

thelial cells in vitro[J]. Allergy,2010,65(11):1430-1437.

6 Ba L, Zhang N, Meng J, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps[J]. Allergy,2011,66(10):1296-1303.

7 Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editor. American Society for Microbiology. Manual of clinical microbiology[M]. 10th ed. Washington, DC: 2011, ASM Press.

8 Ozcan M, Unal A, Aksaray S, et al. Correlation of middle meatus and ethmoid sinus microbiology in patients with chronic sinusitis[J]. Rhinology,2002,40(1):24-27.

9 Aral M, Keles E, Kaygusuz I. The microbiology of ethmoid and maxillary sinuses in patients with chronic sinusitis[J]. Am J Otolaryngol, 2003,24(3):163-168.

10 Brook I, Frazier EH. Bacteriology of chronic maxillary sinusitis associated with nasal polyposis[J]. J Med Microbiol,2005,54(6):595-597.

11 Finegold SM, Flynn MJ, Rose FV, et al. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxillary sinusitis in adults[J]. Clin Infect Dis,2002,35(4):428-433.

[收稿日期 2016-06-13][本文编辑 韦所苏]

博硕论坛 · 论著

大理地区人群血清乙肝病毒标志物
两对半的模式分布探讨

朱星成, 王冬菊

作者单位: 671000 云南,大理市第一人民医院检验科(朱星成),内分泌科(王冬菊)
作者简介: 朱星成(1982-),男,医学硕士,检验师,研究方向:临床检验。E-mail:463265295@qq.com
通讯作者: 王冬菊(1980-),女,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:内科疾病的诊治。E-mail:501356586@qq.com

[摘要] 目的 探讨大理地区人群血清乙型肝炎病毒标志物“两对半”的模式分布情况,解释常用乙肝病毒血清学标志物的临床检测结果,使乙肝“两对半”标志物检测能更好地应用于临床。方法 对8303例住院患者采用化学发光免疫分析法检测血清HBV标志物,“1、2、3、4、5”分别代表HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb。结果 检出乙型肝炎血清学“两对半”定量模式15种,“1、2、3、4、5”阴性占47.30%,“2”阳性占16.90%,“2、5”阳性占12.50%,“2、4、5”阳性占12.10%,“1、4、5”阳性占4.62%,“5”阳性占3.06%,“4、5”阳性占1.73%,“1、3、5”阳性占0.98%。结论 大理地区HBV感染率稍低于全国平均水平,HBsAb阳性人群比例偏低,需进一步强化免疫,降低HBV感染率。

[关键词] 化学发光免疫分析法; 乙型肝炎病毒; 模式分析

[中图分类号] R446.11 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2016)12-1101-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.12.14

Analysis of serological infection modules of HBV markers in Dali population ZHU Xing-cheng, WANG Dong-ju. Department of Laboratory, the First People Hospital of Dali City, Yunnan 671000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the serological infection modules of hepatitis B virus in Dali, and to explain the results of HBV serological markers and to apply the markers correctly for clinicians to analyze HBV infection status. **Methods** The serum HBV markers were quantitatively detected by chemiluminescence immunoassay in 8303 patients, and 1, 2, 3, 4, and 5 represented the HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb and HBcAb respectively. **Results** Fifteen serological infection modules of hepatitis B virus were found in which, “1, 2, 3, 4, 5” negative accounted for 47.3%, “2” positive accounted for 16.9% “2, 5” positive accounted for 12.5%, “2, 4, 5” positive accounted for 12.1%, “1, 4, 5” positive accounted for 4.62%, “5” positive accounted for 3.06%, “4, 5” positive accounted for 1.73% and “1, 3, 5” positive accounted for 0.97%. **Conclusion** The average positive rate of HBV is lower in Dali population than in China population.

