• 论 著 •

肝吸虫病对相关生化指标的影响及早期诊断指标的探讨分析

李 莎, 胡 兵, 张秀明

(中山市人民医院检验医学中心, 广东中山 528400)

摘 要:目的 探讨肝吸虫病患者的性别、年龄及相关生化指标的特征,并探讨嗜酸性粒细胞百分率(EOS%)联合 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)对可疑肝吸虫卵感染者的早期诊断是否具有临床诊断意义。方法 以 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在中山市人民医院检验医学中心粪便镜检出肝吸虫卵的患者共 1 679 例为观察组,回顾性统计其性别、年龄,白细胞计数(WBC)、嗜酸性粒细胞(EOS)、EOS%、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和 GGT 等指标。另同期随机选取 635 例健康者作为对照组,分析并比较两组性别、年龄及相关生化指标的差异。结果 肝吸虫病检出率中男性远高于女性,其高发年龄段集中在 40~69 岁,尤以 50~59 岁和 60~69 岁组居多;观察组的 WBC、EOS、EOS%、ALT、AST 和 GGT 指标均显著高于对照组,且差异具有统计意义($P < 0.05$)。1 679 例肝吸虫病中,734 例出现 EOS%增高,992 例出现肝功能异常(其中 GGT 升高者为 619 例),EOS%和(或)GGT 升高者为 1 075 例,而 EOS%和 GGT 同时升高者只占 271 例。结论 40~69 岁男性是肝吸虫病的易感人群,对于临床上不明原因的 EOS%升高和(或)肝功能异常者应高度警惕肝吸虫卵感染,可多次送检粪便,从而提高肝吸虫卵的镜检率,降低漏诊率。

关键词:肝吸虫病; EOS%; GGT; 易感人群; 镜检率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.10.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)10-1332-03

Study of the influence of clonorchiasis on the related biochemical indexes and its early early diagnosis indicators

Li Sha, Hu Bing, Zhang Xiuming

(Medical Laboratory Center of Zhongshan People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical and laboratory features of clonorchiasis and to investigate the significance of combining EOS% and GGT in early diagnosis of patients with suspected infection of the liver fluke eggs. Methods The data of 1 679 patients with clonorchiasis were collected and retrospectively analyzed, which included gender, age, WBC, EOS, EOS%, ALT, AST and GGT, and 635 cases of healthy subjects during the same period as control group. Then the differences of the indicators between the two groups were statistically analyzed. Results The detection rate of liver fluke disease in males was significantly higher than of females, and the incidence of the infection was high in the age of 40 to 69 years, especially in the 50 to 59 years and 60 to 69 years group. Compared with the control group, the level of WBC, EOS, EOS%, ALT, AST and GGT were higher in the clonorchiasis group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of EOS% increased in 734 patients, and abnormal liver function was noticed in 992 cases. 1 075 cases exhibited either a higher level of EOS% and (or) GGT levels. Only 271 cases exhibited a simultaneous higher level of EOS% and GGT levels. Conclusion The 40 to 69 years old males are the susceptible population for clonorchiasis. People experiencing unexplained clinically rise of EOS% levels and (or) abnormal liver function should be highly alert to liver fluke eggs infection. Repeated inspection of feces can improve liver fluke eggs microscopic rate and reduce the misdiagnosis and missed diagnosis of clonorchiasis.

Key words: clonorchiasis; EOS%; GGT; susceptible population; microscopic rate

华支睾吸虫病(又称肝吸虫病)是由华支睾吸虫(又称肝吸虫)寄生于人体肝胆管,引起胆汁淤积、肝损害的寄生虫病,主要由进食未熟的含有肝吸虫囊蚴的淡水鱼、虾所引起^[1]。肝吸虫病对人体危害极大,不仅可诱发急性慢性胆囊炎、胆结石、胆管炎、阻塞性黄疸等疾病,严重者可引起肝硬化、肝癌、胆管癌等^[2-3]。2009 年世界卫生组织(WHO)将其列为 I 类致癌因子^[4]。本研究通过统计并分析广东省中山地区肝吸虫病患者的性别、年龄,白细胞计数(WBC)、嗜酸性粒细胞计数(EOS)、嗜酸性粒细胞百分率(EOS%)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)等指标,探讨 EOS%联合 GGT 对可疑肝吸虫卵感染者的早期诊断

