

无症状HBsAg携带者血游离HBV-DNA 动态变化的流行病学意义

解放军第八一医院 曾剑平 刘国璋 耿锦宁 蔡克利

提要 本文对65例无症状HBsAg携带者(ASC)的血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)进行了1~2年随访观察,并对不同HBV-DNA动态变化类型ASC的e抗原、DNA多聚酶(DNAP)、乙肝病毒表面抗原多聚白蛋白受体(HBsAg-PHSA-R)等乙肝病毒(HBV)复制标志及肝功能作了检查和比较,对部分ASC的家庭成员HBV感染情况作了调查。结果表明,在ASC中存在着传染性强的HBV-DNA持续阳性者27例(41.54%)、传染性弱的HBV-DNA持续阴性者21例(32.31%)、HBV-DNA阳转阴10例(15.38%)和阴转阳7例(10.77%)。其在流行病学上具有不同的意义。

关键词 无症状HBsAg携带者 HBV-DNA

一般认为无症状HBsAg携带者(ASC)有传染源的作用,因此我国病毒性肝炎防治方案将其列为传染源管理对象。为了进一步明确在众多的ASC中其乙肝病毒(HBV)复制状态的区别,用以衡量其传染性的强弱,从而将其区别管理,我们对65例ASC的血清游离乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)动态变化作了为期1~2年的随访观察。

材料与方法

一、观察对象:65例ASC中男性46名,女性19名,年龄13~60岁,均在普查时发现,并具备以下条件:1.经半年观察HBsAg血症持续阳性;2.无肝炎病史,无自觉症状及肝脾肿大等肝炎体征;3.经半年观察常规肝功能试验(II、GPT TTT)均为正常。对9例ASC的家庭成员被HBV感染的情况作了调查,其中6例HBV-DNA持续阳性ASC(男3例,女3例),3例HBV-DNA持续阴性ASC(均为男性)。共调查家庭成员19人:男7名,女12名;儿童4名,成人15名。

二、观察方法和内容:

1.对ASC的观察:同份血清作下列检查:①HBV-DNA采用斑点杂交试验, α - 32 P HBV-DNA探针由北京医学院肝病研究所提供,按该所规定的方法操作及判定结果。每1~3月检测一次,每例检测5~6次,共检测337次。17例观察两年,48例观察一年;②HBsAg采用反向被动血凝法, $\geq 1:2^4$ 判为阳性;③e系统采用酶联免疫吸附法,用酶标仪检测OD值;④DNA多聚酶(DNAP)采用放射免疫法,P/N值 >1.5 判为阳性。仅于随访的第六个月检测一次;⑤乙肝病毒表面抗原多聚白蛋白受体(HBsAg-PHSA-R)采用放射免疫法,P/N值 ≥ 2.1 判为阳性,仅于第六个月检测一次;⑥常规肝功能试验,每1~3月一次,每例测5~6次。

2.对密切接触家庭成员的调查:肝炎病史,接触情况及检测常规肝功能、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc。

结果

一、HBV-DNA动态变化:65例ASC受检测共337次,HBV-DNA出现阳性一次以上

者共44例,阳性率67.69%(44/65)。其动态变化可区分为:1.持续阳性(持阳)27例占41.54%;2.持续阴性(持阴)21例占32.31%;3.阴性转阳性(转阳)连续三次以上7例占10.77%;4.阳性转阴性(转阴)连续三次以上10例占15.38%。根据观察的最终结果,将持阳和转阳两种动态作为HBV-DNA(+)类型,共34例(52.31%);将持阴和转阴两种动态作为HBV-DNA(-)类型,共31例(47.69%)。65例ASC中测得HBV-DNA阳性44例,一年内有10例转阴性,转阴率为22.73%。

二、HBV-DNA动态变化与HBsAg滴度的关系:65例ASC测HBV-DNA的同份血清检测HBsAg各5~6次,取其中一次最高滴度及几何平均滴度(GMT)分析,在34例HBV-DNA(+)型中GMT为 $1:600.051 \pm 0.486$,HBsAg $\geq 2^{-10}$ 有31例(91.18%);而31例HBV-DNA(-)型中GMT为 $1:42.097 \pm 0.71$,HBsAg $\geq 2^{-10}$ 有8例(25.81%),两型有非常显著差异(前者 $t=7.583$, $P<0.001$;后者 $\chi^2=28.872$, $P<0.001$)。

在HBV-DNA(-)型中有5例HBsAg转阴、6例HBsAg降至 $1:2^3$,而在HBV-DNA(+)型中未出现HBsAg转阴及降至 $1:2^3$ 者,有显著差异(转阴: $P=0.0206$,降至 $\leq 1:2^3$: $\chi^2=14.522$, $P<0.001$)。

三、HBV-DNA动态变化与e系统的关系:65例ASC测HBV-DNA的同份血清检测e抗原、抗体各5~6次,共337次,其中出现e抗原一次以上者37例,e抗原阳性率为56.92%。

HBV-DNA(+)型34例中e抗原持续阳性和阴性转阳性者共31例占91.18%,而HBV-DNA(-)型31例中未见e抗原持续阳性和阴性转阳性者,此型中27例e抗原持续阴性,4例阳性也转为阴性。两型e抗原动态变化有非常显著差异($\chi^2=54.035$, $P<0.001$)。在HBV-DNA(+)型34例中e抗体转阳2例,在HBV-DNA(-)型31例中e抗体转阳11例,后组明显多于前组($\chi^2=8.88$, $P<0.01$)。65例ASC

