

新疆维吾尔自治区和田地区96例维吾尔族儿童甲型肝炎临床特征分析

高学松¹, 郑雪琴², 郭亚飞², 王晓娇², 刘顺爱³, 成军³, 段雪飞¹ (1.首都医科大学附属北京地坛医院 综合科, 北京 100015; 2.和田地区人民医院 感染科, 新疆维吾尔自治区 和田 848000; 3.首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015)

摘要: **目的** 分析新疆维吾尔自治区和田地区维吾尔族儿童甲型肝炎患者的临床特征。**方法** 回顾性分析维吾尔族甲型肝炎96例患儿的临床资料, 比较不同年龄、不同性别以及合并营养不良和贫血患儿的肝功能和住院时间的差异。**结果** 患儿平均年龄(3.4 ± 1.9)岁, 男女比例为1.8:1。急性黄疸型肝炎患儿为68.8%。不同性别患儿住院时间、ALT、AST、TBil和DBil均无统计学差异(P 值分别为0.982、0.317、0.637、0.310和0.764)。学龄组TBil与DBil均高于幼儿组和学龄前组($P = 0.002$ 、 0.004), ALT、AST和住院时间无统计学差异(P 值分别为0.13、0.072和0.058)。营养不良或贫血患儿与正常组相比, 住院时间、ALT、AST、TBil和DBil均无统计学差异(P 值分别为0.352、0.808、0.882、0.897和0.828)。1例患儿进展至肝功能衰竭。**结论** 维吾尔族甲型肝炎患儿以黄疸型肝炎为主, 学龄组儿童与学龄前组和幼儿组儿童相比, 肝功能损伤更重。

关键词: 肝炎, 甲型; 儿童, 维吾尔族

Clinical characteristics of 96 children with hepatitis A in Hotan, Xinjiang Uygur Autonomous Region

GAO Xue-song¹, ZHENG Xue-qin², GUO Ya-fei², WANG Xiao-jiao², LIU Shun-ai, CHENG Jun³, DUAN Xue-fei¹ (1.Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2.Department of Infectious Diseases, Hotan People's Hospital, Hotan 848000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; 3.Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of Uighur children with hepatitis A in Hotan.

Methods Clinical data of 96 cases of hepatitis A in Hotan were retrospectively analyzed. The differences of liver function and hospitalization time before and after treatment, age, gender and association with malnutrition or anemia in children were compared, respectively. **Results** The average age of the children was (3.4 ± 1.9) years old. The ratio of male to female was 1.8:1. The incidence of acute hepatitis with jaundice was 68.8%. There was no difference between children with different gender in hospitalization time, ALT, AST, TBil and DBil ($P = 0.982, 0.317, 0.637, 0.310$ and 0.764). The levels of TBil and DBil of school children were higher than young children and preschoolers ($P = 0.002$ and 0.004), while the values of ALT, AST and hospitalization time had no statistically significant difference ($P = 0.13, 0.072$ and 0.058). Compared with the normal group, there were no differences in the hospitalization time, ALT, AST, TBil and DBil of children with malnutrition or anemia ($P = 0.352, 0.808, 0.882, 0.897$ and 0.828). There was one pediatric patient who progressed to liver failure. **Conclusions** Children with jaundice accounted for a major part of the pediatric patient with hepatitis A. School children had serious liver damage compared with preschoolers and young children.

Key words: Hepatitis A; Children, Uygur

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.03.017

基金项目: 北京市医院管理局重点医学专业发展计划项目(肝炎专业)(ZYLX201402); 登峰计划项目(肝病专业)(DFL20151701)

通讯作者: 段雪飞 Email: duanxuefei@vip.sina.com

甲型肝炎是由甲型肝炎病毒(hepatitis A, HAV)引起的一种急性肠道传染病。随着社会经济状况和公共卫生水平的提高以及甲肝疫苗的接种,近年来发病率已有所下降,但在卫生条件较差的地区时有暴发流行。新疆维吾尔自治区报告的甲型肝炎发病率始终居全国前列,以儿童患者为主,因此本研究回顾性分析了2014年4月至2015年4月和田地区维吾尔族儿童甲型肝炎患者的临床特征,现将结果报告如下,以期为提高甲型肝炎的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2014年4月至2015年4月在和田地区人民医院感染科住院的诊断甲型肝炎的患儿,同时记录其合并疾病。根据年龄分为幼儿组(1岁<年龄≤3岁)、学龄前组(3岁<年龄≤6岁)和学龄组(年龄>6岁)。甲型肝炎的诊断标准为入院后检测抗-HAV IgM阳性,排除其他原因造成的肝功能异常,诊断符合病毒性肝炎的诊断标准^[1]。营养不良诊断标准依据《儿科学》中体重低下标准,体重低于同年龄、同性别参照人群值的平均值减两个标准差以下为体重低下^{[2]62-63}。儿童贫血的诊断标准为5岁以内血红蛋白(HB)<110 g/L,5~11岁HB<115 g/L,12~14岁HB<120 g/L^{[2]351-352}。

