

## 乙型肝炎血清流行病学调查及病毒基因型研究\*

胡忠金, 李英姿, 邓小够, 邓 周, 邱跃华(广东省东莞市企石医院 523500)

**【摘要】 目的** 对东莞地区各区域乙型肝炎的流行现状及病毒基因型进行抽样调查,为东莞地区的乙型肝炎(下称乙肝)防治工作提供科学依据。**方法** 采用集中采集和入户采集相结合的方式,分别在东莞东、南、西、北 4 个区域共收集 1 041 例研究对象,根据年龄分组进行志愿者问卷调查和血样采集。**结果** 1 041 例志愿者共诊断出乙肝病毒(HBV)感染 318 例(30.5%),318 例乙型肝炎患者 HBV 基因型为 B 型 229 例(72.0%),C 型 79 例(24.8%),D 型 5 例(1.6%),B、C 混合型 5 例(1.6%)。乙肝血清亚型分析结果显示,B 型基因中 Ba 亚型占 91.0%,adw2 血清型占 93.6%;C 型基因中 C2 亚型占 92.0%,adrq+ 血清型占 85.0%;东莞地区慢性乙肝患者以 B 型基因为主,其次是 C 型基因。B 型基因样本中,以 Ba 亚型、adw2 血清型为主;C 型基因样本中,以 C2 亚型、adrq+ 血清型为主。**结论** 东莞地区乙型肝炎的流行分布有年龄和地域差异性,自疫苗接种开展以来,HBV 感染率得到了明显控制,对其基因型和流行现状进行进一步研究,可为东莞地区乙肝防治策略的制订提供科学依据。

**【关键词】** 乙型肝炎; 流行现状; 病毒基因型; 乙型肝炎病毒

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.14.002 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)14-1893-02

**Epidemiological investigation of viral hepatitis type B and viral genotypes\*** HU Zhong-jin, LI Ying-zi, DENG Xiaogou, DENG Zhou, QIU Yue-hua (Dongguan Qishi Hospital, Dongguan, Guangdong 523500, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the prevalence of the viral hepatitis type B and viral genotypes in Dongguan area. **Methods** Centralized collection and home collection were performed for questionnaire survey and blood samples detection in 1 041 subjects of Dongguan area in groups of different ages. **Results** The infectious rage of hepatitis B virus (HBV) was 30.5% (318/1 041), including of 72.0% (229/318) of genotype B, 24.8% (79/318) of genotype C, 1.6% (5/318) of genotype D, and 1.6% (5/318) of mixed genotypes B and C. In different subtypes of B genotype, Ba subtype accounted for 91.0% and adw2 serotype accounted for 93.6%. In different subtypes of C genotype, C2 subtype accounted for 92.0% and adrq+ serotype accounted for 85.0%. Patients with chronic hepatitis B was given priority to type B gene in Dongguan, followed by type C gene. **Conclusion** The prevalence of hepatitis type B might be with age and area difference in Dongguan area. Further study of HBV genotypes and prevalence status might be helpful for developing strategies to prevent and treatment of hepatitis type B.

**【Key words】** viral hepatitis type B; epidemic situation; virus genotype; hepatitis B virus

乙型肝炎(下称乙肝)病毒(HBV)具有广泛传染性,是世界范围内流行病[1]。据统计,发展中国家 HBV 表面抗原(HBsAg)阳性率高于发达国家,我国属乙型肝炎高发区[2]。本研究对东莞地区各区域乙型肝炎的流行现状及病毒基因型进行抽样调查,以期对东莞地区的乙肝防治工作提供有力依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为东莞地区东、南、西、北 4 个区域采用多阶段整群抽样方法获取的 1 041 例 1~59 岁志愿者血清样本,其中东部、西部、北部地区各 260 例,南部地区 261 例。根据志愿者年龄分为 1~5 岁组、5~15 岁组、15~59 岁组。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 信息采集方法** 由经过专业培训的调查员采用集中采集与入户采集相结合的方式,对选取的每位志愿者进行现场问卷调查。问卷内容包括:志愿者的一般情况(性别、年龄等),肝

炎患病史,乙肝疫苗、麻疹疫苗、百白破疫苗免疫史等。问卷调查结束后,由专业调查员检查问卷规范性和完整性,及时完善缺漏项,填写完毕,由志愿者和调查员同时签字确认,归档。

**1.2.2 血样采集方法** 2 周岁以上志愿者采血 4 mL,2 周岁以下志愿者采血 2 mL,所有采血志愿者均填写“东莞市人群乙肝血清流行病学调查登记表”。血液标本及登记表均送东莞市疾病预防控制中心进行分离,分离血清-20℃冷冻保存,并在 1 周内送中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所检测微观指标。

