

素分析[J]. 四川精神卫生, 2008, 21(1): 37-38.

[2] 王大开, 李远, 谭小林. 抗精神病药治疗精神分裂症引致糖尿病的相关因素分析[J]. 四川精神卫生, 2004, 17(1): 27-29.

[3] 陈旭, 赵贵芳, 管国涛, 等. 住院精神分裂症患者伴发高血糖症的相关因素调查[J]. 山东精神医学, 2004, 17(1): 3-5.

[4] 赵宝龙, 汤玉妹, 施永斌, 等. 住院精神疾病患者合并糖尿病的调查[J]. 临床精神医学杂志, 2003, 13(2): 92-93.

[5] 瞿正万, 陈美娣, 古嘉琪, 等. 氯丙嗪和利培酮对精神分裂症患者血糖调节功能影响的动态观察[J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(4): 212-215.

[6] 袁杰, 瞿正万. 首次使用氯丙嗪和利培酮对精神分裂症患者血糖代谢的影响[J]. 四川精神卫生, 2006, 19(4): 197-199.

[7] 刘燕, 朱玉华, 卢卫红, 等. 精神病人伴发糖尿病的资料分析[J]. 上海精神医学, 2001, 13(1): 29-30.

[8] 李培轩, 徐进, 尹继续, 等. 住院精神分裂症患者糖尿病患病率及相关因素分析[J]. 精神医学杂志, 2007, 20(6): 365-366.

(收稿日期: 2012-11-19 修回日期: 2012-12-20)

• 临床研究 •

乙型肝炎血清标志物特殊模式 93 例分析

彭慧芬(湖南省桂阳县中医医院检验科 424400)

【摘要】 目的 对 93 例乙型肝炎血清标志物(HBV-M)特殊模式进行分析,探究可能原因。**方法** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者 HBV-M,同时测定其丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及总胆红素(TBIL)等肝功能项目进行综合分析。**结果** 发现 93 例特殊 HBV-M 结果模式,主要表现为 3 组:乙型肝炎表面抗原(HBsAg)与抗-HBs 同时阳性的 HBV 感染,HBsAg 阴性的 HBV 感染,抗-HBc 阴性的 HBV 感染,主要出现在慢性乙型肝炎患者及慢性乙肝病毒携带者。**结论** 病毒变异、机体免疫反应不同,ELISA 检测方法本身的局限性都可能导致 HBV-M 检测结果出现特殊模式,建议临床应结合 HBV-DNA、肝功能等检查综合分析患者感染状况及治疗效果。

【关键词】 乙型肝炎; 乙型肝炎表面抗原; 乙型肝炎抗体; 酶联免疫吸附
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.05.042 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)05-0590-02

据估计全世界乙肝感染者及携带者达 3.5 亿之多,其中的 1.2 亿人在我国^[1]。乙型病毒性肝炎(乙肝)其有传染性强,传播途径复杂,流行广泛,发病率高,易于慢性化、重症化等特点,是严重威胁人类健康的传染病。近几年来乙肝药物及疫苗的广泛应用,使乙型肝炎病毒(HBV)的突变发生率明显增加,乙型肝炎血清标志物(HBV-M)模式表现较为复杂,给临床医生和患者带来很多困惑。本实验室统计 5 215 例用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 HBV 血清学指标的结果,包括乙肝表面抗原(HBsAg),乙肝表面抗体(抗-HBs),乙肝 e 抗原(HBeAg),乙肝 e 抗体(抗-HBe),乙肝核心抗体(抗-HBc),乙肝阳性患者 1 136 例,其中有 93 例为特殊模式,占总标本的 1.81%,主要出现在慢性乙肝患者和慢性乙肝病毒携带者中。本文就这些特殊模式进行统计分析,探讨其出现特殊模式的原因以及对特殊模式如何做出合理的解释,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 6 月至 2012 年 7 月就诊于本院门诊和住院患者,检测 HBV 标志物的血清标本 5 215 例,乙肝血清学检测特殊模式 93 例。

1.2 试剂来源 HBV-M 5 项指标检测采用 ELISA 法,试剂盒由上海科华生物技术有限公司和北京万泰生药业股份有限公司生产。血丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)采用速率法,总胆红素(TBIL)采用钒酸盐氧化法,试剂盒由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产。严格按试剂盒说明书进行操作。

1.3 仪器 KHB ST-360 酶标仪与洗板机由上海科华实业有限公司生产。Bs-800 全自动生化分析仪由深圳迈瑞公司

生产。

1.4 分组 93 例特殊 HBV-M 结果模式中,将其分为 3 组进行分析讨论,分别是Ⅰ组:HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的 HBV 感染;Ⅱ组:HBsAg 阴性的 HBV 感染;Ⅲ组抗-HBc 阴性的 HBV 感染。

