

江苏省句容市既往有偿献血人群慢性丙型肝炎重度肝纤维化影响因素研究

姚轶男 黄鹏 陈红波 张磊 陈明珠 喻荣彬

211166 南京医科大学公共卫生学院流行病学系(姚轶男、黄鹏、张磊、陈明珠、喻荣彬); 212400 句容市人民医院感染科(陈红波)

通信作者:喻荣彬, Email:rongbinyu@njmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.01.009

【摘要】 目的 探索既往有偿献血人群慢性丙型肝炎患者严重肝纤维化发生的影响因素,以便对可能发展成为严重肝纤维化的病例进行早期干预治疗,降低病死率。**方法** 2015年3—5月对江苏省句容市年龄 ≥ 50 周岁且居住 ≥ 5 年者进行横断面调查,筛查出既往有偿献血途径感染慢性丙型肝炎的患者作为研究对象。应用EpiData 3.10软件和Stata 12.0软件对数据进行录入及统计学分析。采用描述性统计分析方法比较性别、文化程度、实验室生化指标、是否合并乙型肝炎感染等组间发生严重肝纤维化的差异,采用单因素和多因素logistic回归分析相关因素与严重肝纤维化发生的关系。肝纤维化诊断采用FIB-4指数法。**结果** 共纳入慢性丙型肝炎患者719例,其中肝纤维化285人;男性占21.84%,女性占78.16%。多因素logistic回归分析结果显示,文化程度高($OR=0.65, 95\%CI: 0.47 \sim 0.90$)和接受抗病毒治疗($OR=0.33, 95\%CI: 0.22 \sim 0.49$)者发生严重肝纤维化风险较低,FPG高($OR=1.80, 95\%CI: 1.19 \sim 2.77$)和白细胞计数异常($OR=2.77, 95\%CI: 1.95 \sim 3.90$)者发生严重肝纤维化的风险较高。**结论** 丙型肝炎患者严重肝纤维化的发生受到诸多因素的影响。其中文化程度高和抗病毒治疗是慢性丙型肝炎患者发生严重肝纤维化的保护因素,FPG高和白细胞计数异常是慢性丙型肝炎患者发生严重肝纤维化的危险因素。

【关键词】 丙型肝炎; 肝纤维化; 有偿献血人群

基金项目:国家自然科学基金(81473029);江苏省卫生厅医改科研项目(YG201413);镇江市科技计划(社发科技支撑)(SH20141);江苏高校优势学科建设工程资助(PAPD)

Related factors for severe liver fibrosis in chronic hepatitis C patients with remunerated blood donation history in Jurong of Jiangsu province Yao Yinan, Huang Peng, Chen Hongbo, Zhang Lei, Chen Mingzhu, Yu Rongbin

Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China (Yao YN, Huang P, Zhang L, Chen MZ, Yu RB); Department of Infectious Disease, the Jurong People's Hospital, Jurong 212400, China (Chen HB)

Corresponding author: Yu Rongbin, Email: rongbinyu@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective The incidence of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C is high. Without effective treatment, it would lead to liver cirrhosis. This study is to identify the related factors for the incidence of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C in order to make early intervention treatment and reduce the case fatality rate. **Methods** This cross-sectional survey was conducted in adults aged ≥ 50 years with local residence for more than 5 years in Jurong of Jiangsu province from March to May in 2015, the patients infected with hepatitis C virus through remunerated blood donation were screened and included in the analysis. Descriptive statistical analysis was done to compare the differences in the incidence of liver fibrosis among the patients with different age, sex and education level or co-infected with hepatitis B virus or not. The risk factors for severe liver fibrosis were identified with univariate and multivariate logistic regression analysis. Liver fibrosis was diagnosed by using FIB-4 index method. **Results** A total of 719 patients with chronic hepatitis C were surveyed. Severe liver fibrosis developed in 285 of the 719 patients, in whom 21.84% was males. Multivariate logistic regression analysis showed that the patients with higher education level ($OR=0.65, 95\%CI: 0.47-0.90$) and with access of antiviral therapy ($OR=0.33, 95\%CI: 0.22-0.49$) had lower risk for severe liver fibrosis, the patients with high fasting blood glucose level ($OR=1.80,$

95% *CI*: 1.19–2.77) and abnormal white blood cell count (*OR* = 2.77, 95% *CI*: 1.95–3.90) had higher risk for severe liver fibrosis. **Conclusions** The incidence of severe liver fibrosis in patients with hepatitis C was affected by many factors. Higher education level and antiviral therapy were the protective factors, but high fasting blood glucose level and abnormal white blood cell count were the risk factors.

