

上海市 1997—2012 年戊型肝炎流行特征和基因分型研究

任宏 李燕婷 周欣 王晔 郑英杰 朱奕奕 陆一涵

【摘要】 目的 系统分析 1997—2012 年上海市戊型肝炎(戊肝)的流行特征、血清学和基因分型特点。方法 利用国家法定传染病报告数据;采用 ELISA 检测社区健康人群戊肝病毒(HEV)-IgG 抗体,计算标化阳性率;使用巢式 RT-PCR、基因测序和 GenBank 数据构建上海市 HEV 基因数据库。结果 16 年间上海市戊肝以散发为主,发病率呈季节性和周期性,总体略呈下降趋势。男性发病率显著高于女性,患者以 30~65 岁中老年人为主。2001—2012 年 4 次社区健康人群抗体水平监测,共采集血清标本 3979 份,人群 HEV-IgG 抗体标化阳性率分别为 22.32%、18.56%、10.22% 和 34.43%,抗体阳性率与监测对象的年龄组别和地区分布呈显著关联。对 2004—2008 年上海市新发现的 73 株 HEV 同源性和进化树分析显示,HEV 以基因 IV 型为主,包含 4 个已知基因亚型(4a、4d、4h 和 4i);人病毒株序列与猪基因 IV 型病毒株序列(GU188851、DQ450072 和 EF570133)的核苷酸同源性分别为 83.09%~97.96%、85.87%~97.26% 和 83.80%~95.10%;不同区县来源的 HEV 分离株中,同源性>99% 的序列有 59 对。结论 戊肝仍是上海市需长期重点防治的急性传染病之一。其人畜共患命题还有待进一步探索。

【关键词】 戊型肝炎;戊型肝炎病毒;流行特征;基因型

Epidemiologic and genetic characteristics of hepatitis E virus in Shanghai, 1997–2012 REN Hong¹, LI Yan-ting¹, ZHOU Xin¹, WANG Ye¹, ZHENG Ying-jie², ZHU Yi-yi¹, LU Yi-han². 1 Department of Acute Infectious Disease Control and Prevention, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; 2 The Key Laboratory of Public Health Safety of Minister of Education-Department of Epidemiology, Fudan University School of Public Health

Corresponding author: LU Yi-han, Email: luyihan@fudan.edu.cn

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81001264) and Shanghai Municipal Health Bureau (No. 2010-177).

【Abstract】 **Objective** The aim of this study was to systemically analyze the epidemiologic, serological and genetic characteristics of hepatitis E virus (HEV) in Shanghai from 1997 to 2012. **Methods** We analyzed the data related to the epidemics of hepatitis E from China Information System for Disease Control and Prevention. We implemented serological surveillance program, based on community healthy population with enzyme-linked immunosorbent assay method and estimated the standardized sero-prevalence. We also obtained nucleotide sequences of hepatitis E patients using the nested RT-PCR assays, together with prototype sequences in the GenBank to construct a HEV genetic database in Shanghai. **Results** In this paper, we found that the distribution of hepatitis E patients was sporadic in the past 16 years in Shanghai. The morbidity kept declining, but with seasonal and periodical fluctuation. Morbidity in males was significantly higher than in females, with the hard hit population between 30 and 65 year-olds. In total, 3979 sera samples were collected through the serological surveillance programs in 2001, 2004, 2007 and 2012. The standardized sero-prevalence rates of the said years were 22.32%, 18.56%, 10.22% and 34.43% which all showing strong relationship with age groups and the regions where the populations were being monitored. 73 nucleotide sequences of hepatitis E patients from hospitals were identified, during 2004 and 2008. Results from phylogenetic analysis revealed that all HEV isolates belonged to genotype IV and including 4 known subtypes 4a,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.05.002

基金项目:国家自然科学基金(81001264);上海市卫生局局级课题(2010-177)

作者单位:200336 上海市疾病预防控制中心急性传染病防治科(任宏、李燕婷、周欣、王晔、朱奕奕);复旦大学公共卫生学院 教育部公共卫生安全重点实验室(郑英杰、陆一涵)