是否有临床提示意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在本院检验医学中心粪便镜检出肝吸虫卵的患者共 1 679 例为观察组,另同期随机选取 635 例健康者作为对照组。其中观察组男 1 333 例,女 346 例,年龄 20~92 岁,平均(58.4±12.8)岁。对照组男 405 例,女 230 例。年龄 18~94 岁,平均(56.7±15.9)岁。所有病例均排除血液、炎症及肝炎等相关疾病。

1.2 研究方法 回顾性统计并分析观察组和对照组血常规中 WBC、EOS、EOS%等指标,肝功能中 ALT、AST、GGT 等指标。探讨各项指标在可疑肝吸虫卵感染的早期诊断中的提示

意义。

1.3 指标检测和标准 WBC、EOS、EOS%水平的检测,所用仪器为 Sysmex 2100 全血细胞分析仪(日本);ALT、AST、GGT 水平的检测,所用仪器为 Cobas 8000 生化分析仪(美国)。EOS%的参考值为 0.5%~5.0%,轻度升高为 5.0%~10.0%,重度升高为 10.0%以上。EOS 的参考值为(0.05~0.50)×10⁹/L,轻度增多为(0.50~1.50)×10⁹/L;中度增多为(1.50~5.00)×10⁹/L;重度增多为 5.00×10⁹/L 以上。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,因

计量资料呈偏态分布且方差不齐,组间比较用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝吸虫病性别及年龄分布情况 肝吸虫病检出率中男性远高于女性,其中男性占 79.39%(1 333/1 679),女性占 20.61%(346/1 679);肝吸虫病的高发年龄段集中在 40~70 岁(共 1 240 例),占 73.85%,以 50~59 岁和 60~69 岁组较多。见表 1。

表 1 肝吸虫病的年龄分布(n=1 679)

年龄组(岁)	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	>80
阳性(n)	0	1	28	85	305	456	479	233	92
构成比(%)	0	0.05	1.67	5.06	18.17	27.16	28.53	13.88	5.54

2.2 观察组和对照组 WBC、EOS、EOS%水平的比较 观察组 EOS%在正常范围内的为 945 例,轻度升高为 483 例,重度升高为 251 例;对照组分别为 586 例、45 例、2 例。观察组 EOS 值正常范围内的为 1 235 例,轻度增多为 404 例,中度增多为 40 例,重度增多为 0 例;对照组分别为 625、10、0、0 例。对观察组和对照组 WBC、EOS、EOS%水平进行比较,观察组均显著高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 WBC、EOS、EOS%水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC(×10 ⁹ /L)	EOS(×10 ⁹ /L)	EOS(%)
观察组	1 679	8.06±3.91	0.39±0.41	5.34±4.98
对照组	635	6.86±1.73	0.13±0.13	2.01±1.84
Z		-5.86	-18.56	-17.51
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 观察组和对照组 ALT、AST、GGT 指标比较 研究结果显示观察组的 ALT、AST、GGT 水平均显著高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组中肝功能异常者为 992/1 679,其中 GGT 升高者(619/1 679,36.87%)远远高于 ALT(189/1 679,11.26%)、AST(263/1 679,15.66%)所致肝功能异常者,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示 GGT 在反映肝吸虫卵感染所致的肝功能异常者方面更敏感。EOS%和(或)GGT 升高者 1 075 例,绝大多数肝吸虫病在病程中有一过性或持续性 EOS%、GGT 升高。但 EOS%联合 GGT 升高者仅有 271 例。

3 讨论

肝吸虫病主要分布于东亚和东南亚地区,世界范围内肝吸虫的感染人口估计达 3 500 万人,中国感染者约为 1 500 万人^[5],已成为肝吸虫病危害最为严重的国家之一。在我国感染率居前 3 位的是广东、广西、黑龙江。由于广东地区人们有喜食生鱼的习惯,近年来肝吸虫病的感染率有明显上升趋势^[6]。广东省抽样调查结果显示 1990、1998、2002~2004 年肝吸虫病的感染率分别 1.82%、4.08%、5.36%^[7],2008 年肝吸虫卵的感染率为 5.35%^[8]。肝吸虫病的 EOS 明显增多,其水平可作为流行地区肝吸虫卵感染的监测指标之一^[9]。对于临床中见

