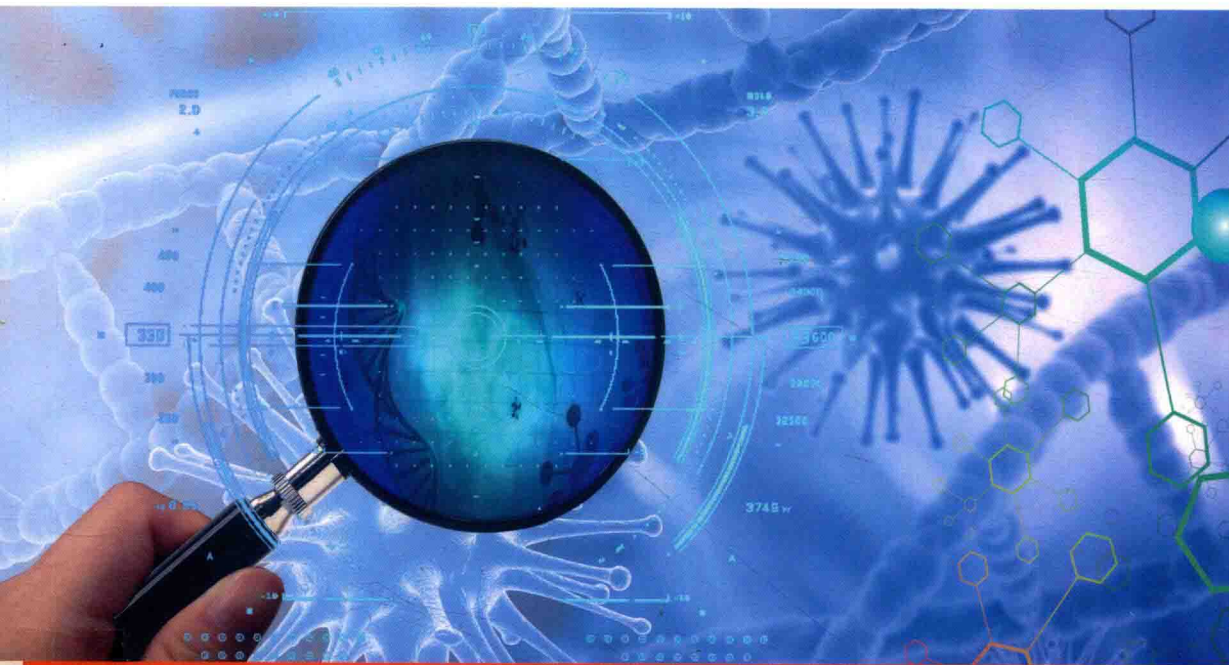


丙型肝炎病毒感染的 基础与临床

龚国忠 成 军 高志良 主编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

丙型肝炎病毒感染的基础与临床

龚国忠 成 军 高志良 主编

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

丙型肝炎病毒感染的基础与临床 / 龚国忠, 成军, 高志良主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2018.3

ISBN 978-7-5189-4039-4

I. ①丙… II. ①龚… ②成… ③高… III. ①丙型肝炎病毒—诊疗
IV. ①R373.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 045575 号

丙型肝炎病毒感染的基础与临床

策划编辑: 周国臻 责任编辑: 李 晴 李 鑫 责任校对: 张明喏 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部 (010) 58882873
官 方 网 址 www.stdp.com.cn
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京虎彩文化传播有限公司
版 次 2018年3月第1版 2018年3月第1次印刷
开 本 787×1092 1/16
字 数 496千
印 张 22 彩插4面
书 号 ISBN 978-7-5189-4039-4
定 价 98.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

编 委 会

主 编：龚国忠 成 军 高志良

副 主 编：谭德明 龚作炯 饶慧英 蒋永芳
易建华 彭 亮

编 委（以姓氏笔画为序）

王鲁文	田 沂	成 军	成 镀	朱海珍	全 敏
刘 莹	许 允	孙克伟	李 汛	李新华	杨大荣
杨 松	杨瑞峰	何 艳	张 雨	张 旻	林潮双
易建华	罗开忠	封 波	赵志新	侯周华	饶慧英
姚景宏	翁志宏	高志良	高学松	龚作炯	龚国忠
彭仕芳	彭 亮	彭 峰	蒋永芳	焦 倩	谭德明

序 言

自 20 世纪 80 年代末丙型肝炎病毒被发现以来，人类对丙型肝炎的研究取得了巨大的进步，尤其是近年来口服抗丙型肝炎病毒感染治疗药物研发上的不断突破，已然成为人类通过药物治疗清除病毒慢性感染的典范，也称得上是医学上的奇迹。尽管如此，丙型肝炎病毒感染仍然是肝脏疾病的主要致病原因之一，部分丙肝患者会进展为肝硬化、原发性肝癌等。因此，对丙型肝炎病毒感染的致病机制的研究及临床治疗上的优化研究仍然任重道远。为此，我们组织国内本领域的专家编写了《丙型肝炎病毒感染的基础与临床》一书。

