

• 论 著 •

献血者血液筛查检测中丙氨酸氨基转移酶与病毒性肝炎的相关性研究^{*}

熊姣梅, 郑 欣[△], 杨爱莲, 魏天莉
(深圳市血液中心, 广东深圳 518035)

摘 要:目的 研究无偿献血者丙氨酸氨基转移酶(ALT)不合格与乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、丙型肝炎抗体(抗-HCV)检测的相关性,并探讨降低血液报废率的措施。**方法** 对2009年1月1日至2013年12月31日深圳市血液中心330 633例无偿献血者血液标本进行ALT、HBsAg、抗-HCV检测并进行丙氨酸氨基转移酶与病毒性肝炎相关性分析。**结果** 检测的330 633例标本中ALT检测阳性的标本932例,占献血总人次的0.282%;病毒性肝炎阳性标本2 965例,占献血总人次的0.897%,两者差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ALT不合格,但病毒性肝炎阴性标本915例,占ALT不合格人数的98.176%;由ALT检测所造成的血液报废率为0.277%(915/330 633)。**结论** ALT不合格率与病毒性肝炎检出率存在统计学差异,进行ALT检测的预期病毒性肝炎的符合率较低,许多假阳性导致了正常血液的报废。因此,ALT检测作为病毒性肝炎的辅助检查指标是否继续沿用仍有待商榷。

关键词:无偿献血者; 丙氨酸氨基转移酶; 乙型肝炎表面抗原; 丙型肝炎抗体; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.07.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)07-0867-03

Correlation analysis between ALT and viral hepatitis in blood screening among blood donors^{*}

Xiong Jiaomei, Zheng Xin[△], Yang Ailian, Wei Tianli
(Shenzhen Municipal Blood Center, Shenzhen, Guangdong 518035, China)

Abstract: **Objective** To study the correlation between alanine aminotransferase(ALT) unqualified samples and hepatitis B surface antigen(HBsAg) and hepatitis C virus antibody(anti-HCV) detection and to investigate an effective measure for reducing the discard rate of donated blood. **Methods** 330 633 blood samples donated by volunteers in Shenzhen Municipal Blood Center from January 1, 2009 to December 31, 2013 were performed the ALT, HBsAg and anti-HCV detection. Then the correlation between the detection results of ALT and viral hepatitis. **Results** Among 33 0633 donated blood samples, there were 932 cases (0.282%) of ALT positive and 2 965 cases (0.897%) of viral hepatitis positive, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). 915 cases were unqualified in ALT, but negative in viral hepatitis, which accounting for 98.176% of all ALT unqualified samples; the blood discard rate generated by ALT disqualification was 0.277% (915/330633). **Conclusion** Our study indicates that the statistical difference exists in the ALT unqualified rate and the viral hepatitis detection rate, conducting the ALT detection has the lower coincidence rate for expected viral hepatic, many false positive lead to the discard of normal blood. Therefore, whether to continue using the ALT detection as the auxillary detection indicator is still being negotiated.

Key words: blood donor; alanine aminotransferase; hepatitis B surface antigen; hepatitis C virus antibody; correlation

丙氨酸氨基转移酶(ALT)是评价肝功能常用的检测指标之一,其在肝炎的临床诊断及防治中具有重要的临床意义,也是我国血液质量筛查的一个非特异性指标。ALT作为病毒性肝炎的辅助检查,在某种程度上能够减少丙型肝炎(HCV)“窗口期”感染和乙型肝炎隐匿性感染的风险。在献血者各项筛查项目中,ALT不合格率居榜首。献血者筛查在一定程度保证了输血安全,但同时也不可避免地造成部分血液的浪费。随着乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和HCV抗体(抗-HCV)检测技术的不断改进以及核酸检测技术(NAT)的不断成熟,ALT的替代性检测作用逐渐降低,多数国家已取消ALT检测。因此,本文对2009~2013年深圳市无偿献血者330 633例标本的检测结果进行分析,以研究献血者ALT与HBsAg、抗-HCV阳性的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009年1月至2013年12月深圳市无偿献血者标本共330 633例(每份静脉血5 mL,抗凝方法为枸橼酸钠抗凝剂),男女比例约6.5:5,年龄18~60岁,献血前经HBsAg胶体金试剂试纸检测和干化学法检测ALT初筛合格。

