

一起戊型肝炎暴发的血清流行病学调查

谈春荣 陈敏 葛胜祥 张军 胡梅 孙焕英 陈岩 彭耿 沈巍 张曼 夏宁邵

【摘要】 目的 了解一起戊型肝炎暴发的血清学特点。方法 对某单位在 10 d 内先后发病的 5 例急性黄疸性肝炎患者、在该单位食堂就餐的 1 675 人(暴发人群)及未就餐的邻近单位 883 人(对照人群)的血清在首发病例 26 d 后进行抗-HEV IgM 和 IgG 检测,数据进行统计学分析。结果 5 例患者抗-HEV IgM 和 IgG 均为阳性。暴发人群抗-HEV IgM 和 IgG 的阳性率分别为 8.7% 和 38.4%,而对照人群仅分别为 0.1% 和 28.6%,差别均有非常显著意义。暴发人群 145 例抗-HEV IgM(+)中,ALT 增高 32 例,明显高于 IgM(-)及对照;而抗-HEV IgM(-)的 ALT 增高比例并不高于对照人群。4 例患者系列血清检测见抗-HEV IgM 逐渐下降,感染后 4 个月多数转阴,而 IgG 在感染后第 2~3 个月达高峰,随后缓慢下降。暴发人群中抗-HEV IgM(+)的 IgG 平均水平最高,IgM(-)而 IgG(+)的 IgG 平均水平亦明显高于对照,提示暴发人群中既往感染者受到了免疫加强。暴发人群中抗-HEV IgM(+)者在性别及年龄组间差异无显著意义,但其中 ALT 增高男性的比例显著高于女性,而与年龄无关。结论 本次急性黄疸性肝炎的暴发由戊型肝炎病毒引起,与食源有关;抗-HEV IgM 和 IgG 不仅可用于临床病例诊断,也可用于人群调查;感染危险性与年龄及性别无关,但男性 ALT 增高更常见。

【关键词】 肝炎病毒,戊型; 疾病暴发流行; 血清学; 抗体

Serological characteristics of a hepatitis E outbreak TAN Chun-rong*, CHEN Min, GE Sheng-xiang, ZHANG Jun, HU Mei, SUN Huan-ying, CHEN Yan, PENG Geng, SHEN Wei, ZHANG Man, XIA Ning-shao. *Department of Clinical Laboratory, Beijing Railway General Hospital, Beijing 100038, China

Corresponding author: TAN Chun-rong, E-mail: crtan@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To look into the serological characteristics of a hepatitis E outbreak. Methods Sera from the first five patients with acute icteric hepatitis who developed the disease successively within ten days and the 1 675 employees routinely having their lunch in a dining hall of a department(outbreak population) were examined for anti-HEV IgM and IgG at 26th days after the outbreak, and the 883 employees of a neighboring department not having their lunch in the hall were selected as control (control population). Results The five patients were all positive for anti-HEV IgM and IgG. The positive rates of anti-HEV IgM and IgG in outbreak population were 8.7% and 38.4% respectively, both significantly higher than those in control population which were only 0.1% and 28.6%. The numbers with abnormal ALT in the 145 individuals with anti-HEV IgM(+) of outbreak population were significantly higher than those in the IgM(-) individuals of the same group as well as in control, while the abnormal ALT ratio in the IgM(-) individuals of the outbreak was not higher than that in control. The results from the four patients' serial sera showed that the anti-HEV IgM titers declined gradually and were undetectable at about 4th month after infection, and the IgG titers increased to peak in about 2-3 months after infection, then declined very slowly. The mean IgG titer of the anti-HEV IgM(+) individuals was significantly higher than that of the IgM(-) but IgG(+) individuals in outbreak population, and the latter was significantly higher than the IgG(+) individuals in control, which suggested that the post-infection individuals' immunities to HEV were boosted during the outbreak. There was no difference between sex or age groups for the anti-HEV IgM(+) ratio, but the abnormal ALT was much more frequent in the anti-HEV IgM(+) male than in the female, and no difference was observed between age groups. Conclusion The pathogen of the outbreak of acute icteric hepatitis was hepatitis E virus and associated with food intake. Anti-HEV IgM and IgG were used not only for diagnosis of hepatitis E but also for seroepidemiology in mass population. The attack risk was not associated with age or sex, but the abnormal ALT was much more frequent fresh infectors in male.

