中华流行病学杂志1982年第2期

应用超几何概率分布法分析人群中乙型肝炎表面抗原亚型的分布

河北医学院流行病学教研组　刘树贤

近十余年来虽然有关病毒性乙型肝炎的研究进展十分迅猛，但仍然存在着若干急待解决的问题。其中乙型肝炎抗原异质性的研究是很重要的。鉴于乙型肝炎表面抗原（HBsAg）亚型的人群分布的报道尚不多见。加之亚型的研究对乙型肝炎流行病学具有重要意义。现就石家庄市HBsAg亚型的人群调查情况，应用超几何概率分布法作一初步分析。

调查对象

于1979年对河北医学院藏族学员共34人进行HBsAg检查，发现阳性者8例，作分型检查均属ayw亚型。并对石家庄市人口进行随机抽样检查2,891人，发现HBsAg阳性者181人，作分型检查有82人成功，其中adr亚型77人，adw亚型5人，就以上调查资料，从不同角度对HBsAg亚型进行分析。

实验方法

一、参考血清：

1.亚型参考抗体：使用冻干抗HBsAg分型血清ADR及ADW均由卫生部生物制品研究所供给，批号791。

2.亚型参考抗原：HBsAg/adr血清获自阳性携带者，经河南省医学科学研究所肝炎组标定。HBsAg/adw血清由广西柳州地区卫生防疫站供给。HBsAg/ayw血清获自阳性携带者，经河南省医学科学研究所肝炎组标定。

3.被检血清：石家庄市HBsAg调查中收集的阳性血清。

二、检测方法：

1.HBsAg检测采用反向被动血凝法(RPHA)。所用微量血凝板、微量稀释棒、冻干致敏血球、稀释液均由全国统一供给。

2.亚型检测采用梅花形免疫琼脂双扩散法（AGD）。

统计学处理方法

根据取材为小值频数的特点，应用超几何概率分布法[1]进行统计学处理。

公式：

$$P=\binom{A_1}{a_1}\binom{A_2}{a_2}\binom{A_3}{a_3}\Big/\binom{N}{n}$$

$$=\frac{A_1!}{a_1!\,(A_1-a_1)!}\;\frac{A_2!}{a_2!\,(A_2-a_2)!}\;\frac{A_3!}{a_3!\,(A_3-a_3)!}\Big/\frac{N!}{n!\,(N-n)!}$$

注：①a代表各组有效数。A代表各组合计数。n代表有效合计数。N代表总合计数

②各组有效数据在每次观察中可以不同，但分母均为$\binom{N}{n}$，分子则是三个二项式系数的乘积。

③若将HBsAg亚型与HBeAg关系的2×3表用符号表示如下：

	adr	adw	ayw	合计
HBeAg（+）	a_1	a_2	a_3	n
HBeAg（-）	A_1-a_1	A_2-a_2	A_3-a_3	N-n
合　计	A_1	A_2	A_3	N

结　果

一、亚型比例：对石家庄市的HBsAg阳性标本（均为汉族）检测了亚型决定簇，结果表明，adr亚型占绝对优势，为93.9%，adw亚型为6.1%，adr：adw＝15.4：1。其藏族学员全部属ayw亚型，曾于73、76年先后离藏到达内地，于77年进居石家庄市。

二、ad亚型的年龄分布：年龄分组中adr和adw亚型的频度列于表1。显示了HBsAg/adr随年龄的增长出现的机会越多，对比之下

HBsAg/adw随年龄的降低出现的机会越多。经超几何概率分布法检验累积概率（双尾）为0.00152，有非常显著性差异。

表1 HBsAg/adr和HBsAg/adw与年龄的关系

亚型	年龄 0～9	10～19	20～29	30～	合计
adr	4	12	24	37	77
adw	2	2	1	0	5
合计	6	14	25	37	82

超几何概率分布法检测累积概率(双尾)=0.00152

三、HBsAg亚型与性别的关系：仅就adr亚型男女性别间，用二项分布法估计95%可信限为：男性55～77%，女性23～45%(表2)，显示有差异。

表2 adr亚型与性别的关系

性别	adr阳性数（%）	二项分布法估计95%可信限
男	51 (66.23)	55～77%
女	26 (33.77)	23～45%
合计	77 (100.00)	

四、HBsAg亚型与HBeAg的关系：对HBsAg不同亚型进行HBeAg检测，其结果见表3。经超几何概率分布法检验累积概率（双尾）为0.21379。表明不同亚型间HBeAg的检出率无显著差异。

表3 HBsAg不同亚型的HBeAg检出情况

	adr (%)	adw (%)	ayw (%)	合计
HBeAg(+)	30 (38.96)	3 (60.00)	1 (12.50)	34 (37.78)
HBeAg(-)	47 (61.04)	2 (40.00)	7 (87.50)	56 (62.22)
合计	77 (100.00)	5 (100.00)	8 (100.00)	90 (100.00)

超几何概率分布法检测累积概率(双尾)=0,21379

五、HBsAg亚型与SGPT的关系：对HBsAg不同亚型采用改良赖氏法进行SGPT检测，其结果见表4。经超几何概率分布法检验累积概率（双尾）为0.09054。表明了不同亚型间SGPT异常率无显著差异。

表4 HBsAg亚型与SGPT的关系

	adr (%)	adw (%)	ayw (%)	合计
SGPT异常 26单位以上	25 (32.47)	1 (20.0)	*3 (42.86)	29 (32.58)
SGPT正常 25单位以下	52 (67.53)	4 (80.0)	*4 (57.14)	60 (67.42)
合计	77 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)	89 (100.0)

