

文章编号: 1002-2694(2009)03-0253-04

江苏省农村散发性戊型肝炎流行病学特征分析*

艾星¹, 张雪峰², 黄守杰³, 姜汉民⁴, 王一军⁴, 杨昌林⁴, 蔡加平⁴,
王忠泽⁴, 闫强³, 苗季³, 张军³, 朱凤才²

摘要:目的 了解江苏省农村散发性戊型肝炎的流行病学特征。方法 通过建立覆盖市、镇、村三级医疗卫生服务机构的疑似肝炎主动监测网络,系统全面地监测戊型肝炎病例的发病情况。结果 主动监测网络的敏感性明显高于网络报告系统,能更加准确、全面地掌握戊肝的发病规律。结果显示戊型肝炎病例占疑似急性肝炎病例的26.7%,男性戊肝发病率高于女性($P < 0.01$);发病随着年龄增长而上升,多见35岁以上人群;全年均有发病,冬春季节较高;戊型肝炎病毒株HEV 1、4型并存,但以HEV 4型为主(92.5%)。结论 疑似肝炎主动监测系统数据显示目前戊肝发病率有被低估的风险。

关键词: 戊型肝炎; 流行病学特征; 基因分型

中图分类号: R512.6 文献标识码: A

Analysis on the epidemiological characteristics of the sporadic cases with hepatitis E infection in the rural area in Jiangsu province

AI Xing, ZHANG Xue-feng, HUANG Shou-jie, JIANG Han-min, WANG Yi-jun, YANG Chang-lin,
CAI Jia-ping, WANG Zhong-ze, YAN Qiang, MIAO Ji, ZHANG Jun, ZHU Feng-cai

(The School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: To understand the epidemiological characteristics of the sporadic cases with hepatitis E infection in the rural area of Jiangsu province, the prevalence of hepatitis E infection was surveyed systemically and completely through the initiative monitoring system for the suspected cases of hepatitis E covering the city, town and village levels of medical and health service organizations. It was found that the initiative monitoring system for suspected hepatitis E cases reflected the incidence of hepatitis E more accurately and comprehensively and was proved to be more sensitive than the network reporting system. The cases with hepatitis E accounted to 26.7% of the suspected cases with acute hepatitis and they were more frequent in male than in female. The incidence of hepatitis E increased with advance of age and most of cases occurred with age over 35. Estimated incidence was stable on the whole year, but rose up in winter and spring. The HEV type 1 and type 4 co-existed, but the HEV type 4 was proved to be the main type (92.5%). From the above observations, it seems that the initiative monitoring system for the suspected cases of hepatitis E may be underestimated for the risk of the hepatitis E infection in rural area of Jiangsu province.

KEY WORDS: hepatitis E; epidemiological characteristics; genotyping

目前国内外关于戊型肝炎(简称“戊肝”)流行病学特征研究的信息主要来源于住院病例的回顾性分析或暴发病例的追溯性调查。江苏省农村属戊肝的多发地区^[1,2],戊肝病毒感染率、发病率较高。本研究通过在戊肝多发地区建立覆盖市、镇、村三级医疗卫生服务机构的疑似肝炎主动监测网络,以期全面反映戊型肝炎发病的流行病学特征,为戊肝防治措施的制定提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 监测网络 通过整群抽样选取江苏省某市农村地区8个乡镇,建立覆盖各级医疗服务网点(市、

镇、村)的疑似肝炎主动监测网络。监测对象为该地区范围内各年龄段常驻人口。监测时间从2006年10月1日至2007年9月30日,共12个月,以乏力和/或纳差 $\geq 3d$ 开展症状监测收集病例信息,监测戊肝发病情况,对具有上述症状对象于就医时采集

* 国家高技术研究发展计划(863计划)(2006AA02A209)资助

通讯作者:朱凤才, Email: jszfc@vip.sina.com

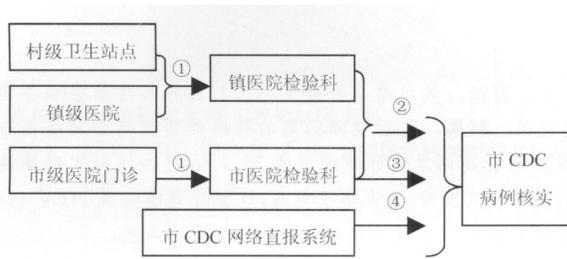
作者单位: 1. 东南大学公共卫生学院, 南京 210009;

