

## · 临床论著 ·

# 抗-HCV联合TMA定性检测HCV-RNA在维持性血液透析患者丙型肝炎病毒感染早期诊断中意义的探讨

黎嘉敏 何永成 曾劲峰 卢亮 李彤

**【摘要】** 目的 研究维持性血液透析患者丙型肝炎病毒(HCV)感染的血清学诊断方法,探讨抗-HCV联合HCV-RNA检测在维持性血液透析患者HCV感染早期诊断中的意义,以期获得维持性血液透析患者HCV感染早期诊断的可靠方法。方法 选择深圳市第二人民医院血液透析中心183例维持性血液透析患者为研究对象,分别使用国产和进口HCV抗体试剂盒检测抗-HCV,使用TMA法定性检测HCV-RNA,荧光定量PCR法定量检测HCV-RNA,比较不同产品及诊断方法对HCV的检出率,评价ALT变化与HCV-RNA载量的关系,评价抗-HCV S/CO值与HCV-RNA载量的关系。结果 国产和进口试剂检测抗-HCV的检出率均为7.1% ( $P=1.000$ );TMA法定性检测HCV-RNA的检出率为8.7%,免疫荧光定量PCR法的检出率为5.5%,但两者之间差异有统计学意义( $\chi^2=87.537, P=0.000$ );HCV-RNA定性检测比检测抗-HCV的检出率高,两者的差异有统计学意义( $\chi^2=81.531, P=0.000$ );联合抗-HCV和HCV-RNA定性检测结果HCV阳性共19例,检出率为10.4%,与单独检测抗-HCV比较差异有统计学意义( $P=0.031$ ),但与单独定性检测HCV-RNA比较差异无统计学意义( $P=0.250$ )。HCV-RNA的载量和ALT的变化无相关性( $r=0.189, P=0.536$ );抗-HCV初筛的S/CO值与HCV-RNA载量无相关性( $r=0.174, P=0.569$ )。结论 HCV-RNA定性检测较抗-HCV检测能缩短维持性血液透析患者HCV感染检出的窗口期,有利于早期诊断。HCV-RNA定性检测能较临床现行的HCV-RNA免疫荧光定量检测显著提高HCV感染的检出率。联合抗-HCV和TMA法定性检测HCV-RNA既能缩短HCV感染的“窗口期”,也能显著提高HCV感染的检出率,可避免漏检处于血清转换期或慢性病毒携带或既往感染的“隐性”患者,值得临床推广应用。ALT的变化和HCV载量无明显相关性,在血液透析患者中辅助早期诊断HCV感染的作用较小。

**【关键词】** 血液透析; 肝炎抗体,丙型; 肝炎病毒属; HCV-RNA

**Research of the significance of anti-HCV combined with HCV-RNA qualitative detection by TMA in early diagnosis of HCV infection in maintenance hemodialysis patients** Li Jia-min, HE Yong-cheng, ZENG Jin-feng, LU Liang, LI Tong. Department of Nephrology, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China  
Corresponding author: HE Yong-cheng, Email: heyongcheng@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** By comparing the serological diagnosis methods of HCV infection, to discussing the significance of anti-HCV combined with HCV-RNA qualitative detection by TMA in early diagnosis of HCV infection in maintenance hemodialysis patients, exploring the reliable method to diagnosis HCV infection in maintenance hemodialysis patients. **Methods** 183 maintenance hemodialysis patients were choosed as the research object, using domestic and imported HCV 3.0 ELISA test system to detect HCV antibody respectively; HCV-RNA was detected by using TMA and fluorescence quantitative PCR method respectively; compare their positive rates of various diagnosis methods for detection of HCV, evaluation the relationship of ALT and HCV viral load, in addition, to evaluate the relationship of anti-HCV S/CO value and HCV viral load. **Results** The positive rate of anti-HCV both using domestic and imported diagnostic kits was 7.1%, there was no statistically significant difference between both of them ( $P=1.000$ ). The positive rate of HCV-RNA was 8.7% by TMA, while 5.5% by fluorescence quantitative PCR, there was statistically significant difference between both of them ( $\chi^2=87.537, P=0.000$ ). The rate of HCV-RNA

