

# HCV基因6型流行病学研究进展

冯胜虎<sup>1,2</sup>, 杨松<sup>3</sup>, 刘顺爱<sup>1,2</sup>, 王琦<sup>1,2</sup>, 张锦前<sup>1,2</sup>, 成军<sup>1,2</sup> (1.首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015; 2.新发突发传染病研究北京市重点实验室, 北京 100015; 3.首都医科大学附属北京地坛医院 内五科, 北京 100015)

HCV是慢性肝病和肝癌的主要原因之一。目前全球约有1.7亿人感染HCV病毒。HCV基因多样性程度高, 分为至少6种基因型和至少83种基因亚型, 这是HCV感染慢性化的一个重要因素。了解HCV各基因型的流行病学特点将有助于临床诊断、治疗和疾病预防。HCV基因6型有多种亚型, 同时特殊的传播途径又加快了这种基因型病毒的传播速度, 因此了解HCV基因6型的流行病学特点显得越来越重要。现将相关研究进展总结如下。

## 1 HCV基因6型的地理分布特征

HCV基因型分布存在地区性差异, 基因6型主要是在东南亚国家如新加坡、老挝、泰国、越南、缅甸以及中国大陆、香港、台湾和澳门流行。Pham等<sup>[1]</sup>对HCV基因型分布进行了大规模调查, 通过序列分析发现, HCV基因6型变异株占到54.4%, 为越南HCV感染的主要基因型。Lwin等对缅甸HCV感染者基因型分析发现基因6型是缅甸主要的基因型, 占49%<sup>[2]</sup>。泰国的HCV感染中约8%~18%为基因6型, 而泰国北部献血者的HCV感染中基因6型占31%<sup>[3]</sup>。除此之外, 在东南亚周边国家, 基因6型也有很高的流行度。在台湾、韩国及日本, 基因6型的流行仅次于1b和2型; 在美国居住的东南亚及中国(包括香港地区)移民中, 约有1/3的慢性HCV感染者为基因6型感染者<sup>[4]</sup>; Nguyen等<sup>[5]</sup>研究证实了这一结论, 研究显示加利福尼亚的东南亚移民中基因6型和1型数量相当, 分别为41%和42%。在加拿大居住的柬埔寨和越南移民中也有HCV基因6型的报道<sup>[6,7]</sup>。

目前我国的HCV感染者的基因型以1b和2a为主, 6a型主要分布在华南地区<sup>[8]</sup>。聂红明等<sup>[9]</sup>通过对我国18个研究中心740份患者血标本进行HCV基因型分析, 表明我国CHC患者共有4种主要基因型(包括9种亚型), 其中基因6型仅占3.5%, 以6a亚型居多。Lu等<sup>[10]</sup>对中国9个城市的基因型进行研究, 发现, 广州、深圳和佛山这3个与香港、澳门毗邻的城市, 6a亚型已经取代2a成为第二常见亚型; 有学者通过对中国559 890名志愿献血者中初次发现抗-HCV阳性的部分HCV RNA阳性者(共236例)进行测序以及系统进化树分析, 发现来自广东地区的志愿者中HCV基因6a型占49.7%, 成为广

东HCV感染的主要基因型。在昆明存在6a和1a、3b共同流行的现象<sup>[11]</sup>。

当然, HCV基因6型的地理分布特征并不是一成不变的, 随着感染率的增加、传播途径的改变、移民等相关因素的变化, 一些国家和地区的病毒基因型和亚型的分布亦会发生改变。

## 2 HCV基因6型的传播途径特征及人口分布特征

HCV的传播途径主要包括4种: 输血(包括血制品的使用)、静脉注射毒品者(IDU)、性接触和手术(包括侵入式)。除此之外还有一些不明途径的HCV感染。穿耳洞、纹身、中医放血等都是HCV感染的潜在经血传播途径。近年来, 静脉药瘾及性传播等传播方式呈上升趋势。Seto等<sup>[12]</sup>通过对基因1型和6型患者的HCV病毒的传播途径比较发现, 在基因6型患者中, 56.4%通过输血感染, 28.2%通过静脉吸毒感染。另外, Chen等<sup>[13]</sup>对95例HIV/HCV合并感染者的基因型研究发现, 在HIV/HCV合并感染的基因6型HCV患者中, 78.9%是通过IDU的途径感染, 显著高于HCV单独感染者中的情况。另外, HCV基因6型在一些特定的人群(如成年地中海贫血患者和静脉吸毒者)中呈高度流行趋势<sup>[14,15]</sup>。Wong等<sup>[16]</sup>研究发现, 32例静脉吸毒者中有20例为基因6型HCV感染, 20例成年地中海贫血患者中的10例为基因6型HCV感染。在随后的研究中, Zhou等<sup>[17]</sup>发现在感染HCV的106例静脉吸毒者中58.5%为基因6型感染。

