

我国部分地区 δ 型肝炎调查研究

买凯¹ 金志宏¹ 熊诗松¹ 马丽丽¹ 陈洪涛¹ 赵国龙¹ 田庚善² 舒昌杰³
 段恕诚⁴ 崔振宇⁵ 叶梅君⁶ 熊汇慈⁶ 凌竞熙⁷ 白峰⁸ 丁正荣⁹ 李岱¹⁰
 董祥稼¹¹ 姚楨¹² 周才仁¹³ 邱德贵⁶

提要 本文应用酶联吸附(EIA)及固相放射免疫(RIA)法对我国11个省、市、自治区共1027例, HBsAg阳性者检测了抗- δ 抗体。发现北京、上海、广西、四川、黑龙江、福建、辽宁及河南八省、市634例中未检出阳性;内蒙、新疆及西藏自治区393例中17例阳性(4.3%)。这些地区慢性活动性肝炎和慢性迁延性肝炎中抗- δ 阳性率明显高于慢性无症状HBsAg携带者。提示我国HDV感染呈现明显的地方性散发特征及HDV感染对慢性肝炎的形成具有重要意义。

关键词 δ 型肝炎病毒 抗- δ 抗体 乙型肝炎表面抗原亚型

δ 型肝炎病毒(Hepatitis Delta Virus, HDV)是一种分子量很小(5.5×10^5 道尔顿)的缺陷性RNA病毒,必须依附于乙型肝炎病毒才能复制,临床上表现与乙型肝炎联合或重叠感染,也是乙型肝炎慢性倾向和病程中增重的重要因素[1, 2]。由于乙型肝炎广泛流行和对人类的严重危害,阐明 δ 型肝炎病毒感染与其关系十分重要。 δ 型肝炎病毒感染遍及世界各地。我国已有少数地区报告[3],为了解 δ 型肝炎在我国的流行特征和临床意义,本研究收集我国11个省、市、自治区共1027份HBsAg阳性血清作了抗- δ 检测分析。结果报告如下:

对象与方法

一、调查对象:本组HBsAg阳性者共1027例,包括急性肝炎患者170例、暴发性肝炎117例、慢性迁延性肝炎151例、慢性活动性肝炎59例、肝硬化9例、原发性肝癌67例及HBsAg携带者454例。标本来自广西、四川、黑龙江、辽宁、福建、河南、上海、北京、新疆、西藏及内蒙11个省、市、自治区。

二、检测方法:

1. 抗- δ 检测:采用酶联吸附(EIA)法,应用西德Max Venpettenkefer研究所,美国Abbott及爱尔兰Nectech公司的抗- δ 诊断药盒

检测抗- δ 。阳性者经美国Abbott药盒固相放射免疫(RIA)法复查证实。

2. HBsAg亚型检测:采用琼脂扩散法,参考试剂经法国巴黎输血中心标定。

3. e系统检测:采用美国Abbott药盒RIA法测定。

结果

一、我国不同地区抗- δ 阳性率:自我国内地及沿海9个省、市HBsAg者中未检出抗- δ ;新疆、西藏、内蒙抗- δ 阳性率分别为4.2%(4/96)、4.5%(10/219)、3.8%(3/78),经统计学处理,该三地区间抗- δ 阳性率无明显差异。提示我国HDV感染呈现明显的地方性,内蒙、西藏、新疆可能为HDV感染散发区。

二、HDV散发地区不同类型乙型肝炎中抗- δ 阳性率:见附表。

在新疆、内蒙、西藏地区393例不同类型的乙型肝炎患者中,除急性肝炎、原发性肝癌患

- | | |
|-----------------|----------------|
| 1 河南省医学科学研究所 | 2 北京医科大学第一附属医院 |
| 3 西安医科大学附属医院 | 4 上海第一医科大学儿童医院 |
| 5 北京第一传染病院 | 6 华西医科大学 |
| 7 新疆医学院第一附属医院 | 8 内蒙古自治区卫生防疫站 |
| 9 广西壮族自治区卫生防疫站 | 10 新疆哈密红星医院 |
| 11 中国医科大学第一附属医院 | 12 哈尔滨医科大学附属医院 |
| 13 中国人民解放军一八〇医院 | |

