

泉州地区肝炎患者 TTV 感染状况调查

苏智军¹, 张奕返¹, 杨海杰², 郭如意¹, 叶汉年¹, 曾庆欣¹, 张 军², 夏宁邵²

(1. 泉州市第一医院, 福建 362000; 2. 厦门大学肿瘤细胞工程国家专业实验室, 福建 361000)

摘要: [目的] 了解泉州地区各型肝炎患者 TTV 感染情况。[方法] 设计特异性引物采用巢式 PCR 方法对 57 例肝炎患者及 20 例健康献血员的血清标本进行 TTV DNA 检测。[结果] 肝炎患者 TTV DNA 阳性率为 15.8%, 其中乙型肝炎(或重叠丁型肝炎)患者 TTV DNA 阳性率为 25.0% (6/24), 非 A-G 型肝炎患者 TTV DNA 阳性率为 13.64% (3/22), 甲、戊型肝炎患者未检出; 健康献血员为 35.0%。TTV DNA 阳性的 9 例肝炎患者中 3 例有受血史, 单纯 TTV 感染 3 例治愈, TTV、HBV/HDV 重叠感染 6 例, 治愈好转 5 例。[结论] 本研究证实泉州地区存在 TTV 感染。TTV 感染可经血传播, 其致病性较弱, 对 TTV 感染的流行病学及临床意义有待进一步研究。

关键词: TT 病毒; 巢式 PCR; 流行病学; 肝炎; 致病性

中图分类号: R 512.603

文献标识码: A

Infection Status of Transfusion Transmitted Virus (TTV) in Hepatitis Patients in Quanzhou Area

SU Zhijun¹, ZHANG Yifan¹, YANG Haijie², et al (Quanzhou First Hospital, Quanzhou 362000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the infection status of transfusion transmitted virus (TTV) infection among hepatitis patients in Quanzhou area. [Methods] TTV DNA from sera of 57 hepatitis patients and 20 blood donors were detected by nested polymerase chain reaction (nested-PCR) with specific primers. [Results] TTV DNA was detected in sera from 9 hepatitis patients among 6 patients with HVB + HDV, 3 with non A-G and 7 blood donors. Among 9 TTV infected hepatitis patients, 3 patients were associated with history of recipient blood products, 3 patients with simple TTV infection, and 5 patients of 6 with HBV/HDV and TTV co-infection were recovery. [Conclusion] There is TTV infection in Quanzhou area. TTV infection can be transmitted by blood but the pathogenicity is mild. Further study should be done to explore its epidemiology and clinical significance.

Key words: TT virus; nested-PCR; epidemiology; hepatitis; pathogenicity

近年来,人们注意到除 HAV、HBV、HCV、HDV、HEV 和 HGV 等肝炎病毒外,仍有 5%~10% 的肝炎患者不能确定原因^[1]。1997 年底 Nishizawa 等^[2] 使用代表性差异分析法(RDA)首次从 1 例非 A-G 型的输血后肝炎患者血清中分离到一种新的单链 DNA 病毒基因,暂命名为输血传播病毒(transfusion transmitted virus, TTV)。我们根据公布的 TTV 序列,设计了两对特异性引物,建立了检测血清 TTV DNA 的巢式 PCR 方法^[3],对泉州地区各类型肝炎患者 TTV 感染状况进行调查,报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例及血清标本来源 1998 年 1 月~1999 年 3 月我科住院的非 A-G 型肝炎 22 例;1998 年 3~4 月

住院各类型肝炎 35 例,同期健康献血员 20 例,共 77 人 85 份血清标本。肝炎诊断符合 1995 年(北京)第 5 次全国传染病寄生虫病会议修订的病毒性肝炎诊断标准。

1.2 A-G 型肝炎病毒血清标志物的检测 采用抗 HAV IgM (上海荣盛), HBsAg、抗 HBs、HBeAg、抗 HBe、抗 HBe IgG、抗 HBe IgM (上海荣盛/Abbott 公司), 抗 HCV (华美公司/Abbott 公司), HDAg、抗 HD IgM (瑞安公司), 抗 HEV IgM (厦门新创公司) 的 ELISA 试剂盒; 采用 HBV DNA、HCV RNA、HGVRNA (华美公司) 的 PCR 试剂盒, 所有操作均按说明书进行。

1.3 TTV DNA 的提取及巢式 PCR 检测 采用厦门大学肿瘤细胞工程国家专业实验室与厦门泰伦生物工程有限公司联合研制的 TTV DNA 巢式 PCR 检测试剂盒, 按产品说明书操作。引物的序列设计, 外侧引物

对 TTVF1: 5 - TGCTACGTCACCTAACCAC - 3 (nt5-22), TTVR1: 5 - CTCCTCTGCGGCGTCTCC TTA - 3 (nt733-713), 预计扩增片段长度为 729 bp; 内侧引物对 TTVF2: 5 - GTGCACTTCCGAATGCG - 3 (nt95-111), TTVR2: 5 - GTAATGCCTGCCAA TAAC - 3 (nt283-265), 预计扩增片段长度为 199 bp。

