

中国丙型肝炎病毒基因型分布

苏迎盈 刘慧鑫 汪宁

【摘要】 目的 分析中国丙型肝炎病毒(HCV)基因型的分布及变化趋势。方法 计算机检索1994年以来中国医院知识库(CHKD)、1998年以来万方数据资源系统、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)以及PubMed数据库,并结合文献追溯方法,收集国内HCV基因分型的相关文献。相同HCV亚型分别按地区、研究时间、人群分组,并进行简单数量合并,计算百分比。结果 共纳入文献140篇(共168条记录)。不同地区HCV基因型存在差异,其中北方地区基因型较单一,以1b和2a型为主;南方地区HCV基因型种类较多,以1b型为主,2a、3a、3b及6a型各自占较大比例。早期HCV基因型较单一,随着时间推移,1b及2a亚型逐渐减少,而3a、3b及6a亚型逐年增加,亚型类型逐年增多。有偿献血人群1b、2a亚型所占比例较高;吸毒人群HCV基因亚型较多,3型(3a、3b亚型)及6a亚型所占比例较大,且有逐渐向普通人群扩散趋势。结论 中国流行最广泛的HCV基因亚型为1b及2a,且分布地区差异较大,并随时间的推移,基因型分布产生较大变化。

【关键词】 丙型肝炎病毒; 基因型; 系统综述

Hepatitis C virus genotypes in China: a systematic review SU Ying-ying, LIU Hui-xin, WANG Ning. National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: WANG Ning, Email: wangnbj@163.com

【Abstract】 Objective To provide information on the geographical distribution of hepatitis C virus (HCV) genotype and subtypes in the Chinese population. **Methods** A comprehensive search was carried out in CHKD (China Hospital Knowledge Database), Wanfang (Chinese), CBMdisc and PubMed databases to identify all the papers being published on HCV genotypes/serotypes and subtypes in China. All studies were grouped according to the sites, period and objects of the studies, to analyse the distribution of HCV genotype. **Results** A total of 140 studies were included in this Meta-analysis program, which contained 168 records. We found that the predominate genotypes in China were 1b and 2a subtype, and the distributions of HCV subtypes were different in the western or southern parts of the country. Subtypes 3a, 3b and 6a had been significantly increased along with the decrease of subtypes 1b and 2a. There were various HCV subtypes among injection drug users with subtypes 3a, 3b and 6a found among them. **Conclusion** The distribution of HCV genotypes and subtypes in the Chinese population had changed significantly.

【Key words】 Hepatitis C virus; Genotype; Systematic review

自1989年首次分离到丙型肝炎病毒(HCV)目前已经成为全球慢性肝脏疾病的主要原因之一^[1]。据WHO估计^[2],全球HCV的感染率为3%,估计约1.7亿人感染,每年新发丙型肝炎约3.5万例。HCV遗传变异性可分为6种基因型,每种基因型又分别可以分为多种基因亚型,各型核酸序列之间相差31%~35%,而亚型序列之间相差约20%~25%^[3,4]。基因分型不仅有助于了解相关HCV演变及流行的分布,也有助于了解丙型肝炎的危险因素以及肝脏

疾病的进展情况^[5]。HCV基因分型在流行病学研究和临床治疗上均有重要作用。本研究对我国HCV基因分型的文献进行系统综述,以了解我国HCV基因型分布及其变化。

资料与方法

1. 文献检索:对电子检索数据库如1994年后的中国医院知识库(CHKD)、1998年后的万方数据资源系统、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)以及PubMed进行检索,检索式的中文自由检索词为丙型肝炎、丙肝、丙型病毒性肝炎、基因型、基因分型,英文自由检索词为hepatitis C virus、genotype、China(以上检索词分别以and或or进行连接)。检索时

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.01.019

作者单位:102206 北京, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

通信作者:汪宁, Email: wangnbj@163.com

间截止至2012年7月。为防止漏检,同时分析文献的参考文献。

2. 文献筛选:

(1)纳入标准:①研究限在中国地区进行;②采用国际公认的Simmonds HCV基因命名系统;③提供各基因型的原始数据。

(2)排除标准:①调查对象为HIV/HCV或HBV/HCV混合感染;②HCV未能分出亚型;③报道信息太少、数据不全;④重复发表的文献。

3. 数据提取及分析:应用Access 2007软件建立数据库,对于符合标准的文献进行以下信息的提取:第一作者及发表年份、研究时间、研究地点、样本来源、HCV RNA检测方法、HCV分型区域、样本量、抗-HCV阳性数、HCV RNA阳性数、成功分型数、各亚型数;由于分析的数据为构成比数据,所以仅对相同的HCV亚型数分别按地区、研究时间及样本来源进行简单数量合并,据此计算分组后HCV亚型的构成比(%)。

