

启东慢性乙型肝炎临床队列： 建立及基线特征

梁枫 沙春霞 樊春笋 陈卫高 屠红 杨帆 曹广文 秦海松

226200 启东市第三人民医院传染科(梁枫、沙春霞、陈卫高); 226200 启东市人民医院
医院病因室(樊春笋); 200032 上海市肿瘤研究所癌基因及相关基因国家重点实验室
(屠红); 200433 上海,第二军医大学流行病学教研室(杨帆、曹广文); 226200 启东
市卫生和计划生育委员会(秦海松)

通信作者:秦海松, Email: qhsman@qq.com; 曹广文, Email: gcao@smmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.11.026

【摘要】目的 在启东现场建立目标人群为慢性乙型肝炎(乙肝)患者的前瞻队列并分析其基线特征。**方法** 自2016年1月1日,对启东市第三人民医院门诊慢性乙肝患者开展基线调查,内容包括问卷调查、肝功能及HBV感染相关血清学指标检测、上腹部B超。计划纳入慢性乙肝患者不少于1 000例,基线调查资料采用EpiData软件录入,导入SAS 9.3软件后对研究对象的主要基线特征进行统计分析。**结果** 截至2016年7月18日,共1 006例研究对象签署知情同意并参加基线调查,其中男性615例,年龄为(44.26±9.97)岁,女性391例,年龄为(46.66±11.17)岁。肝病家族史性别间的差异无统计学意义($P>0.05$),年龄、文化程度、吸烟、饮酒、饮茶、抗病毒治疗构成比的组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。临床指标方面,男性中ALT及总胆红素异常率高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$),HBcAg状态、HBsAg定量、HBV DNA载量、白蛋白、门静脉和脾静脉宽度异常构成比的组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在启东现场成功开展慢性乙肝门诊患者前瞻队列的基线调查,根据亚组间的基线特征差异,后续可进行相应的亚队列研究。

【关键词】 乙型肝炎病毒;慢性乙型肝炎;队列研究

基金项目:南通市卫生和计划生育委员会青年科研基金(WQZ2014047, WQZ2015007);南通市科技计划项目(HS149036)

Qidong Chronic Hepatitis B Cohort: participants enrollment and comparison of baseline characteristics by gender stratification Liang Feng, Sha Chunxia, Fan Chunsun, Chen Weigao, Tu Hong, Yang Fan, Cao Guangwen, Qin Haisong

Department of Infectious Disease, Qidong Third People's Hospital, Qidong 226200, China (Liang F, Sha CX, Chen WG); Department of Etiology, Qidong People's Hospital, Qidong 226200, China (Fan CS); State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Cancer Institute, Shanghai 200032, China (Tu H); Department of Epidemiology, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China (Yang F, Cao GW); Deputy Director Office, Qidong County Health and Family Planning Commission, Qidong 226200, China (Qin HS)

Corresponding authors: Qin Haisong, Email: qhsman@qq.com; Cao Guangwen, Email: gcao@smmu.edu.cn

【Abstract】Objective To establish a study cohort of chronic hepatitis B (CHB) in Qidong and evaluate its baseline characteristics. **Methods** CHB outpatients of the Third People's Hospital of Qidong were invited to participate in baseline survey from January 1, 2016, including questionnaire survey, liver function detection, serum detection of HBV infection and upper abdomen ultrasound detection. Anticipated sample size was at least one thousand. Baseline data were inputted by EpiData 3.1 software and then cleaned and analyzed by SAS 9.3 software. **Results** As of 18 July, 2016, a total of 1 006 participants had been enrolled into the current study, including 615 males with an average age of (44.26±9.97) years and 391 females with an average age of (46.66±11.17) years. The difference in family history of liver disease was not significant between males and females ($P>0.05$), while the differences in other key information, such as age, education level, tobacco consumption, alcohol drinking, tea consumption, and antiviral intervention, were significant between males and females ($P<$

