

江苏省农村地区自然人群戊型肝炎感染状况的研究

张雪峰, 张 军¹, 刘社兰, 田 华, 许 可, 孟繁岳, 夏宁邵¹, 朱凤才

(江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210009; ¹厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 福建 厦门 361005)

[摘 要] 目的: 了解江苏省农村地区戊型肝炎病毒(HEV)感染的特征及相关影响因素。方法: 在江苏省部分农村地区, 以整群抽样的方式进行戊型肝炎感染的血清学横断面调查以及 1 年的随访性研究, 并对分离到的毒株进行基因分型, 同时调查感染的相关影响因素。结果: 横断面调查的 4 139 例自然人群中, 抗-HEV-IgG 阳性率为 52.0%, 男性阳性率显著高于女性, 各年龄组阳性率随年龄升高而增加。经 1 年的随访, 抗-HEV-IgG 年阳转率为 11.6 %, 20 岁以上年龄组的阳转率显著高于 20 岁以下年龄组; 抗-HEV-IgG 年阴转率为 5.8%, 0-9 岁以下年龄组的阴转率显著高于 10 岁以上年龄组。从亚临床感染者分离到的 5 份 HEV 毒株中, 基因 型 3 株、基因 型 2 株。相关影响因素分析显示, 男性、年龄增加和接触生猪是感染的危险因素。结论: 江苏省农村地区的 HEV 感染程度较高, 亚临床感染的 HEV 基因分型为 型和 型; 除性别、年龄外, 接触生猪是感染的重要影响因素。

[关键词] 戊型肝炎; 感染率; 基因型; 影响因素

[中图分类号] R181.81

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2008)03-0360-04

Study on hepatitis E virus infection in rural general population in Jiangsu province

ZHANG Xue-feng, ZHANG Jun¹, LIU She-lan, TIAN Hua, XU Ke, MENG Fan-yue, XIA Ning-shao¹, ZHU Feng-cai
(Jiangsu Centers for Disease Prevention and Control, Nanjing 210009; ¹National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

[Abstract] Objective: To investigate the epidemiological characteristics of hepatitis E virus(HEV) infection in rural area of Jiangsu provine and explore correlated effect factors. Methods: A cross-section and a follow-up seroepidemiologic study of HEV infection were conducted. Anti-HEV IgG and IgM were tested by commercial ELISA kits, and the RT-PCR method was applied to obtain the sequence of HEV from subclinical infection cases. Meanwhile correlated effect factors were studied. Results: The cross-sectional seroepidemiologic study showed that the anti-HEV IgG prevalence were 52% in the general population. The seropositivity rates of anti-HEV-IgG was higher in male than in female (P < 0.001), and the antibodies increased with age. Based on results from the follow-up study, the positive and negative seroconversion rate were 11.6% and 5.8% respectively. Overall, the positive seroconversion rate was higher in people more than 20 years old than in those less than 20 years, but the negative seroconversion rate of 0-9 year age group was higher than that of the older age groups. Both genotype 3 and genotype 2 HEV were isolated from subclinical infection. Man, advancing age and breeding swine were risk factors in the infections of HEV. Conclusion: The prevalence of hepatitis E virus infection in this district was higher than any other districts reported in China. Genotype 3 and genotype 2 HEV were isolated from subclinical infection. Besides gender and age, breeding swine were effect factors in the infections of HEV.

[Key words] hepatitis E virus; prevalence rate; genotypes; effect factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2008, 28(03): 360-363]

戊型肝炎是由戊型肝炎病毒(HEV)感染引起的急性病毒性肝炎, 在人群中可呈暴发、流行或散发传播。江苏省未曾报告过 HEV 大流行, 但近年散发病例增多。本研究通过在江苏省部分农村地区的自然人群中进行 HEV 感染横断面调查以及 1 年的随访性研究, 系统观察 HEV 感染在农村人群中的

动态变化并分析其相关影响因素, 为制定预防控制措施以及将来戊型肝炎疫苗免疫策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

在江苏省张家港市、海安县及东台市各随机选

取 3-5 个自然村或组作为调查现场, 调查对象为当地的常住人群, 由当地经培训的工作人员, 按统一的流行病学调查表, 采取面对面的方式进行现场调查。2005 年共调查了 4 139 人, 最小年龄 2 岁, 最

大年龄 89 岁, 平均年龄为 37.3 岁; 其中男性 1 762 人、女性 2 377 人, 男性比例偏低可能与这些地区男性外出务工有关。经过 12 个月对上述人群进行随访, 共随访到 3 549 人, 随访率为 85.7%(表 1)。

