

## 输血与 TTV 感染

### Transfusion and transfusion transmitted virus infections

张新华(ZHANG Xin-hua)<sup>1</sup> 综述 李仲兴(LI Zhong-xing)<sup>2</sup> 审校

(1 河北省血液中心,河北 石家庄 050071;2 河北医科大学第二医院,河北 石家庄 050000)

(1 Hebei Blood Center, Shijiazhuang 050071, China; 2 The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

【关键词】 输血;输血传播病毒;TTV 感染;血液制品;献血员

【中图分类号】 R457.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-9638(2009)06-0445-03

1997 年,日本学者<sup>[1]</sup>首次发现并报告了输血传播病毒(transfusion transmitted virus, TTV),其是一种引起人类输血后肝炎的新的 DNA 病毒,是继甲、乙、丙、丁、戊及庚型肝炎病毒之后新近发现的一种可经血源传播的病毒,在各型肝炎患者的血液中广泛分布。1998 年,周育森等<sup>[2]</sup>在我国 10 例临床诊断为非甲~非戊型肝炎患者的血清标本中,用聚合酶链反应(PCR)法检测出 5 例 TTV DNA 阳性。说明中国也存在 TTV 感染问题。本文就 TTV 感染的相关问题进行综述。

#### 1 献血员 TTV 感染情况

1998 年,周育森等<sup>[3]</sup>报道了深圳 26 名血清丙氨酸转氨酶(ALT)异常而无甲~庚型肝炎病毒感染标志的献血员中,TTV DNA 阳性率为 34.6%,而 166 名 ALT 正常献血员中的阳性率仅为 16.8%。1999 年,任浩等<sup>[4]</sup>用 PCR 方法检测 120 名 ALT 正常的献血员,结果其中有 20 例 TTV DNA 阳性,感染率为 16.7%。2002 年,苏志鹏等<sup>[5]</sup>报道杭州地区献血员 TTV 的感染情况,在 203 名献血员中,31 名检测出 TTV DNA,总阳性率为 15.3%;作者指出,TTV 感染后无症状的携带者较多,部分 TTV 感染者有肝炎症状和 ALT 升高。2003 年,王丽莉等<sup>[6]</sup>对 90 名献血员用 2 种方法(双抗体夹心 ELISA 法和 PCR 法)检测了 TTV 抗体和 TTV DNA,结果 ELISA 法检测 TTV 抗体的阳性率为 12.2%,PCR 法检测 TTV DNA 的阳性率

为 33.4%。说明献血员有较高的 TTV 阳性率。英国 Simmonds 等<sup>[7]</sup>研究表明,在苏格兰献血员中 TTV 感染率为 1.9%(19/1 000),而年龄大的献血员(平均年龄 53 岁)感染率更高;并发现浓缩制造的第 VIII 因子和第 IX 因子等血液制品被 TTV 污染率更高,18 批次有 10 批次被 TTV 污染,污染率达 56%。日本献血员中 TTV 感染率为 81.7%<sup>[8]</sup>。西班牙献血员中 TTV 感染率为 13.7%<sup>[9]</sup>。

尽管有人认为 TTV 可能与肝炎无关或致病性较弱,但献血员 TTV 感染的危害性仍应予以重视。

#### 2 受血者与 TTV 感染

2000 年,王长奇等<sup>[10]</sup>报道了 13 例输血后发生 TTV 感染的病例,由于对 TTV 的致病性,尤其是输血后感染 TTV 的临床变化报道很少,故作者对 13 例感染患者的临床表现进行了 3 个月的动态观察,发现所有患者在输血前肝功能均正常,TTV DNA 阴性,其中 7 例输入 TTV DNA 阳性血后 TTV DNA 变为阳性(1 个月后 3 例阳性,2 个月后 2 例阳性,3 个月后 2 例阳性),阳性持续时间 80 d 左右;7 例 ALT、 $\gamma$ -GT 等酶学指标发生了改变,其他 6 例未见明显异常。经过献血者和感染者体内 TTV 基因序列测定,证明确系输血所致。说明输入 TTV 阳性血,对患者产生了一定影响,应引起临床重视。2003 年,刘杰等<sup>[11]</sup>报道了 65 例血液病患者输血与 TTV 感染的情况:在 65 例血液病患者中,检测抗 TTV 阳性患者 3 例(4.62%),

