

· 综述 ·

丙型肝炎流行病学研究进展

樊盼英 孙定勇 王哲

【关键词】 丙型肝炎; 流行病学

Progress on the research regarding the epidemiology of hepatitis C FAN Pan-ying, SUN Ding-yong, WANG Zhe. Institute for HIV/AIDS Control and Prevention, Henan Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China Corresponding author: WANG Zhe, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

This work was supported by a grant from the National Important Technology Specific Research Program of China (No. 2012ZX10004905).

【Key words】 Hepatitis C; Epidemiology

丙型肝炎(丙肝)是由丙肝病毒(HCV)引起的,以肝脏损害为主的一组全身性传染病。其急性感染期症状不明显,易慢性化,比例可达 50.0%~85.0%^[1];10.0%~20.0%的 HCV 感染者在感染 20 年后发展为肝硬化,但在某些国家高达 50.0%,1.0%~3.0%的人在感染 30 年后发展为肝癌^[2]。丙肝已成为欧美和日本等国家终末期肝病的重要原因,约 5.0%~7.0%的患者最终死于肝硬化或肝癌^[3]。

目前,丙肝疫情事件时有发生。在 2012 年元旦前后,出现了两起丙肝疫情事件,引起较大的社会影响和争议。急性期丙肝治愈率高达 85.0%,但治疗费用高;丙肝复发率高,特别是慢性患者的更高,给患者、家庭和社会带来沉重的经济负担。

1. 病原流行病学:1989 年美国科学家 Michael 等利用分子生物学方法发现和克隆了 HCV,其归于黄病毒科丙肝病毒属,基因组为单股正链 RNA,约由 9600 个核苷酸组成,分为编码区和非编码区(5'端和 3'端)。其编码区是一个开放阅读框(ORF),编码约含 3010 个氨基酸的前体蛋白,包括结构区和非结构区:结构区编码病毒的核心蛋白(C 蛋白)和包膜蛋白(E1.E2/NS1),又称为机构蛋白,参与病毒的组装;非结构区包括 NS2~NS5,编码 7 种非机构蛋白,在病毒复制和稳定病毒的生物学性状等方面起重要作用。如 NS5B 蛋白是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶。为 HCV 复制所必需,是抗病毒治疗的重要靶位^[1,4]。

HCV RNA 中以 C 区最保守,E 基因核苷酸同源性较低,尤其是 E2 区变异最大,含 2 个高度可变区(HVR1,HVR2)^[5]。根据变异位点的不同,HCV 可分为 11 个主要的基因型(1~11 型)及 100 多个不同的亚型。HCV 1~3 型有广泛的分布,其中 1a 和 1b 型最为常见,约占全球丙肝感染的 60.0%,尤其是在北

欧、北美、南欧、东欧和日本,3 型主要在东南亚流行;4 型在中东、埃及和中非较多;5 型仅在南非被监测到,其他基因型在亚洲有不同的分布^[6,7]。在中国,HCV 1b 和 2a 型较为常见,其中以 1b 型为主,多为 IL28B 基因 CC 型;某些地区也有 1a、2b 和 3b 型报道,6 型主要见于香港、澳门和部分南方边境省份^[1]。

2. 丙肝流行病学:人对 HCV 普遍易感,根据 WHO 的报告,全球有 1.7 亿~2.0 亿的 HCV 感染者。多数急性丙肝感染者症状不明显,很难确定全球 HCV 的新发感染数量,其发病率水平仍然未知。据估计,全球的 HCV 感染率为 3.0%^[7],大多数欧洲国家报告普通人群中 HCV 的流行率在 0.5%~2.0%^[6]。1992—1995 年全国血清流行病学调查资料显示,我国普通人群 HCV 抗体阳性率为 3.2%^[8],略高于全球平均水平;2006 年在河南省开展的一项关于食管癌的筛查结果显示,HCV 抗体阳性率是 0.9%^[9];2007 年在中国 6 个地区开展的病毒性肝炎流行病学调查显示,HCV 感染率是 0.58%^[10];柳州市 2004—2009 年无偿献血者 HCV 抗体阳性率是 0.84%^[11];国家病例报告系统显示,2009 年全国共报告丙肝病例 131 849 例^[12]。

