

论 著  
(临床研究)

## 输血前患者传染病检测为弱阳性结果的准确性探讨

王 伟,袁 君,李 娜,黄雪莲,范许洲,栾建凤

**【摘要】 目的** 探讨酶联免疫吸附试验(ELISA)检测输血前患者传染病四项(HBsAg、抗-HCV、抗-TP、抗-HIV)为弱阳性结果的准确性。**方法** 对东部战区总医院输血医学科 142 份传染病四项弱阳性标本,分别用中和实验对 HBsAg 和免疫印迹实验对抗-HCV、抗-HIV、抗-TP 进行确证检测,并回顾性跟踪统计一段时间内 166 例初次检测为弱反应性患者的 ELISA 复查结果。**结果** 传染病四项标本 ELISA 方法检测的样本值与临界值(Sample/cut off, S/CO)的比值在 1.0~3.0 之间,其阴性率分别为 41.67%、93.33%、85.71%、20.00%;S/CO 值在 3.0~5.0 之间,其阴性率分别为 13.33%、83.33%、100.00%、0.00%;S/CO 值 5.0~7.0 以上,其阴性率分别为 8.33%、75.00%、100.00%、0.00%。166 例为弱反应性的标本用 ELISA 复查后,传染病四项转阴率分别为 11.62%、55.56%、100.00%、16.67%。**结论** 传染病四项检测结果为弱阳存在很大比例假阳性率,且随着 S/CO 值的增高,假阳性比例逐渐减少且跟踪复查患者的转阴率也明显下降。

**【关键词】** 传染病四项;中和试验;免疫印迹法;弱反应性;复查

**【中图分类号】** R446.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)05-0471-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.05.005

## Discussion on the accuracy of weak positive results of infectious disease detection in patients before blood transfusion

WANG Wei, YUAN Jun, LI Na, HUANG Xue-lian, FAN Xu-zhou, LUAN Jian-feng

(Department of Blood Transfusion Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the accuracy of the results of weak-positive specimens of infectious disease test (HBsAg, anti-HCV, anti-TP, anti-HIV) in patients before blood transfusion. **Methods** A total of 142 weak-positive specimens of four tests for infectious diseases in the Blood Transfusion Department of the Eastern Theater General Hospital were investigated by neutralizing experiments with HBsAg and western blotting with anti-HCV, anti-HIV and anti-TP, and retrospectively count the ELISA test results of 166 cases of weakly reactive patients tested for the first time in a period of time. **Results** The ELISA assay for specimens of four tests for infectious diseases detected S/CO values between 1.0 and 3.0, and the negative rates were 41.67%, 93.33%, 85.71%, 20%, respectively. The S/CO value was between 3.0 and 5.0, and the negative rates were 13.33%, 83.33%, 100.00%, 0.00%, respectively. And the S/CO values were 5.0-7.0, the negative rates were 8.33%, 75.00%, 100.00%, and 0%, respectively. The negative conversion rates of 166 cases followed up for review were 11.62%, 55.56%, 100.00%, and 16.67%, respectively. **Conclusion** The results of four tests for infectious diseases have a large proportion of false positives in weak-positive, and with the increase of S/CO value, the proportion of false positives gradually decreases and the rate of negative conversion of patients who follow the review is also significantly decreased.

**【Key words】** four tests for infectious diseases; neutralization test; western blot; weak reactivity; review

基金项目:全军重大课题(ANJ13J001)

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)  
输血医学科(王 伟、袁 君、李 娜、黄雪莲、范许洲、栾建凤)

