- [15] Wang Y. Wnt/Planar cell polarity signaling; a new paradigm for cancer therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(8):2103-2109.
- [16] Pereira C, Schaer DJ, Bachli EB, et al. Wnt5A/CaMKII signaling contributes to the inflammatory response of macrophages and is a target for the anti-inflammatory action of activated protein C and interleukin-10[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3):504-510.
- [17] Cheng CW, Yeh JC, Fan TP, et al. Wnt5a-mediated non-canonical Wnt signaling regulates human endothelial cell proliferation and migration [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 365(2):285-290.
- [18] Kirikoshi H, Sekihara H, Katoh M. Expression profiles of 10 members of Frizzled gene family in human gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2001, 19(4):767-771.
- [19] Merle P, Kim M, Herrmann M, et al. Oncogenic role of the frizzled-7/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(5):854-862.
- [20] Merle P, de la Monte S, Kim M, et al. Functional consequences of frizzled-7 receptor overexpression in human hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(4):1110-1122.
- [21] Ueno K, Hiura M, Suehiro Y, et al. Frizzled-7 as a potential therapeutic target in colorectal cancer[J]. *Neoplasia*, 2008, 10(7):697-705.
- [22] King TD, Zhang W, Suto MJ, et al. Frizzled-7 as an emerging target for cancer therapy[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(4):846-851.
- [23] Wang HQ, Xu ML, Ma J, et al. Frizzled-8 as a putative therapeutic target in human lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(1):62-66.
- [24] Shao J, Jung C, Liu C, et al. Prostaglandin E2 Stimulates the beta-catenin/T cell factor-dependent transcription in colon cancer [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(28):26565-26572.
- [25] Firestein R, Bass AJ, Kim SY, et al. CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity[J]. *Nature*, 2008, 455(7212):547-551.
- [26] Chen B, Dodge ME, Tang W, et al. Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer[J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(2):100-107.
- [27] Klaus A, Birchmeier W. Wnt signaling and its impact on development and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(5):387-398.

(收稿日期:2012-08-26 修回日期:2012-12-26)

乙型肝炎病毒感染的免疫应答及其疫苗的应用

蒋霞¹综述, 腾飞鹏²审校(1. 四川省双流县第一人民医院检验科 610200; 2. 四川省人民医院检验科, 成都 610072)

【关键词】 乙型肝炎; 免疫应答; 疫苗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.06.042 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)06-0720-03

遵照为成员国提供健康政策指导原则的要求,WHO 正在定期发布一系列有关疫苗和联合疫苗的最新立场性文件,这些疫苗是指可预防对全球公共健康造成危害的疾病的疫苗。这些文件主要针对大规模免疫接种。乙型肝炎(简称乙肝)免疫策略的主要目的是预防慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染及其严重的并发症,包括肝硬化和肝细胞癌。针对所有婴儿抗 HBV 感染的常规免疫接种,应该成为世界各国国家免疫计划的组成部分。高覆盖率的婴儿基础系列免疫接种已在预防儿童慢性 HBV 感染中发挥了极大作用。

1 背景

1.1 病原体与疾病 HBV 是一种双链、带包膜的病毒,其基因组只有 3 200 个碱基对,是已知的 DNA 病毒中最小的。HBV 在人类和其他高级灵长类动物的肝细胞中复制,在人工细胞培养物中不能生长。乙肝病毒表面抗原(HBsAg)是一种病毒包膜上的脂蛋白,在乙肝患者体内过量生成,以直径为 22 nm 的球状和管状颗粒在血液中循环。HBsAg 含有一个抗原中和表位,称为决定簇 a,与另外两个 HBsAg 抗原决定簇 d/y 和 w/r 共同将 HBV 分成 4 个亚型,即 adw、adr、ayw 和 ayr。该决定簇中某些氨基酸,特别是第 137~147 个氨基酸区域的置换,可能导致决定簇 a 不能被普通的筛选试验所鉴别,也不能被疫苗产生的抗体所识别。

