

丙型肝炎病毒感染至肝硬化的影响因素分析

曹振环 邹梦娜 陈新月

【摘要】 目的 探讨感染丙型肝炎病毒(HCV)的时间、感染途径、性别、肝功、HCV RNA、基因型、肝穿病理、治疗与否等因素对疾病发展至肝硬化的影响。**方法** 351例丙型肝炎患者分为LC组和CHC组,对感染HCV至发展为肝硬化的各种可能影响因素进行统计学分析。**结果** LC组基线AST水平高于CHC组($t = 2.015, P = 0.045$),LC组与CHC组ALT水平无显著差异($t = -1.158, P = 0.248$);LC组HCV RNA水平与CHC组HCV RNA水平无显著差异($t = 0.718, P = 0.473$);基因型1b患者更易发展为肝硬化;感染HCV的时间越长,越容易发展为肝硬化($t = 5.652, P < 0.001$);输血感染HCV的患者自感染HCV至发展为肝硬化所需时间较非输血感染者短($t = -4.439, P < 0.001$);LC组接受抗病毒治疗的患者比率明显低于CHC组($P < 0.001$);LC组与CHC组男女性别构成无差异($P = 0.081$)。**结论** 感染HCV至发展为肝硬化受感染时间,感染途径,AST水平,病毒基因型、治疗与否等因素影响,与ALT水平、HCV RNA、性别关系不显著。

【关键词】 丙型肝炎病毒;感染;影响因素;肝硬化

Factors that influence the progression from chronic hepatitis C virus infection to liver cirrhosis CAO Zhen-huan, ZOU Meng-na, CHEN Xin-yue. Department of Specially Required, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: CHEN Xin-yue, Email: chenxy63050639@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To assess the influence factors such as transfusion, sex, AST, ALT, HCV RNA, HCV genotype, pathology, treat or not on the progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. **Methods** Three hundred and fifty one HCV patients were divided into LC group and CHC group according to having liver cirrhosis or not. **Results** In LC group, the mean time of HCV infection was (16.0 ± 8.2) years, while only (10.1 ± 7.6) years for the patients in CHC group, and the difference was significant between them ($t = 5.652, P < 0.001$). The mean time for blood transfusion and non-transfusion patients to develop to cirrhosis were (13.0 ± 4.4) years and (20.9 ± 10.3) years, respectively

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(5062019)

作者单位:100069 北京,首都医科大学附属北京佑安医院特需科

通讯作者:陈新月, Email: chenxy63050639@yahoo.com.cn

($t = -4.439, P < 0.001$). The mean AST level for patients of LC group and CHC group were (90.9 ± 57.6) U/L and (74.0 ± 64.1) U/L, respectively, the difference between them was significant ($t = 2.015, P = 0.045$). The mean ALT level for patients of LC group and CHC group were (106.9 ± 94.8) U/L and (129.3 ± 153.9) U/L, respectively, the difference between them was not significant ($t = -1.158, P = 0.248$). The patients who had received anti-virus treatments are fewer in LC group than in CHC group, the difference between them was significant ($P < 0.001$). **Conclusions** Our data show that HCV infection through blood transfusion can develop into liver cirrhosis in shorter time. ALT level has no significant correlation with liver fibrosis. HCV RNA titer and sex were found to have no influence on the progression to cirrhosis.

【Key words】 Hepatitis C virus; Infection; Influential factors; Liver cirrhosis

丙型肝炎呈世界性分布,我国一般人群丙型肝炎病毒(HCV)的感染率为3.2%^[1]。丙型肝炎大多症状隐匿,往往多年不能被发现,而在此过程中肝脏的病理改变会逐步进展以致发展为肝硬化(livercirrhosis, LC)或相关性肝癌。因此,研究丙型肝炎患者发展至LC的影响因素显得尤为重要。

本研究对我院慢性HCV感染患者的性别、感染时间、感染途径、肝功、HCV RNA、基因型、肝穿病理、治疗与否等因素进行分析,探讨丙型肝炎患者向LC发展进程中的可能影响因素,为临床判断慢性HCV感染的预后提供依据。

资料与方法

一、病例来源

351例慢性HCV感染患者均为我院2002年12月~2006年9月的住院或门诊患者,其中男198例,女153例,年龄3~76(44.9 ± 14.8)岁,诊断符合2000年西安全国传染病与寄生虫病学术会议修订的诊断标准^[2]。按照临床和(或)肝穿病理,将351例患者分为慢性丙型肝炎组(CHC组)和肝硬化组(LC组),其中CHC组281例,LC组70例。