者未检出抗-δ外，在慢性迁延性肝炎、慢性活动性肝炎和HBsAg携带者中均不同程度的检出了抗-δ抗体。

附表 新疆、内蒙、西藏地区不同类型乙型肝炎中抗-δ阳性检出情况

HBV感染类型	检测例数	抗-δ阳性数(%)
急性肝炎	2	0
慢性迁延性肝炎	18	2 (11.1)
慢性活动性肝炎	2	2 (100)
原发性肝癌	6	0
HBsAg携带者	365	13 (3.56)
合计	393	17 (4.3)

三、抗-δ与 HBsAg 亚型及 e 系统的关系：17例抗-δ阳性患者中有10例作了HBsAg亚型测定，能分型的6例中，5例为ayw亚型，1例为ad亚型。17例抗-δ阳性中12例作了e系统检测，结果抗-HBe阳性7例，HBeAg阳性4例，HBeAg、抗-HBe均阴性1例。

讨 论

广泛的流行病学调查证明HDV感染遍及世界各地，不同地区感染率相差甚大，呈现地方性。稳定高发的地中海沿岸、中东地区及非洲国家感染率为40~50%，爆发流行时可高达80%以上。散发流行的欧美各国感染率在5%以下。亚洲地区日本约为2%，中国台湾为2.3~8%。胡孟冬等报告上海地区300例、黄已实等报告广州地区292例、张清泉报告吉林地区120例各型乙型肝炎中〔4〕，皆无发现抗-δ阳性者。本研究对我国11个省、市、自治区共1027例HBsAg阳性者测其抗-δ，阳性率为1.6%，其中河南、四川、福建、辽宁、黑龙江、广西、上海、北京等沿海及内地634例中无阳性者，内蒙、新疆、西藏393例中17例阳性(4.3%)。表明HDV感染在我国呈地方性分布，形成这种流行特征的原因尚待阐明。

关于HDV流行与HBsAg亚型的关系，曾

有一些观察，但未发现其间有何者关系〔5〕。我室〔6〕曾调查我国23个省、市16个民族2364例HBsAg阳性血清的亚型分布，证明内蒙、新疆、西藏属ayw亚型优势区。本文抗-δ17例中，10例作了HBsAg亚型测定，5例分型均为ayw亚型，亦为新疆、西藏、内蒙人群。这种一致性提示HDV感染似与HBsAg亚型有关。因例数少，有待进一步研究。

本研究HDV感染在HBV各型肝炎中分布，证明在慢性活动性肝炎及慢性迁延性肝炎中阳性率显著高于HBsAg慢性携带者，表明HDV合并或重叠感染对形成HBV感染慢性化过程中起着一定作用。本组67例原发性肝癌，包括内蒙、新疆、西藏的6例中皆未测出HDV感染，说明在肝癌发病机制中HDV不具有重要性。

Study on Hepatitis Delta Virus Infection in China. Mai Kai, et al., Henan Institute of Medical Sciences, Henan Medical University, Zhengzhou

Antibody to the delta antigen (anti-delta) was detected by using ELISA and RIA in 1027 HBsAg-positive persons distributed over 11 provinces, municipalities, and autonomous regions in China. No positive of anti-delta was found in 634 cases in Beijing, Shanghai, Guangxi, Sichuan, Heilongjiang, Fujian, Liaoning, and Henan, of 393 cases in Inner Mongolia, Xinjiang and Tibet, 17(4.3%) were positive. In these regions, the positive rate of anti-delta in CAH and CPH was much higher than that in chronic HBsAg carriers. It was suggested that HDV infection was characterized by endemic and sporadic features in China and it was important in the pathogenesis of chronic hepatitis B.

Key words Hepatitis delta virus Anti-Delta Subtypes of HBsAg

参 考 文 献

1. Rizzetto M, et al. Hepatitis Delta virus infection. In: Vyas, GN et al eds. Viral Hepatitis and Liver Disease. G & S New York 1984; 371.

2. Rizzeto M, et al: Biological, clinical, and epidemiological aspects of Delta system. In: Chisari FC ed. *Advances in Hepatitis Research*. Masson, 1984; 258.

3. 许健音. 我国北方一些地区δ抗原及其抗体的检测. *中华微生物学和免疫学杂志* 1984; 2(2): 127.

