为了消灭疟疾我们没有必要消灭当地所有的“疟蚊”---我们仅需要把它们的数量减少到某一定量。

[英] 罗纳德·罗斯爵士 (Sir Ronald Ross), 《疟疾预防》1911 年

数学流行病学的目的是将生物的和间接的数据合而为一。

[英] 乔治·麦克唐纳(George Madonald), 《疟疾的流行和控制》1957 年

疟疾是怎样传播的？

----- 罗斯-麦克唐纳模型与数学流行病学历史简介

阮士贵

美国迈阿密大学(University of Miami) 数学系教授

1、疟疾的历史与现状

疟疾是一种很古老的疾病，见诸文字记载的疟疾流行历史就长达 4000 多年。远在殷商时代，我国已把“疟”字作为疾病记录在甲骨文和青铜器上，战国末期已有关于疟疾流行季节的记述，《黄帝内经》已有疟疾症状的描述。这种疾病在我国俗称“打摆子”。在公元前二三世纪古罗马作家的作品中，也已经写到疟疾这种周期性的疾病。从公元四世纪开始，此病成了古希腊的地方病，一直广泛流传到十六世纪。英国沃波尔首相的儿子、书信作家霍勒斯·沃波尔 1740 年从罗马回到祖国后，无可奈何地感叹说：“有一种叫做 Malaria 的东西，每年夏天都要到罗马来杀人”。十九世纪末在印度的医院里，三分之一的病人都是疟疾患者。

疟疾的症状有间歇性的高烧、颤抖、贫血、黄疸，以及脾脏和肝脏肿大现象。在许多病例中，发现这种疾病会扩及大脑而导致身体控制失灵、意识不清及行为异常等。一旦疾病扩及脑部，则会造成死亡。疟疾曾给人类造成许多巨大灾难，甚至成为影响人类历史进程的重要因素。历史上不乏因疟疾暴发而造成重大军事行动失败的记录，三国时诸葛亮南征孟获，唐天宝中李宓攻打南诏，元朝大德年间出征滇南，还有清乾隆年间数度进击缅甸都因疟疾而受挫，有时竟会“及至未战，士卒死者十已七八”。1910年法国人在我国云南修筑滇越铁路，开工的第一年，从华北、两广等地强制征用的民工因疟疾死亡的就有5000多人；1919年云南思茅疟疾大流行，大量居民相继病死或逃亡，原来拥有4.5万人的县城到1950年建国时存活者只

有1000多人。2004年修订的《中华人民共和国传染病防治法》仍然将疟疾分为乙类传染病。有意思的是作者读中学时曾得过疟疾。

疟疾英文名为malaria，来自意大利文，原意为“鬼气”。在欧洲人们把这种疾病叫做“琴娇夫人症”。琴娇是秘鲁的西班牙总督夫人，她和她的丈夫在南美洲染上了这种病。用当地的土法将一种树皮熬汤服用，疾病居然治好了。这位总督夫人便成了第一个把金鸡纳树带回欧洲的人。直到十九世纪，欧洲人仍认为这种疾病是由恶劣气候造成的。这种流行于热带和亚热带地区的烈性传染病，在十九世纪以前，每年均有数亿人因感染而患病，病死者数百万。

1880年，法国医生查尔斯·拉韦朗(Charles Louis Alphonse Laveran)经过仔细研究，确定了疟疾系由“疟原虫”引起。1886年意大利科学家卡米洛·高尔基(Camillo Golgi)发现疟疾至少有两种不同形式：间日疟(间日发烧)和三日疟(每第四日发烧)。此外，他还观察到两种不同疟疾产生的成熟裂殖子(新寄生虫)数量不同，而且发烧与这些裂殖子的破裂和进入血管是同步的。1897年，英国医生罗纳德·罗斯爵士(Sir Ronald Ross)在一种“疟蚊(或按蚊)”的胃中找到拉弗朗描述的那种疟原虫。为此，拉弗朗、高尔基和罗斯分别在1907年、1906年和1902年获诺贝尔生理与医学奖(当然，高尔基这些工作只是他众多获奖工作的一部分)。有趣的是他们三人获奖的年份与做出工作的时间刚好倒过来，更有意思的是奥地利研究精神病的医生朱利叶斯·瓦格纳-姚雷格(Julius Wagner-Jauregg)通过疟原虫接种用疟疾发病时的高烧来治疗三期梅毒引起的麻痹性痴呆症，意外地获得了1927年的诺贝尔生理与医学奖。后来，瑞士化学家保罗·穆勒(Paul Hermann Müller)发明了DDT灭蚊，在1948年也获得诺贝尔生理与医学奖。

