

· 临床研究 ·

江苏省某强制隔离戒毒所男性戒毒人群 HCV 基因型对肝功能的影响

陶礼平¹, 王炎², 蒋泽华³, 王达飞⁴, 龚伟达^{5*}, 汪春晖^{6*}

¹宜兴强制隔离戒毒所医院内科, 江苏 宜兴 214200; ²南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 南京医科大学传染病重点实验室, 江苏 南京 211166; ³宜兴市肿瘤医院中医科, ⁴放疗科, ⁵外科, 江苏 宜兴 214200; ⁶中国人民解放军东部战区疾病预防控制中心流行病学微生物学研究所, 江苏 南京 210002

[摘要] 目的: 探讨江苏省某强制隔离戒毒所男性戒毒人群中丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)基因型对肝功能的影响。方法: 采用横断面调查的方法, 以ELISA法对2018年6—8月于江苏省某强制隔离戒毒所接受治疗的所有戒毒人员进行HCV抗体的筛查, 并采用RT-PCR法对抗体检测阳性者进行血清HCV RNA水平的检测。两种检测结果均为阳性的吸毒人员最终纳入本研究。对所有纳入对象进行一对一的问卷调查并进行肝功能检测, 测序法对HCV进行基因分型, 以探索该人群中HCV基因型对丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的影响。结果: 共纳入90例慢性HCV感染的男性吸毒人员, 通过基因分型检验共分离出4种基因型和7种基因亚型, 以基因3型为主(52.22%), 其中3b(41.11%)、6a(22.22%)和1b(14.44%)为主要的亚型。ALT和AST异常率分别为63.74%和31.87%, 感染3型HCV者ALT和AST异常率分别为87.23%和55.31%, 高于其他型别且差异有统计学意义($\chi^2=24.864, P<0.001$; $\chi^2=24.863, P<0.001$); 基因3型的HCV感染者ALT和AST中位数分别为82(55~105)U/L和53(40~70)U/L, 高于其他型别且差异有统计学意义($Z=19.96, P<0.001$; $Z=32.95, P<0.001$)。Log-binomial回归分析结果显示, 与其他基因型相比, 基因3型的感染者(ALT: OR=8.21, 95%CI: 1.70~39.65, $P=0.009$; AST: OR=9.53, 95%CI: 2.10~43.32, $P=0.004$)更易发生ALT和AST异常。结论: 该强制戒毒所男性戒毒人群感染的HCV主要为3、6、1、2型, 其中3型在该人群中更容易发生肝损伤。

[关键词] 丙型肝炎病毒; 基因分型; 强制戒毒人群; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶

[中图分类号] R512.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)01-126-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20210124

丙型肝炎是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引起的以肝脏损伤为特征的一种传染病, 主要经血液或体液传播^[1]。2017年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)全球肝炎报告显示, 全球大约有1 180万注射吸毒者, 因注射吸毒引起的HCV感染在新发感染中占23%, 在慢性现患HCV感染中占8%^[2]。近年来, 由于临床用血制度的改革及对献血员进行严格的HCV抗体筛查, 我国的医源性HCV感染率迅速下降。然而, 静脉吸毒人群的HCV感染率依然居高不下。据调查, 我国吸毒人群HCV感染率为18.3%~66.9%, 吸毒人群已成为丙型肝炎流行监测的重要人群^[3-4]。

[基金项目] 国家自然科学基金(81773499, 81703273); 江苏省自然科学基金(BK20171054)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13912966353@139.com; gongweida2010@gmail.com

HCV是一种单股正链的RNA病毒, 具有较强的变异性。根据不同的变异位点可以将HCV分为7种基因型和67种亚型^[5]。既往研究表明, HCV基因型是决定接受抗病毒治疗方案的重要指标^[6]。血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平在一定程度上反映肝脏的损伤程度^[7]。本研究探讨男性吸毒人群HCV基因型与肝功能损伤的关系, 旨在了解江苏省某强制隔离戒毒所男性吸毒人群的HCV基因分型, 并探讨HCV基因型对肝功能的影响, 以为该人群HCV感染的治疗及护理提供切实可行的理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象

