

# 江苏省丹阳市465例丙型肝炎病毒感染者自然转归及相关因素调查

许可 鲍倡俊 王洁 朱立国 徐建芳 彭红 翟祥军

210009 南京,江苏省疾病预防控制中心急性传染病防制所(许可、鲍倡俊、翟祥军),重大专项办公室(朱立国、彭红、翟祥军);210029 南京医科大学护理学院(王洁);212300 丹阳市疾病预防控制中心急性传染病防制科(徐建芳)

通信作者:翟祥军, Email:jszsj@jscdc.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.012

**【摘要】** 目的 了解HCV感染者感染多年后临床和病原特征及其相关因素。方法 2012年在江苏省丹阳市对465例HCV感染者开展问卷调查、临床体征检查、血生化检测、病原检测,以明确感染者转归情况,对不同转归的感染者通过多因素logistic回归方法分析人口学特征、行为习惯、人类白细胞抗原DQ基因单核苷酸位点(rs7453920和rs2856718)、病原特征等因素对转归的影响。结果 465名HCV感染者临床表现主要为乏力(15.70%, 73/465),消化道症状(17.63%, 82/465),关节痛(10.32%, 48/465),B超肝炎病变(11.83%, 55/465),ALT值 $>80$  IU/L(12.70%, 59/465),AST值 $>80$  IU/L(11.18%, 52/465)。HCV RNA阳性占68.60%(319/465),病毒载量M为 $76.01 \times 10^4$ 拷贝数/ml(592~ $1.08 \times 10^{10}$ 拷贝数/ml)。多因素分析显示男性相比女性( $OR=2.298$ , 95% $CI: 1.247 \sim 4.238$ )、rs2856718的GA型相比AA基因型( $OR=1.716$ , 95% $CI: 1.070 \sim 2.752$ )、饮酒每周 $\geq 7$ 次( $OR=2.966$ , 95% $CI: 0.979 \sim 8.988$ )是HCV持续感染的相关危险因素;男性( $OR=1.694$ , 95% $CI: 0.975 \sim 2.942$ )、50~岁年龄组( $OR=2.414$ , 95% $CI: 1.156 \sim 5.042$ )、有其他肝脏疾病( $OR=2.592$ , 95% $CI: 1.105 \sim 6.079$ )以及HCV RNA阳性( $OR=3.479$ , 95% $CI: 1.648 \sim 7.343$ )是肝功能异常的相关危险因素。结论 HCV感染20~30年后,病毒持续感染和肝功能异常的比例高,年龄、性别、嗜酒、个体基因特征、基础疾病是影响HCV感染转归的相关危险因素。

**【关键词】** 丙型肝炎病毒; 转归; 危险因素

**基金项目:** 国家自然科学基金(81473028); 国家科技重大专项(2009ZX10004-904, 2011ZX10004-902, 2013ZX10004-905)

**Prognosis and related risk factors for 465 subjects infected with hepatitis C virus in Danyang, Jiangsu province** Xu Ke, Bao Changjun, Wang Jie, Zhu Liguo, Xu Jianfang, Peng Hong, Zhai Xiangjun

Department of Acute Infectious Disease Prevention and Control (Xu K, Bao CJ, Zhai XJ), Department of National Science and Technology Major Project (Zhu LG, Peng H, Zhai XJ), Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; School of Nursing, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China (Wang J); Department of Acute Infectious Disease Prevention and Control, Danyang Center for Disease Control and Prevention, Danyang 212300, China (Xu JF)

Corresponding author: Zhai Xiangjun, Email: jszsj@jscdc.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical features and viral load of persons infected with HCV and the risk factors for severe outcomes. **Methods** Medical testing and questionnaire survey were conducted on 465 cases who were infected with HCV, 20-30 years back. HCV RNA, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), albumin, globulin and bilirubin were tested for these subjects. Factors as demography, tobacco and alcohol consumption, SNP of rs7453920 and rs2856718 on HLA-DQ gene of subjects with HCV RNA, were analyzed by multiple logistic regression method to explore the risk factors for severe outcomes among the patients. **Result** Totally, 465 subjects had symptoms as hypodynamic (15.70%, 73/465), digestive system (17.63%, 82/465), and arthrodynia (10.32%, 48/465). HCV RNA was positive in 68.60% (319/465) of the subjects with median viral load as  $76.01 \times 10^4$  copies/ml (min-max: 592 copies/ml -  $1.08 \times 10^{10}$  copies/ml). Totally,

