

# 烟台市戊型肝炎流行特征及危险因素分析

姜梅 崔伟红 李波 王曰雷 宫连凤 刘娟

**【摘要】** 目的 探讨烟台市戊型肝炎(HE)流行特征及发病危险因素。方法 根据法定传染病报告系统分析烟台市2005—2009年HE疫情资料;采用ELISA检测2028人HE抗体水平,用巢式RT-PCR检测患者粪便,阳性者开展戊肝病毒(HEV)基因测序;采取病例对照研究方法,对HE危险因素进行调查分析。结果 烟台市HE呈散发发病,年均发病率为5.70/10万,春季为流行季节,发病年龄以>40岁中老年人为主,地区分布呈现沿海岸线分布特点,职业以农民较多;血清流行病学调查显示,人群感染率为25.10%;病毒序列分析表明患者的HEV基因型为4型,健康体检HEV IgM阳性者HEV基因为1型。单因素分析显示,食海产贝类、居住环境、不良生活习惯等均为HE发病的危险因素;多因素分析显示,食海产贝类、外出就餐、饮酒、喝生水仍为发病的独立危险因素。结论 烟台市HE发病率将维持在较高水平,但不会出现大范围暴发或流行,发病人群仍以农民为主。

**【关键词】** 戊型肝炎; 流行病学; 危险因素

**Epidemiological study on risk factors of hepatitis E in Yantai, Shandong province** JIANG Mei, CUI Wei-hong, LI Bo, WANG Yue-lei, GONG Lian-feng, LIU Juan. Yantai Center for Disease Control and Prevention, Yantai 264003, China

Corresponding author: JIANG Mei, Email: ytjiangmei@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the prevalent characteristics and risk factors of viral hepatitis E in Yantai and the relative for strategy on viral hepatitis E control in the area. **Methods** Data on viral hepatitis E incidence reported by the Notifiable Infectious Disease Reporting System in 2005–2009 was analyzed. 2028 persons were chosen for hepatitis E virus (HEV) antibody detection by enzyme linked immunosorbent assay method. RT-nPCR method was applied to obtain the sequence of HEV in HEV cases. A case-control study was used to identify the risk factors of HEV infection. **Results** The distribution of HEV cases was sporadic in Yantai, and the annual incidence rate was 5.70/100 000, with spring as the prevalent season. Farmers were the main population involved and with those over the age of 40. Regional distribution was mainly along the coastline. Data from the sequential analysis showed that gene type of local patients was type 4 and healthy person whose HEV-IgM was positive was type 1. Finding from the case-control study suggested that eating seafoods, living condition in the households and unhealthy habits played important roles in the infection of HEV. Results from multiple logistic regression showed that eating seafood, with eat-out history, drinking alcohol and un-boiled water were the main risk factors in the infection of HEV. **Conclusion** The level of HE in Yantai will maintain in a high level, but there is no chance of epidemic outbreak of HE in large range. Population of incidence mainly concentrates on farmers.

**【Key words】** Viral hepatitis E; Epidemiology; Risk factors

戊型肝炎(HE)主要经粪-口途径传播,青壮年好发,发病时表现为急性肝炎。在发达国家,发病率较低,但是密切接触生猪及鲜猪肉人群中,感染率较高。在非洲、亚洲等发展中国家由于卫生条件和供水等问题,经常出现暴发和流行,多为水源性传播。1986—1988年我国新疆南部地区发生的暴发是迄今世界上最大的一次HE流行,共计发病119 280例,死亡707例,其中孕妇414例<sup>[1]</sup>。烟台市属于沿海城市,近几年HE发病呈上升趋势,但病例呈散在发生,患者预后良

好。为了解该市近几年HE流行特征和发病危险因素,为防治策略提供依据,进行本次研究。

## 资料与方法

### 1. 资料来源:

(1)疫情信息:数据主要来源于疫情报告网,自2005年开始对疫情报告病例开展实验室核实诊断,对具备实验室检测能力的二级以上医疗机构报告的实验室确诊HE病例直接纳入统计分析对象。对疫情报告网报告的临床诊断甲型肝炎(甲肝)、HE、未分型肝炎病例作为疑似病例,由各县(区)疾病预防

控制中心(CDC)采集急性期血清,烟台市CDC实验室开展HEV IgM检测,阳性病例纳入统计分析对象。

(2)人群抗体水平检测:以烟台市辖区总人口作为研究总体,按照阳性率估计值25%计算,允许误差( $\delta$ )2%确定,按照10%失访率,需要样本量2000人左右。采用多阶段整群系统随机抽样方法。检测所有样本血清的抗-HEV IgG,抗-HEV IgM,检测HEV IgM阳性样本的HEV RNA。