2. 江苏省疾病预防控制中心, 南京 210009;

3. 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心;

4. 东台市疾病预防控制中心

血液 5mL 及时送样检测转氨酶(ALT)。ALT 检测超过正常值上限 2.5 倍(U_{LN})者进行肝炎病原学分型,对首次检测 ALT 异常者于就诊后 15~20d 进行随访调查,采集第 2 份标本,若抗-HEV IgM 阳性则随访至 ALT 恢复正常。



① 疑似肝炎 ② ALT 检测 ③ ALT 异常 ④ 急性肝炎

图 1 疑似肝炎主动监测系统流程

Fig. 1 The processes of suspected hepatitis actively monitoring system

1.2 检测方法

1.2.1 ALT 检测 血清丙氨酸转移酶检测采用北京中生北控提供的丙氨酸氨基转移酶试剂盒检测,检测流程及结果判读严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 肝炎分型检测 甲肝 IgM 试剂、乙肝表面抗原试剂、乙肝核心 IgM 抗体试剂、丙肝抗体检测试剂、戊肝 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。

1.2.3 基因分型 对于 HEV IgM 检测阳性标本进行 HEV RNA 的提取。RT-PCR 参照文献进行,扩增片段为 ORF2 的相应区域^[3](6317-6466nt,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 v3.1 (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。

1.3 肝炎诊断标准 戊型肝炎诊断标准:乏力或纳差 $\geq 3d$, ALT $\geq 2.5ULN$ 且具备以下任何一项: ①血清 HEV RNA 阳性; ②血清 HEV IgM 阳性(检测值/临界值(sco) ≥ 2); ③双份血清 IgG 阳转(首份血清阴性,第 2 份血清 $sco \geq 2$); ④双份血清 IgG 含量 4 倍或以上升高。其他肝炎诊断标准:遵照 2000 年西安会议制定的标准执行^[4]。

1.4 统计学分析 EXCEL 2003 建立数据库,SPSS16.0 进行统计分析。率的比较采用 χ^2 或 Fisher 精确概率法。

2 结果

2.1 主动监测系统与网络报告系统对戊肝发病病例报告的比较 在监测网络运行 1 年的 8 个乡镇(计 309 025 人)共发现急性肝炎 333 例,包括混合感染 21 例。其中甲肝 2 例(0.6%),乙肝 133 例(39.9%),丙肝 4 例(1.2%),戊肝 92 例(26.7%),其他肝炎 123 例(36.9%)。监测网络中村、镇、市三级病例发现数之比为 15.3:14.3:1,分别为 46 例、43 例、3 例,提示村、镇级医疗机构是监测网络的敏感前哨;急性肝炎发病率为 10.76/万人年,戊肝发病率为 2.98/万人年,而同期国家传染病网络报告系统报告急性肝炎和确诊戊肝发病率分别为 3.20/万人年、0.87/万人年。主动监测系统戊肝报告发病率高于网络报告系统($P < 0.01$);且在网络报告系统诊断为肝炎(未分型)的 60 例中发现确诊戊肝 18 例,占报告未分型肝炎的 30.0%,见表 1。

2.2 戊肝流行病学特征

2.2.1 性别、年龄分布特征 监测满 1 年的 8 个乡镇中,共发现确诊戊型肝炎病例 92 例,其中男性 71 例(77.2%),女性 21 例(22.8%),性别比 3.4:1,男性发病多于女性($\chi^2 = 28.4, P < 0.01$)。

在年龄分布上,确诊戊型肝炎病例发病年龄最小 17 岁,最大 92 岁,平均发病年龄 55.8 岁。各个年龄组戊型肝炎发病情况不同($\chi^2 = 17.6, P < 0.01$),发病率随年龄增长逐渐升高($Z = -4.05, P < 0.01$);35 岁以后发病率明显升高($OR = 2.49, P < 0.01$),占病例总数的 84.8%,以 55~65 岁年龄组发病率最高(6.37/万人年),见表 2。

