

6 例 HBV 抗原抗体罕见组合的复检研究

付杰, 苏鹏, 刘萍, 刘飞, 张立群

陆军军医大学第二附属医院检验科, 重庆 400037

摘要: **目的** 探讨乙型肝炎病毒 (HBV) 电化学发光检测结果罕见组合的复检, 为发送正确报告提供依据。 **方法** 选择 2019 年 1 月至 6 月陆军军医大学第二附属医院就诊患者的 6 例血清样本。HBV 抗原抗体检测指标为 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb。6 例罕见组合模式分别是 35 阳性、235 阳性、1245 阳性、1235 阳性、1345 阳性和 12345 阳性。对 6 例标本重新采用 3 种方式复检: 更换仪器、重新抽血复查和外送其他医院检测。 **结果** 在复检模式相同的前提下, 原始仪器和更换仪器检测、原始血清和重新抽血血清检测、我院和他院检测的 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 结果一致。 **结论** HBV 检测结果组合模式多样, 但罕见组合的出现必须引起检验人员的重视。6 例罕见组合血清经过排除人为因素、偶然误差和系统误差三种方式复检确认, 与初检结果一致, 这为 HBV 正确报告的发送提供可靠依据。

关键词: 乙型肝炎病毒; 电化学发光; 罕见组合; 复检

中图分类号: R 512.6⁺2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)08-1066-03

Re-examination of rare combination of HBV antigen and antibody: 6 cases

FU Jie, SU Peng, LIU Ping, LIU Fei, ZHANG Li-qun

Department of Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China

Corresponding author: ZHANG Li-qun, E-mail: 1434103777@qq.com

Abstract: Objective To explore the re-examination of rare combination of hepatitis B virus (HBV) electrochemiluminescence detection results, and to provide a basis for sending correct reports. **Methods** Six cases serum samples of patients from the Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University from January 2019 to June 2019 were selected. HBV antigen and antibody detection indicators were HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb. The 6 rare combination patterns were 35 positive, 235 positive, 1245 positive, 1235 positive, 1345 positive, and 12345 positive. The 6 specimens were re-examined in three ways: replacement of the instrument, re-examination of blood draw and re-examination to other hospitals. **Results** Under the premise of the same re-examination mode, there was no difference in HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb value between the original instrument and replacement instrument detection, original serum and re-blood serum detection, in our hospital and other hospitals. **Conclusions** The rare combinations of HBV test results must arouse the attention of the inspectors. Six cases rare combination sera have been re-examined and confirmed in three ways, excluding human factors, accidental errors and systematic errors, which is consistent with the initial test results. The delivery of HBV correct reports provides a reliable basis.

Key words: Hepatitis B virus; Electrochemiluminescence; Rare combination; Re-examination

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81772284, 81873981)

乙型肝炎病毒 (HBV) 是引起乙型肝炎的病原体, HBV 感染是一个全球性的公共卫生问题, 60 亿人中大概有 1/3 的人曾感染过 HBV, 其中 3.5 ~ 4 亿人为慢性乙型肝炎感染者^[1]。我国是 HBV 感染高发国, 直到 2016 年, HBV 感染者仍有约 8 600 万^[2]。面对庞大的患者群体, 虽然理论上讲抗原抗体应该发生

中和反应, 不应该同时存在, 检测结果模式应该固定常见。但事实上乙肝检测结果模式已出现多样性、复杂性, 面对检测报告, 如何确诊检验报告的正确性和为临床发送报告的合理性, 是检验科面对的难题^[3]。本文就乙肝检测报告 6 例罕见组合进行复检, 为 HBV 正确报告的发送提供可靠依据。

1 材料与方法

1.1 样本来源 选择 2019 年 1 月至 6 月陆军军医大学第二附属医院就诊患者的 6 例血清样本,其中男性 5 例,女性 1 例,年龄(42.2 ± 4.7)岁。样本以 3 500 r/min,离心 5 min 后,分离血清,检测后血清 -20 ℃ 保存,转运过程以冰袋冷藏转运。

1.2 仪器和试剂 雅培 i2000SR 全自动免疫发光仪,美国雅培公司生产,试剂、质控品、校准品均为雅培公司配套生产,均在有效期内使用。

1.3 检测方法 (1)将 6 例罕见组合标本更换仪器进行复检,与原始结果比对分析;(2)通知临床,重新抽血复检,与原始结果比对分析;(3)将罕见组合标本,分离血清,将血清外送至重庆某三甲医院检测,与我院原始检测结果比对分析。标本离心、检测、血清分离、转运,严格按照全国临床检验操作规程执行。样本检测 HBsAg ≥ 0.05 ng/ml 判断为阳性(+),HBsAb ≥ 10 ng/ml 判断为阳性(+);HBeAg ≥ 1 S/CO 判断为阳性(+),HBeAb ≤ 1 S/CO 判断为阳性(+),HBcAb ≥ 1 S/CO 判断为阳性(+).

