

MDS 的转化过程。本实验证明 MDS 血清中 HIF-1 $\alpha$  较健康对照组增高,同时验证了已有结论,即 MDS 患者血清中 VEGF 水平较健康对照组增高;MDS 高危组 HIF-1 $\alpha$  水平明显高于低中危组。现已证实,MDS 改变与 VEGF 水平有关<sup>[4]</sup>。本研究结论还证实 MDS 改变可能同样与 HIF-1 $\alpha$  水平变化相关,在 MDS 的疾病进展过程中 HIF-1 $\alpha$  可能通过调控造血微环境的异常引起血小板下降,这中间可能会有 VEGF 的参与。从现有的文献资料分析<sup>[5-6]</sup>,HIF-1 $\alpha$  可能通过调控 VEGF 及其他下游因子在骨髓微小血管新生途径、改善细胞代谢途径发挥作用,同时参与了 MDS 发生、发展。本研究中,MDS 不同 WPSS 分组中 HIF-1 $\alpha$  水平也存在显著差异( $P<0.05$ ),也从另一个角度证实了 HIF-1 $\alpha$  水平变与 MDS 预后有关。从转化医学角度认识,随着对 HIF-1 $\alpha$  的深入了解,未来可能将其作为新的肿瘤标志物,协助判断 MDS 的发生及预后。本研究中,健康对照组的 HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 呈正相关,证实了二者的密切关系,但 MDS 组的 HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 并无相关性,考虑可能与 VEGF 在接受上游信号调控的同时存在自分泌相关<sup>[6]</sup>。

体外研究证实,HIF-1 $\alpha$  在人类急性髓细胞白血病及小鼠淋巴瘤的肿瘤干细胞中异常活跃,应用 HIF-1 $\alpha$  抑制剂可以抑制人类急性髓细胞白血病及小鼠淋巴瘤肿瘤干细胞集落形成单位的活性<sup>[7]</sup>。已知的研究可应用 YC-1 等药物抑制 HIF-1 $\alpha$  活性,减少对 VEGF 的促进肿瘤血管增生作用,抑制肿瘤细胞增殖,前者已进入 II 期临床试验研究<sup>[8-10]</sup>,也有中药调节 HIF-1 $\alpha$  改善 MDS 贫血的报道<sup>[12]</sup>,这些研究为同样具有肿瘤特征的 MDS 的治疗开辟了新思路,针对 HIF-1 $\alpha$  的阻滞剂可能对改善 MDS 血小板减少、阻止病情发展有所帮助。通过对 MDS 疾病更细致的分型,未来将有更多可切入的靶点进行个体化治疗<sup>[11]</sup>。

参考文献

[1] Keith T, Araki Y, Ohyagi M, et al. Regulation of angiogenesis in the bone marrow of myelodysplastic syndromes transforming to overt leukaemia[J]. Br J Haematol, 2007, 137(3): 206-215.  
[2] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neo-

plasms and acute leukemia; rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114(5): 937-951.  
[3] Malcovati L, Della Porta M G, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)[J]. Haematologica, 2011, 96(10): 1433-1440.  
[4] 赵梅青, 赵洪国, 杜以萍. MDS 病人血清血管内皮生长因子水平检测[J]. 青岛大学医学院学报, 2008, 44(1): 72-72.  
[5] Tang N, Wang L, Esko J, et al. Loss of HIF-1 $\alpha$  in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2004, 6(5): 485-495.  
[6] Ghosh AK, Shanafelt TD, Cimmino A, et al. Aberrant regulation of pVHL levels by microRNA promotes the HIF/VEGF axis in CLL B cells[J]. Blood, 2009, 113(22): 5568-5574.  
[7] Wang Y, Liu Y, Malek S N, et al. Targeting HIF1 $\alpha$  eliminates cancer stem cells in hematological malignancies[J]. Cell Stem Cell, 2011, 8(4): 399-411.  
[8] Rosen MD, Venkatesan H, Peltier HM, et al. Benzimidazole-2-pyrazole HIF prolyl 4-hydroxylase inhibitors as oral erythropoietin secretagogues[J]. ACS Med Chem Lett, 2010, 1(9): 526-529.  
[9] Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD[J]. JASN, 2010, 21(12): 2151-2156.  
[10] Hsieh MM, Linde NS, Wynter A, et al. HIF-prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques[J]. Blood, 2007, 110(6): 2140-2147.  
[11] 赵文杰, 周洪兴, 岑玲, 等. 荧光原位杂交技术在骨髓增生异常综合征预后因素分析中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(13): 1673-1675.  
[12] 高飞, 许勇钢, 杨晓红, 等. 青黄散联合健脾补肾中药对骨髓增生异常综合征患者骨髓单个核细胞内缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 174-178.

