

• 论 著 •

ABO 血型与丙型肝炎病毒易感性及病毒载量关系的研究

王方平, 张平安[△], 牛志立

(武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

摘要:目的 探讨 ABO 血型与丙型肝炎病毒(HCV)易感性和血清 HCV-RNA 载量的关系。方法 选择 2014 年 2 月至 2016 年 2 月本院感染科门诊及住院的 HCV 感染者 208 例作为研究组研究对象;ABO 血型采用全自动卡式微孔柱离心法, HCV-RNA 采用荧光定量 PCR 技术。随机选择同期体检的健康人群 198 例作为对照组。结果 不同血型患者 HCV 感染率及 HCV 病毒载量比较, 差异无统计学意义($\chi^2=3.17, 3.69, P>0.05$);不同性别 HCV 感染率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.08, P>0.05$);不同年龄段 HCV 感染率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=33.69, P<0.05$)。结论 ABO 血型与 HCV 感染率及 HCV 病毒载量之间没有关系, 中老年患者 HCV 感染率较高, 可为临床预防 HCV 感染提供有价值的参考。

关键词:丙型肝炎病毒; 易感性; 血型; 阳性率

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.016 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)15-2114-03

Study on relationship between ABO blood type and susceptibility of HCV virus and HCV RNA load

WANG Fangping, ZHANG Ping'an[△], NIU Zhili

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between ABO blood type and the susceptibility of hepatitis C virus(HCV) and HCV-RNA load in serum. **Methods** Peripheral blood was collected from 208 patients with HCV infection as the research group in our hospital from February 2014 to February 2016. The ABO blood group was detected by automatic cassette microbore column centrifugation, and HCV RNA by quantitative polymerase chain reaction(PCR) technique. Contemporaneous 198 individuals undergoing physical examination were selected as the control group. **Results** The HCV infection rates and HCV RNA load had no statistical differences among different blood groups ($\chi^2=3.17, 3.69, P>0.05$). The HCV infection rates had no statistical difference between different sexes ($\chi^2=0.08, P>0.05$). The HCV infection rates had statistical difference among different age groups ($\chi^2=33.69, P<0.05$). **Conclusion** There is no relationship between the ABO blood types with the HCV infection rate and HCV RNA load, the middle age and elderly patients have higher HCV infection rate, which can provide valuable reference for clinical prevention of HCV infection.

Key words: hepatitis C virus; susceptibility; blood type; positive rate

丙型肝炎病毒(HCV)是一种嗜肝性单股正链 RNA 病毒, 归属黄病毒科, HCV 感染迁延不愈会导致肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌^[1]。据世界卫生组织统计, 全球 HCV 的感染率约为 3.2%^[2], 流行病学调查表明, 血液是 HCV 感染最有效的途径^[3-4]。有研究表明, ABO 血型与乙型肝炎病毒的感染率相关, 但是目前关于 ABO 血型与 HCV 易感性的研究较少。因此, 本文对 ABO 血型与 HCV 感染率及病毒载量的关系进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 2 月至 2016 年 2 月在本医院感染科门诊及住院 HCV 感染者 208 例, 其中男 88 例, 女 120 例, 年龄 20~88 岁, 平均(53±14)岁, HCV 病毒载量 HCV-RNA 中位数为 2.4×10^5 , 诊断符合《丙型肝炎防治指南》^[5]。所有患者排除自身免疫系统疾病, 其他感染性疾病及严重性疾病。对照组为同期体检的健康人群, 共 198 例, 男 81 例, 女 117 例, 年龄 21~80 岁, 平均(50±12)岁。所有研究对象均签署知情同意书, 该研究经医院伦理委员会批准[(2013)鄂伦字(KY-035)]。

1.2 主要试剂与仪器 Auto/Vue 全自动血型分析仪由上海强生医疗器械有限公司提供, QIAcube 全自动核酸提取仪由

Qiagen 公司生产, VII7 荧光定量 PCR 分析仪由 Applied Biosystem Inc 公司生产, ADVIA 2400 全自动生化分析仪由 SIE-MENS 公司生产, ABBOTT i2000 化学发光免疫分析仪由 ABBOTT 公司提供。