通信作者:栾建凤, E-mail:luanjf1003@126.com

## 0 引 言

输血作为临床治疗的重要方法,在挽救患者生命的同时,也会引起许多输血不良反应,而输血相关传染病传播更是危害输血安全的严重不良反应

之一<sup>[1-2]</sup>。2000 年我国卫生部颁布《临床输血技术规范》中规定,查清患者输血前有无感染常见的血液传染性疾病,其中包括乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病以及梅毒<sup>[3]</sup>。ELISA 因其通量大、自动化程度高、特异性强、易于标准化等优点,在输血前传染病检测中广泛使用,但在日常工作中,常出现一定比例的弱反应性结果<sup>[4]</sup>。有研究报道,ELISA 检测存在一定比例的假阳性,而检测值在弱反应区与灰区可能出现更高的假阳性结果<sup>[5]</sup>。假阳性的结果不仅给患者带来不必要的治疗,且容易产生因输血治疗引起的医疗纠纷。为了防止假阳性的结果,本研究对我院输血前传染病四项,即乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、丙型肝炎病毒抗体(抗-HCV)、人免疫缺陷病毒抗体(抗-HIV)及梅毒螺旋体抗体(抗-TP),ELISA 检测呈弱反应性标本分别进行复检和阳性确证实验,并回顾性跟踪统计一段时间内初次检测为弱反应性患者的 ELISA 复查结果,旨在确证不同反应值区间弱阳性结果的准确性,保证临床输血安全。

## 1 资料与方法

**1.1 临床标本** 收集 2018 年 11 月至 2019 年 2 月我院住院患者传染病四项弱反应性标本共 142 份,其中 HBsAg 39 份,抗-HCV 35 份,抗-HIV 32 份,抗-TP 36 份。统计 ELISA 检测的样本值与临界值(Sample/cut off, S/CO)的比值,以及对应确证实验结果。

**1.2 试剂与仪器** ELISA 检测试剂包括乙肝表面抗原试剂盒:英科新创(2019025105)、北京金豪(20190400402);丙型肝炎抗体试剂盒:英科新创(2019015802)、北京金豪(20190300501);人类免疫缺陷病毒(HIV1/2)抗原抗体检测试剂盒:英科新创(2019036606)、北京万泰(H20190303);梅毒抗体检测试剂盒:英科新创(2019027506)、北京金豪(20190100101)。STAR 全自动加样仪(瑞士 HAMILTON), FAME24/32 全自动酶免分析系统(瑞士 HAMILTON)。所有试剂均为经检验合格且在有效期内使用;所有仪器设备均按要求进行维护保养,并确保能够正常工作。

**1.3 确证方法** 分别用中和实验对 HBsAg 和免疫印迹实验对抗-HCV、抗-HIV、抗-TP 进行确证检测。HBV 检测:采用珠海丽珠公司 HBsAg 中和试剂盒(2018071312),计算其抑制率,>50%为阳性,对照样本的光密度(optical density, OD) < 2.0 且抑制率 <

50%为阴性;抗-HCV:采用北京万泰生物药业股份有限公司的丙型肝炎病毒抗体确证试剂盒-重组免疫印迹法(RC20190301L),通过显色条带判定;抗-HIV 检测:由南京市疾控中心提供确证结果;抗-TP 检测:采用北京欧蒙生物技术有限公司的抗梅毒螺旋体抗体 IgM 检测-免疫印迹法(western blot, WB)试剂盒(D181113AA),通过显色条带判定。

**1.4 ELISA 复查标本** 回顾性统计我院 2016 年 3 月至 2019 年 2 月传染病四项检测为弱阳性的标本,即 S/CO 小于 7 设为统计目标,设定时间内复查 S/CO 值下降至 1 以下则纳入转阴患者,复查 S/CO 值上升至大于 7 则纳入转阳患者,共计 166 例标本符合本次统计标准。

**1.5 统计学分析** 采用 GraphPad Prism 5.0 统计软件处理数据。计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 确证实验结果** HBsAg:39 例标本中,31 例为确认阳性,8 例标本为阴性(20.51%)。抗-HCV:35 例标本中,1 例标本确证为阳性,4 例标本为不确定,30 例标本为阴性(85.71%)。抗-HIV:32 例标本中,2 例为不确定,其余 30 例均为阴性(93.75%)。抗-TP:共 36 例标本,31 例为阳性,2 例为不确定,3 例为阴性(8.33%),各组间阴性率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 传染病四项弱反应性标本确证实验的阴性率比较[n(%)]

