

血液透析患者HBV感染影响因素的多水平模型分析

苏通 李春霞 王君 陈卿 冯永亮 石璟 王素萍 梁晓峰

【摘要】 目的 了解维持性血液透析(MHD)患者HBV感染现状,并探讨相关影响因素。方法 2012年11月至2014年12月对山西省范围内16所医院血液透析中心1 524名MHD患者进行问卷调查,收集研究对象一般人口学特征及可能的HBV感染危险因素等,检测乙型肝炎(乙肝)血清学标志物5项。用SAS 9.3软件拟合两水平logistic回归模型分析HBV感染影响因素。结果 1 524名MHD患者的HBsAg阳性率为5.25%,HBV感染率为38.85%,不同医院之间感染率不同($t=2.33, P=0.034$)。拟合两水平logistic回归零模型分析得到组内相关系数(ICC)=0.106 4,约10.64%的总变异是由医院不同引起。引入解释变量后的结果显示,MHD患者50~65岁组的HBV感染率高于0~35岁组($OR=1.560, 95\%CI: 1.061 \sim 2.293$);有拔牙史($OR=1.267, 95\%CI: 1.009 \sim 1.591$)和乙肝家族史($OR=2.052, 95\%CI: 1.176 \sim 3.582$)是HBV感染的危险因素;乙肝疫苗接种是HBV感染的保护因素($OR=0.734, 95\%CI: 0.541 \sim 0.996$)。结论 不同医院间MHD患者HBV感染存在差异,年龄组(50~65岁)、乙肝家族史及拔牙史为MHD患者HBV感染危险因素,接种乙肝疫苗为保护因素。

【关键词】 血液透析;乙型肝炎病毒感染;多水平模型

Study on risk factors of hepatitis B virus infection among patients receiving hemodialysis by multi-level statistical model analysis Su Tong¹, Li Chunxia¹, Wang Jun¹, Chen Qing¹, Feng Yongliang¹, Shi Jing¹, Wang Suping¹, Liang Xiaofeng². 1 Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2 Chinese Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: Wang Suping, Email: spwang88@163.com

This work was supported by grants from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10002001-003-004) and Start-up Fund for Doctor of Shanxi Medical University (No. 03201109) and Shanxi Scholarship Council of China (No. 2013-056).

【Abstract】 Objective To understand the current status of HBV infection among patients receiving maintenance hemodialysis (MHD) and related influencing factors. **Methods** A questionnaire survey was conducted among 1 524 MHD patients selected from hemodialysis units in 16 hospitals in Shanxi province from 1 November 2012 to 30 December 2014 to collect their demographic information and learn about their risk behaviors. Serological detection was conducted for them. Statistical software package SAS 9.3 was used for fitting a two level logistic regression model to identify the independent risk factors for HBV infection. **Results** Among the 1 524 MHD patients, the positive rate of HBsAg was 5.25% and the HBV infection rate was 38.85%. The HBV infection rate varied with hospital ($t=2.33, P=0.034$). The two-level logistic regression empty model showed that intra-class correlation coefficient was 0.106 4, indicating that about 10.64% of the total variation was caused by the differences in hospitals. After introducing explaining variables, the results showed that the HBV infection rate in age group 50-65 years group was higher than that in age group 0-35 years ($OR=1.560, 95\%CI: 1.061 \sim 2.293$). Family history of HBV infection and dental surgery were the risk factors for HBV infection ($OR=2.052$ and $1.267, 95\%CI: 1.176 \sim 3.582$ and $1.009 \sim 1.591$). Receiving

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.05.021

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10002001-003-004); 山西医科大学博士启动基金(03201109); 山西省回国留学人员科研资助(2013-056)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室(苏通、李春霞、王君、陈卿、冯永亮、石璟、王素萍); 中国疾病预防控制中心(梁晓峰)

通信作者: 王素萍, Email: spwang88@163.com

HepB vaccination was a protective factor for HBV infection ($OR=0.734$, 95% CI : 0.541–0.996).

