

# 青岛市某医院患者丙型肝炎病毒感染情况及预测因素分析

尤文铮<sup>1</sup>, 张旻<sup>2</sup>, 李梅<sup>3</sup>, 赵真真<sup>4</sup>, 辛永宁<sup>1, 2</sup>, 宣世英<sup>1</sup> (1. 南京医科大学附属青岛临床医学院 青岛市市立医院, 山东 青岛 266011; 2. 青岛市市立医院 感染性疾病科 山东 青岛 266011; 3. 青岛市市立医院 检验科 山东 青岛 266011; 4. 青岛市市立医院 肝病研究室 山东 青岛 266011)

**摘要:** **目的** 通过对青岛市某医院就诊人群丙型肝炎病毒抗体 (hepatitis C virus antibody, 抗-HCV) 和丙型肝炎病毒核酸 (HCV RNA) 检测, 评估丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染情况及其预测因素。**方法** 选取2019年1月1日至2019年12月31日在青岛市某医院行抗-HCV检测的患者共76492例, 分析抗-HCV阳性率与性别和年龄的关系、抗-HCV阳性患者就诊科室分布及HCV RNA检测情况。共纳入172例行HCV RNA检测的抗-HCV阳性患者, 分为HCV RNA阴性组和HCV RNA阳性组, 收集两组患者ALT、AST、PLT、TBil、抗-HCV数据, 计算谷草转氨酶与血小板比值 (APRI)、纤维化指数-4 (FIB-4), 计量资料组间比较采用Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料组间比较采用 $\chi^2$  检验, 采用Spearman相关分析各变量与HCV RNA阳性的相关性, 采用二元Logistic回归模型分析HCV RNA阳性的预测因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估抗-HCV水平对HCV RNA阳性的诊断价值。**结果** 青岛市某医院25.82%抗-HCV阳性住院患者进行了HCV RNA检测, 抗-HCV总体阳性率约为0.96%。不同年龄组间抗-HCV阳性率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。85.68%抗-HCV阳性患者年龄超过40岁。HCV RNA阳性组患者的ALT、AST、TBil、APRI、FIB-4和抗-HCV水平明显高于HCV RNA阴性组, PLT显著低于HCV RNA阴性组 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。Spearman相关分析提示HCV RNA阳性与ALT、AST、APRI、FIB-4和抗-HCV水平呈正相关 ( $r$ 值分别为0.551、0.613、0.576、0.302和0.763,  $P$ 均 $< 0.001$ ), 与PLT呈负相关 ( $r = -0.346$ ,  $P < 0.001$ )。二元Logistic回归模型显示抗-HCV水平每增加1, HCV RNA阳性风险就增加83.9% ( $OR = 1.839$ , 95% $CI$ : 1.440~2.350,  $P < 0.001$ )。ROC曲线表明, 血清抗-HCV水平最佳截断值为7.48 (COI) 时, 诊断HCV RNA阳性的曲线下面积、灵敏度和特异度分别为0.956、98.4%和87%。**结论** 应加强对40岁以上人群和高危科室患者的抗-HCV筛查, 推广对抗-HCV阳性患者的HCV RNA检测。抗-HCV水平可较准确预测HCV感染。

**关键词:** 丙型病毒性肝炎; 丙型肝炎病毒抗体; 丙型肝炎病毒核酸; 流行病学

## Analysis of hepatitis C virus infection and its predictors in a hospital in Qingdao city

You Wenzheng<sup>1</sup>, Zhang Yang<sup>2</sup>, Li Mei<sup>3</sup>, Zhao Zhenzhen<sup>4</sup>, Xin Yongning<sup>1,3</sup>, Xuan Shiyong<sup>1</sup>.

