DOI:10.16016/j.1000-5404.1986.02.004

重型乙型病毒性肝炎病人血清中HBsAg/IgM复合物临床意义的研究

*谢 明 向居正 李奇芬

（第一附属医院 传染病科）

提 要 采用ELISA法对40例重型乙肝病人血清HBsAg/IgM复合物进行了检测，阳性23例，正常对照全为阴性。HBsAg/IgM复合物持续阴性或短暂阳性后转阴者24例（死亡、恶化和无变化12例，好转和临床治愈12例）；持续阳性16例(恶化2例，死亡14例)，两组转归比较$P<0.01$，HBsAg/IgM复合物的检测似乎有助于对重型乙肝的病因学诊断和预后判断。HBsAg/IgM复合物与HBeAg、pHSA-Re及HBV-DNA均有较密切关系，提示此复合物可能与完整HBV颗粒在血清中的存在有关。

关键词 重型病毒性肝炎；HBsAg/IgM复合物

1981年[1]Palla首次报告在HBsAg阳性乙型病毒性肝炎(简称乙肝)病人血清中可检出HBsAg/IgM复合物，对此复合物在急、慢性乙肝中的存在意义已有许多研究报道[2-5]，认为不但可作乙肝的病因学诊断，而且对急性乙肝慢性化的早期判断很有意义。但在重型乙肝中尚未见这方面的报道。本文通过用ELISA法对40例重型乙肝病人血清中HBsAg/IgM复合物动态变化的检测，探讨其在重型乙肝病人血清中的存在意义；并对其性质做初步的探讨。

材料与方法

一、检测对象 重型乙肝40例（亚急性10例，慢性30例），诊断标准按1983年郑州会议制定的病毒性肝炎防治方案，27例经肝组织学诊断证实，入院时IgM抗-HBc均为阳性。入院后24小时内静脉采血留首次标本，住院第一个月内每周二次，以后每周一次留系列标本至病人出院或死亡。部分临床治愈患者于出院后1月、3月来院复查并留检标本。标本置室温下2～3小时，分离血清，-20℃保存待检（数周至1年）。

二、对照 （1）非乙型肝炎病人血清66份；（2）正常人血清50份。

三、检测指标 每份血清标本均同时检测下列几项血清学指标。（1）HBsAg/IgM复合物（ELISA法）。（2）HBsAg（R-PHA法）。（3）抗-HBs(反向间接血凝中和抑制法)。（4）抗-HBc（ELISA竞争抑制法)。（5）IgM抗-HBc（ELISA双抗夹心法）。（6）HBeAg和抗-HBe（双向琼脂糖免疫扩散法)。IgM抗-HBe阴性的急性病毒性肝炎在入院后第一周或第二周检测了IgM抗-HAV，阳性者诊断为甲型肝炎。33例重型乙肝病人采用RIA法检测了聚人血清白蛋白受体(pHSA-Re)，35例重型乙肝采用DNA分子杂交-放射免疫自显影法检测了血清HBV-DNA。

四、HBsAg/IgM复合物的检测方法

纯马抗人IgM过DEAE纤维素柱和反复透析后包被微孔板，血清标本经10^{-2}、10^{-3}和10^{-4}稀释，分别加入孔中。加入酶标抗HBs后测OD值，结果判定以P/N值≥2.1为阳性。

结果

一、重型乙肝中HBsAg/IgM复合物的检测结果 如表1。

阳性病例在连续观察过程中至少有一次HBsAg/IgM复合物阳性。重型乙肝病人的

* 研究生

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表1 HBsAg/IgM复合物的检测结果

	例数	阳性例数	阳性率(%)
重型乙肝	40	23	57.5
非乙型肝炎			
病人血清	66	2	3.0
正常人血清	50	0	0

阳性率为57.5%，与非乙型肝炎病人及正常人比较差别都非常显著（$P<0.01$）。

二、重型乙肝病人的不同转归与HBsAg/IgM复合物的关系 见表2。

表2 两组重型乙肝病人的不同转归的比较

	死亡	恶化	无变化	好转	临愈	合计
一组	14	2	0	0	0	16
二组	10	1	1	5	7	24

一组：HBsAg/IgM复合物自入院始持续阳性计16例；二组：此复合物自入院始持续阴性或短暂阳性后转阴计24例。两组病人的转归比较有非常显著差别（$P<0.01$）（概率直接计算法）。