【收稿日期】 2008-11-14

【作者简介】 张新华(1965-),女(汉族),河北省石家庄市人,副主任护师,主要从事输血及其感染研究。

【通讯作者】 李仲兴 E-mail:zhongxing\_li@sohu.com

TTV 阳性的 3 例患者中,丙型肝炎病毒(HCV) RNA 阳性 1 例,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性 2 例,其中 1 例反复大量输血患者表现为三重感染,肝功能检查 ALT 也明显升高;HBsAg 阳性 9 例(13.85%),ALT 升高 23 例(35.38%),HCV RNA 阳性 4 例(6.15%);HBsAg、HCV RNA 感染与输血量之间差异无显著性(均  $P > 0.05$ )。按肿瘤组(急性白血病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤及恶性组织细胞病)和非肿瘤组(再生障碍性贫血、营养性贫血、特发性血小板减少性紫癜、血友病等)进行组间比较,前者 40 例,抗 TTV 阳性 2 例,ALT 升高 18 例;后者 25 例,抗 TTV 阳性 1 例,ALT 升高 5 例;经  $\chi^2$  检验,肿瘤组 ALT 升高与非肿瘤组差异有显著性( $P < 0.05$ ),而抗 TTV 的检出在两组间的差异无显著性( $P > 0.05$ )。说明血液病种类与 TTV 感染无关。

### 3 TTV 在肝脏疾病中的致病作用

关于 TTV 在肝脏疾病中的致病作用有许多研究报道。国内外文献表明,TTV 在全世界许多国家广泛分布,但各地报道差异很大。日本学者报道的检出率很高。Kato 等<sup>[8]</sup>报道,TTV 在慢性丙型肝炎患者中的检出率为 94.4%,而丙型肝炎相关肝细胞癌的检出率为 93.0%,非乙非丙型肝炎相关的肝细胞癌检出率为 100%。在西班牙,慢性丙型肝炎患者的 TTV 检出率为 18.6%,慢性乙型肝炎患者为 28.6%,肝细胞癌患者为 29.9%<sup>[9]</sup>。周育森等<sup>[2]</sup>于 1998 年检测到该病毒,同时报道 112 例非甲~非庚型肝炎患者的 TTV DNA 阳性率为 42.9%,而甲~庚型肝炎患者的 TTV DNA 阳性率仅为 2.9%,两者有很大差异。2000 年,赵桂兰等<sup>[12]</sup>报道了乙型、丙型和非甲~非戊型肝炎患者血清 TTV 抗体研究,发现在 109 份乙型肝炎患者血清中,有 7 份 TTV 抗体阳性,检出率 6.4%;在 67 份丙型肝炎患者血清中,有 4 份阳性,检出率 6.0%;在 115 份正常人血清中,TTV 抗体阳性 6 份,检出率 5.2%;非甲~非戊型肝炎患者血清 47 份,TTV 阳性检出率 19.1%,远高于乙型肝炎、丙型肝炎患者和正常人。说明有一部分原因不明的肝炎患者的发病可能是由于 TTV 感染所致。2007 年,埃及学者 Hafez 等<sup>[13]</sup>对 60 份肝细胞癌和肝硬化患者血清标本以 PCR 方法进行 TTV DNA 检测,并用 30 名健康人的血清作对照,结果发现 TTV DNA 有 4 个基因型,肝细

胞癌、肝硬化和健康人的 TTV 阳性率分别为 46.7%、40%和 36.7%;基因型最多的是基因 1 型,肝细胞癌、肝硬化和健康人的基因 1 型分别占 35.7%、50%和 63.3%。

