

血液透析人群丙型肝炎病毒感染的多中心临床研究

杨明¹, 王军升², 朱锦涛³, 张小丽⁴, 朱蓓^{4*}

(¹扬州市第一人民医院肾内科, 江苏 扬州 225002; ²宿迁市人民医院肾内科, 江苏 宿迁 223800; ³扬州市武警总队医院肾内科, 江苏 扬州 225002; ⁴南京医科大学第一附属医院老年肾科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 了解维持性血液透析(MHD)人群抗丙型肝炎病毒(HCV)抗体和 HCV-RNA 的阳性率, 探讨其丙型肝炎病毒(HCV)感染的发生率、危险因素、血清转氨酶水平的变化。方法: 选择苏北3个血透中心维持性血液透析患者303例, 采集患者病史、输血史、透析器复用史等临床资料, 同时采集静脉血检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、抗 HCV 抗体及 HCV-RNA。结果: 303例血液透析患者中, 抗 HCV 阳性39例(12.9%), 其中 HCV-RNA 阳性33例(84.6%)。抗 HCV(+)组和抗 HCV(-)组间性别、年龄无显著差异($P > 0.05$), 而抗 HCV(+)组患者血液透析时间显著长于抗 HCV(-)组[(4.18 ± 3.80)年 vs (2.75 ± 3.64)年, $P = 0.023$], 输血发生率、透析器复用率也高于抗 HCV(-)组(59.0% vs 38.3%, $P = 0.014$; 28.2% vs 3.4%, $P < 0.001$)。尽管抗 HCV(+)组患者转氨酶平均水平明显高于抗 HCV(-)组患者, 转氨酶异常的患者也较未感染者显著增加, 但大部分患者(76.9%和79.5%)的转氨酶水平仍在正常范围内。结论: 血液透析患者 HCV 感染的发生率明显高于普通人群; 透析时间、输血史及透析器复用是血液透析患者 HCV 感染的危险因素; 血透患者 HCV 感染的监测主要检测抗 HCV 抗体, 必要时应进一步监测 HCV-RNA; 转氨酶水平不宜作为判断血透患者 HCV 感染的敏感指标。

[关键词] 丙型肝炎; 血液透析; 转氨酶; 危险因素

[中图分类号] R512.63; R459.5

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)06-852-03

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染率约为3%, 估计全球约1.7亿人感染。流行病学资料显示, 我国一般人群抗 HCV 阳性率3.2%^[1]。维持性血液透析是治疗慢性肾衰竭的一种有效而重要的替代方法之一。由于血液透析患者在接受治疗时频繁体外循环和血管穿刺、反复输血及各种医源性因素, 且透析患者本身多有免疫功能低下, 使这一特殊人群成为血源传播性疾病的高危人群, 尤其是 HCV 感染, 严重威胁患者长期存活和生存质量^[2-3]。本研究对江苏苏北地区3个血透中心进行调查, 了解维持性血液透析人群抗 HCV 抗体和 HCV-RNA 的阳性率, 探讨血液透析患者 HCV 的感染率、易感因素及感染 HCV 后血清转氨酶水平的变化情况。

1 对象和方法

1.1 对象

303例血液透析患者来自江苏省苏北地区3个

血液透析中心, 其中男194例, 女109例, 平均年龄49岁, 平均透析时间3.46年。透析患者的原发病依次是慢性肾小球肾炎212例(70.0%)、高血压肾损害42例(13.9%)、糖尿病肾病33例(10.9%)、多囊肾9例(3.0%)、梗阻性肾病4例(1.3%)、痛风肾3例(0.9%)。

1.2 方法

采集患者病史、输血史、手术及透析器复用史、透析方案等临床资料。采用 HITACHI7170 全自动生化分析仪, 检测患者的血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)。ELISA 法检测血清抗 HCV 抗体; RT-PCR 法检测 HCV-RNA, 检测试剂盒均由上海科华生物工程股份有限公司提供。根据抗 HCV 检测结果将患者分为抗 HCV(+)组和抗 HCV(-)组; 根据血清转氨酶水平分为转氨酶正常组(ALT < 40 U/L, AST < 40 U/L)和转氨酶异常组(ALT ≥ 40 U/L, AST ≥ 40 U/L)。

1.3 统计学方法

采用 EpiData3.10 软件双轨录入计算机, 建立数据库, 经逻辑检查核对后, 用 SPSS15.0 软件进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验, 组间阳性率比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[基金项目] 江苏省分子医学生物技术重点实验室开放课题(MMB09KF04)

