

# 中国发现基因 3 型戊型肝炎病毒

陆一涵<sup>1</sup>, 郑英杰<sup>1</sup>, 朱建福<sup>2</sup>, 王法弟<sup>2</sup>, 夏宁邵<sup>3</sup>, 姜庆五<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 通过对中国华东地区分离出的 2 株基因 3 型戊型肝炎病毒株进行同源性分析, 探讨其分子起源和传播问题。方法 收集华东某地区 13 个养猪场的 133 份猪粪便标本, 利用巢式 RT-PCR 技术扩增戊肝病毒基因组的开放读码区 2 (ORF2) 和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶区 (RdRp, ORF1), 并进行基因同源性分析。结果 戊肝病毒 RNA 检出率为 43.61% (58/133)。其中, 在同一个养猪场检出的 2 份阳性标本与 23 条戊肝病毒基因 3 型全长序列在 ORF2 和 ORF1 区的同源性分别为 77.10%~92.64% 和 77.49%~91.14%, 被划分为基因 3 型。另外 12 个养猪场的 56 份阳性标本均为基因 4 型。同时发现, 某些日本分离的基因 3 型病毒株比其他基因 3 型株更接近本次分离的病毒株。结论 这是在中国大陆地区首次发现基因 3 型戊肝病毒。同时证明在一个较为局限的群体中基因 3 型和 4 型病毒可以共存。

**【关键词】** 肝炎病毒, 戊型; 基因型; 序列同源性, 核酸

**【中图分类号】** R373.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-6013(2007)04-0005-06

**Identification of the genotype ③ hepatitis E virus from swine herds in China** LU Yi-han<sup>1</sup>, ZHENG Ying-jie<sup>1</sup>, ZHU Jian-fu<sup>2</sup>, WANG Fa-di<sup>2</sup>, XIA Ning-shao<sup>3</sup>, JIANG Qing-wu<sup>1</sup>. 1. Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education-Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Center for Disease Control and Prevention, Deqing County, Deqing 313200, China; 3. Research Center on Medical Molecular Virology in Fujian, Xiamen University, Xiamen 361005, China

**【Abstract】 Objective** To determine the phylogenetic reconstruction of two genotype-III HEV strains isolated in Eastern China and investigate the molecular ancestor and source for transmission. **Methods** A total of 133 swine fecal specimens was collected randomly from 13 local swine farms in Eastern China. The fragments in Open Reading Frame 2 (ORF2) and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) domain in ORF1 of hepatitis E virus genome were amplified with nested RT-PCR. Phylogenetic reconstruction of partial sequences was then performed based on them. **Results** HEV RNA was detected from 43.61% (58/133) of fecal specimens. In one swine farm, 2 HEV isolates were close to the 23 reference genotype III HEV full-length strains available from GenBank, with 77.10%~92.64% and 77.49%~91.14% identities in ORF2 and RdRp domain at nucleotide level, respectively. These two isolates were both grouped into genotype ③. The rest 56 HEV strains isolated from the other 12 farms were all classified into genotype IV. The wbJYG1 strain, which was isolated from the liver specimen of a wild-caught boar in Japan in 2005, had always the highest similarity with the swCNZJB2 and swGNZJB10 isolates both at nucleotide and amino acid levels (except for the secondary highest in amino acid analysis in ORF1). These three strains constitute a distinct cluster with bootstrapping support values of >90%. **Conclusions** It is the first time that genotype ③ HEV has been identified in China. The identification of genotype ③ and IV HEV in the same region may imply feasible concurrent circulations in a restricted colony.

**【Key words】** Hepatitis E virus; Genotype; Sequence homology, nucleic acid

(*Chin J Dis Control Prev* 2007, **11**(1):5-11)

**【基金项目】** 复旦大学青年科学基金资助项目 (JKF201001)

**【作者单位】** <sup>1</sup>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

<sup>2</sup>德清县疾病预防控制中心, 浙江 德清 313200

<sup>3</sup>厦门大学福建省医学分子病毒学研究中心, 福建 厦门 361005

**【作者简介】** 陆一涵 (1980-), 男, 上海人, 在读博士研究生。主要研究方向: 戊型肝炎病毒流行病学。

**【通讯作者】** 姜庆五, Tel: 021-54237435, Email: jiangqw@shmu.edu.cn

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)是一种主要经肠道传播的肝炎病毒,广泛分布于全球各地。在亚洲、非洲和中美洲,曾数次因水源污染发生戊型肝炎大流行<sup>[1~4]</sup>;或因食用不洁食物造成小规模爆发<sup>[5~7]</sup>。戊型肝炎散发病例则在 HEV 流行区和非流行区普遍存在<sup>[8~12]</sup>。