0.05)。Among the key clinical parameters, such as ALT, HBeAg, HBsAg, HBV DNA, albumin, and width of splenic vein and portal vein, only the abnormal rates of ALT and total bilirubin levels were higher in males than in females, the difference was significant ($P<0.05$)。Conclusion Outpatient department-based CHB cohort was established successfully in Qidong, and sub-cohort could be divided according to the differences on baseline characteristics。

【Key words】 Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B; Cohort study

Fund programs: Young Scholar Research Funding of Nantong Health and Family Planning Commission (WQZ2014047, WQZ2015007); Nantong Scientific and Technological Projects (HS149036)

我国是HBV感染大国。根据最新报道,新生儿乙型肝炎(乙肝)疫苗普遍接种后,接种人群的HBsAg携带率显著下降,但目前我国仍有庞大的HBV已感染人群^[1]。对HBV慢性感染向其不良预后如肝硬化、肝癌等疾病状态演进的风险预判及控制是目前HBV感染防控的重点,亟需建立更大规模的HBV慢性感染者队列。在目前启东现场已有的HBV感染者队列中,研究对象主要是来自基于社区(包括乡镇)HBsAg筛查人群,如晒干干预研究随访者队列、1992年前瞻队列、肝癌早诊早治项目随访者队列等^[2],还未建立以医院慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)患者作为研究对象的前瞻队列。为此2016年1月1日启东市第三人民医院启动了一项基于门诊CHB患者的前瞻队列研究,截至2016年7月18日,该队列基线调查纳入CHB患者超过1 000例,达到预定规模。

对象与方法

1. 研究对象:本队列的研究对象为启东市第三人民医院肝病门诊就诊的CHB患者,纳入对象的年龄 ≥ 18 岁,排除标准为已确诊为肝癌或伴有其他肝炎病毒感染(HCV等)的CHB患者,后续进一步排除合并其他肿瘤及各类重症疾病而不能参加队列后续主动随访的对象。所有队列研究对象参加基线调查前均遵循知情同意原则,并签署知情同意书。本研究获得启东市第三人民医院伦理委员会通过。

2. 问卷调查:队列基线调查的结构式问卷包括一般信息(身份证号码、出生地、目前常住地、文化程度、婚姻状态等);生活习惯(饮水、吸烟、饮酒、饮茶、体育锻炼等);吸烟的定义为每天至少抽烟一支,持续半年以上;饮酒的定义为每天至少饮酒一次,每次白酒一两或以上(≥ 50 ml)、黄酒二两或以上(≥ 100 ml)以及啤酒半斤或以上(≥ 250 ml)并持续超过半年;饮茶的定义为每天至少饮茶一次,每次200 ml及以上,并持续半年以上;既往史(肝病诊断时间、抗病毒治疗情况、乙肝疫苗接种情况、合并其他相关疾病情况);家族史(CHB、肝癌及其他肿瘤家族史),家族成

员包括祖父母、外祖父母、父母、兄弟姐妹、子女,不包括配偶。在研究对象签署知情同意书后即开始问卷调查,问卷调查由经过培训的问卷调查员对研究对象进行面对面问卷调查,问卷信息与临床检测结果录入EpiData 3.1软件,为确保录入质量,由不同调查人员进行双录入。所有问卷资料录入后扫描为电子版(PDF格式)存档。

3. 临床检测:临床指标检测包括:①肝功能(ALT、胆红素、白蛋白等)、乙肝两对半(HBsAg、HBeAg、抗-HBs、抗-HBe及抗-HBc)定量以及血清HBV DNA载量。肝功能检测方法为酶联免疫法,试剂来自上海科华生物工程有限公司;乙肝两对半检测方法为化学发光法,试剂来自深圳新产业生物医学工程有限公司;HBV DNA载量检测方法为荧光定量PCR,试剂来自上海科华生物工程有限公司。同时进行血液样本的留存,包括血清和血块,研究对象的血液样本采用唯一编码编号,置于冻存管 -40 °C低温保存。②上腹部B超:观察肝脏、脾脏、胆囊及胆管情况,主要的定量指标为脾静脉宽度和门静脉宽度,超声设备为美国GE公司的LOGIQ S7 Expert。

