

HCV合并HBV感染者血清学指标的相关价值研究

徐飞 周淳 宋淑静 刘颖 华文浩

【摘要】目的 探讨HCV合并HBV感染者的血清学指标,分析混合感染后的基因型情况并探讨其临床意义。**方法** 采用ELISA方法对431例丙型肝炎患者进行抗-HCV以及乙型肝炎病毒抗原-抗体的血清学检测,采用化学发光微粒子免疫分析确认,其中HCV感染合并HBV感染者60例作为试验组,HCV感染者60例为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)对60例HCV合并HBV感染的患者血清进行HCV RNA和HBV DNA载量检测,并对HCV和HBV进行基因分型及检测生化指标。**结果** 试验组与对照组患者病毒载量高于 1×10^5 拷贝/ml的感染者分别为68.33% (41/60) 和31.67% (19/60),差异具有统计学意义($F = 35.35$, $P = 0.0403$)。试验组患者HCV的3个亚型分别为1b 71.67% (43/60)、2a 26.67% (16/60) 和6a 1.67% (1/60),HBV分型C、B基因型分别为83.33% (50/60) 和41.67% (25/60),差异具有统计学意义($F = 38.15$, $P = 0.0326$)。试验组与对照组的转氨酶升高的阳性率分别为56.67% (34/60) 和25.00% (15/60),差异具有统计学意义($F = 40.65$, $P = 0.0214$)。**结论** HCV合并HBV感染后HBV基因型以C型为主,感染后抗-HCV水平不受影响。感染的HBV受HCV的抑制。HCV合并HBV感染者可能会增加肝癌发生的风险。

【关键词】 肝炎,乙型;肝炎,丙型;基因分型;病毒载量;肝细胞癌

Related research value of serological indexes of HCV complicated with HBV infection Xu Fei, Zhou Chun, Song Shujing, Liu Ying, Hua Wenhao. Clinical Laboratory, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Hua Wenhao, Email: tsq_docxu@163.com

【Abstract】Objective To explore the serological indexes of HCV complicated with HBV infection, and to explore the clinical significance by analyzing the mixed infection of genotype. **Methods** The levels of anti-HCV and serological test of anti-HBV of 431 cases with HCV infection were tested by ELISA, then the results were confirmed by chemiluminescence immunoassay particles. Total of 60 cases with HCV and HBV co-infection were taken as treatment group, the 60 cases with HCV infection were as control group. The levels of HCV RNA and HBV DNA loads of 60 cases with HCV and HBV co-infection were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR), while the genotyping and related biochemical indicators of HCV and HBV were detected, respectively. **Results** Among the experimental group and the control group, patients with viral load higher than 1×10^5 copies/ml were 68.33% (41/60) and 31.67% (19/60), respectively, with significant difference ($F = 35.35$, $P = 0.0403$). The cases in the experimental group of the three subtypes of HCV (1b, 2a and 6a) were 71.67% (43/60), 26.67% (16/60) and 1.67% (1/60), respectively; while the patients with C and B genotypes in HBV subtypes were 83.33% (50/60) and 41.67% (25/60), with significant difference ($F = 38.15$, $P = 0.0326$). The positive rates of transaminase increasing were 56.67% (34/60) and 25.00% (15/60) in the experimental group and the control group, with significant difference ($F = 40.65$, $P = 0.0214$). **Conclusions** The genotype of HBV is mainly C after HCV and HBV co-infection, and the level of anti-HCV level is not affected. HBV infection is inhibited by HCV. HCV and HBV co-infection might increase the risk of hepatocellular carcinoma.

【Key words】 Hepatitis B; Hepatitis C; Genotyping; Viral load; Hepatocellular carcinoma

HCV合并HBV感染后的HBV基因型以C型为主,感染后的抗-HCV水平不受影响。感染的HBV受HCV的抑制。HCV合并HBV感染者可能会增加发生肝癌的风险。

HCV感染呈全球流行,据世界卫生组织统计,全球HCV的感染率约为3%,约1.7亿人感染了HCV,部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌。HCV感染率较HBV感染率低,但由于两者具有相同的传播途径,因此,均为导致慢性肝炎、肝硬化及癌变的主要原因。HCV感染的隐匿性高于HBV感染。而HCV与HBV的混合感染率则加剧了其导致肝癌的不良转归,目前国内外关于HCV和HBV混合感染的报道比较少,因此,本研究共收集了2014年3月至9月收治的60例HCV和HBV混合感染患者的血清进行血清型、生化指标、基因分型以及病毒载量的分析,以研究其临床意义,现报道如下。

