

· 短篇论著 ·

乙型肝炎病毒表面标志物阴性而HBV DNA阳性
原因分析

杨令芝 王焱 仰大贵 李俊明

乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)、表面抗体(HBsAb)、e抗原(HBeAg)、e抗体(HBeAb)和核心抗体(HBcAb)为HBV血清免疫学检查的五项指标^[1]。传统观点认为HBV血清五项指标全为阴性表示无既往感染史,可排除HBV感染。近年来多项研究表明,HBV血清五项指标全阴性患者并不能排除HBV感染^[2-4],而且HBV表面标志物不能直接反映患者体内病毒的复制水平及传染程度,亦不能提示其与乙型肝炎发生和发展过程间的联系,尤其是器官移植、输血、献血、怀孕、医务人员的意外刺伤等,仅以HBV血清五项指标结果不能准确判断血清中有无HBV感染^[5]。

随着抗菌药物等的广泛使用,病毒突变株越来越多,而且受个体差异、病毒血清学转换等多因素影响,HBV多呈隐匿感染,本文意在探寻HBV血清五项指标全阴者HBV DNA呈现阳性的原因,为临床乙型肝炎患者病情判断及分析等提供参考。

一、资料和方法

1. 研究材料:400份标本取自2012年1月至8月本院门诊及住院患者,其中男性238例,女性162例。空腹采取静脉血,分离血清并检测HBV血清五项指标和HBV DNA。

2. 检测方法:HBV表面标志物采用化学发光法(TRFIA法)检测(试剂购自北京科美生物科技公司,仪器为新波SYM-BIO时间分辨荧光分析仪);HBV DNA采用荧光定量PCR法检测(试剂购自上海科华生物工程股份有限公司,仪器为上海科华FluoCycle PCR仪),每批PCR实验均设阴阳性对照及临界阳性对照,并严格按说明书操作,检测下限为 5.0×10^2 拷贝/ml。

二、结果

400份标本中,HBV血清学五项指标中HBsAg、HBeAg和HBcAb均为阳性者87例(21.75%),HBsAg、HBeAb和HBcAb均为阳性者176例(44.00%),五项指标全阴者109例(27.25%),

其他模式者共28例。HBV血清五项指标全阴且HBV DNA阳性者2例,阳性率为1.8%,进一步复查HBV DNA分别为 2.9×10^3 拷贝/ml和 1.6×10^4 拷贝/mL。

讨论 乙型肝炎病毒是一种高变异病毒,研究表明抗HBV药物治疗、接种乙肝疫苗、应用乙肝免疫球蛋白等都可引起基因突变,这些变异可导致病毒出现免疫逃逸、致病性及生物学特性尤其是HBsAg发生改变^[5-6],表现为虽有HBV感染,但表面标志物为阴性。曹瑞华^[2]曾报道HBV血清五项指标全阴性患者中,HBV DNA阳性率为2.11%,与本研究结果一致。现有资料表明,HBsAg发生改变的主要原因,一是基因突变导致HBsAg的氨基酸序列发生改变,进而导致HBsAg构象发生改变,由于TRIFA筛选的原理是基于抗原与抗体的结合,如果抗原构象改变致使特异性抗体不能与其结合,则TRIFA结果表现为阴性;二是基因突变后使HBsAg表达量降低,低于检测下限而造成漏检^[7]。

HBV感染后存在2周~3个月的窗口期,此时人体免疫系统开始清除HBV。恢复期末,HBV将大量减少或者全部消失,但尚未产生HBsAb,在此间隔期HBsAg和HBsAb均低于检测下限。另外,受目前检测方法和检测试剂灵敏度的限制,HBV血清五项指标可能出现假阴性,而用荧光定量PCR检测HBV DNA可明显缩短“窗口期”^[8-9],即出现HBV血清五项指标阴性但HBV DNA阳性的结果。提示需要不断提高检验技术,尽量避免由抗原抗体比例不合适而出现的假阴性即“钩状效应”,同时最大限度选用灵敏度高、重复性好的试剂和仪器,尽可能缩短“窗口期”,必要时应采用多种方法同时检测。

另外,急性自限性HBV感染可引发机体较强的免疫反应,患者尤其是青壮年患者在强免疫压力下能清除HBsAg,且在免疫耐受阶段通常无明显症状,此时采用常规方法可能无法检测到HBsAg,且如ALT水平及肝组织活检结果均正常,但病毒载量则可能高达 $2 \times 10^6 \sim 2 \times 10^7$ 拷贝/ml^[10]。Rehermann等^[11]也报道随着HBV的清除,95%患者的HBsAg消失,少数病例在疾病康复数年后血清和外周单核细胞中仍能检测到HBV DNA,即隐匿性感染。隐匿性HBV感染主要表现为低

水平的HBV感染且可持续存在,进而可导致肝纤维化和肝硬化,此类患者应引起临床和实验室工作人员的高度重视^[12]。

综上所述,当HBV发生基因突变、患者处于“窗口期”、隐匿性感染等情况时,检测结果均会出现HBV表面标志物阴性而HBV DNA阳性的情况,因此,该类患者应引起临床高度重视,若伴有明显临床症状,则应及时检查并对症治疗。临床诊断时还应综合其他指标进行判断并避免漏诊、误诊。

参考文献

- 1 袁玉娥. 乙型病毒性肝炎患者的两对半检验结果分析. 哈尔滨医药,2011,31(5):349.
- 2 曹瑞华. HBsAg 阴性献血者乙肝五项标志物及HBV-DNA检测性分析. 中华疾病控制杂志,2009,13(5):538-540.
- 3 付蕾. HBV DNA荧光定量PCR检测的临床意义. 检验医学与临床,2010,7(10):960-961.
- 4 张颖,高庆伟,王淑兰. 隐匿性慢性乙型肝炎的临床特点. 中国现代药物应用,2012,6(1):95-96.
- 5 曹亦菲,何平,谭晓华. 1012例乙肝病毒患者HBV P区基因位点

变异分析. 健康研究,2011,31(1):17-20.

- 6 张秋红. 乙型病毒性肝炎患者血清HBV-M与HBV-DNA联合检测的临床意义. 实用医学杂志,2011,27(1):115-117.
- 7 吴盛海,余道军,陈岳明,等. 4例乙肝表面抗原阴性乙肝病毒DNA阳性标本结果分析. 中国微生态学杂志,2011,23(11):976-978.
- 8 Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet, 2009,373(9663):582-592.
- 9 刘冰,陈华根. 患者输血前检查结果分析及检查必要性探讨. 中国输血杂志,2003,16(5):330-331.
- 10 Boni C, Bertolotti A, Penna A, et al. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. J Clin Invest,1998,102(5):968-975.
- 11 Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. Nat Med,1996,2(10):1104-1108.
- 12 芮桥安. 隐匿性乙型肝炎病毒感染23例分析. 云南医药, 2012,33(2):174-175.

(收稿日期: 2012-11-05)

(本文编辑: 温少芳)

杨令芝,王焱,仰大贵,等. 乙型肝炎病毒表面标志物阴性而HBV DNA阳性原因分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7 (4): 591-592.