Conclusion The HBV infection rates were different among MHD patients in different hospitals. Old age (50–65 years), family history of HBV infection and dental surgery were the risk factors and receiving HepB vaccination was a protective factor for HBV infection among MHD patients.

【Key words】 Hemodialysis; Hepatitis B virus infection; Multi-level analysis model

我国城乡居民慢性肾脏病和终末期肾病患者率呈逐年升高的趋势^[1],因肾衰而维持性血液透析(maintained hemodialysis, MHD)的人数也在逐年递增,研究显示,我国血液透析患者HBsAg阳性率达11.9%^[2],明显高于一般人群(7.2%)^[3],以往对MHD患者HBV感染影响因素分析的研究多是从个体水平采用传统logistic回归模型进行分析,未能考虑分层抽样或整群抽样等数据的层次结构及组内聚集性的影响。本研究拟采用多水平logistic回归模型(multilevel logistic regression models),分析和探讨MHD患者HBV感染的影响因素,即在模型中纳入随机效应以处理多层数据中的组内相关问题,将传统模型中的随机误差项分解到数据层次结构相应的水平上,使个体水平的随机误差变得更加符合实际,消除层次或聚合带来的缺陷^[4]。现将结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:对山西省内16所医院血液透析中心MHD患者进行问卷调查,调查时间为2012年11月至2014年12月,发放问卷1 575份,共回收有效问卷1 524份,问卷有效率为96.76%。本研究获得山西医科大学伦理委员会批准,患者知情同意后自愿参加,并签署知情同意书。

2. 研究方法:采用面对面询问的方式进行问卷调查,调查内容主要包括一般人口学特征、MHD相关资料(原发疾病、开始规律透析时间、透析频次及肾移植史等)、行为危险因素(包括拔牙、纹身、修脚、穿耳洞、共用剃须刀和牙刷、既往手术外伤史、输血史、婚前性行为等)、乙型肝炎(乙肝)疫苗接种史及乙肝家族史等。

3. 实验室检测:采用德国罗氏全自动电化学发光分析仪定量检测乙肝血清学标志物:HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc。

4. 统计学分析:采用EpiData 3.1软件录入数据,应用SAS 9.3软件进行数据整理和统计学分析,分类资料比较采用 χ^2 检验,采用PROC GLIMMIX和NLMIXED命令拟合多水平logistic回归模型。多水平logistic回归分析模型首先拟合不含任何解释变

量的零模型判断组间或高水平效应是否有聚集性,多层数据中存在的非独立观察可以用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)进行测量,研究显示,即便是很小的ICC也可能在统计检验中导致很大的第I类错误^[5]。然后纳入水平2和(或)水平1解释变量,检验水平1随机斜率及跨水平交互作用,研究结局测量在个体水平和医院水平相对变异的情况,探讨个人水平和医院水平对HBV感染的影响以及跨水平交互作用的性质和程度。

结果

1. 一般情况:1 524例MHD患者年龄11~93岁,平均年龄(47.80±15.51)岁;其中男性879人(57.68%),女性645人(42.32%),性别比为1.36:1;以汉族为主(99.02%);文化程度以初高中文化为主(63.23%),见表1。

2. MHD患者HBV感染情况:MHD患者HBsAg总阳性率为5.25%,HBV感染率为38.85%。将血透中心按医院级别分为三组,比较不同级别医院HBsAg阳性和HBV感染情况,结果显示,三乙医院的HBsAg阳性率为6.76%,高于三甲(5.11%)和二甲(4.07%)医院,差异无统计学意义($\chi^2=2.137$, $P=0.344$);三乙医院HBV感染率最高($\chi^2=10.736$, $P=0.005$),二甲医院的最低(30.37%),见表2。

