

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.017

# 新型冠状病毒疫苗接种对 ELISA 检测 HIV 抗体的影响

王克成, 潘诗茜, 丛琳

江苏省南通市中心血站检验科, 江苏南通 226014

**摘要:**目的 探讨新型冠状病毒(SARS-CoV-2)疫苗接种对酶联免疫吸附试验(ELISA)检测人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体的影响,为准确检测 HIV 抗体提供参考。方法 对 2021 年 3 月 16 日至 2021 年 4 月 9 日该血站 HIV 抗体检测 A1 单试剂反应性标本 15 份和非反应性标本 30 份(45 例献血者均无免疫系统疾病史, SARS-CoV-2 疫苗接种满 28 d)进行 HIV、SARS-CoV-2 总抗体检测,并做相关性分析;同时对本站 2017 年 1 月至 2020 年 12 月的献血者 HIV 检测结果进行回顾性分析。结果 HIV 抗体反应性组 SARS-CoV-2 总抗体反应性比例[86.67%(13/15)]明显高于非反应性组[30.00%(9/30)],差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),SARS-CoV-2 总抗体反应性结果与 A1 试剂 HIV 抗体反应性(假阳性)结果之间存在相关性( $r = 0.515, P < 0.01$ )。结论 SARS-CoV-2 疫苗接种产生的抗体可影响部分 ELISA 试剂对 HIV 抗体的检测,造成假阳性结果,应予以重视。

**关键词:**新型冠状病毒; 疫苗接种; HIV 抗体; 酶联免疫吸附试验; 假阳性

**中图分类号:**R392-33;R446.6

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2022)10-1360-04

## Effect of SARS-CoV-2 vaccination on anti-HIV detected by ELISA

WANG Kecheng, PAN Shiqian, CONG Lin

Department of Clinical Laboratory, Nantong Blood Center, Nantong, Jiangsu 226014, China

**Abstract: Objective** To analyze and evaluate the effect of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccination on anti-HIV detected by ELISA, so as to provide reference for the accurate detection of anti-HIV. **Methods** From March 16, 2021 to April 9, 2021, 15 reactive A1 single reagent samples and 30 non-reactive A1 single reagent samples (all 45 blood donors had no history of immune system diseases, and SARS-CoV-2 vaccine had been vaccinated for 28 days) were tested for HIV and SARS-CoV-2 total antibody by ELISA, and correlation analysis was performed. Meanwhile, the HIV test results of blood donors from January 2017 to December 2020 were retrospectively analyzed. **Results** The reactive rates of SARS-CoV-2 antibody in anti-HIV reactive group was 86.67%(13/15), which was significantly higher than 30.00%(9/30) in non-reactive group ( $P < 0.01$ ). There was a correlation between the reactive results of SARS-CoV-2 antibody and the reactive (false-positive) results of anti-HIV in A1 reagent ( $r = 0.515, P < 0.01$ ). **Conclusion** The antibody produced by SARS-CoV-2 vaccination could affect the detection of anti-HIV by some ELISA reagent, resulting in false-positive results, which should be paid attention to.

**Key words:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; vaccination; anti-HIV; enzyme-linked immunosorbent assay; false-positive

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)对全社会经济与生活造成巨大影响,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)疫苗接种是有效预防 COVID-19 的重要手段。截至 2021 年 4 月 24 日 24 时,南通市已累计接种 92.46 万人、102.37 万针,完成全程免疫 9.91 万人<sup>[1]</sup>。根据血站 COVID-19 疫情常态化防控工作指引, SARS-CoV-2 灭活疫苗接种 48 h 后可献血,其他类型 SARS-CoV-2 疫苗(不包括减毒活疫苗)接种 14 d 后可以献血<sup>[2]</sup>。但 SARS-CoV-2 抗体是否对酶联免疫

吸附试验(ELISA)检测人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体的结果产生影响,尚不明确。本研究对 SARS-CoV-2 疫苗接种满 28 d 的献血者按 HIV 抗体检测反应性不同分组比较 SARS-CoV-2 总抗体检测情况,为实验室准确检测 HIV 抗体提供参考,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 数据来源于本站血液信息管理系统(BIS)和实验室信息管理系统(LIS),收集 2021 年 3 月 16 日至 2021 年 4 月 9 日本站献血者 HIV 抗体检