标本	n	阳性	阴性	不确定
HBsAg				
S/CO 值 1.0~3.0	12	7(58.33)	5(41.67)	0
S/CO 值 3.0~5.0	15	13(86.67)	2(13.33)	0
S/CO 值 5.0~7.0	12	11(91.67)	1(8.33)	0
小计	39	31(79.99)	8(20.51)	0
抗-HCV				
S/CO 值 1.0~3.0	15	0	14(93.33)	1(6.67)
S/CO 值 3.0~5.0	12	0	10(83.33)	2(16.67)
S/CO 值 5.0~7.0	8	1(12.50)	6(75.00)	1(12.50)
小计	35	1(2.86)	30(85.71)	4(11.43)
抗-HIV				
S/CO 值 1.0~3.0	14	0	12(85.71)	2(14.29)
S/CO 值 3.0~5.0	9	0	9(100.00)	0
S/CO 值 5.0~7.0	9	0	9(100.00)	0
小计	32	0	30(93.75)	2(6.25)
抗-TP				
S/CO 值 1.0~3.0	15	11(73.33)	3(20.00)	1(6.67)
S/CO 值 3.0~5.0	12	11(91.67)	0	1(8.33)
S/CO 值 5.0~7.0	9	9(100.00)	0	0
小计	36	31(86.11)	3(8.33)	2(5.56)

**2.2 跟踪患者复查结果** HBsAg、抗-HCV、抗-HIV 及抗-TP 转阴率分别为 11.62%、55.56%、100.00%、16.67%。其中抗-HCV 和抗-HIV 的转阴率高于 HBsAg 和抗-TP 的转阴率,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 166 例传染病四项弱阳性回访情况统计 [ $n$ (%) ]

ELISA 弱阳性结果	回访总数	转阴	转阳	保持不变
HBsAg	43	5(11.62) *#	11(25.58)	27(62.79)
抗-HCV	99	55(55.56)	9(9.09)	35(35.35)
抗-HIV	12	12(100.00)	0(0)	0(0)
抗-TP	12	2(16.67) *#	5(41.67)	5(41.67)
总计	166	74(44.58)	25(15.06)	67(40.36)

与抗-HCV 转阴率比较, \*  $P < 0.05$ ; 抗-HIV 转阴率比较, #  $P < 0.05$

3 讨 论

HBs Ag 是 HBV 病毒包膜的主要蛋白,也是 HBV 感染的主要血清学标志物<sup>[6]</sup>。HBsAg 是国家规定的血站系统常规筛查献血者的必检项目之一,ELISA 法是目前实验室检测 HBs Ag 的最常用方法,本研究中 S/CO 值在 1.0~3.0、3.0~5.0、5.0~8.0 之间假阳性率分别为 41.67%、13.33%、8.33%,随着 S/CO 值增大,确证为假阳性比例明显下降,但差异无统计学意义。ELISA 试剂的特异性和敏感性决定了检测结果检测结果的准确性。不同厂家 ELISA 试剂检测结果假阳性率存在差异,其中假阳性率最高可至 4.6%,且经中和实验确证发现假阳性标本的 S/CO 值全部处于 1~9 区间<sup>[7]</sup>。这提示了 ELISA 检测 HBsAg 的 S/CO 值小于 9 时,会出现一定比率假阳性结果,本研究进一步证明 ELISA 的 S/CO 值越低,假阳性率则越高。

抗-HCV 筛查试验是最早用于实验室诊断的方法,在不同的 HCV 感染流行人群中会出现不同程度的假阳性。血站多采用两遍 ELISA 法检测抗-HCV,其反应性样本确证率为 30%左右,而单试剂阳性标本确证更低<sup>[8]</sup>。有研究显示,ELISA 检测抗-HCV 的 S/CO 值大于 1.0 而小于 5.2 处于弱阳性时,存在很高的假阳性率,要进一步使用特异性更强的补充实验确证<sup>[9]</sup>。本研究确证试验显示当 S/CO 值在 1.0~7.0 时假阳性率高达 85.71%,与之前研究结果相符。

抗-HIV 检测是目前诊断受检者是否感染 HIV

的主要依据。作为检测抗-HIV 的主要初筛实验,ELISA 容易受到患者自身免疫性疾病、血液透析、疫苗接种、怀孕等因素影响而产生假阳性的现象<sup>[10-12]</sup>。殷红莲等<sup>[13]</sup>研究发现 87 例 HIV 筛查阳性标本中共 71 例确证阳性,且 S/CO 值均大于 9.0, S/CO 值越高其阳性确证率则越高。本研究中利用确证方法验证了 32 例 S/CO 值在 1.0~7.0 之间的弱反应性标本后,共 2 例为不确定,其余确认后均为阴性结果,与报道一致。