3. MHD患者HBV感染影响因素的单因素分析:不同年龄组、婚姻状况、文化程度及是否有拔牙史、乙肝疫苗接种史、乙肝家族史的MHD患者HBV感染率差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。不同性别、民族、透析频次、透析时长、基础疾病、纹身、穿耳洞、既往手术外伤史、肾移植史、输血史及有无婚前性行为等MHD患者HBV感染差异无统计学意义($P>0.05$)。

4. MHD患者HBV感染影响因素的多水平模型分析:

(1)两水平零模型:采用PROC GLIMMIX命令线性化法和PROC NLMIXED数值法积分近似法估计两水平logistic回归模型^[6],以HBV感染作为应变量,以山西省16所医院血液透析中心作为高水平(水平2),个体水平作为低水平(水平1),首先拟合

表1 山西省不同地区MHD患者人口学特征

特征	例数	构成比(%)
性别		
男	879	57.68
女	645	42.32
年龄组(岁)		
0~	354	23.23
35~	488	32.02
50~	444	29.13
65~	238	15.62
职业		
工人和农民	680	44.62
服务和商业工作者	237	15.55
科教及行政管理人员	191	12.53
无业和退休者	367	24.08
其他(学生、医务人员等)	49	3.22
民族		
汉	1 509	99.02
其他	15	0.98
婚姻状况		
已婚	1 263	82.87
未婚	184	12.07
离婚	57	3.74
丧偶	20	1.31
文化程度		
文盲及小学	361	23.69
初/高中	965	63.23
大专及本科以上	198	12.99
透析时间(年)		
0~	559	36.68
1~	489	32.09
3~	328	21.52
6~	148	9.71
原发疾病		
慢性肾炎	310	20.34
糖尿病肾病	194	12.73
高血压肾病	141	9.25
慢性肾衰竭	776	50.92
其他(多囊肾、紫癜肾、LgA肾病等)	103	6.76
医院级别		
三甲	958	62.86
三乙	296	19.42
二甲	270	17.72
合计	1 524	100.00

表2 山西省不同地区MHD患者HBV感染情况

医院级别	检测例数	HBsAg 阳性		HBV 阳性	
		例数	率(%) ^a	例数	率(%) ^b
三甲(8所)	958	49	5.11	383	39.98
三乙(4所)	296	20	6.76	127	42.91
二甲(4所)	270	11	4.07	82	30.37
合计	1 524	80	5.25	592	38.85

注:^a $\chi^2=2.137, P=0.344$; ^b $\chi^2=10.736, P=0.005$

表3 山西省不同地区MHD患者HBV感染影响因素单因素分析

因素	调查例数 (n=1 524)	HBV感染		χ^2 值	P值
		是	否		
年龄组(岁)				14.556	0.002
0~	354	108(30.51)	246(69.49)		
35~	488	200(40.98)	288(59.02)		
50~	444	191(43.02)	253(56.98)		
65~	238	93(39.08)	145(60.92)		
婚姻状况				9.036	0.029
已婚	1 258	510(40.54)	748(59.46)		
未婚	184	55(29.89)	129(70.11)		
丧偶	62	21(33.87)	41(66.13)		
离异	20	6(30.00)	14(70.00)		
文化程度				6.501	0.039
文盲及小学	362	158(43.65)	204(56.35)		
初/高中	965	369(38.24)	596(61.76)		
大专及本科以上	197	65(32.99)	132(67.01)		
是否接种乙肝疫苗				13.783	0.001
是	346	105(30.35)	241(69.65)		
否	783	327(41.76)	456(58.24)		
不详	395	160(40.51)	235(59.49)		
拔牙史				4.615	0.032
是	509	217(42.63)	292(57.37)		
否	1 015	375(36.95)	640(63.05)		
乙肝家族史				6.121	0.013
有	59	32(54.24)	27(45.76)		
无	1 465	560(38.23)	905(61.77)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

