

丙型肝炎病毒感染与脑出血的关系研究

袁磊

【摘要】 目的 探讨丙型肝炎病毒 (HCV) 感染与脑出血的关系。方法 选取 2010—2015 年在河南省南阳市第二人民医院神经内科住院治疗的 342 例患者, 根据脑出血发生情况分为脑出血组 64 例与非脑出血组 278 例。根据既往文献报道及临床经验筛选脑出血的相关因素, 并分析 HCV 感染与脑出血的关系。结果 两组患者性别、年龄、吸烟率、饮酒率及冠心病、心房颤动、颅内动脉狭窄发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 脑出血组患者高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症及 HCV 感染发生率高于非脑出血组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 高血压 [$OR = 4.163, 95\% CI (1.174, 15.870), P = 0.023$]、糖尿病 [$OR = 4.578, 95\% CI (1.366, 15.482), P = 0.012$]、高同型半胱氨酸血症 [$OR = 4.382, 95\% CI (1.325, 16.738), P = 0.018$] 及 HCV 感染 [$OR = 3.306, 95\% CI (1.028, 10.605), P = 0.015$] 是脑出血的独立危险因素。结论 HCV 感染是脑出血的独立危险因素, 其可能在脑出血的发生和发展过程中发挥着重要作用。

【关键词】 丙型肝炎; 脑出血; 感染; 血管炎

【中图分类号】 R 512.63 R 743.34 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.08.007

袁磊. 丙型肝炎病毒感染与脑出血的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (8): 29-31. [www.syxnf.net]

YUAN L. Relationship between HCV infection and cerebral hemorrhage [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (8): 29-31.

Relationship between HCV Infection and Cerebral Hemorrhage YUAN Lei. *The Fourth Department of Neurology, the Second People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China*

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between HCV infection and cerebral hemorrhage. **Methods** From 2010 to 2015, a total of 342 patients were selected in the Department of Neurology, the Second People's Hospital of Nanyang, and they were divided into A group (with cerebral hemorrhage, $n = 64$) and B group (without cerebral hemorrhage, $n = 278$) according to the incidence of cerebral hemorrhage. According to the published reports and clinical experience, related factors of cerebral hemorrhage were collected, and the relationship between HCV infection and cerebral hemorrhage was analyzed. **Results** No statistically significant differences of gender, age, smoking rate, drinking rate, incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation or intracranial arterial stenosis was found between the two groups ($P > 0.05$), while incidence of hypertension, diabetes, hyperlipidaemia, hyperhomocysteinemia and HCV infection of A group was statistically significantly higher than that of B group, respectively ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that, hypertension [$OR = 4.163, 95\% CI (1.174, 15.870), P = 0.023$], diabetes [$OR = 4.578, 95\% CI (1.366, 15.482), P = 0.012$], hyperhomocysteinemia [$OR = 4.382, 95\% CI (1.325, 16.738), P = 0.018$] and HCV infection [$OR = 3.306, 95\% CI (1.028, 10.605), P = 0.015$] were risk factors of cerebral hemorrhage. **Conclusion** HCV infection is one of risk factors of cerebral hemorrhage, which may play an important role in the genesis and development of cerebral hemorrhage.

【Key words】 Hepatitis C; Cerebral hemorrhage; Infection; Vasculitis

脑出血是导致患者偏瘫及死亡的主要原因之一, 血管炎、血管壁平滑肌细胞增生及凋亡、血管壁膨胀及微动脉瘤形成^[1]、继发性微动脉瘤破裂是脑出血患者的主要病理改变。高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、心房颤动、高同型半胱氨酸血症等均可诱发脑血管壁病

变, 进而导致脑出血^[2]。既往研究表明, 慢性炎症在脑动脉扩张及微动脉瘤形成过程中发挥着重要作用^[3-4]; 包括人类免疫缺陷病毒 (HIV)、水痘带状疱疹病毒 (VZV) 等在内的病毒感染所致的脑动脉慢性血管炎与脑出血的发生有关^[5-6]。近年研究表明, 丙型肝炎病毒 (HCV) 感染患者具有潜在的凝血功能障碍及血管脆性增加等发生风险, 且多数 HCV 感染患者伴有持续性免

