



苏州市立医院
SUZHOU MUNICIPAL HOSPITAL
南京医科大学附属苏州医院
THE AFFILIATED SUZHOU HOSPITAL OF NANJING MEDICAL UNIVERSITY

传染病筛查技术在母婴阻断中 应用与挑战

钟桥

苏州市立医院

主要内容



①

母婴阻断的意义

②

乙型肝炎病毒检测

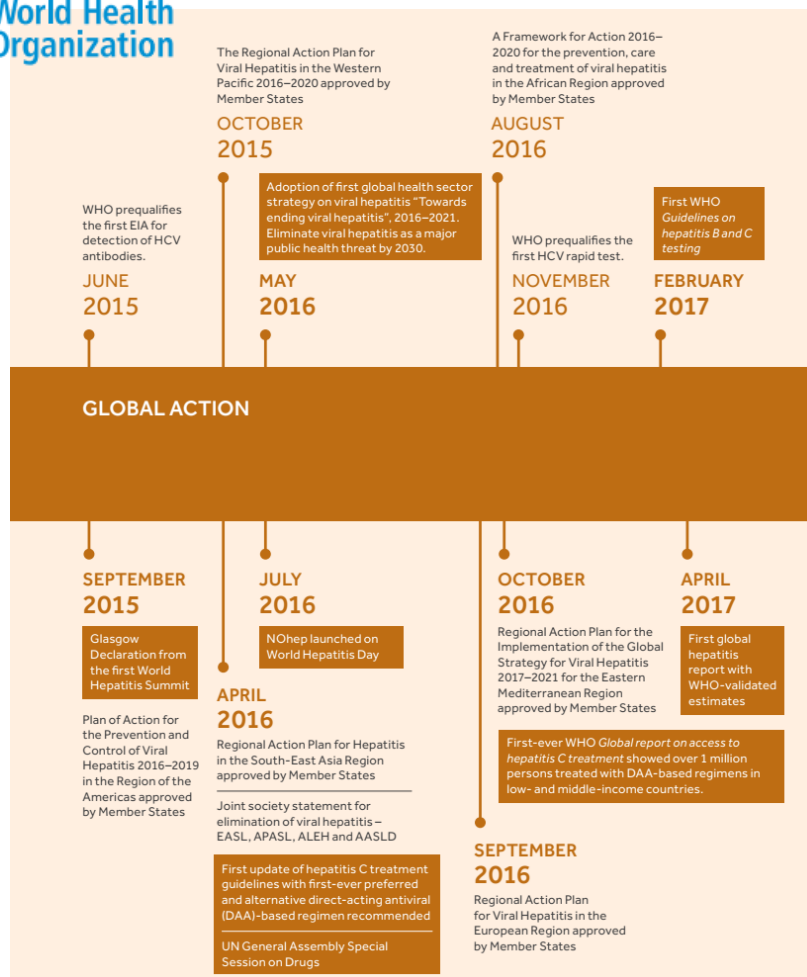
③

丙型肝炎病毒检测

④

梅毒螺旋体检测

全球既定目标-消除病毒性肝炎公共卫生威胁



具体指标

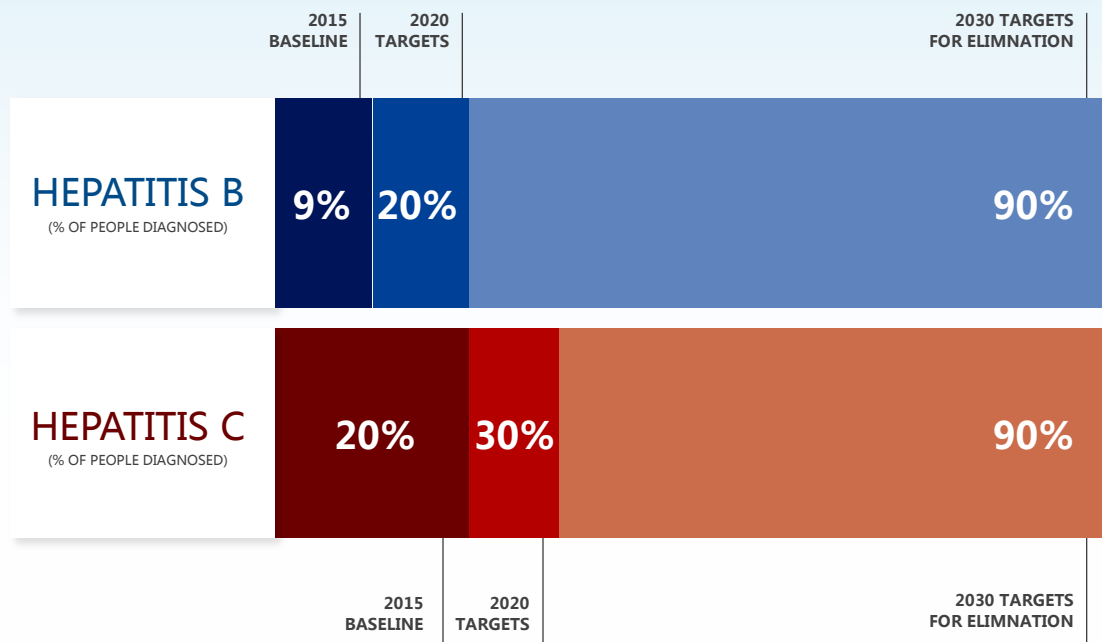
◆新发感染率降低**90%**，病死率降低**65%**

◆**90%**以上的感染者得到诊断，**80%**以上确诊患者得到治疗

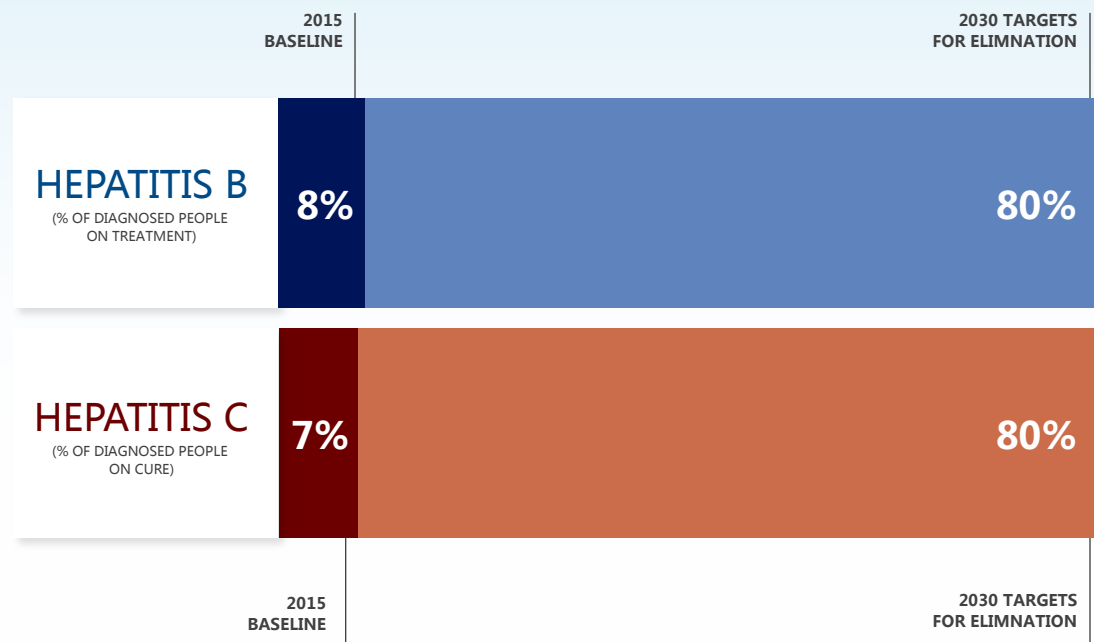
世界卫生组织2030计划

仍需努力-厘清现实与目标之间的差距

TESTING GAP

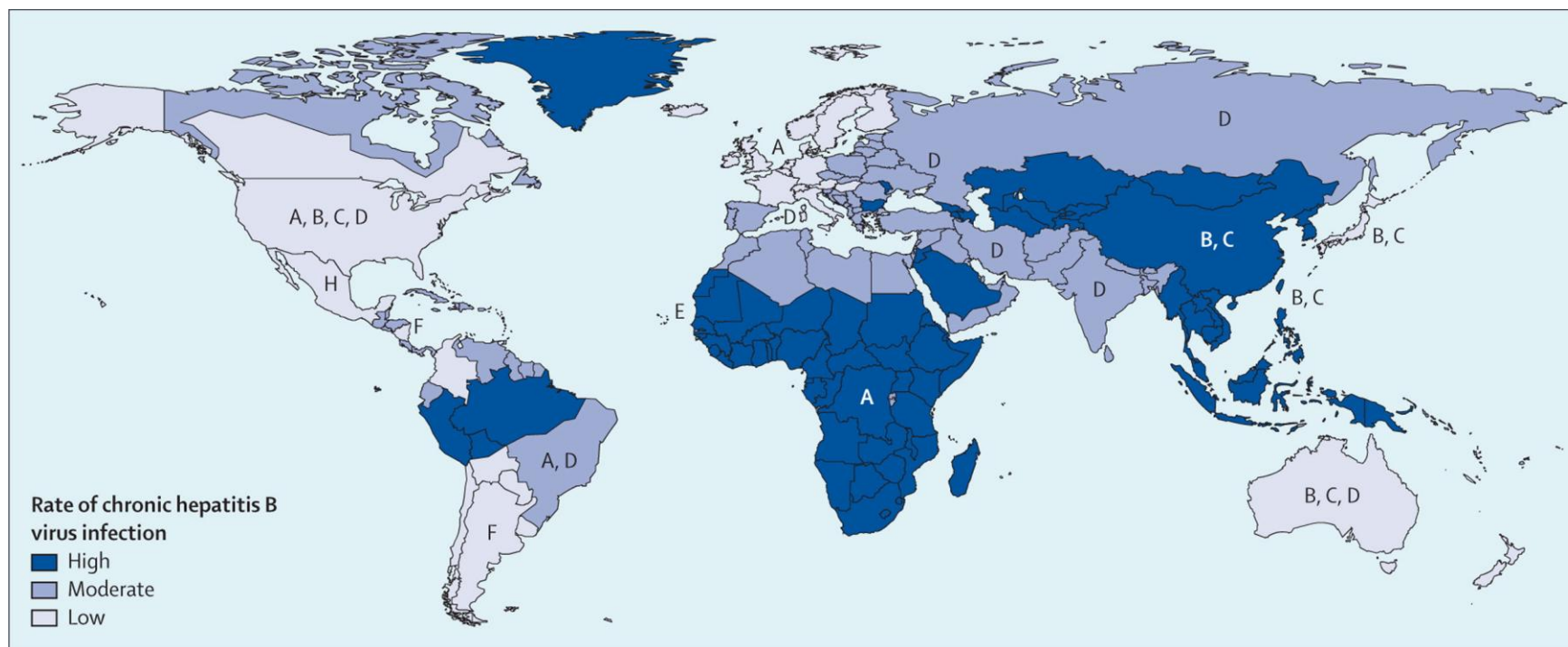


TREATMENT GAP



数据显示，中国慢性乙型肝炎诊断率仅为19%，抗病毒治疗率仅为11%；丙肝感染者仅22%得到有效诊断，年治疗率为2%

母婴阻断-减少新发感染的重要性



◆ 2016年估计有**8600万**慢性乙肝感染者，约**2800万例**需要实施抗病毒治疗

◆ 每年约**100万例**HBsAg阳性孕妇需要生育，其中约**26万例**HBeAg阳性

中国贡献-我国病毒性肝炎防治指南

中华传染病杂志 2023 年 1 月第 41 卷第 1 期 Chin J Infect Dis, January 2023, Vol. 41, No. 1

- 3 -

· 共识与指南 ·

慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)

中华医学会肝病学会 中华医学会感染病学分会

通信作者: 尤红, 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050, Email: youhongliver@ccmu.edu.cn; 王福生, 解放军总医院第五医学中心, 北京 100039, Email: fswang302@163.com; 李太生, 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730, Email: litsh@263.net

【摘要】 为了规范和更新慢性乙型肝炎的预防、诊断和抗病毒治疗, 实现世界卫生组织提出的“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”目标, 中华医学会肝病学会和感染病学分会于 2022 年组织国内有关专家, 以国内外慢性乙型肝炎病毒感染的基础和临床研究进展为依据, 结合我国的实际情况, 更新形成了《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》。以更广泛进行筛查、更积极预防和抗病毒治疗为原则, 为慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗提供重要依据。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 治疗; 预防; 指南

