

乙型肝炎病毒感染与自身免疫的相关性研究

李 羽¹, 胡树恒², 韩 倩¹, 于 江², 李 莉², 申爱华², 程一鸣², 周建伟^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月22日

摘要

目的: 研究乙型肝炎病毒(HBV)感染与自身免疫发生的相关性。方法: 选取100例HBV感染者作为实验组, 检测乙肝五项定量指标和病毒DNA (HBV-DNA); 同时选取50例健康体检者作为对照组。两组均采用间接免疫荧光方法进行抗核抗体(ANA)检测。结果: 实验组ANA阳性率49%, 与对照组(24%)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ANA滴度以1:40为主(59.2%), 1:80和1:160的占比分别为24.5%和10.2%; 健康对照组亦以低滴度为主, 1:40和1:80占比分别为41.7%和58.3%。荧光核型以核均质型、颗粒型和胞浆颗粒型为主, 其阳性率分别为: 43.7%, 22.4%和16.3%。乙肝五项定量的结果中, 1 + 2 + 3 + 4 + 5的ANA阳性率最高, 为100%; 其次是1 + 2 + 3 + 5, 阳性率为67.0%; 1 + 3 + 5、1 + 3 + 4 + 5、1 + 4 + 5的阳性率分别为61.9%、50.0%和41.1%。HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^2$ 且 $< 1.0 \times 10^5$ 拷贝标本中ANA阳性23例(53.5%), $\geq 1.0 \times 10^5$ 且 $< 1.0 \times 10^7$ 拷贝的9例(64.3%), $\geq 1.0 \times 10^7$ 且 $< 1.0 \times 10^9$ 拷贝的8例(44.4%); 各组间比较统计学无明显差异($P > 0.05$)。结论: 乙型肝炎病毒感染可以导致自身免疫的发生, 但不同的乙肝五项定量模式和血清HBV-DNA载量与自身免疫无明显相关性。

关键词

乙型肝炎病毒, 乙型肝炎五项定量, 病毒载量, 抗核抗体, 自身免疫

Relative Study between Hepatitis B Virus Infection and Autoimmunity

Yu Li¹, Shuheng Hu², Qian Han¹, Jiang Yu², Li Li², Aihua Shen², Yiming Cheng², Jianwei Zhou^{2*}

¹Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Clinical Laboratory of Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 22nd, 2023

*通讯作者。

文章引用: 李羽, 胡树恒, 韩倩, 于江, 李莉, 申爱华, 程一鸣, 周建伟. 乙型肝炎病毒感染与自身免疫的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4221-4226. DOI: 10.12677/acm.2023.133605

Abstract

Objective: To study the possible relativity between hepatitis B virus (HBV) infection and autoimmunity. **Methods:** 100 patients infected with HBV were selected as the experimental group, serum five quantitative indicators and HBV-DNA of hepatitis B virus were detected. Meanwhile, 50 healthy subjects were selected as control group. Anti-nuclear antibody (ANA) was detected with indirect immunofluorescence assay. **Results:** The positive rate of ANA in the experimental group was 49%, which was significantly higher than 24% of the control group ($P < 0.05$). ANA titer was mainly 1:40 (59.2%), and the proportions of 1:80 and 1:160 were 24.5% and 10.2%, respectively. The healthy control group were also dominated by low titers, the proportion of 1:40 was 41.7% and that of 1:80 was 58.3%. The ANA patterns were mainly nuclear homogenous, granular and cytoplasmic granular, and the corresponding positive rate was 43.7%, 22.4% and 16.3%. For the five quantitative results of hepatitis B virus, the positive rate of ANA of 1 + 2 + 3 + 4 + 5 was the highest, which was 100%. The positive rate of 1 + 2 + 3 + 5 was 67.0%. The positive rates of 1 + 3 + 5, 1 + 3 + 4 + 5 and 1 + 4 + 5 were 61.9%, 50.0% and 41.1%, respectively. There were different ANA positive ratios in different HBV-DNA load: 23 cases (53.5%) for $\geq 1.0 \times 10^2$ and $< 1.0 \times 10^5$ copies, 9 cases (64.3%) for $\geq 1.0 \times 10^5$ and $< 1.0 \times 10^7$ copies, 8 cases (44.4%) for $\geq 1.0 \times 10^7$ and $< 1.0 \times 10^9$ copies. There was no significant difference among all groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Hepatitis B virus infection can lead to the occurrence of autoimmunity, but the relativity between autoimmunity between HBV five quantitative indices and serum HBV-DNA load is not found in this study.