【Key words】 Hepatitis C; Liver fibrosis; Remunerated blood donation population

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81473029); Health Care Projects in Jiangsu Province (YG201413); Science and Technology Plan (Social Development of Science and Technology Support) of Zhenjiang (SH20141); Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD)

丙型肝炎(丙肝)由HCV感染引起,主要经输血、针刺及吸毒等途径传播。丙肝呈全球性流行,全球约1.8亿人感染HCV,感染率约为3%^[1]。丙肝感染可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化,10%~20%患者可发展为肝硬化,其中1%~5%进展为肝癌^[2]。

丙肝患者如不及时治疗,可能会发生肝纤维化。肝纤维化的形成并不是单纯的环境因素或遗传因素所致,而是多因素、多阶段、多基因变异累积及其相互作用的复杂过程,是环境因素和遗传因素共同作用的结果^[3]。国内外研究报道,遗传因素、合并HBV感染、合并HIV感染及慢性代谢性疾病、过量饮酒、年龄、手术损伤等因素是肝纤维化的主要危险因素^[4]。因此,本研究对江苏省句容市≥50周岁且在此地居住≥5年者进行横断面调查,将有偿献血途径感染的丙肝患者纳入研究,这部分人群感染时间统一、感染途径单一且未合并其他疾病,具有良好的代表性,利用其探索影响丙肝患者严重肝纤维化形成的因素,有利于丙肝患者肝纤维化的一级预防。

对象与方法

1. 研究对象:根据江苏省句容市卫生部门提供的信息,采用横断面调查的方法,于2015年3–5月对句容市某自然行政村村民进行健康体检与问卷调查,调查对象均签署了知情同意书。最终纳入719例既往有偿献血途径感染慢性丙肝的患者作为研究对象。纳入标准:①HCV抗体阳性,且HCV RNA为阳性;②未患有酒精性肝病等其他肝脏疾病;③未合并感染HIV。

2. 调查方法:问卷调查收集研究对象的一般人口学特征、既往患病史、家族患病史、是否合并乙肝感染、是否有脂肪肝、胆囊炎、慢性肾炎、高血压等疾病信息。然后进行血常规、生化指标(包括FPG、ALT、AST、TG、TC等)检查。对参加体检的所有人员进行肝脏B超检查。

3. 实验室检测:采集5 ml静脉血进行HCV及相关血常规检查和生化检测。对于抗-HCV阳性的样

本进行HCV RNA的检测。采用日本TaKaRa公司的RNAiso Plus试剂盒提取HCV RNA,根据说明书进行操作。采用SLAN-96P Real-Time PCR System测定仪检测HCV RNA病毒载量,丙肝核酸定量检测(上海科华生物有限公司试剂盒)采用荧光探针法,检测限为500 IU/ml。抗-HCV阳性且HCV RNA阳性者则定义为丙肝慢性感染者。

4. 计算和判定标准:采用FIB-4指数(Fibrosis 4 Score)法进行肝纤维化的诊断,将其分为肝纤维化组和非肝纤维化组。FIB-4指数是2006年由史特林(Sterling)首先提出的一种无创性评估慢性肝病患者肝纤维化的方法。不同的肝病FIB-4指数评价的临界值略有不同。FIB-4指数<1.45者无明显肝纤维化或只有2级以下的肝纤维化,FIB-4指数>3.25者的肝纤维化程度为3~4级或以上^[5-7]。本研究将FIB-4指数>3.25者定义为严重肝纤维化者,≤3.25者定义为无明显或轻度肝纤维化者。公式:

$$FIB-4 = \frac{\text{年龄(岁)} \times \text{AST(U/L)}}{\text{血小板计数}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT(U/L)}}}$$

