

接触猪职业人群和对照人群戊型肝炎感染率比较研究

郑英杰¹, 王于超¹, 张军³, 朱建福², 宋建根²,
高眉扬¹, 夏宁邵³, 王法弟², 姜庆五¹

(1. 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032;

2. 浙江省德清县疾病预防控制中心, 浙江省德清县 313200;

3. 厦门大学福建省医学分子病毒学研究中心, 福建省厦门市 361005)

摘要:近年来戊型肝炎(Hepatitis E, HE)被怀疑是一种人兽共患病,猪是其重要的宿主。通过在HE流行区比较接触猪人群和对照人群HE感染率,评价接触猪对人群的HE感染的风险。在浙江省北部某县采用限制研究对象的群组匹配的横断面调查,对同地区同年龄段的接触猪人群和对照人群进行问卷调查,采集血液并检测抗HE抗体。研究发现,接触猪人群和对照人群的年龄大致相当,但前者男性比例较高。接触猪人群抗HE抗体感染率(254/340, 74.71%)明显高于对照人群(319/512, 62.30%)。经过分层分析和多因素非条件Logistic回归分析,平衡性别和年龄因素后,接触猪仍能增加约50%人群的HE感染风险。随着接触年数的增加,其风险也增加,接触猪5~14年和15年以上人群分别比对照人群增加65%和157%的HE感染风险。接触猪人群男性、女性和合计的标化感染率分别为72.30%、65.67%和70.92%,均高于对照人群(69.87%、51.82%和60.80%),尤其以女性更为明显。在HE流行区,接触猪可能增加人群HE感染风险,对女性的影响可能较大,随着接触猪年数的增加HE感染的风险也增加。由于本研究采用病因和结果同时出现的横断面研究,确切的接触猪和HE感染的关系需要建立合适的接触猪人群队列并结合详细的接触猪暴露调查得到阐明。

关键词:戊型肝炎;猪;横断面调查

中图分类号:R372.21;R512.6 文献标识码:A 文章编号:1000-8721(2005)06-0434-05

戊型肝炎(戊肝)是由戊型肝炎病毒引起,主要通过消化道传播的病毒性肝炎。临床表现类似甲型肝炎,但黄疸较为常见,一般呈良性经过,但孕妇感染病情较重,死亡率可高达15%~25%。戊肝常在非洲、亚洲和卫生及供水差的其他国家流行和暴发,散发病例在发展中国家和某些发达国家广泛存在。在卫生条件和卫生设施差的热带和亚热带国家,戊肝占散发性病毒性肝炎的50%以上^[1,2]。我国为戊肝高发区,自1982年起即发现戊肝病例,至今先后已有多次水型流行和食物型暴发的报道。最大的一次流行于1986年9月至1988年4月发生在新疆南部的和田、喀什和克孜勒苏三地州,波及23个县市,持续20多个月,共发病119280例,死亡近千人。对人民的生命健康造成了严重危害,并引起了社会广泛关注^[3]。2002~2004年卫生部传染病报告疫

情显示^[4],6种肠道传染病中,除了戊肝病例逐年以约40%的速度在增长外,均呈下降趋势。戊肝在各型肝炎中病死率最高,达3.6%。因此,我国已被列为因戊肝发病和死亡所致的经济负担最严重的国家之一^[2]。近年来,戊肝被怀疑是一种人兽共患病,其中猪是其主要的宿主^[5]。对戊肝非流行区猪相关职业人群和对照人群的研究表明,猪相关职业暴露可能增加戊肝感染的风险^[6,7]。这种关系在戊肝流行区是否同样存在,值得进行研究以确定戊肝流行区相应的防治策略。

材料与amp;方法

1 研究对象

接触猪人群定义为与生猪有接触的相关职业人群,包括猪饲养、屠宰、集市销售生猪产品以及注册兽医,有确定的生猪接触史,均为来自平原水网地区,即浙江省北部邻近上海的某县的当地常住居民。共调查农贸市场、屠宰场和兽医站各3个,养猪场11个,分别收集生猪销售、屠宰、兽医和养猪共4个职业的接触猪人群340例。

