·论著·

755例慢性丙型肝炎患者临床特征及进展为肝硬化的影响因素

李发英　马杰　于国英

【摘要】目的　分析慢性丙型肝炎（CHC）患者的临床特征及进展为肝硬化的影响因素。**方法**　回顾性收集2023年1月至2024年12月青海省第四人民医院收治的丙型肝炎病毒（HCV）抗体及HCV RNA阳性且聚合酶链式反应（PCR）基因测序成功的755例CHC患者为研究对象，根据患者感染HCV基因型分为GT3组（250例）和非GT3组（505例），根据完成抗病毒治疗后是否进展为肝硬化分为肝硬化组（575例）和非肝硬化组（180例）；分别比较两组患者性别、年龄、人群分类、感染途径、治疗率及肝脏炎症指标。正态分布计量资料比较采用独立样本*t*检验，非正态分布计量资料比较采用非参数检验，率的比较采用Pearson卡方检验；应用Spearman秩相关分析CHC患者各基线指标与进展为肝硬化的相关性；应用多因素Logistics回归模型筛选CHC患者进展为肝硬化的独立影响因素。**结果**　755例CHC病例中HCV GT3型感染率为33.11%（250/755）。与非GT3型HCV感染者相比，GT3型HCV感染者中男性（197/250、78.80%）、40～60岁患者（224/250、89.60%）、无业和农民（219/250、87.60%）以及静脉药瘾为感染途径（124/250、49.60%）占比显著，差异均有统计学意义（*P*均＜0.001）。GT3型HCV感染者丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、甲胎蛋白（AFP）、总胆红素（TBil）、肝脏硬度值（LSM）和APRI评分水平显著高于非GT3型组，差异均有统计学意义（*P*均＜0.001）。GT3型HCV感染者血小板（PLT）和SVR12均低于非GT3型HCV感染者（$Z=-6.424$、$P<0.001$、$\chi^2=6.370$、$P=0.012$），且GT3型HCV感染者肝硬化发生率更高（39.60% *vs*. 16.04%：$\chi^2=51.121$、$P<0.001$）。250例HCV GT3亚型感染者中GT3b亚型占71.6%（179/250），与GT3a亚型感染者相比，GT3b亚型感染者平均年龄更大[（53.52±5.34）岁 *vs*.（51.37±8.32）岁]，AFP水平更高[6.85（3.61，13.67） ng/ml *vs*. 5.05（3.56，8.89） ng/ml，]，差异均有统计学意义（$t=8.574$、$P=0.046$，$Z=-2.303$、$P=0.021$）。Spearman秩相关分析显示，CHC患者进展为肝硬化与年龄（$r=0.125$、$P<0.001$）、GT3型HCV感染（$r=0.262$、$P<0.001$）、ALT（$r=0.104$、$P=0.004$）、AST（$r=0.304$、$P<0.001$）、APRI（$r=0.510$、$P<0.001$）、AFP（$r=0.183$、$P<0.001$）、LSM（$r=0.671$、$P<0.001$）和TBil（$r=0.276$、$P<0.001$）均呈正相关，与血小板（$r=-0.408$、$P<0.001$）和白蛋白水平（$r=-0.103$、$P=0.005$）呈负相关。多因素Logistic回归分析显示，GT3型HCV感染（*OR*=1.842、95%*CI*：1.584～2.192、$P<0.001$）、AST（*OR*=1.008、95%*CI*：1.000～1.016、$P=0.041$）、PLT（*OR*=0.992、95%*CI*：0.985～0.994、$P<0.001$）、AFP（*OR*=1.012、95%*CI*：1.002～1.022、$P=0.014$）、白蛋白（ALB）（*OR*=0.870、95%*CI*：0.781～0.969、$P=0.011$）、年龄（*OR*=1.028、95%*CI*：1.011～1.044、$P<0.001$）和LSM（*OR*=1.430、95%*CI*：1.329～1.539、$P<0.001$）均为完成抗病毒治疗后CHC患者进展为肝硬化的影响因素。**结论**　HCV GT3型（尤其3b亚型）感染在青海地区CHC患者中占比显著，且临床病程更具侵袭性和肝硬化风险更高，GT3型HCV感染、AST、PLT、AFP、ALB、年龄和LSM均为CHC患者进展为肝硬化的独立影响因素。

【关键词】肝炎，丙型，慢性；基因3型丙型肝炎病毒；流行病学；肝硬化；危险因素

Clinical characteristics and influencing factors of progression to liver cirrhosis for 755 patients with chronic hepatitis C　*Li Faying, Ma Jie, Yu Guoying. Department 2 of Liver Disease of the Fourth*

DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.05.004

作者单位：810000 西宁市，青海省第四人民医院肝病2科

通信作者：于国英，Email：ygyqh999@126.com

People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China
Corresponding author: Yu Guoying, Email: ygyqh999@126.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of patients with chronic hepatitis C (CHC) and influencing factors for progression to liver cirrhosis. **Methods** Total of 755 chronic hepatitis C (CHC) patients with positive hepatitis C virus (HCV) antibody, positive HCV RNA, and successful polymerase chain reaction (PCR) gene sequencing admitted to Qinghai Fourth People's Hospital from January 2023 to December 2024 were collected, retrospectively. According to HCV genotype, the cases were divided into GT3 group (250 cases) and non-GT3 group (505 cases); according to whether progressed to liver cirrhosis after completing antiviral therapy, the cases were divided into liver cirrhosis group (575 cases) and non-liver cirrhosis group (180 cases). Gender, age, population classification, route of infection, treatment rate and liver inflammation indicators were compared between the two groups, respectively. The normally distributed and non-normally distributed measurement data were compared by independent samples *t*-test and non-parametric test, respectively; and the rates were compared by Pearson *Chi-square* test. The correlation between various baseline indicators of CHC patients and progression to liver cirrhosis were analyzed by Spearman rank correlation analysis. The independent influencing factors of progression to liver cirrhosis of CHC patients were analyzed by multiple factor Logistic regression model. **Results** Among the 755 patients with CHC, the infection rate of HCV GT3 was 33.11% (250/755). Compared with patients of non-GT3 group, the GT3 group had a significantly higher proportion of males (197/250, 78.80%), cases aged 40-60 years old (224/250, 89.60%), unemployed individuals and farmers (219/250, 87.60%) and those with intravenous drug use as the route of infection (124/250, 49.60%), with significant differences (all $P < 0.001$). The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alpha-fetoprotein (AFP), total bilirubin (TBil), liver stiffness measurement (LSM) and APRI score of patients in GT3 group were significantly higher than those in non-GT3 group, with significant differences (all $P < 0.001$). The platelet (PLT) count and SVR12 rate of patients in GT3 group were significantly lower than those in non-GT3 group ($Z = -6.424$, $P < 0.001$: $\chi^2 = 6.370$, $P = 0.012$), and the incidence of liver cirrhosis was significantly higher among patients in GT3 group (39.60% *vs*. 16.04%; $\chi^2 = 51.121$, $P < 0.001$). Among the 250 patients infected with HCV GT3 subtype, the proportion of GT3b subtype was 71.6% (179/250). Compared with those infected with GT3a subtype, patients infected with GT3b subtype had a significantly older average age [(53.52 ± 5.34) years old *vs*. (51.37 ± 8.32) years old] and significantly higher AFP level [6.85 (3.61, 13.67) ng/ml *vs*. 5.05 (3.56, 8.89) ng/ml], with significant differences ($t = 8.574$, $P = 0.046$; $Z = -2.303$, $P = 0.021$). Spearman rank correlation analysis showed that the progression to liver cirrhosis in patients with CHC was positively correlated with age ($r = 0.125$, $P < 0.001$), HCV GT3 infection ($r = 0.262$, $P < 0.001$), ALT ($r = 0.104$, $P = 0.004$), AST ($r = 0.304$, $P < 0.001$), APRI ($r = 0.510$, $P < 0.001$), AFP ($r = 0.183$, $P < 0.001$), LSM ($r = 0.671$, $P < 0.001$) and TBil ($r = 0.276$, $P < 0.001$), while negatively correlated with platelet (PLT) count ($r = -0.408$, $P < 0.001$) and albumin level ($r = -0.103$, $P = 0.005$). Multivariate Logistic regression analysis showed that HCV GT3 infection (*OR* = 1.842, 95%*CI*: 1.584-2.192, $P < 0.001$), AST (*OR* = 1.008, 95%*CI*: 1.000-1.016, $P = 0.041$), PLT (*OR* = 0.992, 95%*CI*: 0.985-0.994, $P < 0.001$), AFP (*OR* = 1.012, 95%*CI*: 1.002-1.022, $P = 0.014$), albumin (ALB) (*OR* = 0.870, 95%*CI*: 0.781-0.969, $P = 0.011$), age (*OR* = 1.028, 95%*CI*: 1.011-1.044, $P < 0.001$) and LSM (*OR* = 1.430, 95%*CI*: 1.329-1.539, $P < 0.001$) were all influencing factors for the progression to liver cirrhosis in CHC patients after completing antiviral treatment. **Conclusions** HCV genotype 3 (especially subtype 3b) infection accounts for a significant proportion of CHC patients in Qinghai region, and is associated with a more aggressive clinical course and higher risk of liver cirrhosis. HCV genotype 3 infection, AST, PLT, AFP, ALB, age and LSM are all independent influencing factors for the progression to liver cirrhosis in patients with CHC.

【Key words】 Chronic hepatitis C; Gene type 3 hepatitis C virus; Epidemiology; Cirrhosis; Risk factor

丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）基因分布呈现显著地域异质性。近期我国一项HCV基因型分布及遗传进化分析研究显示[1]，大陆地区共有4种HCV基因型（1、2、3和6）以及14

种基因亚型已被报道，其中HCV基因1型（virus genotype 1，GT1）占49.2%，其次为HCV GT2（virus genotype 2，GT2）占22.4%，HCV GT3（virus genotype 3，GT3）占16.4%和GT6型（virus genotype 6，GT6）占11.9%。我国西南地区HCV GT3型流行率高，GT3b和GT3a分别占26.4%和13.0%。我国西北地区HCV基因1b型为最常见亚型（48.5%），其次为HCV 2a型（35.2%）、HCV 3a（8.3%）和HCV 3b型（5.8%），HCV GT3型占比显著低于西南地区。相较于其他基因型感染，HCV GT3型感染与肝脏疾病快速进展相关，韩国一项回顾性研究表明[2]，HCV GT3型感染者发生HCC和肝纤维化进展的风险分别较非GT3型患者升高3.26倍（95%*CI*：2.98～3.57）和3.88倍（95%*CI*：3.42～4.40）。近年来，我国HCV GT3型流行率呈快速上升趋势，云南省2008至2018年监测数据显示[3]，HCV GT3型感染者占比由9.7%升至59.5%，其中GT3b亚型占37.6%，3a亚型占21.9%。然而，青海地区作为我国丙型肝炎高发省份，HCV GT3型感染的流行病学特征、临床预后及其与肝硬化的关联尚未明确。本研究通过系统分析青海省第四人民医院收治的755例HCV感染者的临床资料，旨在揭示青海地区HCV GT3型感染者的流行病学特征，并探讨与其他基因型相比在疾病进展风险上的差异，为优化区域诊疗策略提供依据，现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

