

乙肝病毒慢性感染者 HBeAg、ALT 水平分布及其影响因素的现况调查

常宝龙¹, 翟祥军², 许卫国², 鲍倡俊², 朱叶飞², 卞倩², 殷晓梅², 彭红², 朱立国², 孙翔², 姚根红³, 周余春³, 曹民权³, 汪华^{2*}

(¹东南大学公共卫生学院, 江苏 南京 210009; ²江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210009; ³泰兴市疾病预防控制中心, 江苏 泰兴 225400)

[摘要] 目的: 调查分析人群中乙肝病毒(HBV)慢性感染者 e 抗原(HBeAg)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)的分布特征及影响因素, 以指导慢性 HBV 感染者的人群防治。方法: 对乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性者开展调查问卷和 HBeAg、ALT 实验室检测, 分析 HBeAg、ALT 水平分布特征及其影响因素。结果: 共调查 3 815 例 HBsAg 阳性者, HBeAg 阳性率为 11.7%, ALT 大于 40 U/L 和 80 U/L 的比例分别为 15.6%、5.7%。男性 ALT 异常率高于女性, 低年龄组 HBeAg 阳性率高、ALT 异常率低, 在有抗病毒治疗史人群中, ALT 异常率仍达 34.9%, 无抗病毒治疗史者中有 3.4% ALT 大于 80 U/L。结论: 不同性别、年龄人群 HBV 慢性感染后临床特征有明显差别, 需加强慢性 HBV 感染者的随访工作并探索提高抗病毒治疗效果的药物和方法。

[关键词] 慢性 HBV 携带者; HBeAg; ALT

[中图分类号] R512.62

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)02-160-03

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全世界面临的一个重大公共问题。我国是乙型肝炎高发国家之一, 慢性 HBV 携带者数量约 9 300 万人。慢性 HBV 感染包括了从肝组织正常至肝硬化甚至肝癌的不同疾病谱, 也包括了免疫耐受期至免疫清除期的不同感染状态; 乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性或者阴性是反映 HBV 在体内是否复制的主要指标, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)则是反映机体的免疫状态和肝脏损害的主要指标。为了解慢性 HBV 感染人群的病毒感染特征和影响因素, 以指导慢性 HBV 感染者的人群防治, 现对江苏省泰兴市 3 815 例慢性 HBV 感染者的 ALT、HBeAg 状态的分布及其影响因素进行流行病学调查。

1 对象与方法

1.1 研究对象

通过整群随机抽样, 在江苏省泰兴市共收集年龄在 1 周岁及以上的 HBsAg 阳性者 3 815 例。

1.2 方法

流行病学调查采用统一的《HBsAg 阳性人群个案调查表》, 由调查人员逐一询问调查对象, 内容包括: 一般情况、HBV 感染的家族史、饮酒史、诊断治疗史、相关危险因素等。

实验室检测包括 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、HBeAg、乙型肝炎病毒 e 抗体(HBeAb)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 HBV 血清学指标, 检测试剂购自上海科华生物技术有限公司。

1.3 统计学方法

运用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析, 指标主要为阳性率(百分率), 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV 慢性感染者 HBeAg 人群分布特征

3 815 例 HBV 慢性感染者平均年龄为 (46.69 ± 14.42) 岁, 其中男性 1 880 人, 占 49.3%, 女性 1 935 人, 占 50.7%, 男女比为 1:1.03。全部调查者中, HBeAg 阳性 445 例, 占 11.7%, 其中男性 HBeAg 阳性率为 11.9%(224/1 880), 女性 HBeAg 阳性率为 11.4%(221/1 935), 性别差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.226, P = 0.640$, 表 1)。

不同年龄组间 HBeAg 阳性率有明显差别。低年龄组的 HBeAg 阳性率高, 10 岁以下年龄组的 HBeAg 阳性率达 65.0%, 随年龄的增长 HBeAg 阳性率呈下降趋势, 到 50 岁年龄组仅为 5.2%。经 χ^2 检验, 不同年龄组间 HBeAg 阳性率有显著的统计学差异 ($\chi^2 = 367.610, P = 0.000$, 表 1)。

[基金项目] 国家科技重大专项(2009ZX10004-94)