12例好转和临床治愈的重型乙肝（亚急性4例，慢性8例）中7例入院时HBsAg/IgM复合物就为阴性，4例在入院后的1～4周内从血循中清除，另外1例入院时短暂阳性，但在住院第5周又再次阳转，第6周转阴并持续至出院（第13周）。此12例病人中没有持续阳性。而27例死亡或恶化病人中，16例血清HBsAg/IgM复合物持续阳性。

图1所示为1例慢性重型乙肝死亡病人血清中HBsAg/IgM复合物的动态变化情况。此例住院25天，死于肝功能衰竭。图1中可见：入院后血清HBsAg/IgM复合物持续阳性，此过程中sGPT由入院时185μ降至42μ，而TB则由5mg%升到30mg%，呈明显的酶胆分离。凝血酶原活动度（PTA）为16%。

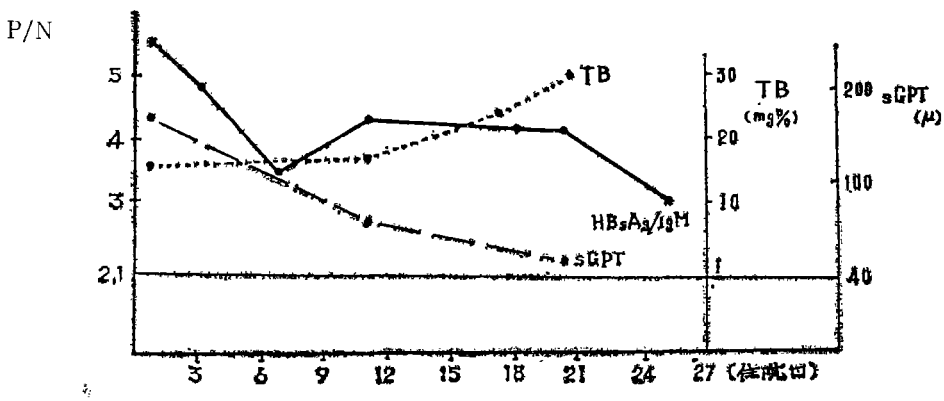


图1 1例慢性重型乙肝死亡病人血清中HBsAg/IgM的波动

1例临床治愈的慢性重型乙肝病人的病程中血清HBsAg/IgM复合物转阴后，又短暂地呈现阳性反应（图2）。图2中HBsAg/IgM复合物第一次阴性后，TB未见明显变化（14.5→16mg%），HBsAg/IgM复合物再次阳性时仍明显异常，并且sGPT同时出现波动，伴有临床症状的加重。但在HBsAg/IgM第二次转阴后，TB及sGPT下降很快，并逐渐恢复正常水平。在HBsAg/IgM复合物两次阳性的同时，均伴有pHSA-Re的短暂阳性。

