

· 综 述 ·

# 减少血液透析患者丙型肝炎感染的措施

任姜汶 综述,何娅妮 审核

(第三军医大学大坪医院/野战外科研究所肾内科,重庆 400042)

**关键词:** 肝炎, 丙型, 慢性; 输血; 流行病学

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)29-3007-03

病毒性肝炎是血液透析的严重并发症之一,维持性血液透析患者属肝炎病毒感染的高危人群,以往认为乙型肝炎是维持性血液透析患者的主要肝炎类型,但近 15 年来乙型肝炎的感染率大幅度下降,而丙型肝炎病毒感染日益受到重视,现将其基本特征和防护措施总结如下。

## 1 血液透析患者丙型肝炎感染的流行病学特征

丙型肝炎(Hepatitis C virus, HCV)是维持性血透患者中最为常见的感染性疾病之一。血透患者 HCV 感染发生率比普通人群高 5 倍<sup>[1]</sup>。世界范围内,各个国家血液透析(HD)患者 HCV 血清学阳性发生率各异,文献报道为 1.9%(斯洛文尼亚人,1999)至 80%(塞内加尔,2001)<sup>[2]</sup>,荷兰 3.4%<sup>[3]</sup>、英国 4%<sup>[4]</sup>、德国 6.1%<sup>[5]</sup>、比利时 6.8%<sup>[6]</sup>、美国 7%~23.3%<sup>[7-11]</sup>、希腊 10%~29%<sup>[12-14]</sup>、瑞典 11%<sup>[15]</sup>、法国 16.3%<sup>[16]</sup>、利比亚 20.5%<sup>[17]</sup>、意大利 22.5%~32.1%<sup>[18-19]</sup>、波斯尼亚和黑塞哥维那 59%<sup>[20]</sup>、科威特 71%<sup>[4]</sup>。在中国上海,血液透析(血透)患者 HCV 患病率 14%<sup>[21]</sup>。1998~2006 年,美国血液净化中心曾 4 次发生 HCV 感染爆发,发生率为 7%~23.3%<sup>[7-11]</sup>。中国卫生部 2003 年通报,某省血液净化中心 47 名患者 20 名感染 HCV。抗 HCV 抗体阴性而 RT-PCR 检测 HCV-RNA 阳性被定义为隐匿性 HCV 感染。研究表明血液净化中心隐匿性 HCV 发生率可高达 45%,但目前尚无大样本多中心隐匿性 HCV 的流行病学数据。

HCV 与其他 RNA 病毒一样,在复制过程中发生突变导致了基因的异质性,HCV 有 6 种基因型,70 多种亚型,这种变异的结果使其不能被本来存在的抗体识别,从而导致 HCV 的持续感染,而且在自然感染后也不能避免再感染。由于 HCV 的异质性,HCV 疫苗的研发也一直不尽如人意,这使 HCV 感染的高危人群缺乏有效的预防措施。此外,尿毒症患者感染 HCV 后病情进展更快,约 20%左右的慢性 HCV 感染患者将会发生肝纤维化,4%~5%的患者发展为肝细胞癌,使血透患者生活质量下降和肾移植患者存活率降低,血透患者感染 HCV 后死亡风险性较未感染 HCV 的患者高 1.4 倍。因此,HCV 感染仍然是血液净化中心应高度重视的问题。

## 2 血液透析患者丙型肝炎病毒传播的危险因素和主要途径

HCV 感染的途径除了经输血途径以外,主要为经皮肤、黏膜、血液和体液接触,如性生活,注射途径等。世界范围内多次血液净化中心 HCV 爆发中,慢性 HCV 感染患者都被证实为病毒传播的来源。分子检测证实慢性 HCV 患者与机会感染 HCV 的透析患者病毒基因序列一致,表明 HCV 阴性 HD 患者与慢性 HCV 感染患者间的密切接触是 HCV 传播的主要原因。研究发现,在慢性 HCV 患者治疗之后立即在同一台透析机上为下一位患者进行治疗,后者感染 HCV 的风险性增高 2.6 倍。透析预后与实践研究(DOPPS)的结果表明,透析龄、黑人、男性、糖尿病、肾移植、乙型肝炎患者和药物滥用等是血透患者感染 HCV 的主要危险因素。透析龄是 HCV 血清学阳

