

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.04.009

## 两种多重核酸血液筛查系统在血液筛查应用中的比较

刘彦哲<sup>1</sup>,李萍<sup>2</sup>,吉尚志<sup>3</sup>,晏虹<sup>1</sup>,金桂月<sup>1</sup>,刘天尧<sup>1</sup>,姜雨杉<sup>1</sup>,王慧媛<sup>1</sup>,郑璐<sup>1</sup>

1. 黑龙江省哈尔滨市血液中心,黑龙江哈尔滨 150056;2. 新疆维吾尔自治区阿勒泰地区中心血站,新疆阿勒泰 836500;3. 北京万泰生物药业股份有限公司,北京 102206

**摘要:**目的 通过对两种多重核酸血液筛查系统临床数据分析比较,为血站系统的使用提供参考。方法 汇总 2018 年 1—10 月哈尔滨市血液中心采用北京万泰和罗氏多重核酸血液筛查系统进行检测的数据及部分阳性标本跟踪数据,统计分析这两个检测系统的性能差异及原因。结果 万泰和罗氏核酸检测系统分别检测 86 475 份和 36 641 份标本,万泰系统的乙型肝炎病毒(HBV)假阳性率低于罗氏,罗氏系统的丙型肝炎病毒(HCV)和人类免疫缺陷病毒(HIV)假阳性率低于万泰;两个系统的 HBV、HCV 和 HIV 的阳性率基本一致。罗氏系统的无效率高于万泰系统。结论 两个多重核酸血液筛查系统各有优劣,具有一定互补性,但均能从 ELISA 阴性标本中检测出一定数量的核酸阳性标本,检出率基本一致,均能提高输血安全性。

**关键词:**多重核酸血液筛查系统; 阳性率; 无效率

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)04-0463-04

### Comparison between two kinds of multiple nucleic acid blood screening systems in blood screening application

LIU Yanzhe<sup>1</sup>, LI Ping<sup>2</sup>, JI Shangzhi<sup>3</sup>, YAN Hong<sup>1</sup>, JIN Guiyue<sup>1</sup>, LIU Tianyao<sup>1</sup>, JIANG Yushan<sup>1</sup>, WANG Huiyuan<sup>1</sup>, ZHENG Lu<sup>1</sup>

1. Harbin Municipal Blood Center, Harbin, Heilongjiang 150056, China; 2. Altay Regional Central Blood Station, Altay, Xinjiang 836500, China; 3. Beijing Wantai Biological Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 102206, China

**Abstract: Objective** To compare and analyze the clinical data of two kinds of multiple nucleic acid screening system to provide reference for the use by the blood stations system. **Methods** The detection data of the Beijing Wantai and Roche multiple nucleic acid blood screening reagents and partial positive sample tracking data from January to October 2018 were summarized for statistically analyzing the performance difference and causes of these two detection systems. **Results** The Wantai and Roche nucleic acid detection system detected 86 475 specimens and 36 641 specimens respectively. The hepatitis B virus (HBV) false positive ratio of the Wantai system was lower than that of the Roche system, while the false positive ratios of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) in The Roche system were lower than those in the Wantai system. The positive rates of HBV, HCV and HIV in these two systems were basically consistent. The inefficiency rate of the Roche system was higher than that of the Wantai system. **Conclusion** The two kinds of multiple systems Wantai and Roche have their own advantages and disadvantages, possess some extent complementarity, but which can detect a certain number of nucleic acid positive samples from the negative samples detected by ELISA, the detection rates are basically consistent, the both system can increase the blood transfusion safety.