[Key words] Chemiluminescence immunoassay; Hepatitis B virus; Module analysis

据世界卫生组织报道,全球约 20 亿人曾感染过 HBV,约 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者,其中我国乙肝病毒携带者高达 1 亿多^[1],每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌^[2]。由于乙肝病毒在机体内的量和机体对其的反应性各不同,体现在血清中可检测到的病毒特异性抗原抗体组成也不同,另外,更多的药物治疗干扰了自然转归的过程,使乙肝病毒血清学表现出多种模式^[3]。乙肝“两对半”血清标志模式对乙肝临床分型、病程发展及疗效观察均有一定的临床指导意义。本文采用采用敏感度高、重复性好的全自动化学发光分析技术定量检测法对大理市 8 303 例乙肝患者进行乙肝“两对半”检测,并对乙肝病毒“两对半”模式分布进行探讨。

1 资料与方法

- 1.1 资料来源 选取本院 2015-01 ~ 2016-01 期间住院或门诊的乙肝患者 8 303 例,其中男性 4 644 例,女性 3 659 例,年龄 1 ~ 98 岁。
- 1.2 标本采集 所有的标本均为早晨空腹外周静脉采血 3 ml,以离心转速为 3 000 转/min,离心半径为 13.5 cm,离心 10 min 后进行检测。

1.3 试剂与仪器 乙肝病毒表面抗体(HBsAb)、乙肝病毒表面抗原(HBsAg)、乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)、乙肝病毒 e 抗体(抗-HBe)、乙肝病毒核心抗体(HBcAb)定量检测试剂盒,定标液和质控品,购自德国罗氏公司,所有操作均严格按照仪器和试剂盒说明书进行,所用仪器是罗氏 E601 全自动化学发光免疫分析仪。1、2、3、4、5 分别代表 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb,以 HBsAg > 0.999COI,HBsAb > 10 IU/L,HBeAg >0.999 COI,HBeAb <1.001 COI,HBcAb <1.001 COI 表示结果阳性。

2 结果

2.1 8 303 例患者血清乙肝“两对半”模式分布 8 303 例乙肝“两对半”检测中检出血清模式 15 种,各种模式在 8 303 例患者血清乙肝“两对半”模式分布见表 1。除 3 930 例患者血清乙肝两对检测全部阴性(47.30%)和 1 404 例患者 HBsAb 阳性(16.90%)外,“2、5”阳性检出率为 12.50%,依次为“2、4、5”阳性、“1、4、5”阳性、“5”阳性、“4、5”阳性、“1、3、5”阳性分别占 12.10%、4.62%、3.05%、1.73%、0.98%。见表 1。

表 1 8303 例患者血清乙肝“两对半”模式分布

模式代码	HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HBcAb	例数(n)	构成比(%)
12345 阴性	-	-	-	-	-	3930	47.3
2 阳性	-	+	-	-	-	1404	16.9
245 阳性	-	+	-	+	+	1008	12.1
25 阳性	-	+	-	-	+	1038	12.5
135 阳性	+	-	+	-	+	81	0.98
145 阳性	+	-	-	+	+	384	4.62
5 阳性	-	-	-	-	+	254	3.06
45 阳性	-	-	-	+	+	144	1.73
1245 阳性	+	+	-	+	+	15	0.18
1345 阳性	+	-	+	+	+	18	0.22
1235 阳性	+	+	+	-	+	6	0.07
15 阳性	+	-	-	-	+	9	0.10
4 阳性	-	-	-	+	-	6	0.07
1 阳性	+	-	-	-	-	5	0.06
12 阳性	+	+	-	-	-	1	0.01

注:“-”代表阴性,“+”代表阳性,表 2、表 3 同

2.2 乙肝“两对半”常见组合模式和少见组合模式及其可能的临床解释 针对乙肝“两对半”常见组

合模式分布和少见组合模式通过查询参考文献对其可能的临床解释见表 2、3。

表 2 乙肝“两对半”常见组合模式及其可能的临床解释^[4]

HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HBcAb	抗-HBcIgM	可能的临床解释
+	-	+	-	+	+(高滴度)	HBV 急性感染
+	-	+	-	+	-或+(低滴度)	HBV 慢性感染且病毒复制活跃
+	-	-	+	+	+(低滴度)	HBV 慢性感染但病毒存在一定程度复制
+	-	-	+	+	-	HBV 慢性感染且病毒可能低复制
-	+	-	+	+	+(低滴度)	HBV 感染恢复期或既往感染,但病毒可能存存一定程度的复制
-	+	-	+	+	-	HBV 感染恢复期或既往感染
-	+	-	-	+	-	HBV 既往感染
-	+	-	-	-	-	接种疫苗免疫、既往感染或假阳性
-	-	-	-	+	-	既往感染 ^[5] 、隐匿性乙肝病毒感染者 ^[6]
-	-	-	+	+	-	既往感染、急性 HBV 感染恢复期
-	-	-	-	-	-	过去和现在未感染过 HBV