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.09.013

基金项目:广东省科技计划项目(2011B031800035)

作者单位:518035 广东省,深圳市第二人民医院肾内科(黎嘉敏、何永成、李彤);深圳市血液中心检验科(曾劲峰、卢亮)

通讯作者:何永成, Email: heyongcheng@medmail.com.cn

qualitative detection was higher than anti-HCV detection, there was statistically significant ( $\chi^2 = 81.531, P = 0.000$ ). The positive rate was 10.4% by an-HCV and/or HCV-RNA qualitatively, compared with the detection of anti-HCV alone ( $P = 0.031$ ), there was statistically significant difference, but with the qualitative detection of HCV-RNA alone, there was no statistically significant difference ( $P = 0.250$ ). No correlation was found between the change of ALT and HCV viral load ( $r = 0.189, P = 0.536$ ). Similarly, S/CO ratio of anti-HCV had nothing to do with HCV viral load ( $r = 0.174, P = 0.569$ ). **Conclusions** Compared with detection of anti-HCV, qualitative detection of HCV-RNA can shorten the window period after HCV infection, it would be diagnosis earlier with this method in the hemodialysis patients. Qualitative detection of HCV-RNA can increase the detection rate of HCV infection than immune fluorescence quantitative detection. Combined detection of anti-HCV and HCV-RNA qualitatively can not only shorten the window period, also significantly improve the detection rate. It can avoid missing detection such "hidden" patients, who was in serum transition or chronic virus carrying or previous infection, it's worthy of clinical popularization and application. No obvious relevance between the change of ALT and HCV viral load, so ALT affected littlely in assisting diagnosis of HCV infection.

**【Key words】** Hemodialysis; Hepatitis C antibodies; Hepacivirus; HCV-RNA

世界卫生组织调查显示,全世界约3%的人口感染了丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)<sup>[1]</sup>,约1.7亿慢性带病毒者是发展成肝硬化和(或)肝癌的高危人群。HCV属于黄病毒科黄病毒属的一种球形有包膜的单股正链RNA病毒,主要攻击肝细胞,人感染HCV后依赖细胞毒T淋巴细胞和辅助T细胞且持续性的病毒特异性应答,可出现自发的病毒清除<sup>[2]</sup>。但由于维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者免疫功能改变,HCV感染后病毒清除效率低于正常人群,MHD患者HCV感染后成为慢性病毒携带者的概率更高。另外,由于MHD患者感染HCV后血清转换的时间长于正常人群,加之频繁的静脉穿刺、体外循环、输血等医源性因素,隐源性感染是MHD患者中HCV的另一重要传染源。有文献报道<sup>[3]</sup>,MHD患者中HCV“隐性感染”是血液透析中心HCV爆发流行的重要原因。因此,探索研究一种具有较高敏感度、特异性和稳定性的检测方法,对MHD患者HCV感染的早期诊断,明确隐源性感染源,减少或杜绝医源性传播具有重要的意义。本研究根据HCV感染机体后的血清变化特点,通过同时检测MHD患者抗-HCV、HCV-RNA以及HCV-RNA载量、丙氨酸转氨酶(ALT)值,为MHD患者早期诊断HCV感染提供有价值的检测方案。

## 资料与方法

### 一、一般资料

收集截至2013年2月在深圳市第二人民医院血液透析中心规律血液透析3个月以上的患者183例,其中男116例,女67例,平均年龄( $46.9 \pm 15.1$ )岁,平均透析时间为( $51.3 \pm 40.3$ )个月,平均透析次数为( $431.4 \pm 390.5$ )次。原发病诊断所占比例如下:慢性肾小球肾炎91例(49.7%),糖尿病肾病18例(9.8%),高血压肾损伤11例(6.0%),梗阻性肾病5