上述各地报道的 TTV 检出率不一,其原因仍有待于研究。Lefrere 等<sup>[14]</sup>检测反复输血患者的 TTV DNA 阳性率为 27.7%。大量研究发现并提示 TTV 感染、传播途径可能与 HBV 和 HCV 相似,而且存在重叠感染。

2000 年,李建国等<sup>[15]</sup>报道 TTV 在性病高危人群中的感染情况:在 166 例性病高危人群中,34 例检测到 TTV DNA,阳性率 20.5%,其中在皮肤性病科就诊的性病高危人群的阳性率为 23.3%;对照组 90 例中仅有 4 例阳性,阳性率 4.4%。

2005 年,Zandieh 等<sup>[16]</sup>用 PCR 方法检测了伊朗阿瓦士(Ahwaz)的 250 例地中海贫血患者的 TTV DNA,并与 250 名献血员进行对比,发现患者标本中 TTV DNA 阳性率为 57.2%(143/250),而献血员的阳性率为 20%(54/250)。说明伊朗地中海贫血患者的 TTV 感染率很高。

血液制品是其他药物所不能替代的特殊药品,临床上广泛使用的各种血液制品,如白蛋白、免疫球蛋白、红细胞、血小板以及各种凝血因子制剂等,都是预防疾病、救死扶伤必不可少的重要生物制品,其发挥着其他药物所不能替代的作用。但是输注血液制品有一定的副作用,尤其是输血传播疾病。在采集的人类血液中难免携带各种病原体,特别是有关病毒、细菌、螺旋体和原虫等,故保证血液制品质量及其使用安全是首要问题。如果在生产血液制品过程中,不进行严格的检测和有效的加工处理,临床使用就有经血液传播感染性疾病的危险。

### [参考文献]

- [1] Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 241(1): 92-97.
- [2] 周育森,何忠平,董京芳,等. 中国人 TTV 部分基因的克隆及序列测定[J]. *军事医学科学院院刊*, 1998, 22(2): 81-83.
- [3] 周育森,董京芳,周乙华,等. 中国部分地区新型肝炎病毒 TTV 的分子流行病学[J]. *中华预防医学杂志*, 1998, 32(6): 352-355.
- [4] 任浩,钱宝华,朱分禄,等. 献血员中 TT 病毒感染的检测及序列分析[J]. *第二军医大学学报*, 1999, 20(9): 605-607.

常肠黏膜的分泌与吸收(分泌毒素),破坏肠细胞(细胞毒素)<sup>[11]</sup>。变形杆菌引起的急性腹泻与食物放置时间过长,污染食物中变形杆菌大量繁殖产生肠毒素有关<sup>[12]</sup>。沙门菌属以鼠伤寒沙门菌为主(27 株)。由于临床上常将氟喹诺酮类抗菌药物作为治疗沙门菌属感染的首选药物,造成了对其敏感性的下降<sup>[13-14]</sup>,本次调查耐药率为 48.57%;而对庆大霉素及复方磺胺甲噁唑敏感。从以上分析可以看出,作为临床医生,经验用药已不能适应现代化抗感染治疗的需要,而是应根据药敏结果合理选择抗菌药物,这对有效控制感染及耐药菌株的产生具有重要的临床意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] 聂青和. 感染性腹泻病[M]. 北京:人民卫生出版社,2000;1-30.
- [2] 聂青和. 感染性腹泻的研究现状[J]. 传染病信息,2007,20(4):193-196.
- [3] Viswanathan V K, Hodges K, Hecht G. Enteric infection meets intestinal function: how bacterial pathogens cause diarrhoea[J]. Nat Rev Microbiol,2009,7(2):110-119.
- [4] 聂青和. 感染性腹泻病中的特殊类型——旅行者腹泻[J]. 世界华人消化杂志,2005,13(10):1210-1215.
- [5] 聂青和. 感染性腹泻病原及诊断程序[J]. 世界华人消化杂志,2001,9(8):925-926.