4. 张清泉, 等. 病毒性肝炎120例抗-δ抗体的检测. *临床肝胆病杂志* 1985; 1(4): 231.

5. Nath N, et al. Antibodies to Delta antigen in asymptomatic hepatitis B surface antigen reactive

blood donors in the United States and their association with other markers of HBV. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 213.

6. 买凯主编. 病毒性肝炎. 第一版. 郑州: 河南科技出版社, 1982: 140.

(本项研究是在中华人民共和国卫生部及河南省科学技术委员会资助下进行的。参加本研究的还有开封市传染病院王力争, 南宁市第四医院的李森彬, 内蒙古自治区医院李克庭, 内蒙武警总医院的张振华, 新疆自治区医院的赵书媛, 中国人民解放军一一五医院丁祖全, 一并致谢)

乙型肝炎和肝癌高发区成人皮内接种低剂量 乙肝疫苗的免疫效应

江苏启东肝癌研究所 倪志权 顾公望 朱源荣 黄祥贤 黄 飞 李亚生

启东县是全国乙型肝炎和肝癌高发区。为了探索低剂量乙肝疫苗的接种方案, 本文就乙型肝炎和肝癌高发区成人皮内接种低剂量乙肝疫苗的免疫效应报告如下。

一、对象: 62例志愿者, 男42例, 女20例, 年龄15~20岁, 平均17岁。既往均无肝炎史, HBsAg、抗-HBs和抗-HBc均阴性, 肝功能(SGPT、ZnTT)正常。

二、方法: 根据疫苗含量多少、注射方法不同分为三组: 第一组20例, 男12例, 女8例, 上臂三角肌外侧皮内注射乙肝疫苗0.5μg/0.1ml×3次; 第二组22例, 男14例, 女8例, 同上部位皮内注射乙肝疫苗2μg/0.2ml×3次; 第三组20例, 男14例、女6例, 上臂三角肌注射10μg/1ml×3次。三组均按0、1、6程式接种乙肝疫苗(Merck疫苗)。

三、实验室检测: 首次接种前及第三次接种后二周采肘静脉血, 分别采用RPHA、PHA、ELISA检测HBsAg、抗-HBs和抗-HBc。

四、第三次免疫接种后二周血清检测结果: 62例接种对象HBsAg、抗-HBc均阴性。抗-HBs阳性率第一组较低(9/20, 45.0%), 分别与第二组(20/22, 90.9%)和第三组(19/20, 95.0%)比较, 均

有显著差异($P < 0.01$), 而第二组与第三组之间无统计学意义($P > 0.05$)。其中第二组抗-HBs滴度 $\geq 1:64$ 、 $1:32$ 、 $1:16$ 和 $1:8$ 的分别为10、6、1和3例, 第三组分别为12、4、1和2例, 第一组中只有2例 $\geq 1:64$, 其余7例均为 $1:8$ 。

五、安全性观察: 42例皮内接种乙肝疫苗的对象, 每次接种后副作用甚微。主要为局部轻微疼痛(5/42), 个别出现皮下小结(1/42)。其中多数于首次接种后出现, 持续时间为1~7天。20例肌注对象中1例局部肿胀、疼痛(1/20)。所有接种对象均无全身反应。

六、本研究结果提示: 乙型肝炎病毒血清阴性者, 皮内接种2μg乙肝疫苗后能产生良好的免疫效应。皮内接种低剂量乙肝疫苗预防乙型肝炎的方法, 目前仍有不同看法。首先是注射处出现局部反应。本研究随访6个月表明, 皮内接种低剂量乙肝疫苗, 除局部产生轻微反应外无明显副作用, 提示皮内接种是安全可行的。其次是皮内接种低剂量乙肝疫苗后抗-HBs滴度及持续时间。本研究中, 第二组抗-HBs滴度 $\geq 1:32$ 为72.7%(16/22), 第三组为80.0%(16/20), 两者无显著差异($P > 0.05$)。

2. Rizzeto M, et al: Biological, clinical, and epidemiological aspects of Delta system. In: Chisari FC ed. *Advances in Hepatitis Research*. Masson, 1984; 258.
3. 许健音. 我国北方一些地区 δ 抗原及其抗体的检测. *中华微生物学和免疫学杂志* 1984; 2(2): 127.
4. 张清泉, 等. 病毒性肝炎120例抗- δ 抗体的检测. *临床肝胆病杂志* 1985; 1(4): 231.
5. Nath N, et al. Antibodies to Delta antigen in asymptomatic hepatitis B surface antigen reactive

blood donors in the United States and their association with other markers of HBV. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 213.

