

上海地区 638 例输血后丙型肝炎病毒感染者的临床分析

徐国光 巫善明 周霞秋 张清波 康来仪 周晓明 蒋音 戚勋 任晓静

【摘要】 目的 分析输血后丙型肝炎病毒(HCV)感染者的临床特征。方法 采用PCR检测HCV RNA 载量, ELISA 检测抗-HCV, 分析输血后HCV感染者的年龄、原发病因、暴露年份、输血成分与输血量、潜伏期、肝功能损害和腹部超声图像改变等。结果 578 例感染者中有 525 例(90.8%) HCV RNA 载量 $\geq 3.0 \log_{10}$ copy/ml ($M=6.10 \log_{10}$ copy/ml), 其中 19.2% 病例为 3.0 ~ 4.0 \log_{10} copy/ml, 66.1% 为 5.0 ~ 6.0 \log_{10} copy/ml, 仅 14.7% 病例 $\geq 7.0 \log_{10}$ copy/ml。HCV RNA 定性阳性率为 81.5% (44/54), HCV 基因型主要为 1 型, 抗-HCV 阳性率达 99.8% (636/637), 其阳性敏感率高于 HCV RNA 定量和定性检测 (均为 $P=0.000$)。输血后 HCV 感染以 40 ~ 60 岁年龄段多见, 85.7% 病例的暴露时间为 1990—1994 年, 10% 以上的感染者中基础疾病为妇产科、骨科疾病和胃肠道出血, 79.9% 的病例为输入全血者, 输血至临床诊断时间平均 (8.5 ± 5.5) 年; 90.1% 感染者有肝功能损害, 多数病例血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) 升高水平 $\leq 5 \times$ ULN, 而血清总胆红素升高、ALT 和天冬氨酸氨基转移酶 $\geq 5 \times$ ULN 水平者临床表现较多 (P 值分别为 0.000, 0.001 和 0.009); 8.9% 感染者腹部超声显示有肝硬化改变, 但多见于感染期 > 5 年者。结论 输血后 HCV 感染主要集中于 1990—1994 年, 成年人患病率较高, 常伴有肝功能损害, 感染期 > 5 年者肝硬化发生率较高, HCV 基因型主要为 1 型, 血清 HCV RNA 载量多为中等水平。

【关键词】 丙型肝炎病毒; 输血后感染; 临床特征

Clinical characteristics of 638 patients infected with hepatitis C virus by post blood transfusion, in Shanghai XU Guo-guang¹, WU Shan-ming¹, ZHOU Xia-qiu², ZHANG Qing-bo³, KANG Lai-yi⁴, ZHOU Xiao-ming¹, JIANG Yin¹, QI Xun¹, REN Xiao-jing¹. 1 Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China; 2 Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University; 3 Huashan Hospital, Shanghai Fudan University; 4 Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention
Corresponding author: XU Guo-guang, Email: ggxdoctor@sina.com
This work was supported by a grant from the Shanghai Public Health Clinical Center (Fudan University) Science Foundation (No. 200805).

【Abstract】 Objective To investigate the clinical-epidemiologic characteristics of patients with hepatitis C virus(HCV) infection by post blood transfusion. Methods Polymerase chain reaction (PCR) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect HCV RNA and anti-HCV, respectively. Analysis was performed on patients' age distribution, cause of primary diseases, years of exposure, ingredient and amount of transfusion, incubation period, disorder on liver function and changes on abdominal ultrasound image, etc. Results HCV RNA levels were higher than 3.0 \log_{10} copy/ml in 90.8% infected patients with a median as 6.10 \log_{10} copy/ml. 19.2% of the patients showed viral load 3.0 to 4.0 \log_{10} copy/ml, and 66.1% of them showed 5.0 to 6.0 \log_{10} copy/ml. Only 14.7% of the infected persons had HCV RNA levels higher than 7.0 \log_{10} copy/ml. Eighty-one point five percent (44/54) of the infected persons were confirmed as HCV RNA positive by HCV RNA qualitative analysis with HCV genotype as primarily type 1. 99.8% (636/637) of the patients were detected as anti-HCV positive by serological test. The sensitivity of serological test was higher than both quantitative and qualitative HCV RNA assays ($P=0.000$, $P=0.000$, respectively). HCV infection post blood transfusion was more seen in common people at 40 to 60 years old. Most