(1)地区分布:丙肝流行性很强,呈全球性分布,但存在明显的地区差异,非洲、亚洲和欧洲南部等国家有较高的流行率,如埃及的流行率高达 20.0%^[13]。根据丙肝流行情况可将世界各地划分高、中、低流行区,中国呈中度流行^[14]。在我国,各地区 HCV 抗体阳性率有一定的差异。根据 2006 年 31 省病毒性肝炎血清流行病学调查检测结果显示,1~59 岁人群抗-HCV 流行率为 0.43%,中部地区人群为 0.54%,略高于东部(0.27%)和西部地区(0.40%),北方地区人群抗-HCV 流行率(0.53%)明显高于南方地区(0.29%)^[15]。城乡人群感染率无明显差异,但在部分地区因风俗习惯(如吉林省农村地区流行注射安纳咖^[12]),农村高于城市。

(2)人群分布:HCV 感染人群集中在 15 岁以上,青壮年高发,感染率随年龄的增加而逐渐上升,即年龄越小,其 HCV 抗体阳性率越低。1992—1995 年全国血清流行病学调查显示,丙肝感染率由 1 岁组的 2.0%到 50~59 岁组的 3.9%^[6];2006 年也呈现相同的上升趋势:抗-HCV 阳性率为 0.4%,年龄别的抗-HCV 阳性率由 1 岁组的 0.09%到 50~59 岁组的 0.83%^[15]。在性别分布上,女性感染率略高于男性,但两者无明显差异;种族和宗教信仰亦无差异^[16]。

(3)时间分布:随着全球血液安全化管理,经血液途径的新发感染率逐年下降。在美国,自 1990 年以来,丙肝新发感染率降低了 80.0%以上^[17]。与 1992—1995 年全国病毒性肝炎血清流行病学调查结果比较,2006 年 1~59 岁人群抗-HCV 阳性率下降了 86.56%,各年龄组人群抗-HCV 流行

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.025

基金项目:国家科技重大专项(2012ZX10004905)

作者单位:450016 郑州,河南省疾病预防控制中心性病艾滋病防治研究所

通信作者:王哲, Email: wangzhe@hncdc.com.cn

率均下降了近 2 个百分点。柳州市 2004—2009 年的抗-HCV 阳性率也呈现明显下降的趋势,从 2004 年的 1.19% 下降到 2009 年的 0.54%^[11]。近年的抗-HCV 流行率均低于 1992—1995 年的调查数据,其原因可能与我国贯彻加强采供血的监管,提倡无偿献血和安全注射,开展健康教育和健康促进等综合性防控措施,及使用的抗-HCV 检测试剂特异度提高密切相关。尽管如此,由于我国人口基数大,传染源和传播途径的持续存在,加之近期内还无法提供安全有效的疫苗,HCV 感染还将不断增加,应引起广泛关注。丙肝发病无明显季节性,以散发为主,偶见因医源性传播引起的小型暴发。

3. 丙肝自然史:HCV 的潜伏期为 2~26 周,多数在 6~9 周;初始感染 HCV 的第 3 个月出现特异性抗体^[16]。HCV 感染后可引起宿主不同的反应,从无症状携带到轻重不同、进展不一的肝脏炎症和纤维化。约有 10.0%~20.0% 的急性期感染者可出现黄疸,表现出典型的急性感染症状,易被诊断、隔离和上报至疾病监测系统。但是多数无任何体征和症状,不能及时发现,隐匿在易感人群中,成为重要的传染源;有调查显示:约 20.0% 无症状的携带者肝活检呈明显的活动性肝炎或进行性纤维化^[19],对丙肝传播的影响很大。约有 20.0%~40.0% 的 HCV 感染者有自限性^[20],能清除病毒,特别是 40 岁以下人群和女性病毒清除率较高^[1,21];剩余的将持续携带病毒而成为慢性感染者(携带者或慢性肝炎)。慢性丙肝患者自愈率很低,不经治疗最终自愈的比例为 1.0%~3.0%^[22]。约 10.0%~20.0% 的 HCV 感染者在感染 20 年内发展为肝硬化,约 5.0%~7.0% 的病例最终死于肝硬化或肝癌。在欧洲南部和日本等国家,50.0%~75.0% 的肝癌与 HCV 感染有关。丙肝进程受病毒载量、基因型、宿主的年龄^[23]、免疫反应以及混合 HBV 或 HIV 感染等因素影响。

