

乙型肝炎病毒表面抗原携带者配偶感染 乙型肝炎危险性研究

孙爱武 毕胜利 王锋 王富珍 张爽 涂秋风 邵晓萍 郑徽 孙校金
龚晓红 缪宁 李黎 崔富强 陈园生

【摘要】目的 探讨乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)携带者配偶感染 HBV 危险性,为制定乙肝相关防控策略提供参考依据。**方法** 选择广东和江西省 2006 年全国乙肝血清流行病学调查发现 20~45 岁 HBsAg 携带者及配偶作为病例组,运用病例对照方法按居住地、性别、年龄及婚龄等因素配比选择 HBsAg 阴性者及配偶为对照组,开展问卷调查和乙肝血清学指标检测。利用 PCR 方法分析夫妻双方均 HBsAg 阳性的 HBV 基因型。**结果** HBsAg 携带者配偶 HBsAg 携带率为 13.21%,明显高于对照组配偶(6.29%),差异有统计学意义($\chi^2=4.23, P<0.05$); HBsAg 携带者其配偶的携带率均高于 HBsAg 阴性者的配偶;HBsAg 携带者配偶的 HBsAg 携带率与结婚年限、性生活频率呈正相关,并与安全性行为关系密切。21 对 HBsAg 均阳性的夫妻中,13 对 PCR 扩增 HBV 阳性,其中 11 对(84.62%)HBV 基因型相同(8 对 HBV 为 B 型,3 对为 C 型),仅 2 对夫妻 HBV 基因型不同。**结论** HBsAg 携带者配偶感染 HBV 风险高;提倡 HBsAg 携带者主动告知配偶,采取安全性行为或配偶及时接种乙肝疫苗等有效措施。

【关键词】 乙型肝炎病毒表面抗原;配偶;基因型;风险

Study on the risk of HBV infection among spouses of HBsAg carriers SUN Ai-wu¹, BI Sheng-li², WANG Feng², WANG Fu-zhen³, ZHANG Shuang², TU Qiu-feng⁴, SHAO Xiao-ping⁵, ZHENG Hui³, SUN Xiao-jin³, GONG Xiao-hong³, MIAO Ning³, LI Li³, CUI Fu-qiang³, CHEN Yuan-sheng³. 1 Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2 National Institute for Virus Disease Control and Prevention, 3 Department of National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention; 4 Jiangxi Provincial Center for Disease Control and Prevention; 5 Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: CHEN Yuan-sheng, Email: yschenjx@163.com

This work was supported by a grant from the Project Young Scholar Scientific Research Foundation of Chinese Center for Disease Control and Prevention (No. 2010A103).

【Abstract】 Objective To investigate the risk of HBV infection among the spouses of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) carriers and to provide a reference for developing strategies on hepatitis B control and prevention. **Methods** A case-control study including HBsAg carriers aged 20–45 years-old from the nationwide sero-epidemiological survey for Hepatitis B in both Guangdong and Jiangxi provinces in 2006, together with their spouses were selected as case group, while HBsAg negative persons and their spouses were among the control groups, under the same residential areas, gender, age and age of marriage to the HBsAg carriers. Questionnaire survey and hepatitis B serological markers detection were carried out, together with the HBV genotype detection among the HBsAg positive couples between husband and wife by PCR. **Results** Among the spouses of HBsAg carriers, the positive rate of HBsAg was 13.21%, while the rate was 6.29% for the spouse of HBsAg negative population, with difference statistically significant ($\chi^2=4.23, P<0.05$). HBsAg positive rate among spouses of the case group was higher than that in the control group. Among the spouses of HBsAg carriers, the HBsAg rate was positively correlated with the age of marriage, frequency of sexual intercourse and condom use. There were 21 pairs of HBsAg carriers between husband and wife,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.03.003

基金项目:中国疾病预防控制中心青年科学研究基金(2010A103)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心(孙爱武),病毒病预防控制所(毕胜利、王锋、张爽),免疫规划中心(王富珍、郑徽、孙校金、龚晓红、缪宁、李黎、崔富强、陈园生);江西省疾病预防控制中心(涂秋风);广东省疾病预防控制中心(邵晓萍)

通信作者:陈园生, Email: yschenjx@163.com

and HBV were isolated among 13 pairs, and there were 11 pairs carrying the same HBV genotype, accounting for 84.62%. HBV genotypes would include 8 pairs of type B and 3 pairs of type C. However, only 2 pairs were infected with different HBV genotype. **Conclusion** High risks of HBV infection existed in the spouses of HBsAg carriers. It was important to ask the HBsAg carriers to take the initiative in informing their spouses, and carrying out the appropriate measures, such as safe sex or timely hepatitis B vaccination for the spouse of HBsAg carriers *etc.*, so as to reduce the HBV transmission between husband and wife.

