

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.028

贵阳地区无偿献血人群 HCV 筛查的结果分析*

陈文霞¹, 左丽^{2△}, 钟江¹, 申俊锋¹

(1. 贵州省血液中心, 贵阳 550002; 2. 贵州医科大学基础学院免疫学教研室, 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 比较献血人群抗-HCV 反应性、HCV 核酸检测结果及 HCV 重组免疫印迹试验(RIBA)确证实验结果。**方法** 对 2013 年 10 月至 2015 年 3 月采集的无偿献血者血液标本, 采用 2 个不同厂家的国产酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂检测和 1 个进口核酸检测试剂及配套检测系统对 HCV 进行筛查, 对抗-HCV 呈反应性或/和 NAT 检测阳性标本进行 RIBA, 将 2 种 ELISA 试剂检测反应性的结果与核酸检测结果、RIBA 确证实验结果进行分析与比较。**结果** 共检测 133 959 例无偿献血者标本, 其中覆盖核酸检测结果的标本 113 380 例, 抗-HCV 检测呈反应性标本比例 0.19%(252/133 959), NAT 检测阳性共 27 例, 阳性检出的比例 0.02%(27/113 380); HCV 反应性标本经 RIBA 确证实验确证阳性的比例 19.8%(50/252)、阴性的比例 54.8%(138/252)、不确定的比例 25.4%(64/252); 27 例核酸检测阳性的标本均为 ELISA 检测双试剂反应性和确证实验阳性; 2 家 ELISA 试剂检测结果、RIBA 确证实验结果和核酸检测结果差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 选用 2 次 ELISA+1 次核酸检测的检测策略更为安全; 针对较高比例的假阳性标本, 应建立献血者跟踪随访制度, 最大限度地保留献血人群。

[关键词] 肝炎, 丙型; 酶联免疫检测; 核酸检测; 确证实验

[中图分类号] R331

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)17-2392-04

Analysis on results of HCV screening among volunteer blood donors in Guiyang area*

Chen Wenxia¹, Zuo Li^{2△}, Zhong Jiang¹, Shen Junfeng¹

(1. Guizhou Provincial Blood Center, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. Teaching and Researching Section of Immunology, Basic College, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To analyze and compare the anti-HCV reactivity, HCV nucleic acid detection results and HCV recombinant immunoblot assay(RIBA) confirmatory test results in blood donors. **Methods** The blood samples collected from the volunteer blood donors from October 2013 to March 2015 were performed the HCV screening by using the domestic ELISA reagents from two different manufacturers and an imported nucleic acid detection reagent and matching detection system. The samples of anti-HCV reactivity or /and NAT detection positive were performed RIBA. Then the results of reactivity detected by two kinds of ELISA reagents, nucleic acid detection reagent and RIBA confirmatory test results were analyzed and compared. **Results** A total of 133959 samples of volunteer blood donors were detected, in which 113 380 samples covered the nucleic acid detection results, the reactivity samples proportion of anti-HCV detection was 0.19%(252/133959), 27 cases were positive in NAT detection with the positive detection ratio of 0.02%(27/113 380); the proportion of HCV reactive samples confirmed by RIBA was 19.8%(50/252), the negative proportion was 54.8%(138/252), and the uncertain proportion was 25.4%(64/252); 27 samples of nucleic acid detection positive were double reagent reactivity in ELISA detection and positive in confirmatory test. The difference among the results of two ELISA reagents, RIBA confirmatory test results and nucleic acid detection results had statistical significance($P < 0.05$). **Conclusion** The detection strategy selecting twice ELISA+1 kind of nucleic acid detection is more secure. Aiming at higher proportion of false positive samples, the follow up system of blood donors should be established for maximizing the retention of blood donors.

[Key words] hepatitis C; enzyme-linked immunosorbent assay; nucleic acid testing; confirmatory test

丙型肝炎是全球性传染病之一,也是导致肝硬化和肝癌的主要原因之一。丙型肝炎病毒(HCV)全球感染率约 2.35%,慢性感染人口约有 1.6 亿^[1]。我国 HCV 的感染率为 3.2%^[2]。HCV 的传播途径主要是因输血或血液制品,有关调查研究显示随着输血量的增加,输血后丙型肝炎感染的危险性随之增大^[3]。在低感染人群中(献血人群),酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 HCV 抗体(抗-HCV)存在较高的假阳性率。目前我国血站系统的 HCV 筛查检测多是 2 次 ELISA 检测+1 次核酸检测的检测策略^[4]。国内也有报道开展核酸检测减少了输血传染病风险^[5],但因实验本身的缺陷和 HCV 自身的生物学性状因素,可能会导致较多假阳性,为了解本中心目前使