结 果

1. 文献筛选:共纳入文献140篇(中文115篇,英文25篇),包含168条记录,其中1995—2000年17篇、2001—2010年84篇、2011—2012年39篇。文献筛选流程见图1。

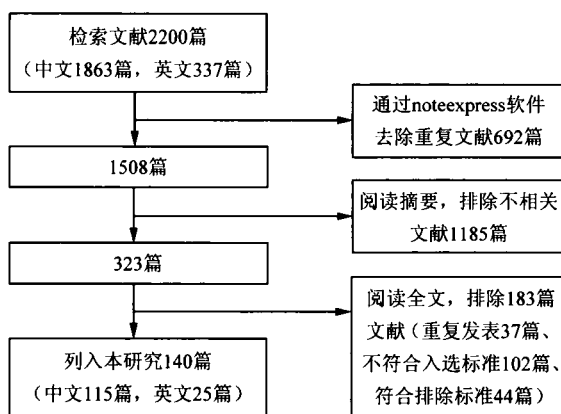


图1 文献筛选流程图

2. 纳入文献的基本特征:140篇文献研究地点覆盖全国27个省(市、自治区),其中118篇(84.0%)样本来自医院,其余文献样本来源为吸毒人群、既往有无偿献血人群及无偿献血人群等,共19 598例HCV感染者。HCV基因分型区域多数选择5'端非编码区,其次为NS5区及核心区。

3. 基因型地区分布:我国HCV流行最广泛的亚型为1b及2a,但不同地区基因型存在差异(表1和图

2)。其中东北地区HCV基因型分布较少,主要有3种亚型流行,以1b亚型为主,2a以及1b/2a混合型次之;西北、华北、华中及华南地区仍以1b亚型为主,2a次之,但存在3a、3b及6a亚型的分布。西南地区HCV基因型除5型未见报道以外,均有分布,其中以1b型为主,3b及3a次之。华南地区6种HCV基因型均有分布,主要亚型以1b型为主,6a型次之,且6a亚型主要分布于珠江三角洲地区,2b亚型为第三位基因型。

表1 我国HCV主要基因型构成比(%)的地区分布

省份	1b型	2a型	3a型	3b型	6a型	混合型	其他型	未分型
北京	70.9	20.0	0.7	0.9	0.3	4.4	2.3	0.6
河北	71.9	20.2	-	-	-	6.4	-	1.5
山西	68.0	9.5	0.3	0.3	-	5.0	0.3	16.6
辽宁	57.3	34.8	4.9	-	-	1.8	1.2	-
吉林	41.2	27.7	0.1	-	-	1.6	27.0	2.4
黑龙江	45.0	34.4	3.9	0.6	-	2.8	7.8	5.6
上海	74.9	9.0	3.0	1.1	1.6	3.8	1.5	5.1
江苏	74.3	7.2	3.1	1.9	0.8	9.6	1.8	1.3
浙江	66.2	9.8	2.9	4.0	2.4	12.6	1.2	1.0
安徽	69.9	14.0	-	-	-	10.0	0.9	5.2
福建	78.5	6.2	2.1	1.4	5.5	4.5	0.3	1.4
江西	67.3	8.0	2.7	1.4	6.6	13.5	0.5	-
山东	61.8	26.9	2.5	1.3	0.1	3.5	3.4	0.4
河南	72.2	19.3	-	-	-	6.7	1.3	0.4
湖北	30.5	7.6	1.3	11.3	35.1	1.3	6.3	6.6
湖南	56.8	9.3	6.8	12.3	13.0	-	-	1.9
广东	48.3	7.9	6.5	3.6	22.0	1.6	3.1	6.9
广西	10.3	1.9	8.0	25.5	35.7	-	14.8	3.8
重庆	36.3	13.2	12.1	17.5	15.0	0.9	1.3	3.7
贵州	36.5	1.4	15.1	20.0	19.0	2.4	2.6	2.9
云南	21.5	6.7	16.0	39.2	5.3	3.0	6.2	2.1
陕西	65.0	19.5	2.0	2.0	1.2	2.4	6.5	1.2
甘肃	52.4	25.7	3.0	0.3	-	7.8	10.3	0.5
青海	60.0	35.0	-	-	-	-	-	5.0
新疆	57.6	11.9	4.3	2.7	0.6	4.3	8.2	10.4
香港	55.6	2.8	4.1	0.4	30.1	0.5	0.1	6.4
台湾	46.3	29.1	1.0	0.1	2.3	5.8	5.4	10.1
全国	53.5	14.2	4.8	5.9	9.5	3.9	5.3	2.9

