

• 人物评传 •

罗纳德·罗斯：疟疾传播奥秘的发现者

Ronald Ross: Discoverer of the Secrets of Malaria Transmission

范程琳 / FAN Chenglin

(上海交通大学科学史与科学文化研究院, 上海, 200240)
(School of History and Culture of Science, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240)

摘要: 罗纳德·罗斯是19至20世纪著名病原微生物学家、公共卫生学家。他因发现蚊子是疟疾传播的媒介以及揭示了疟疾传播的完整周期, 获得了1902年诺贝尔生理学或医学奖。罗斯将新的发现应用于疟疾控制研究, 于世界各地展开疟疾防治运动, 推动了公共卫生事业的进步。罗斯开创性地建立疟疾传染的数学模型, 推导出可用于一般传染病的微分方程, 促进了数理流行病学的发展。

关键词: 罗纳德·罗斯 疟疾传播 防治 数理流行病学

Abstract: Ronald Ross was a famous pathogen microbiologist and public health scientist in the 19th and 20th century. He won the 1902 Nobel Prize in Physiology or Medicine for his discovery of mosquitoes as vectors of malaria and for revealing the full cycle of malaria transmission. Ross applied his new findings to malaria control research, leading to campaigns around the world that helped advance public health. Ross pioneered mathematical models of malaria transmission and developed differential equations that could be applied to general infectious diseases, contributing to the development of mathematical epidemiology.

Key Words: Ronald Ross; Transmission of malaria; Prevention and control; Mathematical Epidemiology

中图分类号: K811:R531.3 文献标识码: A DOI: 10.15994/j.1000-0763.2022.10.015



罗纳德·罗斯

在漫长的历史发展进程中, 传染病与社会紧密相连, 人类与传染病的较量自古有之。大规模暴发的疫情在历史上反复上演, 如黑死病、天花等传染病均造成数

千万人口死亡的严重后果。多种传染病中, 疟疾的传播速度快且传播方式较为隐匿, 一直被视为人类健康的主要杀手。在医学条件较为落

后的古代, 每当疟疾暴发时, 人们往往束手无策, 遑论提前预防。19世纪以来, 随着现代微生物学的发展及医疗技术的进步, 一代代医者开始坚持不懈地查究导致疟疾的原因, 寻找擒获疟魔的方法, 英国人罗纳德·罗斯(Ronald Ross)就是众多投身于抗疟事业中的一员。罗斯的一生都在为疟疾研究和抗疟事业呕心沥血, 他证明了蚊子在传播疟疾过程中所起到的媒介作用, 他致力于开展抗疟公共卫生活动, 引领和推动了疟疾流行病学的发展。时至当代, 罗斯的经历和经验仍然值得我们研究和发

收稿日期: 2021年7月1日

作者简介: 范程琳(1996-)女, 福建三明人, 上海交通大学科学史与科学文化研究院博士研究生, 研究方向为近现代科技史。
Email: lanlingcao@sjtu.edu.cn

掘，以期为当今疟疾等传染病的防治提供有益启示。

一、生平述略

1857年5月13日，罗纳德·罗斯出生于印度的阿尔莫拉（Almora），该地位于喜马拉雅山脉南麓，是疟疾的高发地带。罗斯的父亲是一名英国陆军上尉，据罗斯回忆，父亲是一位“典型的士兵，正直、坚定、直率，在印度山地部落的激烈战争中经验丰富。”（[1]，p.16）与大部分英属印度军人的孩子相似，罗斯于1865年被送到英国接受学习。父亲决定让他成为一名医生，加入印度医疗服务队。尽管他内心更想成为一名艺术家，然而还是接受了父亲的提议。（[1]，p.29）

1874年，罗斯进入英国伦敦圣巴塞罗缪医学院学习，由于兴趣不高，罗斯的学习成绩欠佳，毕业后又以实习身份修读了两年才取得医生资格。1881年，他在印度港口城市马德拉斯（Madras）的英国车站医院开始了他的医生生涯。在印度的工作并不繁重，罗斯得以有时间追求他所喜欢的文学和数学。但在长达7年的医疗服务当中，罗斯在印度医院病房的经历使他对医生的使命有了新的认识。他清楚地看到，印度似乎无法治愈苦难的主要原因在于疾病、贫穷和无知三者的恶性循环，疟疾的发生率和影响力之所以高于其他疾病，不但在于它的高感染率和死亡率，而且会降低人体对其他疾病的抵抗力。

事实上，疟疾是一种古老的疾病，有关该病的记载可追溯至公元前5世纪希波克拉底对疟疾特有的周期性发烧的描述。^[2]疟疾发作主要有三个特征：间歇性反复发热、贫血和脾脏肿大，更甚者将会导致癫痫、昏迷或死亡。“疟疾”一词来源于意大利的“mal'aria”，意思是“恶劣的空气”。该病最常在沼泽和排水不畅的地区发现，对大多数观察者来说，这实际上是由潮湿、肮脏的空气（瘴气）引起的。^[3]从17世纪开始，用于治疗疟疾的特殊药物是奎宁。但由于奎宁的价格较高，在大规模使用上显然存在局限性，