表 3 乙肝“两对半”少见组合模式及其可能的临床解释

HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HBcAb	可能的临床解释
+	+	-	-	-	①pre-S 基因、S 基因的突变,使得突变型的 HBsAg 和针对野生型 HBsAg 的抗体同时存在 ^[7] ;②不同亚型的 HBV 产生特异的 HBsAb 导致重叠感染 ^[8] ;③有新的 HBV 病毒株感染 ^[9] ;④隐匿性 HBV 感染中,免疫抑制下 HBV 复发感染 ^[10] ;
+	-	-	-	-	①HBV 急性感染早期 ^[11] ;②HBV 疫苗接种后的抗原血症 ^[12] ;③由于机体对 HBeAg 免疫耐受、有缺陷的 HBV 病毒株不会产生 HBeAb ^[13] ;
-	-	+	-	-	①HBeAg 阳性的孕妇,可通过胎盘将 HBeAg 传给胎儿,造成 HBeAg;②非典型的急性感染;③HBcAb 出现前,HBsAg 滴度低呈阴性或呈假阳性
+	-	+	+	+	急性 HBV 感染趋向恢复或慢性携带者 ^[14]
+	+	+	+	+	HBV 变异株的出现,或患者处于由大三阳向小三阳转变 ^[15]
-	+	-	-	+	机体接触乙肝病毒自然免疫的结果 ^[6]
-	-	+	+	-	HBeAg 与 HBeAb 共存的模式客观存在,但必须慎重分析与复检 ^[16]
-	+	+	-	-	为非典型的急性感染 ^[17]
-	+	+	-	+	为非典型的急性感染 ^[17]
+	+	-	-	+	亚临床型感染早期、重症肝炎先兆、不同亚型 HBV 重复感染 ^[17]
+	+	+	-	+	亚临床型非典型 HBV 感染 ^[17]
+	+	-	+	-	亚临床型非典型 HBV 感染 ^[17]
+	+	-	+	+	亚临床型非典型 HBV 感染 ^[17]
-	-	+	+	+	HBV 急性感染中期 ^[17]
-	-	-	+	-	HBV 急性感染趋向恢复
+	-	-	-	+	急性 HBV 感染或慢性 HBsAg 携带者
+	-	-	+	-	急性 HBV 感染趋向恢复或慢性 HBsAg 携带者
+	-	+	-	-	急性 HBV 感染感染早期或慢性 HBsAg 携带者

3 讨论

3.1 乙肝“两对半”仍是目前国内医院最常用的乙肝病毒感染检测血清标志物,HBsAb 能保护机体不受乙肝病毒的感染,是一种保护性抗体,见于接种乙型肝炎疫苗者及乙型肝炎康复者。HBsAg 是乙肝病毒产生的蛋白抗原,是急性乙型肝炎的最早的感

染指标。HBeAg 是 HBV 前 C 区和 C 区基因编码的分泌型蛋白,是 HBV-DNA 复制的标志之一,HBeAg 常用于判断乙肝病毒是否具有传染性,HBeAg 也用于监测 HBV 治疗的效果,通常 HBeAg 消失,抗体产生代表治疗成功。HBeAb 是针对乙型肝炎 e 抗原应答产生的抗体,在乙型肝炎感染的恢复期和隐匿

性乙肝肝炎病毒感染患者 HBeAb 通常会呈现阳性。HBcAb 是乙肝病毒核心抗原的抗体,阳性表示 HBV 复制水平低,慢性 HBV 携带者也存在 HBcAb,即使体内乙肝病毒被清除后,其 HBcAb 仍可持续数年,甚至终身阳性。在不同地区乙肝感染率、基因变异率等存有差异,治疗和用药的不同也是导致乙肝“两对半”模式复杂多变的原因。

3.2 在本研究中共有 3 903 例乙肝“两对半”血清标志物全部阴性,占 47.30%,与张慧涨^[18]、张晓红^[19]等的结果相比较偏高。在本研究中 HBsAg 携带者占 6.20%,与我国 1~59 岁 HBsAg 携带者人群平均水平(7.18%)^[20] 偏低,表明随着我国对低龄人群乙肝疫苗的免费接种,乙肝 HBsAg 的阳性率已逐年下降。仅 HBsAb 阳性的患者阳性率占 16.9%,这与张晓红等^[19]的研究结果(37.4%)相比偏低,表明本地区仍然需要加强对 HBV 的预防,当 HBsAb 浓度 >100 IU/L 时,抗体能保护机体不受 HBV 感染,除非机体存在或出现免疫系统问题(如 HIV 感染、肾衰、或接受抑制免疫系统的药物治疗)。在欧洲一些国家如荷兰、瑞士、比利时等建议 HBsAb 在 10~100 IU/L 时需加强免疫^[4]。在本研究中“2、5”、“2、4、5”阳性、“5”阳性、“4、5”阳性处于既往感染和 HBV 感染恢复期的患者占一定的比例。

