

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.15.019

文章编号: 1005-8982 (2018) 15-0088-04

## 两种检测 HAV-IgM 试剂的敏感性评价

张海莹, 王震宇, 孔祥沙, 季颖, 朱凌, 魏来

[北京大学人民医院 北京大学肝病研究所(丙型肝炎和肝病免疫治疗北京市重点实验室),  
北京 100044]

**摘要: 目的** 对国内市场上应用较广的两种甲型肝炎病毒抗体(HAV-IgM)检测试剂进行敏感性评价。**方法** 收集疑似HAV感染者的血清标本,以美国雅培公司的HAV-IgM试剂检测结果作为金标准,评价北京万泰生物药业股份有限公司和北京现代高达生物技术有限责任公司两种检测HAV-IgM试剂的敏感性;比较两种HAV-IgM试剂样本值/临界值(S/CO)的相关性;评价两种检测HAV-IgM试剂的一致性。**结果** 万泰HAV-IgM检测试剂和高达HAV-IgM检测试剂的敏感性分别为94.3%、97.1%,特异性分别为85.2%、91.3%;万泰、高达与雅培HAV-IgM检测试剂S/CO值有相关( $r=0.597$ 和 $0.541$ ,均 $P=0.000$ );万泰、高达与雅培HAV-IgM检测试剂结果均高度一致( $K=0.648$ 和 $0.772$ ,均 $P=0.000$ )。**结论** 万泰、高达试剂均有很好的检测性能,为临床检测和人群血清流行病学调查参考试剂选择提供重要参考依据。

**关键词:** 甲型肝炎病毒; IgM; 敏感性; 一致性

**中图分类号:** R446.1

**文献标识码:** A

## Sensitivity of two immunoassays for detection of Hepatitis A Virus immunoglobulin M

Hai-ying Zhang, Zhen-yu Wang, Xiang-sha Kong, Ying Ji, Ling Zhu, Lai Wei

[Peking University Hepatology Institute (Beijing Key Laboratory of Hepatitis C and Immunotherapy for Liver Disease), Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China]

**Abstract: Objective** To evaluate the sensitivity of two immunoassay kits for anti-Hepatitis A Virus (HAV) IgM. **Method** On the gold standard confirmed by assay-Abbott HAV-IgM, the sensitivity of the two kits for testing HAV-IgM in China were evaluated. The correlation of S/CO value of the two kits with Abbott HAV-IgM were estimated. **Results** HAV IgM had a sensitivity and specificity of 94.3% and 85.2% respectively with Wantai test, while 97.1% and 91.3% respectively with Gaoda test. HAV-IgM (Abbott) showed a correlation of S/CO value with HAV-IgM (Wantai) test and HAV-IgM (Gaoda) test, respectively ( $r=0.597$  and  $0.541$ , all  $P=0.000$ ). HAV-IgM (Wantai) test and HAV-IgM (Gaoda) test showed good consistency with HAV-IgM (Abbott) test, with a kappa-coefficients of 0.648 and 0.772, respectively. **Conclusion** HAV-IgM (Wantai) and HAV-IgM (Gaoda) have good detection performances, which provides important reference for clinical detection and seroepidemiology statistics.

**Keywords:** hepatitis A virus; IgM; sensitivity; concordance rate

甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)感染及所导致的疾病成为我国严重的社会公共卫生问题<sup>[1]</sup>。我

