

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH250811

慢性丙型肝炎基因3型患者的临床特征: 一项多中心回顾性队列研究

谢静怡¹, 景宇佳², 刘奕杉¹, 白满灵³, 陈章乾⁴, 徐 强⁵, 杜 虹⁶, 马玉秀⁷, 张立婷⁸, 朱姗姗², 高晓琴⁸, 白兴刚³, 于国英⁷, 连建奇⁶, 王晓忠⁵, 张永萍⁹, 王九萍⁴, 纪泛扑^{1,10}, 付建军², 高 宁¹

1 西安交通大学第二附属医院感染科, 西安 710004

2 西安市中心医院感染科, 西安 710003

3 武威市人民医院感染科, 陕西 武威 733000

4 空军军医大学西京医院感染科, 西安 710032

5 新疆医科大学附属中医医院肝病科, 乌鲁木齐 830000

6 空军军医大学唐都医院传染病科, 西安 710032

7 青海省第四人民医院肝病科, 西宁 810007

8 兰州大学第一医院感染科, 兰州 730000

9 新疆维吾尔自治区人民医院感染性疾病科, 乌鲁木齐 830001

10 陕西省感染性疾病临床医学研究中心, 西安 710061

通信作者: 高宁, gaohuining1@163.com (ORCID: 0000-0003-1018-3990); 付建军, fjianj@163.com (ORCID: 0009-0006-8773-3873)

摘要: **目的** 探讨慢性丙型肝炎(CHC)基因3型(GT3)感染者的人群特征及疾病进展相关危险因素。**方法** 本研究为一项多中心回顾性队列研究,纳入2017年12月—2023年11月中国西北地区11个临床中心的1 002例CHC患者,根据CHC GT类型将患者分为GT1、GT2、GT3及GT6组,比较分析不同基因型患者的临床特征。符合正态分布的计量资料组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Scheffe法;不符合正态分布的计量资料组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用多因素Logistic回归分析评估CHC进展为肝硬化的相关影响因素。**结果** 纳入CHC患者GT1 427例、GT2 242例、GT3 299例(GT3a 210例,GT3b 87例,未分亚型2例)、GT6 34例。GT3患者年龄(51.3 ± 0.5)岁,明显低于GT1[(53.2 ± 0.6)岁]患者及GT2[(53.7 ± 0.8)岁]患者(P 值均 <0.05),尤其是肝硬化患者中,GT3年龄[(52.1 ± 0.5)岁]明显低于GT1[(59.4 ± 0.9)岁]、GT2[(58.1 ± 1.1)岁](P 值均 <0.05);GT3男性比例和肝硬化比例分别为77.9%和46.2%,均高于GT1、GT2和GT6患者(P 值均 <0.05)。GT3患者基线ALT、AST水平明显高于GT1及GT2患者,APRI指数和FIB-4指数均显著高于GT1、GT2和GT6患者,PLT计数明显低于GT2和GT6患者,AFP水平明显高于GT2和GT6患者,Alb水平明显低于GT6患者(P 值均 <0.05)。GT3a与GT3b亚型患者的年龄、性别、肝硬化比例、合并症、HCV RNA定量、PLT、ALT、AST、ALP、Alb、AST/PLT比值指数(APRI)及纤维化-4指数(FIB-4)等均无统计学差异(P 值均 >0.05)。多因素Logistic回归分析显示,PLT $\leq 150 \times 10^9/L$ ($OR=10.72$, 95%CI: 5.76 ~ 35.86, $P<0.001$)和Alb ≤ 35 g/L($OR=3.74$, 95%CI: 1.22 ~ 11.45, $P=0.021$)是GT3型患者发生肝硬化的独立危险因素。**结论** 中国西北地区CHC GT3患者以男性为主;与其他基因型相比,发病年龄较轻,肝脏炎症活动度和纤维化程度更为显著;低PLT计数和低白蛋白水平为CHC GT3患者进展为肝硬化的危险因素。

关键词: 丙型肝炎, 慢性; 流行病学; 肝硬化; 危险因素

基金项目: 国家自然科学基金(82170626, 82473291); 西安交通大学大学生创新创业训练计划项目(SJ202210698323); 西安市科技计划项目(22YXYJ0043)

Clinical features of chronic hepatitis C patients with genotype 3 infection: A multicenter retrospective cohort study

XIE Jingyi¹, JING Yujia², LIU Yishan¹, BAI Manling³, CHEN Zhangqian⁴, XU Qiang⁵, DU Hong⁶, MA Yuxiu⁷, ZHANG Liting⁸, ZHU Shanshan², GAO Xiaoqin⁸, BAI Xinggang³, YU Guoying⁷, LIAN Jianqi⁶, WANG Xiaozhong⁵, ZHANG Yongping⁹, WANG Jiuping⁴, JI Fanpu^{1,10}, FU Jianjun², GAO Ning¹

1. Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 2. Department of Infectious Diseases, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; 3. Department of Infectious Diseases, Wuwei People's Hospital, Wuwei, Gansu 733000, China; 4. Department of Infectious Diseases, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 5. Department of Hepatology, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 6. Department of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 7. Department of Hepatology, The Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810007, China; 8. Department of Infectious Diseases, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 9. Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Xinjiang Autonomous Region, Urumqi 830001, China; 10. Shaanxi Provincial Clinical Medical Research Center of Infectious Diseases, Xi'an 710061, China