用 2 次 ELISA 试剂+1 次核酸检测 HCV 的情况如何,使用重组免疫印迹试验(RIBA)对 HCV 反应性标本进行确证,并将 3 种 HCV 血液筛查结果进行比较分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 6 月至 2015 年 3 月无偿献血者标本共 133 939 份,其中有 113 380 份标本覆盖了核酸检测,所有献血者符合《献血者健康检查要求》。根据判定规则共检测出 HCV 反应性标本 252 份,252 份标本中有 203 例覆盖了核酸检测。

1.2 试剂与耗材

1.2.1 试剂 2 种国产 ELISA 试剂,均为第 3 代抗-HCV 抗

* 基金项目:贵州省卫生和计划生育委员会科学技术基金项目(GZWKJ2012-1-093)。 作者简介:陈文霞(1982-),女,硕士,主治医师,主要从事质量管理与控制工作。 △ 通信作者,E-mail:1063811124@qq.com。

体检测试剂盒,分别定义为 A 试剂(上海科华)和 B 试剂(北京万泰);进口 HBV/HCV/HIV(I)型核酸联检试剂盒(TMA-化学发光法)(诺华);国产 RIBA 试剂盒(北京万泰)。以上试剂均有国家批检报告,且在有效期内使用。

1.2.2 耗材 乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝真空采血管、EDTA-K₂ 分离胶真空采血管。

1.3 仪器与设备 全自动酶免加样系统(Microlab STAR、Freedom EVO Clinical);全自动酶分析仪(FAME24/20、SIEMENS BP-III);全自动核酸检测分析系统(Procleix TIGRIS System);全自动蛋白印迹仪(MP, Auto system 20);5~50 μL (Thermo)加样枪。使用仪器每天、每周、每月均进行维护,每年厂家均进行校准维护,加样枪等计量器具经计量部门检定合格。

1.3 方法

1.3.1 血液筛查策略 A、B 两种国产 ELISA 试剂平行检测抗-HCV,且同步进行核酸检测,所有标本均采集后 48 h 内完成 2 次抗-HCV 检测和核酸单标本联检检测,1 周内完成核酸联检阳性标本的病毒核酸鉴别工作。结果判定:抗-HCV ELISA 单试剂或/和双试剂呈反应性(S/CO 值大于 0.75)或/和核酸检测阳性判为 HCV 不合格。使用国产 HCV RIBA 确证试剂盒进行对检测结果 HCV 不合格标本确证实验。操作步骤按照试剂盒和仪器说明书、本中心操作规程进行,所有试剂均在有效期内。

1.3.2 抗-HCV 检测 ELISA 判定规则 2 种试剂检测 S/CO≥0.75,或其中一种试剂检测 S/CO≥0.75 且再次双孔复试仍至少有 1 孔 S/CO≥0.75,均判为抗-HCV 呈反应性,结果不合格。

1.3.3 HCV 核酸检测 采用单标本联检模式,若检测阳性,标本暂存于-20 ℃冰箱,1 周内进行病毒种类鉴别检测。

1.3.4 血清学确证实验 国产 RIBA 试剂盒,人工加样,在全自动蛋白印迹仪(新加坡 MP 私人有限公司)上进行。以上操作严格按照试剂说明书及设备操作手册进行。

1.3.4.1 结果的判读 每条条带对照线-1 和对照线-2 均必须出现,如果对照线-1 和对照线-2 均不出现或仅出现一条,则此条检测无效;每条条带小于对照线-1 的强度判读为+/-、等于对照线-1 的强度判读为 1+、大于对照线-1 的强度判读为 2+、空白判读为-。

1.3.4.2 条带显色判断标准 未出现 HCV 抗体特异性条带强度 1+ 及以上判为 HCV 抗体阴性(N)、至少出现两种 HCV 抗体特异性条带强度 1+ 及以上判为 HCV 抗体阳性(P)、仅出现一种 HCV 抗体特异性条带强度 1+ 及以上判为 HCV 抗体不确定(IND)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示,比较采用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCV 不合格标本血液筛查情况 HCV 不合格标本在 3 种血液筛查方法检测结果的情况见表 1。