【Key words】 HBsAg; Spouse; Genotype; Risk

HBV 传播途径主要有母婴传播、医源性传播及性传播。我国随着新生儿接种乙型肝炎(乙肝)疫苗、血液(血制品)严格监管、安全注射等措施的开展,HBV 母婴垂直和医源性传播所占比例逐渐下降,而性传播成为我国 HBV 最主要的传播途径,也是我国成年人乙肝防控的难点^[1-4],因此为进一步降低全人群 HBsAg 携带率,有必要开展 HBsAg 携带者配偶 HBV 感染危险性及其应对策略研究,探讨 HBsAg 携带者其配偶 HBV 感染危险,进而降低性传播风险,为我国调整乙肝防控策略提供参考依据。

对象与方法

1. 调查对象:选择广东和江西省 2006 年全国 HBV 血清流行病学调查发现的 20~45 岁 HBsAg 携带者及配偶,按照病例对照方法选择对照人群^[4]。病例组和对照组按照 1:1 比例选择与 HBsAg 携带者 HBsAg 阴性者及配偶作为对照组,匹配条件:①同村、同性别;②结婚年限≤2 年;③年龄相差≤2 岁。

2. 调查方法:调查前制定统一调查表,经过培训合格的医务人员对所有调查对象面对面开展问卷调查,内容为基本情况、乙肝防治知识及安全性生活等。

3. HBV 检测:

(1)血清学检测:采集调查对象静脉血,提取血清于-20℃保存和冷藏运输。所有标本均由中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所负责检测,采用美国 Abbott 公司生产的 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 微粒子酶免疫法(MEIA)全封闭检测试剂(批号分别为 09040LF00、10367LF0 和 05238LF00,均在有效期内使用)。HBsAg 结果判定标准 S/N≥2.1 为阳性,否则为阴性。检测仪器应用美国 Abbott 公司生产的 AxSYM Plus 型全自动免疫发光检测仪。

(2)HBV 基因测序:①核酸提取:采用 QIAGEN 公司的 QIAamp Viral DNA Mini Kit 试剂盒提取 HBV 核酸及模板。②基因片段扩增:设计 S 基因巢式 PCR 扩增引物, SF1, 5'-CCT GTA TTT TCC TGC TGG TGG CTC C-3'; SF2, 5'-GTT ACA GGC

GGG GTT TTT-3'; SR1, 5'-GCA GCA AAG CCC AAA AGA CCC-3'; SR2, 5'-CCC ATG AAG TTA AGG GAG TAG C-3'。③巢式 PCR:按要求设计第一、二轮反应体系,并分别将设计的 SF1、SR1 和 SF2、SR2 引物加入巢式 PCR 的第一、二轮反应体系。第一轮反应体系反应过程为预变性 95℃ 5 min; 95℃ 变性 35 s, 58℃ 退火 35 s, 72℃ 延伸 90 s, 共 35 个循环; 72℃ 延伸 10 min。第二轮反应体系反应过程为预变性 95℃ 5 min; 95℃ 变性 30 s, 60℃ 退火 35 s, 72℃ 延伸 90 s, 共 35 个循环; 72℃ 延伸 10 min。④PCR 产物测序:采用 ABI 3700 荧光仪测定所扩增的 HBV S 基因片段,测序引物为 SF1 和 SR2。

4. 统计学分析:调查问卷采用 EpiData 软件双录入校对,统计软件为 SPSS 13.0。

结果

1. 基本情况:共调查 159 例 HBsAg 携带者(病例组)和 159 例 HBsAg 阴性者(对照组)及其配偶。调查对象平均年龄(37.95±8.01)岁,其中病例组(38.09±8.11)岁,对照组(37.81±7.94)岁。调查对象平均结婚年龄(25.16±4.29)岁,其中病例组(24.79±4.25)岁,对照组(25.53±4.30)岁;两组人群职业和文化程度(均未匹配,故计算统计学差异)的差异均无统计学意义(职业 $\chi^2=1.75$,文化程度 $\chi^2=3.58$,均 $P>0.05$)(表 1)。

