

中国戊型肝炎流行病学研究进展

周乙华 庄辉

【关键词】 戊型肝炎; 抗体流行率; 流行病学

Recent advances in the epidemiological research on hepatitis E in China ZHOU Yi-Hua¹, ZHUANG Hui². 1 Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2 Department of Microbiology, Peking University Health Science Center

Corresponding author: ZHUANG Hui, Email: zhuangbmu@126.com
This work was supported by grants from the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2006AA02Z453), the National Natural Science Foundation of China (No. 30570063, 30872235) and Special Research Grant for the Principal Fellow from the Department of Health, Jiangsu Province, China (No. RC2007005).

【Key words】 Hepatitis E; Prevalence of anti-HEV; Epidemiology

戊型肝炎(戊肝)既往称肠道传播的非甲非乙型肝炎。1983年Balayan等用免疫电镜技术首次从实验感染的患者粪便中观察到病毒颗粒。1986—1988年新疆地区曾发生大规模流行,我国学者利用患者粪便中分离的病毒,建立了检测相应抗体的方法,但未能推广。1990年美国学者用分子克隆技术获得了该病原体全序列,并命名为戊肝病毒(hepatitis E virus, HEV)。现将有关戊肝流行病学研究进展综述如下。

HEV是我国成年人散发性急性肝炎的主要病原。尽管我国总体上病毒性肝炎患者仍以乙肝为主,但在成年人急性病毒性肝炎中,多数地区戊肝已占首位^[1,2],尤其在老年人中所占比例更高。其原因是由于其他型病毒性肝炎(尤其是乙肝)急性发病减少,使戊肝的构成比增加;二是确实反映我国戊肝病例的绝对数增多。山东省连续10年对病毒性肝炎发病率观察发现,戊肝发病率从1997年的0.05/10万上升到2006年的1.15/10万^[3]。因此,尽管戊肝通常

无慢性化,但在我国成年人急性病毒性肝炎中已占首位。

1. HEV基因型分布:目前公认感染人和其他哺乳动物的HEV有4种基因型,即1、2、3和4型。1型主要在南亚(如缅甸、印度、孟加拉国、巴基斯坦)和非洲流行;2型仅见于1986年墨西哥Telixtac地区的一次流行,此后未见后续报道;3型首先从美国饲养的猪中分离,后证实也在人群中也存在,主要见于欧美和日本;4型由我国学者首先发现,主要见于我国(包括台湾和香港)、日本、韩国、越南等亚洲国家。1型和2型通常只感染人,而3型和4型既感染人,也感染猪。HEV只有一种血清型。

1990年前,我国散发性戊肝的HEV基因型不明,引起新疆地区大规模流行的为1型^[4,5],这可能是因新疆地区与巴基斯坦接壤,病毒由巴基斯坦传入我国有关。2000年前,我国散发性戊肝的HEV以1型为主^[6,7]。而近年研究表明,包括香港在内,从患者分离的HEV以4型为主^[8-13];在无明显肝功能损害的献血员或普通人群中,既有1型,也存在4型^[8,14]。基因型分布变迁的原因很可能是:1999年以前在使用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)扩增病毒基因时,引物来源于1~3型病毒的共同序列,因此未能检测到4型。自1999年确定HEV 4型后,基本使用涵盖所有基因型的引物,从而使扩增结果更能客观地反映我国HEV基因分布。

自1997年首先从美国饲养的猪中分离到HEV 3型病毒以来,世界大部分地区均能从猪中分离出HEV,因此,猪既是HEV的感染宿主,也是戊肝的传染源。从我国饲养的猪中所分离的HEV基本为4型^[8,15-17],这与我国人群HEV感染主要为4型一致。值得注意的是,2008年上海市郊区27个存在HEV感染的养猪场中,17个养猪场均为3型病毒感染,1个养猪场3型和4型病毒感染同时存在,其余9个养猪场为4型病毒感染^[18]。但同一研究组报道的2009年同一地区32个存在HEV感染的养猪场中,仅在2个养猪场检出3型病毒,另有2个3型和4型病毒共存,其余28个养猪场均为4型病毒^[19];而其他研究组