1. 本研究为回顾性队列研究，收集2023年1月至2024年12月青海省第四人民医院收治的慢性丙型肝炎（chronic hepatitis C，CHC）患者。诊断标准：CHC肝硬化的诊断依据2022年《丙型肝炎防治指南》[4]。

纳入标准：①血清抗-HCV及HCV RNA检测均为阳性；②经聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）测序成功分型；③签署知情同意书。排除标准：合并HIV/HBV共感染、失代偿期肝硬化或恶性肿瘤者。

收集基线资料：人口统计学特征（性别、年龄、职业）、感染途径、HCV基因分型、肝脏生化指标：丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、白蛋白（albumin，ALB）、总胆红素（total Bilirubin，TBil）及血小板（platelet，PLT）和甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）、肝脏硬度值（liver stiffness measurement，LSM）等。

本研究经青海省第四人民医院伦理委员会批准（审批号：2024伦审[38]号）。所有样品采集及资料调查均取得患者及其家属知情同意并签字确认。

二、研究方法

1. 实验室检测：血清学检测：采用酶联免疫吸附法（Abbott ARCHITEC Anti-HCV试剂盒）检测抗-HCV；血浆HCV载量（hepatitis C virus load，HCV RNA）定量：使用实时荧光定量PCR仪（Roche Cobas 3500）检测，检测下限为15 IU/ml；基因分型：通过PCR-测序法扩增病毒基因片段，应用ABI 3500DX测序仪（Thermo Fisher Scientific）进行测序分析，分型依据NCBI HCV Genotyping Tool。

2. 影像学评估：肝脏硬度检测：采用法国声科-AIXPLORER型彩色多普勒超声诊断仪检测肝脏硬度，通过瞬时弹性成像技术（FibroScan）测定LSM值，连续测量10次取中位数；腹部超声检查：应用美国Philips IU Elite型彩色多普勒超声诊断仪评估肝脏形态及脂肪变性程度。脂肪定量值：应用无锡海斯凯尔医学技术有限公司自主研发的无创肝纤维化和脂肪变量化检测系统FibroTouchFT-C检测肝脏受控筛检参数。

3. 生化指标检测：采用英国明道EX-3600全自动化分析仪检测ALT、AST、ALB以及TBil等指标。

三、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计数资料（年龄、性别、疾病阶段、感染途径、感染人群、疗效、是否有并发症）以例（%）表示，采用Pearson卡方检验或Fisher's确切概率法。符合正态分布的计量资料（年龄、脂肪变定量）以$\overline{x} \pm s$表示，两组间比较采用独立样本t检验。ALT、AST、PLT、LSM、HCV RNA、AFP、TBil和APRI评分（AST/PLT）均为非正态分布，以中位数（四分位数）[M（P_{25}，P_{75}）]表示，两组比较采用Mann-Whitney U检验；将有统计差异的因素纳

入多因素Logistics回归模型筛选CHC患者完成抗病毒治疗后的进展为肝硬化的独立影响因素。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　果

一、HCV GT3 型和非 GT3 型患者的基线特征

纳入的755例CHC患者中HCV基因型为GT2型者占40.53%（306/755）、GT3型者占33.11%（250/755）[其中HCV GT3a型占28.4%（71/250），HCV GT3b型占71.6%（179/250）]、HCV GT1型占25.56%（193/755）及HCV GT6型占0.80%（6/755）。GT3型组患者中男性占比显著高于非GT3型（78.80% *vs*. 57.23%：$\chi^2=33.553$、$P<0.001$），且集中于40～60岁（89.60% *vs*. 53.86%：$\chi^2=94.237$、$P<0.001$）；GT3型患者中无业患者占比显著高于非GT3型（40.80% *vs*. 27.52%：$\chi^2=23.544$、$P<0.001$）；GT3型患者中静脉药瘾为感染途径（49.60% *vs*. 0.99%：$\chi^2=289.463$、$P<0.001$）、进展为肝硬化的比例（39.60% *vs*. 16.04%：$\chi^2=51.121$、$P<0.001$）均显著高于非GT3型组。GT3型组患者ALT、AST、TBil、纤维化指标LSM、APRI评分及AFP均显著高于非GT3型患者，而PLT显著低于非GT3型患者，差异均有统计学意义（$Z=-8.161$、-10.515、-3.657、-8.937、44.510、-8.574、-6.424，P均<0.001）。GT3型CHC患者抗病毒治疗结束12周后持续病毒学应答（sustained virological response，SVR）[采用敏感检测方法（检测下线 ≤ 15 IU/ml）检测血清或血浆HCV RNA低于检测下限]较非GT3型显著降低（96.00% *vs*. 98.81%），差异有统计学意义（$\chi^2=6.370$、$P=0.012$），见表1。