(1. Qingdao Clinical Medical College Affiliated to Nanjing Medical University, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China; 2. Department of Infectious Diseases, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China; 4. Laboratory of Liver Diseases, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the situation of hepatitis C virus (HCV) infection and the

predictive factors through the detection of hepatitis C virus antibody (anti-HCV) and HCV RNA in a hospital in Qingdao. **Methods** A total of 76492 patients were detected for anti-HCV from January 1, 2019 to December 31, 2019 in a hospital in Qingdao city. The relationships between anti-HCV positive rate and gender and age were analyzed, as well as the departments distribution of anti-HCV positive patients and HCV RNA detection. A total of 172 anti-HCV positive patients were divided into HCV RNA negative group and HCV RNA positive group. ALT, AST, PLT, TBil, and anti-HCV levels of two groups were collected, and the aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) were calculated. The Mann-Whitney *U* test was used for continuous data comparison between two groups, and chi-square test was used for categorical data comparison between two groups. Spearman test was applied to analyze the correlation between variables and HCV RNA positive detection. And the binary Logistic regression model was applied to analyze the predictive factors for positive HCV RNA. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of anti-HCV level for positive HCV RNA. **Results** Among the patients in a hospital in Qingdao, 25.82% of anti-HCV positive inpatients were tested for HCV RNA. The overall positive rate of anti-HCV among the patients in a hospital in Qingdao was about 0.96%. There was significant difference in the positive rate of anti-HCV between different age groups ( $P < 0.05$ ). About 85.68% of anti-HCV positive patients were over 40 years old. ALT, AST, TBil, APRI, FIB-4 and anti-HCV levels of HCV RNA positive group were significantly higher than those of HCV RNA negative group, and PLT was significantly lower than that of HCV RNA negative group (all  $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that positive HCV RNA was positively correlated with ALT, AST, APRI, FIB-4 and anti-HCV levels ( $r$  values were 0.551, 0.613, 0.576, 0.302 and 0.763 respectively, all  $P < 0.001$ ), and negatively correlated with PLT ( $r = -0.346$ ,  $P < 0.001$ ). The binary Logistic regression model showed when anti-HCV level increases by 1, the risk of HCV RNA positivity increases by 83.9% [odds ratio (OR) = 1.839, 95% confidence interval (CI): 1.440-2.350,  $P < 0.001$ ]. ROC curve showed that when the cut-off value of serum anti-HCV level was 7.48 (COI), the area under the curve, the sensitivity and specificity for diagnosing HCV RNA positive were 0.956, 98.4% and 87%, respectively. **Conclusions** Hospitals should strengthen anti-HCV screening on people over 40 years old and patients of high-risk departments, as well as promote the detection of HCV RNA among anti-HCV positive patients. Anti-HCV level can accurately predict HCV infection.

**Key words:** Hepatitis C virus; Hepatitis C virus antibody; HCV RNA; Epidemiology

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 可导致慢性肝脏炎症, 继而发展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌。据估计, 全世界至少有7100万人患慢性HCV感染, 2017年有58万人死于HCV相关并发症, 我国目前约有1000万例慢性HCV感染者, 且抗-HCV阳性率存在地区差异<sup>[1-3]</sup>。因大多数HCV感染者临床症状具有隐匿性, 全球仅20%丙型肝炎患者确诊, 仅15%确诊患者接受治疗<sup>[4]</sup>。为实现世界卫生组织提出的到2030年消灭病毒性肝炎目标<sup>[5]</sup>, 早期诊断和转诊HCV感染者对改善治疗和预后极为重要。临床诊断HCV感染的“金标准”为HCV RNA检测<sup>[6]</sup>, 但HCV RNA检测费用较高且非

医院常规丙型肝炎筛查项目, 而作为非侵入性肝纤维化评价指标, 构成谷草转氨酶与血小板比值 (aspartateaminotransferase to platelet ratio index, APRI) 和纤维化指数-4 (Fibrosis-4, FIB-4) 的计算参数则为住院患者常规检查, 计算简单快捷, 成本较低<sup>[7]</sup>。研究发现HCV感染者中, APRI和FIB-4评分与肝纤维化和疾病进展相关<sup>[8-10]</sup>。目前HCV感染流行率常根据抗-HCV阳性率评估<sup>[11]</sup>。本研究探讨青岛市某医院就诊人群HCV感染情况及其预测因素, 旨在为HCV感染防治提供依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析青岛市某医院实验室信