梅毒诊断主要依赖血清学检测,采用 ELISA 检测血清中梅毒特异性抗体。由于患者生理病理状态不同,梅毒检测的 ELISA 试验也存在假阳性的现象<sup>[14-15]</sup>。有研究发现,恶性肿瘤患者、老年人等人群中体内梅毒特异性抗体假阳性率偏高,可能体内存在与梅毒螺旋体抗体存在相似表位的免疫球蛋白等,造成的交叉反应有关<sup>[16]</sup>。有文章显示梅毒螺旋体颗粒凝集试验 (treponema pallidum particle agglutination, TPPA) 虽然为梅毒螺旋抗体确证实验,但也存在一定漏检比例<sup>[17]</sup>,因此本研究采用了特异性更强的 WB 法对弱反应性标本再次复检,结果显示在低 S/CO 值区间确实存在一定假阳性率。

为了进一步确证弱阳性标本结果的准确性,回顾性统计 2016 年 3 月至 2019 年 2 月我院 166 例弱阳性标本的复查结果显示,抗-HIV 与抗-TP 转阴率分别为 100% 和 16.67%,与本实验中阴性率 93.75% 和 8.33% 基本一致,而 HBsAg 与抗-HCV 转阴率分别为 11.62% 和 55.5%,低于本实验阴性率 20.51% 和 85.71%,我们注意到回访的患者仍较多的处于弱反应性状态,猜测这可能与患者体内非特异性物质的干扰有关,处于弱反应性的患者可能仍存在一定比例假阳性结果,需继续追踪调查。

综上,目前 ELISA 仍是实验室最常规的筛查检测方法,而 ELISA 检测的反应结果容易受到交叉反应、免疫因素等多种因素的干扰。在传染病四项检测中常出现弱反应性的结果,而弱阳性这一检测结果尚未有明确定义,刘晓华等<sup>[18]</sup>将 ELISA 检测 HBsAg 的 S/CO 结果在 0.7~5.0 之间的标本纳入弱反应性标本研究;Xu 等<sup>[8]</sup>认为 ELISA 检测 HBsAg S/CO 值小于 9.0 时视为弱反应性标本;也有文章认为 S/CO 值在 0.1~2.0 之间为弱反应结果<sup>[19]</sup>。对于弱反应性的标本其判定和处理方法也存在不同意见,如美国疾病预防控制中心指出第三代 HCV ELISA 试剂 95% 阳性预测



值为  $S/CO > 3.8$ , 只有在重复检测结果  $S/CO > 3.8$  的情况下才能报告抗-HCV 阳性<sup>[20]</sup>。国产试剂的判定尚无统一标准, Wu 等<sup>[21]</sup>对中国人群调查研究显示万泰试剂 ELISA 检测抗-HCV 最佳临界值  $S/CO$  值为 5, 而任芙蓉等<sup>[22]</sup>对无偿献血人群中研究显示万泰试剂 ELISA 检测抗-HCV 最佳临界值  $S/CO$  值为 14。这提示不同人群、地域、HCV 基因类型和试剂种类会造成最佳临界值不一致, 本实验提示  $S/CO$  值小于 7 时仍存在很高比例假阳性标本, 临界  $S/CO$  值不可盲目套用, 实验室应摸索并设立适合特异性检出传染病四项的  $S/CO$  值。

国内研究大多关注对灰区结果的标准设置, 目的是减少假阴性标本的漏检, 但是针对弱阳性这一标本群体报道较少, 由于条件、人员限制, 大多数实验室并没有开展确证实验, 传染病四项的检测结果显示判定存在误差尤其对于传染病四项检测呈弱反应性标本, 假阳性率更高, 不同范围  $S/CO$  值假阳性率差异性较大, 且尚无明确的临界  $S/CO$  值可以参照, 假阳性的误报应当引起医务人员重视, 针对此类弱反应性标本, 笔者建议: ①有条件的情况下考虑追加阳性确证实验, 既能够防止灰区及弱阳性标本的漏检, 也可以判定弱阳性标本是否为假阳性, 提高检测准确性; ②实验室应结合当地患者情况及试剂特异性设立合理有效的  $S/CO$  临界值, 本研究表明若完全按照  $S/CO$  大于 1 即判定为阳性结果, 则不可避免造成假阳性结果的误判; ③对于患者传染病弱反应性的结果, 若无条件开展确证实验, 检验人员应做好临床沟通, 与患者及家属解释, 必要时可追踪患者并提醒患者复查结果, 避免因假阳性结果带来的医疗纠纷。