## 1.2.3 指标检测方法

**1.2.3.1 血清中 HBsAg、HBV 表面抗体(抗-HBs)及 HBV 核心抗体(抗-HBc)测定** 采用美国 Biomerica, Inc 生产的酶联免疫吸附试验检测试剂盒,上海德灵诊断产品有限公司生产的聚合酶链反应(PCR)试剂盒,参照说明书进行操作。

**1.2.3.2 基因分型** (1)抗-HBs 阳性患者进行 HBV e 抗原(HBeAg)和 HBV e 抗体(抗-HBe)检测,确诊为阳性者血清样

\* 基金项目:广东省东莞市科技局计划项目(201210515000167)。

作者简介:胡忠金,男,本科,副主任医师,主要从事乙型肝炎防治方面的研究。

本行 HBV DNA 提取。(2)获取 DNA 行巢式 PCR 扩增,扩增条件:94 ℃ 5 min 预变性;94 ℃ 35 s 变性,53 ℃ 35 s 退火,72 ℃ 35 s 延伸,30 个循环;最后 72 ℃ 10 min 延伸;巢式 PCR 具有 2 对引物(outer 引物和 inner 引物),inner 引物直接根据目标序列来设计引物(同普通 PCR 引物设计方式),outer 引物则从目标序列前、后两端序列开始设计,即上、下游各往前、后移动一些碱基开始设计引物。(3)扩增产物以 0.8% 琼脂糖凝胶进行电泳,Marker DL2000 为内参,凝胶成像系统紫外透射观察电泳条带。(4)电泳结果阳性者测序,采用 DNASTAR 软件分型。

**1.3 统计学方法** 所得数据均以统计学软件 SPSS17.0 进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组之间的比较采用 *t* 检验,多组之间的比较行方差分析;计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 HBV 感染率** 1 041 例志愿者共诊断出 HBV 感染 318 例(30.5%),其年龄和地域分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),男性和女性感染率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 基因分型** 318 例乙型肝炎患者血清样本产物测序结果基因分型:B 型 229 例(72.0%),C 型 79 例(24.8%),D 型 5 例(1.6%),B、C 混合型 5 例(1.6%),未发现其他分型或混合型。东莞地区 HBV 携带者 HBV DNA 阳性者中以 B 型和 C 型为主,其中 B 型占优势,C 型其次,D 型较少,有少量 B、C 混合型,可能与外来人口基因变异有关,未发现 A、E、F 型。不同性别患者血清型及亚型分布比较见表 1。不同基因型男、女性对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同血清型及亚型患者 HBV DNA 病毒载量比较见表 2。不同血清型及亚型患者 HBV DNA 病毒载量对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**表 1 不同基因型及男、女患者分布情况[n(%)]**

基因型	n	男性	女性
B 型	229	115(50.2)	114(49.8)
Ba 亚型	208	112(53.8)	96(46.2)
dw2 血清型	214	114(53.2)	100(46.8)
C 型	79	40(50.6)	39(49.4)
C2 亚型	71	39(54.9)	32(45.1)
adrq+血清型	66	37(56.0)	39(44.0)
B、C 混合型	5	2(40.0)	3(60.0)
D 型	5	3(60.0)	2(40.0)

**表 2 不同基因型患者 HBV DNA 病毒载量比较( $\bar{x} \pm s$ )**

基因型	n	HBV DNA 病毒载量(U/L)
B 型	229	7.293 ± 1.209
Ba 亚型	208	7.198 ± 1.104
dw2 血清型	214	7.253 ± 1.217
C 型	79	7.299 ± 1.841
C2 亚型	71	7.223 ± 1.784
adrq+血清型	66	7.195 ± 1.896
B、C 混合型	5	7.406 ± 1.223
D 型	5	7.209 ± 1.748

乙肝血清亚型分析显示,将各样本核糖核酸测序结果用 DNASTAR 软件推导出氨基酸序列,依据 HBV 包膜蛋白 S 上的共同抗原决定簇 a、第 122 位氨基酸(Lys/Arg 为 d/y 抗原决定簇)和第 160 位氨基酸(Lys/Arg 为 w/r 抗原决定簇),将各样本分为不同的血清亚型。结果显示,B 型基因中 Ba 亚型占 91%,adw2 血清型占 93.6%;C 型基因中 C2 亚型占 92.0%,adrq+血清型占 85.0%;东莞地区慢性乙肝患者以 B 型基因为主,其次是 C 型。B 型基因样本中以 Ba 亚型、adw2 血清型为主,C 型基因样本中以 C2 亚型、adrq+血清型为主。

