

2010年中国连云港市社区人群乙型病毒性肝炎血清流行病学调查

张廷禄^a, 肖志平^a, 林红玉^a, 葛昌宏^a, 营亮^a, 丁强^b, 徐开玲^b, 毛艳敏^a, 杜月荷^a和朱磷扬^a

通讯作者: 张廷禄 (e-mail: tlzhang66@gmail.com)。

引言: 根据中国乙型病毒性肝炎防治规划, 2010年表面抗原携带率目标是5岁以下儿童降至1%以下、全人群降至6%以下。本次调查评价了2009–2010年江苏省连云港市乙型病毒性肝炎感染状况。

方法: 应用多阶段抽样方法, 抽取了17个村/社区共2372人, 采集血标本, 使用ELISA方法进行乙型病毒性肝炎感染标志物的检测, 包括: HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc。使用Epi Info 3.3.2版进行数据分析。

结果: HBsAg阳性率为2.4%(95%可信区间[CI]: 1.8–3.0; 标化阳性率[Adjusted Prevalence, AP]: 2.9%); 抗-HBs阳性率51.1%(95%CI: 49.1–53.1; AP: 49.2%); 抗-HBc阳性率41.7%(95%CI: 39.8–43.7; AP: 45.5%)。HBsAg和抗-HBc阳性率随年龄增加呈现上升趋势, 而抗-HBs阳性率呈现下降趋势($P < 0.001$)。不同性别人群的HBsAg和抗-HBs阳性率差异无统计学意义($P = 0.108, 0.089$), 但女性抗-HBc阳性率明显高于男性($P < 0.001$)。

讨论: 调查结果表明, 2010年连云港市5岁以下儿童HBsAg阳性率低于国家1.0%的目标, 全人群HBsAg阳性率也低于国家6.0%的目标。

连云港市为江苏省13个地级市之一, 拥有4个区和4个县, 人口为4 852 400人^[1]。连云港市急性乙型病毒性肝炎(以下简称乙肝)报告发病率从1997年的24.7/10万下降到2008年的9.9/10万, 下降了59.9%; 15岁以下儿童急性乙肝报告发病率从1997年的12.5/10万下降到2008年的0.6/10万, 下降了95.2%^[2]。

按照国家儿童免疫规划的要求, 儿童必须在出生后12个月内接种3针次的乙肝疫苗, 完成3针次接种的儿童才能被视为免疫合格(首针在出生后24小时内, 第二针为出生后满一个月, 第三针为出生后满6个月, 每针次接种5 μ g)。连云港市于1992年将乙肝疫苗纳入该市儿童免疫接种程序, 2001年起对新生儿实施免费接种。2001年到2009年, 该市每年12–24月龄儿童的乙肝疫苗报告接种率均在99%以上^[3,4]。

2009年, 中国开始对15岁以下人群开展乙肝疫苗强化免疫活动, 目标人群为没有完成3针次接种或没有接种过乙肝疫苗的人。到2010年, 连云港市完成了对15岁以下儿童的乙肝疫苗强化免疫工作。

1992–1995年, 中国开展的全国性乙肝血清流行病学调查显示, 乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率为9.8%, 连云港市为2%–7%^[5]。

中国乙型病毒性肝炎防治规划2010年的目标是5岁以下儿童HBsAg携带率降至1%以下, 全人群HBsAg携带率降至6%以下^[5]。因为乙肝报告发病率不能反映乙肝感染标志物的阳性率状况, 因此需要开展血清流行病学调查, 评价连云港市居民乙肝感染标志物的阳性率水平。

本调查目标是掌握连云港市人群乙肝感染标志物的阳性水平, 并评价其是否达到国家2010年的目标。本血清流行病学调查工作于2009年11月10日至2010年4月15日开展。

方法

乙肝感染标志物及检验方法

本次调查检测的乙肝感染标志物包括: 乙肝表面抗原(HBsAg)和表面抗体(抗-HBs); 乙肝e抗原(HBeAg)和e抗体(抗-HBe); 以及乙肝核心抗体(抗-HBc, 为抗-HBc总抗体, 下同)。

HBsAg阳性表明该人可能有传染性。抗-HBs阳性表明该人通过疫苗或感染产生了对HBsAg的抗体, 该抗体十分有用, 能预防乙肝病毒感染或清除HBsAg。HBeAg阳性表明该人具有相对高的传染性。