尽管从理论上,疫苗接种所带来的选择压力或抗病毒作用可能更利于这类突变体的复制,但是其在临床上的重要性尚不清楚,并且也未能证实其在公共健康方面的意义。HBV 感染的后果依年龄而变化,包括急性乙肝(出现临床症状)、慢性乙肝、肝硬化和肝细胞癌。在急性乙肝中,约有 1% 是由围产期感染,10% 由低龄儿童(1~5 岁)感染,30% 由较大儿童(5 岁以上)感染发展而成,其中 0.1%~0.6% 的急性肝炎发展为暴发性肝炎。暴发性肝炎的病死率约为 70%。慢性乙肝感染的进展与年龄呈反比,大约有 90% 的围生期感染、30% 的低龄儿童以及 6% 的较大儿童的感染能够发展为慢性乙肝^[1]。无论感染者有无症状,慢性 HBV 感染的进程是相似的。慢性 HBV 感染者中有 15%~25% 的人存在因 HBV 相关肝硬化与肝细胞癌导致过早死亡的危险^[2]。

从临床角度不可能将乙肝与其他病毒因子造成的肝炎加以区分,因此实验室诊断很重要。从血清学角度看,急性 HBV 感染的特点是出现 HBsAg 和抗-HBc 的 IgM 抗体(抗-HBcIgM)。在病毒高度复制的感染初期,乙肝患者的血清 e 抗原(HBeAg)也为阳性。几周后抗-HBs 出现,然后清除 HBsAg。慢性感染的特征是 HBsAg 持续(6 个月以上)存在(可能同时出现 HBeAg,也可能不同时出现)。这一特征是日后发展为慢性肝病和肝癌的重要危险信号。存在 HBeAg 表明该个体具

有高度传染性。每年,约 10%慢性病例转化为 HBeAg 阴性,并产生了抗-HBe,表明病毒进入了低复制阶段^[3]。每年约有 1%的慢性病例未经治疗而转为 HBsAg 阴性。干扰素与新一代的核苷类似物长期联合治疗可能会使 40%~50%的慢性 HBV 感染者清除体内的复制病毒。这项治疗非常昂贵,伴有严重的不良反应,并可能诱导产生 HBV 变异株和高复发性。抗-HBs 作为免疫反应的标志,通常含有高效价的抗-HBs 免疫球蛋白(HBIG),可用于被动免疫,经常与乙肝疫苗联合使用。然而,对曾经接种过疫苗的人群进行的研究表明,尽管接种数年后抗体水平较低或已经检测不出,但当暴露于病毒时,仍然能够得到保护。这些人群对再次接种也显示了典型的记忆反应,表明长期的保护作用依赖于 T 细胞记忆。

临床疾病的严重性和病毒清除均与针对各种病毒蛋白的细胞免疫反应有关。出生时所获得的针对病毒抗原的免疫耐受性在新生儿 HBV 持续性方面起着重要作用,然而,关于在儿童和成人中慢性 HBV 感染的免疫机制尚不清楚。

1.2 公共卫生问题 HBV 感染分布于全球各地。目前估计全球约有 20 亿以上的人口已被感染。其中约有 3.6 亿人为慢性感染,并具有发展为严重疾病及死于肝硬化和肝细胞癌的危险^[4]。据估计,这些疾病每年在全世界造成约 50 万~70 万人死亡。

人类是 HBV 的唯一宿主。病毒具有高度传染性,通过暴露于感染血液的皮肤和黏膜或其他体液(如精液和阴道液)而传播,通常的感染模式包括母婴传播、儿童之间传播、非安全注射、输血和性接触等。潜伏期平均为 75 d,但也可能从 30~180 d 不等。感染 30~60 d 后,血清中可以检测出 HBV,且持续时间不等。在乙肝高度流行的地区(HBsAg 阳性率不低于 8%),慢性感染的比例可能高达 20%^[5]。