HCV 基因型与临床诊断、病程、治疗和预后密切相关。丙肝基因型已作为一个重要的流行病标记,可改变丙肝诊断实验的灵敏度和特异度^[24]。不同基因型的丙肝进展不同,92.0% 的 1b 型感染者发展为慢性病,而其他基因型的比例仅为 33.0%~50.0%^[25]。虽然对不同基因型的 HCV 致病性不同还存在争议,但是有证据表明,1b 型有更高的病毒载量,严重的肝脏病变和凶猛的病程进展,也与肝癌的发生有关。基因型影响丙肝的疗效,1b 和 1a 型对干扰素的反应不如 2、3 型好^[25],1、4 型患者对干扰素和利巴韦林联合治疗的各种应答反应较差;在干扰素治疗 6 个月后,60.0%~70.0% 的患者产生完全的生物学效应,而 1 型的比例仅有 10.0%~15.0%,延长 1 年可提高应答率;此外,这种差异还体现在治疗的持续性病毒学应答和肝脏的组织学特征上^[26]。

4. 传播途径:丙肝的主要传播途径是血液传播,如输血或血制品、静脉吸毒、医源性感染和职业暴露等方面。

在未开展无偿献血和血样品 HCV 筛查前,输血或血制品是传播丙肝的主要途径,欧美国家肝移植和“血友病”患者的 HCV 感染率很高^[1]。目前,在西方发达国家,基本上已不存在因输血或血制品而感染 HCV,静脉吸毒和共用针具成为最主要的感染途径^[16],有研究认为 HCV 流行率的差异与人群中 IDUs 的比例相关^[27],尽管已采取了很多降低传播风

险的措施,但是静脉注射吸毒者(IDUs)的感染率仍然很高。近年来,东欧和中亚的 IDUs 等高危人群 HCV 感染率持续升高^[28]。而且吸毒者的丙肝复发率较高^[29]。另外,鼻吸可卡因也与 HCV 感染有关^[30]。

在发展中国家,除静脉吸毒外,污染的医疗注射^[31]、非医疗注射、血液透析^[32]等其他注射用药暴露是感染 HCV 的主要因素。如埃及,在控制血吸虫病疫情时,因重复使用注射器,造成丙肝大流行,成为全球丙肝的高流行区^[33]。法国的多中心前瞻性队列研究结果显示,18.0% 的急性丙肝感染是由医源性感染引起的^[34];在意大利和德国,该比例分别为 25.0% 和 15.0%^[35,36]。用分子生物学方法或小范围暴发调查很难找到医源性感染的证据。但是,医疗服务中的很多常规操作是可疑的,常常不遵守卫生学的标准进行^[37]。如果严格执行操作标准,就能减少血液透析中心 HCV 的暴发。

职业暴露也是值得关注的传播途径。虽然意外的针刺损伤,感染 HCV 的概率很低,为 0.3%~2.8%^[34],但是一些回顾性队列研究发现,因职业暴露感染丙肝的比例为 10.0%~20.0%^[38];法国连续 14 年的职业暴露记录中,共报告 55 例丙肝感染^[34]。

母婴传播也可能发生 HCV 感染,约有 5.0% 或更少的病例是由此途径引发的感染,剖宫产也未能减少传播的可能性^[39]。但是混合 HIV 感染的母亲,把 HCV 传播给孩子的可能性升高至 14.0%,目前还没有证据证明可通过母乳喂养传播 HCV^[40]。

有关性接触途径在 HCV 传播中的作用还存在争议。一般认为 HCV 经单一性伴异性性接触传播的可能性较低^[20],但是肛交、多性伴、与 IDUs 发生无保护性行为、混合感染其他性传播疾病等因素,会大大增加传播的风险。

其他传播途径如文身、穿耳洞、漂唇、不洁理发和共用牙刷等都有潜在传播 HCV 的可能。此外,约有 10.0%~30.0% 的 HCV 感染者,始终不能明确其感染来源^[19]。

5. 混合 HIV 感染:据统计,2008 年 3340 万 HIV 感染者中,约 500 万混合感染丙肝。HIV 和 HCV 有相似的传播途径,因此,HCV 混合感染 HIV 很常见。据调查,HCV 和 HIV 混合感染的比例从 4.0%~99.0% 不等,其中“血友病”患者的混合感染率为 85.0%,IDUs 高达 50.0%~99.0%,但在 HIV 阳性的男男同性恋者中,HCV 感染率与 HIV 阴性的同性恋者的感染率相近,约为 4.0%~8.0%^[41],这一差异提示,不同的传播模式,HCV 和 HIV 的传播效率不同。因此,不同国家和地区的混合感染率也不同,在欧洲混合感染率为 25.0%,白俄罗斯和乌克兰为 70.0%,澳大利亚和英国为 10.0%~15.0%,美国普通人群为 18.0%~25.0%,撒哈拉以南非洲的混合感染率很低^[42]。

