

- [14] XIANG Y B, TANG S H, Li H Z, et al. Mutation analysis of common deafness-causing genes among 506 patients with nonsyndromic hearing loss from Wenzhou city, China[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 122: 185-190.
- [15] 李幼瑾, 杨军, 杨涛, 等. 先天性内耳畸形与GJB2基因相关性分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(16): 881-889.
- [16] LI L, LU J, TAO Z, et al. The p.V371 exclusive genotype of GJB2: a genetic risk-indicator of postnatal permanent childhood hearing impairment[J]. PloS One, 2012, 7(5): e36621.
- [17] ZOU Y, DAI Q Q, TAO W J, et al. Suspension array-based deafness genetic screening in 53,033 Chinese newborns identifies high prevalence of 109 G>A in GJB2[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 126: 109630.
- [18] 李倩倩, 陈文丽, 苗艳, 等. 遗传性耳聋基因芯片检测在孕妇携带者筛查中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(6): 108-110.

粤西地区慢性丙型肝炎患者病毒基因型分布特征

莫 凡¹, 李耀才², 洪永孟³, 韩焕钦¹ (1. 广东医科大学附属医院感染内科, 广东湛江 524001; 2. 广东省茂名市人民医院感染科, 广东茂名 525000; 3. 广东省阳江公共卫生医院感染一科, 广东阳江 529500)

摘要: **目的** 了解粤西地区丙型肝炎(丙肝)患者病毒基因型分布及其与感染途径的关系。**方法** 采用PCR-反向斑点杂交法检测521例丙肝患者血清丙肝病毒基因型, 并分析112例患者的病毒基因型与传播途径关系。**结果** 共检测出6种基因型, 其中6a型224例、1b型130例、3b型108例、3a型32例、1a型14例、2a型13例。 ≥ 60 岁老年患者中1b和2a亚型检出率明显高于青中年($P < 0.01$ 或 0.05)。112例有明确传播途径患者中, 通过静脉吸毒感染最多, 以6a、3b型为主(77.1%); 其次是输血传播, 以1b型为主(83.3%)。**结论** 粤西地区丙肝患者以6a亚型为主, 静脉吸毒可能是主要传播途径; 老年和输血传播患者以1b型为主。

关键词: 丙型肝炎病毒; 基因型; 感染途径

中图分类号: R 446

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)06-0683-03

Genotyping of hepatitis c virus in patients with chronic hepatitis C in western Guangdong

MO Fan¹, LI Yao-cai², HONG Yong-yu³, HAN Huan-qin¹ (1. Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 2. Department of Infectious Diseases, Maoming People's Hospital, Maoming 525000, China; 3. Department I of Infectious Diseases, Yangjiang Public Health Hospital, Yangjiang 529500, China)

Abstract: **Objective** To investigate the genotyping distribution of hepatitis C virus (HCV) and its relation to infection routes in patients with chronic hepatitis C (CHC) in western Guangdong. **Methods** The genotyping of serum HCV in 521 CHC patients was performed using PCR-reverse dot blot hybridization. The relationship between HCV genotyping and infection routes was also analyzed in 112 CHC patients. **Results** Six genotypes were detected, of which 6a, 1b, 3b, 3a, 1a, and 2a occurred in 224, 130, 108, 32, 14, and 13 cases, respectively. Genotypes 1b and 2a were more common in older patients aged ≥ 60 years compared with young and middle-aged ones ($P < 0.01$ or 0.05). Among 112 patients with definite transmission routes, intravenous drug was the most common, with prominent genotypes of 6a and 3b (77.1%); and blood transfusion was next, with major genotype of 1b (83.3%). **Conclusion** Genotype 6a of HCC is predominant, and intravenous drug may be the main infection route in CHC patients in western Guangdong. Genotype 1b is common in older patients and transfusion-infected patients.