对照人群为与接触猪人群同县,并与接触猪人群所在乡镇毗邻的某镇某村的常住居民,家庭近半年来无饲养猪,不

收稿日期:2005-07-01,修回日期:2005-08-16

基金项目:复旦大学青年科学基金资助项目(JKF201001);福建省科技重大专项(2004YZ01)

作者简介:郑英杰,男,福建人,讲师,医学博士,研究感染性疾病流行病学

通讯作者:姜庆五,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室,上海200032。Tel/Fax: 86-21-54237435 E-mail: qwj@shmu.edu.cn

从事生猪相关行业的职业, 无接触猪的经历, 年龄范围与接触猪人群相同。调查该村 7 岁以上常住居民 1 792 例, 有 632 例在知情同意下提供 5ml 血液。该人群戊肝感染主要危险因素为性别和年龄, 研究结果将另文报道。其中满足上述条件的人群作为本次的对照人群, 共 512 例。

2 调查方法 采用列表式问卷分别对上述两类人群进行调查, 内容包括一般情况(如姓名、性别、年龄)和生猪暴露史。同时在知情同意下, 采集上臂肘正中静脉血 5.0ml。常规无菌分离血清, 经过分装后储存于 -70℃ 冰箱中待检。

3 检测方法与诊断标准 对所采集的上述两类研究对象的血清检测抗 HEV-IgG。所有试剂均由北京万泰生物药业有限公司提供的同一批号试剂(试剂批号: 20050504), 严格按照试剂盒说明书操作。以检测标本的 OD 值不小于 0.16 ± 阴性对照 OD 均值判断为阳性, 否则为阴性。

4 主要仪器 酶标仪为 Bio-Tek 公司 Elx800 uv, 洗板机为 Bio-Tek 公司 Elx50。

5 数据统计分析 在 EpiData3.02 建立调查表数据库和实验检测结果数据库, 进行双遍数据录入, 经核对无误后在 SAS8.0 软件中进行统计分析。

结果与分析

1 接触猪人群和对照人群背景特征比较

接触猪人群和对照人群分别为 340 例和 512 例, 均来自平原水网地区, 即浙江省北部邻近上海的同一县。由表 1 可见, 两个人群的年龄范围、总体平均年龄和分性别平均年龄大致相当, 经过 *t* 检验或 *F* 检验无统计学差别; 但接触猪人群男女性别比 (5.0: 1) 明显较对照人群 (0.9: 1) 高, 有统计学差别 ($\chi^2 = 111.8, df = 1, P < 0.0001$)。

表 2 接触猪与人群戊肝感染关系的分层分析

Table 2 Strata analysis on the relationship between swine contact and infection of hepatitis E

Variable	Swine contact population			Control			OR and 95% confidential limits
	No. tested	Positive no.	Prevalence (%)	No. tested	Positive no.	Prevalence (%)	
Gender							
Male	283	215	75.97	248	176	70.97	1.12 (1.02, 1.23)
Female	57	39	68.42	264	143	54.17	
Age (year)							
60-69	127	101	79.53	202	145	71.78	1.23 (1.12, 1.34)
40-49	119	93	78.15	151	93	61.59	
20-39	96	60	62.50	139	81	58.27	
Occupation ¹							
Slaughter	35	28	80.00				
Saler	212	158	74.53				
Raiser	45	30	66.67				
Veterinarian	48	38	79.17				
Working years ²							
25-	48	40	83.33				
15-24	97	81	83.51				
5-14	126	93	73.81				
0-4*	69	40	57.97				

* The range does not include 0, and the same in Table 3.

Statistical test: 1. $\chi^2 = 2.72, df = 3, P = 0.43$; 2. $\chi^2 = 19.7, df = 3, P = 0.0002$.