11.83% (55/465) of the cases appeared having liver inflammation by routine ultrasound exams. ALT and AST was seen higher than 80 (IU/L) in 12.70% (59/465) and 11.18% (52/465) of the subjects, separately. Factors as being male ( $OR=2.298$ , 95%  $CI$ : 1.247–4.238), GA genotype compared with AA type in rs2856718 ( $OR=1.716$ , 95%  $CI$ : 1.070–2.752), alcohol intake  $\geq 7$  times per-week ( $OR=2.966$ , 95%  $CI$ : 0.979–8.988) etc., were independently related to HCV RNA sustained positivity. Factors as: being male ( $OR=1.694$ , 95%  $CI$ : 0.975–2.942), in 50–59 years age group ( $OR=2.414$ , 95%  $CI$ : 1.156–5.042), having other liver diseases ( $OR=2.592$ , 95%  $CI$ : 1.105–6.079) and carrying positive HCV RNA ( $OR=3.479$ , 95%  $CI$ : 1.648–7.343) etc. were independent risk factors for abnormal liver function. **Conclusion** High rates of carrying sustained positive HCV RNA and abnormal liver function appeared in subjects who got the HCV infection 20–30 years ago. Factors as being male, in old age, being frequent alcohol taker, GA genotype in rs2856718 and with other liver diseases etc. were related to higher risk for developing severe outcomes.

**【Key words】** Hepatitis C virus; Prognosis; Risk factors

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81473028); National Science and Technology Major Project of China (2009ZX10004–904, 2011ZX10004–902, 2013ZX10004–905)

2010年全球HCV的平均感染率约2.35%，有1.6亿人感染HCV，已成为公认的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。国外前瞻性研究显示超过80%的HCV感染者会进展为慢性感染，10%~20%的病例会发生包括肝硬化在内的肝脏并发症，感染20~30年后有1%~5%的病例发展成肝细胞癌<sup>[2]</sup>。我国2006年大样本人群血清调查显示，1~59岁人群HCV抗体阳性调整率为0.43% (95%  $CI$ : 0.36%~0.45%)，其中东部地区为0.37% (95%  $CI$ : 0.21%~0.52%)<sup>[3]</sup>，疾病负担严重。研究显示，感染者的性别、感染年龄、人种等可能是影响丙型肝炎预后的重要因素<sup>[4-5]</sup>。另外，宿主基因特征、生活习惯、病毒基因特征等都是目前研究的热点<sup>[6-9]</sup>。对于我国HCV感染人群的预后目前多是基于医疗机构住院病例治疗效果评价，对于大样本的自然人转归及影响因素研究甚少，为此本研究于2012年在江苏省丹阳市开展自然人HCV感染者转归及其相关因素调查，为HCV的防控提供参考依据。

## 对象与方法

1. 研究对象：样本来源于江苏省丹阳市2009年血清学筛查发现的755例HCV抗体阳性的人群，排除HBsAg阳性者和(或)艾滋病毒抗体阳性者，于2012年11–12月对所有符合条件的研究对象完成知情同意并签署书面知情同意后，最终465名作为研究对象。本研究经江苏省CDC伦理委员会审批。

### 2. 调查内容：

(1) 问卷调查：由经过培训的CDC工作人员进行问卷调查。调查内容包括人口学特征、文化程度、HCV抗体阳性报告时间、献血输血史、家族史、医疗行为、基础疾病史、饮酒和吸烟行为、药物使用情况、丙型肝炎治疗史。

(2) 临床检查：由内科医生进行临床症状问诊和体格检查。问诊包括是否有乏力、消化道症状、肝区痛、关节痛、肝病体征；体格检查包括肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、黄疸和腹水；B超检查肝脏、脾脏和胆囊。