1.3 检测方法

1.3.1 ABO 血型检测 采用全自动微孔柱离心法, 在 Auto/Vue 全自动分析仪上完成。

1.3.2 HCV-RNA 定量检测

1.3.2.1 HCV-RNA 提取 HCV-RNA 提取采用 Qiagen 公司的 QIAcube 全自动核酸提取仪及配套试剂。

1.3.2.2 HCV-RNA 载量 HCV-RNA 载量由 ABI 公司的 VII7 荧光定量检测仪检测, 试剂为凯杰生物工程有限公司的 HCV 检测试剂盒, 最低检测限 1×10^3 U/mL。

1.3.3 肝功能指标检测 肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转移酶(AST)、总胆红素(TbIL)和直接胆红素(DBIL)检测均采用酶法, 在 ADVIA 2400 全自动生化仪上完成。

1.4 统计学处理 用 SPSS20.0 软件对数据进行分析, 正态分布的样本均数间比较采用 t 检验, 并用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 率的比较用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HCV 感染者与对照组一般临床资料比较 HCV 感染者与对照组间比较,性别比例差异无统计学意义($P>0.05$),不同年龄层间 HCV 感染率相比,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间肝功能指标 ALT、AST、TbIL 和 DbIL 水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HCV 感染者和对照组一般临床资料比较				
组别	对照组 (<i>n</i> =198)	HCV 感染组 (<i>n</i> =208)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]				
男	81(40.9)	88(42.3)	0.08	0.775
女	117(59.1)	120(57.7)		
年龄[<i>n</i> (%)]				
19~25	8(4.0)	6(2.9)	33.69	0.000
>25~35	38(19.2)	10(4.8)		
>35~45	37(18.7)	35(16.8)		
>45~55	33(16.7)	69(33.1)		
>55~65	35(17.7)	43(20.7)		
>65~75	36(18.2)	27(13.0)		
>75~85	9(4.5)	12(5.8)		
>85	2(1.0)	6(2.9)		
肝功能指标($\bar{x}\pm s$)				
ALT(U/L)	17.12±7.11	60.00±64.93	9.46	0.000
AST(U/L)	19.82±4.30	76.46±115.76	7.05	0.000
TbIL(μmol/L)	11.91±4.45	18.05±22.39	3.87	0.000
DbIL(μmol/L)	3.56±1.37	9.46±18.76	4.52	0.000

2.2 ABO 血型与 HCV 感染率及病毒载量的关系 对 HCV 感染者和健康人群进行组间不同血型分布频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.17,P<0.05$);将 HCV 感染者按不同 HCV-RNA 载量进行分组,进行组间不同血型分布频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.69,P<0.05$)。见表 2。

表 2 ABO 血型与 HCV 感染者病毒载量的关系[<i>n</i> (%)]				
HCV-RNA 病毒载量(U/mL)	A 型	B 型	AB 型	O 型
<10 ³	25(31.9)	13(31.8)	3(23.1)	32(41.5)
10 ³ ~10 ⁶	24(31.7)	14(34.1)	6(46.2)	20(26.0)
>10 ⁶	28(36.4)	14(34.1)	4(30.7)	25(32.5)

3 讨 论

ABO 3 种血型抗原的糖链基本结构(H 抗原)相同,主要是糖链末端的糖基不同。位于 9 号染色体的 ABO 基因编码 ABO 抗原决定簇,包含 3 个主要的等位基因:IA(A)、IB(B)和 i(O)。IA 等位基因编码-1,3N-乙酰氨基半乳糖转移酶,连接到 H 抗原糖链末端,形成 A 抗原,拥有该抗原的人群即为 A 型血的人;IB 等位基因编码-1,3 半乳糖转移酶,连接到 H 抗原糖链末端,形成 B 抗原,拥有该抗原的人群即为 B 型血的人;i 等位基因第 6 外显子一个核苷酸缺失,其编码的蛋白质无法正常表达,失去酶活性,因此,O 型血的抗原就是未经改变的 H 抗原,拥有该抗原的人群即为 O 型血的人^[6]。ABO 血型抗原除了存在于红细胞表面外,还广泛分布于人体各部,如唾液、上皮细胞、血管内皮细胞等^[7]。

