

乙型肝炎病毒表面抗原与表面抗体同时阳性的血清学模式初步研究

王珍光¹, 邓芝云², 郭建巍^{1△}, 马 骋¹, 荣 扬¹, 刘 敏¹

(1. 海军总医院检验科, 北京 100048; 2. 兰州军区总医院检验科, 兰州 730046)

摘要:目的 分析乙型肝炎病毒感染者乙型肝炎表面抗原与乙型肝炎表面抗体同时阳性的血清学模式与 HBV DNA 的关系, 并探究其原因及临床意义。方法 用酶联免疫分析法筛选出 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的标本, 用化学发光微粒子免疫分析法确认, 用实时荧光定量聚合酶链反应检测其 HBV DNA 含量。结果 在选取的 HBsAg 和抗-HBs 双阳性的 56 人中, 共出现 4 种 HBV 血清学模式: (1) HBsAg、抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc 阳性模式占 42.8%, HBV DNA 阳性率 41.6%; (2) HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBc 阳性模式占 30.4%, HBV DNA 阳性率 70.5%; (3) HBsAg、抗-HBs、HBcAb 阳性模式占 25%, HBV DNA 阳性率 21.4%。(4) HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 阳性模式占 1.8%, HBV DNA 阳性率 100%。56 例样本中, 有 27 例血清 HBV DNA 检测阳性, 阳性率为 48.2%。结论 HBsAg 和抗-HBs 双阳性伴 HBeAg 阳性者, 血清中有较高水平的 HBV DNA。HBsAg 和抗-HBs 双阳性并不代表疾病好转。

关键词: 肝炎抗体, 乙型; 肝炎表面抗原, 乙型; 肝炎病毒, 乙型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.13.025

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)13-1456-02

Primary research of hepatitis B virus infected patients serum with HBsAg and anti-HBs double positive

Wang Zhenguang¹, Deng Zhiyun², Guo Jianwei^{1△}, Ma Cong¹, Rong Yang¹, Liu Min¹

(1. Ddepartment of Clinical Laboratory, Navy General Hospital, Beijing 100048, China; 2. Ddepartment of Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of PLA, LanZhou 730046, China)

Abstract: Objective To analyze of serum with HBsAg and anti-HBs double positive in patients with Hepatitis B virus infection and discuss the relationship with HBV DNA. **Methods** to screening HBsAg and anti-HBs double positive serum with enzyme linked immunosorbent assay and check the serum HBV markers and HBV-DNA by Immunochemiluminescent technology and real time-PCR respectively. **Results** Among the 56 cases with HBsAg and anti-HBs double positive, there were four HBV serology models: (1) HBsAg, anti-HBs, HBeAg and anti-HBc positive, with a positive rate of 42.8% and HBV DNA positive rate 41.6%. (2) HBsAg, anti-HBs and anti-HBc positive with a positive rate 30.4% and HBV DNA positive rate 70.5%. (3) HBsAg, anti-HBs, anti-HBe and anti-HBc positive with a positive rate 25% and HBV DNA positive rate 21.4%. (4) HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe and anti-HBc positive model with a 1.8% positive rate and whole positive of HBV DNA. There were 27 cases in 56 HBsAg and anti-HBs double positive samples with a positive rate of 48.2%. **Conclusion** There were about 48.2% cases in Viremia of four kind serology models both HBsAg and anti-HBs double positive serum. High levels HBV DNA was detected in serum of HBsAg and anti-HBs double positive serum accompany HBeAg positive. HBsAg and anti-HBs double positive were not a turn better signal in HBV infected patients.

Key words: hepatitis B antibodies; hepatitis B surface antigens; hepatitis B virus

随着免疫学检测技术的发展和酶免疫试剂质量的不断提高, 乙型肝炎病毒血清学检测中又出现了许多新的模式。越来越多的资料表明: HBsAg 与抗-HBs 双阳性的临床病例在排除试剂检测影响后依然存在。为此, 笔者收集了两家医院 2008~2010 年 HBsAg 与抗-HBs 双阳性标本 56 例, 并对其乙型肝炎病毒 (HBV) 血清学标志物进行了分析, 以探究 HBsAg 与抗-HBs 双阳性模式与病毒血症的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 海军总医院与兰州军区总医院 2008~2010 年诊断为乙型肝炎的患者共 56 例, 其中男性 32 例、女性 24 例, 年龄 21~63 岁, 平均 37.9 岁; 均为 HBsAg \geq 0.05 IU/mL、抗-HBs \geq 10 mIU/mL, 并经抗病毒治疗者。