国属于甲型肝炎的高发区, HAV感染可导致肝衰竭甚至死亡<sup>[2]</sup>。人感染HAV后多表现为亚临床症状, 检

收稿日期: 2017-08-18

[通信作者] 魏来, E-mail: weilai@pku.edu.cn

测性能好的 HAV 诊断试剂, 对 HAV 的防治尤为重要。HAV 实验室检测主要包括 HAV-IgM 和 HAV-IgG 两种抗体。HAV-IgG 阳性表明患者既往感染过 HAV, HAV-IgM 是用于诊断 HAV 新近感染的血清学标志<sup>[3]</sup>。近年来 HAV 检测试剂已得到广泛应用, 但关于不同 HAV-IgM 检测试剂的敏感性如何? 目前相关研究较少。为加强 HAV 抗体实验室检测的质量控制, 确保检测结果的准确性, 以及为甲肝抗体人群血清流行病学调查选择试剂提供参考, 本文旨在全面评价国内市场上应用较广的 2 种 HAV-IgM 检测试剂, 并探讨其原因。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 5 月-2017 年 6 月该院就诊的疑似急性 HAV 感染门诊和住院患者血清样本 196 例。其中, 男性 108 例, 女性 88 例; 年龄 11 ~ 84 岁, 中位 43 岁。患者均转氨酶异常升高或伴有黄疸, 且均排除乙型、丙型、丁型及戊型肝炎病毒感染。

### 1.2 试剂与仪器

HAV-IgM 检测甲型肝炎病毒 IgM 抗体检测试剂盒 [ 化学发光微粒子免疫检测法 (chemiluminescent microparticle immuno assay, CMIA), 批号: 72366LI00、配套仪器为 ARCHITECT i2000SR, 美国雅培公司, S/CO 为 0.00 ~ 0.79]。当 S/CO ≤ 0.79, 仪器报告结果判为阴性; S/CO 为 0.80 ~ 1.20 是 HAV-IgM 试剂检测灰区; 当 S/CO ≥ 1.21, 仪器报告结果判为阳性。万泰甲型肝炎病毒 IgM 抗体检测试剂盒 [ 酶联免疫法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) ], 批号: AM20170609, 北京万泰生物药业股份有限公司, 检测波长 450 nm, 阳性对照吸光度值 (optical density, OD) 平均值 ≥ 0.80, 阴性对照 OD 值平均值 ≤ 0.10, 样本临界值 (Cut-off) = 阴性对照孔 OD 均值 × 2.1, 凡样本 OD 值 > Cut-off 值为阳性。北京高达甲型肝炎病毒 IgM 抗体检测试剂盒 (ELISA), 批号: 201707006, 北京现代高达生物技术有限责任公司, 检测波长 450 nm, 阳性对照 OD 值平均值 ≥ 1.00, 阴性对照 OD 值平均值 ≤ 0.10, Cut-off=0.7116, 凡样本 OD 值 > Cut-off 值为阳性。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 两组间数据比较采用独立样本 *t* 检验, 相关性检验采用 Spearman 相关分析, 一致性检验采用 Kappa 检验分析, *P* < 0.05 为

差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两种 HAV-IgM 敏感性和特异性

雅培 HAV-IgM 阳性 35 例, 万泰 HAV-IgM 阳性 58 例, 高达 HAV-IgM 阳性 48 例。以雅培 HAV-IgM 检测试剂为金标准, 万泰和高达 HAV-IgM 的敏感性、特异性。见表 1。

万泰、高达试剂与雅培检测 HAV-IgM 有检测结

表 1 两种 HAV-IgM 试剂检测性能分析 %

| 试剂         | 敏感性  | 特异性  | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
|------------|------|------|-------|-------|
| 万泰 HAV-IgM | 94.3 | 85.2 | 58.9  | 98.6  |
| 高达 HAV-IgM | 97.1 | 91.3 | 70.8  | 99.3  |