通信作者:陆一涵, Email: luyihan@fudan.edu.cn

4d, 4h and 4i which sharing 83.09%–97.96% , 85.87%–97.26% and 83.80%–95.10% nucleotide sequence identities with the swine HEV genotype IV of GU188851, DQ450072 and EF570133. Meanwhile, 59 HEV isolates from different districts shared 99% nucleotide sequence identities with each other. **Conclusion** Hepatitis E would still be a challenge for long time and the zoonotic questions that related to hepatitis E, need to be explored and explained in the future.

【Key words】 Hepatitis E; Hepatitis E virus; Epidemiologic characteristics; Genotype

戊型肝炎病毒(HEV)引起的戊型肝炎(戊肝)是以粪-口途径传播为主的人畜共患病,并被WHO认为是发展中国家重要的公共卫生问题之一^[1]。近年来随着发达国家和地区中戊肝散发病例日益增多以及人群抗体阳性率逐年上升,全球戊肝感染状况凸现严重^[2]。上海市自1997年系统开展戊肝病例监测以来,已在动物源性传播途径、人群感染危险因素以及基因分型等方面进行了调查^[3,4],为此本研究拟在前期研究基础上,系统阐述上海市1997–2012年戊肝流行特征。

对象与方法

1. 数据来源:上海市1997–2003年戊肝发病数据来源于全国传染病疫情报告系统,2004–2012年戊肝发病数据来源于中国疾病预防控制中心信息系统,1997–2012年人口资料由上海市公安局提供。

2. 社区健康人群抗体水平监测:

(1)抽样方法:于2001、2004、2007和2012年各开展1次社区健康人群HEV-IgG抗体水平监测。采用多阶段分层随机抽样法,在全市范围内随机抽取4个区(县),每个区(县)随机抽取1个社区,按照年龄分成9层(0~、5~、10~、15~、20~、30~、40~、50~、60~岁),每个年龄层内随机抽取30名社区健康居民作为监测对象。在知情同意原则下,收集监测对象的基本信息(性别、年龄、职业和户籍等)和0.5 ml血清标本备用。

(2)检测方法及试剂:采用ELISA检测血清标本HEV-IgG抗体。2001年和2004年检测试剂使用美国Genelab公司生产的HEV-IgG抗体诊断试剂盒(ELISA);2007年和2012年检测试剂使用北京万泰生物药业有限公司生产的HEV-IgG抗体诊断试剂盒(ELISA)。试剂均在有效期内使用,严格按说明书进行操作,检测设备使用TECAN公司生产的TECAN SUNRISE型酶标仪(仪器编号:611000007)。

3. 基因分型监测:

(1)抽样方法:采用多阶段整群抽样法,在城区和郊区各随机抽取5个区,每个区随机抽取1所综合性医院。在知情同意的原则下,整群抽取2004年1

月1日至2008年12月31日由上述医院临床诊断的全部急性散发戊肝住院患者血清标本305份,经复核其中HEV-IgM抗体阳性血清标本151份,保存于-70℃备用。

(2)HEV RNA检测和测序:使用Trizol Reagent (Invitrogen公司)从200 μl血清标本中提取HEV RNA溶解于10 μl DEPC溶液。采用巢式反转录-聚合酶链式反应(nested RT-PCR),42℃,AMV反转录酶[宝生物工程(大连)有限公司]反转录40 min,扩增HEV开放阅读框ORF2区域内150 nt片段(参考缅甸株6317~6466 nt,GenBank登录号M73218),引物序列见表1,PCR程序设置按照参考文献[5]提供的方法操作。阳性结果重复实验两次,割胶纯化后进行双向测序(上海基康生物工程有限公司)。