1.2 仪器与试剂 HBsAg 与抗-HBs 检测仪器为美国雅培公司 ARCHITECT i2000SR 全自动免疫分析仪及配套试剂和质控物。HBV DNA 检测仪器为美国应用生物公司 ABI 7500 和 ABI Step One 基因扩增仪, 试剂盒为上海申友生物工程有限公司产品。

1.3 结果判断 HBsAg \geq 0.05 IU/mL 为阳性; 抗-HBs \geq 10 mIU/mL 为阳性; HBeAg \geq 1.0 S/CO 为阳性; 抗-HBe \leq 1.0 S/CO 为阳性; 抗-HBc \leq 1.0 S/CO 为阳性; HBV DNA \geq 500 IU/mL 为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行统计学分析。计数资料以百分率表示。

2 结果

2.1 56 例 HBsAg 和抗-HBs 双阳性者乙型肝炎病毒五项检测的血清学模式 检测及统计结果见表 1。

表 1 56 例 HBsAg 和抗-HBs 双阳性者血清学模式

血清学模式	HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc	n	百分比(%)
A	+	+	-	+	+	24	42.8
B	+	+	+	-	+	17	30.4
C	+	+	-	-	+	14	25.0
D	+	+	+	+	+	1	1.8

2.2 HBsAg 和抗-HBs 双阳性者血清 HBV DNA 检测 检测

△ 通讯作者, E-mail: jwkuokuo@yahoo.com.cn.

结果见表 2。

表 2 56 例 HBsAg 和抗-HBs 双阳性者血清 HBV DNA 检测结果

血清学模式	n	HBV DNA 水平 (IU/mL)	n	构成比(%)	百分比(%)
A	24	<10 ³	2	8.30	41.6
		10 ³ ~10 ⁴	5	20.80	
		10 ⁴ ~10 ⁵	2	8.30	
		10 ⁵ ~10 ⁶	1	4.20	
B	17	<10 ³	1	5.90	70.5
		10 ³ ~10 ⁴	3	17.60	
		10 ⁴ ~10 ⁵	4	23.50	
		10 ⁵ ~10 ⁶	4	23.50	
C	14	<10 ³	1	7.14	21.4
		10 ³ ~10 ⁴	1	7.14	
		10 ⁴ ~10 ⁵	1	7.14	
		10 ⁵ ~10 ⁶	0	0.00	
D	1	<10 ³	0	0.00	100.0
		10 ³ ~10 ⁴	0	0.00	
		10 ⁴ ~10 ⁵	1	1.80	
		10 ⁵ ~10 ⁶	0	0.00	

3 讨 论

一般情况下 HBV 感染者若能完全清除病毒,那么 HBsAg 消失,抗-HBs 逐渐产生;或在 HBsAg 接近消失前,抗-HBs 逐渐升高。抗-HBs 阳性意味着 HBV 可能已被清除,人体已产生了保护作用^[1-2]。HBsAg 与抗-HBs 同时阳性在免疫学理论上虽然成立,但实际应用中较为少见。随着酶免疫试剂质量的不断提高,因试剂盒质量因素造成的检验误差逐渐减少^[3-4]。本研究用酶联免疫分析法筛选出 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的标本,经微粒子免疫分析确认,两者的符合率达 95% 以上,说明 HBsAg 与抗-HBs 双阳性在临床中是存在的。

对于出现 HBsAg 与抗-HBs 双阳性的现象可从如下几方面考虑。其一,感染早期,HBsAg 首先出现,然后出现抗-HBs;随着感染的持续,抗体产生越来越多,当抗体可有效中和抗原,阻止 HBV 进入细胞时,抗体可以清除抗原并超过抗原的含量,游离的抗体可以被检出,所以少数慢性乙型肝炎患者可出现 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性^[5-6]。其二,HBV 的 S 区或前 S 区基因变异。HBV 4 个主要的血清亚型有一个共同的抗原表位“a”,另外还有 2 对互相排斥的亚型表位 d、y 和 w、r。“a”表位是与抗-HBs 结合的关键位点,此处个别氨基酸的变异就足以改变其抗原性和免疫应答^[7]。如“a”抗原表位第 145 位甘氨酸被精氨酸取代,变异株所产生的 HBsAg 可以逃避野生株所诱生的抗-HBs 的中和作用,使 HBsAg 与抗-HBs 共存^[8-9]。其三,不同亚型 HBV 的感染,针对于免疫优势表位