病例组与对照组每周性生活频率≤1 次分别占 51.57% 和 55.35%,两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。夫妻间性生活时不使用安全套在病例组为 81.10%,对照组为 76.73%,两者间差异无统计学意义($P>0.05$)。病例组和对照组夫妻间性生活使用安全套主要目的均为避孕,分别占 66.67% 和 88.89%;病例组中有 33.33% 夫妻性生活使用安全套是为了保护配偶避免 HBV 感染,而对照组仅有 4 例;性生活中使用安全套频率≥50%者占 60%~70%,两组使用安全套的频率间差异无统计意义($P>0.05$)(表 2)。

2. HBsAg 携带者配偶 HBV 感染:

表 1 病例组和对照组基本情况

变 量	病例组		对照组	
	频数	构成比(%)	频数	构成比(%)
性别				
男	95	59.75	95	59.75
女	64	40.25	64	40.25
职业				
农民	66	41.51	59	37.11
工人	28	17.61	27	16.98
教师	2	1.26	3	1.89
医务人员	3	1.89	6	3.77
干部	5	3.14	5	3.14
其他	55	34.59	59	37.11
文化程度				
文盲	6	3.77	2	1.26
小学	28	17.61	33	20.75
初中	74	46.54	73	45.91
高中或中专	38	23.90	33	20.75
大学及以上	13	8.18	18	11.32
结婚年限(年)				
0~	35	22.01	37	23.27
6~	26	16.35	33	20.75
11~	60	37.74	61	38.36
≥20	38	23.90	28	17.61

注：“职业”和“文化程度”未匹配，其他变量匹配

表 2 病例组和对照组 HBV 性传播相关因素的比较

变 量	病例组		对照组		χ ² 值	P 值
	频数	构成比 (%)	频数	构成比 (%)		
性生活频率(次/周)					0.66	0.72
≤1	82	51.57	88	55.35		
2	72	45.33	65	40.88		
≥3	5	3.10	6	3.77		
性生活使用安全套					0.93	0.34
是	30	18.90	36	22.64		
否	129	81.10	122	76.73		
开始使用安全套时间 ^a						0.02 ^b
首次性生活	14	45.16	11	30.56		
生育后	13	41.94	25	69.44		
自己或配偶 HBsAg 阳性后	4	12.90	0	0.00		
使用安全套目的 ^a						0.10 ^b
避孕	20	66.67	32	88.89		
保护配偶不感染 HBV	10	33.33	4	11.11		
使用安全套频率(%) ^a						0.90 ^b
每次都带	12	40.00	13	36.11		
50~	7	23.33	12	33.33		
≤50	11	36.67	11	30.56		

注：^a 调查数据有缺失；^b 采用确切概率法

(1) 两组配偶 HBV 感染比较：病例组配偶 HBsAg 阳性率为 13.21%，高于对照组(6.29%)，两组配偶 HBsAg 阳性率的差异有统计学意义(χ²=4.23, P<0.05)；两组配偶抗-HBc 阳性率的差异无统计学意义(χ²=1.04, P>0.05)。病例组男性 HBsAg 携带者的配偶 HBsAg 阳性率(11.70%)明显高于对照组(7.45%)；病例组 HBsAg 携带者的女性配偶 HBsAg 阳性率(15.38%)明显高于对照组(4.62%)。病例组间男性 HBsAg 携带者的配偶与女性 HBsAg 携带者

的配偶，HBsAg 阳性率和抗-HBc 阳性率间差异均无统计学意义；对照组间男性 HBsAg 阴性者的配偶与女性 HBsAg 阴性的配偶，HBsAg 阳性率和抗-HBc 阳性率间差异无统计学意义(表 3)。

表 3 HBsAg 携带者和 HBsAg 阴性者其配偶 HBV 感染情况

调查对象	调查对象的配偶		χ ² 值	P 值
	HBsAg 阳性率(%)	抗-HBc 阳性率(%)		
HBsAg 携带者			0.34	>0.05
男性	11.70(11/94)	73.40(69/94)		
女性	15.38(10/65)	66.15(43/65)		
合计	13.21(21/159)	70.44(112/159)		
HBsAg 阴性者			0.99	>0.05
男性	7.45(7/94)	68.42(65/95)		
女性	4.62(3/65)	75.00(48/64)		
合计	6.29(10/159)	71.07(113/159)		