我们编写本书旨在为读者提供系统、全面、前沿的丙型肝炎病毒感染专业知识。从丙型肝炎病原学特点、流行特点、致病机制、临床表现、临床诊断、实验室检测及治疗等各个方面力求呈现最前沿的研究成果，读者能通过阅读和参考本书，掌握关于丙型肝炎病毒感染的专业背景知识，并将之应用于科研与临床工作。

从内容上我们力求做到如下 3 点。

1. 系统全面

本书对丙型肝炎病毒感染的相关知识均有涉及，有序地从病原学延伸至临床治疗。各章节之间又层层递进，系统地将相关知识串联阐述，以便于读者由浅入深，更好地理解掌握本书的内容。

2. 特色鲜明

编者根据“特定对象、特定要求、特定技能”的原则，坚持以“基础理论、基础知识、基础技能”为重心，强调“思维性、科学性、启发性、先进性、适用性”。本书的编写从读者的角度出发，使不同专业、不同层次的读者都能从本书获益。

3. 紧跟前沿

本书汇集了国内外最新丙型肝炎病毒感染的研究成果及近年来国际、国内循证医学资料和诊疗指南。

本书能够顺利出版，与各位编委积极认真的编写及中南大学湘雅二医院感染科医师与研究生的积极参与是分不开的，是你们夜以继日的辛勤付出，才能成就《丙型肝炎病毒感染的基础与临床》一书。在此对所有参与本书编纂与出版的人员表示诚挚的感谢！

本书在编写过程中，由于时间仓促，再加编写人员水平有限，书中难免会有纰漏与谬误之处，望各位读者谅解。

龚国忠

2017年8月 长沙

目 录

第一章 丙型肝炎的发现及自然史.....	1
第一节 丙型肝炎的发现.....	1
第二节 丙型肝炎的自然史.....	2
第二章 丙型肝炎的病原学.....	10
第一节 HCV 基因组结构及功能.....	10
第二节 HCV 复制的特点.....	14
第三节 丙型肝炎病毒细胞培养模型.....	17
第四节 丙型肝炎病毒动物模型.....	21
第三章 HCV 的流行病学.....	30
第一节 流行病学特征.....	30
第二节 传播途径.....	39
第三节 高危人群.....	42
第四节 基因型及其分布.....	45
第五节 预防及暴露后处理.....	51
第四章 丙型肝炎病毒的致病机制.....	61
第一节 HCV 感染慢性化机制.....	61
第二节 HCV 感染与细胞损伤.....	70
第三节 HCV 感染与肝纤维化.....	75
第四节 HCV 感染与胰岛素抵抗.....	80
第五节 HCV 感染与脂肪代谢.....	87
第六节 HCV 感染与原发性肝细胞癌.....	95
第七节 HCV 感染与肝外器官损伤.....	109
第五章 丙型肝炎的临床表现.....	120
第一节 临床表现.....	120
第二节 肝外临床表现.....	122

第六章 丙型肝炎的实验室检查	137
第一节 HCV 抗原抗体检测	137
第二节 HCV RNA 检测	140
第三节 HCV 基因型和直接抗病毒药物耐药基因变异的检测	142
第四节 丙型肝炎的病理学检查	144
第五节 丙型肝炎的影像学检查	148
第六节 肝脏瞬时弹性波检查	151
第七章 丙型肝炎的治疗	157
第一节 抗丙型肝炎病毒治疗发展过程	157
第二节 普通干扰素联合利巴韦林抗丙型肝炎病毒治疗	160
第三节 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林抗丙型肝炎病毒治疗	163
第四节 应答指导在聚乙二醇干扰素联合利巴韦林抗丙型肝炎病毒治疗中的应用	170
第五节 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林抗丙型肝炎病毒治疗的不良反应及处理	175
第六节 直接抗病毒药物抗丙型肝炎病毒治疗	181
第七节 直接抗病毒药物的不良反应及处理	188
第八节 直接抗病毒药物耐药突变与对策	194
第九节 影响抗病毒治疗的因素	198
第十节 特殊人群的治疗	200
第十一节 丙型肝炎合并肝外疾病的治疗	244
第十二节 丙型肝炎抗肝纤维化治疗的现实与前景	279
附录	312
附录 A 《丙型肝炎防治指南》(2015 年更新版)	312
附录 B 在研丙型肝炎新药	336

