

• 论 著 •

山东地区 448 例丙型肝炎患者 HCV 基因分型状况分析*

孙雯雯¹, 王秀芹¹, 陈冬哲¹, 司海霞², 刘玲玲^{1△}

(1. 山东大学附属省立医院临床医学检验部, 济南 250021;

2. 山东省嘉祥县妇幼保健计划生育服务中心, 山东枣庄 272400)

摘要:目的 研究丙型肝炎病毒(HCV)基因分型,了解山东地区丙型肝炎的基因分型情况。方法 收集 448 例丙型肝炎患者的血清标本,采用焦磷酸测序法对 HCV 感染标本进行分型。结果 448 例丙型肝炎患者共检出 7 种基因亚型,分别为 1b 型 288 例(64.28%)、2a 型 137 例(30.57%)、1a 型 13 例(2.90%)、3b 型 4 例(0.90%)、3a 型 2 例(0.45%)、6a 型 2 例(0.45%)、1a1b 型 2 例(0.45%);对 HCV 基因型与性别、年龄的关系进行分析显示无明显相关性;2013—2016 年各基因型患病率分析结果显示无明显的变化趋势。结论 山东地区 HCV 感染基因型以 1b 型为主,其次为 2a 型;HCV 基因型分布与性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),且近 4 年山东地区各基因型年患病率无明显变化趋势。

关键词:丙型肝炎病毒; 基因分型; 山东地区**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.003 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)16-2338-02

Analysis of HCV genotyping in 448 patients with hepatitis C in Shandong area*

SUN Wenwen¹, WANG Xiuqin¹, CHEN Dongzhe¹, SI Haixia², LIU Lingling^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China; 2. Shandong Jiaxiang Maternal and Child Health Care Center for Family Planning, Zaozhuang, Shandong 272400, China)

Abstract: **Objective** To study the genotype of hepatitis C virus(HCV) and understand the genotype distribution of hepatitis C in Shandong area. **Methods** Serum samples from 448 patients with hepatitis C were collected and classified into HCV infected samples by pyrosequencing. **Results** Totally 448 cases of patients with hepatitis C were detected in 7 genotypes, respectively, 288 cases of type 1b(64.28%), 137 cases of type 2a(30.57%), 13 cases of type 1a(2.90%), 4 cases of type 3b(0.90%), 2 cases of type 3a(0.45%), 2 cases of type 6a(0.45%), 2 cases of type 1a1b(0.45%). The analysis of HCV genotype and sex and age showed no significant correlation. The analysis of genotype prevalence in 2013—2016 years showed no obvious change trend. **Conclusion** Hepatitis C virus infection in Shandong area is dominated by type 1b, followed by type a2; there was no significant difference in age and gender, in the past 4 years, there is no obvious change trend of genotype annual prevalence in Shandong area.

Key words: hepatitis C virus; genotyping; Shandong area

丙型肝炎病毒(HCV)是一种血液传播的单股正链 RNA 病毒,属于黄病毒科肝炎病毒属。我国,丙型肝炎是慢性肝炎、肝硬化、肝癌的第二大病因。2006 年全国血清流行病学调查显示,我国 1~59 岁人群抗-HCV 流行率为 0.43%,可推算我国一般人群 HCV 感染者约 560 万人,如加上高危人群和高发地区的 HCV 感染者,约 1 000 万^[1]。HCV 的 RNA 聚合酶缺乏校正功能,其基因组序列具有明显异源性和可变性^[2]。有研究发现,HCV 有 6 种主要基因型(HCV1~6 型),以及多种亚型^[3-4]。不同 HCV 基因型丙型肝炎治疗的持续病毒学应答率(SVR)不同,地区分布也不同^[5]。本研究采用焦磷酸测序法对山东地区 448 例 HCV 感染标本进行分型,并研究基因型与性别、年龄的关系,以及近 4 年山东地区各亚型患病率的变化情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5 月至 2016 年 11 月在山东省立医院门诊及住院的 448 例初诊丙型肝炎患者作为研究对象,