注：括号内数据分母为检测例数，分子为阳性例数

(2) 不同结婚年限的 HBsAg 携带者配偶 HBV 感染比较：HBsAg 携带者配偶其 HBsAg 阳性率和抗-HBc 阳性率随结婚年限增加呈上升趋势，其中女性 HBsAg 携带者配偶其 HBsAg 阳性率和抗-HBc 阳性率随结婚年限增加呈上升趋势，而男性 HBsAg 携带者配偶其 HBsAg 阳性率和抗-HBc 阳性率变化不明显(表 4)。

表 4 HBsAg 携带者配偶感染 HBV 与结婚时间的关系

性别	结婚年限	HBsAg 阳性率(%)	抗-HBc 阳性率(%)
男性	0~	13.64(3/22)	68.18(15/22)
	6~	12.50(2/16)	64.71(11/16)
	11~	11.11(4/36)	72.22(26/36)
	≥20	10.00(2/20)	85.00(17/20)
	计	11.70(11/94)	73.40(69/94)
女性	0~	7.69(1/13)	38.46(5/13)
	6~	10.00(1/10)	70.00(7/10)
	11~	25.00(6/24)	79.17(19/24)
	≥20	11.11(2/18)	66.67(12/18)
	计	15.38(10/65)	66.15(43/65)
合计	0~	11.43(4/35)	57.14(20/35)
	6~	11.54(3/26)	69.23(18/26)
	11~	16.67(10/60)	75.00(45/60)
	≥20	10.52(4/38)	76.32(29/38)
	计	13.21(21/159)	70.44(112/159)

注：同表 3

(3) 不同性行为 HBsAg 携带者的 HBV 感染比较：HBsAg 阳性夫妻随性生活频次增加其配偶 HBsAg 阳性率呈上升趋势，但抗-HBc 阳性率变化不明显。调查显示，性生活是否使用安全套的配偶其 HBsAg 阳性率无明显差异，但使用安全套次数越多，其配偶 HBsAg 阳性率较低，但抗-HBc 阳性率变化不明显(表 5)。

3. HBsAg 携带者配偶 HBV 感染的分子生物学证据：21 对夫妻 HBsAg 均阳性的标本，经 PCR 扩增

表 5 HBsAg 携带者配偶 HBV 感染相关因素分析

相关因素	HBsAg 阳性率(%)	抗-HBc 阳性率(%)
性生活频率(次/周)		
≤1	12.20(10/82)	70.73(58/82)
2	13.90(10/72)	68.05(49/72)
≥3	20.00(1/5)	100.00(5/5)
使用安全套		
是	13.33(4/30)	73.33(22/30)
否	13.20(17/129)	69.77(90/129)
使用安全套频率(%)		
每次	8.33(1/12)	75.00(9/12)
50~	14.28(1/7)	85.71(6/7)
≤50	18.18(2/11)	63.63(7/11)

注:同表 3

后有 13 对(61.90%)为阳性,其中 11 对(84.62%)夫妻间 HBV 基因型相同(8 对为 B 型,3 对为 C 型),1 对分别 B 型和 C 型,1 对分别为 B 型和 D 型。检测结果显示 HBsAg 携带者传播 HBV 给配偶风险较大。

讨 论

性接触传播是 HBV 感染的主要传播途径之一^[5-7]。在异性性行为中,引起 HBsAg 携带者配偶 HBV 感染率上升因素包括性行为、性活动时间、性伴数、性传播疾病次数和梅毒史等^[8-12]。李雪梅等^[13]研究表明,HBsAg 携带者其未接种乙肝疫苗的配偶,婚后 HBV 感染率由 8.0% 上升至 15.4% ($P < 0.05$),提示夫妻间有 HBV 传播的风险。