Corresponding authors: GAO Ning, gaohuining1@163.com (ORCID: 1234-2345-3456-4567); FU Jianjun, fjianj@163.com (ORCID: 1234-2345-3456-4567)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of chronic hepatitis C (CHC) patients with hepatitis C virus genotype 3 (HCV GT3) infection and the risk factors for disease progression. **Methods** A multicenter retrospective cohort study was conducted among 1 002 CHC patients from 11 clinical centers in Northwest China from December 2017 to November 2023, and according to their genotype, they were divided into GT1, GT2, GT3, and GT6 groups. Clinical features were compared between the patients with different genotypes. The one-way analysis of variance was used for comparison of normally distributed continuous data between groups, and the Scheffe test was used for further comparison between two groups. The Kruskal-Wallis *H* test was used for comparison of data with skewed distribution between groups; the chi-square test or Fisher test was used for comparison of categorical data between groups. The multivariate logistic regression analysis was used to explore the influencing factors for the progression of CHC to liver cirrhosis. **Results** In terms of the genotype, there were 427 patients with GT1 infection, 242 with GT2 infection, 299 with GT3 infection (210 patients with GT3a infection, 87 with GT3b infection, and 2 with unclassified genotype), and 34 with GT6 infection. The patients with GT3 infection had a significantly younger age than those with GT1 infection (51.3 ± 0.5 years vs 53.2 ± 0.6 years, $P < 0.05$) or GT2 infection (51.3 ± 0.5 years vs 53.7 ± 0.8 years, $P < 0.05$), and for the patients with liver cirrhosis, the patients with GT3 infection had a significantly younger age than those with GT1 infection (52.1 ± 0.5 years vs 59.4 ± 0.9 years, $P < 0.001$) or GT2 infection (52.1 ± 0.5 years vs 58.1 ± 1.1 years, $P < 0.001$). Among the patients with GT3 infection, male patients accounted for 77.9% and the patients with liver cirrhosis accounted for 46.2%, which were significantly higher than those among the patients with GT1, GT2 or GT6 infection (all $P < 0.001$). At baseline, the patients with GT3 infection had significantly higher levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) than those with GT1 or GT2 infection, significantly higher aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB4) than those with GT1, GT2 or GT6 infection, a significantly lower platelet count (PLT) than those with GT2 or GT6 infection, a significantly higher level of alpha-fetoprotein than those with GT2 or GT6 infection, and a significantly lower level of albumin (Alb) than those with GT6 infection (all $P < 0.05$). There were no significant differences between the patients with GT3a infection and those with GT3b infection in age, sex, the proportion of patients with liver cirrhosis, comorbidities, HCV RNA quantification, PLT, ALT, AST, alkaline phosphatase, Alb, APRI, and FIB-4 (all $P > 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that $PLT \leq 150 \times 10^9/L$ (odds ratio [OR] = 10.72, 95% confidence interval [CI]: 5.76—35.86, $P < 0.001$) and $Alb \leq 35$ g/L (OR = 3.74, 95%CI: 1.22—11.45, $P = 0.021$) were risk factors for liver cirrhosis. **Conclusion** Most CHC patients with GT3 infection are male in Northwest China, and compared with the patients with other genotypes, such patients tend to have a younger age of onset and higher degrees of liver inflammation activity and fibrosis. Low PLT and a low level of Alb are risk factors for progression to liver cirrhosis in CHC patients with GT3 infection.

Key words: Hepatitis C, Chronic; Epidemiology; Liver Cirrhosis; Risk factors

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82170626, 82473291); Innovation and entrepreneurship training program of Xi'an Jiaotong University (SJ202210698323); Science and technology plan project of Xi'an City (22YXYJ0043)

HCV 感染后 65%~85% 可发展为慢性丙型肝炎 (CHC), 疾病隐匿进展, 可导致持续性肝损伤, 部分患者最终可进展至肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌^[1-2]。全球不同地区 HCV 基因型 (genotype, GT) 分布存在差异, GT1、2 和 3 在世界各地均有分布, GT4 和 GT5 主要分布在北非及南非^[3], GT6 主要分布在东南亚和中国南部^[4]。HCV GT1 是我国最常见的基因型, 其次是 GT2、3 和 6^[2,5-7]。我国 GT3 患者呈现较为明显的地域分布性, 西部地区流行率最高。尤其是 GT3b 亚型, 在西南地区的流行率高达 26.4%^[5-8]。目前, 西北地区尚缺乏有关 GT3 自然病史、疾病特点及预后的相关研究。本研究纳入我国西北地区 11 个临床研究中心接受直接抗病毒药物 (DAA) 治疗的 CHC 患者, 分析 CHC GT3 及其亚型与其他基因型患者临床特点的差异, 同时探讨 CHC GT3 患者进展为肝硬化相关的独立危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2017 年 12 月—2023 年 11 月中国西北地区 10 个临床中心 (西安交通大学第二附属医院、武威市人民医院、空军军医大学西京医院、空军军医大学唐都医院、新疆医科大学附属中医医院、兰州大学第一医院、新疆维吾尔自治区人民医院、陕西省人民医院、青海省第四人民医院、西安市第八医院) 共 865 例及西安市中心医院的 137 例 GT3、6 型患者, 共计 1 002 例 CHC 患者临床资料 (图 1)。纳入标准: (1) 符合中国《丙型肝炎防治指南 (2022 年版)》的诊断标准^[2]; (2) 年龄大于 18 岁; (3) 在 2017 年 12 月之后接受过无干扰素原研 DAA 治疗。排除标准: 合并其他肝炎病毒或 HIV 感染。