目前,HEV 至少可以分为 4 个基因型<sup>[13]</sup>。各个基因型在地区分布、宿主种类和感染模式上都有一定的差别<sup>[14]</sup>。其中,基因 3 型主要从下述地区的猪群中检出:①美国<sup>[15]</sup>,加拿大<sup>[16]</sup>,阿根廷<sup>[17]</sup>,新西兰<sup>[18]</sup>,韩国<sup>[19]</sup>,日本<sup>[20]</sup>和欧洲<sup>[21~23]</sup>等地,人群中仅检出基因 3 型;④泰国和墨西哥等地,在当地人群中流行 1 型和 2 型<sup>[24]</sup>。迄今为止的研究<sup>[10,25]</sup>表明基因 3 型与水型大流行无关,主要表现为散发病例;且人类感染该基因型比例要低于同样以散发病例为主的基因 4 型。

现在我国大陆地区仅发现基因 1 型和 4 型 HEV<sup>[12,26]</sup>。前者已被证实是 1989 年新疆地区戊肝爆发的流行株<sup>[2]</sup>。后者于 1993 年首次在我国患者体内分离得到<sup>[27]</sup>并已成为大陆地区的主导基因型<sup>[12]</sup>。虽然基因 3 型 HEV 已在多个邻近国家和地区检出<sup>[10,19,24]</sup>,但在大陆地区仍未有发现。本次研究针对华东地区分离出的 2 株基因 3 型 HEV 进行同源性分析,进而探讨其分子起源和传播问题。

## 1 对象与方法

**1.1 标本采集** 2006 年 3 月从华东某地区 13 个养猪场中随机采集 133 份猪粪便标本。

**1.2 病毒 RNA 提取** 粪便标本用 PBS 稀释,制成 10% 的悬液(W:P:V)。4℃、12 000 rpm 离心 15 min,取上清,以 0.22 μm 滤膜过滤,将滤液分装储存于-80℃备用。利用 TRIzol Reagent(Invitrogen 公司),按操作说明从 100 μl 滤液中提取 HEV RNA,并溶解于 10 μl DEPC 水。提取的 RNA 立即用于后续实验或保存于-80℃备用。

**1.3 巢式 RT-PCR 检测和测序** 42℃,AMV 逆转录酶(大连宝生物公司)逆转录 40 min。然后利用不同的引物进行相应的巢式 PCR 检测。首先,扩增 ORF 2(Opening Reading Frame,开放读码区)区域内 150-nt 片段(参考缅甸株 6317-6466nt,GenBank 登录号 D10330)<sup>[28]</sup>。然后,为进一步确定基因分型,分别扩增 ORF 2 区域内 304-nt 片段(参考缅甸株 5994-6297nt, D10330)和 ORF 1 区域内 RdRp (RNA-dependent RNA polymerase, RNA 依赖的 RNA 聚合酶) 821-nt 片段(参考缅甸株 3961-

4781nt, M73218)。PCR 程序设置按照相应参考文献提供的方法操作<sup>[10]</sup>。对阳性结果需要重复实验两次以避免污染发生。阳性 PCR 产物割胶、纯化后进行测序(上海基康生物工程公司)。每份 PCR 产物均双向测序以获得准确的核苷酸序列。

