

江苏省部分地区散发戊型肝炎流行病学及病毒基因型

张雪峰¹, 张军², 田华¹, 许可¹, 闫强², 夏宁邵², 朱凤才¹

【摘要】 目的 了解江苏省部分地区散发戊型肝炎病例的流行特征及病毒基因型。方法 在江苏省部分地区开展为期一年戊型肝炎病例监测, 用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 对各医疗单位报告的急性肝炎病例进行血清学分型, 对其中确诊为急性戊型肝炎病例进行流行病学分析以及戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) RNA 检测和序列分析。结果

男女戊型肝炎病例比例为 4.4:1, 84.0% 的病例集中在 40 岁及以上的年龄组, 全年均有戊型肝炎病例发生, 70.5% 的病例集中在上年 12 月份至次年的 4 月份间; HEV 基因分型检测结果为 HEV-1 型与 HEV-4 型, 所占比例分别为 5.1%、94.9%。结论 江苏省戊型肝炎发病比例男性高于女性, 多见于 40 岁以上人群, 冬春季节发病较高, 戊型肝炎病毒株以 HEV-4 型为主。

【关键词】 肝炎, 戊型; 流行病学; 基因型

【中图分类号】 R181.2; R512.65 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3679(2010)12-1207-03

Epidemiology and the genotypes of acute sporadic hepatitis E in Jiangsu Province ZHANG Xue feng¹, ZHANG Jun², TIAN Hua¹, XU Ke¹, YAN Qiang², XIA Ning-shao², ZHU Feng cai¹. 1. Institute of Infectious Disease, Jiangsu Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; 2. National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiamen University, Xiamen 361005, China

【Abstract】 Objective To investigate the epidemiological characteristics and the genotype of hepatitis E in Jiangsu Province. **Methods** Patients with acute sporadic hepatitis were collected, anti-HEV-IgM were tested by commercial ELISA kits, and the RT-PCR method was applied to detect the sequence of HEV. **Results** Sporadic hepatitis E cases of 84.0% occurred with age over 40, the male to female ratio was 4.4:1, 70.5% cases occurred from December to April; the HEV type 1 and type 4 co-existed, but the HEV type 4 was proved to be the main type (94.9%). **Conclusions** The cases with hepatitis E were more frequent in male than in female, most of cases occurred with age over 40, rose up in winter and spring, the HEV type 4 was the main type.

【Key words】 Hepatitis E; Epidemiology; Genotype

(Chin J Dis Control Prev 2010, 14(12):1207-1209)

戊型肝炎是由戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, 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。我国为 HEV 流行区, 部分地区曾有流行暴发, 江苏省未曾报告过 HEV 大流行, 但近年散发病例增多。本研究通过对江苏省部分地区开展为期一年急性戊型肝炎监测, 了解江苏省急性戊型肝炎的流行特征及病毒基因型, 为制定预防控制措施提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例来源

【作者单位】 ¹江苏省疾病预防控制中心急性传染病防制所, 江苏南京 210009

²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

【作者简介】 张雪峰 (1973-) 男, 河北玉田人, 副主任医师, 硕士。主要研究方向: 急性传染病预防控制。

在江苏省张家港市、海安县及东台市开展急性病毒性肝炎监测, 对所在辖区内疫情报告的所有急性肝炎病例均由专人按统一的调查表进行调查, 调查内容包括年龄、性别、既往病史以及临床资料等; 并采集血清开展甲、乙、丙、戊型病毒性肝炎血清分型检测, 对其中血清学检测抗-HEV-IgM 阳性且肝功能生化检查丙氨酸氨基转移酶、黄疸指数异常升高、临床特征符合 2000 年全国传染病寄生虫病学学术会议修订的病毒性肝炎诊断标准的为急性戊型肝炎病例^[1]。

1.2 肝炎分型检测 甲型肝炎 IgM 试剂、乙型肝炎表面抗原试剂、乙型肝炎核心 IgM 抗体试剂、丙型肝炎抗体检测试剂、戊型肝炎 IgM 和 IgG 抗体试剂均由北京万泰药业股份有限公司提供, 均具有国家食品药品监督管理局的生产文号, 检测流程及结果判定均严格按试剂盒各自的操作说明完成。

1.3 基因分型 对于 HEV IgM 检测阳性标本进

行HEV RNA 的提取。逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 参照文献进行, 扩增片段为开放读码框 2(open reading frame 2, ORF2) 的相应区域(6 317~6 466nt, 共 150bp)。基因测序由上海 Invitrogen 公司完成, 序列比对、同源性分析及进化树生成均由 MEGA 3.1(www. megasoftware. net) 完成。序列比对采用 Clustal W 方法, 通过邻位相连法(NJ 法) 构建进化树。

