结果打黑框,或当定标血浆值正常,标本 PT 值给出却不给出标本的 Fib 值。上两种情况,如果 PT 时间非常长,凝集不稳定,用延长时间做。定标血浆值正常,标本 PT 给出 s、%、R/INR 值,却不给出标本的 Fib 值,说明光散射超过了放大器的最大限度。(1)试剂与血浆反应液非常混浊超过了读数界限。(2)当标本凝固时,曲线超过了读数界限,用标本稀释液 1:1 稀释标本后重做。

3.5 参考值的建立 每个实验室建立自己的参考值,一般选用 20 或更多的代表参考人群的个体进行测定,以其 $\bar{x} \pm 2s$ 作为参考范围。根据下列条件选择代表参考人群的个体,选择 18~45 岁数量相近的男性及女性,应仔细的筛选去掉服下列药物的人员,激素、抗生素、避孕药、降压药;采血前不能有剧烈运动;采血应空腹或只服少量无脂类食物,可得到无混浊满意的标本。用上述的参考人群,其 PT 范围在 10~14 s, APTT 26.5~36.5 s, TT 13~18 s。各实验室应根据所用仪器、试剂、采血方法及所用抗凝剂建立正常参考值。

5 种乙型肝炎标志物特殊模式分析

刘 勋(湖北省丹江口市第一医院检验科 441900)

【关键词】 乙型肝炎; 病毒; 抗原; 抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.04.085 文献标志码: B 文章编号: 1672-9455(2011)04-0511-02

乙型肝炎(下称乙肝)病毒(HBV)的血清学检测是临床实验室的常规检测项目,应用最广泛的就是俗称的乙肝“两对半”。人体感染 HBV 后,血清中抗原、抗体的变化有一定的规律性,有一些模式是经常遇到的,例如通常所称的“大三阳”、“小三阳”等,而所谓的不常见模式是相对于常见模式而言,这些模式难以用 HBV 感染后血清学指标规律性的改变来解释。不常见模式的出现是多种因素造成的。如果排除了试剂、操作及其他干扰因素,根本原因是病毒变异或人体免疫状态改变所引起。HBV 的变异是在慢性感染过程中为适应生存环境而自然发生的,特别是近几年抗乙肝药物以及疫苗的广泛应用,使 HBV 的突变发生率明显增加。突变可发生在基因组各个区域:前 S/S 区、前 C/C 区、P 区以及 X 区^[1],由于基因的变异造成其合成的蛋白构象发生改变,使临床检测血清学指标的模式有所改变。而人体免疫状态的改变,无论是由于遗传性的还是继发性的原因,都可能在感染 HBV 时发生无免疫应答或应答低下,使临床实验室无法检测到某种抗原和抗体,继而使血清学指标的模式发生改变。

本实验室统计了 7 000 例用厦门新创试剂检测 HBV 血清学指标的结果,包括乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(抗-HBs)、乙肝 e 抗原(HBeAg)、乙肝 e 抗体(抗-HBe)、乙肝核心抗体(抗-HBc)以及乙肝核心抗体 IgM(抗-HBc IgM),其中有 130 例为不常见模式,占 1.85%。虽然所占比例较低,但由于我国是乙肝的高发区且人口众多,因此不常见模式的绝对数仍不容忽视。

作者统计了本实验室不常见模式出现的百分比,最多见的依次为以下 5 种少见模式: HBeAg 与抗-HBe 同时阳性、HBsAg 与抗-HBs 同时阳性、HBsAg 单独阳性、HBsAg 阴性而抗-HBc IgM 阳性、HBeAg 单独阳性。作者将这些模式可能出现的原因进行分析讨论,有以下几种情况。

3.6 仪器的保养 每个工作日的开始及结束时,冲洗仪器 1 次。每天用蒸馏水冲洗及清理试剂池。每周用 0.1N HCl 清洁仪器所有表面、样品盘及分析组合,然后用蒸馏水过清。不要用 0.1N HCl 或水清洁光路和感应器。每两星期用棉花棒清洁产色通道之滤光片、卤素灯之光学表面、发光二极管感应器、发光二极管光学末端表现、分析转盘之 20 个小孔。每月清洁隔尘网、检查取样针之高度。

参考文献

- [1] 董建中,王鸿利. 标本采集对血栓与止血实验的影响[J]. 上海医学检验杂志,1996,11(4):256.
- [2] 楼金叶,叶华平,俞锡林. 血红蛋白与胆红素对凝血分析仪测定纤维蛋白原的影响[J]. 临床检验杂志,1996,2(14):109.