因此疟疾一直是许多国家主要的公共卫生问题。到19世纪中叶，除了亚洲中部和东北部、欧洲北部、南美洲南部和北美等低人口密度地区无疟疾发生以外，全世界大约有90%的人口生活在疟疾流行地区。^{[4]，[5]}19世纪末，公共卫生运动在西欧地区已初见成效，但英属殖民地和其他欠发达地区的卫生系统仍很脆弱。诸如印度等疟疾肆虐地区，环境基础设施的建设相当落后，民众缺乏基本的卫生健康知识，公共卫生水平低下，医疗人员和资金严重不足。20世纪初，全世界每年死于疟疾的总人数约为300万人，每年每10000人中死于疟疾的人数约为30人，约占当时疟疾流行区域死亡人数的10%。印度每年每10000人中死于疟疾的人数高达150人。^[6]

面对疟疾肆虐，罗斯曾创作诗歌表达他的心境：

痛苦的脸问：我们不能治愈吗？

我们回答说：不，还没有；我们寻求规律。

哦，上帝透过这一切朦胧的事物，揭示那微不足道，却又杀人无数的原因。^[7]

1889年，罗斯获准去英国休假，度假期间，罗斯逐渐意识到是时候将自己的一些精力以研究的形式投入到职业当中。因此他参加了预防医学课程，并在当时讲授的尚属新学科的细菌学中试图寻找疟疾的起源和病因，此后顺利获得公共卫生和细菌学的文凭。休假返回印度后，罗斯投身于研究疟疾问题中。作为军医，与疟疾感染者的密切接触让他对该病产生了更多实践认识，也坚定了他解决疟疾问题的决心。1897年，罗斯的发现迎来了重大转折，他证明了按蚊是疟疾传播的媒介。罗斯的发现为成功研究抗击疟疾的方法奠定了深刻基础，基于上述突出贡献，罗斯于1902年获得诺贝尔生理学或医学奖，并被授予英国皇家骑士团爵士头衔。

1899年，罗斯从英国车站医院辞职回到伦敦。他在新成立的利物浦热带医学院担任讲师，后来成为利物浦大学热带医学教授。在利物浦任教期间，罗斯的主要工作是调查、制定并实施疟疾控制措施，他的首要任务之一是在西非调研以及设计抗疟疾计划。1902年，应

苏伊士运河公司之邀，罗斯到埃及的伊斯玛利亚(Ismailia)进行疟疾防治。此后，他先后于1904年、1906年、1907-1908年分别在巴拿马、希腊和毛里求斯地区展开公共卫生活动。

1912年，罗斯被任命为伦敦国王学院医药热带疾病医师。第一次世界大战期间，罗斯担任英国战争部疟疾顾问，被派往地中海等疟疾流行地区调查英国远征军的痢疾和疟疾问题。1926年，罗斯担任“罗斯热带疾病研究所和医院”(Ross Institute and Hospital for Tropical Diseases)院长，该院是为纪念他而创建并以其名字命名的，罗斯将他获得的各种奖金和薪俸悉数捐给该院。1927年，罗斯不幸罹患中风，于1932年9月16日病逝于英国伦敦帕特尼。

罗斯是一位才华横溢的学者。他的数理造诣高深，曾担任过《科学进步》(*Science Progress*)杂志编辑，并发表过不少数学方面的论著。他还是一位高产的作家，对于人生历程中的大多数重要性时刻，他都习惯性地以诗歌形式加以记录。罗斯创作的诗歌作品赢得了各界广泛的赞誉，不同程度反映了他在医疗卫生、旅行、哲学和科学研究等领域思想。他的许多诗歌作品都收录于《精选诗歌》(*Poems*)^[8]中，代表小说有《海洋之子》(*The Child of the Ocean*)^[9]《风暴之魂》(*Spirit of the Storm*)^[10]《奥瑟拉的狂欢》(*The Revels of Orsera*)^[11]等。罗斯于1923年出版了长达547页的回忆录，亦认真地保存了几乎所有关于他己身的物件，包括通信、电报、剪报、已出版的草稿和未公开的材料等，为后世研究提供了丰富而珍贵的原始资料。

罗斯始终坚信生物医学研究的社会价值，尽管他一生中获得了许多奖项和荣誉，但在后半生中他也不免为自己的发现未获得金钱奖励而感到不满，他认为作为研究人员的价值被低估了。在他看来，科学研究应该得到相应的回报，他始终呼吁社会对科学家予以高度关注和支持。他曾这样表明关于科学研究的价值立场，“科学的收割者很多，但播种者很少。鼓励发现的唯一诚实的方法就是付钱给实现发现的人。”^[12]