DOI: 10. 3760/cma. j. cn311365-20230220-00050 中图分类号: R512. 6 + 2

· 共识与指南 ·

丙型肝炎防治指南(2022 年版)

中华医学会肝病学会 中华医学会感染病学分会

通信作者: 魏来, 清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰疾病中心, 北京 102218, Email: weilai@mail. tsinghua. edu. cn; 徐小元, 北京大学第一医院感染疾病科, 北京 100034, Email: xiaoyuanxu6@163.com; 李太生, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科, 北京 100730, Email: litsh@263.net

【摘要】 为了规范和更新丙型肝炎的预防、诊断和抗病毒治疗, 实现世界卫生组织提出的“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生威胁”的目标, 中华医学会肝病学会和感染病学分会于 2019 年组织国内有关专家, 以国内外丙型肝炎病毒感染的基础和临床研究进展为依据, 结合现阶段我国的实际情况, 更新形成了《丙型肝炎防治指南(2019 年版)》, 为丙型肝炎的预防、诊断和治疗提供了重要依据。2019 年年底以来, 丙型肝炎的筛查及管理策略有进一步的更新, 越来越多的直接抗病毒药物, 特别是包括国产企业研发、生产在内的泛基因型方案纳入国家基本医疗保险目录, 药物价格可及性明显增加, 中华医学会肝病学会和感染病学分会于 2022 年组织国内有关专家对筛查及治疗的推荐意见进行再次更新。

【关键词】 丙型肝炎; 治疗; 预防; 指南

DOI: 10. 3760/cma. j. cn311365-20230217-00045 中图分类号: R512. 6 + 3

扩大CHB治疗的策略--基本达到“Treat All”

	Chinese guidelines	East Asia expert opinion	U.S. treatment algorithm	U.S. expert panel	Test-and-treat-all strategy	'Opt-out' strategy	Treat all strategy
HBsAg-positive					Treat		
Non-cirrhotic, HBV DNA \geq 2000 IU/mL, elevated ALT	Treat	Treat	Treat	Treat	Treat	Treat	Treat
Non-cirrhotic, HBV DNA \geq 2000 IU/mL, normal ALT					Treat	Treat	Treat
Non-cirrhotic, HBV DNA $>$ 2000 IU/mL and age $>$ 30 years	Treat			Treat	Treat	Treat	Treat
Non-cirrhotic, HBeAg-positive, HBV DNA \geq 2000 IU/mL, normal ALT, risk factors for HCC development	Treat		Treat		Treat	Treat	Treat
Non-cirrhotic, HBeAg-negative, HBV DNA \geq 2000 IU/mL, normal ALT, fibrosis	Treat		Treat		Treat	Treat	Treat
Non-cirrhotic, HBV DNA \geq 2000 IU/mL, normal ALT, \geq F2 fibrosis and/or \geq A2 necroinflammation	Treat	Treat	Treat		Treat	Treat	Treat
Non-cirrhotic, HBV DNA \geq 2000 IU/mL, normal ALT, family history of cirrhosis or HCC, extrahepatic manifestations or age $>$ 40 years	Treat	Treat	Treat		Treat	Treat	Treat
Cirrhotic (detectable HBV DNA, any ALT)	Treat	Treat	Treat	Treat	Treat	Treat	Treat
Cirrhotic (any HBV DNA or ALT)	Treat		Treat		Treat	Treat	Treat

主要策略-我国HBV母婴阻断

- 对孕妇进行HBsAg筛查
- 对HBsAg**阳性**母亲的新生儿出生12h内接种HepB和HBIG，然后完成全程乙肝疫苗免疫；对HBsAg**阴性**母亲的新生儿出生12h内接种HepB，然后完成全程乙肝疫苗免疫
- 仅对HBV DNA高载量的孕妇实施抗病毒预防
- 对母亲HBsAg阳性的新生儿进行接种后监测并评价阻断效果

实施母婴阻断是从根本上消除HBV慢性感染的**关键**

主要成就-我国乙肝疫苗接种与流行率

表 1 中国 1979—2017 年乙肝疫苗接种率和 HBsAg 携带率

年份	TBD 接种率 (%)	HepB3 接种率 (%)	当年出生人群 HBsAg 携带率 (%)	当年全人群估算 HBsAg 携带率 (%)	重要时间 节点及事件
1979			9.55	8.75	第一次全国血清学调查
1985		17.71	6.39		我国批准乙肝血源疫苗
1992	23.50	30.00	4.78	9.75	第二次全国血清学调查；乙肝疫苗纳入国家免疫规划管理
2001	61.00	83.00	1.64		乙肝疫苗纳入国家免疫规划
2002	67.50	84.30	1.30		乙肝疫苗免费
2005	81.90	93.40	0.90		免费接种乙肝疫苗
2006	76.11	91.36	0.81	7.18	第三次全国血清学调查
2010	88.27	93.40	0.57		母婴阻断三病整合试点
2014	95.00	96.50		6.50	第四次全国血清学调查
2015	95.60	97.60			母婴阻断三病全国覆盖
2016	96.00	99.00		6.10	WHO 战略规划发布
2017	95.96	99.53			全球病毒性肝炎报告

注：数据来源于 1979、1992、2006 和 2014 年全国血清流行病学调查和 WHO JRF 报表。

2014年中国CDC调查结果显示：我国1-29岁人群HBsAg阳性率为2.94%，5岁以下儿童为0.32%。

主要成就-我国乙肝疫苗接种与流行率

表 2 乙肝疫苗接种史不同的儿童 HBsAg 携带率比较

疫苗接种史	2006 年			2014 年		
	调查人数	HBsAg 阳性人数	HBsAg 携带率 (%)	调查人数	HBsAg 阳性人数	HBsAg 携带率 (%)
及时	12 191	93	0.67	11 313	37	0.25
不及时	3 284	50	1.13	1 274	10	0.89
未接种	481	20	5.57	37	1	9.28
不详	420	14	3.22	41	0	—
合计	16 376	177	0.96	12 665	48	0.32

出生后及时接种HepB的儿童，HBsAg携带率显著低于未及时/未接种人群

常见传染病筛查技术的应用

2000年以来

运用酶免方法进行术前、输血前乙肝、丙肝、艾滋、梅毒筛查

2010年以来

采供血机构血液核酸检测

2015年

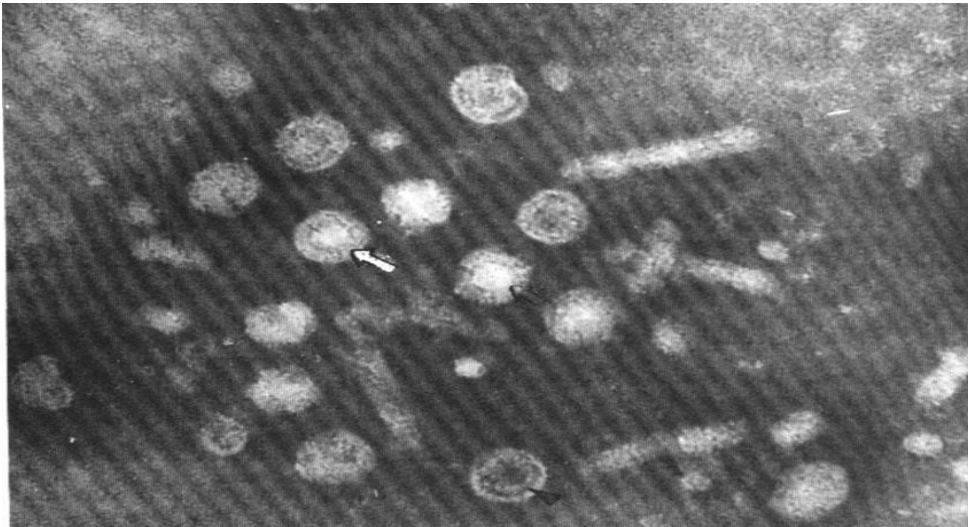
国内采供血机构全面覆盖血液核酸筛查，医疗机构开始使用化学发光方法进行传染病

2020年

医疗机构核酸检测能力大幅提升，开始使用核酸检测方法进行传染病筛查

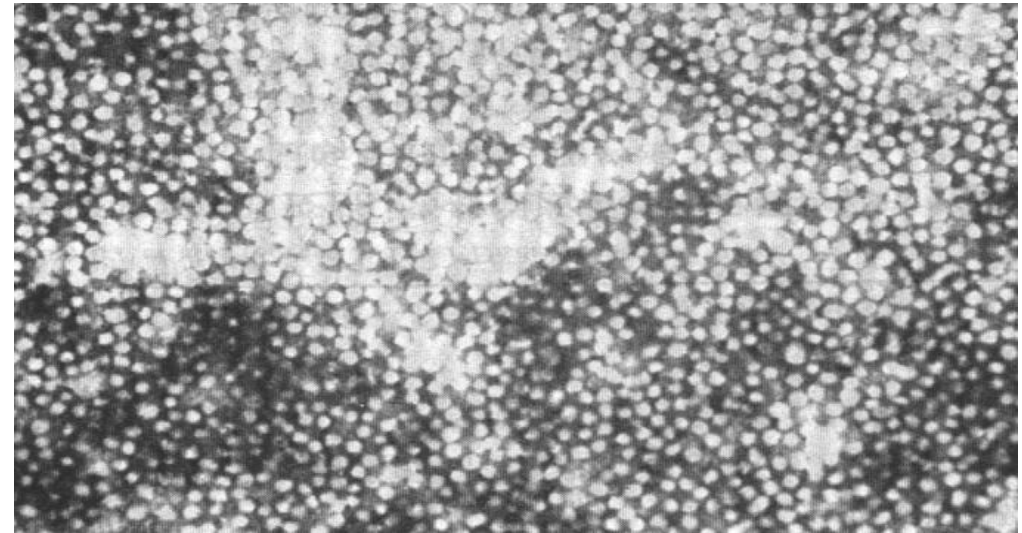
HBV病原学特征

- 大球形颗粒 (Dane Particle):直径42nm , 核心直径27nm , 完整的乙肝病毒。
- 小球形颗粒 : 直径22nm
- 长杆状形 : 长度为50-230nm不等



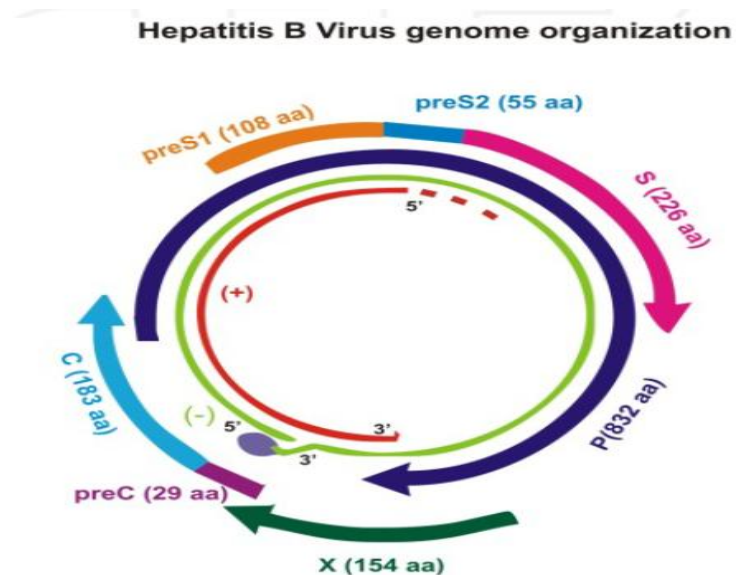
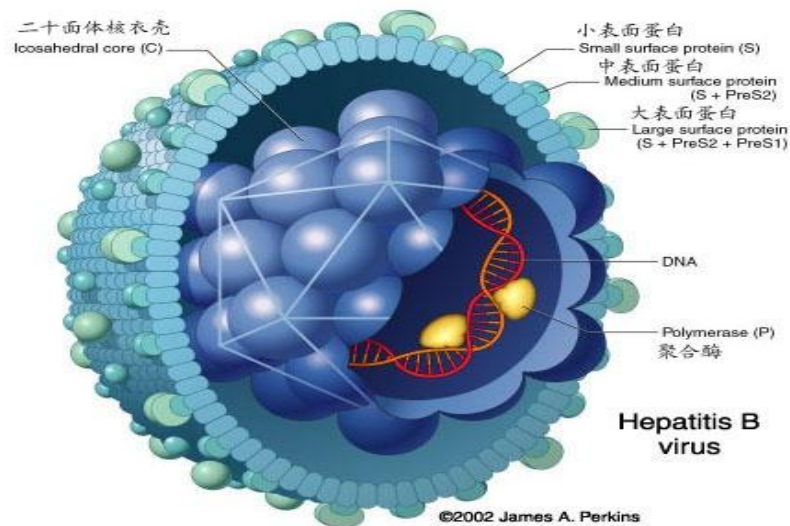
血清中Dane颗粒和长杆状外
膜颗粒

