

· 标准与规范 ·

乙型病毒性肝炎检验诊断报告模式 专家共识

中国医师协会检验医师分会

乙型病毒性肝炎(以下简称乙肝)是由乙肝病毒(HBV)引起的以肝脏病变为主的感染性疾病。不同个体对乙型肝炎病毒的易感性差异较大,病毒感染过程复杂。乙肝,尤其是慢性乙肝,临床表现多种多样。乙肝的实验室诊断主要为临床免疫学检测、临床分子生物学检测和临床生物化学检测。免疫学检测包括胶体金免疫层析法、酶免疫技术以及化学发光免疫分析法等;分子生物学方法包括荧光定量 PCR 法和基因测序法等;临床生物化学检测包括光谱分析技术、电化学分析、干化学分析技术、电泳技术、层析技术等。

一、制定乙型病毒性肝炎检验诊断报告模式的目的

乙肝的确诊依赖于 HBV 血清标志物、病毒载量(HBV DNA)以及肝功能检测的结果。准确了解体内 HBV 的复制水平、患者的免疫状态、肝脏损伤程度,对患者疾病的诊断、病情的评估以及指导临床用药具有重要的临床意义。乙型肝炎病毒感染的疾病谱和自然史多种多样,从低病毒携带者到进展性慢性肝炎,以及由慢性肝炎发展而来的肝硬化和肝癌,疾病表现形式轻重不一,不同个体对病毒的反应性亦不相同。HBV 感染常见 4 个时期,即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期^[1],不同时期血清 HBV 标志物和病毒复制水平有一定的区别又有交叉,靠单一化验指标很难界定。经典的酶免技术、化学发光技术以及分子生物学技术的迅速推广,极大地丰富了乙肝的检测手段。如何从诸多的检测项目中为临床提供有针对性的、准确的、完善的诊断性报告,成为今后检验医学发展的方向。本共识旨在规范乙型病毒性肝炎检验诊断报告模式,提高检验科检验诊断报告水平。

二、检验诊断报告的类型

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.18.002

通信作者:张曼,100038 首都医科大学附属北京世纪坛医院医学检验科, Email:zhangman@hjsjth.cn

检验检测可为乙肝的诊断提供直接依据,为向临床提供全面的检测指标,确定 HBV 感染和肝脏疾病的因果关系,实验室对乙肝患者的检测可包括:(1)HBV 感染相关指标:病毒血清标志物、病毒载量检测和病毒基因型。(2)肝脏功能状态:血清酶学测定,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)等;血清蛋白质检测(血清总蛋白、白蛋白、球蛋白等);胆红素代谢检测(总胆红素、直接胆红素、间接胆红素);凝血功能检测等。(3)病毒的耐药基因检测等。

针对乙肝的检验报告包括一级检测报告、三级分项诊断报告、四级综合诊断报告、五级动态报告等。三级分项诊断报告包括乙肝病毒的血清标志物检测、病毒载量检测、乙肝病毒基因型检测等。主要检测患者是否感染乙型肝炎病毒,以及所感染病毒的生物学特征(附件 1)。四级综合诊断报告包含了分项报告的所有内容,还包括了除病毒本身外患者对病毒的反应、机体的免疫学状态、肝功能受损的程度,以及病毒的分型、耐药性检测外,以及与乙肝病毒感染相关的其他信息,如肝功能生化指标、凝血功能指标和肿瘤标志物等(附件 2,3)。五级动态报告等即综合患者既往病毒活动水平、肝功能变化情况等,绘制乙肝疾病进展的动态监测报告(附件 4)。

三、乙肝检验诊断报告的模式

(一) 检验信息

1. 医嘱信息:(1)患者信息:姓名、性别、年龄、患者唯一编号(如患者身份证号);(2)申请科室;(3)申请检验项目;(4)样本信息:样本类型、采集时间;(5)临床诊断:例如慢性乙型肝炎;(6)申请医师。