目前全基因组测序表明 ABO 血型与某些疾病易感性或发病率有关:A 型血与血管炎性疾病密切相关,如中风、心肌梗死(MI)、静脉血栓(VTE)等^[8-9];ABO 基因和胰腺癌的发生发展密切相关^[10]。也有一些研究显示,ABO 血型与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发病过程中血液循环分子水平密切相关,如血管性血友病因子(vWF)、凝血因子Ⅷ、可溶性细胞黏附分子-1 等,还能影响血管紧张素转化酶的活性^[10]。A 型血患 ARDS 风险增加,O 型血患 ARDS 风险较低^[11]。ABO 血型与幽门螺杆菌的感染及胃癌也有密切关系^[12]。O 型血相对于其他血型人群疟疾发作频率更高^[13],A 型血患严重疟疾比率较高,非 O 型血人更易发生恶性疟疾感染^[14]。

现阶段,关于 ABO 血型与 HCV 易感性的研究很少,两者之间是否有关联以及其确切的相关机制还不是很清楚,有学者推测 ABO 血型糖基转移酶能修饰各种糖蛋白的糖类抗原^[15],通过受体介导的亲和力影响 HCV 易感性。在台湾人群的一项研究中发现,HCV 感染人群中 O 型血比例较高^[13],而本实验在进行性别、年龄、血型等因素分析时发现,4 种血型患者 HCV 感染率及 HCV-RNA 载量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。这可能是由于地域、人种差异等因素导致,未来将扩大样本量完善实验做进一步研究。同时,本研究还发现不同年龄层 HCV 感染率相比,差异有统计学意义($P<0.05$);其中以中老年人群 HCV 感染率较高,这为临床预防 HCV 感染提供了理论基础。

参考文献

[1] Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, et al. Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotype 1b and high viral load[J]. Gastroenterol, 2012, 47(10): 1143-1151.

[2] Lavanchy D. Burden of Hepatitis C in Iran Between 1990 and 2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Arch Iran Med, 2015, 18(8): 508-514.

[3] Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, et al. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med, 1996, 334(26): 1691-1696.

[4] Li Q, Yu CH, Yu JH, et al. ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2012, 7(1): 1-7.

[5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 9(5): 590-607.

[6] Branch DR. Anti-A and anti-B: what are they and where do they come from[J]. Transfusion, 2015, 55(S2): S74-79.

[7] Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group: old dogma, new perspectives[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(8): 1545-1553.

[8] Reilly MP, Li M, He J, et al. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies[J]. Lancet, 2011, 377(9763): 383-392.

(下转第 2118 页)

方面并不会给临床诊疗造成影响。

DM96 能够将成熟红细胞中的 6 类(大小不均、小型红细胞、巨型红细胞、多色性红细胞、低色素红细胞、异形红细胞)自动按照百分比和等级划分,本研究根据镜检阳性判断标准,仅以红细胞明显大小不等(大小相差 1 倍以上)或中空淡染大于 30% 做为显微镜检阳性基准,因而 DM96 只针对相应形态,即大小不均和(或)低色素红细胞大于 30% 作为阳性,结果表明 DM96 在 2 种成熟红细胞异常形态判断上,与显微镜检法一致性、特异性、敏感性、阳性预测值、阴性预测值均大于 90.0%,与国外的研究结果一致^[7]。

3.3 血小板计数触犯复检规则,而 DM96 未发现血小板聚集时需人工镜检 以镜检阳性标准为根据,分别评价 DM96 在判定巨大血小板和血小板聚集两个方面的临床性能,在判定巨大血小板方面的一致性、特异性、敏感性、阳性预测值、阴性预测值均大于 80.0%,说明在判断巨大血小板方面,DM96 基本能替代人工显微镜检查。但 DM96 在评价血小板聚集方面,敏感性仅为 71.4%,略低于 Gulati 等^[8]的研究结果(82.8%)。原因是血小板聚集成团块后,常常分布于涂片的两侧和尾部,而 DM96 仅从距离涂片尾部 33 mm 的单细胞层向尾部扫描读取,涂片的两侧和尾部不能全面浏览,导致在分析抗凝剂依赖引起的血小板聚集血涂片时有可能漏检血小板聚集的部位,而人工镜检时能够根据需要浏览全片,尽可能避免了遗漏。鉴于此,当血小板计数触犯本实验室的复检规则($\leq 80 \times 10^9/L$ 且 1 周内未复检)时,若 DM96 分析过程中未发现血小板聚集,必须进行人工显微镜检查,以避免血小板聚集导致的假阴性。

