

## 慢性肝炎中乙型和丙型病毒混合感染的重症化研究\*

谢立<sup>1\*\*</sup>, 李秀惠<sup>2</sup>, 张瑞云<sup>2</sup>, 辛咏梅<sup>3</sup>, 时红波<sup>1</sup>

(1.首都医科大学附属北京佑安医院肝炎研究所, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合科, 北京 100069; 3. 首都医科大学附属北京佑安医院临检中心, 北京 100069)

### Study of Severe Liver Disease in Patients Coinfected with HBV and HCV

XIE Li<sup>1\*\*</sup>, LI Xiu-hui<sup>2</sup>, ZHANG Rui-yun<sup>2</sup>, XIN Yong-mei<sup>3</sup>, SHI Hong-bo<sup>1</sup>

(Beijing You-an Hospital affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China)

**Abstract :** To understand the dual infection by *Hepatitis B virus* (HBV) and *Hepatitis C virus* (HCV), and the viral interference between HBV and HCV infections, biochemical and virological markers of 196 patients were detected. Among 196 patients tested, 76 patients were only infected by HBV, 72 patients were only infected by HCV, and 48 patients were co-infected by HBV and HCV. There were no striking association of ALT in patients with HBV, HCV or co-infection. The positive rate of HBsAg and HBV DNA in patients with co-infection was obviously lower than that of HBV infection only. These results suggested that disease was more severe in patients with co-infection, prevalence of LC and HCC in patients with co-infection was higher than either infection alone. HBV and HCV inhibit the replication with each other, but HCV seems to suppress HBV replication more evidently.

**Key words :** *Hepatitis B virus*(HBV); *Hepatitis C virus*(HCV); Co-infection

关键词: 乙型肝炎病毒; 丙型肝炎病毒; 混合感染

中图分类号: R512.6

文献标识码: A

文章编号: 1003-5125(2006)02-0186-03

在慢性肝炎中, 乙、丙型病毒性肝炎混合感染相当多见, 可使肝炎慢性化、重症化, 肝组织损伤加重, 肝硬化 (LC) 和肝癌 (HCC) 发生率增加<sup>[1]</sup>。本文应用血清学和分子生物学方法对 196 例肝病患者的血清进行检测, 初步探讨了乙型肝炎病毒 (*Hepatitis B virus*, HBV)、丙型肝炎病毒 (*Hepatitis C virus*, HCV) 的复制状况以及两者间的相互作用与预后的关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例

受检的 196 例病例均为 2004 年 1 月至 2005 年 7 月我院住院及门诊病人, 男 149 例, 女 47 例, 年龄 15~82 岁, 其中慢性肝炎 (CH) 患者 139 例, 肝硬化 (LC) 患者 42 例, 肝癌 (HCC) 患者 15 例。所有病例诊断符合中华医学会传染病与寄生

虫病学和肝病学会 2000 年 9 月西安会议制定的标准<sup>[2]</sup>。

### 1.2 方法

患者空腹抽取静脉血, 分离血清, -20 保存。所有病例均检测血生化指标。抗 HCV 和 HBV-M 采用 ELISA 法, 试剂盒分别由华美生物工程公司和 Roche 公司提供; HBV DNA 和 HCV RNA 采用 PCR 和 RT-PCR 体外扩增法, 试剂均由广州达安公司提供。严格按照说明书进行操作及判断结果。

## 2 结果与讨论

### 2.1 受检患者三种病毒感染状况统计

通过对 196 例患者的检测, 将患者分为 3 种感染模式: 单纯 HBV 感染、单纯 HCV 感染和 HBV、HCV 混合感染, 并对这 196 例患者的病情

收稿日期: 2005-11-02, 修回日期: 2005-12-12

\* 基金项目: 中西医结合肝病学科 (京中重 11)。

作者简介: 谢立 (1966 - ), 女, 四川泸州籍, 助理研究员, 理学学士。研究方向为病毒学。

\*\* 通讯作者. Corresponding author. Tel: 010-63292211-2276, E-mail: XL811cn@163.com

发展和预后进行了统计分析。其中单纯 HBV 感染者 76 例；单纯 HCV 感染者 72 例；HBV、HCV 混合感染者 48 例（表 1）。

统计数据说明病情的发展和预后与感染模式密切相关：单纯 HBV 或 HCV 感染主要发展为慢性肝炎；单纯 HCV 感染引起的 LC 发生率较单纯 HBV 感染高，HBV 合并 HCV 感染引起的慢性肝炎虽然占 50% 左右，但重症化趋势较明显，即 LC 和 HCC 的发生率远远高于前两种模式，该结果与国外文献的报道基本一致<sup>[3-5]</sup>，提示可能因为 HCV 基因组有较大变异，不易被机体清除，因而 HCV 较 HBV 毒性更强，HBV 合并感染 HCV 后，预后更差，更容易造成肝细胞损害，导致严重肝衰竭。

表 1 196 例受检患者病毒感染状况  
Table 1 The infected situation in the 196 patients

Infected Modes	Diagnosis			Total
	CH (%)	LC (%)	HCC (%)	
HBV	61(80.3)	10(13.2)	5(6.6)	76
HCV	52(72.2)	18(25.0)	2(2.8)	72
HBV+HCV	26(54.2)	14(29.2)	8(16.7)	48
Total	139	42	15	196

### 2.2 受检患者的谷丙转氨酶 (ALT) 分析

在三种感染模式中，HBV 组中 ALT 异常者 58 例，HCV 组中 ALT 异常者 47 例，HBV、HCV 混合感染组中 ALT 异常者 31 例（见表 2）。