息系统数据库中2019年1月1日至2019年12月31日行抗-HCV检测的门诊及住院患者的相关数据,筛选删重后共收集到76492例患者信息。为研究HCV RNA阳性的影响因素,纳入同一时间行HCV RNA检测的抗-HCV阳性患者172例,分为HCV RNA阴性组(108例)和HCV RNA阳性组(64例),收集两组患者年龄、性别、ALT、AST、PLT、TBil和抗-HCV水平数据,并计算APRI、FIB-4的数值,  $APRI = [(AST \text{ (IU/L)} / AST \text{ 正常值上限 (IU/L)} / \text{血小板计数} (10^9/L)] \times 100$ 。AST正常值上限为45 IU/L。  $FIB-4 = [\text{年龄} \times AST \text{ (IU/L)}] / [\text{血小板计数} (10^9/L) \times ALT \text{ (IU/L)} \text{ 的平方根}]^{[7]}$ 。纳入标准:①同一时间在院内行HCV RNA检测的抗-HCV阳性患者;②所有对象临床数据完整。排除标准:①既往进行抗HCV治疗获得治愈的患者;②乙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒感染病史。本研究通过青岛市市立医院伦理委员会批准(批号:2021050)。

**1.2 检测方法** 抗-HCV检测采用美国雅培公司的ARCHITECTplusi2000sR型发光仪,以及配套HCV-Ab诊断试剂盒。抗-HCV检测结果以COI定量结果进行报告,  $COI \geq 1$  认为是阳性。HCV RNA检测采用圣湘生物科技股份有限公司生产的丙型肝炎病毒核酸试剂盒(PCR-荧光探针法), HCV RNA < 50 IU/ml认为是阴性。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 22.0统计学软件,满足正态

分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示;不满足正态分布的计量资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用Spearman检验评价HCV RNA阳性与各变量的相关性。采用二元Logistic回归模型HCV RNA阳性的影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估抗-HCV水平对HCV RNA阳性的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 共收集到门诊及住院患者的抗-HCV检测结果76492例,其中男性36560例,女性39932例,抗-HCV阳性733例,总体阳性率为0.96%。男性和女性患者间抗-HCV阳性率无明显差异( $P = 0.473$ ) (见表1)。抗-HCV阳性率在各年龄组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 61.256, P < 0.05$ ) (见表2),抗-HCV阳性率随年龄增长而增加,70~79岁年龄组阳性率最高,为1.21%。85.68%的抗-HCV阳性患者年龄超过40岁。

**2.2 抗-HCV阳性患者就诊科室分布及HCV RNA检测情况** 76492例患者中住院患者60611例,分布在全院41个病区,抗-HCV阳性患者在不同住院科室分布差异具有统计学意义( $\chi^2 = 125.769, P < 0.05$ ),住院患者总体抗-HCV阳性率0.95%,分布在41个病区或病房中,共20个科室阳性率高于住院患者总体阳性率(0.95%),血液净化中心

表1 青岛市某医院不同性别就诊人群抗-HCV阳性率

性别	检测人数(例)	抗-HCV阳性	抗-HCV水平 $M(P_{25}, P_{75})$
		[例(%)]	
男性	36560	360(0.98)	3.00(1.01, 22.17)
女性	39932	373(0.93)	2.75(1.02, 19.68)

表2 青岛市某医院不同年龄就诊人群抗-HCV阳性率

年龄(岁)	检测人数(例)	抗-HCV阳性	抗-HCV水平 $M(P_{25}, P_{75})$
		[例(%)]	
< 10	629	5(0.79)	2.93(1.15, 18.45)
10~19	1288	4(0.31)	1.46(1.14, 3.17)
20~29	7012	37(0.53)	1.81(1.04, 19.34)
30~39	11088	59(0.53)	2.51(1.03, 19.51)
40~49	8666	83(0.96)	4.66(1.01, 20.04)
50~59	13752	147(1.07)	4.56(1.03, 19.14)
60~69	17584	204(1.16)	2.79(1.02, 19.68)
70~79	10237	124(1.21)	3.07(1.01, 22.17)
80~89	5541	66(1.19)	1.77(1.01, 16.80)
$\geq 90$	695	4(0.58)	1.95(1.52, 12.54)
总计	76492	733(0.96)	2.78(1.01, 22.17)

(3.65%)及感染科(3.25%)阳性率最高。HCV RNA检测率在不同住院科室分布差异具有统计学意义( $\chi^2 = 191.097$ ,  $P < 0.05$ ), 25.82%的抗-HCV阳性的住院患者进行HCV RNA检测(见表3)。