(3) 血样采集：采集研究对象10 ml血样，用于血常规、血生化和病原学检测(5 ml非抗凝血存留-70℃用于病原学检测)。

(4) 实验室检测：①肝功能检测项目包括ALT、AST、白蛋白、球蛋白、总胆红素，均采用全自动生化分析仪测定。②病原学检测：HCV抗体采用HCV ELISA试剂盒检测。HCV抗体阳性血清使用ABI自动核酸提取仪和ABI 5XMagMAX™-96 Viral Isolation Kit(美国应用生物系统公司)试剂提取病毒核酸，HCV病毒载量测定采用PCR荧光定量检测试剂盒(深圳匹基生物工程股份有限公司)和ABI 7500仪器，HCV基因分型采用HCV分型核酸测定试剂盒(上海之江生物科技股份有限公司)对100例HCV RNA阳性的标本进行基因I型或非I型鉴定，仪器为Bio-Rad CFX96。③单核苷酸位点检测：检测位点位于HLA-DQ基因单核苷酸位点(rs7453920和rs2856718)，方法参见文献[10]。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism)位点基因型检测采用Taqman-MGB荧光探针实时定量PCR法，引物和探针来自南京骥骜生物技术有限公司。均严格按照说明书操作。

(5) 相关定义：多因素分析的HCV感染者转归的结局定为HCV持续感染(即HCV RNA阳性)和(或)肝功能异常。其中，HCV持续感染的判断标准为RNA病毒载量值 $\geq 500$ 拷贝数/ml；肝功能异常定义为ALT和/或AST值 $> 80$  IU/L。

3. 统计学分析：采用EpiData 3.10软件建立数据

库,采用 SPSS 13.0 软件统计学分析,计量资料采用  $M$  和四分位数间距描述,临床症状和肝功能指标分类转换后作为计数资料描述,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法比较组间差异。采用 logistic 回归分析 HCV 感染者 HCV RNA 阳性和肝功能异常的相关影响因素,包括性别、年龄、HLA-DQ 基因单核苷酸位点、治疗与否、吸烟饮酒情况,基础疾病史,长期用药情况,对肝功能异常的影响还纳入 HCV RNA 是否阳性。单因素 logistic 分析筛选具有统计学意义的自变量 ( $P < 0.05$ ),结合专业知识,采用逐步后退法,纳入多因素 logistic 回归分析(自变量纳入标准  $\alpha = 0.10$ ,剔除标准  $\alpha = 0.15$ ),检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

### 结 果

1. 一般情况:本研究共调查 465 例 HCV 感染者,其中男性占 27.31% (127/465),年龄  $M = 55$  (36 ~ 88) 岁,职业献血员占 92.04% (428/465)。筛查前已知自身 HCV 感染的占 52.69% (245/465),献血次数  $> 10$  次的高危行为者占 20.21% (94/465),推测的最短感染时间  $M = 17$  年(四分位数间距 18.50 年)。有治疗史的占 10.97% (51/465)。有慢性基础疾病者(高血压、糖尿病、高血脂任一种)占 29.03% (135/465),有胆囊疾病者(胆囊炎和胆结石任一种)占 19.78% (92/465),有其他肝脏疾病(脂肪肝、酒精肝、血吸虫肝病、药物性肝炎任一种)的占 3.87% (18/465),有饮酒史者占 17.42% (81/465),有吸烟史者占 20.64% (96/465)、长期药物使用 ( $> 3$  个月)占

30.10% (140/465)。

2. 临床检查:临床表现主要为乏力占 15.70% (73/465),消化道症状占 17.63% (82/465),关节痛占 10.32% (48/465),关节痛症状的比例,女性(12.72%, 43/338)多于男性(3.94%, 5/127),差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.495, P = 0.006$ )。见表 1。

#### 3. HCV 感染者转归的结局:

(1) 肝功能: ALT 异常值占 40.65% (189/465)。AST 异常值占 42.15% (196/465)。白球比异常值占 53.12% (247/465),总胆红素异常值占 24.73% (115/465)。ALT、AST 和总胆红素异常值的比例,男性均高于女性,差异均有统计学意义(表 1)。另外,HCV RNA 阳性感染者中肝功能正常和异常组的病毒载量常用对数值分别为  $5.82 \pm 1.14$  和  $5.64 \pm 0.98$ ,差异无统计学意义 ( $t = 1.169, P = 0.243$ )。