*通讯作者, E-mail: hua@jscdc.cn

表 1 HBeAg 阳性率的性别、年龄分布情况

| 变量 | 调查人数 | HBeAg 阳性率 | | χ^2 值 | P 值 |
|--------|-------|-----------|-------------|------------|-------|
| | | HBeAg 阳性 | HBeAg 阴性 | | |
| 性别 | | | | | |
| 男性 | 1 880 | 224(11.9) | 1 656(88.1) | 0.226 | 0.640 |
| 女性 | 1 935 | 221(11.4) | 1 714(88.6) | | |
| 年龄组(岁) | | | | | |
| 1~ | 20 | 13(65.0) | 7(35.0) | 367.610 | 0.000 |
| 10~ | 104 | 45(43.3) | 59(56.7) | | |
| 20~ | 294 | 94(32.0) | 200(68.0) | | |
| 30~ | 961 | 149(15.5) | 812(84.5) | | |
| 40~ | 970 | 68(7.0) | 902(93.0) | | |
| ≥50 | 1 466 | 76(5.2) | 1 390(94.8) | | |
| 合计 | 3 815 | 445(11.7) | 3 370(88.3) | | |

2.2 ALT 的人群分布特征

将 ALT 值按正常值(0~40 U/L),大于 1 倍正常值上限(41~80 U/L)和大于 2 倍正常值上限 (> 80 U/L)分为 3 类,分析其性别和年龄分布特征。结果显示,男性中 ALT 正常者占 70.5%, 低于女性的 86.7%, 男性 ALT 大于 1 倍或 2 倍正常值上限的比

例也均高于女性,ALT 水平在性别间的分布差异有统计学意义($\chi^2 = 147.630, P = 0.000$,表 2)。

ALT 水平呈单峰状分布,10 岁以下和 50 岁以上的感染者 ALT 异常率最低,分别为 11.2%和 18.5%, 20~30 岁年龄组最高为 25.9%。不同年龄组间 ALT 异常率差异有统计学意义($\chi^2 = 19.090, P = 0.000$,表 2)。

表 2 不同 ALT 水平的性别、年龄分布情况

| 变量 | 调查人数* | ALT 水平(U/L) | | | χ^2 值 | P 值 |
|--------|-------|-------------|-----------|----------|------------|-------|
| | | 0~40 | 41~80 | >80 | | |
| 性别 | | | | | | |
| 男 | 1 843 | 1 299(70.5) | 392(21.3) | 152(8.2) | 147.630 | 0.000 |
| 女 | 1 885 | 1 635(86.7) | 188(10.0) | 62(3.3) | | |
| 年龄组(岁) | | | | | | |
| 1~ | 18 | 16(88.9) | 1(5.6) | 1(5.6) | 19.090 | 0.000 |
| 10~ | 99 | 74(74.7) | 18(18.2) | 7(7.1) | | |
| 20~ | 289 | 214(74.1) | 51(17.6) | 24(8.3) | | |
| 30~ | 935 | 710(75.9) | 170(18.2) | 55(5.9) | | |
| 40~ | 945 | 745(78.8) | 147(15.6) | 53(5.6) | | |
| ≥50 | 1 442 | 1 175(81.5) | 193(13.4) | 74(5.1) | | |
| 合计 | 3 728 | 2 934(78.7) | 580(15.6) | 214(5.7) | | |

*:共有 87 人未获得 ALT 数据。

2.3 ALT 水平相关影响因素的联合分析

为探讨慢性 HBV 感染者 ALT 水平与 HBeAg 状态、有无抗病毒治疗史以及年龄、性别之间的相互关系,我们以是否有治疗史为分层因素,分析了 ALT 在不同 HBeAg 的状态,以及不同性别、年龄的分布特征。

结果显示,慢性 HBV 感染者中,无论是否有治疗史,HBeAg 阳性者 ALT 异常的比例均显著高于 HBeAg 阴性者 ($P < 0.001$)。在有治疗史者中,HBeAg 阴性者 ALT 正常的比例达 70.1%,显著高于 HBeAg 阳性者的 40.2%($P < 0.001$),在无治疗史者中,HBeAg 阴性者 ALT 正常的比例也显著高于阳性者($P < 0.001$)。ALT 性别分布的分层分析显示,无论有无治疗史,女性 ALT 正常的比例均显著高于男

性(P 均 < 0.001)。在年龄分布中,有治疗史者 10 岁以下年龄组没有对象入组,10~20 岁年龄组 ALT 异常比例最高,达 54.5%(6/11),但由于低年龄组的样本量小,年龄组间 ALT 的分布未显示有显著统计学差异($P = 0.66$),在无治疗史者中,ALT 水平仍呈单峰状分布,10 岁以下和 50 岁以上的 ALT 异常率最低,分别为 11.2%和 16.4%,但同样由于低年龄组的样本量小,年龄组间 ALT 分布的差异也无统计学意义($P = 0.12$,表 3)。

