

# 乙型肝炎病毒血清学标志物定量结果表现模式分析

孙瑾<sup>1</sup>, 赫程晨<sup>2</sup>, 杨倩<sup>3</sup>, 王珊珊<sup>3</sup>, 孙长俭<sup>3</sup> (1.重庆医科大学, 重庆400020; 2.解放军93033部队门诊部, 沈阳110140; 3.解放军第463医院 检验科, 沈阳110042)

**摘要:** 目的 探讨化学发光微粒子免疫分析技术(CMIA)检测乙型肝炎病毒(HBV)血清学标志物定量结果的表现模式及临床意义。方法 采用全自动化学发光微粒子免疫分析仪ARCHITECT-i2000SR对21747例临床标本进行HBV血清学标志物定量测定,以数字序号1、2、3、4、5分别代表HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb,并以检出阳性项目的序号为该模式的代码。结果 本组病例共检出18种表现模式,人群中HBV总感染率为5.05%,感染期以“145”和“135”为主,占87.71%;恢复期以“2”、“245”、“45”和“5”为主,占92.64%;HBsAg(+) < 250 IU/ml和HBsAg(+) > 250 IU/ml病例中,模式“135”比例分别为0.74%和23.55%,差异存在统计学意义( $P < 0.0001$ )。结论 HBV血清学标志物定量结果的表现模式较为复杂,其与HBsAg定量结果均有助于判断乙型肝炎患者的严重程度及疗效。

**关键词:** 化学发光微粒子免疫分析; 肝炎病毒, 乙型; 血清学标志物

## Performance mode analysis on quantitation detection of serological markers of HBV

SUN Jin<sup>1</sup>, HE Cheng-chen<sup>2</sup>, YANG Qian<sup>3</sup>, WANG Shan-shan<sup>3</sup>, SUN Chang-jian<sup>3</sup> (1.Chongqing Medical University, Chongqing 400020, China; 2.Department of Outpatient, 93033 Army, Shenyang 110140, China; 3.Department of Clinical Laboratory, the 463th Hospital of PLA, Shenyang 110042, China)

**Abstract: Objective** To investigate the performance mode and the clinical significance of chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) on detecting serological markers of HBV. **Methods** Total of 21747 serum samples were measured by automated ARCHITECT-i2000SR analyzer. The digital numbers 1, 2, 3, 4 and 5 represented HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb and HBcAb, and the number of positive items were used to represent the detection mode. **Results** Total of 18 kinds of performance modes were found. The infection rate was 5.05%. In infection stage, the “145” and “135” mode accounted for 87.71%; in recovery phase, the “2”, “245”, “45” and “5” accounted for 92.64%. The rates of “135” mode in HBsAg (+) < 250 IU/ml and HBsAg (+) > 250 IU/ml groups were 0.74% and 23.55%, respectively, the difference was statistically significant ( $P < 0.0001$ ). **Conclusions** The modes of serological HBV markers are complicated, which can help to diagnose the disease and to observe the curing efficacy in patients with hepatitis B.

**Key words:** Chemiluminescent microparticle immunoassay; Hepatitis B virus; Serological markers

慢性乙型肝炎是一种呈世界性流行的传染病。全球乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者约3.5亿。根据2012年全国HBV感染者血清流行病学调查,HBsAg在成人中的流行率为8.57%<sup>[1]</sup>,我国是HBV感染的高流行地区<sup>[2]</sup>。HBV感染引起慢性乙型肝炎,HBV血清免疫学标志物检查是目前临床分析和监测患者病情变化、评估病毒在体内复制及其传染性的主要依据之一。传统的检查方法

为ELISA定性,但此法操作较复杂,灵敏度偏低,假阳性和假阴性难以控制<sup>[3-5]</sup>,其结果已不能适应临床对HBV感染的诊治及疗效判断。近年来,随着实验室免疫分析技术的发展,各种定量检测方法被广泛采用,其中化学发光微粒子免疫分析技术(chemiluminescent microparticle immuno assay, CMIA)具有灵敏度高、特异性强和重复性好等特点。为了分析人群中HBV血清学标志物定量结果的表现模式及各种模式的比例,本研究收集并分析了沈阳市解放军第463医院2013年1月至2014年12月