(2) HCV 病毒载量:HCV RNA 阳性率为 68.60% (319/465),病毒载量  $M = 76.01 \times 10^4$  拷贝数/ml (592 ~  $1.08 \times 10^{10}$  拷贝数/ml,四分位数间距:  $309.80 \times 10^4$  拷贝数/ml)。男性 HCV RNA 阳性率高于女性 (82.67% 比 63.31%),差异有统计学意义 ( $OR = 2.766, 95\% CI = 1.661 \sim 4.505$ )。各个年龄组间,HCV RNA 阳性率差异无统计学意义。见表 2。对 100 例 HCV RNA 阳性标本基因分型, I 型有 95 例,非 I 型有 5 例。

4. 单核苷酸位点基因多态性: rs7453920 和 rs2856718 位点基因型均为 GG、AA 和 GA。rs7453920 位点基因型 GG、AA 和 GA 三种型分别占

表 1 2012 年江苏省丹阳市 465 例 HCV 感染者临床症状与体检指标情况(按性别与年龄分层)

临床症状与指标	合计	性别		$\chi^2$ 值 <sup>f</sup>	P 值 <sup>f</sup>	年龄组(岁)			$\chi^2$ 值 <sup>f</sup>	P 值 <sup>f</sup>
		男(n=127)	女(n=338)			<50(n=138)	50~(n=187)	≥60(n=140)		
乏力	73(15.70)	21(16.54)	52(15.38)			14(10.14)	30(16.04)	29(20.71)	5.894	0.052
消化道症状	82(17.63)	22(17.32)	60(17.57)			18(13.04)	34(18.18)	30(21.43)		
肝区痛	19(4.09)	4(3.15)	15(4.44)			6(4.35)	5(2.67)	8(5.71)		
关节痛	48(10.32)	5(3.94)	43(12.72)	7.495	0.006	11(7.97)	20(10.70)	17(12.14)		
肝病体征	6(1.29)	4(3.15)	2(0.59)	2.946 <sup>a</sup>	0.086	2(1.45)	4(2.14)	0(0.00)		
黄疸	3(0.65)	2(1.57)	1(0.29)			1(0.72)	2(1.07)	0(0.00)		
肝/脾肿大	34(7.31)	11(8.66)	23(6.80)			5(3.62)	14(7.49)	15(10.71)		
B 超肝炎病变	55(11.83)	21(16.54)	34(10.06)			11(7.97)	21(11.23)	23(16.43)	4.874	0.087
ALT 异常值 <sup>b</sup> (IU/L)										
41 ~	130(27.96)	57(44.88)	73(21.60)	41.488	<0.001	40(28.98)	52(27.81)	38(27.14)		
>80	59(12.70)	25(19.69)	34(10.06)			9(6.52)	31(16.58)	19(13.57)		
AST 异常值 <sup>c</sup> (IU/L)										
41 ~	144(30.97)	55(43.31)	89(26.33)	24.794	<0.001	36(26.09)	59(31.55)	49(35.00)	9.000	0.061
>80	52(11.18)	22(17.32)	30(8.88)			9(6.52)	24(12.83)	19(13.57)		
白球比异常值 <sup>d</sup>	247(53.12)	60(47.24)	187(55.33)			69(50.00)	97(51.87)	81(57.86)		
总胆红素异常值 <sup>e</sup> ( $\mu\text{mol/L}$ )	115(24.73)	40(31.50)	75(22.19)	4.295	0.038	27(19.56)	46(24.60)	42(30.00)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);<sup>a</sup>Fisher 精确概率法;<sup>b</sup>ALT 值  $> 40$  (IU/L) 即为异常值;<sup>c</sup>AST 值  $> 40$  (IU/L) 即为异常值;<sup>d</sup>白球比指血浆白蛋白(ALB)和球蛋白(GLB)的比值  $< 1.5$  即为异常值;<sup>e</sup>总胆红素  $> 17.1 \mu\text{mol/L}$  即为异常值;<sup>f</sup>仅列出  $P < 0.10$  的统计值



72.04% (335/465)、1.72% (8/465) 和 26.24% (122/465); rs2856718 位点基因型 GG、AA 和 GA 三种型分别占 27.53% (128/465)、23.44% (109/465) 和 49.03% (228/465)。见表2。