【Key words】 Hepatitis E, virus; Disease outbreaks; Serology; Antibodies

作者单位:100038 北京铁路总医院临床检验中心(谈春荣、陈敏、胡梅、孙焕英、陈岩、沈巍、张曼);厦门大学细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室(葛胜祥、张军、彭耿、夏宁邵)

通讯作者:谈春荣 E-mail: crtan@vip.sina.com

戊型肝炎(戊肝)是由戊型肝炎病毒(HEV)引起,经粪-口途径传播的疾病,临床表现与甲型肝炎(甲肝)类似,一般呈良性经过,病死率为1%~3%,较甲肝为高(约0.5%),尤其孕妇感染病情较重,死亡率可高达20%。我国是戊肝主要流行区之一,自1982年起即发现戊型肝炎病例,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年发生在新疆南,共发病119 280例,死亡近千人,引起了社会广泛关注^[1]。自2002年1月4日起,北京某机关单位连续出现5例急性黄疸性肝炎病例,经血清学调查,确定其为一起小范围内的食源性戊肝暴发,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 对象 2002年1月4日首例急性黄疸性肝炎患者发病后,在10 d内先后来自某机关单位的5例急性黄疸性肝炎住院患者(具有肝炎临床症状和体征,ALT均>1 000 U/L),均为男性,年龄(51±4)岁;在5例住院患者同一单位食堂就餐的职工1 675例(暴发人群);未在该食堂就餐的邻近其他单位职工883例(对照人群)。暴发人群男性1 178例,女性497例,年龄(43.5±10.4)岁;对照人群男428例,女455例,年龄(35.6±11.5)岁。在首发病例26 d后分3天集中采集两组人群血清进行甲、乙、丙、戊型肝炎病毒相关抗体的检测。

1.2 方法和试剂 血清抗-HEV IgG和IgM检测均采用ELISA方法,试剂由北京万泰生物药业有限公司提供,严格按试剂盒说明书并由专人进行操作。同时检测血清抗HAV-IgM、HBsAg、HBeAg、抗HBe、抗HBcIgM、抗HBc、抗HCV(试剂均购自上海科华公司)以及血清ALT(日立7150全自动生化分析仪,酶

连续检测法,试剂购自北京中生物生物工程公司)。

1.3 诊断标准 参照第十次全国肝炎会议(西安)制定的标准。ALT正常参考值:<40 U/L。

1.4 统计学方法 采用SAS6.01软件进行数据的整理与统计分析,数据录入和分析均经双遍复核。

2 结果

2.1 临床病例的血清学诊断 5例急性黄疸性肝炎住院患者,其抗-HEV IgG和IgM均为阳性,而甲、乙、丙肝的血清学指标均阴性,ALT均>1 000 U/L。初步认为这5例临床病例为急性戊型肝炎。

2.2 暴发人群与对照人群的肝炎病毒血清学检测 用抗-HEV IgG和IgM试剂进行HEV血清学检测,结果暴发人群抗-HEV IgM阳性率为8.7%,对照人群仅为0.1%;抗-HEV IgG阳性率在暴发人群中为38.4%,对照人群为28.6%,差异均有非常显著意义($P < 0.001$)(表1)。而两人群抗HAV-IgM和抗HCV抗体均未检出,HBsAg阳性率两组间差异无显著意义($P > 0.05$)。

2.3 抗-HEV IgM与ALT的关系 暴发人群共145例抗-HEV IgM(+)者中,ALT异常32例,明显高于抗-HEV IgM(-)者(50/1530)($\chi^2 = 100.5, P < 0.001$);而暴发人群中抗-HEV IgM(-)者的ALT异常比例并不高于对照人群(17/865)($\chi^2 = 3.72, P > 0.05$)。暴发人群抗-HEV IgM(+)者中,ALT异常者的平均IgM吸光度A值(1.655±1.233)要明显高于ALT正常者(0.964±0.727)($P < 0.01$)。在暴发人群82例ALT异常者中,50例抗-HEV IgM(-)而其ALT>100 U/L为4例(4/50),32例抗-HEV IgM(+)中有13例ALT高于100 U/L,其中7例超过300 U/L,差异有非常显著意义($\chi^2 = 15.4, P < 0.001$)。