1.2 研究方法 基线人口学信息、临床特征和实验室检查资料包括性别、年龄, 是否合并肝硬化/肝细胞癌、HBV 或 HIV 重叠感染、其他系统慢性疾病, HCV RNA 定量, HCV 基因型及亚型, 血常规, 肝肾功能, 以及肝脏肿瘤标志物, 并计算纤维化-4 指数 (FIB-4) 及 AST/PLT 比值指数 (APRI)^[9]。肝硬化定义为达到以下标准至少 1 条: (1) 肝组织活检纤维化分期 4 期; (2) 肝脏硬度值 (FibroScan[®], Echosens, 法国巴黎或 FibroTouch[®], Echosens, 中国深圳) > 12.5 kPa; (3) 临床症状表现为腹水、肝性脑病和静脉曲张出血, 影像学显示肝脏呈结节状、脾肿大, 实验室检查提示 PLT 计数 $\leq 120 \times 10^9/L$ 和/或内镜显示食管胃底静脉曲张^[10-11]。

血清病毒学指标: HCV RNA 定量试剂盒购自罗氏诊断产品 (上海) 有限公司或湖南圣湘生物科技有限公司, 检测下限为 HCV RNA 定量 < 25 IU/mL 或 < 100 IU/mL。HCV

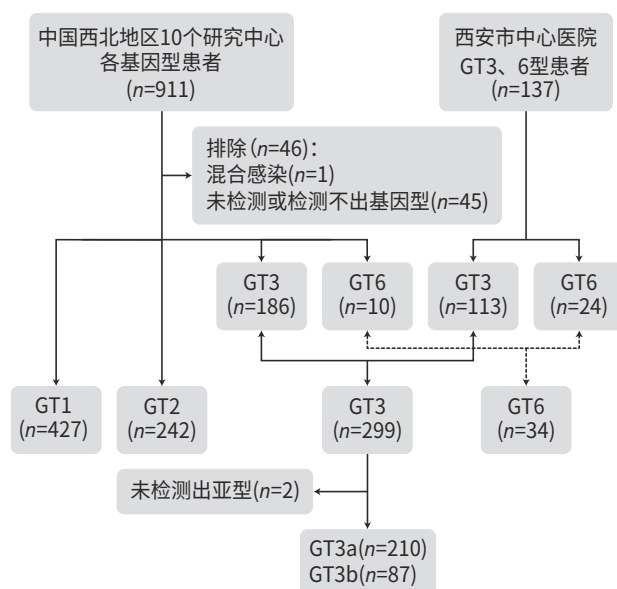


图1 HCV 感染不同基因型的筛选流程图

Figure 1 The flow chart of different genotypes of HCV infection

基因分型: 采用 HCV RNA 基因分型 PCR 试剂盒, 购自湖南圣湘生物科技有限公司或中山大学达安基因公司。血清生物化学指标: 采用罗氏 cobas 8000 全自动生化仪。血液学指标: 采用 mindray BC-6900 血细胞分析仪。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 Scheffe 法; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。Logistic 回归分析中, 单因素分析 $P < 0.1$ 的变量进入多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征 共纳入 CHC 患者 1 002 例, 其中 GT1 427 例 (42.6%)、GT2 242 例 (24.2%)、GT3 299 例 (29.8%, GT3a 210 例, GT3b 87 例, 未分亚型 2 例)、GT6 34 例 (3.4%)。患者的基线特征包括人口学特征、合并症见表 1。大部分患者 (94.6%) 既往未接受抗病毒治疗。各基因型患者间合并症差异无统计学意义 (P 值均 > 0.05)。GT3 患者年龄为 (51.3 ± 0.5) 岁, 明显低于 GT1 $[(53.2 \pm 0.6)$ 岁] 和 GT2 $[(53.7 \pm 0.8)$ 岁] 患者 (P 值均 < 0.05)。GT3 患者中男性比例高达 77.9%, 明显高于 GT1 (58.8%)、GT2 (51.7%) 和 GT6 (35.3%) 患者 (P 值均 < 0.05)。GT3 患者肝硬化比例为 46.2%, 明显高于 GT1 (39.1%)、GT2 (36.4%) 和 GT6 (14.7%)

表1 HCV不同基因型患者基线临床特征

Table 1 Baseline clinical characteristics of patients infected with different HCV genotype

指标	GT1(n=427)	GT2(n=242)	GT3(n=299)	GT6(n=34)	统计值	P值
年龄(岁)	53.2±0.6 ¹⁾	53.7±0.8 ¹⁾	51.3±0.5	50.0±1.4	$F=2.937$	0.032
男性[例(%)]	251(58.8) ¹⁾	125(51.7) ¹⁾	233(77.9)	12(35.3) ¹⁾	$\chi^2=55.343$	<0.001
肝硬化[例(%)]	167(39.1) ¹⁾	88(36.4) ¹⁾	138(46.2)	5(14.7) ¹⁾	$\chi^2=17.624$	<0.001
年龄(岁)	59.4±0.9 ¹⁾	58.1±1.1 ¹⁾	52.1±0.5	55.8±2.5 ¹⁾	$F=14.589$	<0.001
肝细胞癌[例(%)]	10(2.3)	5(2.1)	10(3.3)	1(2.9)		0.775
合并症[例(%)]						
肾功能不全 ^a	14(3.4)	13(5.4)	9(3.0)	0(0.0)		0.322
糖尿病 ^b	10(6.7)	10(11.2)	29(9.7)	2(6.5)		0.588
高血压 ^c	15(10.2)	6(6.8)	39(13.0)	2(6.5)		0.307
脑血管病 ^d	4(2.7)	1(1.1)	12(4.0)	2(6.5)		0.422
既往治疗史 ^e [例(%)]						0.253
无	408(96.0)	229(95.4)	277(93.6)	34(100.0)		
干扰素经治	5(1.2)	8(3.3)	13(4.4)	0(0.0)		
DAA经治	12(2.8)	3(1.3)	6(2.0)	0(0.0)		