例(2.7%),痛风性肾病2例(1.1%),原发病不明确56例(30.6%)。排除临时在我中心行血液透析治疗、不明急性肝炎以及血液透析前已明确感染HCV的患者。使用干燥管或EDTA抗凝管抽取静脉血约4~5 ml,在2 h内低温离心抽取血清或6 h内低温离心抽取血浆2.5~3 ml,放置-80℃冰箱保存。

### 二、检测方法

1. 抗-HCV的测定:分别使用北京万泰公司提供的HCV诊断试剂盒(批号C20121018)和Ortho-Clinical Diagnostics公司提供的ORTHO<sup>®</sup> HCV 3.0 ELISA试剂盒(批号EXE215)检测抗-HCV。

2. HCV-RNA的TMA定性检测:使用瑞士诺华公司提供的全自动核酸检测分析系统TIGRIS<sup>®</sup>(系统软件版本3.6.6.8,检测软件版本3.6.6.8);使用配套的乙型肝炎病毒、HCV、人类免疫缺陷病毒(I型)核酸联检诊断检测试剂盒(PROCLEIX ULTRIO<sup>®</sup> Assay,批号036074961509132)。若联合检测结果为阳性,则进行HCV-RNA鉴别诊断。试剂的最低检测浓度为:HCV-RNA  $\geq 100$  copies/ml, HBV-DNA  $\geq 15$  IU/ml, HIV-1 RNA  $\geq 100$  copies/ml。

3. HCV-RNA的定量检测:使用荧光定量PCR仪为Applied Biosystems的GeneAmp PCR system 7300, HCV核酸定量检测试剂盒由德国QIGENE公司提供(批号YZB/国3765-2010)。HCV核酸检测试剂盒最低检测浓度为 $5.0 \times 10^2$  copies/ml,定量检测线性范围 $1.0 \times 10^3 \sim 5.0 \times 10^7$  copies/ml。

4. ALT的测定:使用HITACHI全自动生化分析仪7600-020测定ALT,测定试剂盒购自上海德赛公司,试剂批号27031/972025/1。

### 三、统计学处理

使用SPSS 13.0软件进行分析。计量资料使用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;HCV感染率比较使用配对资

料 $\chi^2$ 检验及 Fisher 精确概率法检验;ALT 水平与血清病毒载量、抗-HCV 的 S/CO 值与血清病毒载量用 Spearman 进行相关性分析。 $P < 0.05$  为差异有统计意义。

## 结 果

1. 万泰试剂与 Ortho 试剂检测抗-HCV 结果:对 183 例血液透析患者进行两种试剂的检测,两者的检测结果一致,均为 13 例阳性,感染率均为 7.1% (13/183),见表 1。

2. HCV-RNA 定性检测和定量检测结果:183 例血液透析患者同时进行 HCV-RNA 定性和定量检测,定性检测最低检测浓度为 100 copies/ml,定量检测  $> 500$  copies/ml 为阳性,定性检测的检出率为 8.7% (16/183),定量检测的检出率为 5.5% (10/183),二者比较有统计学差异( $\chi^2 = 87.537, P = 0.000$ ),见表 2。

3. 单独检测抗-HCV 和单独定性检测 HCV-RNA 对 HCV 检出率的比较:使用 Ortho 试剂检测抗-HCV,使用 TMA 法定性检测 HCV-RNA,单独检测抗-HCV 的检出率为 7.1% (13/183),单独检测 HCV-RNA 的检出率为 8.7% (16/183),二者比较有统计学差异( $\chi^2 = 87.531, P = 0.000$ )见表 3。

4. 单独检测抗-HCV 与联合检测抗-HCV 和 HCV-RNA 定性检测结果:对 183 例血液透析患者进行两种方法的检测,比较两者的检出率,方法 A:使用进口试剂检测抗-HCV,若结果为阳性则认为 HCV 感染。方法 C:使用进口试剂盒检测抗-HCV,同时使用 TMA 法定性检测 HCV-RNA,若抗-HCV 阳性或(和)HCV-RNA 阳性则认为 HCV 感染,A 方法的感染率为 7.1% (13/183),C 方法的感染率为 10.4% (19/183),差异具有统计学意义( $P = 0.031$ ),见表 4。