表1 HEV RNA巢式RT-PCR引物序列

名称	引物序列(5'~3')	反应方向和位置(nt)
E1	CTGTTTAACTTGCTGACAC	外侧正向(6260~6279)
E2	GACAGAATTGATTCGTCG	内侧正向(6298~6316)
E4-1	TGTTGGTTRTCATAATCCTG	内侧反向(6486~6467)
E4-4	TGCTGGTTATCGTAATCCTG	内侧反向(6486~6467)
E5	WGARAGCCAAAGCACATC	外侧反向(6568~6551)

注:Y代表C或T,R代表A或G,W代表A或T

(3)序列分析:参照序列为HEV I型代表序列M73218-Bur1-human、D11092-Chi-Xinjiang-human; II型的代表序列M74506-Mexico-human; III型代表序列AF060668-US1-human、AF060669-US2-human和AF082843-US-swine; IV型代表序列AB197674-Chi-Shanghai-human-2001_4a、AB291964-Japan-human_4b、AB074917-Japan-human_4c、AJ272108-Chi-Beijing-human-2000_4d、AB108537-Chi-Changchun-human-2000_4g、GU188851-Chi-Wuhan-swine-2009_4h、HM439284-Chi-Jiangsu-human-2008_4i和DQ450072-Chi-Shanghai-swine-2005_4i;以及上海市2009年在7月龄婴儿中发现的FJ373295-Chi-Shanghai-human-2009^[6]和2007年在猪中发现的EF570133-Chi-Shanghai-swine-2007。

4. 统计学分析:使用SPSS 19.0软件描述性统计分析戊肝发病数据,对影响2001–2012年HEV-IgG抗体阳性率的变量进行年龄组趋势 χ^2 检验和多因素非条件logistic回归分析;使用Eviews version 5.0

(www.eviews.com)中 X-12-ARIMA 季节调整程序模块^[7],对戊肝发病数据的季节性趋势进行检验;使用 Mega 5.0 软件(www.megasoftware.net)对参考病毒株和样本病毒株的核苷酸序列进行比对,利用 Kimura-2-parameter 核苷酸替换模型计算序列两两间的同源性,并运用 Neighbor-Joining 法构建进化树。序列分析采用 Bootstrap 法(replication 值为 1000)进行检验,Bootstrap 值 > 70% 的进化分组被认为有足够的支持证据。

结 果

1. 流行特征:

(1)发病率:1997—2012 年上海市(含户籍常住和外来人口)共报告戊肝病例 7798 例,年均报告发病率为 2.65/10 万;死亡 53 例,病死率为 0.68%。其中 1997—1999 年戊肝报告发病率均低于 0.70/10 万;2000 年加强病毒性肝炎分型诊断后,戊肝报告发病率持续稳定在 2.31/10 万至 4.24/10 万,以 2000 年和 2005 年报告发病率最高,2012 年报告发病率较低。戊肝月度发病率呈现季节性和周期性,总体呈略有下降趋势($F=30.99, P<0.001$)。未报告戊肝聚集性病例和暴发疫情(表 2)。

(2)分布特征:戊肝报告发病率男性显著高于女性(多元线性回归: $t=4.33, P<0.001$),男女性年均发病率之比为 1.96:1(表 2)。城区发病略低于郊区,两者发病数之比为 1:1.07。发病数以浦东新区、徐汇区、杨浦区、闵行区和宝山区居前五位,共计 3796 例,占报告发病数的 48.68%。发病以 30~65 岁年龄组为主,共计 5963 例,占报告发病数的 76.47%。

2. 社区健康人群抗体水平监测:2001—2012 年

表 2 1997—2012 年上海市戊肝报告发病率(/10 万)分布

年份	男性		女性		合计	
	例数	户籍人口发病率	例数	户籍人口发病率	例数	全市报告发病率
1997	75	1.14	34	0.53	109	0.65
1998	44	0.67	37	0.57	81	0.48
1999	83	1.26	36	0.55	119	0.70
2000	498	7.51	224	3.43	722	4.24
2001	465	6.97	222	3.38	687	4.01
2002	354	5.28	178	2.69	532	3.10
2003	312	4.63	165	2.48	477	2.60
2004	425	6.27	182	2.72	607	3.46
2005	505	7.41	220	3.26	725	4.24
2006	387	5.65	167	2.46	554	3.12
2007	299	4.34	173	2.53	472	2.54
2008	305	4.48	157	2.32	462	2.49
2009	345	5.03	166	2.42	511	2.71
2010	364	5.28	221	3.20	585	3.05
2011	391	5.58	233	3.31	624	2.71
2012	313	4.47	218	3.10	531	2.31
合计	5165		2633		7798	
年均报告发病率		4.77		2.45		2.65

