

济南地区孕妇以及健康献血者戊型肝炎病毒感染的研究

张文静 康佩佩 叶辉 王玉霞 庄云龙

山东省血液中心血液研究所, 济南 250014

通信作者: 庄云龙, Email: yunlongzhuang@gmail.com, 电话: 0531-82969968

【摘要】 目的 调查对济南地区孕妇及健康献血者戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)的感染状况。方法 收集 2015 年 6 月份至 2016 年 10 月份于本中心进行新生儿溶血产前筛查的孕妇血浆共 651 例、同期献血者血样 600 例进行酶联免疫吸附试验(ELISA), 筛查抗 HEV IgG、IgM 抗体。结果 651 例孕妇血样本中, 检出 HEV-IgG 阳性 17 例(17/651, 2.61%), 未检出 HEV-IgM 阳性; 600 例献血者血样本中, 检出 HEV-IgG 阳性 98 例(98/600, 16.33%)、HEV-IgM 阳性 5 例(5/600, 0.83%); 两组 HEV-IgG 感染率具有显著性差异($\chi^2 = 70.43, P < 0.0001$)。结论 济南地区孕妇群体中 HEV 感染率显著低于献血者人群的感染率, 但鉴于孕妇 HEV 感染的病死率较高, 孕产期 HEV 感染仍不容忽视。济南地区献血者中 HEV 感染率较高, 临床输血仍存在风险, 在今后的输血保障工作中应引起重视。

【关键词】 戊型肝炎病毒; 孕妇; 献血者; IgG; IgM

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2017MH070); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS181); 山东省血液中心资助项目(201701)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.02.013

Hepatitis E virus infection in pregnant women and blood donors in Jinan

Zhang Wenjing, Kang Peipei, Ye Hui, Wang Yuxia, Zhuang Yunlong

Institute of Hematology, Blood Center of Shandong Province, Jinan, 250014, China

Corresponding author: Zhuang Yunlong, Email: yunlongzhuang@gmail.com, Tel: 0086-531-82969968

【Abstract】 Objective To study the hepatitis E virus(HEV) infection in pregnant women and the healthy blood donors in Jinan. **Methods** A total of 651 blood samples from pregnant women who came for screening of hemolytic disease of newborn and 600 blood samples from blood donors were collected during June 2015 to October 2016. All the blood samples were tested for anti-HEV IgG and anti-HEV IgM antibodies by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Anti-HEV IgG was positive in 2.61% (17/651) of the blood samples from the pregnant women, and none of the samples were positive for anti-HEV IgM. The serum positive rates for anti-HEV IgG and IgM in blood donors were 16.33% (98/600) and 0.83% (5/600) respectively. The seroprevalence of the two groups was significantly different ($\chi^2 = 70.43, P < 0.0001$). **Conclusions** The HEV infection rate in pregnant women was much lower compared with that in blood donors in Jinan; however, in view of the high mortality of HEV infection in pregnant women, it still cannot be neglected. The infection of HEV in blood donors of Jinan was confirmed, suggesting the potential risk of transfusion-transmitted HEV infection.

【Key words】 Hepatitis E virus; Pregnant women; Blood donors; IgG; IgM

Fund programs: Natural Science Foundation of Shandong Province of China (ZR2017MH070); Projects of Medical and Health Technology Development Program in Shandong province (2017WS181); Research Funding Program of Shandong Blood Center(201701)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.02.013

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)可引起急性肝炎, 导致大流行。据统计, 全球每年新发

HEV 急性感染达 300 万例以上, 死亡人数达 7 万人^[1]。HEV 可通过粪口途径传播^[2], 主要发生在卫

生条件较差的地区;血清学阳性率在全球范围内从 5%~20% 不等,法国西南部地区高达 52%^[3],且随年龄增大,感染率增高^[4]。WHO 报道全球 HEV 感染者病死率为 0.5%~4.0%,孕妇感染 HEV 病死率高达 20%^[5]。近年来 HEV 经血传播的研究越来越受到关注,输血安全不容忽视。本研究拟对济南地区孕妇及献血者的 HEV 感染情况进行研究。

1 材料与方法

1.1 标本 收集从 2015 年 6 月份至 2016 年 10 月份于山东省血液中心血液研究所进行新生儿溶血产前筛查的孕妇枸橼酸钠抗凝血浆共 651 例,年龄 19~42 岁,中位年龄 30 岁,孕龄 4~38 周不等。收集同期本中心初筛检测合格的无偿献血者枸橼酸钠抗凝血浆 600 例,年龄 18~55 岁,中位年龄 31 岁。血浆收集后保存于 -80 ℃ 冰箱备用。本研究经山东省血液中心血液研究所伦理委员会批准。所有患者知情同意。

