

衡阳地区 HCV 基因型分布特征及 DAA 应用的疗效观察

李擎¹, 李红梅², 雷小勇¹, 彭忠田²

(南华大学衡阳医学院 1. 药学院, 2. 附属第一医院肝病研究中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 丙型肝炎病毒; 基因型; 感染率; 直接抗病毒药物; 病毒学应答

[摘要] **目的** 了解衡阳地区丙型肝炎病毒(HCV)基因型分布特征,观察直接抗病毒药物(DAA)对不同基因型丙型肝炎的治疗效果。**方法** 对衡阳地区 1 148 例 HCV 患者进行基因分型检测及分析,并对 133 例应用 DAA 治疗的慢性丙型肝炎患者定期进行血清病毒含量和生化指标检测,观察不同基因型患者抗病毒治疗的应答情况。**结果** 衡阳地区检测出 4 种 HCV 基因型(1、2、3、6)和 7 种基因亚型(1a、1b、2a、3a、3b、6a、6n),以 1b 型为主。在 DAA 治疗的 HCV 患者中,1b 型和非 1b 型获得的病毒学应答率分别为 98.78% 和 100.00%;生化学应答率均为 100.00%。**结论** 衡阳地区 HCV 感染以 1b 型为主,且女性高于男性,年龄 ≥ 50 岁患者高于年龄 < 50 岁患者。DAA 治疗不同基因型慢性 HCV 均能获得高持续病毒学应答,且疗效显著。

[中图分类号] R512.63

[文献标识码] A

Genotype distribution of HCV in Hengyang area and therapeutic effect observation of DAA application

LI Qing¹, LI Hongmei², LEI Xiaoyong¹, PENG Zhongtian²

(1. Institute of Pharmacy, 2. Liver Disease Research Center, the First Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Hepatitis C virus; genotype; infection rate; direct antiviral agents; virological response

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the distribution of Hepatitis C virus genotypes in Hengyang, and to observe the therapeutic effect of direct antiviral agents on different genotypes of Hepatitis C. **Methods** Genotyping of 1 148 cases of HCV patients in Hengyang area was detected and analyzed, and 133 cases of chronic hepatitis C patients with DAA treatment received regular detection of serum virus content and biochemical indicators, to observe the response of different genotypes of patients with antiviral treatment. **Results** Four HCV genotypes (1, 2, 3, 6) and seven genotypes (1a, 1b, 2a, 3a, 3b, 6a, 6n) were detected in Hengyang district, Mainly type 1b. In DAA-treated HCV patients, the virological response rates obtained for type 1B and non-1B patients were 98.78% and 100.00%, respectively. The biochemical response rates were 100.00%. **Conclusion** HCV infection in Hengyang area is mainly type 1B, and the female is higher than the male, the age ≥ 50 years of patients is higher than the age < 50 years of patients. DAA treatment of different genotypes of chronic HCV can obtain high sustained virology response, and the efficacy is significant.

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是引起丙型肝炎的病原体,HCV 感染呈世界流行,对人类健康造成了巨大的威胁^[1]。目前,HCV 分为 6 个基因型和多种亚型^[1],基因型 1a、1b、2a、2b、3a、3b、6a 在中国均有报道^[2]。基因分型是 HCV 感染的分子流行病学研究基础,在不同的地区及不同的感染人群中,HCV 基因型的分布都有明显差异^[3],对抗病

毒药物的敏感性,不同基因型个体间也存在差异^[4]。本研究通过对衡阳地区 1 148 例 HCV 感染者进行病毒基因分型检测及分析,以了解本地区 HCV 病毒分布特征,并对接受直接抗病毒药物(direct antiviral agents, DAA)治疗的 133 例慢性丙型肝炎患者进行临床观察,以分析 DAA 对不同基因型患者的治疗效果。

[收稿日期] 2021-11-03

[修回日期] 2022-03-07

[作者简介] 李擎,硕士研究生,研究方向为肿瘤药理学,E-mail 为 853805855@qq.com。通信作者雷小勇,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为肿瘤耐药的分子机制,E-mail 为 1622214323@qq.com。

1 资料和方法

1.1 一般资料

依据《丙型肝炎防治指南》诊断标准^[1], 筛选出血清抗-HCV 阳性、HCV RNA 含量 $>3.0 \log \text{UI/mL}$ 的患者 1 148 例, 其中女性 693 例, 男性 455 例; 年龄 3~86 岁(其中 <50 岁 283 例, ≥ 50 岁 865 例)。所有患者均为 2019 年 1 月—2021 年 8 月就诊于南华大学附属第一医院肝病门诊以及感染科住院病例, 均来自衡阳地区(衡阳地区只有本医院开展了丙型肝炎基因分型检测, 故本文 1 148 例患者 HCV 基因型分布特征可以代表衡阳地区)。