1.2 试剂 HBsAg胶体金试剂试纸采用杭州艾博生物医药有限公司;ALT干化学试纸条采用美国罗氏诊断;ALT速率法检测试剂盒来自上海科华公司;HBsAg、抗-HCV、抗-HIV ELISA试剂分别采用美国Abbott公司、美国ORTHO公司和法国生物梅里埃公司;梅毒螺旋体抗体(抗-TP)ELISA试剂来源于珠海丽珠公司。所有各试验所有操作均严格按照试剂盒说明书和《中国输血技术操作规程血站部分》规定要求进行,以上试剂均批检合格,不同批号试剂均在有效期内使用。

^{*} 基金项目:深圳市科技计划项目(201302153)。 作者简介:熊姣梅,女,主管护师,主要从事采血与筛查检验工作研究。 [△] 通讯作者, E-mail:zhengxin8282@163.com。

1.3 仪器 Microlab STAR 全自动加样仪、瑞士 Xantus 全自动加样仪;瑞士哈密顿生产的 FAME24/20 全自动酶免分析系统及 BEHRING(Ⅲ)酶联免疫处理系统;Zenyth340rt 恒温酶标仪;美国 BIORAD 洗板机和汇松 96W 洗板机。

1.4 方法 所有的无偿献血者均符合《献血者健康检查要求》规定,采血留样置于 4℃ 冰箱保存,第二天进行检测。HBsAg、抗-HCV、梅毒、抗-HIV 均采用 ELISA 方法检测,用上述试剂和仪器对标本进行初检,任一项目检测结果有反应性的标本,进行原样管一孔、血袋辫子双孔再检,S/CO 值大于 1 为阳性。ALT 检测采用速率法,按照卫生部制定献血者筛选标准(正常值小于 40 IU/L)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析和分析,对于 ALT 检测阳性率与病毒性肝炎阳性率(HBsAg 与

抗-HCV 两者或两者之一阳性)差异比较采用 McNemar 检验(配对 χ^2 检验), $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 无偿献血者 ALT、HBsAg、抗-HCV 检测结果与流行趋势 2009~2013 年检测的 330 633 例血液标本,共筛查出 932 例 ALT>40 U/L 的不合格血液标本,占总献血人次的 0.282%(932/330 633);HBsAg 阳性标本 1 837 例,占总献血人次的 0.556%(1 837/33 063);抗-HCV 阳性标本 1 128 例,占总献血人次的 0.341%(1 128/33 063);抗-TP 阳性标本 1 200 例,占总献血人次的 0.363%;抗-HIV 阳性标本 99 例,占总献血人次的 0.030%(表 1)。无偿献血者 ALT、HBsAg、抗-HCV、抗-TP 以及抗-HIV 在 2009~2013 年间的流行趋势见图 1、图 2,可发现抗-HIV 的检出率逐年升高。

表 1 2009~2013 年深圳市无偿献血者各项血液检测不合格结果统计[n(%)]						
年份	n	ALT	HBsAg	抗-HCV	抗-TP	抗-HIV
2009	54 745	164(0.300)	337(0.616)	159(0.290)	206(0.376)	6(0.011)
2010	57 626	132(0.229)	334(0.580)	205(0.356)	201(0.349)	6(0.010)
2011	65 446	171(0.261)	313(0.478)	219(0.335)	214(0.327)	22(0.034)
2012	72 565	273(0.376)	382(0.526)	252(0.347)	260(0.358)	30(0.041)
2013	80 251	192(0.239)	471(0.587)	293(0.365)	319(0.398)	35(0.044)
合计	330 633	932(0.282)	1 837(0.556)	1 128(0.341)	1 200(0.363)	99(0.030)

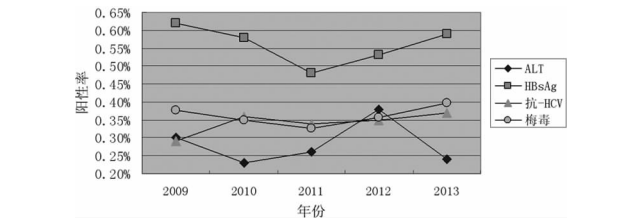


图 1 2009~2013 年 ALT、HBsAg、抗-HCV、梅毒检测结果走势

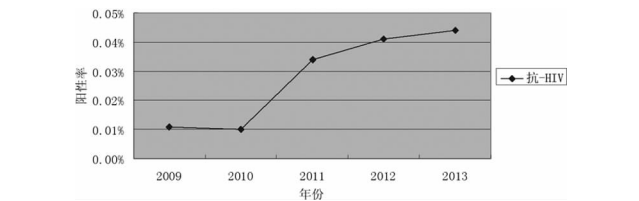


图 2 2009~2013 年抗-HIV 检测结果走势

表 2 ALT 检测结果与 HBsAg、抗-HCV 检出的相关性分析			
项目	HBsAg、抗-HCV		合计
	+(#)	-(※)	
ALT+	17	915	932
ALT-	2 948	326 753	329 701
合计	2 965	327 668	330 633