**3 讨 论**

**3.1 东莞地区 HBV 感染流行现状** HBV 感染率与地域和年龄密切相关。本研究结果显示,HBV 感染率随年龄上升显著升高,分析与疫苗接种率有关。自 1992 年将乙肝疫苗纳入计划免疫管理,我国已于 2005 年实现了新生儿免疫接种,新生儿或学龄儿童疫苗接种率得到显著提高,由此提示我国乙型肝炎的免疫预防控制工作取得了显著成效。另外,本研究结果还显示,东莞境内不同区域 HBV 感染率也有明显差异,其中以西部城区感染率最高,分析与地理位置有关。西部城区毗邻广州,为我国 HBV 感染高发区<sup>[3-4]</sup>,故应重点预防,应加强免疫控制工作。

**3.2 东莞地区 HBV 基因分型** HBV 感染是慢性肝炎最常见的病因<sup>[4-5]</sup>,乙型肝炎的发病率在我国各种传染病中已居于首位。目前,乙型肝炎药物尚无根治途径<sup>[6]</sup>,乙肝预防接种是最为便捷、有效的措施<sup>[7]</sup>。不同基因型的 HBV 复制能力和逃逸宿主免疫压力的能力有所差异,从而导致乙型肝炎预防接种的疗效差异<sup>[8-9]</sup>。HBV 共分为 A~I 9 种基因型,我国以 B 型和 C 型为主<sup>[10]</sup>。其中 C 型多见于北方,B 型多见于南方,与本研究结果相符。基于基因结构和突变率差异性,两种基因型的致病性、临床表现、对疫苗的敏感性及对抗病毒药物的反应都有所差异。临床研究发现,乙肝疫苗接种失败的乙肝患者推测可能与 HBV 基因变异和免疫逃逸有关,考虑到这种情况,针对 HBV 的传播途径改变、HBeAg 阴性慢性乙肝流行率升高、HBV 变异株增加等情况的分析调查有助于大家更好地了解流行趋势和传播模式,对制订疾病预防控制策略有十分重要的意义。本研究通过检测 HBsAg 等指标,初步确定东莞地区居民乙肝流行状况,了解 HBV 基因型在本地地区分布、致病性、基因变异及变异株在不同人群中的流行情况,为进一步制订该地区的乙肝防控策略提供技术依据,在本地区慢性乙肝防治上具有重要指导意义。HBV 基因型对于 HBV 的流行病学、病毒进化学以及 HBV 的诊断和疾病预后都有一定参考价值,有广泛的应用前景。

因此,基因型的明确诊断对 HBV 临床预防和治疗工作有重要指导意义。

**参考文献**

[1] 胡晓丽,赵宏伟,吴晓岩.乙型肝炎病毒感染的流行现状[J].临床肝胆病杂志,2012,28(6):413-416.  
 [2] 王萍.中国乙型肝炎的流行及疫苗研究[J].医学动物防制,2012,11(8):872-874.  
 [3] 陈园生,王富珍,郑徽,等.我国六个区域 2006 年 1~59 岁人群乙型肝炎病毒感染现状及疫苗(下转第 1897 页)

续表 4 HbA1c 含量与心功能指标、下肢功能的相关性分析

项目	回归系数 <i>b</i>	决定系数 <i>r</i> <sup>2</sup>	OR 95%CI	<i>P</i>
E 峰/A 峰	-0.588	0.448	-0.739~-0.294	0.005
LVEF	-0.442	0.487	-0.782~-0.289	0.002
LVEDD	-0.982	0.531	-1.292~-0.767	0.001
行走距离	-1.332	0.392	-1.658~-0.944	0.006
行走速度	-0.771	0.613	-0.948~-0.593	0.010
LAT	1.284	0.582	0.982~1.489	0.014
MCV	-0.650	0.442	-0.798~-0.489	0.009
SCV	-0.512	0.537	-0.682~-0.382	0.014

### 3 讨 论

糖尿病患者长期血糖水平高、物质代谢紊乱会导致一系列并发症发生,由于糖尿病并发症的发生与血糖水平持续升高有关,血糖水平升高又与口服降糖药物治疗的效果密切相关<sup>[3-4]</sup>。因此,探寻合适的口服降糖药物治疗方案对于改善糖尿病患者的血糖水平、减少并发症发生具有积极意义。

二甲双胍是传统的胰岛素增敏剂,能够提高外周组织对胰岛素的敏感性,进而增加对葡萄糖的利用、抑制糖原异生。但二甲双胍没有促进胰岛素分泌的功能,不利于保证糖尿病患者的胰岛功能。瑞格列奈是近年来研发而成的胰岛素促分泌剂,能够通过胰岛 β 细胞膜上的受体结合,进而促进受体型钾离子通道关闭<sup>[5]</sup>。在此条件下,钾离子内流减少、细胞发生去极化,进而导致电压门控钙离子通道开放,启动胰岛素分泌的过程<sup>[6]</sup>。瑞格列奈可以改善胰岛功能、模仿胰岛素的生理性分泌,与二甲双胍联合应用能够起到协同作用<sup>[7]</sup>。