2.2.2 地区分布 监测数据显示唐洋镇报告戊肝 21 例,占总病例数的 22.8%,最低为五烈镇 3.3%,仅发现戊肝 3 例。对戊肝发病情况进行聚类分析东部明显高于西部。对可能影响戊肝发病地区间差别的相关因素如相应地区生猪出栏量、存栏量、养殖从业人员数量等进行分析,结果显示戊肝发病率与养殖从业人员数量相关($r_{\text{养殖人员}} = 0.729, P_{\text{养殖人员}} < 0.05$),与相应地区生猪出栏量、存栏量相关趋势不明显($r_{\text{出栏量}} = 0.291, P_{\text{出栏量}} = 0.48; r_{\text{存栏量}} = 0.507, P_{\text{存栏量}} = 0.20$),见表 3。

2.2.3 时间分布 本研究监测时间从 2006 年 10 月开始到次年 9 月,结果显示全年各月份戊肝病例均有发生,呈散发态势。各月份间戊型肝炎发病情况不同,从 13.0% 至 2.2% 不等,其中 12 月至 4 月发病人数 54 例,为发病总数的 58.7%;又以 3、4 月发病人数最多。按季节划分春季(3~5 月)占 30.4%,

表1 主动监测系统与网络报告系统报告肝炎发病情况的比较

Table 1 Comparative of initiatively monitoring system and network reporting system of hepatitis incidence

| 报告系统 | 急性肝炎 | | P 值 | 确诊戊型肝炎 | | P 值 |
|--------|------|------------|---------|--------|------------|---------|
| | 发病数 | 发病率(1/万人年) | | 发病数 | 发病率(1/万人年) | |
| 主动监测系统 | 333 | 10.76 | < 0.001 | 92 | 2.98 | < 0.001 |
| 网络报告系统 | 99 | 3.20 | | 27 | 0.87 | |

表2 戊肝病例的年龄性别分布

Table 2 Age and sex distribution of HEV cases

| 年龄组(岁) | 男 | | 女 | | 合计 | | 发病率 (1/万人年) |
|--------|-----|------------|-----|------------|-----|------------|----------------|
| | 病例数 | 构成比 (%) | 病例数 | 构成比 (%) | 病例数 | 构成比 (%) | |
| < 15 | 0 | 0 | 1 | 1.09 | 1 | 1.09 | 0.38 |
| 15~ 25 | 2 | 2.17 | 1 | 1.09 | 3 | 3.26 | 0.79 |
| 25~ 35 | 8 | 8.70 | 2 | 2.17 | 10 | 10.87 | 3.16 |
| 35~ 45 | 15 | 16.30 | 4 | 4.35 | 19 | 20.65 | 2.82 |
| 45~ 55 | 13 | 14.13 | 3 | 3.26 | 16 | 17.39 | 2.80 |
| 55~ 65 | 21 | 22.83 | 5 | 5.43 | 26 | 28.26 | 6.37 |
| ≥65 | 12 | 13.04 | 5 | 5.43 | 17 | 18.48 | 3.55 |
| 合计 | 71 | 77.17 | 21 | 22.83 | 92 | 100.00 | 2.98 |

夏季(6~ 8月)占22.8%,秋季(9~ 11月)占14.1%,冬季(12~ 2月)占32.6%;提示该地区戊肝发病冬春季多于秋季($\chi^2 = 6.7, P < 0.05$)。但经圆分布分析戊肝病例呈多峰分布集中趋势不明显(Rayleigh' Z 值= 0.21, $P > 0.05$),见表4。

表3 生猪养殖情况与发病率地区分布

Table 3 Regional distribution of pig farming and the incidence

| 乡镇 | 生猪存栏量 (头) | 生猪出栏量 (头) | 从业人员数 (人) | 发病率 (%) |
|----|--------------|--------------|--------------|------------|
| 时堰 | 15633 | 29404 | 691 | 9.8 |
| 后港 | 13826 | 27123 | 429 | 6.5 |
| 五烈 | 21584 | 32584 | 573 | 3.3 |
| 梁垛 | 24598 | 41828 | 677 | 8.7 |
| 富安 | 16591 | 35019 | 5083 | 12.0 |
| 许河 | 15479 | 25649 | 4628 | 18.5 |
| 唐洋 | 27454 | 56534 | 4583 | 22.8 |
| 新街 | 19805 | 37648 | 1967 | 18.5 |

2.3 基因型别分布 确诊戊肝病例中,实验室HEV PCR检测结果阳性67例;其中HEV 1型4例为6.0%,HEV 4型62例为92.5%。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肝的主要致病毒株和优势基因型。