1.2 研究方法 回顾性分析患儿的病例资料,记录患儿治疗前后肝功能情况,包括:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(TBil)和直接胆红素(DBil)。记录血常规血红蛋白含量。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析,患儿的年龄、住院时间、ALT、AST、TBil和DBil为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验,多组比较采用Student-Newman-Keuls检验,计数资料采用百分比表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 患儿总计96例,年龄1~12岁,平均(3.4±1.9)岁,其中男性62例,平均年龄(3.1±1.9)岁;女性34例,平均年龄(3.9±1.9)岁,男女比例为1.8:1。幼儿组61例,学龄前组28例,

学龄组7例。合并基础疾病者69例(71.9%),包括合并营养不良29例(30.2%)、贫血29例(30.2%)、先天性心脏病1例(1.0%)、肾结石并积水1例(1%)、麻疹3例(3.1%)、尿路感染2例(2.1%)、支气管肺炎3例(3.1%)和肺结核1例(1.0%)。

2.2 流行病学特点 春季、夏季、秋季和冬季发病例数依次为6例(6.2%)、11例(11.5%)、59例(61.5%)和20例(20.8%),秋季和冬季发病例数高于春季和夏季。患儿不洁饮食史不详,无疫苗接种史或不详。

2.3 临床表现 96例患儿中,表现为急性黄疸型肝炎者66例,占68.8%,其余患儿表现为急性无黄疸型肝炎。患儿平均住院时间为(12.4±5.3)天,不同性别患儿相比,住院时间和肝功能差异无统计学意义(P 均>0.05),见表1。不同年龄患儿比较,住院时间无统计学差异($P = 0.058$);3组间TBil与DBil水平均有统计学差异($P < 0.05$),ALT与AST水平无统计学差异($P > 0.05$),见表2。营养不良或贫血患儿与正常组相比,住院时间和肝功能情况均无统计学差异($P > 0.05$),见表3和表4。

2.4 治疗及预后 96例患儿均给予复方甘草酸苷注射液和还原型谷胱甘肽进行保肝及退黄治疗。1例患儿进展至急性肝功能衰竭,因经济原因自动出院后失访,其余患儿均痊愈或好转出院。

3 讨论

近年我国甲型肝炎的发病人数和发病率大致呈逐年下降的趋势。不同HAV感染流行区其发病年龄特点不同。HAV感染高流行地区以小年龄段组发病较多,低流行地区以大年龄组发病较多或各年龄组发病近似^[3,4]。2004至2012年流行病学调查显示,甲型肝炎病例主要集中在西南地区以及包括新疆维吾尔自治区在内的西北地区,未见明显的季节分布差异,在各个年龄组均有发病,发病年龄主要集中在儿童和青壮年,发病最多的是0~9岁年龄组,占总报告病例的20.88%^[5]。2011年新疆甲型肝炎发病率为14.10/10万,位居全国前列^[6]。新疆等西北五省(自治区)近54%的甲型肝炎报告病例为15岁以下儿童^[7]。

表1 不同性别患儿比较($\bar{x} \pm s$)

组别	住院时间(天)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μmol/L)	DBil(μmol/L)
男性组($n = 62$)	12.3 ± 5.1	961.8 ± 591.6	582.1 ± 566.0	42.6 ± 37.2	34.9 ± 32.1
女性组($n = 34$)	12.7 ± 5.9	1112.9 ± 704.0	635.6 ± 584.1	50.0 ± 43.2	36.8 ± 37.7
Z值	-0.023	-1.000	-0.472	-1.016	-0.301
P值	0.982	0.317	0.637	0.310	0.764

表2 不同年龄组患儿比较

组别	例数	男/女(例)	住院时间($\bar{x} \pm s$, 天)	ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)
幼儿组(1岁<年龄≤3岁)	61	42/19	11.8 ± 5.1	926.5 ± 619.8
学龄前组(3岁<年龄≤6岁)	28	17/11	13.1 ± 4.1	1176.6 ± 701.5
学龄组(>6岁)	7	3/4	16.3 ± 7.8	1116.7 ± 281.1
χ^2 值	-	-	5.711	4.084
P值	-	-	0.058	0.130

组别	AST($\bar{x} \pm s$, U/L)	TBil($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	DBil($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
幼儿组(1岁<年龄≤3岁)	541.7 ± 590.2	38.2 ± 36.3	29.6 ± 31.2
学龄前组(3岁<年龄≤6岁)	675.7 ± 569.6	47.3 ± 26.6	35.3 ± 23.0
学龄组(>6岁)	791.8 ± 308.2	96.1 ± 67.4	78.6 ± 55.3
χ^2 值	5.251	12.344	11.248
P值	0.072	0.002	0.004