*通讯作者, E-mail: dna19830404@163.com

2 结果

2.1 HCV 感染组和 HCV 未感染组的基本临床资料

303 例血透患者中, 抗 HCV 抗体阳性率为 12.9%(39/303), 39 例抗 HCV (+) 的病例中 HCV-RNA 阳性 33 例, 占 84.6%。根据血清抗 HCV 检测结果将患者分为 HCV 感染和 HCV 未感染两组, 两组患者年龄无显著差异[(48.49 ± 11.45)岁 vs (50.08 ± 12.95)岁, $P > 0.05$]。将患者按年龄 ≥ 60

岁和 <60 岁分组, 两组 HCV 阳性率也未见明显差异 ($P > 0.05$)。HCV 感染组和 HCV 未感染组患者性别、基础疾病分布差异也无统计学意义。

2.2 血透患者 HCV 感染的危险因素分析

HCV 感染组与 HCV 未感染组比较, 透析时间明显较长[(4.18 ± 3.80)年 vs (2.75 ± 3.64)年, $P = 0.023$]、输血率明显较高 (59.0% vs 38.3%, $P = 0.014$)。两组的透析器复用率分别为 28.2%和 3.4%, 差异也有统计学意义 ($P < 0.001$, 表 1)。

表 1 血透患者 HCV 感染的影响因素分析

[n(%)]

	抗 HCV(+) (n = 39)	抗 HCV(-) (n = 264)	P 值
透析时间 (年, $\bar{x} \pm s$)	4.18 ± 3.80	2.75 ± 3.64	0.023
输血史			
有	23 (59.0%)	101 (38.3%)	0.014
无	16 (41.0%)	163 (61.7%)	
透析器重复使用史			
有	11 (28.2%)	9 (3.4%)	0.000
无	28 (71.8%)	255 (96.6%)	

2.3 HCV 感染组和 HCV 未感染组的转氨酶比较

HCV 感染组与未感染组比较, 转氨酶水平[ALT: (17.95 ± 14.31)U/L vs (11.02 ± 9.14)U/L, AST: (21.69 ± 22.47)U/L vs (14.73 ± 10.24) U/L]及转氨

酶异常发生率 (ALT:23.1% vs 0.8%, AST:20.5% vs 2.7%)均明显增高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。抗 HCV(-)患者中 7 例转氨酶异常升高, 进一步检测其 HCV-RNA, 结果均为阴性。

表 2 HCV 感染组和 HCV 未感染组的转氨酶比较

[n(%)]

	抗 HCV(+) (n = 39)	抗 HCV(-) (n = 264)	P 值
ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	17.95 ± 14.31	11.02 ± 9.14	0.000
≥ 40	9 (23.1%)	2 (0.8%)	0.000
< 40	30 (76.9%)	262 (99.2%)	
AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)	21.69 ± 22.47	14.73 ± 10.24	0.001
≥ 40	8 (20.5%)	7 (2.7%)	0.000
< 40	31 (79.5%)	257 (97.3%)	

3 讨论

尽管近年来血透中心执行严格的感染控制措施, 血制品常规进行 HCV 检查, 并采用促红细胞生成素(Epo)等以减少肾性贫血患者输血需求, 血液透析患者 HCV 感染率仍显著高于普通人群。国外报道的血液透析患者 HCV 感染率为 3%~68%, 发达国家感染率较低, 发展中国家感染率较高^[4], 国内血液透析患者 HCV 感染率各地区报道不尽一致。本调查显示江苏苏北 3 个血液透析中心患者的 HCV 感染的阳性率为 12.9%。

学者普遍认为血液透析患者 HCV 感染主要与输血和透析时间密切相关^[5-9], 每输 1 次 200 ml 血, HCV 感染的危险性增加 1.8%; 血液透析每增加 100

次, 感染 HCV 的危险性增加 6.1%。本研究同样提示输血和透析时间是血液透析患者 HCV 感染的危险因素。而透析器的复用是否增加 HCV 感染仍存在争议。赵华等^[9]采用 Logistic 回归分析证实输制品和透析器复用对 HCV 感染有显著意义。而另一个监测血液透析中心 HCV 感染情况的研究报道^[10], 对阳性患者未隔离透析机和房间, 所有透析器均复用, 并且在严格执行消毒程序的前提下, 结果发现复用透析器并不能使 HCV 感染增加。应该注意到, 透析器反复使用后可以导致透析膜孔径的改变或完整性的破坏, 可能造成病毒透过透析膜进入透析液。因此, 透析器的复用需谨慎, 复用程序必须非常严格规范。