1 148 例 HCV 患者中 133 例自愿接受直接抗病毒药物方案[索磷布韦维帕他韦片(SOF/VEL)、来迪派韦索磷布韦片(LDV/SOF)、艾尔巴韦格拉瑞韦片(EBR/GZR)]治疗, 其中男 53 例, 女 80 例, 平均年龄(52.78 \pm 13.72)岁。患者治疗前 HCV RNA 含量为(6.66 \pm 0.78) $\log \text{UI/mL}$ 。61 例肝功能正常(免疫耐受), 72 例肝功能指标异常(后续用于检测生化学应答)。

1.2 HCV RNA 定量及基因分型检测

BIO CFX Connect 实时动态荧光 PCR 仪检测 HCV RNA(试剂为湖南圣湘生物技术有限公司生产)。美国 ABI PRISM 310 型基因分析仪检测 HCV 基因分型(试剂由上海申友生物技术有限责任公司提供)。罗氏 P800 生化分析仪检测谷丙转氨酶(al-

anine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)。

1.3 DAA 治疗方法

根据指南^[1]标准以及患者的意愿, 76 例(非 1b 型 51 例、1b 型 25 例)采用 SOF/VEL 方案, 25 例 1b 型采用 LDV/SOF 方案, 32 例 1b 型采用 EBR/GZR 方案。所有患者均采用口服方式, 1 片/次, 1 次/天, 疗程 12 周。

1.4 疗效观察

133 例丙型肝炎患者于抗病毒治疗前、治疗 4 周、治疗 12 周、停药 12 周时分别进行血清 HCV RNA 和 ALT、AST 检测; 观察患者获得的病毒学应答率(HCV RNA $<1.40 \log \text{UI/mL}$ 为病毒阴转)和生化学应答率(ALT 和 AST 恢复正常比例)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 HCV 基因型分布特征

1 148 例 HCV 感染者中, 检测出 4 种病毒基因型(1、2、3、6)和 7 种基因亚型(1a、1b、2a、3a、3b、6a、6n), 以 1b 型为主。1b 型中女性高于男性, 年龄 ≥ 50 岁患者高于年龄 <50 岁患者($P < 0.05$; 表 1)。

表 1 衡阳地区 1 148 例 HCV 基因型在不同性别、年龄的分布

单位: 例(%)

指标	<i>n</i>	1a	1b	2a	3a	3b	6a	6n
性别 男性	455	1(0.22)	295(64.84)	2(0.44)	35(7.69)	12(2.64)	109(23.96)	1(0.22)
女性	693	0	630(90.91) ^a	3(0.43)	23(3.32) ^a	15(2.16)	22(3.17) ^a	0
年龄 <50 岁	283	1(0.35)	130(45.94)	2(0.71)	44(15.55)	18(6.36)	87(30.74)	1(0.35)
≥ 50 岁	865	0	795(91.91) ^b	3(0.35)	14(1.62) ^b	9(1.04) ^b	44(5.09) ^b	0

注: a 为 $P < 0.05$, 与男性比较; b 为 $P < 0.05$, 与 <50 岁比较。

2.2 DAA 治疗后的病毒学应答

治疗 12 周时, 133 例患者 1b 型 82 例、非 1b 型 51 例均获得完全病毒学应答。停药 12 周时, 出现 1 例复发, HCV RNA 转阳性(表 2)。

2.3 DAA 治疗后的生化学应答

133 例患者中, 72 例(1b 型 42 例, 非 1b 型 30 例)治疗前 ALT 和 AST 异常, 治疗 12 周时, 1b 型和非 1b 型患者生化学应答率均为 100.00%(表 3)。

表 2 133 例患者 DAA 治疗后的病毒学应答

单位: 例(%)

治疗方案	基因型	<i>n</i>	治疗 4 周	治疗 12 周	停药 12 周
SOF/VEL	3a	12	4(33.33)	12(100.00)	12(100.00)
	3b	13	6(46.15)	13(100.00)	13(100.00)
	6a	26	11(42.31)	26(100.00)	26(100.00)
	1b	25	18(72.00)	25(100.00)	25(100.00)
LDV/SOF	1b	25	17(68.00)	25(100.00)	24(96.00)
EBR/GZR	1b	32	16(50.00)	32(100.00)	32(100.00)
合计		133	70(52.63)	133(100.00)	132(99.25)

表3 不同基因型患者 DAA 治疗后的生化学应答

单位:例(%)

基因型	n	治疗4周	治疗12周	停药12周
1b型	42	20(47.62)	42(100.00)	41(97.62)
非1b型	30	11(36.67)	30(100.00)	30(100.00)