第一章 丙型肝炎的发现及自然史

第一节 丙型肝炎的发现

1974年,纽约血液中心的 Prince 及其同事,首先报道了除乙型肝炎病毒(HBV)外,还有另一种因子能引起输血后肝炎。随后 Feinstone 等也相继报道了 22 个患者,其输血后肝炎也不是由甲型肝炎病毒(HAV)或 HBV 引起。这样,大多数输血后肝炎与 HAV 和 HBV 无关就在两个独立的研究中得到证明,当时,《Lancet》杂志有篇文章在总结这些发现时使用了非甲非乙型(non A, non B)这一术语。

1975年,Alter 等提出 80%~90% 的患者输血后肝炎均为非甲非乙型肝炎(NANBH)。1976年,Koretz 又指出约 60% 的 NANBH 具有慢性化倾向。

1978年,Bradley 实验室用凝血因子Ⅷ静脉接种 4 只黑猩猩,发现转氨酶升高并出现肝细胞病毒感染征象,且排除由 HBV 或 HAV 所致,证实了这种经肠道外传播的感染性因子能够导致 NANBH,且为以后用黑猩猩作为 NANBH 的合适动物模型奠定了基础。

1979年,Shimzu 等首次在黑猩猩实验动物中,从肝细胞超微结构变化的角度描述了 NANBH 的病原因子为一种可被氯仿及福尔马林灭活的微管形成因子[以后被证实为丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)]。

1980年,Grimaud 在 NANBH 肝炎患者的肝组织中发现了 50~100 个圆形棒状病毒样颗粒,直径 22~27 nm,与 Shimzu 等在动物中发现的相似。

20 世纪 70 年代末至 80 年代初,发展的常规酶免疫测定(EIA)和放射免疫测定(RIA)检测 NANBH 的特异性抗原,仅在 Bradley 实验室就进行了近 40 000 次测定,但均无结果,表明血液中该病毒滴度确实太低。

1982年,发现 NANBH 与散发性肝炎(占 20%~30%)有关。

1983年,发现 NANBH 病毒是一种有脂质包膜的病毒。

1984年,发现其与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)有关。

1985年,Bradley 实验室对 NANBH 的物理化学特性进行研究,推测其为有包膜的 RNA 病毒,根据滤过等方法估计病毒直径在 40~60 nm,毒粒的沉降系数 S_{20w} 大于 150,它在蔗糖中的浮力密度为 1.09~1.11 g/cm³,当时认为,这是一种类似披膜病毒的病原体。

之后,确定病原体的基因结构成了研究 NANBH 的实质性问题,而这一问题的解决依

赖于同步发展中的分子生物学技术。在此期间,由于分子生物学的发展,进行 HCV 基因组克隆所必需的技术方法,特别是构建和筛选 cDNA 文库的技术渐趋成熟,而且已积累了 HBV、HAV 等基因组克隆的经验,核酸和蛋白测序技术、核酸和蛋白质印迹技术、基因重组技术及原核与真核细胞高效表达系统已日臻完善。PCR 技术的发展更为低滴度 HCV cDNA 扩增创造了良好的手段。因此,HCV 的基因克隆是在以上基础上第一个主要采用分子克隆技术方法得到甄别和鉴定的人类病毒,其采取的手段如下。

①在黑猩猩体内进行病毒传代,使之适应宿主;并对黑猩猩进行免疫抑制,使病情加重而致病毒滴度提高。1983 年,Young 和 Davis 用以上方法从一只黑猩猩中获得了 1×10^7 ID/ml 的高滴度血浆。

②根据 HCV 的物理化学特性可推测其分类地位及基因组类型(DNA 或 RNA),依据病毒对氯仿敏感的特性及用过滤方法估测其分子量,推测 HCV 是披膜病毒样或黄病毒样的病毒,由于黄病毒无 3' 聚腺苷酸 [Poly (A)] 尾。因此,便在偏碱性的条件下,从高滴度病毒浓缩物中沉淀病毒,提取总 RNA,采用反转录寡核苷酸随机引物合成 cDNA,再插入噬菌体 gt11 载体中表达。

③大多数慢性病毒感染的患者体液中含有病毒的特异性抗体,故利用这些患者的血清或血浆对构建的噬菌体 gt11 cDNA 文库进行免疫学筛选。到 1989 年,Chiron 公司的 Choo 等经筛选近 1×10^6 个 DNA 克隆株,终于得到一个与输血后 NANBH 恢复期血清发生阳性特异性反应的 5-1-1 克隆,其在酵母中表达的蛋白称为 C-100,用于检测 NANBH 恢复期血清中特异性抗体获得成功,从而揭开了 HCV 分子生物学研究的序幕。

④之后,采用反转录-PCR 技术从病毒含量极低的感染性材料扩增并克隆 HCV cDNA,完成 HCV 全基因组序列克隆及序列测定。

1989 年 9 月 27—30 日在日本东京召开的国际非甲非乙型肝炎和经血传播的传染病学会议上正式将丙型肝炎病毒命名,1991 年国际病毒命名委员会 (ICTV) 将 HCV 归为黄病毒科丙型肝炎病毒属。