本次调查结果显示,HBsAg 携带者配偶 HBsAg 携带率为 13.21%,明显高于 2006 年全国 HBV 血清流行病学调查结果(成人 HBsAg 携带率为 8.8%)^[4]。HBsAg 携带者其配偶 HBsAg 携带率明显高于 HBsAg 阴性者的配偶,男性 HBsAg 携带者配偶的 HBsAg 携带率高出男性 HBsAg 阴性者配偶,女性 HBsAg 携带者其配偶 HBsAg 携带率高出女性 HBsAg 阴性者配偶。调查还表明,在 HBsAg 携带者配偶中,夫妻间性生活频次不同,其配偶 HBsAg 携带率有差异,并与性生活频率密切相关,每周性生活次数 ≤1、2 及 ≥3 者其配偶 HBsAg 携带率分别为 12.2%、13.9% 和 20.0%,但差异无统计学意义,可能与样本数量少有关。在使用安全套的 HBsAg 携带者夫妻间,每次使用安全套的 HBsAg 携带者其配偶 HBsAg 携带率为 8.33%,使用频率 >50% 者其配偶 HBsAg 携带率为 14.28%,≤50% 者配偶 HBsAg 携带率为 18.18%,其抗-HBc 阳性率分别为 75.00%、85.71% 和 63.63%,表明夫妻间安全性行为可减少传播 HBV 风险。21 对夫妻 HBsAg 均阳性的标本中有 13 对分离出 HBV,其中 84.62% (11/13) 的夫妻间

HBV 基因型相同,从而提示夫妻间传播 HBV 危险性较高。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Hepatitis B: World Health Organization Fact Sheet 204.2004. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- [2] The Hepatitis Virus Branch of Chinese Medical Association, the Infected Disease Branch of Chinese Medical Association. Guideline for chronic hepatitis B prevention and treatment (2010). J Clin Hepatol, 2011, 27(1): 1-15. (in Chinese) 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1): 1-15.
- [3] Dai ZC, Qi GM. Epidemiological survey of viral hepatitis in China 1992-1995. One Vol. Beijing: Scientific and Technical Documentation Press, 1996: 39-60. (in Chinese) 戴志澄, 祁国明. 1992-1995 年中国病毒性肝炎血清流行病学调查(上卷). 北京: 科学技术文献出版社, 1996: 39-60.
- [4] Liang XF, Bi SL, Yang WZ, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. Vaccine, 2009, 27(47): 6550-6557.
- [5] Zhuang H. The study progress of hepatitis B epidemiology. Epidemiol Lemol Foreign Med Sci, 2004, 21(3): 133-135. (in Chinese) 庄辉. 乙型肝炎流行病学研究进展. 国外医学流行病学传染病分册, 2004, 21(3): 133-135.
- [6] Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part I: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR, 2005, 23(1): 1-39.
- [7] Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. MMWR, 2006, 24(1): 1-40.
- [8] Xu D, Yan Y, Chi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case control study. J Med Virol, 2002, 67(1): 20-26.
- [9] Hu JX, Zhang J, Ji AL, et al. The study for sexual contact spread in hepatitis B virus infection. Mod Rehabil, 2002, 2(2): 113-116. (in Chinese) 胡金祥, 章瑾, 季爱莲, 等. 性接触传播在乙肝病毒感染中的意义研究. 现代康复, 2002, 2(2): 113-116.
- [10] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat, 2004, 11(1): 97-107.
- [11] Zhang GQ, Chen SD, Lian JH, et al. Seroepidmiological study of HBV and HCV in sexual promiscuous. Chin J Epidemiol, 1995, 16(4): 213-216. (in Chinese) 张冠群, 陈思东, 连建华, 等. 性乱人群乙型肝炎与丙型肝炎病毒感染血清流行病学研究. 中华流行病学杂志, 1995, 16(4): 213-216.
- [12] Xu ML, Mao JG, Tang XJ. The study of HBV spread among premarital sexual behavior. Hainan Med, 2002, 13(1): 33-34. (in Chinese) 徐美珑, 毛金观, 汤雪娟. 关于婚前性行为对乙型肝炎病毒传播的研究. 海南医学, 2002, 13(1): 33-34.
- [13] Li XM, Guo YB, Sun Z, et al. Epidemiological research on routine of transmission among 400 patient with chronic HBV infection. Chin Preve Med, 2001, 2(3): 171-173. (in Chinese) 李雪梅, 郭雁宾, 孙正, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者 400 例传播途径的流行病学调查研究. 中国预防医学杂志, 2001, 2(3): 171-173.

(收稿日期: 2012-10-05)

(本文编辑: 张林东)