两水平不含任何解释变量的零模型,见表4。ICC = $\sigma_{u_0}^2 / (\sigma_{u_0}^2 + \pi^2/3) = 0.106 4$,说明在结局测量中约10.64%的总变异是由医院聚集性引起的,数据存在组间异质性或组内同质性,代表组间异质性的 $\sigma_{u_0}^2$ 显示有统计学意义($\sigma_{u_0}^2 = 0.391 7, P = 0.034 2$),其层次结果不能忽略,因此须运用多层模型进一步引入解释变量拟合两水平logistic回归模型。

表4 MHD患者HBV感染两水平零模型

项目	参数	估计值	s_e	t值	P值
固定部分(截距)	β	-0.431 1	0.168 6	-2.56	0.021 9
随机部分					
水平2	$\sigma_{u_0}^2$	0.391 7	0.168 2	2.33	0.034 2
水平1尺度参数	σ_0^2	1	0.000	-	-

注:AIC(Akaike's 信息标准)=1 959.5; AICC(有限样本校正AIC)=1 959.5; BIC(贝叶斯信息标准)=1 961.0; -2LL(-2倍的対数似然值)=1 955.5; 迭代次数=6

(2)两水平logistic回归模型:将水平2解释变量(医院级别)纳入模型后差异无统计学意义($t=1.19, P=0.277$)。引入水平1的解释变量检验水平1随机斜率及跨水平交互作用,差异无统计学意义。因此

终模型引入水平1解释变量, -2LL的显著性减少及信息标准测量值的减少意味着带有解释变量的模型拟合数据比零模型更好, 可以显著改善模型拟合度。

多层模型引入解释变量, 在其他因素不变的情况下, MHD患者50~65岁年龄组HBV感染率高于0~35岁组($OR=1.560, 95\%CI: 1.061 \sim 2.293$); 未接种乙肝疫苗者发生HBV感染的风险是接种组的1.362倍($OR=1.362, 95\%CI: 1.004 \sim 1.850$); 有拔牙史和乙肝家族史者发生HBV感染的风险分别是对照组的1.267($OR=1.267, 95\%CI: 1.009 \sim 1.591$)和2.052($OR=2.052, 95\%CI: 1.176 \sim 3.582$)倍, 见表5。

讨 论

本研究结果显示, MHD患者HBsAg阳性率(5.25%)虽然低于全国平均水平(11.9%)^[2], 但明显高于山西省一般人群的调查水平(2.4%)^[7], 也高于陈卿等^[8]报道的太原市MHD患者3.7%的水平。HBV感染率为38.85%, 高于山西省一般人群22.8%水平^[7]。不同级别医院MHD患者无论HBsAg阳性率还是HBV感染率均以三乙最高、二甲医院为最低。

HBV感染危险因素单因素分析显示, HBV感染与年龄组、婚姻状况、文化程度、是否有拔牙史、乙

肝疫苗接种史及乙肝家族史有关, 并且10.64%的变异是由组间异质性导致, 采用传统logistic回归分析可能会忽略群体间的效应而获得有偏倚的结果, 因此本研究拟合两水平logistic回归模型, 充分考虑层次结构信息, 且采用相应的迭代方法加以拟合, 可以获得回归系数的有效估计及标准误, 使假设检验的结果更加准确, 许多研究已证实此种方法的优越性^[9-10]。