4. 统计学分析:EpiData中的原始数据导出为Excel表格,再导入SAS 9.3软件,进行数据清理,校对数值变量的极大值、极小值。年龄转换为分类变量(≤ 30 岁1组,此后每10年1组,共5组),文化程度分成4组,吸烟、饮酒、饮茶习惯分成2组(是、否),肝病家族史分3组(肝炎及肝癌、仅肝炎、无)。ALT等临床检测指标按临床正常值上限分两组,胆红素、HBsAg分3组,HBV DNA载量分4组。分别按全队列及性别分层后计算基线特征,主要为各分类指标的频数及构成比,各指标构成比的男女性别组间差异比较采用 χ^2 检验(必要时采用Fisher精确概率检验法),所有假设检验均为双侧, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线调查:截至2016年7月18日,启东慢性

乙肝临床队列纳入研究对象共1 006例,年龄为(45.19±10.51)岁;其中男性615例,年龄为19~77(44.26±9.97)岁;女性391例,年龄为19~89(46.66±11.17)岁,女性平均年龄大于男性,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2. 基线人口学特征:队列研究对象中约30%具备高中及以上学历,女性学历较男性低,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。女性吸烟、饮酒及饮茶率均<1%,男性吸烟率接近30%,饮酒率<10%。约50%的研究对象具有肝病家族史,<15%的研究对象同时具备CHB和肝癌家族史,性别间差异无统计学意义($P>0.05$)。超过50%的研究对象接受过抗病毒治疗,男性多于女性,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

3. 基线调查检测指标特征:肝功能指标(ALT、总胆红素、白蛋白)中ALT与总胆红素异常的构成比在男、女性间的差异有统计学意义($P<0.05$)。HBsAg定量、HBeAg定量、HBV DNA定量3个指标分级后的构成比在男、女性间的差异无统计学意义

($P>0.05$)。主要的B超定量指标为脾静脉宽度和门静脉宽度,分级后的构成比在男、女性间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

讨 论

启东慢性乙肝临床队列(Qidong Chronic Hepatitis B Cohort, QCHBC)是基于进一步扩大和完善启东现场的HBV感染者前瞻队列,后续与总规模约为4 000余人的基于社区的HBV感染者队列,如硒干预研究随访者队列(建立于1996年,HBsAg阳性者2 065人)、1992年前瞻队列(建立于1992年,HBsAg阳性者852人、HBsAg阴性者786人)、肝癌早诊早治项目随访者队列(建立于2007—2009年,HBsAg阳性者3 094人)等整合优化后^[2],能够形成更大规模、更具启东现场全体HBV感染者人群代表性的队列。从QCHBC的1 006例基线数据的年龄结构看,平均年龄在45周岁左右,女性研究对象较男性平均年龄稍大。QCHBC研究对象的年龄全距较广,为19~89岁,适合用作已建立的几种HBV慢性感染预

表1 启东慢性乙肝临床队列调查对象基线特征

特征	合计(n=1 006)		男性(n=615)		女性(n=391)		χ^2 值	P值
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)		
年龄组(岁)							21.194 1	0.000 3
<30	88	8.75	53	8.62	35	8.95		
30~	232	23.06	159	25.85	73	18.67		
40~	394	39.17	246	40.00	148	37.85		
50~	218	21.67	128	20.81	90	23.02		
>60	74	7.36	29	4.72	45	11.51		
文化程度							11.568 6	0.009 0
小学	141	14.02	70	11.38	71	18.16		
初中	556	55.27	344	55.93	212	54.22		
高中	185	18.39	115	18.70	70	17.90		
大学及以上	124	12.33	86	13.98	38	9.72		
吸烟							136.360 6	<0.000 1
是	181	17.99	180	29.27	1	0.26		
否	825	82.01	435	70.73	390	99.74		
饮酒							30.392 1	<0.000 1
是	55	5.47	53	8.62	2	0.51		
否	951	94.53	562	91.38	389	99.49		
饮茶							9.203 5	0.002 4
是	19	1.89	18	2.93	1	0.26		
否	987	98.11	597	97.07	390	99.74		
家族史*							2.614 8	0.270 5
慢性乙肝和肝癌	136	13.52	79	12.85	57	14.58		
慢性乙肝	362	35.98	213	34.63	149	38.11		
无	508	50.50	323	52.52	185	47.31		
抗病毒治疗							20.796 9	<0.000 1
是	571	56.76	384	62.44	187	47.83		
否	435	43.24	231	37.56	204	52.17		