注:与GT3比较,1) $P<0.05$ 。a,肾功能不全数据缺失:GT1组缺失19例,GT2组缺失2例;b,糖尿病数据缺失:GT1组缺失278例,GT2组缺失153例,GT6组缺失3例;c,高血压数据缺失:GT1组缺失280例,GT2组缺失154例,GT6组缺失3例;d,脑血管病数据缺失:GT1组缺失280例,GT2组缺失154例,GT6组缺失3例;e,既往治疗史数据缺失:GT1组缺失2例,GT2组缺失2例,GT3组缺失3例。

患者,且GT3肝硬化患者的年龄[(52.1±0.5)岁]明显低于GT1[(59.4±0.9)岁]、GT2[(58.1±1.1)岁]及GT6[(55.8±2.5)岁]患者(P 值均<0.05)。

2.2 HCV各基因型患者实验室检查和纤维化指标比较 不同基因型患者基线HCV RNA定量、WBC计数差异均无统计学意义(P 值均>0.05)。GT3患者PLT计数[130(75.5~185.0)×10⁹/L]均明显低于GT2[150.5(97.8~203.5)×10⁹/L]和GT6[174.0(143.0~226.0)×10⁹/L]患者(P 值均<0.05)。GT3患者血清Alb水平明显低于GT6患者($P<0.05$),Hb、ALT、AST水平均显著高于GT1和GT2患者(P 值均<0.001),AFP明显高于GT2和GT6患者(P 值均<

0.05)。885例患者可评估肝纤维化指标,GT3患者APRI指数为1.40(0.74~2.41),FIB-4指数为3.13(1.91~6.07),均显著高于GT1,GT2和GT6(P 值均<0.01)(表2)。

2.3 基因3a/3b亚型的基线特征 299例GT3患者中GT3a 210例(70.2%),GT3b 87例(29.1%),未分亚型患者2例(0.7%)。GT3a/3b患者中肝硬化137例(46.1%),GT3a型肝细胞癌患者占比明显高于GT3b($P<0.05$)。在可获得基因亚型信息的患者中,277例(93.2%)为初治患者。GT3a和3b患者在年龄、男性占比、肝硬化占比、肝硬化患者年龄、合并症等方面差异均无统计学意义(P 值均>0.05)。GT3b型[5.46(4.14~6.77)×10⁹/L]患者WBC计

表2 HCV不同基因型患者基线实验室检查特征

Table 2 Baseline laboratory results of patients infected with different HCV genotype

指标	GT1(n=427)	GT2(n=242)	GT3(n=299)	GT6(n=34)	统计值	P值
HCV RNA ^a (log ₁₀ IU/mL)	6.34±0.97	6.26±1.06	6.26±1.14	6.44±1.22	$F=2.128$	0.536
WBC(×10 ⁹ /L)	4.86(3.89~6.35)	4.97(3.93~6.33)	5.10(3.87~6.40)	5.49(4.59~6.96)	$H=3.116$	0.374
PLT(×10 ⁹ /L)	139.0(95.0~198.0)	150.5(97.8~203.5) ¹⁾	130.0(75.5~185.0)	174.0(143.0~226.0) ¹⁾	$H=18.544$	0.002
Hb(g/dL)	138.0(127.0~152.0) ¹⁾	140.0(127.5~153.0) ¹⁾	158.0(133.0~160.0)	154.0(131.0~166.0)	$H=244.698$	0.001
AST(U/L)	54.62±1.90 ¹⁾	59.24±3.80 ¹⁾	79.02±3.08	59.78±10.41 ¹⁾	$F=15.507$	<0.001
ALT(U/L)	60.95±2.62 ¹⁾	69.99±5.28 ¹⁾	90.1±4.21	76.94±10.42	$F=10.982$	<0.001
ALP(U/L)	100.41±2.28	101.33±5.36	107.68±3.25	99.4±7.78	$F=0.962$	0.410
Alb ^b (g/L)	41.44±0.33	41.27±0.45	40.61±0.41	43.98±0.86 ¹⁾	$F=2.837$	0.037
AFP ^c (ng/mL)	4.75(2.95~8.11)	4.46(2.59~8.06) ¹⁾	5.34(3.23~11.63)	2.85(1.91~5.14) ¹⁾	$H=16.489$	<0.001
血清肌酐 ^d (μmol/L)	67.63±4.29	68.40±4.88	64.21±1.53	63.80±2.35	$F=0.241$	0.868
APRI指数 ^e	0.86(0.42~1.62) ¹⁾	0.69(0.38~1.49) ¹⁾	1.40(0.74~2.41)	0.57(0.32~1.14) ¹⁾	$H=58.24$	<0.001
FIB-4指数 ^f	2.65(1.38~4.59) ¹⁾	2.31(1.29~4.80) ¹⁾	3.13(1.91~6.07)	1.69(1.22~2.68) ¹⁾	$H=26.989$	<0.001