(收稿日期: 2014-09-25)

• 经验交流 •

高胆红素血症新生儿溶血病的血清学检测研究

韩小娟

(焦作市妇幼保健院, 河南焦作 454100)

**摘要:**目的 对高胆红素血症新生儿溶血病的血清学进行检测,探讨高胆红素血症新生儿的溶血病的特征。方法 选择高胆红素血症患儿 240 例为研究对象,对其进行“三项试验”,即直接抗人球蛋白试验、吸收放散试验和游离抗体试验。结果 240 例血样中,直接抗人球蛋白试验阳性 10 例,占 4.17%;吸收放散试验阳性 60 例,占 25.00%;游离抗体试验阳性 45 例,占 18.75%。吸收放散试验单项阳性、吸收放散试验+游离抗体试验同时阳性与游离抗体试验+吸收放散试验+直接抗人球蛋白试验同时阳性的检出率 $[n(\%)]$ 分别为 6(0.25)、80(33.33)、11(4.58),三者差异有统计学意义( $P<0.05$ )。240 例高胆红素血症患儿中 138 例确诊为新生儿溶血病, A 型患儿占 49.27%, B 型患儿占 50.72%, 未检出 AB 型和 O 型患儿, A 型和 B 型患儿的性别比例差异无统计学意义( $P<0.05$ )。结论 “三项试验”是检测新生儿溶血病较为常用的免疫方法,能为临床及时治疗提供诊断依据。

**关键词:**高胆红素血症; 溶血; 新生儿

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.054

**文献标识码:**B

**文章编号:**1673-4130(2014)21-2975-03

溶血病属于血型免疫疾病,主要由于新生儿血型与产妇血型不合所致,新生儿溶血病(HDN)发病率较高,部分胎儿在发

育期间也可导致溶血病。一旦发生溶血病,患儿红细胞凝聚受损,甚至造成新生儿心衰或核黄疸而死亡<sup>[1]</sup>。目前临床主要采用微柱凝胶技术检测游离抗体、抗体释放及直接抗人球蛋白来诊断溶血病<sup>[2]</sup>,为了探讨其在 HDN 中的应用价值,笔者选择 2010 年 1 月至 2014 年 4 月在本院诊治的高胆红素血症新生儿 240 例为研究对象,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2014 年 4 月在本院诊治的高胆红素血症新生儿 240 例为研究对象,其中男 120 例,女 120 例,所有患儿出生 1 周内发现高胆红素血症,所有患儿抽取血液标本 2 mL,送往实验室行血清学检测及分析。

1.2 仪器与试剂 免疫微柱 FYQ 孵育器、TA-3A 离心机,试验试剂主要为 6% 牛蛋白标准血清、微柱凝胶检测卡及 A、B、O 标准红细胞<sup>[3]</sup>。

1.3 方法 所有患儿血液标本采用微柱凝胶技术进行检验,具体操作过程参照《全国临床检验操作规程》<sup>[4]</sup>。(1)直接抗球蛋白试验:对红细胞进行调配处理,采用适量生理盐水进行调配,使其变为 1% 悬液,在检测卡 I 内加入 50 μL,并用血清离心机分离 5 min(先以转速为 900 r/min 分离 2 min,再以 1 500 r/min 分离 3 min),并读取结果。(2)游离抗体试验:取溶血病检测卡 II,取血液标本 50 μL 加入 1、2、3 孔中,再分别加入 50 μL 1% 的 A、B、O 标准红细胞悬液。(3)吸收放散试验:将 50 μL 放散液和 50 μL 1% 红细胞悬液加入检测卡 II 的第 6 个孔、第 5 个孔及第 4 个孔内,37 ℃ 孵育 15 min<sup>[5]</sup>。用血清离心机分离 5 min,方法与直接抗人球蛋白试验一样。(4)判定检测结果:红细胞在凝胶中分布或分布在微柱上端判为阳性;在微柱底部可见红细胞明显沉降判为阴性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计学软件进行数据分析和处理,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