注:按性别报告发病率使用上海市户籍常住人口数(不含外来人口)近似代替全市人口数;年均报告发病率=报告病例总数/暴露人口总数(以上海市总人口数近似替代暴露人口数)

全市共开展 4 次社区健康人群 HEV-IgG 抗体水平监测,共抽取社区健康人群 3979 人作为监测对象,其中男性 2093 人,女性 1886 人。

(1)HEV-IgG 阳性率:2001、2004、2007、2012 年社区健康人群 HEV-IgG 抗体阳性率分别为 17.66%、14.96%、7.33% 和 26.58%,标化阳性率分别为 22.32%、18.56%、10.22% 和 34.43%(表 3)。

(2)影响因素分析:将监测地区、性别、年龄分组

表 3 1997—2012 年上海市社区健康人群 HEV-IgG 抗体阳性率

年龄(岁)	2001 年			2004 年			2007 年			2012 年						
	调查人数	阳性例数	阳性率(%)	标准人口	调查人数	阳性例数	阳性率(%)	标准人口	调查人数	阳性例数	阳性率(%)	标准人口				
0~	80	6	7.50	314 429	117	13	11.11	306 737	121	4	3.31	356 438	95	4	4.21	439 622
5~	83	6	7.50	481 393	117	10	8.55	350 158	120	0	0.00	354 331	85	1	1.18	361 775
10~	40	3	3.75	846 734	119	13	10.92	514 089	119	5	4.20	444 309	84	3	3.57	387 864
15~	56	4	5.00	987 075	124	10	8.06	872 265	133	9	6.77	812 638	95	6	6.32	588 429
20~	90	15	18.75	1 622 826	119	19	15.97	1 892 063	120	8	6.67	2 097 757	150	37	24.57	2 134 216
30~	87	21	26.25	2 099 859	120	15	12.50	1 659 492	120	4	3.33	1 674 852	151	48	31.79	1 782 821
40~	88	20	25.00	2 965 595	120	32	26.67	2 891 418	120	11	9.17	2 606 958	150	61	40.67	2 191 725
50~	86	23	28.75	1 527 870	120	21	17.50	2 297 606	120	19	15.80	2 623 643	150	60	40.00	2 993 450
>60	92	26	32.50	2 398 056	120	28	23.33	2 686 966	118	20	16.95	2 763 796	150	75	50.00	3 162 294
合计	702	124	17.66	13 243 837	1076	28	14.96	13 470 794	1091	80	7.33	13 734 722	1110	295	26.58	14 042 196
标化率(%)			22.32				18.56				10.22					34.43

注:年龄别标准人口数为上海市户籍常住人口(不含外来人口)

和甲肝抗体水平等变量纳入多因素非条件 logistic 回归模型分析,结果显示 HEV-IgG 抗体阳性率与监测对象年龄和地区有关,即小年龄组抗体阳性率显著低于大年龄组 ($OR=0.08, P<0.001$),且随年龄增加呈线性上升趋势 ($\chi^2=210.52, P<0.001$); 城区人群的抗体阳性率显著高于郊区 ($OR=1.84, P=0.01$),见表 4。