注:与GT3比较,1) $P<0.05$ 。a,HCV RNA数据缺失:GT1组缺失25例,GT2组缺失17例,GT3组缺失13例,GT6组缺失1例;b,Alb数据缺失:GT1组缺失32例,GT2组缺失22例,GT3组缺失19例,GT6组缺失2例;c,AFP数据缺失:GT1组缺失139例,GT2组缺失55例,GT3组缺失133例,GT6组缺失16例;d,血清肌酐数据缺失:GT1组缺失75例,GT2组缺失55例,GT3组缺失95例,GT6组缺失10例;e,APRI指数数据缺失:GT1组缺失53例,GT2组缺失24例,GT3组缺失35例,GT6组缺失4例;f,FIB-4指数数据缺失:GT1组缺失53例,GT2组缺失25例,GT3组缺失35例,GT6组缺失4例。

数显著高于GT3a型 $[4.95(3.84 \sim 6.12) \times 10^9/L]$ ($P=0.035$)。余实验室检查差异未见显著统计学意义(P 值均 >0.05)。GT3不同亚型患者基线特征详见表3。

2.4 GT3患者肝硬化的危险因素分析 单因素分析显示,有吸烟史($OR=1.97, 95\%CI: 1.18 \sim 3.28, P=0.009$)、既往干扰素治疗($OR=6.81, 95\%CI: 1.48 \sim 31.29, P=0.014$)、 $PLT \leq 150 \times 10^9/L$ ($OR=12.53, 95\%CI: 6.72 \sim 23.38, P<0.001$)、 $WBC \leq$ 正常值下限(ULN) ($OR=5.71, 95\%CI: 3.12 \sim 10.45; P<0.001$)、 $Alb \leq 35$ g/L ($OR=7.81, 95\%CI: 3.64 \sim 16.77, P<0.001$)和 $AFP>7$ ng/mL ($OR=2.16, 95\%CI: 1.14 \sim 4.10, P=0.019$)与合并肝硬化有关。 $ALT>1.5 \times ULN$ ($OR=0.58, 95\%CI: 0.37 \sim 0.93, P=0.023$)与合并肝硬化呈负相关。多变量 Logistic 回归分析显示, $PLT \leq 150 \times 10^9/L$ ($OR=10.72, 95\%CI: 5.76 \sim 35.86, P<0.001$)和 $Alb \leq 35$ g/L ($OR=3.74, 95\%CI: 1.22 \sim 11.45, P=0.021$)是发生肝硬化的独立危险因素(表4)。

3 讨论

我国西部地区 HCV GT3 感染率最高,其流行病学、自

然病史、预后尚未得到充分评估。本研究旨在评估 HCV GT3 患者临床特征及肝硬化的危险因素。研究结果显示,与其他基因型相比,HCV GT3 型患者以男性为主,发病年龄较轻,且肝硬化比例较高,这一发现与我国东部地区及全国范围的相关研究结果基本一致^[5-6,12-13];HCV GT3 患者的 AST、ALT 水平显著高于 GT1 及 GT2 型,而 PLT 计数较 GT2 及 GT6 患者显著降低;AFP 水平明显高于 GT2 和 GT6 患者;基线 APRI 指数与 FIB-4 指数均高于 GT1、2、6,且 GT3 肝硬化患者呈现年轻化,提示 GT3 患者的疾病进展较其他基因型更快,肝脏炎症反应更重,肝纤维化进展更快。

关于 HCV GT3 感染者疾病进展较其他基因型更快的机制尚不完全明确。既往研究显示,HCV 感染引起的肝脏脂肪变性可能是肝纤维化和肝硬化进展的重要因素之一。脂肪变性是 HCV GT3 感染的病理特征之一^[14],HCV GT3a 可能通过下调 PTEN(磷酸酶和张力蛋白同源物)和 IRS1(胰岛素受体底物 1)的表达,促进肝细胞大脂滴形成,这种肝脏脂肪变性可能加速纤维化进程^[14-15]。

表3 HCV 基因 3a/3b 亚型患者基线临床特征

Table 3 Baseline characteristics of HCV genotype 3a/3b subtypes infections

指标	GT3a(n=210)	GT3b(n=87)	统计值	P 值
年龄(岁)	51.44±0.60	50.8±0.82	$t=0.357$	0.551
男性[例(%)]	159(75.7)	68(78.2)	$\chi^2=0.015$	0.347
肝硬化[例(%)]	99(47.1)	38(43.7)	$\chi^2=0.522$	0.296
年龄(岁)	52.05±0.86	52.58±1.15	$t=0.135$	0.736
肝细胞癌 ^a [例(%)]	10(4.8)	0(0.0)		0.028
合并症[例(%)]				
肾功能不全	7(3.3)	1(1.1)		0.342
糖尿病	18(8.6)	10(11.5)		0.280
高血压	26(12.4)	13(14.9)		0.337
脑血管病	8(3.8)	4(4.6)		0.487
既往治疗史[例(%)]				
无	200(95.2)	77(88.5)		
干扰素经治	9(4.3)	5(5.7)		
DAA 经治	1(0.5)	5(5.7)		
HCV RNA ^b (log ₁₀ IU/mL)	6.22±1.43	6.33±0.99	$t=0.571$	0.466
WBC($\times 10^9/L$)	4.95(3.84 ~ 6.12)	5.46(4.14 ~ 6.77)	$H=4.424$	0.035
PLT($\times 10^9/L$)	126.5(76 ~ 176.25)	140.5(84.25 ~ 191.25)	$H=0.710$	0.392
AFP ^c (ng/mL)	5.18(3.36 ~ 11.52)	6.14(3.17 ~ 13.03)	$H=0.124$	0.724
AST(U/L)	77.93±3.52	82.19±5.99	$t=0.394$	0.525
ALT(U/L)	88.74±4.28	94.28±8.09	$t=0.365$	0.545
ALP(U/L)	107.64±3.97	106.85±5.61	$t=0.016$	0.913
Alb(g/L)	40.43±0.50	41.31±0.69	$t=1.053$	0.328
血清肌酐 ^d (μ mol/L)	64.89±1.96	62.86±2.25	$t=0.354$	0.553