(3)患者粪便及猪标本:采集HE发病后3~14 d患者粪便标本,每份5 g;在烟台市最大的生猪屠宰场采集猪胆汁,每头猪采集5 ml。标本置于-70℃冰箱保存,统一空运至厦门大学国家传染病诊断与疫苗工程技术研究中心检测。

(4)危险因素调查的病例组和对照组选择:根据2009年中国医师协会感染科医师分会制定的《戊型肝炎病毒性肝炎诊疗规范》<sup>[2]</sup>,随机选择烟台市二级以上综合医院收治的283名HE患者为病例组,均经临床和血清学确诊符合HE诊断标准(具有乏力、纳差、肝区叩痛等临床症状,肝功异常,ALT $\geq$ 2.5倍正常值上限,HEV IgM阳性)。另选择住址相近、性别相同、年龄 $\pm$ 5岁以内、家庭经济状况相同的健康人作为对照组,对照组均采用万泰生物有限公司生产的试剂,经检测抗-HEV IgM、抗-HEV IgG均为阴性,且肝功正常。

## 2. 方法:

(1)流行病学调查:对入选的确诊病例和对照,由经培训的调查员按统一设计的调查表开展流行病学和危险因素调查,正式调查前先进行预实验。流行病学调查主要为一般状况、发病特征和流行病学情况等;危险因素调查主要为发病前3个月的就餐和饮水情况及生活环境、生活习惯等。

(2)血清学检测:采用ELISA检测抗-HEV IgG和抗-HEV IgM抗体,试剂由万泰生物有限公司生产,所有检测和结果判断均按试剂盒说明书进行。

(3)PCR检测及基因序列分析:患者粪便、猪胆汁及血清样本采用巢式RT-PCR检测,对HEV RNA阳性者开展HEV基因测序,委托厦门大学国家传染病诊断与疫苗工程技术研究中心完成。

3. 统计学分析:数据采用双录入方式,应用SPSS软件进行统计学分析。

## 结 果

### 1. 流行特征:

(1)流行强度:2005—2009年烟台市共报告HE病例1855例,其中2005年报告342例(5.26/10万),2006

年报告427例(6.51/10万),2007年报告405例(6.13/10万),2008年报告228例(0.34/10万),2009年报告453例(6.76/10万),年均发病率5.70/10万;2005—2009年分别报告2、4、2、2和1例死亡病例,平均病死率0.59%。

(2)分布特征:①地区分布:2005—2009年烟台市13个县区均有HE发病,以海阳、芝罘、莱阳、蓬莱、牟平、龙口等沿海地区发病例数较多,年均报告发病率以海阳、蓬莱地区最高,分别为12.42/10万和10.04/10万,莱州、栖霞地区发病率最低(莱州位于该市最西端,栖霞是惟一不靠海地区),分别为1.73/10万和1.86/10万。疫情自该市南部,向东、北部沿海地区扩散。②时间分布:一年四季均有发病,但呈明显的冬春季节高发。2005—2009年报告病例中,1—5月报告病例较多,占总病例数的56.60%(1050/1855),其中3、4月报告病例数较多,分别为269例(14.50%)和217例(11.70%);7、9月报告病例数较少,分别为104例(5.6%)和105例(5.7%)。各年度发病高峰集中于3—4月,多数年份呈现单峰,2009年发病出现双峰,除春季外,还有秋季高峰(图1)。③人群分布:2005—2009年报告HE病例以20岁以上成年人为主,占全部病例的99.4%(1844/1855),其中以50~59岁最多,占32.51%(603/1855),其次是60~69岁(21.08%,391/1855), $\geq$ 80岁最少(2.05%,38/1855)。对该市2009年总人口进行年龄分组,<20岁组HE发病率最低(0.14/10万),40岁发病率开始明显升高,以后维持在0.1‰~0.2‰左右。各年度报告男性高于女性,男女比例为4.89:1(1540:315)。按照职业类型分析,以农民发病为最多,占66.95%(1242/1855),其次是工人,占10.51%(195/1855)。

(3)病例聚集性分析:2006—2009年发病数 $\geq$ 5例的乡镇占全市的比例分别为21.48%(32/149)、20.81%(31/149)、8.05%(12/149)、26.17%(39/149)。2006—2009年全年报告病例数10例以上的乡镇分别为10、9、1和8个。

