

· 调查报告 ·

渝东南片区家族聚集性乙型肝炎患者的调查研究*

余灏东, 罗涛[△], 王于梅, 李宇

(黔江中心医院消化内科, 重庆黔江 4090001)

摘要:目的 分析渝东南片区家族性乙型病毒性肝炎发病情况,为减少或阻断家族性乙型肝炎的传播,防治家族聚集性乙型肝炎提供对策。方法 选择 110 例家族性乙型肝炎患者,总计其家族成员共有 295 例 HbsAg 阳性成员,按男性及女性、已婚及未婚进行分组,调查家族直系三代乙型肝炎病毒感染情况,区分母婴之间、父婴之间的传播,分析乙型肝炎疫苗接种情况,分析家族中肝硬化、肝癌的发病情况,死亡病例调查死亡原因,统计男女发病的差异性。结果 110 例乙型肝炎患者配偶感染的概率男性为 22.2%,女性为 20.5%,二者差异无统计学意义($P>0.05$)。而母婴阳性的其子女感染率达到(66.7%以上),明显高于父婴阳性的子女感染率($\leq 11.1\%$),二者差异有统计学意义($P<0.05$)。该区成年家族聚集性乙型肝炎患者普遍乙型肝炎疫苗接种率较低($\leq 23.2\%$),乙型肝炎免疫球蛋白的使用就更低(2.7%)。295 例 HbsAg 阳性成员肝硬化的发病率为 8.5%,原发性肝癌(HCC)发病率为 4.4%,因肝病死亡 19 例(16 个家庭),110 例乙型肝炎患者 39 例(35.4%)进行规范化乙型肝炎抗病毒治疗。结论 母婴传播是家族聚集性乙型肝炎感染的主要原因,父婴传播、密切的生活接触仍可以导致乙型肝炎感染,该区家族聚集性乙型肝炎感染高发与乙型肝炎疫苗的接种率、乙型肝炎免疫球蛋白的使用率低有关。未规范化乙型肝炎抗病毒治疗,是导致家族聚集性乙型肝炎并发肝硬化或 HCC 高发的主要原因。

关键词:疫苗;家族聚集;乙型病毒性肝炎;母婴传播

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.21.025

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)21-2508-03

Investigation on patients with familial aggregation of hepatitis B in southeast district of Chongqing*

Yu Haodong, Luo Tao[△], Wang Yumei, Li Yu

(Department of Gastroenterology, Qianjiang Central Hospital, Qianjiang, Chongqing 409000, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence of familial hepatitis B viral (HBV) infection in the southeast part of Chongqing, and provide information for its prevention and treatment. **Methods** 295 patients with HbsAg positive came from 110 families were selected and divided to different groups by gender and marital status. We investigated the infections of HBV in three generations of the immediate families. This research focused on the difference between mother-to-child transmission and father-to-child transmission, the status of receiving HBV vaccine, the morbidity and mortality of cirrhosis and hepatic carcinoma, the cause of death, and the impact of gender in three generations. **Results** Of the 110 cases, the HBsAg positive rate for children with HBsAg positive mothers (more than 66.7%) was significantly higher than that with positive father (less than 11.1%), while there was no significant difference between male spouses and female spouses (22.2% versus 20.5%, $P>0.05$). Only 23.2% received HBV vaccine and 2.7% got immune globulin of HBV. 8.5% of the 295 persons had cirrhosis and 4.4% of them had primary hepatocellular carcinoma (HCC); 19 patients from 16 families died of liver diseases. 39 cases of 110 patients got antiviral treatment regularly. **Conclusion** As well as father-to-child transmission and close contact, mother-to-child transmission contributed to familial HBV infection, and even more common. The high rate of familial HBV infection in this area was associated with low rate of vaccination and immune globulin of HBV. The leading cause of the high incidence of hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis was substandard treatment.