2、疟疾是怎样传播的？

十九世纪末期，疾病的细菌学说(许多人类的感染性疾病都是由活的微小生物所引起的)已广泛为世人所接受，有些科学家也相信疟疾由微生物引起的可能性高过神秘的瘴气，1880年在阿尔及利亚担任外科医生的法国人拉韦朗在检查疟疾病人血液时，注意到他们的红血球里有一种微生物存在，他坚信这个微生物(即疟原虫)就是引起疟疾的病原，他这个发现支持了疟疾是由细菌所引起的理念。

疟原虫是一种单细胞的原生动物，它比细菌复杂许多。拉韦朗的发现，是首次得知原生动物会引起人类疾病的例子，虽被许多科学家接受，但人们对疟原虫如何

传染疾病给人类仍毫无所知。许多科学家相信疟原虫存在于家庭用水中，之所以会感染疟疾是因为喝了被疟原虫污染的水。罗斯后来以亲自饮用大量遭蚊子污染的水而没有染病，来驳斥这个说法。也就是这点使罗斯开始深入研究疟疾。

罗纳德·罗斯1857年出生在印度檳木兰的一个苏格兰军人家庭，母亲是印度人。当时，疟疾正在全世界肆意横行。在印度医院里的病人三分之一是疟疾患者，每年死于疟疾的达100万人以上。檳木兰位于喜马拉雅山南麓海拔5500米的群山中。每年一到夏季，便蚊蝇孳生，疟疾就开始流行。罗斯的母亲很怕他传染上疟疾，总是把他关在家里，不允许他上街去玩，但好动的小罗斯总是偷偷地到街上去玩。母亲没有办法，只好吓唬地说：“我们这条街几乎家家都有人得了疟疾症，你要是染上了那可怎么办呢？”没等母亲说完，罗斯小脑袋里蹦出了一个问题：“难道疟疾是疟疾病人传染的吗？”母亲被他问得张口结舌，答不上来。

那么疟疾到底是怎样传染开的呢？

1874年罗斯进了圣巴塞罗缪医学院学医。大学毕业后他得到了皇家外科学会会员的执照，在轮船上当了一名外科医生。几年以后参加了印度马德拉斯医疗服务团，来到了疟疾流行的印度。罗斯很想通过自己的实验来验证拉韦朗所发现的疟疾微生物“疟原虫”。他用各种办法弄来了身患疟疾的印度人的鲜血，并放在显微镜下进行观察，结果却没有找到什么东西。

“拉韦朗一定弄错了，可能根本没有什么疟疾微生物！”罗斯得出了这种错误的结论。于是他接连写了四篇论文，力图证明疟疾是由于肠功能紊乱而引起的。这就是罗斯研究疟疾的开端。应该说，这是一个糟糕的开端，但幸亏在后来他很快就摸索到了正确的道路，终于取得了成功。1894年罗斯回英国度假，在伦敦他遇见了热带医学的老前辈，香港大学的创始人，一位相当有名的英国医生帕·曼森爵士(Patrick Manson)。曼森及时纠正了他的错误。