2. 检测信息:(1)样本:编号、收样时间、检测时间和报告时间;(2)检测方法:如化学发光免疫分析法、聚合酶链式反应(PCR)法、生化法等;(3)检验者和审核者;(4)检测实验室名称、地址、电话等。

(二) 检测结果

1. 检测结果的表达形式: 可以用表格或图表的形式列出。应包括检测项目序号、检测项目名称、结果、报告单位、参考范围、异常结果提示(上下箭头)和检测方法等。

2. 文字描述: 以文字形式对检测结果进行解释, 应明确、简洁。必要时可以图和表的方式表达。关于临床基因检验诊断报告部分应采用简洁清晰的报告方式, 包含所采用的分析过程及对实验结果的解释, 准确客观地描述所检验的结果, 避免引起歧义^[2]。还应告知患者基因检测的技术要求, 例如 HBV 病毒载量检测的检测限, 基因分型检测的局限性、耐药基因检测明确说明所检验的突变位点, 这一点在报告阴性结果时至关重要。

与乙肝相关检测项目包括但不限于以下内容: (1) 乙肝血清标志物检测: 包含乙肝病毒表面抗原(HBsAg)、乙肝病毒表面抗体(抗-HBs)、乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)、乙肝病毒 e 抗体(抗-HBe)、乙肝病毒核心抗体(抗-HBc)和乙肝病毒核心抗体-IgM(抗-HBc-IgM)。每项应报告确切的阴性或阳性结果, 使用定量方法进行检测的还应报告具体的检测数值, 以及参考范围。检测 HBsAg 定量的应报告滴度, 检测抗-HBc-IgM 应报告阴阳性结果和(或)滴度。(2) 乙肝病毒核酸定量检测: 应报告具体数值, 检测方法和检测下限。建议使用 U/ml 作为结果单位。例如, 乙型肝炎病毒核酸定量, 1×10^6 U/ml。阴性结果应描述为“未检测到”或“低于检测下限”。(3) 乙肝病毒分型检测: 检验结果需明确描述所检验的基因型, 应至少包括国内最常见的 B、C 以及 D 基因型。对于混合感染者报告所有检测到的病毒基因型。(4) 乙肝病毒耐药突变检测: 基因变异的检验结果需明确描述所检验的基因位点和(或)变异位点, 覆盖常用药物的耐药靶点。在报告解释中说明检测位点对应的抗病毒药物。(5) 生物化学肝功能检测: 血清酶学测定(ALT、AST、GGT、ALP 等); 血清蛋白质检测(血清总蛋白、白蛋白、球蛋白等); 胆红素代谢检测(总胆红素、直接胆红素、间接胆红素)等。(6) 凝血功能检查: 包括凝血酶原时间、凝血酶原活动度、国际标准化比值、纤维蛋白原、部分凝血活酶时间、凝血酶时间等信息。(7) 肝癌的肿瘤标志物检测: 甲胎蛋白(AFP)、维生素 K 缺乏或拮抗剂-II 诱导的蛋白质(PIVKA-II), 又称异常凝血酶原(DCP)等。

(三) 检验诊断/结论

检验诊断依据血清乙肝标志物、乙肝病毒载量检测结果等做出诊断或结论。例如: 乙肝病毒感染。如果不能做出明确诊断的, 则在报告结论中进行描述, 或提出进一步检查的建议等。

报告签发: 应由具备资质的医师或者授权签字人审核后签发。

可明确诊断的, 按照以下标准对患者进行诊断性描述, 乙型肝炎诊断标准如下^[3,4]。

1. 急性乙肝: 指近期感染乙肝病毒, 引起机体免疫应答肝组织发炎的病变。同时符合以下诊断标准中的(1)和(3), 或同时符合(2)和(3)可诊断为疑似急性乙肝。确诊急性乙肝病例需满足: 疑似病例同时符合(4), 或疑似病例同时符合(5), 或疑似病例同时符合(6), 或疑似病例同时符合(7)。