5. 单独定性检测 HCV-RNA 与联合检测抗-HCV 和 HCV-RNA 定性检测的结果:对 183 例血液透析患者进行两种方法的检测,比较两者的检出率,方法 B:TMA 法定性检测 HCV-RNA,若结果为阳性则认为 HCV 感染。方法 C:使用进口试剂盒检测抗-HCV,同时使用 TMA 法定性检测 HCV-RNA,若抗-HCV 阳性或(和)HCV-RNA 阳性则认为 HCV 感染,B 方法的感染率为 8.7% (16/183),C 方法的感染率为 10.4% (19/183),不具有统计学差异( $P = 0.250$ ),见表 5。

6. HCV-RNA 载量和 ALT 水平的相关性分析:13 例血液透析患者(排除 HCV 合并 HBV 感染患者 6 例)血清 HCV-RNA 载量平均为  $(2.79 \pm 4.43) \times 10^6$  copies/ml,平均 ALT 值为  $(35.53 \pm 27.14)$  U/L,结果如表 6 所示。ALT 水平与 HCV-RNA 载量不相关( $r = 0.189, P = 0.536$ )。

7. 抗-HCV 的 S/CO 值的水平与 HCV-RNA 载量的相关性分析:使用 Ortho-Clinical Diagnostics 公司提供的 ORTHO<sup>®</sup> HCV 3.0 ELISA 试剂检测抗-HCV,若 S/CO  $\geq 0.629$  结果判读为阳性,共 13 例,其 S/CO 值及 HCV-RNA 载量结果如表 6 所示。S/CO 值与 HCV-RNA 载量不具有相关性( $r = 0.174, P = 0.569$ )。

表 1 万泰试剂与 Ortho 试剂检测抗-HCV 阳性结果比较(例)

万泰试剂	Ortho 试剂		合计
	阳性	阴性	
阳性	13	0	13
阴性	0	170	170
合计	13	170	183

表 2 HCV-RNA 定性检测和定量检测结果比较(例)

HCV-RNA 定量	HCV-RNA 定性		合计
	阳性	阴性	
阳性	9	1	10
阴性	7	166	173
合计	16	167	183

注: $\chi^2 = 87.537, P = 0.000$

表 3 单独检测抗-HCV 和单独定性检测 HCV-RNA 结果比较(例)

抗-HCV	HCV-RNA		合计
	阳性	阴性	
阳性	10	3	13
阴性	6	164	170
合计	16	167	183

注: $\chi^2 = 81.531, P = 0.000$

表 4 单独检测抗-HCV 与联合检测抗-HCV 和 HCV-RNA 对 HCV 检测结果的比较(例)

C 方法	A 方法		合计
	阳性	阴性	
阳性	13	6	19
阴性	0	164	164
合计	13	170	183

注: $P = 0.031$

表 5 单独定性检测 HCV-RNA 与联合检测抗-HCV 和 HCV-RNA 对 HCV 检测结果的比较(例)

C 方法	B 方法		合计
	阳性	阴性	
阳性	16	3	19
阴性	0	164	164
合计	16	167	183



表6 13例MHD患者血清HCV-RNA载量、ALT值与S/CO值

患者	HCV-RNA 载量 (copies/ml)	ALT 值 (U/L)	S/CO 值
1	$2.08 \times 10^5$	14	4.64
2	$2.01 \times 10^7$	79	4.64
3	$1.14 \times 10^6$	15	4.64
4	$9.80 \times 10^2$	16	4.64
5	$1.07 \times 10^4$	157	4.64
6	$1.43 \times 10^7$	19	4.64
7	<500	15	4.64
8	<500	10	3
9	$9.18 \times 10^4$	22	4.67
10	$2.35 \times 10^5$	24	4.67
11	$1.38 \times 10^5$	47	4.67
12	$1.29 \times 10^4$	29	4.67
13	<500	16	1.44