表3 青岛市某医院不同科室抗-HCV阳性率及HCV RNA检测情况

科室	检测人数 (例)	抗-HCV阳性 [例(%)]	HCV RNA检测 [例(%)]
血液净化中心	274	10 (3.65)	1 (10.00)
感染性疾病科	862	28 (3.25)	27 (96.43)
微创介入治疗中心	107	3 (2.8)	1 (33.33)
血液科	328	7 (2.13)	4 (57.14)
全科医学科	433	8 (1.85)	6 (75.00)
小儿科NICU	60	1 (1.67)	0
肿瘤科	745	12 (1.61)	3 (25.00)
结直肠外科	132	2 (1.52)	0
肝胆外科	1537	22 (1.43)	0
急诊科	1748	24 (1.37)	3 (12.50)
免疫风湿科	762	10 (1.31)	4 (40.00)
老年内科	540	7 (1.30)	2 (28.57)
血管外科	737	9 (1.22)	0
内分泌科	1230	14 (1.14)	3 (21.43)
心外科	184	2 (1.09)	0
烧伤整形科	277	3 (1.08)	0
呼吸与危重症医学科	3898	41 (1.05)	4 (9.76)
皮肤科	605	6 (0.99)	0
乳腺外科	306	3 (0.98)	0
消化内科	5019	48 (0.96)	33 (68.75)
肾内科	1375	13 (0.95)	3 (23.08)
疼痛科	742	7 (0.94)	0
神经内科	5885	53 (0.90)	14 (26.42)
胸外科	899	8 (0.89)	1 (12.50)
核医学科	113	1 (0.88)	1 (100)
保健科	5856	51 (0.87)	16 (31.37)
心内科	4620	40 (0.87)	8 (20.00)
泌尿外科	1746	15 (0.86)	0
耳鼻咽喉头颈外科	2726	23 (0.84)	4 (17.39)
普外科	3798	31 (0.82)	3 (9.68)
妇科	2485	20 (0.8)	5 (25.00)
眼科	1659	13 (0.78)	1 (7.69)
脊柱外科	1662	13 (0.78)	0
临床心理科	411	3 (0.73)	0
中医科	281	2 (0.71)	0
口腔科	720	4 (0.56)	1 (25.00)
神经外科	1121	6 (0.54)	0
ICU	203	1 (0.49)	0
产科	648	3 (0.46)	0
骨关节外科	3149	9 (0.29)	1 (11.11)
运动医学科	728	1 (0.14)	0
合计	60611	577 (0.95)	149 (25.82)

2.3 HCV RNA阳性和HCV RNA阴性患者一般资料 172例进行HCV RNA检测的抗-HCV阳性患者分为HCV RNA阴性组(108例)和HCV RNA阳性组(64例), 其中年龄 $\geq 40$ 岁者145例, 两组患者性别和年龄无明显差异。HCV RNA阳性组患者的ALT、AST、TBil、APRI、FIB-4和抗-HCV水平显著高于HCV RNA阴性组, PLT显著低于HCV RNA阴性组, 差异有统计学意义( $P$ 值均 $< 0.05$ ) (见表4)。

2.4 HCV RNA阳性与各变量的相关性分析 Spearman相关分析显示, HCV RNA阳性与性别和年龄无显著相关性, 与ALT、AST、APRI、FIB-4和抗-HCV水平呈正相关( $r$ 值分别为0.551、0.613、0.576、0.302和0.763,  $P$ 均 $< 0.001$ ), 与PLT呈负相关( $r = -0.346$ ,  $P < 0.001$ ) (见表5)。

2.5 HCV RNA阳性影响因素的Logistic回归分析 以HCV RNA是否阳性为因变量, 以年龄、性别、ALT、AST、PLT、TBil、APRI、FIB-4和抗-HCV水平为自变量, 二元Logistic回归模型显示年龄、性别、ALT、AST、PLT、TBil、APRI和FIB-4并非影响HCV RNA阳性的相关因素。而抗-HCV水平每增加1, HCV RNA阳性风险就增加83.9% ( $OR = 1.839$ , 95%  $CI$ : 1.440~2.350,  $P < 0.001$ )。

2.6血清抗-HCV水平诊断HCV RNA阳性的ROC曲线 ROC曲线表明, 血清抗-HCV水平最佳截断值为7.48 (COI) 时, 诊断HCV RNA阳性的曲线下面积、灵敏度和特异度分别为0.956、98.4%和87% (图1)。