注:*指慢性乙肝及肝癌家族史

表 2 启东慢性乙肝临床队列基线调查时研究对象肝功能、B 超及 HBV 相关定量指标

项 目	合计(n=1 006)		男性(n=615)		女性(n=391)		χ ² 值	P 值
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)		
ALT (U/L) ^a							13.681 9	0.000 2
≤50	846	85.37	499	82.07	347	90.60		
>50	145	14.63	109	17.93	36	9.40		
HBeAg 定量(IU/L) ^b							0.302 1	0.582 6
≤15	261	26.36	164	26.97	97	25.39		
>15	729	73.67	444	73.03	285	74.61		
HBsAg 定量(IU/L) ^b							0.661 5	0.718 4
<1 000	160	16.16	96	15.79	64	16.75		
1 000 ~	394	39.80	248	40.79	146	38.22		
>10 000	436	44.04	264	43.42	172	45.03		
HBV DNA(拷贝/L) ^c							4.875 6	0.181 1
低于检测下限	817	83.11	511	84.74	306	80.53		
>500 或 <10 ^d	57	5.80	33	5.47	24	6.32		
10 ^d ~ 10 ^e	53	5.39	32	5.31	21	5.53		
>10 ^e	56	5.70	27	4.48	29	7.63		
总胆红素(μmol/L) ^b							25.797 6	<0.000 1
<17.1	691	69.80	389	63.98	302	79.06		
17.1 ~	270	27.27	196	32.24	74	19.37		
>34.2	29	2.93	23	3.78	6	1.57		
白蛋白(g/L) ^b							-	1.000 0
<35	5	0.51	3	0.49	2	0.52		
≥35	985	99.49	605	99.51	380	99.48		
门静脉宽度(mm) ^d							3.359 5	0.068 8
≤14	880	96.60	538	95.73	342	97.99		
>14	31	3.40	24	4.27	7	2.01		
脾静脉宽度(mm) ^e							0.042 6	0.836 5
≤10	872	98.42	537	98.35	335	98.53		
>10	14	1.58	9	1.65	5	1.47		

注:缺失人数:^aALT:15(男7、女8);^bHBsAg、HBeAg、白蛋白、总胆红素:16(男7、女9);^cHBV DNA:23(男12、女11);^d门静脉宽度:95(男53、女42);^e脾静脉宽度:120(男69、女51)

后预测模型的外部适用性评估^[3],并且相对于肝癌早诊早治项目随访者队列基线年龄局限于30~65岁的缺陷,更适合用作HBV慢性感染预后预测新模型的开发。

本次基线调查中的吸烟和饮酒率均低于我国台湾地区及韩国的HBV慢性感染者队列^[4-6],饮茶率亦低于中国慢性病前瞻性研究中的报道^[7],或与本研究中较严格的吸烟、饮酒、饮茶定义有关。本研究中,肝病家族史细分成单独CHB家族史(无肝癌家族史)和CHB合并肝癌家族史两类,与以往的研究相比^[8],有利于对不同肝病家族史与CHB预后的关联进行更精确的分析。

既往预测HBV慢性感染者人群肝癌发病风险的研究,大多均是在未经治疗的HBV感染自然人群,如我国台湾地区基于社区HBsAg携带者“REVEAL-HBV”研究的“REACH-B”评分^[3],而目前这样的HBV感染自然人群越来越少。目前已普及抗病毒治疗,新建的HBV感染者队列中已有不同比例的研