均未接受过抗病毒治疗,男 223 例,女 225 例,年龄 16~93 岁,平均 50 岁。

1.2 仪器与试剂 HCV 核酸定量检测试剂盒由罗氏诊断产品有限公司(上海)提供,仪器为 COBAS AmpliPrep-COBAS-TaqMan48;采用德国 Qiagen 公司 Pyro-Mark Q24 型焦磷酸测序-遗传分析系统进行基因测序和分型。

1.3 方法 无菌采集丙型肝炎患者外周静脉血 5mL,乙二胺四乙酸二钾抗凝,2 h 内室温下 3 000 r/min 离心 8 min,将血浆转移到无菌离心管中,−70 ℃保存。

1.3.1 HCV RNA 测定 应用罗氏 HCV 核酸定量检测试剂盒定量测定 HCV RNA,检测结果大于 10^3 U/mL 的标本进一步做焦磷酸测序并做 HCV 基因分型。

1.3.2 HCV 基因分型 采用德国 Qiagen 公司 Pyro-Mark Q24 型焦磷酸测序-遗传分析系统对 HCV RNA 检测结果大于 10^3 U/mL 的标本进行基因测序和分型,按照说明书进行操作。

* 基金项目:山东省临床重点专科建设项目经费资助项目(201326)。

作者简介:孙雯雯,女,主管技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者,E-mail:sdlingll2015@163.com。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析,各基因型不同性别分布比较采用 χ^2 检验,年龄分布比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HCV 基因分型结果 448 例 HCV RNA 阳性血清标本中,共检出 4 种基因型,7 种基因亚型。基因 1 型 303 例(67.63%)、基因 2 型 137 例(30.58%)、基因 3 型 6 例(1.34%)、基因 6 型 2 例(0.45%)。各基因亚型例数和所占比率由高到低依次为 1b 型 288 例(64.28%)、2a 型 137 例(30.57%)、1a 型 13 例(2.90%)、3b 型 4 例(0.90%)、3a 型 2 例(0.45%)、6a 型 2 例(0.45%)、1a1b 型 2 例(0.45%)。基因 1b 型为主要基因型,2a 型次之,未检出基因 4 型和 5 型。

2.2 HCV 基因型性别、年龄分布情况 在 448 例丙型肝炎患者的 HCV 基因型标本中,1b 型 288 例,男 143 例,女 145 例;2a 型 137 例,男 69 例,女 68 例;非 1b 和 2a 基因型 23 例,男 12 例,女 11 例。 χ^2 检验结果显示,HCV 基因型和性别无明显相关性($\chi^2=1.468,P>0.05$)。基因 1b 型的丙型肝炎患者年龄 16~82 岁,中位年龄 51 岁;基因 2a 型的丙型肝炎患者年龄 20~93 岁,中位年龄 50 岁;基因非 1b 和 2a 型丙型肝炎患者年龄 24~79 岁,中位年龄 50 岁,组间比较差异无统计学意义($t=0.395,P>0.05$)。

2.3 2013—2016 年各 HCV 基因型患病率变化情况 通过对 2013—2016 年 448 例 HCV RNA 阳性血清标本进行基因分型,各基因型年患病率结果见表 1。2013—2016 年山东地区丙型肝炎患者 HCV 基因型以 1b 型为主,2a 型次之,其余少见的基因型患病率无明显上升或下降趋势。

表 1 2013—2016 年各 HCV 基因型患病率[n(%)]				
年份(年)	<i>n</i>	1b 型	2a 型	其他
2013	39	21(53.80)	15(38.50)	3(7.70)
2014	115	76(66.10)	35(30.40)	4(3.50)
2015	134	87(64.90)	38(28.40)	9(6.70)
2016	160	104(65.00)	49(30.60)	7(4.40)

