

河北省固安县北斜村 HCV 感染者 三年随访研究

唐时幸¹ 孙德贵² 陈万荣¹ 赵秋敏¹ 张 华¹ 张习坦¹

摘要 笔者对42例抗-HCV阳性者进行了三年随访研究,发现血清ALT异常者占18.1%~26.2%,HCV RNA阳性率为80%。三年间抗-HCV年阴转率仅0.95%,抗-HCV抗体几何平均滴度(GMT)160左右,1991年和1994年检测结果表明抗-HCV GMT值无显著差异,抗体滴度与血清ALT水平以及HCV RNA无关。

关键词 丙型肝炎病毒 抗-HCV 随访研究

A Three-Year Follow-up Study of Hepatitis C Virus Infected Individuals from Beixie Village, Gu-an County, Hebei Province, China Tang Shi-xing, Sun De-qui, Chen Wan-rong, et al. Department of Epidemiology, Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071

Abstract A total number of 42 anti-HCV positive individuals from Beixie village, Gu-an county, was followed for three years to study the dynamic change of alanine aminotransminase (ALT), anti-HCV titers as well as HCV RNA in serum. Research results showed that 18.1% to 26.2% of the individuals exhibited a rise in ALT values while the positive rate of HCV RNA was 80%. The yearly negative seroconversion rate of anti-HCV was only 0.95%. The geometric mean titer (GMT) of anti-HCV was around 160 and showed no significant difference between the paired serum samples collected in 1991 and in 1994. There were no statistical associations between the GMT value of anti-HCV and ALT level as well as HCV RNA in serum.

Key words Hepatitis C virus Anti-HCV Follow-up study

丙型肝炎病毒(HCV)是单股正链RNA病毒,主要通过血液途径传播,是输血后肝炎的主要病原体^[1]。我国职业献血,尤其是单采血浆还输红细胞的献血员(简称单采浆血员)HCV感染率高达30%^[2],1985年河北省固安县单采浆血员中曾爆发丙型肝炎(HC)流行^[3]。1991年12月我们曾在流行过HC的固安县北斜村进行了横断面调查,发现HCV感染率为12.1%,20岁以上成年人HCV感染率高达20.6%,抗-HCV阳性者HCV RNA阳性率为84%。为了探讨HCV感染者

抗-HCV抗体、血清HCV RNA以及肝功能的动态变化情况,我们于1994年5月再次对该村部分HCV感染者进行了随访研究,现将结果报告如下。

材料与方 法

一、研究对象和方法:1991年我们曾对北斜村1岁以上人群663人进行了检测,抗-HCV阳性者80人,平均年龄 33.0 ± 9.1 岁,男:女为1.6:1。此次,我们从上述抗-HCV阴性者中随机选择了42人作为随访研究对象,平均年龄 34.9 ± 9.3 岁,男:女为1.2:1。分别抽外周静脉血5ml,分离血清后检测ALT、抗-HCV和HCV RNA。并着重调查了1991年12

1 军事医学科学院微生物流行病学研究所 北京 100071

2 北京医科大学公共卫生学院

月后的献血情况, 结果上述抗-HCV 阳性者均否认1991年12月后曾献血。

二、检测方法:

1. 血清 ALT 检测: 改良金氏法, >130U 为异常。

2. 抗-HCV 检测: ELISA 方法, 试剂为本室制备, 包被抗原为 HCV 合成多肽, 分别选自 HCV 结构区 C (CP1和 CP2) 与非结构区 NS4, 其氨基酸序列为: CP1aa5-46 PKP QRKTKRNTNRRPQDVKFPGGGQIVGG VYLLPRRGPRLGV; CP2aa39-80 RRGP RLGVRATRKTSESRQPRGRRQPIPKAR RPEGRTWAQPGY; NS4aa1694-1735IIP DREVLRYREFDEMEECSQHLPYIEQGMM LAEQFKQKALGLL。

待检血清作1:10稀释, OD 样品/临界值 $CO \geq 1$, 重复测定后仍 ≥ 1 者为抗-HCV 抗体阳性, 否则为抗-HCV 阴性。我们分别用 HCVCP1、CP2、NS4或混合抗原 (CP1+CP2+NS4) 包被, 检测抗 HCV-CP1、抗 HCV-CP2、抗 HCV-NS4或抗-HCV 抗体。血清抗-HCV 抗体滴度测定系采用 HCV 混合抗原包被, 待测血清从1:10开始, 做倍比稀释, 抗-HCV 阳性的最高血清稀释度为抗-HCV 抗体滴度 (titer)。n 份血清抗-HCV 抗体滴度 X^n 的倒数相乘再开 n 次方, 为抗体几何平均滴度 (GMT), 计算公式为: $GMT 值 = (X_1 \cdot X_2 \dots X_n)^{1/n}$ 。GMT 值差别的统计学检验略。

3. HCV RNA 检测: 采用反转录多聚酶链反应方法 (RT-PCR), 引物选自 HCV5' 非编码区, 检测方法见参考文献^[4]。

结 果

一、血清 ALT、抗-HCV 和 HCV RNA 的动态变化:

1. 血清 ALT 的变化: 1991年和1994年检测, 抗-HCV 阳性者中 ALT 异常者分别占 26.2%和 18.1%, ALT 年转正常率为 25.5%, 同时 ALT 年转异常率为 5.2%, 还有 4 名 HCV 感染者两次检测 ALT 均异常,

说明 HCV 感染者 ALT 异常率为 18.2%~26.2% (表1)。

表1 三年间血清 ALT 的变化情况

指标	1991年	观察人数	人年数*	1994年		ALT 年转化率 (%)	
				异常	正常	转正常	转异常
ALT	异常	11	27.5	4	7	25.5	
	正常	31	77.5	4	27	5.2	
合计		42	105.0	8	34		

