

· 专家笔谈 ·

乙型肝炎的流行病学

范竹萍 邱德凯

上海第二医科大学附属仁济医院 上海市消化疾病研究所(200001)

乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个世界性的公众健康问题。据统计,全世界至少有20亿人曾感染过HBV,目前有3亿多人为HBV慢性感染者,其中80%在亚洲、非洲和拉丁美洲。我国是HBV感染的高流行区,每年约有30万人因肝病而死亡,其中50%死于原发性肝病,而后者绝大多数与HBV感染有关。乙型肝炎的传染源和传播途径多样,其流行病学亦相当复杂。我国已从1985年开始实施新生儿乙型肝炎疫苗接种,这对预防乙型肝炎是一种相当有效的策略,肝病患病率也因此而逐年下降。但许多人出生于疫苗应用之前,因此目前HBV感染仍是一个严重危及我国人民健康的重要问题。特别是这几年,由于抗病毒药物的大量应用,HBV感染又出现了与以往不同的新特点。

乙型肝炎的流行病学特征

一、流行率(感染率)和发病率

乙型肝炎的流行率(感染率)通常用乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)和乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)阳性率的总和表示。廿世纪70年代、80年代和90年代进行的3次全国血清流行病学调查结果显示,我国人群的HBsAg检出率为10%,包括抗-HBs和抗-HBc的HBV流行率为50%~80%,大体分布趋势是南方高于北方。广东的资料显示,上述3项指标的感染率分别为16.5%、19.3%和7.0%,总的HBV感染率为42.8%;而香港则分别为9.6%、33.3%和2.0%,总的感染率为45.1%。因此,常见流行病学调查报告的HBsAg流行率只是整个人群感染数量中的一部分。有学者指出,在HBsAg检出率占10%以上的高发区,包括抗-HBV的人群流行率约为HBsAg流行率的3~5倍;而在HBsAg检出率不足1%的低发区,流行率可为检出率的10~20倍。

乙型肝炎的发病率由于慢性病例占多数且经

常反复发作而不易准确统计。总的来说,在急性病毒性肝炎中,乙型肝炎约占50%以下;在慢性肝炎中,乙型肝炎约占80%以上。

二、地理分布

在世界范围内,HBsAg的流行率呈高、中、低分布。如在美国、英国和斯堪的那维亚等地区,HBsAg的流行率仅为0.1%~0.2%,希腊、意大利南部和日本为3%左右,而非洲和远东地区,包括新加坡、台湾地区、香港地区和中国大陆地区的流行率可高达10%~15%。在一些特定地区,HBsAg的流行率极高,如阿拉斯加的爱斯基摩人为45%,澳大利亚的土著人为85%。我国属HBV高流行区。HBsAg的亚型也有明显的地理分布特征。在4个主要的亚型中,ayw亚型分布于欧洲东南部、非洲西北部、地中海东部、中东、伊朗、巴基斯坦和印度次大陆;adw亚型分布于欧洲北部、非洲东部、北美洲和中美洲;adr 2个亚型见于新几内亚、马来西亚和印度尼西亚;adr亚型分布于东南亚的其他地区和远东地区;ayr亚型极少见。我国以adr亚型为主,adw亚型次之,ayw亚型主要分布于新疆、西藏、内蒙古和四川西部,ayr亚型罕见,仅在河南省有见。

三、年龄和性别

在低流行区如日本,19岁人群的HBsAg阳性率<0.5%,抗-HBs阳性率<2.5%,HBsAg阳性率在40~45岁时达高峰(25%)。在高流行区如广州,7~14岁组的HBsAg阳性率已达高峰(24.01%),30岁时抗-HBs阳性率达高峰。儿童感染HBV时多无症状,表现为急性肝炎者罕见。而且这些地区的慢性乙型肝炎和肝细胞癌的发病率也较高。

在中国,不同性别和地区的慢性HBV携带率存在显著差异,女性的携带率显著低于男性,而农村又显著高于城市。农村人群出现HBsAg携带状态的时间较城市更早(前者在5岁之前,后者在5岁之后)。

四、易感人群

乙型肝炎e抗原(HBeAg)阳性的母亲所生的婴儿有70%~90%的感染机会,HBeAg阴性者所生婴儿的感染机会则大幅度下降(10%~40%)。医务人员,特别是牙医、检验员、血液透析病房工作人员、血库和血浆制品工作人员均较易被感染。国内一次对1992人进行的调查结果显示,其中医务人员的HBsAg阳性率为6.25%,仅次于幼儿园儿童(8.25%)和学生(7.85%)而居第三位,比对照人群的感染率高3~4倍。职业献血员的HBV感染率随参加献血时间的延长而增高,可能与反复静脉穿刺和器械消毒不严格有关。