### 2. 血清学和病原学检测:

(1)人群感染率:实际调查2028人,抗-HEV IgG阳性率为25.10%,其中男性阳性率为27.52%,女性阳性率为22.87%。采用2000年人口普查数据进行标化后,总体阳性率为23.55%。男性阳性率高于女性,差异有统计学意义( $\chi^2=5.854, P=0.016$ ); $>$ 30岁人群感染率较高,尤其是55岁年龄组男性阳性率达40%,差异有统计学意义( $\chi^2=114.27, P=0.00$ ),表明年龄、性别分别是影响HE抗体阳性率的因素(表1)。

(2)PCR检测及基因进化树分析:采集34份猪胆汁标本,参照相关文献进行HEV核酸检测,经巢式RT-PCR检测1份阳性;16份患者粪便标本7份经

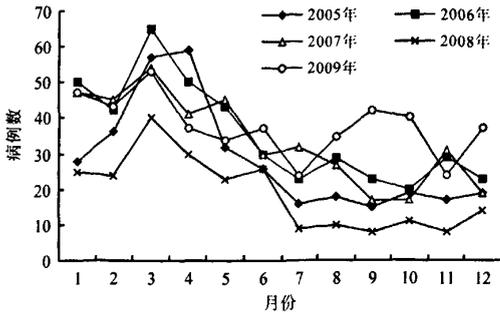


图1 2005—2009年烟台市HEV发病时间分布

表1 烟台市不同性别人群HEV IgG水平检测

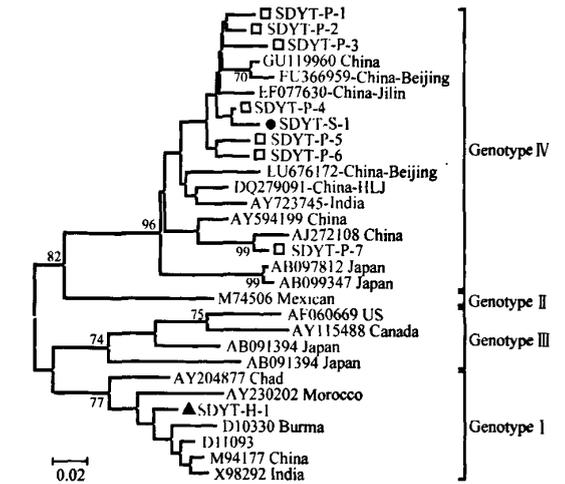
年龄(岁)	男			女			合计		
	调查人数	阳性例数	阳性率(%)	调查人数	阳性例数	阳性率(%)	调查人数	阳性例数	阳性率(%)
0~	127	11	8.66	110	13	11.82	237	24	10.13
15~	188	28	14.89	256	33	12.89	444	61	13.74
25~	111	24	21.62	181	35	19.34	292	59	20.21
35~	136	52	38.24	239	75	31.38	375	127	33.87
45~	166	57	34.34	132	45	34.09	298	102	34.23
55~	137	55	40.15	91	30	32.97	228	85	37.28
65~	109	41	37.61	45	10	22.22	154	51	33.12
合计	974	268	27.52	1054	241	22.87	2028	509	25.10

PCR检测为阳性。测序结果用Seqman (Lasergene软件, Dnastar Inc)进行序列拼接。序列比对由Mega 4 (www.megasoftware.net)完成,采用Clustal W方法。同源性分析使用的参比序列:HEV-1型(D10330、D11093、X98292、AY230202、AY204877); HEV-2型(M74506); HEV-3型(AF060669、AB091394、AY115488); HEV-4型(EF077630、GU119960、EU366959、DQ279091、EU676172、AB097812、AB099347、AY594199、AJ272108、AY723745)。结果显示上述7株序列均与HEV 4型位于同一个进化树分支,属于HEV的基因型4型。基因序列分析显示,从猪胆汁中分离出的病毒与患者的病毒同源性在87.0%~98.1%之间,除了与SDYT-P-7的同源性在87.0%外,与另外6例的同源性在93.9%~98.1%之间,高度同源。在2028份健康人群血标本中检出51份(2.5%)标本HEV IgM阳性,进一步对51份标本进行HEV RNA检测,发现1份标本呈HEV RNA阳性,经测序其HEV基因为1型(图2)。

3. 危险因素分析:

(1)发病前3个月食用海产品情况:经过统计学分析,病例组和对照组发病前3个月食用虾、蟹的差异无统计学意义。病例组食用贝壳类的比例(75.6%)高于对照组(50.8%),食用鱼(59.0%)的比例低于对照组(87.4%),见表2。

(2)内外环境和生活习惯比较:经统计学分析,病例组周围有牲畜圈的比例(13.8%)高于对照组(8.5%),其他环境之间差异无统计学意义(表3)。病例组饮酒、外出就餐比例高于对照组(表4)。