2.2 A、B 两种试剂 S/CO 的分布情况 见表 2。对 A、B 两种试剂进行统计学分析,差异有统计学意义(χ² = 11.95, P<0.05)。

2.3 A、B 试剂反应性标本的核酸检测结果 见表 3。

2.4 A、B 两种试剂检测结果的 S/CO 值与确证实验的结果 见表 4、5。

表 1 HCV 不合格标本血液筛查情况[n(%)]

| 方法 | 阳性 | 阴性 | 不确定 |
|---------------|-----------|-----------|----------|
| ELISA 检测 A 试剂 | 191(75.8) | 61(24.2) | — |
| ELISA 检测 B 试剂 | 158(62.7) | 94(37.3) | — |
| 核酸检测 | 27(13.3) | 176(86.7) | — |
| RIBA 确证实验 | 50(19.8) | 138(54.8) | 64(25.4) |

—:表示无数据。

表 2 A、B 两种试剂 S/CO 值的分布情况[n(%)]

| 方法 | 阳性 | | 阴性 |
|---------------|-----------|-------------|-----------|
| | S/CO≥1 | 0.75≤S/CO<1 | S/CO<0.75 |
| ELISA 检测 A 试剂 | 111(44.1) | 80(31.7) | 61(24.2) |
| ELISA 检测 B 试剂 | 103(40.9) | 55(21.8) | 94(37.3) |

表 3 A、B 试剂反应性标本的核酸检测结果

| 方法 | NAT 阳性 | NAT 阴性 | 合计 |
|------------|--------|--------|-----|
| A 试剂反应性 | 0 | 79 | 79 |
| B 试剂反应性 | 0 | 46 | 46 |
| A、B 试剂双反应性 | 27 | 51 | 78 |
| 合计 | 27 | 176 | 203 |

表 4 A 试剂 S/CO 值与确证实验结果的分布情况(n)

| 确证实 验结果 | ELISA 阳性 | | ELISA 阴性 | 合计 |
|------------|----------|-------------|-----------|-----|
| | S/CO≥1 | 0.75≤S/CO<1 | S/CO<0.75 | |
| 阳性 | 48 | 1 | 1 | 50 |
| 阴性 | 34 | 67 | 37 | 138 |
| 不确定 | 29 | 12 | 23 | 64 |
| 合计 | 111 | 80 | 61 | 252 |

表 5 B 试剂 S/CO 值分布与确证实验结果的分布情况(n)

| 确证实 验结果 | ELISA 阳性 | | ELISA 阴性 | 合计 |
|------------|----------|-------------|-----------|-----|
| | S/CO≥1 | 0.75≤S/CO<1 | S/CO<0.75 | |
| 阳性 | 47 | 2 | 1 | 50 |
| 阴性 | 23 | 28 | 87 | 138 |
| 不确定 | 33 | 25 | 6 | 64 |
| 合计 | 103 | 55 | 94 | 252 |

2.5 两种方法检测结果的对比 两种方法检测的结果比较,差异有统计学意义(χ² = 71.33, P<0.05),见表 6。

表 6 两种方法检测结果的对比(n)

| 方法 | 阳性 | 阴性 | 不确定 | 合计 |
|-----------|----|-----|-----|-----|
| 核酸检测 | 27 | 176 | — | 203 |
| RIBA 确证实验 | 33 | 113 | 57 | 203 |

—:无数据。

3 讨论

为保障血液安全,采供血机构多采用采用 2 次 ELISA 的检测策略对献血者血液进行 HCV 检测血液筛查,本中心于

2013 年 10 月开展核酸检测,采用 2 次 ELISA 检测+1 次核酸检测的检测策略。2015 年国家卫生和计划生育委员会颁布的新版血站操作规程中要求合格血产品必须实现核酸全覆盖,在采供血系统的血液筛查中开展核酸检测技术(NAT)检测后有相关报道认为 ELISA 与 NAT 两者不可相互替代^[6]。