诊断标准: (1) 近期出现无其他原因可解释的乏力和消化道症状, 可有尿黄、眼巩膜黄染和皮肤黄疸; (2) 肝脏生化检查异常, 主要是血清 ALT 和 AST 升高, 可有血清胆红素升高; (3) HBsAg 阳性; (4) 有明确的证据表明 6 个月内曾检测血清 HBsAg 阴性; (5) 抗-HBc-IgM 阳性 1:1 000 以上; (6) 肝组织学符合急性病毒性肝炎改变; (7) 恢复期血清 HBsAg 阴转, 抗 HBs 阳转。

2. 慢性乙肝: 指临床诊断既往有乙型肝炎病史或 HBsAg 阳性超过 6 个月者。同时符合以下中的(1)和(3), 或同时符合(2)和(3), 或同时符合(2)和(4)可诊断为疑似慢性乙肝。确诊慢性乙肝病例符合下列任何 1 项可诊断: 同时符合(1)(4)(6), 同时符合(1)(5)(6), 同时符合(2)(4)(6)、同时符合(2)(5)(6)。

诊断标准: (1) 急性 HBV 感染超过 6 个月仍 HBsAg 阳性或发现 HBsAg 阳性超过 6 个月; (2) HBsAg 阳性持续时间不详, 抗-HBc-IgM 阴性; (3) 慢性肝病患者的体征如肝病面容, 肝掌、蜘蛛痣和肝、脾肿大等; (4) 血清 ALT 反复或持续升高, 可有血浆白蛋白降低和(或)球蛋白升高, 或胆红素升高; (5) 肝脏病理学有慢性病毒性肝炎的特点; (6) 血清 HBeAg 阳性或可检出 HBV DNA, 并排除其他导致 ALT 升高的原因。

项目主持者: 张曼, 中国医师协会检验医师分会会长

执笔者: 张曼、谢清、姜金丽

本共识由中国医师协会检验医师分会全体委员审阅

参 考 文 献

- [1] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment[J]. Liver Int, 2009, 29(S1):

100-107. DOI: 10. 1111/j. 1478-3231. 2008. 01941. x.

[2] 中国医师协会检验医师分会分子诊断专业委员会. 临床基因检验诊断报告模式专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (14): 1087-1090. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 14. 005.

[3] 中华人民共和国卫生部. WS299-2008 乙型病毒性肝炎诊断标准[S]. 北京:人民卫生出版社,2009.

[4] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 最新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23 (12): 888-905. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2015. 12. 002.

(收稿日期:2017-03-05)

(本文编辑:张媛)

附件 1:乙型肝炎病毒检测分项诊断报告模板

XXX 医院乙型肝炎病毒检测分项诊断报告

姓名:xxx	样本号:xxxx	病区:xxxxxx	条码号:xxxxxxxxxxx
性别: xx	患者编号:xxxx	标本种类:xxxxxx	送检医师:xxx
年龄: xx	科室:xxxxxxx	临床诊断:急性乙型肝炎	

序号	中文名称	项目简称	结果	单位	参考值	检测方法
乙型肝炎抗原抗体检测						电化学发光
1	★乙肝表面抗原	HBsAg	704.10 阳性	COI	阴性:<1	
2	★乙肝表面抗体	抗-HBs	0.33 阴性	U/L	阴性:<10	
3	★乙肝 e 抗原	HBeAg	1878 阳性	COI	阴性:<1	
4	★乙肝 e 抗体	抗-HBe	6.81 阴性	COI	阴性:>1	
5	★乙肝核心抗体	抗-HBc	0.005 阳性	COI	阴性:>1	
乙型肝炎病毒核酸检测						荧光定量 PCR
1	乙型肝炎病毒核酸	HBV-DNA	1.6×10 ⁷	U/ml	<1.0×10 ²	
乙型肝炎核心抗体 IgM						电化学发光
1	乙型肝炎核心抗体 IgM	抗-HBs-IgM	27.42 ↑	COI	<1	
乙型肝炎病毒基因分型检测						基因测序法
1	乙型肝炎病毒基因 B 型	HBV-GT-B	○阴性	-	阴性	
2	乙型肝炎病毒基因 C 型	HBV-GT-C	●阳性	-	阴性	
3	乙型肝炎病毒基因 D 型	HBV-GT-D	○阴性	-	阴性	
乙型肝炎病毒耐药突变检测						基因测序法
序号	耐药突变位点	拉米夫定	替比夫定	阿德福韦	替诺福韦	恩替卡韦
1	rtL180M	阴性	阴性	/	/	阴性
2	rtM204V/I	阳性	阳性	/	/	阳性
3	rtA181V	/	/	阴性	阴性	/
4	rtN263T	/	/	阴性	阴性	/
检验诊断/结论						
1.C 基因型乙肝病毒感染,病毒复制水平高。						
2. 耐药基因检测 rtM204 I 突变,提示病毒对拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦耐药,对阿德福韦酯和替诺福韦敏感。						