## 讨 论

HCV感染的潜伏期约为2~16周,为血清中抗-HCV阳转的窗口期,平均为70d左右,MHD患者的窗口期可以长达1年,甚至不产生抗-HCV,但在窗口期可能检测到HCV-RNA,HCV-RNA在感染HCV后1~2周可以检测到,并持续至16周后逐渐下降,抗-HCV开始阳转,并持续上升到一定峰值后逐步下降并持续呈一低水平阳性。因此,如果定期检测HCV-RNA,理论上可将窗口期缩短到1~2周,这对于早期诊断HCV感染有重要的意义。在临床工作中,我们常规把检测抗-HCV作为初筛检查,若结果阳性才进一步行HCV-RNA的检查,这无疑漏检了一大部分处于血清转换期的HCV感染患者,这对于接受血液透析的患者,HCV感染的机会大大升高。基于HCV感染宿主后的血清学变化特点以及目前临床上常用的HCV检测方法,本研究对同一份标本进行了重复两次的抗体检测以及HCV-RNA定性和定量筛查,同时检测ALT,判断ALT是否能辅助早期诊断HCV感染。

本研究中MHD患者抗-HCV阳性标本共13例,检出率为7.1%,HCV-RNA定性阳性标本共16例,检出率为8.7%。10例抗-HCV和HCV-RNA定性同时阳性,6例抗-HCV阴性而HCV-RNA阳性患者,3例抗-HCV阳性HCV-RNA阴性,抗-HCV和HCV-RNA的相符率为62.5%,若单独检测抗-HCV,漏检率达31.5%,若单独检测HCV-RNA,漏检率达15.8%。这些结果说明,单独检测抗-HCV或单独定性检测HCV-RNA的漏

检率均较高,原因考虑如下:(1)近期MHD患者中出现新发感染,检测时间处在抗-HCV阳转前的窗口期,但HCV-RNA已经可以在血清中被检测到;(2)MHD患者免疫功能低下,感染HCV后体内未能产生免疫应答产生抗体。从上述数据可看出,定性检测HCV-RNA的检出率较抗-HCV的检出率高,两者差异有统计学意义,HCV-RNA的定性检测可以提高HCV的检出率,早期诊断HCV感染或避免漏检因免疫功能低下未能产生抗-HCV的感染者。因此,HCV-RNA的检测能缩短窗口期或针对抗体阴性感染者的检出具有重要的意义。

有研究<sup>[4]</sup>表明血液透析会降低HCV-RNA的载量,对于血液透析HCV感染的患者,使用检测浓度低的方法也会漏检一部分HCV-RNA阳性患者。本研究中我们利用敏感性高的核酸诊断方法(TMA法)检出6例荧光定量PCR法未检出的病例,HCV-RNA定性检测的检出率为8.7%,定量检测的检出率为5.5%,两者的差异有统计学意义,假设使用灵敏性较低的定量检测方法在MHD人群中检测HCV-RNA,漏检率更大。因此建议在MHD人群中使用敏感性较高的核酸诊断方法在MHD人群中检测HCV-RNA,以避免遗漏病毒载量低的阳性患者。

联合抗-HCV及HCV-RNA检测的检出率为10.4%,明显高于单独检测抗-HCV,说明单独检测抗体会漏检一部分慢性感染的抗-HCV假阴性或处于窗口期的患者。单独检测HCV-RNA虽可缩短窗口期,早期诊断HCV感染具有重要的意义,但单独检测HCV-RNA的漏检率仍然较高,达15.8%,我们需更大的样本量去评估联合检测是否比单独检测HCV-RNA具有更高的检出率。