二、罗斯发现传播疟疾的媒介

在罗斯研究疟疾之前，关于微生物感染与致病机制已积累了相当理论和实践基础。巴斯德确定了微生物感染的性质，为免疫治疗提供了方向。法国医生拉韦朗(Charles Louis Alphonse Laveran)在1880年从炮兵血液发现了疟原虫，并对其性质进行了深刻的观察。高尔基(Camillo Golgi)在1885年证明了不同类型疟原虫可导致不同类型的疟疾。在明确了上述性质后，疟疾研究的重点开始转移到疟疾传播方式上，尽管拉韦朗的发现冲击了“瘴气”理论，但疟原虫进入人体的方式仍然被普遍认为与水直接相关。直至罗斯阐明了人体与蚊体间可进行疟疾传播，有力驳斥了上述观点。

一开始，罗斯意图通过自己的观察找到拉韦朗所发现的疟原虫，但他在显微镜下探寻已久却一无所获，因此罗斯对拉韦朗研究的结论持保留态度。^[13]事实上，无法确认证明拉韦朗的发现是许多研究人员共同面临的问题，这显然是由于当时的显微镜技术和原始文章中的插图欠佳所致。尽管面临着一个糟糕的开端，但罗斯很快就摸索到了正确的研究方向。1894年，罗斯认识了一位对他此后研究有着重要影响的人——英国的热带病学家曼森(Patrick Manson)。曼森于1877年在中国工作时证明了蚊子是传播丝虫病的媒介，^[14]因此根据他的经验推测，蚊子可能同样会在疟疾传播中发挥作用。曼森向罗斯展示了疟原虫，并鼓励他研究蚊子传播疟疾的可能性。受到曼森的影响，罗斯立即投入从蚊子体内寻找疟原虫的努力之中。此后，罗斯定期给曼森写信，信中分享了罗斯在实验中取得的进展或所遇到的挫折，曼森阅之给予指导和鼓励。1895年至1899年间，两人之间交换了173封信件，^[15]百封信件不仅是两个学者精神交流的成果，也是揭开疟疾传播奥秘的重要助推器。

尽管罗斯对揭开疟疾奥秘有着极大的热情，但他不可避免地面临着几个障碍。首先，罗斯从未接受过微生物学或显微镜学方面的正

式培训。其次，除了从细菌学课程和与曼森的非正式讨论中收集到的资料外，他对大多数现存的疟疾文献知之甚少。最后，他对蚊子的种类、生理和行为等内容一无所知。在接下来的4年里，罗斯积极克服障碍，即使无人指导，他仍通过学习查阅书籍文献，掌握解剖蚊子的方法，并且学会在庞大的组织中寻找细胞碎片。

想要了解蚊子体内的疟原虫如何作用，需要间隔一定时间对蚊子进行仔细检查，这本身就带来了技术问题。在19世纪晚期的光学技术条件下，对任何微小生物体，如细菌或疟原虫的检查都需要放大至少1000倍，这只能通过油浸透镜来实现。油浸透镜实际上是小半球的光学玻璃，焦距约为2毫米，在物镜和盖玻片之间滴一滴油使用。一个2毫米的物镜与一个10倍的目镜配合使用，可以得到约1000倍的放大效果。〔16〕，p.4）在罗斯看来，这已是光学玻璃镜片的极限。即使倍率被放大很多，仍需要高超的技巧和沉着的心态来对物体进行长时间的聚焦，在热带气候条件下，这项工作任务尤显得艰巨繁重，但罗斯凭借极强的耐心和毅力日复一日地坚持下去。

1897年8月20日，对于罗斯而言是至关重要的一天，他注意到一只长着“斑纹翅膀”的蚊子，此类蚊子是后来被确定为疟疾传播主体的斯氏按蚊（*Anopheles stephensi*）。通过仔细解剖，系统观察组织和细胞，罗斯发现这只蚊子的细胞的外观似乎与胃壁细胞有所不同。细胞外观是圆形的，轮廓分明，大小为12到16微米，含有一种类似疟原虫的黑色颗粒状色素，他随即辨认出这些微粒与他在血液中发现的新月疟原虫中的微粒完全相同。随后，罗斯又解剖了另外两只“斑纹翅膀”的蚊子，发现颗粒色素更大了，他终于从蚊子的消化道里面看到疟原虫卵囊。由此，罗斯得出两个结论：其一，这种疟原虫在感染的蚊子中有一个完整的发育周期。其二，人类疟原虫只在某些蚊子身上生长。同年，他的重大发现就被刊在了《英国医学杂志》（*British Medical Journal*）上。〔17〕