1.2 检测方法 HEV IgG 及 IgM 抗体检测试剂盒(酶联免疫法)均购自北京万泰生物药业股份有限公司。全自动酶免仪购自爱康生物科技有限公司(型号 AE100323)。严格按照试剂盒说明书进行操作。阴性对照孔 A 值 ≤ 0.1(若有 1 孔阴性对照孔 A 值大于 0.1 应舍弃该孔,若两孔或两孔以上阴性对照孔 A 值都大于 0.1,应重复试验)。正常情况下,阳性对照孔 A 值 ≥ 0.8。检验结果判读:样品 A 值 ≥ 临界值为抗体反应阳性,A 值 < 临界值为抗体反应阴性。

1.3 统计学方法 分类变量资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。多组间两两比较时,根据比较次数修正检验水准 α 。

2 结果

2.1 孕妇及献血者 HEV 抗体检出率 651 例孕妇血样中检出 17 例 HEV IgG 抗体阳性(2.61%),未检出 HEV IgM 抗体阳性。600 例献血者中检出 HEV IgG 抗体阳性 98 例(16.33%),HEV IgM 抗体阳性 5 例(0.83%)。两组间 HEV IgG 抗体阳性率有明显差异($\chi^2 = 70.43, P < 0.0001$)。

2.2 孕妇及献血者 HEV 抗体阳性的分布特点

17 例 HEV IgG 抗体阳性的孕妇,年龄集中在 28~34 岁,28 岁以下孕妇中未检出阳性;孕周从 4~36 周不等,9 例处于孕晚期(9/230, 3.91%),6 例(6/346,

1.73%)处于孕中期,2 例(2/75, 2.67%)处于孕早期,不同孕龄组感染率总体差别无统计学意义($\chi^2 = 0.91, P = 0.633$),各孕龄组间两两比较感染率亦无明显差异(表 1)。献血者中 HEV 在不同年龄组的感染率:45~55 岁为 17.60%(28/159),35~44 岁 21.50%(43/200),25~34 岁为 11.90%(20/168),24 岁及以下为 9.59%(7/73),感染率总体差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.94, P = 0.03$);各年龄组间两两比较感染率无明显差异,检验水准修正 $\alpha = 0.05/6$ 。

表 1 济南地区不同孕龄组 HEV IgG 抗体阳性率两两比较
Tab.1 Pairwise comparison of the anti-HEV IgG positive rates among gestational ages in Jinan

对比组	P	检验水准修正 α
孕早期 & 孕中期	0.59	0.05/3
孕早期 & 孕晚期	0.62	0.05/3
孕中期 & 孕晚期	0.11	0.05/3

3 讨论

HEV 是单股正链、无囊膜、正二十面体结构的 RNA 病毒,病毒直径 27~34 nm^[7]。基因组全长约 7.2 kb,包含 3 个开放读码框(open reading frames, ORFs),病毒的主要结构蛋白由 ORF2 编码。迄今为止发现在人群中传播的 HEV 可分为 4 种不同基因型,同属一种血清型;其中 1 型和 2 型多在亚洲、美洲及非洲地区流行,主要与相对较差的卫生条件和水污染有关^[1];3 型和 4 型为人畜共感染,患者多因食用感染 HEV 的动物肉类而致病^[6]。HEV 感染机体初期产生 IgM 型抗体,提示新近感染;随后产生 IgG 型抗体。IgG 抗体阳性、IgM 抗体阴性提示既往感染史,但由于 IgM 抗体维持时间短,对于 IgM 阴性的个体不能完全排除 HEV 急性感染。HEV 感染的临床症状与基因型有关,1 型感染多表现为急性肝炎的症状,3 型感染多表现为轻度或无症状感染,免疫低下或缺陷的患者感染 HEV 后可能迁延为慢性肝炎并伴有明显的肝损害^[7]。

HEV 感染较严重的情况见于孕妇感染,可致高病死率、自然流产、胎儿先天性畸形或死胎^[8]。HEV 感染亦成为孕妇感染病毒性肝炎的主要原因。在一项对 62 名孕晚期出现黄疸症状的孕妇的研究中显示,有 45.2% 的孕妇感染了 HEV,其中有 9 名发展为暴发性肝衰竭^[9]。2014 年,印度 262 名患有病毒性肝炎的孕妇中 56.4% 的患者是由 HEV 感染引起^[10]。但孕妇感染 HEV 高致死率是否与孕妇

HEV 感染率存在关联尚不清楚。本研究检测济南地区孕妇群体 HEV 感染率为 2.61%，未检出 IgM 抗体。研究检出的 17 名 HEV IgG 阳性孕妇中有 9 名 (9/17, 52.94%) 处于孕晚期，且孕晚期孕妇的阳性检出率 (3.91%) 相对孕中期 (1.73%) 和孕早期 (2.67%) 稍高，这与云南地区孕妇 HEV 感染率的研究结果一致^[11]。此外，抗体阳性的孕妇年龄集中在 28~34 岁，28 岁以下未检出 HEV IgG 抗体阳性，此种年龄分布特点可能与孕妇群体年龄较为集中有关，但孕妇年龄是否影响抗体水平还有待进一步扩大检测样本量予以验证。本研究检出的济南地区孕妇 HEV 感染率较低，但鉴于孕妇感染 HEV 的高致死率，孕妇感染 HEV 后机体发生的病理免疫机制有待进一步研究。