因此,在 HIV/AIDS 中筛查 HCV RNA 水平,特别是在转氨酶(ALT 或 AST)升高的 HIV/AIDS 者中,比在普通人群中重复筛查 HCV 抗体更灵敏^[43]。需要注意的是,HCV 抗体阴性不能完全排除感染 HCV 的可能性,因为 6.0% 的 HIV 阳性者可能出现 HCV 假阴性^[44],尤其是免疫系统严重缺陷的艾滋病病例。混合感染 HIV 会加快丙肝的进程和结局,肝硬化的风险增加 2 倍^[3]。丙肝治疗能降低抗病毒治疗的肝毒性,改善治疗的耐药性^[45],因此,要积极治疗混合感染者。

总之,丙肝感染现状要求警惕丙肝的持续传播。在目前,无安全有效的疫苗和暴露后预防的情况下,普及丙肝防治知识、积极预防和有效管理是减少HCV传播的有效手段。在公共卫生服务中,继续加强安全血液供应和注射行为,杜绝共用针具注射毒品,减少性伴,积极治疗其他性传播疾病,提倡安全性行为都将有效的避免HCV感染和传播。制定统一的HCV检测标准,提高HCV检测技术的灵敏度和特异度,扩大丙肝发病机制的基础研究,研发确定HCV新发感染的技术手段,尽早发现HCV感染者,及时开展治疗、隔离和管理。