性的危险因素,透析龄大于 3 年的患者,感染 HCV 的风险性增加 5.4 倍<sup>[22]</sup>,是否对医护人员进行严格的感染控制训练与 HCV 传播的风险性密切相关。研究还发现,在透析时接受静脉注射促红素的患者感染 HCV 的风险性增加 2.7 倍。

血液净化中心 HCV 的传播途径包括:(1)透析装置污染。理论上,HCV 感染患者 HCV 可穿透透析器膜污染引流管和透析液回路,造成其他透析患者感染,这种传播方式需要第二轮透析时出现反超滤才有可能发生。由于 HCV 病毒直径 40~60 nm,显著大于多数透析器孔径(7 nm),通常情况下这种污染不会发生,除非透析器破膜或透析期间透析膜微结构或孔径发生变化,或者 HCV-RNA 片段可以导致 HCV 污染,因此反超滤液和透析液造成 HCV 污染的观点尚未达成一致意见。有文献报道抗 HCV 抗体阴性的患者在共用 HCV 患者血透机后抗 HCV 抗体转为阳性,故目前认为,透析机器内部回路污染可能是 HCV 传播的途径之一。(2)透析器复用。在透析器清洗过程中未严格按照标准清洗流程,或血液净化中心未设立阳性清洗间都可造成 HCV 交叉污染。(3)医务人员和操作相关的污染。一项研究发现,在血液净化中心采集的 740 个标本中,可检出血红蛋白的标本占 11%,可检出 HCV-RNA 的标本占 7%<sup>[23]</sup>,说明血液净化中心是血液和 HCV 污染的高危环境。研究还发现,血液净化中心严格遵守患者诊疗和护理后进行手清洁消毒的医护人员比例为 35%~39%,立即脱去手套的比例为 29%~37%,护/患比例过低是手消毒比例低和环境血红蛋白检出率高的独立危险因素<sup>[23]</sup>。因此,血液净化中心透析设备消毒不严、护/患比例低、医护人员对肝炎病毒防控规范的了解不够和执行不力而导致患者护理环境或医疗器械的血液污染是 HCV 爆发的主要原因。在感染监控检查中常见的问题包括未坚持常规对透析操作台和机器表面进行擦拭消毒,护士在可能被污染的区域(如移动推车或透析操作台)而不是在清洁的药物配置间准备静脉注射的药品,使用同一个移动推车分发清洁和污染护理物品,使用同一个药品推车准备静脉注射用药,使用同一个 EPO 安瓿给多个患者注射。HCV 室温下可在物体表面存活至少 48 h,透析用污物桶(收集血-污染液体)未及时清空,机器或所有可能被血渍污染的区域未及时消毒都可导致 HCV 在血液净化中心传播。医护人员未严格执行手的清洁消毒以及诊疗活动后未及时更换手套都可能成为 HCV 传播的媒介。此外,一项回顾性研究发现,出国旅游的 HD 患者在 HCV 感染率较高的贫穷国家血液净化中心接受透析治疗是感染 HCV 的途径之一,并可能作为传染源导致患者居住地血液净化中心的输入性 HCV 传播<sup>[24]</sup>。

## 3 减少血液透析患者丙型肝炎感染的措施

### 3.1 强化医务人员对肝炎病毒感染途径及危害性的认识和防范意识

进入血液净化中心工作的医务人员应进行有针对性的强化岗前训练,应定期(半年至 1 年)监测肝炎病毒标志物,具有传染性的医务人员应调离透析中心,防止交叉感染。对乙

型肝炎检测阴性的透析室工作人员应当预防性接种乙型肝炎疫苗。工作人员进入透析室内应着工作服,穿专用工作鞋,戴帽子口罩,严格执行无菌操作。使用一次性注射器、穿刺针及血管路。接触患者时应戴手套,由于手套可通过接触被阳性患者的血污染的表面而被污染,故给患者穿刺前,不应接触任何环境表面;另外,每穿刺一个患者必须更换一副手套,以避免交叉感染。对照研究证实透析护士的手在病毒交叉感染和传播中的作用,提出透析护士勤换手套具有重要的隔离保护意义。有研究发现<sup>[25]</sup>,在严格执行防护措施的情况下,血液透析室工作人员尤其是接触 HCV 阳性患者的工作人员手上仍可存在 HCV-RNA,因此应避免医护人员在隔离区和非隔离区之间相互流动。