注:-为文献中报告未发现此基因型

4. 基因型时间分布:140篇文献中有112篇提供研究进行的时间。研究时间为1993—2011年。本研究将此时间分6个阶段(-1996、1997—1999、2000—2002、2003—2005、2006—2008、2009—2011)进行分组分析。由图2可见,我国早期HCV基因型较单一,主要为3种基因型,即1b、2a及混合型(混合型中以1b/2a占绝大多数),随着时间推移,HCV 1b亚型及2a亚型逐渐减少,而3a、3b及6a亚型逐年增加;除这些主要基因型外,早期其他亚型以2b及1a为主,近年来2b、4a、5a、6b、6n等亚型也逐渐出现,总类型逐年增多(图3)。

5. 基因型人群分布:将入选文献按研究对象(有

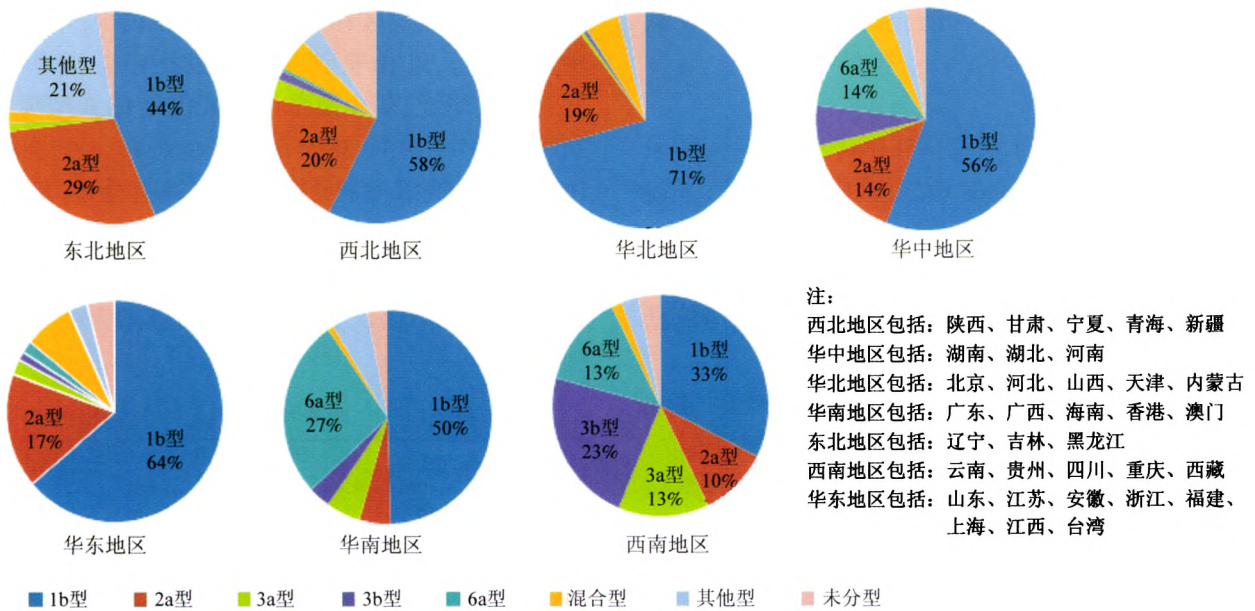


图2 我国HCV主要基因型地区分布

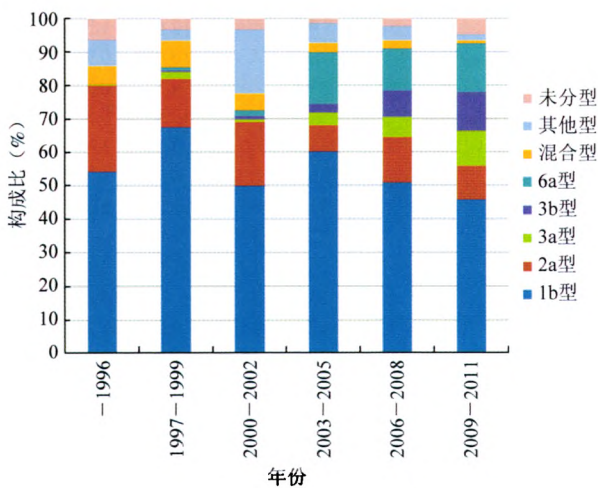


图3 我国HCV基因型按研究时间的分布

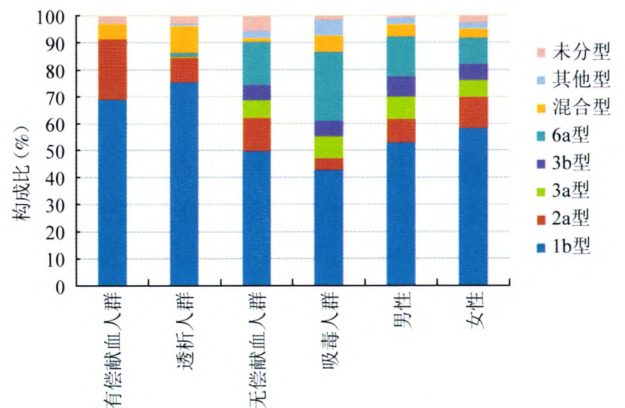


图4 我国HCV基因型的人群分布

有偿献血人群、无偿献血人群、透析人群、吸毒人群)进行分类分析,且对不同性别丙型肝炎基因型数据进行分析。其中研究对象为有偿献血人群文献6篇,无偿献血人群文献10篇,透析人群文献8篇,吸毒人群文献17篇,提供不同性别丙型肝炎基因型原始数据的文献19篇。如图4所示,有偿献血人群及透析人群HCV基因型较单一,而吸毒人群HCV基因型种类较多,较有偿献血人群1b、2a亚型所占比例低,而3型(3a、3b亚型)及6a亚型所占比例较大;无偿献血人群HCV基因型种类和吸毒人群接近,存在一定比例的3a、3b及6a亚型流行,但1b、2a所占比例较吸毒人群高。男性中HCV3a、3b及6a亚型所占比例较女性高。

讨论

