

输血与丙型肝炎关系的前瞻性研究^①

崇雨田^② 彭文伟 姚集鲁

(中山医科大学附属第三医院传染病科; 广州, 510630)

摘要 对 52 例输血前无丙型肝炎的受血者及 30 例无输血的对照组随访检测 ALT 抗-HCV HCV RNA 等项目, 进行输血后 HCV 感染的前瞻性研究。结果显示, 52 例受血者中有 9 例符合输血后丙型肝炎的诊断, 发生率为 17.3%, 而对照组 30 例无 1 例感染丙型肝炎病毒 (HCV), 两组有统计学差异 ($P = 0.02 < 0.05$), 且趋势检验 $\chi^2 = 16.67, P < 0.005$, 提示输血传播丙型肝炎仍相当常见, 本研究还观察到输血量越大感染丙型肝炎的机会越高。9 例输血后丙型肝炎中的 8 例经 1 年随访, 均转为慢性肝炎, 反映丙型肝炎慢性化机率高。对导致 9 例输血后丙肝的献血员血清标本 (45 份) 用第 2 代 ELISA 法检测抗-HCV, 结果 1 份可疑阳性, 44 份阴性。用反转录 PCR 法检测 HCV RNA, 12 份阳性, 33 份阴性。表明目前用于筛选献血员的抗-HCV 方法尚不够灵敏, 尚不足以筛去有可能导致 HCV 传播的供血, 因此, 避免不必要的输血以预防输血后丙型肝炎的发生仍然是应强调的原则。

主题词 输血 副作用; 肝炎, 丙型 病因学; 前瞻性研究

中图分类号 R 512.63

自从采用 HBsAg 及 ALT 筛检献血员以来, 输血后肝炎, 尤其是输血后乙型肝炎的发生率已明显下降, 随之而来, 输血后丙型肝炎成为输血后肝炎的突出问题。1989 年美国 Chiron 公司对丙型肝炎病毒 (HCV) 特异性 cDNA 的克隆成功, 使临床检测 HCV 感染成为可能^[1,2]。虽目前已采用抗-HCV 筛选献血员, 但输血后丙型肝炎仍有发生, 而且人们对丙型肝炎的发病情况、自然病程等了解不足。本研究采用前瞻性研究方法, 观察了 52 例受血者并随访 1 年, 目的在于了解输血后丙型肝炎发生的机率, 其原因何在, 以及 HCV 感染后近期转归, 为进一步防治输血后丙型肝炎提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

1994 年 10 月~ 1995 年 1 月在本院外科、妇科输血的住院患者为受血组, 选择同一时间外科、妇科的非输血病人作为对照组。受血组及对照组符合以下条件: ① 既往无输血、献血及输血制品史; ② 输血前 ALT 正常; ③ 输血前抗-HCV 及 HCV RNA 均阴性。

1.2 研究方法

受血者于输血前和输血后 1, 2, 3, 6, 12 月随访

采血, 每次采血 8 mL, 所有标本即时送检丙氨酸转氨酶 (ALT), 总胆红素 (TBIL), A/G, HBsAg 抗-HBs 抗-HBc, HCV RNA, 剩余血清放 -20℃ 冻存备检, 统一检测抗-HCV。收集受血者所输用的血液之献血员血清, 置 -20℃ 备检。

1.3 检测方法

ALT 用改良赖氏法测定 (≥ 40 U/L 为异常), HBsAg 抗-HBs 抗-HBc 与抗-HCV 均用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 方法检测, HCV RNA 采用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 技术检测^[3,4]。试剂均为卫生部批准生产的国产合格试剂, 按各自说明书要求操作和制定结果。

1.4 诊断标准

输血半个月以后, 出现乏力、纳差等症状, ALT ≥ 40 U/L, 而且抗-HCV 阳性或 (和) HCV RNA 两次阳性者, 诊断为输血性丙型肝炎。

2 结果

2.1 观察对象基本情况

52 名受血者, 年龄 5~69 岁, 年龄中位数为 40 岁, 男女各 26 人。输血前检测 ALT 正常, 抗-HCV 及 HCV RNA 均阴性, 有 6 人输血前检测 HBsAg 阳