5. HCV RNA 阳性和肝功能异常的相关因素分析: 见表2、3。

(1) HCV 持续感染: 单因素分析结果显示, 男性、rs2856718 位点 GA 基因型、吸烟、饮酒因素是 HCV 持续感染的相关危险因素。多因素分析结果显示, 男性、rs2856718 位点 GA 基因型、饮酒是 HCV 持续感染的相关危险因素。

(2) 肝功能异常: 单因素分析结果显示, 男性、年龄、有其他肝脏疾病、HCV 持续感染是肝功能异常的相关危险因素。多因素分析结果显示, 男性、年龄越大、有其他肝脏疾病、HCV 持续感染均会增加肝

功能异常的风险。

### 讨 论

我国一般人群 HCV 感染率并不高, 但在职业献血员、输血者、血液透析人群、艾滋病患者、静脉吸毒者等人群的感染率高达 20% ~ 80%<sup>[11]</sup>, 尤其是血制品未开展 HCV 筛查的时期。本研究发现, 多数感染者没有严重的临床症状, 主要以乏力、消化道症状、关节痛为主, 这可能与 HCV 关节病有关 (HCV 相关关节炎、混合性冷球蛋白血症综合征关节炎、合并类风湿性关节炎), 女性关节痛的比例较男性高, 女性是否与 HCV 感染关节病更具有相关性<sup>[12]</sup>, 有待深入的临床研究。

本研究发现 HCV RNA 阳性率为 68.60%, 低于文献报道的 80% 慢性感染率, 原因可能是本研究对

表2 2012年江苏省丹阳市465例HCV感染者持续感染和肝功能异常的相关因素

因素	例数	HCV持续感染			肝功能异常			
		例数(%) <sup>a</sup>	P值	OR值(95%CI)	例数(%) <sup>a</sup>	P值	OR值(95%CI)	
性别	女	338	214(63.31)	1.000	42(12.43)	1.000		
	男	127	105(82.67)	<0.001	2.766(1.661 ~ 4.605)	30(23.62)	0.003	2.180(1.294 ~ 3.672)
年龄组(岁)	0 ~	138	94(68.12)	1.000	11(7.97)	1.000		
	50 ~	187	128(68.45)	0.949	1.016(0.633 ~ 1.629)	36(19.25)	0.006	2.753(1.346 ~ 5.628)
	≥60	140	97(69.29)	0.833	1.056(0.636 ~ 1.753)	25(17.86)	0.017	2.510(1.182 ~ 5.328)
rs7453920位点基因型	GG	335	230(68.66)	1.000	57(17.01)	1.000		
	AA	8	5(62.50)	0.712	0.761(0.179 ~ 3.243)	1(12.50)	0.738	0.697(0.084 ~ 5.773)
	GA	122	84(68.85)	0.968	1.009(0.645 ~ 1.578)	14(11.48)	0.151	0.632(0.338 ~ 1.182)
rs2856718位点基因型	AA	128	78(60.93)	1.000	18(14.06)	1.000		
	GG	109	76(69.72)	0.158	1.476(0.859 ~ 2.537)	17(15.60)	0.740	1.129(0.551 ~ 2.316)
	GA	228	165(72.37)	0.027	1.679(1.061 ~ 2.656)	37(16.23)	0.588	1.184(0.643 ~ 2.179)
文化程度	小学以下	294	194(65.99)	1.000	48(16.33)	1.000		
	初中	148	108(72.97)	0.137	1.392(0.900 ~ 2.152)	20(13.51)	0.440	0.801(0.456 ~ 1.407)
	高中及中专	23	17(73.91)	0.440	1.460(0.558 ~ 3.820)	4(17.39)	0.894	1.079(0.351 ~ 3.312)
治疗	否	414	286(69.08)	1.000	63(15.22)	1.000		
	是	51	33(64.71)	0.526	0.821(0.445 ~ 1.512)	9(17.65)	0.651	1.194(0.554 ~ 2.574)
代谢性疾病(种)	无	330	229(69.39)	1.000	51(15.45)	1.000		
	1	118	77(65.25)	0.407	0.828(0.531 ~ 1.293)	19(16.10)	0.868	1.050(0.591 ~ 1.865)
	≥2	17	13(76.47)	0.538	1.433(0.456 ~ 4.504)	2(11.76)	0.681	0.729(0.162 ~ 3.286)
胆囊疾病	否	373	252(67.56)	1.000	54(14.47)	1.000		
	是	92	60(65.22)	0.477	1.169(0.760 ~ 1.799)	18(19.57)	0.270	1.321(0.806 ~ 2.165)
其他肝脏疾病	否	447	307(68.68)	1.000	65(14.54)	1.000		
	是	18	12(66.66)	0.864	0.931(0.413 ~ 2.101)	7(38.88)	0.018	2.657(1.180 ~ 5.984)
长期药物使用	否	325	224(68.92)	1.000	51(15.69)	1.000		
	是	140	95(67.86)	0.820	0.952(0.622 ~ 1.457)	21(15.00)	0.850	0.948(0.546 ~ 1.646)
吸烟频率(支/d)	不吸	369	243(65.85)	1.000	51(13.82)	1.000		
	<10	16	12(75.00)	0.015	2.074(1.151 ~ 3.736)	5(31.25)	0.162	1.559(0.836 ~ 2.905)
	≥10	80	64(80.00)	0.452	1.556(0.492 ~ 4.922)	16(20.00)	0.063	2.834(0.946 ~ 8.495)
饮酒频率(次/周)	不饮	384	251(65.36)	1.000	55(14.32)	1.000		
	<7	33	29(87.87)	0.031	2.296(1.080 ~ 4.884)	8(24.24)	0.417	1.380(0.633 ~ 3.008)
	≥7	48	39(81.25)	0.013	3.842(1.323 ~ 11.159)	9(18.75)	0.132	1.914(0.822 ~ 4.460)
HCV RNA	阴性	146	-	-	9(6.16)	1.000		
	阳性	319	-	-	63(19.75)	<0.001	3.746(1.808 ~ 7.763)	