5. 质量控制:在正式开始调查前,开展预调查。调查对象所有基本资料按照统一的表格填写,身高、体重测量按照统一标准进行,由工作人员和培训合格的调查员进行,每日测量前校准所有测量器械。采集的血样于当日完成检测。

6. 统计学分析:数据采用EpiData 3.10软件双录入。采用Stata 12.0软件分析。调查对象身高、体重和实验室检查指标等定量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,定性资料以数量(构成比)表示。统计描述研究对象的一般人口学特征。结合临床及流行病学资料纳入性别、文化程度、是否合并HBV感染、治疗情况、FPG、生化及血常规等实验室检测结果作为自变量,以研究对象是否有严重肝纤维化作为因变量,进行单因素logistic回归分析;将单因素分析 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素logistic回归分析,分析严重肝纤维化可能的影响因素。采用向前逐步法,纳入标准为 $P < 0.10$,剔除标准为 $P > 0.15$ 。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 人口学特征:共纳入既往有偿献血慢性丙肝患者719人,平均年龄为(56.00±8.29)岁;其中男性157人(21.84%),女性562人(78.16%);文化程度在小学及以下有385人(53.55%),初中有283人(39.36%),高中或中专有41人(5.70%),大专及以上学历有10人(1.39%),平均身高(157.68±5.89)cm,平均体重(62.04±10.10)kg,合并HBV感染189人。在719例慢性丙肝患者中,FIB-4指数>3.25者285例,严重肝纤维化比例39.64%。具体结果详见表1。

表1 江苏省句容市既往有偿献血慢性丙肝患者基线信息

变 量	研究对象(n=719)		合计
	无严重肝纤维化	严重肝纤维化	
性别			
男	89(20.51)	68(23.86)	157(21.84)
女	345(79.49)	217(76.14)	562(78.16)
年龄组(岁)			
50~	247(56.91)	81(28.42)	328(45.62)
≥55	187(43.09)	204(71.58)	391(54.38)
文化程度			
小学及以下	218(50.23)	167(58.60)	385(53.55)
小学以上	216(49.77)	118(41.40)	334(46.45)
HCV RNA(IU/ml)			
≤80 000	65(15.51)	32(11.27)	97(13.80)
>80 000	354(84.49)	252(88.73)	606(86.20)
FPG(mmol/L)			
<7.0	375(86.41)	227(79.65)	602(83.73)
≥7.0	59(13.59)	58(20.35)	117(16.27)
ALT(U/L)			
≤40	258(59.45)	86(30.18)	344(47.84)
>40	176(40.55)	199(69.82)	375(52.16)
AST(U/L)			
≤40	299(68.89)	78(27.37)	377(52.43)
>40	135(31.11)	207(72.63)	342(47.57)
血红蛋白			
正常	330(76.04)	212(74.39)	542(75.38)
异常	104(23.96)	73(25.61)	177(24.62)
白细胞			
正常	337(77.65)	165(57.89)	502(69.82)
异常	97(22.35)	120(42.11)	217(30.18)
红细胞			
正常	364(83.87)	230(80.70)	594(82.61)
异常	70(16.13)	55(19.30)	125(17.39)

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

2. 肝纤维化的影响因素分析:

(1)单因素 logistic 回归:以研究对象是否有严重肝纤维化作为因变量,以性别、文化程度分级、抗病毒治疗、FPG水平、血清TG水平、TC水平、是否合并乙肝感染及血常规检查的一些指标作为自变量。然后进行单因素 logistic 回归分析。结果显示:文化

程度高($OR=0.71, 95\%CI:0.53 \sim 0.96$)、FPG水平高($OR=1.62, 95\%CI:1.09 \sim 2.42$)、接受抗病毒治疗($OR=0.35, 95\%CI:0.24 \sim 0.50$)和白细胞计数异常($OR=2.53, 95\%CI:1.82 \sim 3.50$)等是慢性丙肝患者发生严重肝纤维化的影响因素。见表2。

