

## 乙型肝炎病毒感染患者血清抗核抗体的研究

邹 莉(湖北省谷城县人民医院检验科 441700)

**【摘要】目的** 探讨乙型肝炎(简称乙肝)病毒(HBV)感染者血清抗核抗体(ANA)特征及其与临床的相关性。**方法** 收集慢性乙肝(CHB)、乙肝后肝硬化(LC)、肝癌(HCC)患者共 376 例,采用酶联免疫吸附试验检测 ANA。**结果** (1) 376 例患者中 ANA 阳性 99 例(26.3%),其中 CHB 组 58 例,占 21.0%(58/276),LC 组 20 例,占 38.5%(20/52),HCC 组 21 例,占 43.7%(21/48);健康对照组 ANA 阳性 2 例,占 3.0%(2/66)。3 组均明显高于健康对照组;LC、HCC 与 CHB 组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );LC 组与 HCC 组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(2) CHB、LC 和 HCC 组 ANA 以低滴度(1/100)为主,分别为 72.4%(42/58)、65.0%(13/20)和 71.4%(15/21)。(3) ANA 滴度 1/100 和大于或等于 1/320 的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、HBV-DNA 各指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** HBV 感染者出现的自身抗体以 ANA 为主,HCC 组阳性率最高。70.7%的 HBV 感染者 ANA 为低滴度阳性,对其滴度的高低与肝细胞损伤及 HBV-DNA 复制率无明显相关。

**【关键词】** 抗核抗体; 乙型肝炎; 肝硬化; 肝肿瘤

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.10.008** 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)10-1217-02

**Serum anti-nuclear antibodies in patients with hepatitis B virus infection** ZOU Li (Gucheng People's Hospital of Hubei, Gucheng, Hubei 441700, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the characteristics of anti-nuclear antibodies (ANA) and its clinical implication in patients with hepatitis B virus infection. **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay was used for ANA test on 376 blood specimens, including 276 cases of chronic type B hepatitis (CHB), 52 cases of liver cirrhosis after type B hepatitis (LC), 48 cases of hepatic cell carcinoma (HCC) and 66 healthy controls. **Results** (1) 26.3% patients with hepatitis B virus infection were ANA positive, 21.0% (58/276) in CHB group, 38.5% (20/52) in LC group, 43.7% (21/48) in HCC group. LC and HCC groups had significantly higher percentage of ANA than CHB and healthy controls ( $P < 0.05$ ). There was no difference between LC and HCC in positive rate of ANA. (2) Among the 3 groups, low titer (1/100) of ANA was more common. (3) In terms of the serum level of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and virus load, there were no significant difference between titer of ANA 1/100 and 1/320 in each group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** ANA could be main auto-antibody in patients with hepatitis B virus infection, especially in patients with HCC. The titer of ANA might have no significant implication on liver damage.

**【Key words】** anti-nuclear antibodies; type B hepatitis; liver cirrhosis; hepatic cell carcinoma

乙型肝炎(简称乙肝)是我国的常见病、多发病,急性感染后还可发展为慢性,甚至转变为肝硬化、肝癌,危害十分严重。国内外学者近年来发现乙肝病毒(HBV)感染存在各种自身免疫现象,主要表现为血清中检测出多种自身抗体,主要包括血清抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)和抗线粒体抗体(AMA)等<sup>[1-2]</sup>。自身免疫在病毒性肝炎发病机制中的作用越来越受到人们的重视,由此表明病毒感染可能与许多自身免疫性疾病的发生有十分密切的关联<sup>[3]</sup>。为进一步了解自身抗体在乙肝中的检出率及在病情转归中的作用,本文检测了 376 例慢性乙肝(CHB)、乙肝后肝硬化(LC)、肝癌(HCC)患者血清中的 ANA 水平,并进一步分析其特征,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2008 年 4 月至 2012 年 4 月来本院就诊的门诊及住院 HBV 感染者共 376 例,分为 3 组:(1) CHB 组 276 例,其中男 214 例,女 62 例,平均年龄(37.5±12.4)岁;(2) LC 组 52 例,其中男 37 例,女 15 例,平均年龄(50.0±9.5)岁;(3) HCC 组 48 例,其中男 40 例,女 8 例,平均年龄(57.90±12.35)岁。乙肝和肝硬化诊断标准均符合 2000 年《病毒性肝炎防治方案》所规定的标准,HCC 诊断主要根据甲胎蛋白(AFP)阳性和影像学检查有肝占位性病变为诊断标准。健康