表 4 HEV-IgG 抗体阳性率的多因素条件 logistic 回归分析

因素	变量赋值	β	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
监测地区	1=城区,0=郊区	0.61	6.01	0.01	1.84(1.13~2.99)
性别	1=男,0=女	-0.11	0.21	0.65	0.90(0.56~1.44)
年龄组			35.90	0.00	0.08
	1=0~9岁	-2.50	19.83	0.00	0.29(0.03~0.25)
	2=10~19岁	-1.25	11.32	0.00	0.36(0.14~0.59)
	3=20~29岁	-1.03	5.37	0.02	0.18(0.15~0.85)
	4=30~39岁	-1.72	9.17	0.00	0.50(0.06~0.54)
	5=40~49岁	-0.69	2.91	0.09	0.94(0.23~1.11)
	6=50~59岁	-0.06	0.03	0.86	0.90(0.47~1.90)
甲肝抗体	1=阳性,0=阴性	-0.33	1.29	0.26	0.72(0.40~1.27)

注:各年龄组默认与>60岁组比较

3. 基因分型监测:305 例急性散发戊肝患者中男性 171 例,平均年龄(46.04±16.41)岁;女性 134 例,平均年龄(49.53±16.06)岁,两者差异无统计学意义($t=1.76, P>0.05$);城区 177 例,郊区 127 例,两者之比为 1.39:1。

(1)基因分型和同源性分析:采取 nested RT-PCR 检测 151 份 HEV-IgM 抗体阳性戊肝患者血清标本,150 nt 核苷酸片段的总检出率为 32.79%(73/305)。所扩增的 150 nt 核苷酸片段经测序,与 GenBank 登录的 HEV I、II、III 和 IV 型(4a~4i)参考病毒株序列进行同源对比,核苷酸序列同源性分别为 74.26%~83.45%、72.49%~85.96%、70.39%~81.78% 和 79.92%~99.32%。上述片段与猪基因 IV 型病毒株序列(GU188851-Chi-Wuhan-swine-2009_4h、DQ450072-Chi-Shanghai-swine-2005_4i 和 EF570133-Chi-Shanghai-swine-2007_4a 核苷酸同源性为 89.11%~

91.47%)进行同源对比,核苷酸同源性分别为 83.09%~97.96%、85.87%~97.26% 和 83.80%~95.10%。对各区(县)不同年份的 HEV 分离株进行对比,发现同源性>99%的序列有 59 对,其中同年份的序列有 21 对,间隔一年的序列有 20 对。

(2)进化树构建:将分离的 HEV 病毒株与参考病毒株序列进行比对并绘制基因进化树。分析显示,上海市 HEV IV 型病毒株包含 4 个已知基因亚型,分别是 4a、4d、4h 和 4i 亚型(表 5);同时发现 Shanghai-CN-36-human-2007 株与另 14 株序列保持高度同源(平均同源性>98%)。该分支与 4a 亚型代表株的同源性为 92.20%,与其他 4a 亚型分离株的同源性为 90.70%~93.73%,与 IV 亚型代表株(4b~4i)的同源性为 85.76%~89.99%(图 1)。

表 5 HEV 进化树不同分支内部核苷酸片段平均同源性分析

亚型	序列数	150 nt 核苷酸片段同源性(%)	
		\bar{x}	$\pm s$
4a	15	96.95	0.014
Shanghai-CN-36-human-2007	14	98.32	0.009
4d	11	95.70	0.017
4h	11	96.65	0.015
4i	6	95.49	0.018