二、CHC 患者中 HCV GT3a 和 GT3b 亚型感染者的临床特征

进一步分析250例HCV GT3亚型感染者中GT3b亚型占71.6%（179/250），较GT3a亚型感染者，GT3b亚型感染者平均年龄更大[（53.52±5.34）岁 *vs*.（51.37±8.32）岁]，AFP水平更高[6.85（3.61，13.67） ng/ml *vs*. 5.05（3.56，8.89） ng/ml]，差异均有统计学意义（$t=8.574$、$P=0.046$，$Z=-2.303$、$P=0.021$）；与GT3a亚型感染者相比，GT3b型CHC患者中肝硬化占比略高（42.46% *vs*. 23.39%），但差异无统计学意义（$P=0.142$），见表2。

三、丙型肝炎肝硬化与 CHC 患者的临床特征

入组755例患者中丙型肝炎肝硬化患者平均年龄[（56.49±7.74）岁]大于CHC患者[（53.28±11.91）岁]（$t=21.994$、$P<0.001$），且ALT[75.00（41.25，118.75） U/L]、AST[70.00（45.00，118.00） U/L]、LSM[（15.19±4.67） kPa]和AFP[8.91（4.15，20.70） ng/ml]均较CHC患者[ALT：57.50（34.00，98.00） U/L、AST：39.00（27.00，62.75） U/L、LSM：（8.23±2.70） kPa、AFP：3.71（2.42，6.16） ng/ml]显著升高，差异均有统计学意义（$Z=-3.461$、$P=0.004$，$Z=-3.461$、$P=0.004$，$t=112.488$、$P<0.001$，$Z=-9.328$、$P<0.001$）；而PLT[89.00（61.00，118.50）×10^9/L]和ALB[38.25（34.03，41.45） g/L]则较CHC患者[PLT：161.50（122.00，208.00）×10^9/L、ALB：41.10（38.90，43.50） g/L]显著降低，差异均有统计学意义（$Z=-13.096$、$P<0.001$，$Z=9.328$、$P<0.001$）。此外肝硬化组患者APRI评分亦显著升高[2.20（1.13，4.10）*vs*. 0.90（0.50，1.70）：$Z=-9.520$、$P<0.001$]，而肝硬化组中HCV GT3型占比高于非GT3型组（55.00% *vs*. 45.00%，$\chi^2=51.128$、$P<0.001$），差异均有统计学意义，提示GT3型HCV感染所致CHC患者更易进展为肝硬化，见表3。

四、完成抗病毒治疗后 CHC 患者进展为肝硬化危险因素的 Spearman 秩相关分析

完成抗病毒治疗后CHC患者根据是否进展为肝硬化赋值，肝硬化赋值为1，非肝硬化赋值为0，自变量赋值方式如下：①基因分型：GT3型HCV＝1，非GT3型HCV＝2；探讨HCV感染者进展为肝硬化与基线资料的相关性。结果显示，进展为肝硬化CHC患者与年龄（$r=0.125$、$P<0.001$）、GT3型HCV感染（$r=0.262$、$P<0.001$）、ALT（$r=0.104$、$P=0.004$）、AST（$r=0.304$、$P<0.001$）、APRI（$r=0.510$、$P<0.001$）、AFP（$r=0.183$、$P<0.001$）、LSM（$r=0.671$、$P<0.001$）和TBil（$r=0.276$、$P<0.001$）均呈正相关，尤其LSM水平与肝硬化的关系最为显著，相关系数为0.671，提示LSM是预测肝硬化的重要指标。此外，血小板（$r=-0.408$、$P<0.001$）和白蛋白水平（$r=-0.103$、$P=0.005$）与CHC患者进展为肝硬化呈负相关，见表4。