2 结果

2.1 TTV DNA 的检出率 各类型肝炎患者 TTV DNA 的检出率为 15.8% (9/57), 健康献血员为 35.0% (7/20), 见表 1。

表 1 不同临床类型肝病 TTV DNA 检出情况

肝病类型	检测例数	TTV DNA 阳性数	阳性率 (%)
急性肝炎	21	1	4.8
慢性肝炎	23	6	26.1
重型肝炎	5	2	40.0
肝炎肝硬化	5	0	0
酒精性/药物性肝炎	3	0	0
健康献血员	20	7	35.0

2.2 TTV DNA 在各类型病毒性肝炎中的检出情况 乙型肝炎(或重叠丁型肝炎)患者 TTV DNA 阳性率为 25.0% (6/24), 非甲~庚型病毒性肝炎 TTV DNA 阳性率为 13.6% (3/22), 而甲和/或戊型肝炎患者 7 例均未检出。见表 2。

表 2 TTV 与各类型肝炎病毒感染状况分布

病原类型	检测例数	TTV DNA 阳性数	阳性率 (%)
non A-G	22	3	13.6
HAV/HEV	7	0	0
HBV	18	5	27.8
HBV+ HDV	6	1	16.7
HGV	1	0	0
Total	54	9	16.7

2.3 TTV 感染的肝炎患者的临床特点 TTV 感染的肝炎患者 9 例中男 7 例, 女 2 例, 年龄 33.2 ± 13.4 岁 (25 ~ 59 岁)。有受血史者 3 例, 而且均为采血前 1 月受血, 其中 1 例非甲~庚型重型肝炎患者输血前 TTV DNA 阴性, 输血后 16 天 TTV DNA 转为阳性, 2 个月后 TTV DNA 又转为阴性, 该例输血感染 TTV 后, 未出现病情加重表现, 而且临床恢复顺利。9 例血清白蛋白 37.40 ± 6.66 g/L, 胆红素 203.58 ± 270.23 μmol/L, ALT 406.0 ± 314.22 u/L, AST 212.44 ± 128.16 u/L, GGT 91.0 ± 58.22 u/L, PT 17.67 ± 6.35sec.。9 例治愈及好转 8 例, 死亡 1 例(慢重肝、乙

丁型重叠感染, 死因为肝昏迷、急性溶血性贫血)。

3 讨论

TTV 是新近才发现的一种与输血后肝炎有关的新型单股 DNA 病毒, 该病毒基因序列长约 3.7 kb, 含有 ORF1 与 ORF2 两个开放读码框, 分别编码 774 与 172 个氨基酸^[4]。我们根据这段序列, 设计了两对特异性引物, 建立了检测血清 TTV DNA 的巢式 PCR 方法, 从本组 1 例非甲~庚型慢性肝炎患者血清中扩增出了一条 199 bp 的特异片段, 经测序与 TTV 的同源性为 87%, 从而证实了 TTV 在我国非甲~庚型肝炎患者血清中的存在^[3]。在此基础上, 对泉州地区肝炎患者血清 TTV DNA 检测表明, TTV 有较高的感染率, 达 15.8%, 其中以乙型肝炎重叠 TTV 的感染率最高, 其次为散发性非甲~庚型肝炎患者, 甲/戊型及酒精性肝炎患者未检出 TTV DNA; 献血员中 TTV DNA 阳性率高达 35.0%。本组 TTV DNA 阳性的 9 例肝炎患者中 3 例 (33.3%) 有受血史, 6 例 (66.7%) 无受血史, 6 例有 HBV/HDV 重叠感染史, 提示 TTV 可经血传播^[5], 此外, 还可能存在其它感染途径如胃肠道传播^[6,7]。

本组 9 例 TTV 感染的肝炎患者, 单一 TTV 感染者 3 例均治愈, 其中一例重型肝炎患者输血治疗后 TTV DNA 阳转也不见肝炎加重表现, TTV 与 HBV 重叠感染 6 例, 治愈或好转 5 例。因此, 对 TTV 感染的状况及临床意义有必要进一步研究。

4 参考文献

- [1] Alter HJ. The Cloning and Clinical Implications of HGV and HG-BV-C[J]. N Engl J Med, 1996, 334: 1536 ~ 1537.
- [2] Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, et al. A Novel DNA Virus (TTV) Associated with Elevated Transaminase Levels in Post-transfusion Hepatitis of Unknown Etiology[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 241: 92 ~ 97.
- [3] 张军, 杨海杰, 苏智军, 等. 从中国非甲~庚型肝炎病人中克隆到 TTV 病毒样 DNA 序列[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 1998, 37: 315 ~ 317.
- [4] Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel DNA Virus (TTV) Associated with Posttransfusion Hepatitis of Unknown Etiology[J]. Hepatol Res, 1998, 10: 1 ~ 16.
- [5] 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: 191 ~ 195.
- [6] 骆抗先, 章廉, 王珊珊, 等. 一种新型肠源性病毒性肝炎的临床流行病学及病毒学的初步研究[J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6: 161 ~ 163.
- [7] Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, et al. Fecal Excretion of a Nonenveloped DNA Virus (TTV) Associated with Posttransfusion non-A-G hepatitis[J]. J Med Virol, 1998, 56: 128 ~ 132.

收稿日期: 1999-09-20