(龚国忠)

第二节 丙型肝炎的自然史

大多数 HCV 感染者在急性期及慢性感染早期症状隐匿,所以,确切的 HCV 感染后的自然史很难评估。感染 HCV 后极少数可能会发生病毒的自发性清除,但慢性感染发生率甚高,如不及时治疗,可导致肝脏炎症坏死和纤维化,进而发展为肝硬化、失代偿性肝病甚至 HCC,对患者的健康和生命危害极大。

一、急性 HCV 感染

暴露于 HCV 后的 1 ~ 3 周即可在外周血中检测到 HCV RNA。急性 HCV 潜伏期一般为 3 ~ 12 周, 平均 7 周, 潜伏期的长短与不同的感染途径相关。急性感染者出现临床症状时, 血清中已经可以检测到 HCV RNA, 但仅 50% ~ 70% 的患者此时抗-HCV 阳性, 3 个月后约 90% 的患者会发生抗-HCV 阳转。急性期 70% ~ 80% 的患者无症状或临床表现轻微, 可能有疲乏、软弱、厌食和黄疸等, 多数生化指标异常 [如丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 异常, 但也有 ALT 正常者]。少数也可能出现较重的临床表现, 但很少出现重型肝炎。大部分急性感染者转变为慢性感染, 最高约 50% 的急性感染者可自发清除病毒, 多发生于出现症状后的 12 周内。与婴幼儿、年轻女性相比, 感染时年长者较易发生病毒自发清除。HCV 感染慢性化的预测指标: 男性、感染时年龄 > 25 岁、感染后无明显症状、种族 (非洲裔美国人)、HIV 感染者、免疫抑制患者。宿主的一些遗传背景也可能影响慢性化, IL-28B 基因、人类白细胞抗原 I 类分子 HLA B57、II 类分子 HLA DRB1 和 DQB1 的等位基因多态性可影响 HCV 清除。

二、慢性 HCV 感染

HCV 病毒血症持续 6 个月仍未清除者称为慢性感染, 急性丙型肝炎慢性化率为 55% ~ 85%。一旦慢性丙型肝炎发生后, HCV RNA 滴度开始稳定, 除非进行有效的抗病毒治疗, 否则 HCV 很少发生自发清除。不论是否清除病毒, 抗-HCV 可长期存在。慢性丙型肝炎患者很少有明显的临床症状, 可能有右腹部不适、乏力、恶心、肌痛、关节痛、体重减轻等非特异性表现, 并且与肝脏的损害程度无相关性, 绝大多数患者为患其他疾病时做检查或健康体检时发现。慢性感染者血清 ALT 可以间断或持续升高, 但至少 1/3 的慢性丙型肝炎患者可以保持正常的 ALT 水平。ALT 升高提示有进展性肝损害, 但 ALT 正常亦不能排除发生了明显的肝纤维化。几乎所有慢性丙型肝炎患者肝脏均有坏死性炎症, 但程度不同, 结构破坏的范围不同。肝组织炎症坏死的程度和 ALT 水平是最好的提示慢性丙型肝炎预后的标志。

三、肝硬化、肝癌

从慢性感染进展到肝硬化是一个相当长的过程, 这个过程所需要的时间跨度很大, 10 ~ 30 年, 少数可长达 50 年以上。目前, 认为感染后 20 年, 儿童和年轻女性肝硬化发生率为 2% ~ 4%; 中年因输血感染者为 18% ~ 30%; 单采血浆返输血细胞感染者 1.4% ~ 10.0%; 一般人群为 5% ~ 15%。一旦病情进展至肝硬化, 由于门脉高压和肝功能失代偿, 常出现一些临床表现或并发症, 主要有腹水、肝性脑病、消化道出血等, 甚至可能并发肝癌。基线时肝组织炎症坏死程度, 以及纤维化分期是进展为肝硬化的最佳预测因素。HCV 本身并无直接致癌作用, 也不能像 HBV 一样整合入宿主的染色体 DNA, 演变为肝癌可能系肝硬化或慢性炎症坏死的后果, 绝大多数 HCV 相关的肝癌见于肝硬化和进展期肝纤维化患者。已有肝硬化患者, 5 年内肝癌的发生率在 7% ~ 30%。输血后丙型肝炎患者的 HCC

发生率相对较高。据统计,一旦发生肝硬化,发生失代偿年发生率为 3%~4%,5 年存活率在 90% 以上,10 年生存率约为 80%;如果出现失代偿,5 年存活率约为 50%,10 年的生存率仅为 25%。HCC 在诊断后的第 1 年,死亡的可能性为 33%。失代偿肝硬化和 HCC 已成为慢性丙型肝炎患者的主要死因。