本研究结果发现,观察组 FBG、PBG、HbA1c 水平均明显低于对照组,这就说明瑞格列奈联合二甲双胍能够有效控制血糖。同时,本文还进一步观察了两组患者靶器官损害的情况,由结果可知,观察组 E 峰、E 峰/A 峰、LVEF、LVEDD 以及行走距离、行走速度、MCV、SCV 均明显高于对照组;A 峰、LAT 均明显低于对照组。这就说明观察组患者的心功能和下肢神经功能、运动功能优于对照组。

糖尿病患者靶器官的损害与血糖水平持续升高具有密切的关系<sup>[8]</sup>。为此,作者进一步分析了两组患者治疗后血糖水平

与心功能、下肢功能的相关性。通过以患者的 HbA1c 作为自变量,以心功能指标、下肢运动和神经功能为应变量的单因素回归分析可知,E 峰、E 峰/A 峰、LVEF、LVEDD 以及行走距离、行走速度、MCV、SCV 与 HbA1c 水平呈负相关,A 峰、LAT 与 HbA1c 水平呈正相关。这就进一步证明了血糖水平与心功能、下肢功能的相关性<sup>[9]</sup>。

综上所述,可以得出该前瞻性研究的结论:瑞格列奈联合二甲双胍治疗糖尿病患者能够控制其血糖水平,进而起到改善心功能和下肢运动、神经功能的作用,具有积极的临床作用。

### 参考文献

- [1] 成玮,邓云,张维佳,等. 2 型糖尿病患者血糖波动与糖化血红蛋白的关系[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(32):3581-3582.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)摘要[J]. 新医学,2010,24(3):208-210.
- [3] 马世瞻,张爱华,孙文秀,等. 饮食和运动治疗对 2 型糖尿病患者血清抵抗素水平的影响及其与肥胖相关性分析[J]. 疑难病杂志,2011,10(3):209-210.
- [4] 瑞格列奈临床试验协作组. 瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性[J]. 中华内分泌代谢杂志,2001,17(3):11-14.
- [5] 李思勇. 瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病的疗效对比[J]. 中国实用医药,2010,5(14):157-158.
- [6] 田莉. 磺脲类继发失效联用胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效观察[J]. 开封医学学报,2000,19(2):39-40.
- [7] 陈慧,李江华,庄文斌. 瑞格列奈与格列齐特治疗 2 型糖尿病有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 广东药学院学报,2012,28(6):652-656.
- [8] 彭德珍,林武洲. 2 型糖尿病患者凝血、纤溶相关指标的临床意义[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(31):3502-3503.
- [9] 陆丽群. 瑞格列奈与格列齐特治疗 60 例 2 型糖尿病的临床对比观察[J]. 实用糖尿病杂志,2009,5(2):20-21.

(收稿日期:2014-01-09 修回日期:2014-03-01)

(上接第 1894 页)

接种情况分析[J]. 中国疫苗和免疫,2012,11(1):14-18.

- [4] 李魁彪,狄飏,蔡衍珊,等. 广州市乙型肝炎病毒携带者的病毒基因型分析[J]. 中国病毒病杂志,2012,9(1):38-41.
- [5] 王林川,陈葳,于燕. 乙型肝炎病毒 B、C 基因型与乙肝临床特征的相关性[J]. 西安交通大学学报:医学版,2012,33(2):207-210.
- [6] 牟一坤,顾琳,曾淑珍. 不同临床类型慢性乙肝患者乙肝病毒基因型检测[J]. 分子诊断与治疗杂志,2010,2(1):46-49.

- [7] 邓志华,王桂琴,曹燕,等. 乙型肝炎病毒基因型及其临床意义[J]. 肝脏,2007,12(6):455-458.
- [8] 石龙,韩博,许琳婧,等. 大连地区乙型肝炎病毒基因型与病毒复制水平调查[J]. 临床检验杂志,2007,25(3):184.
- [9] 张丽华,任瑞庆,黎景宜. 乙型肝炎病毒基因型与病毒复制的关系[J]. 检验医学与临床,2008,5(2):84-85.
- [10] 张莹莹,史晓燕,陆健昇,等. 不同基因型 HBx 对乙型肝炎病毒复制的影响[J]. 军事医学,2011,35(7):494-499.

(收稿日期:2013-12-31 修回日期:2014-02-16)