表4 戊肝病例时间分布

Table 4 Time distribution of HEV cases

| 季度 | 月份 | 病例数 | 构成比(%) |
|------|-----|-----|--------|
| 第一季度 | 1月 | 10 | 10.9 |
| | 2月 | 11 | 12.0 |
| | 3月 | 12 | 13.0 |
| 第二季度 | 4月 | 12 | 13.0 |
| | 5月 | 4 | 4.4 |
| | 6月 | 10 | 10.9 |
| 第三季度 | 7月 | 6 | 6.5 |
| | 8月 | 5 | 5.4 |
| | 9月 | 2 | 2.2 |
| 第四季度 | 10月 | 4 | 4.4 |
| | 11月 | 7 | 7.6 |
| | 12月 | 9 | 9.8 |

3 讨论

本研究中主动监测网络报告急性肝炎发病率和戊肝发病率分别为10.78/万人年,2.98/万人年,均明显高于传染病网络报告系统报告数据,且在诊断为未分型肝炎病例中发现超过1/4戊肝感染指标阳性,可见主动监测网络较被动网络报告系统更为敏感。本监测网络针对社区门诊开展人群症状监测,获得包括轻症病例在内的农村戊肝发病数据,在我国尚属首次;因而能更加准确、全面地反映戊型肝炎的发病规律。如果仅依据传统传染病网络报告数据

对戊肝的危害性和引起的卫生需求进行评估,可能存在被低估的风险。

本研究显示性别与年龄是戊肝感染的影响因素。病例中男性多于女性,多发于35岁以上人群,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;病例以55~65岁年龄组居多,可能与该部分人群机体免疫功能下降有关。本次HEV基因分型检测结果为HEV 1、4型并存,以HEV 4型为主,与本地区之前开展的一般人群亚临床感染的研究结果相一致^[1]。随着江苏省农村地区生活饮用水卫生状况的改善,以水源传播为主的基因1型病毒感染的临床散发性戊肝近年来比较少见。对戊肝发病率与生猪养殖情况进行的相关性分析初步提示人群中养殖从业人员的比例与区域性戊肝发病率高有关,可能与该地区畜牧业发达,从业人员较多,频繁暴露于生猪等及其排泄物污染的环境中;也与散发型戊肝以人兽共患型病毒株HEV 4型流行为主相符^[5-7]。

结果还提示戊肝已成为继乙肝之后急性肝炎的第二大致病因素,为26.7%低于乙肝的39.9%而高于相关文献报道的10%~20%^[8],可能与本研究数据来源于敏感的疑似肝炎主动症状监测系统有关。戊肝病例以中老年为主;加之我国乙肝感染疫情严峻,慢性乙肝患者较多。加强戊肝发病监测避免重叠感染控制传播,降低重症肝炎的发生率和减少病

死率^[9-10];同时对感染戊肝造成的危害性和产生的卫生资源需求作出可靠的评估,制定科学的防制策略已成为当务之急。

参考文献:

- [1]张雪峰,张军,刘社兰,等.江苏省农村地区自然人群戊型肝炎感染状况的研究[J].南京医科大学学报,2008,28(3):360-363.
- [2]张雪峰,张军,刘社兰,等.江苏省部分农村地区戊型肝炎血清流行病学研究[J].中国自然医学杂志,2007,9(1):53-55.
- [3]葛胜祥,郭清顺,李少伟,等.基因1、4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.
- [4]中华医学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华内科杂志,2001,40(1):62-67.
- [5]Chen Y, Tian DY, Xia NS. Epidemiology and genotypes of HEV in Wuhan [J]. Chin J Dig Dis, 2005, 6(4): 182-188.
- [6]王佑春.中国戊型肝炎病毒4型的流行病学,分子生物学和家畜感染研究[J].中华流行病学杂志,2003,24(7):618-622.
- [7]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.
- [8]屈勇刚,朱光泽,孙中锋,等.戊型肝炎流行病学研究进展传染病信息[J].传染病信息,2007,20(2):86-89.
- [9]隋云华,崔恒春,何长伦.新发戊型肝炎的临床特征[J].东南国防医药,2008,10(1):24-25.
- [10]蒋玉凤,邹愚,王明勇,等.戊型肝炎与慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎病毒感染的临床特征比较[J].中国人兽共患病学报,2007,27(4):199-200.

收稿日期:2008-09-24;修回日期:2008-12-14

欢迎 订阅

中国人兽共患病学报

邮发代号:34-46

全年订价:96元