

• 论 著 •

低水平 HBsAg 血清学模式及其临床价值^{*}

安 哲, 屈 梦, 卢 洁, 张 婷, 秦瑞鸿, 董 炜
西安交通大学第二附属医院检验科, 陕西西安 710004

摘 要:目的 探讨低水平乙型肝炎表面抗原(HBsAg)血清学模式及其临床价值。方法 收集 HBsAg $\geq$ 0.05 IU/mL 的阳性标本 9 972 例,采用化学发光法定量检测乙型肝炎病毒(HBV)血清标志物。以 HBsAg $<$ 100.00 IU/mL 判定为低水平。初检 HBsAg $<$ 0.50 IU/mL 时,对标本进行高速离心后复检,以复检结果为最终结果。结果 9 972 例 HBsAg 阳性标本中,HBsAg 低水平 1 951 例,占 19.56%。HBsAg 低水平标本检出 HBV-M 血清学模式 11 种,检出率 $\geq$ 1.00% 的有 5 种,依次为“145”模式、“15”模式、“1245”模式、“135”模式、“1235”模式(97.59%)。抗 HBc 阴性在不同 HBsAg 水平均有检出,在 HBsAg $<$ 1.00 IU/mL 亚组最高(3.69%)。HBeAg 阳性率随 HBsAg 水平的下降而下降,抗 HBs 阳性率随 HBsAg 水平的下降而升高。HBeAg 对抗 HBs 阳性率存在显著影响。结论 HBsAg 低水平定量检测有其自身独有特点,提高检测灵敏度意义重大。

关键词:乙型肝炎病毒; 表面抗原; 低水平; 血清学模式

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.008

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2021)09-1056-04

文献标志码:A

Serological model of low level HBsAg and its clinical value^{*}

AN Zhe, QU Meng, LU Jie, ZHANG Ting, QIN Ruihong, DONG Wei
Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an
Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China

Abstract: **Objective** To explore the serological model of low level HBsAg and its clinical value. **Methods** A total of 9 972 positive samples with HBsAg $\geq$ 0.05 IU/mL were collected. The serum markers of hepatitis B virus (HBV) were quantitatively detected by chemiluminescence method. The low level was determined by HBsAg $<$ 100.00 IU/mL. When the initial HBsAg $<$ 0.50 IU/mL, the samples were reexamined after high-speed centrifugation, and there examination result was the final result. **Results** Among the 9 972 HBsAg positive samples, 1 951 cases (19.56%) had low level of HBsAg. There were 11 HBV-M serological models, and 5 models (97.59%) had detection rate $\geq$ 1.00%, followed by "145" model, "15" model, "1245" model, "135" model and "1235" model. Anti-HBc negative was detected at different HBsAg levels, and the highest was found in the subgroup of HBsAg $<$ 1.00 IU/mL (3.69%). The positive rate of HBeAg decreased with the decrease of HBsAg, and the positive rate of anti-HBs increased with the decrease of HBsAg. HBeAg had a significant effect on the positive rate of anti HBs. **Conclusion** The low level of HBsAg quantitative detection has its own unique characteristics, so it is of great value to improve the detection sensitivity.

Key words: hepatitis B virus; surface antigen; low level; serological model

定量检测乙型肝炎表面抗原(HBsAg)对乙型肝炎病毒(HBV)感染者具有诊断、疗效监控、预后判断等临床价值^[1-2]。HBsAg 低水平(HBsAg $<$ 100.00 IU/mL)时,发生 HBsAg 血清学免疫应答的概率可达 52%^[3]。因此,HBsAg 低水平对慢性 HBV 感染者预

后判断具有重要意义。本文主要从临床实验室角度对 HBsAg 低水平时 HBV 血清标志物的变化进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 1—12 月在西安交通

^{*} 基金项目:陕西省科技攻关计划(2018SF-152)。

作者简介:安哲,男,副主任技师,主要从事传染病的实验室检测和诊断研究。

本文引用格式:安哲,屈梦,卢洁,等.低水平 HBsAg 血清学模式及其临床价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(9):1056-1059.