二、检测方法

HCV RNA的检测使用聚合酶链反应法(达安公司试剂盒)。基因型采取特异性引物HCV-PCR方法进行分析(博润雅公司试剂盒)。

患者感染HCV时间判断:①有明确输血史者按输血时间为HCV感染时间;②非输血感染者按最初临床确诊HCV感染的时间为感染HCV时间。

治疗与否判断:凡应用干扰素+利巴韦林治疗 ≥ 3 个月者判为接受过治疗的患者,其他则判为未经治疗的患者。

三、统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行相关性分析,对于符合正态分布的计量资料采用 t 检验,计数资料采用卡方检验,检验标准为 $P < 0.05$ 。

结 果

一、HCV 感染者的性别对肝硬化的影响

LC 组中男性 33 例(47.1%),女性 37 例(52.9%),CHC 组中男性 165 例(58.7%),女性 116 例(41.3%),对两组患者的性别百分比进行卡方检验,提示无显著统计学差异($P=0.081$)。

二、AST 和 ALT 水平对肝硬化的影响

取患者基线时 AST,ALT 结果,LC 组基线值 AST 为(90.9 ± 57.6)U/L,CHC 组基线值 AST 为(74.0 ± 64.1)U/L,两者之间存在统计学差异($t=2.015, P=0.045$)。LC 组基线值 ALT 为(106.9 ± 94.8)U/L,CHC 组基线值 ALT 为(129.3 ± 153.9)U/L,两者之间无显著统计学差异($t=-1.158, P=0.248$)。

三、HCV RNA 对肝硬化的影响

351 例慢性 HCV 感染患者中,65 例接受了肝组织活检。按照 2000 年病毒性肝炎防治方案,病理诊断为慢性丙型肝炎轻度患者 46 例,中度患者 13 例,重度患者 6 例,其与对应的血清 HCV RNA 含量关系见表 1。

表 1 肝炎严重程度与血清 HCV RNA 含量关系

级别	例数	HCV(\log_{10} 拷贝/ml)
轻度(G1~2 S0~2)	46	4.7 ± 1.5
中度(G3 S1~3)	13	4.8 ± 1.0
重度(G4 S2~4)	6	4.1 ± 1.1

肝脏病理检查,肝炎程度(轻~重)各级之间的血清 HCV RNA 含量无显著性差异($P=0.101$)。

四、HCV 基因型对肝硬化的影响

351 例慢性 HCV 感染者中有 229 例患者曾检测基因型,其中 HCV 1b 型 152 例(66.38%),2a 型 54 例(23.58%),2b 型 5 例(2.18%),1b+2a 型 3 例(1.31%),未分出型的 15 例(6.55%)。余 122 例患者未测基因型。

LC 组患者中有 27 例测出基因型,其中基因型 1b 18 例(66.67%),2a 型 7 例(25.92%),2b 型 2 例(7.41%)(图 1)。CHC 组中有 202 例测出基因型,其中 HCV 1b 型 134 例(66.30%)。两组间 1b 基因型的分布无显著差别,可能与 1b 基因型在所有患者中所占比例均较高有关。

五、HCV 感染途径对肝硬化的影响

对 LC 组的 70 例患者进行分析,其中有过明确输血史者 43 例(61.4%),感染 HCV 至发展为肝硬化的病程为(13.0 ± 4.4)年,而非输血者 27 例(38.6%)感染 HCV 至发展为肝硬化的病程为(20.9 ± 10.3)年,可以看出,通过输血感染 HCV 发展为肝硬化的病程明显短于非输血感染者,两者之间有非常显著的统计学差异($t=-4.439, P<0.001$)。