根据血清学标准,高 HBV 流行的地区包括非洲的撒哈拉沙漠、东南亚、东地中海国家、南部和西部的太平洋岛国、亚马逊盆地内部和加勒比海的一些地区。在中南亚和西南亚、东欧和南欧、俄罗斯联邦以及大多数的中南美国家呈中度流行(HBsAg 阳性率在 2%~8%)。而在澳大利亚、新西兰、北欧、西欧和北美,慢性 HBV 感染率较低(HBsAg 阳性率低于 2%)^[6]。在高度流行区域,HBV 最普遍的传播方法是出生时通过母亲传给新生儿或者早期儿童间的传播。在 HBV 低流行地区,性传播和使用污染的针头特别是在注射吸毒者中间的传播是主要途径。然而,与围生期传播相关的死亡率即使在低流行地区,也达到 15%。

2 感染的免疫应答

2.1 早期事件 天然免疫系统在感染后限制病原体扩散与有效启动获得性免疫应答起到关键作用^[7]。在病毒感染早期的天然免疫应答主要表现为细胞因子 IFN- α/β 的释放,天然杀伤细胞活化是通过生物大分子的强烈诱导和(或)感染细胞表面 MHC-I 类分子的调理。病毒感染小鼠模型研究,演绎出病毒增殖的普遍模式与随后天然免疫应答的快速启动方式。而 HBV 感染后的病毒学与免疫学模式则完全不同——机体感染病毒后 4~7 周,HBV 才启动有效增殖,血清或肝组织中才检测到 HBV-DNA 和 HBV 抗原。HBV 增殖动力学特征的研究一直处于被忽视状态,直到最近才逐渐引起人们的高度重视。黑猩猩动物实验表明:丙型肝炎病毒(HCV)在感染后能迅速增殖,而 HBV 要到感染后 4~5 周才进入指数扩增阶段^[8]。HBV 扩增初始停滞期并不意味着是由机体天然免疫系统与获得性免疫系统作用所致。HBV 有效增殖受 IFN- α/β 限制,急

性感染期黑猩猩实验数据提示:HBV 可能有一系列先进策略来逃避早期抗病毒免疫应答,抗病毒细胞因子的活化并不是通过 HBV 的增殖来实现^[9]。这些实验表明:(1)黑猩猩感染 HBV 后出现的肝炎症状,比人要轻微一些。(2)黑猩猩感染 HCV 早期便检测到 IFN-I 的活化,然而,动物感染 HBV 的早期却检测不到 IFN-I 的活化。这种差异进一步说明 HBV 能够逃逸机体的免疫防御。(3)在人感染的自然史中,很难去分析这些早期事件,因为在 HBV 感染早期往往没有发热、乏力等类似其他病毒感染的临床症状,HBV 感染者通常是等到了临床症状之后才被发现,这时一般都到了感染后 10~12 周。

2.2 HBV 免疫应答的启动 HBV 感染早期机体免疫应答很可能通过 NK 和 NK-T 细胞来完成,虽然还没有直接证据表明 NK 和 NK-T 细胞在 HBV 感染早期发挥作用,但动物实验数据与这种推测相吻合,即 IFN-I 初期大量释放与随后 HBV 增殖迅速被抑制相一致^[10]。感染早期的免疫学特征决定了感染后获得性免疫应答的差异性,有的发展为慢性感染,有的则进入恢复期。

2.3 获得性免疫应答的模式 获得性免疫应答由一个复杂的效应细胞网组成,在 HBV 感染免疫应答过程中,所有的效应细胞都扮演着重要的角色。CD4⁺ T 细胞作为辅助性 T 细胞,产生大量细胞因子,促使细胞毒性 CD8⁺ T 细胞增殖以及 B 细胞产生抗体^[11]。CD8⁺ T 细胞能够持续清除 HBV 感染的肝实质细胞,从而降低机体循环血液中的病毒载量,抗体则能中和游离病毒颗粒,预防再次感染。HBV 慢性感染与恢复期患者的获得性免疫应答方式完全不同,慢性感染者病毒特异性 T 细胞应答非常微弱,几乎检测不到,而恢复期患者血液中检测到足量 HBV 特异性 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞,其辅助性细胞与细胞毒性细胞应答都明显强于慢性感染者^[12]。