^a 中国江苏省连云港市疾病预防控制中心。

^b 中国江苏省赣榆县疾病预防控制中心。

投稿日期: 2011年3月3日; 刊发日期: 2012年8月3日

doi: 10.5365/wpsar.2011.2.1.008

表1. 2010年中国连云港市血清流行病学调查各县区样本量分配表

县或区	人口数		估算样本量大小	抽取村或社区数量	每个村的样本量	每个村目标户数	调查样本量	
	人数	%					人数	%
赣榆县	1 097 618	22.6	556	3	185	62	531	22.4
东海县	1 175 967	24.2	596	3	199	66	586	24.7
灌云县	1 104 475	22.8	560	3	187	62	551	23.2
灌南县	752 266	15.5	381	3	127	42	372	15.7
连云区	143 630	3.0	73	1	73	24	70	3.0
新浦区	361 212	7.4	183	2	92	31	181	6.7
海州区	149 703	3.1	76	1	76	25	71	3.0
开发区	67 529	1.4	34	1	34	11	30	1.3
合计	4 852 400	100.0	2 460	17	145	48	2372	100.0

抗-HBe阳性表明该人此时乙肝的传染性比HBeAg阳性时要低。抗-HBc阳性表明既往或当前感染了乙肝。

使用真空分离胶管从受试者上臂静脉采集5毫升血液标本（3岁以下儿童采集手指末梢血2毫升），5个小时内离心分离血清，然后送入实验室进行检验。

采用酶联免疫吸附试验（ELISA）方法和有效试剂检测乙肝的感染标志物。HBsAg、抗-HBs、HBeAg和抗-HBe试剂盒由北京科卫临床诊断试剂有限公司生产；抗-HBc试剂盒由上海科华生物工程有限公司生产。使用酶标仪为BIO-RAD 680型（美国加利福尼亚赫拉克勒斯 BIO-RAD实验公司）。对于HBsAg、抗-HBs和HBeAg，当光密度值（optical density, OD） ≥ 1 （截断值）时，判断为阳性；当OD值 < 1 时，则为阴性。对于抗-HBe和抗-HBc，当OD值 ≤ 1 （截断值）时，判断为阳性；当OD值 > 1 时，则为阴性。试验中同时进行空白对照试验。

第一步检测HBsAg、抗-HBs和抗-HBc，得出HBsAg、抗-HBs和抗-HBc的阳性率，然后对HBsAg阳性标本做HBeAg和抗-HBe的检测。对HBsAg和/或抗-HBs阴性的人员，建议他们到诊所或医院接种乙肝疫苗。

抽样

根据HBsAg阳性携带率9.1%^[6]、相对精度10%、可信限90%、允许失访率10%，估算出本次血清流行病学调查样本量应为2460人。按照连云港市2010年每个县区的人口比例将估算样本量分配到4个县和4个区（表1）。

对4个县（赣榆县、东海县、灌云县和灌南县）采用分层整群抽样方法进行抽样。按照中国法定报告传染病报告系统中2006年1月1日–2008年12月31日这4个县报告的乙肝累计病例数分为三层：大于20例为高，10–20例为中，小于10例为低。采用单纯随机抽样方法，在每个县的每一层抽取1个乡镇，共抽样12个乡镇。然后用同样的方法从每个乡镇抽取1个村，最终4个县共抽取12个村。每个县的样本量被分配到被抽取的3个村，如赣榆县的样本量为556人，除以3则平均到每个村的样本量约为185人（表1）。4个区（连云区、新浦区、海州区及开发区）居委会数量少，乙肝病例也不多，故直接采用单纯随机抽样方法进行抽样，根据样本大小在4个区共抽取5个居委会（表1）。这样，全市共抽取17个村或居委会。

采用随机数字方法选定调查户，对随机数字进行排序依次抽取要调查的家庭。被调查对象必须已经居住在该家庭12个月以上。据估计，该地区每户人口数为3人，所以全市总调查户数为820户（2460/3）。

所有居住在被抽取的村或居委会的人都有同等机会被抽取到。但是，在集体单位生活或工作的人群不被选为调查对象，如敬老院、幼儿园、招待所、集体宿舍或兵营、工厂等。每位被调查对象均被告知有权选择参加或退出调查，在知情同意书上签名或按指纹后方容许采集血液标本。调查结果通过邮件或电话告知每位被调查对象，调查者也可打电话到连云港市疾病预防控制中心获取调查结果。对HBsAg阳性结果采取保密措施，防止发生歧视。对所涉及到的个人敏感信息如纹身、性行为、个人爱好及吸毒进行严格保密。