- [6] Borchardt M A, Chyou P H, DeVries E O, et al. Septic system density and infectious diarrhea in a defined population of children[J]. Environ Health Perspect, 2003, 111(5):742-748.
- [7] Ghidán A, Dobay O, Kaszanyitzky E J, et al. Vancomycin resistant *Enterococci* (VRE) still persist in slaughtered poultry in hungary 8 years after the ban on avoparcin[J]. Acta Microbiol Immunol Hung,2008,55(4):409-417.
- [8] Sharma A, Singh S K, Kori L. Molecular epidemiological characteristics of *Shigella spp.* isolated from river Narmada during 2005-2006[J]. J Environ Health,2009,71(6):61-66.
- [9] 聂青和. 感染性腹泻的发病机制研究进展及治疗指导[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2007,1(3):181-184.
- [10] Hacker J. Escherichia Coli. In: Hacker J, Heeseman J. Molecular infection between microorganism and cells [M]. Berlin; Wiley AJ & sons, Inc and Spektrum akademischer Verlag Co-Publication,2002;255-230.
- [11] Navaneethan U, Giannella R A. Mechanisms of infectious diarrhea[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol,2008,5(11):637-647.
- [12] 聂青和. 细菌性食物中毒研究进展[J]. 继续医学教育——系列培训专刊,2006,2(1):26-33.
- [13] 王宇明,顾长海. 感染病学新进展[M]. 北京:人民卫生出版社,2001;1523-1541.
- [14] Weill F X, Guesnier F, Guibert V, et al. Multidrug resistance in *Salmonella enterica* serotype Typhimurium from humans in France (1993 to 2003)[J]. J Clin Microbiol, 2006,44(3):700-708.

(上接第 446 页)

- [5] 苏志鹏,严杰,茅夏娃,等. 杭州地区健康献血员输血传播病毒的检测及部分阳性标本的核苷酸序列分析[J]. 浙江大学学报(医学版),2002,31(5):359-362.
- [6] 王丽莉,丁庆. 献血员血清输血传播病毒抗体及 DNA 检测结果及意义[J]. 江苏大学学报(医学版),2003,13(1):33-34.
- [7] Simmonds P, Davidson F, Lycett C, et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products[J]. Lancet, 1998, 352(9123):191-195.
- [8] Kato T, Mizokami M, Orito E, et al. High prevalence of TT virus infection in Japanese patients with liver diseases and in blood donors[J]. J Hepatol, 1999,31(2):221-227.
- [9] Giménez-Barcons M, Fornis X, Ampurdanés S, et al. Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver diseases[J]. J Hepatol, 1999,30(6):1028-1034.
- [10] 王长奇,陈燕萍,文海萍,等. 13 例输血后 TTV 动态观察[J]. 中国输血杂志,2000,13(3):197-199.
- [11] 刘杰,田玮,陈银霞,等. 血液病患者输血与输血传播病毒感染

的研究[J]. 陕西医学杂志,2003,32(12):1047-1048.

- [12] 赵桂兰,戎广亚,周继文,等. 乙型、丙型和非甲~戊型肝炎患者血清 TTV 抗体的研究[J]. 实用肝脏病杂志,2000,5(3):140-141.
- [13] Hafez M M, Shaarawy S M, Hassan A A, et al. Prevalence of transfusion transmitted virus (TTV) genotypes among HCC patients in Qaluobia governorate[J]. Virol J, 2007, 4(1):135-140.
- [14] Lefrere J J, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, et al. Natural history of Ttvirus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients[J]. Blood, 2000, 95(1):347-349.
- [15] 李建国,周元平,姚春兰,等. TTV 在性病高危人群中的感染状况[J]. 中国医师杂志,2000,2(4):203-204.
- [16] Zandieh T, Babaahmadi B, Pourfathollah A, et al. Transfusion transmitted virus (TTV) infection in Thalassaemic patients [J]. Iranian J Publ Health, 2005,34(4):24-28.