参 考 文 献

- [1] Infectious Disease and Parasitic Disease Branch, the Chinese Liver Disease Association. Prevention and treatment of hepatitis C. *Chin J Hepatol*, 2004, 22(2): 131-136. (in Chinese) 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫学会. 丙型肝炎防治指南. *中华传染病杂志*, 2004, 22(2): 131-136.
- [2] Ding J, Yue XR, Zhang HM. Analysis on testing of elderly patients with hepatitis C. *Lab Med Clin*, 2009, 6(17): 1474-1475. (in Chinese) 丁进, 岳向荣, 张红梅. 302例老年患者丙型肝炎检测分析. *检验医学与临床*, 2009, 6(17): 1474-1475.
- [3] Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 2004, 39(4): 1147-1171.
- [4] Li LM, Ye DQ, Zhan SY, et al. *Epidemiology*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007. (in Chinese) 李立明, 叶冬青, 詹思延, 等. *流行病学*. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [5] Xi J, Chen JJ. Genotype of hepatitis C virus and antiviral therapy research. *Chin J Integr Med*, 2011, 21(5): 318-320. (in Chinese) 奚骏, 陈建杰. 丙型肝炎病毒基因型与抗病毒治疗研究概况. *中西医结合肝病杂志*, 2011, 21(5): 318-320.
- [6] <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscrlyo2003/en/index2.html#HCV>.
- [7] Oliver GP, Eleanor B, Rachel T, et al. Genetic history of hepatitis C virus in East Asia. *J Virol*, 2009, 83: 1071-1082.
- [8] Xia GL, Liu CB, Cao HL, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population: results from a nationwide cross-sectional sero-epidemiology study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China, 1992. *Intern Hepatol Communicat*, 1996, 5: 62-73.
- [9] Liu FF, Chen K, He ZH, et al. Hepatitis C sero-prevalence and associated risk factors, Anyang, China. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15: 1819-1821.
- [10] Lu J, Zhou YD, Lin XJ, et al. General epidemiological parameters of viral hepatitis A, B, C, and E in Six regions of China: a cross-sectional study in 2007. *PLoS One*, 2009, 4: e8467.
- [11] Qin J. Hepatitis C antibody positive investigation among volunteer blood donors in Liuzhou, 2004-2009. *Youjiang Med J*, 2011, 39(3): 285-286. (in Chinese) 覃军. 柳州市2004-2009年无偿献血者丙肝抗体阳性调查. *右江医学*, 2011, 39(3): 285-286.
- [12] Guo W, Meng XJ, Yan RX, et al. HCV infection status and impact factors of rural people in Jilin province. *Pract Prevent Med*, 2011, 18(1): 54-56. (in Chinese) 郭伟, 孟晓军, 闫瑞雪, 等. 吉林省农村地区丙肝感染状况及影响因素. *实用预防医学*, 2011, 18(1): 54-56.
- [13] Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*, 2009, 29(1): 74-81.
- [14] Wang XJ, Zhang RZ, Hong YS. Analysis on epidemic status of viral hepatitis in China. *Dis Surveill*, 2004, 19(8): 290-292. (in Chinese) 王晓军, 张荣珍, 胡苑笙. 我国病毒性肝炎流行现状研究. *疾病监测*, 2004, 19(8): 290-292.
- [15] Chen YS, Li L, Cui FQ, et al. A sero-epidemiological study on hepatitis C in China. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(9): 888-891. (in Chinese) 陈园生, 李黎, 崔富强, 等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(9): 888-891.
- [16] Williams IT, Bell BP, Kuhnert W, et al. Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982-2006. *2011*, 171(3): 242-248.
- [17] Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine*, 1999, 17: 1730-1733.
- [18] Pears E. Hepatitis C virus infection: risk factors, diagnosis and management. *Nurs Stand*, 2010, 25(15-17): 49-56.
- [19] Alberti A, Benvegnù L. Management of hepatitis C. *J Hepatol*, 2003, 38(1): S104-118.
- [20] National Institute for Health and Clinical Excellence. Peg interferon Alfa and Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C: Part Review of NICE Technology Appraisal Guidance 75 and 106. NICE, London, 2010.
- [21] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepatol*, 2006, 13(1): 34-41.
- [22] Dusheiko GM. The natural course of chronic hepatitis C: implication for clinical practice. *J Viral Hepatol*, 1998, 5(1): 9-12.
- [23] Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: a multiple cohort Model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 513-521.
- [24] Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13(2): 223-235.
- [25] Amoroso P, Rapicetta M, Tosti ME, et al. Correlation between virus genotype and chronicity rate in acute hepatitis C. *J Hepatol*, 1998, 28(6): 939-944.
- [26] Zein NN, Rakela J, Krawitt EL, et al. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med*, 1996, 125(8): 634-639.
- [27] Jatapai A, Nelson KE, Chuenchitra T, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection among young Thai men. *Am J Trop Med Hyg*, 2010, 83(2): 433-439.
- [28] Esteban JI, Saulea S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*, 2008, 48(1): 148-162.
- [29] Micallef JM, Macdonald V, Jauncey M, et al. High incidence of hepatitis C virus reinfection within a cohort of injecting drug users. *J Viral Hepatol*, 2007, 14: 413-418.
- [30] Fischer B, Powis J, Firestone CM, et al. Hepatitis C virus transmission among oral crack users: viral detection on crack paraphernalia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20(1): 29-32.
- [31] Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*, 2006, 44(1): S6-9.
- [32] Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep*, 1998, 47: 1-39.
- [33] Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*, 2000, 355: 887-891.
- [34] Morin T, Pariente A, Lahmek P, et al. Acute hepatitis C: analysis of a 126-case prospective, multicenter cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(2): 157-166.
- [35] Mele A, Spada E, Saggiocca L, et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol*, 2001, 35: 284-289.
- [36] Deterding K, Wiegand J, Grüner N, et al. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: do we neglect a significant problem in medical care? *J Hepatol*, 2008, 48: 1019-1020.
- [37] Kadi Z, Saint-Laurent P, Cadranet JF, et al. Retrospective investigation of patients exposed to possible transmission of hepatitis C virus by a capillary blood glucose meter. *J Hosp Infect*, 2006, 63: 65-69.
- [38] Ogata K, Ide T, Kumashiro R, et al. Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. *Hepatol Res*, 2006, 34: 35-40.
- [39] Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1994, 330: 744-750.
- [40] Department of Health (2004) Hepatitis C: Action Plan for England. The Stationery Office, London, 2004: 6-7.
- [41] Zhao HX, Wen Y, Zhang FJ, et al. The progress of HIV/HCV coinfection. *Foreign Med Sci Epidemiol Lemol*, 2004, 31(2): 68-70. (in Chinese) 赵红心, 文毅, 张福杰, 等. HIV/HCV混合感染的研究进展. *国外医学流行病学传染病学分册*, 2004, 31(2): 68-70.
- [42] Mauss S, Berg T, Rockstroh JK, et al. Short guide to hepatitis C. The Flying Publisher, 2011.
- [43] Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*, 2009, 23: 89-93.
- [44] Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J AIDS*, 2001, 26: 340-344.

(收稿日期: 2012-03-15)

(本文编辑: 尹廉)