表1 GT3型与非GT3型CHC患者的基线资料

指标	GT3型组（250例）	非GT3型组（505例）	统计量	*P*值
性别[例（%）]			$\chi^2=33.553$	＜0.001[a]
男	197（78.80）	289（57.23）		
女	53（21.20）	216（42.77）		
年龄[例（%）]			$\chi^2=94.237$	＜0.001[a]
＞60岁	18（7.20）	160（31.68）		
40～60岁	224（89.60）	272（53.86）		
＜40岁	8（3.20）	73（14.46）		
疾病阶段[例（%）]			$\chi^2=51.121$	＜0.001[a]
CHC	151（60.40）	424（83.96）		
肝硬化	99（39.60）	81（16.04）		
人群分类[例（%）]			$\chi^2=23.544$	＜0.001[a]
无业	102（40.80）	139（27.52）		
牧民	1（0.40）	27（5.35）		
农民	117（46.80）	284（56.24）		
工人	20（8.00）	36（7.13）		
其他	10（4.00）	19（3.76）		
感染途径[例（%）]			$\chi^2=289.463$	＜0.001[a]
静脉药瘾	124（49.60）	5（0.99）		
母婴传播	3（1.20）	58（11.49）		
输血	29（11.60）	143（28.32）		
性传播	8（3.20）	20（3.96）		
未知途径	23（9.20）	101（20.00）		
其他	63（25.20）	178（35.25）		
ALT[M（P_{25}，P_{75}），U/L]	86.00（53.75，139.00）	50.00（31.00，86.00）	$Z=-8.161$	＜0.001
AST[M（P_{25}，P_{75}），U/L]	65.00（44.00，105.00）	37.00（26.00，54.50）	$Z=-10.515$	＜0.001
血小板[M（P_{25}，P_{75}），$\times10^9$/L]	122.50（83.00，169.00）	154.00（113.00，209.00）	$Z=-6.424$	＜0.001
白蛋白[M（P_{25}，P_{75}），g/L]	40.10（37.58，42.70）	40.80（38.15，43.30）	$Z=-1.887$	0.059
肝脏硬度值[M（P_{25}，P_{75}），kPa]	10.15（7.60，15.55）	7.60（6.50，10.55）	$Z=-8.937$	＜0.001
脂肪变定量[M（P_{25}，P_{75}），dB/m]	7.60（6.50，10.55）	7.60（6.50，10.55）	$Z=0.476$	0.634
HCV RNA[M（P_{25}，P_{75}），lgIU/ml]	237.00（219.00，261.25）	240.00（220.12，262.15）	$Z=-1.797$	0.233
甲胎蛋白[M（P_{25}，P_{75}），ng/ml]	6.38（3.59，11.63）	3.59（2.33，5.82）	$Z=-8.574$	＜0.001
总胆红素[M（P_{25}，P_{75}），mol/L]	18.80（14.20，25.30）	16.25（11.52，22.80）	$Z=-3.657$	＜0.001
APRI评分[M（P_{25}，P_{75}）]	1.90（1.68，4.90）	0.80（0.50，1.80）	$Z=44.510$	＜0.001
疗效[例（%）]				
SVR12	240（96.00）	499（98.81）	$\chi^2=6.370$	0.012[a]
失败	10（4.00）	6（1.19）		
并发症[例（%）]				
是	41（16.40）	75（14.85）	$\chi^2=0.301$	0.580[a]
否	209（83.60）	430（85.15）		

注：[a]：Pearson卡方检验

五、CHC患者进展为肝硬化影响因素的多因素Logistic回归分析

以是否诊断为肝硬化作为因变量，将单因素分析及Spearman秩相关性分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素二元Logistic回归分析，自变量赋值如下：①基因分型：GT3型HCV＝1，非GT3型HCV＝2；AST、PLT、AFP、ALB、年龄、LSM均为原值带入。结果显示，GT3型HCV感染（$OR=1.842$，95%CI：1.548～2.192、$P<0.001$）、年龄（$OR=1.028$，95%CI：1.011～1.044、$P<0.001$）、AST（$OR=1.008$，95%CI：1.000～1.016，$P=0.041$）、AFP

表 2　HCV GT3a 和 GT3b 亚型感染者的基线资料

基线资料	HCV GT3a 亚型感染者（71 例）	HCV GT3b 亚型感染者（179 例）	统计量	*P* 值
性别 [例（%）]			$\chi^2=0.106$	0.745[a]
男	55（77.46）	142（79.33）		
女	16（22.54）	37（20.67）		
疾病阶段 [例（%）]			$\chi^2=2.155$	0.142[a]
CHC	48（67.61）	103（57.54）		
肝硬化	23（23.39）	76（42.46）		
年龄（$\overline{x}\pm s$，岁）	51.37 ± 8.32	53.52 ± 5.34	$t=8.574$	0.046
ALT [M（P_{25}，P_{75}），U/L]	81.00（52.00，121.00）	90.00（56.00，144.00）	$Z=-0.939$	0.348
AST [M（P_{25}，P_{75}），U/L]	60.00（40.00，93.00）	67.00（46.00，116.00）	$Z=-1.650$	0.169
血小板 [M（P_{25}，P_{75}），$\times 10^9$/L]	133.00（86.00，185.00）	117.00（82.00，158.00）	$Z=-1.538$	0.124
白蛋白（$\overline{x}\pm s$，g/L）	40.99 ± 6.83	39.72 ± 4.62	$t=1.201$	0.090
脂肪变定量 [M（P_{25}，P_{75}），dB/m]	224.00（222.00，269.00）	238.00（219.00，260.00）	$Z=-1.375$	0.169
肝脏硬度值 [M（P_{25}，P_{75}），kPa]	9.80（7.20，14.10）	11.20（7.70，16.20）	$Z=-1.829$	0.067
HCV RNA [M（P_{25}，P_{75}），lgIU/ml]	6.18（5.34，6.78）	5.94（5.23，6.52）	$Z=-1.845$	0.065
甲胎蛋白 [M（P_{25}，P_{75}），ng/ml]	5.05（3.56，8.89）	6.85（3.61，13.67）	$Z=-2.303$	0.021
总胆红素 [M（P_{25}，P_{75}），mol/L]	18.75（13.88，24.03）	18.90（14.30，26.10）	$Z=-0.478$	0.633
APRI 评分 [M（P_{25}，P_{75}）]	1.40（0.60，2.60）	1.60（0.80，3.30）	$Z=-1.821$	0.069
疗效 [例（%）]			$\chi^2=1.734$	0.188[a]
治愈	70（98.58）	170（94.97）		
失败	1（1.42）	9（3.05）		
并发症 [例（%）]			$\chi^2=1.420$	0.232[a]
是	6（8.45）	25（13.97）		
否	65（91.55）	154（86.03）		