#: HBsAg 与抗-HCV 两者或两者之一阳性;※: HBsAg 与抗-HCV 均阴性;ALT+: ALT≥40 U/L, ALT-: ALT<40 U/L;采用 McNemar 检验(配对 χ^2 检验)($\chi^2=9.042, P=0.003$)。

2.2 ALT 检测结果与病毒性肝炎相关性分析 ALT 不合格但 HBsAg、抗-HCV 检测阴性标本 915 例,占 ALT 不合格人数的 98.176%,而 ALT 不合格且 HBsAg 或(与)抗-HCV 阳性 17 例,仅占 ALT 不合格人数 1.824%。因此,由 ALT 检测所造成的血液报废率为 0.277%(915/330 633)。经 McNemar 检验统计得到,ALT 不合格率与 HBV 或 HCV 检测阳性两者差异具有统计学意义($\chi^2=9.042, P=0.003$)。

3 讨 论

病原体感染、激烈运动、体质量增加、饮酒、肥胖、休息不好及服用某些药物等诸多因素均可导致 ALT 异常增高^[1-2]。目前,国内外对于是否继续沿用 ALT 血液筛查及 ALT 筛查的参考区间的上限问题存在争议。Khakoo 等^[3]报道,许多高水平病毒血症患者并没有血清 ALT 水平的升高。HBV 复制过程中并不总是伴随肝损伤或 HBV DNA 水平与血清 ALT 呈正相关性升高^[4]。随着近年来核酸检测技术的日发成熟与普及,通过 NAT 与酶免检测结果分析了 ALT 不合格标本中 HBV 与 HCV 的阳性率,结果表明 ALT 指标并不能降低因 HBV 或 HCV 漏检而带来的输血风险^[5-6]。现在我国的港、澳、台地区,在常规开展献血者的 HBV、HCV 和 HIV 的核酸血液筛查以后即取消了 ALT 筛查项目^[7],美国在 2001 年将报废阈值改为 120 U/L^[8];德国将献血者 ALT 筛查上限定为男性正常上限的 3 倍(131 U/L),女性为正常上限的 2.5 倍(86.0 U/L);欧洲国家大多将献血者 ALT 筛查上限定为正常的 2 倍,日本将献血者 ALT 筛查上限定为 60.0 U/L。随着我国沿海发达地区血站系统引入 NAT 检测技术,可以将献血者 HBV 和 HCV 感染的窗口期较 ELISA 方法分别缩短 25 d 和

59 d^[9]。但是, NAT 检测技术要求较高, 成本也非常昂贵, 因此 NAT 的普及应用还需进行评估, 相信在不远的将来 NAT 检测将在全国普及。

本文对深圳市 2009~2013 年共 330 633 例标本进行血液筛查, 发现 ALT、HBsAg、抗-HCV、梅毒等项目的阳性检出率趋势在近 5 年变化不大(图 1), 而献血者抗-HIV 的阳性率则明显呈逐年升高, 2013 年的检出率比 2009 年高 4 倍(图 2), 这与疾控中心对 HIV 监测的结果类似^[10], 说明献血者人群虽然以健康人群为绝大多数, 但对 HIV 的血液筛查必须严格把关。330 633 例标本筛查出 932 份 ALT>40 U/L 的不合格血液标本, 占总献血人次的 0.282%, 低于其他地区报道^[11-13], 这可能与血站使用了干化学试纸条进行 ALT 初筛有关。其中, 图 2 可见 2012 年的 ALT 不合格率明显升高, 但相对应年份的 HBsAg 与抗-HCV 阳性率则稍降低, 这说明 ALT 值升高与病毒性肝炎没有直接相关。98.176% ALT 单项不合格样品而病毒性肝炎检测阴性, ALT 不合格且病毒性肝炎阳性的标本仅占 1.824%; 经过统计学 McNemar 检验分析得到, ALT 阳性率与病毒性肝炎的阳性率不一致($P=0.003$), 不具有相关性。因此, ALT 检测项目在献血者血液筛查是否继续沿用还有待商榷。若 ALT 筛查仍作为血液筛查中的非特异性指标, 首先应当加强献血前注意事项的宣传, 应避免服用药物、饮酒、休息不好之后献血, 以降低因干扰因素而造成 ALT 异常增高; 其次应当重新探索 ALT 筛查的参考区间上限值; 最后, 是否可以考虑以 NAT 方法检测对 ALT 筛查异常的样品进一步确证, 达到既不浪费血液又不致检验成本过多提高。若放弃 ALT 检测, 可考虑以 NAT 替代 ELISA 方法筛查血液样品 ALT, 既可以大大地缩短窗口期, 同时也可减少假阴性。