表1 暴发人群与对照人群 HEV 血清学指标(例数和百分率)的比较

Tab.1 Comparison of serology of HEV between outbreak population and control population

分组 Groups	例数 Numbers	抗-HEV IgM Anti-HEV IgM		抗-HEV IgG Anti-HEV IgG		HBsAg	
		+	-	+	-	+	-
暴发人群 Outbreak population	1 675	145(8.7%)	1 530	644(38.4%)	1 031	66(3.9%)	1 609
对照人群 Control population	883	1(0.1%)	882	258(28.6%)	625	24(2.7%)	859
统计指标 Statistics		$\chi^2 = 78.4$ $P < 0.001$		$\chi^2 = 21.6$ $P < 0.001$		$\chi^2 = 2.5$ $P > 0.05$	

注: + 阳性, - 阴性 Note: + Positive, - Negative

2.4 戊肝患者的血清学动态变化 选取 4 例,先后采集 5 次不同时间的系列血清。观察其血清抗-HEV IgM 和抗-HEV IgG 在感染后不同时间的动态变化,结果见图 1。可见在感染 1 个月之后 IgM 含量已逐渐下降,但在 3 个月时仍为阳性,4 个月左右多数转阴,最长 1 例持续到感染后 5 个月;而 IgG 在感染后 2 个月左右仍呈上升趋势,约在第 2~3 个月时达高峰,随后缓慢下降,在感染后 5 个月时以 1:200 稀释度检测吸光度 A 值仍很高。

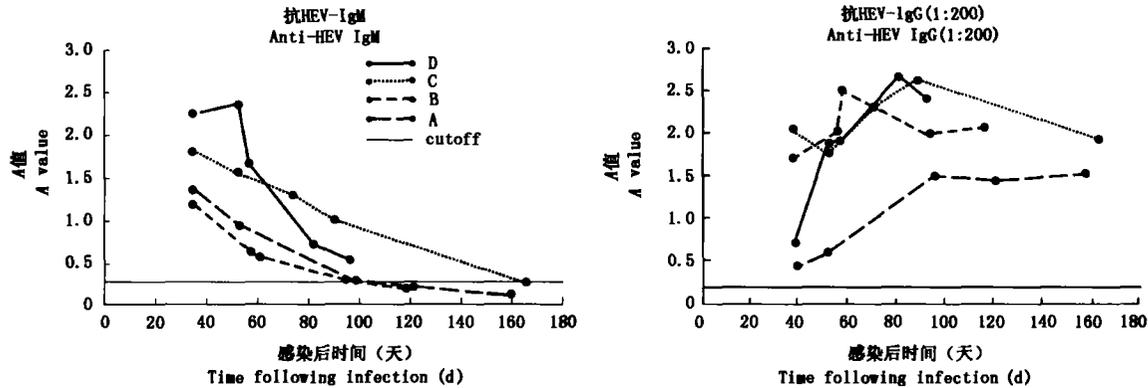
2.5 暴发人群中抗-HEV IgG 的情况 在暴发人群中,抗-HEV IgM (+) 者或(-)者的平均 IgG 水平都未见性别和年龄组间差异无显著意义 ($P > 0.05$),但抗-HEV IgM (+) 者的平均 IgG 水平要明显高于 IgM (-) 者 ($P < 0.001$),而且二者均比对照人群中 IgG (+) 者的平均 IgG 水平高 ($P < 0.001$) (表 2)。

2.6 暴发人群中性别、年龄与戊肝感染及 ALT 异常的关系 暴发人群中 145 例抗-HEV IgM (+) 者的年龄从 18~66 岁,在不同年龄组间及不同性别间抗-HEV IgM 阳性率并无明显差别,提示本次流行中 HEV 的感染与性别及年龄无关。在抗-HEV IgM

(+) 者中,其 ALT 异常者年龄从 29~59 岁,不同年龄间 ALT 异常的发生率也没有差别,但男性感染者中 ALT 异常的发生率 (32.3%) 却明显高于女性 (4.4%) ($P < 0.001$)。