注:a,肝细胞癌数据缺失;GT3a组缺失3例;b,HCV RNA 数据缺失;GT3a组缺失10例,GT3b组缺失3例;c,AFP数据缺失;GT3a组缺失100例,GT3b组缺失32例;d,血清肌酐数据缺失;GT3a组缺失65例,GT3b组缺失29例。

表4 基因3型患者肝硬化相关危险因素的单因素和多因素 Logistic 分析

Table 4 Univariate and multivariate logistic analysis of risk factors for cirrhosis in patients with genotype 3 HCV infection

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
性别(男/女)	1.48(1.14 ~ 1.93)	0.205		
年龄(>50/≤50岁)	1.14(0.70 ~ 1.86)	0.608		
基因亚型(GT3a/非 GT3a)	0.83(0.50 ~ 1.38)	0.470		
酒精(是/否)	2.06(0.87 ~ 4.89)	0.102		
吸烟(是/否)	1.97(1.18 ~ 3.28)	0.009		
合并肾病(是/否)	0.84(0.19 ~ 3.84)	0.827		
合并糖尿病(是/否)	1.98(0.90 ~ 4.35)	0.090		
合并高血压(是/否)	1.30(0.66 ~ 2.57)	0.452		
合并脑血管病(是/否)	0.80(0.25 ~ 2.58)	0.709		
既往治疗史				
无治疗(是/否)	3.37(1.38 ~ 8.04)	0.013		
干扰素经治(是/否)	6.81(1.48 ~ 31.29)	0.014		
DAA 经治(是/否)	6.19(0.71 ~ 53.68)	0.098		
HCV RNA(>10 ⁷ /≤10 ⁷ IU/mL)	0.43(0.25 ~ 0.75)	0.003		
PLT(≤150/>150×10 ⁹ /L)	12.53(6.72 ~ 23.38)	<0.001	10.72(5.76 ~ 35.86)	<0.001
WBC(>LLN/≤LLN)	5.71(3.12 ~ 10.45)	<0.001		
AST(>1.5/≤1.5×ULN)	0.99(0.63 ~ 1.57)	0.974		
ALT(>1.5/≤1.5×ULN)	0.58(0.37 ~ 0.93)	0.023		
Alb(≤35/>35 g/L)	7.81(3.64 ~ 16.77)	<0.001	3.74(1.22 ~ 11.45)	0.021
AFP(≤7/>7 ng/mL)	2.16(1.14 ~ 4.10)	0.019		

此外,GT3 患者疾病进展明显的原因还可能与不良生活习惯和经济条件有关,包括静脉药瘾(injecting drug use, IDU)、嗜酒、吸烟及 DAA 治疗可及性差等^[16-17]。全球范围内,IDU 是 HCV 感染的重要传播途径之一,在欧美地区,IDU 引起的 HCV 感染可占新发感染的 70%^[1,14]。2019 年,一项针对我国丙型肝炎高危人群的研究发现,IDU 人群的 HCV 患病率为 72.4%,HCV 抗体阳性率高达 48.67%(45.4%~51.9%),其中 GT3 在 IDU 人群中非常普遍^[14]。此外,不良的生活习惯,如酒精滥用,与 HCV 感染具有协同肝损伤作用,加速 CHC 疾病进展,增加肝硬化和肝细胞癌的发生风险^[18];同时,吸烟也被证实是肝纤维化的独立危险因素,烟草相关化学物质会导致肝损伤在内的多种脏器损害^[19]。

本研究中多因素分析发现,低 Alb 水平和低 PLT 计数是 GT3 患者进展为肝硬化的独立危险因素。然而,不同基因亚型与疾病严重程度及进展无显著相关性。不同基因亚型对 DAA 治疗的应答有差异,我国一项单臂、开放性、Ⅲ期临床研究中,264 例 GT1~6 CHC 患者接受索磷布韦维帕他韦片治疗 12 周后,GT1、GT2、GT6 患者均取得持续病毒学应答(SVR),而 GT3 患者的 SVR 率仅为 86%(72/84,95%CI:76%~92%),其中 GT 3b 肝硬化患者 SVR 率仅为 50%^[20]。全球多中心的真实世界研究纳入 1 151 例

GT3 患者,总体 SVR 率为 95.1%,其中 GT3a 患者的 SVR 率为 98.2%,而 GT3b 仅为 94.0%($P<0.001$)^[21]。我国新疆地区真实世界研究也显示,GT3b 肝硬化患者经 DAA 治疗后 SVR 率仅为 82.6%,显著低于 GT3a 患者(90.9%)^[22]。因此,完善 GT3 亚型的检测对指导 DAA 治疗具有重要的临床意义^[23]。