Key words: vaccine; family aggregation; viral hepatitis B; mother baby transmission

中国被称为乙型肝炎大国。据资料统计中国乙型肝炎病毒携带者已有近 1 亿之多^[1-2]。部分乙型病毒性肝炎的发病,有的具有明显的家族倾向,如果认真寻访其直系家属成员(普查乙型肝炎病毒系列指标),发现很多患者“一连串”的感染现象^[3]。母婴之间、父婴之间都有可能,母婴传播尤为突出。这种传播可能是通过母亲怀孕期间宫内感染或分娩时产道感染或产后哺乳传播或与遗传基因特点有关。其次,输血、手术、医疗器械感染(针灸、镶牙等)也是乙型肝炎病毒可能传播并引起发病的原因^[4]。本研究随机选择临床 110 例家族性乙型肝炎患者入选,调查家族直系三代乙型肝炎病毒感染情况,进行男

女分组,区分母婴之间、父婴之间的传播情况,是否采取主动、被动免疫,病毒携带者及乙型病毒性肝炎、肝硬化、肝癌的发病率及发病年龄,死亡病例调查,死亡原因,统计男女发病的差异性,抗病毒治疗情况及疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2010 年 3 月至 2012 年 3 月乙型肝炎患者 110 例,其中男 81 例,女 29 例,年龄 8~68 岁,平均(42.46±14.90)岁。其家族中超过 2 位以上者入选,共入选 HbsAg 阳性家庭成员 295 例。295 例成员中男 135 例,女 160 例,年龄为 8~69 岁,平均 46 岁。按成年已婚男性及女性,未

* 基金项目:黔江区科委科技计划资助项目(黔科发[2010]9号)。 作者简介:余灏东(1972~),副主任医师,本科,主要从事消化病及感染性疾病研究所。 △ 通讯作者, Tel:13320391322; E-mail:yhd79236375@163.com。

表 1 乙型肝炎患者三代直系 HbsAg 阳性结果分析表[n(%)]

组别	n	父亲阳性	母亲阳性	父母双阳性	配偶阳性	子女阳性
A 组	73	5(6.8)	56(76.7)	12(16.4)	15(20.5)	21(28.8)
B 组	27	3(11.1)	18(66.7)	6(22.2)	6(22.2)	13(48.1)
C 组	8	0(0.0)	6(75.0)	2(25.0)	—	—
D 组	2	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	—	—
合计	110	8(7.3)	82(74.5)	20(18.2)	21(21.0)	34(34.0)

—:表示此项无数据。

婚男性及女性进行分组。诊断按 2000 年第 10 次全国病毒性肝炎学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》^[5]和 2005 年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》。对患者的年龄、性别、饮酒、癌症家族史进行详细登记,并统一编号。

1.2 方法 对收集的资料进行综合分析:(1)乙型肝炎病毒的检测采用化学发光法^[6],按试剂盒说明严格进行。(2)根据成年已婚男性、女性患者及未婚男性、女性患者,分为 A 组(73 例)、B 组(27 例)、C 组(8 例)、D 组(2 例)。(3)调查家庭成员配偶、母婴、父婴之间乙型肝炎病毒感染的传播情况。(4)出生 24 h 内乙型肝炎疫苗接种情况及注射乙型肝炎免疫球蛋白(被动免疫)情况进行调查分析。(5)分析 295 例 HbsAg 阳性成员导致肝硬化、肝癌的发病情况。(6)因乙型肝炎导致肝病引起家庭成员死亡情况及原因分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 χ^2 检验进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 乙型肝炎患者三代直系 HbsAg 阳性结果 乙型肝炎患者母辈阳性的其子女感染率达到(66.7%~76.7%),明显高于父辈阳性的子女感染率(6.8%~11.1%),差异有统计学意义($P < 0.05$);父母双阳性的其子女感染率为 18.2%。男性配偶感染的概率 22.2%,女性配偶感染的概率 20.5%,二者差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 乙型肝炎患者接种疫苗与注射免疫球蛋白统计情况 本研究发现,本区成年家族聚集性乙型肝炎患者普遍出生 24 h 内乙型肝炎疫苗接种率较低,110 例乙型肝炎患者接种率只有 30%,出生 24 h 内注射乙型肝炎免疫球蛋白的使用就更低 2.7%,见表 2。

表 2 乙型肝炎患者接种疫苗与注射免疫球蛋白情况[n(%)]

组别	n	接种乙型肝炎疫苗	注射乙型肝炎免疫球蛋白
A 组	73	17(23.2)	0(0.0)
B 组	27	6(22.2)	0(0.0)
C 组	8	8(100.0)	2(25.0)
D 组	2	2(100.0)	1(50.0)
合计	110	33(30.0)	3(2.7)