曼森把罗斯带到他的诊所，拿出拉韦朗发现的疟疾微生物给他看。罗斯看见这种苍白的疟疾微生物身上存在着一种黑色素。他们把这些疟疾微生物放进人的血液里，看到这些微生物在红血细胞里变成一队球状体，然后从血细胞里跑出来。罗斯对于疟原虫在血液里具有如此神秘的活动感到极为惊异，目不转睛地观察着：这些小球离开红血细胞之后，突然变成了新月形，然后又长出二条、三条、四条、……有时甚至是六条鞭子；这些鞭子抽打着蜷曲着，就像章鱼的触角一样。

“罗斯，这就是疟疾微生物，在没有患疾病的人身上，你是决不会找到它的。

如果它们在疟疾病人的血管里，这时候病人就要发冷了。”曼森向他说明。“让我伤脑筋的是，它是怎样从一个人身上传到另一个人身上去的呢？”

在即将离开英国回印度之前的一天，罗斯和曼森在牛津路上散步。曼森向罗斯谈起了他的关于疟疾传播途径的设想，他说：“罗斯，我有一个理论，我认为蚊子会传播疟疾。”罗斯不置可否。那么蚊子到底是怎样传播疾病的呢？这位老医生，畅谈起他想入非非的设想：“蚊子吸疟疾病人的血，血里含有的那些新月形的东西，它们然后进入蚊子的胃，并且长出那些鞭子，鞭子摆动，脱离新月形物体，进入蚊子身体，……鞭子变得坚硬，像炭疽菌的芽胞，……蚊子死了，落到水里，人又喝着死蚊子做的汤，于是就得了疟疾。”曼森的想法非常离奇的，但罗斯听得津津有味。他想，如果能够证明疟疾真是由蚊子真是传播那该多好啊！找到罪魁祸首，疟疾就完全可以根除掉了。曼森接着说：“我老了，你还年轻。疟疾由蚊子传播，照这条思路研究下去，是完全可行的，你继续努力吧！”

罗斯决心沿着曼森所发现的路线走下去。1897年6月，他来到印度锡康德拉巴德的贝贡佩特医院。他捉到了三只褐色的蚊子，让他们在蚊帐里吸疟疾病人的血，然后再去观察蚊子的胃。他切开了一只蚊子的胃，不存希望地开始观察蚊子的胃壁。胃壁那整齐的细胞，好像铺在路上的石块。他机械地俯视着显微镜筒，忽然间，有一种非常奇怪的东西引起了他的注意。这是什么？在平铺的胃壁细胞间，出现了一个奇妙的环状体，直径约二千五百分之一英寸。又有一个！真是要命！天气太炎热，他观察不下去了……第二天，他又继续解剖蚊子的胃。最后两只蚊子中的一只，四天前吸过疟疾病人的血，现在它的胃壁也存在同样的环状体，清晰得比胃细胞的轮廓还要明显，而在每一环状体上都有一个黑色小颗粒。这又有一个这种奇形怪状的东西，噢，还有一个……”他数了数，共有十二个。这环状体上的黑色素，很像他见过的人体血液中的疟疾微生物身上的黑色素。天气真热，罗斯直打呵欠。于是回家去睡了一会儿。

当他一觉醒来，忽然有所醒悟：“蚊子胃壁里的环状体——这些带黑色素的环状体，一定就是在生长中的疟疾寄生物。蚊子吸过病人的血液之后，我如果多等一段时间，再杀死它，那么时间越长，这些圆状体就应该长的越大……如果它们是活的，它们一定会长大！”罗斯坐立不安起来，好容易等到第二天黎明。他切开最后一只蚊子，又看见胃里有许多曾看见过的环状体。

“一点不错！它们又在这里，一二三四……六……二十个，满身是漆黑的点

子，确凿无疑！唷，它们比昨天那只蚊子的环状体要大一些，真的在长！这一定是生长中的疟疾微生物！”他兴奋地自言自语。他即兴吟诗，满以为他的研究工作会赢得印度医疗服务团的支持和赞赏。但就在这关键时刻，他却接到印度医疗服务团的一封信，拆开一看，竟是一份调任书。上司叫他打起行李到印度北方去。那里蚊子数量不多，好容易捉到了几只，但又不肯叮人，天气冷得很，蚊子根本不活动。他无事可做，只能钓钓鳟鱼，治治生癣的病人。他在绝望中写信恳求远在美国的曼森帮忙。