三、重型乙肝病人在HBsAg/IgM复合物阳性的同时，血清中HBeAg、抗HBe、pHSA-Re及HBV-DNA的阳性情况 见表3。

HBsAg/IgM复合物阳性情况与HBsAg

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

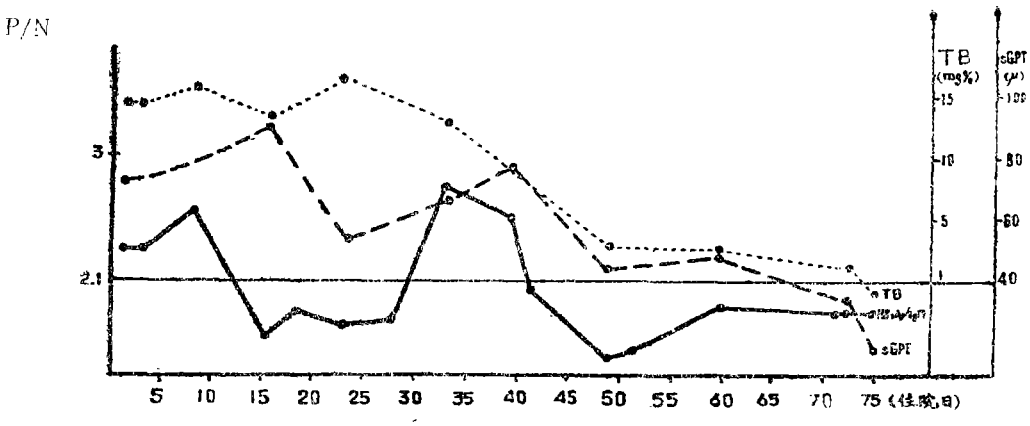


图2　1例临应的慢性重型乙肝病人血清中HBsAg \ IgM的波动

表3　HBeAg、抗HBe、pHSA-Re及HBV-DNA与HBsAg/IgM的关系

	例数	HBsAg/IgM复合物 (+)	HBsAg/IgM复合物 (−)
HBeAg阳性	6	5	1
抗HBe阳性	9	1	8
pHSA-Re阳性	15	12	3
HBV-DNA阳性	21	17	4

检测结果的关系见表4。大多数重型乙肝病人在HBsAg/IgM复合物阳性的同时均伴有HBsAg阳性，但未见到随着HBsAg阳性滴度的增加，HBsAg/IgM复合物的阳性率有显著升高的趋向。

表4　HBsAg检测结果与HBsAg/IgM阳性率的关系

HBsAg/IgM	例数	HBsAg阳性 1:8	1:16	1:32	1:64	HBsAg阴性
阳性	23	8	5	5	3	2
阴性	17	1	3	1	2	10

四、HBsAg/IgM复合物性质的初步探讨

聚人血清白蛋白（pHSA）对HBsAg/IgM复合物活性的阻断试验 在加入10^{-2}稀释的已知HBsAg/IgM阳性标本（0.1ml/孔）的同时，加入呈系列稀释的（10mg/ml……10^{-9} mg/ml）pHSA，同时设不加pHSA的对照孔。结果见图3。

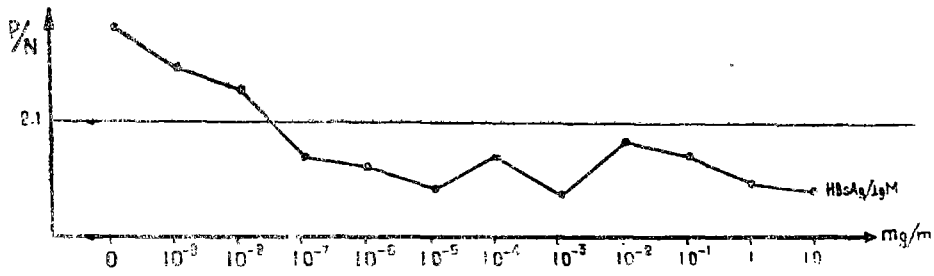


图3　pHSA对HBsAg/IgM复合物活性的阻断作用

HBsAg/IgM复合物的沉降速度　将一份HBsAg与HBsAg/IgM同时阳性的重型乙肝病人血清置于10～30%（Wt/Wt）的线性蔗糖梯度上面，$10^5 \times g$，4 C，离心3小时，底部穿刺法收集组份，自上而下分别标号为1、2、3……10。分别检测HBsAg/IgM