1.4 统计分析 在 Epi Data 3.02 建立数据库, 进行双录入, 经复核无误后应用 SPSS 10.0 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 一般情况 江苏海安、东台和张家港各级医疗部门总共收集了1 116例急性肝炎病例资料, 三个地区急性病毒性肝炎病例收集率均达 90% 以上。本研究共诊断急性戊型肝炎病例 338 例(占急性病毒性肝炎的30.3%)。海安县、东台市和张家港市分别收集了急性病毒性肝炎 250 例、443 例和 423 例, 其中戊型肝炎分别为 94 例、168 例和 76 例, 戊型肝炎占各地急性病毒性肝炎的比例分别为 37.6%、37.9%和18.0%, 张家港市的戊型肝炎占急性肝炎比例低于其他两地(P < 0.05)。

2.2 病例年龄和性别分布 收集到的 338 例戊型肝炎病例中, 男性 275 例, 女性 63 例, 男: 女= 4.4: 1(275: 63)。其中最年轻 16 岁, 最大年龄 86 岁, 平均年龄(52.8 ± 13.9) 岁, 84.0% 的病例集中在 40 岁及以上的年龄组, 尤其以 40~ 64 岁年龄组占多数(62.4%), 15 岁以下的年龄组无病例发生, 见表 1。

2.3 戊型肝炎病例的发病时间分布 从图1可以

看出全年每月均有戊型肝炎病例发生, 70.5% 的病例集中在上年 12 月份至次年的 4 月份间(冬春季节), 病例发病数从 12 月起迅速上升, 3、4 月份达最高峰, 5 月份开始下降。

2.4 基因型别分布 本次对244份急性戊肝病例

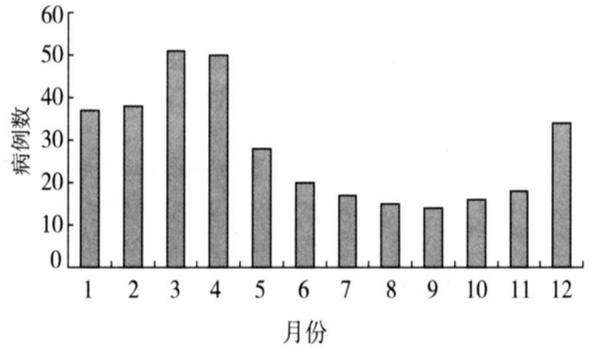


图1 戊型肝炎病例的发病时间分布情况

Figure 1 The time distributions of hepatitis E cases

表2 急性戊型肝炎病人 HEV RNA 检测及基因分型情况

Table 2 The RT-PCR results for HEV RNA and genotype in hepatitis E cases

地区	样本数	阳性 n(%)	HEV-1 型	HEV-4 型	HEV-4 型所占比例 (%)
东台	123	42(34.1)	1	41	97.6
海安	59	27(45.8)	3	24	88.9
张家港	62	28(45.2)	1	27	96.4
合计	244	97(39.8)	5	92	94.8

表1 戊型肝炎病例的年龄与性别分布

Table 1 The age and sex distributions of hepatitis E cases

年龄 (岁)	男		女		合计	
	n	%	n	%	n	%
15~	4	1.5	1	1.6	5	1.5
20~	5	1.8	2	3.2	7	2.1
25~	6	2.2	2	3.2	8	2.4
30~	12	4.4	2	3.2	14	4.1
35~	16	5.8	4	6.3	20	5.9
40~	41	14.9	4	6.3	45	13.3
45~	26	9.5	6	9.5	32	9.5
50~	44	16.0	10	15.9	54	16.0
55~	33	12.0	10	15.9	43	12.7
60~	30	10.9	7	11.1	37	10.9
65~	23	8.4	4	6.3	27	8.0
70~	35	12.7	11	17.5	46	13.6
合计	275	100.0	63	100.0	338	100.0

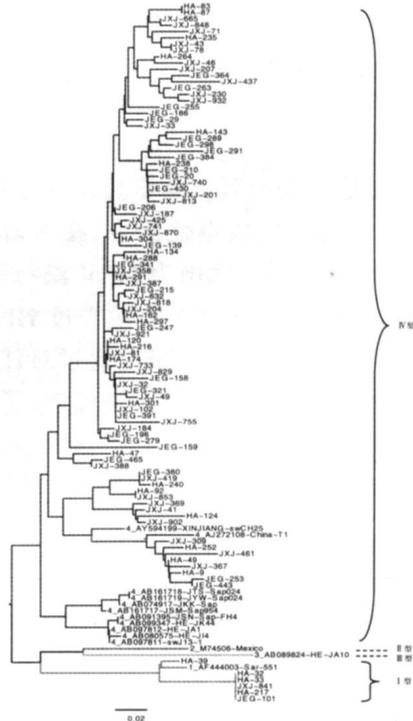


图2 基于 ORF2 中部 150bp 片段构建的系统进化树 (JXJ 东台, JEG 张家港, HA 海安)

Figure 2 The unrooted phylogenetic tree of HEV based on 150bp of ORF2 JXJ Dongtai, JEG Zhangjiagang, HA Hai'an

