

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.21.019

南宁市献血人群登革热血清流行病学调查*

林健燕¹, 郭泽强², 罗必泰¹, 周艳君¹, 邱昌文¹, 庞兴旺¹

(1. 广西壮族自治区南宁市中心血站 530003; 2. 南宁市疾病预防控制中心 530023)

[摘要] **目的** 了解南宁市献血人群中登革热病毒(DENV)的感染状况,评估登革热病毒对南宁市血液安全的影响。**方法** 从南宁中心血站的不同采血点中随机选择 1 712 例经过健康征询合格及血液初筛检测合格的献血者,抽取 5~6 mL 静脉血于乙二胺四乙酸抗凝管中。酶联免疫吸附试验检测血清中的 DENV NS1 抗原、IgM 抗体和 IgG 抗体。**结果** DENV NS1 抗原、IgM 抗体、IgG 抗体的阳性率分别是 1.1%(18/1 712)、0.2%(4/1 712)、7.1%(121/1 712),其中 NS1 抗原和 IgM 抗体及 NS1 抗原和 IgG 抗体的双重阳性率均是 0.1%(1/1 712)。IgM 与性别之间的关系差异有统计学意义($P=0.028$),男性 IgM 阳性率更高;IgG 与年龄之间的关系差异有统计学意义($P=0.045$),30 岁以上的人群 IgG 阳性率更高。**结论** 南宁市献血者中既有曾经受 DENV 感染者也有正在受感染者,应当重视 DENV 对血液安全性的影响,适时调整献血者的血液筛查策略。

[关键词] 登革热病毒;血清流行病学研究;血液安全;献血人群

[中图分类号] R183.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)21-2834-03

Seroepidemiological investigation of Dengue fever among blood donors in Nanning City

LIN Jianyan¹, GUO Zeqiang², LUO Bitai¹, ZHOU Yanjun¹, QIU Changwen¹, PANG Xingwang¹

(1. Nanning Municipal Blood Center, Nanning, Guangxi 530003, China; 2. Nanning Municipal Center for Disease Control and Prevention, Nanning, Guangxi 530023, China)

[Abstract] **Objective** To understand the infection situation of Dengue virus (DENV) among blood donors in Nanning City and to evaluate the impact of DENV on the blood safety in Nanning City. **Methods** A total of 1 712 blood donors were randomly selected from different blood collection points of the Nanning Municipal Blood Center, who were qualified by the health consultation and blood preliminary screening, 5~6 mL of venous blood was collected in the EDTA anticoagulation tube. Serum DENV NS1 antigen, IgM antibody and IgG antibody were detected by using the enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The positive rates of DENV NS1 antigen, IgM and IgG antibodies were 1.1%(18/1 712), 0.2%(4/1 712) and 7.1%(121/1 712), respectively, in which the dual positive rates of NS1 antigen and IgM antibody, and NS1 antigen and IgG antibody were both 0.1%(1/1 712). IgM antibody had statistical difference between sexes ($P=0.028$); the positive rate of IgM in males was higher; IgG had statistical difference among different ages ($P=0.045$), the group aged over 30 years old had higher IgM positive rate. **Conclusion** Among blood donors in Nanning City, there are DENV infected persons and some persons are being infected by DENV too. So the attention should be paid to the impact of DENV on blood safety, and the blood screening strategy on blood donors should be timely adjusted.

[Key words] Dengue virus; seroepidemiologic study; blood safety; blood donors

登革热病毒(Dengue virus, DENV)的感染谱表现为无症状的隐性感染、非特征性发热、登革热、登革出血热、登革休克综合征^[1];且约 75%的感染者表现为无症状的隐性感染^[2]。处于隐性感染的献血者在献血前征询时不能排除其献血,且我国尚未把登革热病毒纳入采供血机构的血液检测项目,那么其所捐献的血液中很可能携带病毒,成为经血传播的传染源。为了解南宁市献血人群中登革热病毒的感染状况,收

集了 1 712 例献血者标本进行登革热病毒抗原和抗体检测,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 12 月至 2017 年 9 月的每月 10 日分别在南宁中心血站的不同采血点随机抽取部分经过健康征询合格及血液初筛检测合格的献血者。每位献血者在血液采集时均留取约 5~6 mL 血样于 EDTA 抗凝管中,用于 DENV NS1 抗原、DENV IgM