对照组为本院健康体检者 66 例,其中男 38 例,女 28 例,平均年龄(34±8)岁。

## 1.2 实验方法

**1.2.1 标本** 采集空腹静脉血,分离血清后待测。

**1.2.2 HBV 血清标志物检测** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HBV 标志物,HBV 表面抗原(HBsAg)、HBV 表面抗体(抗-HBs)、HBV e 抗原(HBeAg)、HBV e 抗体(抗-HBe)、HBV 核心抗体(抗-HBc),试剂盒为北京金豪制药有限公司产品,严格按照说明书操作。

**1.2.3 ANA 测定** 采用 ELISA 检测 ANA,待测血清用稀释液 1/10、1/100、1/320、1/1 000 稀释,血清稀释大于 1/100 为有临床意义,即为阳性。试剂购于德国欧蒙公司,操作及结果判断严格按说明书执行。

**1.2.4 ANA 谱的检测** ANA 谱检测试剂盒购于德国欧蒙公司,采用印迹法检测如下 7 种抗原的抗体:抗核糖核酸蛋白抗体(抗 nRNP/Sm)、Sm 抗原、抗干燥综合征抗体(抗 SS-A)、抗 SS-B、Jo-1 抗原、Sol-70 抗原、抗双链 DNA 抗体(抗 ds-DNA)。

**1.2.5 生化指标检测及 HBV-DNA 定量测定** 全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等;HBV-DNA 定量采用荧光定量聚合酶链反应

(PCR)检测,检测范围  $1.0 \times 10^3 \sim 5.0 \times 10^7$  copy/mL。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS10.0 统计软件进行资料分析,各组间阳性率比较采用  $\chi^2$  检验。

**2 结果**

**2.1 376 例 HBV 感染者血清 ANA 检测结果**

**2.1.1 ANA 检测结果** 376 例 HBV 患者中 ANA 阳性者 99 例,占总人数 26.3%,其中 CHB 组 58 例,占 21.0%(58/276),LC 组 20 例,占 38.5%(20/52),HCC 组 21 例,占 43.7%(21/48)。66 例健康对照组 ANA 阳性 2 例,占 3.0%(2/66)。LC 组和 HCC 组 ANA 阳性率显著高于 CHB 组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );3 组 ANA 阳性率均高于健康对照组;LC 组与 HCC 组 ANA 阳性检出率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.1.2 其他自身抗体检测结果** 在对本研究 HBV 患者的 7 种自身抗体分析中发现,有 4 种抗体的阳性率高达 10.0% 以上,其中抗 nRNP 抗体阳性率 11.9%、抗 SS-A 抗体 23.9%、抗 SS-B 抗体 10.1%、抗 ds-DNA 14.9%。

**2.2 ANA 阳性滴度分布情况** 见表 1。由表 1 可见,HBV 感染者 ANA 以低滴度(1/100)为主,CHB、LC、HCC 组的 ANA 滴度 1/100 组均高于滴度大于或等于 1/320 组 ANA 数量,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 1 HBV 患者 ANA 阳性滴度分布情况[n(%)]

组别	n	ANA 滴度		
		1/100	1/320	1/1 000
CHB	58	42(72.4)	12(20.7)	4(6.9)
LC	20	13(65.0)	5(25.0)	2(10.0)
HCC	21	15(71.4)	4(19.0)	2(9.6)
合计	99	70(70.7)	21(21.2)	8(8.1)

**2.3 各组 ANA 滴度与 ALT、AST、HBV-DNA 比较** 见表 2。CHB 组 ANA 滴度 1/100 组和大于或等于 1/320 组的 ALT 及 AST 水平增高不明显,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对 3 组 HBV-DNA 定量分析发现,99 例 ANA 阳性的 HBV 患者中有 72 例检测出 HBV-DNA,阳性率为 72.7%;277 例 ANA 阴性的 HBV 患者中有 111 例检测出 HBV-DNA,阳性率为 40.0%。ANA 阴性组和阳性组 HBV-DNA 检出率差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.23, P < 0.05$ ),但 3 组患者 ANA 滴度 1/100 组和大于或等于 1/320 组 HBV-DNA 含量差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 3 组 ANA 不同滴度 ALT、AST 及 HBV-DNA 结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ANA 滴度	ALT (U/L)	AST (U/L)	HBV-DNA (copy/mL)
CHB	1/100	114.2 ± 78.6	86.2 ± 64.3	5.73 ± 1.42
	≥1/320	154.6 ± 84.4	115.2 ± 72.5	5.94 ± 1.40
LC	1/100	53.3 ± 35.3	76.2 ± 41.6	5.64 ± 1.25
	≥1/320	65.8 ± 31.7	63.5 ± 37.2	5.71 ± 1.34
HCC	1/100	52.6 ± 37.4	60.8 ± 39.2	5.33 ± 1.36
	≥1/320	61.6 ± 42.9	64.1 ± 41.2	6.21 ± 1.13