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.04.015

基金项目:上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心科研基金(200805)

作者单位:201508 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心(徐国光、巫善明、周晓明、蒋音、戚勋、任晓静);上海交通大学附属瑞金医院(周霞秋);复旦大学附属华山医院(张清波);上海市疾病预防控制中心(康来仪)

通信作者:徐国光, Email: ggxdoctor@sina.com

cases (85.7%) had their first exposure during 1990 to 1994. More than 10% of the cases had primary diseases as obstetrics, orthopedics or gastrointestinal tract hemorrhage. 79.9% of the patients received whole blood product transfusion. The mean interval between transfusion and clinical diagnosis was 8.5 ± 5.5 years. 90.1% of the infected patients had liver function damage, while most of them showed elevated alanine aminotransferase (ALT) no more than 5 upper limits of normal (ULN), whereas Serum total bilirubin (TBIL), ALT and aspartate aminotransferase (AST) $\geq 5 \times$ ULN level were showing more clinical manifestations ($P=0.000$, $P=0.001$, $P=0.009$, respectively). Abdominal ultrasound among 8.9% of the infected persons showed changes in cirrhosis, and most of them were older than 50 years of age. **Conclusion** Most of the post transfusion HCV infected cases happened in adulthood, and were mainly exposed during 1990 to 1994. Infected patients usually had their liver function damaged with elevated ALT no more than $5 \times$ ULN and with medium HCV RNA levels. HCV genotype was mainly for type 1. Patients who were of older age showed higher incidence of cirrhosis. If a patients' infection period was longer than 5 years, he/she would show higher incidence of cirrhosis.

【Key words】 Hepatitis C virus; Post transfusion infection; Clinical characteristics

丙型肝炎病毒(HCV)是引起慢性肝炎的主要病因之一^[1],HCV感染后约80%存在病毒血症^[2-4]。HCV传播途径有多种,其潜在感染主要来源是经血液传播,而经输血感染是最重要的传播方式。发现HCV感染的最佳方法是对暴露该病毒风险人群进行筛检,20世纪90年代早、中期,由于对该病认识不足,对献(受)血人员未进行严格的抗-HCV筛查,不少患者因其他疾患经输血而感染HCV。本研究分析上海市1990—2008年638例输血后HCV感染者的临床资料,以获得更多的流行病学信息。

对象与方法

1. 研究对象:病例选自1990年后因其他基础疾病在上海市二、三级医院就诊经输血而感染HCV,并通过专家组根据流行病学、HCV感染标志物及肝功能而确诊的664例输血后HCV感染者。诊断标准参照中华医学会肝病学会和传染病与寄生虫病学会2004年联合制订的《丙型肝炎防治指南》^[5]。入组病例均有明确输血医院和时间及输入血液成分和输血量。

2. 检测方法:全部病例均进行HCV感染血清学指标检测。采用ELISA检测抗-HCV(试剂盒为华美生物工程有限公司产品),HCV RNA定量检测采用PCR(试剂为深圳匹基生物工程股份有限公司生产),均按试剂盒说明书操作。感染者常规检测血清肝功能,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和血清总胆红素(TBil)等,部分病例还检测HCV基因型、HBV血清标志物(HBVM)及腹部超声检查。

3. 统计学分析:采用SPSS 12.0软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验、相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 一般资料:664例HCV感染者中26例因缺少肝功能详细数据而未纳入统计,实际分析病例为638例。其中男性277例(43.4%),女性361例(56.6%);年龄2~88岁,平均(49.2 ± 13.5)岁。以31~40岁(87例)、41~50岁(186例)和51~60岁(196例)年龄段多见,三组病例数达73.5%。主要基础疾病为子宫和卵巢疾病108例(16.9%),骨科疾病77例(12.1%),胃肠道出血77例(12.1%),分娩、剖宫产和宫外孕71例(11.1%),见表1。

表1 638例输血后HCV感染者基础疾病

基础疾病	病例数	百分率(%)
子宫和卵巢疾病	108	16.9
胃肠道出血	77	12.1
恶性肿瘤	61	9.6
外伤、烧伤	34	5.3
头颅、神经系统疾病	24	3.8
良性肿瘤	16	2.5
肾脏疾病	12	1.9
胰腺疾病	10	1.6
其他疾病	24	3.8
骨科疾病	77	12.1
分娩、剖宫产和宫外孕	71	11.1
胆道疾病	43	6.7
心血管疾病	32	5.0
血液系疾病	17	2.7
脾破裂	12	1.9
肺部疾病	11	1.7
其他肝病	9	1.4