疫反应，并可能通过直接损伤神经元或间接免疫介导机制而引发脑出血。本研究旨在探讨 HCV 感染与脑出血的关系，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2010—2015 年在河南省南阳市第二人民医院神经内科住院治疗的患者 342 例，根据脑出血发生情况分为脑出血组 64 例与非脑出血组 278 例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准：(1) 年龄 18 ~ 80 岁；(2) 发病 24 h 内就诊；(3) 符合第四届全国脑血管疾病会议修订的脑出血诊断标准，并经颅脑 CT/MRI 检查确诊。排除标准：(1) 伴意识障碍者；(2) 既往有脑卒中病史者；(3) 伴严重心、肺、肝、肾疾病者；(4) 创伤性脑出血者。

1.3 观察指标 根据既往文献报道及临床经验筛选脑出血的相关因素，包括性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、心房颤动、高同型半胱氨酸血症、颅内动脉狭窄、HCV 感染等。

1.4 HCV 感染诊断标准 结合肝炎常规诊断指标〔如丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 等〕及临床症状、体征进行诊断，并经反转录 - 聚合酶链式反应 (RT-PCR) 检测 HCV RNA 阳性 and/或酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测抗 - HCV 阳性。

1.5 HCV 检测用仪器及试剂 Rayto RT - 2100C 酶标仪、Takara 梯度 PCR 分析仪、eppendorf 5415D 型离心机、DY - 1 型电泳仪、Rayto RT - 2600C 洗板机、ZF 型紫外透射仪；抗 - HCV 试剂盒由北京万泰生物有限公司提供，HCV RNA PCR 检测试剂盒由上海中亚生物基因研究所提供。检测方法：采集两组患者空腹静脉血 2 ml，分离血清以检测 HCV；采用 ELISA 检测抗 - HCV，严格按照试剂盒说明书进行操作及判定结果；采用 RT-PCR 检测 HCV RNA，即根据操作说明于 0.5 ml 离心管中将待测血清与 HCV 反应液混合、离心，提取总 RNA，之后加入 HCV 反应液及反转录 (RT) 酶以合成 cDNA，再加入 HCV 反应液及 Taq 酶并置于聚合酶链式反应 (PCR) 仪中扩增，将 PCR 产物电泳 30 min 并置于暗室中，采用紫外透射仪进行观察及结果判定^[7-8]。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用两独立样本 *t* 检验；计数资料以百分数表示，采用 χ^2 检验；脑出血影响因素的分析采用多因素 logistic 回归分析，计算 OR 及其 95% CI。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 两组患者性别、年龄、吸烟率、饮酒率及冠心病、心房颤动、颅内动脉狭窄发生率比较，差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)；脑出血组患者高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症及 HCV 感染发生率高于非脑出血组，差异均有统计学意义 (*P* < 0.05，见表 1)。

2.2 多因素分析 以单因素分析结果中差异有统计学意义的指标为自变量〔赋值：高血压 (无 = 0，有 = 1)、糖尿病 (无 = 0，有 = 1)、高脂血症 (无 = 0，有 = 1)、高同型半胱氨酸血症 (无 = 0，有 = 1)、HCV 感染 (无 = 0，有 = 1)〕，以脑出血为因变量 (赋值：无 = 0，有 = 1) 进行多因素 logistic 回归分析，结果显示，高血压〔OR = 4.163, 95% CI (1.174, 15.870), *P* = 0.023〕、糖尿病〔OR = 4.578, 95% CI (1.366, 15.482), *P* = 0.012〕、高同型半胱氨酸血症〔OR = 4.382, 95% CI (1.325, 16.738), *P* = 0.018〕及 HCV 感染〔OR = 3.306, 95% CI (1.028, 10.605), *P* = 0.015〕是脑出血的独立危险因素。