西方国家已将乙型肝炎列为性传播疾病之一。在新加坡,妓女到20岁时已有95%感染HBV,男同性恋者15%HBsAg阳性,30岁时95%已获HBV感染。在美国纽约,男同性恋者的HBV感染率比对照者高13倍,其感染率与性接触对象的数量呈正比。

乙型肝炎的传染源

乙型肝炎的传染源包括急、慢性患者、亚临床感染者和病毒携带者,其中以慢性患者和病毒携带者最为重要。

一、乙型肝炎患者和感染者

1. 急性乙型肝炎患者和感染者:急性患者在潜伏后期出现HBsAg后即具有传染性,因尚未发病,故作为传染源的意义较大,可经各种途径传播。发病后大多患者均被隔离,传染作用受到限制。我国病毒性肝炎的年平均发病率为120/10万,其中大多数为乙型肝炎,且大多数患者并不显示出临床症状,属亚临床感染者,这也是一个重要的传染源。

2. 慢性乙型肝炎患者和感染者:急性肝炎后病情反复发作或迁延不愈超过6个月为慢性乙型肝炎,急性HBV感染后HBsAg持续阳性超过20周为持续性HBV感染。疾病的传染性与病变的活动性无关,而与HBsAg的血清滴度相关。约半数以上的持续性感染者可检出HBV活动性复制指标,包括HBV DNA、HBeAg、抗-HBc、乙型肝炎核心抗原(HBcAg)和DNA多聚酶等。抗-HBc滴度低者可能代表过去曾经感染,滴度高者代表HBV有活动性复制;单项乙型肝炎e抗体(抗-HBe)阳性意味着HBV DNA已同宿主肝细胞DNA整合,病毒不再复制,但仍可诱发癌变;HBV基因组前C区出现变

异时,血清中可以不出现HBeAg而单独出现抗-HBe,此时仍具有传染性。持续性HBV感染者的传染性与年龄相关。国内一项资料显示,各年龄组(11个月~15岁,16~20岁,31~40岁,41~60岁)的血清HBV DNA(斑点杂交法)阳性率分别为82.3%、67.8%、37.1%和19.2%,血清HBeAg阳性率分别为82.3%、67.8%、40%和26.9%,各组数据之间有统计学差异($P < 0.01$),平均HBV DNA阳性率为55.8%。慢性HBsAg携带者HBsAg和HBeAg持续阳性的时间与年龄也有关,年龄越小,持续阳性时间越长。

二、无症状的HBsAg携带者

我国HBV感染最重要的传染源是无症状的HBsAg携带者,即既没有症状体征,也没有肝功能改变的HBsAg携带者。世界卫生组织建议,凡血清HBsAg持续阳性6个月以上者称为迁延性HBsAg携带者。我国人群的无症状HBsAg携带率很高,可能与HBsAg阳性孕妇的HBeAg阳性率较高,引起婴儿垂直感染和出生后的水平感染有关。从理论上讲,HBsAg不含核酸,不具有传染性,只有完整的HBV病毒颗粒才具有传染性。但HBsAg阳性者的HBeAg阳性率可达90%以上,而少部分HBeAg阴性者还有HBV DNA或DNA多聚酶、HBcAg和抗-HBc阳性,这些都具有传染性。故目前认为大多数HBsAg阳性者的血清还是有传染性的。

三、HBV的排出途径

HBsAg可存在于人的血液、唾液、尿液、眼泪、精液、阴道分泌物、月经排出物、母乳、关节液、腹水和脑脊液中,其中血液具有高度传染性,0.000 04 ml的全血已足以使人感染,是HBV最主要的排出途径。血液以外的体液虽可检出HBsAg,但浓度远低于血液。粪便中一般难以检出HBsAg,可能与粪便中HBsAg浓度过低和含有抑制性物质有关。

乙型肝炎的传播途径

在我国,HBV感染的传播途径主要有母婴传播、日常生活接触传播、血液传播、医源性传播和性接触传播。

一、母婴传播

HBV可由急性或慢性感染的母亲传播给婴儿,以慢性HBV感染母亲的传播最为重要。在我国,婴幼儿时期由无症状HBsAg携带者母亲引起

的传播是形成人群无症状HBsAg携带者和HBV储存库的重要原因。在所有无症状携带者中,由母婴传播形成者占20%,幼儿无症状携带者将有1/4最终发展为肝硬化和肝细胞癌。母婴间的传播可分为垂直传播和水平传播两类。