3.1 本中心使用 2 种 ELISA 检测试剂也存在大量的假阳性标本,从表 1 中可看出抗-HCV 不合格标本经 RIBA 确证阳性率 19.8%,不确定为 25.4%,阴性率 54.8%,也就是说假阳性率为 54.8%,高于一些文献报道的 35.0%的假阳性率^[7]。产生这些假阳性主要是因为 ELISA 法检测抗-HCV 受到类风湿因子和超氧化物歧化酶(SOD)的干扰,高 IgG 血症及用于制备试剂的 HCV 抗原不纯等因素造成^[8];也与本中心使用 2 家 ELISA 试剂和灰区的相关。目前采供血系统大多使用第 3 代 ELISA 试剂,第 3 代试剂加入了 HCV 结构区中的 C33C,增加了 HCV NS5 区作为包被抗原,可检出单独 NS5 抗体阳性者,大大降低了输血后 HCV 的发生率^[9],有相关报道地 3 代抗-HCV ELISA 试剂的灵敏度和特异度都大于或等于 99%^[10],但用于低危 HCV 感染人群(如无偿献血者,流行率小于 10%)的检测,其结果仍存在较高的假阳性^[11]。因此无偿献血者人群会出现较高的假阳性率,从而导致献血者失去了再次献血的资格。

3.2 本中心同时采用 2 个不同厂家的国产抗-HCV ELISA 试剂平行检测献血者血浆标本,并根据 S/CO 值是否大于 0.75 来判断是否有反应性。从表 2 中数据显示,并对 A、B 试剂进行统计学分析,差异有统计学意义($\chi^2=11.95, P<0.05$)。A、B 两个试剂虽都是第 3 代 ELISA 试剂,因不同厂家包被的抗原的来源与组成及不同地区丙型肝炎流行的毒株基因型不同,因此在检测结果上有一定的差异性。本中心根据试剂盒的特性、人员操作、方法学等将灰区划在 0.75 这个临界点上,一些业内人士也认为设置 ELISA 检测抗-HCV 的灰区是有必要的。从表 4、5 上数据显示:A、B2 个试剂各有 1 例确证实验阳性的单试剂呈反应性标本,A 试剂有 1 例 S/CO 值在 0.75~1 的标本确证阳性,B 试剂有 2 例 S/CO 值在 0.75~1 的标本确证阳性,避免了假阴性标本,因此选用 2 个不同厂家的 ELISA 试剂和设置灰区值对于保证血液安全有意义。但同时也带来了较多的假阳性标本,从而使大量的献血者被误淘汰,造成血液资源的浪费,也给献血者造成了心理压力。

3.3 表 3 中的数据显示 27 例核酸阳性标本的 2 次 ELISA 试剂均呈阳性反应性,查看这 27 例标本 S/CO 值均大于 3.8,血清抗-HCV 滴度越高,HCV RNA 检出的可能性越大。根据实验数据显示,贵阳地区无偿献血人群中 HCV 核酸检出率为 0.02%(27/113 380),位于已报道的国内其他地区单项核酸阳性检出率中位(其他地区单项核酸检测阳性率 0.07%~0.22%)。将 RIBA 和 NAT 的结果进行统计学分析,差异有统计学意义($\chi^2=71.33, P<0.05$)。在充分肯定 NAT 为输血安全提供更大保障同时,也需考虑重视 NAT 存在假阳性/假阴性的可能^[12],表 6 中数据上显示,有 6 例标本的 RIBA 确证实验阳性而核酸检测则为阴性,可能存在以下几种情况:(1)血液中病毒载量很低,低于 NAT 的检出水平,而机体长期病毒感染导致血液中抗体或抗原滴度很高,却不影响 ELISA 的检出水平,所以这 6 例的 ELISA 检测和确证实验均阳性,且 ELISA 检测 S/CO>8,而核酸检测却阴性;(2)HCV 自身因素:HCV 是结构不稳定的 RNA 病毒,易发生降解和病毒载量较低,加上若标本采集的试管内的抗凝剂或核酸扩增过程中出现可降

解 RNA 的物质,所以在实际工作中为避免出现抗凝物质降解核酸,本中心使用 EDTA-K₂ 抗凝分离胶真空管,并旁路留样,工作人员在操作时禁止开盖留样;(3)标本保留时间过长、保存温度发生变化也会导致 HCV 的降解,所以标本在采集保存中要求采后放入 2~8 °C 冰箱,并在 48 h 内进行核酸检测,避免发生病毒的降解;(4)献血者处于 HCV 感染恢复期、接受免疫接种或是病毒处于休眠状态^[13-15]。从产生漏检的原因分析上可看出,HCV 的核酸检测除了 HCV 病毒自身是 RNA 病毒不够稳定外,也有核酸检测对耗材的采购和使用、检测环境、检测的试剂和配套的检测系统、操作人员及实验室的建立都有很高的要求,在实际的工作中可能会产生一些偏差。国内外一些报道也报道过,在 NAT 试剂本身的灵敏度和在扩增系统中,可能存在某类抑制病毒核酸扩增效果的因素,从而影响到病毒核酸的检出率和准确性^[16],还有一些研究文献报道,只有 55%的抗 HCV 阳性者能检出 HCV RNA,这可能与病毒发生自发性的丢失有关^[17]。因此血液筛查不能单独依靠核酸检测结果。