资料和方法

一、研究对象

60例HCV和HBV同时阳性的血清标本均来自首都医科大学附属北京地坛医院2014年3月至9月门诊及住院的患者,将其作为试验组,其中男性38例,女性22例;年龄16~40岁,平均年龄为 (28.7 ± 12.4) 岁;对照组为随机选择的60份HCV或HBV阳性血清,其中男性41例,女性19例,平均年龄为 (42.2 ± 20.0) 岁,分离血清后冻存于 -80°C 备用。病毒性肝炎的诊断标准均依据中华医学会传染病与寄生虫病学分会及肝病学分会于2000年9月联合修订的《病毒性肝炎防治方案》。以血清中HBsAg、HBV DNA低于检测下限且肝功能持续正常作为HBV感染清除的标准^[1]。

二、血清学指标的检测

采用美国雅培公司ARCHITECT i2000SR全自动免疫分析仪检测HCV和HBV。复检采用丽珠公司的ELISA方法进行。

三、HCV RNA和HBV DNA定量检测

检测仪器为罗氏生物公司的Lightcycler480(德国Roche公司)基因扩增仪。HCV及HBV核酸扩增荧光检测试剂盒购自上海科华生物公司,对所有标本HCV RNA和HBV DNA进行定量检测,检测灵敏度均为 5×10^2 拷贝/ml,基因测序分型由上

海英俊公司完成。

三、生化指标的检测

所有标本的血清经分离离心处理后,用日立公司的7180全自动生化分析仪对丙氨酸氨基转酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、 γ -谷氨酰转酶(GGT)和碱性磷酸酶(ALP)进行含量检测。

四、统计学处理

使用SPSS 11.0软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,样本率之间的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、HCV合并HBV感染的发生率

试验组与对照组HBV DNA载量高于 1×10^5 拷贝/ml的感染者分别为68.33% (41/60)和31.67% (19/60),差异具有统计学意义($F = 35.35$ 、 $P = 0.0403$)。试验组与对照组的ALT水平升高的阳性率分别为56.67% (34/60)和25% (15/60),差异具有统计学意义($F = 40.65$ 、 $P = 0.0214$)。可见,HCV RNA载量及年龄与HBV感染呈正相关性,且感染HCV后的HBV复制受HCV抑制明显,但抗-HCV与HBV DNA载量无显著相关性。

二、基因分型情况

试验组患者HCV分型为1b型占71.67% (43/60)、2a型占26.67% (16/60)、6a型占1.67% (1/60) 3个亚型,1b型HBV B基因型9例、C基因型34例,2a型HBV B基因型10例、C基因型6例,6a型HBV C基因型1例。C基因型感染者年龄 $[(34.0 \pm 13.4)$ 岁]小于B基因型患者的年龄 $[(50.0 \pm 16.3)$ 岁],差异无统计学意义($P > 0.05$)。混合感染的HBV C、B基因型阳性率分别为68.33% (41/60)和31.67% (19/60),差异具有统计学意义($F = 35.35$ 、 $P = 0.0403$),可见HBV感染以C基因型为主,HCV基因型的易感性差异无统计学意义。

三、HCV与HBV病毒载量及相关指标

HCV与HBV混合感染的病毒载量进行梯度分析,发现HCV RNA载量的浓度与HBV DNA载量呈正相关,提示两种病毒共同存在,一种病毒可能对另一种病毒有一定抑制作用,见表1。

表1 HCV RNA 与 HBV DNA 分布 [例 (%)]

HCV RNA (拷贝/ml)	例数	HBV DNA (拷贝/ml)		
		$< 10^3$	$10^3 \sim 10^5$	$\geq 10^5$
$\geq 10^5$	50	29 (48.3)	18 (30.0)	3 (5.0)
$10^3 \sim 10^5$	7	1 (1.6)	2 (3.3)	4 (6.7)
$< 10^3$	3	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.3)