1898年2月17日，罗斯到加尔各答的总统府综合医院工作。由于加尔各答的疟疾并

不严重，曼森说服罗斯继续利用鸟类研究疟疾。于是，罗斯又开始对关在笼子里的麻雀和云雀进行疟疾研究。到3月，罗斯观察到与人类疟原虫具有高度相似性的鸟类疟原虫。他跟踪了以受感染的鸟类为食的致倦库蚊（*Culex fatigans*）体内疟原虫的生长状况，发现这些疟原虫在蚊子的肠腔内进行发育，并在肠壁上形成纽扣状的结构，此类结构连续几天不断增大，当直径达到60微米左右时就会发生破裂，释放出“孢子”进入昆虫的腹腔并聚集于唾液腺细胞，在受感染的蚊子叮咬时通过喙与唾液一起释放。〔18〕他通过蚊子在鸟类身上做了许多阳性感染实验，蚊子的叮咬使得健康的麻雀感染上了疟原虫而患病，从而确定了蚊子可作为禽类疟疾的中间宿主。这一重大发现最终确认了疟原虫的完整生命周期，成为了疟疾传播方式的经典证明。

三、罗斯的疟疾防控事业

疟原虫的发现和疟疾传播模式的阐明，为开展针对疟疾问题的公共卫生事业指明了方向——消灭蚊子并预防感染，这与此前简单地治疗感染者截然不同。因此在关于疟疾传播机制研究完成后，罗斯渴望将新的发现成果转化为控制疟疾的有效途径，实际应用于公共卫生事业。他对实验室工作不感兴趣，他认为可以利用足够的信息和材料通过控制蚊子，达到在某些热带地区减少或根除这种疾病的目的。

此后，罗斯专注于出版书籍，刊登杂志宣传防治疟疾的方法并领导疟疾防治计划的实施。首先，通过检测是否有疟原虫来确定“危险蚊子”的种类。其次，搜寻“危险蚊子”的幼虫以侦测它们的繁殖地。如果这种“危险蚊子”被证明仅限于按蚊属，那么问题就会大大简化：可以从水面上长有油脂这一事实来辨别按蚊属的幼虫；而成年幼虫通常以其具有带斑点的翅膀来辨别。〔19〕最后，对“危险蚊子”的防治方法，又包括两类具体措施：防止蚊子叮咬和减少蚊子数量。一方面，防止蚊子叮咬的关键在于个人保护措施，如蚊帐的使用等。另

一方面,罗斯希望能通过简单而性价比高的方法减少蚊子数量,包括消灭成虫和幼虫以及防止蚊虫繁殖,以此达到控制大型灾祸的可能性。如寻找适当的药物杀死水井里的幼虫,必须填满或排干潜在的繁殖地,在水体表面涂油,防止蚊幼虫孳生等。^[20]

经罗斯证明,疟疾与散布在人类住所周围的锅、盆和水箱等容器中的积水有关。蚊子的孳生地是数以百万计的,而非人们从前认为的主要孳生在沼泽与水池。因为水体中有鱼,故而蚊子很少在大型水体中繁殖。罗斯的发现还解释了季节变化与疫情的关系,如雨季病例相较旱季更多。他还通过实践证明,单就清理蚊子繁殖地点的举措就足以达到控制目的,无需也难以将蚊子铲除殆尽,从而大大降低了费用。^[21]

1899-1918年,罗斯在西非诸多国家、苏伊士运河地区、巴拿马、希腊、毛里求斯、西班牙以及受第一次世界大战影响的地区在内的许多地方提出了防疫计划并着手进行调查实践。1899年8月至9月,他被派往塞拉利昂首都弗里敦(Freetown),^[22]在该处组织了一次环卫运动,清理街道上的轮胎、瓶子和空罐子,并使道路平整,以免雨水积聚在水坑中。然弗里敦的疟疾控制计划没有取得预期中的理想结果,可能是因为罗斯低估了繁殖池的数量以及他试图控制的蚊子数量。受资金限制,罗斯可用的最佳方法是在弗里敦周围的众多繁殖地上倒油。可一旦停止这一举措,繁殖就会再次开始。罗斯甚至为此投用了私人资金,并确保所有潜在的繁殖场所得以清除包括垃圾、破瓶子和其他潜在的盛水容器。尽管已经采取多方面努力,人们对该计划的记忆多停留在其对弗里敦垃圾的影响,而非对控制疟疾的影响。斯蒂芬斯(John William Watson Stephens)和克里斯托弗斯(Rickard Christophers)曾在弗里敦与罗斯合作过,他们于1901年在印度拉合尔的米安米尔(Mian Mir)按照弗里敦的模式组织了一次类似的活动,但也没有达到理想预期。^[23]