3.4 RIBA 是检测丙型肝炎的方法之一,广泛应用于世界各国,被公认为抗-HCV 确证的实验室金标准^[18]。RIBA 确证实验主要解决 ELISA 试验中的假阳性问题,但对于 ELISA 弱阳性和灰区标本可为阳性、阴性和不确定,无从诊断^[19],加上确证实试剂费用昂贵,超出其他抗-HCV 抗体筛查试剂费用几十倍,所以在常规血液筛查中一般不选择 RIBA 确证试剂。因此对于献血人群中的丙型肝炎的 ELISA 检测弱阳性和灰区标本除了使用 RIBA 确证实验外,最好的方法对献血者进行跟踪随访,然后对献血者进行归队,我国葛红卫等^[20-21]已提出对献血者的归队的相关指引。在国外,已有部分国家已经颁布了针对筛查阳性献血者的归队指南从而做到既可以保证血液的安全性有可以不浪费血液资源^[24]。从表 4、5 中数据显示,本中心有大约 77%的 ELISA 检测弱阳性和灰区标本,经 RIBA 确证实验后只有少量标本数倍确证为阳性,其余均无法诊断,所以最好的方法是对献血者进行随访,根据跟踪随访的结果对献血者进行归队。

无偿献血人群进行 HCV 筛查检测时,本中心使用了 2 次 ELISA+1 次核酸检测,这样保证了血液安全,却造成了大量血液的浪费。因此对献血者进行跟踪随访是有意义的,所以应建立对献血者跟踪随访制度。目前国家卫生和计划生育委员会新颁布的《血站技术操作规程》中关于检测策略的问题中,提出可以使用 1 种 ELISA 试剂+1 种核酸检测试剂进行检测,通过本次实验数据显示本中心采用 2 个不同生产厂家的 ELISA 试剂进行检测更为安全。因此在制定检测策略时应考虑整个 ELISA 检测体系的各项影响因素,目前国内也有对于这方面的报道^[6],如试剂性能、人员操作、实验室环境、判定规则等,是选择使用 2 次 ELISA 试剂+1 次核酸试剂的检测策略还是 1 次 ELISA 试剂+1 次核酸试剂的检测策略,应评估每种检测策略是否有能抵御假阴性的风险,建立符合实际工作情况的检测策略。

参考文献

- [1] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus [J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(2):107-115.
- [2] 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]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4):194-198.
- [3] Kalantari H, Ebadi S, Yaran M, et al. Prevalence and risk