HBV过剩, 外壳只含



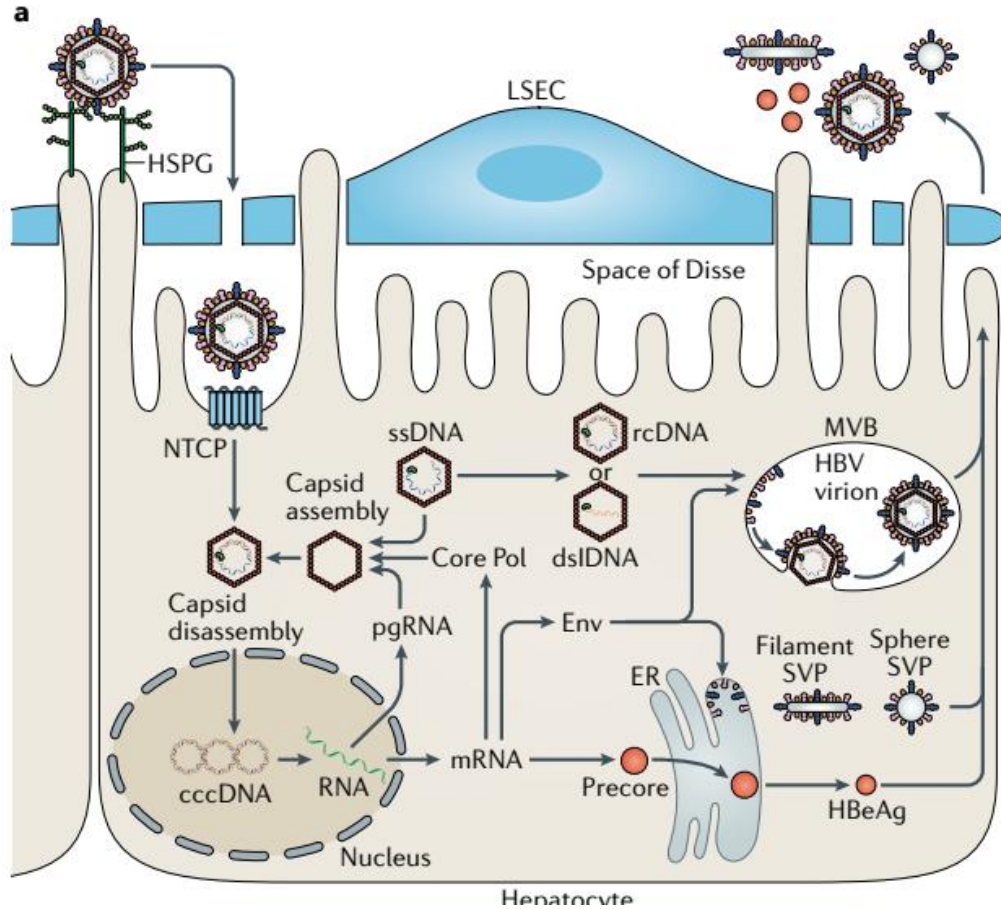
HBsAg小球形颗
粒

HBV病原学特征



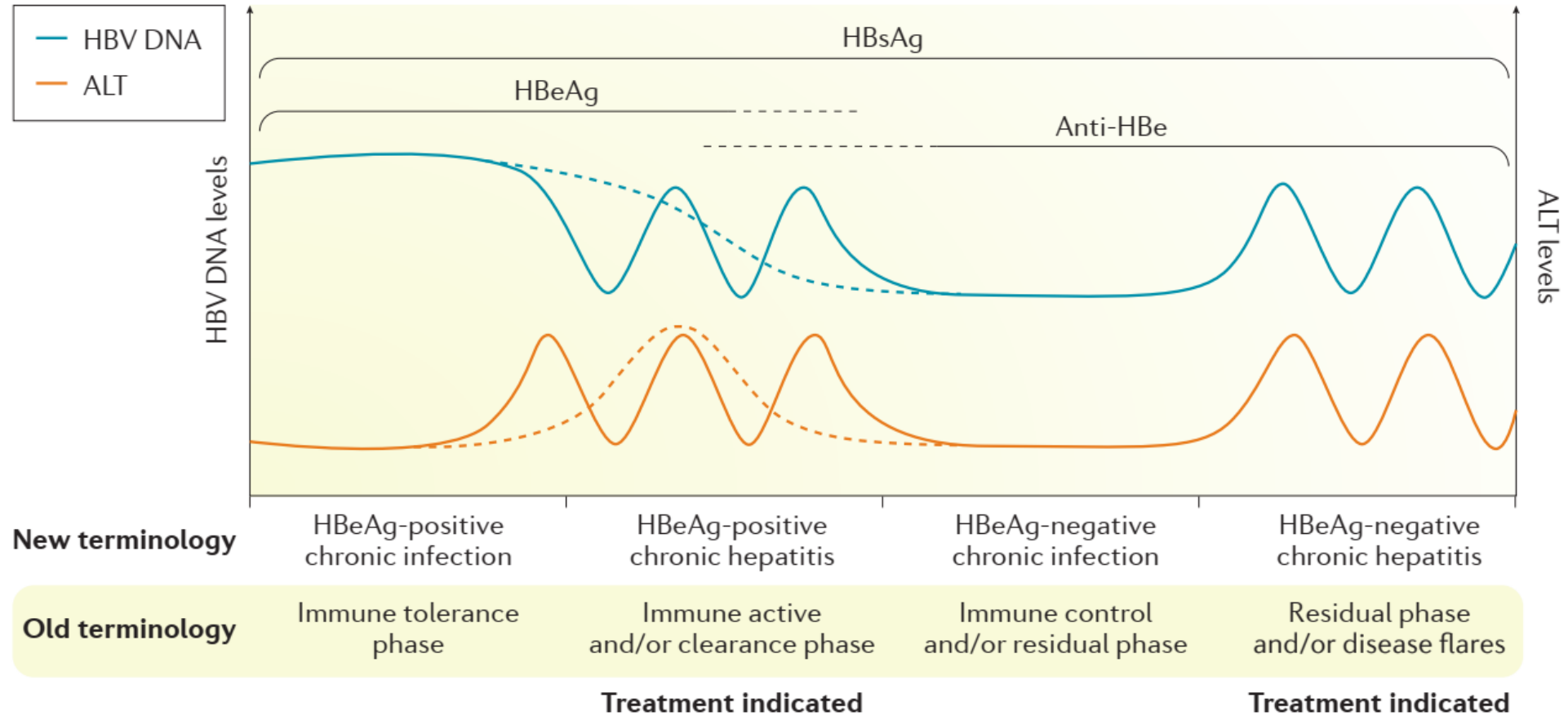
抗原组成	存在位置	是否可被中和	主要作用
HBsAg	外膜，患者血中	可以	HBV感染的主要标志，制备疫苗的主要成分
HBeAg	可溶蛋白，患者血中	不可以	HBV复制和血清具有强感染性的标志
HBcAg	核衣壳上，肝细胞中，血中不能检出	不可以	IgM提示急性感染HBV正在复制，IgG提示既往感染或慢性感染

HBV病毒复制和组装机制



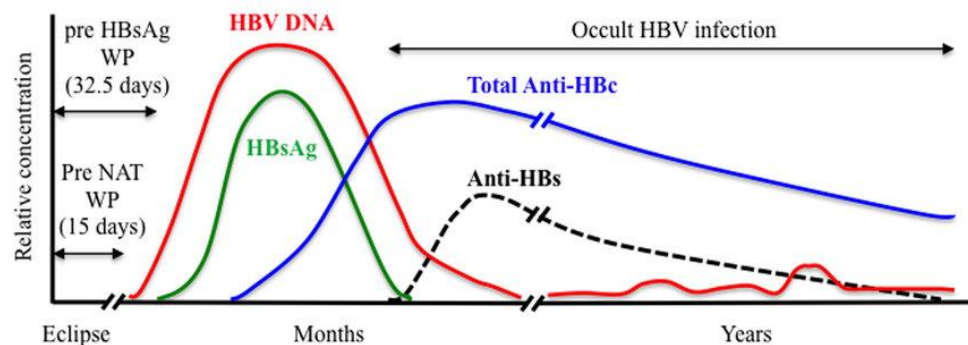
- ◆ **黏附**：HBV依靠外膜粘附在肝细胞膜上
- ◆ **脱壳**：HBV核心部分在肝细胞浆中脱掉“核壳”
- ◆ **入核**：HBV DNA进入肝细胞核，形成HBV cccDNA。
- ◆ **转录**：HBV以cccDNA为“模板”，将信息全都转录到mRNA。
- ◆ **翻译**：mRNA通过“翻译”制造出各种蛋白，如HBsAg、HBeAg、HBcAg等。
- ◆ **逆转录**：HBV mRNA上的遗传信息逆转录成DNA。
- ◆ **组装**：HBV的DNA、外膜蛋白、核壳蛋白等组装成新病毒颗粒。

慢性HBV感染自然史

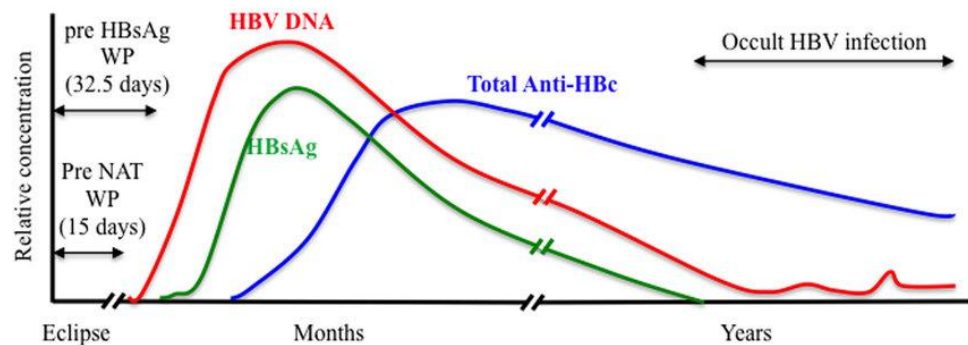


HBV检测指标与窗口期

Recovered HBV infection



Chronic HBV infection



蛋白水平	HBsAg	HBV感染筛查标志物
	HBsAb	保护性(中和)抗体
	HBeAg	病毒活跃复制, 传染性强
	HBeAb	病毒活跃复制趋于被控制
	HBcAb	非保护性抗体, 现症/既往感染
	HBcAg	乙肝传染性活动性病变的标志
	HBcAb IgM	判断急性乙肝的重要指标
基因水平	前S蛋白	诊断慢性HBV复制及肝脏炎症及纤维化程度
	HBV DNA	病毒复制直接指标
	HBV RNA	反映HBV复制的新指标
	耐药突变	评估耐药情况

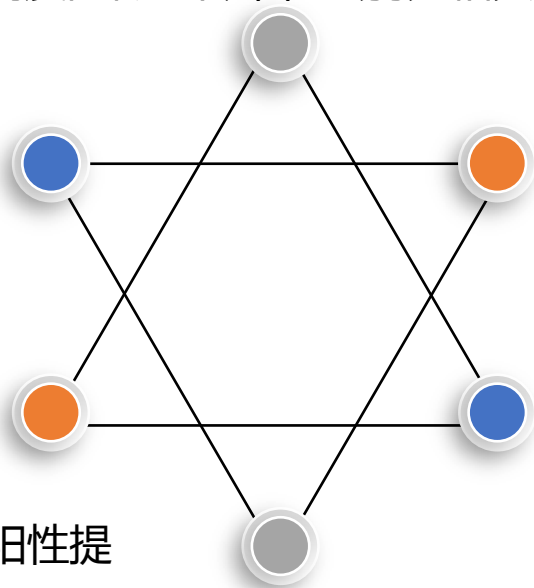
当 HBsAg的分析灵敏度 < 0.13 IU/mL 时, HBsAg的窗口期约为 32.5天

采用高灵敏度的核酸测试剂, 核酸检测窗口期约为15天

乙肝两对半指标意义

HBsAg

乙肝病毒的外壳蛋白
是HBV感染的主要标志
滴度高低与传染性强弱无相关性；



Anti-Hbe

- ✓ 人体针对e抗原产生的抗体
- ✓ 阳性结果提示病毒的传染性变弱，病情已处于恢复阶段，有一定保护作用，预后良好；

Anti-HBc

- ✓ 分IgM和IgG两种，抗HBc-IgM阳性提示病毒活动，有传染性；
- ✓ 抗HBc—IgG阳性提示为以往感染，无传染性，不需抗病毒治疗。
- ✓ 只要感染过HBV，无论病毒是否被清除，此抗体多为阳性。