尽管细胞免疫应答对病毒消除至关重要,但对于 HBV 感染的控制,体液免疫同样扮演着重要的角色,获得性免疫应答中细胞免疫与体液免疫很可能联合作用来极大限度控制机体遭受的感染,任何一个部分失败都将可能影响到另一部分的效应能力。

2.4 肝脏环境 在 HBV 慢性感染的免疫耐受中,肝脏免疫学特征起到重要作用。动物模型的数据显示:CD8⁺ T 细胞的活化、扩增、效应和抗病毒功能是随着肝脏器官里抗原递呈的活化而变化的。在小鼠实验中,镶嵌 CD8⁺ T 细胞的肝脏细胞率先诱导免疫耐受从而导致 CD8⁺ T 克隆扩增降低,实验也证实了 CD8⁺ T 活化细胞的凋亡也首先发生在肝脏。脏脏细胞低水平表达 MHC-I 类分子,相比其他器官来说,需要 100 倍的抗原浓度才能激活相同数目的特异性 CD8⁺ T 细胞,这意味着:任何病原体感染肝脏细胞时,都不太容易被 CD8⁺ T 细胞识别,当病毒复制速度减慢时,HBV 将可能逃避免疫识别^[13]。此外,尽管肝细胞对细胞因子介导的病毒控制相当敏感,但是对穿孔素/颗粒酶介导的杀伤作用却耐受,同时,肝脏的这些特性可能导致 HBV 特异性 T 细胞应答减弱,以及增加 HBV 持续存在的可能性。

3 乙肝疫苗与免疫接种

现有两种乙肝疫苗,即血源疫苗和重组疫苗。这两种疫苗在反应原性、有效性或保护期限方面没有差异,其热稳定性也相似,均应于 2~8 ℃ 保存和运输,且避免冻结,否则抗原将从铝佐剂中解离出来。两种疫苗均可在 45 ℃ 下存放 1 周或 37 ℃ 下存放 1 个月而不改变其免疫原性和反应原性。两种乙肝

疫苗可以互换使用,在本文中均被称作乙肝疫苗。

血源疫苗是通过提纯慢性 HBV 感染者血浆的 HBsAg 而制备的。该疫苗已于 1982 年上市。经多步纯化后,潜在的残余感染颗粒通过一系列灭活步骤被去除。疫苗中加入磷酸铝或氢氧化铝作为佐剂,对于多剂量小瓶,应加入硫柳汞作为防腐剂。

重组乙肝疫苗是由在酵母或哺乳动物细胞中合成的 HBsAg 制备的,这些细胞已通过质粒插入了 HBsAg 基因(或 HBsAg/pre-HBsAg 基因)。转化细胞在大容器中生长,表达的 HBsAg 自主装配成具有免疫原性、可暴露具有高免疫原性的 α 抗原的球型颗粒。重组颗粒与天然颗粒仅在 HBsAg 糖基化程度上有所不同。通过彻底的纯化步骤将其从宿主细胞成分中纯化出来后,加入铝佐剂(某些剂型里需加入硫柳汞)。由于生产工艺不同,能够诱导保护性免疫的每人用剂量中的 HBsAg 蛋白质含量也不同(成人剂量也从 2.5~40 μg),因此,没有以 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 表示的疫苗效价的国际标准。现有的乙肝疫苗有单价制品,也有与其他疫苗联合的制品,出生时的抗 HBV 免疫接种只能使用单价的乙肝疫苗。目前,尚未批准与其他抗原联合的疫苗用于出生时的抗乙肝接种。

