

《丙型肝炎指南(2015年更新版)》 解读之变革的HCV基因型

杨松¹, 成军^{1,2} (1. 首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015)

2015年10月, 中华医学会感染病学分会与肝病学会联合更新了《慢性丙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[1] (以下简称《指南》)。《指南》结合最新的慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)循证医学证据, 对于现阶段我国CHC的防治给出了指导性的意见。从丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)基因型的角度而言, 新版指南就我国HCV基因型分布、基因型与肝脏病理表现、HCV基因型检测方法与意义以及HCV基因型与抗病毒治疗等多方面均有所更新。为便于国内临床医生更好地理解与应用《指南》, 受《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部委托, 拟就指南HCV基因型的相关内容做进一步阐释。

1 HCV基因型的分子流行病学

根据我国2006年全国血清流行病学调查结果, 目前基本认定我国1~59岁人群抗-HCV流行率约为0.43%^[2]。以此大致推算, 我国HCV感染者约560万~1000万例, 相应医疗负担仍非常重。就HCV基因型分布而言, 指南引用了Rao等^[3]研究: 我国HCV基因亚型以1b型(56.8%)最为常见, 其次为2型(24.1%)、3型(9.1%)与6型(6.3%)。在该研究中未发现基因4型和5型患者, 但根据Gu等^[4]研究, 在我国确有基因4d与5a亚型报道。根据新的HCV分型规范, 我国尚无基因7型病例报道^[5]。因此, 与2004年版指南^[6]发布时相比, 我国HCV基因型与亚型多样性在增加。

受HCV感染途径改变、人口流动增加以及国际间交流等影响, 在我国不同地区HCV基因型所占比例也呈现动态变化。在西部与南部地区, 基因3型与6型比例较之前报道显著升高, 且感染患者年龄与基因1型患者相比显著偏低, 有毒品接触史的患者比例显著高于基因1型患者^[3,7]。这些都为我国丙型肝炎的防治带来了新的挑战。

2 HCV基因型与病理改变

不同基因型丙型肝炎病毒引起肝脏病理改变存在一定差别, 在新版指南中强调了在基因3型、1型和4型患者肝脏病理改变更常见肝细胞大小泡混合或大泡性脂变, 且区带分布不明显^[8-10]。HCV通过促进脂质摄取、抑制脂质分

泌、减少脂肪酸 β 氧化等多种机制来导致肝细胞脂肪变, 为HCV完成复制周期提供必要条件^[11]。但不同基因型HCV引起肝细胞脂肪变的程度以及可能机制上存在差异; 与其他基因型相比, 基因3型HCV感染引起肝细胞脂肪变更为显著, 但其他基因型HCV感染也可以引起不同程度的肝细胞脂肪变。在分子机制上, 这种基因型之间的差异可能是由于不同基因型HCV病毒的核心蛋白与脂滴结合等作用上的差异^[12,13]。

3 HCV基因型的检测方法及其意义

在2004版指南中, 就HCV基因型检测方法仅有简短论述。新版指南详细介绍了当前HCV基因型的检测方法, 推荐在抗病毒治疗前进行, 采用基于核心区或NS5B区的直接测序方法进行基因型检测。根据2014年最新的HCV基因分型规范, 推荐同时对HCV核心区与NS5B区测序来进行基因型判定^[5]。但从实际临床操作角度来讲, 基本上对于核心区或NS5B区其中一个区段进行测序并序列比对足以满足一般临床检测需要, 故而在新版指南中有如此推荐意见。考虑到基因6型等基因型在我国的播散, 基于探针杂交(以INNO LIPA技术为代表)、基因型特异性实时定量荧光PCR(real time PCR)及基于血清型的分型方法已逐渐不能满足临床检测的需要, 在指南中并没有作为首先推荐的检测方法^[14,15]。

如新版指南所述, HCV基因分型对干扰素(interferon, IFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)的抗病毒治疗是有意义的。IFN + RBV的治疗需要根据患者HCV基因分型结果实行个体化治疗方案^[16]。在部分直接作用抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)的治疗方案中, DAAs药物在不同基因型HCV感染中疗效存在明显差异, HCV基因型检测也具有一定意义^[17]。但DAAs进展日新月异, 泛基因型DAA及DAAs组合可以在各种基因型HCV感染患者中均取得良好的疗效。在这种情况下, 基因型检测的意义逐渐被质疑^[18]。当前在我国, 不同地区对于不同的抗HCV治疗药物的可及性不同, 是否进行HCV基因型检测还需根据所选择的治疗方案在不同基因型之间是否存在差异来决定。

4 HCV基因型与IFN/RBV抗病毒治疗

在2004版指南中, PegIFN/RBV抗病毒治疗方案是按照基因1型与非1型进行区分的: 基本上基因1型初治患者建议48周疗程, 而非1型患者可以考虑24周疗程。结合最新的基

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.04.002

基金项目: 北京市医院管理局重点医学专业发展计划(扬帆计划)(No.ZYLX201402); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才队伍建设专项经费(2016-108)

