

抗 HBs 在 HBV 既往感染中的临床价值

作者：安哲¹，李思鹏¹，张妮¹，李妙羨¹，王香玲¹

(1 作者单位：西安交通大学医学院第二附属医院检验科，陕西 西安 710004)

摘要： **目的** 研究抗 HBs 在乙肝病毒（Hepatitis B Virus, HBV）既往感染中的临床价值。 **方法** 化学发光微粒子免疫测定法（Chemiluminescence micro-particle immunoassay, CMIA)定量检测 HBV 既往感染者抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc，抗 HBs 检测结果分为抗 HBs 阴性（< 10mIU/mL）、低水平（10-100mIU/mL）、正常水平（100-1000mIU/mL）、高水平（≥1000mIU/mL），所有样本以抗-HBe 结果分为抗 HBe 阳性组和抗 HBe 阴性组。 **结果** 抗 HBs 阳性组的抗 HBc 中位值（Median）低于抗 HBs 阴性组抗 HBc 中位值（8.03 vs.8.91），差异具有统计学意义（ $Z = -3.305$ ， $P=0.001$ ）；抗 HBs 阳性组的抗 HBe 中位值低于抗 HBs 阴性组抗 HBe 中位值（0.32 vs.0.58），差异具有统计学意义（ $Z = -2.46$ ， $P=0.014$ ）；在抗 HBs 阴性组、低水平组、正常水平组、高水平样本中抗 HBe 阳性率分别为 55.26%、65.22%、79.04%、93.62%；抗 HBs 阴性、低水平、正常水平、高水平样本在抗 HBe 阳性组中的构成比依次为 17.14%、24.49%、40.74%、17.96%，在抗 HBe 阴性组的构成比依次为 36.17%、34.04%、26.60%、3.19%。 **结论** 抗 HBs 检测在 HBV 既往感染中具有重要临

¹ 作者简介：安哲（1980 年生），男，陕西华县，硕士学位，主管检验师，研究方向为 HBV 感染的实验室检测和临床诊断，E-mail: anzhe80@126.com
执笔作者：安哲

床价值，相比抗 HBs 阴性的 HBV 既往感染者，在抗 HBs 阳性的 HBV 既往感染者中，其抗 HBc 水平和抗 HBe 总体上较低，当抗 HBs 呈高应答时绝大多数抗 HBe 呈阳性，当抗 HBe 阴性时绝大多数不会呈抗 HBs 高应答状态。

关键词： 抗 HBs；抗 HBe；抗 HBc；乙肝病毒既往感染；化学发光微粒子免疫测定

Clinical Value of AntiHBs for previous Hepatitis B Virus Infection

AN Zhe, LI Si-peng, ZHANG Ni, LI Miao-xian, WANG Xiang-ling

据《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 年版), 乙肝病毒(Hepatitis B virus, HBV)既往感染(previous hepatitis B virus infection)通常定义为表面抗原(HBsAg) 阴性、HBV-DNA 阴性、抗 HBc 阳性和(或)抗 HBs 阳性^[1]。抗 HBs 是 HBV 感染或接种乙肝疫苗后机体产生的一种保护性抗体, 外周血抗 HBs 检测阳性提示机体对 HBV 具有免疫力^[2]。目前国内外关于抗 HBs 的临床研究大多集中在疫苗接种后抗 HBs 应答能力和应答水平上。本研究采用化学发光微粒子免疫测定技术(chemiluminescence micro-particle immunoassay, CMIA) 定量检测抗 HBs 水平, 回顾分析了 339 例 HBV 既往感染者抗 HBs, 抗 HBe, 抗 HBc 的检测结果, 探索抗 HBs 在 HBV 既往感染中的临床价值。

1 材料与方法

1.1 资料来源

收集 2014 年 5 月至 9 月期间我院临床实验室同期检测 HBV 血清标志物(HBV-markers, HBV-M) (酶联免疫吸附法初检) 和 HBVDNA 病例, 获得 HBVDNA 阴性、HBsAg 阴性、抗 HBc 阳性样本 372 例。所有样本均为空腹采集外周静脉血, 3500RPM 离心分离血清。采用 CMIA 法对所有样本的 HBV-M 进行确证检测, 最终经确证的 HBV 既往感染者 339 例。

1.2 试剂和仪器

HBV-M 复检确证采用化学发光微粒子免疫分析法(CMIA), 试剂购自 Abbott Laboratories Ltd, 仪器采用美国 ARCHITECT I 2000 检测系统。