HCV基因型及亚型在不同地区存在很大差异,全球主要流行的基因型为1、2、3型,但流行的主要地区各不相同。基因1型主要在南美洲及北美洲等国家流行,在美国大约73%的病例感染1型丙型肝炎,其中1a亚型占54%,1b型占40%,其他基因型较少见^[6];同美国类似,墨西哥主要的基因型为1a型,其次为1b型^[7]。基因3型(主要为3a亚型)分布于东南亚国家,如巴基斯坦一次大样本调查中3a亚型占总数的74.2%,其次为3b亚型(10.9%)^[8]。基因4型主要存在于非洲及中东地区^[9],尤其在HCV流行最高的埃及,超过90%的病例感染HCV 4型^[10]。基因5型及6型仅在局部地区流行,其中5型仅在南非地区流行^[11],6型是越南及其周边地区的主要基因型^[12]。

本次分析表明,我国 HCV 基因型以 1b、2a 亚型多见。北方地区基因型较单一,以 1b 和 2a 为主^[13],南方地区 HCV 基因型种类较多,以 1b 型为主,2a、3a、3b 及 6a 型各自占较大比例。但一些地区的基因型分布较为特殊,如云南省以 3b 亚型为主,与雷华等^[14]研究结果一致。在广东及香港地区的吸毒人群中主要为 6a 亚型,在普通人群中,6a 亚型取代 2a 成为第二亚型^[15,16]。

由于普遍实施系统化的血液及血制品筛查,使得输血相关感染降低及注射吸毒人群的增加,导致注射吸毒人群感染率增加及移民等相关因素的影响,近年很多国家报道了 HCV 主要基因型的转变,如在欧洲及美国、巴基斯坦等地区,1b 亚型所占比例逐年下降,3a 亚型所占比例逐年上升^[17-19],而我国 HCV 基因型分布同样处于变化中。随着时间的推移,我国 HCV 1b 及 2a 亚型逐渐减少,3a、3b 及 6a 亚型逐年增加,且亚型类型逐渐增加,相继发现 2b、4a、5a、6b、6n 等罕见亚型。该变化在西南以及华南地区尤为明显。云南省 HCV 基因型由 2005 年以前以 1b 型为主、3b 型次之的分布^[20],转变成为近 5 年来以 3b 亚型为主,3a 亚型次之,且出现 6a 亚型并逐年增加^[14,21,22]。重庆地区与之类似。广州地区 6a 亚型从 2002 年调查的排序第三位^[23],到 2006—2009 年逐渐取代 2a 位列第二^[24],并在 2011 年的一次调查中,成为广东地区吸毒人群中第一位基因亚型^[25]。广州周边地区,如广西、江西、福建、湖北(武汉)等地,6a 型逐年增多,且成为主要基因型^[26,27]。