通讯作者: 成军 Email: jun.cheng.ditan@gmail.com

因6型抗病毒治疗进展以及基因6型在我国流行逐渐增加的趋势^[3,7,19],在新版指南中就IFN/RBV的应答指导治疗方案制定中,建议基因1型与6型的初治患者采取类似的治疗方案。

5 HCV基因型与DAAs抗病毒治疗

DAAs治疗进展迅速,当前药物种类繁多且治疗方案组合繁多,如非结构蛋白(non-structural, NS)3/4A蛋白酶抑制剂、NS5A抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂等。不同基因型乃至不同基因亚型患者对同一种药物治疗应答可存在显著性差异。如ABT450(Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir复合制剂)+Dasabuvir+RBV的联合治疗,在基因1b型肝硬化患者疗程为12周,而在基因1a型肝硬化患者疗程为24周。因此对于应用该方案治疗的患者建议基因型检测需区分1a与1b。在我国基因1a型HCV感染较为少见,相关报道基因1a型在我国总体HCV感染者中约占0.41%~1.4%^[3,7]。对于中国基因1a型HCV感染者序列的研究也提示基因1a型HCV由国外传播入我国,从序列发生上分析可能来源于瑞士、英国与美国等不同国家,在大陆地区随机流行^[20]。

就一般丙型肝炎患者而言,新版指南给出的包含DAAs的治疗方案中,除PegIFN+RBV+Sofosbuvir外,其他方案在不同基因型一般丙型肝炎患者间均存在一定差异。除此之外,在特殊类型丙型肝炎患者中,丙型肝炎相关肝移植患者以及合并HIV感染患者中,不同基因型患者治疗方案选择也有所不同。

6 小结

近10年来,HCV分子流行病学、基因型检测方法以及不同基因型患者治疗研究不断进展,这些研究结果在新版指南中均有所体现。这也说明新版指南结合了最新的循证医学证据,对于我国当前丙型肝炎的防治具有指导意义。我国当前丙型肝炎治疗的主要可及方案仍为IFN/RBV的治疗,HCV基因型检测对于抗病毒治疗方案仍为必要的检测项目;在DAAs治疗时代,抗病毒治疗前是否进行基因型检测尚需根据治疗方案的基因型覆盖情况而定。同时,加强丙型肝炎基因型检测规范和普及至关重要。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7:19-35.
- [2] 陈圆生,李黎,崔富强,等.中国丙型肝炎血清流行病学研究[J].中华流行病学杂志,2011,32:888-891.
- [3] Rao H, 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: 545-553.
- [4] Gu L, Tong W, Yuan M, et al. An increased diversity of HCV isolates were characterized among 393 patients with liver disease in China

representing six genotypes, 12 subtypes, and two novel genotype 6 variants[J]. J Clin Virol, 2013, 57: 311-317.

- [5] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource[J]. Hepatology, 2014, 59: 318-327.
- [6] 中华医学会肝病学分会, 传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2004, 20: 197-203.
- [7] Ju W, Yang S, Feng S, et al. Hepatitis C virus genotype and subtype distribution in Chinese chronic hepatitis C patients: nationwide spread of HCV genotypes 3 and 6[J]. Virol J, 2015, 12: 109.
- [8] Martini A, Fattovich G, Guido M, et al. HCV genotype 3 and squamous cell carcinoma antigen (SCCA)-IgM are independently associated with histological features of NASH in HCV-infected patients[J]. J Viral Hepat, 2015, 22: 800-808.
- [9] Macaluso FS, Maida M, Cammà C, et al. Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis assessment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2014, 61: 523-529.
- [10] Moucari R, Ripault MP, Martinot-Peignoux M, et al. Insulin resistance and geographical origin: major predictors of liver fibrosis and response to peginterferon and ribavirin in HCV-4[J]. Gut, 2009, 58: 1662-1629.
- [11] Syed GH, Amako Y, Siddiqui A. Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21: 33-40.
- [12] Ripoli M, Paziienza V. Impact of HCV genetic differences on pathobiology of disease[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9: 747-759.
- [13] Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9: 1089-1097.
- [14] Zekri AR, El-Din HM, Bahnassy AA, et al. TRUGENE sequencing versus INNO-LiPA for sub-genotyping of HCV genotype-4[J]. J Med Virol, 2005, 75: 412-420.
- [15] Nakatani SM, Santos CA, Riediger IN, et al. Development of hepatitis C virus genotyping by real-time PCR based on the NS5B region[J]. PLoS One, 2010, 5: e10150.
- [16] Thu Thuy PT, Bunchorntavakul C, Tan Dat H, et al. A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2012, 56: 1012-1018.
- [17] 杨松, 成军. 丙型肝炎病毒直接作用抗病毒药物及其耐药研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36: 427-430.
- [18] European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015[J]. J Hepatol, 2015, 63: 199-236.
- [19] Wang X, Liu F, Wei F, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 6: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9: e100128.
- [20] 杨松, 鞠威, 冯胜虎, 等. 中国大陆地区基因1a亚型丙型肝炎病毒系统进化分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8: 458-461.

收稿日期: 2015-10-28