讨 论

戊肝自 20 世纪 50 年代被首次报道以来,由于实验室检测技术的局限,其发病率和人群感染率一直被低估,尤其是在发达国家和地区。自 2004 年

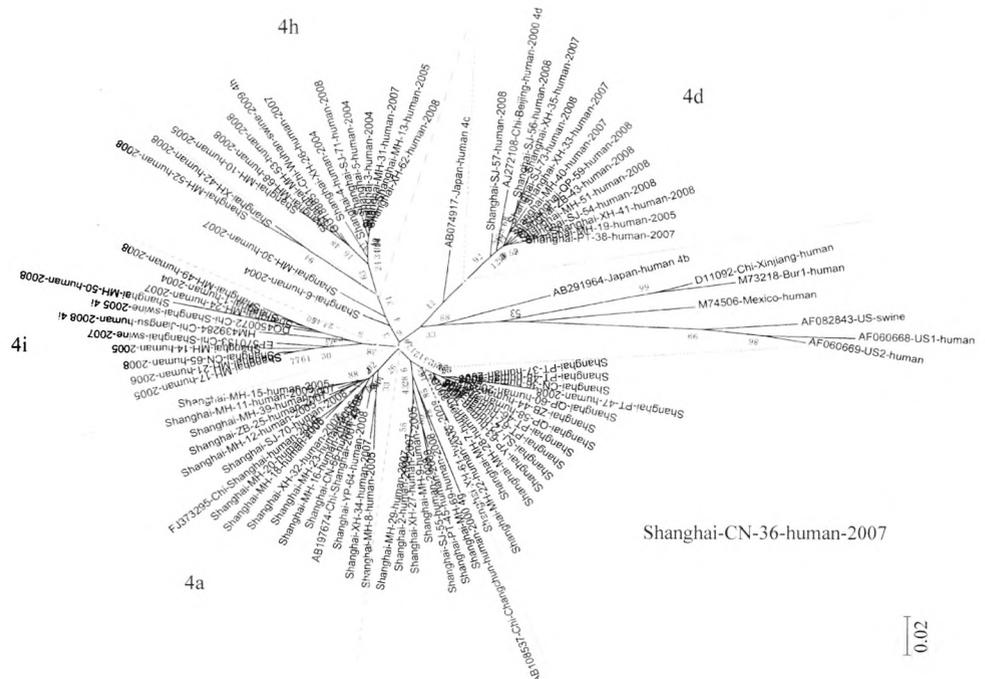


图 1 上海市 HEV IV 150 nt 核苷酸片段进化树

以来上海市戊肝发病率已超越甲肝,居急性肝炎发病首位。

本研究对1997—2012年上海市戊肝人群流行特征和发病趋势分析显示,主要以散发为主,发病率呈现季节性和周期性,总体呈略有下降趋势。男性发病率显著高于女性,城区显著高于郊区,患者以30~65岁中老年人为主,推测戊肝感染可能与男性外出就餐机会多于女性有关^[3],但仍存在未知传播途径需要探索^[2]。

为系统评估人群HEV感染状况,于2001—2012年系统开展4次基于社区健康人群的HEV-IgG抗体水平监测。研究发现上海市已有7.33%~26.58% (标化阳性率为10.22%~34.43%)的人群感染过HEV,其中2007年人群感染率低于福建省^[8],2012年与我国东北地区调查结果基本一致^[9]。本研究发现城区人群HEV-IgG抗体阳性率显著高于郊区,且随年龄增加呈显著上升趋势,社区健康人群HEV-IgG抗体阳性率基本与当年度戊肝报告发病率呈正相关,但2012年度的监测情况有例外,需进一步分析。

为系统分析上海市戊肝基因型别,本研究在收集2004—2008年戊肝患者病毒株的基础上,通过GenBank数据库和历史文献检索,并补充了2株本地来源的猪病毒株序列(DQ450072和EF570133)和1株2009年在7月龄婴儿粪便中发现的人病毒株序列(FJ373295)。同源性分析和进化树构建显示,上海市HEV以基因IV型为主,包含4个已知基因亚型(4a、4d、4h和4i)。研究发现Shanghai-CN-36-human-2007株与另14株序列保持高度同源(平均同源性>98%),该分支与4a亚型代表株的同源性为92.20%,与其余4a亚型分离株的同源性为90.70%~93.73%,与IV亚型代表株(4b~4i)的同源性为85.76%~89.99%。但限于研究使用的HEV ORF2 150 nt片段较短,这15株究竟属4a亚型的分支,还是新亚型的代表株仍需进一步研究。研究发现人病毒株序列与猪基因IV型病毒株序列(GU188851、DQ450072和EF570133)的核苷酸同源性分别为83.09%~97.96%、85.87%~97.26%和83.80%~95.10%,提示上海市HEV在人群和猪群间存在高度同源性。近年来,对“HEV是否已出现跨物种的变异和传播”一直存在争议,但研究大多揭示HEV在人群和猪群间的高度同源性^[10],鲜有人畜直接传播的流行病学证据支持^[11]。为此可以假设:HEV基因IV型的原始状态存在于水源中,人群、猪群或其他动物可能通过