然而,上述卫生措施在其他很多地区较为奏效。1901年初,罗斯在古巴哈瓦那开始了一场针对黄热病和疟疾的卫生健康运动。据

罗斯建议,在美国陆军助理、外科医生高加斯(William Crawford Gorgas)的领导下,防蚊措施产生了非常明显的效果。各个地区的蚊子数量均呈减少态势,甚至在一些城市完全消失。因疟疾而死亡的人数在1899年为909人,而在1903-1906年间都维持在50人以下。1902年底,苏伊士运河公司要求罗斯拯救运河的建设基地伊斯玛利亚,该地长期受到疟疾的严重威胁。罗斯在伊斯玛利亚领导的环卫活动非常成功,以至于第二年,市政官员宣布他们不再需要使用蚊帐,伊斯玛利亚在1904年全年无一例关于疟疾的相关报道。^[24]同样,英属殖民地部队的卫生条件不容乐观,士兵饱受疟疾的困扰。在西印度群岛的圣卢西亚、希腊的克里特岛和印度共3个地区的英属部队的士兵入院率都随着措施的积极推进而逐渐减少。特别是圣卢西亚的疟疾防治效果尤为显著。1902年,英国部队中的士兵疟疾发烧入院率一度高达85.1%,但随着当年排水工程的逐渐开展,入院率大幅下降至次年的12.7%。印度的本土和白人两支部队的入院率分别从1901年的37.3%和30%下降到1905年的18%和11.4%,由于人数众多,加上罗斯的措施未能在全印度的军队严格落实,因此印度部队的应用效果相较圣卢西亚不是太明显,但入院率总体均呈下降趋势。因为士兵们大部分都使用蚊帐,且对疟疾的原理加以了解后,会自觉远离房屋或船附近的蚊子孳生地。^[24]

罗斯设想对自然或人造环境进行精确改造,旨在营造不利于按蚊媒介物种生长的环境。这种建立在科学之上的公共卫生工作大大减少了疟疾的发病率和死亡率,有力促进了全球公共卫生事业的发展,逐渐提高了人们疟疾预防的卫生观念,加深了民众对于疟疾的认知,建立公共卫生体系来控制疟疾逐渐为政府的应有之义。以印度为例,1909年,印度中央疟疾局成立,负责疟疾控制和调查。旁遮普省疟疾局在1913-1918年对疟疾进行了详细的监测和研究,为后续预防和控制疟疾做了工作,也对改善当地公共卫生条件起到一定作用。^[25]纵观当时全球情况,疟疾仍然是一个严重的临床和公共卫生问题,罗斯把很大部分责任归咎于政

府的懒政。1910年，罗斯写下了他的卫生公理“广泛传播的疾病……造成痛苦、贫穷、悲伤和萧条……而且管理者不愿意花100英镑来治疗要花费数千英镑的疾病……因此仅出于经济原因，政府在预防疟疾上的支出就等于疟疾给人民造成的损失的资金是合理的。”（[26]，pp.295-296）罗斯开始看到疟疾是一种需要刻意控制的成熟性疾病，按蚊并不像他以往想象般脆弱，控制疟疾需要更长的时间和更持久的努力。在他看来，科学的研究和理解已经到位，而政治意愿的缺位使得该项工作陷入了困囿之境。如英国政府未对西非英属殖民地提供过适当的疟疾防控卫生服务，殖民大臣约瑟夫·张伯伦（Joseph Chamberlain）反对卫生支出并拒绝了罗斯提出的设置卫生专员的建议。（[26]，pp.434-436）到1920年，罗斯对英国政府长期以来明显缺乏卫生工作支持的行径感到非常愤怒，他尖锐地谴责政府在抗击疟疾资源投入方面的短视和惰性。罗斯曾指责道，让蚊子减少的工作之所以不如预期且得不到官方支持，“是因为它花在降低死亡率上的钱，与花在新建邮局、医院或大学上的钱相比，收效甚微——而这些地方行政长官的名字可能会作为永久的纪念。”^[27]政府用于消灭蚊子的资金投入过少，而要求人们通过服用奎宁、加固窗户或戴面纱等方式加强物理防护。如此，政府既为控制疟疾做足了“表面功夫”，又可免于斥投财政资金。

四、罗斯的数理流行病学研究

罗斯不仅为疟疾流行病学及其调查和评估方法作出了许多贡献，同时他也是一位自学成才的数学家，在疟疾和蚊媒疾病传播的定量研究中颇有建树。他声称自己是第一个在流行病学研究中应用“先验方法”的人，以前从未有人如此系统地数学上采用这种方法来描述流行病学现象。^[28]19世纪以前，流行病学本质上是描述性研究。在传染病发生过后，医务人员收集传染病的相关数据，并汇编图表显示传染病随时间推移和空间分布的实际概况，此种做法称之为后验方法。罗斯的先验方法是指

“我们假设对原因有所了解，在这个假设上构造微分方程，根据逻辑推理得出结果，最后通过与观察到的统计数据进行比较来检验计算结果。”^[29]