Anti-HBs

- ✓ 保护性抗体：HBV自然感染人恢复期出现的抗体
- ✓ 提示人对乙肝有了抵抗力
- ✓ 见于HBV感染康复及接种乙型肝炎疫苗者

HBeAg

- ✓ 产生病毒内部，分泌血液中，
- ✓ 阳性提示病毒有活动，乙肝病毒复制速度很快，是具有传染性的指标；

HBV血清标志物检测方法

- 免疫层析技术
- ELISA
- 化学发光免疫检测技术

- PCR
- 分子杂交检测技术
- ○ ○ ○ ○ ○

常见的乙肝两对半模式

HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HBcAb	简明	临床意义
-	-	-	-	-	全阴	过去和现在未感染过HBV，易感人群；
-	+	-	-	-	2阳	(1)注射过乙肝苗有免疫；(2)既往感染；③假阳性。
-	+	-	-	+	25阳	既往感染过乙肝病毒，现病毒已基本清除，身体在康复。
-	+	-	+	+	245阳	急性HBV感后康复
-	-	-	-	+	5阳	(1)既往感染未能测出抗-HBs；(2)恢复期HBsAg已消，抗-HBs尚未出现；(3)无症状HBsAg携带者
+	-	-	-	+	15阳	(1)急性HBV感染；(2)慢性HBsAg携带者；(3)传染性弱
-	-	-	+	+	45阳	(1)既往感染过HBV；(2)急性HBV感染恢复期；(3)少数标本仍有传染性。
+	-	-	+	+	145阳	(1)急性HBV感染趋向恢复；(2)慢性HBsAg携带者；(3)传染性弱。即俗称的小三阳。
+	-	+	-	+	135阳	急性或慢性乙型肝炎感染。提示HBV复制，传染强。即俗称的“大三阳”。

罕见的乙肝两对半报告该怎么发

姓名: [模糊] 样本号: 4024 样本类型: 血清 HIS备注: 206164454
年龄: 66岁 病案号: [模糊] 科别: 肝胆外科二病区
性别: 男 申请医师: [模糊] 号: GDGD027 诊断: 肝恶性肿瘤
检测项目: (入院)特检全套(两对半, [模糊])

项目名称	简称	结果	状态单位	参考区间
*乙型肝炎表面抗原测定	HBsAg	<0.05 阴性(-)	IU/mL	<0.08
*乙型肝炎表面抗体测定	Anti-HBs	>1000.00 阳性(+)	↑ mIU/ml	<10
*乙型肝炎e抗原测定	HBeAg	3.50 阳性(+)	↑ PEI u/mL	<0.1
*乙型肝炎e抗体测定	Anti-HBe	1.56 阴性(-)	S/COI	>1
*乙型肝炎核心抗体测定	Anti-HBc	0.01 阳性(+)	↑ S/COI	>1
梅毒螺旋体特异抗体	SyP	0.11 阴性(-)	S/COI	0-1
丙肝抗体	Anti-HCV	0.15 阴性(-)	S/COI	0-1
人免疫缺陷病毒抗体	Anti-HIV	0.07 阴性(-)	S/COI	0-1

检验医学网

从两对半结果看，表面抗原为阴、表面抗体为阳，提示患者接种疫苗成功或乙肝康复并获得免疫力，**但**e抗原阳、核心抗体阳提示该患者有乙肝感染史并存在病毒复制的可能。这是两对相“矛盾”的结果，这样的结果能发吗？

罕见的乙肝两对半报告该怎么发

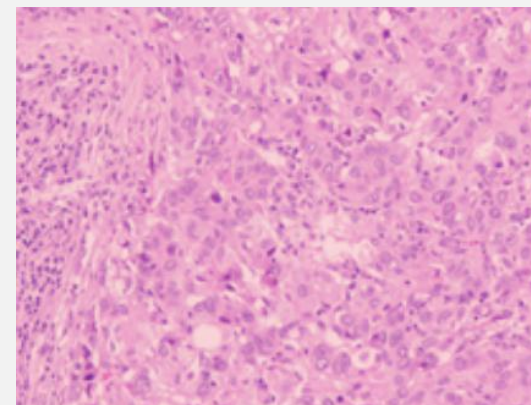
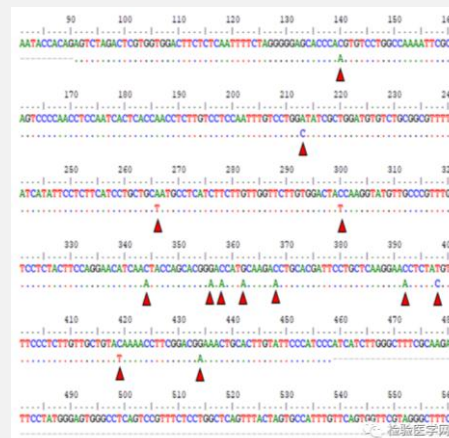
多个检测平台检测结果均为阴性

项目	结果	单位	完成时间
HBsAg	<0.05	IU/mL	10:52
Anti-HBs	>1000.00	mIU/mL	10:26
HBeAg Q	3.21	PEI U/mL	10:36
	3.50*	PEI U/mL	11:48
Anti-HBe	1.56	COI	10:38
Anti-HBc	0.01	COI	10:44

乙肝DNA阳性，DNA测序有多个突变点，术后病理证实患者确实感染HBV病毒并癌变

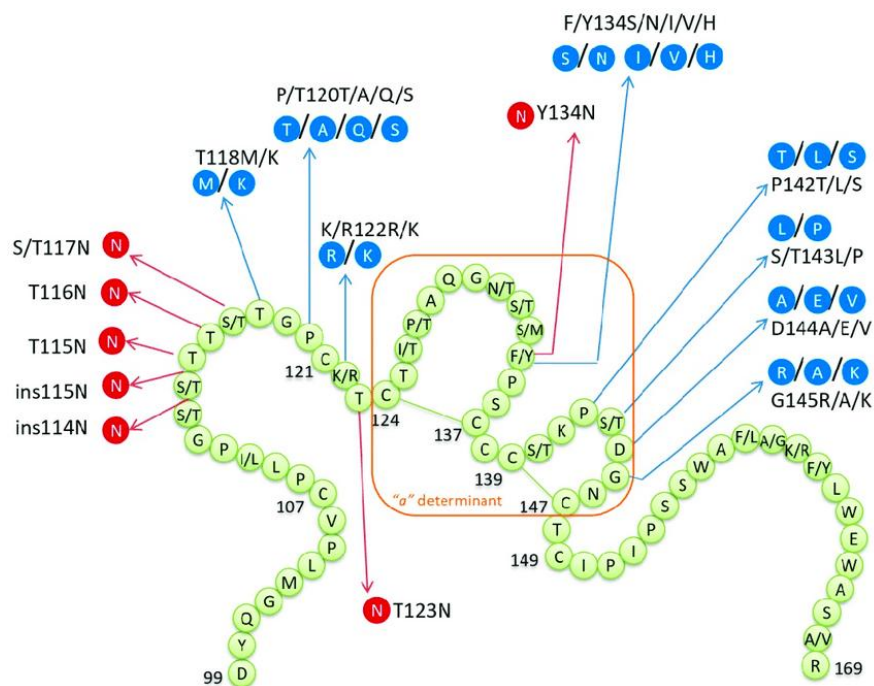
姓名: 样本号: 40 样本类型: 血清 诊断: 肝恶性肿瘤
 年龄: 66岁 病案号: 科别: 肝胆外科二病区
 性别: 男 申请医师: 床号: GDGD027
 检测项目: 高敏乙型肝炎病毒DNA定量检测

项目名称	结果	状态	单位	参考区间
高敏乙型肝炎病毒DNA定量检测	1.88E+06	阳	IU/ML	<2.00E+01



项目 \ 仪器	迈瑞CL8000i	罗氏Cobas e 601	雅培i2000
HBsAg	<0.05 IU/ml (-)	<0.05 IU/ml (-)	<0.05 IU/ml (-)
Anti-HBs	>1000mIU/ml (+)	>1000 mIU/ml (+)	949.79 mIU/ml (+)
HBeAg	3.21PEIU/ml (+) (定量)	1.87COI (+)	1.23COI (+)
Anti-HBe	1.56 COI (-)	1.375COI (-)	7.44COI (-)
Anti-HBc	0.01 COI (+)	0.01COI (+)	

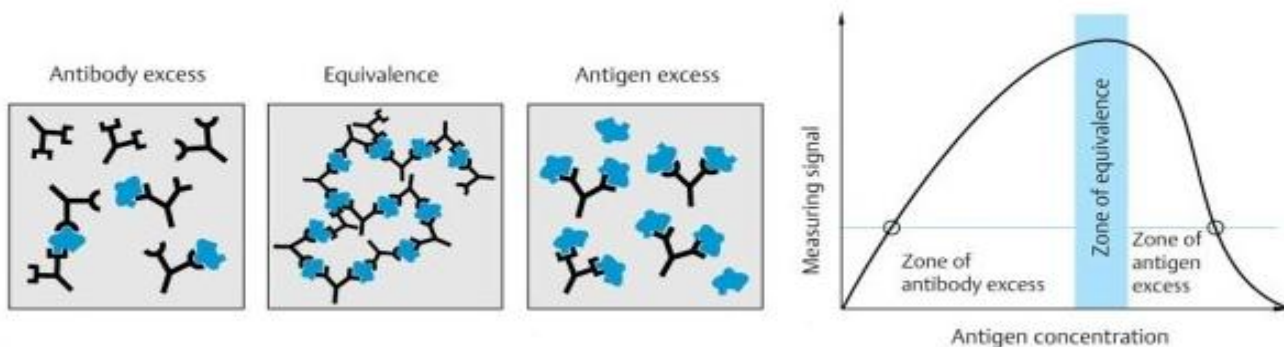
罕见模式背后-HBsAg突变



- “a” determinant : 124-147位氨基酸，内含亲水环
- S基因变异可能导致隐匿型感染，结果发生“诊断逃逸”。表现为血清HBsAg阴性，但仍可有HBV低水平复制。
- 实质：在抗体捕捉阶段和结合阶段，含有anti-HBs的试剂无法识别HBsAg表位而造成。

乙肝检测面临的难点

免疫学方法学的“痛点”

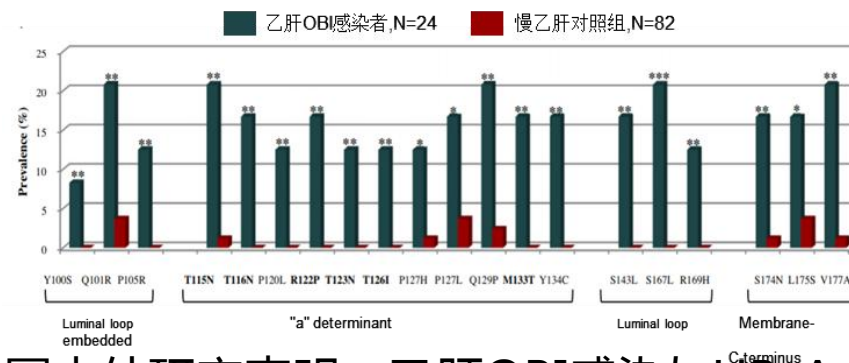


机体针对病毒感染产生了anti-HBs，与HBsAg形成了免疫复合物

- 免疫学检测受窗口期、OBI、基因突变、抗原抗体复合物的形成等因素导致HBsAg无法检出
- 最低感染剂量降低至0.15IU/mL，对检测试剂灵敏度提出更高要求