到肝功能反复异常的患者,尤其以 GGT 升高为主者,在排除常见疾病后,还应该检查是否存在或合并肝吸虫感染^[10]。

广东省是我国重要的淡水鱼产区,也是肝吸虫病的流行地区,其人群感染率居全国之首。中山市地处珠江三角洲,是肝吸虫病的重度流行地区。长期流行和爆发肝吸虫病的主要原因有两点:第一是流行地区喜爱生食或半生食鱼虾等饮食习惯;第二是肝吸虫病的急性期症状不明显或缺乏特异性、隐性或慢性感染期的早期诊断技术有所欠缺。

目前诊断肝吸虫病应用最普遍的方法仍是粪便检查^[11]。但肝吸虫卵是目前所发现寄生虫卵中体积最小者,传统的光学显微镜检查易漏检。多次粪便送检可以明显提高镜检阳性率。医生不能盲目对每个患者都进行多次送检粪便查找肝吸虫卵,所以通过分析肝吸虫病的血液学检查指标,筛选出对其感染有指示意义的指标非常有临床意义。

寄生虫感染所致的 EOS 增多主要是由 Th2 细胞产生的 IL-5 所致,EOS 参与针对寄生虫感染的免疫反应主要是通过其释放细胞毒性颗粒状内容物来杀死寄生虫^[12]。在排除其他会导致 EOS%升高的疾病如过敏性疾病、皮肤病、血液病、高嗜酸性粒细胞增多综合征等,EOS%升高应高度怀疑肝吸虫卵感染。

肝吸虫病所致的肝功能异常者中以 GGT 升高为主,占 36.87%,与李玉香等^[13]、曾雪梅等^[14]、温少磊等^[15]报道一致,提示 GGT 与肝吸虫病之间可能存在着一定的关系。但肝吸虫致使 GGT 升高的具体机制目前尚不太清楚。在排除肝炎等相关疾病后,反复 GGT 升高应高度警惕肝吸虫卵感染。

经统计分析,1 679 例肝吸虫病中,EOS%和(或)GGT 升高者为 1 075 例。40~69 岁男性若反复出现 EOS%和(或)GGT 升高者可以将其列为肝吸虫卵感染的高危人群,可考虑多次行粪便送检。故 EOS%和(或)GGT 升高可以作为肝吸虫卵感染的可疑早期诊断指标。

本次回顾性研究不足之处其一是未统计总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、总胆汁酸(TBA)等肝胆功能指标。其二是若要说明 EOS%联合 GGT 对肝吸虫病的实际临床意义,还需统计住院患者 EOS%和(或)GGT 升高者中检出肝吸虫卵的阳性率。

鉴于目前健康体检项目很少做粪便常规检查,故在做血常规和肝功能检查时,建议对 EOS%和(或)GGT 升高者可多次粪便送检,该方法是提高肝吸虫卵检出率最有效、简便的方法。在确诊肝吸虫病后进行化学药物(吡喹酮)驱虫治疗可达满意效果;所以准确快速地诊断肝吸虫病显得尤为重要。在肝吸虫感染的防控方面,大力开展健康人群肝吸虫的普查普治工作,尤其是有食鱼史的人群,对于保障人群的健康有非常重要的意义。在健康宣教方面,首先要广泛开展肝吸虫病防治的宣传教育,提高人群对肝吸虫病的认知度和防病意识,逐步养成健康生活习惯和饮食习惯,从源头上减少感染人群;其次要积极寻找提高肝吸虫病的早期诊断技术是减少其漏诊、误诊的关键。