表 1 戊型肝炎感染调查人群的年龄性别组成情况
Tab 1 The age and sex distributions of study subjects

性别	2005 年			2006 年		
	人数	年龄($\bar{x} \pm s$)	年龄范围	人数	年龄($\bar{x} \pm s$)	年龄范围
男性	1 762	36.2 \pm 22.0	2-89	1482	35.8 \pm 22.2	2-85
女性	2 377	38.0 \pm 20.1	2-86	2067	37.8 \pm 20.2	2-86
合计	4 139	37.3 \pm 20.9	2-89	3549	37.0 \pm 21.0	2-86

1.2 方法

对所有调查人群, 经知情同意, 分别于第 1 月和第 13 月采集上臂肘正中静脉血 5 ml, 常规分离血清, 经分装后储存-20 °C 冰箱中待检。对所采集的血清均进行抗-HEV-IgM 和抗-HEV-IgG 检测。采用北京万泰生物药业有限公司提供的捕获法抗-HEV-IgM 和间接法抗-HEV-IgG ELISA 试剂盒, 严格按试剂盒说明书操作与判断结果。对抗-HEV-IgM 阳性标本进行 HEV RNA 检测和提取, RT-PCR 参照文献[1-3]进行。扩增产物用胶回收试剂盒(上海华舜公司)回收纯化, 连接入 pMD18-T 载体(大连宝生物公司), 由上海英骏生物技术有限公司进行序列测定。

不同基因型 HEV 的参比序列均来源于 GenBank: China1, GenBank 录入号 M94177; China2, AJ272108; Pakistan1, AF185822; Mexico1, M74506; US1, AF060668; swUS1, AF082843; Japan1, AB080575; Japan2, AB161719。本研究获得的 HEV 基因序列与参比序列在 MEGA3.1(version3.1, www.megasoftware.net) 中同源对比后用邻位相联法构建进化树。

1.3 统计学方法

在 Epidata3.02 建立调查表数据库和实验室检测结果数据库, 进行双遍数据录入, 经复核无误后应用 SPSS10.0 软件进行统计分析。采用单因素和多因素非条件 Logistic 回归分析各危险因素与 HEV 感染的关系。

2 结果

2.1 戊型肝炎自然感染情况

在 2005 年横断面调查的 4 139 例自然人群中, 抗-HEV-IgG 阳性者为 2 152 例, 人群总感染率为 52.0%, 其中男性阳性率为 56.1%, 女性为 49.0%, 男女性别之间阳性率有显著性差异 ($\chi^2=20.456, P < 0.001$), 男性阳性率高于女性。以 10 岁为间隔(60

岁组包括 60 岁以上的所有对象)进行年龄分组, 不同年龄组间抗-HEV-IgG 阳性率不完全相同 ($\chi^2=672.182, P < 0.0001$), 阳性率有随年龄的增加而增加的趋势(表 2)。

2.2 1 年后随访性调查结果

对研究人群在首次调查的 12 个月后进行随访, 结果表明在这 1 年内 1 711 名抗-HEV-IgG 阴性人群中有 198 名出现抗体阳转, 阳转率为 11.6%, 意味着发生了新感染; 同时 1 838 名抗体阳性人群中有 5.8%的抗-HEV-IgG 转为阴性。

抗体年阳转率男性为 12.1%, 女性为 11.2%, 男女性别间没有显著性差异($\chi^2=0.277, P = 0.599$); 抗体年阴转率男性为 5.1%, 女性为 6.3%, 没有显著性差异($\chi^2=0.134, P = 0.287$)。阳转率在 20 岁以上年龄组从 12.3%到 19.8%不等, 要明显高于 20 岁以下年龄组, 具有显著性差异($\chi^2=39.213, P < 0.001$)。抗体年阴转率 0-9 岁年龄组明显高于其他年龄组($\chi^2=15.268, P < 0.001$), 为其他年龄组的 2-3 倍(表 2)。

2.3 HEV RNA 检测和病毒基因序列分析

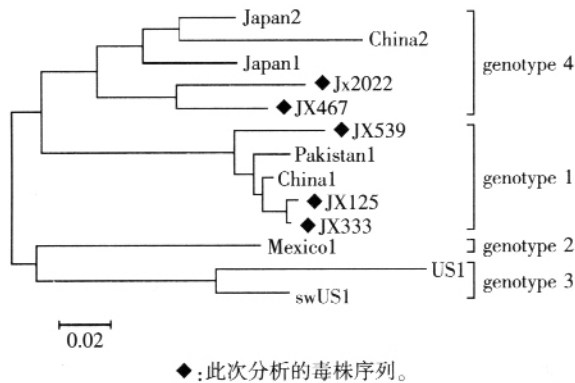
2005 年横断面调查的 4 139 名自然人群中, 测得抗-HEV-IgM 阳性者为 103 例, 表明该人群当时新近无症状(亚临床)感染率为 2.5%。采用 RT-PCR 检测 57 份一般人群抗-HEV-IgM 阳性血清, 结果 5 份血清 PCR 阳性, 表明近期无症状感染者中 HEV RNA 阳性率为 8.77%。经同源分析后表明, 3 株为基因型, 2 株为基因型(图 1)。