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.12.021

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)(2006AA02Z453); 国家自然科学基金(30570063, 30872235);江苏省医学重点人才项目(RC2007005)

作者单位:210008 南京大学医学院附属鼓楼医院 江苏省医学分子技术重点实验室(周乙华);北京大学医学部病原生物学系(庄辉)

通信作者:庄辉, Email: zhuangbmu@126.com

在同时期上海郊区的养猪场仅分离到HEV 4型,而未发现3型病毒^[12,17,20]。因此,目前我国饲养猪中有无3型HEV感染尚待进一步研究。

2. 人群HEV感染率:人体感染HEV后3~4周,首先出现抗-HEV IgM和IgA,此后约1周即可检测到抗-HEV IgG。因此,抗-HEV IgM阳性是近期HEV感染的指标,如果同时抗-HEV IgG阳性,则更加支持诊断。抗-HEV IgG可长期存在,至少10年以上,因此,单纯抗-HEV IgG阳性,只能说明既往感染或急性感染的恢复后期。

在早期使用的戊肝检测试剂中(包括目前仍在使用的Genelabs试剂),其抗原未涵盖HEV的主要构像型抗原表位,或因重组抗原不能正确折叠,使试剂的灵敏度降低而导致假阴性。HEV的主要构像型抗原表位位于第2开放读码框(ORF2)第459~607位氨基酸,也是HEV惟一的主要构像型抗原表位。万泰抗-HEV检测试剂的重组抗原包含了主要的构像型表位,检测结果较为理想,国内外研究均证实万泰试剂优于Genelabs试剂^[21,22]。

1992年全国13个省(直辖市、自治区)病毒性肝炎流行病学调查显示,我国1~59岁普通人群HEV感染率为17.2%,不同地区差异较大,农村高于城市,儿童少见。1991—1995年以海、河北、湖北和新疆为调查地区,对20954名普通人群用Genelabs试剂检测,抗-HEV IgG阳性率9.6%。而最近的调查表明,我国普通人群抗-HEV IgG阳性率大约20.0%~40.0%^[9,13,14,23-25],高于既往的调查结果,但其他流行病学特征与1992年的调查结果相似。人群抗-HEV阳性率增高,一方面与HEV在人群中的传播增多有关^[3],另一方面与目前使用的检测试剂灵敏度提高也有关。

对各地献血员抗-HEV IgM检测结果显示,约0.9%存在近期感染^[14]。Li等^[9]对广西农村地区3431名普通人群随访1年的研究显示,平均每年新增感染率约3.5%。以抗-HEV IgM产生后持续3个月阳性后转阴计算,12个月内有4次转阴,以0.9%抗-HEV IgM阳性为基本值,理论上1年内约有3.6%的近期感染。因此,平均每年新增3.5%的感染与献血员0.9%左右的抗-HEV IgM阳性率基本一致。

3. 动物抗-HEV阳性率:自猪中克隆出3型HEV后,已确定猪为HEV的宿主。我国猪中分离的HEV以4型为主。随着猪的成长,抗-HEV IgG阳性率升高。我国各地猪的抗-HEV阳性率为10.9%~100.0%^[17];猪饲养员和屠宰场工作人员抗-HEV明

显高于普通人群;猪中抗-HEV阳性率高的地区,人群中抗-HEV阳性率也高,这些结果提示猪可能是我国戊肝的传染源。

除猪以外,我国学者还对许多种类的家养和野生动物进行了抗-HEV调查,发现多种动物抗-HEV阳性。对广西各地区野鼠研究显示,平均抗-HEV阳性率为6.6%~43.0%^[26-28];新疆地区野鼠抗-HEV阳性率为34.9%^[29]。提示在我国可能存在戊肝高流行区和低流行区。此外,饲养鹿、牛、马、羊、猴、犬、家兔、旱獭、鱼、蟾蜍等动物血清也可检测到抗-HEV^[24,29-31]。有报道鸡、鸭、鸽子等禽类抗-HEV阳性^[32],但也有报道鸽子和鸡抗-HEV阴性^[29]。