超几何概率分布法检验累积概率(双尾)=0.09054

* 采用赖氏法检测，正常值40单位以下。

六、HBV感染类型与HBsAg亚型的关系：对HBsAg阳性的不同感染类型进行了亚型的分型，在健康携带者中ad亚型占优势，见表5。而8例ayw亚型中慢性迁延型肝炎6例，健康携带者2例。后者可能与被检人群的特征有关。

表5 HBV感染类型与HBsAg亚型的关系

亚型	例数	健康携带者（%）	可疑肝炎（%）	急性无黄疸型（%）	慢性迁延型（%）
adr	77	50 (64.93)	16 (20.78)	7 (9.09)	4 (5.19)
adw	5	4 (80.0)	0	1 (20.0)	0
ayw	8	2 (25.0)	0	0	6 (75.0)

讨论

关于HBsAg亚型的分布比例已有相当多的资料报导有明显的地区差异。北美、北欧和西欧以adw为主，中东、伊朗、印度、巴基斯坦、地中海和非洲以ayw为主，远东、东南亚、太平洋沿岸以adr为主，大洋洲为混合型地区[2～4]。我国为多亚型国家，但以adr占优势，尤以华北地区adr占绝对优势[5, 6]。本文调查结果，如表1所示。adr占93.9%，adw占6.1%，其比例为15.4：1。表明石家庄市

系adr亚型占优势的地区，与国内外所报导亚型地理分布总的趋势是一致的。8例ayw亚型全部为藏族，于77年进居石家庄市，可见其亚型与祖居地西藏以ayw为主有关。关于不同民族中的亚型分布，本文调查结果汉族以ad亚型占优势，藏族ayw占优势。与国内报告相一致[6]。但应提出的是，本文调查的藏族学员先后在73、76年离开西藏迁往内地，77年进居石家庄市后，与本地区汉族学员日常生活接触十分密切，而且在进入临床课期间，可以估计到与HBsAg阳性的汉族病人的血液接触机会亦很频繁，但从未发现有感染过adr亚型的人。此种维持祖居地而不是现居地亚型特点的现象，推测与早年感染有关，但根据各亚型间不存在完全交叉免疫的理论[7]，仍无法解释当暴露于第二种亚型时不再感染的问题。因此，Blumberg认为各亚型间存在着地区性或民族性的差异现象是受到遗传基因的影响[8]。这些问题仍需进行深入的研究。

对不同年龄组中adr及adw亚型出现的频度呈相反方向发展，即adr亚型随着年龄的增加其频率亦增加，而adw亚型则与此相反，即随年龄的增加其频率反而下降。经超几何概率分布法检验累积概率结果有非常显著差异。此种现象尚未见有报导。对其最简单的解释则是与不同年龄组的HBsAg阳性检出率有关。但亦提示了不同年龄组对不同亚型的易感性可能有差异。若对其它亚型的优势地区进行观察，是否也同样存在着此种现象，即：优势亚型随年龄的增加出现的频度亦增加，而非优势亚型则与此相反。这些问题值得进一步探讨。

本文报告adr优势亚型频度为男高于女，经二项分布法估计95%可信限显示有显著性差异。此现象估计与HBsAg阳性率普遍表现为男高于女有关。这种差异可能因遗传及社会因素不同所致。

HBsAg阳性者的传染性取决于HBeAg是否为阳性[9]。故推测其不同亚型间传染性有无区别，亦应取决于HBeAg是否为阳性。Magnius曾多次报告[10,11]HBeAg阳性以ayw亚型为主(94%)，adw亚型仅占6%，认为HBeAg与ay亚型并存。但本文观察结果与其不同。adr亚型HBeAg阳性率为38.96%，adw亚型为60.0%，ayw亚型为12.5%，经超几何概率分布法检验累积概率结果各亚型间并无显著差异。似乎看不出不同毒株传染力的差异。

HBsAg不同亚型间对肝细胞的损害有无区别，以SGPT异常作为观察指标有一定意义。本文报导adr亚型中SGPT异常率为32.47%，adw亚型为20%，ayw亚型为42.86%，经超几何概率分布法检验累积概率结果无显著性差异，不能反映出不同毒株毒力的差异。

关于HBV感染类型与HBsAg亚型的关系，Dodd[12]报告ad亚型更可导致慢性化或带毒状态，但本文报告除健康携带者中ad亚型占优势外，在慢性迁延型肝炎中ad亚型并非占优势。相反8例ayw亚型中绝大多数(6例)则属慢性迁延型肝炎。因此各亚型与临床类型之间的关系尚需观察。

（本文部分检测工作蒙河南省医科所肝炎研究组和石家庄市卫生防疫站刘建明医师参加，谨致谢意）

参考文献

1. 苏德隆：实验和观察的小值频数的显著性检验，内部资料，1973。
2. Kok-Doorschodt HJ et al: J Int Dis, 126: 117, 1972.
3. Ishida N et al: Lancet, 2: 498. 1973.
4. Feinman SV: Lancet, 2: 867, 1973.
5. 河南省肝炎研究协作组：乙型肝炎抗原亚型的检测，内部资料，1975。
6. 河南医学院、河南省医学科学研究所肝炎研究组：乙型肝炎防治研究，内部资料，1978。
7. 买凯：乙型肝炎病毒（HBV）抗原的多样性（综述），单行本，1979。
8. 高伟士等整理：国外医学参考资料（流行病学传染病学分册，（1）：22，1978。
9. 刘树贤等：河北医药（5）增刊：17～24，1979。
10. Magnius LO et al: J Immunol, 109: 1017, 1972.
11. Magnius LO: Clin Exp Immunol, 20: 209, 1975.
12. Dodd RY et al: Am J Epid, 1(2): 111, 1973,