① 美国中华医学基金会 (CMB) 资助项目; ② 第一作者, 1962 年出生, 男, 在职博士生, 主治医师

性(11.3%)。30例对照组的年龄、性别、职业及经济收入等情况与受血组无差异。

2.2 受血情况

52例所输全血,均由广东省或广州市中心血站提供。52例受血者中输入 1 U(300 mL)者 11人, 2 U 15人, 3, 4, 5 U 各 6人, 6 U 2人, 8 U 1人, 9 U 及 14 U 各 2人, 17 U 1人。平均输血量(中位数)为 2.5 U。

表 1 输血量与输血后丙型肝炎关系

输血量(U) ¹⁾	对照组	受血组					52 ²⁾
	0	1	2	3	4	5≥6	
观察人数(例)	30	11	15	6	6	6	8
丙肝患者(例)	0	0	2	0	0	4	3

1) 1 U= 300 mL; 2)合计

2.3 发病情况

52例受血者中,有 9例符合输血后丙型肝炎诊断,发生率为 17.3%。发病距输血时间最早者为 23 d,最迟者 110 d,平均 48.0 d ± 25.8 d。9例受血者起病后,ALT 均异常,最低为 71 U/L,最高 1 464 U/L,其中 2例出现轻度黄疸,其余血清总胆红素在正常范围;所有病例蛋白代谢指标均正常。30例对照组随访 1年无 1例符合丙型肝炎诊断。

2.4 血清学检测

9例输血后丙型肝炎患者,先后均可检出抗-HCV 及 HCV RNA。抗-HCV 阳转时间于受血后 35~120 d,平均 74.7 d ± 32.2 d。1个月阳转率为 1/9(11.1%),2个月阳转率为 4/9(44.4%),3~4个月阳转率为 100%。HCV RNA 于受血后 35~110 d 即可测出,平均 57.1 d ± 28.0 d,1个月阳性率为 2/9(22.2%),2个月阳性率 5/9(55.5%),3~4个月阳性率为 8/9(88.8%)。52例受血者输血后,未能检出新的 HBsAg 阳性者。

2.5 临床表现

9例患者中,临床症状较轻,多数患者仍能从事日常工作。黄疸占 22.2%,乏力占 66.6%,纳差占 44.4%。无诉发热。有 3例患者无任何临床不适。

2.6 临床治疗及转归

经 1年随访,9例输血后丙型肝炎患者中,1例因意外死亡。余 8例患者在发病后均接受一般护肝药物治疗,其中 1例接受干扰素治疗(Wellferon 300 万 U 肌注,隔日 1次,连用 6个月)。随访过程中,8例患者反复 ALT 异常, HCV RNA 持续阳性,其中

有 1例患者抗-HCV 效价下降并阴转,余 7例抗-HCV 阳性。2例在急性期出现轻度黄疸患者,黄疸经治疗消退。8例患者经 1年随访均符合慢性丙型肝炎诊断标准。

2.7 献血员 HCV 检测结果

抽取导致 9例输血后丙肝的献血员标本(共 45份),分别来自 45位不同的献血者,检测抗-HCV, 1份可疑阳性,余均阴性。检测 HCV RNA, 12份阳性(含抗-HCV 可疑阳性之标本), 33份阴性。9例受血者均曾输入 HCV RNA 阳性的全血, 7例输入 1单位 HCV RNA 阳性全血, 1例输入 2单位, 1例输入 3单位。

2.8 一过性 ALT 异常

52例受血者中,有 2例受血后 1个月出现一过性 ALT 异常,ALT 分别为 98 U/L 和 104 U/L,经一般护肝治疗后,于受血后 3个月 ALT 复常;随访检查排除 HBV 及 HCV 感染,该 2例受血者在住院期间曾使用过包括抗生素等多种药物。