**Key words:** multiple nucleic acid blood screening system; positive rate; inefficiency rate

近年来,随着检测技术日益革新和国家对血液安全筛查的日益重视<sup>[1]</sup>,核酸扩增技术(NAT)以其高灵敏度,能显著缩短病毒感染检测窗口期,降低输血传播病毒风险<sup>[2]</sup>的优势,成为目前血液筛查的主要手段之一<sup>[3-4]</sup>。多重核酸<sup>[5]</sup>血液筛查试剂能在一支反应管中,同时检测并区分乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和人类免疫缺陷病毒(HIV),凭借灵敏

度高、特异性好、节约检测成本、方便快捷等优势<sup>[6]</sup>,成为市场应用的主流类型试剂。

哈尔滨市血液中心有两套多重核酸血液筛查检测系统,一套为北京万泰生物药业股份有限公司的Wantag2.0系统,一套为罗氏诊断公司的Cobas S201全自动血液核酸筛查系统,通过比较这两套系统在2018年1—10月的标本检测数据,分析二者的差异及

原因,现报道如下。

### 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 1—10 月哈尔滨市血液中心经 ELISA 检测结果 HBV 表面抗原(HBsAg)、HCV 抗体(抗-HCV)和 HIV 抗原/抗体(HIV Ag/Ab)均为阴性的无偿献血者的血浆标本,共计 123 116 份。

**1.2 主要试剂与仪器** 罗氏诊断 Cobas S201 全自动血液核酸筛查平台;Hamilton Microlab Star 全自动混样仪(瑞士 Hamilton),Cobas S201 AmpliPrep 核酸提取仪,Cobas S201 TaqMan 核酸扩增检测仪,Cobas TaqScreen MPX Test,version2.0 核酸检测试剂盒(批号:215559、232401、257278、283813)。北京万泰生物药业股份有限公司血液核酸筛查平台:核酸混样系统(Tecan 自动混样平台),核酸提取仪器(Thermo kingfisher96)伯乐 CFX-96 扩增系统(美国伯乐公司),北京万泰 HBV、HCV、HIV 1 型核酸检测试剂盒(PCR-荧光法)(批号:BCI 20170902、BCI 20171203、BCI 20180301、BCI 20180903),久保田低温离心机(型号:8730);BIOBASE 生物安全柜(型号:11240 BBC 86;11230 BBC 86);阳普真空采血管脱盖机(型号:DC-1);ELISA 所用试剂:检测 HBV 使用的是上海科华公司的 HBsAg 诊断试剂盒(批号:201706221、201709311、201712461、201802061)和法国伯乐公司的 HBsAg 诊断试剂盒(批号:7A0226、7G0232、7M0239、8C0244);检测 HCV 使用的是北京万泰公司的抗-HCV 诊断试剂盒(批号:CS20170706、CS20171009、CS20180202、CS20180405)和上海科华公司的抗-HCV 诊断试剂盒(批号:201707181、201709251、201803061);检测 HIV 使用的是法国伯乐公司的 HIV Ag/Ab 诊断试剂盒(批号:7C0393、

7J0409、8A0420、8C0428、8F0436)和珠海丽珠公司生产的 HIV 诊断试剂盒(批号:2017062008、2017093008、2018010208)。

**1.3 方法** 标本采集后送检验科,当日分别采用两种不同厂家的 ELISA 试剂进行检测,次日从核酸标本管中挑除 ELISA 检测结果中 HBsAg、抗-HCV 和 HIV Ag/Ab 阳性的标本,剩余阴性标本采用两种核酸筛查系统进行核酸检测。罗氏系统是将 6 份标本汇集到一个标本池(Pool)后,再检测该 Pool,每批次试验带有 1 个阴性对照 NC(-)和 3 个阳性对照(MPC、HIV-1 O 组、HIV-2)和一个康彻斯坦外质控品;万泰系统与罗氏系统相同,也是将 6 份标本汇集到一个 Pool 后,再检测该 Pool,每批次试验带有 1 个阴性对照、1 个阳性对照和一个康彻斯坦外质控品,每天两个系统各做一部分标本。罗氏系统通过软件自动判读结果,万泰系统根据其说明书标准判读结果。如果 Pool 检测为阴性,则该 Pool 内 6 份标本均直接出具阴性合格报告;如果 Pool 检测为阳性,对该 Pool 所有标本进行单检,并以单检结果为最终结果,单检阳性标本的血液制品淘汰,屏蔽该献血者。并对部分 NAT 拆分反应为阳性的献血者做 3 个月的跟踪随访,采集其血样做常规 ELISA 检测及 2 种系统的 NAT 检测。