抗-HCV检测结果显示国产试剂和进口试剂的阳性结果相同,两者的相符率为100%,进口试剂的检出率并不优于国产试剂,与国内的一些研究结果不符<sup>[5]</sup>,考虑有以下几个原因:(1)检测到的患者可能为HCV慢性感染,血清中抗-HCV水平稳定在一定的水平,故两者均呈阳性反应。(2)部分感染患者可能为早期感染,检测时间处于血清转换的“窗口期”,血清中抗-HCV未阳转或滴度远低于可检测浓度,致使敏感性较高的进口试剂也出现假阴性结果。(3)国产酶联免疫诊断试剂在近年已逐步提升试剂的灵敏度,基本和国外试剂在检出水平上相近。有研究表明<sup>[5]</sup>,无论是国产试剂还是进口试剂均存在一定的漏检率,可能与各试剂厂家所采用的包被抗原的多肽组成、包被工艺及包被板质量差异等原因相关。(4)本研究的样本量较少,抗-HCV阳性或阴性相符率对预测总体样本的结果有差异,对评估试剂的灵敏性存在一定倚偏。

美国 CDC 倡导,使用 Orhto 试剂检测抗-HCV,只有当 S/CO $\geq$ 3.8 时才能高度预测抗-HCV 真阳性, <3.8 的样本必须经过 RIBA 或 NAT 确证<sup>[6]</sup>以明确 HCV 感染。本研究比较了抗-HCV 的 S/CO 与 HCV-RNA 的载量变化,结果提示两者无明显的相关性,即无 S/CO 值随着 HCV-RNA 载量升高而升高的关系,换言之,S/CO 值的大小不能证明病毒血症的存在,所以在血液透析患者中,对于 S/CO 值 $\geq$ 3.8 的患者仍需进行核酸分析以明确是否存在病毒血症。

HCV 感染是导致慢性肝炎,肝硬化以及肝细胞癌的主要原因<sup>[7]</sup>,ALT 是肝细胞破坏的血清生物标记物,并和肝纤维化的进展相关,因此,不少研究均以 ALT 异常来评估肝功能状态,并协助早期诊断 HCV 感染,但是大约有 20%~30% HCV 携带者的 ALT 在正常值范围<sup>[8-9]</sup>。许多血液透析感染 HCV 患者 ALT 检测的敏感性和特异性都较差,如尿毒症患者 ALT 水平较非尿毒症者低,HCV 感染后 ALT 仍在正常范围;非血液透析的慢性丙型肝炎患者有一个 ALT 多峰谷的波动过程,血液透析 HCV 感染者可能因 HCV 在肝外部位复制而无此变化;血液透析患者 ALT 基线水平较低,用正常人的标准不能判断其升高<sup>[10]</sup>。另外有研究表明 ALT 的水平随着 HCV 病毒载量的增加而升高,故可监测 ALT 水平以辅助诊断 HCV 感染,但是本研究的结果表明 ALT 的变化并不随 HCV-RNA 载量的变化而变化,与上述研究不符,追踪其原因以为以下几点:(1)本研究入选的样本量较少,统计学说服力不强;(2)本研究的人群为 MHD 患者,其 ALT 的变化和正常人群有所不同,出现 HCV 病毒载量高的患者 ALT 并不升高;(3)入选的样本量少,人群极易落入 ALT 正常的人群比例里。因此,需要更大的样本量评估血液透析患者的 ALT 水平是否能够辅助早期诊断 HCV 感染。

我国流行病学调查显示,一般人群抗-HCV 阳性率为 3.2%,而 MHD 患者 HCV 感染率在 41.1%左右<sup>[11]</sup>,Khodir 等<sup>[12]</sup>对埃及西部省份的血液透析患者进行了连续 7 个月的监测,抗-HCV 的阳转率在 11%左右。上述数据显示,MHD 患者是 HCV 感染的高危人群,血液透析是增加 HCV 感染机会的重要危险因素之一。故接受血液透析治疗的患者定期随访 HCV 感染的血清学指标,早期发现 HCV 感染,对预防医源性传播有重要的意义。在慢性肾脏病患者中,HCV 感染依旧是肝脏损伤的最常见的公认的原因之一<sup>[13]</sup>。尽管 HCV 相关的严重肝脏疾病或肝硬化在血液透析患者中少见,但长期的研究表明抗-HCV 阳性是降低患者生存率的独立危险因素<sup>[14]</sup>。对早期明确 HCV 感染的患者采取积极治疗措施,是延长血液透析患者生存率及改善生存