果不一致的标本, 其中 1 例雅培 HAV-IgM 阳性但其 S/CO 值较低 (1.30~1.47), 万泰和高达 HAV-IgM 均阴性; 1 例雅培 HAV-IgM 阳性, 高达 HAV-IgM 阳性, 万泰 HAV-IgM 阴性; 4 例雅培 HAV-IgM 灰区 (0.80 ~ 1.20), 万泰 HAV-IgM 阳性但 S/CO 值较低 (0.50 ~ 1.10), 高达 HAV-IgM 阳性但 S/CO 值较低 (0.80 ~ 1.10); 5 例雅培 HAV-IgM 阴性, 万泰 HAV-IgM 阳性, 其中 4 例 S/CO 值较低 (均 > 1.00), 高达 HAV-IgM 阳性但 S/CO 值为弱阳性 (0.75 ~ 1.00); 14 例雅培 HAV-IgM 阴性, 高达 HAV-IgM 阴性, 万泰 HAV-IgM 阳性。

### 2.2 两种 HAV-IgM S/CO 值相关性

万泰和雅培试剂检测 HAV-IgM S/CO 值相关 (*r* = 0.597, *P* = 0.000); 高达和雅培试剂检测 HAV-IgM S/CO 值相关 (*r* = 0.541, *P* = 0.000)。见图 1、2。

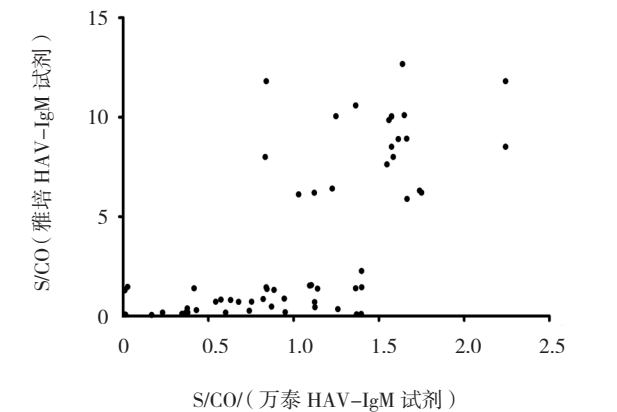


图 1 万泰和雅培试剂检测 HAV-IgM S/CO 值相关性

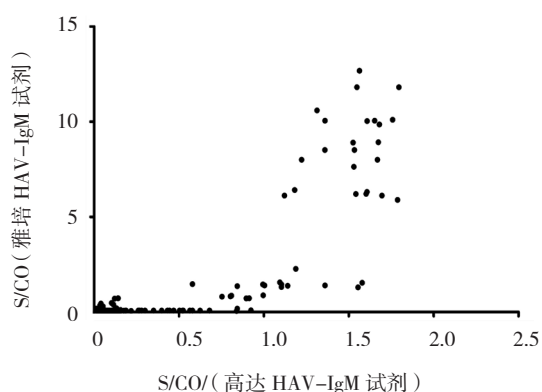


图 2 高达和雅培试剂检测 HAV-IgM S/CO 值相关性比较

### 2.3 两种 HAV-IgM 检测试剂一致性比较

Kappa 系数解释如下, <0.00: 没有一致性; 0.00 ~ 0.19: 极低的一致性; 0.20 ~ 0.39: 一般的一致性; 0.40 ~ 0.59: 中等的一致性; 0.60 ~ 0.79: 高度的一致性; 0.80 ~ 1.00: 几乎完全一致。万泰 HAV-IgM 检测试剂与雅培 HAV-IgM 试剂高度一致 ( $K=0.648$ ,  $P=0.000$ ); 高达 HAV-IgM 检测试剂与雅培 HAV-IgM 检测试剂高度一致 ( $K=0.772$ ,  $P=0.000$ )。见表 2。

表 2 两种 HAV-IgM 试剂一致性比较

| 因素              | HAV-IgM (雅培) |     | 总计  |
|-----------------|--------------|-----|-----|
|                 | 阳性           | 阴性  |     |
| HAV-IgM 阳性 (万泰) | 33           | 23  | 56  |
| HAV-IgM 阴性 (万泰) | 2            | 138 | 140 |
| 总计              | 35           | 161 | 196 |
| HAV-IgM 阳性 (高达) | 34           | 14  | 48  |
| HAV-IgM 阴性 (高达) | 1            | 147 | 148 |
| 总计              | 35           | 161 | 196 |