3 讨论

既往研究证实，病毒感染 (如 HIV、VZV 感染) 与自身免疫性疾病〔如系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿关节炎 (RA)〕患者脑出血发生率较高^[9-10]。近年研究表明，HCV 感染可能导致脑动脉持续性血管炎性病理改变，进而引发脑出血，且大部分血管炎与免疫系统异常有关^[11]。在原发性混合型冷球蛋白血症患者中，HCV 感染可通过促进血管内皮生长因子、干扰素 γ (IFN- γ)、白介素 2 (IL-2)、白介素 17 (IL-17)、白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等致炎细胞因子的生成而引发白细胞碎裂性血管炎、嗜酸性细胞性血管炎、结节性多动脉炎及淋巴瘤样肉芽肿^[12-13]，最终导

表 1 脑出血影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis on influencing factors of cerebral hemorrhage

观察指标	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟 [n(%)]	饮酒 [n(%)]	高血压 [n(%)]	冠心病 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	高脂血症 [n(%)]	心房颤动 [n(%)]	高同型半胱 氨酸血症 [n(%)]	颅内动 脉狭窄 [n(%)]	HCV 感染 [n(%)]
脑出血组	64	31/33	61.5 ± 11.2	16(25.0)	15(23.4)	42(65.6)	13(20.3)	18(28.1)	25(39.1)	6(9.38)	20(31.3)	12(18.8)	4(6.25)
非脑出血组	278	131/147	60.6 ± 8.5	68(24.5)	63(22.7)	121(43.5)	61(21.9)	50(18.0)	74(26.6)	22(7.91)	42(15.1)	45(16.2)	6(2.16)
$\chi^2(t)$ 值		0.006	-0.057 ^a	0.183	0.176	0.007	0.142	2.886	0.183	0.014	0.316	0.316	0.183
<i>P</i> 值		0.738	0.953	0.657	0.489	0.001	0.698	0.006	0.001	0.806	< 0.001	0.578	0.001

注：^a 为 *t* 值；HCV = 丙型肝炎病毒

致血管内膜增厚和白细胞浸润、内膜增生叠加动脉粥样硬化、中膜坏死并瘢痕形成及外膜纤维化、动脉瘤形成等。因此, HCV 感染与脑出血的关系成为当前临床研究热点之一。

在合并 HCV 感染的脑出血患者血液中可检测到高水平的免疫复合物(如 HCVAg); 免疫复合物介导的组织损伤可参与多种类型的血管炎发病过程, 并可与其他免疫损伤机制相叠加。免疫复合物可沉积于血管内膜上, 导致变态反应性血管炎。目前研究认为, HCV 感染引起的自身免疫反应是导致脑出血的主要机制, 而 HCV 相关性慢性肝损伤、肝硬化、肝细胞癌等可能通过损伤机体凝血功能等而进一步增加脑出血的发生风险。本研究结果显示, 脑出血组患者高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症及 HCV 感染发生率高于非脑出血组; 多因素 logistic 回归分析结果显示, 高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症及 HCV 感染是脑出血的独立危险因素, 与多数文献报道结果一致^[8]。

血管内皮细胞是系统性血管炎的靶器官^[14-15], 其在维持促凝-抗凝机制平衡、调节血管内外物质交换及血细胞黏附中发挥着重要作用。抗血管内皮细胞抗体可通过上调内皮细胞黏附分子的表达及促进白介素的产生等而影响凝血因子Ⅲ、因子Ⅶ及血管性血友病因子(vWF) 等的合成及分泌, 进而诱导内皮细胞黏附分子、炎性细胞因子的产生及细胞凋亡等, 最终造成血管内皮功能损伤^[14]。此外, 抗血管内皮细胞抗体还可增强白细胞对内皮细胞的细胞毒作用及抗体依赖性细胞毒作用, 而内皮细胞受 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 等影响会增加表面抗原的表达, 继而与抗体发生作用^[14]。HCV 感染患者常可检测到过度表达的抗内皮细胞抗体, 因此, HCV 感染引起的血管内皮细胞功能损伤也可能是其导致脑出血的机制之一。