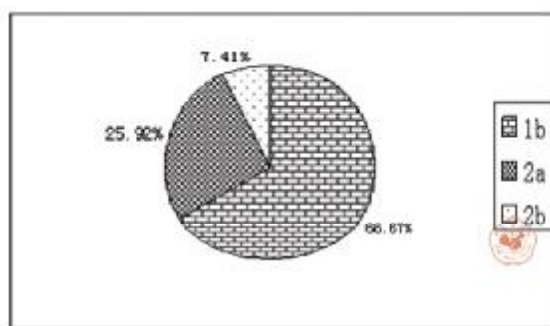


图1 肝硬化患者各基因型所占比例

六、感染 HCV 时间对肝硬化的影响

对 351 例慢性 HCV 感染患者感染 HCV 时间进行分析发现, LC 组感染 HCV 平均时间为 (16.0 ± 8.2) 年, CHC 组感染 HCV 的平均时间为 (10.1 ± 7.6) 年, 表明感染 HCV 时间越长, 越容易发展为肝硬化。对两组患者感染 HCV 的时间进行 t 检验, 提示两者具有非常显著的统计学差异($t = 5.652, P < 0.001$)。

七、是否接受治疗对肝硬化的影响

回顾性分析 351 例患者是否接受过正规的抗病毒治疗, 即干扰素联合利巴韦林治疗至少 3 个月。其中 LC 组患者中有 11 例(15.71%)接受过抗病毒治疗, 59 例(84.29%)未曾接受治疗, CHC 组患者中有 156(55.51%)接受了抗病毒治疗, 125 例(44.49%)未曾接受治疗, 对其百分比进行卡方检验, 提示具有显著统计学差异($P < 0.001$)。

讨 论

HCV 主要通过输血、吸毒、纹身以及医源性等途径传播, 起病隐匿, 有报道称儿童及成人在感染 HCV 后有 60% ~ 80% 患者发展成为慢性携带者, 而在随后的 10 ~ 20 年间又有 20% ~ 30% 患者发展为肝硬化^[3], 其影响因素较多。本文回顾性地分析了本院慢性 HCV 感染者的性别、感染时间、感染途径、肝功、HCV RNA、基因型、肝穿病理、治疗与否等可能影响发展至 LC 的因素, 为临床判断 CHC 的预后提供依据。

大多数肝病、肝损伤时, AST 和 ALT 两者均见升高, 但不平行, 很多学者研究了 AST、ALT 水平与肝脏损伤程度的关系。Zechini 等^[4]认为 ALT 水平与肝损伤的程度有关。我们对 ALT 与 AST 水平是否影响肝硬化进程进行了研究, 结果显示 ALT 水平在两组间无显著统计学差异($t = -1.158, P = 0.248$), 但 LC 组 AST 水平显著高于 CHC 组($t = 2.015, P = 0.045$)。这提示转氨酶活性增高通常只反映肝脏疾病的活动性, 而与肝脏疾病的总体严重程度、预后相关性较差。曾有报道^[5]在慢性 HCV 感染者中, 有约 30% 患者在诊断时其 ALT 水平是正常的, 而且很多人在其后的随访中 ALT 也一直正常, 但肝活检结果却表明他们中有很多人具有明显肝纤维化甚至肝硬化改变。这种结果可能通过以下机制解释: AST 有两种同工酶, 分别位于肝细胞线粒体内(ASTm)和细胞浆基质内(ASTs), 肝细胞病变

较轻,只有细胞膜通透性增加时,细胞浆基质内的 ASTs 和 ALT 释放入血,ASTm 仍然保存,严重肝细胞坏死时,ASTm 也释放入血,使血清 AST 升高幅度较 AST 为大^[6,7]。因此,有无明显肝损伤改变的可能性是不能完全由生物化学预测的。

很多学者研究了 HCV RNA 水平与肝脏损伤程度的关系。一般认为,血清中 HCV RNA 水平高,说明病毒在肝脏中大量复制,可能有持续肝脏损伤危险^[8],但最近有许多 HCV RNA 含量与肝脏病理损伤程度间相互矛盾的报道^[9,10],如 Adinolfi 等^[11]认为,血清 HCV RNA 水平与肝损伤程度有关,高水平的病毒载量与脂肪变性共同作用,可加速肝损伤进展。但有研究结果^[12]表明:HCV RNA 定量检测与肝脏组织炎症活动分级及纤维化分期无关。本研究结果显示肝炎程度(轻~重)各级间的血清 HCV RNA 含量无显著性差异($P=0.101$),更支持后一种结论,即 HCV RNA 水平不能反映肝脏病理改变的程度。提示 HCV 对肝脏的损伤可能是免疫应答所致,但 HCV 并不直接参与慢性丙型肝炎肝损伤的发生。