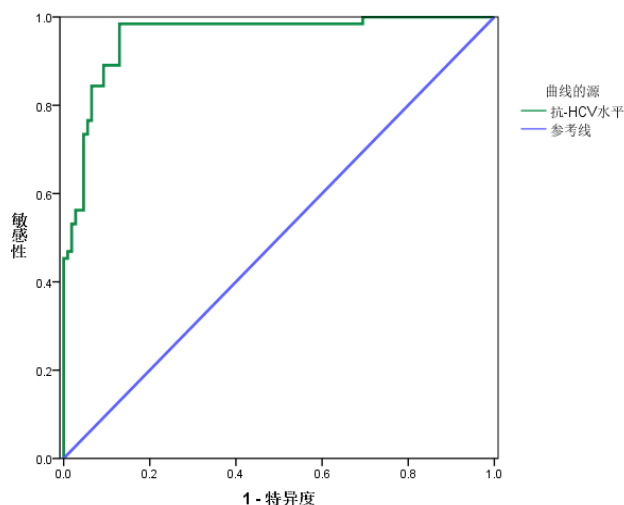


图1 抗-HCV水平诊断HCV RNA阳性的ROC曲线

表4 HCV RNA 阳性和 HCV RNA 阴性患者一般资料

指标	HCV RNA 阴性组 (n = 108)	HCV RNA 阳性组 (n = 64)	统计量值	P值
男性 [例 (%)]	45 (56.98)	34 (43.04)	$\chi^2 = 2.125$	0.145
女性 [例 (%)]	63 (67.74)	30 (32.26)	—	—
< 40岁	17	10	$\chi^2 = 0.0004$	0.984
≥ 40岁	91	54	—	—
ALT [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), IU/L]	17.88 (12.18, 27.04)	50.94 (27.44, 83.63)	Z = -7.207	< 0.001
AST [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), IU/L]	21.51 (16.96, 25.80)	42.36 (29.62, 65.12)	Z = -8.021	< 0.001
PLT [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 10 <sup>9</sup> /L]	219.50 (173.50, 262.75)	168.00 (113.00, 216.00)	Z = -4.521	< 0.001
TBil [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), μmol/L]	12.65 (8.63, 18.03)	14.05 (11.08, 19.90)	Z = -1.994	0.046
APRI [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.22 (0.15, 0.31)	0.67 (0.29, 1.28)	Z = -7.538	< 0.001
FIB-4 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	1.32 (0.83, 1.93)	2.06 (1.29, 3.85)	Z = -3.955	< 0.001
抗-HCV水平 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), COI]	2.10 (1.33, 4.85)	15.15 (13.51, 16.93)	Z = -9.979	< 0.001

表5 HCV RNA 阳性与各变量的相关性

变量	r值	P值
性别	-0.111	0.147
年龄	-0.147	0.055
ALT	0.551	< 0.001
AST	0.613	< 0.001
TBil	0.153	0.046
PLT	-0.346	< 0.001
APRI	0.576	< 0.001
FIB-4	0.302	< 0.001
抗-HCV水平	0.763	< 0.001

表6 HCV RNA 阳性影响因素的 Logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95%CI	P值
年龄	-0.03	0.035	0.748	0.970	0.906~1.039	0.387
性别	-0.277	0.755	0.135	0.758	0.173~3.329	0.714
ALT	-0.01	0.019	0.270	1.010	0.973~1.048	0.603
AST	-0.072	0.053	1.817	1.074	0.968~1.192	0.178
PLT	-0.005	0.01	0.262	1.005	0.986~1.024	0.609
TBil	-0.01	0.046	0.050	1.010	0.923~1.106	0.824
APRI	-0.454	4.201	0.012	0.635	0~2389.877	0.914
FIB-4	0.206	0.6	0.118	1.229	0.379~3.981	0.732
抗-HCV水平	0.609	0.125	23.750	1.839	1.440~2.350	< 0.001