2. 首次暴露时间、输血成分及输血量:637例为1990年及以后接受输血,另1例因第Ⅷ因子缺乏症于1962年起多次输血,累计输血量 >9 L。1990—1994年输血后发生HCV感染病例显著高于其他年份,分别为1990—1994年547例、1995—1999年67

例和 2000—2008 年 23 例。表明上海地区输血后 HCV 感染主要集中于 1990—1994 年,从 1995 年起输血后 HCV 感染者呈明显下降趋势。本组 74 例在接受输血前检测抗-HCV(ELISA 法)均为阴性,包括 26 例 1998 年 10 月 1 日起我国施行《献血法》后感染者。

638 例中输血量为 100~92 680 ml($M=800$ ml)。其中输血量 ≤ 200 ml 者 45 例、201~500 ml 者 131 例、501~1000 ml 者 202 例、 >1000 ml 者 260 例,随着输血量增加发生 HCV 感染的概率也随之增高。本组病例输血成分包括全血、少浆全血和血浆,其中输入全血者 237 例、少浆全血 43 例、血浆 27 例、全血+少浆全血者 124 例、全血+血浆 77 例、少浆全血+血浆 58 例和全血+少浆全血+血浆 72 例。本研究以输入全血者的 HCV 感染居多。

3. 首次暴露至临床诊断时间:本组病例从首次输血至临床诊断 HCV 感染时间最短为 25 d,最长达 31 年,平均(8.5 ± 5.5)年。暴露后 6 个月内发现 HCV 感染者仅 77 例(12.1%),561 例(87.9%) 在输血 6 个月后被发现(表 2),而在输血后 10 年以上被确诊 HCV 感染者达 312 例(48.9%)。本研究病例出现临床症状和体征者 279 例,其中有肝功能损害 261 例(93.5%),无临床症状、经体检发现者 359 例,肝功能损害者 314 例(87.5%),而 TBil 升高或 ALT 及 AST $\geq 5 \times$ 正常值上限(ULN)水平有临床症状病例较多(P 值分别为 0.000、0.001 和 0.009)。

表 2 HCV 感染者首次输血暴露至临床确诊的时间

暴露	病例数	百分率 (%)	暴露	病例数	百分率 (%)
时间(月) 0~	46	7.2	时间(年) 10~	52	8.2
4~	31	4.9	11~	41	6.4
7~	29	4.5	12~	55	8.6
时间(年) 1~	30	4.7	13~	46	7.2
2~	11	1.7	14~	39	6.1
3~	27	4.2	15~	32	5.0
4~	21	3.3	16~	28	4.4
5~	20	3.1	17~	15	2.4
6~	22	3.4	18~	2	0.3
7~	21	3.3	19~20	1	0.2
8~	34	5.3	31~	1	0.2
9~	34	5.3			

4. 血清抗-HCV、HCV RNA 检测:本组 638 例中 637 例检测抗-HCV,结果 636 例(99.8%)呈阳性。1 例血清抗-HCV 阴性者,HCV RNA 也呈阴性,但肝组织免疫组织化学证实 HCV 感染。1 例血清未检测抗-HCV,但 HCV RNA 检测为 $5.53 \log_{10}$ copy/ml。

578 例感染者定量检测 HCV RNA 病毒载量,其中 53 例 $<3.0 \log_{10}$ copy/ml。在 525 例 HCV RNA 病

毒载量 $\geq 3.0 \log_{10}$ copy/ml 中,最高达 $9.28 \log_{10}$ copy/ml, HCV 感染者以 $5.0 \sim 6.0 \log_{10}$ copy/ml 居多(66.1%), $M=6.10 \log_{10}$ copy/ml(表 3)。

表 3 578 例 HCV 感染者中 HCV RNA 水平分布

HCV RNA (\log_{10} copy/ml)	病例数	百分率 (%)	HCV RNA (\log_{10} copy/ml)	病例数	百分率 (%)
<3.0	53	8.3	6.0~	208	32.6
3.0~	27	4.2	7.0~	72	12.5
4.0~	74	11.6	8.0~	3	0.5
5.0~	139	21.8	9.0~	2	0.3