讨 论

我国HCV感染率为3.2%，已经成为危害公共卫生和社会的安全问题。HCV感染率较HBV低，但因两者具有相同的传播途径，因此均为导致慢性肝炎、肝硬化及癌变的主要原因。HCV感染的隐匿性高于HBV感染。而HCV与HBV的混合感染率则加剧了其导致肝癌的不良转归，国内外关于目前对HCV和HBV混合感染的报道比较少，HCV与HBV混合感染的现象，近年来逐渐被国内外学者所报道^[2]。由于其隐匿型较强而易被忽视。HCV与HBV在体内共存有多种观点^[3-4]，但合并感染时病毒间是否存在相互制约以及病毒载量的相关性鲜有报道^[5-6]。本研究所收集的患者包括门诊随访以及住院的慢性中、重度的丙型肝炎患者。本研究患者以中青年为主，大部分患者肝功能异常，男性多于女性，病毒载量高于 1×10^5 拷贝/ml的感染者占大多数，提示HCV RNA载量高且年轻人更易感染HBV。患者感染HBV后其病毒复制也受到HCV的一定抑制，这和有些学者的报道相一致^[7-8]。我国HCV感染主要以1b型为主，2a和3a型较少，有研究显示HCV 1b型也占大部分，但与其他基因型相比，对于HBV感染来说无明显易感性；北方地区以B型为主^[9]，但本研究中HBV感染以C基因型为主，可能表明C型基因型的HBV更易感染丙型肝炎患者。有报道^[10]称HCV和HBV混合感染者发生肝癌的机率较大。本研究中试验组患者转氨酶升高的阳性率较高，碱性磷酸酶阳性率也有上升，说明合并感染后肝细胞被进一步破坏，胆管受损加剧。本研究还发现2例患者HBsAg和HBsAb同时阳性，有学者^[11]报道，这是由于HBV发生基因突变，而这增加了肝癌发生的风险，与本研究结论一致。

本研究结果显示，本地区HCV合并HBV感染

的发生率为13.92%，低于国内的相关报道^[12]。可能与人群分布、地域差异等因素有关。虽然HCV基因分型未显示有相关易感性，但混合感染的HBV基因分型中C型阳性率显著高于B型，提示HCV和HBV混合感染以C型HBV感染为主。总之，对于HCV与HBV混合感染机制的探讨需要进行全面的血清学模式研究，需进行大样本持续的深入跟踪，才能得出更加准确的结论。

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- 2 Emara MH, El-Gammal NE, Mohamed LA, et al. Occult hepatitis B infection in egyptian chronic hepatitis C patients: prevalence, impact on pegylated interferon/ribavirin therapy[J]. Virol J, 2010, 7: 324.
- 3 王金桃, 赵宏光, 赵淑芳, 等. 山西省原发性肝癌丙型肝炎病毒乙型肝炎病毒感染状况分析[J]. 中华流行病学杂志, 1999, 20(4): 215-217.
- 4 张琳, 冯国和. 乙型肝炎病毒重叠感染时病毒的相互作用[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1999, 13(3): 255-257.
- 5 杨光, 杨家红, 刘小灵. HCV重叠感染对慢性乙型肝炎患者HBV DNA复制水平和临床预后影响的探讨[J]. 中国医师杂志, 2006, 8(6): 838.
- 6 苏文芳, 郑振光. 慢性乙型肝炎重叠感染后实验指标的变化[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(1): 124.
- 7 毛桂香, 孙彦生. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒重叠感染对乙肝标志的影响及其临床特点[J]. 中国当代医学, 2007, 6(11): 70-71.
- 8 Khattab E, Chemin I, Vuillermoz I, et al. Analysis of HCV co-infection with occult hepatitis B virus in patients undergoing IFN therapy[J]. J Clin Virol, 2005, 33(2): 150-157.
- 9 刘道洁, 刘芳, 谢贤春. 合并乙型肝炎病毒与丙型肝炎病毒重叠感染重症化探讨[J]. 医学理论与实践杂志, 2006, 19(12): 1385-1386.
- 10 吴伟明, 刘雪莲. 丙型与乙型肝炎病毒重叠感染临床分析[J]. 中国社区医师, 2005, 7(19): 20-22.
- 11 徐飞, 牛文彦, 何艳群, 等. HBV感染者HBsAg和HBsAb同时阳性的血清学异常模式的研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 50-53.
- 12 朱庆华. 丙型肝炎合并乙型肝炎病毒重叠感染400例调查[J]. 中国误诊学杂志, 2003, 3(1): 150.

(收稿日期: 2015-02-18)

(本文编辑: 孙荣华)

徐飞, 周淳, 宋淑静, 等. HCV合并HBV感染者血清学指标的相关价值研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 10(1): 66-68.