表2 江苏某地区既往有偿献血慢性丙肝患者发生严重肝纤维化单因素分析

因 素	研究对象(n=719) ^a		OR值(95%CI)	P值
	无严重肝纤维化	严重肝纤维化		
性别				
男	89(20.51)	68(23.86)	1.00	-
女	345(79.49)	217(76.14)	0.82(0.58~1.18)	0.288
文化程度				
小学及以下	218(50.23)	167(58.60)	1.00	-
小学以上	216(49.77)	118(41.40)	0.71(0.53~0.96)	0.028
FPG(mmol/L)				
<7.0	375(86.41)	227(79.65)	1.00	-
≥7.0	59(13.59)	58(20.35)	1.62(1.09~2.42)	0.017
是否合并乙肝				
否	328(75.58)	202(70.88)	1.00	-
是	106(24.42)	83(29.12)	1.27(0.91~1.78)	0.162
抗病毒治疗				
否	284(65.44)	241(84.56)	1.00	-
是	150(34.56)	44(15.44)	0.35(0.24~0.50)	<0.001
血清TG				
正常	364(83.87)	241(84.56)	1.00	-
偏高	70(16.13)	44(15.44)	0.95(0.63~1.43)	0.804
血清TC				
正常	397(91.47)	265(92.98)	1.00	-
偏高	37(8.53)	20(7.02)	0.81(0.46~1.43)	0.465
血红蛋白				
正常	330(76.04)	212(74.39)	1.00	-
异常	104(23.96)	73(25.61)	1.09(0.77~1.54)	0.615
白细胞				
正常	337(77.65)	165(57.89)	1.00	-
异常	97(22.35)	120(42.11)	2.53(1.82~3.50)	<0.001
红细胞				
正常	364(83.87)	230(80.70)	1.00	-
异常	70(16.13)	55(19.30)	1.24(0.84~1.84)	0.273

注:^a括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

(2)多因素 logistic 回归分析:将单因素回归分析有统计学意义的变量纳入多因素分析的自变量中,采用向前逐步法,纳入标准为 $P<0.10$,剔除标准为 $P>0.15$ 。结果显示:文化程度、FPG、是否进行抗病毒治疗和白细胞计数是影响慢性丙肝患者发生严重肝纤维化的主要影响因素。文化程度高($OR=0.65, 95\%CI:0.47 \sim 0.90$)、FPG高($OR=1.80, 95\%CI:1.19 \sim 2.77$)、接受抗病毒治疗($OR=0.33, 95\%CI:0.22 \sim 0.49$)和白细胞计数异常($OR=2.77, 95\%CI:1.95 \sim 3.90$)均可增加慢性丙肝患者发生严重肝纤维化风险。见表3。

表 3 江苏省句容市既往有无偿献血者慢性丙肝发生严重肝纤维化逐步回归分析

因素	研究对象(n=719)*		OR值(95%CI)	P值
	无严重肝纤维化	严重肝纤维化		
文化程度				
小学及以下	218(50.23)	167(58.60)	1.00	
小学以上	216(49.77)	118(41.40)	0.65(0.47~0.90)	0.009
FPG(mmol/L)				
<7.0	375(86.41)	227(79.65)	1.00	
≥7.0	59(13.59)	58(20.35)	1.80(1.19~2.77)	0.006
抗病毒治疗				
无	284(65.44)	241(84.56)	1.00	
有	150(34.56)	44(15.44)	0.33(0.22~0.49)	<0.001
白细胞				
正常	337(77.65)	165(57.89)	1.00	
异常	97(22.35)	120(42.11)	2.77(1.95~3.90)	<0.001

注: *括号外数据为人数, 括号内数据为构成比(%)

讨 论

本研究目标人群严重肝纤维化的发病率较高, 可能的原因是本次调查对象为既往有无偿献血人群, 该人群在 1980 年代末至 1990 年代初通过有无偿献血途径感染了 HCV, 病程已 20 余年, 长期处于慢性持续感染状态, 加之大部分患者未接受抗病毒治疗 (73.0%), 因此, 肝脏纤维化程度比较高。其次被调查者大多是小学及以下文化程度者, 经济水平相对较差, 医疗水平落后, 他们可能在症状严重时才去就医, 耽误了治疗最佳时间。国外报道称性别也是慢性丙肝患者发生肝纤维化的影响因素, 可能原因是雌激素可以有效抑制肝纤维化的发生^[8-9]。