1.5 结果表述 以 1、2、3、4、5 分别代表乙肝血清学标志物中的 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc,并以阳性项目出现的序号作为该模式的代码,如某份标本的检测结果为 HBsAg 阴性、抗-HBs 阳性、HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性、抗-HBc 阳性,则该模式代码为“2、4、5”。

1.6 临床病例回顾分析 对此 93 例特殊病例进行回顾性分析,包括患者的年龄,性别,既往史,主要诊断,现病史,用药史,接种史及其他检查等病例资料。

2 结果

2.1 Ⅰ组 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的感染共有 48 例占到特殊模式的 51.6%,其中“1、2”模式 1 例,占 1.1%;“1、2、3”模式 1 例,占 1.1%;“1、2、5”模式 6 例,占 6.5%;“1、2、3、5”模式 12 例,占 12.9%;“1、2、4、5”模式 27 例,占 29.0%;“1、2、3、4、5”模式 1 例,占 1.1%。

2.2 Ⅱ组 HBsAg 阴性的 HBV 感染,共 8 例,此组占特殊模式 8.6%,其中“3”模式 1 例,占 1.1%;“2、3”模式 1 例,占 1.1%;“2、3、5”模式 4 例,占 4.3%;“3、4、5”模式 2 例,占 2.2%。

2.3 Ⅲ组 抗 HBc 阴性的 HBV 感染占特殊模式 39.8%,共 37 例,其中“1”模式 7 例,占 7.5%;“1、3”模式 25 例,占 26.9%;“1、4”模式 5 例,占 5.4%。

2.4 各组肝功能检测结果 以 ALT、AST 和 TBIL 中任一项升高均为异常, I 组肝功能指标异常为 54.2%(26/48), II 组肝功能指标异常率为 50%(4/8), III 组肝功能指标异常率为 32.4%(12/37)。

2.5 临床病例回顾性分析表明, 其中 11 例为肝硬化或肝癌患者, 58 例患者有治疗乙肝的病史, 5 例疫苗接种史, 其余 19 例无接种及肝病治疗史。

3 讨论

一般认为, 血清中 HBsAg 和抗-HBs 理论环可能同时存在^[2], 特殊模式往往是检验误报, 所以本实验室对此 93 例特殊模式标本进行了重复测定, 以及采用不同试剂盒复检排除了实验误差的原因。可能因人体血清学免疫反应较复杂, 以及个体差异, 同时因为药物抑制和机体自身清除病毒的能力, 病毒复制状态也呈现多样性。HBV-M 特殊模式在临床实践中是确实存在的。对于上述 93 例 HBV-M 特殊模式具体分析原因及解释如下。

3.1 I 组为 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的 HBV 感染。如模式“1,2”“1,2,3”“1,2,5”“1,2,3,5”“1,2,4,5”“1,2,3,4,5”占特殊模式的 51.6%。对于出现 HBsAg 与抗-HBs 双阳性的现象主要有以下几点原因: (1) 不同亚型 HBV 重叠感染。由于 HBsAg 有一个免疫优势表位 a, 对“a”决定簇的抗体可对所有亚型的 HBsAg 感染提供保护性免疫, 但其他亚型抗体并无交叉保护性^[3]。(2) HBV 的 S 区或前 S 区基因变异。a 抗原决定簇第 145 位氨基酸甘氨酸被精氨酸所取代, 变异株所产生的 HBsAg 可以逃避原来野生株所诱生的抗-HBs 的中和作用而与抗-HBs 共存^[4]。(3) 慢性 HBV 感染趋向恢复时, 在此过程中可有个别病例存在 HBsAg 和抗-HBs 构成免疫复合物而出现 HBsAg 和抗-HBs 共存。(4) 慢性乙型肝炎患者体内, 病毒长期处于细胞的免疫压力下, 可能在体内或细胞免疫表位发生变异, 同一个体同时存在野生株和不同的突变株群体, 当突变株的量超过野生株时, 针对野生株的抗-HBs 与突变株的 HBsAg 就出现共存现象^[5]。(5) 疫苗接种。有正常的抗-HBs 应答, 后感染 a 决定簇变异免疫逃逸变异株, 从而与抗-HBs 共存。总之, 乙肝患者出现 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性并不代表乙型肝炎恢复, 相反此类患者由于长期肝功能受损, 并且反复发作, 迁延不愈, 往往持续存在 HBsAg 的复制和突变。与 HBsAg 同时出现的抗体不具保护作用, 亲和力很差。此类患者预后较差, 应当引起临床的高度重视。