### 3 讨论

随着多种直接抗病毒药物的问世,丙型肝炎已经实现了临床治愈<sup>[12,13]</sup>。医疗机构是目前我国发现HCV感染者的主要场所<sup>[14]</sup>。研究表明,在医院内部开展抗-HCV筛查,成本低、效果好<sup>[15-17]</sup>。青岛市市立医院是市属规模最大的综合性三级甲等医院,涵盖了所有主要临床科室,大部分患者居住在青岛市及周边地区。因此,虽然来源于单一医疗机构的实验室信息系统数据库,但该样本在一定程度上可反映青岛地区HCV感染流行情况。2019年,在青岛市某医院接受血清抗-HCV检测的就诊人群抗-HCV总体阳性率为0.96%。男性和女性抗-HCV阳性率无统计学差异。抗-HCV阳性率随年龄增长而增高,其中,70~79岁年龄组阳性率最高为1.21%,且85.68%的抗-HCV阳性患者年龄超过40岁。与牛俊奇教授团队收集的国内2016年1月~12月不同地区8家三级医院住院患者HCV筛查结果一致,该研究发现90.14%的抗-HCV阳性患者年龄在40岁及以上<sup>[18]</sup>。因此,医疗机构应加强对年龄大于40岁,特别是

70~79岁的高危就诊人群的HCV筛查,以提高慢性HCV感染者的检出率。

抗-HCV阳性患者在不同就诊科室分布具有明显差异,与武汉市某医院就诊人群研究结果一致<sup>[19]</sup>。在41个病区或病房中,共20个科室阳性率高于住院患者总体阳性率(0.95%),血液净化中心、感染性疾病科、微创介入治疗中心、血液科阳性率最高,阳性率分别为3.65%、3.25%、2.8%和2.13%。对于抗-HCV阳性患者,应进一步进行HCV RNA或者HCV抗原检测,以确定是否为丙型肝炎患者<sup>[20,21]</sup>。HCV RNA检测率在不同住院科室的差异具有统计学意义,仅25.82%的抗-HCV阳性住院患者进行了HCV RNA检测,其中非感染科的HCV RNA检测率为21.14%。非感染科医师对HCV认识不足,2009年开展的对全国1362份由非专科医生提交的丙型肝炎认知网络问卷中,44%受访者表示不会将抗-HCV阳性的患者转诊至专科治疗<sup>[22]</sup>。未及时诊断和治疗的丙型肝炎患者是HCV传播的主要原因,成为2030年消除丙型肝炎的主要障碍。对HCV感染者的确诊和

转诊治疗是控制和消除丙型肝炎的关键,也利于节约治疗成本<sup>[23]</sup>。

大多慢性HCV感染者无临床症状,约10%~20%患者在感染20~30年后会发展为肝硬化,因此HCV感染被称为“沉默的杀手”<sup>[24,25]</sup>。故早期识别和诊断至关重要。HCV RNA检测是临床诊断HCV感染的“金标准”。在Kim等<sup>[26]</sup>研究中,抗-HCV水平诊断HCV RNA阳性的曲线下面积分别为0.813 (95%CI: 0.747~0.880),敏感性为97.2%,特异性为65.6%。Ranjbar等纳入265例抗-HCV阳性患者进行HCV RNA定量检测,结果发现S/CO比值大于2.7时可确定HCV RNA阳性<sup>[27]</sup>。与本研究结果有部分差异,原因可能是地域环境、经济、饮食和检测方法存在差异。本研究相关分析显示,HCV RNA阳性与抗-HCV水平升高密切相关,与Lim研究结果一致<sup>[28]</sup>。此外,二元Logistic分析亦提示抗-HCV水平与HCV RNA阳性存在正相关。本研究发现,有62.79%抗-HCV阳性患者HCV RNA阴性,可能有以下原因:①部分人群感染HCV后发生了病毒自发清除。一项荟萃分析显示<sup>[29]</sup>,在急性HCV感染后1年病毒自发清除率为36.1%。该人群无需抗病毒治疗就能清除HCV感染的机制仍不清楚,研究认为<sup>[30]</sup>宿主先天免疫系统或遗传因素可能发挥作用。Tang等<sup>[31]</sup>进行的一项研究发现,雌激素受体 $\alpha$ 与中国汉族人群的HCV清除率密切相关;②抗-HCV用于HCV感染筛查,灵敏度高,特异性相对较低,有一定假阳性率。临床通常将抗-HCV > 1 S/Co认为发生了HCV感染,研究发现<sup>[32]</sup>当抗-HCV阳性时( $1 < S/Co < 3.13$ ),有28.5%样本为假阳性。抗-HCV水平较高患者的HCV RNA阳性率明显高于抗-HCV低水平的患者。本研究亦证实,与HCV RNA阳性组相比,HCV RNA阴性组患者的抗-HCV水平较低( $P < 0.001$ ),表明抗-HCV水平可预测HCV感染。当血清抗-HCV水平最佳截断值为7.48 (COI)时,诊断HCV RNA阳性的曲线下面积为0.956,可以较为准确地预测HCV感染。HCV RNA检测费用较高,且对实验室人员技术要求较高,操作步骤复杂,此外,丙型肝炎患者确诊后较高的治疗成本也进一步限制了HCV RNA检测。血清抗-HCV水平有助于确定患者感染状态,在HCV RNA检测能力不足的基层医院或者感染率较低的地区有助于医师对患者提出更加合理的建议,优化卫生资源配置,节约治疗成本。此外,本研究发现丙型肝炎确诊患者肝功能损害的相关指标(ALT、AST和总胆红素)以及肝纤维化评价指标(APRI和