注: <sup>a</sup>括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); rs7453920 和 rs2856718 为人类白细胞抗原(HLA)-DQ 基因单核苷酸位点

表 3 2012 年江苏省丹阳市 465 例 HCV 感染者持续感染和肝功能异常的相关多因素 logistic 回归分析

指标	$\beta$	$s_e$	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值(95%CI)
HCV 持续感染					
性别					
女			-	-	1.000
男	-0.832	0.312	7.107	0.008	2.298(1.247 ~ 4.238)
rs2856718 <sup>a</sup>					
AA			5.211	0.074	1.000
GG	0.428	0.283	2.295	0.130	1.535(0.882 ~ 2.671)
GA	0.540	0.241	5.029	0.025	1.716(1.070 ~ 2.752)
饮酒频率(次/周)					
不饮			3.708	0.157	1.000
<7	0.188	0.456	0.171	0.679	1.207(0.494 ~ 2.952)
≥7	1.087	0.566	3.693	0.055	2.966(0.979 ~ 8.988)
常数项	0.158	0.194	0.659	0.417	1.171
肝功能异常					
性别					
女			-	-	1.000
男	-0.527	0.282	3.503	0.061	1.694(0.975 ~ 2.942)
年龄组(岁)					
0~			5.593	0.061	1.000
50~	0.881	0.376	5.504	0.019	2.414(1.156 ~ 5.042)
≥60	0.741	0.398	3.469	0.063	2.098(0.962 ~ 4.576)
HCV RNA					
阴性					1.000
阳性	1.247	0.381	10.693	0.001	3.479(1.648 ~ 7.343)
其他肝脏疾病					
否					1.000
是	0.953	0.435	4.798	0.028	2.592(1.105 ~ 6.079)
常数项	-3.532	0.455	60.130	<0.001	0.029

注：<sup>a</sup>HLA-DQ 基因单核苷酸位点 rs2856718

象多数为女性献血员,且感染时年龄 20~30 岁,这些因素有利于病毒清除,这与黄毛山等<sup>[13]</sup>的研究结果基本一致。另外还发现 HCV RNA 阳性率和病毒载量值,男性均高于女性,国内外研究认为可能是女性的病毒清除能力强,雌激素在其中发挥了重要作用<sup>[14-16]</sup>。