注：[a]：Pearson 卡方检验。APRI 评分 =[（AST/ 正常值上限）]/（PLT × 10^9/L）] × 100

表 3　丙型肝炎肝硬化与 CHC 患者的临床资料

临床资料	CHC 患者（575 例）	丙型肝炎肝硬化患者（180 例）	统计量	*P* 值
性别 [例（%）]				
男	364（63.30）	122（67.78）	$\chi^2=21.195$	0.275[a]
女	211（36.70）	58（32.22）		
年龄（$\overline{x}\pm s$，岁）	53.28 ± 11.91	56.49 ± 7.74	$t=21.994$	＜ 0.001
基因分型 [例（%）]			$\chi^2=51.128$	＜ 0.001[a]
GT3 型	151（26.26）	99（55.00）		
非 GT3 型	424（73.74）	81（45.00）		
ALT [M（P_{25}，P_{75}），U/L]	57.50（34.00，98.00）	75.00（41.25，118.75）	$Z=-3.461$	0.004
AST [M（P_{25}，P_{75}），U/L]	39.00（27.00，62.75）	70.00（45.00，118.00）	$Z=-9.343$	＜ 0.001
血小板 [M（P_{25}，P_{75}），$\times 10^9$/L]	161.50（122.00，208.00）	89.00（61.00，118.50）	$Z=-13.096$	＜ 0.001
白蛋白 [M（P_{25}，P_{75}），g/L]	41.10（38.90，43.50）	38.25（34.03，41.45）	$Z=-7.534$	＜ 0.001
肝脏硬度值（$\overline{x}\pm s$，kPa）	8.23 ± 2.70	15.19 ± 4.67	$t=112.488$	＜ 0.001
脂肪变定量 [M（P_{25}，P_{75}），dB/m]	238.00（219.00，261.00）	237.50（220.00，261.50）	$Z=-0.423$	0.672
HCV RNA [M（P_{25}，P_{75}），lgIU/ml]	6.20（5.39，6.75）	5.97（5.42，6.56）	$Z=-2.243$	0.025
甲胎蛋白 [M（P_{25}，P_{75}），ng/ml]	3.71（2.42，6.16）	8.91（4.15，20.70）	$Z=-9.328$	＜ 0.001
总胆红素 [M（P_{25}，P_{75}），mol/L]	15.90（11.20，20.80）	23.35（16.88，33.52）	$Z=-9.233$	＜ 0.001
APRI 评分 [M（P_{25}，P_{75}）]	0.90（0.50，1.70）	2.20（1.13，4.10）	$Z=-9.520$	＜ 0.001
疗效 [例（%）]				
治愈	566（98.43）	173（96.11）	$\chi^2=3.570$	0.059[a]
失败	9（1.57）	7（3.89）		

注：[a]：Pearson 卡方检验

（OR =1.012、95%CI：1.002～1.022、P =0.014）、LSM（OR =1.430、95%CI：1.329～1.539、P ＜0.001）、PLT（OR =0.992，95%CI：0.985～0.994、P ＜0.001）和ALB（OR =0.870、95%CI：0.781～0.969、P =0.011）均为CHC患者进展为肝硬化的影响因素，见表5。

表4 HCV感染者进展为肝硬化与基线资料间的相关性

指标	相关系数（r值）	P值
年龄	0.123	＜0.001
GT3型HCV	0.262	＜0.001
ALT	0.104	0.004
AST	0.304	＜0.001
血小板计数	－0.408	＜0.001
甲胎蛋白	0.183	＜0.001
APRI评分	0.510	＜0.001
总蛋白	－0.088	0.015
白蛋白	－0.103	0.005
总胆红素	0.275	＜0.001
肝脏硬度值	0.671	＜0.001

表5 影响CHC患者进展为肝硬化的多因素Logistic回归分析

影响因素	β值	$S.E.$值	$Wald\ \chi^2$值	P值	OR值	95%CI
GT3型HCV	0.611	0.089	47.374	＜0.001	1.842	1.548～2.192
AST	0.008	0.004	4.173	0.041	1.008	1.000～1.016
血小板计数	－0.010	0.002	19.574	＜0.001	0.992	0.985～0.994
甲胎蛋白	0.012	0.005	6.054	0.014	1.012	1.002～1.022
白蛋白	－0.139	0.055	6.435	0.011	0.870	0.781～0.969
年龄	0.027	0.008	11.200	＜0.001	1.028	1.011～1.044
肝脏硬度值	0.358	0.038	90.957	＜0.001	1.430	1.329～1.539

讨　论

本研究首次系统揭示了青海地区HCV基因型及亚型的分布变化，2014年报道[5]本地区HCV感染以GT1、GT2基因型和1b、2a亚型为主，占比分别为40.9%和34.9%（未检测出1a和2b亚型），此次研究占比最高的基因型和亚型分别为GT2、GT3型和2a、1b亚型，分别占40.53%、33.11%、40.13%和25.43%，基因型及亚型占比均出现明显变化，其中GT3型HCV感染率较往年显著增高，且高于全国水平（33.11% *vs*. 16.4%）[1]；推测原因为血液制品筛查和管理得到加强后血液传播途径减少，HCV感染通过输血传播风险显著降低。而不同地域人群迁徙[6-7]导致静脉吸毒和性传播等传播途径增加，GT3型HCV感染率上升；其次可能与经济水平、生活水平以及务工人员流动性[8]等因素有关。本研究发现GT3型HCV感染以40～60岁男性为主，多通过静脉药瘾传播，与国内外既往报道相一致[9-11]。与非GT3型HCV感染者相比，GT3型HCV感染者肝脏炎症指标（ALT、AST和TBil）水平较高；肝纤维化指标更高（APRI评分）、PLT水平更低；肿瘤指标AFP水平较高；SVR12比例较低；合并肝硬化比例更高；提示GT3型HCV感染更易进展为肝硬化、肝细胞癌，与近期研究观点[12]相一致。比较不同亚型GT3型HCV感染者基线特征后发现，青海地区以3b亚型HCV感染为主（71.60%），其发病平均年龄更大，AFP水平更高，而HCV 3a、3b亚型在性别、肝硬化比例、治愈率以及生化指标差异无统计学意义。有研究报道脂肪变性在GT3型HCV感染者中更为常见和严重[13-14]，但本研究未见统计学差异，有研究[15]推测原因有以下两点：①控制衰减参数和慢性阻塞性肺疾病患病率间呈正相关（OR =1.03、95%CI：1.01～1.05）。②通过PLT计数 ×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数计算的系统免疫炎症指数与肝脏脂肪变性增加呈正相关。也有研究表明，脂肪变性可能和不同基

