

对乙型肝炎病毒表面抗原及抗体同时存在的模式分析

徐兆珍¹,关伟²,张淑静³,姜波⁴,郭欣¹

(1.哈尔滨医科大学附属第一医院检验科 150001;2.中国人民解放军第二四二医院二门诊检验科,黑龙江 150066;

3.齐齐哈尔医学院附属第一医院检验科,黑龙江齐齐哈尔 161041;4.齐齐哈尔市第一医院检验科 161005)

摘要:目的 分析乙型肝炎病毒(HBV)感染者乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)与乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)同时阳性的模式,以及与HBV DNA的关系,探讨其产生的原因和临床意义。**方法** 采用化学发光微粒子免疫分析技术检测样本的HBV血清标志物,从中选出HBsAg和抗-HBs同时阳性的样本,采用荧光定量聚合酶链反应检测其HBV DNA定量值。**结果** HBsAg与抗-HBs同时阳性的37例患者中,出现3种HBV模式。37例阳性样本中,有21例血清HBV DNA检测结果阳性,阳性率57%。**结论** HBV患者出现HBsAg和抗-HBs同时阳性,原因复杂,并不代表疾病真正好转。而且,仍有HBV DNA复制,预后较差,应当引起重视。

关键词:肝炎表面抗原,乙型; 抗体; 乙型肝炎病毒DNA

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.01.068

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2011)01-0131-02

乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)是乙型肝炎病毒(HBV)感染最主要的血清学标志物之一,对临床诊断和流行病学调查具有重要意义,不同的血清标志物模式具有不同的临床意义。人体感染HBV后,血清中抗原、抗体的变化有一定的规律性,即有一定的模式,如常见的“大三阳”、“小三阳”、“慢性乙型肝炎”等。HBV感染者病毒标志物中,HBsAg与抗-HBs是相应的1对抗原、抗体。一般情况下,HBsAg消失后抗-HBs产生,但是部分病例中出现HBsAg与抗-HBs同时存在的现象^[1-2]。现将相关情况分析如下。

1 材料与方法

1.1 检测对象 本院2008~2009年门诊和住院患者37例均为HBsAg与抗-HBs同时阳性的患者,并同时检测HBV DNA。其中男21例,女16例;年龄21~56岁。

1.2 仪器及试剂 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,试剂及质控物

均由该公司生产,购自盛杰医疗器械有限公司。HBV DNA检测仪器为美国应用生物公司ABI 7000全自动基因扩增检测仪,试剂及质控物均由该公司生产。

1.3 测定方法 HBsAg与抗-HBs检测采用化学发光微粒子免疫分析技术(CMIA)。HBsAg ≥ 0.05 IU/mL为阳性;抗-HBs ≥ 10 IU/mL为阳性;HBeAg ≥ 1.0 S/CO阳性;抗-HBe ≤ 1.0 S/CO为阳性;抗-HBc ≥ 1.0 S/CO为阳性。HBV DNA检测采用荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR),HBV DNA阴性参考值小于 1×10^3 copy/mL。严格按照标准操作规程(SOP)操作。

1.4 统计学处理 采用SPSS10.0软件进行统计分析,结果以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用t检验。

2 结 果

2.1 HBsAg与抗-HBs同时阳性的患者血清标志物模式和检测情况,见表1。结果显示,模式1检出阳性17例(45.9%);模式2检出阳性11例(29.7%),模式3检出阳性9例(24.3%)。

表 1 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性患者的血清标志物模式和检测结果

HBV 模式	HBsAg(IU/mL)	抗-HBs(IU/mL)	HBeAg(S/CO)	抗-HBe(S/CO)	抗-HBc(S/CO)
1	5.25±1.94	74.12±11.1	0.37±0.06	0.21±0.04	11.24±2.55
2	58.51±9.47	222.50±14.90	25.30±5.22	2.79±0.56	15.67±4.17
3	2.7±0.85	496.3±26.8	0.44±0.10	2.01±0.83	14.48±3.66

注:“模式 1”表示 HBsAg、抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc 阳性;“模式 2”表示 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBc 阳性;“模式 3”表示 HBsAg、抗-HBs、抗-HBc 阳性。

2.2 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性患者血清标志物模式的 HBV DNA 检测结果,见表 2。

表 2 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性患者血清标志物模式的 HBV DNA 检测结果

HBV 模式	HBV DNA		
	阳性(n)	copy/mL	阳性率(%)
1	8	2.20×10 ⁵	21.6
2	11	6.83×10 ⁷	29.7
3	2	4.73×10 ³	5.4
			该模式阳性率(%)
			47
			100
			22