本研究还检测了 HLA-DQ 基因单核苷酸位点(rs7453920 和 rs2856718)基因型,并分析了人口学特征、生活习惯、基础疾病等对 HCV 持续感染和肝功能的影响,发现男性、饮酒、rs2856718 位点 GA 基因型是 HCV 持续感染的相关危险因素。男性和饮酒因素已经得到公认,有研究表明人类主要组织相容性复合体基因多态性与 HCV 感染转归存在关联<sup>[17]</sup>,rs2856718 位点基因表达的作用尚不明确,关于该位点与 HCV 持续感染关系尚未见报道,但 HBV 感染者全基因组研究显示 rs2856718 位点 G 等位基因在日本人中是 HBV 持续感染的独立危险因素<sup>[18]</sup>,而在沙特阿拉伯人中该位点却是保护因素<sup>[19]</sup>,种族差异、研究对照的不同是导致结果不同的可能

原因。另外,调整性别和年龄因素后,本研究发现 HCV RNA 阳性、伴有其他肝脏疾病是肝功能异常的相关危险因素。HCV 持续感染导致机体持续免疫反应,加重肝细胞损害,一旦合并其他肝脏疾病,肝功能遭到双重损害,导致肝细胞坏死,肝酶释放至血清中引起 ALT、AST 异常升高。本研究未发现 HCV 病毒载量高低与肝功能异常的相关性。

本研究存在不足。如研究对象来源于社区 HCV 感染者调查,未进行更精确的 CT 或核磁共振检查,可能低估肝硬化变化情况;未纳入存在预后不良病重或已经死亡的病例;普遍无法确认感染的精确时间,无法分析感染时间与预后的关系。

综上所述,本研究发现 HCV 感染 20~30 年后,多数感染者仍然处于无明显症状期(乏力、消化道症状、关节痛等临床表现),但是,HCV 持续感染和肝功能异常的比例较高,男性、饮酒、HLA-DQ 基因单核苷酸位点 rs2856718 位点 GA 基因型是 HCV 持续感染的危险因素;≥60 岁、HCV RNA 阳性、其他肝脏疾病是肝功能异常的危险因素。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus [J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17 (2) : 107-115. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x.
- [2] Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2015, 44 (4) : 717-734. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003.
- [3] 陈园生,李黎,崔富强,等.中国丙型肝炎血清流行病学研究[J].中华流行病学杂志,2011,32(9):888-891. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.09.009.  
Chen YS, Li L, Cui FQ, et al. A sero-epidemiological study on hepatitis C in China [J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32 (9) : 888-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.09.009.
- [4] Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. Clinical and serological profile of primary biliary cirrhosis in men [J]. QJM, 2007, 100 (8) : 534-535. DOI: 10.1093/qjmed/hcm059.
- [5] Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection [J]. J Hepatol, 2016, 65 (2) : 266-272. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.030.
- [6] Preveden T, Ruzic M, Lendak D, et al. Chronic hepatitis C and alcohol abuse: the single center experience of Novi sad-serbia [J]. Rev Recent Clin Trials, 2016, 11 (3) : 208-212. DOI: 10.2174/1574887111666160724185311.

[7] Liu L, Fisher BE, Thomas DL, et al. Spontaneous clearance of primary acute hepatitis C virus infection correlated with high initial viral RNA level and rapid HVR1 evolution [J]. *Hepatology*, 2012, 55(6): 1684–1691. DOI: 10.1002/hep.25575.

[8] Samimi-Rad K, Sadeghi F, Amirzargar A, et al. Association of HLA class II alleles with hepatitis C virus clearance and persistence in thalassemia patients from Iran [J]. *J Med Virol*, 2015, 87(9): 1565–1572. DOI: 10.1002/jmv.24211.

[9] Miki D, Ochi H, Takahashi A, et al. *HLA-DQB1\*03* confers susceptibility to chronic hepatitis C in Japanese: a genome-wide association study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84226. DOI: 10.1371/journal.pone.0084226.

[10] Hu LM, Zhai XJ, Liu JB, et al. Genetic variants in human leukocyte antigen/DP-DQ influence both hepatitis B virus clearance and hepatocellular carcinoma development [J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1426–1431. DOI: 10.1002/hep.24799.