我国不同人群的 HCV 基因型分布存在较大差异。有偿献血人群主要集中于 20 世纪 90 年代, HCV 感染较早,因此 HCV 基因亚型较单一,主要为 1b 亚型^[28]。HCV 3 型及 6 型主要在吸毒人群中流行,但在无偿献血人群中也存在一定的比例^[29,30],说明在我国 HCV 正从高危人群向普通人群扩散。

目前至少有 4 种不同的 HCV 基因型命名系统,分别为 Okamoto、Cha、Kanazawa 和 Simmonds^[31]。我国在 20 世纪 90 年代关于 HCV 基因型研究的文献主要采用 Okamoto 的 IV 型分类法,仅相当于 Simmonds 基因分型中的 4 个亚型(1a、1b、2a、2b),未能涵盖 HCV 所有的基因型别,因此本研究主要针对采用国际公认的 Simmonds HCV 基因命名系统的文献进行分析。但纳入的文献中,仍有部分文献仅针对特定的亚型进行分型,因此不排除我国 HCV 基因型的时间分布趋势是由于 HCV 基因分型技术的进步所致。

由于我国目前对于丙型肝炎基因型的研究限于

医院,研究对象来源多为医院病例,且丙型肝炎存在较长的无症状期,研究中存在选择偏倚,并不能够真实反映我国 HCV 基因型的分布,有必要在今后的研究中,调查高危人群、重点人群及普通人群的 HCV 感染状况,以便更好了解我国 HCV 基因型的分布及变化。

参 考 文 献

- [1] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989, 244(4902):359-362.
- [2] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(9):558-567.
- [3] Choo QL, Richman KH, Han JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(6):2451-2455.
- [4] Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 2005, 42(4):962-973.
- [5] Dal Molin G, Ansaldi F, Biagi C, et al. Changing molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in Northeast Italy. *J Med Virol*, 2002, 68(3):352-356.
- [6] Blatt LM, Mutchnick MG, Tong MJ, et al. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat*, 2000, 7(3):196-202.
- [7] Panduro A, Roman S, Khan A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in west Mexico. *Virus Res*, 2010, 151(1):19-25.
- [8] Butt S, Idrees M, Akbar H, et al. The changing epidemiology pattern and frequency distribution of hepatitis C virus in Pakistan. *Infect Genet Evol*, 2010, 10(5):595-600.
- [9] Smith DB, Pathirana S, Davidson F, et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J Gen Virol*, 1997, 78(Pt 2):321-328.
- [10] Ray SC, Arthur RR, Carella A, et al. Genetic epidemiology of hepatitis C virus throughout Egypt. *J Infect Dis*, 2000, 182(3):698-707.
- [11] Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol*, 1993, 74(Pt 11):2391-2399.
- [12] Pham DA, Leuangwutiwong P, Jittmittraphap A, et al. High prevalence of Hepatitis C virus genotype 6 in Vietnam. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2009, 27(2-3):153-160.
- [13] Chen YD, Liu MY, Yu WL, et al. Hepatitis C virus infections and genotypes in China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2002, 1(2):194-201.
- [14] Lei H, Dai JY, Bai BL, et al. Hepatitis C virus genotype of HCV patients in Kunming. *Chin Hepatol*, 2011, 16(1):48-49. (in