采用CMIA定量检测HBV血清学标志物, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料 收集2013年1月至2014年12月本院门诊及住院患者定量检测HBV血清学标志物。标本为不抗凝静脉血, 当日采血并离心得到血清, 随即上机检测。2年内共收集22906例, 其中住院患者15305例, 门诊患者7601例, 男12612例, 女10294例, 年龄0.5~98岁。经筛查, 相同患者只保留第1次检查结果, 排除1159份重复检查结果。最终用于统计分析的患者结果为21747例, 其中男性11952例, 女性9795例, 年龄0.5~98岁。

1.2 方法 所有病例标本均使用雅培公司全自动化学发光微粒子免疫分析系统ARCHITECT-i2000SR及其配套试剂定量检测HBV血清学标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb及HBcAb), 除HBeAb采用竞争法外, 其他项目均采用双抗夹心法测定。室内质控均在控(伯乐2水平)。各项阳性结果判定标准为: HBsAg ≥ 0.05 IU/ml; HBsAb ≥ 10 IU/ml; HBeAg ≥ 1.0 S/Co;

HBeAb ≤ 1.0 S/CO; HBcAb ≥ 1.0 S/CO。以1、2、3、4、5依次作为HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb的代码, 结果以阳性项目的代码组合方式表达。

1.3 结果统计 所有结果均使用Excel 2003软件中的相关函数进行筛选、汇总及统计。

2 结果

21747例结果中, 共检出HBsAg(+) 1099例, 病毒感染率为5.05%; HBsAg(+) 且 > 250 IU/ml共692例。标本检测结果中共出现18种血清免疫学标记模式, 较常见的模式分别为: 全阴性(47.28%)、“2”(19.46%)、“25”(9.9%)、“245”(9.8%)、“5”(4.98%)及“145”(3.67%)。样本按HBsAg的检测结果分为两组, 其中HBsAg(+) 感染组中主要为“145”(72.61%)及“135”模式(15.10%); HBsAg(-) 组中无感染(全阴性)占47.28%, 恢复期(非全阴性)中所占比例较高的为“2”、“25”、“245”和“5”模式。表现模式结果见表1和表2。随HBsAg(+) 定量值的增高, “135”模式(俗称“大三阳”)显著

表1 21747例临床标本 HBV 感染者血清学标志物模式表

模式代码	血清学标志物					例数	占 HBV 感染者的百分比 (%)	占总标本数的百分比 (%)
	HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HBcAb			
145	+	-	-	+	+	798	72.61	3.67
135	+	-	+	-	+	166	15.10	0.76
15	+	-	-	-	+	43	3.91	0.20
1245	+	+	-	+	+	32	2.91	0.15
1345	+	-	+	+	+	26	2.37	0.12
1235	+	+	+	-	+	14	1.27	0.06
1	+	-	-	-	-	10	0.91	0.05
12	+	+	-	-	-	4	0.36	0.02
13	+	-	+	-	-	3	0.27	0.01
12345	+	+	+	+	+	3	0.27	0.01
合计						1099*	100.00	5.05

注: \*总感染率为5.05%(1099/21747), HBsAg 和 HBsAb 共存模式占比4.82%(53/1099)

表2 21747例临床标本中 HBV 血清学标志物 HBsAg (-) 的模式表

模式代码	血清学标志物					例数	占 HBsAg (-) 的百分比 (%)	占总标本数的百分比 (%)
	HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HBcAb			
全阴性	-	-	-	-	-	10283	49.80	47.28
2	-	+	-	-	-	4233	20.50	19.46
25	-	+	-	-	+	2153	10.43	9.90
245	-	+	-	+	+	2132	10.33	9.80
5	-	-	-	-	+	1084	5.25	4.98
45	-	-	-	+	+	627	3.04	2.88
24	-	+	-	+	-	86	0.42	0.40
4	-	-	-	+	-	50	0.24	0.23
合计						20648	100.00	94.95

