国各地,上海生源占多数(7 例);确诊并报告医疗机构以非结核病定点医疗机构为主(7 例,上海 4 例、外省市 3 例)。

三、密切接触者筛查与随访观察

8 起疫情中,共筛查密切接触者 2353 名,筛查出患者 63 例(除外指示、新发患者);随访进行医学

表 1 2011—2015 年上海市学校发生的 8 起聚集性结核病疫情中 12 例指示患者的基本情况		
项目	患者例数	比例
发现途径		
信息系统监测发现	4	4/12
体检发现	2	2/12
跨区报告单传递	3	3/12
跨省追踪发现	3	3/12
发病时间		
寒暑假	7	7/12
上课期间	5	5/12
生源地		
上海	7	7/12
外省市	5	5/12
确诊并报告医院		
上海结核病定点医院	3	3/12
外省市结核病定点医疗机构	2	2/12
上海非结核病定点医院	4	4/12
外省市非结核病定点医疗机构	3	2/12

观察期间,在密切接触者筛查对象中发现新发患者 21 例(表 2)。

四、流行病学调查结果

1. 指示患者延误情况:指示患者就诊延误为非正态分布,其中位数 4.00 d[四分位数间距(2.25~12.75) d];诊断延误也为非正态分布,其中位数 9.00 d[四分位数间距(7.00~30.25) d]。确诊到发现处置延误平均 30.70 d(中位数 22.50 d),2013 年起对 2~9 例的聚集性疫情进行分级,并做出分级处置规定,处置及时率有了很大提高,平均处置延误时间由 2013 年前的 47.00 d 下降到 2013 年后 15.50 d

表 2 上海市 2011—2015 年 8 起学校结核病聚集性疫情密切接触者筛查情况													
学校名称	疫情起数	指示患者例数	密切接触者		随访观察								
			即刻筛查(名)	确诊例数	≤6 个月			6~个月			≥12 个月		
					发现例数	随访筛查(名)	确诊例数	发现例数	随访筛查(名)	确诊例数	发现例数	随访筛查(名)	确诊例数
A 学院	1	1	685	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B 学院	1	2	109	0	4	105	0	0	0	0	2	29	0
C 大学	2	2	537	0	5	532	0	0	0	0	1	83	6
		2	115	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D 学院	2	2	333	7	0	0	0	1	325	5	0	0	0
		1	284	0	2	282	13	0	0	0	0	0	0
E 学院	1	1	149	0	1	148	0	2	146	2	0	0	0
F 中学	1	1	141	11	0	0	0	3	127	0	0	0	0
合计	8	12	2353	37	12	1067	13	6	598	7	3	112	6

注 发现例数不包括在随访筛查确诊例数之内

表 3 2011—2015 年上海市学校结核病聚集性疫情指示患者诊治延误情况

疫情发生年份	学校名称	就诊延误(d)	诊断延误(d)	处置延误(d)
2011	E 学院	6	56	93
2012	C 大学	5	9	33
2013	C 大学	3	25	81
	D 学院	5	9	27
		3	3	18
		3	14	30
2014	B 学院	17	9	50
	F 中学	2	7	18
2015	C 大学	0	32	4
		0	32	4
	A 学院	36	7	12
	B 学院	15	7	5
平均数		7.92	17.50	31.25
中位数		4.00	9.00	22.50

表 4 2011—2015 年上海市学校结核病聚集性疫情首发患者密切接触者的发病情况

学校名称	聚集性疫情起数	密切接触者不同随访时间的发病情况(例)							
		<2 个月	2~个月	5~个月	7~个月	9~个月	10~个月	12~个月	≥14 个月
A 学院	1	0	8	0	0	0	0	0	0
B 学院	1	0	0	4	0	0	0	2	0
C 大学	2	0	2	3	0	0	0	1	6
		0	9	2	0	0	0	0	0
D 学院	2	7	0	0	1	5	0	0	0
		0	2	13	0	0	0	0	0
E 学院	1	1	0	0	2	2	0	0	0
F 中学	1	11	0	0	1	1	1	0	0
合计	8	19	21	22	4	8	1	3	6

(经 Wilcoxon 秩和检验, $W = 26.50$, $P = 0.045$), 差异有统计学意义(表 3)。

2. 密切接触者发病情况:对于密切接触者中排除活动性肺结核的患者,在自愿的基础上,建议进行潜伏性感染筛查和预防性服药。在这几起疫情中,无密切接触者同意接受预防性服药。对这些密切接触者进行随访及医学观察,发现共有 84 例密切接触者在 2 年内发病(2015 年 2 起疫情观察期分别为 14 个月、15 个月)。其中 6 个月内密切接触者发病较多,占后续发现患者的 73.81%(62/84);6 个月至 1 年中发病者占 15.48%(13/84);1 年后发病者占 10.71%(9/84)(表 4)。

3. 流行病学关联:8 起疫情绵延持续 4 个月至 15 个月,12 例指示患者均否认有结核病患病史及与

结核病患者密切接触史,其周边同宿舍、同班级、恋人等密切接触的人群中有 75 例发病,另有 9 例患者为接触较为密切的同楼层学生或教职员工。在 3 起疫情中分别挖掘出 1 例远期发病并隐瞒一直在学校上课、生活的患者,其中 2 例为外地学生。

4. 分子流行病学调查结果:在 2 起疫情中收集到并分离出 2 例及以上患者的发病菌株,其中 1 起有 3 株菌株,MIRU-VNTR 技术检测的基因型相同;1 起有 5 株菌株,MIRU-VNTR 技术检测的基因型亦相同。8 株菌株均为结核分枝杆菌,均对利福平、异烟肼敏感。