3.3 我国乙型肝炎感染者数量较大,其中低浓度 HBV 感染者、既往感染和感染恢复期的患者仍有相当大的比例。ELISA 检测乙肝血清标志物影响因素较多,方法存在一定局限性,可导致假阳性和假阴性结果。此外,不同实验室所选用方法的灵敏度和特异度不完全相同,因此检测乙肝“两对半”模式分布要结合既往检验结果、相关的其他检验结果和临床症状等综合分析,同时动态多次的检测能更好地评价患者的免疫状况。

参考文献

- Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47):6550-6557.
- Ghosh M, Nandi S, Dutta S, et al. Detection of hepatitis B virus infection: A systematic review[J]. World J Hepatol, 2015, 7(23):2482-2491.
- 胡晓燕,吴明辉.重视血清乙肝标志物少见模式的临床意义[J].临床和实验医学杂志,2009,8(8):127-128.
- 李金明,张瑞.常用乙型肝炎病毒血清学标志物检测结果报告解释及临床应用[J].中华检验医学杂志,2012,35(4):296-299.
- 赵兵,何明幸,付文金,等.5 万例乙肝两对半 ELISA 检测结果分析[J].实用医技杂志,2006,13(23):4144.
- 张宝,李世龙,张文珍,等.河北省唐山地区乙型肝炎病毒血清标志物定量检测与分布特征分析[J].中国实验诊断学,2014,18(11):1837-1840.
- Hou J, Wang Z, Cheng J, et al. Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers[J]. Hepatology, 2001, 34(5):1027-1034.
- Zhang ZH, Li L, Zhao XP, et al. Elimination of hepatitis B virus Surface antigen and appearance of neutralizing antibodies in chronically infected patients without viral clearance[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(6):424-433.
- Hino K, Basuni AA, Ireland J, et al. Reappearance of hepatitis B surface antigen in immune-compromised individuals: reinfection or reactivation? [J]. Dig Dis Sci, 2002, 47:415-418.
- Gerlich WH. Breakthrough of hepatitis B virus escape mutants after vaccination and virus reactivation[J]. J Clin Virol, 2006, 36(Suppl):S18-S22.
- Badur S, Akgün A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment[J]. J Clin Virol, 2001, 21(3):229-237.
- Desombere I, Gijbels Y, Verwulgen A, et al. Characterization of the T cell recognition of hepatitis B surface antigen(HBsAg) by good and poor responders to? hepatitis B vaccines[J]. Clin Exp Immunol, 2000, 122(3):390-399.
- Laperche S, Guillon C, Smilovici C, et al. Blood donors infected with the hepatitis B virus but persistently lacking antibodies to the hepatitis B core antigen[J]. Vox Sang, 2001, 80(2):90-94.
- 张晓红,张倩,周学红,等.化学发光免疫分析法检测乙肝病毒标志物模式分析[J].标记免疫分析与临床,2014,21(4):455-458.
- 江红,汤正好.隐匿性乙型肝炎[J].临床肝胆杂志,2004,20(5):311-312.
- 邱振华. HBV-M 检测中 HBeAg 与 HBeAb 共存模式分析[J].中华医学研究杂志,2005,5(1):34-35.
- 于强.九江地区乙肝病毒检测结果模式变化探讨[J].实验与检验医学,2012,30(1):89-92.
- 张慧涨,方强.上海市金山石化地区人群乙型肝炎血清流行病学调查[J].中国临床医学,2010,17(4):522-524.
- 张晓红,张倩,周学红.化学发光免疫分析法检测乙肝病毒标志物模式分析[J].标记免疫分析与临床,2014,21(4):455-457.
- 梁晓峰,陈园生,王晓军.中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究[J].中华流行病学杂志,2005,26(9):655-658.

[收稿日期 2016-03-23][本文编辑 蓝斯琪]