**1.4 结果分析** 采用统计学软件 SPSS 17.0 对两种系统的阳性率、假阳性率和无效率进行统计分析。

### 2 结果

万泰和罗氏系统分别检测 86 475 份和 36 641 份标本。两个检测系统的检测结果见表 1。

对其中 23 份 HBV 和 1 份 HCV 的核酸检测阳性的献血者进行跟踪检测,汇总其跟踪检测的 HBsAg、抗-HCV 和 NAT 结果,见表 2。

表 1 两个核酸检测系统检测结果统计

名称	总标本数 (n)	总 Pool (n)	无效 Pool (n)	Pool 阳性(n)			拆分阳性(n)			阳性率(%)			假阳性率(%)			无效率 (%)
				HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	
万泰系统	86 475	16 015	65	75	3	9	42	1	0	0.486	0.012	0.000	0.038	0.002	0.010	0.41
罗氏系统	36 641	6 247	214	43	0	0	17	0	0	0.464	0.000	0.000	0.071	0.000	0.000	3.43

表 2 两种 NAT 平台检出有反应性献血者的追踪信息

献血者编号	HBsAg	抗-HCV	万泰 NAT	罗氏 NAT	追踪间隔(月)	追踪次数
1-A	-	+ <sup>Δ</sup>	+ <sup>Δ</sup>	+ <sup>Δ</sup>	3	1
2-B	+	-	+	+	3	1
3-C	+	-	+	+	4	1
4-D	+	-	+	+	3	1
5-E	-	-	+	+	6	1
6-F	-	-	+	+	5	1
7-G	+	-	+	-	3	1
8-H	-	-	+	+	3	1
9-I	-	-	+	+	3	1

续表 2 两种 NAT 平台检出有反应性献血者的追踪信息

献血者编号	HBsAg	抗-HCV	万泰 NAT	罗氏 NAT	追踪间隔(月)	追踪次数
10-J	-	-	+	+	3.5	1
11-K	+	-	+	+	3	1
12-L	+	-	+	+	3	1
13-M	+	-	+	+	3	1
14-N	+	-	-	-	3	1
15-O	+	-	+	+	6	1
16-P	+	-	+	+	3	1
17-Q	-	-	+	+	4	1
18-a	+	-	+	+	3	1
19-b	+	-	+	+	6	1
20-c	+	-	+	+	3	1
21-d	-	-	+	+	3	1
22-e	-	-	+	+	3.5	1
23-f	-	-	-	+	4	1
24-g	+	-	+	+	3	1

注:1~24 为献血者编号;其中 A~Q 标识为万泰系统初检阳性标本,a~g 标识为罗氏系统初检阳性标本。-表示无反应性,+表示有 HBV 反应性;+<sup>Δ</sup>表示有 HCV 反应性。

### 3 讨 论

本研究通过用哈尔滨市血液中心的两套多重核酸检测系统检测 2018 年 1—10 月 ELISA 结果阴性的献血人群标本,并对两个检测系统部分核酸阳性标本追踪检测,最后汇总分析数据,分别从阳性率、假阳性率及无效率等方面对两个系统的性能差异进行比较及分析。

两种多重核酸检测试剂均能从 ELISA 阴性标本中检测出一定比例的 HBV 核酸阳性标本,其中万泰系统检测 HBV 核酸阳性率和假阳性率分别为 0.486%、0.038%,罗氏系统检测 HBV 核酸阳性率和假阳性率分别为 0.464%、0.071%,这与哈尔滨地区 2016 年报道罗氏系统的 HBV 阳性率 0.469% 相符合<sup>[7]</sup>。在本研究中,万泰系统的 HBV 阳性率略高于罗氏系统的阳性率,趋于一致,但万泰系统 HBV 的假阳性率要明显低于罗氏。对两个系统的部分核酸阳性标本回访追踪发现,23 份 HBV 核酸阳性标本(万泰 16 份,罗氏 7 份)中有 14 份 ELISA 复检为 HBsAg 阳性,初步判定这些标本为窗口期标本,表明这两种核酸检测试剂对于防止 ELISA 试剂窗口期标本<sup>[8-11]</sup>的漏检具有重要意义。这 14 份 ELISA 阳性标本中共有 2 份为两个核酸检测系统各有一阴一阳的情况,这种差异可能与这两个系统 HBV 引物探针设计的位点差异不同有关<sup>[12]</sup>,也表明这两种系统具有一定的互补性。同时,值得注意的是,这 14 份追踪 ELISA 阳性标本中有 1 份标本在两个核酸检测系统检测均为阴性,该情况可能与病毒感染阶段、患者用药或者病毒区段缺失或变异有关<sup>[13]</sup>,也进一步表明核酸方法也存在一定程度的漏检风险,故 ELISA 和核酸两种检测方法具有一定的互补性;另外,有 9 份追踪标本 ELISA 复检仍为 HBsAg 阴性,但核酸阳性,初步分