4 WHO 在疫苗方面的总体立场

大范围的婴儿免疫接种是到目前为止抗-HBV 相关疾病的最有效的预防手段,成功的乙肝疫苗接种计划将会逐渐减少流行地区 HBV 相关的慢性乙肝、肝硬化和肝细胞癌。基础免疫完成后,几乎所有儿童都有了保护力,且有可能不需要加强免疫即可持续终生。

目前,已有 160 多个国家遵照 WHO 的建议,将乙肝疫苗纳入国家儿童计划免疫。近几年,乙肝疫苗在发展中国家的价格明显下降,使其在许多 HBV 流行地区的推广变得更加容易。除乙肝低流行国家之外,大规模接种乙肝疫苗的成本-效益比已不容置疑,然而因使用的评价模型不同,得出的经济学评价结果也有所不同。乙肝疫苗的接种时间表是非常灵活的,将其并入到现有国家计划免疫的方式有几种选择,并不需要额外增加免疫到访次数。时间表的选择应根据当地的流行形势,并考虑总体的免疫规划。预防围生期 HBV 感染的国家策略,应该考虑在围生期感染所致乙肝病毒相关疾病在这类疾病中所占的比例以及在出生时接种第 1 针乙肝疫苗的可行性。

在疾病高流行(HBsAg 阳性率不低于 8%)的国家,HBV 主要通过母婴传播或者是在低龄儿童(5 岁以下)之间传播。在该流行病学框架下,推荐的接种时间表包括出生时的首次接种,可阻止 90% 以上的 HBsAg 阳性母亲将 HBV 传给其后代。疫苗应该在出生后尽早接种(24 h 以内)^[14]。

在 HBV 中度(HBsAg 阳性率在 2%~8%)或低度(HBsAg 阳性率小于 2%)流行的国家,也应首先考虑对婴儿常规接种乙肝疫苗。因为即使在上述情况下,也有相当一部分慢性感染是通过低龄儿童之间的 HBV 传播造成的。虽然 HBV 低传播地区可选择对孕妇进行 HBsAg 筛选和只为 HBsAg 阳性母亲的新生儿接种疫苗,但这样的策略可能仅起到部分效果,因为存在高感染风险的妇女可能会错过产前的临床检查。

大多数情况下,为了预防出生前的 HBV 感染^[15],下列两个免疫程序可任选其一:一是 3 针免疫程序,首针出生时单独接种,第 2 和第 3 针可单独接种,也可分别与第 1 和第 3 针 DTP 疫苗同时接种;二是 4 针免疫程序,出生时单独接种 1 针,以后接种 3 针,可单独接种,但通常与其他 EPI 疫苗一起接种。该程序可能费用更高,但与 3 针免疫程序相比操作更简

单,不会因错过出生时首次接种而导致免疫不足。

通常,为在卫生保健机构出生的婴儿接种乙肝疫苗是比较简单的,但是,如果采用单剂量乙肝疫苗预装式注射器,将更便于为在家中出生的婴儿接种。尽管乙肝疫苗在婴儿和儿童中的覆盖率不断提高,但是,在高危成年人包括卫生保健专业人员中仍存在使用不当的问题。大多数情况是完成免疫接种程序的比例较低,同时也缺少成人免疫资金。一些证据显示,在高危成人中进行常规接种能够降低成本,这些高危成人包括服刑人员、性传播疾病的临床患者、在戒毒中心接受治疗者和交替使用针头的静脉吸毒者等。

是否需要对老龄人群、青少年和成人进行加强免疫视国家 HBV 感染的流行病学基线水平,尤其是减少 HBV 相关的急性疾病的相对重要性而定^[16]。在高度流行的国家,大规模的婴儿常规接种快速减少了 HBV 的感染与传播。在这种情况下,对大龄儿童和成人的加强免疫作用相对较弱,原因是他们中的大多数已被感染。在乙肝中度或低度流行的国家,疾病负担中的相对较大部分来自于 HBV 相关的急性疾病,且病因多为大龄儿童、青少年以及成人感染,因此以青少年为目标人群的加强免疫政策可以作为婴儿常规免疫的补充。其他有可能成为加强免疫对象的人群包括具有 HBV 感染风险者,如接触血液和血制品的卫生保健工作者、透析患者、监狱中服刑的犯人、注射吸毒者、慢性 HBV 感染者的家庭成员和性伙伴,以及具有多个性伙伴者。如果婴儿免疫计划的连续性不能得到确实保证,应考虑进行加强免疫^[17-18]。