因型HCV感染者的单核苷酸多态性相关[16]，其中MTTP rs1800591（GT/TT）结合GT3型HCV与肝脂肪变性机会增加6.72倍相关。董金玲等[17]研究提出HCV感染可通过抑制Sirt1及上调固醇调节元件结合蛋白（sterol-regulatory element binding proteins，SREBP）-1c表达而影响肝脏脂肪变；另外发现，HCV RNA在不同基因型间差异无统计学意义，与既往研究结果相似，如芜湖地区一项研究[18]发现基因分型和HCV RNA水平无显著相关性。

多因素二元Logistic回归分析发现GT3型HCV感染是进展为肝硬化的一项独立危险因素，德国一项队列研究[19]也提示GT3型HCV感染被确定为晚期肝病的危险因素。另外，年龄也是一项危险因素，摩洛哥地区[20]曾报道年龄与肝硬化独立相关，原因可能是随着年龄增长，机体细胞生理学和功能逐渐改变导致正常细胞转化为衰老细胞[21]，细胞衰老主要以多种标志物的组合为特征，如形态学变化、细胞周期抑制因子的表达、衰老相关的β-半乳糖苷酶活性、核膜变化等。当器官细胞启动衰老程序时，会触发衰老相关分泌表型改变，进而导致肝脏再生能力下降、体内平衡维持能力受损。同时AST、PLT、AFP、ALB及LSM是肝硬化的独立影响因素，印度一项回归分析显示年龄较大、TBil、ALT、AST水平升高和凝血酶原时间较长与肝硬化有关[22]。一项预测CHC患者肝硬化的新型无创公式研究也表明LSM是预测肝硬化的显著且独立相关因素[23]。有研究报道[24]在肝硬化病因方面，丙型肝炎相关发病率（26.9%）、死亡（26.8%）和伤残调整生命年（26.3%）所占比例最大；甚至有专家预测[25]：2019至2039年，肝硬化患者数量和发病率将持续上升。肝硬化不仅增加了治疗复杂性，还可能影响患者预后。因此，早期识别和干预对改善GT3型HCV感染者长期预后至关重要。在治疗层面，针对合并高危因素的HCV GT3型感染的肝硬化患者，现有研究报道相关治疗方案应兼具有效性、安全性与良好耐受性[26-27]；同时，通过优化纤维化特异性血清学诊断指标（如半乳糖凝集素、糖蛋白糖基化水平等），亦是提升诊断率、治愈率与改善预后的关键举措[28]。

综上，本研究为青海地区GT3型CHC患者的诊疗优化提供了临床数据，为临床管理与策略优化提供借鉴：如高危人群筛查：对静脉药瘾者、家务待业人群实施主动筛查；治疗策略优化：针对GT3b型HCV感染者，特别是合并肝硬化患者，可联合利巴韦林治疗；区域联防联控：建立HCV筛诊治网络，优化转诊路径，提高筛诊治率。但本研究存在以下局限性：首先是样本代表性不足，数据仅来源于青海省一家专科医院，样本量小且覆盖范围有限；其次是检测可及性限制，省内仅一家医院进行基因检测，部分偏远地区的患者可能漏诊，影响全面评估；最后是选择性偏倚，样本主要为已接受抗病毒治疗的患者，未治疗群体的HCV基因型分布及基线特征未被充分反映。未来研究应重点关注如何通过更加精准的诊断和治疗手段来减少GT3型HCV感染者的肝硬化和肝细胞癌等并发症的发生，聚焦于探索规避耐药性相关替代对直接抗病毒药物的影响，并开发针对不同医疗条件的新治疗方案，特别是针对器官移植患者的治疗方案。此外，针对不同基因型HCV感染的持久细胞和体液反应，应开发具有交叉保护作用的疫苗，为实现减少HCV感染、CHC及肝癌发生的目标，降低其导致的病死率和致残率，最终消除丙型肝炎奠定基础。

参 考 文 献

[1] Tang Q, Chen Z, Li H, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in different geographical regions of Chinese mainland and a phylogenetic analysis[J]. Infect Dis Poverty,2023,12(1):66.

[2] Lee SS, Kim CY, Kim BR, et al. Hepatitis C virus genotype 3 was associated with the development of hepatocellular carcinoma in Korea[J]. J Viral Hepat,2019,26(4):459-465.

[3] Jia Y, Zou X, Yue W, et al. The distribution of hepatitis C viral genotypes shifted among chronic hepatitis C patients in Yunnan, China, between 2008-2018[J]. Front Cell Infect Microbiol,2023,13:1092936.