尽管许多动物抗-HEV阳性,但除猪和兔外,从其他动物中分离HEV未获成功。尽管野鼠中抗-HEV阳性率较高,但尚未分离到HEV。He等^[33]曾报道从尼泊尔野鼠中分离到HEV,但该病毒株是由实验室污染所致,并非真正是鼠HEV。虽然有报道用从东北地区牛和羊血清中能检测到HEV RNA,但该报道未提供相应序列^[24]。我国西北地区的家畜中,仅从猪的胆汁中扩增到HEV RNA,而未能从牛、羊、犬的胆汁中扩增相关病毒^[24]。HEV属于RNA病毒,容易变异,而扩增病毒基因常用巢式PCR,存在标本间交叉污染的风险;如果同一实验室扩增的病毒基因存在100%的同源性,必须警惕实验室有无交叉污染;即使操作时阴性对照是阴性,仍不能排除交叉污染的可能,需要在不同的实验室重复验证。

多种动物抗-HEV阳性,并不能说明这些动物感染的病毒就是人HEV,更不能认为是人戊肝的传染源。除排除实验误差造成的假阳性外,动物抗-HEV阳性还有3种可能:①确实感染人HEV;②感染与人HEV相关的病毒;③针对其他微生物的抗体与HEV有交叉反应。因此,除非能从这些动物中克隆到相应病毒,并通过动物实验证明克隆的病毒能感染同一种动物,才能说明HEV存在新的动物宿主。

4. 兔HEV感染:最近,Zhao等^[35]用双抗原夹心法检测甘肃地区335只家兔血清抗-HEV,阳性率高达57.0%;通过ORF2引物,使用RT-PCR获得25只(7.5%)345 bp的HEV RNA阳性标本,序列分析显示,该25只标本间的同源性为84%~99%,而已知的HEV 1~4型以及禽HEV的同源性分别为73%~77%、70%~76%、75%~82%、71%~77%和53%~65%;说明感染家兔的HEV可能属于一种新的基因型。进一步对该25只家兔HEV RNA阳性标本用ORF1引物扩增,有17只阳性(287 bp);序列分析同

样证明该 HEV 是一种新的基因型。该研究组从上述标本获得 2 株 HEV 全基因序列, 除外 3' 端多聚腺苷 A 外, 长度分别为 7273 bp 和 7284 bp, 基因结构与已知 HEV 相似。根据 2 株全基因序列的碱基同源性为 85%, 与 HEV 1~4 型以及禽 HEV 的同源性比对, 从全基因序列证实从家兔中分离的 HEV 为新的基因型。

Ma 等^[36]用上述 HEV RNA 阳性家兔血清, 接种无 HEV 感染的实验室家兔, 发现这些家兔出现典型的肝功能损害、病毒血症、抗-HEV 阳转; 用实验室感染兔 HEV 的血清再次感染实验室家兔, 同样出现肝功能损害、病毒血症、抗-HEV 阳转。证实甘肃地区的家兔确实存在一种新的 HEV 基因型, 即兔 HEV。