大学第二附属医院临床实验室进行 HBV-M 定量检测且 HBsAg≥0.05 IU/mL 的阳性标本 9 972 例为研究对象。

1.2 仪器与试剂 所有标本均为空腹采集外周静脉血,3 500 r/min 离心分离血清,当日或次日完成检测。HBV-M 定量检测试剂盒(CMIA)购自美国雅培公司。检测仪器采用美国雅培公司的 Alinity 化学发光免疫分析仪。HBV DNA 检测采用 PE5700 核酸扩增仪,试剂采用中山大学达安基因股份有限公司生产的 HBV 核酸定量检测试剂盒;高速离心机采用上海安亭科学仪器厂生产的高速冷冻台式离心机(型号 TGL-16G)。

1.3 方法 采用化学发光法检测 HBV-M,PCR 法检测 HBV DNA。初检 HBsAg<0.50 IU/mL 时,对标本进行高速离心后复检,以复检结果为最终结果。HBV-M 的阳性判断标准:HBsAg≥0.05 IU/mL,抗 HBs≥10.0 mIU/mL,HBeAg≥1.0 S/CO,抗 HBe≤1.0 S/CO,抗 HBc≥1.0 S/CO。模式的表达采用惯用模式:即以数字 1、2、3、4、5 分别代表 HBsAg、抗 HBs、HBeAg、抗 HBe、抗 HBc,模式名称以阳性结果所对应的数字进行描述,如单独抗 HBs 阳性模式描述为单“2”模式。以 HBsAg<100.00 IU/mL(2 log IU/mL)为低水平,分为 HBsAg<0 log IU/mL、0~<1 log IU/mL、1~<2 log IU/mL 3 个亚组;以 HBsAg≥100.00 IU/mL(2 log IU/mL)为高水平,分为 2~<3 log IU/mL、3~<4 log IU/mL、≥4 log IU/mL 3 个亚组。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS16.0 进行统

计学分析,计数资料以率或构成比(%)表示,不同标本率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HBsAg 低水平标本的 HBV-M 模式 9 972 例 HBsAg 阳性标本中,HBsAg 高水平(≥2 log IU/mL)8 021 例,占 80.44%;HBsAg 低水平(<2 log IU/mL)1 951 例,占 19.56%。1 951 例 HBsAg 低水平标本检出 HBV-M 模式 11 种;各模式及其构成比见图 1。

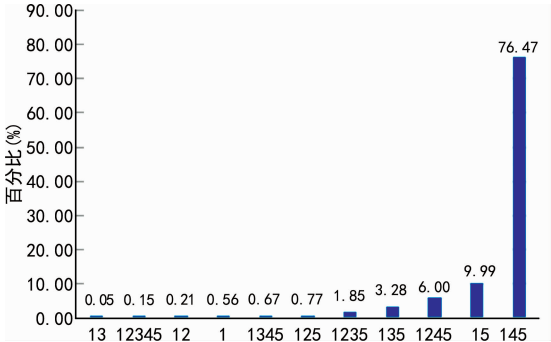


图 1 HBsAg 低水平标本的 HBV-M 模式

2.2 HBsAg 不同水平组的 HBV-M 表达结果分析 HBsAg 低水平组标本抗 HBc 阴性率为 0.82%(16/1 951),HBeAg 阳性率为 6.00%(117/1 951),抗 HBs 阳性率为 8.97%(175/1 951);HBsAg 高水平组标本抗 HBc 阴性率为 0.37%(30/8 021),HBeAg 阳性率为 34.42%(2 761/8 021),抗 HBs 阳性率为 2.29%(184/8 021)。两组 HBV-M 表达比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HBsAg 不同水平组 HBV-M 表达的差异[n(%)]

组别	n	抗 HBc 阴性	HBeAg 阳性	抗 HBs 阳性
HBsAg 低水平组	1 951	16(0.82)	117(6.00)	175(8.97)
HBsAg 高水平组	8 021	30(0.37)	2 761(34.42)	184(2.29)
χ^2		-2.608	-24.850	-19.731
P		0.009	<0.001	<0.001