**3.2 强化血液透析 HCV 阳性患者的监控、隔离和治疗** 新患者进入透析治疗时常规监测丙型肝炎和乙型肝炎感染情况(建议同时查血清乙型肝炎 5 项和 HBV-DNA,抗-HCV 和 HCV-RNA 检测),若已有 HCV 感染的患者应与没有感染的患者分开透析以免交叉感染。同时感染 HBV 和 HCV 的患者也应该分开透析及专用透析机;对于肝炎病毒感染患者应使用专用的医疗器具,如血压表、听诊器、止血带、止血钳等。非一次性用品每次使用前均应清洗或消毒。提倡透析器、管路一次性使用,如需重复使用必须严格遵循相关的复用程序。对 HCV 感染的血透患者给予  $\alpha$ -干扰素抗病毒治疗,HCV 基因型为 1b 型的患者对抗病毒疗法反应欠佳<sup>[26]</sup>。

**3.3 严格执行环境隔离消毒制度** 严格按隔离区、半隔离区、非隔离区来安置患者,规范化安排工作程序,尽量减少人员不必要的走动,禁止家属和非工作人员进入血液透析室;严格区分清洁区(处理和存储药物)和污染区(处理血标本、使用后的透析器等)以减少污染。在两班血液透析之间和透析结束后,清洁和消毒透析单元,包括器械、共同使用的小桌、地面、桌面和透析机,尤其注意消毒透析机控制面板以及经常接触的可能被血液污染的表面;及时更换床单、被罩。并要开窗通风,定时紫外线消毒空气,对污染物要及时妥善处理。

#### 参考文献:

- [1] Thompson ND, Novak RT, Datta D, et al. Hepatitis C Virus Transmission in Hemodialysis Units; Importance of Infection Control Practices and Aseptic Technique. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2009, 30(9):900-903.
- [2] Seyed-Moayed Alavian. A shield against a monster; hepatitis C in hemodialysis patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(6):641-646.
- [3] Schneeberger PM, Keur I, van Loon AM, et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands; a nationwide prospective study [J]. *J Infect Dis*, 2000, 182(5):1291-1299.
- [4] Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units—a review [J]. *Rev Med Virol*, 1999, 9(2):101-109.
- [5] Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients; a multicentre study in 2796 patients [J]. *Gut*, 2002, 51(3):429-433.
- [6] Jadoul M, Poignet JL, Geddes C, et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis; European multicentre study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(4):904-909.
- [7] Kelley VA, Everett-Kitchens J, Brannon LE, et al. Lack of seronegative hepatitis C virus infections in patients with chronic renal failure [J]. *Transplantation*, 2002, 74(10):1473-1475.
- [8] Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(2):290-300.
- [9] Saab S, Martin P, Brezina M, et al. Serum alanine aminotransferase in hepatitis c screening of patients on hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(2):308-315.
- [10] Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(5):1584-1593.
- [11] Sivapalasingam S, Malak SF, Sullivan JF, et al. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2002, 23(6):319-324.
- [12] Rigopoulou EI, Stefanidis I, Liaskos C, et al. HCV-RNA qualitative assay based on transcription mediated amplification improves the detection of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis; results from five hemodialysis units in central Greece [J]. *J Clin Virol*, 2005, 34(1):81-85.
- [13] Garinis G, Spanakis N, Theodorou V, et al. Comparison of the enzyme-linked immunosorbant assay III, recombinant immunoblot third generation assay, and polymerase chain reaction method in the detection of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 1999, 13(3):122-125.
- [14] Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A, et al. Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(2):334-343.
- [15] Almroth G, Ekermo B, Mansson AS, et al. Detection and prevention of hepatitis C in dialysis patients and renal transplant recipients. A long-term follow up (1989-January 1997) [J]. *J Intern Med*, 2002, 251(2):119-128.
- [16] Salama G, Rostaing L, Sandres K, et al. Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units; a multicenter study [J]. *J Med Virol*, 2000, 61(1):44-51.
- [17] Daw MA, Elkaber MA, Drah AM, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among different populations of relative and attributable risk [J]. *Saudi Med J*, 2002, 23(11):1356-1360.
- [18] Lombardi M, Cerrai T, Geatti S, et al. Results of a national epidemiological investigation of HCV infection in dialysis patients [J]. *Edna Erca J*, 1999, 25(3):38-42.
- [19] Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(5):1004-1010.
- [20] Ahmetagi S, Muminhodzi K, Cickusi E, et al. Hepatitis C infection in risk groups [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2006, 6(4):13-17.
- [21] Johnson DW, Dent H, Yao Q, et al. Frequencies of hepati-