综上所述, HCV 感染是脑出血的独立危险因素, 其可能在脑出血的发生和发展过程中发挥着重要作用, HCV 感染可增加脑出血的发生风险, 对于 HCV 感染患者, 临床医生应提高警惕, 及时采取有效的干预措施预防脑出血的发生。但本研究纳入的观察指标有限, 而相关研究报道较少, 借鉴参考价值有限, 因此 HCV 感染引起脑出血的发生机制尚不明确, 仍需在今后的研究中进一步探讨。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SUTHERLAND G R, AUER R N. Primary intracerebral hemorrhage [J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13 (5): 511-517.
- [2] TELMAN G, HLEBTOVSKY A, SPRECHER E, et al. Ethnic disparities in first primary intracerebral hemorrhage in northern Israel [J]. *Neuroepidemiology*, 2010, 34 (4): 208-213.

文献链接:

TSENG 等 2015 年 11 月发表在 *Medicine* (Baltimore) 杂志上的一项研究应用多变量 COX 回归分析评估 HCV 感染者脑出血发生风险, 其研究对象来源为台湾国家健康保险数据中 2000—2010 年诊断为 HCV 感染的患者, 共包括 9 023 例患者, 结果显示轻度和重度 HCV 感染患者发生脑出血的校正 HR 值分别为 1.66 [95% CI (1.21, 2.30)] 和 2.12 [95% CI (1.47, 3.06)], 严重 HCV 感染患者脑出血发生风险明显升高 (正文链接: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26579831#>)。

- [3] LI J J, NIE S P, QIAN X W, et al. Chronic inflammatory status in patients with coronary artery ectasia [J]. *Cytokine*, 2009, 46 (1): 61-64.
- [4] NICHOLS L, LAGANA S, PARWANI A. Coronary artery aneurysm: a review and hypothesis regarding etiology [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132 (5): 823-828.
- [5] NAGEL M A, MAHALINGAM R, COHRS R J, et al. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2010, 10 (2): 105-111.
- [6] DOBBS M R, BERGER J R. Stroke in HIV infection and AIDS [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7 (10): 1263-1271.
- [7] 高华, 崔冰, 陈静. PCR 与 ELISA 技术在输血前 HCV 检测中的联合应用 [J]. *北京医学*, 2007, 29 (6): 375-376.
- [8] 李育芬, 楚承霞, 杨颖. HCV 检测方法研究进展及其临床意义 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23 (5): 1342-1344, 1221.
- [9] EMSLEY H C, TYRRELL P J. Inflammation and infection in clinical stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22 (12): 1399-1419.
- [10] 李强, 李杰, 桑锋, 等. HIV 感染者和 AIDS 患者外周血 T 淋巴细胞活化亚群与病毒载量的相关性 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (8): 869-872.
- [11] 曾长玉, 张静, 陈学玲, 等. HIV 感染者早期抗病毒治疗 CD4⁺ T 淋巴细胞水平变化研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (8): 873-876.
- [12] 朱平. 血管炎诊治和研究进展 [J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12 (5): 5-9.
- [13] 段晓星, 常永丽, 智淑清, 等. 老年 ANCA 相关小血管炎 40 例临床特点分析 [J]. *疑难病杂志*, 2013, 12 (7): 544-545.
- [14] 白彩琴, 虞伟. 系统性血管炎: 特征、发病机制与实验室诊断 [J]. *临床检验杂志*, 2011, 29 (6): 456-459.
- [15] 王志庆. 复方血栓通胶囊治疗高龄急性脑梗死的临床疗效及其对血管内皮细胞功能的影响 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23 (8): 114-117.

(收稿日期: 2016-03-16; 修回日期: 2016-07-18)

(本文编辑: 鹿飞飞)