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

和HBsAg（图4）。

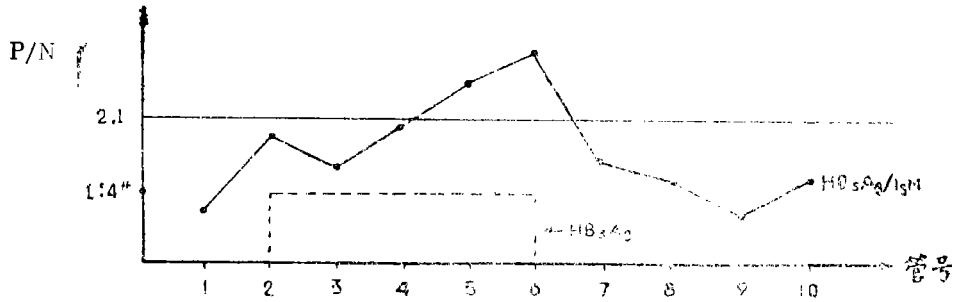


图4 离心后HBsAg/IgM和HBsAg的检测结果

讨 论

一、血清 HBsAg/IgM 复合物阳性对重型乙肝的病因学诊断有一定价值

据文献报道此复合物主要存在于HBV感染所致的现症肝炎病人中，于乙肝的急性期多可检出（38～100%）[1-6]。我们在重型乙肝检出率为57.5%，阳性率并不很高。检测过程中我们观察到此复合物在重型乙肝的病程中变化较迅速，有时仅阳性1～2天就转为阴性，这可能是检测阳性率差别较大的原因之一。而且在临床治愈的病人中此复合物往往于起病后较早地消失。因此病人的入院时间及标本采集是否及时都可影响它的阳性率。但在非HBV感染所致病人中绝大多数都为阴性，两类病人之间阳性率的差别有统计学意义，正常人中则全为阴性。

二、HBsAg/IgM 复合物的存在对重型乙肝的预后判断可能有一定帮助

本资料中HBsAg/IgM复合物持续阳性的重型乙肝病人的病死率明显高于持续阴性或短暂阳性的病人提示：HBsAg/IgM复合物在重型乙肝中持续存在可能预示着病情在持续和进展，肝细胞的损害在加重，病人预后差，病死率高。有人曾报道[7]：循环HBsAg/IgM复合物从血中清除是急性HBV感染消除和康复的最早征象。在由急性乙肝发展为慢性的病人血清中续持存在[3,4]，证实它可以作为一个预示急性乙肝慢性化和判断乙肝预后的指标。根据本实验结果我们初步认为血清HBsAg/IgM复合物的系列检测对判断重型乙肝的预后可能也有一定帮助。

有人[8]曾观察到在用抗病毒药物治疗有效的慢性乙肝病人中，随着病情的好转，HBsAg/IgM复合物从血清中消失，病人逐渐康复。这与我们在HBsAg/IgM复合物阳性的临愈重型乙肝病人中观察结果相一致。HBsAg/IgM复合物与HBeAg及pHSA-Re有较密切相关性[9]，提示此复合物中的HBsAg可能标志着病毒颗粒和它在血中的持续存在[4]。HBV在肝细胞中的持续复制并释放，可以介导多种免疫反应导致肝细胞的不断大量破坏。HBsAg/IgM复合物持续阳性组多以肝功能衰竭为首要死亡原因，说明由于肝细胞不断的大量破坏，致使肝脏失去代偿能力，导致肝功能衰竭而病人死亡。

三、重型乙肝病人血清中HBsAg/IgM复合物与HBsAg、HBeAg、pHSA-Re及HBV-DNA的存在有一定关系 本资料中大多数重型乙肝病人在HBsAg/IgM复合物阳性的同时HBsAg也为阳性，表明两者关系密切。国内有人[10]用R-PHA法证明在慢性乙肝病人HBsAg滴度高于1:64*的血清中，HBsAg/IgM复合物阳性率明显高于HBsAg滴度低于1:32*者。然而我们在重型乙肝中用R-PHA法检测HBsAg，在1:8*～1:64*的滴度内却

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

未发现这种相关性，可能与重型乙肝和慢性乙肝体内免疫功能状态不同有关。

Palla[5]用标记的22nm HBsAg颗粒与HBsAg/IgM复合物一起经离心后，可以明显分出两个HBsAg阳性峰。我们对HBsAg/IgM和HBsAg同时阳性的一份重型乙肝病人血清进行离心后，并未见到类似的峰，是否是因我们使用的血清中同时有22nm及42nm等不同形式带有HBsAg的颗粒尚待证实。但HBsAg/IgM复合物活性位于HBsAg阳性带的前缘可以说明它的分子较大，沉降速度较快。

双向琼脂糖免疫扩散法检测HBeAg的阳性率较低，但在6例重型乙肝病人HBeAg阳性的同时，5例HBsAg/IgM复合物也呈阳性，而在抗-HBe阳性的同时，HBsAg/IgM复合物只少数阳性（1/9）。

15例pHSA-Re阳性的重型乙肝病人中，HBsAg/IgM同时阳性12例，通过动态观察可见两者可同时存在和消失，关系较为密切。有人报道在HBsAg/IgM复合物阳性慢性乙肝病人血清中可检出pHSA-Re活性，并且两者的变化表现出一致性[3,8]，与我们在重型乙肝中的观察结果一致。pHSA对此复合物活性的阻断作用似乎意味着pHSA参与了此复合物的形成。

