

• 论 著 •

乙型肝炎表面抗体与年龄的相关研究及影响因素

于森琛¹, 王 贞¹, 朱 鸿¹, 刘 辉^{2△}

(1. 大连医科大学附属第一医院检验科, 辽宁大连 116011; 2. 大连医科大学, 辽宁大连 116011)

摘 要:目的 研究乙型肝炎(后简称乙肝)表面抗体(HBsAb)随年龄增长而降低的原因。方法 测定 HBsAb, 按照一定比例稀释标本直至 HBsAb<10 U/L; 测定巨细胞病毒 IgG(CMV-IgG), 按照一定比例稀释标本直至抗 CMV-IgG<14 U/mL。比较分析抗体活性的变化。结果 “2 和(或)3 抗体”阳性组中, 青年组 HBsAb 活性水平高于中年组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 中年组 CMV-IgG 活性高于青年组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。青年组中“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 活性水平高于单抗体阳性组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 中年组中“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 活性水平高于单抗体阳性组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 HBsAb 随年龄增长而降低, 可能与乙肝病毒感染进程中抗体反应模式不同有关。

关键词: 乙型肝炎表面抗体; 抗体活性; 年龄组; 影响因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.020

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)21-3004-03

The research on relationship between level of hepatitis B surface antibody and age

YU Miaochen¹, WANG Zhen¹, ZHU Hong¹, LIU Hui^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China; 2. Department of Clinical Immunology, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between Hepatitis B surface antibody(HBsAb) and the age. **Methods** The level of HBsAb was detected until the level was diluted lower than 10 IU/L according to the certain ratio and. And the level of cytomegalovirus antibody(CMV-IgG) were detected until the level was diluted lower than 14 U/mL according to the certain ratio. The antibody activity were analyzed statistically. **Results** In the 2 and/or 3 positive-antibodies group, the antibody activity level of youth group was significantly higher than that of middle-aged group($P<0.05$). The CMV-IgG activity level of middle-aged group was significantly higher than that of youth group($P<0.05$). In the youth group, the antibody activity of 2 and/or 3 positive-antibodies group was significantly higher than that of single antibody positive group($P<0.05$). In the middle-aged group, the antibody activity of 2 and/or 3 positive-antibodies group was significantly higher than that of single positive-antibody group($P<0.05$). **Conclusion** The level of HBsAb has decreased with the growth of the age. The possible reason may be that antibody response pattern is different in the process of hepatitis B virus infection.

Key words: hepatitis B surface antibody; antibody activity; age group; influence factor

乙型肝炎(后简称乙肝)是由乙肝病毒(HBV)感染引起, 以肝脏损害为主的传染病。全球约 20 亿人曾感染 HBV, 其中 3.5 亿人为慢性 HBV 感染, 每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)^[1]。HBV 感染是全球严重的公共卫生问题之一。

接种乙肝疫苗是预防乙肝的最有效方法, 其对预防和治疗乙肝有巨大作用^[2]。但是, 疫苗并不对所有人群有效, 且随着接种时间的延长, 免疫人群的保护性抗体水平逐年下降^[3]。研究发现, 随着年龄增长, 人体内的免疫应答可随着免疫原排出、病原体反复刺激、神经内分泌因素作用及免疫细胞凋亡而逐渐被削弱^[4-5], 且无论初次免疫后乙肝表面抗原(HBsAg)水平如何, 保护性抗体的下降速率差异无统计学意义。本研究将结合临床试验, 探讨 HBV 阳性率、抗体水平与年龄的关系, 影响 HBsAg 水平的相关原因, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 统计 2010 年 1 月 1 日至 2013 年 9 月 23 日大连医科大学附属第一医院所有非乙肝患者中乙肝表面抗体(HBsAb)阳性(HBsAb>10 U/L)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)正常(男 15~40 U/L, 女 15~35 U/L)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常(男 9~50 U/L, 女 7~40 U/L)的标本信息 75 065 例, 按年龄统计 HBsAb 阳性率, 男女比例为 1:1。