(收稿日期:2010-09-08)

1 HBeAg 与抗-HBe 同时阳性

HBeAg 阳性一般反映 HBV 复制活跃,传染性较强,抗-HBe 一般在 HBeAg 由阳性转变为阴性后产生,表明部分病毒被清除,乙肝有所缓解,传染性降低。而作者统计的 HBeAg 和抗-HBe 同时阳性占总的不常见模式的百分比高达 44%,并且结合肝功能指标发现,慢性指标天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 α -谷氨酰转移酶(α -GT)升高的百分比比较高,提示急性 HBV 感染趋向恢复(感染中期),处于血清转换期,但肝细胞仍有炎性损伤。

但值得注意的是,并非所有 HBeAg 阳性转变阴性都提示病情有好转的趋势,一些乙肝患者和健康携带者出现抗-HBe 的同时可检测到持续高滴度的与前 C 区/C 区突变相关的 HBV 复制^[1]。此时应检测 HBV DNA,以观察患者体内 HBV 是否有复制。如 HBeAg 已转阴,而 HBV DNA 仍有复制,高度提示 HBV 已发生变异。前 C 区 1896 位(A83)的变异是 HBV 中最常见,也是目前研究最多的变异之一,是 HBV 为适应生存环境,使前基因组 RNA 结构更具稳定性,有利于病毒复制而引起的突变(与基因型有关),临床上表现为 HBeAg 阴性而 HBV DNA 阳性,患者处于活动状态的慢性乙肝。

随着以拉米夫定为代表的核苷类抗病毒药物的应用,推动了慢性乙肝治疗的进程,治疗过程中会发生 HBeAg 向抗-HBe 的血清转化,出现 HBeAg 和抗-HBe 同时阳性。但拉米夫定的临床广泛应用也遇到了与以往治疗类似的问题,如持续应答率不满意、部分患者停药后复发、需长期用药和耐药突变等。其中耐药突变研究最多是 YMDD 变异,已有研究证实, YMDD 变异株复制活力较野生株低,停用拉米夫定后野生株很快恢复为优势株,因此变异出现并不是停止治疗的指标,发生变异不一定耐药,只有当变异株成为优势株时才发生耐药。临床应根据患者不同的临床表现,密切观察用药后 HBeAg 的血清转换

率、治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)的升降、HBV-DNA 的水平高低以及加强对耐药突变的检测,综合评价疗效,制定下一步的治疗方案,并加强随访^[2]。

2 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性

HBsAg 和抗-HBs 国内外的文献以及近期国内有文章报道,这种现象出现的概率占所有的 HBV 慢性感染人群的 5% 左右。产生的原因可能包括:(1)患者处于 HBV 感染的恢复期,患者体内有存在 HBsAg、抗-HBs 的免疫符合物;(2)两种 HBV 亚型感染,一种亚型已经产生抗体,另外一种还没有产生;(3)HBV 的突变,常见于新生儿母婴感染以及肝移植的患者;(4)IFN α 治疗出现抗-HBs 血清转换,因 S 基因变异,未能清除 HBsAg;(5)疫苗接种,有正常的抗-HBs 应答,感染 α 决定簇变异免疫逃逸变异株。对于这种现象的原因分析很多,其中最重要的结论之一是与 HBsAg 同时出现的抗体不具保护作用,其亲和力很差。

3 HBsAg 单独阳性

不常见模式中还有 HBsAg 单独阳性,无抗体出现的模式,主要见于(1)急性 HBV 感染的最早期,一般随之出现 HBeAg 和抗-HBc IgM,若以后仍为持续性单一的 HBsAg 阳性,需用 HBsAg 确认实验以避免假阳性结果。(2)HBsAg 携带者母亲所生的婴儿。结合临床诊断分析,此种模式主要为慢性乙肝,且肝功能指标仅 AST 升高,提示可能处于乙肝感染的早期或低水平感染^[3-4]。

4 HBsAg 阴性而抗-HBc IgM 阳性

抗-HBc IgM 是 HBV 感染后较早出现的抗体,高滴度的抗-HBc IgM 认为是诊断急性乙型肝炎的“金标准”,即使 HBsAg 阴性,也可诊断急性乙型肝炎,高滴度的抗-HBc IgM 常表示肝脏损害,有肝功能的异常。HBsAg 阴性而 HBcAb-IgM 阳性的模式,其肝功能急性指标升高的患者较少,而慢性指标升高的患者较多,有报道认为此种模式可能是急性乙肝处于恢复的窗口期。