析这 9 份标本可能与隐匿性 HBV 感染(OBI)有关<sup>[14-16]</sup>。

万泰系统检测出 1 例 HCV 核酸阳性(罗氏未检测该份标本),罗氏系统未检测到 HCV 核酸阳性,后续两个核酸系统跟踪检测该标本均为 HCV 阳性,该份标本为 HCV 窗口期标本,这种差异和两种系统的检测标本量不同(万泰系统检测 86 475 份,罗氏系统检测 36 641 份)及 HCV 经 ELISA 筛选过的标本核酸阳性率较低有关。但罗氏系统的 HCV 和 HIV 假阳性率要低于万泰系统,这可能与两个系统的自动化封闭水平有关。罗氏系统是集成核酸提取、扩增和检测于一体的全自动检测系统,干扰因素少;万泰系统的提取与扩增检测是 2 个独立的系统,人工操作环节相对偏多,会增加污染的概率,但随着人员操作的日益熟练及实验室的逐步规范,假阳性率会有进一步提高。

由于两种系统检测的并非相同标本,且万泰系统检测的标本量要明显多于罗氏系统,所以数据可能存在一定的偏差,但由于所检测的标本是分布于同一地区同一时间段的人群中,从采血到检测均严格按照标准操作规程进行,故其影响较小,因此,该数据具有一定的现实意义和参考价值<sup>[17]</sup>。

两个系统在无效率方面,罗氏系统的无效率较高,达到 3.43%,多与仪器故障有关,而万泰系统的无效率较低,为 0.41%,多与试剂检测异常有关。

两个多重核酸检测系统相对于各自的三联检测系统都具有明显的优势,在成本上,万泰检测系统在扩增检测环节可节省近 2/3 的仪器和耗材,罗氏系统的多重和原三联检测的成本变化不大,因为原罗氏三联系统也是一管多检,只是不能区分具体检测项。在检测时间上,多重检测系统或节省 30~60 min 的检测时间或去除了鉴定环节时间,且能减少更多的人为

操作,方便快捷。

综上所述,从比较两种多重核酸血液筛查系统的综合性看,两个系统均能降低“窗口期”标本漏检的风险;万泰系统的HBV阳性率、假阳性率及整体无效率优于罗氏系统;在HCV和HIV核酸的检测能力上两种系统基本一致,但罗氏系统假阳性率低于万泰系统。由于ELISA阴性标本的HCV和HIV核酸阳性率较低,后续研究需继续统计、比较;罗氏系统检测自动化水平优于万泰系统,但无效率偏高,万泰试剂的检测设备尽管无效率较低,但在自动化水平方面需要进一步整合、提高。

参考文献

[1] 李春华,任艳丽,陈金美,等.加强临床输血管理 确保输血安全[J].中华医学管理杂志,2007,23(5):358-359.

[2] 赵红娜,王艺芳,葛文超,等.郑州地区无偿献血者中核酸检测的初步应用[J].中国输血杂志,2014,27(9):923-926.

[3] 钱榕,后平钦,方昌志,等.核酸检测技术在献血者血液筛查中的应用[J].中国输血杂志,2012,25(3):246-248.

[4] 白艳菊.核酸检测技术在无偿献血者血液筛查中的应用[J].中国现代药学应用,2013,7(15):249-250.

[5] 张平平,王浩然,郭兆彪,等.多重生物检测技术研究进展[J].军事医学,2012,36(9):713-717.