参考文献

- [1] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences [J]. *N Eng J Med*, 2004, 350(11):1118-1123.
- [2] Mizukoshi E, Sidney J, Livingston B, et al. Cellular immune response to the hepatitis B virus polymerase [J]. *J Immunol*, 2004, 173(9):5863-5867.
- [3] Fonseca JC. Natural history of chronic hepatitis B [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2007, 40(6):672-678.
- [4] McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B-clinical implications [J]. *Medscape J Med*, 2008, 10(4):91-98.
- [5] Vierling JM. The immunology of hepatitis B [J]. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(4):727-731.
- [6] Moretta L, Bottino C, Pende D, et al. Human natural killer cells: molecular mechanisms controlling NK cell activation and tumor cell lysis [J]. *Immunol Lett*, 2005, 100(1):7-13.
- [7] You J, Sriplung H, Geater A, et al. Effect of viral load on T-lymphocyte failure in patients with chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(7):1112-1129.
- [8] Urbani S, Boni C, Amadei B, et al. Acute phase HBV-specific T cell responses associated with HBV persistence after HBV/HCV coinfection [J]. *Hepatology*, 2005, 41(4):826-831.
- [9] Wieland S, Thimme R, Purcell RH, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(17):6669-6674.
- [10] Chang JJ, Wightman F, Bartholomeusz A, et al. Reduced hepatitis B virus (HBV)-specific CD4⁺ T- (下转第 747 页)

倒混匀 3 次,室温静置,待血液完全凝固后,将其中一管 3 000 r/min 离心 5 min,测定 NSE 结果作为 A 组,将其吸出 500 μ L 血清放入测量杯中 4 h 检测 NSE 结果作为 B 组,将余下标本继续留在促凝管中室温放置 4 h 再测定其 NSE 结果作为 C 组,将另两管促凝管分别室温静置 2 h 和 4 h 3 000 r/min 离心 5 min,静置 2 h 离心测定的 NSE 结果作为 D 组,静置 4 h 离心测定的 NSE 结果作为 E 组。

1.4 统计学方法 用 SPSS11.0 for windows 统计软件进行统计,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

A 组 NSE 为 (6.59 ± 1.78) ng/mL, B 组为 (6.63 ± 1.82) ng/mL, C 组为 (7.46 ± 1.94) ng/mL, D 组为 (6.60 ± 1.80) ng/mL, E 组为 (8.35 ± 2.05) ng/mL。A 组与 B 组和 D 组的 NSE 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), C 组和 E 组的 NSE 水平都明显高于 A 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨 论

NSE 作为小细胞肺癌的肿瘤标志物得到了越来越多的应用。同时作为神经母细胞瘤标志物与神经内分泌性质肿瘤的关系及其作为神经元损伤的敏感性和特异性标志与中枢神经系统疾病的关系被越来越多的学者关注^[3-4]。所以 NSE 测定的准确性对临床非常关键,在检验工作中检验结果的准确性除受方法灵敏度、精密度的影响外,标本自身的影响也是不可忽视的因素。血液标本的正确采集和标本离心分离血清的时间等都非常重要。现在采血都是用真空采血管,有些真空促凝管分离血清对检验结果有影响^[5-6]。王永安等^[7]研究发现,在制备真空采血管选择凝血速度过快的促凝剂会导致纤维蛋白收缩过快,而脆弱的红细胞受到挤压变形容易引起轻度溶血。胡望平等^[8]通过测定游离血红蛋白证实促凝剂可致轻度溶血。本研究说明 2 h 内分离标本检测结果不受影响,4 h 再分离标本结果受影响偏高,如果检测标本多,4 h 内检测不完,要把 NSE 项目的检测放到前面,或者从促凝管中把血清吸出放在加样杯中,这样结果就不受影响。在日常工作中常常发现病房标本的 NSE 检测结果往往偏高超出正常范围,因为病房护士常常在下夜班前就把患者的标本抽好了,等到检验科上班时再