3 讨论

慢性 HBV 感染的自然史可分为 4 个阶段,即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再

表 3 不同因素下 HBV 慢性感染者 ALT 分布

[n(%)]

| 变量 | ALT 水平(U/L) | | | | | |
|--------|-------------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|
| | 无抗病毒治疗史 | | | 有抗病毒治疗史 | | |
| | 0~40 | 41~80 | > 80 | 0~40 | 41~80 | >80 |
| HBeAg | | | | | | |
| 阴性 | 2 314(83.9) | 350(12.7) | 94(3.4) | 375(70.1) | 113(21.1) | 47(8.8) |
| 阳性 | 202(61.6) | 81(24.7) | 45(13.7) | 43(40.2) | 36(33.6) | 28(26.2) |
| 性别 | | | | | | |
| 男 | 1 049(73.6) | 281(19.7) | 95(6.7) | 250(59.8) | 111(26.6) | 57(13.6) |
| 女 | 1 467(88.3) | 150(9.0) | 44(2.6) | 168(75.0) | 38(17.0) | 18(8.0) |
| 年龄组(岁) | | | | | | |
| 1~ | 16(88.9) | 1(5.6) | 1(5.6) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 10~ | 69(78.4) | 15(17.0) | 4(4.5) | 5(45.5) | 3(27.3) | 3(27.3) |
| 20~ | 189(76.5) | 40(16.2) | 18(7.3) | 25(59.5) | 11(26.2) | 6(14.3) |
| 30~ | 601(79.2) | 124(16.3) | 34(4.5) | 109(61.9) | 46(26.1) | 21(11.9) |
| 40~ | 609(82.3) | 101(13.6) | 30(4.1) | 136(66.3) | 46(22.4) | 23(11.2) |
| ≥50 | 1 032(83.6) | 150(12.2) | 52(4.2) | 143(68.8) | 43(20.7) | 22(10.6) |
| 合计 | 2 516(81.5) | 431(14.0) | 139(4.5) | 418(65.1) | 149(23.2) | 75(11.7) |

10 岁以下年龄组中有乙肝治疗史者没有观察对象入组,未参与统计分析。

活动期^[1]。HBeAg 阳性表示 HBV 在血液中有大量复制,而 ALT 水平则反映了肝脏炎性坏死的程度。本次大样本的调查显示,HBeAg 状态受性别影响不大,但男性 ALT 异常的比例明显高于女性,这与男性乙肝患病率高于女性、男性为患肝细胞癌的危险因素等研究结果^[2-3]相一致,导致这种差异的原因可能与不同性别人群的体质差异、生活习惯等暴露环境的差异有关。HBeAg 状态和 ALT 水平受年龄的影响明显,低于 10 岁年龄组 HBeAg 阳性率达到 65%,但 ALT 异常率只有 11.2%,而在 20~30 岁年龄组,HBeAg 阳性率为 32%,但 ALT 异常率达 25.9%,成人随着年龄的增长,HBeAg 阳性率开始明显下降,但 ALT 异常率的变化不明显。出现这种年龄分布可能是低年龄人群免疫系统尚未发育成熟,大部分处于免疫耐受期,HBV 在体内可以大量复制,而成人免疫系统发育完全,进入 HBV 免疫清除期的比例较高,致使 HBV 复制降低并发生 HBeAg 血清学转换。另外,随感染时间延长,部分 HBeAg 阳性乙肝患者的病情加重,出现死亡病例增多也可能是高年龄组人群 HBeAg 阳性率下降的原因之一。

大量的临床试验研究结果表明^[4-6],目前对慢性乙肝患者治疗的关键仍然是抗病毒治疗。本次研究按是否有抗病毒治疗史的分层分析结果表明,在无抗病毒治疗史的感染者中,按 ALT 大于 2 倍正常值上限为标准,约 4.5%的感染者需抗病毒治疗,其中 13.7%的 HBeAg 阳性感染者需要接受抗病毒治疗,结果提示应加强慢性 HBV 感染者的随访工作。在

有抗病毒治疗史的慢性乙肝患者中,约 35%的患者肝功能未恢复正常,其中 HBeAg 阳性者有约 60%肝功能未恢复正常,HBeAg 阴性者也有约 30%肝功能未恢复正常,并且高低年龄组治疗后肝功能未恢复正常的比例没有明显差别,说明慢性乙肝患者的抗病毒治疗还是一个长期过程,同时也需积极探索提高抗病毒治疗效果的药物和方法。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学会、中华医学会感染学会. 慢性乙肝防治指南[Z]. 2010
- [2] Kew MC. Epidemiology chronic hepatitis B virus infection,hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma[J]. Pathol Biol (Paris), 2010, 58(4):273-277
- [3] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2009,49(5):45-55
- [4] Liaw YF,Sung JJY,Chow WC,et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease [J]. N Eng J Med,2004,351(15):1521-1531
- [5] Chang TT,Liaw YF,Wu SS,et al. Long-term entecvir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in patients with HBeAg(+) and (-) chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010,52(3): 886-893
- [6] Schiff E,Simsec H,Lee WM,et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol,2008,103(11):2776-2783

[收稿日期] 2011-10-08