食用污染水产品而共同暴露和感染,HEV因物种差异以不同速率在动物体内进化并最终具备人畜共患特征^[12],所以位于长江中下游的华东地区更容易早期发现人和猪序列之间的同源^[4,13],而同期在中原地区开展的调查却无此发现^[14]。但上述假设仍缺乏足够的流行病学证据,同时HEV跨物种变异和传播的假设还有待进一步研究证实。本研究对上海市各区(县)来源的HEV分离株比较发现,同源性>99%的序列有59对,其中同年份的序列有21对,间隔一年的序列有20对,序列间是否存在流行病学的关联,能否通过基因溯源的方式揭示戊肝聚集性病例和暴发疫情,仍有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(9): 1484-1493.
- [2] Dalton HR, Bendall R, Ljaz S, et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(11): 698-709.
- [3] Li YT, Zhu YY, Shen WG, et al. Study on risk factors of sporadic hepatitis E virus cases in some districts of Shanghai. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(4): 298-301. (in Chinese)
李燕婷, 朱奕奕, 申伟国, 等. 上海部分地区散发性戊型肝炎病毒基因型别和发病危险因素研究. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(4): 298-301.
- [4] Zheng YJ, Ge SX, Zhang J, et al. Swine as principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in eastern China. *J Infect Dis*, 2006, 193(12): 1643-1649.
- [5] Ge SX, Guo QS, Li SW, et al. Design and preliminary application of a set of highly sensitive universal RT-PCR primers for detecting genotype I/IV hepatitis E virus. *Chin J Virol*, 2005, 21(3): 181-187. (in Chinese)
葛胜祥, 郭清顺, 李少伟, 等. 基因I、IV型戊型肝炎病毒高灵敏度通用引物的设计和初步应用. *病毒学报*, 2005, 21(3): 181-187.
- [6] Zhang W, Yang S, Shen Q, et al. Isolation and characterization of a genotype 4 Hepatitis E virus strain from an infant in China. *Virol J*, 2009, 16(6): 24.
- [7] Findley DF, Monsell BC, Bell WR, et al. New capabilities and methods of the X-12-ARIMA seasonal adjustment program. *Bus Econ Stat*, 1998, 16(2): 127-177.
- [8] Yan YS, Wang HR, Wang LL, et al. A sero-epidemiology study on hepatitis E virus infection in Fujian province. *Chin J Epidemiol*, 2007, 28(2): 105-108. (in Chinese)
严延生, 王惠榕, 王灵岚, 等. 福建省戊型肝炎病毒感染的血清流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(2): 105-108.
- [9] 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.
- [10] Zhu YM, Dong SJ, Si FS, et al. Swine and human hepatitis E virus (HEV) infection in China. *J Clin Virol*, 2011, 52(2): 155-157.
- [11] Masuda J, Yano K, Tamada Y, et al. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepatol Res*, 2005, 31(3): 178-183.
- [12] Tanaka Y, Takahashi K, Orito E, et al. Molecular tracing of Japan-indigenous hepatitis E viruses. *J Gen Virol*, 2006, 87(Pt 4): 949-954.
- [13] Xia YG, Hu AQ, Lu YH, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis E virus strains isolated from both human and swine in Anqing city. *Chin J Prev Med*, 2010, 44(10): 888-892. (in Chinese)
夏玉刚, 胡安群, 陆一涵, 等. 安庆市人与猪群中戊型肝炎病毒的系统进化分析. *中华预防医学杂志*, 2010, 44(10): 888-892.
- [14] Zhang W, Yang S, Ren L, et al. Hepatitis E virus infection in central China reveals no evidence of cross-species transmission between human and swine in this area. *PLoS One*, 2009, 4: e8156.

(收稿日期:2013-01-11)

(本文编辑:张林东)