国外研究

HBsAg相关突变与OBI感染相关性研究



国内外研究表明，乙肝OBI感染与HBsAg合成相关S区基因突变显著相关

0.15
IU/mL

献血者血液中HBV DNA含量，可导致受血者被感染。

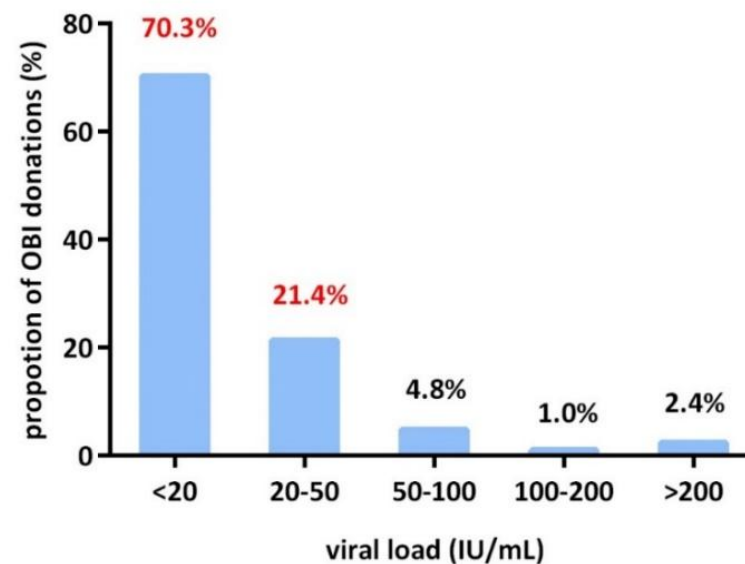
挑战-隐匿性乙型肝炎感染

● 隐匿性乙型肝炎感染 (OBI) 定义

- ✓ 是指肝组织中存在HBV DNA，但血清学检测技术检测乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阴性，血液中检测不到或仅可检出低水平的HBV DNA。
- ✓ 根据定义，肝组织HBV DNA为最重要的诊断指标，但是为避免肝组织检测的创伤性，在临床实践中仍多采用血清HBV DNA检测来诊断OBI。

我国献血者中 OBI 的流行率约为 0.094%
(95% CI: 0.0578%-0.1655%)

HBV DNA检测灵敏度将影响 OBI 检出率

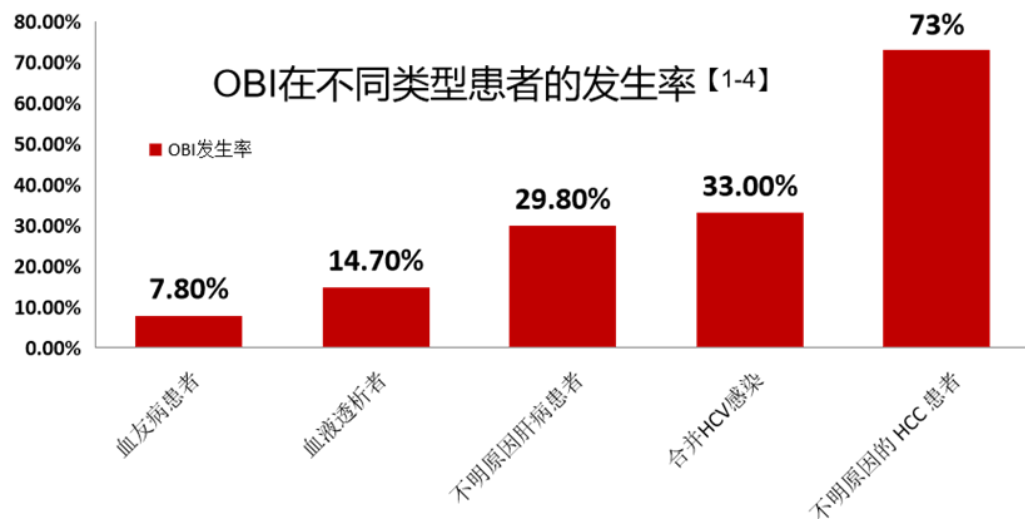


998份献血者样本**70%** HBVDNA 载量低于**20 IU/mL**

90% HBVDNA 载量低于**50 IU/mL**

- 献血者中OBI患者HBV DNA载量 **70%**低于**20IU/mL**
- 住院患者OBI流行率是献血者的**5倍左右**。

HBV再激活与合并感染



- 对血液透析患者和不明原因原发性肝癌患者还应进行高灵敏HBV DNA筛查，排除OBI，避免HBV再激活风险。
- OBI 促进HCV感染者肝硬化和肝癌的发展，这两种病毒可能相互作用，使炎症加剧及加速肝硬化的进程。
- 我国存在较多的HBV-HCV、HCV-HIV共感染情况。

基线HBV载量情况
未知

HBsAg-

免疫抑制剂治疗

隐匿性感染HBV再
激活

广州某三甲医院，肿瘤患者

HBV血清学检测为阴性，
患者化疗，且使用免疫抑制剂

肝炎爆发，死于肝衰竭
(HBV DNA 10^9 IU/mL)

经调查，患者有乙肝史，治疗前没有
筛查患者的肝炎情况

医院赔偿近百万

1, Rinonce HT, et al. J Med Virol, 2013, 85 (8): 1348-1361

2, 庄辉, 等. 中华内科杂志, 2000, 39(12): 801-804.

3, Cciola I, et al. N Engl J Med, 1999. 341: 22-26.

4, Wong DK, et al. Hepatology, 2011, 54 (3): 829-836.

3. 中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识2013版

HBV血清学检测与核酸检测比较

因素	血清学检测	核酸检测
窗口期	长	短
残余风险	高	低
是否受隐匿性感染影响	有影响	能检测出处于免疫学检测窗口期的样本
是否受病毒株变异影响	有影响	无影响
是否受免疫静默影响	有影响	无影响

Table 3 Residual risk and infectious WP days

Screening strategy	Length of infectious WP (days)	Predicted incidence/million donations
HBsAg	41.3	17.6
NAT	20.8	7.79
HBsAg plus NAT	20.8	3.84

残余风险/百万献血者

核酸方法把残余风险降低了一个数量级！

核酸检测能有效弥补血清学方法的不足

病毒性肝炎核酸检测意义

1、国家临床检验中心室间质评开展的基因检测项目临床意义。

序号	类别	项目名称	临床意义
1	核酸检测（病毒学）	乙型肝炎病毒核酸HBV DNA	<p>1.HBV-DNA是乙肝病毒存在直接的依据，HBV-DNA是乙肝病毒复制的标志，评价乙肝病毒复制水平，传染性强弱、药物疗效的指标。</p> <p>2.乙肝病毒感染的诊断，HBV-DNA阳性是患者具有传染性的标志，HBV-DNA对乙肝两对半起补充作用。</p> <p>3.HBV-DNA是目前判断乙肝抗病毒药物疗效敏感的指标，评价乙肝病毒复制水平、传染性强弱的指标。</p> <p>4.HBV-DNA可检测出隐匿性慢性乙型肝炎。</p>
2		丙型肝炎病毒核酸HCV RNA	<p>1.HCV是输血后肝炎和散发性非甲非乙型肝炎的主要病原，HCV感染可导致慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌等多种肝脏疾病。</p> <p>2.HCV-RNA检测用于丙肝病毒感染的早期诊断，鉴别丙肝病毒的活动性和复制程度。</p> <p>3.HCV-RNA定量可及时估计应答情况、及时调整疗程以及指导用药，为疗效观察及预后判断提供客观指标。</p> <p>4.弥补ELISA方法的高漏检率，HCV-RNA可作为HCV感染诊断的指标。</p> <p>5.抗-HCV阳性而血清中没有HCV-RNA提示既往感染，在血清中检测不到HCV-RNA并不意味着肝脏没有病毒复制。</p> <p>6.免疫功能低下，抗-HCV阴性仍可检测到HCV-RNA，此类患者适宜采用HCV核心抗原或抗原-抗体联合检测试剂进行检测。</p>

HBV核酸筛查的必要性

慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)

中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会

2.2.3 切断传播途径 大力推广安全注射(包括取血针和针灸针等针具),并严格遵循医院感染管理中的标准预防(standard precaution)原则。服务行业所用的理发、刮脸、修脚、穿刺和纹身等器具应严格消毒。若性伴侣为 HBsAg 阳性者,应接种乙型肝炎疫苗或采用安全套;在性伴侣的健康状况不明时,应使用安全套,以预防 HBV 和其他血源性或性传播疾病。对 HBsAg 阳性的孕妇,应尽量避免羊膜腔穿刺,保证胎盘的完整性,减少

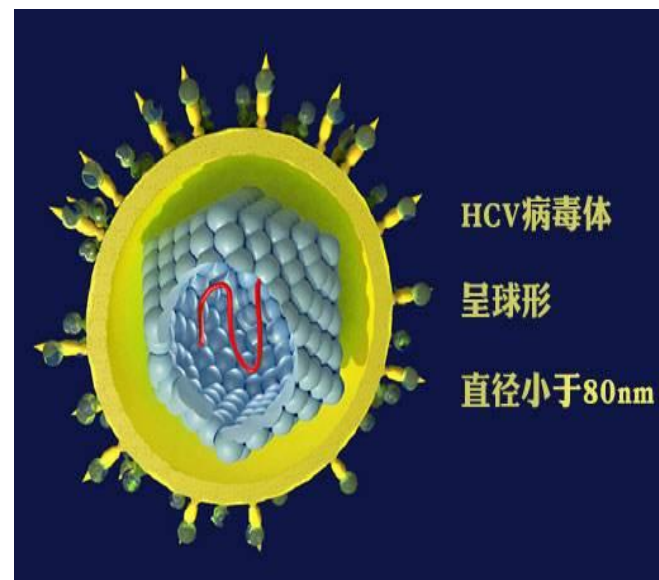
HBV 感染者的传染性高低主要取决于血液中 HBV DNA 水平,与血清 ALT、AST 和胆红素水平无关。建议在不涉及入托、入学、入职的健康体格检查和医疗活动中,积极检测 HBV 感染标志物,以达到早期诊断、早期治疗、降低疾病危害的目的。对乙型肝炎患者和携带者的随访问“15 慢性 HBV 感染者的监测和随访管理”部分。慢性 HBV 感染者应避免与他人共用牙具、剃须刀、注射器及取血针等,禁止献血、捐献器官和捐献精子等,并定期接受医学随访。其家庭成员或性伴侣应尽早接种乙型肝炎疫苗。

随着血清 HBV DNA 检测标准化和灵敏性的提高,目前通常采用检测血清 HBV DNA 来诊断 OBI。大多数临床应用的 HBV DNA 试剂检测下限为 10 ~ 20 IU/mL。由于 HBV DNA 通常以低浓度形式存在,且只能在 OBI 患者中被间断检测到,所以建议在多个时间点采集血液样本进行检测。为防止 HBV 通过输血传播,应采用高灵敏度核酸扩增技术(nucleic acid amplification testing, NAT)。HBsAg 阴性献血者中存在 OBI,故在潜在性血源性感染高危人群中进行相关检测对预防和减少因输血感染 HBV 有非常重要的意义。

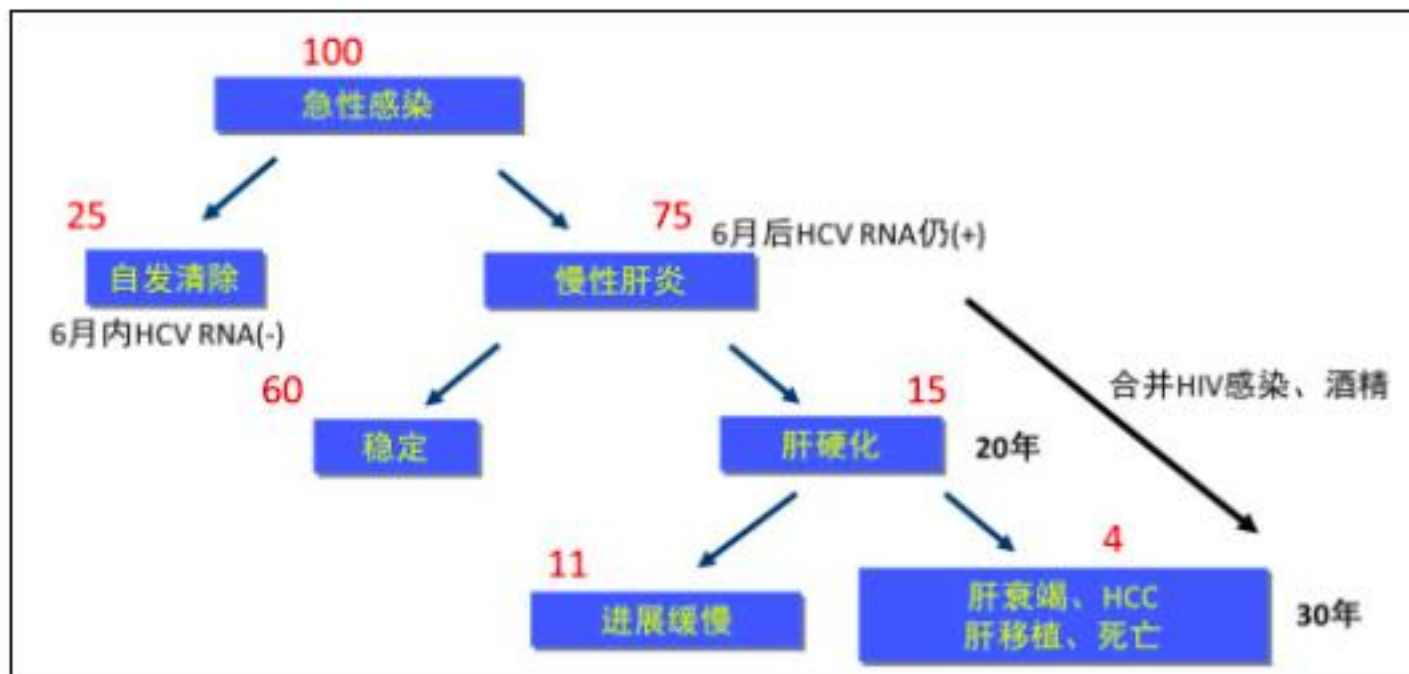
- 发现传染源、控制传染源,才能真正切断传播途径
- HBV感染者的传染性高低取决于血液中HBV DNA水平
- 为防止HBV通过输血传播,应采用高灵敏度核酸扩增技术