四、影响丙型肝炎病毒感染自然史的因素

HCV 感染是一个病毒与宿主相互作用的过程,这一过程不仅受病毒和宿主两个方面因素的影响,而且还受外界因素的影响,导致 HCV 感染后进程和结局的多样化。

1. 宿主因素

促进疾病进展的宿主因素包括感染时年龄较高、感染持续时间长、男性、非裔美国人、肥胖、合并 HBV 或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染,同时患有胰岛素抵抗、血色病、非酒精性脂肪肝、血吸虫病及人遗传因素(如 MHC B54、DRB*0405、DQB1*0401 等表型)等。初次感染时的年龄对 HCV 感染后病毒的自然清除和慢性 HCV 感染的进展有重要影响。美国的一项研究显示,年龄低于 20 岁的患者,其 HCV 感染慢性化率只有 30%,而高于 20 岁的患者为 76%。在感染 20 年后,感染时年龄小于 20 岁、21~30 岁、31~40 岁、41~50 岁和大于 50 岁的感染者,分别有 2%、6%、10%、37% 和 63% 发生肝硬化。女性 HCV 感染者慢性化率低,特别是年轻女性。在感染 17~20 年后,只有 2%~4% 发展为肝硬化。上述促进丙型肝炎疾病进展的因素及糖尿病均可促进 HCC 的发生。临床上应对上述疾病早期诊断并进行相应的监测,最大限度地延缓疾病进展。有研究显示,人 MHC B54、DRB*0405 和 DQB1*0401 基因与疾病进展呈正相关,而等位基因 DRB1*1302、DRB1*1101 和 DQB1*0604 则与低肝炎活动度相关。其他相关的遗传因素还有转化生长因子 β_1 和血管紧张素 II 基因多态性等。

2. 病毒因素

促进疾病进展的病毒相关因素可能有病毒基因型、载量和准种。有部分文献报道 HCV 1b 基因型感染者进展至慢性肝炎的危险性较高、病情更重,然而也有学者认为病毒基因型不影响 HCV 感染的进程和临床表现。目前研究认为,HCV 的准种进化与 HCV 由急性感染进展至慢性感染有一定的相关性,但一旦疾病进展至慢性肝炎,则病毒准种对其进一步的发展已没有明显的影响。在病毒载量与肝脏组织损伤的关系的研究上,各研究结论不一致。目前,比较明确的是不同基因型的 HCV 感染对干扰素等抗病毒治疗的反应和疗效有一定差别,认为基因 1 型 HCV 感染后对干扰素的应答率较低。因此,不同基因型的 HCV 感染,在抗病毒药物干预后,其疾病进程和结局可能不同。

3. 外界因素

在影响 HCV 感染自然史的外界因素中,目前研究较多的有大量饮酒、吸烟和环境因素等。许多研究已证实,大量饮酒可增加慢性 HCV 感染进展至肝硬化和肝癌的概率,并加快这一进程,但在饮酒量上却有不同的研究结论,即多少的饮酒量能造成何种程度的影响目前没有定论。吸烟也可能影响 HCV 感染后病情的进展,可导致肝硬化、HCC 的发生率增加,推测可能与吸烟产生的肝脏毒性物质有关。现在关于环境因素如有毒物质、污染物

对 HCV 感染的影响只是一种猜测,尚缺乏足够的证据。

建议慢性 HCV 感染者不饮酒或少饮酒至 WHO 指南中推荐的饮酒量;肥胖和胰岛素抵抗者通过锻炼和饮食干预控制以达到理想的体重指数。同时,对感染者的血生化指标、肝纤维化血清学诊断指标、腹部超声检查、肝脏纤维化弹性检查及肝脏活检进行监测,准确判断病情并且给予积极治疗,尽量避免或减少促进疾病进展的因素。

五、慢性 HCV 感染的肝外病变

HCV 是一种嗜肝和嗜淋巴病毒,肝脏是其主要靶器官,但也可导致各种肝外病变,肾脏、皮肤、血液、骨关节和中枢神经系统等全身各个重要器官都可受累。患者可仅表现为一种肝外病变,也可同时出现多种肝外病变。据报道,有 40%~74% 的 HCV 感染者在感染过程中至少有一种肝外器官或组织受累,而且肝外表现可作为 HCV 感染的首发表现。

肝外临床表现或综合征包括类风湿性关节炎、眼口干燥综合征、扁平苔藓、肾小球肾炎、混合性冷球蛋白血症(MC)、B 细胞淋巴瘤和迟发性皮肤卟啉症等。Zarebska-Michaluk DA 等研究结果显示,在观察的 340 例慢性丙型肝炎患者中,有多种肝外表现,包括冷球蛋白血症(37.1%)、血小板减少(27.6%)、自身免疫性甲状腺病(16.2%)、皮肤病(27.6%)、2 型糖尿病(4.1%)。