6. 买凯主编. 病毒性肝炎. 第一版. 郑州: 河南科技出版社, 1982: 140.

(本项研究是在中华人民共和国卫生部及河南省科学技术委员会资助下进行的。参加本研究的还有开封市传染病院王力争, 南宁市第四医院的李森彬, 内蒙古自治区医院李克庭, 内蒙武警总医院的张振华, 新疆自治区医院的赵书媛, 中国人民解放军一一五医院丁祖全, 一并致谢)

乙型肝炎和肝癌高发区成人皮内接种低剂量 乙肝疫苗的免疫效应

江苏启东肝癌研究所 倪志权 顾公望 朱源荣 黄祥贤 黄飞 李亚生

启东县是全国乙型肝炎和肝癌高发区。为了探索低剂量乙肝疫苗的接种方案, 本文就乙型肝炎和肝癌高发区成人皮内接种低剂量乙肝疫苗的免疫效应报告如下。

一、对象: 62例志愿者, 男42例, 女20例, 年龄15~20岁, 平均17岁。既往均无肝炎史, HBsAg、抗-HBs和抗-HBc均阴性, 肝功能(SGPT、ZnTT)正常。

二、方法: 根据疫苗含量多少、注射方法不同分为三组: 第一组20例, 男12例, 女8例, 上臂三角肌外侧皮内注射乙肝疫苗 $0.5\mu\text{g}/0.1\text{ml}\times 3$ 次; 第二组22例, 男14例, 女8例, 同上部位皮内注射乙肝疫苗 $2\mu\text{g}/0.2\text{ml}\times 3$ 次; 第三组20例, 男14例、女6例, 上臂三角肌注射 $10\mu\text{g}/1\text{ml}\times 3$ 次。三组均按0、1、6程式接种乙肝疫苗(Merck疫苗)。

三、实验室检测: 首次接种前及第三次接种后二周采肘静脉血, 分别采用RPHA、PHA、ELISA检测HBsAg、抗-HBs和抗-HBc。

四、第三次免疫接种后二周血清检测结果: 62例接种对象HBsAg、抗-HBc均阴性。抗-HBs阳性率第一组较低(9/20, 45.0%), 分别与第二组(20/22, 90.9%)和第三组(19/20, 95.0%)比较, 均

有显著差异($P < 0.01$), 而第二组与第三组之间无统计学意义($P > 0.05$)。其中第二组抗-HBs滴度 $\geq 1:64$ 、 $1:32$ 、 $1:16$ 和 $1:8$ 的分别为10、6、1和3例, 第三组分别为12、4、1和2例, 第一组中只有2例 $\geq 1:64$, 其余7例均为 $1:8$ 。

五、安全性观察: 42例皮内接种乙肝疫苗的对象, 每次接种后副作用甚微。主要为局部轻微疼痛(5/42), 个别出现皮下小结(1/42)。其中多数于首次接种后出现, 持续时间为1~7天。20例肌注对象中1例局部肿胀、疼痛(1/20)。所有接种对象均无全身反应。

六、本研究结果提示: 乙型肝炎病毒血清阴性者, 皮内接种 $2\mu\text{g}$ 乙肝疫苗后能产生良好的免疫效应。

皮内接种低剂量乙肝疫苗预防乙型肝炎的方法, 目前仍有不同看法。首先是注射处出现局部反应。本研究随访6个月表明, 皮内接种低剂量乙肝疫苗, 除局部产生轻微反应外无明显副作用, 提示皮内接种是安全可行的。其次是皮内接种低剂量乙肝疫苗后抗-HBs滴度及持续时间。本研究中, 第二组抗-HBs滴度 $\geq 1:32$ 为72.7%(16/22), 第三组为80.0%(16/20), 两者无显著差异($P > 0.05$)。