**1.4 同源性分析** 利用 MEGA V3.0 软件包(www.megasoftware.net)将测定的核苷酸序列和推导的氨基酸序列与 GenBank 数据库中登录的戊肝病毒全长基因序列进行同源性队列。序列之间差异程度的两两比较利用 Kimura-2-parameter 模型(核苷酸序列)和 Poisson Correction 模型(氨基酸序列)。运用 Neighbor-Joining 模型生成进化树,并用 bootstrap 法(replication 值为 1000)进行检验。bootstrap 值大于 70% 的进化分组被认为有足够的支持证据。本研究中参比序列及其 GenBank 登录号分别为:基因 1 型(Uigh179, D11093; CN-HB, M94177; IN-hev037, X98292; Nep-TK15/92, AF051830; Bur-86, D10330; Pak-Sar55, M80581; Morocco, AY230202; Chad T3, AY204877);基因 2 型(Mex86, M74506);基因 3 型(swArkell, AY115488; swMeng, AF082843; HEV-US1, AF060668; HEV-US2, AF060669; JTH-Hyo03L, AB189074; JM O-Hyo03L, AB189072; JY O-Hyo03L, AB189075; JD eer-Hyo03L, AB189071; JSO-Hyo03L, AB189073; JBoar-Hyo04, AB189070; JRA1, AP003430; JJT-Kan, AB091394; JM NG-Ok102C, AB236320; wbJTS1, AB222183; wbJSG1, AB222182; wbJYG1, AB222184; HEVN1, AB246676; swJ570, AB073912; JKN-Sap, AB074918; HE-JA10, AB089824; swJ8-5, AB248521; HE-JA04-1911, AB248520; swOsh205, AF455784);基因 4 型(CN-CCC220, AB108537; CN-T1, AJ272108; swCH25, AY594199; swCH31, DQ450072; IND-SW-00-01, AY723745; JYF-Chi-Sai01C, AB197674; HEVN2, AB253420; swJ13-1, AB097811; JAK-Sai, AB074915; JSF-Tot03C, AB193176; JSN-Sap-FH02C, AB200239; HE-JA1, AB097812; HE-JK4, AB099347)。本次研究扩增的基因 3 型戊肝病毒部分序列 GenBank 登录号为 EF187822-EF187824。

## 2 结果

**2.1 猪群中戊肝病毒的检出率** 本次研究中猪群 HEV RNA 的检出率为 43.61% (58/133);其中,各个养猪场检出情况从 1 头到 9 头不等。

**2.2 基因分型** 首先按照扩增的 150-nt 目的片段

表 1 按照不同扩增片段的同源性比较

Table 1 Identity between pairwise comparisons based on the three amplified fragments

Identity with isolates (%)	150-nt (corresponding to 6317-6466nt of D10330)		304-nt (corresponding to 5994-6297nt of D10330)		821-nt (corresponding to 3961-4781nt of M73218)	
	Nt	AA	Nt	AA	Nt	AA
Genotype Ⅲ	82.57~ 95.83	97.98~ 100.00	77.10~ 92.64	99.00~ 100.00	77.49~ 91.14	94.66~ 99.26
wbJYG1	95.83	100.00	92.64	100.00	91.14	97.39
Some strains*	87.24~ 92.07	100.00	85.29~ 90.26	100.00	86.16~ 90.58	97.39~ 99.26
swJ8-5	82.57	97.98	79.94	99.00	77.49	94.66
Genotype iv	78.11~ 79.91	93.81~ 95.92	68.09~ 73.86	93.88~ 95.96	69.24~ 71.74	84.09~ 86.65
Genotype Ⅴ	73.06	95.92	70.72	93.75	67.80	83.66
Genotype Ⅵ	78.20~ 81.59	95.92	67.89~ 75.35	93.88~ 96.98	67.83~ 72.83	87.48~ 88.31

Note: Nt, nucleotide sequence identity; AA, amino acid sequence identity. Boldface used to indicate that wbJYG1 and swJ8-5 shared the highest identities and lowest ones with the sw CNZJB2-06 and sw CNZJB10-06 respectively within genotype Ⅲ. \* Some strains include 13 isolates with high phylogenetic identity to the sw CNZJB2-06 and sw CNZJB10-06 with in genotype Ⅲ (Fig 1)

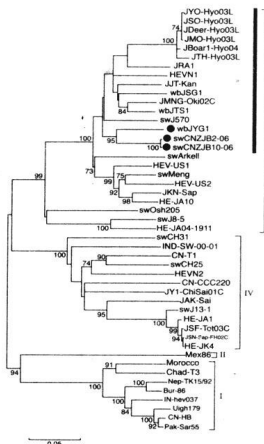


图 1 按 RdRp (RNA 依赖的 RNA 聚合酶) 821-nt 扩增片段生成的进化树

Figure 1 A phylogenetic tree produced with an 821-nt fragment in RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) domain of ORF1

The swCNZJB2, swCNZJB10 and wbJYG1 isolates constitute a distinct cluster within genotype Ⅲ (marked with black dot), with bootstrap value of > 90%. There are other 13 strains (taxon names in boldface) in genotype Ⅲ indicated by a black bar, with a high genetic identity to this cluster