综上所述,DM96 系统是血液系统恶性疾病外周血涂片分析的有用工具,能够提高工作效率。在分析白细胞(数量不低于 100 个)、成熟红细胞形态方面准确度高,但对有核红细胞的判定及触犯血小板复检规则下限的样本,需辅以人工显微镜检查。

(志谢:本文承蒙 CellaVision AB 公司许茜在数据导出方面的帮助,特此志谢!)

参考文献

[1] Cornet E, Perol JP, Troussard X. Performance evaluation

(上接第 2115 页)

- [9] Wiggins KL, Smith NL, Glazer NL, et al. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 7(2): 263-269.
- [10] Kiechl S, Paré G, Barbalic M, et al. Association of variation at the ABO locus with circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble P-selectin, and soluble E-selectin; a meta-analysis [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(6): 681-686.
- [11] Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer[J]. *Nat Genet*, 2009, 41: 986-990.
- [12] Rizzato C, Kato I, Plummer M, et al. Risk of advanced gastric precancerous lesions in *Helicobacter pylori* infected subjects is influenced by ABO blood group and cagA

and relevance of the CellaVision DM96 system in routine analysis and in patients with malignant hematological diseases[J]. *Int J Lab Hematol*, 2008, 30(6): 536-542.

- [2] 中华医学会检验分会全国血液学复检专家小组, 中华检验医学杂志编辑委员会. 全国血液学复检专家小组工作会议纪要暨血细胞自动计数复检标准释义[J]. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(4): 380-382.
- [3] 黄骥斌, 曾婷婷, 郭曼英, 等. CellaVision DM96 自动化数字图像分析系统进行白细胞分类的临床应用[J]. *检验医学*, 2012, 27(4): 299-303.
- [4] Smits SM, Leyte A. Clinical performance evaluation of the CellaVision Image Capture System in the white blood cell differential on peripheral blood smears[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(2): 168-172.
- [5] Vanvranken SJ, Patterson ES, Rudmann SV, et al. A survey study of benefits and limitations of using CellaVision DM96 for peripheral blood differentials[J]. *Clin Lab Sci*, 2014, 27(1): 32-39.
- [6] 王庚, 解宏杰, 蒋显勇, 等. 细胞形态检测系统用于白细胞形态识别的临床应用评价[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(3): 168-172.
- [7] Maenou I, Tabe Y, Bengtsson HI, et al. Performance evaluation of the automated morphological analysis of erythrocytes by CellaVision DM96[J]. *Clin Lab*, 2013, 59(11/12): 1413-1417.
- [8] Gulati G, Uppal G, Florea AD, et al. Detection of platelet clumps on peripheral blood smears by CellaVision DM96 system and microscopic review [J]. *Lab Med*, 2014, 45(4): 368-371.

(收稿日期: 2016-01-02 修回日期: 2016-03-11)

status[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(2): 315-322.

- [13] Theresa KN, Paul W, Jane-Frances A. Effective of ABO/RH blood groups, G-6-PD enzyme activity and hemoglobin genotypes on malaria parasitaemia and parasite density[J]. *Afr J Health Sci*, 2004, 11(3-4): 93-97.
- [14] Zerihun T, Degarege A, Erko B. Association of ABO blood group and *Plasmodium falciparum* malaria in Dore Bafeno Area, southern Ethiopia[J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2011, 1(4): 289-294.
- [15] Behal R, Jain R, Behal KK, et al. Variation in the host ABO blood group may be associated with susceptibility to hepatitis C virus infection[J]. *Epidemiol Infect*, 2010, 138(8): 1096-1099.

(收稿日期: 2016-02-19 修回日期: 2016-04-21)