## 3 HCV基因6型的时间分布特征

针对HCV各基因型病毒株起源的研究在最近几年成为学界的研究重点。2009年Pybus等<sup>[18]</sup>对来源于东南亚各国的HCV 6a亚型序列经行时间进化树分析, 证实HCV 6型病毒株大约在1500年前起源于东南亚中部, 之后缓慢向周边地区传播, 至21世纪, 6型在东南亚地区快速传播, 感染人数激增。而中国早期HCV 6型感染者的报道多见于中国香港和中国台湾地区, 大陆地区仅上海有数例报道<sup>[19]</sup>。洪国祜等<sup>[20]</sup>对中国境内HCV分子流行病学研究进行了系统性回顾, 发现HCV 6a亚型病毒株共祖起源于1968年, 1997年以后 HCV 6a型病毒传播速率加快, 在1997~2000年HCV 6a亚型病毒

株在中国西南部地区出现了较大规模的播散,2007年以后加速明显,估计在未来有可能成为中国西南地区乃至更大范围内主要的病毒亚型。

#### 4 HCV基因6型的分类及各亚型的特点

HCV基因6型的独特之处在于它有极其丰富的亚型(6a~6v)<sup>[14,21]</sup>。通过比较各亚型的核苷酸序列构建了系统发生图,进而依据HCV基因6型各亚型分子相似性将6型至少分为4类:第一类包括6a和6b;第二类包括6c、6d、6e、6f、6g、6o、6p、6q、6r、6s和6t;第三类包括6h、6i、6j、6k、6l、6m和6n;第四类包括6u和6v。HCV基因6型的亚型地理分布亦不同,如越南的6d、泰国的6f、印尼的6g以及柬埔寨的6q<sup>[18]</sup>。HCV基因6型亚型的地理分布反映了人类迁徙和病毒传播的方式。近年来,随着先进测序技术的应用以及数据库的不断扩大,基因6型的新亚型被逐渐发现。根据报道<sup>[22]</sup>,6a出现在中国,越南,泰国和缅甸。在越南,6a亚型在全国范围内分布,而且一项研究报道在北越的供血者中,37.1%存在基因6a亚型的感染<sup>[22]</sup>。6a亚型在中国的多数城市(包括香港)的供血者和静脉吸毒者中也常见<sup>[15]</sup>。而在新加坡、印尼和菲律宾则未出现6a亚型,说明6a主要见于东南亚的北部国家<sup>[22]</sup>。6b和6c主要见于泰国,而且6f、6i和6j仅见于泰国<sup>[14]</sup>。6d、6e、6h、6l和6t亚型主要发现于越南,越南存在10种基因6型的亚型,使得越南的基因亚型较其他国家丰富<sup>[14,23]</sup>。一项研究发现在我国存在6e和6u两种基因亚型<sup>[24]</sup>,其核苷酸序列相似性极高,推断他们有共同的起源,目前这两种基因亚型仅在我国有过报道<sup>[25]</sup>。6k、6o和6p流行于中国和越南。6m和6n在泰国和缅甸更为常见,其中6m常见于20岁以下的缅甸男性,6n多见于20~39岁的缅甸女性患者<sup>[2]</sup>。在缅甸感染6型HCV的患者中,6n亚型是最常见的亚型<sup>[2]</sup>。研究发现柬埔寨移民中存在6r、6s和6t亚型<sup>[7,23]</sup>。6v是2008新发现的基因亚型,见于中国(昆明、广州)和泰国<sup>[21]</sup>。

综上所述,HCV基因6型从约1500年前起源于东南亚中部后,随着感染率的增加、传播途径的改变、移民等相关因素的变化,不论是地理分布还是传播途径都发生了变化,而且越来越多的新亚型被发现。因此及时了解HCV基因6型的流行病学特点对于疾病的预防和治疗有着积极意义。