表2. 调查对象年龄构成与2009年连云港市人口年龄构成比较

年龄组 (岁)	调查对象		2009年连云港市人口
	人数	%	
0-4	135	5.7	5.4
5-9	515	21.7	6.8
10-14	397	16.7	9.9
15-19	106	4.5	8.0
20-29	149	6.3	16.0
30-39	213	9.0	16.5
40-49	292	12.3	13.6
50-59	293	12.3	10.8
60岁及以上	272	11.5	13.0
p 值			< 0.001
合计	2372	100.0	100.0

伦理

本次血清流行病学调查获得了江苏省疾病预防控制中心伦理委员会的审查批准。

数据收集与分析

使用调查登记表记录被调查人员的姓名、年龄、家庭住址、电话号码、血标本采集日期、健康状况及检验结果。用Excel 2003建立数据库，并用于血液结果的反馈。用Epi Info 3.3.2版对数据进行分析，包括卡方检验、趋势检验。调查结果根据年龄进行

标化，报告结果使用标化率 (adjusted prevalence, AP)。

结果

被调查人群

本次调查同意采集血液标本者共2372人，应答率为96.5%。有部分人员拒绝参加或无法找到。

与2009年连云港市统计人口构成比较，本次调查对象中20-29岁年龄组比例偏低 (16.0%对6.3%)，而5-9岁组和10-14岁组的比例偏高 (分别为6.8%对21.7%，9.9%对16.7%) (表2)。经检验，上述差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

乙肝感染标志物阳性率

在2372名被调查者中，HBsAg阳性率为2.4% (95%CI: 1.8-3.0)；抗-HBs阳性率51.1% (95%CI: 49.1-53.1)；抗-HBc阳性率为41.7% (95%CI: 39.8-43.7)。按年龄进行标化，HBsAg、抗-HBs和抗-HBc的标化阳性率 (AP) 分别为2.9%、49.2%和45.5% (表3)。

对57份HBsAg阳性标本进一步检测，结果有10份标本HBeAg和抗-HBc阳性，35份标本抗-HBe和抗-HBc阳性，另外12份标本为HBeAg阴性、抗-HBe阴性、抗-HBc阳性。3份女性标本为HBsAg

表3. 2010年中国连云港市乙型肝炎血清流行病学调查分年龄、性别阳性率

调查人数	HBsAg阳性			抗HBs阳性			抗-HBc阳性			
	阳性数	%	95% CI	阳性数	%	95% CI	阳性数	%	95% CI	
年龄组 (岁)										
0-4	135	1	0.7	0.0-2.2	80	59.3	51.0-67.5	22	16.3	10.1-22.5
5-9	515	5	1.0	0.1-1.8	307	59.6	55.4-63.8	132	25.6	22.9-29.4
10-14	397	2	0.5	0.0-1.2	224	56.4	51.5-61.3	114	28.7	24.3-33.2
15-19	106	3	2.8	0.0-6.0	59	55.7	46.2-65.1	32	30.2	21.4-38.9
20-29	149	6	4.0	0.9-7.2	73	49.0	41.0-57.0	63	42.3	34.3-50.2
30-39	213	4	1.9	0.1-3.7	104	48.8	42.1-55.5	104	48.8	42.1-55.5
40-49	292	13	4.5	2.1-6.8	134	45.9	40.2-51.6	166	56.8	51.2-62.5
50-59	293	12	4.1	1.8-6.4	119	40.6	35.0-46.2	183	62.5	56.9-68.0
60岁及以上	272	11	4.0	1.7-6.4	112	41.2	35.3-47.0	174	64.0	58.3-69.7
AP*(%)			2.9			49.2		45.5		
p 值			< 0.001			< 0.001		< 0.001		
性别										
女	1289	25	1.9	1.2-2.7	638	49.5	46.8-52.2	580	45.0	42.3-47.7
男	1083	32	3.0	1.9-4.0	574	53.0	50.0-56.0	410	37.9	35.0-40.7
p 值			0.108			0.089		< 0.001		
合计	2372	57	2.4	1.8-3.0	1212	51.1	49.1-53.1	990	41.7	39.8-43.7