医嘱时间: xxxx-xx-xx 标本接收: xxxx-xx-xx xx:xx 条码号: xxxxxxxxxxxx

检验师: xxx 核对者: xxx 审核日期: xxxx-xx-xx xx:xx

地址:xxxxxx

附件 2:乙型病毒性肝炎检测综合诊断报告模板

XXX 医院乙型病毒性肝炎检测综合诊断报告(一)

姓名:xxx	样本号:xxxx	病区:xxxxxx	条码号:xxxxxxxxxxx
性别:xx	患者编号:xxxx	标本种类:xxxxxx	送检医师:xxx
年龄:xx	科室:xxxxxx	临床诊断:乙型肝炎	

序号	中文名称	项目简称	结果	单位	参考值	检测方法
乙型肝炎抗原抗体检测						电化学发光
1	★乙肝表面抗原	HBsAg	704.10 阳性	COI	阴性:<1	
2	★乙肝表面抗体	抗-HBs	0.33 阴性	U/L	阴性:<10	
3	★乙肝 e 抗原	HBeAg	1878 阳性	COI	阴性:<1	
4	★乙肝 e 抗体	抗-HBe	6.81 阴性	COI	阴性:>1	
5	★乙肝核心抗体	抗-HBc	0.005 阳性	COI	阴性:>1	
乙型肝炎病毒核酸检测						荧光定量 PCR
1	乙型肝炎病毒核酸	HBV-DNA	5.6×10 ⁷	U/ml	<1.0×10 ²	
乙型肝炎病毒基因分型检测						基因测序法
1	乙型肝炎病毒基因 B 型	HBV-GT-B	○ 阴性	-	阴性	
2	乙型肝炎病毒基因 C 型	HBV-GT-C	● 阳性	-	阴性	
3	乙型肝炎病毒基因 D 型	HBV-GT-D	○ 阴性	-	阴性	
乙型肝炎病毒耐药突变检测						基因测序法
序号	耐药突变位点	拉米夫定	替比夫定	阿德福韦	替诺福韦	恩替卡韦
1	rtL180M	阴性	阴性	/	/	阴性
2	rtM204V/I	阳性	阳性	/	/	阳性
3	rtA181V	/	/	阴性	阴性	/
4	rtN263T	/	/	阴性	阴性	/
肝功能检测						生化学方法
1	丙氨酸氨基转移酶	ALT	286 ↑	U/L	9~50(男)	
2	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	120 ↑	U/L	15~40(男)	
3	总胆红素	TBIL	11.0	μmol/L	5~21	
4	直接胆红素	DBIL	4.7	μmol/L	<7	
5	γ-谷氨酰转肽酶	γ-GT	60	U/L	10~60(男)	
6	白蛋白	ALB	44.1	g/L	40~55	
7	球蛋白	GLOB	43.9	g/L	20~40	
8	白蛋白/球蛋白	A/G	1.00 ↓		1.2~2.4	
检验诊断/结论						
1. C 基因型乙型肝炎病毒感染;病毒复制水平高。						
2. 耐药基因检测 rtM204I 突变,提示病毒对拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦耐药,对阿德福韦酯和替诺福韦敏感。						
3. 肝功能异常,肝细胞受损。						