**3 讨论**

在我国 HBV 感染是肝炎中感染率最高的一种疾病,据不

完全统计 HBV 携带者占 15%~20%,它所导致的慢性肝炎往往转化为肝硬化、肝癌。目前有研究认为,乙肝患者的肝细胞病变并非是 HBV 直接对肝细胞的破坏,而是人体对 HBV 的免疫应答所引起的免疫损伤造成肝组织的炎性反应坏死,这种免疫应答包括自身免疫反应。文献报道及本研究均证实,在 HBV 感染者血清中检测出多种自身抗体,包括 ANA、抗 nRNP/Sm、AMA、SMA、抗肝特异性脂蛋白抗体等,但最常见的自身抗体是器官非特异性的 ANA<sup>[4-7]</sup>。随着肝炎的病理改变趋向慢性化和恶性化,多种自身抗体的阳性率和水平都有提高的趋势。因此,自身免疫在乙肝发病机制、病情发展及癌变中的作用越来越受到人们的重视。

本研究选取了 376 例 CHB、LC、HCC 患者和 66 例健康对照组血清,用 ELISA 对其 ANA 进行了检测及分析,CHB、LC、HCC 患者 ANA 阳性检出率分别为 26.3%(58/276)、38.5%(20/52)、43.7%(21/48),均高于健康对照组 3.0%(2/66)。研究结果表明,LC、HCC 组 ANA 阳性率显著高于 CHB 组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );LC 与 HCC 组阳性检出率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

本实验 HCC 患者的 ANA 检出率与以往报道的 HCC 中 ANA 检出率低有所不同<sup>[4]</sup>,其原因可能是:(1)检测自身抗体实验方法、试剂有所不同,其实验的灵敏度、特异性会有差别;(2)选取的检测人群数量有一定的差异,可能也会对结果产生一定的偏差。但与文献[5,8]报道的 ANA 阳性率结果基本相符。有研究认为,抗 SS-A 更易在自身免疫性肝脏疾病中出现<sup>[9]</sup>。本研究中抗 SS-A 阳性率仅次于 ANA,为 23.9%,表明抗 SS-A 可能是机体受到 HBV 感染而产生的特异性自身抗体。

本研究中 HBV 感染者 ANA 滴度以低滴度(1/100)为主,高滴度少见。ANA 阳性组 HBV-DNA 含量明显高于阴性组,推测 HBV 感染患者血清中自身抗体的出现可能与 HBV 在体内的活跃复制有关。ANA 可能的产生机制是:HBV 复制促进 HBV 抗原与宿主肝细胞表面或内部的蛋白质分子相互作用,形成含有自身组织蛋白的抗原。此类抗原具有较强的免疫原性,刺激机体产生自身抗体,并引起持续的自身免疫反应。HBV 感染者 ANA 滴度和 HBV 感染可引发自身免疫性反应,导致机体自身免疫紊乱。本研究发现,HBV 感染引发的自身免疫反应不仅与 ANA 有关,而且与 HBV 病毒复制水平有关。

因此,对 HBV 感染者检测自身抗体有助于了解机体的免疫状况,对临床诊断和指导临床合理选择用药及预后评估具有重要参考价值。

**参考文献**

[1] Squadrito G,Previti M,Lenzi M,et al. High prevalence of non-organ-specific autoantibodies in hepatitis C virus-infected cirrhotic patients from southern Italy[J]. Dig Dis Sci,2003,48(2):349-353.

[2] Unal F,Genel F,Ozgenç F,et al. Immune status and autoantibody formation in children with chronic hepatitis B infection[J]. Panminerva Med,2002,44(4):353-357.

[3] 吴赤红,徐小元,田庚善,等. 慢性丙型肝炎患者血清自身抗体检测的研究[J]. 中华医学杂志,2006,86(6):390-393.

**表 1 环江县公共卫生从业人员 HAV-IgM 和 HEV-IgM 阳性结果[n(%)]**

年度	体检人数	HAV-IgM	HEV-IgM
2010	2 286	4(0.20)	9(0.39)
2011	2 155	1(0.05)	5(0.23)
合计	4 441	5(0.11)	14(0.32)

**表 2 环江县公共卫生从业人员男女 HAV-IgM 和 HEV-IgM 阳性结果(n=4 441)**

项目	性别	人数	阳性数	阳性率(%)
HAV-IgM	男	1 360	2	0.15
	女	3 081	3	0.10
HEV-IgM	男	1 360	4	0.29
	女	3 081	10	0.32