* AP - 按照2009年连云港市人口年龄构成进行标化的标化率。

表 4. 2010年中国连云港市不同县区乙型肝炎血清流行病学调查分县区阳性率

县区	调查人数	HBsAg阳性			抗-HBs阳性			抗-HBc阳性		
		阳性数	%	95% CI	阳性数	%	95% CI	阳性数	%	95% CI
县										
赣榆县	531	14	2.6	1.3-4.0	284	53.5	49.2-57.7	205	38.6	34.5-42.7
东海县	586	6	1.0	0.2-1.8	305	52.0	48.0-56.1	213	36.3	32.5-40.2
灌云县	551	20	3.6	2.1-5.2	240	43.6	39.4-47.7	264	47.9	43.7-52.1
灌南县	372	12	3.2	1.4-5.0	233	62.6	57.7-67.6	201	54.0	49.0-59.1
区										
连云区	70	2	2.9	0.0-6.8	31	44.3	32.6-55.9	38	54.3	42.6-66.0
新浦区	161	1	0.6	0.0-1.8	61	37.9	30.4-45.4	43	26.7	19.9-33.5
海州区	71	1	1.4	0.0-4.1	48	67.6	56.7-78.5	8	11.3	3.9-18.6
开发区	30	1	3.3	0.0-9.8	10	33.3	16.5-50.2	18	60.0	42.5-77.5
p值			0.250			0.020			< 0.001	
合计	2372	57	2.4	1.8-3.0	1212	51.1	49.1-53.1	990	41.7	39.8-43.7

阳性和HBeAg阳性，其中2名女性不到20岁，另外1名女性则超过60岁。

人群分布

5岁以下儿童HBsAg阳性率为0.7% (95%CI: 0.0-2.2) (表3)，15岁以下人群的HBsAg阳性率为0.8% (95%CI: 0.2-1.3)，低于其他年龄组。HBsAg阳性率和抗-HBc阳性率随年龄增加呈上升趋势 (两者P值均小于0.001)，而抗-HBs阳性率随年龄增加呈下降趋势 ($P < 0.001$) (表3)。

HBsAg阳性率和抗-HBs阳性率无性别差异 ($P = 0.108$ 、 0.089)。女性抗-HBc阳性率为45.0% (95%CI: 42.3-47.7)，明显高于男性 ($P < 0.001$) (表3)。

地区分布

HBsAg阳性率最高的是灌云县为3.6% (95%CI: 2.1-5.2)，最低的是新浦区为0.6% (95%CI: 0.0-1.8)。抗-HBs阳性率最高的是灌南县为62.6% (95%CI: 57.7-67.6)，最低的是开

发区为33.3% (95%CI: 16.5-50.2)。抗-HBc阳性率最高的是开发区为60.0% (95%CI: 42.5-77.5)，最低的是海州区为11.3% (95%CI: 3.9-18.6) (表4)。

对县合计和区合计进行比较，HBsAg阳性率差异无统计学意义 ($P = 0.250$)，但抗-HBs阳性率和抗-HBc阳性率差异有统计学意义 (分别为: $P = 0.020$; $P < 0.001$) (表4)。

分层分析

对采用乙肝累计报告病例数分层的4个县进行分层分析，结果HBsAg阳性率在高、中及低各层之间差异无统计学意义 ($P = 0.360$)；但累计病例数为中层的抗-HBs阳性率明显高于累计病例数为高及低的层 ($P < 0.001$)。高层人群抗-HBc阳性率为46.0% (95%CI: 42.3-49.6)，与中层及低层比较差异无统计学意义 ($P = 0.175$) (表5)。

讨论

本次对连云港市社区人群开展的乙肝血清流行病学调查，结果HBsAg阳性率为2.4% (AP为2.9%)，

表 5. 2010年中国连云港市按照累计报告病例数分层的乙型肝炎血清流行病学调查阳性率

分层*	调查人数	HBsAg阳性			抗-HBs阳性			抗-HBc阳性		
		阳性数	%	95% CI	阳性数	%	95% CI	阳性数	%	95% CI
高	729	15	2.1	1.0-3.1	346	47.5	43.8-51.1	335	46.0	42.3-49.6
中	646	21	3.3	1.9-4.6	408	63.2	59.4-66.9	274	42.4	38.6-46.2
低	665	16	2.4	1.2-3.6	308	46.3	42.5-50.1	274	41.2	37.5-44.9
p值			0.360			< 0.001			0.175	
合计	2040	52	2.5	1.9-3.2	1062	52.1	49.9-54.2	883	43.3	41.1-45.4

*分层: 高 - 20例以上; 中 - 10-20例; 低 - 10例以下。

低于2002年全国调查结果(9.1%)^[6]、2008年全国调查结果(标化率为7.2%)^[7]及2006年江苏省调查结果(4.8%)^[8]。5岁以下儿童HBsAg阳性率为0.7%，低于2006–2010年中国乙型肝炎防治规划1.0%的要求^[5]，然而HBsAg阳性率的95%可信区间为0.0–2.2，高于1.0%的目标。