tis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries; analysis of registry data [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (5): 1598-1603.

[22] Thongsawat S, Maneekarn N, Kuniholm MH, et al. Occult hepatitis C virus infection during an outbreak in a hemodialysis unit in thailand [J]. *J Med Virol*, 2008, 80(5): 808-815.

[23] Girou E, Chevaliez S, Challine D, et al. Determinant roles of environmental contamination and noncompliance with standard precautions in the risk of hepatitis C virus transmission in a hemodialysis unit [J]. *Clin Infect Dis*, 2008,

47(5):627-633.

[24] Bhattacharya S, Price N, Boxall E, et al. Holiday haemodialysis and imported hepatitis C virus infection; a series of sixteen cases in two large haemodialysis units [J]. *J Clin Virol*, 2009, 45(4):296-299.

[25] 陈江华. 降低透析患者乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染率: 重视院内交叉感染的预防 [J]. *中国血液净化*, 2008, 7(10):523-525.

[26] 屠秋梯, 赵湘. 血液透析患者乙型肝炎及丙型肝炎感染的预防和治疗 [J]. *中国血液净化*, 2008, 7(10):561-564.

(收稿日期: 2011-04-25 修回日期: 2011-05-20)

· 综 述 ·

## 细胞因子基因单核苷酸多态性与乙型肝炎临床转归的关系

潘 菁 综述, 张莉萍 审校

(重庆医科大学第一附属医院检验科 400016)

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 细胞因子类; 多态性, 单核苷酸

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)29-3009-03

乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)感染与慢性乙型肝炎、肝硬化、原发性肝癌密切相关。我国是乙型肝炎的高流行区, 现有慢性 HBV 感染者约 9 300 万人, 其中慢性乙型肝炎患者约 2 000 万例<sup>[1]</sup>。乙型肝炎病毒感染机体后, 大部分被感染者可自发清除病毒, 仅 5%~10% 的被感染者发展为慢性乙型肝炎。不管是病毒因素, 还是宿主因素, 最终都是通过影响患者免疫系统对病毒的免疫应答反应而影响乙肝的临床转归, 而免疫应答状态主要由宿主的遗传因素决定。在 HBV 感染中细胞因子主要通过直接抑制病毒复制和间接调节宿主免疫应答的方式发挥作用。细胞因子基因多态性, 表现为单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNP), SNP 是指出现在基因序列中特定位置的单个核苷酸的置换。近来, 宿主免疫相关的遗传基因多态性与 HBV 感染和临床转归的联系日益引起研究者的兴趣。与乙型肝炎病毒感染及预后密切相关的基因有: 人类白细胞抗原 HLA I 类及 II 类基因、II 类反式激活子 C II TA(Class II Transactivator)<sup>[2]</sup>、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(Cytotoxic T lymphocyte antigen-4; CTLA-4)<sup>[3]</sup>、细胞因子基因、趋化因子 CCR5<sup>[4]</sup>、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP1)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer immunoglobulin-like receptor, KIR)、甘露糖结合凝集素(Mannose-binding lectin, MBL)<sup>[5]</sup>、细胞程序性死亡基因 PD-1(programmed cell death-1)以及维生素 D 受体<sup>[6]</sup>。本文将主要就肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、干扰素(interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )和干扰素受体基因等主要细胞因子基因多态性与乙型肝炎临床转归的关系进行综述。