#### 【参考文献】

- [1] 符小玲, 徐春柳, 蔡兴权, 等. 输血前检查受血者传染性感染指标及临床意义分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(16): 2498-2501.
- [2] Uchida S, Satake M, Kurisu A, et al. Incidence rates of hepatitis C virus infection among blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort study [J]. *Transfusion*, 2018, 58(12): 2880-2885.
- [3] 沈国栋, 谭伟龙. 新型冠状病毒肺炎流行期间军队医疗机构面临的采供血和输血风险与安全防护[J]. 东南国防医药, 2020, 22(4): 342-345.
- [4] 陈 鹏, 蔡 玲, 孔令芸. 临床输血技术规范研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(10): 1872.
- [5] 范许洲, 王 伟, 杨晓丽, 等. 2008-2017 年驻苏皖部队无偿献血者检测结果分析[J]. 东南国防医药, 2019, 21(5): 555-557.
- [6] 丁卫平, 李 晶. 人抗鼠抗体干扰导致献血者 HBsAg、HIV 酶免检测假阳性 1 例[J]. 临床输血与检验, 2017, 19(4): 404-405.
- [7] 唐慧娴, 王长军, 张 琪. CRISPR/Cas9 技术用于清除乙型肝炎病毒的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(8): 865-868.
- [8] Xu WZ, Li Y, Wu Q, et al. Brief Communication: Comparison the Diagnostic Performance of Four HBsAg ELISA Kits [J]. *J Clin Lab Anal*, 2013, 27(4): 294-296.
- [9] 邹林枫, 曾劲峰, 孙元璋, 等. 化学发光微粒子免疫测定技术对低风险人群 HCV 感染确证的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10): 1301-1303.
- [10] 贺 鹏, 喻 晶. HBV 感染肝癌患者伴 HIV 抗体不确定结果 1 例[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(8): 891-892.
- [11] 马仲慧, 陈 兵, 常 浩, 等. 非 HIV 感染者蛋白印迹试验不确定及假阳性结果的原因[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(6): 571-574.
- [12] 黄秋芳, 潘海西, 栾 苑, 等. 南宁市无偿献血人群 HIV 抗体初筛有反应确认结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(22): 2708-2710.
- [13] 殷红莲, 汤国宁, 韦启飞, 等. 27 864 例 HIV 抗体筛查结果及阳性标本确诊结果分析[J]. 中国社区医师, 2019, 35(22): 108-109.
- [14] 张瑞芳, 高丽华, 董宇青, 等. 对比分析不同梅毒检验方法在梅毒螺旋体检测中的临床效果[J]. 中国性科学, 2016, 25(5): 90-92.
- [15] 李 楠, 孙萍萍, 王 翠, 等. 3 种血清学特异性抗体检测在梅毒螺旋体检测中的比较研究[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(1): 64-66.
- [16] 张文静. 基于血清学的梅毒假阳性的相关因素检验研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(10): 1362-1367.
- [17] 莫艳萍. 免疫印迹法和 TPPA 在献血者梅毒确认方法中比较[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2015, 28(3): 536-538.
- [18] 刘晓华, 林月好, 李 纯, 等. ELISA 与 ECLIA 对 HBsAg 弱反应性标本检测的比较[J]. 临床医学工程, 2011, 18(10): 1544-1546.
- [19] 胡晓玲, 汪新民. 输血前检查 HBsAg 弱阳性结果分析[J]. 临床输血与检验, 2016, 18(2): 180.
- [20] Morti M, Pieretti B, Masucci A, et al. Role of signal-to-cutoff ratios in hepatitis C virus antibody detection [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, 19(8): 1329-1331.
- [21] Wu SJ, Liu Y, Cheng L. Clinical evaluation of the signal-to-cutoff ratios of hepatitis C virus antibody screening tests used in China [J]. *J Med Virol*, 2011, 83(11): 1930-1937.
- [22] 任芙蓉, 龚晓燕, 李京京, 等. 献血员丙型肝炎病毒抗体酶免疫法检测试剂的测量值与其真阳性的相关性[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(4): 27-30.

(收稿日期: 2021-01-06; 修回日期: 2021-02-22)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一超)