3.2 II 组为 HBsAg 阴性的 HBV 感染,此 4 种模式较少见, 包括“3”“2,3”“2,3,5”“3,4,5”。可能原因是病毒变异或试剂盒检测灵敏度低以及 ELISA 检测方法学局限性造成 HBsAg 假阴性。据文献报道, 导致 HBsAg 假阴性的原因有: HBV 基因组具有高度变异性, S 区基因突变可致 HBsAg 氨基酸序列改变而无法检出, X 区突变则抑制 X 蛋白的转录活性及激活 HBV 的增强因子的作用, 使病毒蛋白表达减少, 造成血清中各指标滴度下降, 甚至不能检出; 丙型肝炎病毒(HCV)与丁型肝炎病毒(HDV)重叠感染对 HBV 复制和 HBsAg 的表达有抑制作用以及测定方法所用抗体对 HBV 不同基因型检测敏感性不同而导致 HBsAg 假阴性^[6-7]。当抗-HBs 与 HBsAg 形成免疫复合物, 抗体的数量恰好将抗原决定簇位点全部覆盖时, 便造成血清中既不能检测到 HBsAg 不能检测到抗-HBs 的现

象。本实验室采用“二步法”试剂检测 HBsAg, 因 HBsAg 浓度过高产生“钩状效应”而出现假阴性结果可排除。值得注意的是当遇到 HBeAg 单独阳性, 应做类风湿因子检测, 因为类风湿因子与 HBeAg 有交叉抗原存在。

3.3 III 组为抗-HBc 阴性的 HBV 感染,此组模式有“1”“1,3”“1,4”。其中单项“1”可能见于急性 HBV 感染早期, HBeAg 和抗-HBc 还未产生或浓度较低, 而 HBsAg 浓度已经达到可检测范围, 此时出现单项 HBsAg 阳性; 或者是体内 HBV-DNA 整合入宿主肝细胞染色体 DNA 中, 呈整合状态的 HBV-DNA 都不能复制产生新的病毒, 但可包含完整的、可转录的单个基因, 从而可产生 HBsAg, 但不能产生 HBeAg 和 HBcAg 等成分, 成为 HBsAg 携带者^[8]。其中“1,3”较多见, 可能与目前大多数实验室 ELISA 检测抗-HBc 的方法有关。目前大多数实验室 ELISA 检测抗-HBc 均采用 1:30 稀释法, 对于部分低抗-HBc 无法检出, 改用原倍血清测试可能提高阳性检出率。据报道, HBV C 区突变, 核心抗原 HBcAg 变异, 以致目前的核心抗原检测系统不能检出抗-HBc 或由于宿主存在选择性免疫缺陷, 缺乏 HBcAg 特异性的 T 细胞, 对 HBcAg 没有淋巴细胞增殖反应^[9]。“1,4”模式可能系前 C 基因变异导致 HBeAg 合成终止形成 HBeAg 阴性的前 C 区变异株^[10]。

由以上分析可知造成 HBV-M 出现特殊模式的原因很多, 对于实验室发现不常见模式首先要采用不同试剂及方法复查标本, 排除试剂及操作过程造成的误差, 其次应及时与临床沟通并结合 HBV-DNA, 肝功能等检查以及临床症状进行综合分析。

参考文献

- [1] 贾文祥. 医学微生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001:301.
- [2] 彭文伟. 传染病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007:23-25.
- [3] 骆抗先. 乙型肝炎基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997.
- [4] 赵文, 费迎明, 刘琦. 132 例 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性结果分析[J]. 浙江实用医学, 2004, 9(1):39.
- [5] 王蕾, 刘华, 章励, 等. 乙型肝炎血清标志物 HBsAg 和 HBsAb 同时阳性模式的相关研究[J]. 检验医学, 2008, 23(5):530-534.
- [6] 武建国, 王毓三. 检验医师必读[M]. 南京: 南京师范大学出版社, 1995:481.
- [7] 李金明. 乙型肝炎病毒血清标志物测定及结果解释的若干问题[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(5):385-389.
- [8] 张国元, 胡彦, 凡瞿明, 等. 1010 例乙型肝炎病毒血清标志物检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(2):119-121.
- [9] 王丽, 王琳, 李进琴. 乙型肝炎血清学检测少见模式分析[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(14):2431-2432.
- [10] 朱平, 金兆清. 乙肝血清 5 项指标特殊组合模式分析[J]. 西北国防医学杂志, 2011, 32(2):145-146.