选取 2012 年 5 月至 2014 年 3 月大连医科大学附属第一医院非肝炎患者中, ALT、AST 均正常、HBsAb 阳性、HBsAg 阴性、乙肝 E 抗原(HBeAg)阴性。根据年龄及 HBeAb、乙肝核心抗体(HBcAb)阴性、阳性分为 4 组。单抗体阳性青年组: HBeAb、HBcAb 阴性, 年龄为 24~26 岁, 男 51 例, 女 68 例。单抗体阳性中年组: HBeAb、HBcAb 阴性, 年龄为 45~50 岁, 男 50 例, 女 50 例。“2 和(或)3 抗体”阳性青年组: HBeAb 和(或)HBcAb 阳性, 年龄为 24~26 岁, 男 100 例, 女 104 例。“2 和(或)3 抗体”阳性中年组: HBeAb 和(或)HBcAb 阳性, 患者年龄为 45~50 岁, 男 101 例, 女 100 例。

选取大连医科大学附属第一医院所有检测 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 患者 1 600 例, 24~26 岁 400 例, 男 200 例, 女 200 例; 45~50 岁 400 例, 男 200 例, 女 200 例。检出 12 种表现模式^[6], 按 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 结果分组: 组 1 为阴性、阳性、阴性、阴性、阴性, 组 2 为阴性、阳性、阴性、阳性、阳性, 组 3 为阳性、阴性、阳性、阴性、阳性, 组 4 为阳性、阴性、阴性、阳性、阳性, 组 5 为阴性、阴性、阴性、阴性、阴性, 组 6 为阴性、阳性、阴性、阴性、阳性, 组 7 为阴性、阳性、阴性、阳性、阴性, 组 8 为阴性、阴性、阴性、阴性、阳性, 组 9 为阴性、阴性、阴性、阳性、阴性, 组 10 为阴性、阴性、阴性、阳性、阳性, 组 11 为 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、

HBcAb 结果任意一(或几)项阳性,组 12 为(组 11~组 1)。

每例研究对象需要空腹抽静脉血 3 mL,标本需静置 2 h 左右,让血清充分析出,离心后分离上层血清 2 例,1 例检测 HBsAb,1 例检测巨细胞病毒 IgG(CMV-IgG),(-20)℃ 冰箱密封保存,备用。试验前室温充分复融,通过离心(15 000 r/min 离心 10 min)沉淀加以澄清,保证不含有任何颗粒或残存纤维蛋白。

1.2 仪器与试剂 HBsAb 采用瑞士罗氏公司生产的 Cobas e 601 全自动电化学发光免疫分析仪检测;HBsAg 采用美国雅培公司生产的 ARCHITECT i2000SR 化学发光免疫分析仪检测;CMV-IgG 检测仪器为意大利索灵公司生产的 LIAISON 化学发光免疫分析系统;ALT、AST 由日本日立 7600-110/7600-020 全自动生化分析仪检测。所有试剂均为配套专用商品试剂盒。