[6] 赵菲.开展核酸检测后南阳地区献血者HBV/HCV/HIV检测结果分析[J].中国输血杂志,2018,31(5):513-515.

[7] 付丽娟,赵宏伟,胡晓雨.黑龙江省隐性乙肝病毒感染研究[J].中国当代医药,2009,16(13):66-67.

[8] 周豪杰,李然,游冉冉,等.乙肝表面抗原阴性而核酸阳性献血者血液的安全评估[J].包头医学院学报,2017,33(7):4-9.

[9] 王芳,栾燕,刘显智,等.核酸检测技术在献血者人类免疫缺陷病毒中的应用[J].中国输血杂志,2010,23(10):892-894.

[10] 王芳,金钊,栾燕,等.乙型肝炎病毒血液核酸筛查及阳性献血者追踪研究[J].中国输血杂志,2010,23(2):122-123.

[11] 叶贤林,王良华,周一炎,等.血液HBV全自动核酸筛查方法的应用研究[J].现代预防医学,2005,32(4):290-291.

[12] 师玲玲,王立生,刘赴平,等.乙肝表面抗原阳性反应血清的乙肝病毒核酸检测分析[J].现代预防医学,2009,36(9):1716-1719.

[13] 孟双.避免乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒核酸漏检的新型实时荧光PCR方法的研究及其内标的建立[D].北京:中国协和医科大学,2010.

[14] 陈云光,李聚林.隐匿性HBV感染与输血安全策略[J].柳州医学,2012,25(1):22-25.

[15] STOLZ M,TINGUELY C,CRAZIANI M,et al. Efficacy of individual nucleic acid amplification testing in reducing the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus infection in Switzerland, a low-endemic region [J]. Transfusion,2010,50(12):2695-2706.

[16] MAKROO R N,CHOWDHRY M,BHATIA A,et al. Evaluation of the Procleix Ultrio Plus ID NAT assay for detection of HIV1,HBV and HCV in blood donors[J]. Asian J Transfus Sci,2015,9(1):29-30.

[17] 李俊英,王艺芳,葛文超,等.2种核酸筛查系统应用于病毒核酸检测的比较[J].中国输血杂志,2015,28(6):720-723.

(收稿日期:2019-08-03 修回日期:2019-11-26)

(上接第462页)

[5] 陈德明,陈霄辉.2型糖尿病运动疗法的训练学分析[J].哈尔滨体育学院学报,2012,30(1):109-115.

[6] 刘晓林,黄雄昂,林坚,等.糖尿病前期人群体适能干预效果评价[J].预防医学,2018,30(5):471-474.

[7] 曾艳丽,胡秀英,王国富.规律运动对妊娠期糖尿病患者血糖控制的系统评价[J].中国健康教育,2017,33(9):819-824.

[8] BARROS M C, LOPES M A, FRANCISCO R P, et al. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010,203(6):556.e1-556.e6.

[9] BO S, ROSATO R, CICCONE G, et al. Simple lifestyle recommendations and the outcomes of gestational diabetes. A 2×2 factorial randomized trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2014,16(10):1032-1035.

[10] HALSE R E, WALLMAN K E, NEWNHAM J P, et al. Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes [J]. Med Sci

Sports Exerc, 2014,46(9):1702-1709.

[11] 俞科岚.饮食具有双向调节糖尿病患者血糖值作用[C]//中国中西医结合学会营养专业委员会.第八届全国中西医结合营养学术会议论文资料汇编.北京:中国中西医结合学会营养专业委员会,2017:2.

[12] READER D, SPLETT P, GUNDERSON E P. Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes [J]. Am Diet Assoc, 2006,106(9):1426-1430.

[13] 岳莹,马方玉.妊娠期糖尿病发生的相关危险因素及妊娠结局调查研究[J].中国妇幼保健,2019,34(7):1639-1642.

[14] 左剑斌.妊娠合并糖尿病危险因素研究[J].糖尿病新世界,2018,21(16):17-18.

[15] 吕安娜,何艺芬.心理护理联合运动疗法对妊娠期糖尿病患者的效果及对心理状态和妊娠结局的影响[J].中外医学研究,2019,17(12):75-77.

(收稿日期:2019-08-15 修回日期:2019-11-29)