组 240 例血样中,直接抗人球蛋白试验阳性 10 例,占 4.17%;吸收放散试验阳性 60 例,占 25.00%;游离抗体试验阳性 45 例,占 18.75%。吸收放散试验单项阳性、吸收放散试验+游离抗体试验同时阳性与游离抗体试验+吸收放散试验+直接抗人球蛋白试验同时阳性的检出率 $[n(\%)]$ 分别为 6(0.25)、80(33.33)、11(4.58),三者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。240 例高胆红素血症患儿中,有 138 例确诊为 HDN,HDN 患儿血型及性别分布,见表 1。可见 A 型和 B 型 HDN 患儿的性别比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 HDN 患儿血型及性别分布 $[\%(n/n)]$

血型	<i>n</i>	男	女
A 型	49.27(68/138)	25.36(35/138)	23.91(33/138)
B 型	50.72(70/138)	26.09(36/138)	24.63(34/138)
AB 型	—	—	—
O 型	—	—	—

—:未检出。

3 讨 论

胆红素是临床上判定黄疸的重要依据,亦是肝功能的重要指标。正常血清总胆红素浓度为 1.7~17.1 μmol/L,当总胆红素浓度达到 34 μmol/L 时,临床上即可发现黄疸;如血清总胆红素超过正常范围而肉眼看不出黄疸,则称为隐性黄疸<sup>[6]</sup>。

新生儿溶血性黄疸发病率较高,当产妇缺乏显性抗原时,经过分娩,可吸收胎儿体内的抗原,对母体产生刺激影响,并因此产生免疫抗体,这一部分抗体可以胎盘为介质,循环至胎儿血液中,造成血液红细胞聚集,从而引起免疫性溶血症发生,可造成胎儿或新生儿心力衰竭或贫血,甚至有可能导致核黄疸,或脑细胞内渗入大量红胆素,致使患儿死亡<sup>[7]</sup>。幸存的患儿,也可导致运动功能障碍或神经细胞发育障碍等。据相关研究资料表明,IgG 类抗体是引起 HDN 的主要因素之一,其中 A、B、O 型血液引起 HDN 是最常见的因素,因此,当抗原依附在患儿红细胞膜上时,随时有可能导致 HDN 疾病发生<sup>[8]</sup>。

“三项试验”是 HDN 检验常用方法,即直接抗人球蛋白试验、吸收放散试验和游离抗体试验,其中直接抗人球蛋白试验主要通过红细胞检测,判断母体 IgG 类抗体是否对新生儿红细胞产生损害影响,通过游离抗体试验和吸收放散试验,判断新生儿血清中是否有 IgG 类抗体,“三项试验”可采用微柱凝胶法进行监测,该法相比传统的试管法,其操作简单、监测准确率高、重复操作性能好<sup>[9]</sup>。采用微柱凝胶技术进行检测,可实现凝胶浓度的有效控制,从而调整其间隔,当抗体与抗原发生红细胞凝集反应后,可采用离心机进行处理,使红细胞依附在凝胶或微柱上端。而没有发生凝集反应的红细胞,则会沉淀于微柱底部。若红细胞在凝胶中分布或停留在微柱上端,则为阳性;若在微柱底部可见红细胞明显沉降,则为阴性<sup>[10]</sup>。采用该技术进行检测,无需对红细胞进行洗涤处理,有效避免了假阳性现象,提高监测结果的准确率。