[11] 许可, 朱立国, 汤奋扬, 等. 江苏省部分地区人群丙型肝炎病毒感染状况及危险因素研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(11): 1212–1217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2014.11.008.  
Xu K, Zhu LG, Tang FY, et al. Rate of infection and related risk factors on hepatitis C virus in three counties of Jiangsu province [J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(11): 1212–1217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2014.11.008.

[12] Durazzo M, Belci P, Collo A, et al. Gender specific medicine in liver diseases: a point of view [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(9): 2127–2135. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2127.

[13] 黄毛山, 王秋英, 方玉才, 等. 379例HCV感染者丙型肝炎病毒载量与抗HCV及肝功能指标的相关性分析 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2014, 28(4): 291–293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003–9279.2014.04.017.

Huang MS, Wang QY, Fang YC, et al. 379 Cases of HCV infected with hepatitis C virus and anti HCV and liver function index correlation analysis [J]. *Chin J Exp Clin Virol*, 2014, 28(4): 291–293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003–9279.2014.04.017.

[14] van den Berg CHBS, Grady BPX, Schinkel J, et al. Female sex and IL28B, a synergism for spontaneous viral clearance in hepatitis C virus (HCV) seroconverters from a community-based cohort [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27555. DOI: 10.1371/journal.pone.0027555.

[15] Bakr I, Rekeciewicz C, El Hosseiny M, et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males [J]. *Gut*, 2006, 55(8): 1183–1187. DOI: 10.1136/gut.2005.078147.

[16] Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure [J]. *Hepatology*, 2004, 40(6): 1426–1433. DOI: 10.1002/hep.20463.

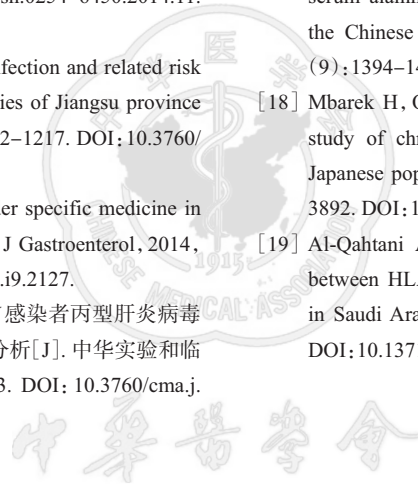
[17] Yu RB, Hong X, Ding WL, et al. The association between the genetic polymorphism of HLA-DQA1, DQB1, and DRB1 and serum alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis C in the Chinese population [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(9): 1394–1402. DOI: 10.1111/j.1440–1746.2007.05215.x.

[18] Mbarek H, Ochi H, Urabe Y, et al. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(19): 3884–3892. DOI: 10.1093/hmg/ddr301.

[19] Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Abdo AA, et al. Association between HLA variations and chronic hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e80445. DOI: 10.1371/journal.pone.0080445.

(收稿日期: 2016–08–31)

(本文编辑: 斗智)



## 中华流行病学杂志第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

陈曦(湖南)	党少农(陕西)	窦丰满(四川)	高婷(北京)	高立冬(湖南)	还锡萍(江苏)	贾曼红(云南)
金连梅(北京)	荆春霞(广东)	李琦(河北)	李十月(湖北)	李秀央(浙江)	林玫(广西)	林鹏(广东)
刘莉(四川)	刘玮(北京)	刘爱忠(湖南)	马家奇(北京)	倪明健(新疆)	欧剑鸣(福建)	潘晓红(浙江)
彭晓旻(北京)	彭志行(江苏)	任泽舫(广东)	施国庆(北京)	汤奋扬(江苏)	田庆宝(河北)	王丽(北京)
王璐(北京)	王金桃(山西)	王丽敏(北京)	王志萍(山东)	武鸣(江苏)	谢娟(天津)	解恒革(海南)
严卫丽(上海)	阎丽静(北京)	么鸿雁(北京)	余运贤(浙江)	张宏伟(上海)	张茂俊(北京)	张卫东(河南)
郑莹(上海)	郑素华(北京)	周脉耕(北京)	朱益民(浙江)	祖荣强(江苏)		