1.3 方法 以前研究中,免疫指标的检测如 HBsAb 和 CMV-IgG 结果仅报告某一水平值,并不能完全准确反映其真实水平,精密性难以保证,阻碍实验室规范标准化。本研究尝试将阳性高值结果进行倍比稀释,发现其测定结果与稀释倍数 lg 值之间并非直线关系,而是呈曲线性。笔者认为计算曲线下面积来表示检测指标结果更加准确,能代表其实际水平。由于曲线的面积计算复杂,本研究将使用梯形面积算法,以简化结果^[7-9]。如乙肝表面抗体原始测得水平值均标记为 H1,稀释倍数为 1:2、1:4、1:8、1:16、1:32、1:64、1:128、1:256、1:512、1:1 024、1:2 048,测得水平值分别标记为 H2、H3、H4、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12,HBsAb 活性公式为 $S=(H1+H2) \times (lg2-lg1)+(H2+H3) \times (lg4-lg2)+(H3+H4) \times (lg8-lg4)+(H4+H5) \times (lg16-lg8)+(H5+H6) \times (lg32-lg16)+(H6+H7) \times (lg64-lg32)+(H7+H8) \times (lg128-lg64)+(H8+H9) \times (lg256-lg128)+(H9+H10) \times (lg512-lg256)+(H10+H11) \times (lg1\,024-lg512)+(H11+H12) \times (lg2\,048-lg1\,024)$ 。CMV-IgG 的抗体原始测得的水平值均标记为 C1,稀释倍数为 1:2、1:4、1:8、1:16、1:32、1:64、1:128,测得水平值分别标记为 C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8,则 CMV-IgG 活性公式为 $S=(C1+C2) \times (lg2-lg1)+(C2+C3) \times (lg4-lg2)+(C3+C4) \times (lg8-lg4)+(C4+C5) \times (lg16-lg8)+(C5+C6) \times (lg32-lg16)+(C6+C7) \times (lg64-lg32)+(C7+C8) \times (lg128-lg64)$ 。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,组间比较采用 F 检验、t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HBsAb 水平随年龄变化曲线 年龄与 HBsAb 阳性率变化的分布曲线表明,HBsAb 阳性率与年龄变化曲线存在 2 个波峰、2 个波谷。2 个波峰位于出生时和 24~26 岁左右,2 个波谷位于 10~12 岁和 45~50 岁。本次研究选取 24~26 岁波峰区,45~50 岁波谷区 2 组。见图 1。

2.2 HBsAb 水平在不同组比较

2.2.1 2 个年龄组 HBsAb 水平比较 单抗体阳性青年组和中年组 HBsAb 水平比较,青年组 HBsAb 水平高于老年组,差异有统计学意义($P<0.05$);“2 和(或)3 抗体”阳性青年组和中年组 HBsAb 水平比较,青年组 HBsAb 水平高于老年组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2.2 相同年龄组单抗体阳性组“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 水平比较 青年组单抗体阳性组和“2 和(或)3 抗体”

阳性组 HBsAb 水平比较,“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 水平高于单抗体阳性组,差异有统计学意义($P<0.05$);中年组单抗体阳性组和“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 水平比较,“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 水平高于单抗体阳性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

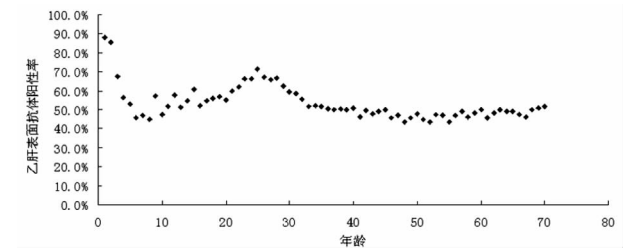


图 1 HBsAb 阳性率与年龄变化曲线

2.3 HBsAb 阳性中 CMV-IgG 精密测定结果比较 “2 和(或)3 抗体”阳性青年组和中年组 CMV-IgG 活性水平比较,青年组 CMV-IgG 活性水平低于中年组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 不同年龄组 HBsAb 结果					
组别	n	青年组	中年组	t	P
单抗体阳性组	219	387.23±373.59	259.7±313.94	2.704	0.002
“2 和(或)3 抗体”阳性组	406	580.51±396.03	445.98±383.54	3.477	0.001

表 2 相同年龄组 HBsAb 检测结果					
组别	n	单抗体阳性组	“2 和(或)3 抗体”阳性组	t	P
青年组	323	387.23±373.60	580.52±396.03	-4.320	<0.05
中年组	302	259.71±313.94	445.98±383.54	-4.208	<0.05

表 3 HBsAb 阳性的 2 个年龄组 CMV-IgG 检测结果			
组别	n	CMV-IgG	
青年组	30	88.27±74.53	
中年组	40	133.53±86.54	
t		-2.295	
P		0.025	