本组 240 例血样中,直接抗人球蛋白试验阳性 10 例,占 4.2%;吸收放散试验单项阳性、吸收放散试验+游离抗体试验同时阳性与游离抗体试验+吸收放散试验+直接抗人球蛋白试验同时阳性的检出率 $[n(\%)]$ 分别为 6(0.25)、80(33.33)、11(4.58),三者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。240 例高胆红素血症患儿中 138 例确诊为 HDN,其中 A 型患儿占 49.27%(男性患儿占 25.36%,女性患儿占 23.91%);B 型患儿占 50.72%(男患儿占 26.09%,女患儿占 24.63%);AB 型和 O 型的 HDN 患儿均未检出。可见,A 型和 B 型 HDN 患儿的性别比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

HDN 对患儿的生命健康危害极大<sup>[11]</sup>,临床及时诊断和治疗是减少其危害的必要措施,目前“三项试验”是检测 HDN 较为常用的免疫方法,能快速有效地检出 HDN,为临床及时治疗提供诊断依据。

参考文献

[1] 李名荣,戴晖,陈新霞. 新生儿高胆红素血症 465 例临床分析[J]. 河北医学,2012,18(3):395-397.  
[2] 钟月华,谭静,黄华华,等. 微柱凝胶技术在新生儿溶血性疾病诊断中的应用[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(8):613-614.  
[3] 卢磊,刘燕. 微柱凝胶技术在新生儿溶血病检测中的应用[J]. 中国现代医生,2010,48(13):38-39.  
[4] 郭萍,董伟群,杨通汉. 570 例高胆红素血症血清学检测结果的临床分析[J]. 昆明医学院学报,2009,30(2):121-123.  
[5] 罗伟琼,杨玉发,李庚娣,等. 微柱凝胶试验技术在新生儿溶血病检测中的应用[J]. 临床和实验医学杂志,2008,7(7):74-75.  
[6] 罗洪清,元霞,郑静敏. 142 例新生儿溶血病血清学检测结果分析[J]. 中国生物制品学杂志,2008,21(5):428-429.  
[7] 李永乾,张紫棉,王毅,等. 两种方法检测新生儿溶血三项的对比研究[J]. 河北医科大学学报,2006,26(6):462-463.  
[8] 蔡兴权,夏兰,符小玲,等. 259 例新生儿溶血病的临床分析[J]. 临

- 床血液学杂志:输血与检验,2010,23(4):490-491.
- [9] 杨晓光,文道林.新生儿脐血免疫血清学检验结果与新生儿高胆红素血症发生率关系探讨[J].中国妇幼保健,2009,24(9):1228-1229.
- [10] 陈昌辉,吴青,李茂军.新生儿黄疸的诊治及其相关问题[J].实用
- 经验交流 •
- 儿科临床杂志,2011,26(14):1132-1136.
- [11] 崔晓芳,徐雪莲.新生儿高胆红素血症早期干预措施探讨[J].医学理论与实践,2011,24(16):1960-1960.
- (收稿日期:2014-01-08)

# HCV 感染患者 ALT、AST 水平与肝癌、肝硬化关系的研究

李雪莲,时金艳

(连云港市第四人民医院检验科,江苏连云港 222000)

**摘要:**目的 探讨 HCV 感染患者血清 HCV-RNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平与发生肝癌、肝硬化的相关性。方法 将感染 HCV 的患者(HCV-RNA>1 000 copies/mL)分为实验组(肝癌、肝硬化组)和对照组(丙型肝炎组)。采用荧光定量 PCR 探针法测定 HCV-RNA 载量,速率法检测血清 ALT、AST 水平。结果 实验组 HCV-RNA 载量与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。实验组 ALT、AST 水平与对照组比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),且实验组 ALT、AST 的阳性率均显著高于对照组( $P<0.05$ )。结论 血清 ALT、AST 升高是 HCV 感染患者患肝癌、肝硬化的危险因素。