“要想取得真正的进展，数学建模师和流行病学家的靴子上都必须有泥。”^[30]而罗斯在这方面无疑是进步的，他观察到按蚊的数量与当地受感染者的数量之间几乎没有明显的相关性，并不是消灭了所有蚊子才能有效阻断疟疾的传染，因为蚊子的数量有一个阈值，低于这个阈值，疟疾就不会一直持续下去。他将现实观察付诸理论研究，仔细分析感染人数和影响它的各种因素之间必然存在的量化关系。

1908年，罗斯发表的关于毛里求斯的报告中第一次详细阐述了他所提出的疟疾传播概念模型，该模型将人类社会传播和疟疾持续的主要因素联系在一起，并使用一个简单的代数方程进行概括性表达。^[31]1911年，罗斯的《疟疾预防》一书再版，该书是罗斯病理学思想的集大成作，既包含热带公共卫生管理人员所需预防疟疾实用措施，又对量化疟疾传播模型的内容进行阐述，这是他建立的第二种疟疾传播模型，并在《自然》杂志上进行了描述。^[32]也正是数理部分，罗斯开始将自己的研究方法概括为疟疾之外的情况，试图以一种完全抽象的形式讨论流行病学问题。他将面对的不仅是疟疾，而且是所有传染病的变化。由于感染只是这些有机体发生事件中众多可能性的一种，因此罗斯在这本书中从一般性的角度对上述可能性事件进行讨论。^[26]

罗斯推导出一套定义发病率和流行模式的微分方程模型，可适用于一般的传染病。该模型有一系列参考点，用来描述人群中疾病的患病率，以及随着时间推移而出现的新病例数。同时可以测试预防性公共卫生措施或实际医疗干预措施是否会改变人口中疾病的流行率或新病例的发生率。这样的预测应用在当代的疟疾控制中仍然至关重要，并推动数理流行病学作为一门学科不断深化发展。（[16]，pp.242-243）罗斯在1921年对疟疾建模有了最后一次原创贡献，讨论了重复药物治疗对“治愈”疟疾

感染的作用和价值。^[33]

总之,在疟疾研究方面,罗斯建立起疟疾计量学作为流行病学分析的新工具,为之后昆虫传播疾病的流行病学提供了认识性基础。他从数学角度证明了减少按蚊的浓度会使得实际和潜在的累积效应均发生变化。这些模型也为计算疟疾传播的速度以及检查该流行病所需的物资和人员数量提供了支撑。进而,通过数理演算展示疟疾使政府付出了多大代价和成本,以及事先预防将会带来效果如何,可以从风险、预算方面为传染病预防的经济学分析发挥作用。

但比之于罗斯在发现疟疾传播奥秘方面所受到的关注和肯定,他在数理流行病学的开拓性贡献直到他去世后的20年才得到认可。在当时的环境下,罗斯对疟疾防治的数学分析并没有受到政治家和卫生健康工作者的重视,但他的研究结论和成果为后世的医学昆虫学家提供了参考和思路。1950年,麦克唐纳(George Macdonald)将罗斯的流行病学模型引入随机过程,形成“罗斯-麦克唐纳”模型(Ross-Macdonald model)。该模型已成为更广泛的蚊媒传染病传播和控制理论的基础,在蚊媒传染病预防策略的发展中发挥了核心作用。^[34]

结 语

疟疾传播奥秘的伟大发现得益于三个方面。首先,拉韦朗观察到疟原虫和曼森发现蚊子在丝虫病中的作用等前人成果为罗斯的研究奠定基础。罗斯沿着这个方向继续探究才于19世纪末揭开了疟疾传播的奥秘。其次,罗斯本人的智慧和可贵的坚持是研究工作者所不能缺少的品质。罗斯具有远见,拥有高超的技术技巧和耐心。前已述及,为破解疟疾传播的途径,他夜以继日地观察着显微镜下蚊子的微小细胞,长时段工作需要坚持不懈、专心致志的精神。罗斯对当时已有的疟疾知识、蚊子解剖方法等自学成才说明其具有迎难而上的胆识和勤奋好学的品格。这都是罗斯取得成功所具备的优秀品性。最后,科学研究的成功发现具有一定程度偶然性。事实上,在罗斯公布发现

后的几个月,包括格拉西(Giovanni Battista Grassi)在内的3位意大利人用其他实验得到了和罗斯相同的结论。此后罗斯与格拉西为优先权展开了争论,在诺贝尔评奖前夕,组委会任命著名微生物学家科赫(Robert Koch)作为仲裁员,最终科赫的仲裁有利于罗斯,并使之获奖。^[35]