连云港市从2001年起对新生儿实行乙肝疫苗免费接种。这一政府出资的免疫接种规划近年来取得了重大成就，12–24月龄儿童的乙肝疫苗报告接种率均在99%以上^[3,4]。较高的接种覆盖率使10岁以下儿童的抗-HBs阳性率达到59%(387/650)，高于其他年龄组。被调查对象的抗-HBs阳性率为51.1%，高于2002年全国调查结果(39.90%，AP为37.48%)^[6]，但与2008年全国调查结果(标化率为50.1%)^[7]、2006年江苏省调查结果(50.34%)^[8]相近。0–4岁儿童抗-HBs阳性率为59.3%，低于国内另外一次血清学调查报告结果(69.8%)^[9]。

较高的乙肝疫苗接种覆盖率使乙肝感染者减少。10岁以内人群的HBsAg阳性率为0.9%(6/650)，低于其他年龄组；10岁以内人群的抗-HBc阳性率为23.7%(154/650)，低于20岁以上的年龄组。但本次调查全部调查对象的抗-HBc阳性率为41.7%，高于2002年全国调查结果(20.2%，AP 21.6%)^[6]及2008年全国调查结果^[7](加权阳性率34.1%)，但低于江苏的调查结果(49.8%)^[8]。

采用乙肝累计报告病例数分层分析，结果中层（2006年1月1日至2008年12月31日之间乙肝累计发病数在10–20例之间）的抗-HBs阳性率明显高于高层（累计发病数20例以上）及低层（累计发病数在10例以下）（ $P < 0.001$ ）。但三层的HBsAg阳性率（ $P = 0.360$ ）和抗-HBc阳性率差异无统计学意义（ $P = 0.175$ ）。因此，中国疾病监测信息报告管理系统4个县2006–2008年间报告的乙肝累计发病数不能反映各县乙肝的感染水平，更不能反映乙肝感染标志物的阳性率水平。

根据连云港市接种覆盖率调查数据，既往数年的疫苗接种覆盖率较高，这可能是直接导致本次调查儿童乙肝感染疾病负担降低的关键因素。

本次调查的应答率为96%，然而调查人群的年龄构成与连云港市统计人口年龄构成存在差异。在调查过程中年龄在20–40岁之间的部分高年级学生及外出打工者不在家中，造成该年龄段的人群样本量偏低，因此，我们对调查结果进行了年龄标化。

结论

本次血清流行病学调查结果表明，连云港市5岁以下儿童HBsAg阳性率已经控制到1.0%以下，全部调查人群的HBsAg阳性率为2.4%，也在6%以下。这些数据显示过去这些年连云港市的乙肝防控工作成效显著。

利益冲突

无

经费

连云港市卫生局对本次乙肝血清流行病学调查进行了资助。

致谢

衷心感谢杨广泽先生对本次调查的支持，感谢各县区疾病预防控制中心实验室人员采集和处理标本，感谢各村/社区医务室人员精心组织被调查人员参加调查。

引用本文地址：

Zhang TL et al. A community-based sero-epidemiological study of hepatitis B infection in Lianyungang, China, 2010. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2012, 3(3):69–75. doi: 10.5365/wpsar.2011.2.1.008

参考文献：

1. 连云港市统计年鉴，2009，53–57.
2. 张廷禄等. 连云港市1997–2008年乙型肝炎发病趋势分析. *预防医学情报杂志*，2010，7：507–510.
3. 江宏宝. 连云港市2001–2004年计划免疫接种率监测结果评价. *现代预防医学*，2006，8：1461–1462.
4. 江宏宝. 连云港市2005–2009年计划免疫接种率监测结果评价. *现代预防医学*录用.
5. 2006–2010年中国乙型肝炎防治规划. 北京，中华人民共和国卫生部，2006年，39号.
6. 梁晓峰等. 中国3岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究. *中华流行病学杂志*，2005，9：655–658. PMID:16471211
7. 梁晓峰等. 中国乙型肝炎血清流行病学调查-乙肝疫苗使HBV感染下降. *中国疫苗和免疫杂志*，2009，27：6550–6557. doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.048 PMID:19729084
8. 李春玉. 一般人群乙型肝炎调查、试剂评价及混合血清法检测的初步探讨. 东南大学医学硕士论文，2006，7–14.
9. 崔富强，毕胜利，张勇等. 中国人群大样本调查乙型肝炎病毒感染血清学标志物检出模式分析. *中国疫苗和免疫杂志*，2009，15：294–299. PMID:20077724