表 1 接触猪人群和对照人群的一般特征

Table 1 General characteristics of swine contact population and the control

Type of population	Gender	Total no. of cases	Age (years)	
			Mean ± SD	Range
Swine contact population	Male	283	46.59 ± 9.53	21-69
	Female	57	42.72 ± 7.73	31-63
	Total	340	45.94 ± 9.36	21-69
Control	Male	248	46.86 ± 10.66	20-69
	Female	264	46.91 ± 11.02	20-69
	Total	512	46.88 ± 10.84	20-69

Statistical test of average age between swine contact population and the control: $t = -1.35, df = 794, P = 0.17$;

Statistical test of average age by sex between swine contact population and the control: $F = 1.15, df = 2, P = 0.32$.

2 接触猪与人群戊肝感染的关系

2.1 两个人群戊型肝炎感染特征比较 在 340 例接触猪职业人群中, 抗 HEV-IgG 阳性者 254 人, 感染率 74.71%; 而在 512 例对照人群中, 抗 HEV-IgG 阳性者 319 人, 感染率 62.30%, 接触猪职业人群感染率明显比对照人群高 ($\chi^2 = 17.23, df = 1, P < 0.0001$)。

在接触猪职业人群中, 男性戊肝感染率高于女性, 猪饲养、屠宰、集市销售生猪产品和注册兽医中, 以养猪人群戊肝感染率较低, 但无统计学差别。不同年龄组和从业年数感染率有明显差别, 存在着随着年龄或从业年数的增加而升高。

在对照人群中, 男性明显具有比女性更高的戊肝感染率; 随着年龄的增加, 戊肝感染率也呈增加的趋势, 但无统计学差别 ($\chi^2 = 1.85, df = 2, P = 0.397$)。

2.2 接触猪与人群戊肝感染关系的分层分析 分别以性别和年龄分层后比较接触猪与人群戊肝感染的关系。由表 2 可见,以性别分层后,接触猪与人群戊肝感染关系的 OR 值为 1.12(1.02、1.23);以年龄分层后,猪接触与人群戊肝感染关系的 OR 值为 1.23(1.12、1.34)。可见,不管是进行性别还是年龄均衡,接触猪均能增加人群戊肝的感染风险。

2.3 接触猪与戊肝感染关系的的多因素 Logistic 回归分析

以戊肝感染状态(1: 感染, 0: 非感染)作为因变

表 3 接触猪与人群戊肝感染关系的的多因素非条件 Logistic 回归分析结果

Table 3 Multiple factor non-conditional Logistic Regression analysis on the relationship between swine contact and infection of hepatitis E

Variable	Comparison	Reference	Degree of freedom	Parameter estimated	Standard error	χ^2	P value	OR	95% confidential limits	
									Lower	Upper
Intercept			1	0.78	0.11	52.07	< .0001			
Gender	Male	Female	1	0.30	0.08	13.76	0.0002	1.82	1.33	2.50
Age(year)	40- 49	20- 39	1	0.18	0.11	2.94	0.0862	1.47	1.02	2.12
	50- 69		1	0.02	0.11	0.05	0.8273	1.26	0.86	1.84
Population	Population contact with swine for 0- 4 years	Control	1	- 0.60	0.20	8.51	0.0035	0.73	0.43	1.24
	Population contact with swine for 5- 14 years		1	0.22	0.18	1.43	0.2313	1.65	1.04	2.60
	Population contact with swine for more than 15 years		1	0.66	0.20	10.67	0.0011	2.57	1.52	4.33
Swine contact population (total)								1.55	1.12	2.16

2.4 两个人群戊肝标化感染率比较

从国家统计局获得 2003 年年龄在 20~ 69 岁之间的全国人口数据作为标准人群,对两个人群进行戊肝感染率的年龄和性别的直接标化。由图 1 可见,接触猪人群的戊肝感染总体、男性和女性的标化率均高于对照人群,以女性较为明显。

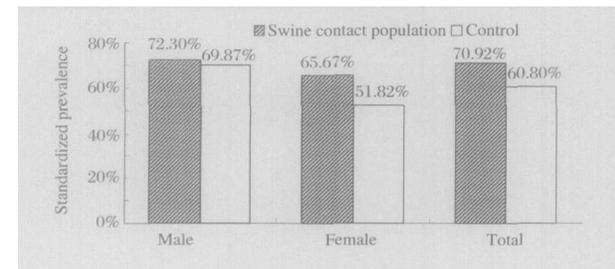


图 1 接触猪人群和对照人群的标化感染率比较

Figure 1 Comparison of standardized prevalence between swine contact population and the control