按 HBsAg 水平由低到高,6 个亚组的抗 HBc 阴性率分别为 3.69%、0.21%、0.18%、0.08%、0.12%、1.70%,在低水平组呈下降趋势,在高水平组呈增高趋势,见图 2。6 个亚组的 HBeAg 阳性率分别为 2.56%、5.10%、7.45%、18.12%、32.67%、70.41%,呈逐渐升高趋势,见图 3。6 个亚组的抗 HBs 阳性率分别为 13.35%、11.68%、6.47%、3.10%、2.09%、1.40%,呈逐渐下降趋势,见图 4。

2.3 HBsAg 低水平时抗 HBs 和 HBeAg 之间的关系 比较亚组内不同 HBeAg 水平抗 HBs 阳性率,<

0 log IU/mL、0~<1 log IU/mL、1~<2 log IU/mL、2~<3 log IU/mL、3~<4 log IU/mL 5 个亚组内不同 HBeAg 水平抗 HBs 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$);≥4.00 log IU/mL 亚组内不同 HBeAg 水平抗 HBs 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 HBsAg 阳性且抗 HBc 阴性病例的 HBV-M 特征 HBsAg 阳性且抗 HBc 阴性病例 46 例,其中 HBsAg 低水平组 16 例,HBsAg 高水平组 30 例。16 例 HBsAg 低水平标本中“13”模式 1 例,其 HBsAg 为 54.16 IU/mL;“1”模式 11 例,“12”模式 4 例;HBV

DNA 阳性 1 例(6.25%)。30 例 HBsAg 高水平标本中“13”模式 29 例,“14”模式 1 例;HBV DNA 阳性 30 例(100.00%)。两组 HBV DNA 阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = -6.39, P = 0.000$)。

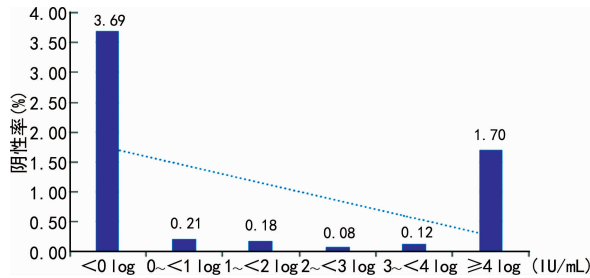


图 2 不同 HBsAg 水平的抗 HBc 阴性率

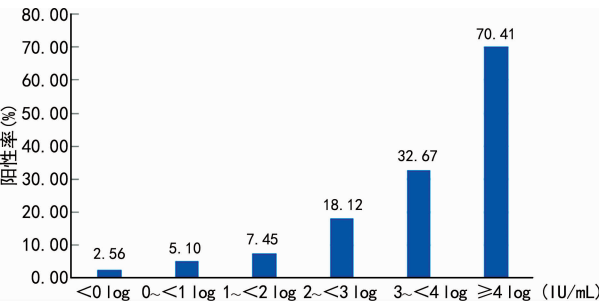


图 3 不同 HBsAg 水平的 HBeAg 阳性率

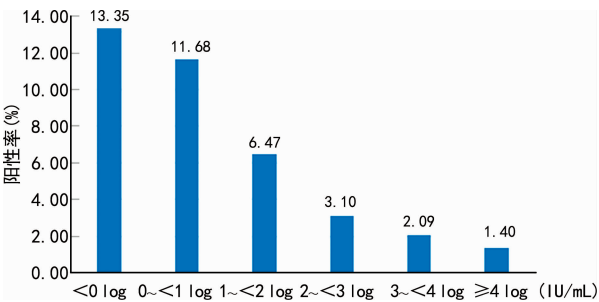


图 4 不同 HBsAg 水平的抗 HBs 阳性率

表 2 同一 HBsAg 水平组不同 HBeAg 水平对抗 HBs 阳性率的影响

HBsAg 水平 (IU/mL)	HBeAg 阳性组 抗 HBs 阳性率(%)	HBeAg 阴性组 抗 HBs 阳性率(%)	χ^2	P
<0 log	66.67	11.95	-4.757	<0.001
0~<1 log	62.50	8.95	-8.189	<0.001
1~<2 log	21.43	5.27	-4.114	<0.001
2~<3 log	5.84	2.49	-3.063	0.002
3~<4 log	3.35	1.48	-3.521	<0.001
≥4 log	1.57	1.00	-0.807	0.420