5 HBeAg 单独阳性

HBsAg 阴性而 HBeAg 阳性。有文献报道,HBV-S 基因区突变可使患者感染 HBV 后,产生 HBsAg 阴性结果,若运用 PCR 技术在血清或肝组织中能检测出 HBV DNA,此可视为 HBsAg 阴性的 HBV 感染,但较为少见。另有报道,抗-HBs 与

HBsAg 可形成免疫复合物,当抗体的数量恰好将抗原决定簇位点全部覆盖时,便造成血清中既不能检测到 HBsAg 又不能检测到抗-HBs 的现象^[5];类风湿因子与 HBeAg 有交叉抗原存在,当类风湿因子阳性时,可能造成 HBeAg 假阳性,此时如遇到 HBeAg 单独阳性时应做类风湿因子检测,以排除假阳性的可能。少数病例可能与干扰素治疗中 C 基因区的短暂整合或 S 基因序列中决定簇前有插入变异有关。

特别需要注意的是,有些不常见模式是由于一些外在的因素造成的,如试剂质量、方法学差异、操作误差及样本干扰等,例如 HBsAg 浓度过高,有些采用“一步法”检测的试剂盒会产生“钩状效应”,出现假阴性的结果,以上提到的不常见模式中,4、5 两种模式就有可能为“钩状效应”造成。要避免这种情况,可将标本稀释后再测或采用“二步法”的试剂进行检测。因此,对临床实验室的乙肝不常见模式不能轻易发出报告,首先要进行复查,排除试剂及操作过程造成的误差,并且最好采用不同的试剂及方法加以验证;其次应及时与临床沟通并结合 HBV DNA、肝功能等检查以及临床症状进行综合分析。此外,有条件的实验室还可以对这些标本进行基因突变的检测,这样才有利于分析这些模式产生的真正原因,也为临床的诊断和治疗提供可靠依据。

参考文献

- [1] 晓红,张中伟,郭欣,等.前 S1 抗原与 HBV 5 项标志物的关系及检测意义[J].现代检验医学杂志,2008,23(4):516-517.
- [2] 拉米夫定临床应用专家组.2004 年拉米夫定临床应用专家共识[J].中华传染病杂志,2004,22(4):283.
- [3] 李玉娟,杨丽.乙肝 6 项检测种 HBsAg 和抗-HBs 同时存在分析[J].中外医疗,2010,29(8):12-13.
- [4] 郎江明.临床免疫诊断学[J].广州:广东科技出版社,2003:44.
- [5] 温立鸿,崔慧铃.54 例特殊模式的乙型肝炎患者血清分析[J].河南预防医学杂志,2001,12(6):324.

(收稿日期:2010-09-29)

(上接第 504 页)

生部的有关规定有:《医疗机构临床用血管理办法》、《临床输血技术规范》,临床用血要遵照《临床输血技术规范》执行,其中第 3 条规定临床医师和输血科医技人员应严格掌握输血适应证,正确应用成熟的临床输血技术和血液保护技术,包括成分输血和自体输血等。在《临床输血技术规范》附件 3、附件 4 中提出了各种血液成分输注的适应证。

2.2 学习的主要方法 一是临床医生一方面要认识学习输血的理论知识,另一方面,要将学到的输血理论知识运用于输血实践,从实践中不断总结;输血科技技术人员应重点加强血型血清学、血液系统感染性疾病检测技术相关知识的学习和培训;临床护士应重点加强各种成分输血技术及核查制度学习。二是用派出去学与请进来教相结合,医院可派出业务骨干进修学习,参加有关的临床输血学术会议,回来后带动本科室或本医

院的输血工作,同时还可邀请有关临床输血专家来医院做专题讲座。三是相互学习与自学相结合,组织相关人员对某些典型病例进行讨论,从而达到相互学习、共同进步的目的。

总之,临床医护人员应不断拓宽自己的知识面,更新自己的输血知识和观念,以达到输血治疗的最佳效果。

参考文献

- [1] 林繁智,胡亚远.临床输血质量与安全对策[J].实用医技杂志,2010,17(10):977.
- [2] 李文平.二级医院临床医师应加强学习临床输血学[J].重庆医学,2003,32(13):372-373.

(收稿日期:2010-08-13)