丙型肝炎病毒病原学

- 丙型肝炎（丙肝）是由**丙肝病毒**（HCV）引起的，以肝脏损害为主的一组全身性传染病。其急性感染期症状不明显，易慢性化。**10.0%-20.0%** 的 HCV 感染者在感染20年后发展为肝硬化，**1.0%-3.0%** 的人在感染30年后发展为肝癌。
- 在我国健康人群抗HCV阳性率约为**3.2%**。以长江为界，北**3.6%**，南**2.9%**。
- 6种主要基因型 (Genotypes 1 to 6):
 - 每个基因型又有若干不同亚型
 - 不同基因型对治疗效果的反应不一
 - 分析试剂必须具有对不同基因型的检测能力
- 我国现状：1b，2a多见，1b为主；1a，2b，3b可见；6型主要见于港澳地区及南方边境省份。

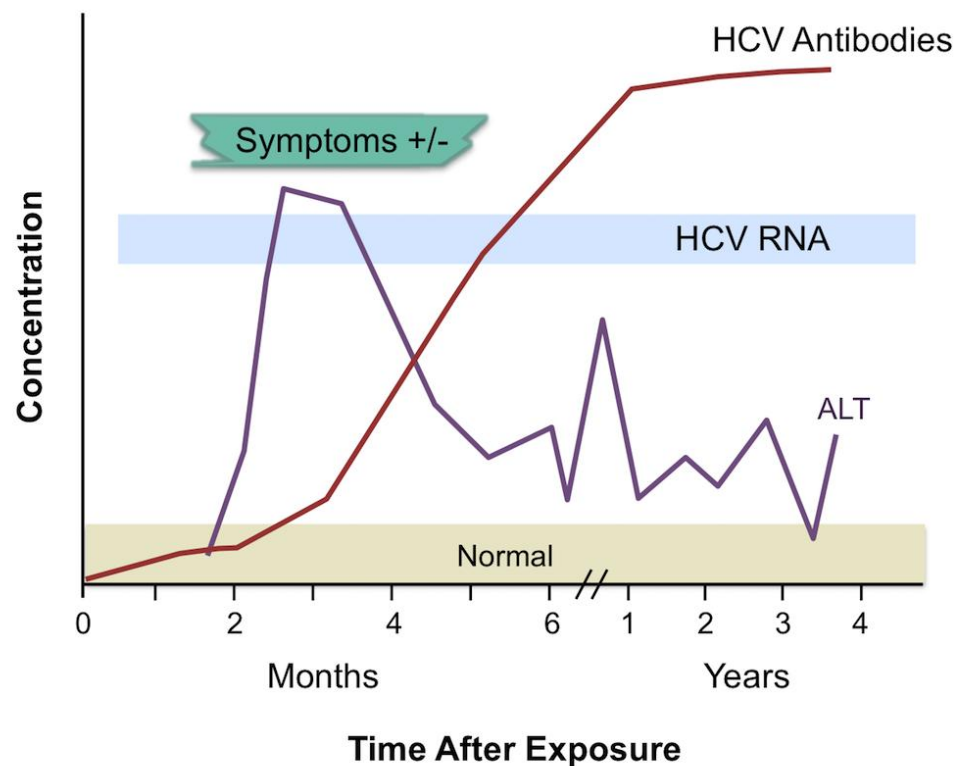


丙型肝炎病毒自然病程



近年来，随着直接抗病毒药物（DAA）的问世和广谱、强效DAA治疗方案的飞速进展，2-3个月的口服DAA疗程后，丙肝治愈率已接近100%。

丙肝血清学检测指标及窗口期



免疫指标

丙型肝炎抗体HCV Ab 平均70天左右
丙型肝炎抗原HCV Ag 15天左右

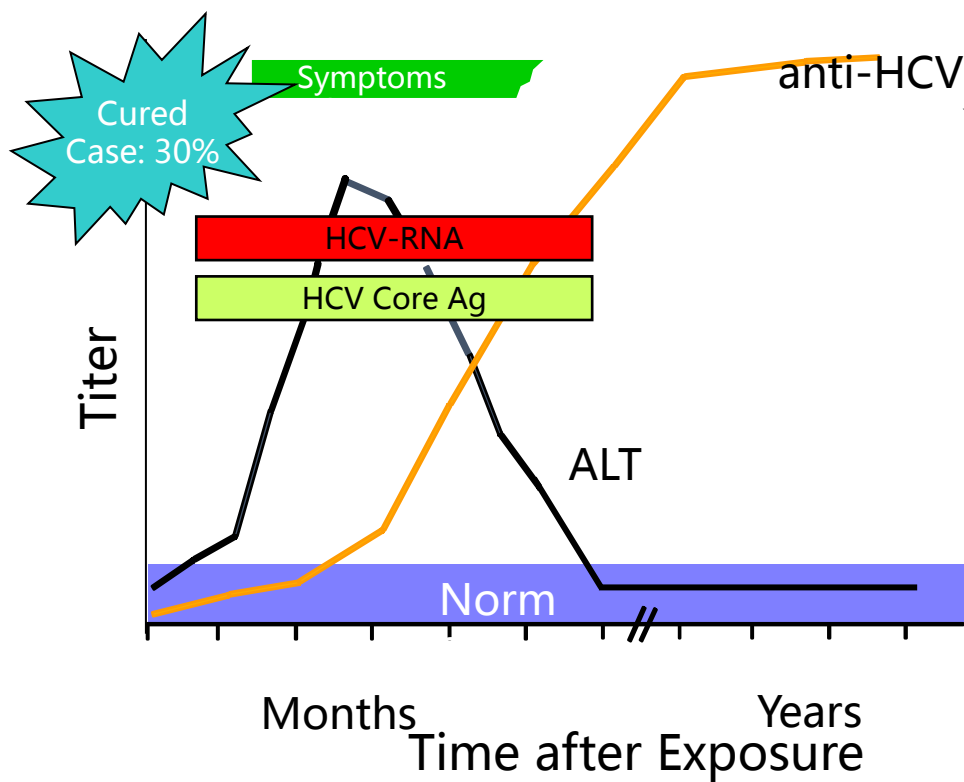
核酸指标

HCV RNA 7-11天

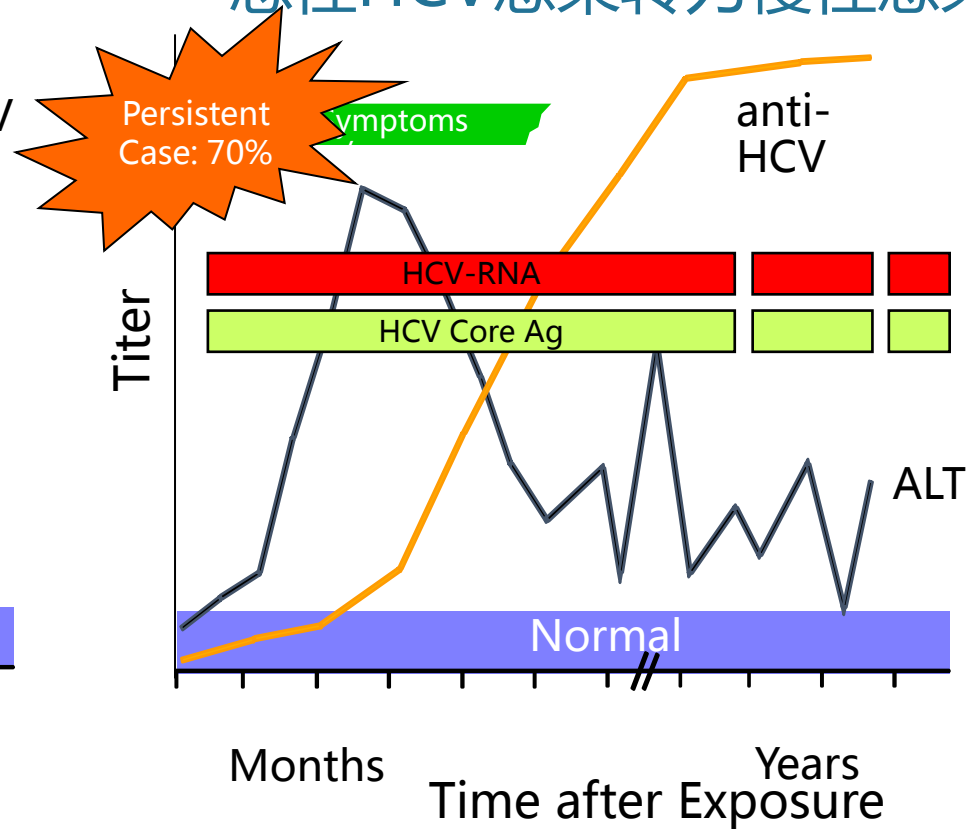
抗-HCV	HCV RNA	临床意义
阳性	阳性	HCV现症感染
阳性	阴性	提示既往感染，或治疗后HCV清除
阴性	阳性	急性HCV感染早期，或各种原因所致免疫功能低下者慢性HCV感染
阴性	阴性	无HCV感染

丙肝血清学指标变化特征

急性HCV感染被完全治愈



急性HCV感染转为慢性感染



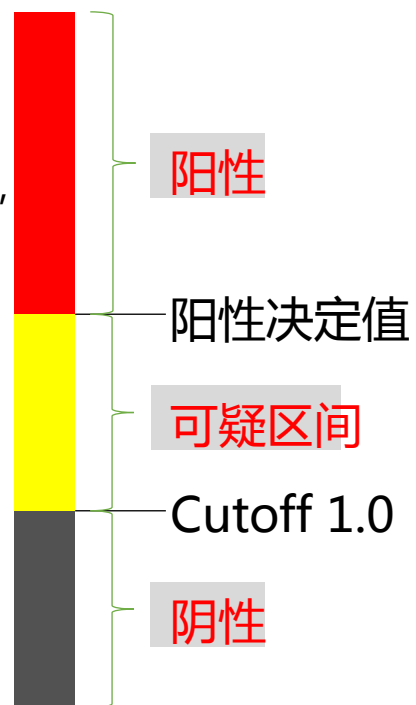
丙型肝炎的诊断

抗HCV	HCV-RNA/HCV抗原	说明
阴性	阴性	未感染
阳性	阳性	活动性感染（急性或慢性）
阴性	阳性	① 早期感染 ② 免疫受损患者的慢性感染
阳性	阴性	① 感染消退 ② 慢性感染，伴有轻微或间歇性病毒血症 ③ 假抗HCV反应性结果 ④ “被动”获得的抗体

如何判断HCV真阳性-可疑区间的设立

- “可疑区间”的定义：

- 不同于其他传染病项目，丙型肝炎在阳性判断上有自己的特点，即存在“阳性决定值”的概念；
- **“阳性决定值”**——又称为“阳性预测95%Cutoff值”，即：使用这个值作为阴阳判断的标准，有95%的阳性样本可以被预测；
- 美国疾控中心（CDC）指南中的检测流程指导，对于报告的发出，是按照“high s/co ratios”进行判断，在高于阳性判断值的结果会直接发放“有反应性”的报告，对于大于1但是小于阳性判断值的结果，会按流程进行补充实验；
- 处于 $1 \leq COI \leq$ “阳性决定值”之间的样本即定义为“可疑区间”；这是CDC为了减少丙肝项目复检数量给出的规范，由Anti-HCV项目现状及监管程度决定。



如何判断HCV真阳性-可疑区间的设立

Screening Test Kit Name	Manufacturer	Assay Format	Signal-to-cut-off ratio predictive of a true positive $\geq 95\%$ of the time
Ortho HCV Version 3.0 ELISA Test System	Ortho	EIA (Enzyme Immunoassay)	≥ 3.8
Abbott HCV EIA 2.0	Abbott	EIA (Enzyme Immunoassay)	≥ 3.8
VITROS Anti-HCV	Ortho	CIA (Chemiluminescent Immunoassay)	≥ 8.0
AxSYM Anti-HCV	Abbott	MEIA (Microparticle Immunoassay)	≥ 10.0
Architect Anti-HCV	Abbott	CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay)	≥ 5.0
Advia Centaur HCV	Bayer	CIA (Chemiluminescent Immunoassay)	≥ 11.0