2.4 戊型肝炎感染相关影响因素分析

本次研究随机调查了 3 个地区 2 339 名 20 岁以上的研究对象。将 2006 年调查时抗-HEV-IgG 阳性者列为病例组共 1 549 名, 抗-HEV-IgG 阴性者列为对照组共 790 名, 进行 HEV 感染的相关影响因素调查与分析。调查内容包括: 年龄(20 ~1, 30 ~2, 40 ~3, 50 ~4, 60 ~5), 性别(男=1, 女=0), 文化程

表 2 不同年龄组、不同性别人群的 HEV IgG 阳性率、阳转率、阴转率
Tab 2 IgG anti-HEV seroprevalence and changes in age groups and genders

年龄组	2005 年抗 HEV IgG 阳性率		1 年后阳转率		1 年后阴转率	
	观察人数	阳性率 (%)	易感人数	阳转率 (%)	阳性人数	阴转率 (%)
0~	279	8.6	166	7.2	16	18.8
5~	342	19.9	297	5.7	68	14.7
10~	504	31.0	326	6.4	140	5.7
20~	390	44.4	162	12.3	140	7.9
30~	562	59.4	196	12.8	287	4.2
40~	713	65.1	211	16.6	382	5.8
50~	707	70.7	187	19.8	431	4.6
60~	642	67.4	166	18.7	374	5.3
合计	4 139	52.0	1 711	11.6	1838	5.8
男性	1 762	56.1	662	12.1	820	5.1
女性	2 377	49.0	1 049	11.2	1018	6.3



◆:此次分析的毒株序列。
图 1 戊肝序列的同源分析

Fig 1 Phynogenetic tree of HEV isolates from subclinical infection

度(文盲=1,高中及以下=2,中专及以上=3),饭前便后洗手(从不=1,偶尔=2,经常=3),生活用水[自来水=1,非自来水(包括池塘水、井水、河水)=2],外出就餐(经常=1,偶尔=2,从不=3),卫生状况(差=1,中=2,好=3),接触鸡鸭(有=1,无=2),接触生猪(包括养殖、屠宰、贩卖)(有=1,无=0),输血(有=

1,无=2)。将各项可能与 HEV 感染相关的影响因素逐个进行单因素 Logistic 回归分析,筛选出年龄、性别、文化程度、生活用水和接触生猪与 HEV 感染有统计学意义(表 3)。再将其纳入多因素 Logistic 逐步回归分析,结果表明年龄增加(OR = 1.23)、男性(OR=1.67)、接触生猪(养殖、屠宰、贩卖)(OR=1.78)是 HEV 感染的重要危险因素(表 4)。

3 讨论

人类感染 HEV 后产生血清抗体的过程中,首先出现的是 IgM 抗体,指示急性感染,持续时间短;随后几天出现 IgG 抗体,可维持较长时间,常为数月至数年不等。近年来国内学者报道了基于多聚化重组抗原的 HEV 抗体 IgM、IgG ELISA 检测方法,与传统方法相比大大提高了抗 HEV 检出率,在人群血清流行病学研究中具有较高的可靠性^[4-6]。本次调查显示江苏省部分农村地区自然人群中抗-HEV-IgG 阳性率为 52.0%,年新感染率为 11.6%,远高于

表 3 自然人群中戊型肝炎感染影响因素单因素 Logistic 回归分析
Tab 3 Analysis of simple Logistic regression in HEV infection

因素	值	Wald ²	P 值	OR(95% CI)
年龄	0.23	44.04	0.00	1.25(1.17-1.34)
性别	0.58	38.11	0.00	1.78(1.48-2.14)
文化程度	-0.12	4.96	0.03	0.89(0.79-0.98)
饭前便后洗手	0.04	0.44	0.51	1.04(0.92-1.19)
外出用餐	0.14	3.74	0.06	1.15(0.98-1.33)
生活用水	0.29	6.53	0.01	1.33(1.06-1.65)
卫生状况	-0.46	0.23	0.63	0.96(0.79-1.15)
接触鸡鸭	0.57	0.41	0.52	1.06(0.89-1.26)
接触生猪	0.69	17.82	0.00	2.00(1.45-2.77)
输血	-0.02	0.00	0.97	0.98(0.29-3.27)

表 4 戊型肝炎感染影响因素逐步 Logistic 回归分析
Tab 4 Analysis of multivariate Logistic regression in HEV infection