进行基因分型。结果提示,来自于同一个养猪场的两株病毒 (sw CNZJB2-06 和 sw CNZJB10-06) 被归为基因 3 型;而另外 12 个养猪场的 56 株病毒则均为基因 4 型。sw CNZJB2-06 和 sw CNZJB10-06 按照不同引物扩增的基因序列均完全相同 (包括 150-nt、304-nt 和 821-nt)。见表 1。

为进一步确定基因分型并进行同源性分析,分别扩增 ORF2 片段 (304-nt) 和 ORF1 片段 (RdRp, 821-nt)。按照 ORF2 扩增片段,这两株序列与基因 3 型参比株的同源性分别为 77.10%~ 92.64% (核苷酸序列) 和 99.00%~ 100.00% (氨基酸序列);而与其他 3 个基因型同源性都较低 (表 1)。按 ORF1 扩增片段分析,核苷酸序列和氨基酸序列的同源性也分别为 77.49%~ 91.14% 和 94.66%~ 99.26% (表 1)。

2.3 同源性分析 基于不同目的片段进行的同源

性分析中,2005 年从日本野猪肝脏内分离到的 wbJYG1 病毒株<sup>[7]</sup>几乎一直与 sw CNZJB2-06 和 sw CNZJB10-06 同源性最高 (仅在按照 ORF1 片段进行氨基酸序列分析时,同源性列第 2) (表 1; 图 1、2)。这 3 株病毒共同构成一个分支,其 bootstrap 值大于 90%。同时,从日本猪群中分离的 swJ8-5<sup>[29]</sup>,其同源性则最低 (图 1、2)。从日本戊肝患者体内分离的 HE-JA04-1911 病毒株<sup>[29]</sup>同源性也较低 (图 1、2)。

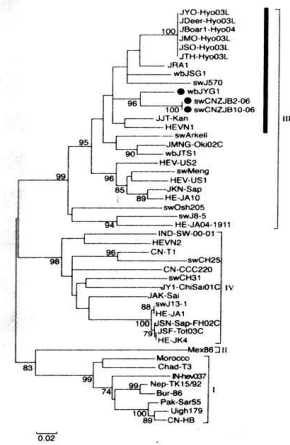


图 2 按 ORF2 304-nt 扩增片段生成的进化树

Figure 2 A phylogenetic tree produced with a 304-nt fragment in ORF2

The sw CNZJB2, sw CNZJB10 and wbJYG1 isolates constitute a distinct cluster within genotype Ⅲ (marked with black dot), with bootstrap value of > 90%. There are other 11 strains in genotype Ⅲ (taxon names in boldface) in genotype Ⅲ indicated by a black bar, with a high genetic identity to this cluster. In contrast to Fig. 1, the JMNG-Okio2C and wbJTS1 strains are excluded for their lower identities to the cluster.

在 ORF2 (304-nt) 和 ORF1 (RdRp, 821-nt) 扩增片段的基础上生成进化树,发现一组从日本分离得到的基因 3 型参比株与 sw CNZJB2-06 和 sw CNZJB10-06 的同源性较高 (但 bootstrap 值均小于 70%) (表 1; 图 1、2)。在根据 ORF1 片段分析时该组有 13 株参比序列;根据 ORF2 分析时有 11 株 (JMNG-Okio2C 和 wbJTS1 因低同源性被排除)。其中,多株病毒是由动物体内分离得到,包括家猪、

野猪、野鹿和猫鼬等<sup>[6,20,30,31]</sup>。

### 3 讨论

目前,有越来越多的证据支持戊型肝炎是一种人畜共患病。其中,基因3型和4型HEV可以从多种动物体内检出,包括家畜和野生动物<sup>[6,12,30,31]</sup>。最近,基因1型HEV也从柬埔寨的猪群中分离得到<sup>[32]</sup>。在中国大陆地区,以往研究表明仅有1型和4型存在<sup>[12,26]</sup>。而本次研究则发现从猪群中分离的两株戊肝病毒(swCNZJB2-06和swCNZJB10-06)属于基因3型。这是中国大陆地区首次检出基因3型HEV。

本次研究中使用的引物和实验方法在国内戊肝研究中均较为普遍<sup>[12,26,28,33]</sup>。首先,扩增检测灵敏度较高的150-nt目的片段对本标本进行初筛。接下来,分别扩增ORF2片段(304-nt)和ORF1片段(RdRp,821-nt)验证实验结果。其中,RdRp目的片段已被证明可以很好地代表全基因序列进行同源性分析<sup>[33]</sup>。因此,同时扩增RdRp片段和通用的ORF2片段进行基因分型和同源性队列,能够保证结果的可靠性。