参 考 文 献

- [1] Wan L, Ye XG. Characteristics of acute hepatitis in Guangzhou city in recent years. *China Trop Med*, 2008, 8(5): 774-775. (in Chinese) 万雷, 叶晓光. 广州地区近年急性肝炎发病特征分析. *中国热带医学*, 2008, 8(5): 774-775.
- [2] Jiang YZ, Lu J, Zhao HL, et al. Detection of anti-HAV, anti-HBV, anti-HCV and anti-HEV antibodies in the patients with sporadic acute hepatitis in Beijing during 1995-2000. *Chin J Exp Clin Virol*, 2001, 15(4): 360-362. (in Chinese) 江永珍, 鲁健, 赵洪兰, 等. 1995 至 2000 年北京地区散发性急性肝炎患者肝炎病毒抗体的检测与分析. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2001, 15(4): 360-362.
- [3] Zhang L, Li MS, Yan BY, et al. Epidemiological analysis of viral hepatitis E in Shandong province, 1997-2006. *Chin Prev Med*, 2008, 9(7): 598-601. (in Chinese) 张丽, 李漫时, 颜丙玉, 等. 山东省 1997-2006 年戊型肝炎病毒性肝炎流行特征分析. *中国预防医学杂志*, 2008, 9(7): 598-601.
- [4] Zhuang H, Cao XY, Liu CB, et al. Epidemiology of hepatitis E in China. *Gastroenterol Jpn*, 1991, 26 Suppl 3: S135-138.
- [5] Aye TT, Uchida T, Ma X, et al. Sequence comparison of the capsid region of hepatitis E viruses isolated from Myanmar and China. *Microbiol Immunol*, 1992, 36(6): 615-621.
- [6] Li K, Zhuang H, Zhu W. Partial nucleotide sequencing of hepatitis E viruses detected in sera of patients with hepatitis E from 14 cities in China. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(7): 1058-1063.
- [7] Wei S, Xu Y, Wang M, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis E virus isolates in Southern China (1994-1998). *J Clin Virol*, 2006, 36(2): 103-110.
- [8] Zheng Y, Ge S, Zhang J, et al. Swine as a principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in eastern China. *J Infect Dis*, 2006, 193(12): 1643-1649.
- [9] Li RC, Ge SX, Li YP, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus infection, rural Southern People's Republic of China. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(11): 1682-1688.
- [10] Dong C, Dai X, Shao JS, et al. Identification of genetic diversity of hepatitis E virus (HEV) and determination of the seroprevalence of HEV in Eastern China. *Arch Virol*, 2007, 152(4): 739-746.
- [11] Tai AL, Cheng PK, Ip SM, et al. Molecular epidemiology of hepatitis E virus in Hong Kong. *J Med Virol*, 2009, 81(6): 1062-1068.
- [12] Lu YH, Zheng YJ, Hu AQ, et al. Seasonal pattern and phylogenetic analysis with human isolates of genotype-IV hepatitis E virus swine herds, Eastern China. *Chin Prev Med*, 2009, 43(6): 504-508. (in Chinese) 陆一涵, 郑英杰, 胡安群, 等. 华东地区猪基因 4 型戊型肝炎病毒的季节变化及与人同源性的分析. *中华预防医学杂志*, 2009, 43(6): 504-508.
- [13] Ma Z, Feng R, Zhao C, et al. Seroprevalence and distribution of hepatitis E virus in various ethnic groups in Gansu province, China. *Infect Genet Evol*, 2010, 10(5): 614-619.
- [14] Guo QS, Yan Q, Xiong JH, et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(1): 317-318.
- [15] Ji Y, Zhu Y, Liang J, et al. Swine hepatitis E virus in rural Southern China: genetic characterization and experimental infection in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Gastroenterol*, 2008, 43(7): 565-570.
- [16] Li X, Zhao C, Harrison TJ, et al. Investigation of hepatitis E virus infection in swine from Hunan province, China. *J Med Virol*, 2008, 80(8): 1391-1396.
- [17] Geng Y, Wang C, Zhao C, et al. Serological prevalence of hepatitis E virus in domestic animals and diversity of genotype 4 hepatitis E virus in China. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2010, in press.
- [18] Ning H, Yu S, Zhu Y, et al. Genotype 3 hepatitis E has been widespread in pig farms of Shanghai suburbs. *Vet Microbiol*, 2008, 126(1-3): 257-263.