1. 垂直传播:指HBV通过子宫内或围产期由母亲到婴儿的传播方式,妊娠后期的急性HBV感染比慢性感染的传播机会更大。HBsAg阳性的母亲HBeAg也常为阳性,其婴儿在出生后2个月内即可出现抗原血症,而且可持续存在。在不同地理分布区域,HBsAg阳性母亲所产婴儿的HBsAg携带率各不相同。在西欧和美国,所产婴儿较少成为迁延性HBsAg携带者;而在亚洲,婴儿成为迁延性HBsAg携带者的比例很高。例如,美国HBsAg携带者所产婴儿的HBsAg携带率为15%,希腊为6.7%,法国为8.3%,而泰国为75.8%,日本为72.7%,香港地区为70.3%,新加坡为86%,我国大陆地区为57.1%~88.6%,台湾地区为31.5%。即使是同一地区出生的婴儿,黄种人也比白种人更容易成为携带者,黑种人则介于两者之间。同在英国,华人婴儿的携带率为64%,白种人为4.2%,黑人为30.8%。故在亚洲人中,母婴传播是HBV的重要传播途径。影响母婴传播的因素有以下几点:①母血的HBsAg滴度:母血的HBsAg滴度越高,婴儿HBsAg阳性的机会越高,两者呈明显正相关。②母血的HBeAg:HBeAg是重要的传染性指标,对母婴传播有重要影响。国内报道,母血HBeAg阳性者,母婴传播率高达82.9% (34/41);母血HBeAg阴性者,母婴传播率为17.9% (7/39)。7年随访HBeAg阳性母亲的婴儿,HBV累计感染率高达97.5% (39/40)。③母血的HBcAg:HBcAg直接反映了HBV颗粒的存在,与母婴传播也有密切关系。④婴儿同胞兄弟姐妹中的HBsAg:婴儿同胞兄弟姐妹中有HBsAg阳性者,婴儿的HBsAg阳性率为72.2%;婴儿同胞兄弟姐妹HBsAg均阴性,婴儿的HBsAg阳性率为10.3%。

母婴传播HBV的方式主要为围生期传播,包括分娩时经产道、脐血和围产期与母亲密切接触等途径。据估计,HBeAg阳性母亲的围生期传播率至少为20%~30%,是婴儿HBV感染的最重要方式。HBeAg阳性母亲的婴儿几乎全部在一年内呈HBsAg阳性,65%~72%将成为无症状携带者。

母婴传播也包括胎儿期经子宫内感染。有证据认为,HBV可能在胎盘组织内预先复制,然后侵入

胎儿血循环,其发病率尚无充分估计;经精子或卵子传播的可能性还有待证实。

过去认为HBeAg阴性的母亲很少引起围生期传播,但近年来应用聚合酶链反应(PCR)技术发现HBeAg阴性母亲的胎儿也可有宫内感染,但出生时大多HBsAg阴性,血清HBV DNA检出率不高。完成疫苗接种方案后无抗-HBs应答提示可能有HBV感染。

母亲携带的HBV类型不同,垂直传播给新生儿的結果也不同。HBeAg阳性母亲的新生儿常成为无症状携带者;抗-HBe阳性母亲传播的常为低感染量的原型毒株,新生儿仅发生一过性病毒携带,罕有成为无症状携带者;有些抗-HBe阳性母亲传播前C区变异株,新生儿可发生较严重的肝炎,甚至暴发性肝炎。

2. 水平传播:新生儿出生后的感染主要源自水平传播,母子间的传播可延伸至整个学龄前期。

二、日常生活接触传播

许多体液中均含有HBV或HBsAg,接触这些体液可能传播HBV,这就可以解释为何绝大多数有HBV血清标志物的患者并无注射或输血史。粪便中不含HBV或HBsAg,故HBV不可能经粪-口传播,但口-口传播可能有重要意义。无症状携带者唾液中的HBV DNA检出率很高,吞饮传染性唾液传播HBV已经狒狒的实验证实。

其他体液也可能引起HBV传播,但其传播机制较为隐蔽,如共用剃刀、剃须刀、牙刷、接触易感者有渗液的皮肤病灶、接触无症状携带者的体液等。日常生活中的接触感染主要发生于家庭内或公共场所,也可发生于学校和工作单位的集体宿舍。