54 例 HCV RNA 定性检测中阳性 44 例(81.5%),阴性 10 例。在 18 例定性检测阳性者中同时定量检测 HCV RNA 载量,结果有 4 例 HCV RNA $<3.0 \log_{10}$ copy/ml,1 例为 $4.0 \log_{10}$ copy/ml,7 例为 $5.0 \log_{10}$ copy/ml,4 例为 $6.0 \log_{10}$ copy/ml,2 例为 $7.0 \log_{10}$ copy/ml。1 例 HCV RNA 定性检测阴性者,HCV RNA 载量 $<3.0 \log_{10}$ copy/ml。病毒定量与定性检测阳性检出率并无明显差异($P=0.488$),而抗-HCV 阳性检出率明显高于 HCV RNA 定量和定性检测(P 值均为 0.000)。38 例进行病毒基因检测,均为 HCV 基因 1 型,其中 35 例为基因 1b 型,提示我国经输血传播的丙型肝炎主要以基因 1 型为主。

376 例 HCV 感染者同时检测血清 HBV DNA 和/或 HBVM,有 324 例 HBVM 为阴性(86.2%),52 例混合 HBV 感染(13.8%)。HCV RNA 载量高低与是否合并 HBV 感染无相关性($P=0.234$)。

5. 肝功能检测:638 例 ALT 检测有 76 例正常,562 例(88.1%)升高;ALT 水平 $51 \sim 3400$ IU/ml ($M=139.0$ IU/ml),其中 83.2%(531/638)患者 ALT 水平 $\leq 5 \times$ ULN。489 例检测 AST,其中 343 例(70.1%)高于正常水平,AST 水平 $51 \sim 2058$ IU/ml ($M=97.0$ IU/ml),95.1%(465/489)患者 AST 水平 $\leq 5 \times$ ULN。TBil 检测 487 例,正常 292 例(51.3%),升高 113 例(20.1~421.0 $\mu\text{mol/L}$, $M=27.5 \mu\text{mol/L}$),89.5%(436/487)患者 TBil 升高 $\leq 2 \times$ ULN(表 4)。

表 4 输血后 HCV 感染者肝功能检测

肝功能检测	正常	高于正常值倍数				
		<2	2~5	5~10	10~20	>20
TBil($n=487$)	292(60.0)	144(29.6)	39(8.0)	11(2.3)	0(0)	1(0.4)
ALT($n=638$)	76(11.9)	164(25.7)	291(45.6)	76(11.9)	20(3.1)	11(1.7)
AST($n=489$)	146(29.9)	180(36.8)	139(28.4)	15(3.1)	8(1.6)	1(0.2)

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

6. 腹部 B 超或多普勒超声检查:516 例腹部超声检查中 231 例图像显示慢性肝炎改变,3 例有肝肿

大, 135 例脾肿大中 5 例同时伴有肝肿大; 46 例呈现肝硬化改变, 其中 5 例内窥镜下有食管胃底静脉曲张, 7 例有腹腔积液, 3 例因伴有血细胞减少已进行脾切除, 超声检测提示肝硬化病例 76.1% (35/46) 见于输血 5 年后发生; 病例年龄 > 50 岁 36 例, < 50 岁仅 10 例 ($P=0.002$)。发现 3 例肝细胞癌 (基础疾病均无肿瘤病史), 15 例腹部 B 超提示脂肪肝图像 (肝脏前部回声增强, 深部回声衰减); 仅 83 例表现为正常肝脏图像。

讨 论

我国人群 HCV 感染率约占总人口的 3.2%, 属全球高感染地区^[6,7], HCV 主要传播模式是通过输入血液及血液制品途径而感染。20 世纪 90 年代早、中期, 由于控制感染措施实施不严, 对献血人员未规定 HCV 筛查, 因而发生 HCV 感染者较多。尽管近年来我国报告丙型肝炎病例数大幅增加, 但多为在 1995 年前输血所致。上海地区自 1992 年起开展献血者抗-HCV 检测, 并于 1995 年和 1998 年对检测试剂进行两次升级, 采用第二、三代检测试剂, 使检出率大大提高, 自 1995 年起经输血途径感染 HCV 得到了有效控制。由于 HCV 感染后至血清抗-HCV 出现存在窗口期 (平均 70 d), 此时虽血清抗-HCV 为阴性, 而 HCV RNA 可呈阳性。因此, HCV 感染者在窗口期献血仍能传染给受血者^[8]。本文资料表明输血后 HCV 感染者绝大多数发生于 1994 年前, 而自 1995 年后感染者显著减少, 特别是 1998 年以后, 每年仅发生数例, 显示采用更灵敏的检测试剂对献血者进行抗-HCV 筛检具有成效。