本次实验中采取严格的质控措施保证实验结果的准确性。同时更重要的是,本实验室从未获得过基因3型的HEV病毒株。因此,虽然本次获得的两株病毒基因序列完全相同,但可以排除实验假阳性的可能。造成这种结果的原因主要是同一个猪圈中不同猪的粪便往往相互混杂在一起,造成交叉污染,因此,很难确保采集的每份粪便标本能够分别代表不同的猪。

基因4型是本次研究地区的主导基因型<sup>[12]</sup>,因此在该地区发现3型病毒也提出了病毒的来源问题。虽然目前尚不清楚这两株病毒的传播源头,但研究结果仍然提示存在某些外源性感染的可能。同源性分析表明,一组从日本分离的病毒株(包括多株动物病毒)<sup>[6,20,30,31]</sup>与本次分离的3型病毒同源性非常高。另一方面,同属于基因3型的某些病毒株的同源性却较低。其中,分别从日本猪和人体内分离的swJ8-5、HE-JA04-1911病毒株同源性最低,但与其与英国分离的HEV病毒株同源性较高<sup>[29]</sup>。另一株低同源性的参比株来自于邻国吉尔吉斯斯坦,其并未因与我国接壤而呈现出高同源性。因此,某些基因3型的日本分离株的确比同一基因型内部其他病毒株更接近本次分离的病毒株,即本次检出的基因3型病毒与日本3型病毒存在着明确的关联性。由于GenBank中大多数HEV全长基因序列是日本

分离的<sup>[13]</sup>,因此本次研究选用全长HEV序列作为参比可能会发生一定的偏倚。进一步的确证需要完善的基因进化分析和流行病学调查。

在同一个地区同时发现基因3型和4型HEV说明不同基因型可以在较为局限的范围内共存。然而在该地区尚未发现人感染基因3型HEV。墨西哥和泰国也有类似报道,当地猪群中检出3型病毒,但在人群中只有1型和2型、未发现3型<sup>[24]</sup>。可能的解释主要有3个方面。首先,基因3型HEV在传入我国后毒力发生了改变,致病株尚没有完全适应当地的环境,出现了某些弱毒株;而重新进化出致病株则需要一定的时间,因此该地区尚未发生人感染基因3型HEV。其次,基因3型和4型HEV存在竞争感染。目前3型传播范围比较局限,4型仍然处于主导地位。因此,即使已经发生人感染3型其病例数也非常少,且本研究范围有限,因此未能发现。第三,目前研究人HEV感染的策略是在血清戊肝抗体呈阳性的人群中进一步检测HEV RNA。但现有的抗体检测ELISA技术所用的抗原均是针对基因1型和2型HEV,因此很可能无法检测出基因3型HEV抗体。基于以上的各种可能原因,应该在未来的研究中同时改进调查方法和检测技术。虽然目前还不能证实已经发生人感染基因3型HEV,本次研究所分离的病毒株仍然存在动物传播和人传播的两种可能。

目前,基因3型内部出现了越来越多的亚型;各个亚型之间基因序列变异程度和流行状况各不相同<sup>[13,29]</sup>。养猪场中商品猪生长周期短,HEV在猪群中的进化时间也相应缩短,可能缺乏足够的时间达到进化上的稳定状态,因此在猪群中基因3型的变异速度可能更快。一旦该基因型在中国快速进化和广泛传播必将带来严重的后果。因此,研究人群和动物中HEV的分布以及分析相互之间的同源性具有重要的流行病学意义,将会有助于HEV的预防和控制。

### 【参考文献】

- [1] Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, et al. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(12): 1685-1691.
- [2] Huang RT, Li DR, Wei J, et al. Isolation and identification of hepatitis E virus in Xinjiang, China [J]. *J Gen Virol*, 1992, 73(Pt 5): 1143-1148.
- [3] Rab MA, Bile MK, Mularik MM, et al. Water-borne hepatitis E virus epidemic in Islamabad, Pakistan: a common source out-