3 讨 论

HBsAg 是 HBV 感染的特异性标志,而抗-HBs 是其特异的中和抗体,是由 HBsAg 暴露的抗原决定簇引起机体产生的 1 种特异性抗体,具有保护性。在感染的早期,首先出现 HBsAg,然后出现抗-HBs 是为了中和抗原,形成抗原、抗体免疫复合物,抗原多于抗体。随着感染的持续,抗体的产生越来越多,当抗体可有效地中和抗原,完全清除病毒时,抗体可超过抗原的含量,产生保护性。这是人体对乙型肝炎病毒的正常免疫反应。抗-HBs 阳性表明病情恢复,血清一般不具有传染性。但近年来却发现有一部分患者血清标志物 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的情况,也有研究报道了这种情况的存在。

本组资料显示,HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的患者中,出现了 3 种 HBV 模式:模式 1 阳性,阳性率 45.9%,HBV DNA 阳性率 22%,占该模式阳性率的 47.1%;模式 2 阳性 11 例,阳性率 29.7%,HBV DNA 阳性率 29.7%,占该模式阳性率的 100%;模式 3 阳性,阳性率 24.3%,HBV DNA 阳性率 5.4%,占该模式阳性率的 21.6%。可见,在 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的模式中,模式 1 占多数,而 HBV DNA 阳性率在模式 2 中最高。HBeAg 阳性表明病毒在复制,传染性强,而 HBV DNA 作为 HBV 感染的分子生物学标志,已成为 HBV 感染和复制的金标准,反映患者体内病毒核酸的复制状况^[4]。模式 2 中 HBeAg 阳性,HBV DNA 的阳性率为 100%,其拷贝数也最高,与其他两种模式比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明在这种少见模式中 HBeAg 与 HBV DNA 之间也高度一致。在 37 例样本中,有 21 例血清 HBV DNA 检测阳性,阳性率为 56.8%。表明 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性者不但其血清 HBV 模式复杂多样,而且大多数仍有 HBV DNA 持续复制,并有部分样本的拷贝数较高,说明尽管有高滴度的表面抗体存在,但并没有阻止病毒的复制^[5-7]。HBsAg 与抗-HBs 同时阳性究其原因,可有几种解释:(1)抗-HBs 产生的初期,病毒没有完全清除,抗-HBs 产生的量还不具有免疫力。(2)不同 HBsAg 亚型双重感染,所有亚型有 1 个共同的抗原决定簇“a”,它是 HBsAg 抗原表位,是与抗-HBs 结合的关键性位点,此处个别氨基酸的变异就足以改变其抗原性和免疫应答,导致 HBsAg 与抗-HBs 共存。(3)机体免疫功能异常,HBV 的 S 基因突变,S 基因的变异有自然变异和逃避免疫变异,在此情况下病毒可以逃

避宿主体内抗-HBs 的免疫清除作用,如乙型肝炎病毒疫苗接种失败就与 S 基因的变异有关,以致疫苗诱发的中和抗体不再识别已变异的表位,出现疫苗逃逸变异。(4) HBsAg 与抗-HBs 形成免疫复合物而存在^[8]。

综上所述,HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的模式是多种原因引起的,不同 HBsAg 亚型双重感染,HBV 的 S 基因变异可能是主要原因,这有待于相关研究的进一步证实。HBsAg 与抗-HBs 同时阳性,并非疾病真正好转的指标,也不能成为乙型肝炎病毒患者进入恢复期的标志。相反,其预后较差,应引起临床重视,以进行合理治疗。

此外,随着检测方法敏感性和特异性的不断改进,各种检测试剂对 HBV 突变株检测能力的不断提高,乙型肝炎不常见模式的发生率也会不断增加,且已引起了实验室和临床的重视,但有待于结合基因分型和测序等手段对此作更深入的研究^[9-10]。

参考文献

- [1] 陈远林,秦立新.乙肝病毒血清学标志物检出模式及其临床报道[J].实用预防医学,2005,12(5):834.
- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3 版.南京:东南大学出版社,2006:618-620.
- [3] 王素梅,刘树业,段樱,等.乙型肝炎表面抗原及抗体同时阳性少见模式临床分析[J].中国实验诊断学,2009,13(5):656-658.
- [4] 刘其海,吴玲,肖志全,等. HBsAg 阳性患者中 HBeAg 变化情况分析[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(9):861.
- [5] 黄学梅,林丁,甘晓协,等.乙型肝炎病毒 Pre-S1 抗原与 HBV 感染和复制的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2007,28(12):1076-1080.
- [6] 王晓东,李秀全,李凤焕.慢性乙肝血清标志物与 HBV-DNA 水平的关系[J].国际检验医学杂志,2006,27(12):1070-1072.
- [7] 肖倩.乙型肝炎患者血清 HBV 外膜大蛋白与 HBV-DNA 检测的相关性及临床意义[J].国际检验医学杂志,2009,30(3):1673-1675.
- [8] 龙厚玉,王思望,严有望.乙型肝炎病毒表面抗原变异的检测[J].国际流行病学传染病学杂志,2006,33(4):271-274.
- [9] 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.
- [10] 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.