2018年6—8月于江苏省某强制隔离戒毒所接受戒毒治疗, 且HCV抗体和HCV RNA检测结果均

为阳性的吸毒人员作为研究对象。纳入标准:年龄大于18岁;无乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)合并感染;未患其他肝脏相关疾病。本研究经南京医科大学医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 现场调查

调查所用的问卷是参考欧洲毒品毒瘾检测中心(EMCDDA)推荐的“EMCDDA DRID Example Questionnaire (VERSION 2.0)”自行设计,并通过面对面调查获得年龄、民族、籍贯、婚姻状况、受教育程度、职业、居住地区以及吸毒年限、类型和方式等信息。

1.2.2 血清学检测

采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验(ELISA)法对所有强制戒毒人员进行HCV抗体筛查,HCV抗体诊断试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司。血清HCV RNA定量采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测,最低检测值为 1×10^3 拷贝/mL,根据HCV RNA病毒载量的对数值(\lg HCV RNA),分为 <5 、 $5 \sim <6$ 、 $6 \sim <7$ 和 ≥ 7 4组;HCV抗体阳性标本通过RT-PCR检测HCV RNA基因片段;将阳性PCR产物割胶、纯化后进行测序;利用NEGA5软件包(系统发育树构建方法)将测定的序列与基因数据库中的HCV全基因序列比对,进行基因分型。采用罗氏全自动生化分析仪测定血清ALT和AST水平,ALT和AST绝对值 >50 U/L定义为异常,所用试剂均采购于上海罗氏公司。

1.2.3 质量控制

研究对象的诊断和实验室检测由专门人员负责,严格采用统一标准;实验室制订具体操作手册和质控方法,10%的实验结果由专人重复检测;对现场各种调查表、检查项目由固定人员经培训后负责操作,实行自查、互查制度,负责人定期随机抽检复查;数据录入实行双轨录入。

1.3 统计学方法

现场调查的数据采用EpiData 3.10软件进行录入,采用R 3.5.2统计软件对数据进行处理与分析。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用非参数检验进行组间比较;采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法对计数资料进行组间比较。采用Log-binomial回归^[8]探讨ALT和AST的可能影响因素。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

2018年6—8月期间,于江苏省某强制隔离戒毒所内接受治疗且HCV抗体筛查和RT-PCR检测结果均为阳性的男性吸毒人员共91例,其中1例基因型未检测出,共纳入90例慢性HCV感染者。研究对象年龄(44.6 ± 6.2)岁,多为江苏省户籍(93.33%),已婚者占27.78%。该人群最常使用的毒品为冰毒,76.67%有注射吸毒史,吸毒年限4~39年。具体特征见表1。90例研究对象中共检出4种基因型及7种亚型,其中基因型分别为1型15例(16.67%)、2型5例(5.56%)、3型47例(52.22%)和6型23例(25.56%),基因亚型分别为3b(37例)、6a(20例)、1b(13例)和3a(10例)。

2.2 不同HCV基因型感染者血清转氨酶水平及异常率比较

所有研究对象血清ALT和AST水平分别为

表1 HCV感染患者一般特征

特征	总计 (n=90)	基因1型 (n=15)	基因2型 (n=5)	基因3型 (n=47)	基因6型 (n=23)
年龄					
≤45岁	54	10	1	25	18
>45岁	36	5	4	22	5
婚姻状况					
已婚	25	7	0	11	7
离婚/丧偶	37	7	2	19	9
单身	28	1	3	17	7
文化程度					
小学及以下	18	1	2	13	2
初中	55	13	2	25	15
高中及以上	17	1	1	9	6
体重指数					
<24 kg/m ²	60	5	3	36	16
≥24 kg/m ²	30	10	2	11	7
吸毒种类					
冰毒	69	13	3	35	18
其他	21	2	2	12	5
注射吸毒					
否	18	3	0	8	7
是	72	12	5	39	16
吸毒时限					
≤15年	17	4	0	8	5
15~20年	27	5	0	16	6
>20年	46	6	5	23	12