本研究首次探讨我国西北地区 HCV GT3 患者的疾病特征,纳入超过 1 000 例患者,其中包括 299 例 GT3 患者,为可靠评估 GT3 感染后患者的临床特征提供重要数据。然而,本研究也存在以下局限性:(1)GT3 的感染途径主要为 IDU,研究未能确定患者的具体感染时间,未将感染途径纳入变量分析,故无法排除不同感染途径及其伴随的生活方式差异对基线特征和疾病进展的影响。(2)研究仅纳入接受原研 DAA 治疗的患者,原研 DAA 在我国上市前,已经有大量肝纤维化和肝硬化患者接受了仿制 DAA 治疗,这可能存在纳入选择偏倚。(3)考虑到 IDU 人群中 HCV GT3 的高流行率,为扩大样本量,研究纳入了西安市中心医院(西安市监狱系统定点医院)的 137 例 HCV GT3 和 GT6 患者,导致研究队列中 GT3 比例明显高于全国和西北地区该基因型患者的总体分布^[5,9,11,24]。但本研究仅分析 GT3 患者疾病特点,不涉及不同基因型的流行现状,故不会对研究造成影响。(4)将来的研究需进一

步评估西北地区GT3患者DAA治疗的疗效,并探讨其与其他地区GT3患者的潜在差异。

综上所述,本研究发现HCV GT3以年轻男性为主,其肝脏炎症、纤维化程度及肝硬化发生率显著高于其他基因型,其中低Alb水平和低PLT计数是GT3患者进展为肝硬化的独立危险因素。针对GT3患者年轻化、疾病进展快速化及病情严重化的特点,亟需制订治疗和干预策略,以促进我国西北地区HCV的消除。同时,需要加强IDU人群HCV筛查,实现早期诊断^[24],并提高DAA治疗的可及性,从而降低疾病负担,助力实现世界卫生组织提出消除病毒性肝炎的愿景。

伦理学声明:本研究方案于2018年10月10日经由西安交通大学第二附属医院伦理委员会审批,批号:2018059。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:谢静怡、刘奕杉、景宇佳、白满负责实施研究,采集/分析数据,起草文章;陈章乾、徐强、杜虹、马玉秀、张立婷、朱姗姗、高晓琴、白兴刚负责实施研究,采集/分析数据;张立婷、于国英、连建奇、王晓忠、张永萍、王九萍负责实施研究,分析数据,提供行政、技术或材料支持;纪泛扑、付建军、高宁负责酝酿/设计/实施研究,分析数据,指导研究,修改文章。谢静怡、景宇佳、刘奕杉、白满灵贡献等同,同为第一作者。

参考文献:

- [1] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: A modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(5): 396-415. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
- [2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C (2022 version)[J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045.
中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045.
- [3] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(3): 161-176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
- [4] MESSINA JP, HUMPHREYS I, FLAXMAN A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 77-87. DOI: 10.1002/hep.27259.
- [5] RAO HY, WEI L, LOPEZ-TALAVERA JC, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(3): 545-553. DOI: 10.1111/jgh.12398.
- [6] TANG Q, CHEN ZW, LI H, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in different geographical regions of Chinese mainland and a phylogenetic analysis[J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1): 66. DOI: 10.1186/s40249-023-01106-y.
- [7] CHEN Y, YU CS, YIN XR, et al. Hepatitis C virus genotypes and subtypes circulating in Mainland China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2017, 6(11): e95. DOI: 10.1038/emi.2017.77.
- [8] LI F, LI B, ZHU QY. Research progress on the epidemiological characteristics and diagnosis of hepatitis C in China[J]. *Int J Virol*, 2023, 30(6): 509-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2023.06.014.
黎锋, 李博, 朱秋映. 中国丙肝流行特征与诊断研究进展[J]. *国际病毒学杂志*, 2023, 30(6): 509-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2023.06.014.
- [9] BOJANIC K, BOGOJEVIC MS, VUKADIN S, et al. Noninvasive fibrosis assessment in chronic hepatitis C infection: An update[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(5): 1228-1238. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00365.
- [10] JI FP, LI J, LIU L, et al. High hepatitis C virus cure rates with approved interferon-free direct-acting antivirals among diverse mainland Chinese patients including genotypes 3a and 3b[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(3): 767-774. DOI: 10.1111/jgh.15192.
- [11] HUANG CF, IIO E, JUN DW, et al. Direct-acting antivirals in East Asian hepatitis C patients: Real-world experience from the REAL-C Consortium[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(5): 587-598. DOI: 10.1007/s12072-019-09974-z.
- [12] HUANG R, RAO HY, XIE Q, et al. Comparison of the efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in Chinese patients with genotype 3a or 3b HCV infection[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(7): 1313-1318. DOI: 10.1002/jmv.25454.
- [13] WU N, RAO HY, YANG WB, et al. Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese national cohort[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(3): 253-261. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000629.
- [14] 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. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30375-3.
- [15] ADINOLFI LE, UTILI R, ANDREANA A, et al. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C[J]. *Dig Dis Sci*, 2001, 46(8): 1677-1683. DOI: 10.1023/a:1010697319589.
- [16] LIU CR, LI X, CHAN PL, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among key populations in China: A systematic review[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 80: 16-27. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.11.006.
- [17] HAQUE LY, FIELLIN DA, TATE JP, et al. Association between alcohol use disorder and receipt of direct-acting antiviral hepatitis C virus treatment[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(12): e2246604. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.46604.
- [18] IM PK, MILLWOOD IY, KARTSONAKI C, et al. Alcohol drinking and risks of liver cancer and non-neoplastic chronic liver diseases in China: A 10-year prospective study of 0.5 million adults[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 216. DOI: 10.1186/s12916-021-02079-1.
- [19] PREMKUMAR M, ANAND AC. Tobacco, cigarettes, and the liver: The smoking Gun[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2021, 11(6): 700-712. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.07.016.
- [20] WEI L, LIM SG, XIE Q, et al. Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: A single-arm, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(2): 127-134. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30343-1.
- [21] JI FP, TRAN S, OGAWA E, et al. Real-world effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral for 15, 849 patients with chronic hepatitis C: A multinational cohort study[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(7): 646-658. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00089.
- [22] ABULITIFU YLHM, LIAN JS, BALI RML, et al. Efficacy and safety of Sofosbuvir/Velpatasvir or combined with Ribavirin in treatment of patients with hepatitis C related cirrhosis in Xinjiang region[J]. *Chin J*