Key words: hepatitis C virus; genotype; infection route

收稿日期: 2020-04-09; 修订日期: 2020-08-12

作者简介: 莫 凡(1962-), 男, 学士, 主任医师

丙型肝炎病毒(HCV)持续感染可导致慢性丙型肝炎(丙肝)、肝硬化及肝癌的发生。HCV有6个主要基因型及不同亚型, HCV基因型在不同地区的分布存在很大差异^[1]。研究表明, HCV不同基因分型不仅与患者的复发率、感染途径、肝炎进展等相关, 并且影响治疗方案的选择及疗效^[2]。因此, 区分HCV基因型是精准选择药物, 提高治愈率的有效手段^[3]。本研究通过收集湛江、茂名、阳江部分丙肝患者的血液标本进行HCV基因亚型检测, 统计粤西地区HCV基因型的分布情况, 分析HCV基因型与感染途径等流行病学的关系, 为本地区患者个体化抗病毒治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2017年1月至2019年6月广东医科大学附属第一医院、茂名市人民医院和阳江市公共卫生医院收治确诊的丙肝患者521例, 其中男395例(75.8%), 女126例(24.2%), 年龄22~80岁, 平均年龄(44.8±10.8)岁。有明确流行病学资料的丙肝并已做丙肝病毒基因分析的丙肝患者112例, 均为广东医科大学附属第一医院住院及门诊患者, 其中有明确静脉吸毒传播的有83例(74.1%), 平均年龄(45.2±10.0)岁; 有输血史12例(输血发生均在1998年10月1日粤西地区开始实施无偿献血前), 平均年龄(59.3±7.8)岁; 传播途径不明的患者17例, 平均年龄(53.6±13.5)岁。这些患者的家庭成员中同时有HCV感染的有4例, 其中配偶同时感染HCV的有2例。

1.2 HCV基因分型检测

由广州金域医学检验中心统一收集标本进行检测。试剂采用中山大学达安基因股份有限公司HCV基因分型检测试剂盒; 核酸扩增使用ABI 7500 Real Time PCR system实时荧光PCR检测仪; 核酸杂交使用YN-H16分子杂交仪; 结果记录使用GELDOCXR+凝胶成像分析仪。

1.3 统计学处理

应用SPSS 23.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验及单因素方差分析; 计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型构成状况

3家医院患者的性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。送检的521份标本中, 共检测出6种基因型: 1a、1b、2a、3a、3b和6a。其中6a亚型最多, 其次为1b亚型和3b亚型。3所医院送检的HCV基因分型均以6a为主。见表2。

表1 粤西地区521例慢性丙肝患者性别及年龄情况

地区	<i>n</i>	男/女	年龄/岁
湛江	164	136/28	44.4±9.8
茂名	305	212/93	45.6±11.9
阳江	52	47/5	43.4±6.0
合计	521	395/126	45.0±10.8

2.2 不同年龄段基因亚型分布

521例丙肝患者中, 18~59岁青中年感染最多, 共464例, 其中男361例(77.8%), 女103例(22.2%); ≥60岁老年有57例, 其中男34例(59.6%), 女23例(40.4%), 男性占比明显低于青中年男性患者所占的比例(59.6% vs 77.8%, $P < 0.05$)。18~59岁青中年人群的基因型以6a亚型为主, 其次为3b和1b亚型。≥60岁老年则以1b亚型最为常见, 其次为2a亚型。二者所占比例均明显高于18~59岁青中年同基因亚型所占比例, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。见表3。

2.3 感染途径及基因分型

112例有明确传播途径的患者中, 通过静脉吸毒感染的患者最多, 基因型以6a亚型为主, 其次为3b亚型; 居第二位的是经输血传播的患者, 基因型以1b亚型为主。见表4。

表2 粤西地区521例慢性丙肝患者HCV基因亚型情况

地区	<i>n</i>	1a	1b	2a	3a	3b	6a
湛江	164	10(6.1)	33(20.1)	0	9(5.5)	50(30.5)	62(37.8)
茂名	305	4(1.3)	88(28.9)	13(4.3)	12(3.9)	56(18.4)	132(43.3)
阳江	52	0	9(17.3)	0	11(21.2)	2(3.8)	30(57.7)
合计	521	14(2.7)	130(25.0)	13(2.5)	32(6.1)	108(20.7)	224(43.0)

表3 粤西地区老年与青中年丙肝患者HCV亚型的比较例(%)

年龄	n	1b	2a	3b	6a
18~59岁	464	92(19.8)	7(1.5)	102(22.0)	217(46.8)
≥60岁	57	38(66.7) ^b	6(10.5) ^b	6(10.5) ^a	7(12.3) ^b

与18~59岁比较: ^aP<0.05, ^bP<0.01

表4 丙肝患者感染途径及其基因亚型例(%)