59(36~91)U/L、39(29~55)U/L。经过初步的分析显示,同一HCV基因型不同亚型感染者血清ALT和AST水平差异无统计学意义;随后,对亚型进行合并后的分析结果显示,基因3型的HCV感染人群血清ALT/AST水平高于其他HCV基因型的感染人群(基因1、2和6型),且差异有统计学意义(图1)。

进一步根据血清ALT、AST水平将所有研究对象分别分为正常和异常组。卡方检验结果显示,ALT和AST异常率在同一HCV基因型不同亚型的感染人群中无统计学差异(表2)。在感染1、2、3和6型HCV的吸毒人群中ALT和AST异常率分别为40%(6/15)、20%(1/5)、87.23%(41/47)、43.48%(10/23)和0%(0/15)、0%(0/5)、55.31%(26/47)、13.04%(3/23)。感染3型HCV者ALT和AST异常率高于其他基因型(ALT: $\chi^2=23.288, P < 0.001$; AST: $P < 0.001$)。

2.3 血清转氨酶水平异常影响因素分析

单因素分析发现体重指数、HCV RNA病毒载量及HCV基因型是ALT异常的影响因素;HCV基因型是AST异常的影响因素。进一步将单因素分析中 $P < 0.2$ 的变量以及年龄、吸毒时间和HCV RNA病毒载量纳入多因素回归分析,结果表明HCV基因型与血清ALT和AST水平异常相关。在吸毒人群中,与其他基因型相比,基因3型HCV感染者更易发生ALT(OR=8.21, 95%CI: 1.70~39.65, $P=0.009$)及AST(OR=9.53, 95%CI: 2.10~43.32, $P=0.004$)异常,感染HCV 3型吸毒者ALT异常率是感染HCV 1型的8.21倍;而感染HCV 3型吸毒者AST异常率为HCV 6型

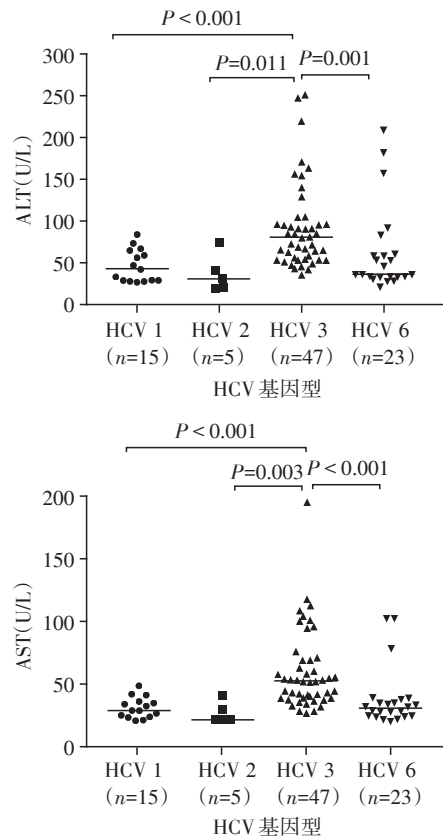


图1 不同HCV基因型感染者血清ALT和AST水平比较的9.53倍(表3)。

3 讨论

本研究对2018年6—8月江苏省某强制隔离戒毒所收治且感染HCV的吸毒人员的HCV基因分型情况进行了调查并进一步探讨了其与肝功能之间的关系。纳入研究的90例男性强制戒毒人员中,4种基

表2 HCV阳性患者不同基因型/亚型ALT和AST异常率比较

基因型/基因亚型	例数	ALT(+)[n(%)]	χ^2 值	P值	AST(+)[n(%)]	χ^2 值	P值
基因亚型							
1a	2	2(100.00)	—	0.143 ^a	0	—	—
1b	13	4(30.77)			0		
2a	5	1(20.00)	—	—	0	—	—
3a	10	8(80.00)	—	0.594 ^a	5(50.00)	0.001	0.982
3b	37	33(89.19)			21(56.76)		
6a	20	10(50.00)	—	0.229 ^a	3(15.00)	—	1.000 ^a
6n	3	0			0		
基因型							
1(1a+1b)	15	6(40.00)	23.288	<0.001	0	—	<0.001 ^a
2(2a)	5	1(20.00)			0		
3(3a+3b)	47	41(87.23)			26(55.31)		
6(6a+6n)	23	10(43.48)			3(13.04)		