[4] 饶慧瑛, 魏来. 《丙型肝炎防治指南(2022版)》重要更新解读[J]. 中华肝脏病杂志,2023,31(7):688-691.

[5] 厍启录, 于国英, 丁月荷. 青海地区丙型肝炎基因亚型与肝损伤, 糖脂代谢[J]. 青海医学院学报,2014,35(3):202-205.

[6] Wang M, Liao Q, Xu R, et al. Hepatitis C virus 3b strains in injection drug users in Guangdong Province, China, may have originated in Yunnan Province[J]. Arch Virol,2019,164(7):1761-1770.

[7] Lu L, Wang M, Xia W, et al. Migration patterns of hepatitis C virus in China characterized for five major subtypes based on samples from 411 volunteer blood donors from 17 provinces and municipalities[J]. J Virol,2014,88(13):7120-7129.

[8] 刘炜炜, 胡跃华, 于石成, 等. 中国大陆地区2008-2013年丙肝发病时空聚集性及社会经济影响因素[J]. 中国公共卫生,2016,32(4):482-487.

[9] 申恩瑞, 朱静, 何志乔, 等. 建水地区不同人群丙肝基因分型的流行情况[J]. 云南医药,2023,44(1):28-31.

[10] 陈友惠, 高建鹏, 王辉, 等. 昆明地区丙型肝炎病毒基因型分布特征的研究[J]. 现代医学,2021,49(7):747-750.

[11] Butsashvili M, Gvinjilia L, Kamkamidze G, et al. High sustained

viral response among HCV genotype 3 patients with advanced liver fibrosis: real-world data of HCV elimination program in Georgia[J]. BMC Res Notes,2020,13(1):332.

[12] Ran X, Xu Y, Wang Y, et al. Genotype 3 is linked to worse liver disease progression in hepatitis C patients even after SVR following DAA therapy[J]. Front Cell Infect Microbiol,2025,15:1510939.

[13] Siphepho PY, Liu YT, Shabangu CS, et al. The impact of steatosis on chronic hepatitis C progression and response to antiviral treatments[J]. Biomedicines,2021,9(10):1491.

[14] Prata TVG, Manchiero C, Dantas BP, et al. Effect of MTTP-493G/T, I128T, Q95H and Q244E polymorphisms on hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis[J]. Clinics,2022,77:100094.

[15] Zheng D, Liu X, Zeng W, et al. Association of hepatic steatosis and liver fibrosis with chronic obstructive pulmonary disease among adults[J]. Sci Rep,2024,14(1):10822.

[16] Magri M, Manchiero C, Prata T, et al. The influence of gene-chronic hepatitis C virus infection on hepatic fibrosis and steatosis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2020,97(2):115025.

[17] 董金玲, 谢志宏, 何杰, 等. 慢性丙型肝炎合并脂肪肝患者Sirt1和固醇调节元件结合蛋白表达及意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(6):577-584.

[18] 陈继梅, 李劲, 胡娅娴. 芜湖地区丙型肝炎病毒基因型分布与病毒载量及肝功能的关系[J]. 泰山医学院学报,2020,41(11):864-866.

[19] Bischoff J, Boesecke C, Ingiliz P, et al. Has increased rollout of direct acting antiviral therapy decreased the burden of late presentation and advanced liver disease in patients starting hepatitis C virus therapy in Germany?[J]. J Clin Gastroenterol,2020,54(2):192-199.

[20] Bouayad A, Laamiri FZ, Elmoumou L, et al. Prevalence of liver fibrosis and cirrhosis in 699 Moroccan patients with chronic hepatitis C[J]. Pan Afr Med J,2021,39:32.

[21] Huda N, Liu G, Hong H, et al. Hepatic senescence, the good and the bad[J]. World J Gastroenterol,2019,25(34):5069-5081.

[22] Deep A, Kumari S, Malakar S, et al. Risk factors for progressive fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C in India[J]. Cureus,2024,16(7):e64550.

[23] Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, et al. A novel noninvasive formula for predicting cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. PLoS One,2021,16(9):e0257166.

[24] Xiao S, Xie W, Zhang Y, et al. Changing epidemiology of cirrhosis from 2010 to 2019: results from the Global Burden Disease study 2019[J]. Ann Med,2023,55(2):2252326.

[25] Ou TY, Huy LD, Mayne J, et al. Global mortality of chronic liver diseases attributable to Hepatitis B virus and Hepatitis C virus infections from 1990 to 2019 and projections to 2030[J]. J Infect Public Health,2024,17(7):102443.

[26] Abulitifu Y, Lian J, Adilijiang M, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-velpatasvir in patients with cirrhosis associated with genotype 3 hepatitis C infection in Xinjiang, China[J]. Infect Drug Resist,2022,15:6463-6470.

[27] Loo JH, Xu W, Low JT, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 3 compensated cirrhosis: A meta-analysis[J]. World J Hepatol,2022,14(6):1248-1257.

[28] 张麒, 马臻. 丙型肝炎肝纤维化进展影响因素及标志物研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2024,18(1):1-6.

（收稿日期：2025-04-30）

（本文编辑：孙荣华）

李发英，马杰，于国英 . 755 例慢性丙型肝炎患者临床特征及进展为肝硬化的影响因素 [J/OL]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版),2025,19(5):279-287.