测单试剂反应性标本 15 份和非反应性标本 30 份,共 45 份标本。对应的 45 例献血者均接受 SARS-CoV-2 疫苗接种满 28 d。献血者经健康征询,符合《献血者健康检查要求》(GB18467-2011),无类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮炎、特发性血小板减少性紫癜、单核细胞增多症等病史,28 d 内无发热或呼吸道症状,与发热或呼吸道症状人员无密切接触史,与 SARS-CoV-2 感染者或聚集性发病人群无接触或流行病学关联史,无境外或高风险区居住史<sup>[2]</sup>。同时对本站 2017 年 1 月至 2020 年 12 月献血者的 355 575 份 HIV ELISA 检测结果进行回顾性分析,年龄 18~60 岁,均符合献血要求。

**1.2 仪器与试剂** 抗体检测仪器包括 TECAN freedom evo clinical 全自动混样仪, HAMILTON Micro-lab F. A. M. E24/20 全自动酶标仪, SIEMENS BEP III 全自动酶标仪, TECAN M8/2CH 洗板机, TECAN SUNRISE 酶标仪。真空采血管脱盖机(DC-1, 阳普医疗), 冷冻离心机(MULTIFUGE X3FR, 赛默飞世尔科技), 恒温培养箱(DNP-9082BS-III, 上海新苗), 生物安全柜(HR50-11A2, 海尔生物)。抗体检测试剂盒分别来自 A 和 B 公司, 包括 HIV 抗体诊断试剂盒[酶联免疫吸附试验(ELISA), A1]、HIV 抗原抗体诊断试剂盒(ELISA, B1)、SARS-CoV-2 抗体检测试剂盒(ELISA, A2)和 HIV 抗体诊断试剂盒(胶体金法, B2)。室内质控品均来自北京康彻思坦。

**1.3 方法** 使用 A1 和 B1 2 种 ELISA 试剂盒进行 HIV 抗体检测, 单试剂检测结果呈反应性时使用原试剂进行双孔复试, 双孔复试任意一孔呈反应性或双试剂反应性时判为阳性, 并送南通市疾病预防控制中心(CDC)采用蛋白质印迹(WB)法确认, 除双试剂反应性外的标本进行核酸检测。血清学检测 HIV 抗体(或抗原)、SARS-CoV-2 总抗体, 以及核酸检测 HIV RNA 的检测步骤参照仪器设备和各试剂盒说明书。HIV ELISA 检测结果以 S/CO  $\geq$  0.7 为反应性, 0.7  $\leq$  S/CO < 1.0 为灰区。SARS-CoV-2 总抗体的判读按试剂盒说明书要求进行。

**1.4 统计学处理** 采用 Microsoft excel 2010 整理数据, 应用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析, 计数资料以率表示, 比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法, HIV 抗体和 SARS-CoV-2 抗体检测结果的相关性采用 Spearman 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计

学意义。以 ELISA 检测结果的 S/CO 值作为统计变量, CDC 确证结果作为状态变量, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC), 选择最大约登指数对应的 S/CO 值作为试剂最适临界值。

**2 结果**

**2.1 2020 年与 2021 年检测情况比较** 2021 年 3 月 16 日至 2021 年 4 月 9 日共检测献血者标本 8 920 份, A1 试剂检测 HIV 抗体反应性标本 15 份(S/CO 值: 0.75~7.56), 反应性比例 0.17%(15/8 920); 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日共检测献血者标本 93 399 份, 反应性标本 24 份, 反应性比例 [0.03%(24/93 399)], CDC 确证 7 份; 2020 年与 2021 年检测情况相比, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 43.374, P < 0.01$ )。B1、B2 试剂与核酸检测均为非反应性, CDC WB 法确证为阴性。2021 年 HIV 抗体假阳性率 [0.17%(15/8 920)] 是 2020 年 [0.02%(17/93 399)] 的 8.5 倍, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 58.566, P < 0.01$ )。

**2.2 2021 年 SARS-CoV-2 总抗体检测情况** 2021 年 3 月 16 日至 2021 年 4 月 9 日 HIV 抗体反应性标本 15 份与随机抽取的 30 份非反应性标本同步进行 SARS-CoV-2 总抗体检测。对应 45 例献血者中, 男 40 例, 女 5 例, 年龄 21~57 岁。在 A1 试剂 HIV 抗体反应组和非反应组中, SARS-CoV-2 总抗体反应性结果差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 12.851, P < 0.01$ ), SARS-CoV-2 总抗体反应性结果与 HIV 抗体反应性(假阳性)结果呈正相关 ( $r = 0.515, P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 SARS-CoV-2 总抗体检测情况