^a:确切概率法。

表3 HCV感染者血清ALT和AST水平异常的多因素分析

因素	ALT		AST	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
年龄				
≤45岁	1.00	—	1.00	—
>45岁	0.83(0.22~3.12)	0.786	0.85(0.24~2.99)	0.796
吸毒时限				
≤15年	1.00	—	1.00	—
15~20年	1.41(0.30~6.78)	0.663	1.45(0.26~8.18)	0.674
>20年	1.59(0.35~7.24)	0.547	2.76(0.50~15.13)	0.242
文化程度				
小学及以下	—	—	1.00	—
初中	—	—	0.47(0.12~1.90)	0.289
高中及以上	—	—	1.44(0.26~7.90)	0.675
体重指数				
<24 kg/m ²	1.00	—	1.00	—
≥24 kg/m ²	0.48(0.15~1.50)	0.205	0.72(0.19~2.73)	0.631
基因型				
1(1a+1b)	1.00	—	—	—
2(2a)	0.23(0.01~3.90)	0.307	—	—
3(3a+3b)	8.21(1.70~39.65)	0.009	9.53(2.10~43.32)	0.004
6(6a+6n)	1.07(0.21~5.39)	0.939	1.00	—
HCV RNA定量(拷贝/mL)				
<1.0×10 ⁵	1.00	—	1.00	—
1.0×10 ⁵ ~<1.0×10 ⁶	9.03(0.99~82.66)	0.051	0.72(0.11~4.70)	0.726
1.0×10 ⁶ ~<1.0×10 ⁷	1.59(0.34~7.38)	0.553	0.96(0.18~5.26)	0.961
≥1.0×10 ⁷	2.78(0.54~14.20)	0.220	1.31(0.23~7.36)	0.761

因型和7种基因亚型在本强制戒毒中心流行,基因亚型包括1a、1b、2a、3a、3b、6a和6n,其中基因亚型3b、6a和1b位居前三,将同一基因型的亚型合并,3b亚型的感染者最多,该结果与江苏镇江市注射吸毒人群中HCV基因型的研究结果相似^[9]。既往研究表明,江苏地区普通丙肝患者中以HCV 1b和2a型最为常见^[10],而该隔离戒毒所的优势株为3b及6a亚型,这可能与本研究只纳入了吸毒人群、近年来江苏地区的人口流动性大以及吸毒方式多样等相关^[11-12]。此外,本研究是首次研究的基因型与肝功能损伤之间的关系,结果发现感染HCV 3型基因型是肝损伤的危险因素,而HCV RNA浓度与肝功能异常无线性相关。

本研究纳入的人群中,ALT和AST的总体异常率分别为63.74%和31.87%,高于一般人群肝功能异常率^[13]。该研究人群感染HCV,病毒性肝炎病因明确,且以吸食冰毒为主,吸毒者年龄跨度较大(26~62岁)、吸毒时限长,而年龄与吸毒时限之间呈

一定相关性($r=0.371, P < 0.001$),以及其不良行为等均是导致肝功能异常的因素^[14]。另外本研究发现不同HCV基因型其肝功能异常率不同,HCV 3型是吸毒者肝功能异常的主要危险因素,这与王娜等^[15]的研究一致。国内外相关研究发现,不同HCV基因型感染对肝损伤的程度不同^[10,16]。HCV 3型感染引起的丙型肝炎较难治愈,因此这一变化应该引起重视^[17-18]。

目前关于病毒滴度与HCV基因分型及肝损伤程度的相关性尚存在争议^[19-23],本研究在不考虑其他影响病毒载量的因素(病程、年龄等)前提下,对强制戒毒人员HCV基因型与HCV RNA载量进行单因素分析发现,不同基因型lgHCV RNA差异无统计学意义;还发现HCV RNA病毒载量与肝功能损伤无关,这可能与该人群社会人口学特征以及样本量有关,因此有待扩大研究对象,进一步验证HCV RNA浓度与肝损伤的相关性。