参考文献

- [1] 杨绍基,任红. 传染病学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [2] 黄嘉殷,方小衡. 华支睾吸虫感染与肝胆疾病的关系[J]. 热带医学杂志,2010,10(2):226-228.
- [3] Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. [J]. Cancer Sci, 2010, 101(3):579-585.
- [4] Young ND, Campbell BE, Hall RS, et al. Unlocking the transcriptomes of two carcinogenic parasites, clonorchis sinensis and opisthorchis viverrini[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2010, 4(6): e719.
- [5] Lun ZR, Gasser RB, Lai DH, et al. Clonorchiasis: a key foodborne zoonosis in China[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(1):31-41.
- [6] 何丽洁,邹学华,陈良贵,等. 2 032 例华支睾吸虫病 B 超检查肝胆的临床分析[J]. 热带医学杂志,2004,4(5):606.
- [7] 方悦怡,陈颖丹,黎学铭,等. 我国华支睾吸虫病流行区感染现状调查[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2008,26(2):99-103.
- [8] 方悦怡,张贤昌,吴军,等. 广东省人体重要寄生虫病流行现状调查与分析[J]. 中国病原生物学杂志,2008,3(12):933-935.
- [9] 郑珍香,闫毅民. 肝吸虫病患者嗜酸性粒细胞水平分析[J]. 中外医疗,2013,32(23):72-73.
- [10] 唐海鸿,童光东. 反复肝功能异常,需要警惕肝吸虫感染[J]. 肝博士,2014(1):27-28.
- [11] Hong ST, Fang Y. Clonorchis sinensis and clonorchiasis, an update[J]. Parasitol Int, 2012, 61(1):17-24.
- [12] 姬鹏宇,李娜,杨帆,等. 嗜酸性粒细胞功能与疾病研究进展[J]. 热带医学杂志,2014,14(3):397-401.
- [13] 李玉香,杨秀云,李雪松,等. 171 例华支睾吸虫病临床资料分析[J]. 中国病原生物学杂志,2012,7(9):707-708.
- [14] 曾雪梅,梁江明,韦利玲. 广西重点人群华支睾吸虫病感染状况分析[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(11):s1848-1850.
- [15] 温少磊,李炜焯. 肝吸虫病导致临床生化指标改变的探讨[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(8):1039-1040.

(收稿日期:2015-11-21)

美指南推荐 hrHPV 用于宫颈癌初筛 我国加强 HPV 检测管理

近日,在广州举行的中华医学会妇科肿瘤学分会第十五次全国妇科肿瘤学学术会议上,中国工程院院士、北京协和医院妇产科郎景和教授,北京协和医院妇产科向阳教授,中山大学附属肿瘤医院妇科刘继红教授与众多妇科肿瘤领域专家共同探讨了宫颈癌的防治与筛查,并分享了国内外关于人乳头状瘤病毒(HPV)检测的最新要求与指南。

美国本土最大型前瞻性宫颈癌筛查临床试验 ATHENA 研究显示, HPV 可作为除细胞学、细胞学 HPV 联合检测之外,另外一种可供选择的方法。美国妇产科医师学会(ACOG)于今年发布的《宫颈癌筛查和预防第 157 号实践指南》,全面总结高危型 HPV(hrHPV)检测及分型检测在宫颈癌筛查中的应用,正式推荐对于 25 岁及以上年龄女性,可以考虑采用 2014 年 FDA 批准的 HPV 检测进行初筛作为基于细胞学筛查方法的替代。美国目前批准的可以应用于宫颈癌筛查的 HPV 检测有四种,但批准可以应用于一线宫颈癌初筛的只有 cobas[®] HPV 检测。2015 年,中国“两癌筛查”项目启动了对 HPV 检测用于一线初筛的评估。

刘继红教授表示, hrHPV 检测的应用将有助于推进宫颈癌筛查和节约公共医疗卫生成本。中国国家食品药品监督管理局(CFDA)于 2015 年正式颁布《HPV 核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则》(以下简称《指导原则》),明确 HPV 检测型别范围,将 HPV16、HPV18 等 13 种基因型列为高危型别。

向阳教授指出, HPV 检测的目的是为了发现已经存在的 CIN²⁺ 病变或未来可能发展为 CIN²⁺ 的真正高风险人群。《指导原则》明确指出,应设定能够获得理想的临床灵敏度和临床特异性的阳性判断值,以保证对 CIN²⁺ 人群具有非常高的检出率,又可避免因分析敏感度过高而造成的假阳性,同时需经过严格的临床验证。郎景和教授表示:“随着我国 HPV 检测的日益规范化,宫颈癌防治率将能得到极大提升。”

罗氏诊断 cobas[®] HPV 基因检测采用荣获诺贝尔奖的实时聚合酶链反应(PCR)、扩增和检测技术,是目前仅有的获得 FDA、欧洲统一(CE)认证、CFDA 批准在检测 HPV 14 种高危型的同时进行 HPV16、HPV18 分型的 HPV 基因检测方法。