质量的重要举措。

综上,本研究显示 HCV-RNA 定性检测较抗-HCV 检测能缩短 MHD 患者 HCV 感染的窗口期,有利于早期诊断;HCV-RNA 定性检测能较临床现行的 HCV-RNA 定量检测显著提高 HCV 感染的检出率;联合检测抗-HCV 及 HCV-RNA 既能缩短 HCV 感染检出的“窗口期”,也能显著提高 HCV 感染的检出率,可避免漏检处于血清转换期或慢性病毒携带或既往感染的“隐性”患者,值得临床推广应用。ALT 辅助早期诊断 HCV 感染的作用较小。但联合核酸诊断对实验室、工作人员的要求高,耗时长,费用高,不适合 HCV 感染的常规筛查。有研究<sup>[15]</sup>认为血清 HCV 核心抗原的检测可以替代血液透析患者 HCV 核酸检测作为常规检测的方法,这有待于我们进一步的临床观察。

志谢 感谢深圳市血液中心检验科提供实验材料、仪器设备的使用以及技术援助

### 参 考 文 献

- [1] Al Naamani K, Al Sinani S, Deschènes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. *Can J Gastroenterol*, 2013, 27: e8-e12.
- [2] Raghuraman S, Park H, Osburn WO, et al. Spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection is associated with appearance of neutralizing antibodies and reversal of T-cell exhaustion. *J Infect Dis*, 2012, 205: 763-771.
- [3] Miedouge M, Saune K, Kamar N, et al. Analytical evaluation of HCV core antigen and interest for HCV screening in haemodialysis patients. *J Clin Virol*, 2010, 48: 18-21.
- [4] Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, et al. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 490-496.
- [5] 许志远,李冬妹,冷婵,等.对国产及进口抗-HCV 酶联免疫试剂实验室检测效果的探讨. *中国输血杂志*, 2010, 2: 119-121.
- [6] Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR Recomm Rep*, 2003, 52: 1-13.
- [7] Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, et al. Viral hepatitis C. *Lancet*, 2003, 362: 2095-2100.
- [8] Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol*, 2002, 37: 117-123.
- [9] Uto H, Mawatari S, Kumagai K, et al. Clinical features of hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Hepat Mon*, 2012, 12: 77-84.
- [10] 陈安心,童爱飞.患者输血前血液传染指标检测结果分析. *中华医院感染学杂志*, 2004, 14: 387-389.
- [11] 范学工. *新发传染病学*. 2版.长沙:中南大学出版社, 2007: 22-41.
- [12] Khodir SA, Alghateb M, Okasha KM, et al. Prevalence of HCV infections among hemodialysis patients in Al Gharbiyah Governorate, Egypt. *J Nephrol Transplant*, 2012, 5: 145-147.
- [13] Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, et al. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32: 629-634.
- [14] Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. The impact of hepatitis C vi-

rus infection on survival in dialysis patients; meta-analysis of observational studies. J Viral Hepat, 2007, 14:697-703.

2012;832021.

(收稿日期:2013-03-15)

- [15] Li Cavoli G, Zagarrigo C, Schillaci O, et al. Hepatitis C virus core antigen test in monitoring of dialysis patients. Hepat Res Treat, 2012,

(本文编辑: 张志巍)

黎嘉敏, 何永成, 曾劲峰, 等. 抗-HCV联合TMA定性检测HCV-RNA在维持性血液透析患者丙型肝炎病毒感染早期诊断中意义的探讨[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(9): 3743-3748.