本研究发现较高水平的 FPG 是慢性丙肝患者发生严重肝纤维化的影响因素。以往研究报道, 当患者病程相同时, FPG 偏高的丙肝患者较血糖正常的丙肝患者发生肝纤维化的风险更高, 并且, 血糖偏高与中度及进展性肝纤维化相关, 与本研究结果一致^[10]。流行病学研究显示, HCV 感染与糖尿病密切相关, 增加了糖尿病的发生风险^[11]。HCV 感染者大多存在糖耐量异常情况, 其中一部分引起肝脏、胰岛损伤形成胰岛素抵抗, 继而引发糖、脂代谢紊乱, 能够影响肝纤维化的程度^[12]。本研究还显示, 白细胞计数异常是慢性丙肝患者发生严重肝纤维化的危险因素。研究报道, 随着病毒性肝炎病情加重, 白细胞等血液学指标均会下降, 且外周血白细胞计数随着患者病情加重而减少, 与本研究结果一致^[13]。

本研究只对慢性丙肝肝纤维化的发病风险进行了初步研究, 没有涉及到慢性丙肝肝纤维化的发病机制。并且, 未对慢性丙肝患者的抗病毒治疗时间、

剂量进行分析。在今后的研究中, 应结合更多的以实验室为基础的研究, 以探讨慢性丙肝肝纤维化的发病机制, 最终为慢性丙肝肝纤维化的实施更具针对性的个体化预防、干预、治疗和预后判断提供重要线索和参考。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence [J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1333-1342. DOI: 10.1002/hep.26141.
- [2] Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(9): 553-562. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.107.
- [3] 刘秀玮, 袁媛, 王长双, 等. HCV 感染患者肝脏纤维化 255 例队列研究 [J]. *中国公共卫生*, 2012, 28(1): 12-14. DOI: 10.11847/zgggws2012-28-01-05.
- [4] Liu XW, Yuan Y, Wang CS, et al. Progression of liver fibrosis in 255 HCV infection patients: a retrospective cohort study [J]. *Chin J Public Health*, 2012, 28(1): 12-14. DOI: 10.11847/zgggws2012-28-01-05.
- [5] Alboraei M, Khairy M, Elsharkawy A, et al. Egy-score as a noninvasive score for the assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C: a preliminary approach [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2014, 20(3): 170-174. DOI: 10.4103/1319-3767.133003.
- [6] Sun WJ, Cui HL, Li N, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis study [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(9): 862-870. DOI: 10.1111/hepr.12647.
- [7] Tahiri M, Sodqi M, Lahdami FEZ, et al. Risk factors for liver fibrosis among human immunodeficiency virus mono-infected patients using the FIB4 index in Morocco [J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(10): 584-588. DOI: 10.4254/wjh.v5.i10.584.
- [8] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest [J]. *Hepatology*, 2007, 46(1): 32-36. DOI: 10.1002/hep.21669.
- [9] Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, et al. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats [J]. *Hepatology*, 1999, 29(3): 719-727. DOI: 10.1002/hep.510290307.
- [10] Baden R, Rockstroh JK, Buti M. Natural history and management of hepatitis C: does sex play a role? [J]. *J Infect Dis*, 2014, 209 Suppl 3: S81-85. DOI: 10.1093/infdis/jiu057.
- [11] Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, et al. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2003, 39(6): 1049-1055. DOI: 10.1016/S0168-8278(03)00456-2.
- [12] Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2001, 35(2): 279-283. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00143-X.
- [13] 钟锐. 慢性乙型肝炎肝源性糖尿病临床特征分析 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(16): 60-62, 65. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2012.16.025.

Zhong R. Analysis of clinical features of chronic liver diseases B with hepatogenous diabetes [J]. *China Med Herald*, 2012, 9(16): 60-62, 65. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2012.16.025.

- [13] 李贝, 李从荣. 病毒性肝炎血液学变化的研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2009, 22(4): 391-393. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2806.2009.04.023.

Li B, Li CR. Research progress of hematology change in viral hepatitis [J]. *J Clin Hematol*, 2009, 22(4): 391-393. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2806.2009.04.023.

(收稿日期: 2016-07-25)

(本文编辑: 斗智)