1. 混合性冷球蛋白血症(MC)

混合性冷球蛋白血症是与 HCV 感染联系最紧密、最明确的相关肝外表现。MC,顾名思义是指能在血中发现冷球蛋白(一种在低于 37℃ 的情况下出现可逆性沉淀的免疫球蛋白)。19%~55% 的 HCV 感染者存在 MC,且发病率随 HCV 感染病程的延长而增加。按照免疫球蛋白克隆成分可将冷球蛋白血症分为 I、II、III 型。I 型为单克隆抗体型,通常与淋巴细胞异常增生有关。HCV 与 II 型(单克隆和多克隆混合型)和 III 型(多克隆型)引起的 MC 发病有很高的相关性,这些冷沉淀中通常可观察到大量 HCV 抗原或(和)抗-HCV。大多数冷球蛋白血症无症状,较多见的是高黏滞综合征,症状有疲劳、虚弱、皮肤和黏膜出血、视力障碍、头痛等及一些神经症状。MC 患者中 3%~30% 表现为混合性冷球蛋白血症综合征(MCS),出现以关节病、雷诺病、紫癜和虚弱为特点的系统性血管炎,并可能出现外周神经炎和膜性肾小球肾炎,且其中 7.5%~10.0% 的患者可以发展为 B 细胞淋巴瘤。MC 患者实验室检查可有贫血,血清蛋白电泳呈现典型的 M 峰,为 IgM。在免疫复合物体和血管损伤处可监测到 HCV RNA。出现 MC 时主张抗病毒治疗,对于疗效不佳的患者可考虑加用短期、低剂量的糖皮质激素治疗。如果仅对症处理(如仅治疗血管炎)而不抗病毒治疗仅能短期控制病情。IFN α 可缓解 MCS 的多种临床症状,但也可加重 MCS 相关性多发性神经病变。

2. 淋巴组织增生紊乱性疾病

HCV 感染所致淋巴组织增生紊乱性疾病主要是 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤(NHL)。HCV 感染和 NHL 之间的相关性常有报道,尤其是 HCV 感染与原发肝脏的 NHL 更是高度一致,而 MCS 可能是 NHL 发展过程中的一个中间阶段。这类 NHL 通常有较长的 MCS 病史,且症状隐匿和(或)临床表现与慢性 HCV 感染症状相似,可长期被误诊。约 65%

的 HCV 感染相关性 NHL 临床表现为淋巴结外器官受累（特别是唾液腺和肝脏），相比而言，非 HCV 感染相关性淋巴瘤仅为 19%。研究还证实 HCV 感染和黏膜相关性淋巴组织（mucosa-associated lymphoid tissue, MALT）淋巴瘤有很高的一致性，HCV RNA 与胃黏膜 MALT 淋巴瘤相关。有限的研究表明，HCV 感染相关性低度恶性 B 细胞淋巴瘤患者，在应用 IFN α 抗病毒治疗清除 HCV 后病情得到缓解；而高度恶性的 B 细胞淋巴瘤仍需系统化疗。

3. 皮肤表现

皮肤疾病主要包括迟发性皮肤卟啉病和扁平苔藓等。HCV 感染者中扁平苔藓样患病率为 1% ~ 4%，是非 HCV 感染人群的 2 倍。抗病毒治疗可能改善皮肤损害，但仍缺乏有力的循证医学证据。

4. 内分泌与代谢性系统疾病

慢性 HCV 感染还可能影响机体的代谢，增加胰岛素抵抗和 2 型糖尿病（DM）的发生率。越来越多的研究显示，HCV 感染者比非感染者增加了 3 ~ 10 倍患 2 型 DM 的风险，且随着病程的延长 DM 的发生率越高。Chong-shan Wang 等在一项长达 7 年的研究中发现，HCV 感染与 2 型糖尿病的累计发生率显著相关，明显高于 HBV 感染组和无病毒感染组。反过来，胰岛素抵抗又对慢性 HCV 感染的自然病程产生显著的影响，表现为加快肝纤维化速度、增加肝癌的发生率。从慢性丙型肝炎患者的肝脏活检病理特点来看，肝脏脂肪变性是其一个重要的病理学特征。研究表明，可能是 HCV 核心蛋白引起了肝脏脂肪变性。Ahmed A M 等研究显示胰岛素抵抗是脂肪变性的预测危险因素，脂肪变性会促进纤维化的进展，是纤维化进展的重要标志。并发糖尿病时是否应用干扰素治疗还未达成共识。