Keywords

Hepatitis B Virus, Hepatitis B Five-Item Quantification, Virus Load, Anti-Nuclear Antibody, Autoimmunity

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,病原微生物感染与自身免疫或自身免疫病的发生存在相关已被研究证实,比如在类风湿性关节炎患者(Rheumatoid Arthritis, RA)的关节组织中发现了细菌细胞壁的组成成分胞壁酸,而系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)患者的EB病毒早期抗原抗体水平比健康人显著增高[1]。乙型肝炎病毒作为临幊上常见的病原体,其与自身免疫的相关研究也引起人们的重视。目前认为,乙型肝炎的发生与发展涉及患者自身的免疫状态。在乙型肝炎患者中,肝细胞病变并非HBV直接破坏,而是通过诱导机体对HBV产生免疫应答,引起免疫损伤,因而造成肝细胞的炎症损伤[2]。本文以HBV感染者为对象,拟研究乙型肝炎病毒不同感染模式和病毒载量与自身免疫的相关性。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

2021年4月~2022年6月在济宁医学院附属医院就诊的HBV患者研究对象,选取100例。同时,选取50例正常体检者为健康对照。所有患者均经过伦理委员会审核通过并签署知情同意书。

纳入标准:1) HBV感染者:经化学发光法定量检测HBsAg明显高于参考范围和/或乙型肝炎病毒DNA

定量检测结果 $> 1.0 \times 10^2$ copy; 2) 健康对照: HBV 相关感染性指标的检测均为阴性。

排除标准: 1) 有临床可查的其他病原体感染指标阳性; 2) 患有肿瘤或血液系统疾病; 3) 有系统性自身免疫病及治疗病史; 4) 患有心血管、脑血管、肾炎及除 HBV 和 HCV 所致的肝炎; 5) 近 6 个月内使用过免疫增强或免疫抑制药物; 6) 孕产妇; 7) 不孕不育患者。

2.2. 方法

抗核抗体采用间接免疫荧光法, 抗核抗体谱采用化学发光法, 试剂由江苏浩欧博生物医药股份有限公司提供; 乙型肝炎病毒定量检测采用化学发光法, 试剂由希森美康医用电子有限公司提供; 以 ABI 7500 核酸分析仪检测乙肝病毒 DNA。所有检测均严格按照说明书操作。

2.3. 统计学处理

运用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 组间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. HBV 感染与 ANA 阳性率

实验组 ANA 检测结果检出 49 例阳性, 阳性率 49%; 对照组有 12 例检出 ANA 阳性, 阳性率 24%。两组比较, 有显著性差异($P < 0.05$)。

在 49 例 HBV 感染病例中, 滴度 1:40 的 29 例(59.2%), 1:80 的 12 例(24.5%), 1:160 的 5 例(10.2%), 1:320 的 3 例(6.1%)。对照组中, 1:40 的有 5 例(41.7%), 1:80 的有 7 例(58.3%)。见表 1。

Table 1. ANA titer distribution in the experimental and control groups [Example (%)]

表 1. 实验组和对照组 ANA 滴度分布[例(%)]

组别	总数	阳性例数	1:40	1:80	1:160	1:320
实验组	100	49	29 (59.2)	12 (24.5)	5 (10.2)	3 (6.1)
对照组	50	12	5 (41.7)	7 (58.3)	0	0

3.2. HBV 感染与 ANA 核型

在 49 例 HBV 感染合并 ANA 阳性结果中, 以核均质型为主, 共 17 例(34.7%); 核颗粒型次之, 共 11 例(22.4%); 其次是胞浆颗粒型, 共 8 例(16.3%)。另外, 着丝点型和胞浆纤维型也各检测出 1 例(2.0%)。混合核型包括胞浆颗粒型 + 核颗粒型 6 例(12.2%), 胞浆颗粒型 + 核均质型 1 例(2.0%), 胞浆颗粒型 + 核仁型 1 例(2.0%), 核颗粒型 + 核均质型 2 例(4.0%), 胞浆颗粒型 + 核颗粒型 + 核均质型 1 例(2.0%)。在 12 例呈 ANA 阳性的健康对照组中, 检测出核颗粒型 8 例(66.7%), 核均质型 3 例(25.0%), 核仁型 1 例(8.3%) (表 2)。