输血后 HCV 感染者以 40 ~ 60 岁多见, 感染者随输血量的增加而其感染风险亦增高, 尤以输血量 > 500 ml 者为著 (462 例, 72.4%)。本研究中 HCV RNA 载量 $\geq 3.0 \log_{10}$ copy/ml 者达 90.8% (525/578), 其中 19.2% 病例为 3 ~ 4 \log_{10} copy/ml, 66.1% 为 5 ~ 6 \log_{10} copy/ml, 仅 14.7% 患者 $\geq 7.0 \log_{10}$ copy/ml, 表明输血后 HCV RNA 载量大多为中等水平, 主要基因型为 1 型。HCV RNA 载量高低与有无重叠 HBV 感染无统计学意义。本研究抗-HCV 阳性率达 99.8%, 其敏感性与 HCV RNA 定量和定性阳性检出率的差异有统计学意义 (P 值均为 0.000)。因此, 血清抗-HCV 检测仍是当前 HCV 感染高危人群的原发病学筛检最佳手段。输血后 HCV 感染的肝功能损害高达 88.1%, 但大多数病例肝功能损害较轻, 半数以上患者缺乏临床症状, 多数在体检或因其他严重疾

病住院时检查始发现。

输血后丙型肝炎发展成重型肝炎者罕见, 但演变为肝硬化者并不少见。本研究中 46 例腹部超声及相关检查提示已有肝硬化改变, 其中 11 例发生于输血后 5 年内, 35 例见于输血 5 年后, 但年长者肝硬化发生率较高。本研究 10 例患者的肝脏已出现失偿性改变, 另 3 例出现癌变。尽管输血后 HCV 感染者临床表现隐匿, 但未进行医疗干预的部分病例其病情仍可在较短时期内持续进展, 应引起重视。

临床输血已成为大手术和严重失血性疾病常用的抢救治疗措施。尽管对献、受血人员已采用 ELISA 检测抗-HCV, 但未常规开展 HCV RNA 检测, 特别是在 HCV 感染的窗口期, 目前还不能完全筛除供血人员中 HCV RNA 阳性的携带者, 发生输血传播 HCV 的风险仍然存在。改进筛查方法, 能提高输血安全性。美国与西欧从 1999 年后应用核酸扩增法 (nucleic acid amplification technology) 对献血员筛查抗-HCV, 使敏感性和特异性进一步提高, 输血后 HCV 感染率明显降低, 检测窗口期也明显缩短, 经输血传播 HCV 概率已从 1:10 万下降至 1:50 万, 保证了血液制品的安全。应用重组免疫印迹法 (recombinant immune blot assay) 检测也可增强安全性^[9], 但此两种检测方法费用昂贵, 难以普遍开展。临床医生应严格掌握输血指征, 避免不必要的输血。

参 考 文 献

- [1] Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology*, 2006, 44: 521-526.
- [2] Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*, 2006, 144: 705-714.
- [3] Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*, 2005, 9: 383-398.
- [4] Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology*, 2002, 36 Suppl: S1-2.
- [5] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases and Parasitic Diseases. The prevention and treatment guidelines of hepatitis C. *Chin J Hepatol*, 2004, 4: 194-198. (in Chinese)
中华医学会肝病学会和传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志*, 2004, 4: 194-198.
- [6] Lau GKK, Zhuang H. Top hepatology issue in China. *J Gastroent Hepato*, 2003, 17 Suppl: A9.
- [7] Miriam JA. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Hepatology*, 2006, 44(1): 6-9.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR*, 1998, 47(RR-19): 1-33.
- [9] Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting anti-body to hepatitis C virus. *MMWR Recomm Rep*, 2003, 52(RR-3): 1-13.

(收稿日期: 2010-10-18)

(本文编辑: 张林东)