HIV 抗体	SARS-CoV-2 总抗体 (%)		合计 (n)
	+	-	
反应性	13(86.67)	2(13.33)	15
非反应性	9(30.00)	21(70.00)	30

注: + 表示阳性, - 表示阴性。

**2.3 2017-2020 年 2 种 HIV 抗体 ELISA 试剂 ROC 曲线分析结果** 对 2017-2020 年 355 575 份 HIV ELISA 检测结果进行分析, HIV 抗体反应性 295 份, 其中 A1 试剂单反应性 136 份, B1 试剂单反应性 104 份, 双试剂反应性 55 份, 经 CDC 确证阳性 38 份。根据 ROC 曲线确定 HIV 抗体 ELISA 检测的临界值。见表 2。

表 2 2017-2020 年 2 种 HIV 抗体 ELISA 试剂 ROC 曲线分析结果

试剂	AUC	标准误	95%CI	约登指数	临界值(S/CO)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
A1	0.991	0.004	0.983~0.999	0.977	18.965	100.00	97.70
B1	0.989	0.005	0.979~0.999	0.977	15.760	100.00	97.70

### 3 讨 论

血液是 HIV 传播的重要途径,为最大限度保证血液安全,血液筛查实验室应选用能够检测出最弱反应性标本的高灵敏度试剂,尽可能防止漏检,但高灵敏度常意味着非特异性反应增多<sup>[3]</sup>,易造成假阳性结果。本研究显示,2021 年 3 月 16 日至 2021 年 4 月 9 日本实验室 ELISA 检测 HIV 抗体受 SARS-CoV-2 抗体的影响产生假阳性,提示实验室关注低 S/CO 值反应性结果对保证检测结果的准确性有一定参考意义。

ELISA 是献血者 HIV 筛查的常用方法,有研究证明 ELISA 检测 S/CO 值与确证结果具有相关性,随着 S/CO 值的上升,确证阳性率明显增加<sup>[4]</sup>。回顾本实验室 2017—2020 年 HIV ELISA 检测结果,灰区标本无确证阳性,与胡文佳等<sup>[5]</sup>结果一致,确证 HIV 阳性的均为双试剂反应性,单试剂反应性标本无确证阳性,双试剂或单试剂非反应性标本核酸检测均为阴性,与南昌等地区 ELISA 单试剂阳性标本假阳性比例较高<sup>[6]</sup>的情况相同。本研究中,A1 试剂 HIV 检测 15 份反应性结果的 S/CO 值(0.75~7.56)远小于临界值 18.965(2017—2020 年),且均为单试剂反应性,结合核酸检测与确证结果均判定为假阳性。

HIV 检测结果的假阳性将会造成血液资源的浪费,增加重复检测、疾控中心确认、献血者归队等工作量,降低实验室威信等。造成 HIV 抗体 ELISA 检测假阳性的原因可能有:(1)自身抗体、异嗜性抗体、人抗动物抗体及结合蛋白等内源性因素;(2)标本溶血、凝固不全或者保存时间过长<sup>[7]</sup>;(3)脂血、免疫交叉反应及基质效应甚至检测设备不同<sup>[8]</sup>。本实验室所有标本按照《血站技术操作规程》(2019 版)要求采用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)真空管,采集、留样过程操作规范无异常,2~8℃冷藏,72 h 内完成全部检测,检测设备运行正常,近期末发生故障、未进行重大维护校准,工作人员无新进或转岗,严格按试剂说明书操作,可排除人员、设备、试剂、质控品、水电、环境等外源性因素。献血者经过严格的健康征询,无类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、特发性血小板减少性紫癜、单核细胞增多症等病史,标本外观检查排除溶血、脂血、纤维蛋白析出、细菌污染等,乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、丙型肝炎病毒(HCV)抗体和梅毒螺旋体(TP)抗体检测结果均为阴性,丙氨酸氨基转移酶(ALT)均合格,基本排除常见自身抗体所致的交叉反应,以及血脂、溶血、黄疸、类风湿因子等内源性因素。本研究中 HIV 抗体假阳性比例为 0.17%(15/8 920),是 2020 年 0.02%(17/93 399)的 8.5 倍( $P < 0.01$ ),由于异嗜性抗体所致可能性较小。