如何设立HCV可疑区间

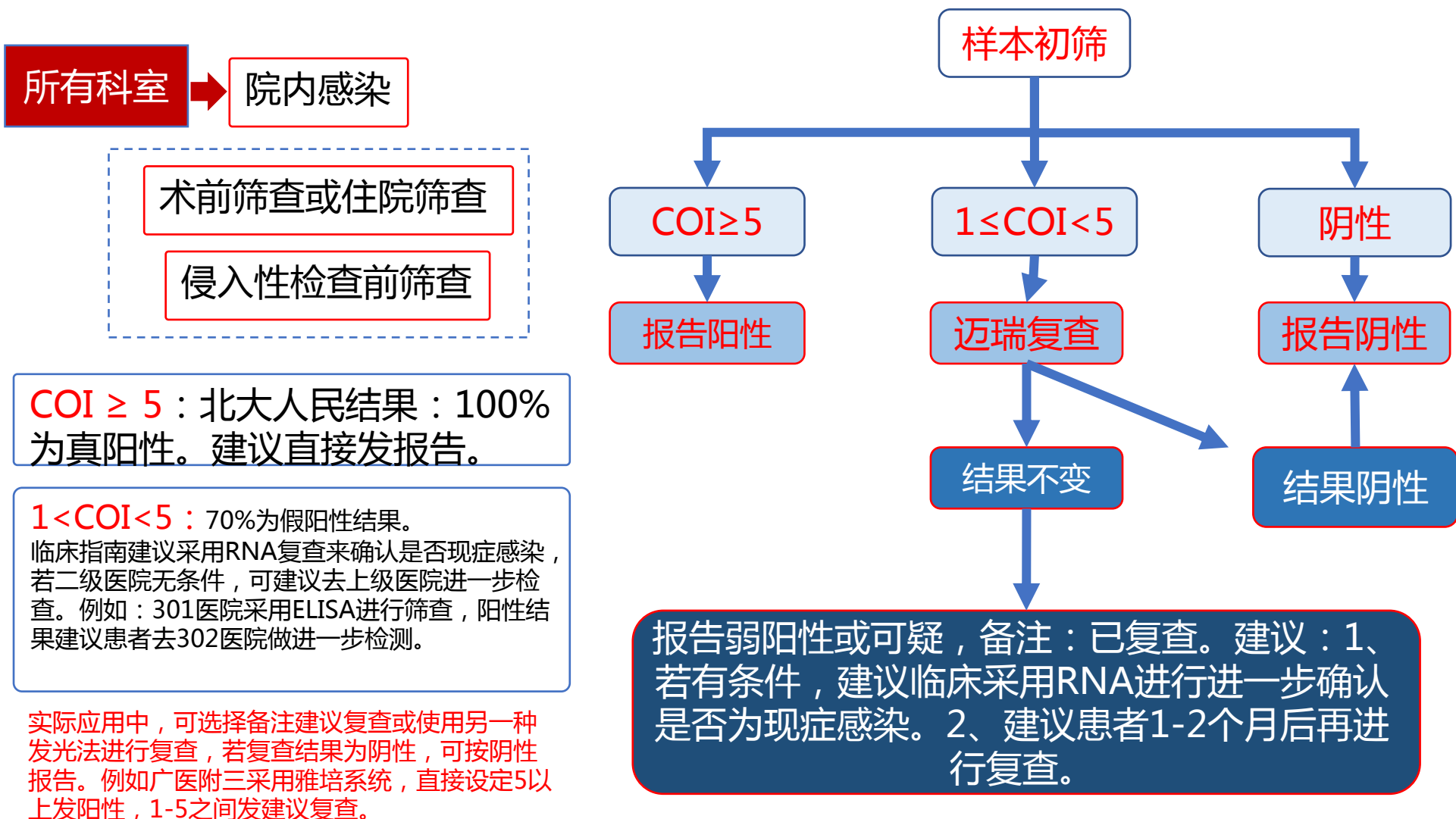
- 迈瑞Anti-HCV试剂的“可疑区间”范围是多少？如何建立的？
 - ——迈瑞Anti-HCV的“可疑区间”范围是 $1 \leq \text{COI} \leq 5$ ；经过研发大样本量的评估，设定阳性决定值为5.0，经过北大人民医院验证，结果显示，所有COI大于5.0的阳性样本都是真阳性或灰区（1例），与迈瑞建议的阳性决定值设定在5.0是相吻合的：

项目	迈瑞阳性 (COI ≥ 5.0)			迈瑞阳性 (1.0 ≤ COU < 5.0)		
	RIBA阳性	RIBA不确定	RIBA阴性	RIBA阳性	RIBA不确定	RIBA阴性
阳性样本例数	79/80	1/80	0/80	6/22	11/22	5/22
占比	98.75%	1.25%	0.00%	27.27%	50.00%	22.72%

- RIBA：重组免疫印迹试验 Recombinant Immunoblot Assay

- 处于“可疑区间”的样本比例大概多少？
 - ——临床大样本测试结果统计得出：迈瑞试剂可疑区间样本（1~5）占比0.70%；雅培试剂可疑区间样本（1~5）占比1.94%；客户端测出可疑区间样本在累积统计概率1%左右认为是正常水平。

HCV临床复查路径



HCV阳性结果报告建议

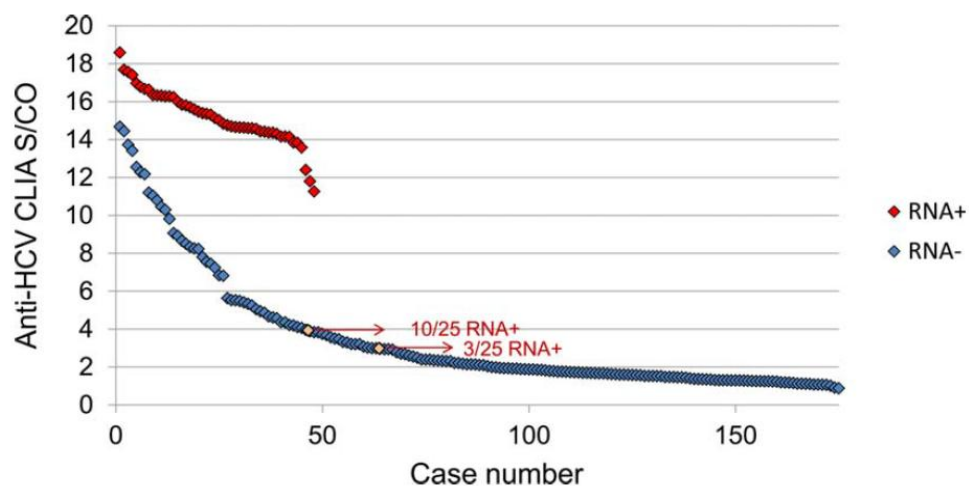
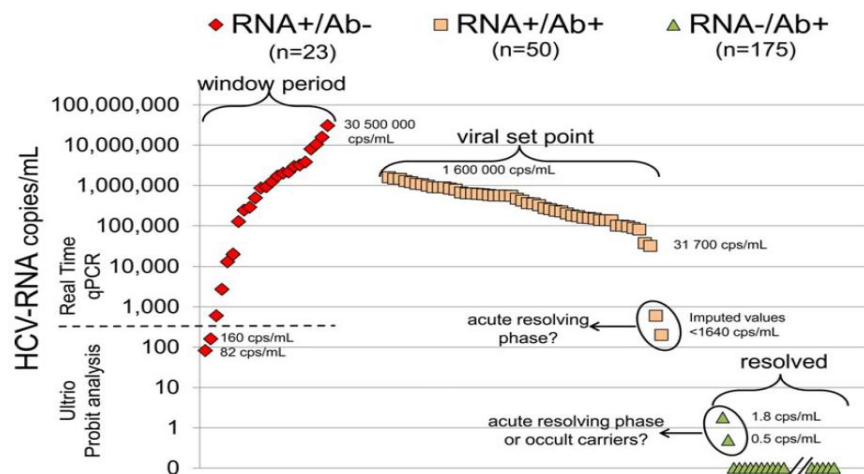
序号	项目名称	检验结果	单位	结果	结果解释*	方法/品牌
1	丙型肝炎抗体 (Anti-HCV)	3.00	S/CO	反应性	< 1为阴性 ≥5 为阳性 1-5为反应性**	化学发光法/ 雅培

**USA CDC 建议：

对于检测反应性结果 $1 \leq S/CO < 5$ 的标本，建议临床3个月后复检或采用其他方法学 或用 HCV Ag 复检。

序号	项目名称	检验结果	单位	结果	结果解释	方法/品牌
1	丙型肝炎抗体 (Anti-HCV)	3.00	COI	反应性	< 1为阴性 ≥5 为阳性 1-5为反应性	化学发光法/ 迈瑞

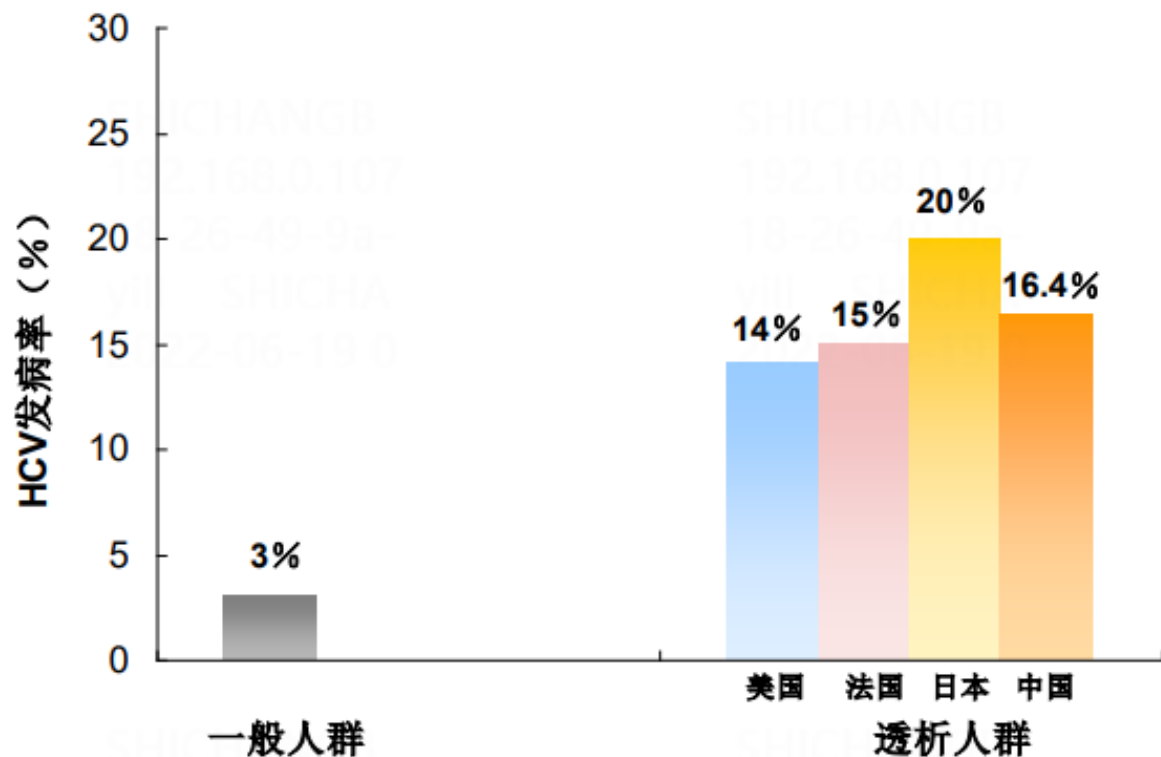
丙型肝炎检测面临的难题



干细胞移植、肿瘤化疗、HIV感染者等患者，存在不同程度的免疫缺陷，感染不容易产生HCV抗体，这些特殊人群，即使抗体“弱阳性”，也不能套用表2显示的弱阳性界值，排除HCV感染。我们实践中发现，一些干细胞移植术后的患者，使用国际主流的抗体检测试剂，得到弱阳性甚至阴性的抗体结果，但其血清病毒载量都高于105 IU/mL。因此，对这些患者，单纯筛查抗体容易漏检，建议首选RNA作为HCV筛查方法。