### 1 TNF- $\alpha$ 基因多态性对乙型肝炎发展的影响

TNF- $\alpha$  主要由单核-巨噬细胞分泌, 在有病毒复制的乙型肝炎患者中含量升高<sup>[7]</sup>, 其编码基因位于人 6 号染色体, 长约  $2.76 \times 10^3$ , 由 4 个外显子和 3 个内含子组成, 多个位点均存在单核苷酸多态性, 如 TNF- $\alpha$ -238 G/A、-308 G/A、-857 C/T、-863 C/A、-1031 T/C、TNF- $\beta$ +249 A/G、-252 G/A、329 A/G、+365 C/G、+720 C/A 和 804C/A 等。其中, TNF- $\alpha$

启动子区 -308G $\rightarrow$ A 和 -238G $\rightarrow$ A 的基因变异被证明可影响 TNF- $\alpha$  表达, 与 HBV 感染和临床转归密切相关: Hohler 等<sup>[8]</sup>对高加索人群的研究表明, TNF- $\alpha$ -238G/A 基因型在慢性 HBV 感染者中出现的频率高于急性感染、健康对照组, 而 -308 G/A 等位基因在各组分布差异无统计学意义, 认为 TNF- $\alpha$  基因启动子 -238 位点多态性影响 TNF- $\alpha$  基因转录和分泌; Basturk 等<sup>[9]</sup>对土耳其人群研究表明, TNF- $\alpha$ -308 G/G 在慢性乙肝及携带者中的出现频率明显高于健康对照组; Akkiz 等<sup>[10]</sup>研究表明, TNF- $\alpha$ -308 位点 G 等位基因与肝癌的发生有关; Kim 等<sup>[11]</sup>报道, HBV 感染患者中 -308A 等位基因(-308A/G 或 A/A)或缺失 -863A 等位基因(-863C/C)与 HBV 的清除强相关, 其中 -308A 可上调 TNF 转录活性, 而 -863A 可下调 TNF 转录活性进而使 TNF- $\alpha$  血清水平下降。单倍型分析显示, TNF- $\alpha$  单倍型 1(-1031T; -863C; -857C; -308G; -238G; -163G)及单倍型 2(-1031C; -863A; -857C; -308G; -238G; -163G)与 HBV 清除和保护性抗体产生显著相关; 而 Suneetha 等<sup>[12]</sup>对印度人群的研究发现, TNF- $\alpha$ -308 基因多态性在健康者和慢性乙肝患者的分布差异无统计学意义; Miyazoe 等<sup>[13]</sup>报道在日本人群中 TNF- $\alpha$  基因启动子多态性与 HBV 慢性感染无相关性; González 等<sup>[14]</sup>研究表明, TNF- $\alpha$ -308 位点发生 G $\rightarrow$ A 转换后, TNF- $\alpha$  基因转录增加, 机制研究表明, AP-2 可通过识别包含 TNF- $\alpha$ -308 的一段 10 bp 的 DNA 片段对 TNF 转录起抑制作用, G 等位基因可被 AP-2 识别; 而 G $\rightarrow$ A 替换后则不能被 AP-2 识别, 从而上调 TNF- $\alpha$  启动子活性和转录水平, 即 TNF- $\alpha$ -308 基因多态性可能通过影响 AP-2 与 TNF 基因启动子的结合而调节其转录。而 TNF- $\alpha$  基因多态性与肝脏疾病的严重程度、干扰素或干扰素和利巴韦林联合治疗应答反应、核苷类似物治疗反应是否存在相关性仍在讨论中。

### 2 IL-10 基因多态性对乙型肝炎发展的影响

IL-10 是由单核巨噬细胞及 T、B 淋巴细胞等多种细胞产生的一种具有强效抗炎效应的免疫抑制因子, 可降低血清中 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  等细胞因子水平, 可能对病毒性肝炎引起的