3 讨 论

HCV 基因型患病率是可变的,在世界不同的国家和地区各基因型有不同的患病率。美国和北欧,基因 1a 型多见;欧洲和日本,基因 2a 型和 2b 型最常见;而在意大利北部,2c 亚型最常见^[6]。多项研究显示,我国不同地区 HCV 基因型分布也有一定差异。我国 HCV 基因型以 1b 型和 2a 型为主,占 70%~80%,2a 和 2b 型占 10%~30%^[4]。北方以 1b 和 2a 型为主,南方以 1b 型为主^[7]。本研究结果显示,山东地区 HCV 基因型以 1b 型为主,占 67.63%,2a 型次之,占 30.58%,与文献[7-8]报道一致。丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)^[9]指出,抗-HCV 阳性率随年龄增长而逐渐上升,男女间无明显差异,而本研究结果也显示山东地区 HCV 基因型分布和性别与年龄均无明显相关性。

周友乾等^[10]对湘南地区住院患者进行 HCV 序列分析认为,随着人口流动的增加及感染途径的多样化,HCV 基因型的流行分布可能会发生变化。本研究通过收集 2013—2016 年共 448 例 HCV RNA 阳性血清标本进行基因分型研究显示均以

1b 型为主要,2a 型次之。同时计算各基因型年患病率也未见各基因型分布有明显上升或下降趋势,这可能与标本量不够大,不能充分代表山东地区 HCV 基因型分布有关。

感染不同 HCV 基因型的患者在临床治疗效果上存在差异,SVR 也不同。Campos-Varela 等^[11]研究证明了 HCV 基因型在肝移植后预后的重要性。各基因型有不同的肝纤维化风险及 SVR,与其他亚型相比,基因 1 型和 3 型有更高的肝纤维化风险。研究各地区 HCV 基因分型,有助于制订个体化治疗方案。

综上所述,山东地区 HCV 感染基因型以 1b 型为主,2a 型次之。HCV 基因型在年龄、性别的分布情况无明显差异,同时 2013—2016 年 HCV 各基因型患病率无明显变化趋势。本研究采用焦磷酸测序法对山东地区 448 例 HCV 感染标本进行分型研究,为山东地区丙型肝炎的诊断和治疗提供了一定的理论依据。

参考文献

[1] Chen YS, Li L, Cui FQ, et al. A sero-epidemiological study on hepatitis C in China[J]. Clin J Epidemiol, 2011, 32(9): 888-891.

[2] Sulbarán Z, Di Lello FA, Sulbarán Y, et al. Genetic history of hepatitis C virus in Venezuela: high diversity and long time of evolution of HCV genotype 2[J]. PLoS One, 2010, 5(12): e14315.

[3] Wang Y, Xia X, Li C, et al. A new HCV genotype 6 subtype designated 6v was confirmed with three complete genome sequences[J]. J Clin Virol, 2009, 44(3): 195-199.

[4] 黄艳秋, 史昌河. 丙型病毒性肝炎基因分型及临床意义[J]. 青岛大学医学院学报, 2012, 48(5): 468-470.

[5] 王瑶, 孙亚臣, 王爱平, 等. HCV 不同基因型对慢性丙型肝炎抗病毒治疗疗效的影响[J]. 北京大学学报(社会科学版), 2016, 17(4): 524-526.

[6] Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes[J]. Clin Microbiol Rev, 2000, 13(2): 223-235.

[7] 聂红明, 陈建杰, 汪蓉, 等. 中国汉族人群慢性丙型肝炎病毒基因型分布规律研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(5): 501-504.

[8] 刘义庆, 田文君, 渠滕, 等. 山东地区 153 例汉族丙型肝炎患者 HCV 基因分型研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(19): 2649-2650.

[9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 肝脏, 2015, 20(12): 933-949.

[10] 周友乾, 尹凤鸣, 冯经华. 湘南地区住院患者丙型肝炎病毒感染方式的特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(6): 443-445.

[11] Campos-Varela I, Lai JC, Verna EC, et al. Hepatitis C genotype influences post-liver transplant outcomes[J]. Transplantation, 2015, 99(4): 835-840.