#### 参考文献

- [1] Pham VH, Nguyen HD, Ho PT, et al. Very high prevalence of hepatitis C virus genotype 6 variants in southern Vietnam: large-scale survey based on sequence determination[J]. *Jpn J Infect Dis*,2011,64:537-539.
- [2] Lwin AA, Shinji T, Khin M, et al. Hepatitis C virus genotype distribution in Myanmar: Predominance of genotype 6 and existence of new genotype 6 subtype[J]. *Hepatol Res*,2007,37:337-345.
- [3] Jutavijittum P, Jiviriyawat Y, Yousukh A, et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in voluntary blood donors of northern Thailand[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*,2009,40:471-479.
- [4] Vutien P, Nguyen NH, Trinh HN, et al. Similar treatment response to peginterferon and ribavirin in Asian and Caucasian patients with chronic hepatitis C[J]. *Am J Gastroenterol*,2010,105:1110-1115.
- [5] Nguyen NH, Vutien P, Trinh HN, et al. Risk factors, genotype 6 prevalence, and clinical characteristics of chronic hepatitis C in Southeast Asian Americans[J]. *Hepatol Int*,2010,4:523-529.
- [6] Li C, Lu L, Zhang X, et al. Entire genome sequences of two new HCV subtypes, 6r and 6s, and characterization of unique HVR1 variation patterns within genotype 6[J]. *J Viral Hepat*,2009,16:406-417.
- [7] Lu L, Li C, Fu Y, et al. Complete genomes of hepatitis C virus (HCV) subtypes 6c, 6l, 6o, 6p and 6q: completion of a full panel of genomes for HCV genotype 6[J]. *J Gen Virol*,2007,88(Pt 5):1519-1525.
- [8] 沈玲, 赵伟, 沈燕, 等. 江苏部分地区献血员与非献血员HCV基因型分布的比较[J]. *中华医院感染学杂志*,2011,21:861-863.
- [9] 聂红明, 陈建杰, 汪蓉, 等. 中国汉族人群慢性丙型肝炎病毒基因型分布规律研究[J]. *中华流行病学杂志*,2012,33:501-504.
- [10] Lu L, Nakano T, He Y, et al. Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants[J]. *J Med Virol*,2005,75:538-549.
- [11] Fu Y, Wang Y, Xia W, et al. New trends of HCV infection in China revealed by genetic analysis of viral sequences determined from first-time volunteer blood donors[J]. *J Viral Hepat*,2011,18: 42-52.
- [12] Seto WK, Lai CL, Fung J, et al. Natural history of chronic hepatitis C: genotype 1 versus genotype 6[J]. *J Hepatol*,2010,53:444-448.
- [13] 陈伟烈, 聂静敏, 蔡卫平, 等. 广东省单纯丙型肝炎病毒及其与人类免疫缺陷病毒共感染者丙型肝炎病毒的基因亚型分析[J]. *中华肝脏病杂志*,2011,19:729-933.
- [14] Akkarathamrongsin S, Praianantathavorn K, Hacharoen N, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotype 6 subtypes in Thailand[J]. *J Med Virol*,2010,82:257-262.
- [15] Li CS, Chan PK, Tang JW. Molecular epidemiology of hepatitis C genotype 6a from patients with chronic hepatitis C from Hong Kong[J]. *J Med Virol*,2009,81:628-633.
- [16] Wong DA, Tong LK, Lim W. High prevalence of hepatitis C virus genotype 6 among certain risk groups in Hong Kong[J]. *Eur J Epidemiol*,1998,14:421-426.
- [17] Zhou DX, Tang JW, Chu IM, et al. Hepatitis C virus genotype distribution among intravenous drug user and the general population in Hong Kong[J]. *J Med Virol*,2006,78:574-581.
- [18] Pybus OG, Barnes E, Taggart R, et al. Genetic history of hepatitis C virus in East Asia[J]. *J Virol*,2009,83:1071-1082.
- [19] Wu RR, Mizokami M, Lau JY, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus infection and its genotype in Lanzhou, western China[J]. *J Med Virol*,1995,45:174-178.
- [20] 洪国祜, 谭朝霞, 郭艳, 等. 中国西南地区丙型肝炎病毒6a亚型病毒株的传播速率[J]. *中华肝脏病杂志*,2011,19:502-505.
- [21] Wang Y, Xia X, Li C, et al. A new HCV genotype 6 subtype designated 6v was confirmed with three complete genome sequences[J]. *J Clin Virol*,2009,44:195-199.
- [22] Pham DA, Leuangwutiwong P, Jittmittraphap A, et al. High prevalence

- of hepatitis C virus genotype 6 in Vietnam[J]. Asian Pac J Allergy Immunol,2009,27:153-160.
- [23] Li C, Lu L, Zhang X, et al. Entire genome sequences of two new HCV subtypes, 6r and 6s, and characterization of unique HVR1 variation patterns within genotype 6[J]. J Viral Hepat,2009,16:406-417.
- [24] Noppornpanth S, Poovorawan Y, Lien TX, et al. Complete genome analysis of hepatitis C virus subtypes 6t and 6u[J]. J Gen Virol,2008,89:1276-1281.
- [25] Xia X, Zhao W, Tee KK, et al. Complete genome sequencing and phylogenetic analysis of HCV isolates from China reveals a new subtype, designated 6u[J]. J Med Virol,2008,80:1740-1746.
- 收稿日期: 2013-10-08

· 消息 ·

## 《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》征稿启事

《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》为中华医学会主办、首都医科大学附属北京地坛医院承办的感染病学专业学术电子期刊，是一本在载体形式上与纸媒体相互补的多媒体光盘期刊（CD-ROM）。本刊以电子期刊特有的表现形式，运用影视语言和多媒体技术登载有关感染病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等，图文声像并茂，是广大感染病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种感染病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果，以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、基础研究、临床研究、继续教育园地、经验交流、病例报告、疑难病例分析、综述、临床病例荟萃、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目：

(1)继续教育园地（视频）；

(2)临床病例荟萃（病例分析、典型图像分析、专家点评）。

本刊的办刊宗旨是：

贯彻党和国家的卫生工作方针政策，贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针，反映我国感染病临床和科研工作的重大进展，促进国内外感染病学学术交流。

本刊采编系统网址为<http://zhshylcgr.j-ditan.com/>，欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆，即可免费下载期刊的PDF版文章和视频讲座。

本杂志为双月刊，16开，128页。每期定价28元，全年定价168元。编辑部常年办理邮购，邮发代号：80-729，欢迎订阅。

通讯地址：北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》编辑部

邮编：100015

电话：010-84322058

传真：010-84322059

Email: editordt@163.com

网址：http://www.j-ditan.com