3 讨论

2002 年 1 月 4 日起,某机关单位陆续出现多例急性黄疸性肝炎的住院患者,通过本研究获得的资料,基本确定这是一起小规模急性戊肝暴发流行,其主要证据包括:(1)来自同一机关单位在 10 d 内陆续出现的 5 例急性黄疸性肝炎患者,其临床症状与体征相似,流行病学调查显示患者有在同一食堂就餐史,ALT 均明显增高,进行肝炎病毒血清学检测,甲肝 IgM、乙肝表面抗原、乙肝 e 抗原、乙肝核心抗体 IgM 和丙肝抗体均阴性,而 5 例均可检出抗-HEV IgM 和抗-HEV IgG;(2)对该单位职工的普查发现抗-HEV IgM、IgG 的阳性率明显高于对照人群,IgM (+) 者中 ALT 异常的比例、ALT 异常的程度均明显高于 IgM (-) 者;(3)本次暴发的急性肝炎患者在感染中、后期采集的系列血清中可明显见到抗-HEV IgM



A~D: 病例; Cutoff: 试剂临界值
 图 1 戊肝患者在感染后不同时间的血清抗-HEV IgM 和 IgG 抗体的动态变化
 A~D: patients. Cutoff: cutoff of the kits

Fig.1 Dynamics of anti-HEV IgM and IgG in sera of hepatitis E patients following infection

表 2 不同人群抗-HEV IgG (+) 者的平均 s/co 值

Tab.2 Mean s/co value of anti-HEV IgG in positive individuals in different populations

组别 Groups	性别 Sex		年龄(岁) Age				总计 Total
	男 Male	女 Female	< 30	30~39	40~49	≥ 50	
IgM (+)	12.7 ± 3.4	13.0 ± 2.8	13.5 ± 2.0	12.9 ± 3.3	13.4 ± 2.7	11.4 ± 3.9	12.7 ± 3.3
IgM (-)	6.6 ± 4.5	7.1 ± 4.9	5.5 ± 4.2	6.2 ± 4.4	6.2 ± 4.5	6.5 ± 4.4	6.7 ± 4.6
对照人群 Control population	4.7 ± 3.7	5.6 ± 4.1	4.8 ± 3.5	4.8 ± 4.0	5.9 ± 4.7	4.9 ± 3.3	5.2 ± 3.9

逐渐消退、IgG 先升高后下降的动态变化；(4)暴发人群中 IgM(-)而 IgG(+)者的平均 IgG 水平明显高于对照人群，提示这些人中有相当一部分在本次暴发中通过接触病毒而获得了免疫加强。

HEV 感染人后的潜伏期为 3~8 周，平均 40 d 左右，本次人群调查采样的时间是在首例病例发现后第 26~28 天，而前 5 例患者的就诊时间分散在 10 d 中，因此推测接触传染源的时间应在调查前 5~6 周以前。总结本次戊肝暴发的基本特征，大致包括：(1)传染来源可能位于单位食堂，因发病者及抗-HEV IgM 阳性者均在该单位食堂就餐，调查发现外单位 1 例 IgM 阳性的肝功能异常者也有在该单位食堂就餐史，该单位食堂从业人员中也发现有抗-HEV 阳性、ALT 增高者；(2)病例就诊时间相对集中，除本调查发现的 ALT 异常者外，随后并未发现新的戊肝患者就诊，提示本次流行传染源的存在时间较为短暂；(3)本次流行中，抗-HEV IgM(+)145 例，罹患率为 8.7%，其中 ALT 异常人数 32 例，5 例 ALT 高峰在 1 000 U/L 以上，1 例死亡，但大多数为亚临床感染；(4)暴发人群中 IgM 的阳性率与性别和年龄无关，与本次流行行为单一传染来源的短暂共同暴露的假设相符，但男性 ALT 异常的发生率要明显高于女性，可能与男性摄食量大、食谱杂、个人卫生注意程度不及女性而病毒摄入量较大有关，但是否仅是病毒摄入量的差别还是另有其他生理基础值得进一步研究。