* 基金项目:广西壮族自治区自然科学基金资助项目(2015GXNSFAA139206)。 作者简介:林健燕(1976-),副主任医师,博士,主要从事传染病预防控制及输血医学研究工作。

抗体及 DENV IgG 抗体的检测。

1.2 标本保存 现场采集的血液保存于 2~8 °C 冰箱,并用 2~8 °C 冰盒运送至实验室,实验室在 3 000 r/min 的条件下离心 15 min 分离血清,并将血清存放于 -20 °C 低温冰箱。所有标本在采集后的 4 d 内完成检测。

1.3 主要试剂与仪器 NS1 抗原检测试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司,IgM 和 IgG 抗体诊断试剂盒购自中山生物工程有限公司。全自动加样仪和全自动酶免仪为瑞士 HAMILTON 公司的产品。

1.4 检测方法 按照试剂盒的使用说明书进行标本的检测和结果判读。

NS1 抗原采用双抗体夹心 ELISA 的原理进行检测。微孔板上设定阴性对照 3 孔、阳性对照 2 孔和空白对照 1 孔,在除空白孔外的各孔中加入稀释液 50 μ L,然后分别在相应孔中加入待测标本或阴、阳性对照各 50 μ L 振荡混匀。37 °C 温育 60 min 后在除空白孔外的各孔中加入酶标试剂 50 μ L 振荡混匀,继续 37 °C 温育 30 min 后用洗涤液洗板 5 遍。每孔先后加入显色剂 A、B 液各 50 μ L 振荡混匀于 37 °C 显色 15 min 后加入终止液 50 μ L,立即读取 $A_{450\text{nm}}$ 值,空白孔调零。结果判定:以阴性对照孔 A 值的均值+0.10 为截断值(Cut off),待测标本的 A 值大于等于截断值为阳性,小于截断值为阴性。

IgM 和 IgG 抗体采用间接 ELISA 进行检测。将 10 μ L 待测血清标本加入 500 μ L 样品稀释液中对标本进行稀释。包被板上设定阴性对照、阳性对照和空白对照各 2 孔,在每个阴性对照、阳性对照孔中分别加入阴性对照血清和阳性对照血清 100 μ L。每个空白对照孔中加入洗涤剂 100 μ L,其余各孔中加入已稀释好的待测标本 100 μ L。振荡混匀后于 37 °C 温育 40 min,用洗涤液洗板 5 遍后在除空白孔外的各孔中加入酶标试剂 50 μ L 振荡混匀,继续 37 °C 温育 30 min 后用洗涤液洗板 5 遍,每孔先后加入底物 A、B

液各 50 μ L 振荡混匀于 37 °C 显色 10 min 后加入终止液 50 μ L,立即读取 $A_{450\text{nm}}$ 值,空白孔调零。结果判定:IgM 检测以阴性对照孔 A 值的均值+0.20 为截断值(Cut off),IgG 检测以阴性对照孔 A 值的均值+0.15 为截断值(Cut off),待测标本的 A 值大于等于截断值为阳性,小于截断值为阴性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清学检测结果 1 712 例献血者中,DENV NS1 抗原阳性 18 例,阳性率 1.1%;DENV IgM 抗体阳性 4 例,阳性率 0.2%;DENV IgG 抗体阳性 121 例,阳性率 7.1%。表 1 中显示存在双重指标阳性的情况,其中 1 例 NS1 抗原和 IgM 抗体均阳性,1 例 NS1 抗原和 IgG 抗体均阳性。将 1 712 例献血者分为以下 4 种类型:(1)1 571 例献血者 NS1、IgM、IgG 均为阴性,没有感染过登革热病毒;(2)20 例献血者 NS1 和(或)IgM 阳性,新近感染了登革热病毒;(3)120 例献血者只是 IgG 阳性,曾经感染过登革热病毒;(4)1 例献血者 NS1 和 IgG 均阳性,存在登革热病毒的二次感染。见表 1。

表 1 献血人群登革热病毒抗原抗体阳性检出情况 (n=1 712)

