

丙型肝炎病毒再感染与初次感染对比研究

孟宗达¹ 孙德贵² 逯好英³ Copland J⁴ 徐东刚¹ 刘彩云² 牛建章¹

陈素良¹ 王树丛² 陈淑芬¹ 田 茶¹ 马贤凯³ 孙永德¹ Gowans EJ⁴

摘要 用套式 PCR 法检测 HCV RNA, 对比研究了 HCV 再感染与初次感染。10 例初次感染 HCV 者, 9 例为临床型肝炎, 1 例亚临床型, 首次 ALT 升高距输血的时间为 15~60 天 (平均 37.9 ± 13.9); 抗-HCV 和 HCV-RNA 阳性 1 年以上分别为 10/10 和 7/10。5 例再感染者, 4 例为临床型肝炎, 1 例亚临床型, ALT 首次升高距输血时间为 30~46 天 (平均 34.8 ± 6.4), 抗-HCV 和 HCV RNA 阳性 1 年以上分别为 5/5 和 3/5。结果表明, HCV 再感染与初次感染在临床表现、ALT 异常、抗-HCV 和 HCV RNA 阳性持续时间等均无明显差异, 提示 HCV 感染后诱发的免疫力较差, 再感染仍可发病。

关键词 丙型肝炎 初次感染 再感染 乙型肝炎病毒核糖核酸

A Comparative Study of Primary and Re-infection with Hepatitis C Meng Zong-da, Sun De-gui, Lu Hao-ying, et al. The Hygiene and Anti-epidemic Station of Hebei Province, Baoding 071000

A nested polymerase chain reaction (PCR) was used to assess HCV re-infection and primary infection. In 10 hepatitis cases defined as primary infection, 9 showed clinical hepatitis, and 1 case was subclinical; the interval between transfusion and elevation of alanine aminotransferase (ALT) levels was 15~60 (37.9 ± 13.9) days. 10/10 and 7/10 were persistently positive for anti-HCV and HCV RNA for more than 1 year respectively. Similarly, in 5 cases defined as re-infection, 4/5 showed clinical hepatitis, the interval between transfusion and elevation of ALT was 30~46 (34.8 ± 6.4) days, and 5/5 and 3/5 were persistently positive for anti-HCV and HCV RNA for more than 1 year respectively. All 5 re-infected recipients showed abnormal ALT. In conclusion, there was no significant difference ($P > 0.05$) in the aspect of the clinical figure, ALT abnormality, the duration of anti-HCV and HCV RNA etc. Resulting from primary or re-infection with HCV, suggesting that primary infection fail to induce a Protective immune response.

Key words Hepatitis C Primary infection Secondary infection HCV RNA Immunity

丙型肝炎病毒 (HCV) 是输血后和散发性非甲非乙型肝炎的主要病原^[1]。已证明丙型肝炎转慢率高, 易形成慢性带毒状态, 而且迄今未能证实保护性抗原-抗体系统, 亟待研究阐明形成这些特点的原因。我们在进行输血后丙型肝炎 (PT-HC) 的前瞻性研究中, 发现输血前已为丙型肝炎抗体 (抗-HCV) 阳性的受血者, 仍可发生 PT-HC。为了弄清这种 PT-HC 和初次感染型 PT-HC 的异同, 笔者对这两型 PT-HC 的 HCV RNA、抗-HCV、ALT 动态及临床转归等进行了对比研究。现报道如下。

材料与方法

一、研究对象: 在 1990 年进行 PT-HC 前瞻性调查中, 发现 5 例在输血前已为抗-HCV 阳性, 恰巧都输入了抗-HCV 阳性血, 并发生了 PT-HC (本文称再感染型 PT-HC), 为本研究主要对象。另选 10 例输血前抗-HCV

1 河北省卫生防疫站 071000 保定市 2 河北省固安县卫生防疫站 3 中国军事医学科学院 4 澳大利亚 Adelaide 医学和兽医学研究所

本研究得到国家科委和河北省科委及卫生厅科研资金资助

阴性而发生 PT-HC (称初次感染型 PT-HC) 者为对照组, 选1例输血前、后均正常者为阴性对照。所有对象均排除甲型和乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB 病毒的近期感染。均为一次性输血, 输血前都没有肝炎症状、体征, 血清谷丙转氨酶 (ALT) 正常。输血前及输血后1、2、3、6和12个月各采血1次, 血清放-70℃冻存备检。

二、研究内容: 临床表现及转归、ALT 动态、抗-HCV 动态及 HCV RNA 动态。

三、检测方法:

- 1. ALT: 改良赖氏法, ≥ 25 单位为异常。
- 2. 抗-HCV: 用二代抗-HCV ELISA 试

剂 (Behring) 检测, 按说明书操作和判定结果。

3. HCV RNA: 用套式多聚酶链反应 (NPCR) 法^[2]。引物及探针位于 HCV RNA 基因组5'非编码区。逆转录及第一轮扩增在同一体系中完成。再感染型 PT-HC 标本在澳大利亚 Adelaide 医学和兽医学研究所进行复测, 并用³²P 标记探针进行了特异性确证。

结 果

一、初、再感染型 PT-HC 的 ALT、抗-HCV 及 HCV RNA 动态结果: 见表1及表2。

表1 10例初次感染型 PT-HC 的 ALT、抗-HCV 及 HCV RNA 动态

病例号	检测指标	输血前	所输血液	输血后 (天)				
				15~	45~	75~	165~	365~
6	ALT	5	45	>80	N	>80	58	8
	抗-HCV	—	+	—	N	+	+	+
	HCV RNA	—	+	+	N	+	+	+
7	ALT	9	26	>80	73	22	11	15
	抗-HCV	—	+	+	+	+	+	+
	HCV RNA	—	+	+	+	+	+	+
8	ALT	16	74	17	13	49	20	52
	抗-HCV	—	+	—	—	+	+	+
	HCV RNA	—	+	—	—	+	+	+
9	ALT	8	50	22	>80	>80	36	32
	抗-HCV	—	+	—	—	—	+	+
	HCV RNA	—	+	—	+	—	—	—
10	ALT	4	75	4	48	9	33	23
	抗-HCV	—	+	—	+	+	+	+
	HCV RNA	—	+	+	+	+	+	+
11	ALT	16	>80	36	63	10	4	>80
	抗-HCV	—	—	—	+	+	+	+
	HCV RNA	—	+	+	+	—	+	+
12	ALT	10	63	38	73	31	2	14
	抗-HCV	—	+	—	+	+	+	+
	HCV RNA	—	+	+	+	+	—	N
13	ALT	4	70	N	>80	25	19	2
	抗-HCV	—	+	N	+	+	+	+
	HCV RNA	—	+	N	+	+	+	+
14	ALT	18	40	70	54	6	9	30
	抗-HCV	—	+	+	+	+	+	+
	HCV RNA	—	+	+	+	+	+	+
15	ALT	3	50	N	>80	74	17	28
	抗-HCV	—	—	N	+	+	+	+
	HCV RNA	—	+	N	+	+	—	—

N 表示未做 ALT ≥ 25 u/L 为异常

表2 5例再感染型 PT-HC 的 ALT、抗-HCV 和 HCV RNA 动态

病例号	检测指标	输血前	所输血液	输血后 (天)				
				15~	45~	75~	165~	365~
1	ALT	2	10	>80	>80	38	7	10
	抗-HCV	+	+	+	+	+	+	+
	HCV RNA	+	+	+	+	+	-	N
2	ALT	2	7	33	78	13	7	17
	抗-HCV	+	+	+	+	+	+	+
	HCV RNA	+	+	+	-	+	+	-
3	ALT	9	55	57	N	31	17	>80
	抗-HCV	+	+	+	N	+	+	+
	HCV RNA	-	+	+	N	+	N	+
4	ALT	7	>80	19	61	30	16	13
	抗-HCV	+	+	+	+	+	+	+
	HCV RNA	+	+	+	+	+	+	+
5	ALT	7	23	>80	>80	>80	10	15
	抗-HCV	+	+	+	+	+	+	+
	HCV RNA	+	+	+	+	+	-	N

N 表示未做 ALT $\geq$ 25u/L 为异常

二、初、再感染型 PT-HC 的比较：两型 PT-HC，发生临床型（有肝炎症状、体征）和亚临床型（仅 ALT 异常）比例、ALT 首次异常时间和持续异常时间、抗-HCV 和 HCV RNA 阳性持续时间等主要指标，均无统计学差异（ $P>0.05$ ）。

讨 论

1981年以前，一些学者用黑猩猩攻击实验法，发现可两次罹患非甲非乙型（NANB）肝炎，提出 NANB 存在不同型别^[3~5]。1985年 Brotman 等人^[6]发现用同一材料攻击实验感染过 NANB 的黑猩猩，又有 ALT 升高和肝组织学改变，提出 NANB 肝炎存在再感染致病或复发的问题。最近 Prince 等人^[7]用检测抗-HCV 和 HCV RNA 法，重新研究上述 Brotman 等人的黑猩猩实验标本，证实感染过 HCV 的黑猩猩，用同株或异株 HCV 攻击后，均可发生再感染，提出 HCV 的免疫性可能很差。台湾 Kao 等人^[8]报道患Ⅱ型慢性 HC 的病人，可重叠感染Ⅲ型 HCV。