3 讨论

国外报道输血后肝炎发病率为 8%~17%,几乎全为非甲非乙型肝炎^[5]。本研究对 52例受血者进行输血后肝炎的前瞻性研究,结果其中 9例因出现典型病毒性肝炎症状,ALT 异常,抗-HCV 和(或)HCV RNA 阳性,诊断为输血后丙型肝炎,发生率为 17.3%。目前国内献血员经筛检 HBsAg 及抗-HCV,输血后肝炎发生率已有较大幅度降低,尤其是输血后乙型肝炎^[6]。本次研究输血后肝炎无 1例是由乙型肝炎病毒引起,说明目前我们在 HBsAg 筛选献血员方面是有成效的。

输血后丙型肝炎的慢性化发生率较高,文献报道多在 30%~70% 之间^[7,8]。我们观察的 9例输血后丙型肝炎患者,除 1例意外死亡未能随访外,其余均已符合慢性丙型肝炎诊断标准。而且其中 1例在急性期采用干扰素治疗,并未能阻止其慢性化,所以输血后丙型肝炎的防治重点在于预防。美国报道,仅输入志愿者供血员血液者,其输血后丙肝发病率为 7.8%,而输入职业性供血员血液者,发病率平均为 28.1%。在我国的献血员中抗-HCV 阳性率有较大的差异。在广州地区,义务献血员中抗-HCV 阳性率为 1.7%,而职业供血者阳性率为 14.6%^[9]。本研究输血组及对对照组的丙型肝炎发病率分别为 17.3%

和 0, 有统计学差异 ($P = 0.02 < 0.05$), 而趋势检验的 χ^2 为 17.67, $P < 0.005$, 有非常显著的差异, 提示输血是传播 HCV 的重要途径, 而且输血量与输血后丙型肝炎的发生相关, 输血量越大, 感染 HCV 的机会越高。所以预防输血后丙型肝炎, 应提倡无偿献血鼓励义务献血, 减少职业献血, 并严格控制输血指征, 防止不必要的输血。

随访病例中, 有 1 例于输血后 1 个月出现乏力、纳差、ALT 异常、HCV RNA 阳性、抗-HCV 阴性。3 个月时轻度黄疸、ALT 明显异常, HCV RNA 阳性, 抗-HCV 持续半年阳性。9 个月起抗-HCV 阴转, 但 ALT 持续异常、HCV RNA 阳性, 且有乏力、纳差等症。该例的临床表现, 可能提示某些慢性丙型肝炎患者并不一定持续检出抗-HCV, 即抗-HCV 阴性不能排除慢性丙型肝炎。

本研究中的部分献血员的血清经复检抗-HCV (第 2 代 ELISA 法), 45 份中除 1 例为可疑阳性外, 余均为阴性。但这些献血员的血清标本检测 HCV RNA 有 12 例阳性, 并可传播 HCV 造成输血后丙型肝炎。提示作为筛选血源选用的第 2 代抗-HCV 检测方法不够理想, 未能将全部 HCV 感染者筛除。说明按目前血源筛选要求不能达到完全控制输血传播 HCV 的目的。由于反转录 PCR 法操作繁杂, 费用昂贵, 难以用于献血员常规筛选, 故目前迫切需要改进抗-HCV 的检测灵敏性或找寻灵敏性高、特异性强、易推广的筛选 HCV 感染的新方法, 并用于献血员的筛选。

本研究, 尚观察到在 52 例受血者中, 有 2 例于受血后 1 个月出现一过性 ALT 异常, 并排除 HBV 及 HCV 感染。该 2 例受血者 ALT 异常的原因是由于药物肝损害所致抑或是其他新型肝炎病毒^[10,11]所致, 有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Choo Q L, Kuo G, Weiner A J, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborn Non-A, Non-B hepatitis genome. *Science*, 1989, 244: 359
- 2 Choo Q L, Weiner A J, Overby L R, *et al.* Hepatitis C virus: the major causative agent of viral Non-A, Non-B hepatitis. *Br Med Bull*, 1990, 46: 423
- 3 Weiner A J, Kuo G, Bradley D W, *et al.* Detection of hepatitis C viral sequences in Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet*, 1990, 335: 1
- 4 高志良, 姚集鲁, 吕 凌, 等. 不同外周血标本中 HCV RNA 检出比较. *中华传染病杂志*, 1994, 12(1): 29
- 5 菊地金男. 输血后肝炎的现状及预防对策. *国外医学传染病流行病学分册*, 1985, 5: 228
- 6 杨杰忠, 冯泽华, 郑光正, 等. 输血后肝炎的前瞻性研究. *中华血液学杂志*, 1987, 8(8): 456
- 7 Underwood J C E. Hepatitis C virus and transfusion transmitted liver disease. *J Clin Pathol*, 1990, 43: 445
- 8 Weiland O, Schvarcz R. Hepatitis C virology, epidemiology, clinical course, and treatment. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27: 337
- 9 《中国输血杂志》编辑部. 国内部分地区献血者抗-HCV 阳性率调查. *中国输血杂志*, 1993, 6(3): 160
- 10 Zuckerman A J. The new G B hepatitis viruses. *Lancet*, 1995, 345: 1453
- 11 Kin J P, Linnen J, Wages J, *et al.* Identification of a new hepatitis virus (HGV) and its implication in post transfusion hepatitis. *AASLD abstracts. Hepatology*, 1995, 22(4 pt 2): 18A