三、血液传播

过去献血体检时不作HBV标志物检测,故当时大部分输血后肝炎为乙型肝炎。在我国已普遍筛查HBsAg,输血后肝炎多为丙型肝炎。但供血员中可能有3%的HBsAg阴性病毒携带者,在受血者中可引起HBsAg阴性的HBV感染,其发生率可达10%,多与丙型肝炎病毒(HCV)混合感染。冻干血浆传播HBV的危险性更高,如该制品由100 L血浆混合制备,则需有约1 000名供血员,HBV传播的危险性大幅度增加。血浆制品,如凝血VIII因子、凝血酶原复合物、血小板、白细胞、压积红细胞成分输血也可引起输血后乙型肝炎。手术、注射、针刺、纹身、化验采血等都可传播HBV。

四、医源性传播

医源性传播包括HBV携带者传播给易感患者和医务人员以及医务人员中的无症状携带者通过医护操作将HBV传播给患者两个方面。

一般医务人员的HBV感染率要比可比的对照人群高2倍,牙医、血液透析病房工作人员、传染科工作人员要比可比的对照人群高3~4倍。HBV携带患者主要通过医护用品和操作以及生活环境接触传播给易感患者和医务人员。虽然近年来医院的消毒隔离条件已有很大改善,但HBV对外环境有较强的抵抗力,其传播仍较易实现。在外科、口腔科以及皮肤科,医务人员中的无症状携带者可将HBV传播给患者,在HBV低发的西方国家,已屡有此种传播导致小范围暴发流行的报道。

五、性接触传播

乙型肝炎是一种性传播疾病,这在国外已为大量资料所证实,性接触是乙型肝炎的重要传播途径。唾液、精液和阴道分泌物中都可检出HBsAg,而且接种到易感动物体内可引起乙型肝炎。在性接触中,这些体液可透过黏膜引起感染,夫妇间HBV标志物的检出率显著高于其他家庭成员。国内资料表明,对一方HBsAg阳性、另一方阴性的新婚夫妻进行随访,15个月后有14对配偶HBsAg阴性的一方阳转(25%),女性的阳转率为19.4%,男性则为35.0%。

乙型肝炎的流行现状

近年来,随着乙型肝炎疫苗的大量接种和临床上抗病毒治疗措施的积极推行,乙型肝炎的流行病学发生了相应的变化。

一、疫苗接种

我国从1985年开始实施乙型肝炎预防措施,即在所有新生儿和婴儿中进行疫苗接种。目前采用高效重组HBV疫苗,每年接种者达2000万人,每人接种3次。疫苗接种的直接结果是病毒携带率迅速下降,从10%降至1%。目前城市的疫苗接种

覆盖率达85%,接种保护率达90%。由于经济和交通运输条件的差异,农村的疫苗接种覆盖率相对较低。对接种疫苗后出现的抗-HBs持久性的分析显示,疫苗接种后产生的抗-HBs在第一年和第九年分别为98%和64%。

对于HBeAg阳性母亲所生的婴儿,即使出生后立即注射乙型肝炎疫苗和乙型肝炎免疫球蛋白(HBIg),单一接种乙型肝炎疫苗者仍可有15%~25%发生HBV感染,同时注射HBIg者可有5%~15%发生HBV感染。这些婴儿可能是今后HBV感染的主要传染源。

二、抗病毒治疗

随着人民的健康意识和经济水平的提高,近年对慢性乙型肝炎患者进行了积极的抗病毒治疗。常用药物包括干扰素和近年来应用的核苷类似物拉米夫定。如以 α -2a干扰素治疗4~6个月,HBeAg阴转率可达40%~50%,远期疗效为20%~30%。拉米夫定主要抑制DNA多聚酶,在血清丙氨酸转氨酶(ALT)水平分别为 $>1 \times$ 正常上限(ULN)、 $>2 \times$ ULN和 $>5 \times$ ULN的患者中,拉米夫定治疗2年后的HBeAg阴转率分别为27% (38/140)、38% (25/66)和60% (9/15),血清转换率分别为17% (24/140)、24% (16/66)和33.3% (5/15)。这势必会引起HBV在人群中分布的改变。

三、YMDD变异株的出现

在抗病毒治疗的实践中发现,拉米夫定可抑制野生型HBV DNA,但是随着治疗时间的延长,可出现YMDD变异株(与拉米夫定治疗中出现病毒血症复发有关的变异株)。YMDD为HBV DNA多聚酶的酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-天冬氨酸的氨基酸基序变异株,治疗时间越长,其出现机会也越多。YMDD变异株往往出现于拉米夫定治疗6个月后。分子生物学研究证实,YMDD变异株的复制效率不如野生型病毒株,停用拉米夫定后,该变异株即为野生型所取代。

(2002-09-18收稿)

参加《胃肠病学》杂志2003年度函授继续医学教育可获继续医学教育

II类学分10分,详情见本期插页,也可来电来函询问