1.3 相关定义

1.4 数据处理和判定依据

所有检测结果录入 SPSS16.0 进行统计学处理和分析。

以外周血 HBV-DNA 阴性、HBsAg（复检）阴性、抗 HBc（复检）阳性判定为 HBV 既往感染。鉴于我国乙肝疫苗已纳入计划免疫，以外周血抗 HBs 单独阳性不判定为 HBV 既往感染。各检测指标判定为阳性的依据分别是：以 HBV-DNA $\geq 1 \times 10^2$ 判定为 HBV-DNA 阳性；以 HBsAg（CMIA 法） $\geq 0.05 \text{ mIU/L}$ 判定为 HBsAg 阳性；以抗 HBc（CMIA 法） ≥ 1 S/CO 判定为抗 HBc 阳性；以抗 HBe（CMIA 法） ≤ 1 S/CO 判定为抗 HBe 阳性，以抗 HBs $\geq 10 \text{ mIU/mL}$ 判定为抗 HBs 阳性。抗 HBs 阳性结果为三级：低水平（抗 HBs $10 \sim 100 \text{ mIU/mL}$ ）、正常水平（抗 HBs $100 \sim 1000 \text{ mIU/mL}$ ）、高水平（抗 HBs $\geq 1000 \text{ mIU/mL}$ ）。

2 结果

2.1 不同抗 HBs 水平的抗 HBc 结果

339 例样本中抗 HBs 阴性组和抗 HBs 阳性组抗 HBc 的 Q1, Q2(M), Q3 分别为 7.47, 8.91, 9.62 和 6.14, 8.03, 9.20。中位值（Median）差异具有统计学意义（ $Z = -3.305$, $P = 0.001$ ）（结果见表 1）。

表 1 不同抗 HBs 水平的抗 HBc 结果(n=339)

| | 样本数 | 构成比 (%) | 抗 HBc 中位值 (S/CO) | 抗 HBc Q3(S/CO) |
|---------|-----|---------|------------------|----------------|
| 抗 HBs 阴 | 76 | 22.42 | 8.91 | 9.62 |

| | | | |
|---------|-----|-------|------|
| 性组 | | | 9.20 |
| 抗 HBs 阳 | 263 | 77.58 | 8.03 |
| 性组 | | | |

2.2 不同抗 HBs 水平的抗 HBe 结果

245 例抗 HBe 阳性样本中，抗 HBs 阴性组和抗 HBs 阳性组的抗 HBe Q1, Q2(M), Q3 分别为 0.17, 0.58, 0.77 和 0.12, 0.32, 0.60。中位值 (Median) 差异具有统计学意义 ($Z = -2.460$, $P = 0.014$) (见表 2)。

表 2 抗 HBe 在不同抗 HBs 水平组中的差异

| | 样本 数 | 构成比 (%) | 抗 HBe 中位值 (S/CO) | 抗 HBe Q3 (S/CO) |
|---------|---------|------------|---------------------|--------------------|
| 抗 HBs 阴 | 42 | 17.14 | 0.58 | 0.77 |
| 性组 | | | | |
| 抗 HBs 阳 | 203 | 82.86 | 0.32 | 0.60 |
| 性组 | | | | |

2.3 不同抗 HBs 水平的抗 HBe 阳性率

在抗 HBs 阴性组、低水平组、正常水平组、高水平组，各组中抗 HBe 阳性率分别为 55.26% (42/76)、65.22% (60/92)、79.84% (99/124) 和 93.62% (44/47)。

2.4 抗 HBe 阳性时抗 HBs 不同水平的分布

抗 HBs 阴性、低水平、正常水平、高水平各组在抗 HBe 阳性样本中的构成比分别为 17.14%(42/245)、24.49%(60/245)、40.41%(99/245)和 17.96(44/245)（见图 2），在抗 HBe 阴性组中的构成比分别为 36.17%(34/94)、34.04%(32/94)、26.60%(25/94)和 3.19(3/94)（见图 3）

表 4：抗 HBs 不同水平的分布。

| | 抗 HBs 阴性 | 抗 HBs 低水平 | 抗 HBs 正常水平 | 抗 HBs 高水平 | 合计 | 统计结果 |
|----------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|-----------------|
| 抗 HBe 阳性 | 17.14% (42/245) | 24.49%(60/245) | 40.41%(99/245) | 17.96%(44/245) | 100%(245) | $\chi^2=28.889$ |
| 抗 HBe 阴性 | 36.17%(34/94) | 34.04%(32/94) | 26.60%(25/94) | 3.19%(3/94) | 100%(94) | P=0.000 |

3 讨论

我国是 HBV 感染的地方高流行区，HBV 感染率高达 57.63%，约有 7 亿人曾经感染 HBV，其中慢性 HBV 感染者约有 9300 万，HBV 既往感染人数远远高于慢性 HBV 感染者^[2]。根据慢性乙型肝炎防治指南，HBV 既往感染通常定义为 HBsAg 阴性、HBV-DNA 阴性、抗 HBc 阳性和(或)抗 HBs 阳性。

抗 HBs 是机体产生的一种保护性抗体，可见于疫苗接种者和 HBV 既往感染者。根据外周血抗 HBs 水平不同分：阴性（抗 HBs < 10mIU/mL）、低水平（抗 HBs 10~100mIU/mL）、正常水平（抗 HBs 100~1000mIU/mL）、高水平（抗 HBs ≥ 1000mIU/mL）。目前国内外关于抗 HBs 的研究主要集中于抗 HBs 作为疫苗接种后产生的唯一抗体以评价各类人群乙肝疫苗接种后的疫苗应答率和应答水平。本研究采用化学发光微粒子免疫测定技术定量检测抗 HBs 水平，对 339 例 HBV 既往感染者抗 HBs，抗 HBe，抗 HBc 的检测结果显示抗 HBs 在 HBV 既往感染中的临床价值。