3 讨 论

慢性乙型肝炎是威胁人类健康的一种常见传染性疾病,据世界卫生组织统计,全球目前约有 2.5 亿 HBV 感染者,我国是 HBV 高流行区,约有 9 000 多万 HBV 感染者,其中 2 000 万为慢性乙型肝炎患者^[2]。

HBsAg 是 HBV 最重要的血清标志物。目前,以化学发光发原理为基础的自动化免疫分析仪可以实现 HBsAg 定量检测。HBsAg<100.00 IU/mL 判断为 HBsAg 低水平,是基于以 HBV DNA<1×10² IU/mL 且 HBsAg<100.00 IU/mL 为慢性 HBsAg 携带者的诊断临界值时,具有良好的阴性预测值,3 年随访,发生 HBsAg 血清学免疫应答的概率可达 52%^[3]。但临床发现少数 HBsAg 低水平的 HBV 感染者表现出明显的病毒复制状态。以 S 基因突变逃逸为最主要原因的 HBsAg/抗 HBs 共存现象也多见于 HBsAg 低水平特别是极低水平的 HBV 感染者^[4]。本研究旨在探讨 HBV 感染者 HBsAg 低水平的血清学模式和临床价值。

本研究中 HBsAg 低水平标本 1 951 例,占 19.56%;HBsAg 低水平检出 HBV-M 模式 11 种,其中检出率≥1.00% 的有 5 种,依次为“145”模式(76.47%)、“15”模式(9.99%)、“1245”模式(6.00%)、“135”模式(3.28%)、“1235”模式(1.85%),其余 6 种模式共计 2.41%。

抗 HBc 是 HBV 感染的一个重要指标,大多数现症 HBV 感染者和既往感染者均呈抗 HBc 阳性,极少数 HBV 早期感染者和免疫缺陷患者可能出现 HBsAg 阳性而抗 HBc 阴性情况。研究发现,HBsAg 低水平组的抗 HBc 阴性率明显高于 HBsAg 高水平组的抗 HBc 阴性率(0.82% vs. 0.37%),HBsAg 高水平组的抗 HBc 阴性率随 HBsAg 水平增高而增高,但在 HBsAg 低水平病例中,抗 HBc 阴性率随 HBsAg 水平降低而增高;探索其中原因可能与下列因素有关:(1)HBV 早期感染大多呈“13”模式且 HBsAg 多为高水平,此时抗 HBc 尚未产生或水平较低尚未达到检测限;(2)HBsAg 低水平时抗 HBc 阴性可能与 HBsAg 假阳性有关^[5]。

HBeAg 可以间接反映 HBV DNA 的复制水平。HBeAg 阳性率随 HBsAg 水平下降而下降,在 HBsAg 低水平组明显低于在 HBsAg 高水平组(6.00% vs. 34.42%)。无论 HBsAg 多低都存在 HBeAg 阳性病例;与之密切相关的是抗 HBs 水平,在 HBsAg 低水平病例中抗 HBs≥100.00 mIU/mL 多提示发生 HBV-S 区突变或表型变异^[4,6-7]。本次研究显示,HBsAg 低水平组抗 HBs 阳性率明显高于 HBsAg 高水平组的抗 HBs 阳性率(8.97% vs. 2.29%),且在 HBsAg 同一水平组内,HBeAg 阳性病例的抗 HBs 阳性率明显高于 HBeAg 阴性病例的抗 HBs 阳性率。在 HBsAg 低水平时,HBeAg 阳性病例的抗 HBs 阳性率高达 66.67%。

HBV DNA 是反映病毒复制的直接指标,检测抗

HBc 阴性病例的 HBV DNA 水平,结果显示 HBsAg 高水平组 HBV DNA 阳性率明显高于 HBsAg 低水平组。当抗 HBc 阴性时 HBsAg 低水平应更多考虑 HBsAg 假阳性问题,如设立灰区^[8-9],或者对初检 HBsAg 低水平可通过高速离心降低假阳性率^[10],也可采用第 2 种检测平台或检测试剂进行复检^[11]。当抗 HBc 阳性时 HBsAg 低水平除获得有效治疗患者外,应考虑 HBV-S 区突变或表型变异^[12-13]。

参考文献

[1] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2007:126-139.