标本进行 HEV RNA 检测, PCR 阳性 97 份, 阳性率 39.8%, 基因分型检测结果为 HEV-1 型 5 例, HEV-4 型 92 例, HEV-1 型与 HEV-4 型所占比例分别为 5.2%、94.8%, 说明江苏省散发性戊型肝炎临床病例中以 HEV-4 型感染为主(表 2)。经基因进化关系分析毒株彼此间没有明显区分, 各病毒株间的离散度较高, 提示 HEV-1 型、HEV-4 型在本地区均已长期稳定存在, 且 HEV-4 型是本地区散发性戊型肝炎的主要致病毒株和优势基因型(图 2)。

3 讨论

本研究进行了连续 12 个月的急性肝炎病例监测, 共发现急性戊型肝炎病例 338 例。在报告的戊型肝炎病例中男性多于女性, 最小和最大临床病例年龄分别为 16 岁和 86 岁, 未见儿童患者, 多见于 40~64 岁人群, 与近年来的多个研究报道一致^[2~4], 可能与该人群成年走向社会后, 生活和行为方式发生了改变有关, 因此感染机会急剧增加; 戊型肝炎在散发性临床病例中老年人较多, 可能与该部分人群机体免疫功能下降有关, 而既往的研究报道^[5,6], 流行性戊型肝炎病例则主要侵袭青壮年(15~40 岁), 其原因目前还不明确。

本次研究表明散发性戊型肝炎病例全年均可发病, 冬春季节相对高发, 这与近年来学者们先后报道散发性戊型肝炎有明显的春冬季节性相一致^[2~4], 而与流行性戊型肝炎常在雨后和洪水后引起大流行, 夏秋为多发流行季节不一致^[5,6]。临床戊肝病例的发病时间分布与 HEV 在当地的传播方式有关, 流行性戊型肝炎多为水源性引起, 如在尼泊尔戊型肝炎暴发流行主要由人类的 HEV-1 型污染饮用水源引起, 大量雨水的冲刷使得外环境中存活的 HEV 更为广泛地污染饮用水源, 因此戊型肝炎大流行或暴发趋向于在雨后和洪水后出现; 而在近年来, 我国戊型肝炎临床病例多呈散发, 且主要由人兽共患型的 HEV-4 型引起, 在气温等外界条件适宜病毒传播的冬春季节故呈多发态势。

此次研究发现江苏省部分地区的 HEV 基因型只有 1、4 两个基因型, 与之前我国其他地区开展的研究结果一致^[7,8]。HEV-1 和 HEV-4 型均能引起

戊型肝炎流行; HEV-1 型多引起水源性暴发流行, 新疆 1986~1988 年大流行的病原为 HEV-1 型, 近年来, 由于公共卫生状况的持续改善、安全饮用水源的可及性, 水源中 HEV 的污染逐步得到了控制, HEV-1 型病例比例减少; 但由于生猪是人们主要的肉食来源之一, 而猪群中有较高的 HEV RNA 阳性率, 因此这可能是临床戊型肝炎病例中 HEV-4 型占绝大多数的原因或原因之一。程险峰等^[9]发现 HEV-4 型比 HEV-1 型变异程度更高, 而且随着时间的推移变异程度增大, 故密切监测各地 HEV-4 型的基因变化状况具有非常重要的意义。鉴于生猪为 HEV 的宿主^[10], 应严格控制生猪等动物及其排泄物污染水源, 以免造成 HEV 的暴发或流行。

志谢 对东台市、张家港市、海安县等疾病预防控制中心的大力支持, 在此一并表示感谢

【参考文献】

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [2] 隋云华, 汪茂荣, 徐静, 等. 散发性戊型肝炎的临床流行病学分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(6): 394-395.
- [3] 马力, 赵桂珍, 石理兰, 等. 沈阳地区急性散发性戊型肝炎的流行病学分析 [J]. 中国医科大学学报, 2004, 33(5): 465-466.
- [4] 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.
- [5] 刘玉环, 李兴志, 耿志, 等. 从长春地区 106 例戊型肝炎的发病探讨戊型肝炎的流行病毒特征 [J]. 中国公共卫生, 1998, 14(6): 326.
- [6] 陈萍, 章幼奕. 南通地区散发性戊型肝炎流行病学及临床特征 [J]. 南通医学院学报, 1998, 18(2): 266.
- [7] 王于超, 郑英杰, 姜庆五, 等. 猪相关职业人群戊型肝炎感染率及危险因素研究 [J]. 疾病控制杂志, 2005, 9(6): 525-528.
- [8] 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.
- [9] 程险峰, 戴星, 孟继鸿, 等. 南京地区戊型肝炎病毒基因型鉴定和变异分析 [J]. 中国病毒学, 2005, 20(5): 468-471.
- [10] Zheng Y, Ge S, Zhang J, et al. Swine as a principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in eastern China [J]. *J Infect Dis*, 2006, 193(12): 1643-1649.

(收稿日期: 2010 05 11)

(修回日期: 2010 06 29)

(丁蕾校)