表 2 提示三种感染病例的临床症状均不明显，ALT 水平高低与感染的病毒类型无明显相关性，单纯 HCV 感染组和 HBV、HCV 合并感染组的 ALT 异常例数 (%) 低于单纯 HBV 感染组，而且 HBV 合并感染 HCV 后 ALT 的异常例数 (%) 更低，说明单纯 HCV 感染，尤其是 HBV、HCV 合并感染的临床症状不典型，容易漏诊；但是 HBV、HCV 合并感染组中出现三种感染模式中的最高 ALT 值，说明其病情向重症化方向发展，预后较另两组差。

表 2 各组 ALT 检测情况  
Table 2 The analyses of results of ALT in groups

Groups	Abnormal	Medium/serious	Maximu
	Numbers(%)	abnormal numbers (%)	m Value
HBV	58 (76.3)	35(46.1)	587
HCV	47 (65.3)	13 (18.1)	182
HBV+HCV	31 (64.6)	8 (16.7)	668

### 2.3 三种感染模式与血清病毒标志物变化的比较

近年的研究表明，HBV、HCV 合并感染时，它们之间在体内存在相互干扰和抑制作用。由表 3 可以看出，HBV、HCV 混合感染患者中 HBV DNA 和 HBsAg 的阳性率明显低于单纯 HBV 感染者，抗 HCV 和 HCV RNA 的阳性率在这两组中没有显著变化，说明 HBV、HCV 感染同一宿主时，似乎 HCV 对 HBV 有更强的抑制作用，导致 HBV 复制程度降低。一些国外学者的临床及体外研究也支持我们的观点：在合并感染时 HCV 会抑制 HBV 的复制<sup>[6-9]</sup>。而 HBV + HCV 组的 9 例 HBV DNA 阳性中只有 4 例 HCV RNA 阳性，提示 HBV 也可能抑制 HCV 复制，与文献报道相符<sup>[5]</sup>。同时，HBV + HCV 组中，有 39 例 HBV DNA 为阴性（抗 HBc 均为阳性），其中有 9 例患者的 HCV RNA 为阳性，因此不能简单根据 HBV DNA 判断患者的感染类型。

表 3 三种感染模式与血清病毒标志物阳性率的比较  
Table 3 Comparison of the positive ratios of virus markers among the three infected modes

Infected Modes	Numb ers	HBsAg (%)	Anti-HBc (%)	HBV DNA (%)	HCV RNA (%)	Anti-HC V (%)
HBV	76	73(96.1)	64(84.2)	56(73.7)		
HCV	72				58(80.6)	72(100.0)
HBV+HCV	48	16(33.3)	47(97.9)	9(18.8)	37(77.1)	47(97.9)

总之，HBV、HCV 混合感染更容易重症化，多数学者认为可以引起较单纯感染 HBV 或 HCV 更为严重的临床及病理的肝损伤，发展为 LC 和 HCC 的危险性增加<sup>[10-12]</sup>。在临床诊断和治疗方案的选择中，尤其对于接受干扰素治疗的患者，不能只考虑单一类型的病毒感染，应重视 HBV、HCV 混合感染这种模式，防止更多病例重症化。

### References

- [1] Zhu B, Wu NP (朱彪, 吴南屏). The Research progress of the HIV, HBV and HCV coinfection [J]. Foreign Medical Sciences (Epidemiology Lemology)(国外医学. 流行病学传染病学分册), 2002, 29 (6) : 331.
- [2] Society of Infectious Diseases and Society of Hepatology, Chinese Medical Association (中华医学会传染病与寄生虫病学、肝病学会). Preventive and therapeutical scheme of virus Hepatitis [J]. Chinese Journal of Hepatology (中华肝脏病杂志), 2000, 8 : 324-329.
- [3] Xess A, Kumar M, Minz S, et al. Prevalence of hepatitis B and

- hepatitis C virus coinfection in chronic liver disease[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2001, 44(3):253-255.
- [4] Bukhtiar N, Hussain T, Iqbal M, *et al.* Hepatitis B and C single and co-infection in chronic liver disease and their effect on the disease pattern [J]. J Pak Med Assoc, 2003, 53 (4):136-40.
- [5] Kazemi-Shirazi L, Petermann D, Muller C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C [J]. J Hepatol. 2000, 33 (5):785-90.
- [6] Liaw Y F, Tsai S L, Chang J J, *et al.* Displacement of hepatitis B virus by hepatitis C virus as the cause of continuing chronic hepatitis [J]. Gastroenterology, 1994, 106(4):1048-53.
- [7] Crespo J, Lozano J L, Carte B, *et al.* Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infections [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997, 16 (6):445-51.
- [8] Pontisso P, Gerotto M, Ruvoletto M G, *et al.* Hepatitis C genotypes in patients with dual hepatitis B and C virus infection [J]. J Med Virol, 1996, 48 (2):157-60.
- [9] Shih C M, Lo S J, Miyamura T, *et al.* Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells [J]. J Virol, 1993, 67 (10):5823-32.
- [10] Crespo J, Lozano J L, de la Cruz F, *et al.* Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B [J]. Am J Gastroenterol, 1994, 89 (8):1147-1151.
- [11] Ishikawa T, Ichida T, Yamagiwa S, *et al.* High viral loads, serum alanine aminotransferase and gender are predictive factors for the development of hepatocellular carcinoma from viral compensated liver cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16 (11):1274-1281.
- [12] Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A, *et al.* Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis [J]. Cancer, 1999, 15;85 (10):2132-7.