在曼森的帮助下罗斯不久就离开了北方，南下到加尔各答，并到了一个条件很好的实验室里工作。他登广告招请帮手。来了一群各式各样皮肤发黑的人，他挑选了两个。第一个名叫穆罕默德·布克斯。第二个叫浦尔布纳，这个人在第一次拿到工资以后就溜之大吉了。就这样，罗斯就和穆罕默德开始着手工作了。他想在蚊子胃里再重新发现有黑点的环状体。穆罕默德到处侦察，在加尔各答的阴沟、水管和散发着臭气的储水池中捉蚊子。他捉到的蚊子很多，有灰色的、褐色的、绿色而翅膀有圆形斑点的，各式各样。

有一天，罗斯忽然发现鸟也会生疟疾，并且鸟的疟疾微生物很像人的疟疾微生物。他想：“为什么不能拿鸟来试试呢？”于是他让穆罕默德再去捕捉麻雀、云雀和乌鸦。他们把这些鸟关进笼子，放在床上，拉上蚊帐。穆罕默德睡在几张床铺之间的地板上，看守着这些鸟，以防止猫进来吃掉它们。1898年的一天，罗斯来到实验室，把10只灰色蚊子放进关着3只云雀的笼子里，这些云雀正患疟疾，血里充满了疟疾微生物。这十只蚊子叮了云雀吸饱了血。3天之后，罗斯解剖了这些灰色蚊子的胃壁，发现鸟的疟疾病原，在蚊子的胃壁里生长着。

接着，罗斯又做了一次实验。他向穆罕默德要来3只麻雀，其中一只是完全健康的，血里没有疟疾微生物；第二只里也很少有疟疾微生物；第三只却病得厉害，它的血液里挤满了黑点的微生物。罗斯把这三只麻雀分放在三个笼子里，在每一只麻雀笼子里都放进一小群蚊子。妙极了，蚊子纷纷飞向麻雀，吮吸麻雀的血，吸得饱饱的都飞不动了。这时，罗斯便将这些蚊子的胃解剖后，用显微镜进行观察，结果发现：那些吸过无病麻雀血液的蚊子，胃里没有那些带黑点子的环状体；叮过患病较轻的麻雀的蚊子，胃里有少量的环状体；而叮过重病麻雀的蚊子，胃里、食管里布满了带有漆黑的黑色素的环状体。当他切开最后一组蚊子的胃时，他发现这些环状体在胃里膨胀，在生长，它们开始像戳出胃壁的疣突。

“这些疟疾微生物从蚊子的胃里又到哪里去呢？它们是怎样进到另一只未患疟疾的鸟的体内的呢？”罗斯又开始思考着这一问题。这一问题在他脑海中萦绕，使他寝食难安。吃饭时想着这个问题，睡梦中还想着这个问题。

“还是到实验室去吧！让实验来回答。”他想。

六月的气温，使实验室里的温度达到摄氏38度以上。罗斯一边擦着额头上的汗一边在想：“疟疾微生物在蚊子胃壁里长成环状的体到哪里去了呢？”罗斯搬过显微镜，观察一只雌蚊的胃壁。这只蚊子吸过一只患疟疾的鸟的血已经7天了，他看见那个体裂开了。从体里跑出一大队古怪的纺锤形的线，向蚊子“螫针”的管子里进军。

“呀！疟疾微生物到了这里，是不是都这样呢？”罗斯接着又解剖了许多个叮过患疟疾的鸟的雌蚊，结果观察到的现象都一样：疟疾微生物由环状体长成体，成熟破裂后，射出这些纺锤来充满蚊子的全身，然后再进入蚊子的螫针。“那么，疟疾的传播是由蚊子的叮咬引起的了！”罗斯终于发现了传播疟疾病原的罪魁，弄清了蚊子传播疟疾的途径。