通过拟合两水平logistic回归模型, 4个水平1解释变量对结局变量有显著影响, 在控制了其他个体水平变量和组水平变量后, 有乙肝家族史者发生HBV感染的风险亦高于对照组($OR=2.052, 95\%CI: 1.176 \sim 3.582$), 可见遗传因素及家庭成员间传播仍是HBV感染的危险因素。一项乙肝家族性调查显示, 父母是乙肝患者其子女患乙肝的概率达84.3%^[11], 这可能是我国现在和未来一段时间内HBV慢性感染积累的主要原因。拔牙被普遍认为是感染传染性疾病的高危行为, 有拔牙史者发生HBV感染的风险较对照组高1.267倍($OR=1.267, 95\%CI: 1.009 \sim 1.591$), 可能是医疗器械消毒不严所致。因此, 应加强医源性感染监测和监督管理, 推广使用一次性医疗器具等。此外, 本研究显示, 未接种乙肝疫苗者发生HBV感染的风险是接种者的1.362倍($OR=1.362, 95\%CI: 1.004 \sim 1.850$), 提示有必要接种乙肝疫苗。但这种保护效果仍比较弱, 可能与该类人群乙肝疫苗接种覆盖率低、自身免疫力低下、接种疫苗后抗体阳转率低及持续时间短等有关^[12], 因此建议加强MHD患者乙肝疫苗的预防性接种。研究还显示, 50~65岁年龄组HBV感染的风险是0~35岁组的1.560倍($OR=1.560, 95\%CI: 1.061 \sim 2.293$), 可能与50~65岁组MHD患者婴幼儿时期因乙肝疫苗尚未面世而未接种、青少年时期多因家庭及个人乙肝预防意识薄弱仍未接种, 所以乙肝疫苗接种率较低有关。

MHD患者HBV感染危险因素很多, 一般研究认为透析时间越长, HBV感染的风险越大, 但本研究发现随透析时间的延长感

表5 MHD患者HBV感染两水平logistic回归模型

参 数	β	s_e	t 值	P 值	OR值	95%CI	
						上限	下限
固定部分							
截距	-0.972	0.286	-3.39	0.001	0.378	0.216	0.663
年龄组(对照=0~)							
35~	0.349	0.186	1.87	0.061	1.418	0.984	2.043
50~	0.445	0.197	2.26	0.024	1.560	1.061	2.293
65~	0.281	0.233	1.21	0.228	1.325	0.838	2.093
婚姻状况(对照=已婚)							
未婚	-0.128	0.224	-0.57	0.566	0.880	0.567	1.363
丧偶	-0.237	0.309	-0.77	0.443	0.789	0.431	1.445
离异	-0.560	0.524	-1.07	0.285	0.571	0.205	1.595
文化程度(对照=文盲及小学)							
初/高中	-0.058	0.137	-0.42	0.675	0.944	0.722	1.235
大专及本科以上	-0.042	0.207	-0.20	0.838	0.959	0.639	1.438
乙肝疫苗接种史(对照=是)							
否	0.309	0.156	1.98	0.048	1.362	1.004	1.850
不详	0.286	0.170	1.68	0.093	1.331	0.954	1.857
拔牙史(对照=否)	0.237	0.116	2.04	0.042	1.267	1.009	1.591
乙肝家族史(对照=否)	0.719	0.284	2.53	0.012	2.052	1.176	3.582
随机部分							
水平2方差	0.390	0.168	2.32	0.035	1.477	1.062	2.053
水平1尺度参数	1	0.000	-	-			

注: AIC=1 946.9; AICC=1 947.0; BIC=1 953.0; -2LL=1 930.9; 迭代次数=14

染率并没有增加,出现这样的结果与近几年血透中心实行严格血液筛查和消毒管理措施是分不开的,加之现在透析技术成熟、操作规范、设置传染病隔离病房及隔离机等,大大减少HBV感染的机会,但仍需大样本、多中心研究的证实。

本研究存在不足。由于可行性问题,研究中未能获得研究对象透析前的感染状况,需前瞻性研究进一步观察。多层模型需要较大的样本量,并且研究结果用以评估全省情况时仍存在一定局限性,需扩大调查范围和样本以提高代表性及模型估计的稳定性。

参 考 文 献

[1] Wang HY, Zhang LX, Lyu J. Prevention of the progression of chronic kidney disease: practice in China [J]. *Kidney Int*, 2005; 67(94 Suppl):S63-67.

[2] Wang CY, Sun JH, Zhu B, et al. Hepatitis B virus infection and related factors in hemodialysis patients in China-systematic review and meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2010, 32 (10) : 1255-1264.