项目	阳性数	阳性率(%)
单一 NS1 阳性	16	0.9
单一 IgM 阳性	3	0.2
单一 IgG 阳性	120	7.0
NS1、IgM 均阳性	1	0.1
NS1、IgG 均阳性	1	0.1
IgM、IgG 均阳性	0	0
NS1、IgM、IgG 均阳性	0	0

表 2 血清学检测结果与人群基本特征之间的相关性 [n(%)]

特征	n(%)	NS1			IgM			IgG		
		阳性[n(%)]	OR(95%CI)	P	阳性[n(%)]	OR(95%CI)	P	阳性[n(%)]	OR(95%CI)	P
性别										
男	1 366(79.8)	15(1.1)	1.269(0.365,4.410)	0.707	1(0.1)	11.939(1.238,115.129)	0.028	98(7.2)	1.085(0.678,1.737)	0.733
女	346(20.2)	3(0.9)			3(0.9)			23(6.6)		
年龄(岁)										
≤30	886(11.3)	7(0.8)	0.590(0.228,1.529)	0.272	3(0.3)	2.803(0.291,27.000)	0.625	52(5.9)	1.462(1.007,2.123)	0.045
>30	826(29.6)	11(1.3)			1(0.1)			69(8.4)		
文化程度										
大专以下	979(27.6)	10(1.0)	0.935(0.367,2.381)	0.888	2(0.2)	0.748(0.105,5.324)	0.573	68(6.9)	0.958(0.660,1.390)	0.820
大专及以上	733(23.2)	8(1.1)			2(0.3)			53(7.2)		
居住地										
非城市	300(4.4)	2(0.7)	0.619(0.141,2.706)	0.520	0	—	0.462	25(8.3)	1.246(0.788,1.972)	0.346
城市	1 412(82.5)	16(1.1)			4(0.3)			96(6.8)		

—表示无数据

2.2 血清学检测结果与人群特征的关系 对血清学检测结果阳性的献血人群按照性别、年龄、文化程度、居住地等特征进行比较,发现 IgM 与性别之间差异有统计学意义,男性 IgM 阳性率更高;IgG 与年龄之间差异有统计学意义,30 岁以上的人群 IgG 阳性率更高。见表 2。

3 讨 论

登革热在全球 100 多个国家流行,但是东南亚和西太平洋地区作为登革热的主要流行区,该地区的患者约占全球患者的 75%^[3]。广西壮族自治区与东盟多国相毗连,南宁市作为广西壮族自治区的省会城市是中国-东盟博览会的永久举办地,是中国与东盟各国联系的桥头堡。随着中国东盟自由贸易区的建立,每年经南宁市进出中国和东盟的旅游、经商、务工、学习人员日益增多,包括登革热在内的东南亚常见传染病对广西乃至全国的威胁迅速增大。本研究在分析人群特征与血清学检测结果之间的关系时,发现 IgM 抗体与性别有关,男性 IgM 阳性率更高,说明男性由于野外作业机会较多尤其到东盟各国经商、务工机会较多,更易于遭受有效蚊虫叮咬导致感染。IgG 抗体与年龄有关,30 岁以上人群 IgG 阳性率更高,说明随着年龄增长,暴露可能性增加,尤其是 30 岁以上的人群有更多的机会到东南亚旅游、经商和务工,获得感染的可能性增大。正是由于地理位置、气候条件及社会活动等因素的存在,南宁市一直是登革热传播和流行的高风险地区。

登革热病毒有 4 种血清型,主要通过蚊媒叮咬传播;然而,针刺伤^[4-5]、器官移植^[6-7]、输血^[8-9]等非蚊媒叮咬途径的有效传播感染案例已有报道。由于大量的患者需要输血治疗,涉及范围广泛,因此输血传播登革热病毒的案例自报道以来就一直引起全球输血工作者和研究者的高度关注。南宁市每年约 13 万人次参与献血,然而献血人群或健康人群中登革热病毒的感染状况一直少有研究报道。本次研究发现南宁市献血人群中 DENV NS1 抗原、IgM 抗体、IgG 抗体的阳性率分别是 1.1%、0.2%、7.1%。有研究指出: NS1 抗原和(或)IgM 抗体阳性提示正遭受病毒感染,处于感染期;IgG 抗体阳性提示既往曾经受过感染,感染已恢复并能抵抗同型病毒的再次感染^[10-12]。说明登革热病毒在南宁市既有既往流行也有现时流行,献血者中既有曾经受感染者也有正在受感染者。已发现的 21 例 NS1 抗原和(或)IgM 抗体阳性的献血者,其所捐献的血液中可能携带有登革热病毒并有可能导致受血者感染。121 例 IgG 抗体阳性的献血者,其所捐献的血液有可能会让受血者被动获得 DENV IgG 抗体。然而,有研究指出由于登革热病毒存在抗体依赖性感染增强效应,曾经感染过登革热病毒的个体,一旦重新感染不同型别的登革热病毒时,易于发展为病死率较高的登革出血热或登革休克综合