HBV 既往感染者根据抗 HBs 检测结果分为两类：一类是产生免疫力的 HBV 既往感染者（表现为抗 HBs 阳性和抗 HBc 阳性），另一类是单一抗 HBc 阳性（isolated antiHBc）的 HBV 既往感染者（表现为抗 HBs 阴性和抗 HBc 阳性）^[3]。对 339 例 HBV 既往感染样本的研究发现，抗 HBs 阳性组的抗 HBc 水平总体上低于抗 HBs 阴性组的抗 HBc 水平（8.91 vs. 8.03），提示相比抗 HBs 阴性的 HBV 既往感染者，在抗 HBs 阳性的 HBV 既往感染者中，其抗 HBc 水平总体上较低。

抗 HBe 也是 HBV 既往感染后常见的血清学指标，也是抗 HBc 真阳性的确证方法之一。英国 HIV 学会推荐单一抗 HBc 阳性者应检测抗 HBe，如果抗

HBe 阳性，则可认定抗 HBc 为真阳性，否则应采用第二种方法对抗 HBc 进行确证^[4]。Ganhdi 等在 2005 年的研究中进一步指出单一抗 HBc 阳性的 HIV 感染者经乙肝疫苗接种后，抗 HBe 阳性者的抗 HBs 应答率远远高于抗 HBe 阴性者的抗 HBs 应答率（45% vs. 7%）^[5]。对 245 例抗 HBe 阳性样本的比较发现，抗 HBs 阳性组的抗 HBe 水平总体上低于抗 HBs 阴性组的抗 HBe 水平，提示相比抗 HBs 阴性的 HBV 既往感染者，在抗 HBs 阳性的 HBV 既往感染者中，同抗 HBc 水平一样，其抗 HBe 水平总体上也较低。

进一步研究还发现随着抗 HBs 水平升高，抗 HBe 阳性率也逐渐升高，提示抗 HBs 水平与抗 HBe 阳性率之间存在一定关系。尤为重要的是发现在抗 HBs 高应答水平时，抗 HBe 阳性率高达 93.62%，提示抗 HBs 高应答水平的 HBV 既往感染者绝大多数都呈抗 HBe 阳性。进一步研究抗 HBs 不同水平的构成比发现，在抗 HBe 阳性的 HBV 既往感染者中，抗 HBs 阴性、低水平、正常水平所占的比例逐渐升高，而在抗 HBe 阴性的 HBV 既往感染者中，抗 HBs 不同水平所占比例逐渐下降；而且在抗 HBe 阴性的 HBV 既往感染者中，抗 HBs 高水平者只有 3.19%，提示在抗 HBe 阴性的 HBV 既往感染者中绝大多数都不会表现为抗 HBs 高水平。

单一抗 HBc 阳性是目前研究的一个热点，可见于（1）急性 HBV 感染窗口期，（2）HBV 既往感染未产生免疫力，（3）假阳性，（4）表面抗原阴性的隐匿性慢性乙型肝炎。本次研究中发现抗 HBe 阴性的单一抗 HBc 阳性样本 34 例，本次研究未能对此类样本做上述可能的进一步确证。Pallawela 等对单一抗 HBc 阳性的 HIV 感染者进行研究发现，初检呈单一抗 HBc 阳性结果存在约 3% 的假阳性^[7]。林伟研等在对乙肝疫苗无应答的研究中提出 Th17 细胞因子 IL-

17A 与乙肝疫苗无应答存在关联^[8]。

综合上述研究，结果表明抗 HBs 检测在 HBV 既往感染中具有重要临床价值，相比抗 HBs 阴性的 HBV 既往感染者，在抗 HBs 阳性的 HBV 既往感染者中，其抗 HBc 水平和抗 HBe 总体上较低，当抗 HBs 呈高应答时绝大多数抗 HBe 呈阳性，当抗 HBe 阴性时绝大多数不会呈抗 HBs 高应答状态。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学分会中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2011,1(1): 9-23.
- [2] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 246-247.
- [3] Ponde RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the “ant-HBc alone” serological profile[J]. Arch Virol, 2010, 155:149-158.
- [4] BHIVA Hepatitis and immunization Guidelines
<http://www.bhiva.org/HepBC2010.aspx>.
- [5] Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies[J]. J Infect Dis, 2005, 191:1435-1441.
- [6] Guillermo M, Anna L, Alberto L, et al. Assessing the immunological response to hepatitis B vaccination in HIV-infected patients in clinical practice[J]. Vaccine,

2012, 30:3703-3709.

- [7] S. Pallawela, C. Sonnex, D. Mabayoje et.al. Positive Hepatitis B Virus Core Antibody in HIV Infection – False Positive or Evidence of Previous Infection [J]. Journal of Medical Virology, 2015, 87(2):208-212.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.24048/pdf>.
- [8] 林伟研, 倪进东, 唐豪, 等. Th17 细胞因子 IL-17A 与乙肝疫苗无/弱应答关联的研究[J].实用预防医学, 2014, (08):904-905+899.