2.4 模式统计分析乙肝感染 统计 1 600 例患者血样,24~26 岁 400 例,男 200 例,女 200 例;45~50 岁 400 例,男 200 例,女 200 例。检出 12 种表现模式^[10-12]。见图 2。

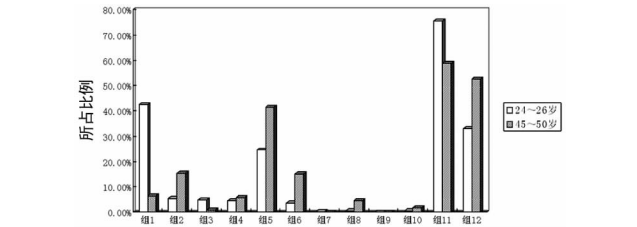


图 2 不同年龄组模式分析结果比较

3 讨 论

临床资料统计中发现,HBsAb 阳性率随着年龄增长有减低趋势。出生时,HBsAb 阳性率最高,随着年龄的增长,HBsAb 阳性率降低。10 岁以后缓慢增高,24~26 岁达到 1 次高

峰。之后再次降低,45~50 岁达到 1 个低谷。

从免疫学的角度看,随着年龄的增长,中年人的免疫水平逐渐减低^[13],通过试验发现,单抗体阳性组中,青年组和中年组 HBsAb 活性水平比较,青年组 HBsAb 活性水平高于老年组,差异无统计学意义($P>0.05$);“2 和(或)3 抗体”阳性组中,青年组和中年组 HBsAb 活性水平比较,青年组 HBsAb 活性水平高于老年组,差异有统计学意义($P<0.05$)。“2 和(或)3 抗体”阳性组中,青年组和中年组 CMV-IgG 活性比较,中年组 CMV-IgG 活性高于青年组,差异有统计学意义($P<0.05$)。由此表明,免疫水平并非单纯随年龄增长而降低。

在大多数国家,婴儿出生后即接种乙肝疫苗,使其 HBsAb 保持较高水平^[14]。研究发现,绝大多数疫苗接种后,能诱发使疫苗接种者保持至少 15 年免疫效果。随着年龄的增长,乙肝疫苗的保护作用逐渐减低,由接种疫苗产生的 HBsAb 活性逐渐降低。

通过模式分析发现,组 1 的 HBsAb 为疫苗来源,组 12 的 HBsAb 为非疫苗来源。组 12 的青年组为 33.0%,中年组为 52.5%,说明乙肝疫苗对机体有一定保护作用。但是青年组存在 33.0%的人群与乙肝感染有关,中年组有 52.5%的人群感染乙肝,说明乙肝疫苗的保护有限。组 2 为 HBsAb、HBeAb、HBcAb 阳性,组 6 为 HBsAb、HBcAb 阳性,组 7 为 HBsAb、HBeAb 阳性,组 8 为 HBeAb 阳性,这 4 组说明感染乙肝后的抗体水平,中年组阳性率高于青年组,且两者差异有统计学意义,说明中年人发生乙肝感染与年轻人乙肝感染预后模式有差异。青年组单抗体阳性组和“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 活水平性比较,“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 活性水平高于单抗体阳性组,差异有统计学意义($P<0.05$);中年组单抗体阳性组和“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 活性水平比较,“2 和(或)3 抗体”阳性组 HBsAb 活性水平高于单抗体阳性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。根据 2 个年龄组 HBsAb 活性和 CMV-IgG 活性的试验结果及模式分析结果,提示中年人与年轻人天然抗体模式不同。因此,中年人对 HbsAg 的反应不同于年轻人,发现乙肝感染后,针对乙肝的抗体也有区别。

HBsAb 随着年龄增长,呈一定下降趋势。可能与 HBV 感染进程中抗体反应模式不同有关。本次试验采用精密测定方法,能比以往传统方法更精确地反映患者体内抗体活性水平,更适用于不同患者体内乙肝抗体定量相等时抗体的强弱情况分析,其在疾病诊断中的价值正在逐渐被认可。总之,随着年龄的增长,疫苗保护作用在逐渐下降,而中年人与青年人发生 HBV 感染时的反应模式不同,其产生抗体也不尽相同。

参考文献

[1] 崔春霞,解希帝,郑瑞芬. 乙型肝炎病毒的研究进展[J].