**关键词:**丙型肝炎病毒; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.055

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2014)21-2977-02

丙型肝炎呈世界性分布,我国一般人群丙型肝炎病毒(HCV)的感染率约为 3.2%<sup>[1]</sup>。丙型肝炎患者大多症状隐匿,往往多年不能被发现,但在患病过程中肝脏的病理改变会逐步进展以致发展为肝硬化或肝癌。因此,研究丙型肝炎发展至肝癌、肝硬化的影响因素显得尤为重要,本研究回顾了 2011 年 1 月至 2013 年 9 月连云港市第四人民医院慢性丙型肝炎住院患者的临床资料,探讨了丙型肝炎患者发展为肝硬化、肝癌的进程的影响因素,为临床判断慢性丙型肝炎转归及愈后提供有效依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2011 年 1 月至 2013 年 9 月连云港市第四人民医院住院 98 例丙型肝炎患者血清(HCV-RNA>1 000 copies/mL),其中男 43 例,女 55 例,平均 39 岁,将其分为:实验组(47 例),均为丙型肝炎发展为肝癌、肝硬化;对照组(51 例),为未进展为患肝癌、肝硬化的丙型肝炎患者。用无菌注射器抽取受检者静脉血 2~3 mL,注入无菌收集管,室温 4 000 r/min 离心 10 min 分离血清,转移到无菌离心管中备用。

**1.2 方法** HCV-RNA 定量采用 RT-PCR-荧光探针法进行检测<sup>[2]</sup>,仪器为美国雅培公司生产的 ABI7500 扩增仪,试剂为深圳凯杰股份有限公司公司提供。丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)采用速率法检测,仪器为日本日立公司生产的日立 7600 全自动生化分析仪,试剂由北京利德曼公司提供。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数比较采用  $t$  检验,计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 实验组与对照组血清中 HCV-RNA 载量检测结果** 分别为  $(1\ 412.07 \pm 1\ 913.46) \times 10^3$  copies/mL 和  $(1\ 949.83 \pm 3\ 852.39) \times 10^3$  copies/mL,二者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 实验组和对照组血清 ALT 浓度** 分别为  $(70.39 \pm 41.30)$ 、

$(47.36 \pm 37.00)$  U/L,二者差异有统计学意义( $P<0.01$ )。实验组和对照组血清 AST 浓度分别为  $(96.62 \pm 43.58)$ 、 $(48.12 \pm 20.03)$  U/L,二者差异也有统计学意义( $P<0.01$ )。

**2.3 实验组与对照组 ALT 阳性率** 分别为 65.96%(31/47)、37.25%(19/51),AST 阳性率分别为 89.36%(42/47)、50.98%(26/51),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

有 50%~85% 的 HCV 感染者转成慢性感染,至少 50%~70% 的患者伴有转氨酶的升高<sup>[3-4]</sup>,且常进展为肝硬化和肝癌。国外有研究指出,肝癌并存的慢性肝炎及肝硬化大多由 HBV 及 HCV 感染所引起,而由 HCV 引起的肝硬化的肝癌发生率较高<sup>[5]</sup>。

很多学者研究了 HCV-RNA 载量与发展为肝癌、肝硬化的关系。一般认为,血清中 HCV-RNA 载量高,说明病毒在肝脏中大量复制,可能有持续肝损伤危险<sup>[6]</sup>。王敏等<sup>[2]</sup>认为,HCV-RNA 定量检测与肝脏组织炎症活动分级及纤维化分期无关。本研究结果显示实验组与对照组间血清 HCV-RNA 载量差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与王敏等<sup>[2]</sup>结论相似,即 HCV-RNA 载量不能直接反映肝脏病理改变的程度,提示 HCV 并不直接参与慢性丙型肝炎肝损伤的发生。但张冬雷等<sup>[7]</sup>认为 HCV-RNA 载量与丙型肝炎患者病情严重程度呈正相关,本研究结果与之不相符,这有可能与病例分布的差异有关,也有可能丙型肝炎发病机制不同有关。同时感染时间的长短、感染途径都有可能是 HCV-RNA 载量的影响因素,所以本研究检测 HCV-RNA 载量的标准差较大,表明其离散程度较大。

在绝大多数肝病、肝损伤时,AST 和 ALT 均可见升高,但不平行,很多学者研究了 AST、ALT 与肝损伤程度的关系。有研究表明 ALT、AST 与肝损伤的程度有关<sup>[8]</sup>。本研究对 HCV 感染患者血清 ALT 与 AST 水平进行了研究,结果显示实验组(肝癌、肝硬化患者)ALT 水平明显高于对照组(丙型肝炎患者),差异有统计学意义( $P<0.01$ ),实验组 AST 水平同