增加,见表3。

### 3 讨论

HBV血清标志物及其表现模式是临床对乙型肝炎分型、监控病程发展、监测治疗效果及判断预后的重要依据。本文21747例患者中共检出18种血清学标志物的表现模式,与国内报道用传统ELISA方法检测的种类相近<sup>[6]</sup>。全阴模式共10283例,占47.28%,提示大量易感人群的存在。而HBsAg(+) 1099例,HBV感染率为5.05%,与以往国内其他地区报道的HBV感染率差异较大<sup>[7-9]</sup>,本研究的感染率较大部分报道偏低,提示HBV感染率可能存在地区差异。

本研究中1099例HBV感染者中,“135”模式(俗称“大三阳”)占15.10%,在HBV感染进程中,此模式是感染的初始模式,是病毒正在复制、患者传染性强的标志。俗称“小三阳”的“145”模式占72.61%,这与此模式在整个乙型肝炎发生过程中所占的时间最长一致<sup>[10]</sup>。其他在传统ELISA方法中很少出现的“135”向“145”过渡的模式如“15”(3.91%)、“1245”(2.91%)、“1345”(2.37%)、“1235”(1.27%)及“12345”(0.27%)均有出现,这提示CMIA定量法较ELISA方法更灵敏。HBsAg与HBsAb共存的所有可能模式均有出现,出现频率由高到低依次为:“1245”(2.91%)、“1235”(1.27%)、“12”(0.36%)、“12345”(0.27%),这些模式见于不同亚型HBV感染者及血清学转换的中间模式。本研究提示,乙型肝炎HBsAg(+)的定量水平与表现模式显著相关,HBsAg(+) > 250 IU/ml组别中“大三阳”的比例(23.55%)显著高于HBsAg(+) < 250 IU/ml组别中“大三阳”的比例(0.74%)。该结果提示临床可依据HBsAg的定量结果初步判断乙型肝炎患者的严重程度及感染所处的阶段,且与HBV DNA水平具有很好的相关性<sup>[11,12]</sup>。

乙型肝炎恢复期(病毒抗原无检出)的表现模式也较多,3种抗体所有的组合都有出现(“2”、

“4”、“5”、“24”、“25”、“45”和“245”)。其中模式“2”占40.84%,占总检测标本的19.46%,这很可能与乙肝疫苗的接种普及率提高有关。恢复期的主要模式为“25”(20.77%)、“245”(20.57%)、“5”(10.46%)和“45”(6.05%),显然在乙型肝炎恢复期“25”和“245”是重要的停留点。

乙型肝炎是我国慢性传染病防治的重中之重,临床病情的准确判断、感染所处阶段的把握以及治疗效果的及时准确的监测都是防治是否成功的关键,这些都需要临床实验室提供客观可靠的指标。文献提示CMIA定量检测HBV血清学标志物较传统定性方法有显著优势,灵敏度高、重复性好且准确可靠<sup>[13]</sup>,血清标志物与也是乙型肝炎治疗过程中主要且有效的监测指标<sup>[14-16]</sup>。虽然CMIA检测费用较传统定性方法高,其应用开展受到一定的限制,但是,随着国家医保政策的完善落实、人们生活水平的不断提高以及临床对HBV血清学标志物定量结果价值的认识,该方法将会得到越来越广泛的应用,大量有价值的临床及实验室数据需要进一步挖掘和总结。

### 参考文献

- [1] 张国民,孙校金,王富珍,等.中国18~59岁人群乙型肝炎流行病学特征分析及乙型肝炎疫苗免疫策略探讨[J].中国疫苗和免疫,2013,19(3):266-270.
- [2] World Health Organization. Hepatitis B[J/OL]. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en>.
- [3] 邓卫武.商品化试剂盒检测乙肝表面抗体检测结果差异性分析[J].现代医院,2012,12(S1):38-41.
- [4] 吴子安,徐宁,邱智詠,等.乙肝表面抗原ELISA试剂盒检测灰区的探讨[J].实用医学杂志,2013,29(10):1679-1682.
- [5] 陈善华,朱丽莉,李浩,等.ELISA方法检测HBsAg设置灰区的必要性探讨[J].中国输血杂志,2013,26(10):1013-1014.
- [6] 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.
- [7] 王珍珠.铜川地区7410例健康体检人群中乙型肝炎表面抗原阳性的分布情况[J].国际检验医学杂志,2014,35(4):489-490.
- [8] 孙蓉,鲁军.扬州地区2010年乙型肝炎表面抗原阳性率调查[J].国际检验医学杂志,2012,33(16):1972-1973.