2.3 乙型肝炎患者三代直系 HbsAg 阳性肝硬化及肝癌发病及死亡病例统计 乙型肝炎患者家庭 295 例 HbsAg 阳性成员中患肝硬化的有 25 例(8.5%);原发性肝癌(HCC)有 13 例(4.4%)。发病率较高的主要集中在成年男性患者,因肝病(重症肝炎、肝硬化、HCC)死亡 19 例(16 个家庭),为 6.4%,见表 3。

2.4 乙型肝炎患者治疗情况统计 经规范性的抗乙型肝炎病毒(规范性的抗乙型肝炎病毒治疗是指规范性使用干扰素或核苷类似物^[7-8])治疗 39 例(35.4%)。其余则未规范性抗病毒、护肝、抗纤维化治疗,分析原因为经济因素 29 例(经济困难)占 26.4%,对乙型肝炎的危害认识不够占 21.8%,依从性差 18 例(16.3%),见表 4。

表 3 乙型肝炎患者三代直系 HbsAg 阳性肝硬化及肝癌发病及死亡病例统计(n)

组别	n	HbsAg 阳性	肝硬化患者	原发性肝癌患者	重症肝炎
A 组	73	107	18	11	14
B 组	27	144	6	1	4
C 组	8	28	1	1	1
D 组	2	16	0	0	0
合计	110	295	25	13	19

表 4 乙型肝炎患者治疗情况统计(n)

组别	n	规范性抗病毒治疗	因经济困难未治疗	疾病认识不够	依从性差(不规范治疗)
A 组	73	23	21	17	12
B 组	27	9	7	6	5
C 组	8	6	1	—	1
D 组	2	1	—	1	—
合计	110	39	29	24	18

—:表示此项无数据。

3 讨 论

慢性乙型肝炎的感染是多因素的结果,与感染病毒的类型数量和被感染者的遗传背景、机体免疫状态有很大关系,而家族聚集性乙型肝炎的感染还与社会环境、经济水平及人们对疾病的认识有关^[9]。

母婴、父婴之间都有可能传播,母婴传播尤为突出。这种传播可能是通过母亲怀孕期间宫内感染、分娩时产道感染、产后哺乳传播或与遗传基因特点有关。而本调查发现,母辈 HbsAg 阳性的其子女感染率达到(66.7%以上),高于父辈阳性的子女感染率,同时明显高于孕妇胎儿宫腔内感染 5%~15%,分析其高发的原因除宫腔内感染,主要分娩时产道感染或产后哺乳传播,其次考虑为密切的接触,父因传播则感染率较低,其传播机制有待进一步研究。

然而调查发现,本区家族感染乙型肝炎患者出生 24 h 内乙型肝炎接种率疫苗接种率较低,110 例乙型肝炎患者乙型肝炎

炎疫苗接种率只有 30%，出生 24 h 内注射乙型肝炎免疫球蛋白的使用就更低(2.7%)。有研究显示，乙型肝炎患者分娩的新生儿出生 24 h 内立即注射乙型肝炎免疫球蛋白及乙型肝炎疫苗，可明显降低乙型肝炎感染率，阻断母婴传播的远期效果，保护率达 95%^[10]。

本调查发现，配偶互相感染率较高，男女相互感染概率差异无统计学意义($P>0.05$)，由于无患者婚前的 HbsAg 感染的相关资料，则对于夫妻及家庭成员间密切接触导致感染的依据不足。110 例乙型肝炎患者男性配偶感染的概率 22.2%，女性配偶感染的概率 20.5%，差异无统计学意义($P>0.05$)。

本区家族聚集性乙型肝炎肝硬化、原发性 HCC 发病率高。且肝硬化及 HCC 发病较高的主要集中在成年男性患者，因肝病(重症肝炎、肝硬化、HCC)死亡 19 例(16 个家庭)，为 6.4%。而肝硬化、HCC 的发病与 HBV-DNA 的高低成正相关，抗病毒治疗能明显降低肝硬化、HCC 的发病率。本区肝硬化、HCC 的高发病与未规范性抗乙型肝炎病毒治疗相关。经调查 110 例乙型肝炎患者，发现经规范性的抗乙型肝炎病毒治疗 39 例，约 35.4%。其余未经治疗的分析原因依次为：经济因素(经济困难)、疾病危害认识不够、依从性差等。