注:P为临床病例标本(□);H为健康人群标本(▲);S为猪胆汁标本(●)

图2 烟台市HEV基因进化树分析

表2 烟台市HE患者发病前3个月食用海产品情况

因素	病例组	对照组	χ <sup>2</sup> 值	P值
食用贝壳类	是	214(75.6)	198(50.8)	42.650 <0.001
	否	69(24.4)	192(49.2)	
食用虾	是	93(32.9)	156(40.0)	3.585 0.058
	否	190(67.1)	234(60.0)	
食用蟹	是	34(12.0)	39(10.0)	0.688 0.407
	否	249(88.0)	351(90.0)	
食用鱼	是	167(59.0)	340(87.4)	71.291 <0.001
	否	116(41.0)	49(12.6)	

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

表3 烟台市HE流行状况调查两组人群外环境分析

因素	病例组	对照组	χ <sup>2</sup> 值	P值
自家/邻居牲畜圈			4.857 0.028	
有	39(13.8)	33(8.5)		
无	244(86.2)	357(91.5)	0.188 0.665	
自家/邻居禽舍				
有	57(20.7)	86(22.1)	5.350 0.069	
无	219(79.3)	304(77.9)		
牲畜/禽舍垃圾处理			5.350 0.069	
浇菜园	26(29.9)	18(16.5)		
农作物肥料	60(69.0)	88(80.7)		
池塘	1(1.1)	3(2.8)		

注:同表2

表4 烟台市HE流行状况调查两组人群生活习惯分析

因素	病例组	对照组	χ <sup>2</sup> 值	P值
喝生水			0.176 0.916	
经常	25(8.8)	38(9.8)		
偶尔	78(27.6)	105(27.0)		
没有	180(63.6)	246(63.2)	3.443 0.328	
粪便处理				
浇菜园	49(17.6)	51(13.1)	4.245 0.039	
进下水道	108(38.7)	155(39.9)		
农作物肥料	117(41.9)	178(45.9)		
倒周围池塘	5(1.8)	4(1.0)	9.921 0.002	
分生熟菜板				
是	130(45.9)	210(54.0)	23.748 <0.001	
否	153(54.1)	179(46.0)		
饮酒			9.921 0.002	
是	156(56.7)	171(44.3)		
否	119(43.3)	215(55.7)	23.748 <0.001	
有外出就餐				
是	84(31.0)	47(14.4)	23.748 <0.001	
否	187(69.0)	279(85.6)		

注:同表2

(3)多因素分析:将上述指标全部纳入 logistic

回归模型,结果发现,食用贝类、喝生水、饮酒、外出就餐仍是 HE 发病的危险因素(表 5)。

表 5 烟台市 HE 调查多因素分析结果

因素	$\beta$	P 值	OR 值(95%CI)
食用贝类	0.929	<0.001	2.533(1.699 ~ 3.776)
喝生水	0.290	0.043	1.337(1.009 ~ 1.773)
饮酒	0.389	0.044	1.476(1.011 ~ 2.154)
外出就餐	0.738	0.002	2.092(1.318 ~ 3.319)

### 讨 论

流行特征分析表明,在烟台市 HE 发病以散发为主,2009 年发病率为 6.76/10 万,发病数占山东省的 2/5,发病率为全省平均水平的近 6 倍。流行特征显示该市全年均有发病,冬春季高发,地理分布呈沿海地区分布,年龄以 >40 岁中老年人为主,职业分布以农民为主,与浙江省调查结果相似<sup>[3]</sup>。2005—2009 年该市 HE 占临床急性散发性肝炎的比例为 40.33%,发病数是甲肝的 2.72 倍,2009 年发病数超过乙肝和甲肝,占急性肝炎首位。烟台市属于沿海城市,居民收入和卫生状况在山东省属于较好地区,近几年 HE 报告病例数和发病率在山东省均位居前列,而其他肠道传染病发病率较低。基因检测结果表明,患者病毒基因型为 4 型,为当地主要流行毒株,该型主要以散发为主,与国内外报道一致。健康体检者仅检出 1 例(无临床症状,ALT 检测正常)1 型基因。有研究显示,基因 1 型 HEV 感染主要由污染的水源引起,而猪等动物来源的各种肉制品中的 HEV 则为 4 型,因此除了大规模暴发时,人群摄取的基因 4 型 HEV 病毒量要大于基因 1 型,因此这可能是临床戊肝 4 型占绝对大多数的原因之一<sup>[4]</sup>。烟台地区以 4 型感染为主,符合这一特点。