注:“-”为无相关数据

表3 不同营养状况患儿的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	住院时间($\bar{x} \pm s$, 天)
营养正常组	67	42/25	3.3 ± 1.8	12.3 ± 5.4
营养不良组	29	20/9	3.5 ± 2.1	12.6 ± 5.2
Z值	-	-	-0.294	-1.114
P值	-	-	0.769	0.265

组别	ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST($\bar{x} \pm s$, U/L)	TBil($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	DBil($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
营养正常组	929.2 ± 571.7	516.8 ± 516.6	46.6 ± 44.2	36.6 ± 38.2
营养不良组	1207.7 ± 729.3	772.9 ± 641.4	41.8 ± 25.2	33.3 ± 23.1
Z值	-1.645	-1.823	-0.352	-0.523
P值	0.100	0.068	0.725	0.601

注:“-”为无相关数据

表4 贫血患儿与正常患儿的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	住院时间($\bar{x} \pm s$, 天)
正常组	67	44/23	3.3 ± 1.7	12.9 ± 5.7
贫血组	29	18/11	3.5 ± 2.3	11.2 ± 4.3
Z值	-	-	-0.132	-0.930
P值	-	-	0.895	0.352

组别	ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST($\bar{x} \pm s$, U/L)	TBil($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	DBil($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
正常组	1009.9 ± 601.9	583.5 ± 549.2	46.1 ± 42.0	36.6 ± 36.4
贫血组	1024.2 ± 710.8	638.8 ± 623.1	43.0 ± 32.9	33.3 ± 28.9
Z值	-0.242	-0.149	-0.129	-0.217
P值	0.808	0.882	0.897	0.828

通过对和田地区人民医院感染科2014年4月至2015年4月收治的96例儿童甲型肝炎病例资料的回顾性分析发现,本地区秋冬季节甲型肝炎患病例数稍多,维吾尔族儿童组中黄疸型甲型肝炎比例较高,与既往研究结论相似,无明显年龄和民族差异^[8]。对不同年龄组甲型肝炎患儿的研究显示,学龄儿童与幼儿和学龄前儿童相比,总胆红素水平显著升高,考虑随儿童年龄的增长,免疫系统逐渐完善,针对感染引起的免疫反应逐渐增强,肝功能损害相对较重。男女患儿之间肝功能损伤程度和住院时间并无统计学差异。既往研究也显示HAV的致病性在不同年龄和性别人群中无显著差异^[9]。

国外报道6岁以下儿童患甲型肝炎后无症状或症状轻微,4岁以下不足5%的患儿和4~6岁不足10%的患儿出现黄疸,5岁以上至成人超过75%的患者出现黄疸等临床症状^[10,11]。HAV感染进展至急性肝功能衰竭和死亡的病例约为0.2%,随着年龄增长或合并其他慢性肝病者发生急性肝功能衰竭的几率增加^[12]。本次报道的甲型肝炎患儿症状体征较少,但随着年龄增加,黄疸升高,肝脏损伤有加重的趋势,与国外报道相近。本次研究中除1例患儿进展至肝功能衰竭自动出院外,其他患儿经治疗后肝功能明显改善,提示儿童肝细胞再生能力较强,肝功能损害后较易恢复。HAV感染后急性肝功能

衰竭的发生机制尚不明确。有学者认为与机体过度的免疫反应相关,其标志就是病毒迅速被清除^[13]。Ajmera等^[14]对母子两人先后感染甲型肝炎病毒后发生肝功能衰竭的研究也支持宿主遗传易感性与急性肝功能衰竭相关。进一步研究发现,HAV受体编码基因TIM1/HAVCR1的基因多态性与HAV感染后肝脏损伤的严重程度相关,其机制可能与变异后的受体与HAV结合更紧密,导致机体自然杀伤T细胞(natural killer T, NKT)清除HAV感染的肝细胞活性更强有关^[15,16]。目前研究表明急性肝功能衰竭与HAV基因型无显著相关性^[13,17]。