征^[13-14]。因此,输注了带 DENV IgG 抗体血液的受血者,在获得同型登革热病毒的免疫力的同时也承担了相应的风险。南宁市献血人群中 DENV NS1 抗原、IgM 抗体、IgG 抗体的阳性率明显低于周边部分亚洲国家报道的结果^[3,12-13],表明南宁市登革热的流行率较低,同时也提示抵抗登革热病毒的人群免疫力较低,当登革热病毒输入时易引起暴发流行。此外,本研究还发现存在 NS1 抗原和 IgG 抗体同时阳性的情况,说明二次感染的存在,提示南宁市可能同时存在不同型别的病毒流行,进一步提示了输注 IgG 抗体阳性的受血者所面临的风险。

因此,结合南宁市的实际情况,在综合考虑成本-效益的前提下,建议按照以下方式适当完善当前的献血者血液筛查策略,以减少登革热病毒经血传播的可能。(1)在献血前的健康征询表中增加登革热病毒感染风险相关问题的条目;(2)从东南亚、非洲等登革热流行区回来的人员应自入境时起 14 d 后才能参与献血,并在献血前同时进行 DENV NS1 抗原和 DENV IgM 抗体的筛查;(3)利用病毒灭活技术对血制品开展病毒灭活。

参考文献

- [1] VELASCO-SALAS Z I, SIERRA G M, GUZMÁN D M, et al. Dengue seroprevalence and risk factors for past and recent viral transmission in Venezuela: a comprehensive community-based study[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 91(5):1039-1048.
- [2] STRAMER S L, LINNEN J M, CARRICK J M, et al. Dengue viremia in blood donors identified by RNA and detection of dengue transfusion transmission during the 2007 dengue outbreak in Puerto Rico[J]. *Transfusion*, 2012, 52(8):1657-1666.
- [3] PADHI S, DASH M, PANDA P, et al. A three year retrospective study on the increasing trend in seroprevalence of dengue infection from southern Odisha, India[J]. *Indian J Med Res*, 2014, 140(5):660-664.
- [4] OHNISHI K. Needle-stick dengue virus infection in a health-care worker at a Japanese hospital[J]. *J Occup Health*, 2015, 57(5):482-483.
- [5] LEE C, JANG E J, KWON D, et al. Laboratory-acquired dengue virus infection by needlestick injury: a case report, South Korea, 2014[J]. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 2016(28):16.
- [6] CHEN L H, WILSON M E. Update on non-vector transmission of dengue; relevant studies with Zika and other flaviviruses[J]. *Tropical diseases, travel medicine and vaccines*, 2016(2):15.
- [7] GUPTA R K, GUPTA G, CHORASIYA V K, et al. Dengue virus transmission from living donor to recipient in liver transplantation; a case report[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2016, 6(1):59-61.