1898年6月25日，为了证实他的这一发现，他又做了一次实验。他让穆罕默德拿来三只没有生病的麻雀。当天夜里，罗斯亲眼看着穆罕默德把叮过有病麻雀的一群雌蚊，关进了无病麻雀的笼子里。一夜又一夜，罗斯守在旁边，坐立不安，咬着嘴唇，流着汗。他看着这些“魔鬼”叮着健康的麻雀，嘴里不停地咒骂着。几天以后，三只本来无病的麻雀得了病，全身充满了疟疾病原。罗斯兴奋极了。他写信把这件事告诉了曼森，告诉了在巴黎的疟疾微生物的发现者拉韦朗。他写了论文寄给一家科学杂志社和两家医学期刊。

曼森赶到正在爱丁堡举行的医学大会，向到会的医生介绍了罗斯的发现，医生们听得个个目瞪口呆。于是大会通过了一项决议：以大会的名义祝贺罗斯的这一划时代的发现。大会相信：这个研究结果对鸟是肯定的，那么对人也决不会例外。

不久，英国利物浦大学聘请罗斯去当教授。罗斯接受了聘请，离开了印度医疗服务团，乘船西行。当航船在埃及的亚历山大港靠岸时，他听说西非疟疾猖獗，便改变了主意，率领一个探险队深入西非，继续研究蚊子传播疟疾的问题。他们在那里奔波了三个月，终于在按蚊（又称疟蚊）的肠胃道中发现了人类疟疾原虫的卵囊，证实了人类的疟疾是由疟蚊传播的。

3、罗斯-麦克唐纳模型

尽管罗斯的成就得到了世人的赞誉，被封为巴斯勋位的上等爵士，荣获1902年的诺贝尔生理与医学奖等，但他在1908年出版的《毛利求斯疟疾预防报告》里关于控制疟疾的超时代的阈值结论(罗斯称之为疟疾定理)却不被大部分传染病学家接受。用 x 表示被感染人口的平均比率， m 表示当地每月人蚊子数，通过选取一系列的参数和参数值，罗斯得到如下的关系式：

$$x = 1 - \frac{40}{m}$$

我们可以看到，当 m 趋近于 40 时 x 趋近于 0。基于此，他得到的阈值结论就是：。。。为了消灭疟疾我们没有必要消灭当地所有的“疟蚊”--- 我们仅需要把它们数量减少到某一定量。

为了解释和证明这个阈值结论，罗斯在1911年出版的《疟疾预防》里构建了一个数学模型，该模型由两个常微分方程组成，分别代表被感染的人口和蚊子的变化率，用来描述疟疾的传播过程，特别是人和蚊子之间的交叉传染现象。

一方面，罗斯在1915 - 1917年间连续发表了多篇论文，考虑更一般的传染病模型，奠定了数学流行病学的基础。在这些文章里，罗斯提出了著名的三分法：

- (1) 长期波动的传染病；例如麻疯病或者肺结核，这些病与月份（季节）相关性不大，月与月之间的波动很小，但从较长的时间跨度来观察，可以看出这些传染病的长期走势。
- (2) 爆发性传染病；有许多传染病是常年都存在的，如麻疹，疟疾，痢疾等等，但平时并不严重。等爆发时，患病人数突然增加到平时的多倍。
- (3) 消失性传染病；有一些传染病平时基本上灭绝了，但一旦爆发起来势不可挡，如瘟疫，霍乱等。