## 3 讨论

甲型肝炎是世界范围内最常见的急性病毒性肝炎<sup>[4]</sup>, 为许多国家严重的公共卫生问题之一<sup>[5]</sup>。它主要经粪-口途径传播, 通过污染水源、食物及食具等广泛流行<sup>[6-10]</sup>, 也可通过器官移植传播<sup>[11]</sup>。甲型肝炎的实验室诊断主要包括 ELISA、CMIA 及电化学发光免疫分析法 (electro chemi luminescence immuno assay, ECLIA) 检测血清中 HAV-IgM。雅培全自动化学发光免疫分析仪利用化学发光原理结合免疫技术进行检测, 具有敏感性好、特异性高及受干扰小的特点,

与其他电化学发光免疫分析法有相关性, 在临床检验中有广泛的应用, 是公认的临床检测 HAV-IgM 金标准<sup>[12-14]</sup>。

本研究发现, 高达试剂的敏感性、特异性均高于万泰试剂, 高达试剂和万泰试剂均有较高的阴性预测值。研究还发现万泰、高达试剂与雅培 HAV-IgM 试剂 S/CO 值均有相关性; 万泰、高达试剂与雅培试剂均有高度的一致性。说明两种试剂均有很好的诊断性和可靠性, 为临床检测试剂的选择提供更多的依据。国内外研究对临床常用的甲型肝炎检测方法进行比较, 黄婉姣等<sup>[15]</sup>比较瑞士罗氏公司的 ECLIA 方法和上海科华生物工程股份有限公司的 ELISA 方法检测 HAV-IgM, 发现两种检测结果的一致性较低。该研究使用 ECLIA 方法不同于笔者研究的雅培 CMIA 方法以及 ELISA。HYEWON 等<sup>[12]</sup>比较雅培 CMIA、罗氏 ECLIA 及德国西门子公司的 ADVIA Centaur 全自动化学发光免疫分析系统检测 HAV-IgM, 发现 3 种方法有高度的一致性, 对 16 例检测不一致的结果, 雅培试剂显示灰区, 其他两种方法均为阴性。

两种试剂盒在检测 IgM 低水平患者标本时, 出现结果不一致的情况, 不排除有假阳性或假阴性的可能, 是临床检测、临床诊断及人群血清流行病学调查时选择检测试剂需注意的问题。黄婉姣等<sup>[15]</sup>研究发现, ELISA 法检验敏感性高, 但易出假阳性, 罗氏 ECLIA 特异性好, 检测结果更符合临床。本研究发现, 虽然两种检测 HAV-IgM 试剂有不一致结果, 但两种试剂检测的 S/CO 值有相关性。但 HYEWON 等<sup>[12]</sup>比较雅培 CMIA、罗氏 ECLIA 及西门子 ADVIA Centaur 检测 HAV-IgM 的 S/CO 值有相关性。

万泰、高达试剂均采用 ELISA 法检测 HAV-IgM。ELISA 法检测 HAV-IgM 假阳性的主要原因: ①类风湿因子, 自身免疫性疾病及肾衰竭等的干扰, 都可导致 HAV-IgM 假阳性<sup>[16-17]</sup>; ②标本性状的影响, 标本溶血、乳糜血或分离血清不彻底而使血清中含有纤维蛋白原影响检测结果引起假阳性。为降低检测假阳性率, 可增大标本离心转速 (3 000 r/min), 延长标本离心时间, 使抗凝血标本得以彻底离心分离。ELISA 法洗板机洗板时, 保证洗板针无纤维蛋白或异物堵塞, 将洗液注满各反应孔, 防止产生假阳性<sup>[18]</sup>。