在医学史上,罗斯的发现将永远具有珍贵的里程碑意义,他创造了在科学基础上控制疟疾的新方法。罗斯的控制重点是阻止蚊子叮咬和减少蚊子数量,这两项举措都是20世纪上半叶控制疟疾的关键手段。从更广泛的影响上说,罗斯的发现还具有突破性的意义,不仅应用于疟疾,还为研究其他昆虫和节肢动物的传染性疾病提供了基础,这些疾病亦是人类历史上可怕和颇具破坏性的敌人。例如,该成果影响了里德(Walter Reed)在1900年确立蚊子在传播黄热病中的作用。^[36]

罗斯对数理流行病学具有开创性贡献。他是一位杰出的生物统计学家,其推理清楚地表明,即使疟原虫和蚊子都没有完全消除,通过控制蚊子数量也可以有效地将感染率降低乃至消除。除了疟疾研究本身,罗斯还对纯数学和应用数学产生了深远的影响。“先验方法”包含了关于疾病传播机制的假设,旨在为人群中某种疾病的发病率或流行率提供预期值,然后可以与实际观察值进行比较。从这个意义上说,罗斯的方法具有鲜明的创造性与科学性。

回顾罗斯之后的世界性抗疟事业,他的防控举措仍然在不同时空发挥余热。随着20世纪中期杀虫剂DDT的出现,人类控制疟疾的方式发生了突然而深刻的变化,革命性的杀虫剂消除了对其专业知识和多样化实践的需求。但由于抗药性疟原虫和抗药性蚊子的出现,疟疾在全球卷土重来,其中属非洲地区最为严重。这不仅反映了疟原虫、蚊子和人类宿主不同种群相互作用的复杂性,也说明完善的公共卫生体系是防治疟疾的根本所在。世界卫生组织将药浸蚊帐、室内滞留喷洒、快速诊断测试和青蒿素联合疗法作为当代疟疾控制的战略核心。^[37]其中前两项着重于预防的手段均建立在罗斯的

发现和举措的基础之上。

罗斯在公共卫生工作中遇到的阻碍表明，必须有政治意愿，才能以适当的资源为基础，制定长期且行之有效的计划。罗斯的个体力量是渺小的，完善的公共卫生体系却是一个庞大的系统工程。而2021年6月30日世界卫生组织宣布中国正式获得消除疟疾认证再一次证明，坚定的政治意愿和强大的国家卫生系统可以消除这曾经作为主要公共卫生问题的疾病。这归功于近几十年来政府有针对性的持续行动、青蒿素联合疗法的推广、完善的公共卫生服务和有效的多部门联动合作，在全球消除疟疾史与中国公共卫生史上具有重要意义。

罗斯对于世界范围内控制疟疾需要长时间努力的预判无疑是正确的，人类与传染病的斗争是一场残酷而永无止境的战争。除了疟疾以外，还有很多传染病依旧是人类生存的大敌。尽管许多国家、国际机构以及个体进行了认真和持续的努力，但在当今全球化的浪潮下任何一个国家和个体都无法独善其身，要想实现罗斯、曼森和同时代其他传染病研究者们所期望的根除和广泛控制的目标，正如劳丽·加勒特（Laurie Garrett）在《失信：公共卫生体系的崩溃》一书中所言，“公共卫生需要——也必须——全球预防。”^[38]

[参考文献]