5. 自身免疫性疾病

HCV 感染相关自身免疫性疾病主要表现包括关节痛、肌痛、关节炎、血管炎、干燥综合征和自身免疫性血小板减少症等。根据一项多中心大规模的临床流行病学研究显示，HCV 感染相关性自身免疫性疾病中发病率由高到低依次为干燥综合征、HCV 感染相关性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性动脉炎、抗磷脂综合征、炎性肌病及结节病等，少数患者同时患有两种或两种以上自身免疫性疾病。以女性为主，占 72%。主要免疫学特征是抗核抗体（ANA）的阳性率为 61%、类风湿因子（RF）为 57%、低补体血症和冷球蛋白血症为 52%。原发性自身免疫性疾病和 HCV 感染相关性自身免疫性疾病的最大不同是，HCV 感染相关性自身免疫性疾病是以冷球蛋白血症相关的标志（冷球蛋白、RF、低补体血症等）升高为主，原发性自身免疫性疾病以抗可溶性抗原（ENA）抗体谱、抗 -dsDNA、抗 - 环瓜氨酸肽抗体（CCP）等升高为主。

6. 其他

一些研究显示，HCV 感染者特发性肺纤维化发病率高于非感染组。Yamaguchi 等发现，HCV 感染者支气管肺泡灌洗液中淋巴细胞和中性粒细胞增高，表明 HCV 可致肺泡炎。Mooern 角膜溃疡也与 HCV 感染有关，可引起疼痛、炎症、流泪、视力下降等。近来，有人认为骨硬化症也与 HCV 感染有关，主要表现为疾病活动期出现的四肢疼痛。另外，肥大型、扩张性心肌病也偶有报道与 HCV 感染有关。

六、合并 HIV、HBV 感染病情进展研究

HIV、HBV、HCV 具有共同的传播途径, 这为 3 种病毒的合并感染(重叠感染/混合感染)提供了可能。

1. HCV 与 HIV 重叠感染

HIV 已成为全球性卫生安全问题, 随着高效抗反转录病毒治疗方案(HAART)的应用, HIV 患者的死亡率和机会性感染等并发症显著降低, 患者的生存期得以延长。然而由 HIV/HCV 混合感染引起的慢性肝脏疾病已成为 HIV 感染者死亡的主要因素之一, 这使得 HIV/HCV 的合并感染逐渐成为世界关注的公共卫生问题。因两者有着一个相同的传播途径, 所以合并感染的现象比较常见。据统计, HIV 感染者中约有 1/3 合并 HCV 感染。静脉注射毒品、输用受污染的血和血制品是合并感染的重要原因, 而性接触造成合并感染的概率较小。

(1) HIV 对 HCV 感染的影响

通过大量的临床观察研究已经证实与 HCV 单独感染相比, HIV/HCV 共感者 HCV 的自发清除率较低, 且 HIV 的合并感染可使丙型肝炎进展迅速, HCV 复制增加, 加重 HCV 对肝脏的攻击, 加速肝硬化、肝脏失代偿、肝癌的进程。目前认为与 HIV 侵犯人体 CD_4^+ T 淋巴细胞、改变了 HCV 特异性的细胞因子反应有关, 而 HCV 的免疫机制主要由细胞免疫介导, 从而导致 HCV 高病毒血症状态的持续存在, 增加急性感染慢性化的概率; 产生更多的细胞因子及趋化因子促进肝脏的炎症反应和纤维化, 对 HCV 病程发展起到促进作用。

(2) HCV 对 HIV 感染的影响

目前 HCV 对 HIV 自然进展是否有影响, 仍存在着很大的争议。

2. HCV 与 HBV 重叠感染

据世界卫生组织报道, 全世界约有 3.5 亿人感染 HBV, 超过 1.7 亿人感染 HCV。而 HBV/HCV 重叠感染在全世界范围内也并不少见, 与 HBV、HCV 地区流行率密切相关。有报道显示, 抗 HCV 阳性的患者中有 2%~10% 为 HBsAg 阳性, 慢性 HBV 感染者中 5%~20% 抗 HCV 阳性。同时, 发现重叠感染在静脉药瘾者、血液透析者、接受器官移植者、HIV 阳性者及 β 地中海贫血者中发生率较高。由于隐匿性 HBV 感染的存在, HBV/HCV 重叠感染的发生率可能被低估了。

HBV 和 HCV 感染是导致全球慢性肝脏疾病的主要原因。HBV/HCV 重叠感染会增加肝硬化、肝功能失代偿和 HCC 的发生率和病死率。但重叠感染是否造成更严重的肝脏损伤, 目前结论尚不统一。研究表明, HBV/HCV 重叠感染时, 两种病毒间存在相互抑制或干扰现象, 且多表现为 HCV 占优势。