采用多阶段整群系统随机抽样方法采集 2028 份血清,其 ALT 值均小于正常值上限,血清学检测结果表明当地健康人血清 HEV IgG 阳性率为 25.10%,男性高于女性,且随着年龄增长呈上升趋势,表明年龄、性别分别是影响 HE 抗体阳性率的因素。其中 51 份(2.5%)HEV IgM 抗体阳性,1 份标本 HEV RNA 呈阳性,为基因 1 型,这一结果与已报道的江苏省数据相符<sup>[5]</sup>。2009 年 7 月我国颁布《食品安全法实施条例》,明确规定食品从业人员需进行 HE 检测。从目前实施情况来看,部分体检单位为节省成本,采取先检测 ALT,后仅对异常样本进行 HEV IgM 抗体检测,这样可能会漏检部分隐性感染者和病毒携带者。

本次调查采用病例对照研究方法,对 HE 发病的危险因素进行调查。单因素分析:病例组发病前 3 个月与对照组食用海产品情况比较结果显示,病例组食

用虾、蟹的比例与对照组无差别,病例组食用海产贝壳类的比例高于对照组。表明食用海产贝壳类可能是 HE 发病的危险因素之一,且该市民多有生食或半生食海鲜的生活习惯。以往也有研究表明海鲜食用可能与 HE 有关<sup>[6,7]</sup>。从该各县市区发病情况看,沿海地区的发病高于内陆地区,也符合这一特点。

本研究危险因素分析,病例组自家/邻居有牲畜圈、未分生熟菜板、外出就餐的比例明显高于对照组,分析原因可能跟卫生状况有关,不良的卫生习惯、外出就餐都有可能造成食品、水源的污染,引起发病。另外,病例组饮酒比例高于对照组,提示饮酒可能增加肝脏负担,促进 HE 发病。多因素分析结果显示,排除混杂因素后,食用贝壳类,以及不良的行为习惯(外出就餐、喝生水、饮酒)仍是 HE 发病的危险因素。食用贝壳类、外出就餐的 OR 值分别为 2.533 和 2.092,表明对 HE 发病的意义较大。提示浅海污染严重,食用其海产品时应煮熟后食用。

近年来有学者在猪粪便或胆汁中分离到 HEV RNA,提示猪携带 HEV 可能导致人感染。本研究将是否与猪经常接触作为可能的危险因素列入调查,结果发现其与烟台市 HE 散发性发病关联性较低。猪胆汁 PCR 检测结果也表明猪感染率较低,猪胆汁 HEV 基因序列与患者病毒基因序列同源性分析,提示同源性在 93.9%~98.1% 之间的 6 例患者可能与该只猪为同一感染源感染,而 SDYT-P-7 可能为另一感染源感染。猪是否为沿海地区 HEV 传播最主要的宿主动物,需进一步调查证实。

### 参 考 文 献

- [1] Zhuang H, Cao XY, Liu CB, et al. Epidemiology of hepatitis E in China. *Gastroenterol Jpn*, 1991, 26 Suppl 3: S135-138.
- [2] Department of Infectious Diseases of Chinese Medical Association. The standard of diagnosis and treatment in viral Hepatitis E. *Chin J Clin Infect Dis*, 2009, 2(5): 260-266. (in Chinese) 中国医师协会感染科医师分会. 戊型肝炎病毒性肝炎诊疗规范. *中华临床感染病杂志*, 2009, 2(5): 260-266.
- [3] Lu YH, Song JG, Jiang QW, et al. Prevalence of IgG-class antibodies to hepatitis E virus in a rural population in Zhejiang province. *Fudan University J Med Sci*, 2006, 33(3): 357-362. (in Chinese) 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. *复旦大学学报(医学版)*, 2006, 33(3): 357-362.
- [4] Zhang XF, Zhang J, Liu SL, et al. Seroepidemiological study on hepatitis E virus infection in rural general population in Jiangsu province. *Chin J Nat Med*, 2007, 9(1): 53-55. (in Chinese) 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. *中国自然医学杂志*, 2007, 9(1): 53-55.
- [5] Li SW, Zhang J, Li YM, et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity on primates. *Vaccine*, 2005, 23(22): 2893-2901.
- [6] Li YT, Zhu YY, Shen WG, et al. Study on risk factors of sporadic hepatitis E virus cases in some districts of Shanghai. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(4): 298-301. (in Chinese) 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. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(4): 298-301.
- [7] Li TC, Miyamura T, Takeda N. Detection of hepatitis E virus RNA from the bivalve Yamato-Shijimi (*Corbicula japonica*) in Japan. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 76(1): 170-172.

(收稿日期: 2010-10-25)  
(本文编辑: 张林东)