血液透析中心 HCV 感染的常规监测主要检测

抗 HCV,但存在一定的局限性,如抗体阳性并不能区分是既往感染还是现症感染。本研究显示 39 例抗 HCV(+)的病例中,HCV-RNA 阳性 33 例,阳性率 84.6%。HCV-RNA 阳性为病毒血症的标志,是现症感染的最有利证据,直接反映病毒的复制及其传染性。HCV-RNA 法检测阳性率低于抗 HCV ELISA 法,可能原因是:①ELISA 试剂盒包被有 C、NS3、NS4、NS5 等 4 种抗原,能检出机体针对不同区域抗原产生的多种抗体;②PCR 法检测 HCV-RNA 影响因素多,特别是 HCV 为 RNA 病毒,易被自然界大量存在的 RNA 酶降解,从而出现假阴性;③HCV 隐藏在血流外的其他部位;④血液透析患者感染 HCV 后病毒载量低于非透析患者^[11-12],RNA 数量低于检测限;⑤血液透析患者出现间断性的病毒血症,HCV-RNA 在检测时未出现在血浆中。因此,HCV-RNA 为阴性,并不能排除 HCV 感染的存在。

本研究结果还显示,虽然在抗 HCV(+)组中转氨酶平均水平要显著高于抗 HCV(-)组,且抗 HCV(+)组 ALT 异常率与抗 HCV(-)组比较,差异有统计学意义,这提示血液透析患者感染 HCV 后确实能引起肝细胞的损伤。另外,本研究显示在抗 HCV 阴性而转氨酶升高的 7 例患者中,无 HCV-RNA 阳性,提示 HCV 感染以外的其他因素可能导致血液透析患者血清转氨酶升高。因此,在血液透析这一特殊人群中转氨酶水平并不能作为 HCV 感染的可靠指标。

综上所述,血液透析人群的 HCV 感染率明显高于一般人群。透析时间、输血史及透析器复用是血液透析患者 HCV 感染的危险因素。血液透析患者 HCV 感染的监测主要检测抗 HCV 抗体,但必要时可进一步检测 HCV-RNA 确定其传染性。应当采取综合措施,控制血透中心 HCV 的传播,降低感染率。

[参考文献]

- [1] 刘士敬. 丙型肝炎的流行病学、传播途径及预防[J]. 中国社区医师,2006,22(11):8-9
- [2] Machida K,Tsukamoto H,Liu JC,et al. c-Jun mediates hepatitis C virus hepatocarcinogenesis through signal transducer and activator of transcription 3 and nitric oxide-dependent impairment of oxidative DNA repair [J]. *Hepatology*,2010,52(2):480-492
- [3] Patel PR,Thompson ND,Kallen AJ,et al. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*,2010,56(2):371-378
- [4] Santos MA,Souto FJ. Infection by the hepatitis C virus in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis in Mato Grosso state,central Brazil;a cohort study [J]. *BMC Public Health*,2007,7:32
- [5] Al-Jamal M,Al-Qudah A,Al-Shishi KF,et al. Hepatitis C virus (HCV) infection in hemodialysis patients in the south of Jordan[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*,2009,20(3):488-492
- [6] El-Ottol AE,Elmanama AA,Ayesh BM. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C viruses among haemodialysis patients in Gaza strip,Palestine [J]. *Virol J*,2010,7:210
- [7] Jasuja S,Gupta AK,Choudhry R,et al. Prevalence and associations of hepatitis C viremia in hemodialysis patients at a tertiary care hospital [J]. *Indian J Nephrol*,2009,19(2):62-67
- [8] 盛晓华,汪年松. 维持性血液透析患者感染丙型肝炎病毒传播途径[J]. *中国血液净化*,2009,8(11):590-592
- [9] 赵华,常明,刑淑巧. 血液透析患者肝炎病毒感染情况分析[J]. *中国血液净化*,2008,7(4):207-209
- [10] Iwasaki Y,Esumi M,Hosokawa N,et al. Occasional infection of hepatitis C virus occurring in haemodialysis units identified by serial monitoring of the virus infection [J]. *J Hosp Infect*,2000,45(1):54-61
- [11] Fabrizi F,Messa P,Martin P. Impact of hemodialysis therapy on hepatitis C virus infection;a deeper insight [J]. *Int J Artif Organs*,2009,32(1):1-11
- [12] Azevedo HA,Villela-Nogueira CA,Perez RM,et al. Similar HCV viral load levels and genotype distribution among end-stage renal disease patients on hemodialysis HCV-infected patients with normal renal function [J]. *J Nephrol*,2007,20(5):609-616

[收稿日期] 2011-06-21