血清HBV-DNA可以直接反映HBV的复制及传染性的强弱，具有一定的预后判断和流行病学意义[11]。本组21例重型乙肝病人中在HBV-DNA阳性同时17例HBsAg/IgM也为阳性，还有两例在HBsAg/IgM复合物转阴后约一周HBV-DNA呈短暂地阳性。根据两者的密切关系，初步考虑HBsAg/IgM复合物可能反映着完整HBV颗粒的存在。

我们还同时检测了RF和HBsAg同时阳性的8份血清，未见到RF对本实验方法检测HBsAg/IgM复合物有干扰现象。

根据本实验结果可初步认为：HBsAg/IgM复合物不但对急性及慢性乙肝病人的病因学诊断及预后判断有一定临床意义，而且在重型乙肝中也有类似的作用，与血清中HBsAg、HBeAg、pHSA-Re及HBV-DNA的存在有一定相关性。但由于重型乙肝病人合并症多、病情复杂、变化迅速，HBsAg/IgM复合物的动态变化也可能有与急、慢性乙肝中不同的表现，我们拟进一步研究和探讨。

参考文献

（1）Palla M, et al. Complexes between IgM and HBsAg in serum of HBsAg carriers. Italian Journal of Gastroenterology 1981; 13:223

（2）李奇芬、等。急性乙型病毒性肝炎血清中HBsAg/IgM复合物检测的初步报告。第三军医大学学报 1983; 5:227

（3）Toti M, et al. Complexes between HBsAg and IgM in serum of patients with acute hepatitis. Journal of Medical Virology 1983; 11:139

（4）Musa A, et al. Circulating HBsAg/IgM complexes in acute and chronic hepatitis B, Hepato-gastroenteroly 1984; 31:208

（5）Palla M, et al. Complexes of hepatitis B surface [antigen and immunoglobulin M in the sera of patients with hepatitis B virus infection. Infection and Immunity 1983; 41:950

（6）绀田健彦，等。B型肝炎各种病态下における血中HBsAg/IgMおよびHBsAg/IgG Complexes のEIA法による检讨。肝脏 1983; 24:472

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

（7）陈紫榕，等。急性乙型肝炎循环HBsAg/IgM复合物的初步报告。免疫学快报 1984；4（6）：11

（8）绀田健彦，等。B型急性および慢性肝病患におけるHBsAg/IgM Complexes およびAlbumin Receptor の感染性指标としこの意义につしこ 肝脏1984；25：41 (supple)

（9）张正，等。HBsAg/IgM复合物在慢性HBV 感染中临床意义的研究。第三届全国传染病专业会议资料 1984

（10）庄辉，等。乙型肝炎患者血清中HBsAg/IgM复合物的研究。第三届全国传染病专业会议资料 1984

(11) Scotto J, et al. Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a simple spot hybridization technique, comparision with results for other viral marker. Hepatology 1983; 3:279

Clinical Study of HBsAg/IgM Complexes in Sera of Patientes with Severe Viral Hepatitis Type B

Xie Ming, et al

(Department of Infectious Disease, First Teaching Hospital,

Third Military Medical College)

Serial serum samples from 40 patients with severe viral hepatitis type B were tested by using ELISA. HBsAg/IgM complexes was detectable in 23 patients, but no activity was detected in normal controls. HBsAg/IgM complexes was not found or transiently existed in 24 patients (12 died deteriorated or persisted in severe disease, and 12 became recovery or improvement); 16 patients were constantly positive for HBsAg/IgM complexes (14 died, and 2 deteriorated). There is significantly difference between the two kinds of patients ($P<0.01$). It is suggested that HBsAg/IgM complexes may be helpful in making the diagnosis and the prognosis of severe viral hepatitis type B. There are some relationships between HBsAg/IgM complexes and HBeAg, pHSA-Re or HBV-DNA. The existence of HBsAg/IgM complexes, therefor, seems to be a marker of viron in sera and the progress of disease.

Key words: Severe viral hepatitis; HBsAg/IgM complexes

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net