“a”表位的抗体可对所有亚型 HBV 的感染提供保护性免疫,但其他亚型抗体并无交叉保护性^[10]。其四,接种乙型肝炎疫苗或注射乙型肝炎免疫球蛋白者体内,虽有正常的抗-HBs 应答但缺乏对突变株的中和性,仍能感染抗原表位变异的免疫逃逸病毒株,从而出现 HBsAg 和抗-HBs 并存^[11-12]。

本研究结果表明,HBsAg 与抗-HBs 双阳性者中,血清学模式为 A 及 B 者 HBV DNA 阳性率高达 41.6% 和 70.5%。尤其伴随有 HBeAg 阳性时,HBV DNA 保持较高的水平。说明 HBsAg 与抗-HBs 双阳性者体内虽然有高滴度的抗-HBs,但未能阻止病毒的复制。虽然本研究病例数较少,有待积累更多的数据,但近半数 HBsAg 和抗-HBs 双阳性者仍存在病毒血症,应引起实验室和临床的高度重视。

参考文献

- [1] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 北京:人民卫生出版社,2006: 233-235.
- [2] Chang MH. Hepatitis B virus infection[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2007, 12(3): 160-167.
- [3] 田拥军,覃莉,刘慎沛,等. 8 种国产 HBsAg 试剂盒检测变异 HBsAg 的效果评价[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(4): 250-252.
- [4] Zhang ZH, Peng J, Xia JB, et al. S gene mutations in HBsAg/anti-HBs double positive chronic hepatitis B patients[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2009, 17(4): 266-270.
- [5] 王蕾,刘华,章励,等. 乙型肝炎血清标志物 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性模式的相关研究[J]. 检验医学, 2008, 23(5): 530-534.
- [6] 李方和,张小燕,严兵,等. 抗 HBs mAb 的研制及其对野生与免疫逃逸变异 HBsAg 的交叉反应特征[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(6): 594-596.
- [7] Wang L, Liu H, Ning X, et al. Sequence analysis of the S gene region in HBV DNA from patients positive for both HBsAg and anti-HBs tests[J]. Hepatol Res, 2010, 40(12): 1212-1218.
- [8] Zhang Z, Li L, Tian Y, et al. HBsAg/anti-HBs double positive hepatitis B virus infection model in vitro and in vivo[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009, 9(5): 575-579.
- [9] 刘静华,黄永国,张春燕,等. 乙肝泛变异 HBsAg 检测方法的建立及其在临床的初步应用[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(10): 1199-1203.
- [10] 武建国. 有关 HBV 血清标志物模式的几个问题[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(4): 241-243.
- [11] 马兰花,任君,刘利,等. 探讨实时荧光 PCR 法检测乙肝病毒 DNA 在临床中的应用[J]. 西南国防医药, 2009, 19(8): 815-817.
- [12] 黄肖利,马晓宁,陈雯,等. 乙肝病毒核酸荧光定量与乙肝免疫标志物定量检测及肝功能的相关性研究[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(18): 3179-3181.

(收稿日期:2011-01-11)

(上接第 1455 页)

graft survival in sensitized recipients of kidney transplantation [J]. Di Yi Jun Da Xue Xue Bao, 2004, 24(2): 121-125.

- [6] 施倩倩,徐海燕. 尿微量蛋白检测对移植后肾功能的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 78-80.
- [7] 赵明,李留洋,郭颖,等. 肾移植受者抗 HLA 抗体监测的临床意义[J]. 器官移植, 2010, 1(1): 38-40.
- [8] 谭建明,周永昌,唐孝达. 组织配型技术与临床应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 374-380.
- [9] 傅茜,王长希,曾文涛,等. 肾移植受者术前 HLA 特异性抗体筛查

(附 3 500 例报告)[J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(2): 143-145.

- [10] 帅莉,郭翠华,袁小鹏,等. 高致敏受者行肾移植术的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(7): 396-398.
- [11] 贾保祥,武俊杰,田野. 肾移植患者术前输血与群体反应性抗体产生的关系[J]. 临床输血与检验, 2008, 10(1): 26-28.
- [12] 贾保祥,孙立宁,田野. 亲属肾移植患者术后群体反应性抗体与肾功能的比较研究[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 675-676.

(收稿日期:2011-01-14)