- 抗体检测假阴性结果较多
- DAA时代，血清学假阳性结果较多
- 免疫缺陷人群血清学方法筛查作用较小

丙型肝炎检测面临的难题



➤ 血液透析人群HCV感染发病率高

1. Kidney International (2008) 73 (Suppl 109), S6-S9
2. China Medical Tribune 2010 Mar 25,A15

HCV RNA筛查的必要性

消除丙型肝炎公共卫生危害行动方案 (2021-2030年)

(二) 行动目标。全面落实内肝防治措施和保障措施，最大限度遏制新发感染，有效发现和治愈患者，显著减少内肝导致的肝癌和肝硬化死亡，切实减轻疾病负担，消除丙肝公共卫生危害。

到2021年，各地建立消除丙肝公共卫生危害行动工作机制，以县（区）为单位至少遴选1家符合条件的医疗机构承担丙肝抗病毒治疗工作，二级及以上综合医院、传染病专科医院、各级疾控机构100%具备丙肝抗体和核酸检测能力。全国临床用血丙肝病毒核酸检测率达100%，医疗机构安全注射比例达100%，注射吸毒人群干预措施覆盖比例达80%以上。依托全民健康保障信息化工程，中国疾病预防控制中心启动全国丙肝防治信息系统建设。

到2025年，在保持2021年各项工作指标的基础上，全国大众人群丙肝防治知识知晓率较2020年提高10%，新报告抗体阳性者的核酸检测率达90%以上，新报告符合治疗条件的慢性丙肝患者的抗病毒治疗率达80%以上，接受抗病毒治疗患者的临床治愈率达95%以上，专业人员接受丙肝相关内容培训比例达90%以上，培训合格率达95%以上。

到2030年，在保持2025年各项工作指标的基础上，全国大众人群丙肝防治知识知晓率较2020年提高20%，新报告抗体阳性者的核酸检测率达95%以上，符合治疗条件的慢性丙肝患者的抗病毒治疗率达80%以上，专业人员接受丙肝相关内容培训比例达100%。

消除丙型肝炎公共卫生行动方案（2021-2030年）
丙型肝炎防治指南（2019年版）

10 治疗目标和治疗终点

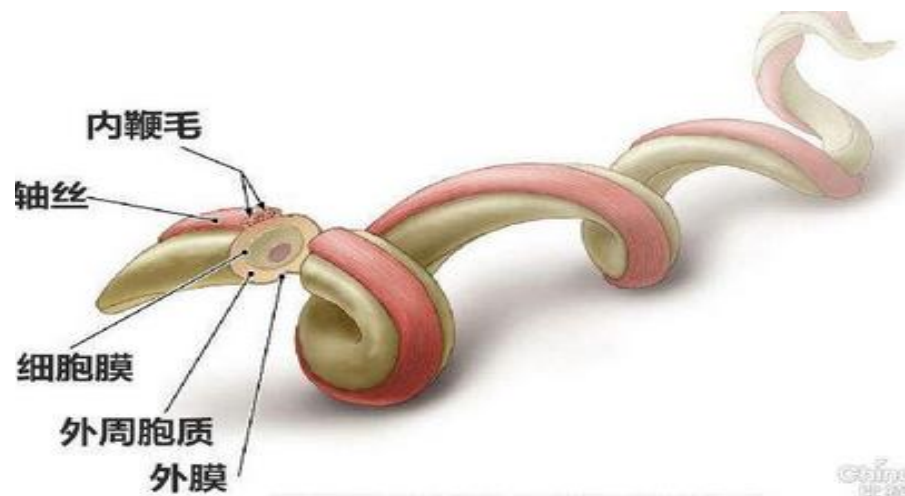
抗病毒治疗的目标是清除HCV，获得治愈，清除或减轻HCV相关肝损害和肝外表现，逆转肝纤维化，阻止进展为肝硬化、失代偿期肝硬化、肝衰竭或HCC，提高患者的长期生存率，改善患者的生活质量，预防HCV传播^[23,28]。其中进展期肝纤维化及肝硬化患者HCV的清除可降低肝硬化失代偿的发生率，可降低但不能完全避免HCC的发生，需长期监测HCC的发生情况；Child-Pugh评分A和B级的肝硬化患者HCV的清除有可能延缓或降低肝移植的需求，对该部分患者中长期生存率的影响需进一步研究；肝移植患者移植前抗病毒治疗可改善移植前的肝功能及预防移植后再感染，移植后抗病毒治疗可提高生存率^[23]。治疗终点定义为抗病毒治疗结束后12或24周，采用敏感检测方法（检测下限 ≤ 15 IU/ml）检测血清或血浆HCV RNA检测不到（SVR12或24）。

- 二级及以上相关医院、各级疾控机构需100%具备核酸检测能力
- 到2030年，新发抗体阳性者核酸检测率达95%，丙肝核酸筛查将助力目标达成
- 治疗终点指出HCV RNA检测下限应 ≤ 15 IU/mL

“弱阳性”结果为什么这么多

- 检验试剂产生的“假阳性”结果：占“弱阳性”结果的大多数
- 急性HCV感染(窗口期)：临床能遇到但日趋少见
- 感染自发清除或多年前已经治愈：可见到，未来可能会增加
- 免疫力低下：可见到，尤其见于血液病、移植、肿瘤等专科医院

梅毒螺旋体病原学特征

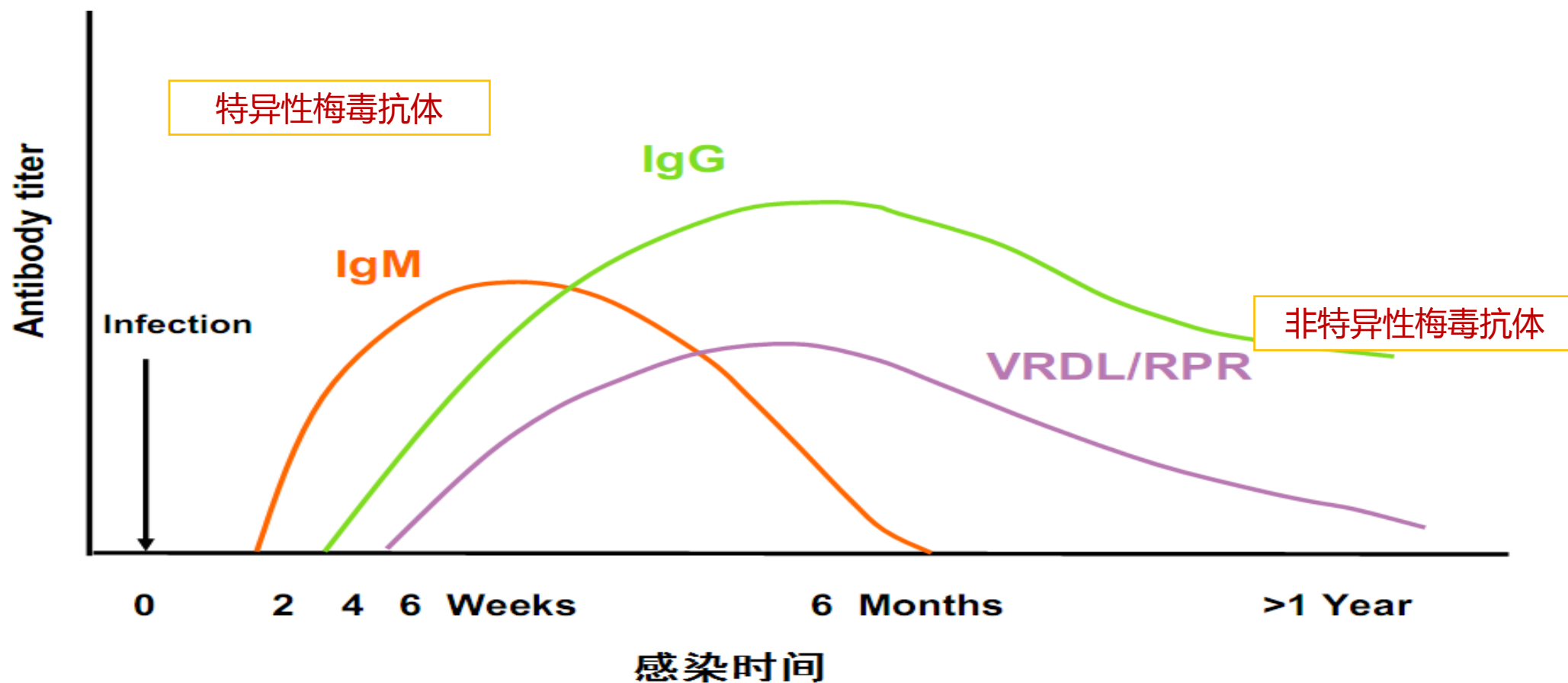


梅毒，是指一种由螺旋体科的梅毒螺旋体（*Treponema pallidum*；T.P.）菌引起的感染症，主要是由性行为或者类似行为引发感染而导致的一种性感染症。T.P.从皮肤和粘膜的伤口侵入体内，在局部组织中增殖后伴入血中，蔓延至全身，显示出各种各样的症状，是一种“全身性慢性感染症”。

梅毒能治愈，若在感染早期即检出并治愈，费用低廉。

梅毒血清学指标变化特征

- Anti-TP免疫应答



两类梅毒血清学抗体

当人体感染梅毒螺旋体后4周~10周左右，血清中可产生两类抗体：

1. 抗类脂抗原的非特异性反应素抗体：

□ 检测**抗心磷脂抗体**

□ 临床意义：疗效观察、判定复发及再感染，用于普查、婚检、产前检查

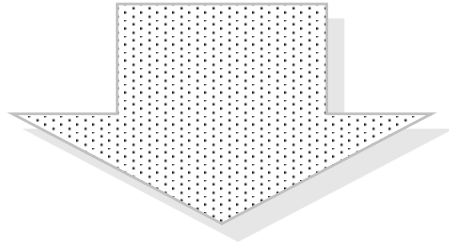
2. 抗梅毒螺旋体抗原的特异性抗体：

□ 检测**抗梅毒螺旋体抗原的特异性抗体**

□ 临床意义：敏感性和特异性高，特异性检测梅毒，可作为梅毒的确证试验。

梅毒特异性和非特异性抗体检测

梅毒抗体检测



检测苍白螺旋体特异抗体

TPPA (Treponema Pallidum Particle agglutination Assay)

梅毒螺旋体明胶凝集实验

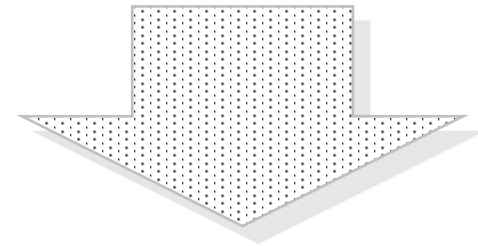
FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorbtion)

荧光梅毒抗体吸收实验

EIA (Enzyme Immuno Assay)酶免疫法

化学发光法和电化学发光法

非梅毒抗体测试



检测心磷脂抗体

VDRL 性病研究实验室玻片试验

USR 不加热血清反应素试验

RPR (Rapid Plasma Reagin)快速血浆反应素

TRUST 甲苯胺红不加热血清试验

常见的三种筛查策略

常用的筛查策略有三种：

- ①.经典筛查策略：以梅毒非特异性抗体血清学试验（nTT）作为筛查，以梅毒特异性抗体血清学试验（TT）为确证，此策略简便、经济，可排除生物学假阳性；
- ②.反向筛查策略：以梅毒特异性抗体血清学试验（TT）为筛查，以梅毒非特异性抗体血清学试验（nTT）辅以诊断，简便、快速、大样本、经济，可达到早期发现与区分既往感染和现症感染的目的。
- ③.双向筛查策略：结合以上两种策略，以不同的梅毒特异性抗体检测为筛查手段。

常见的三种筛查策略

策略	性病门诊就诊病人	术前病人	住院病人	血液筛查	孕妇筛查	高危人群筛查	流行病学调查
经典筛查策略	√				√		
逆向筛查策略	√	√	√	√	√	√	√
双向筛查策略	√						

如何选择适合本实验室的筛查策略

- 任何一类抗体初筛阳性均需要进行复检验证才能作为梅毒诊断的依据；梅毒VS性病，盖帽子容易，摘帽子难，多拿起手中的电话去沟通（复检+沟通）。
- 大部分医院采取的是逆向检测策略，但要注意敏感性和特异性存在差异，对重点科室（如皮肤科）患者是否考虑双向检测策略。制定适合本实验室的筛查策略。
- 将适合本实验室的检测策略固化成切实可行的SOP，严格遵守，切不可存在侥幸心理。
- 今日内容仅仅涉及到梅毒实验室检测的大框架 - 筛查的策略，梅毒检测还有很多技术要领，结果判读的困惑与纠结，质量控制等很多细节可参考行业标准。

谢谢聆听！