- break traced to the malfunction of a modern water treatment plant [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **57**(2): 151-157.
- [4] Huang CC, Nguyen D, Fernandez J, *et al*. Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV) [J]. *Virology*, 1992, **191**(2): 550-558.
- [5] Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, *et al*. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food [J]. *J Gen Virol*, 2003, **84**(Pt 9): 2351-2357.
- [6] Takahashi K, Kitajima N, Abe N, *et al*. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer [J]. *Virology*, 2004, **330**(2): 501-505.
- [7] Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, *et al*. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E [J]. *J Hepatol*, 2004, **40**(5): 869-870.
- [8] Ijaz S, Arnold E, Banks M, *et al*. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics [J]. *J Infect Dis*, 2005, **192**(7): 1166-1172.
- [9] Shrestha SM, Shrestha S, Tsuda F, *et al*. Genetic changes in hepatitis E virus of subtype 1a in patients with sporadic acute hepatitis E in Kathmandu, Nepal, from 1997 to 2002 [J]. *J Gen Virol*, 2004, **85**(Pt 1): 97-104.
- [10] Tanaka Y, Takahashi K, Orito E, *et al*. Molecular tracing of Japan-indigenous hepatitis E viruses [J]. *J Gen Virol*, 2006, **87**(Pt 4): 949-954.
- [11] Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, *et al*. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area [J]. *J Med Virol*, 2004, **74**(3): 419-424.
- [12] 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.
- [13] Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis [J]. *Rev Med Virol*, 2006, **16**(1): 5-36.
- [14] Li SW, Zhang J, Li YM, *et al*. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity on primates [J]. *Vaccine*, 2005, **23**(22): 2893-2901.
- [15] Huang FF, Haqshenas G, Guenette DK, *et al*. Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States [J]. *J Clin Microbiol*, 2002, **40**(4): 1326-1332.
- [16] Yoo D, Willson P, Pei Y, *et al*. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in Canadian swine herds and identification of a novel variant of swine hepatitis E virus [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001, **8**(6): 1213-1219.
- [17] Munne MS, Vladimirovsky S, Otegui L, *et al*. Identification of the first strain of swine hepatitis E virus in South America and prevalence of anti-HEV antibodies in swine in Argentina [J]. *J Med Virol*, 2006, **78**(12): 1579-1583.
- [18] Garkavenko O, Muzina M, Muzina Z, *et al*. Monitoring for potentially zoonotic viruses in New Zealand pigs [J]. *J Med Virol*, 2004, **72**(2): 338-344.
- [19] Choi IS, Kwon HJ, Shin NR, *et al*. Identification of swine hepatitis E virus (HEV) and prevalence of anti-HEV antibodies in swine and human populations in Korea [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, **41**(8): 3602-3608.
- [20] Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, Fukai K, *et al*. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **289**(5): 929-936.
- [21] van der Poel WH, Verschoor F, van der Heide R, *et al*. Hepatitis E virus sequences in swine related to sequences in humans, The Netherlands [J]. *Emerg Infect Dis*, 2001, **7**(6): 970-976.
- [22] Pina S, Buti M, Cotrina M, *et al*. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain [J]. *J Hepatol*, 2000, **33**(5): 826-833.
- [23] Banks M, Heath GS, Grierson SS, *et al*. Evidence for the presence of hepatitis E virus in pigs in the United Kingdom [J]. *Vet Rec*, 2004, **154**(8): 223-227.
- [24] Cooper K, Huang FF, Batista L, *et al*. Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations [J]. *J Clin Microbiol*, 2005, **43**(4): 1684-1688.
- [25] Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, *et al*. Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan [J]. *Hepatol Res*, 2006, **36**(4): 301-307.
- [26] Wei S, Xu Y, Wang M, *et al*. Phylogenetic analysis of hepatitis E virus isolates in southern China (1994-1998) [J]. *J Clin Virol*, 2006, **36**(2): 103-110.
- [27] Huang R, Nakazono N, Ishii K, *et al*. Existing variations on the gene structure of hepatitis E virus strains from some regions of China [J]. *J Med Virol*, 1995, **47**(4): 303-308.
- [28] Ge SX, Guo QS, Li SW, Xia NS. Design and preliminary application of a set of highly sensitive universal RT-PCR primers for detecting genotype I/IV hepatitis E virus [J]. *Chin J Virol*, 2005, **21**: 181-187.
- [29] Inoue J, Takahashi M, Ito K, *et al*. Analysis of human and swine hepatitis E virus (HEV) isolates of genotype 3 in Japan that are only 81%~83% similar to reported HEV isolates of the same genotype over the entire genome [J]. *J Gen Virol*, 2006, **87**(Pt 8): 2363-2369.
- [30] Nakamura M, Takahashi K, Taina K, *et al*. Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: Demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence [J]. *Hepatol Res*, 2006, **34**(3): 137-140.
- [31] Tei S, Kitajima N, Takahashi K, *et al*. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings [J]. *Lancet*, 2003, **362**(9381): 371-373.