因素	值	Wald ²	P 值	OR(95% CI)
年龄	0.21	28.56	0.00	1.23(1.14~1.32)
性别	0.51	28.02	0.00	1.67(1.38~2.01)
接触生猪	0.58	11.51	0.00	1.78(1.28~2.48)

1992 年全国 13 个省市的戊肝血清流行病学调查^[7]和近些年浙江部分农村地区的调查结果^[8-9]。在考虑到检测灵敏度和特异性的提高、检测试剂的不同等因素的作用下,仍可以认为江苏省农村地区人群中可能存在较为普遍的 HEV 感染。

性别、年龄是影响 HEV 感染的独立因素。本研究表明男性抗-HEV-IgG 阳性率高于女性,与男性感染机会多有关,如职业选择、生活方式、社交活动等;阳性率在各年龄组中分布不均,随着年龄的增长有升高的趋势,说明既往 HEV 隐性感染比较普遍,年龄越大,累积感染机会就越多^[10];阳转率 20 岁以上年龄组是 20 岁以下年龄组的 2~3 倍,可能与人群 20 岁成年走向社会后,生活和行为方式发生了改变有关,因此感染机会急剧增加;抗体转阴率在 10 岁以下年龄组明显高于其他年龄组,可能反映了从母体获得抗体的衰减、儿童免疫系统的未成熟等。

戊型肝炎为粪-口传播的肠道传染病,传播源多样,可通过饮水、食物、日常生活接触及苍蝇、蟑螂等多种途径传播,这些途径可能单独发生也可以交互实现,导致了戊肝在各个年龄组均可出现较高的感染率。目前国际上将 HEV 分为 4 个基因型,我国国内流行的主要为 1、2 两个基因型,而我省农村地区自然人群感染同样也主要由 HEV 1、2 型引起。

最近国内外一些研究表明^[11-15],猪感染的 HEV 的基因序列与人群中散发 HEV 1 型高度同源,养猪场、屠宰场、肉摊的工作人员的 HEV 抗体阳性率高于对照人群,认为猪可能是 HEV 的潜在传染源之一。本研究多因素分析表明接触生猪是 HEV 感染的主要危险因素,与上述研究结果相一致。

由于传染源不便控制、传播途径不易切断,因此在农村预防戊型肝炎的关键,除了需要采取措施防止人畜粪便污染饮用水源、对人畜粪便进行无害化处理和提倡良好的个人饮食卫生习惯外,通过接种安全、有效的戊型肝炎疫苗来保护广大易感人群具有重要的意义。

(对东台市、张家港市、海安县疾病预防控制中心的大力支持,在此一并致谢。)

[参考文献]

- [1] 葛胜祥,郭清顺,李少伟,等. 基因 1、2 型戊型肝炎病毒高灵敏度通用引物的设计和初步应用 [J]. 病毒学报, 2005, 21(3): 181-187
- [2] 陈 焰,田德英,夏宁邵. 武汉地区散发性戊型肝炎流行病学及病毒基因型 [J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(1): 36-38
- [3] 李燕婷,朱奕奕,申伟国,等. 上海市部分地区散发性戊型肝炎病毒基因型和发病危险因素研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(4): 298-301
- [4] Zhang J, Ge SX, Huang GY, 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: 36-40
- [5] 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 [J]. 病毒学报, 2003, 19(1): 78-86
- [6] 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 [J]. 中国地方病杂志, 2002, 17(3): 14-17
- [7] 戴志澄, 祁国明. 中国病毒性肝炎血清流行病学调查 (上) [M]. 北京: 北京科学技术文献出版社, 1999: 83-94
- [8] 曹海俊,王法弟,高眉扬,等. 浙江省农村人群戊型肝炎感染状况的研究 [J]. 中国公共卫生, 2004, 20(7): 843-845
- [9] 陆一涵,宋建根,姜庆五,等. 浙江农村人群戊型肝炎感染率调查 [J]. 复旦学报(医学版), 2006, 33(3): 357-362
- [10] 庄 辉,毕胜利,王佑春,等. 我国戊型肝炎研究 [J]. 北京大学学报(医学版), 2002, 34(5): 434-436
- [11] 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
- [12] 郑英杰,王于超,张 军,等. 接触猪职业人群和对照戊型肝炎感染率比较研究 [J]. 病毒学报, 2005, 21(6): 428-433
- [13] 葛胜祥,田克恭,多海刚,等. 中国不同地区商品猪中戊型肝炎病毒感染情况调查 [J]. 中国人兽共患病杂志, 2003, 19(2): 108-109
- [14] 王佑春,张华远,崔鹏,等. 戊肝病毒 (Hev) 在猪和牛群中的流行病学研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2002, 3(3): 199-201
- [15] 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的危险因素研究 [J]. 中国人兽共患病杂志, 2004, 20(7): 607-609

[收稿日期] 2007-06-22