参考文献

- [1] 赵彩萍, 王雪峰. 无偿献血者 ALT 增高的相关因素分析[J]. 医学信息, 2010, 9(25): 2582-2583.
- [2] 廖丽梅. 无偿献血者单项 ALT 不合格相关因素调查[J]. 现代医院, 2014, 4(1): 70-71.
- [3] Khakoo SI, Soni PN, Brown D, et al. A clinical evaluation of a new method for HBV DNA quantitative in patients with chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 1996, 50(3): 112-116.
- [4] 贺岩, 罗梅, 孙艳艳, 等. HBV DNA 载量与 HBsAg、HBeAg 和 ALT 水平的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2400-2401.
- [5] 谷娅楠, 朱鸿, 程艳杰, 等. 丙型肝炎患者血清 HCV-RNA 载量、抗-HCV 及 ALT 的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(4): 487-488.
- [6] 周艳, 李晶, 冯卓, 等. 结合核酸检测探讨 ALT 与 HBT、HCV 的相关性[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(1): 51-52.
- [7] 季阳, 王迅, 郑忠伟, 等. 重新评估献血者 ALT 检测的意义[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(7): 521-522.
- [8] Notari EP, Orton SL, Cable RG, et al. Seroprevalence of known and putative hepatitis markers in United States blood donors with ALT levels at least 120 IU per L[J]. Transfusion, 2001, 41(6): 751-755.
- [9] Yoshikawa A, Tom asaka D, Simasaku L, et al. Hepatitis B NST virus positive blood donors in the early and late stages of HBV infection: analyses of the window period and kinetics of HBV DNA [J]. Vox Sang, 2007, 88(1): 77-86.
- [10] 胥加耕, 梅志锋, 袁中行. 盐都区 2012 年艾滋病哨点人群 HIV、梅毒及 HCV 监测结果[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(17): 2277-2278.
- [11] 于佳妮, 王博, 景孟玲, 等. 山西地区健康成人血清 ALT 正常值参考范围的调查[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2013, 7(2): 230-233.
- [12] 高美霞, 肖建宇, 陈妍, 等. 无偿献血者 ALT 检测结果分析[J]. 临床输血与检验, 2007, 9(1): 64-65.
- [13] 程颖, 李维, 程燃. 重庆市 2008~2012 年无偿献血者 HBsAg, ALT 及抗 HIV、抗 HCV、抗 TP 抗体检测结果的分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(10): 1297-1298.

(收稿日期: 2014-12-18)

(上接第 866 页)

- [6] Bonofiglio D, Gabriele S, Aquila S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activates fas ligand gene promoter inducing apoptosis in human breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(3): 423-434.
- [7] Suh N, Wang Y, Williams CR, et al. A new ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma), GW7845, inhibits rat mammary carcinogenesis[J]. Cancer Res, 1999, 59(22): 5671-5673.
- [8] Ikezoe T, Miller CW, Kawano S, et al. Mutational analysis of the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in human malignancies[J]. Cancer Res, 2001, 61(50): 5307-5310.
- [9] Nakayama KI, Nakayama K. Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(5): 369-381.
- [10] Gstaiger M, Jordan R, Lim M, et al. Skp2 is oncogenic and overexpressed in human cancers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(9): 5043-5048.
- [11] Signoretti S, Di Marcotullio L, Richardson A, et al. Oncogenic role

- of the ubiquitin ligase subunit Skp2 in human breast cancer[J]. J Clin Invest, 2002, 110(5): 633-641.
- [12] Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, et al. Prognostic significance of S-phase kinase-associated protein 2 and p27kip1 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: effects of rituximab[J]. Ann Oncol, 2010, 21(4): 833-841.
- [13] Traubl F, Mengell M, Hans J, et al. Prognostic impact of Skp2 and p27 in human breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 99(2): 185-191.
- [14] Meng J, Ding Y, Yan MJ, et al. Overexpression of PPAR γ can down-regulate Skp2 expression in MDA-MB-231 breast tumor cells[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 345(1-2): 171-180.
- [15] Theocharis S, Margeli A, Vielh P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands as cell-cycle modulators[J]. Cancer Treat Rev, 2004, 30(5): 545-554.

(收稿日期: 2014-12-10)