[2] 王贵强,段钟平,王福生,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019)年版[J]. 实用肝脏病杂志,2020,23(1):9-32.

[3] BRUNETTO M R, OLIVERI F, COLOMBATTO P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2):483-490.

[4] 徐国萍,李倩,戴玉柱,等. 乙型肝炎病毒感染者持续低水平表达表面抗原 S 基因的序列分析[J]. 中华传染病杂志,2019,37(5):280-286.

[5] 史晓敏,任娜,孙悦,等. 新生儿高胆红素血症对血清乙型肝炎病毒表面抗原化学发光法检测的影响及消除方法初探[J]. 中华检验医学杂志,2019,42(1):51-56.

[6] 安哲,李思鹏,张妮,等. 抗 HBs 对 HBsAg 和抗 HBs 共存

慢性 HBV 感染者的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(8):1104-1106.

[7] 郭燕,蔡斌,段勇,等. HBsAb 阳性隐匿性乙型肝炎病毒感染 HBV PreS-S 区基因突变研究[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(4):16-20.

[8] 姚家奎,印晓静,钱小丽,等. Elecsys HBsAg COI 灰区标本再分析探讨[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(2):277-278.

[9] 姚家奎,钱小丽,成红霞. 157 例 HBsAg 临界及弱反应性标本确证试验结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(20):2923-2924.

[10] 安哲,张妮,李思鹏,等. 高速离心对传染病四项复检结果的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(1):91-94.

[11] 李娅,章迪,张贇,等. 罗氏 cobase602 与 modular e170 电化学发光分析仪检测血清 HBsAg 阳性低值结果的对比分析[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(5):123-125.

[12] DIARRA B, YONLI A T, SORGHO P A, et al. Occult hepatitis B virus infection and associated genotypes among HBsA gnegative subjects in Burkina Faso[J]. *Mediter J Hematol Infect Dis*, 2018, 10(1):e2018007.

[13] 余占娟,李向阳. 低反应性乙型肝炎表面抗原患者血清核酸定量及基因型的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(6):731-733.

(收稿日期:2020-09-10 修回日期:2020-12-20)

(上接第 1055 页)

[3] EL-HAL FAWY O M, VALVANO M A. Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28:191-207.

[4] FALAGAS M E, MAKRI S G C, DIMOPOULOS G, et al. Heteroresistance: a concern of increasing clinical significance [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14(1):101-104.

[5] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2015:236-239.

[6] 何倚力,吴爱武. 广州市番禺区基层医院产 ESBLs 大肠埃希菌耐药性以及常见基因型检测[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(9):66-68.

[7] YAN J, PU S, JIA X, et al. Multidrug resistance mechanisms of Carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in Chongqing, China[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(5):398.

[8] RATLIFF A R, GENTRY C A. A propensity score-matched analysis of the impact of minimum inhibitory concentration on mortality in patients with *pseudomonas aeruginosa* bacteremia treated with cefepime or ceftazidime[J]. *Diag Microbiol Infect Dis*, 2017, 87(4):376-381.

[9] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(1):1-10.

[10] MA W, SUN J, YANG S, et al. Epidemiological and clinical

features for cefepime heteroresistant *Escherichia coli* infections in southwest china[J]. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(4):571-578.

[11] MANDAL A, SENGUPTA A, KUMAR A, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* pathotypes in diarrheal children from low socioeconomic status communities in bihar, India: emergence of the CTX-M type[J]. *Infect Dis*, 2017, 6(1):10-18.

[12] WU U I, YANG C S, CHEN W C, et al. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*[J]. *J Microbiol Immunol Inf*, 2010, 43(4):310-316.

[13] KUDSK K A, CROCE M A, FABIAN T C, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma [J]. *Ann Surg*, 1992, 215(5):503.

[14] XIAO W, BI J, GAO X, et al. Partial enteral nutrition preserves elements of gut barrier function, including innate immunity, intestinal alkaline phosphatase (IAP) level, and intestinal microbiota in mice[J]. *Nutrients*, 2015, 7(8):6294-6312.

(收稿日期:2020-09-22 修回日期:2021-01-03)