# 麻疹疫苗高覆盖率背景下麻疹流行特征的变化与免疫策略调整必要性的探讨

程周祥, 倪进东, 汪思银

**【摘要】** 目的 探讨控制麻疹的策略和措施。方法 对芜湖市 1996~2005 年麻疹的发病情况、麻疹爆发疫情、麻疹疫苗接种率、麻疹疫苗强化免疫等进行综合分析。结果 1996~2005 年, 芜湖市麻疹疫苗报告接种率为 98.47%, 儿童疫苗免疫后抗体阳性率为 95.77%。期间共报告麻疹病例 697 例, 年平均发病率为 3.19/10 万, 其中爆发疫情 11 起, 爆发病例占总数的 16.5%, 其中有免疫史者占 72.3%。与全国大多数地区相似, 小于 8 个月和 15 岁以上年龄组的发病有增高趋势。根据国内文献资料, 近年来全国部分地区 13 992 例麻疹病例中, 有麻疹疫苗免疫史的为 3 921 例 (28.0%), 无免疫史的 4 753 例 (34.0%), 免疫史不详的 5 318 例 (38.0%)。结论 有较好的计划免疫基础并不能避免麻疹的爆发, 为达到消除麻疹的目标, 除需要扎实开展儿童免疫规划基础工作外, 还需对我国现行的麻疹免疫策略及免疫程序进行调整, 建立新的成人免疫规划体系, 适时研究开发更有效的麻疹疫苗毒株提高疫苗的免疫效力。

**【关键词】** 麻疹; 疾病爆发流行; 传染病控制

**【中图分类号】** R511.1; R186.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-6013(2007)01-0010-05

**Epidemiology characteristics of measles in the status of high coverage of MV and discussion on the necessity of immunization strategy adjustment** CHENG Zhou-xiang, NI Jin-dong, WANG Si-yin.

Wuhu Center for Disease Control and Prevention, Wuhu 241000, China

**【Abstract】 Objective** To further discussion on strategies and measures of measles control. **Methods** We analyzed the measles incidence, outbreak, coverage rate and supplementary immunization of MV from 1996 to 2005 in Wuhu city. **Results** Between 1996 and 2005, annually reported coverage of MV was 98.47%, and seroprevalence of children post vaccine was 95.77%. Total 697 measles cases were identified during this time, annual incidence being 3.19/100 000 of which 11 outbreaks occurred. Similar situation occurred in other territories, where the incidence under age of 8 months and above 15 years old was higher than that of other age groups. From 1990 to 2003, vaccination history of 13 992 measles cases was described by published data, of which 4 753 (34.0%) were identified as having received no measles vaccine, 3 921 (28.0%) as having received at least one dose, and the status of the remaining 5 318 (38.0%) cases remains unknown. **Conclusions** In order to attain the goal of elimination of measles, strategic plan of immunization and the current measles vaccination schedule should be adjusted. In addition, more effective strain of vaccine virus should be discovered.

**【Key words】** Measles; Disease outbreaks; Communicable disease control

(Chin J Dis Control Prev 2007, 11(1): 10-14)

麻疹是 WHO 确定的继天花、脊髓灰质炎之后第 3 个待消灭的传染病。西太区确定到 2012 年达到消除麻疹目标。我国自 20 世纪 60 年代后期麻疹疫苗(measles vaccine, MV)广泛接种以后,麻疹发病

**【作者单位】** 芜湖市疾病预防控制中心, 安徽 芜湖 241000  
**【作者简介】** 程周祥(1964-), 男, 安徽怀宁人, 副主任医师, 学士。主要研究方向: 传染病预防控制。

[32] Caron M, Enouf V, Than SC, et al. Identification of genotype 1 hepatitis E virus in samples from swine in Cambodia [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(9): 3440-3442.  
[33] Zhai L, Dai X, Meng J. Hepatitis E virus genotyping based on full-length genome and partial genomic regions [J]. *Virus Res*,

2006, 120(1-2): 57-69.

(收稿日期 2006-12-18)  
(修回日期 2007-01-29)  
(徐昌娟校)