讨 论

2011—2015 年上海市发生的 8 起学校聚集性

疫情在各种类学校中均有发生,但多发生于民办学校,生源来自全国各地,多于寒、暑假期发病后返校并带病上课。因此,从严把控新生入学体检(包括外地校区迁移至本地校区时),以及学生假期后返校时的传染病自主申报,是防止校园发生聚集性疫情的首道防线^[5]。

指示患者均为上海市疾病预防控制系统监测发现,说明疾病预防控制系统的主动监测是早期发现的重要手段;2013 年上海市卫生行政和教育部门联合出台政策^[10],加强了学校结核病管理,2013 年后疫情处置及时率有了明显提高,政府重视是学校结核病防治工作的重要保障。

密切接触者筛查是学校结核病患者发现的重要方式,结核病密切接触者是指结核病的高危人群,与普通人群相比具有更高的感染率和发病率^[11],8 起疫情的后续患者多为密切接触者筛查和少数因疫情发生引起警觉自行就诊发现。说明师生对结核病缺乏认知,不够重视;更有挖掘出的 3 例(2 例外地)患者刻意隐瞒病情,长期带病上学,造成了较大范围的传播,也与这 3 例患者的认知、社会责任不足有关。这就要求我们要更加深入进行结核病防控的宣传教育,执行好诸如跨省沟通等各项防控措施,才能减少学校结核病聚集性疫情的发生和蔓延。结核感染者的发病主要集中在感染后的 1~2 年,本研究经对筛查结果进行跟踪及相关的医学观察,后续发现 75 例患者在 1 年内,余为 1~2 年中发病,与国家《学校结核病防治工作手册》^[12]中提出的相关要求与建议吻合;再次说明医学观察期 1 年内是重点,2 年也很有必要。在 4 种密切接触者筛查方法中,本研究缺乏结核菌素试验(PPD 试验)。一是本研究时段内上海市结核菌素供应中断,无法开展相关检测;二是鉴于上海市整体疫情较低,尤其是学生群体发病率仅是普通人群的 1/3 左右,按《上海市学校结核病防控工作规范》中的要求,上海市在学校主要筛查活动性肺结核患者,同时,在自愿的基础上,建议进行预防性服药。

已有研究表明,学校聚集性疫情中往往存在多个传染源和传播途径,但是由于传统流行病学调查方法的局限性,无法判断菌株之间的同源性,对于聚集性疫情的判断存在不足。分子生物学技术可以有效弥补这一缺陷。曾有研究报道,在石家庄 1 起初

中聚集性疫情中,发病菌株并非由单一菌株所致^[13]。因此,要判定聚集性疫情的发生发展及严重程度最好能有分子生物学证据予以佐证。在本研究中,尽管菌株基因型分型结果显示 2 起聚集性疫情都是由学生间相互传播所致,但因筛查发现为疾病早期,无症状等各种原因,菌株收集不易,测序分析覆盖范围太少,也不能排除其他患者是由其他菌株发病所致。因此,在今后的学校聚集性疫情处置中,应该重视开展分子流行病学调查,以科学准确判断疫情。

本研究为时间跨度较长的回顾性调查资料,可能存在一定的偏差;同时缺乏结核菌素试验的潜伏性结核感染的检测,以及预防性服药等相关研究,有待于在今后的工作中进一步提高。

参 考 文 献

- [1] 陈伟,陈秋兰,夏愔愔,等. 2008—2012 年全国学生结核病疫情特征分析. 中国防痨杂志,2013,35(12):949-954.
- [2] 张天华. 陕西省学校结核病聚集性病例调查分析. 中国防痨杂志,2013,35(3):162-167.
- [3] 王斌,王志刚,顾敏霞,等. 某校结核病聚集性疫情流行病学调查. 中国学校卫生,2014,35(8):1253-1254.
- [4] 竺小春,应锡钧,王勇,等. 嵊州市 2008—2011 年学校肺结核聚集性疫情分析. 中国学校卫生,2012,33(12):1477-1478.
- [5] 陈美舜,金春秋,邵继平. 一起学校结核病暴发的流行病学调查分析. 中国预防医学杂志,2009,10(7):675-676.
- [6] 杨曙光,卢汝透,谢建军,等. 一起学校结核病暴发疫情调查. 中国学校卫生,2011,32(4):502-503.
- [7] 李向群,夏珍,陈静,等. 2005—2010 年上海市 15~29 岁年龄组肺结核疫情分析. 结核病与肺部健康杂志,2012,3(1):170-175.
- [8] 中华人民共和国卫生部,中华人民共和国教育部. 学校结核病防控工作规范(试行). 卫办疾控发[2010]133 号. 2010-08-06
- [9] 中国防痨协会基础专业委员会. 结核病诊断实验室检验规程. 北京:中国教育文化出版社,2006:34-58.
- [10] 上海市卫生和计划生育委员会,上海市教育委员会. 关于进一步加强本市学校结核病防控工作的通知. 沪卫疾控[2013]25 号. 2013-04-03
- [11] 陈深侠,俞柳燕,楼赞. 2008—2013 年浙江省诸暨市涂阳肺结核学生患者的密切接触者结核感染情况调查. 疾病监测,2014,29(8):629-632.
- [12] 王黎霞,成诗明,陈伟. 学校结核病防治工作手册. 北京:军事医学科学技术出版社,2012.
- [13] Ma MJ, Yang Y, Wang HB, et al. Transmissibility of tuberculosis among school contacts: an outbreak investigation in a boarding middle school, China. Infect Genet Evol, 2015, 32(4):148-155.

(收稿日期:2017-01-17)

(本文编辑:范永德)