疾病监测与控制杂志,2013,7(4):228-231.

[2] 杨春,秦波. HBV 感染后免疫耐受形成机制的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2013,8(11):1033-1035.

[3] Liu HL, Ma Y, Wang H, et al. Quantitative evaluation of the effect of the hepatitis B vaccine based on the HBsAg- and anti-HBs-positive rates in the Chinese population over the last 33 years[J]. Vaccine, 2012, 30(23):3483-3487.

[4] 蔡小妩,蔡立强. 乙型肝炎疫苗免疫接种率及影响因素调查[J]. 临床合理用药,2014,7(1):102-103.

[5] 吕静静,颜丙玉,陈士玉,等. 成人乙型肝炎疫苗初免低应答后加强[J]. 山东大学学报:医学版,2012,50(11):126-132.

[6] Gilca V, Serres G, Boulianne N, et al. Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccinating preadolescents with a recombinant hepatitis B vaccine[J]. Vaccine, 2013, 31(3):448-451.

[7] Han YN, Wang B, Liu H. The novel use of a routine quantitative system to analyze the activity, content and affinity of an antibody to hepatitis B core antigen[J]. J Clin Virol, 2011, 52(4):295-299.

[8] Liu H, Han YN, Wang B. Establishment of a new method for the detection of the affinity of antibody to hepatitis B e antigen by a routine quantitative system[J]. Clinica Chimica Acta, 2011, 412(11/12):1022-1025.

[9] Liu H, Han YN, Wang B. A simple method to measure antibody affinity against the hepatitis B surface antigen using a routine quantitative system[J]. Journal of Virological Methods, 2011, 173(2):271-274.

[10] 毛能建,蒋小丽,黄文. 喀什地区乙肝血清标志物模式分析[J]. 中国伤残医学,2013,21(11):49-50.

[11] 李会敏. 对 286 份乙肝五项指标检验结果的分析[J]. 当代医药论丛,2014. 12(1):196-197.

[12] 李贤龙,梅桂杰,王玲. 健康体检者乙肝血清标志物检出状况分析[J]. 中国疗养医学,2014,23(1):41-42.

[13] Braeckman TL, Herck K, Jilg W, et al. Two decades of hepatitis B vaccination in mentally retarded patients: effectiveness, antibody persistence and duration of immune memory[J]. Vaccine, 2012, 30(32):4757-4761.

[14] 任宏,李燕婷,吴寰宇,等. 乙肝表面抗体衰减人群细胞免疫状态和影响因素分析[J]. 上海预防医学杂志,2010,3(22):121-123.

(收稿日期:2016-05-10 修回日期:2016-06-30)

(上接第 3003 页)

2000 全自动血细胞分析仪在浆膜腔积液计数中的研究[J]. 检验医学与临床,2015,12(22):3420-3421.

[7] 陈广红. Sysmex-XN-1000 全自动血细胞分析仪嗜酸性粒细胞计数性能的评价[J]. 中国保健营养,2013(12):7491.

[8] 王力,郑翠玲,韩晓红,等. 临床样本分离白细胞在 Sysmex-XN 血细胞分析仪性能验证中的应用[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(9):927-930.

[9] 王志群,张雁. XN-1000 全自动血液分析仪检测有核红细胞的评价及影响因素分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2014,14(29):99-100.

[10] 傅远碧. XN-1000 希森美康对孕妇外周静脉血分析提示与细胞涂片染色分析的相关性[J]. 检验医学与临床,2015,12(1):68-70.

(收稿日期:2016-05-06 修回日期:2016-06-26)