- [19] Li Z, Yu S, Dong S, et al. Reduced prevalence of genotype 3 HEV in Shanghai pig farms and hypothetical homeostasis of porcine HEV reservoir. *Vet Microbiol*, 2009, 137(1-2): 184-189.
- [20] Yan Y, Zhang W, Shen Q, et al. Prevalence of four different subgenotypes of genotype 4 hepatitis E virus among swine in the Shanghai area of China. *Acta Vet Scand*, 2008, 50: 12.
- [21] Ge SX, Zheng YJ, Guo QS, et al. Evaluation of two anti-hepatitis E virus IgM kits. *Biomed Environ Sci*, 2007, 20(6): 512-515.
- [22] Bendall R, Ellis V, Ijaz S, et al. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol*, 2010, 82(5): 799-805.
- [23] Toole MJ, Claridge F, Anderson DA, et al. Hepatitis E virus infection as a marker for contaminated community drinking water sources in Tibetan villages. *Am J Trop Med Hyg*, 2006, 74(2): 250-254.
- [24] Yu Y, Sun J, Liu M, et al. Seroepidemiology and genetic characterization of hepatitis E virus in the Northeast of China. *Infect Genet Evol*, 2009, 9(4): 554-561.
- [25] Lu J, Zhou Y, Lin X, et al. General epidemiological parameters of viral hepatitis A, B, C, and E in six regions of China: a cross-sectional study in 2007. *PLoS One*, 2009, 4(12): e8467.
- [26] Chen MM, Li RC, Zhou YH, et al. Seroepidemiology of antibodies against hepatitis E virus in wild rats in Guangxi. *Guangxi Prev Med*, 2006, 12(2): 68-71. (in Chinese) 陈敏敏, 李荣成, 周乙华, 等. 广西地区野鼠戊型肝炎病毒相关抗体的血清流行病学. *广西预防医学*, 2006, 12(2): 68-71.
- [27] Wei XF, Liang JR, Tang RL, et al. Serum epidemiological survey of hepatitis E virus infection among swine, rats and dogs in Guangxi. *Chin J Public Health*, 2007, 23(2): 228-229. (in Chinese) 韦献飞, 梁靖瑞, 唐荣兰, 等. 广西地区猪、鼠、狗戊型肝炎病毒感染血清学分析. *中国公共卫生*, 2007, 23(2): 228-229.
- [28] Fan JP, Li YP, Song AJ, et al. Epidemiological investigation of hepatitis E virus infection in wild rats in Guangxi. *Prog Microbiol Immunol*, 2008, 36(4): 40-42. (in Chinese) 樊金萍, 李艳萍, 宋爱京, 等. 广西地区野鼠戊型肝炎病毒感染情况调查. *微生物学免疫学进展*, 2008, 36(4): 40-42.
- [29] Xue C, Yang CJ, Liang JR, et al. Detection of anti-HEV in sera of 7 animal species. *Chin J Zoonoses*, 2007, 23(11): 1105-1106. (in Chinese) 薛城, 杨崇俊, 梁靖瑞, 等. 7 种动物血清抗-HEV 抗体检测. *中国人兽共患病学报*, 2007, 23(11): 1105-1106.
- [30] Li HW, Jin NY, Qu YG, et al. Seroepidemiological survey on the infection of hepatitis E virus in deer and cattle in partial regions of China. *Chin J Pathogen Biol*, 2006, 1(6): 401-403. (in Chinese) 李红文, 金宁一, 屈勇刚, 等. 我国部分地区鹿、牛群中戊型肝炎病毒血清流行病学调查. *中国病原生物学杂志*, 2006, 1(6): 401-403.
- [31] Liu J, Zhang W, Shen Q, et al. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among pet dogs in the Jiang-Zhe area of China. *Scand J Infect Dis*, 2009, 41(4): 291-295.
- [32] Zhang W, Shen Q, Mou J, et al. Hepatitis E virus infection among domestic animals in Eastern China. *Zoonoses Public Health*, 2008, 55(6): 291-298.
- [33] He J, Innis BL, Shrestha MP, et al. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(3): 1208.
- [34] Shao ZJ, Li JH, Zheng YJ, et al. Epidemiological screening for hepatitis E virus in bile specimens from livestock in Northwest China. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(3): 814-816.
- [35] Zhao C, Ma Z, Harrison TJ, et al. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. *J Med Virol*, 2009, 81(8): 1371-1379.
- [36] Ma H, Zheng L, Liu Y, et al. Experimental infection of rabbits with rabbit and genotypes 1 and 4 hepatitis E viruses. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9160.

(收稿日期: 2010-05-21)

(本文编辑: 尹廉)