表3 HBV感染者HBsAg定量结果与表现模式的关系(例)

模式代码	HBsAg		$\chi^2$ 值	P 值
	< 250 IU/ml	> 250 IU/ml		
145(俗称“小三阳”)	339	459	37.63	0.000
135(俗称“大三阳”)	3	163	104.05	0.000
1+3(+)*	18	194	91.77	0.000

注:\*表示HBsAg和HBeAg同时阳性

- [9] 宋秀丽,唐慧,丁伶俐,等. 2007~2012年中国大学生乙肝表面抗原阳性检出率的meta分析[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(3):264-268.
- [10] 刘美三. 乙肝病毒标志物定量及其E抗原血清学转换关系[D]. 广州:南方医科大学,2012.
- [11] 陈德林,杨丽,杨宇. 乙型肝炎5定量HBsAg>250的患者HBV-DNA拷贝数与HBeAg定量值统计分析[J]. 当代医学,2013,19(15):37-39.
- [12] 漆爱红. 乙型肝炎血清标志物定量检测与HBV-DNA定量检测的相关性及临床意义[J]. 西部医学,2012,24(5):987-991.
- [13] 杨笑琼,何海洪,杨秀珠. ELISA法和MEIA法测定乙肝病毒血清标志物的比较研究[J]. 北方医药,2014,11(2):16-17.
- [14] 陈小勇. e抗原阳性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中HBsAg、HBeAg、HBVDNA联合监测的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2013,5(2):62-65.
- [15] 李勤英. HBsAg、HBeAg定量检测在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的临床意义[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2013,5(4):33-36.
- [16] 马艳春. 乙型肝炎病毒表面抗原阳性患者前-S1抗原和前-S2抗原与HBV DNA和HBV-M相关性分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3(1):27-30.

收稿日期: 2015-06-19

孙瑾,赫程晨,杨倩,等. 乙型肝炎病毒血清学标志物定量结果表现模式分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):116-119.

· 消息 ·

### 《临床肝胆病杂志》2016年征稿、征订启事

《临床肝胆病杂志》于1985年创刊,中华人民共和国教育部主管,吉林大学主办,中华医学会肝病学会学术支持的医学专业期刊,是我国首个肝胆胰疾病专业杂志。刊号ISSN 1001-5256, CN 22-1108/R。在2014年《中国科技期刊引证报告(核心版)》中,本刊影响因子为0.992;在扩展版中的影响因子为1.243。在核心版15种消化病学类期刊中影响因子排名第2位。

杂志为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。被俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《化学文摘》(CA)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《农业与生物科学研究文摘》(CABA)等海内外二十家数据库收录。

杂志设述评、防治指南、专家论坛、论著、病例报告、综述、学术争鸣、临床病例讨论、国外期刊精品文章简介等栏目。欢迎肝胆胰领域临床及基础(内外科及中西医、影像、介入、超声、检验等)工作人员为本刊热忱投稿。

本刊为月刊,全年12期,每期200页,16开本,每月20日发行,每期定价20元。杂志国内外公开发行,可从全国各地邮局订购,邮发代号12-80;也可直接从本刊编辑部邮购。

通信地址:吉林省长春市东民主大街519号《临床肝胆病杂志》编辑部 130061

联系电话:0431-88782542/3542 电子信箱:lcgdb@vip.163.com

官方网站:lcgdbzz.org(1985年创刊至今的文章均可免费下载阅读)

官方微博:http://weibo.com/lcgdbzz 官方微信:lcgdbzz1985