讨 论

近年来,戊肝可能是一种人兽共患病的假设正

得到越来越多的关注^[1- 2,5- 7]。戊肝病毒随着水系的流向而播散的特征,污染严重的外环境如屠宰场污水、猪圈外排水道、污染的食物(贝壳类、鹿肉、猪肉和超市的猪肝等)以及动物粪便等,现有采用针对甲型肝炎的杀灭措施仍不能有效控制戊肝病毒,人与动物的亲密关系等等,提示着验证这种假设对戊肝的防治将具有重大影响。

已经累积了较多的病毒学和动物实验证据支持这种假设^[5,8],但评价动物接触对人群戊肝感染风险的人群流行病学资料有限,主要通过人群戊肝抗体感染率的比较来进行^[6,7]。在戊肝非流行区,Meng^[6]和 Drobeniuc^[7]等通过横断面调查均分别发现,猪场职工、猪兽医可以增加约 50%~ 100%的戊肝感染风险。

类似于戊肝非流行区^[6- 10],戊肝流行区猪相关职业人群也具有较高的戊肝感染率^[11]。但由于猪相关职业人群具有特殊的背景特征,如来自多个地区、男性较多、年龄组较窄等等,而这些因素作为影响戊肝感染的重要因素已经在一般人群、特殊人群

(献血员、血液透析者等) 得到支持^[8, 11-14]。同时猪相关职业人群中个体接触方式和接触频率上也有相当大的差别^[6], 因此应该首先分析猪相关职业人群较高的戊肝感染率是否是因这些因素所致。同时, 近年来随着对戊肝研究的深入发现^[15-20], 线性表位的戊肝抗原用于戊肝抗体的检测在发病 1 年后已经有约 29% 检测不出, 而具有构象型表位的戊肝抗原能够自发形成同源多聚体, 对戊肝急性血清和恢复期血清均有很强的反应性, 用于戊肝抗体的检测优于线性表位, 在恒河猴模型和人群戊肝抗体持久性研究得到证实, 提示着以具有构象型表位的戊肝抗原制备的抗体检测试剂适合于人群戊肝流行病学研究。本研究在戊肝流行区应用具有构象型表位的戊肝抗原所制备的抗体检测试剂, 以与猪相关的产、供、销以及兽医作为比较组, 通过限制地区、年龄、是否接触等设立一般人群对照组, 并进行分层、标准化和多因素分析等手段对这些因素进行平衡, 以正确评价接触猪和人群戊肝感染的关系。

研究发现, 同地区同年龄段的接触猪人群戊肝总感染率为 74.71%, 明显高于年龄段相同的对照人群(62.30%)。在平衡性别和年龄的影响后, 接触猪人群仍然比对照人群约高出 50% 的戊肝感染风险, 这与非流行区的结果大致相似^[6,7]。有研究表明^[6-7, 11], 从业年限是影响接触猪人群戊肝感染的最重要的因素之一, 长期、频繁的接触猪对维持着该人群戊肝感染及其水平起着重要作用。本研究也发现, 戊肝感染的风险随着接触猪年数的增加而上升, 接触猪 5~14 年人群比对照人群增加 65% 的戊肝感染风险, 而接触猪 15 年以上人群增加 157% 的风险。

本研究虽然发现在四类接触猪职业人群中养猪人群的戊肝感染率最低, 但无统计学差别。Meng 等^[6]也发现, 不同类型的兽医中戊肝感染率也没有明显差异, 也与兽医和猪相处的时间长短无关。而 Drobeniuc 等^[7]则发现接触猪方式与戊肝感染密切相关, 某些与猪及其排泄物密切接触的方式, 如清洗猪棚和/或协助猪接生等, 能够增加 146% 的戊肝感染风险^[7]。在本次调查中, 有 96 例(包括戊肝抗体阴性的 18 例)于 2003 年也进行过调查, 这 18 例中出现戊肝抗体阳转 2 例, 均为猪销售商, 年平均阳转率为 5.56%。这些结果提示, 对接触猪方式进行详细的调查有助于阐明接触方式对戊肝感染的影响。