罗斯认为，我们必须用不同的数学模型来刻划和处理不同种类的传染病。从方法论来看，主要有逆向法和正向法。逆向法就是基于当前观察到的数据，反过来构建满足这些数据的微分方程。而正向法则是先根据理论设计微分方程，再用现实数据来拟合，如果结果能够被接受，则方程就能被用于预测类似的传染病。1929年索普（M.A.Soper）第一个提出解释麻疹周期性爆发的模型。从此以后，大量的数学模型涌现了出来。例如，1927年克马克(W.O.Kermack)和麦肯迪克(A.G.McKendric)将罗斯的阈值结论进一步数学化，建立了所谓的封闭团体传染病传播规律的“阈值定理”，这个定理指出了影响微分方程模型最后稳态（也就是传染病是否爆发）的

阈值。令人不可思议和无法接受的是，从那以后一直到现在的大量数学流行病学方面的文献中，一方面人们把建立阈值定理的原始思想不正确地归功于克马克和麦肯迪克，而对数学流行病学的鼻祖罗斯的工作只字不提，另一方面人们又把克马克和麦肯迪克原始模型的一个特例称为克马克-麦肯迪克模型。我们在这里给年轻读者的忠告是：请不要再这样跟在别人后面人云亦云地写论文，请用科学的尊重历史的态度和方法去自己查文献，认认真真地做学问。

另一方面，在罗斯的开创性工作之后关于疟疾的数学建模研究如同进入了漫长的冬眠期，近40年几乎毫无进展。一直到1957年，同蚊子打了20多年交道的英国专家乔治·麦克唐纳(George Madonald)进一步完善了罗斯的疟疾模型，第一次引入了基本再生率(basic reproduction rate)的概念(它表示由一个典型的染病个体,在其整个病程内,在非感染人口中所产生的二次感染的个体的期望数)，并详细分析疟疾传播的各个因素。假设人口和蚊子的总数为常数，分别记为H和M，则 $m=M/H$ 为人均蚊子数。 a 为单位时间内人被蚊子咬的次数， b 为人被蚊子咬了以后被感染的概率， c 为蚊子咬了病人以后被感染的概率， r 为病人的治愈率， μ 为蚊子的死亡率。如果 $x(t)$ 和 $y(t)$ 分别表示被感染的人和蚊子的在 t 时刻的百分比，则罗斯-麦克唐纳模型可以写为如下常微分方程组

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -ry + abm(1-x)y \\ \frac{dy}{dt} &= -\mu y + acx(1-y)\end{aligned}$$

该模型的基本再生率为

$$R_0 = \frac{a^2bcm}{r\mu}$$

当 $R_0 < 1$ 时，模型有一个稳定的平凡平衡点(0, 0)即无病平衡态；当 $R_0 > 1$ 时，模型有一个稳定的正平衡点 $((R_0-1)/(R_0+ac/\mu), (R_0-1)/(R_0+abm/r))$ 即地方病平衡态。数学流行病学的基本方法是调控各个模型参数使得 $R_0 < 1$ ，从而达到控制甚至根除疾病的目的。麦克唐纳将 R_0 对各个模型参数的依赖性进行了敏感性分析，这些分析结果被进一步用来比较使用杀幼虫剂，杀成虫剂，蚊帐等措施对减少 R_0 的不同效果，从而提出合理可行的控制、预防和根除疟疾的方法和措施。

必须指出的是，罗斯的阈值结论和麦克唐纳控制基本再生率的结论是一致的。为了到达 $R_0 < 1$ 我们可以采取使用抗疟药、蚊帐、杀幼虫剂，杀成虫剂等多种措施，而需要强调的是，把蚊子的数量减少到某一定量足够根除疟疾，也就是没有必要

消灭当地所有的蚊子。

4、疟疾的现状---任重道远

罗斯和麦克唐纳的工作对当时的全球性疟疾控制和根除项目具有不可估量的指导意义。结合穆勒的 DDT 灭蚊法，到了上世纪五十年代末，全球已有近 40 个国家彻底根除了疟疾，以至于世界卫生组织乐观地把原来的《疟疾控制规划》改为《疟疾消灭规划》，但此后全球疟疾流行的状况特别是欧美国家禁用 DDT 使这一规划受挫，于是 1978 年举行的第 31 届世界卫生大会又不得不正式通过《把〈疟疾消灭规划〉改回〈疟疾控制规划〉的决议》，其中很重要的一点就在于，疟原虫在不断变化中千方百计地对抗药物对它的抑制，以至疟原虫的抗药性问题至今未能完全解决，抗疟药的研制已成人类与疟原虫斗争的一场马拉松竞赛。1979 年中国医学家以中草药青蒿素为原料，研制出一种抗疟药，在对抗抗药性方面有所突破。