2 结果

2.1 更换仪器复检结果比较 将 6 份原始血清更换仪器进行复检,在复检模式相同的前提下,原始仪器和更换仪器检测 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 结果一致。见表 1。

2.2 重新抽血复检结果比较 将重新抽血后分离的血清再次进行仪器检测,在复检模式相同的前提下,原始血清和重新抽血血清检测 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 结果一致。见表 2。

2.3 与其他医院复检结果比较 将原始样本血清送至其他医院检测,在复检模式相同的前提下,我院和他院检测 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 结果一致。见表 3。

3 讨论

我国 HBV 感染者和携带者人数众多,再加之 HBV 传播途径广,HBV 感染的检测成为目前常见的检测项目,常规实验室检测主要分为 HBV 抗原、抗体检测和 HBV DNA 检测。DNA 检测虽为 HBV 感染检

表 1 原始仪器和更换仪器复检结果比较

项目	HBsAg (ng/ml)		HBsAb (ng/ml)		HBeAg (S/CO)		HBeAb (S/CO)		HBcAb (S/CO)	
	原始仪器	更换仪器	原始仪器	更换仪器	原始仪器	更换仪器	原始仪器	更换仪器	原始仪器	更换仪器
1	0.01	0.01	2.13	2.05	2.43	2.89	1.23	1.25	5.60	6.42
2	0.00	0.00	164.29	149.99	487.53	534.94	25.12	27.61	8.50	8.76
3	>250.00	>250.00	226.28	209.19	0.32	0.33	0.01	0.01	6.63	6.79
4	>250.00	>250.00	241.80	226.30	1251.82	1178.26	52.58	53.91	8.83	8.19
5	>250.00	>250.00	0.31	0.12	10.73	10.45	0.15	0.14	9.64	9.43
6	>250.00	>250.00	891.39	883.20	4.10	3.09	0.43	0.59	7.88	7.61

表 2 原始血清和重新抽血血清复检结果比较

项目	HBsAg (ng/ml)		HBsAb (ng/ml)		HBeAg (S/CO)		HBeAb (S/CO)		HBcAb (S/CO)	
	原始血清	重新抽血	原始血清	重新抽血	原始血清	重新抽血	原始血清	重新抽血	原始血清	重新抽血
1	0.01	0.01	2.13	2.28	2.43	2.53	1.23	1.31	5.60	5.09
2	0.00	0.00	164.29	182.17	487.53	529.37	25.12	23.88	8.50	7.92
3	>250.00	>250.00	226.28	245.33	0.32	0.30	0.01	0.01	6.63	6.84
4	>250.00	>250.00	241.80	213.47	1251.82	1291.78	52.58	49.11	8.83	9.37
5	>250.00	>250.00	0.31	1.27	10.73	9.35	0.15	0.15	9.64	9.19
6	>250.00	>250.00	891.39	934.18	4.10	3.62	0.43	0.37	7.88	8.14

表 3 原始样本血清在我院与其他医院复检结果比较

项目	HBsAg (ng/ml)		HBsAb (ng/ml)		HBeAg (S/CO)		HBeAb (S/CO)		HBcAb (S/CO)	
	我院	他院	我院	他院	我院	他院	我院	他院	我院	他院
1	0.01	0.01	2.13	2.32	2.43	2.18	1.23	1.19	5.60	5.37
2	0.00	0.00	164.29	172.89	487.53	514.60	25.12	28.18	8.50	7.31
3	>250.00	>250.00	226.28	253.87	0.32	0.36	0.01	0.01	6.63	7.36
4	>250.00	>250.00	241.80	256.03	1251.82	1208.37	52.58	55.24	8.83	7.40
5	>250.00	>250.00	0.31	0.49	10.73	11.77	0.15	0.17	9.64	8.94
6	>250.00	>250.00	891.39	832.71	4.10	4.36	0.43	0.48	7.88	8.35

验的金标准^[4],但由于耗时长,费用高,对实验室环境和检验人员要求较高,不能作为普遍检测项目,只能作为 HBV 感染的确诊及病毒含量变化检测。而 HBV 抗原、抗体的血清学检测相对而言耗时短、费用低,可作为 HBV 感染筛查,HBV 抗原、抗体的血清学检测也就是俗称的“乙肝两对半”检测^[5],经多年的研究验证,传统的血清学模式已较完善。但随着国人医疗观念的提升,受检人群增多,标本基数增大和医学检验技术的发展进步,虽然传统的血清学模式仍为主流、常见模式,但传统模式和传统理念还是受到挑战,抗原抗体不同时存在的说法被质疑,随着将电化学发光技术应用于 HBV 的检测后,一些罕见组合血清学模式开始出现^[6]。