究对象接受过不同疗程的抗病毒治疗^[9]。本队列的基线调查结果显示,约一半的研究对象有过抗病毒治疗的历史,在这些研究对象组成的亚队列中,能够观察抗病毒药物治疗对肝癌发病的影响,并可加入基于长期随访队列及大数据的疗效比较研究。

在ALT和总胆红素异常构成比上,性别间的差异有统计学意义,其余指标如HBsAg、HBeAg、病毒载量等分级后构成比的性别间差异均无统计学意义;而问卷主要信息如研究对象的文化程度、吸烟、饮酒、饮茶及抗病毒治疗情况的性别间差异均有统计学意义。ALT异常的性别差异,在启东地区更年轻的人群也被观察到,如对启东乙肝干预研究随访人群的2013年横断面调查显示,男性CHB活动期患病率高于女性^[10],但ALT不是HBV感染的特异指标,男性更容易因其他原因导致ALT和总胆红素增高。本队列的HBeAg阳性率为26.36%,低于上海地区CHB临床队列中的HBeAg阳性率^[11]。

本次基线调查存在不足。如肝硬化状态的确定

未能引入其他地区报道的弹性成像等定量评估新技术^[12],但亦尝试测量了脾静脉和门静脉宽度两个与肝硬化程度相关的定量指标。本队列的研究对象涵盖的年龄段广,有较多<40岁的年轻患者,适合用作CHB不同结局预测的长期前瞻研究。

综上所述,本研究在启东现场成功实施了CHB患者临床队列的基线调查,经后续随访,将成为启东现场首个基于医院CHB患者的前瞻队列研究。随着后续随访的开展,根据观察到的基线特征差异,可划分亚队列后展开有针对性的观察性研究,将有利于实现更精准有效的CHB防控^[13]。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10003): 1546–1555. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.
- [2] 陈建国, 陈陶阳, 朱源荣, 等. 启东肝癌防控策略的研究及现场干预的效果 [J]. *肿瘤*, 2014, 34 (11): 1052–1057. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2014.19.596.
Chen JG, Chen TY, Zhu YR, et al. Research on strategies for prevention and control of liver cancer and the efficacy of field interventions in Qidong [J]. *Tumor*, 2014, 34 (11): 1052–1057. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2014.19.596.
- [3] Yang HI, Yuen MF, Chan HLY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (6): 568–574. DOI: 10.1016/S1470-2045 (11) 70077-8.
- [4] Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135 (1): 111–121. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.073.
- [5] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138 (5): 1747–1754. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.042.
- [6] Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96 (24): 1851–1856. DOI: 10.1093/jnci/djh334.
- [7] 李夏, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 10个项目地区成年人饮茶行为特征差异分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36 (11): 1195–1199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.003.
Li X, Lyu J, Guo Y, et al. Regional differences in adults' tea drinking pattern: findings from China Kadoorie Biobank study in 10 areas in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36 (11): 1195–1199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.003.
- [8] Loomba R, Liu J, Yang HI, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11 (12): 1636–1645. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.043.
- [9] Keeffe EB. Risk score for development of HCC: ready for use in practice? [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (6): 517–518. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70085-70087.
- [10] 陈陶阳, 曲春枫, 姚红玉, 等. 启东乙型肝炎干预研究: 2013年随访人群HBV感染及慢性肝病现患调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37 (1): 64–67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.013.
Chen TY, Qu CF, Yao HY, et al. Long-term efficacy of neonatal hepatitis B vaccination against chronic hepatitis B virus infection and chronic liver disease: a cross-sectional study based on Qidong Hepatitis B Intervention Study [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37 (1): 64–67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.013.
- [11] Yin JH, Xie JX, Liu SJ, et al. Association between the various mutations in viral core promoter region to different stages of hepatitis B, ranging of asymptomatic carrier state to hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106 (1): 81–92. DOI: 10.1038/ajg.2010.399.
- [12] Wong GLH, Chan HLY, Wong CKY, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2014, 60 (2): 339–345. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.029.
- [13] Huang YT, Jen CL, Yang HI, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (27): 3643–3650. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2335.

(收稿日期: 2017-05-23)

(本文编辑: 王岚)