(1996-02-09 收稿 1996-06-18 修回)

PROSPECTIVE STUDY ON RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD TRANSFUSION AND HEPATITIS C

Chong Yutian Peng Wenwei Yao Jilu

(Department of Infectious Diseases, Third Affiliated Hospital,
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510630)

A prospective study was carried out on 52 blood recipients without hepatitis C history before transfusion and 30 controls without transfusion history. ALT, Anti-HCV, HCV RNA were tested during follow up period. 9 of 52 blood recipients (17.3%) and none of the controls became hepatitis C markers positive. ($P = 0.02 < 0.05$, trend test showed $\chi^2 = 16.67$, $P < 0.005$). The results suggested that the incidence of post-transfusion hepatitis C (PTHC) was high and was related to the amount of blood transfusion. 8 of 9 patients with PTHC progressed to chronic hepatitis C after 1 year. Sera from 45 blood donors causing 9 PTHC cases were tested for Anti-HCV by second generation ELISA and HCV RNA by RT-PCR. Of them, one was found to be weak positive, and 44 negative for Anti-HCV. 12 were found to be HCV RNA positive, 33 negative. The results showed that current using Anti-HCV assay for screening blood donors is not sensitive enough for prevention of the occurrence of PTHC. Therefore, to avoid unnecessary blood transfusion is vitally important in preventing PTHC.

Subject headings blood transfusion/adverse effects; hepatitis C/etiology; prospective studies

· 简 讯 ·

中山医科大学期刊中心办理邮购新书业务

中山医科大学期刊中心出版《中山医科大学学报》《新医学》、《中国神经精神疾病杂志》《中华肾脏病杂志》、《中华显微外科杂志》和《国外医学内科学分册》六种杂志。为了更好地为读者服务,成立了读者邮购部,现推出一批反映现代医学水平的实用新书,供读者选购。

邮购办法:按书价(已含邮费)汇款至广州中山二路中山医科大学期刊中心邮购部。在汇款附言栏用正楷写明汇款人姓名、所购书名、册数、详细地址和邮编。不需另信。书目列于下:

书 名	书 价	书 名	书 价
医学细胞化学与细胞生物技术	10.00	医院药师实用指南	23.00
细胞形态立体计量学	7.00	核酸药物化学	20.00
程序性细胞死亡与疾病	35.00	药理学与护理程序	37.00
细胞保护	31.00	现代护理管理	17.00
细胞生物学研究与技术(第二版)	23.00	当代教育学理论与护理教育	17.00
生物医学电子显微镜技术	15.00	医学伦理学	14.00
实用免疫学新技术	11.00	医院信息系统	13.00
免疫毒理学实验技术	12.00	咬合诱导	36.00
基因诊断技术	12.00	生物监测理论基础及应用	24.00
基因治疗与临床	18.00	中国污染物有毒危险性评价	18.00
内皮素	19.00	实用医学文献检索	21.00
血管生物学	75.00	全国硕士研究生考试西医综合 科目试题选编(国家教委编)	15.00
现代冠心病	83.00	现代大学生保健指南	15.00
实用医院感染管理手册	9.00		