FIB-4评分)较抗-HCV阳性、HCV RNA阴性者有显著差异。研究发现<sup>[10,33]</sup>未经治疗的丙型肝炎患者肝损害和肝纤维化程度明显升高,并且慢性丙型肝炎患者的HCV RNA滴度与AST、碱性磷酸酶和总胆红素水平呈正相关。因此,尽早对丙型肝炎确诊患者进行抗病毒治疗有助于减轻肝损害程度,逆转肝纤维化进展,改善预后并降低肝细胞癌发生风险<sup>[34]</sup>。通过抗-HCV水平、肝损害指标和肝纤维化指标对丙型肝炎患者进行及时筛查和诊疗有助于阻止疾病进展,对2030年丙型肝炎的消除至关重要。

本研究进一步揭示了高抗-HCV水平与HCV RNA阳性的相关性,有助于临床医师对丙型肝炎患者的筛查和鉴定,以便早期发现,早期治疗。本研究有待扩大样本数量进一步证实。

#### 参考文献

- [1] SPEARMAN C W, DUSHEIKO G M, HELLARD M, et al. Hepatitis C[J]. *Lancet*, 2019,394(10207):1451-1466.
- [2] 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(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019,27(12):962-979.
- [3] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017,2(3):161-176.
- [4] LAZARUS J V, ROEL E, ELSHARKAWY A M. Hepatitis C virus epidemiology and the impact of interferon-free hepatitis C virus therapy[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020,10: (3):a036913.
- [5] WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021[M].
- [6] GREBELY J, APPLGATE T L, CUNNINGHAM P, et al. Hepatitis C point-of-care diagnostics: in search of a single visit diagnosis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017,17(12):1109-1115.
- [7] LAI M, AFDHAL N H. Liver Fibrosis Determination[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019,48(2): 281-289.
- [8] CATANZARO R, ALEO A, SCIUTO M, et al. FIB-4 and APRI scores for predicting severe liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a monocentric retrospective study[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2021,7(1): 111-116.
- [9] ALBORAIE M, KHAIRY M, ELSHARKAWY M, et al. Value of Ely-Score in diagnosis of significant, advanced hepatic fibrosis and cirrhosis compared to aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, FIB-4 and Forns' index in chronic hepatitis C virus[J]. *Hepatol Res*, 2015,45(5):560-570.
- [10] ITAKURA J, KUROSAKI M, SETOYAMA H, et al. Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2021,56(5):470-478.
- [11] GAO Y, YANG J, SUN F, et al. Prevalence of Anti-HCV Antibody Among the General Population in Mainland China Between 1991 and 2015: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019,6(3):ofz040.
- [12] IOANNOU G N, FELD J J. What Are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection[J]? *Gastroenterology*, 2019, 156(2):446-460.e2.
- [13] 全敏, 邢卉春. 丙型肝炎病毒耐药相关变异对直接抗病毒药物疗效

