

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-HBe ≥ 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(%)	该模式阳性率(%)
1	8	2.20×10 ⁵	21.6	47
2	11	6.83×10 ⁷	29.7	100
3	2	4.73×10 ³	5.4	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] 叶应抚,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.