[3] Liang XF, Bi SL, Yang WZ, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—Declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2009, 27(47):6550-6557.

[4] Feng GS, Liu DP. The logistic regression analysis in medical research and SAS realization [M]. Beijing: Peking University Medical Publishing House, 2012: 119. (in Chinese)
冯国双, 刘德平. 医学研究中的 logistic 回归分析及 SAS 实现 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 119.

[5] Hox JJ. Multilevel analysis: Techniques and applications [M]. London: Psychology Press, 2002.

[6] Wang JC, Xie HY, Jiang BF. Multilevel models-methods and application [M]. Beijing: China Higher Education Press, 2008:

131-132. (in Chinese)
王济川, 谢海义, 姜宝法. 多层统计分析模型——方法与应用 [M]. 北京: 中国高等教育出版社, 2008: 131-132.

[7] Zhai RF, Guang M, Chang SY, et al. Serological survey on viral hepatitis B in the populbltion of Shanxi province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(4):479-480. (in Chinese)
翟如芳, 光明, 常少英, 等. 山西省人群乙型病毒性肝炎血清流行病学调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(4):479-480.

[8] Chen Q, Shi J, Feng YL, et al. Prevalence rates and influencing factors of hepatitis B and hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in Taiyuan, China [J]. *Chin J Pub Health*, 2013, 29(11):1577-1580. (in Chinese)
陈卿, 石璟, 冯永亮, 等. 血液透析者乙肝和丙肝感染情况及影响因素分析 [J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(11):1577-1580.

[9] Clark DE, Hannan EL, Wu C, et al. Predicting risk-adjusted mortality for trauma patients: logistic versus multilevel logistic models [J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 211(2):224-231.

[10] Jia GZ, Yan Y, Xu TH, et al. The application of multilevel model for health education on AIDS prevention among college students [J]. *Chin J Health Stat*, 2013, 30 (1) : 37-39. (in Chinese)
贾改珍, 闫阳, 徐天和, 等. 多水平模型在大学生预防艾滋病健康教育影响因素分析中的应用 [J]. *中国卫生统计*, 2013, 30 (1):37-39.

[11] Zhang XH, Zhang LY. A clinical epidemiological study on familial hepatitis B in Shanxi [J]. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(4): 412. (in Chinese)
张晓红, 张霖云. 山西省 77 个家庭家族性乙型肝炎临床流行病学调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(4):412.

[12] Ramezani A, Eslamifar A, Banifazl M, et al. Efficacy and long-term immunogenicity of hepatitis B vaccine in haemodialysis patients [J]. *Internat J Clin Pract*, 2009, 63(3):394-397.

(收稿日期:2014-11-15)

(本文编辑:万玉立)

中华流行病学杂志第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

陈 曦(湖南)	党少农(陕西)	窦丰满(四川)	高 婷(北京)	高立冬(湖南)	还锡萍(江苏)	贾曼红(云南)
金连梅(北京)	荆春霞(广东)	李 琦(河北)	李十月(湖北)	李秀央(浙江)	林 玫(广西)	林 鹏(广东)
刘 莉(四川)	刘 玮(北京)	刘爱忠(湖南)	马家奇(北京)	倪明健(新疆)	欧剑福(福建)	潘晓红(浙江)
彭晓旻(北京)	彭志行(江苏)	任泽舫(广东)	施国庆(北京)	汤奋扬(江苏)	田庆宝(河北)	王 丽(北京)
王 璐(北京)	王金桃(山西)	王丽敏(北京)	王志萍(山东)	武 鸣(江苏)	谢 娟(天津)	解恒革(海南)
严卫丽(上海)	阎丽静(北京)	么鸿雁(北京)	余运贤(浙江)	张宏伟(上海)	张茂俊(北京)	张卫东(河南)
郑 莹(上海)	郑素华(北京)	周脉耕(北京)	朱益民(浙江)	祖荣强(江苏)		