- 的影响[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2018,10(3):32-36.
- [14] 中联肝健康促进中心, 中华医学会肝病学会, 中华医学会检验医学分会, 等. 中国丙型肝炎病毒院内筛查管理流程(试行)[J]. 中华肝脏病杂志,2021,29(4):319-325.
- [15] ORKIN C, LEACH E, FLANAGAN S, et al. High prevalence of hepatitis C (HCV) in the emergency department (ED) of a London hospital: should we be screening for HCV in ED attendees[J]? *Epidemiol Infect*,2015,143(13):2837-2840.
- [16] OLAFSSON S, TYRFINGSSON T, RUNARSDOTTIR V, et al. Treatment as Prevention for Hepatitis C (TraP Hep C) - a nationwide elimination programme in Iceland using direct-acting antiviral agents[J]. *J Intern Med*,2018,283(5):500-507.
- [17] 陈雨欣, 吴超. 医院内丙型肝炎筛查和转诊路径的建立与实施[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(10):820-823.
- [18] LIU L L, XU H Q, HU Y, et al. Hepatitis C screening in hospitals: find the missing patients[J]. *Viral J*,2019,16(1): 47.
- [19] 徐鲁, 冯家立, 章莉莎. 武汉市某医院就诊患者丙型肝炎病毒抗体与基因分型结果分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2018,28(6):366-369.
- [20] CHEVALIEZ S. Strategies for the improvement of HCV testing and diagnosis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*,2019,17(5): 341-347.
- [21] SHAHID I, ALZAHIRANI A R, AL-GHAMDI S S, et al. Hepatitis C diagnosis: simplified solutions, predictive barriers, and future promises[J]. *Diagnostics (Basel)*,2021,11(7):1253.
- [22] FENG B, ZHANG J, WEI L. Inadequate awareness of hepatitis C among nonspecialist physicians in China[J]. *Adv Med Educ Pract*,2011,2:209-214.
- [23] TAHERKHANI R, FARSHADPOUR F. Global elimination of hepatitis C virus infection: Progresses and the remaining challenges[J]. *World J Hepatol*,2017,9(33):1239-1252.
- [24] WESTBROOK R H, DUSHEIKO G. Natural history of hepatitis C[J]. *J Hepatol*,2014,61(1 Suppl): S58-68.
- [25] MATTINGLY I T J, HEIL E L, HOKE K S. Exploring the case for eminent domain of hepatitis C virus treatment patients[J]. *J Health Care Poor Underserved*,2017,28(2):621-625.
- [26] KIM M H, KANG S Y, LEE W I, et al. Evaluation of HCV RNA by PCR and signal-to-cutoff ratios of HCV antibody assays for diagnosis of HCV infection[J]. *Lab Med*,2021,52(3): 240-244.
- [27] RANJBAR K F, SHARIFI Z, FERDOWSIAN F, et al. The usefulness of anti-HCV signal to cut-off ratio in predicting viremia in anti-HCV in patients with hepatitis C virus infection[J]. *Jundishapur J Microbiol*,2015,8(4):e17841.
- [28] LI Y R, ZHAO L R, GENG N, et al. Prevalence and characteristics of hepatitis C virus infection in Shenyang City, Northeast China, and prediction of HCV RNA positivity according to serum anti-HCV level: retrospective review of hospital data[J]. *Viral J*,2020,17(1):36.
- [29] AISYAH D N, SHALLCROSS L, HULLY AJ, et al. Assessing hepatitis C spontaneous clearance and understanding associated factors-A systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*,2018,25(6):680-698.
- [30] KIMBLE M M, JAVANBAKHT M, CHEW K W, et al. Sociodemographic and clinical characteristics of persons who experienced spontaneous hepatitis C viral clearance[J]. *BMC Infect Dis*,2019,19(1): 626.
- [31] TANG S S, YUE M, WANG J J, et al. Association of genetic variants in estrogen receptor  $\alpha$  with HCV infection susceptibility and viral clearance in a high-risk Chinese population[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2014,33(6): 999-1010.
- [32] HA J, PARK Y, KIM H S. Signal-to-cutoff ratios of current anti-HCV assays and a suggestion of new algorithm of supplementary testing[J]. *Clin Chim Acta*,2019,498:11-15.
- [33] SHAHID M, IDREES M, NASIR B, et al. Correlation of biochemical markers and HCV RNA titers with fibrosis stages and grades in chronic HCV-3a patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2014, 26(7):788-794.
- [34] ROCKEY D C, FRIEDMAN S L. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside[J]. *Gastroenterology*,2021,160(5):1502-1520.e1.

收稿日期: 2021-08-13

尤文铮, 张阳, 李梅, 等. 青岛市某医院患者丙型肝炎病毒感染情况及预测因素分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2022,14(4):55-61.