机体在感染病毒后会发生免疫反应并产生 IgM、IgG、IgA 等特异性抗体,一般情况下,IgM 抗体在病毒感染早期,约在感染病毒后 1 周出现,但浓度相对较低、维持时间短、亲和性较低。IgG 抗体在病毒感染后 3 周出现,在血液循环中较长时间存在,且抗体初期会有一个持续增高的过程<sup>[9]</sup>。SARS-CoV-2 疫苗接种后产生抗体的原理与此类似,在 10 项研究中,受试者接种疫苗 28 d 内中和抗体几何平均滴度明显增加,血清转化率超过 80%<sup>[10]</sup>。2020 年 12 月 15 日中国正式开展重点人群接种工作,本研究对象来自南通首批 SARS-CoV-2 灭活疫苗(Vero 细胞)接种人群,参加无偿献血时接种间隔已超过 28 d,SARS-CoV-2 总抗体反应性比例为 46.67%(21/45)。HIV 抗体反应组和非反应组 SARS-CoV-2 总抗体反应性比例分别为 86.67%(13/15)和 30.00%(9/30),SARS-CoV-2 抗体反应性检测结果与 A1 试剂检测 HIV 抗体假阳性结果之间存在相关性( $r = 0.515$ ,  $P < 0.01$ )。

自身抗体可以由于交叉反应与包被在固相载体上的抗原形成非特异性的结合<sup>[11]</sup>,或者非特异性地吸附在反应孔上,在洗涤不彻底的情况下使底物显色导致假阳性的出现。SARS-CoV-2 是一种通过与血管紧张素转换酶 II (ACE2)受体结合感染细胞,产生细胞死亡和 ACE2 下调的呼吸道病毒,与失调的免疫反应一起,协调一种促炎、促血栓状态,导致呼吸道和多器官功能衰竭<sup>[12]</sup>。有研究表明,SARS-CoV-2 可侵犯造血细胞,通过生成自身抗体或免疫复合物等造成细胞损坏,血小板和其他具有相似抗原的血细胞也可能被抗血小板抗体和免疫复合物结合,引发免疫损伤<sup>[13]</sup>。谢毓滨等<sup>[14]</sup>研究显示,15 名 COVID-19 康复者血小板抗体筛查实验全部呈强阳性。LEI 等<sup>[15]</sup>研究表明,SARS-CoV-2 表面刺突蛋白(S 蛋白)本身就会破坏血管内皮细胞,使血管内皮细胞死亡,造成血管内膜炎。因此,SARS-CoV-2 疫苗接种后可能产生自身抗体,由于交叉反应导致本研究中 HIV 抗体的假阳性。本研究中 A1 试剂为 ELISA 3 代试剂,采用双抗原夹心法,酶标志物为特异性 HIV 抗体,可以同时检测 IgG、IgM 抗体,B1 试剂为 4 代试剂,在 3 代试剂基础上还包被了 P24 抗原,可以同时检测抗原和抗体,试剂稳定性强且产生的假阳性反应更少<sup>[3]</sup>,这可能造成了本研究中 A1 试剂反应性而 B1 试剂非反应性结果的差异。

本研究存在一定的局限性,为单中心研究,样本量较小,仅对 SARS-CoV-2 总抗体情况进行抽样检测,未对 IgG、IgM 进行鉴别和核酸确认,可能存在偏差,以后可以进一步完善包含多中心、大样本、更多检测项目的研究,为实验室提供借鉴。

综上所述, SARS-CoV-2 总抗体检测结果与 A1 试剂 HIV 抗体反应性结果之间存在相关性, SARS-CoV-2 疫苗接种后产生的抗体对部分 ELISA 试剂检测 HIV 抗体带来影响, 造成假阳性结果。采供血机构需要加强献血者健康征询, 区分无症状感染者与疫苗接种者, 排除高危人群, 妥善选择检测方法与试剂, 合理调整检测策略, 尽早进行 WB 确证或核酸检测, 在确保安全的前提下减少假阳性, 避免血液浪费和对献血者的不良影响。今后可以进一步研究疫苗接种是否对其他检测项目带来影响, 并探索其发生的机制。

参考文献

[1] 童轩. 南通新冠疫苗接种工作稳妥有序累计接种 92.46 万人[EB/OL]. (2021-04-25)[2022-01-14]. [http://www.js.xinhuanet.com/2021-04/25/c\\_1127373873.htm](http://www.js.xinhuanet.com/2021-04/25/c_1127373873.htm).