本文收集 6 例标本,分别是 35 阳性、235 阳性、1245 阳性、1235 阳性、1345 阳性和 12345 阳性。在传统理念中 HBV 表面抗原抗体不同时存在,因为抗原抗体会发生中和反应,两者最多只有其中一种表达表现^[7]。但随着检验技术的更新,检测结果精度越来越高,灵敏度越来越强,抗原抗体共同阳性的情况逐渐被发现^[8],且越来越多。存在这种现象的原因有(1)当病毒发生变异后,HBV 病毒发生免疫逃避型变异,接种疫苗后可产生防止野生株的感染得抗体,却不能止变异株 HBV 的感染,会导致 HBV 抗原抗体同时阳性^[9]; (2) 机体感染 HBV 病毒,还未完全康复,又发生二次感染或者重复感染,感染不同亚性 HBV^[10]; (3) 当机体处于乙型肝炎再活动,感染 HBV 机体处于恢复期,抗体产生,抗原处于低水平,但如果抗病毒治疗中断或者免疫抑制使用,可能出现 12 共阳的情况^[11]; (4) 机体处于转型期,抗原抗体正处于转换期,抗原逐步消失,抗体正在产生,并未完全完成; (5) 当机体内存在噬异性抗体时,也会导致检验结果模式异常^[12]。因此罕见组合存在已证实,但我们在临床工作中发现罕见组合的时候,并不能直接发送,因为检测过程中可能存在人为因素影响(如人为操作错误、标本编号错误、洗液配制错误^[13-14])或系统误差(如仪器存在携带污染、交叉污染、清洗不清洁,反应温度不足^[15-16])等一系列因素导致结果误差。因此,只有再次复检血清样本,与初检结果一致,我们才能确诊发出报告的正确性。而复检方式有多种,本文就更换仪器复检排除仪器偶然误差,重新抽血复检排除人为误差,外送其他医院检测排除系统误差三种方式进行复检,只有当这三种检测方式结果都能吻合,才能证明罕见组合是实时标本的正确模式,为临床发送的报告也是准确的。

综上所述,在临床检验过程中,乙肝病毒检测结

果模式多样,罕见组合的出现,必须引起检验工作人员的重视,利用三种复检方式,排除人为因素、偶然误差和系统误差,6 例罕见组合血清经过重新复检确认,与初检结果一致,这为 HBV 正确报告发送提供可靠依据,同时也可以进一步了解罕见组合产生机制,提升临床检验水平,辅助临床报告解读。

参考文献

- [1] 梁吉. 浅谈我国乙型肝炎现状与防治对策[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(18):207,210.
- [2] Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6):383-403.
- [3] 陈妍,孙花荣. 212831 例不同人群乙肝五项标志物结果分析[J]. 中国微生态学杂志,2018,30(7):821-824.
- [4] Bannister E, Sozzi V, Mason H, et al. Analysis of the in vitro replication phenotype of African hepatitis B virus (HBV) genotypes and subgenotypes present in Australia identifies marked differences in DNA and protein expression[J]. Virology, 2020, 540:97-103.
- [5] 王彩红. 乙肝病毒标记物阳性表型血清标本 HBV-DNA 的检验分析[J]. 中国医药科学,2018,8(23):79-81,98.
- [6] 金子铮,金方方,刘新,等. HBsAg 与抗-HBs 共阳性血清学模式的产生机制及临床意义[J]. 检验医学与临床,2019,16(4):566-571.
- [7] 朱浩稳,黄剑臻,林曼跃. 乙型肝炎病毒表面抗原和表面抗体同时阳性样本的体外中和反应特性分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(12):1409-1410,1412.
- [8] 杨正南,杨立坤,巢国祥. 乙型肝炎表面抗原与乙型肝炎表面抗体共阳性和其他乙肝标志物存在模式与病毒增殖量间关系研究[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(10):1437-1439.
- [9] Allweiss L, Dandri M. The role of cccDNA in hbv maintenance[J]. Viruses, 2017, 9(6):156.
- [10] Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept[J]. Cell Mol Immunol, 2015, 12(3):258-263.
- [11] Boyd A, Canini L, Gozlan J, et al. Development of anti-hepatitis B surface (HBs) antibodies after HBs antigen loss in HIV-hepatitis B virus co-infected patients[J]. J Clin Virol, 2017, 95:55-60.
- [12] 吴著球,张学东. 58331 例乙肝五项标志物定量检测不同模式分布分析[J]. 现代预防医学,2016,43(9):1691-1694.
- [13] 方志军. 实时荧光 PCR 检测乙肝病毒 DNA 的效果评价[J]. 医学信息,2019(22):175-176.
- [14] Lee NY. Reduction of pre-analytical errors in the clinical laboratory at the University Hospital of Korea through quality improvement activities[J]. Clin Biochem, 2019, 70:24-29.
- [15] 赵丹华,刘志浩,余文栋,等. 流动注射-化学发光增强法测定 L-半胱氨酸[J]. 广东第二师范学院学报,2019(3):68-72.
- [16] 应葳,李万春,宋涛,等. HBV DNA 一步法定量检测性能验证及评价[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2017,31(3):257-261.

收稿日期:2020-01-12 修回日期:2020-02-04 编辑:王国品