医嘱时间: xxxx-xx-xx 标本接收: xxxx-xx-xx xx:xx 条码号: xxxxxxxxx

检验师: xxx 核对者: xxx 审核日期: xxxx-xx-xx xx:xx

地址: xxxxxx

附件 3:乙型病毒性肝炎检测综合诊断报告模板

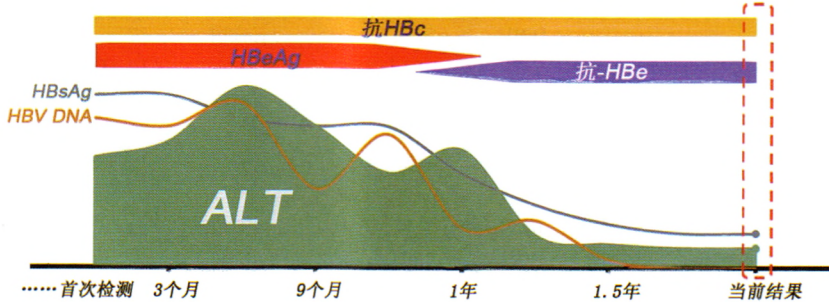
XXX 医院乙型病毒性肝炎检测综合诊断报告(二)

姓名:xxx	样本号:xxxx	病区:xxxxxx	条码号:xxxxxxxxxxx			
性别:xx	患者编号:xxxx	标本种类:xxxxxx	送检医师:xxx			
年龄:xx	科室:xxxxxxx	临床诊断:慢性乙型肝炎,乙型肝炎肝硬化? 肝衰竭? 肝癌?				
序号	中文名称	项目简称	结果	单位	参考值	检测方法
乙型肝炎抗原抗体检测						电化学发光
1	★乙肝表面抗原	HBsAg	76.10 阳性	COI	阴性:<1	
2	★乙肝表面抗体	抗-HBs	0.33 阴性	U/L	阴性:<10	
3	★乙肝 e 抗原	HBeAg	18.86 阳性	COI	阴性:<1	
4	★乙肝 e 抗体	抗-HBe	6.81 阴性	COI	阴性:>1	
5	★乙肝核心抗体	抗-HBc	0.005 阳性	COI	阴性:>1	
乙型肝炎病毒核酸检测						荧光定量 PCR
1	乙型肝炎病毒核酸	HBV-DNA	1.6×10 ³	U/ml	<1.0×10 ²	
乙型肝炎病毒基因分型检测						基因测序法
1	乙型肝炎病毒基因 B 型	HBV-GT-B	○阴性	-	阴性	
2	乙型肝炎病毒基因 C 型	HBV-GT-C	●阳性	-	阴性	
3	乙型肝炎病毒基因 D 型	HBV-GT-D	○阴性	-	阴性	
乙型肝炎病毒耐药突变检测						基因测序法
序号	耐药突变位点	拉米夫定	替比夫定	阿德福韦	替诺福韦	
1	rtL180M	阴性	阴性	/	/	
2	rtM204V/I	阳性	阳性	/	/	
3	rtA181V	/	/	阴性	阴性	
4	rtN263T	/	/	阴性	阴性	
肝功能检测						生化学方法
1	丙氨酸氨基转移酶	ALT	296 ↑	U/L	9~50(男)	
2	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	146 ↑	U/L	15~40(男)	
3	总胆红素	TBIL	5.33	μmol/L	5~21	
4	直接胆红素	DBIL	3.0	μmol/L	<7	
5	γ-谷氨酰转肽酶	γ-GT	187 ↑	U/L	10~60(男)	
6	白蛋白	ALB	38.5 ↓	g/L	40~55	
7	球蛋白	GLOB	35.3	g/L	20~40	
8	白蛋白/球蛋白	A/G	1.08 ↓		1.2~2.4	
全血细胞分析						血细胞分析仪
1	红细胞计数	RBC	3.34 ↓	×10 ¹² /L	男 4.3~5.8	
2	血红蛋白	HGB	120.0 ↓	g/L	男 130~175	
3	白细胞计数	WBC	3.82	×10 ⁹ /L	3.5~9.5	
4	血小板计数	PLT	68 ↓	×10 ⁹ /L	125~350	
凝血检查						凝血仪
1	凝血酶原时间	PT	30.8 ↑	s	9.9~12.8	
2	凝血酶原活动度	PT%	28.0 ↓	%	80~120	
3	凝血酶原比率	PTR	2.68 ↑	R	0.8~1.3	
4	凝血酶原国际标准化比率	PTINR	2.71 ↑	INR	0.8~1.2	
5	活化的部分凝血活酶时间	APTT	73.7 ↑	s	25~36.5	
6	活化的部分凝血活酶时间比	APTTTR	2.42 ↑	R	0.9~1.3	
7	纤维蛋白原	FIB	0.37 ↓	g/L	2~4	
8	凝血酶时间	TT	27.80 ↑	s	11~18	
肿瘤标志物检测						电化学发光
1	甲胎蛋白	AFP	137.34 ↑	ng/ml	0~7	
2	甲胎蛋白异质体	AFP-L3	7.20 ↑	ng/ml	0~1	
3	甲胎蛋白异质体比值	AFP-L3%	37.21 ↑	%	<10	
4	异常凝血酶原	PIVKA- II	351 ↑	mAU/ml	0~40	
检验诊断/结论						
1.C 基因型乙型肝炎病毒感染;2. 耐药基因检测 rtM204I 突变,提示病毒对拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦耐药;3. 肝功能异常,肝细胞受损;						
4. 凝血功能障碍;5. 肝癌标志物阳性。						