[2] 国家卫生健康委办公厅, 中央军委后勤保障部卫生局. 关于印发血站新冠肺炎疫情常态化防控工作指引的通知(国卫办医函〔2021〕155 号)[EB/OL]. (2021-03-25)[2022-01-14]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=5c2343b5636e4f0f9c7a6f64d2559584>.

[3] 陈瑜, 葛红卫, 王瑞, 等. 京津冀血站实验室抗-HIV 检测复检符合率分析[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(4): 307-311.

[4] 陈明军, 金新莉, 李晓辉, 等. 三代和四代 HIV 酶免试剂对无偿献血和血清盘标本的检测结果对比分析[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(8): 772-775.

[5] 胡文佳, 王亚武, 冯晨晨, 等. 献血者 HIV ELISA 反应性标本的结果分析及其灰区设置的探讨[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(12): 1337-1340.

[6] 樊璐. 2012—2019 年南昌地区无偿献血者 HIV 初筛和确证结果分析[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(12): 1286-

1289.

[7] 杨娜, 陈国强, 邱雪平, 等. 新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体 4 种不同检测试剂的临床应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(2): 137-141.

[8] 袁梦娇, 王蓓丽, 潘柏申, 等. 新型冠状病毒抗体检测及中和性抗体免疫治疗研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(3): 265-269.

[9] 邹明园, 吴国球. 抗原交叉反应对新型冠状病毒血液特异性抗体检测的影响[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(3): 161-163.

[10] 邢凯, 涂晓燕, 刘苗, 等. COVID-19 疫苗的有效性和安全性的系统评价[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(3): 221-228.

[11] 何君, 吴学春, 邢艳. 探讨溶血、乳糜血、自身抗体对 HIV 抗体初筛结果的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(1): 54-57.

[12] TAKANO A M, ZHU N, ZHANG D, et al. Pulmonary pathology of infection by SARS-CoV-2, what we have learnt through post-mortem studies and pathophysiological considerations[J]. Proc Singap Healthc, 2021, 30(2): 152-158.

[13] 杨默, 韩锦伦, 李桂霞, 等. SARS 冠状病毒对血液系统的影响及可能的机制[J]. 中国实验血液学杂志, 2003, 11(3): 217-221.

[14] 谢毓滨, 邹彬彬, 陈东, 等. 新冠恢复期血浆拟捐献者健康评估及抗体水平分析[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(4): 343-348.

[15] LEI Y, ZHANG J, SCHIAVON C R, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2[J]. Circ Res, 2021, 128(9): 1323-1326.

(收稿日期: 2021-07-05 修回日期: 2022-02-09)

(上接第 1359 页)

[11] 魏锋, 宫小慧, 董海涛, 等. 血清降钙素原水平对严重脓毒症患者病情及预后价值分析[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1): 69-88.

[12] 伍尚炜. 早期连续肾脏替代疗法预防老年严重脓毒症患者发生急性呼吸窘迫综合征的临床价值分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(29): 23-25.

[13] 邹蕾, 黄志远, 高燕, 等. 连续低效每日血液透析滤过联合血液灌流对严重脓毒症患者炎性应激和肾功能及微循环的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(10): 1543-1547.

[14] 张爱园, 黄中伟. 严重脓毒症患者高呼气末正压肺复张对其呼吸力学和血流动力学的影响[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6): 988-991.

[15] 尹燕燕, 董秉生, 姜利. 降钙素原联合血乳酸水平预测脓毒症休克患者预后[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6): 600-604.

[16] 王青. 血乳酸, 降钙素原和肌钙蛋白 I 联合检测对脓毒症临床预后的评估价值[J]. 山东医药, 2019, 59(8): 67-69.

[17] 张燕, 王伟红. 降钙素原, 肝素结合蛋白和血乳酸联合检测在脓毒症诊断中价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2223-2225.

[18] 朱长亮, 龙洁. 连续性血液净化对严重脓毒症患者血流动力学, 炎症因子及免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(5): 513-516.

[19] 尹小君. 血清降钙素原, 超敏 C 反应蛋白和血乳酸检测对脓毒症患者的诊断价值[J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(4): 582-584.

[20] 高守君, 吴艺, 高敏, 等. 血乳酸和乳酸清除率对严重脓毒症患者预后的评估价值[J]. 海南医学, 2018, 29(12): 1642-1644.

(收稿日期: 2021-06-29 修回日期: 2022-02-19)