### 3 讨 论

**3.1** 甲型肝炎传染源通常是急性期患者和隐性感染者,粪-口途径是其主要传播途径,终年散发,也常出现季节性和食物性暴发流行,预后良好,病死率低<sup>[3]</sup>。戊型肝炎是以肝实质细胞炎性坏死为主的肠道传播性疾病,传染性较甲型肝炎低,主要经粪-口途径传播,常可引起暴发流行,多见雨季或洪水后,患者主要为成年人,病死率较高。戊型肝炎发病率与社会经济状况及个人卫生习惯密切相关,主要发生在亚洲、非洲和中美洲的发展中国家<sup>[4]</sup>。

**3.2** 本文检测结果显示,2010~2011 年环江县公共卫生从业人员体检人员共 4 441 例,其中 HAV-IgM 阳性 5 例,阳性率为 0.11%,HEV-IgM 阳性 14 例,阳性率为 0.32%。2010~2011 年环江公共卫生从业人员健康体检中 HEV-IgM 阳性率高于 HAV-IgM 阳性率,2011 年甲型肝炎和戊型肝炎阳性率比 2010 年有所下降。

**3.3** 在做好公共卫生从业人员体检的同时,要加强卫生知识宣传与培训,易感人群接种 HAV 疫苗或灭活疫苗,可有效预防甲型肝炎。目前,戊型肝炎无疫苗可以预防,其预防以改善卫生条件、保证安全用水、提高环境卫生水平、加强食品卫生监

督和养成良好的卫生习惯等综合措施为主<sup>[5]</sup>。治疗甲型肝炎和戊型肝炎目前还缺乏可靠的特效治疗手段,常以支持疗法为主,不需要抗病毒药物,主要以充足的休息、营养为主,辅以适当药物,避免饮酒、过于疲劳、损害肝脏的药物。

**3.4** 规范诊疗程序要严格按照诊断标准对甲型肝炎和戊型肝炎进行诊断,不要单独依赖于实验室特异性血清学结果,要结合流行病学史、临床症状、体征及实验室检查进行综合诊断。

**3.5** 由于人体感染 HAV 和 HEV 后 2~3 周即可产生抗-HAV-IgM 和抗-HEV-IgM,4~5 周达到高峰,然后下降,于 3~6 个月基本消失,身体可恢复健康<sup>[6-7]</sup>。

因此,作者建议从业人员体检发现抗-HAV-IgM 或抗-HEV-IgM 阳性者,需 3~6 个月后再进行复检,如已转阴者可颁发健康证,可允许从事食品生产经营、学校食堂、供管水和公共场所、餐饮服务业等行业的工作。

### 参 考 文 献

- [1] 李婧. 戊型肝炎病毒 IgM 抗体检测结果流行病学分析[J]. 实用医药杂志,2011,28(9):826.
- [2] 罗永,罗军德. 兰州市公共场所从业人员甲、戊型肝炎 IgM 阳性率调查分析[J]. 中国卫生检验杂志,2011,21(6):1524-1525.
- [3] 李琴芳,骆选红. 西安地区饮食、公共场所从业人员 HAV-IgM 检测结果分析[J]. 职业与健康,2005,21(12):2012-2013.
- [4] 张卓然,倪语星. 临床微生物学和微生物学检验[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2003:370-374.
- [5] 曾庆仁,吴移谋. 病原生物学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006:199.
- [6] 贾庆毅. 丹东市 1981~2004 年甲型肝炎流行分布特征[J]. 临床和实验医学杂志,2006,5(6):841.
- [7] 彭文伟,李兰娟,乔光彦. 传染病学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2006:21-27.

(收稿日期:2012-11-11)

(上接第 1218 页)

- [4] 张海萍,闫惠平,冯霞,等. 乙肝病毒感染者血清抗核抗体特征及其临床相关性[J]. 首都医科大学学报,2007,28(2):154-157.
- [5] 刘传勇,李耀才,魏凯,等. 抗核抗体检测对乙型肝炎预后判断及发展和转归的意义[J]. 实用医技杂志,2007,14(17):2280-2282.
- [6] 颜京瑞. 乙型肝炎患者抗核抗体检测的临床价值[J]. 检验医学与临床,2011,8(5):572-573.
- [7] 周明欢,欧强,谭德明. 乙型肝炎病毒感染与血清自身抗体的相关性[J]. 世界华人消化杂志,2004,12(3):607-

609.

- [8] 刘燕敏,闫惠平,汪俊韬. 肝功能异常患者中自身抗体及自身免疫性肝病的检测[J]. 中华肝脏病杂志,2004,12(6):45-47.
- [9] Potthoff A, Witte T, Rifai K, et al. Prevalence of alpha-fodrin antibodies in patients with chronic hepatitis C infection and Sjögren syndrome[J]. Scand J Gastroenterol, 2009,44(8):994-1003.

(收稿日期:2012-10-26 修回日期:2012-12-28)