丙型肝炎是由HCV感染引起的传染性疾病,呈

全球性流行。在吸毒人群中,基因3型HCV感染者更易发生ALT及AST水平的异常,因此,应该加强对该人群的HCV感染状况及肝功能的监测,为该人群肝功能损伤的诊断及对特殊人群丙肝抗病毒治疗指导具有重要现实意义和临床价值。

[参考文献]

- [1] MODIN L, ARSHAD A, WILKES B, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 371-378
- [2] CHEN F, ZHANG J, GUO F F, et al. Hepatitis B, C, and D virus infection showing distinct patterns between injection drug users and the general population [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2017, 32(2): 515-520
- [3] CUI Y, JIA J D. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2013, 28: 7-10
- [4] SMITH D B, BUKH J, KUIKEN C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource [J]. *Hepatology*, 2014, 59(1): 318-327
- [5] CUYPERS L, CECCHERINI-SILBERSTEIN F, VAN LAETHEM K, et al. Impact of HCV genotype on treatment regimens and drug resistance: a snapshot in time [J]. *Rev Med Virol*, 2016, 26(6): 408-434
- [6] 马晓莉,胡建国.血清胆碱酯酶AST/ALT测定在肝病患者中的临床诊断价值[J].*宁夏医学杂志*, 2010, 32: 231-233
- [7] ANAMARIA S, QI L, YUTAKA Y. Estimation of relative risk and prevalence ratio [J]. *Stat Med*, 2010, 29(22): 2269-2281
- [8] ZHANG C, WU N, LIU J, et al. HCV subtype characterization among injection drug users: implication for a crucial role of Zhenjiang in HCV transmission in China [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16817
- [9] CHEN Y, YU C, YIN X, et al. Hepatitis C virus genotypes and subtypes circulating in Mainland China [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2017, 6(11): e95
- [10] 陈家应,胡丹.改善健康服务,推进新时代“健康江苏”建设[J].*南京医科大学学报(社会科学版)*, 2018, 18(2): 99-102
- [11] 刘燕,方巧云,曾健君,等.2011-2016年某市吸毒人群HIV、梅毒螺旋体及丙肝病毒感染现状[J].*实用预防医学*, 2018, 25: 452-454
- [12] 孙艳杰.某市一大型国企职工体检结果分析[J].*中国卫生产业*, 2015, 12: 163-165
- [13] 刘敏,鲁雁秋,李奇穗,等.重庆地区123例静脉注射吸毒的HIV/HCV共感染者临床特征分析[J].*传染病信息*, 2019: 525-528
- [14] 王娜,刘效峰,杨兴堂.强制戒毒人员丙型肝炎病毒基因型对丙氨酸氨基转移酶的影响[J].*中国预防医学杂志*, 2018, 19: 668-672
- [15] GOWER E, ESTES C, BLACH S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1 Suppl): S45-57
- [16] DEGENHARDT L, PEACOCK A, COLLEDGE S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review [J]. *Lancet Glob Health* 2017, 5(12): e1192-e1207
- [17] PETRUZZIELLO A, MARIGLIANO S, LOQUERCIO G, et al. Hepatitis C Virus (HCV) genotypes distribution among hepatocellular carcinoma patients in Southern Italy: a three year retrospective study [J]. *Infect Agent Cancer*, 2017, 12(1): 52
- [18] 常静霞,张怡青,王洁,等.慢性丙型肝炎患者病毒基因分型与血清HCV RNA水平的关系探讨[J].*实用肝脏病杂志*, 2012, 15: 321-323
- [19] 黄杰庭,戎霞,熊华平,等.广州地区无偿献血者HCV基因分型与病毒滴度的相关性研究[J].*中国输血杂志*, 2012, 25: 1063-1065
- [20] 邵林楠,张树婷,段莹,等.HCV RNA病毒载量和肝功能及白蛋白的相关性研究[J].*临床血液学杂志(输血与检验)*, 2018, 31: 596-599
- [21] 丁柳,周易,宋兴勃,等.HCV RNA载量与肝脏组织损伤的关系[J].*中国实验诊断学*, 2011, 15(3): 481-483
- [22] 张玥,刘义庆,李娟,等.高病毒载量HCV RNA的应用价值探讨[J].*中国病毒病杂志*, 2018, 8: 17-20

[收稿日期] 2019-09-16