(1) 急性 HBV/HCV 重叠感染

由于普通人群急性 HBV/HCV 重叠感染的概率较单一感染低, 因此, 急性 HBV/HCV 合并感染的报道较少, 急性合并感染主要见于药物注射和临床输血中。Yan 等报道急性 HBV/HCV 合并感染患者中 HBsAg、ALT 和 HBV DNA 水平比单一急性 HBV 感染低, 但大部分合并感染患者 HBeAg 阳性增加, 可见急性合并感染期, 存在 HCV 抑制 HBV 复制和影响 HBV 表面抗原的表达, 发生部分或者完全抑制。同时, HBV 亦会延长 HCV 的表达, 可能对 HCV 复制有抑制作用, 但不如 HCV 对 HBV 抑制显著。急性合并感染是否增加肝

脏的损伤,各报道结果不一。

(2) 慢性 HBV 或 HCV 感染基础上再感染 HCV 或 HBV

慢性 HBV 合并 HCV 感染时,多数研究观察到 HBV DNA 水平降低,肝细胞内 HBsAg 和 HBcAg 浓度降低,HBV DNA 聚合酶活性被抑制,故认为 HCV 可以抑制 HBV 复制,并且这种抑制在 HCV 基因 1 型感染者中表现得尤为明显。目前,许多体外研究也支持以上结论,发现 HCV 核心蛋白可以通过抑制 HBV 增强子的活性影响 HBV 转录过程,从而抑制 HBV 的复制,且 HCV NS5A 蛋白也可以影响 HBV 的活性。另外,也有许多研究报道,HBV 同样能抑制 HCV 的复制,表现为 HBV DNA 复制与 HCV RNA 降低的程度有关,而且 HCV 自发清除率较单一感染高。但抑制的程度不如 HCV 抑制 HBV 明显。

通过抗 HCV 治疗可以阻止病情进展,改善 HCV 相关疾病,从而影响 HCV 感染自然史。

(龚国忠)

参考文献

- [1] Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, 2009, 51 (5): 939-948.
- [2] Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26 (4): 401-412.
- [3] Alberti A, Chemello L, Benvegnu L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*, 1999, 31 (s1): 17-24.
- [4] Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, et al. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2000, 14 (2): 211-228.
- [5] Ascione A, Tartaglione T, Di Costanzo G G. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*, 2007, 39 (s1): S4-S7.
- [6] Kang W, Tong H I, Sun Y, et al. Hepatitis C virus infection in patients with HIV-1: epidemiology, natural history and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8 (3): 247-266.
- [7] Gemtessa T A, Chirch L M. Update on hepatitis c virus and HIV coinfection. *J Clin Transl Hepatol*, 2013, 1 (2): 109-115.
- [8] Soriano V, Vispo E, Labarga P, et al. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res*, 2010, 85 (1): 303-315.
- [9] Utsumi T, Lusida M I. Viral hepatitis and human immunodeficiency virus co-infections in Asia. *World J Virol*, 2015, 4 (2): 96-104.
- [10] Soriano V, Vispo E, Labarga P, et al. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res*, 2010, 85 (1): 303-315.
- [11] Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (40): 14559-14567.

- [12] Crockett S D, Keeffe E B. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2005, 4 (1): 1-12.
- [13] Liu C J, Chen P J, Chen D S, et al. Perspectives on dual hepatitis B and C infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 2015, 115 (5): 298-305.
- [14] Cheruvu S, Marks K, Talal A H. Understanding the pathogenesis and management of hepatitis B/HIV and hepatitis B/hepatitis C virus coinfection. *Clin Liver Dis*, 2007, 11 (4): 917-943.
- [15] 魏来. 丙型肝炎临床诊断与治疗手册. 北京: 科学出版社, 2012.
- [16] 中华医学会肝病学分会. 丙型肝炎防治指南 (2015 年更新版). 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 29 (1): 1-19.
- [17] 赵克开, 张瑞祺, 缪晓辉. 丙型肝炎病毒感染的自然史. *肝脏*, 2004 (1): 3-7.
- [18] 韩碧华, 周吉坤. 丙型肝炎自然史. *医学动物防制*, 2014 (12): 1347-1352.
- [19] 张长江, 朱研, 王小红. 丙型肝炎病毒感染的肝外表现. 中华医学会病毒性肝炎慢性化、重症化基础与临床研究进展会议, 2009.
- [20] 池肇春. 丙型肝炎的肝外表现与抗病毒治疗进展. *中西医结合肝病杂志*, 2009 (1): 1-3.
- [21] 金涛. HIV 和 HCV 合并感染研究进展. *地方病通报*, 2008 (6): 65-68.
- [22] 张小丽, 范晶华, 段志文, 等. HIV 与 HBV/HCV 共感染的临床研究进展. *医学综述*, 2013 (18): 3335-3338.
- [23] 张宁, 徐成军, 于伟燕, 等. HBV/HCV 重叠感染的现状与研究进展. *国际消化病杂志*, 2015 (3): 190-193.
- [24] 覃月秋, 郑欣, 王文敬, 等. HBV 和 HCV 的合并感染. *微生物学免疫学进展*, 2009 (3): 54-58.