1~2年内e抗原转阴率为16.22%(6/37),e抗体转阳率29.55%(13/44)。

四、HBV-DNA动态变化与DNAP的酶活性:以DNAP的P/N值表示酶的活性。比较两型的DNAP活性,其P/N值1.5以上者在25例HBV-DNA(+)型中为15例占60%,在22例HBV-DNA(-)型中为5例占22.73%,两者有显著差异($\chi^2=6.65$, $P<0.01$)。65例中其它血清量不足而未测。

五、HBV-DNA动态变化与HBsAg-PHSA-R的结合活性:在HBV-DNA(+)的25例中HBsAg-PHSA-R结合活性(以P/N值表示)19例 >50 ,占76%;相反在HBV-DNA(-)的22例中HBsAg-PHSA-R活性均 <50 ,两者差异显著($\chi^2=28.066$, $P<0.001$)。65例中其它血清量不足而未测。

六、肝功能观察:65例ASC检测HBV-DNA的同份血清观察了常规肝功能,包括黄疸指数、血清谷丙转氨酶和麝香草酚浊度试验,每例观察5~6次,均在正常范围。

七、两型HBV-DNA动态变化的ASC家庭成员调查:对9例ASC的19名家庭成员中的HBV感染情况作了调查。结果,在3例女性HBV-DNA持阳ASC的5名子女中均有感染,可能属于垂直感染;另外5名家庭成员(为夫妻及兄弟姐妹关系)中也有感染,属于水平感染。在3例男性HBV-DNA持阳ASC的4名家庭成员中亦均有HBV感染,其中一名是母亲存在HBV感染,考虑也是垂直感染。此6名HBV-DNA持阳ASC的14名家庭成员均有HBV感染。而在3例HBV-DNA持阴ASC的5名家庭成员中仅1例有感染。

讨 论

一般认为HBV-DNA是HBV感染的直接证据或传染性指标,其消长情况可以代表HBV的复制状态。因此我们对此项标志进行了随访观察,根据它的动态变化来研究ASC传染性的强弱,探讨ASC的类型。通过65例ASC血清

游离HBV-DNA动态变化和其它HBV复制标志的观察,发现在ASC中有41.54% (27/65) 的HBV-DNA呈持续阳性、e抗原多属持续阳性、DNAP活性较强、HBsAg-PHSA-R结合活性也呈强阳性、HBsAg滴度多数 $\geq 2^{-10}$,通过对他们的家庭成员调查,发现有HBV感染者极多。此种ASC具有明显的HBV复制证据和传染源作用,属于乙肝病毒携带者,“无症状HBsAg携带者”一辞不能表达其实际情况,他们是传播HBV感染的重要传染源,与乙肝现症病人的传染性并无区别,且由于他们不具有临床症状,肝功能正常,因此不作为现症病人隔离,生活在人群中,成为隐伏的传染源,如果疏忽管理,其作为传染源的危害较现症病人尤甚。另一种ASC的HBV-DNA呈持续阴性,占ASC的32.31% (21/65),他们的e抗原多数持续阴性,DNAP活性常为低活性,HBsAg-PHSA-R结合活性也较低,HBsAg滴度多数 $< 2^{-10}$,家庭成员中仅有很少HBV感染者。此种ASC的HBV复制状态不活跃,说明传染性较弱,与前者在管理上应加以区别。另外,有7例HBV-DNA由阴转阳,多伴有e抗原阳性;10例HBV-DNA由阳转阴,e抗原则多为阴性。当HBV-DNA转阳时就具有乙肝病毒带毒者的特点;反之HBV-DNA转阴则病毒复制处于平息状态,传染性消失或转弱。有些研究认为HBV-DNA或e抗原可以区分ASC的传染性,但报道多属一次性检查。我们的观察发现,在1~2年的观察期内有26.15% (17/65) 的ASC的HBV-

DNA是可以转换的,同时有e抗原的变化。因此一次检测不能肯定他们长期的HBV复制状态,定期随访观察,同时观察e抗原的变化,可以确定ASC当时病毒复制状态,给予不同管理,如决定职业活动,为女性ASC选择良好的生育时机等。对ASC的HBV-DNA作随访观察,在乙型肝炎传播的流行病学上是具有意义的。

Epidemiologic Significance of Persistent Observation of Serum HBV-DNA in Asymptomatic HBsAg Carriers Zeng Jianping, et al., The 81th PLA Hospital, Nanjing

Serum HBV-DNA was assayed in 65 asymptomatic HBsAg carriers (ASC) for one to two years. HBV replication marks, such as serum HBeAg, DNA polymerase, HBsAg-PHSA-R and liver function in the ASC with different types of the dynamic changes of HBV-DNA were determined and compared. The transmissive state in the family members of the ASC were investigated. The results showed that among the 65 ASC 27 cases (41.54%) were HBV-DNA persistently positive with marked infectivity, 21 cases (32.31%) were HBV-DNA persistently negative with lower infectivity 10 cases (15.38%) with HBV-DNA conversion from positive to negative and 7 cases (10.77%) with HBV-DNA conversion from negative to positive. It is of instructive significance in epidemiology.

Key words Asymptomatic HBsAg Carriers (ASC) HBV-DNA