- [1] Ross, R. *Memoirs: With a Full Account of the Great Malaria Problem and Its Solution*[M]. London: John Murray, 1923.
- [2] Pappas, G., Kiriakou, I. J., Falagas, M. E. 'Insights into Infectious Disease in the Era of Hippocrates'[J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008, 12(4): 347-350.
- [3] Bynum, W. F. 'Mosquitoes Bite More Than Once'[J]. *Science*, 2002, 295(5552): 47-48.
- [4] World Health Organization. 'Global Malaria Control and Elimination: Report of a Technical Review'[EB/OL]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43903/9789241596756_eng.pdf. 2021-04-20.
- [5] Mendis, K., Rietveld, A., Warsame, M., et al. 'From Malaria Control to Eradication: The WHO Perspective'[J]. *Tropical Medicine & International Health*, 2009, 14(7): 802-809.
- [6] Carter, R., Mendis, K. N. 'Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria'[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2002, 15(4): 564-591.
- [7] Polu, S. L. *Infectious Disease in India, 1892-1940: Policy-making and the Perception of Risk*[M]. London: Palgrave Macmillan, 2012, 82.
- [8] Ross, R. *Poems*[M]. London: Elkin, Mathews & Marrot, 1928.
- [9] Ross, R. *The Child of Ocean. a Romance*[M]. London: George Allen & Unwin, 1932.
- [10] Ross, R. *The Spirit of Storm. a Romance*[M]. London: Methuen & Company, 1896.
- [11] Ross, R. *The Revels of Orsera: A Mediaeval Romance*[M]. London: John Murray, 1920.
- [12] Ross, R. 'The Encouragement of Discovery: a Proconary'[J]. *Science Progress in the Twentieth Century(1919-1933)*, 1924, 19(74): 306.
- [13] Ross R. 'Some Objections to the Haematozoic Theories of Malaria'[J]. *Medical Reporter*, 1893, 2: 65-71.
- [14] Manson, P. 'On the Development of Filaria Sanguinis Hominis, and on the Mosquito Considered as a Nurse'[J]. *Zoological Journal of the Linnean Society*, 1878, 14(75): 304-311.
- [15] Bynum, W. F., Overy, C. *The Beast in the Mosquito: The Correspondence of Ronald Ross & Patrick Manson*[M]. Amsterdam: Rodopi, 1998, 528.
- [16] Nye, E., Gibson, M. *Ronald Ross: Malariologist and Polymath: A Biography*[M]. London: Macmillan Press, 1997.
- [17] Ross, R. 'On Some Peculiar Pigmented Cells Found in Two Mosquitos Fed on Malarial Blood'[J]. *British Medical Journal*, 1897, 2(1929): 1786-1788.
- [18] Ross, R. 'Report on the Cultivation of Proteosoma, Labbé, in Grey Mosquitos'[J]. *The Indian Medical Gazette*, 1898, 33(11): 401-408.
- [19] Ross, R. 'Inaugural Lecture on the Possibility of Extirpating Malaria from Certain Localities by a New Method'[J]. *British Medical Journal*, 1899, 2(2009): 1.
- [20] Ross, R. *Mosquito Brigades and How to Organise Them*[M]. London: Longmans, Green and Co., 1902.
- [21] Ross, R., Annett, H. E., Austen, E. E. *Report of the Malaria Expedition of the Liverpool School of Tropical Medicine and Medical Parasitology*[M]. Liverpool: University Press of Liverpool, 1900, 37-43.
- [22] Anon. 'The Malaria Expedition to Sierra Leone'[J]. *British Medical Journal*, 1899, 2: 675-676.
- [23] Ross, R., Forman, R. H. 'Malaria Prevention at Mian

- Mir'[J]. *The Lancet*, 1909, 174(4479): 43-45.
- [24] Ross, R. 'The Prevention of Malaria in British Possessions, Egypt, and Parts of America: (Report to Section VII. of the Fourteenth International Congress of Hygiene and Demography Held in Berlin, September, 1907.)'[J]. *BMJ Military Health*, 1908, 10(3): 263-280.
- [25] Mushtaq, M. U. 'Public Health in British India: A Brief Account of the History of Medical Services and Disease Prevention in Colonial India'[J]. *Indian Journal of Community Medicine: Official Publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine*, 2009, 34(1): 6-14.
- [26] Ross, R. *The Prevention of Malaria*[M]. London: John Murray, 1911.
- [27] Ross, R. 'A Great Default'[J]. *Science Progress in the Twentieth Century (1919-1933)*, 1920, 14(56): 664-668.
- [28] Fine, P. 'Ross's a Priori Pathometry-a Perspective'[J]. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1975, 68(9): 547-551.
- [29] Ross, R. 'An Application of the Theory of Probabilities to the Study of a Priori Pathometry. Part I'[J]. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 1916, 92(638): 204-230.
- [30] Bradley, D. J. 'Epidemiological Models-Theory and Reality'[A], Anderson, R. M. (Eds.) *The Population Dynamics of Infectious Diseases: Theory and Applications*[C], Boston: Springer, 1982, 333.
- [31] Ross, R. *Report on the Prevention of Malaria in Mauritius*[M]. London: J. & A. Churchill, 1908.
- [32] Ross, R. 'Some Quantitative Studies in Epidemiology'[J]. *Nature*, 1911, 87(2188): 466-467.
- [33] Ross, R. 'The Principle of Repeated Medication for Curing Infections'[J]. *British Medical Journal*, 1921, 2(3157): 1-4.
- [34] Smith, D. L., Battle, K. E., Hay, S. I., et al. 'Ross, Macdonald, and a Theory for the Dynamics and Control of Mosquito-transmitted Pathogens'[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(4): e1002588.
- [35] Capanna, E. 'Grassi Versus Ross: Who Solved the Riddle of Malaria?'[J]. *International Microbiology*, 2006, 9(1): 69-74.
- [36] Bean, W. B. 'Walter Reed and Yellow Fever'[J]. *Jama*, 1983, 250(5): 659-662.
- [37] World Health Organization. 'World Malaria Report 2020: 20 Years of Global Progress and Challenges'[EB/OL]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>. 2021-05-21
- [38] 劳丽·加勒特. 失信: 公共卫生体系的崩溃[M]. 张帆、赵观音、赵婵娟等译, 北京: 国际文化出版公司, 2021, 17.

[责任编辑 王大明 柯遵科]