- motes p53 protein translation through miR-190 downregulation of PHLPP1[J]. *Oncogene*, 2014, 33(8):996-1005.
- [7] CUBILLOS-ROJAS M, SCHNEIDER T, BARTRONS R, et al. NEURL4 regulates the transcriptional activity of tumor suppressor protein p53 by modulating its oligomerization[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):61824-61836.
- [8] WANG P, CHEN D, MA H B, et al. LncRNA MEG3 enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating miR-21-5p/SOX7 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2017(10):5137-5149.
- [9] ZHU J J, LIU S S, YE F Q, et al. Long noncoding RNA MEG3 interacts with p53 protein and regulates partial p53 target genes in hepatoma cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0139790.
- [10] WU C E, ESFANDIARI A, HO Y H, et al. Targeting negative regulation of p53 by MDM2 and WIP1 as a therapeutic strategy in cutaneous melanoma[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(4):495-508.
- [11] PISTRITTO G, PUCA R, NARDINOCCHI L, et al. HIPK2-induced p53Ser46 phosphorylation activates the KILLER/Dr5-mediated caspase-8 extrinsic apoptotic pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(10):1837-1839.
- [12] Curran E C, Wang H, Hinds T R, et al. Zinc knuckle of TAF1 is a DNA binding module critical for TFIID promoter occupancy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4630.
- [13] WU Y, LIN J C, PILUSO L G, et al. Phosphorylation of p53 by TAF1 inactivates p53-dependent transcription in the DNA damage response[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(1):63-74.
- [14] SUZUKI M, IKEDA A, BARTLETT J D. Sirt1 overexpression suppresses fluoride-induced p53 acetylation to alleviate fluoride toxicity in ameloblasts responsible for enamel formation[J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(3):1283-1293.
- [15] SHI D, DAI C, QIN J, et al. Negative regulation of the p300-p53 interplay by DDX24[J]. *Oncogene*, 2016, 35(4):528-536.
- [16] MORTON D J, PATEL D, JOSHI J, et al. ID4 regulates transcriptional activity of wild type and mutant p53 via K373 acetylation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2):2536-2549.
- [17] SANE S, REZVANI K. Essential Roles of E3 Ubiquitin Ligases in p53 Regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):E442.
- [18] CAO B O, FANG Z L, LIAO P, et al. Cancer-mutated ribosome protein L22 (RPL22/eL22) suppresses cancer cell survival by blocking p53-MDM2 circuit[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53):90651-90661.
- [19] WU H L, YANG P, HU W L, et al. Overexpression of PKM2 promotes mitochondrial fusion through attenuated p53 stability[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47):78069-78082.
- [20] QIN B O, MINTER-DYKHOUSE K, YU J, et al. DBC1 functions as a tumor suppressor by regulating p53 stability[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(8):1324-1334.
- [21] ZHANG J F, SUN Z N, HAN Y F, et al. Rnf2 knockdown reduces cell viability and promotes cell cycle arrest in gastric cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5):3817-3822.
- [22] WEN W H, PENG C, BODE A M, et al. Knockdown of RNF2 induces apoptosis by regulating MDM2 and p53 stability[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8,1):421-428.
- [23] FERNANDEZ-MAJADA V, WELZ P S, ERMOLAEVA M A, et al. The tumour suppressor CYLD regulates the p53 DNA damage response[J]. *Nat Commun*, 2016(7):12508.
- [24] HUANG Y F, WEE S, GUNARATNE J, et al. Isg15 controls p53 stability and functions[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(14):2200-2210.

(收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-03-15)

(上接第 2836 页)

- [8] KARIM F, NASIR N, MOIZ B. Transfusion transmitted dengue: One donor infects two patients [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(2):151-153.
- [9] LEVI J E, NISHIYA ANNA, FÉLIX A C, et al. Real-time symptomatic case of transfusion-transmitted dengue[J]. *Transfusion*, 2015, 55(5):961-964.
- [10] HARIF N F, KADER Z S, JOSHI S R, et al. Seropositive status of dengue virus infection among blood donors in North Malaysia[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2014, 8(1):64.
- [11] AMAYA-LARIOS I Y, MARTÍNEZ-VEGA R A, MAYER S V, et al. Seroprevalence of neutralizing antibodies against dengue virus in two localities in the state of Morelos, Mexico[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 91(5):1057-1065.
- [12] LOW S L, LAM S, WONG W Y, et al. Dengue seroprevalence of healthy adults in Singapore: serosurvey among blood donors, 2009 [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93(1):40-45.
- [13] ASHSHI A M. Serodetection of dengue virus and its antibodies among blood donors in the western region of Saudi Arabia: a preliminary study[J]. *Blood Transfusion*, 2015, 13(1):135-138.
- [14] SIMMONS C P, FARRAR J J, NGUYEN V, et al. Dengue[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15):1423-1432.

(收稿日期:2017-11-20 修回日期:2018-02-16)