Clin Infect Dis, 2022, 15(6): 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.005.

依力哈木·阿不力提甫, 连江山, 热米拉·巴力, 等. 索磷布韦/维帕他韦单用或联合利巴韦林治疗新疆地区丙型肝炎肝硬化患者的疗效及安全性分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(6): 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.005.

[23] LIU YY, LIU N, FU JJ, et al. Distribution characteristics of hepatitis C virus genotypes in Shaanxi Province[J]. Hainan Med J, 2021, 32(4): 413-416. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.04.002.

刘媛媛, 刘娜, 付建军, 等. 陕西省丙型肝炎病毒基因型分布特征[J]. 海南医学, 2021, 32(4): 413-416. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.04.002.

[24] ZHANG HY, RAO HY, CHEN HS. Current status of hepatitis C virus infection and progress in its elimination in China[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(4): 649-653. DOI: 10.12449/JCH240401.

张海莹, 饶慧瑛, 陈红松. 中国丙型肝炎病毒感染的现状及清除进程[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 649-653. DOI: 10.12449/JCH240401.

收稿日期: 2025-01-02; 录用日期: 2025-02-11

本文编辑: 王莹

引证本文: XIE JY, JING YJ, LIU YS, et al. Clinical features of chronic hepatitis C patients with genotype 3 infection: A multicenter retrospective cohort study[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1533-1540.

谢静怡, 景宇佳, 刘奕杉, 等. 慢性丙型肝炎基因3型患者的临床特征: 一项多中心回顾性队列研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1533-1540.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Gut Microbes | 膳食胆固醇通过肠道微生物来源的脱氧胆酸损害肥胖小鼠的认知能力

过去二十年来,胆固醇与认知衰退之间的关系一直是研究热点。既往横断面研究表明,膳食胆固醇摄入量增加与认知能力下降显著相关。近期研究发现,携带APOE4基因型且胆固醇摄入较高的人群,其脂质代谢紊乱更为严重,痴呆和认知障碍风险也随之升高。此外,在动物模型中也观察到膳食胆固醇对认知功能的负面影响。转基因小鼠研究揭示,神经元线粒体内胆固醇蓄积可驱动神经毒性,提示内源性神经胆固醇负荷可能通过神经毒性机制损害认知。然而,外源性胆固醇难以直接影响神经功能,因为携带胆固醇的脂蛋白无法穿越完整的血脑屏障。

长期高脂饮食(HFD)会损害认知功能,当前亟需阐明的关键科学问题是:(1)膳食胆固醇如何调节HFD诱导的认知障碍;(2)肠道菌群代谢产物是否在该过程中发挥中介作用,通过肠-脑轴调节认知功能。

2025年7月,浙江大学生物系统工程与食品科学学院陆柏益教授团队在*Gut microbes*发表题为“Dietary cholesterol impairs cognition via gut microbiota-derived deoxycholic acid in obese mice”的文章,该研究探讨了膳食胆固醇在HFD诱导的认知障碍中的作用,以及肠道菌群和代谢物的参与机制。作者发现,膳食胆固醇会加剧HFD小鼠的认知功能障碍,这与含有7 α -脱羟基酶的肠道菌群增加有关,并且海马中的脱氧胆酸水平升高。当摄入膳食胆固醇后,小鼠肠道菌群产生脱氧胆酸的活性增强。粪菌移植实验证实,认知障碍的促进过程是由肠道菌群驱动的。使用消胆胺降低循环胆汁酸水平可改善小鼠的认知功能,而海马体给药脱氧胆酸则会恶化认知功能。通过药理抑制海马体顶端钠胆汁酸转运体,可减少神经元中脱氧胆酸的积累,改善神经元凋亡及小鼠的认知障碍。

总之,本研究表明膳食胆固醇通过肠道微生物代谢诱导脱氧胆酸的产生,从而促进高脂饮食诱导的认知功能障碍。

摘译自 LIU Y, WANG Z, ZHANG Y, et al. Dietary cholesterol impairs cognition via gut microbiota-derived deoxycholic acid in obese mice[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2537753. DOI: 10.1080/19490976.2025.2537753.

(吉林大学第一医院肝胆胰内科 郭明娟 高沿航 报道)