近年来输血传播 HEV 的报道在世界范围内受到关注。日本、法国等地陆续出现因输注血浆、红细胞或血小板导致的受血者 HEV 感染^[12-14]。献血者 HEV 感染成为输血安全讨论的焦点问题之一。本研究在济南地区献血者中 HEV 感染的调查结果显示，HEV IgG 阳性率为 16.33%，HEV IgM 阳性率为 0.83%，双抗体阳性者 1 例。献血者 HEV 在不同年龄组的感染率有显著性差异，提示年龄与 HEV 感染具有一定相关性，这与 Grabarczyk 等^[15]的研究结果一致。济南地区献血者 HEV 血清阳性率比深圳地区 (HEV IgG 22.15%，HEV IgM 1.24%)^[16] 及温州地区 (HEV IgG 33.28%，IgM 0.92%)^[17] 等献血者血清阳性率稍低，但总体显示了献血者中较广泛的 HEV 感染以及 HEV 经血传播的危险性。HEV 感染对孕妇及胎儿的健康造成潜在危害，但致病机理还有待进一步研究。鉴于不同地区孕妇 HEV 感染率的差异，是否需要在孕妇中开展 HEV 感染的筛查也需要有更多数据支持。献血者中 HEV 感染广泛存在已成为共识，HEV 经输血传播的风险还需要通过核酸检测方法在大数据基础上进行评估，尤其在 HEV 高发地区，制定适当的防控措施或核酸试点筛查措施，对于积累 HEV 经血传播资料、提高我国血液安全水平非常必要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献说明 张文静：论文撰写、实验操作；叶辉：实验操作；康佩佩、王玉霞：样本收集；庄云龙：研究设计、指导、论文修改、经费支持

参考文献

- [1] Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* [J]. 2012, 142(5): 1388-1397. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.014.
- [2] Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries [J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(11): 698-709. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70255-X.
- [3] Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(12): 2309-2312. DOI: 10.3201/eid1712.110371.
- [4] Fraga M, Doerig C, Moulin H, et al. Hepatitis E virus as a cause of acute hepatitis acquired in Switzerland [J]. *Liver Int*, 2018, 38(4): 619-626. DOI: 10.1111/liv.13557.
- [5] Krain LJ, Atwell JE, Nelson KE, et al. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 90(2): 365-370. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0265.
- [6] Berto A, Grierson S, Hakze-van der Honing R, et al. Hepatitis E virus in pork liver sausage, France [J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(2): 264-266. DOI: 10.3201/eid1902.121255.
- [7] Pfeifferle S, Frickmann H, Gabriel M, et al. Fatal course of an autochthonous hepatitis E virus infection in a patient with leukemia in Germany [J]. *Infection*, 2012, 40(4): 451-454. DOI: 10.1007/s15010-011-0220-7.
- [8] Goumba CM, Yandoko-Nakoune ER, Kommas NP. A fatal case of acute hepatitis E among pregnant women, Central African Republic [J]. *BMC Res Notes*, 2010, 3(1): 103. DOI: 10.1186/1756-0500-3-103.
- [9] Kumar A, Beniwal M, Kar P, et al. Hepatitis E in pregnancy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004, 85(3): 240-244. DOI: 10.1016/j.ijgo.2003.11.018.
- [10] Kumar A, Devi SG, Kar P, et al. Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome [J]. *Cytokine*, 2014, 65(1): 95-104. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.09.022.
- [11] Huang F, Ma T, Li L, et al. Low seroprevalence of hepatitis E virus infection in pregnant women in Yunnan, China [J]. *Braz J Infect Dis*, 2013, 17(6): 716-717. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.02.006.
- [12] Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan [J]. *Transfusion*, 2010, 44(6): 934-940. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03300.x.
- [13] Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France [J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(4): 648-649. DOI: 10.3201/eid1304.061387.
- [14] Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route [J]. *Transfusion*, 2010, 48(7): 1368-1375. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01722.x.
- [15] Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, et al. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland [J]. *Transfusion*, 2018, Mar 1. DOI: 10.1111/trf.14531.
- [16] 聂冬梅, 征信, 许晓娟, 等. 深圳地区献血者戊型肝炎病毒感染流行病学调查 [J]. *热带医学杂志*, 2014, 14(10): 1336-1338. DOI: 1672-3619(2014)10-1336-03.
- [17] 黄国永, 王海虹, 陈筱华. 温州 3 044 例献血者戊型肝炎病毒感染及基因分型的研究 [J]. *北京医学*, 2009, 6(31): 366-368. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2009.06.012.

(收稿日期: 2018-09-12)

(本文编辑: 陈培莉)