*: 实际观察2.5年

2. 抗-HCV 抗体及其滴度的变化: 从表2可以看出, 抗-HCV 年阴转率仅为 0.95%。所检测的三种抗体中, 抗 HCV-CP2 的年阴转率较低, 为 0.95%, 抗 HCV-CP2 和抗 HCV-NS4 的年阴转率分别为 3.1%和 4.1%。1991年检测抗 HCV-CP1 和抗 HCV-NS4 阴性的各 3 份标本, 此次检测各有 1 份标本转为阳性。

表2 抗-HCV 抗体年阴转率

1991年检测结果	例数	人年数*	1994年抗 HCV 检测		年转阴率 (%)
			(+)	(-)	
抗-HCV(+)	42	105.0	41	1	0.95
抗 HCV-CP1(+)	39	97.5	36	3	3.08
抗 HCV-CP2(+)	42	105.0	41	1	0.95
抗 HCV-NS4(+)	39	97.5	35	4	4.10

* 实际观察2.5年

1991年与1994年血清抗-HCV 的 GMT 分别为 165.6 和 160.0, 两次检测抗体滴度完全相同的占 47.6% (20/42), 相差 2 倍、4 倍和 8 倍以上的分别占 23.8% (10/42)、19.1% (8/42) 和 9.5% (4/42)。两次检测标本的抗-HCV 滴度无显著性差异 ($\chi^2 = 0.0455, P > 0.05$)。

3. HCV RNA 的变化: 从表3可以看出, 1991年和1994年抗-HCV 阳性血清标本 HCV RNA 阳性率均为 80% (20/25), 三年间 HCV RNA 年阴转率为 4.0%, 同时 HCV

RNA 年阳转率高达16.0%。

表3 三年间血清 HCV RNA 的变化

指 标	1991年	观察 人年		1994年		HCV RNA 年 转化率 (%)	
		人数	数*	异常	正常	转正 常	转异 常
HCV RNA	异 常	20	50.0	18	2	4.0	
	正 常	5	12.5	2	3		16.0
合 计		25	62.5	20	7		

* 实际观察2.5年

二、抗-HCV 滴度与血清 ALT、HCVRNA 的关系：经 *t* 检验证实，1991年与1994年两次检测结果均表明抗-HCV 滴度与血清 ALT 水平和 HCV RNA 无显著相关。*P* 值均 >0.05 。

讨 论

笔者研究对象绝大多数因献血浆感染 HCV，献血时间大多在5年前，部分 HCV 感染者甚至早在1985年该县爆发 HC 流行时即已发病，且1991年和1994年两次检测 HCVRNA 阳性率均为80%，说明这些抗-HCV 阳性者大多数为 HCV 慢性感染者。笔者间隔三年的随访研究发现，血清 ALT 异常率为18.1%~26.2%，HCV RNA 阳性率为80%。两次检测中 ALT 异常或 HCV RNA 阳性者可能转为 ALT 正常或 HCV RNA 阴性，反之亦然；部分 ALT 异常或 HCV RNA 阳性者也可能没有变化。由于检测次数太少，难以确定是因血清 ALT 或 HCV RNA 的持续异常抑或间歇性异常所致。但至少说明慢性 HCV 感染者血清，如存在高比例的 ALT 异常和 ALT 的反复波动，以及 HCV 病毒血症和 HCV RNA 的持续或间歇性阳性，是慢性 HCV 感染者的一个重要特征^[5,6]。

笔者发现，慢性 HCV 感染者抗-HCV 年阴转率仅0.95%，三年间抗体几何平均滴度分别为165.6和160.0，没有显著性差异，说明抗-HCV 是反映慢性 HCV 感染的一个较稳定的指标。就抗-HCV GMT 值而言，最高的为2560，最低的仅10，相差256倍，但抗-HCV 滴度与血清 ALT 水平以及 HCV RNA 无明显相关，提示感染 HCV 后肝细胞损伤程度以及 HCV 病毒血症与抗-HCV 滴度无关，这也间接说明 HCV 感染者肝细胞损伤可能是病毒本身的细胞毒作用或 HCV 所致的细胞免疫，即杀伤性 T 淋巴细胞介导的杀伤作用，而并非抗-HCV 体液免疫所致^[7]。

参 考 文 献

- 1 Alter M J. Review of serological testing for hepatitis C virus infection and risk of posttransfusion hepatitis C. Arch Pathol Lab Med, 1994, 118:342.
- 2 唐时幸, 马贤凯, 张习坦, 等. 我国部分地区献血员 HCV 感染的血清流行病学研究. 中华流行病学杂志, 1993, 14(5):271.
- 3 孟宗达, 孙永德, 陈淑芬, 等. 单采浆献血员中流行丙型肝炎爆发的血清学调查报告. 中华医学杂志, 1990, 24(3):193.
- 4 唐时幸, 马贤凯, 孟庆华, 等. HCV 多聚酶链扩增反应检测及其基因分型方法的建立. 肝脏病杂志, 1994, 2(1):33.
- 5 Alter H J, Purcell R H, Shin J W, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. New Engl J Med, 1989, 321:1494.
- 6 Weiner A J, Kuo G, Bradley D W, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. Lancet, 1990, 335:1.
- 7 Koziel M J, Dudley D, Wong J T, et al. Intrahepatic cytotoxic T Lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis. J Immunol. 1992, 149:3339.

(收稿: 1995-07-04 修回: 1995-09-26)