1983 年科学家首次成功克隆疟原虫基因，找到导致抗药性的变种基因；2002 年科学家成功地绘制按蚊和疟原虫基因图谱；2005 年 3 月英国《自然》杂志刊登的由英国、肯尼亚和泰国专家合作撰写的一份研究报告指出，全球每年感染疟疾的人数已超过 5 亿，是世界卫生组织估计数字的两倍；疟疾对人类的威胁被大大低估，它已成为发展中国家人群健康的最大杀手。疟疾对儿童最具威胁性，虽然其患者大多在非洲，但科学家怀疑东南亚和西太平洋地区的儿童也面临严重威胁。研究报告还指出，非洲、东南亚和西太平洋地区的疟疾感染情况比先前评估的还要严重，其中被视为最致命的恶性疟原虫感染病例，有四分之一出现在这些地区，疟疾感染高危群体人数多达 22 亿，这一数字已超过世界人口的三分之一，在一些国家，例如非洲的马拉维，疟疾已成头号杀手，每年它夺走人类生命的数字甚至超过艾滋病。然而，疟疾却远未如艾滋病那样引发人们关注，并且，在非洲疟疾和 HIV 的双重感染非常令人担忧。更重要的是，虽然疟疾在某些地区已被消灭，但由于人口迁移、环境破坏、全球变暖、疟原虫的抗药性、后天免疫等因素，疟疾已对人类安全构成威胁，全球性地控制和根除疟疾变得越来越难。

参考文献

1. R. M. Anderson and R. M. May (1991), *Infectious Diseases of Humans] Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
2. N. T. J. Bailey (1982), *The Biomathematics of Malaria*, Charles Griffin, London.

3. P. E. M. Fine (1975), Ross's *a priori* pathometry – a perspective, *Proc. Roy. Soc. Med.* **68**: 547-551.
4. W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1927), Contributions to the mathematical theory of epidemics – I, *Proc. Roy. Soc. A.*, **115**: 700-721.
5. G. Macdonald (1957), *The Epidemiology and Control of Malaria*, Oxford University Press, London.
6. R. Ross (1909), *Report on the Prevention of Malaria in Mauritius*, Churchill, London.
7. R. Ross (1911), *The Prevention of Malaria*, 2nd ed., Murray, London.
8. R. Ross (1915), Some *a priori* pathometric equations, *Brit. Med. J.*, 1: 546-547.
9. R. Ross (1916), An application of the theory of probabilities to the study of *a priori* pathometry – I, *Proc. Roy. Soc. A.*, **92**: 204-230.
10. R. Ross and H. P. Hudson (1917a), An application of the theory of probabilities to the study of *a priori* pathometry – II, *Proc. Roy. Soc. A.*, **93**: 212-225.
11. R. Ross and H. P. Hudson (1917b), An application of the theory of probabilities to the study of *a priori* pathometry – III, *Proc. Roy. Soc. A.*, **93**: 225-240.
12. R. W. Snow, C. A. Guerra, A. M. Noor, H. Y. Myint and S. I. Hay, The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria, *Nature*, **434**, 214-217
13. 健康咨询 , 根治“瘴气” , 2007年3月27日
(<http://hi.baidu.com/yyzhy/blog/item/83f00987b030162bc65cc301.html>).
14. 阳光科普志愿者专版, 疟疾的历史--- 从神秘莫测到真像大白 , 2005年8月19日
(<http://www.hbvhbv.com/forum/dispbbs.asp?boardID=1010&ID=488780&page=28>) .