综上所述，在家族聚集性乙型肝炎的感染与母婴传播有直接的关系，幼年为乙型肝炎病毒感染主要的原因，同时父婴传播、密切接触与之相关。本区家族聚集性乙型肝炎的高感染率在乙型肝炎疫苗接种、乙型肝炎免疫球蛋白的使用相对较低时更为显著。肝硬化、HCC 发病率相对较高，与未规范化的乙型肝炎抗病毒治疗有主要关系^[10]，未规范化治疗的患者主要与经济因素、疾病认识、依从性相关。应从乙型肝炎人群的管理着手，通过主动及被动免疫开始降低新生儿乙型肝炎的感染，提高当地经济水平、加强人们对对疾病的认识、增加乙型肝炎感染者的依从性有关，要减少家族聚集性乙型肝炎的感染、降低乙型肝炎病毒导致肝病的发病率则需要一个综合性的防治，有待进一步地研究。

参考文献：

[1] Xia GL, Liu CB, Cao HL, et al. Prevalence of hepatitis B

and C virus infections in the general Chinese population. Results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China, 1992[J]. International Hepatology Communications, 1996, 5(1): 62-73.

[2] Lau GK. Hepatitis B Infection in China[J]. Clin Liver Dis, 2001, 5(2): 361-380.

[3] Takegoshi K, Zhang W. Hepatitis B virus infections in families in which the mothers are negative but the fathers are positive for HbsAg[J]. Hepatol Res, 2006, 36(2): 75-77.

[4] Araujo NM, Waizbord R, Kay A. Hepatitis B virus infection from an evolutionary point of view: How viral, host, and environmental factors shape genotypes and subgenotypes[J]. Infect Genet Evol, 2011, 11(6): 1199-1207.

[5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.

[6] Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Hepatitis B and dialysis[J]. Nephrology(Carlton), 2010, 15: 137-145.

[7] Yu HB, Liu EQ, Lu SM, et al. Treatment with peginterferon versus interferon in Chinese patients with hepatitis B[J]. Biomed Pharmacother, 2010, 64(8): 559-564.

[8] Zoulim F. Therapy of chronic hepatitis B virus infection: inhibition of the viral polymerase and other antiviral strategies[J]. Antiviral Res, 1999, 44(1): 1-30.

[9] Zhu Q, Yu G, Yu H. A randomized control trial on interruption of HBV transmission in uterus[J]. Chin Med J, 2003, 116(5): 685-687

[10] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2012, 142(6): 1264-1273.

(收稿日期: 2013-01-11 修回日期: 2013-04-18)

(上接第 2502 页)

conditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Chin Med J, 2005, 118(20): 1723-1727.

[8] Cintra AE, Martins JL, Patricio FR, et al. Nitric oxide levels in the intestines of mice submitted to ischemia and reperfusion; L-arginine effects[J]. Transplant Proc, 2008, 40(3): 830-835.

[9] Zhang Y, Leng YF, Xue X, et al. Effects of penhexylidene hydrochloride in small intestinal damage caused by limb ischemia-reperfusion[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(2): 254-259.

[10] 李小明, 孙志贤. 细胞凋亡中的关键蛋白酶 Caspase-3 [J]. 国外医学: 分子生物学分册, 1999, 21(1): 6-9.

[11] 兰晓莉, 裴著果, 张永学. NO-cGMP 通路在早期心肌缺血预适应中的作用[J]. 华中科技大学学报: 医学版,

2006, 35(6): 731-733.

[12] 吕昀, 柳景华. 硝酸酯类药物的耐药性与预适应保护作用 [J]. 心肺血管病杂志, 2009, 28(6): 440-443.

[13] 李纪鹏, 董光龙, 王为忠, 等. 大鼠小肠缺血再灌注后血中 NO 和 SOD 浓度与肺损伤色相关性研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2008, 11(6): 481-484.

[14] Krauss H, Sosnowski P, Biczysko M, et al. Effects of L-arginine and NG-nitro L-arginine methyl ester(L-NAME) on ischemia/reperfusion injury of skeletal muscle, small and large intestines[J]. Chin J Physiol, 2011, 54(1): 7-18.

[15] 程青, 陈忠庆, 李军尧, 等. P-选择素和一氧化氮酶在大鼠肾脏缺血预处理中的表达[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(4): 520-522.

(收稿日期: 2013-01-13 修回日期: 2013-03-26)