附件 4:乙型病毒性肝炎检测综合诊断报告模板

XXX 医院乙型病毒性肝炎检测动态诊断报告

姓名:xxx	样本号:xxxx	病区:xxxxxx	条码号:xxxxxxxxxxx
性别:xx	患者编号:xxxx	标本种类:xxxxxx	送检医师:xxx
年龄:xx	科室:xxxxxx	临床诊断:乙型肝炎	

序号	中文名称	项目简称	结果	单位	参考值	检测方法
乙型肝炎抗原抗体检测						
电化学发光						
1	★乙肝表面抗原	HBsAg	15.8 阳性	COI	阴性:<1	
2	★乙肝表面抗体	抗-HBs	0.33 阴性	U/L	阴性:<10	
3	★乙肝e 抗原	HBeAg	0.65 阴性	COI	阴性:<1	
4	★乙肝e 抗体	抗-HBe	0.76 阳性	COI	阴性:>1	
5	★乙肝核心抗体	抗-HBc	0.05 阳性	COI	阴性:>1	
乙型肝炎病毒核酸检测						
荧光定量 PCR						
1	乙型肝炎病毒核酸	HBV-DNA	小于检测限	U/ml	<1.0×10 ²	
肝功能检测						
生化学方法						
1	丙氨酸氨基转移酶	ALT	34.7	U/L	9~50(男)	
2	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	24.8	U/L	15~40(男)	
3	总胆红素	T-BIL	15.3	μmol/L	5~21	
4	直接胆红素	D-BIL	4.5	μmol/L	<7	
5	γ-谷氨酰转肽酶	γ-GT	15	U/L	10~60(男)	
6	白蛋白	ALB	47.0	g/L	40~55	
7	球蛋白	GLOB	26.6	g/L	20~40	
8	白蛋白/球蛋白	A/G	1.77		1.2~2.4	
动态监测结果						
						
检验诊断/结论						
1. 慢性乙型肝炎病毒感染,动态监测显示不同时期抗原抗体、病毒复制和肝细胞损伤状态。						
2. 当前乙肝病毒无/低水平复制。						
3. 当前生化肝功能无异常,建议定期随访。						
医嘱时间: xxxx-xx-xx 标本接收: xxxx-xx-xx xx:xx 条码号: xxxxxxxxxxxx						
检验师: xxx 核对者: xxx 审核日期: xxxx-xx-xx xx:xx						
地址:xxxxxx						