感染途径	n	1b	3b	6a
静脉吸毒	83	7(8.4)	27(32.5)	37(44.6)
输血	12	10(83.3)	2(16.7)	0(0)
其他	17	7(36.8)	5(26.3)	7(36.8)
合计	112	24(21.4)	34(30.4)	44(39.3)

3 讨论

我国流行的HCV基因型中以1b型为主,其次为2型和3型,6型相对较少^[1]。但随着时间的推移,1b和2a亚型逐渐减少,6a亚型逐年增多。一项调查研究显示,2002年广州地区的6a亚型位于第三,2006-2009年跃居第二位,并在2011年成为广东地区吸毒人群HCV基因亚型表现的第一位^[4]。近年研究表明,由于HCV的传染源和传播途径的不同,感染HCV的基因型表现出地方差异^[5]。经我国实施无偿献血,禁止有偿卖血,规范输血途径后,通过输血感染的丙肝患者逐渐减少,而静脉吸毒已经成为HCV感染的主要传播途径。本研究结果显示,粤西地区HCV基因型以6a型为主,男性比例高达75.8%,尤其以青中年人居多,与陈俊梅等^[6]及李红霞等^[7]报道的结果相似。为了进一步验证HCV基因型分布与传播途径的关系,我们对112例有明确传播途径的患者进行了基因分布特点分析。结果发现本地区吸毒静脉注射为主要传播途径的丙肝患者以HCV 6a亚型为优势感染亚型(占44.6%),其次是3b亚型(占32.5%),而输血感染者以1b亚型为主(占83.3%)。进一步说明本地区的丙肝患者基因型中6a是主要基因亚型,原因可能与静脉吸毒是主要传播途径有关。

对112例有明确传播途径的丙肝患者调查中发现,静脉输血感染的丙肝患者均发生在2000年我市全面实施义务献血、禁止有偿输血前。因手术等原因输血感染丙肝的均为老年人群,男女比例相近,以1b亚型为主,其次是3b亚型。静脉吸毒的丙肝患

者中,中青年患者占比较多(75.9%),以6a基因亚型为主,与李红霞等^[7]研究结果相似。通过输血途径感染的人群往往年龄较大,这也能解释老年患者以1b最多,无性别差异,但静脉吸毒患者则以中青年男性居多。

随着慢性丙肝抗病毒治疗的不断进展,大量的研究已经证实,丙肝的严重程度与抗病毒治疗的疗效与HCV基因型的差异有着密切的关系^[8-10]。由于粤西地区丙肝患者基因分布与全国有一定的差异性,选用抗病毒药物DAAs抗HCV治疗中,应从HCV感染途径推测可能的基因类型,尽可能进行基因亚型检测,以达到精准治疗的目的。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015最新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 906-923.
- [2] 郑永利, 王林. 1086例丙型肝炎患者感染因素及临床特征分析[J]. 医学前沿, 2019, 9(19): 254.
- [3] 杜凌遥, 唐红. 应用直接抗病毒治疗丙型肝炎的现状与展望[J]. 肝脏, 2019, 20(6): 606-608.
- [4] 饶慧瑛. 丙型肝炎的流行率及自然史. 现代医药卫生[J]. 2017, 33(20): 3059-3063.
- [5] HEPATITIS C. Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(10): 1477-1492.
- [6] 陈俊梅, 张桂山, 王征, 等. 5339例感染者丙型肝炎病毒基因型特征分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(7): 721-724.
- [7] 李红霞, 魏泉德, 周毅, 等. 珠海市吸毒人群丙型肝炎病毒分子流行病学研究[J]. 中华实验与临床病毒学杂志, 2018, 32(6): 256-261.
- [8] LI M, LI R, SHEN Z, et al. Spatial distribution of HIV, HCV, and co-infections among drug users in the south-western border areas of China (2004-2014): a cohort study of a national methadone maintenance treatment program[J]. BMC Public Health, 2017, 17(1): 759.
- [9] 周奕, 苏明华, 江建宁. 慢性丙型肝炎患者不同感染途径的临床特点分析及自然病程[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(11): 1791-1794.
- [10] 卢捷, 陈立畅, 周惠娟, 等. 我国慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗现状及药物选择策略分析[J]. 肝脏, 2019, 24(11): 1230-1232.