送标本,然后再离心分离血清,这样时间就比较长,影响检测结果。

综上所述,NSE 的检测极易受真空促凝剂、标本离心时间和离心后放置的时间影响,要引起检验人员和医生护士的高度重视。标本采集后要快速送检、快速离心分离标本检测,来不及检测的标本要从促凝管中分离出血清再检测,这样才能保证检测结果的准确性。

参考文献

- [1] 谷秀娟,谷玉龙,周娟.血液标本放置时间对血清 NSE 测定的影响[J].延安大学学报:医学科学版,2010,8(3):69-74.
- [2] 刘为邦,程冬娥,申建维,等.时间及溶血对全血标本中 NSE 测定的影响[J].检验医学与临床,2009,6(20):1735-1736.
- [3] 杜红心,罗海峰,彭必江,等.联合检测 CEA、NSE 和 CY-FRA21-1 在肺癌诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2010,31(5):447-448.
- [4] 魏万昆,万程彬.急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶的动态变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2009,30(9):928-929.
- [5] 林德健.真空促凝采血管对生化结果的影响[J].现代医院,2010,10(4):76-77.
- [6] 白俊玺,舒仁明,王家泗,等.真空促凝采血管的选择在检验质量中的应用[J].医学理论与实践,2011,24(1):23-24.
- [7] 王永安,吉本秋雄,廖福荣,等.血清(或血浆)分离胶采血管的理论基础及临床应用[J].国际检验医学杂志,2007,28(29):864,封3-封4.
- [8] 胡望平,胡盈莹,王海林,等.用血浆血红蛋白评价各科采血管及其添加剂[J].北京生物医学工程,2007,26(4):428-430,435.

(收稿日期:2012-08-21 修回日期:2012-10-27)

(上接第 722 页)

- cell responses in human immunodeficiencyvirus type 1-HBV-coinfected individuals receiving HBV-activeantiretroviral therapy[J]. J Virol,2005,79(5):3038-3042.
- [11] Lopes AR, Kellam P, Das A, et al. Bin-mediated deletion of antigenspecific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection[J]. J Clin Invest,2008,118(5):1835-1839.
 - [12] Bocharov G, Ludewig B, Bertoletti A, et al. Underwhelming the immuneresponse; effect of slow virus growth on CD8⁺ T-lymphocyte responses[J]. J Virol,2004,78(5):2247-2253.
 - [13] Zhang Y, Li S, Shan M, et al. Hepatitis B virus core antigen epitopes presented by HLA-A2 single-chain trimers induce functional epitope-specific CD8⁺ T-cell responses in HLA-A2.1/Kb transgenic mice [J]. Immunology, 2007, 121(1):

105-110.

- [14] Chen M, Sallberg M, Hughes J, et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins [J]. J Virol,2005,79(5):3016-3100.
- [15] 马丽莉,李军宏.乙型肝炎疫苗[J].中国计划免疫,2005,11(3):207.
- [16] 徐冰,史久华.增强 HIV 疫苗接种免疫应答的新方法[J].国际生物制品学杂志,2006,29(3):116.
- [17] 徐健峰,王秀兰.乙肝疫苗扩大接种探讨[J].中国冶金工业医学杂志,2006,23(2):226-227.
- [18] 王春敏,李俭.乙肝疫苗的种类及其临床应用[J].黑龙江医药科学,2004,27(4):63.

(收稿日期:2012-08-14 修回日期:2013-01-16)