- Chinese)
- 雷华,戴静毅,柏保利,等. 昆明地区丙型肝炎患者基因分型及其临床意义. 肝脏, 2011, 16(1):48-49.
- [15] Fu Y, Qin W, Cao H, et al. HCV 6a prevalence in Guangdong province had the origin from Vietnam and recent dissemination to other regions of China: phylogeographic analyses. *PLoS One*, 2012, 7(1):e28006.
- [16] Zhou DX, Tang JW, Chu IM, et al. Hepatitis C virus genotype distribution among intravenous drug user and the general population in Hong Kong. *J Med Virol*, 2006, 78(5):574-581.
- [17] Esteban JI, Saulea S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*, 2008, 48(1):148-162.
- [18] Rosen HR, Chou S, Sasaki AW, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C infection in U.S. veteran liver transplant recipients: evidence for decreasing relative prevalence of genotype 1b. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(10):3015-3019.
- [19] Brant LJ, Ramsay ME, Tweed E, et al. Planning for the healthcare burden of hepatitis C infection: hepatitis C genotypes identified in England, 2002-2007. *J Clin Virol*, 2010, 48(2):115-119.
- [20] Li Z, Gao YH, Tai H, et al. Hepatitis C virus genotypes in Yunnan province. *Chin J Infect Dis*, 2007, 25(4):246-247. (in Chinese)
李峥,高玉红,台虹,等. 云南省丙型肝炎病毒基因的分型. 中华传染病杂志, 2007, 25(4):246-247.
- [21] Wang M, Zhou Y, Chen F, et al. Sequencing and genotyping of the partial gene of HCV among volunteer blood donors in Yunnan and Shanxi province, China. *Chin J Blood Transfus*, 2009(11):875-879. (in Chinese)
王敏,周源,陈帆,等. 云南和山西无偿献血人群HCV部分基因的核苷酸序列测定及基因分型. 中国输血杂志, 2009(11):875-879.
- [22] Tao J, Liu J, Pu D, et al. Efficacy of interferon alpha with ribavirin for treatment of chronic hepatitis C. *Chin J Hepatol*, 2011, 19(9):683-685. (in Chinese)
陶剑,刘俊,普冬,等. 干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者的疗效. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(9):683-685.
- [23] Lu L, Nakano T, He Y, et al. Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants. *J Med Virol*, 2005, 75(4):538-549.
- [24] Huang HH, Zhou YP, Yang J, et al. HCV genotypes and subtypes in Guangdong area determined by sequence analysis of HCV highly conserved region and phylogenetically informative region. *Guangdong Med J*, 2010, 31(7):825-828. (in Chinese)
黄辉红,周元平,杨洁,等. 联合分析HCV种属信息区和高度保守区序列确定广东地区HCV基因型和亚型. 广东医学, 2010, 31(7):825-828.
- [25] Lao Q, Xu R, Wang M, et al. The correlation of HCV genotypes and viral loads among volunteer blood donors in Guangzhou. *Chin J Immunol*, 2012, 28(3):242-245. (in Chinese)
廖峭,许茹,王敏,等. 广州无偿献血人群中丙型肝炎抗体阳性者HCV基因型与病毒载量的关系. 中国免疫学杂志, 2012, 28(3):242-245.
- [26] Tan Y, Wei QH, Chen LJ, et al. Molecular epidemiology of HCV mono-infection and HIV/HCV coinfection in injection drug users in Liuzhou, Southern China. *PLoS One*, 2008, 3(10):e3608.
- [27] Peng JS, Wang X, Liu MQ, et al. Genetic variation of hepatitis C virus in a cohort of injection heroin users in Wuhan, China. *Virus Res*, 2008, 135(1):191-196.
- [28] Shi XM, Mei ZQ, Gao JH, et al. A cross-sectional survey on hepatitis C virus infection among residents aged 18-59 years in a former commercial blood donating community, Shanxi province. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(11):864-867. (in Chinese)
施小明,梅志强,高建华,等. 山西省某既往有偿献血地区18~59岁村民丙型肝炎病毒感染的横断面研究. 中华流行病学杂志, 2005, 26(11):864-867.
- [29] Zhou Y, Wang X, Mao Q, et al. Changes in modes of hepatitis C infection acquisition and genotypes in southwest China. *J Clin Virol*, 2009, 46(3):230-233.
- [30] Chan DP, Lee SS, Lee KC. The effects of widespread methadone treatment on the molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in Hong Kong. *J Med Virol*, 2011, 83(7):1187-1194.
- [31] Gao YH, Li Z, Tai H. Advance on HCV genotyping method. *Int J Lab Med*, 2006, 27(10):908-910. (in Chinese)
高玉红,李峥,台虹. 丙型肝炎病毒基因分型方法研究进展. 国际检验医学杂志, 2006, 27(10):908-910.

(收稿日期:2012-08-17)

(本文编辑:张林东)