- factors of hepatitis B and C virus among hemodialysis patients in Isfahan Iran [J]. *Adv Biomed Res*, 2014, 3 (11):73.
- [4] 国家卫生和计划生育委员会.《血站技术操作规程(2015 年版)》解读[J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(1):2.
- [5] 李执如,李文,高加良,等.血站 NAT 检测试剂调查和血液筛检结果分析[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(14):2619-2622.
- [6] 黄成垠,蒋昵真,陈显,等.血液 HIV、HBV 和 HCV 筛查策略的探讨[J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(7):784-786.
- [7] Contreras AM. False and true positive HCV antibody, diagnostic strategies[J]. *Rev Invest Clin*, 2006, 58(11):153-160.
- [8] 张雪梅,黄珂,许茹,等.广州献血人群抗-HCV ELISA 检测 S/CO 值与确证试验结果的相关性[J]. *中国输血杂志*, 2013, 26(1):29-32.
- [9] Swellam M, Mahmoud MS, Ali AA. Diagnosis of hepatitis C virus infection by enzyme-link immunosorbent assay and reverse transcriptase-nested polymerase chain reaction; a comparative evaluation[J]. *IUBMB Life*, 2011, 63 (6):430-434.
- [10] Colin C, Lanoir D, Touzet S, et al. Sensitivity and specificity of third generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature[J]. *J Viral Hepatitis*, 2001, 8(1):87-95.
- [11] Contreras AM. False and true positive HCV antibody, diagnostic strategies[J]. *Rev Invest Clin*, 2006, 58(2):153-160.
- [12] 张宏,郑欣,曾劲峰,等.深圳地区抗-HCV/NAT 初筛阳性献血者的 HCV 窗口感染期确认[J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(10):1263-1266.
- [13] Xiao X, Zhai J, Zeng J, et al. Comparative evaluation of a triplex nucleic acid test for detection of HBVDNA, HCV RNA, and HIV-1 RNA, with the procleix tigris system[J]. *J Virol Methods*, 2013, 187(2):357-361.
- [14] Comert F, Aktas E, Terzi HA, et al. Evaluation of hepatitis C virus RNA stability in room temperature and multiple freeze-thaw cycles by COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75 (1):81-85.
- [15] 刘长利,任芙蓉,吕秋霜,等.不同处理条件下体外 HCV RNA 稳定性研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2006, 14 (6):1238-1243.
- [16] Operska EA, Mosley JW. HCV viral in anti-HCV-positive donors and their recipients[J]. *Transfusion*, 2011, 18(3):750-752.
- [17] 林洪坚,江伟梅,周晓真,等.献血者 ELISA 抗-HCV 筛查反应性强度与 RIBA 确证阳性的相关性研究[J]. *中国输血杂志*, 2010, 23(6):128.
- [18] 张立营,冯玉奎,梁冰,等.丙型肝炎病毒实验室检测技术的研究进展[J]. *热带医学杂志*, 2011, 11(9):1094-1096.
- [19] Kupek E, Petry A. Changes in the prevalence, incidence and residual risk for HIV and hepatitis C virus in southern Brazilian blood donors since the implementation of NAT screening[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2014, 47 (4):418-425.
- [20] 尹秀华.丙型肝炎检测方法的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2013, 26(2):171-173.
- [21] 葛红卫,林授,汪德海,等. HIV-1 和 HCV 核酸检测规则、血液处置和献血者屏蔽和归队指引(上)[J]. *中国输血杂志*, 2011, 24(1):79-85.
- [22] David J, Jurgen L, Siegfried G, et al. Evaluation of algorithms for the diagnostic assessment and the reentry of blood donors who tested reactive for antibodies against hepatitis B core antigen[J]. *Transfusion*, 2011, 51(6):1477-1485.

(收稿日期:2017-03-05 修回日期:2017-05-09)

(上接第 2391 页)

- [6] 北京协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心.疾病和有关健康问题的国际统计分类(ICD-10)[M]. 2 版.北京:人民卫生出版社,2008.
- [7] 杨建南,李世云,郭小林.四川省 106 648 例儿童住院疾病谱分析[C]//中国医院协会病案管理专业委员会第二十二届学术会议论文集,济南,2011:185-187.
- [8] 曹广,夏慧华.从疾病谱的改变看卫生投资方向[J]. *中国卫生经济*, 1987, 7:26-28.
- [9] 张姝,黄志,宋萍.我院 10 年来住院儿童疾病谱构成及变化分析[J]. *现代临床医学*, 2011, 37(2):132-134.
- [10] 李翠翠,李秋,王莉,等.重庆医科大学儿童医院近 15 年住院的泌尿系统疾病谱变迁[J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(5):738-741.
- [11] 陈金彪,赵利,张静,等.2010—2014 年湖南某三甲医院住院儿童疾病谱及死因分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015(11):1237-1241.
- [12] 龙美元,宋冬春.近 8 年某院住院儿童疾病谱的变化[J]. *中国病案*, 2011, 12(4):54-55.
- [13] 江砚颖,屈青.成都市儿童医院住院新生儿 20 年疾病谱及病死率的变化[J]. *实用医院临床杂志*, 2005, 2(3):36-37.
- [14] 倪虹,张宁,叶冬青.安徽省某儿童医院 1993-2007 年住院患者疾病谱变化[J]. *中华疾病控制杂志*, 2009, 13(3):313-316.
- [15] 薛格艳,王莉.2009—2013 年某三甲医院住院儿童疾病谱分析[J]. *中国药物与临床*, 2015(10):1421-1423.
- [16] 李宏艳,徐月丽,李宁.宁夏 100 135 例住院儿童疾病谱分析[J]. *宁夏医学杂志*, 2016, 38(7):613-615.

(收稿日期:2017-03-04 修回日期:2017-05-08)