甲型肝炎突发公共卫生事件主要发生在农村,2004年新疆维吾尔自治区10岁以下儿童甲型肝炎感染状况调查显示,抗-HAV总抗体流行率已由1992年的76.0%下降为47.76%,免疫屏障明显下降^[18]。当人群免疫屏障下降时,甲型肝炎易于散发和流行。南疆地区甲型肝炎流行强度显著高于北疆,婴幼儿高于成人,散居儿童显著高于其他人群^[19]。病毒学研究显示,和田地区存在多株甲型肝炎病毒,可能有多个传染源,多个传播链,在人群免疫水平较低时,引起甲型肝炎流行^[20]。本次调查显示甲型肝炎患儿合并基础疾病较多,其中合并营养不良和贫血的儿童超过30%。尽管分析显示,合并营养不良或贫血的患儿与其他患儿相比,肝功能损伤程度和住院时间无显著差异,但是对于该部分患儿,营养不良或贫血有可能是因其他疾病反复住院治疗导致生长发育受到影响;反之,营养不良或贫血使免疫力减弱,容易罹患多种传染性疾病,加重营养不良。和田地区是新疆维吾尔自治区自然生活条件比较落后的地区之一,对疾病的自我防护意识较淡薄,当地儿童的甲型肝炎、麻疹和肺结核的发病率较高,本研究同时发现3例甲型肝炎患儿合并麻疹,1例合并肺结核。其原因主要考虑与当地经济发展缓慢、维吾尔族群众的文化程度低,卫生知识缺乏、对于传染病缺乏足够的了解、对国家计划免疫政策不了解、疫苗接种率低、无传染病隔离概念以及无科学喂养观念有关。这就要求广大临床医师在治疗疾病的同时,还应应对维吾尔族群众广泛宣传卫生常识,加强健康教育,培养卫生观念。另外,不同流行区应注意根据疫苗保护期限,以抗-HAV阳性率决定是否复种疫苗。

研究表明,和田地区甲型肝炎发病年龄较低,高年龄段较低年龄段儿童肝脏损伤相对较重。

高学松,郑雪琴,郭亚飞,等. 新疆维吾尔自治区和田地区96例维吾尔族儿童甲型肝炎临床特征分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):79-82.

因本研究样本有限,今后还需进行更大样本的研究和分析,进一步验证结果的可靠性及准确性,探索其具体机制,以便在新疆维吾尔自治区更有效地防治甲型肝炎。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- [2] 王卫平. 儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社,2013.
- [3] Cui F, Hadler SC, Zheng H, et al. Hepatitis A surveillance and vaccine use in China from 1990 through 2007[J]. J Epidemiol,2009,19(4):189-195.
- [4] 梁晓峰. 我国病毒性肝炎流行特征及对策[J]. 临床肝胆病杂志,2010,26(6):561-564.
- [5] 张锋, 姜立民, 朱赞. 中国大陆地区2004-2012年甲型肝炎的流行特征分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2014,41(5):305-307.
- [6] 刘尚辉, 姜岩, 邓妍, 等. 我国大陆地区各省不同类型病毒性肝炎报告发病率的系统聚类分析[J]. 实用预防医学,2014,21(6):641-644.
- [7] 徐也晴, 崔富强, 罗建, 等. 西北五省(自治区)2011年甲型病毒性肝炎流行病学特征分析[J]. 中国疫苗和免疫,2012,18(6):546-549.
- [8] 林伟, 司建林, 买买提江·吾布力艾山, 等. 维吾尔族与汉族甲型肝炎临床特征对比分析[J]. 北京医学,2014,36(12):1026-1028.
- [9] 谭顺, 谭文婷, 刘明, 等. 176例甲型肝炎临床特征分析[J]. 第三军医大学学报,2010,32(22):2409-2412.
- [10] Franco E, Meleleo C, Serino L, et al. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries[J]. World J Hepatol,2012,4(3):68-73.
- [11] Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination[J]. Epidemiol Rev,2006,28:101-111.
- [12] Keffe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases[J]. Trans Am Clin Climatol Assoc,2006,117:227-237.
- [13] Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection[J]. Hepatology,2003,38(3):613-618.
- [14] Ajmera V, Xia G, Vaughan G, et al. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure?[J]. J Viral Hepat,2011,18(7):e167-174.
- [15] Kim HY, Eyheramonho MB, Pichavant M, et al. A polymorphism in TIM1 is associated with susceptibility to severe hepatitis A virus infection in humans[J]. J Clin Invest,2011,121(3):1111-1118.
- [16] Chatenoud L, Bach JF. Genetic control of hepatitis A severity and susceptibility to allergy[J]. J Clin Invest,2011,121(3):848-850.
- [17] Vaughan G, Forbi JC, Xia GL, et al. Full-length genome characterization and genetic relatedness analysis of hepatitis A virus outbreak strains associated with acute liver failure among children[J]. J Med Virol,2014,86(2):202-208.
- [18] 李新兰, 梁新海, 朱也凡, 等. 新疆10岁以下儿童甲型病毒性肝炎感染状况调查[J]. 新疆地方病通报,2007,22(6):43-45.
- [19] 董言, 姚华, 郑强. 2004~2009年新疆甲型病毒性肝炎疫情分析[J]. 疾病预防控制中心通报,2011,26(3):8-9.
- [20] 阿依古丽·伊尔哈力, 曹经瑗, 艾德尔·艾力, 等. 新疆和田2006年甲肝病毒流行株基因分型研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2009,23(5):358-360.

收稿日期: 2016-06-01