本文研究结果表明，HCV 确实有再感染发病的现象，证据有：①所观察的5例再感染型 PT-HC，输血前已为抗-HCV 阳性，但

ALT 全正常，且无近年肝炎史；②这5例全输入了抗-HCV 和 HCV RNA 阳性血；③输血后出现 ALT 异常的时间（30~46天），符合 PT-HC 的潜伏期，并且与10例初感染型 PT-HC 没有明显差别，ALT 异常持续时间也基本一样；④特别是输血前抗-HCV 阳性但 HCV RNA 阴性的1例，输血后又有 HCV RNA 阳转；⑤初、再感染 PT-HC 的抗-HCV 和 HCV RNA 持续时间基本一样。

从黑猩猩实验，到我们对人 PT-HC 的观察结果，可以认为 HCV 确实存在再感染发病的问题，用原感染加重、激活或免疫损伤等均不能合理地解释以上结果，支持 Prince 的 HCV 免疫性差的观点。再感染是由于不同 HCV 基因型感染所致，还是由 HCV 基因变异所致，有待进一步研究阐明。

参 考 文 献

- 1 Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, et al. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. Br Med Bull, 1990, 46: 36.
- 2 Garson JA, Tedder RS, Tuke P, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. Lancet, 1990, 335: 1419.

- 3 Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*, 1987, 162: 156.
 - 4 Bradley DW, Maynard JE, Cook EH, et al. Non-A/non-B hepatitis in experimentally infected chimpanzees: cross challenge and electron microscopic studies. *J Med Virol*, 1980, 6: 185.
 - 5 Yoshizawa H, Itoh Y, Iwarkiri S, et al. Demonstration of two different types of non-A, non-B hepatitis by reinfection and cross challenge studies in chimpanzees. *Gastroenterol*, 1981, 81: 107.
 - 6 Brotman B, Prince AM, Hima T. Non-A, non-B hepatitis virus. Is there more than a single blood-borne strain? *J Infect Dis*, 1985, 151: 618.
 - 7 Prince AM, Brotman B, Huima T, et al. Immunity in hepatitis C infection. *J Infect Dis*, 1992, 165: 438.
 - 8 Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Superinfection of heterologous hepatitis C virus in a patient with chronic type C hepatitis. *Gastroenterology*, 1993, 105 (2): 583.
- (收稿: 1993-09-14 修回: 1994-02-14)

黑河市爱辉区1993年小学生 HBsAg 携带状况检测分析

张艳华 李建军

为了解我市小学生乙型肝炎表面抗原携带状况,我站于1993年5月对本市城乡两所小学进行 HBsAg 检测,共检查1444人,阳性45人,阳性率为3.12%。其中男生733人,阳性27人,阳性率3.7%;女生711人,阳性18人,阳性率2.5%,说明 HBsAg 群体携带男女之间无明显差异 ($\chi^2 = 1.586$, $P > 0.005$)。

城市与乡村小学比较,城市检查830人,阳性36人,阳性率4.12%;农村检查614人,阳性9人,阳性率1.5%, $\chi^2 = 9.63$, $P < 0.005$,城乡小学生 HBsAg

水平有明显差异,说明乙肝携带感染率与水平感染机会密切相关,水平感染机会越多,乙型肝炎感染率越高,笔者认为,提高全体学生和家长的自身保护意识,已成为少儿卫生工作的重要课题。今后必须认真贯彻“传染病防治法”,及早检出 HBsAg 阳性者,以便进行医学监督及积极治疗,减少和防止传播。

(收稿: 1994-01-25)

作者单位: 黑龙江省黑河市爱辉区卫生防疫站
164300

广西桂林市郊区乙型肝炎感染标志的血清流行病学调查

黄美香¹ 辛荣夫²

广西农村为乙型肝炎(乙肝)的高发区之一,为加强乙肝的综合防治,我们于1984年4、5月对广西桂林市郊区农村的1539个自然人群进行 HBsAg、抗-HBs、抗-HBc 检测,结果报道如下。

在1539份血清标本中,具有一项以上乙型肝炎感染标志的血清共1191份,HBV 感染率为77.39%。HBsAg、抗-HBs、抗-HBc 的阳性率分别为21.64%、45.42%、68.94%。HBV 感染率高于胡中汉等1980年全国五省的平均水平(42.6%),而低于湖南(80.77%),但与上海、北京、山西等地报道结果是一致的。HBV 感染率基本趋势随年龄上升,5~

40岁的人群比较严重,分析其原因有二:①是儿童期感染的持续;②成人婚后感染机会增加。这说明桂林市郊区农村仍为 HBV 高发区,传染源广泛存在,传播途径多样,感染高峰的年龄较早,因此,加强农村预防保健工作确实是非常必要的。

(本次调查实验检测承蒙广西壮族自治区卫生防疫站肝炎研究室大力支持,谨此致谢)

(收稿: 1994-07-11 修回: 1994-09-13)

- 1 广西桂林市卫生防疫站 541002
- 2 桂林卫生检疫局