经性别和年龄标准化后, 男性、女性和总体接触猪人群的戊肝标化感染率均比对照人群要高, 男性接

触猪人群约高 3% 左右, 而女性高约 15%, 提示接触猪对男性接触猪者的影响小于女性。这种对性别不同影响的解释可能为: (1) 对照人群中男女性感染率的差异可能是其性别角色在社会活动中的作用不同所致, 男性接触到猪相关职业环境以外的戊肝污染物的机会更多, 绝大多数的戊肝易感者已经感染。同时也提示猪场内、外环境中均存在着戊肝污染源; (2) 感染率较低的女性对照人群, 如进入接触猪环境, 则可能因为较多的易感者在接触猪相关职业环境中的戊肝污染物后进一步感染。从而提示接触猪可能是戊肝感染的危险因素; (3) 接触猪人群以及男性一般人群中, 仍然有约 25%~30% 的戊肝易感者, 特别是接触猪人群中从业年限已经在 15 年以上者, 仍然有 16.6% 的戊肝易感者, 这可能提示, 个体不同的暴露方式及其频率^[7], 或是人群戊肝抗体水平下降到试剂的检测限以下^[20], 或是个体存在着不同的戊肝遗传易感性, 如某些免疫基因(如 IFNG 基因)的多态性可能与戊肝感染有关^[21], 值得深入研究。

本研究通过群组匹配的横断面研究, 在戊肝流行区发现接触猪可能增加接触人群约 50% 的戊肝感染风险; 随着接触年数的增加, 其风险也增加; 接触猪对女性的影响可能大于男性。由于研究采用病因和结果同时出现的横断面研究, 同时在暴露因素的调查上较为简单, 确切的结论需要建立合适的接触猪人群队列研究, 并结合详细的接触猪暴露调查得到阐明。

参考文献:

- [1] Smith J L. A review of hepatitis E virus [J]. J Food Protection, 2001, 4: 572-586.
- [2] Worm H C, Wirnsberger G. Hepatitis E Vaccines: Progress and Prospects [J]. Drugs, 2004, 64 (14): 1517-1531.
- [3] Zhuang H, Cao X Y, Liu C B, et al. Hepatitis E in China [J]. Gastroenterologia Japonica, 1999, 36: 135-138.
- [4] 卫生部. 卫生部法定报告传染病疫情 [DB]. <http://www.moh.gov.cn>
- [5] 郑英杰, 张军, 夏宁邵. 戊型肝炎是否为人兽共患病的讨论 [J]. 中国人兽共患病杂志, 2003, 19(6): 118-121.
- [6] Meng X J, Wiseman B, Elvinger F, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and the other countries [J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(1): 117-122.
- [7] Drobeniuc J, Favorov M O, Shapiro C N, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine [J]. J Infect Dis, 2001, 184(12): 1594-1597.
- [8] Purcell R H. Hepatitis E virus [A]. Fields B N, Knipe D M, Howley P M (eds). Fields Virology [M]. Lippincott-Raven,