目前认为,HCV 1b 型与重型肝炎和病情进行性发展有关,占总数的 80%,在失代偿性肝硬化、原发性肝癌和肝移植术后复发的患者中也以 1b 型多见^[13,14]。不同 HCV 基因型导致不同病情演变的机制尚不清楚,推测可能与感染后的病程有关,有回顾性研究发现 1b 型患者的感染病程较长^[15]。本研究发现,已查基因型的 27 例肝硬化患者中基因型 1b 占 66.67%,表明基因型 1b 在慢性肝炎、肝硬化患者中占绝大多数,提示易导致肝细胞损伤。另外,已测基因型的 229 名患者中,1b 型 152 例,占 66.38%,说明我国 HCV 感染者的基因型以 1b 为主。近来发现,HCV 基因型对干扰素治疗应答有明显影响,1b 型患者对干扰素产生持续应答者较少^[16],这就解释了我国 HCV 患者干扰素治疗应答率较低的原因,也提示了检测 HCV 基因型的必要性——不仅可以预测治疗效果,而且可以预示疾病进展。

对感染 HCV 的时间进行分析发现,LC 组 HCV 感染时间显著高于 CHC 组,说明感染 HCV 时间越长,越容易发展至 LC。经输血感染 HCV 者发展为 LC 的时间较非输血途径感染者短,其原因不详^[18],是否与感染时一次进入体内的病毒量有关尚需进一步明确。

干扰素联合利巴韦林是目前公认的 CHC 最有效的病因治疗方法。采取积极有效的抗 HCV 感染治疗,对感染 HCV 后发展为肝硬化的进程有重要影响,可以有效地延缓病情,阻止肝纤维化的发生,与本研究结果一致。

总之,HCV 感染具有非常隐匿的特点,患者常不知不觉就发展至肝硬化甚至肝癌,因此明确 HCV 感染发展至肝硬化的影响因素就显得尤为重要,本文初步探讨了其可能影响因素,力求为临床判断 CHC 的预后提供依据。

参 考 文 献

- 1 庄辉. 重视丙型肝炎的研究. 中华肝病杂志,2004,12:65-66.
- 2 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. 中华肝病杂志,2000,8:324-329.
- 3 Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. Semin Liver Dis. 2004,24 [Suppl 2]:3-8.

- 4 Zechini B, Pasquazzi C, Aceti A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16: 891-896.
- 5 Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology*, 2002, 36: S179-184.
- 6 徐克成. 血清同工酶测定诊断肝病的进展. 国外医学消化系统疾病分册, 1981, 1: 79.
- 7 徐克成, 孟宪储. 肝脏疾病血清酶试验的进展. 中华内科杂志, 1987, 26: 76.
- 8 Ribeiro RM, Layden-Almer J, Powers KA, et al. Dynamics of alanine aminotransferase during hepatitis C virus treatment. *Hepatology*, 2003, 38: 509-517.
- 9 Lee YS, Yoon SK, Chung ES, et al. The relationship of histologic activity to serum ALT, HCV genotype and HCV RNA titers in chronic hepatitis C. *J Korean Med Sci*, 2001, 16: 585-591.
- 10 McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL, et al. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 1516-1522.
- 11 Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, et al. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*, 2001, 46: 1677-1683.
- 12 王敏, 乐晓华, 韩红星, 等. HCV-RNA 病毒载量和肝脏病理的关系. 实用医学杂志, 2006, 22: 1513-1514.
- 13 Zein NN, Poterucha JJ, Wicksner RH, et al. Hepatocellular carcinoma in patients infected with different hepatitis C genotypes. *Gastroenterology*, 1995, 108(suppl): A1207(abstract).
- 14 Gordon FD, Zein NN, Poterucha JJ, et al. Hepatitis C genotype 1b in liver transplant recipients is associated with an increase in incidence and severity of recurrence. *Gastroenterology*, 1995, 108(suppl): A1074(abstract).
- 15 Pol S, Thiers V, Noursbaum JB, et al. The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. *Gastroenterology*, 1995, 108: 581-583.
- 16 Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1995, 22: 1050-1056.
- 17 Rumi MG, De Filippi F, Donato MF, et al. Progressive hepatic fibrosis in healthy carriers of hepatitis C virus with a transaminase breakthrough. *J Viral Hepat*, 2002, 9: 71-74.

(收稿日期: 2008-05-14)

(本文编辑: 温少芳)

曹振环, 邹梦娜, 陈新月. 丙型肝炎病毒感染至肝硬化的影响因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(1): 38-43.