3 讨论

研究^[3,5]显示,随着 HCV 的全球性感染,基因 1、2、3 型于世界各地均有发现,基因 4 型和 5 型出现于非洲和中东国家,基因 6 型分布于东南亚国家。在中国,南方地区以 1b 型为主,6a、3a、3b 型也占有较高比例,而北方地区则以 1b、2a 型为主^[1,3,6]。Fu 等^[7]发现,在广东流行的 HCV 6a 型起源于越南,以注射吸毒方式传播,然后播散到中国其他地区。本文对衡阳地区 1 148 例 HCV 感染者进行病毒基因型检测,共检测出 1a、1b、2a、3a、3b、6a、6n 7 种基因类型,其中 1b 型为主要基因型,其次为 6a 型和 3a 型和 3b 型,而 2a 型、1a 型和 6n 型较少见。通过对本组 HCV 感染者性别、年龄的分析,发现本地区 1b 型感染率女性高于男性、年龄 ≥ 50 岁患者高于年龄 < 50 岁患者,而 6a 型和 3a 型感染率男性高于女性,年龄 < 50 岁患者高于年龄 ≥ 50 岁患者。不同基因型 HCV 传播途径有差异,1b 型和 2a 型主要通过输血和外科手术传播^[8],3 型和 6 型通过静脉、吸毒感染传播^[9]。衡阳地处中国南部,交通发达,是中南地区重要的交通枢纽,且与广东相邻,衡阳地区 HCV 基因型分布特征与本地区的地理位置以及疾病传播途径密切相关。

世界卫生组织提出了“2030 丙型肝炎消除计划”^[1],DAA 的问世给慢性丙型肝炎病毒患者带来了福音。DAA 治疗能清除体内病毒、减轻肝脏损伤、阻止病情向肝硬化、肝癌发展。目前,高效安全的 DAA 主要包括 SOF/VEL、LDV/SOF、EBR/GZR、格卡瑞韦(GLE)/哌仑他韦(PIB)的复合制剂以及达诺瑞韦(DNV)联合 P/R 方案^[1,10]。不同基因型感染、不同个体对抗病毒药物的敏感性有差异,基因型作为重要病毒学因素,是 DAA 治疗慢性 HCV 获得持续病毒学应答的基线预测因子,也是指导选择最优治疗方案的依据^[11]。本文接受 SOF/VEL 治疗的 76 例患者获得的病毒学应答率为 100%,与其

他研究报道^[1]相符合。本文患者 DAA 治疗 4 周时,31 例 ALT 和 AST 恢复正常,治疗 12 周时,72 例均恢复正常,生化学应答率为 100.00%,肝脏功能得到有效改善。

标准的 DAA 治疗方案具有临床疗效显著,安全性良好,为 HCV 患者抗病毒治疗的强有效措施,但患者在获得持续病毒学应答率后的长期有效性和安全性、药物长期改善肝纤维化和肝硬化情况以及对肝癌发生率的影响还需要更长期的追踪观察。

[参考文献]

- [1] 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(2019年版)[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(1): 9-28.
- [2] 马莹莹,李丽娟. 我国丙型肝炎病毒分布综述[J]. 昆明学院学报, 2020, 42(6): 98-101.
- [3] 聂滨,张开炯,刘靳波,等. 中国丙型肝炎病毒基因型分布回顾及 Meta 分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(20): 2876-2881.
- [4] MARGUSINO-FRAMIÑÁN L, CID-SILVA P, GIMÉNEZ-ARUFE V, et al. Influence of drug-drug interactions on effectiveness and safety of direct-acting antivirals against hepatitis C virus[J]. Eur J Hosp Pharm, 2021, 28(1): 16-21.
- [5] ABOU R A, YAGHI C, KHALIL L, et al. Prevalence of hepatitis C virus genotypes and subtypes in Lebanese population and major high risk groups[J]. Arab J Gastroenterol, 2017, 18(2): 114-117.
- [6] 宫瑞,蒋红梅,孙广,等. 502 例丙型肝炎患者病毒基因型及性别和年龄的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1147-1150.
- [7] FU Y, QIN W, CAO H, et al. HCV 6a prevalence in Guangdong province had the origin from Vietnam and recent dissemination to other regions of China: phylogeographic analyses[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e28006.
- [8] SARRAZIN C, KIEFFER T L, BARTELS D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir[J]. Gastroenterology, 2007, 132(5): 1767-1777.
- [9] 陈敏,马艳玲,罗红兵,等. 昆明市静脉注射吸毒人群丙型肝炎病毒基因型分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(9): 994-997.
- [10] 金敏,陈平钰,李洪超,等. 五种直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎病毒学有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2021, 32(10): 1262-1271.
- [11] 张莉娟,刘炳华,马翠华,等. 《2018 年世界卫生组织慢性 HCV 感染的管理和治疗指南》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2121-2123.

(此文编辑 蒋湘莲)