- Philadelphia, 1996. 2831– 2843.
- [9] Meng X J, Dea S, Engle R E, et al. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in pigs from countries where hepatitis E is common or is rare in the human population [J]. *J Med Virol*, 1999, 59(3): 297– 302.
- [10] Hsieh S Y, Meng X J, Wu Y H, et al. Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus [J]. *J Clin Microbiol*, 1999, 37(12): 3828– 3834.
- [11] 曹海俊, 王法弟, 高眉扬, 等. 生猪屠宰销售职业人群戊型肝炎病毒感染危险因素研究[J]. *中国人兽共患病杂志*, 2004, 20(7): 607– 609.
- [12] 王延臣, 葛胜祥, 孙鲁民, 等. 戊型肝炎流行区病毒感染的特点[J]. *中国人兽共患病杂志*, 2004, 20(2): 147– 151.
- [13] 高东英, 彭耿, 朱家明, 等. 北京血站献血员戊型肝炎流行病学调查[J]. *病毒学报*, 2004, 20(4): 322– 325.
- [14] Lin D B, Lin J B, Chen S C, et al. Seroepidemiology of hepatitis E virus infection among preschool children in Taiwan [J]. *J Med Virol*, 2004, 74(3): 414– 418.
- [15] 李奎, 庄辉, 朱万孚, 等. 抗戊型肝炎病毒 IgG 和 IgM 抗体对诊断急性戊型肝炎的意义[J]. *中华内科杂志*, 1999, 38(11): 733– 736.
- [16] Zhang J Z, Ng M H, Xia N S, et al. Conformational antigenic determinants generated by interactions between a bacterially expressed recombinant peptide of the hepatitis E virus structural protein [J]. *J Med Virol*, 2001, 64: 125– 132.
- [17] Anderson D A, Li F, Riddell M A, et al. ELISA for IgG class antibody to hepatitis E virus based on a highly conserved, conformational epitope expressed in *Escherichia coli* [J]. *J Virol Meth*, 1999, 81: 131– 142.
- [18] Mast E E, Alter M J, Holland P V, et al. Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel[J]. *Hepatology*, 1998, 27: 857– 860.
- [19] Zhang J, Ge S X, Huang G Y, et al. Evaluation of antibody based and nucleic acid based assays for diagnosis of hepatitis E virus infection in a rhesus monkey model[J]. *J Med Virol*, 2003, 71: 518– 526.
- [20] 李新兰, 任晖, 梁新海, 等. 感染戊型肝炎 10 年后患者血清抗病毒抗体的检测[J]. *地方病通报*, 2002, 17(3): 14– 17.
- [21] Arora R, Saha A, Malhotra D, et al. Promoter and intron-1 region polymorphisms in the IFNG gene in patients with hepatitis E [J]. *Int J Immunogenet*, 2005, 32(3): 207– 212.

The Comparison on Prevalence of IgG-class Antibodies to Hepatitis E between Swine Contact Population and the Control

ZHENG Ying-jie¹, WANG Yu-chao¹, ZHANG Jun³, ZHU Jian-fu², SONG Jian-gen²,
GAO Mei-yang¹, XIA Ning-shao³, WANG Fa-di², JIANG Qing-wu¹

(1. Department of Epidemiology, School of Public Health, The Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Center for Disease Control and Prevention of Deqing County, Zhejiang 313200, China; 3. Research Center on Medical Molecular Virology in Fujian, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: Recently hepatitis E (HE) has been highly suspected as a kind of zoonosis, and swine plays an important role in its transmission. In order to evaluate population risk of hepatitis E through swine contact, the comparison on prevalence of IgG-class antibodies to hepatitis E between swine contact population and the control was conducted in hepatitis E endemic area. A group-matched cross sectional study was used to investigate the related background information on the two populations above and 5 millimeter blood was collected under informed consent and further tested with HEV IgG kits. From the study, the age distribution was similar between the two populations, but higher sex ratio was seen in swine contact population. The prevalence of IgG-class antibodies to hepatitis E was higher in swine contact population (254/340, 74.71%) than that in control (319/512, 62.30%), and the odd ratio (OR) and its 95% confidential limits in population risk of hepatitis E through swine contact was 1.55(1.12, 2.16) after adjustment of sex and age. Longer swine contact years increased this risk at 65% and 157% separately for the population with 5– 14 year swine contact and more than 15 years. And the standardized morbidity was higher in swine contact population than that in control, especially among the female swine contact population. Based on above, swine contact will probably increase the risk of population infection of hepatitis E, especially for the female, in hepatitis E endemic area. This risk increased with the time of swine contact. Due to the limitation of cross sectional study, a conclusive statement on the relationship between swine contact and population risk of hepatitis E will be clarified through the setup of suitable swine contact population cohort study and detailed investigation of swine exposure status.

Key words: hepatitis E; swine; cross sectional study

Corresponding author: JIANG Qing-wu, Tel/Fax: 86– 21– 54237435, E-mail: qujiang@shmu.edu.cn