综上所述, 国内常用的两种 HAV-IgM 检测试剂盒有很好的检测性和一致性, 可在临床实验室广泛应用, 为 HAV 诊断提供有力的支持, 防止甲型肝炎流行。

但在部分 IgM 水平较低的患者中, 两种抗体检测试剂会存在不一致的结果, 对这一部分结果还有待进一步研究, 应是临床检测、临床诊断及人群血清流行病学调查时选择参考试剂需要注意的问题。进一步研发 HAV-IgM 的定量试剂有助于诊断不典型的 HAV 感染及移植后的 HAV 再激活。

#### 参 考 文 献:

- [1] 宁桂军, 程萱芹, 陈园生, 等. 贵州省旱灾期间一起甲型病毒性肝炎爆发的流行病学调查 [J]. 中国疫苗和免疫, 2013, 19(5): 435-438.
- [2] BOSE M, BOSE S, SAIKIA A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis A virus infection in Northeast India[J]. J Med Virol, 2015, 87(7): 1218-1224.
- [3] BARZAGA B N. Hepatitis A shifting epidemiology in South-East Asia and China[J]. Vaccine, 2000, 18(Suppl 1): S61-S64.
- [4] FRANCO E, MELELEO C, SERINO L, et al. Hepatitis A: epidemiology and prevention in developing countries[J]. World J Hepatol, 2012, 4(3): 68-73.
- [5] LIMA L R, DE ALMEIDA A J, TOURINHO RDOS S, et al. Evidence of hepatitis A virus person-to-person transmission in household outbreaks[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102925.
- [6] NEFFATTI H, LEBRAUD P, HOTTELET C, et al. Southern Tunisia: A still high endemicity area for hepatitis A[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175887.
- [7] SEVERI E, VENNEMA H, TAKKINEN J, et al. Hepatitis A outbreaks[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(6): 632-634.
- [8] CHI H, HAAGSMA E B, RIEZEBOS-BRILMAN A, et al. Hepatitis A related acute liver failure by consumption of contaminated food[J]. J Clin Virol, 2014, 61(3): 456-458.
- [9] SHIN E, KIM J S, OH K H, et al. A waterborne outbreak involving hepatitis A virus genotype 1A at a residential facility in the Republic of Korea in 2015[J]. J Clin Virol, 2017, 94: 63-66.
- [10] MESSENS W, FERNANDEZ-ESCAMEZ P S, LEES D, et al. Thermal processing of live bivalve molluscs for controlling viruses: on the need for a risk-based design[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 19: 1-12.
- [11] FOSTER M A, WEIL L M, JIN S, et al. Transmission of hepatitis A virus through combined liver-small intestine-pancreas transplantation[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(4): 590-596.
- [12] PARK H, LEE Y J, SEONG M W, et al. Comparison of 3 automated immunoassays for detection of anti-hepatitis A virus immunoglobulin M in a tertiary care hospital[J]. Ann Lab Med, 2013, 33(2): 121-124.
- [13] 马红霞, 杨茜. MODULAR ANALYTICS E170 全自动免疫分析仪精密验证情况分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(4): 476-478.
- [14] 周文亭, 王锋, 尹文娇, 等. 国产甲型肝炎病毒总抗体检测试剂的评价 [J]. 中国疫苗和免疫, 2013, 19(3): 240-245.
- [15] 黄妩姣, 薛元霞, 杨佩桦, 等. 电化学发光免疫分析和酶联免疫吸附试验检测甲型肝炎病毒 IgM 抗体的比较 [J]. 现代医院, 2016, 16(3): 383-385.
- [16] 张海军. 类风湿因子对酶联免疫法检测 HBsAg 的影响 [J]. 内蒙古医学杂志, 2013, 45(3): 295-297.
- [17] MYLONAKIS E, PALIOU M, LALLY M, et al. Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches[J]. Am J Med, 2000, 109(7): 568-576.
- [18] 吴玉红. ELSIA 法检测 HBsAg 出现假阳性的原因探讨 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(19): 81-82.

(唐勇 编辑)