一直以来，戊肝诊断试剂的可靠性都未被国内外广大学者所认可。其主要障碍在于所采用的抗原难以模拟出天然 HEV 的主要的抗原表位。用此类抗原研制的 IgM 试剂其灵敏度难以满足临床需要，IgG 试剂则对既往感染和近期感染的区分能力较弱，而且多数既往感染者的抗体已消失或低于检测水平^[2,4]。利用这类试剂进行戊肝暴发调查往往因 IgM 试剂较低的灵敏度以及 IgG 试剂结果的不确定性而难以获得准确的结果，这导致病例、对照被错分组也成为戊肝感染危险因素调查可靠性的一大障碍。近年来随着具有戊肝病毒重要构象性表位的重组抗原的成功研制，戊肝的相关研究获得了较大的进展，利用此类试剂在许多传统的非戊肝流行地区的普通人群中以及多种动物体内发现了高于意料的特异性抗-HEV 抗体阳性率^[5-7]。最近国内学者也报道了此类抗原的成功研制，并用其研制出了抗-HEV

IgM 和 IgG 试剂，在大量实验感染动物系列血清、临床急性肝炎血清以及普通人群血清中均表现出了较好的特异性和灵敏度^[8-10]。本研究首次利用这两种试剂对暴发人群及对照人群进行了较为全面的血清学研究，获得了本次急性肝炎暴发的病原体为戊型肝炎病毒的较充分的血清学证据，并探讨了本次戊肝暴发的血清学特征，为今后戊肝诊断与防治策略的制定提供了可靠的参考数据。同时表明抗-HEV IgM 和 IgG 抗体不仅可用于临床病例诊断，也可用于人群调查，是戊肝临床诊断和疾病控制的良好血清学指标。

戊型肝炎主要流行于发展中国家，流行区常见食物型的小规模暴发。本次戊肝暴发发现了 145 例 HEV 新感染者，以及 32 例抗-HEV IgM 阳性的 ALT 异常者，暴发的规模较大，且出现了 1 例死亡病例，提示食源性戊肝暴发的预防控制仍应引起足够重视，加强对饮食从业人员及场所的相关监控具有重要的意义。

参 考 文 献

- 1 Zhuang H, Cao XY, Liu CB, et al. Hepatitis E in China. *Gastroenterologica Japonica*, 1999, 36: 135-138.
- 2 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. *中华内科杂志*, 1999, 38: 733-736.
- 3 Mast EE, Alter MJ, Holland PV, et al. For the Hepatitis E Virus Antibody Serum Panel Evaluation Group. Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel. *Hepatology*, 1998, 27: 857-861.
- 4 戎广亚, 孙杰, 周继文, 等. 戊型肝炎病人血清抗-HEV IgG 与 IgM 和 HEV RNA 的动态变化. *病毒学报*, 1998, 14: 268-270.
- 5 Li F, Riddell M, Seow H, et al. Recombinant subunit ORF2.1 antigen and induction of antibody against immunodominant epitopes in the hepatitis E virus capsid protein. *J Med Virol*, 2000, 60: 379-386.
- 6 Tsarev S, Tsarev T, Emerson S, et al. ELISA for antibody to hepatitis E virus based on complete open reading frame -2 protein expressed in insect cells: identification of HEV infection in primates. *J Infect Dis*, 1993, 168: 369-378.
- 7 Meng XJ. Novel strains of hepatitis E virus identified from humans and other animal species: is hepatitis E a zoonosis? *J Hepatol*, 2000, 33: 842-845.
- 8 Hang JZ, Ng MH, Xia NS, et al. Conformational antigenic determinants generated by interactions between a bacterially expressed recombinant peptide of the hepatitis E virus structural protein. *J Med Virol*, 2001, 64: 125-132.
- 9 葛胜祥, 张军, 彭耿, 等. 基于多聚化重组抗原的戊型肝炎病毒抗体 IgM、IgG ELISA 方法的建立及初步应用. *病毒学报*, 2003, 1: 74-82.
- 10 李新兰, 任晖, 梁新海, 等. 戊型肝炎患者十年后血清抗病毒抗体的检测. *地方病通报*, 2002, 3: 14-17.

(收稿日期: 2003-03-06)