Table 2. ANA karyotype analysis of the experimental and control groups [Example (%)]

表 2. 实验组和对照组的 ANA 核型分析[例(%)]

核型	实验组	对照组
核均质型	17 (43.7)	3 (25.0)
核颗粒型	11 (22.4)	8 (66.7)

Continued

胞浆颗粒型	8 (16.3)	0
着丝点型	1 (2.0)	0
胞浆纤维型	1 (2.0)	0
核仁型	0	1 (8.3)
胞浆颗粒型 + 核颗粒型	6 (12.2)	0
胞浆颗粒型 + 核均质型	1 (2.0)	0
胞浆颗粒型 + 核仁型	1 (2.0)	0
核颗粒型 + 核均质型	2 (4.0)	0
胞浆颗粒型 + 核颗粒型 + 核仁型	1 (2.0)	0

3.3. 乙肝五项定量不同阳性模式与 ANA 阳性率

在乙肝五项定量的结果模式中, $1+2+3+4+5$ 的 ANA 阳性率最高, 为 100%; 其次是 $1+2+3+5$, 阳性率为 67.0%; $1+3+5$ 、 $1+3+4+5$ 、 $1+4+5$ 的阳性率分别为 61.9%、50.0% 和 41.1%; 1 例 $1+2+4+5$ 的 ANA 结果为阴性。各乙肝五项定量模式间进行比较, ANA 阳性率的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体见表 3。

Table 3. ANA test results for the experimental and control groups

表 3. 实验组和对照组的 ANA 检测结果

乙肝五项定量模式	总数	ANA 阳性数	ANA 阳性率
$1+4+5$	56	23	41.1%
$1+3+5$	21	13	61.9%
$1+3+4+5$	16	8	50.0%
$1+2+3+5$	3	2	67.0%
$1+2+4+5$	1	0	0%
$1+2+3+4+5$	3	3	100%

注: 1、2、3、4、5 分别代表乙型肝炎病毒五项指标的 HBsAg、HBsAb、HbeAg、HbeAb、HbcAb。

3.4. HBV-DNA 不同载量与 ANA 阳性率

100 例 HBV 感染者中, 有 75 例 HBV-DNA 高于 10^2 copy。病毒载量 $\geq 1.0 \times 10^2$ 且 $< 1.0 \times 10^5$ copy 的有 43 例, 其中 23 例 ANA 阳性, 占 53.5%; $\geq 1.0 \times 10^5$ 且 $< 1.0 \times 10^7$ copy 有 14 例, 其中 9 例 ANA 阳性, 占 64.3%; $\geq 1.0 \times 10^7$ 且 $< 1.0 \times 10^9$ copy 有 18 例, 其中 8 例 ANA 阳性, 占 44.4%。各组间统计学无明显差异($P > 0.05$)。具体见表 4。

Table 4. ANA positivity in patients with active HBV viral replication

表 4. HBV 病毒复制活跃的患者 ANA 阳性情况

HBV-DNA 载量	总例数	ANA 阳性例数	ANA 阳性率
$\geq 1.0 \times 10^2$ 且 $< 1.0 \times 10^5$	43	23	53.5%
$\geq 1.0 \times 10^5$ 且 $< 1.0 \times 10^7$	14	9	64.3%
$\geq 1.0 \times 10^7$ 且 $< 1.0 \times 10^9$	18	8	44.4%

4. 讨论

近年来, HBV 感染与自身免疫的相关研究越来越受到学者们的重视。一些研究证实 HBV 感染可以引起包括自身免疫性肝病、类风湿等在内的自身免疫性疾病[3] [4]。但在临床实践中, HBV 感染有关自身免疫的实验室检测并未普及, 仅停留在临床研究的层面, 且相关数据不甚一致。本实验中 HBV 感染病例中 ANA 的阳性率 49%, 显著高于健康对照组。这说明 HBV 感染可以导致机体自身免疫的发生, 或者进一步而言, 此种差异提示自身免疫病的发生可能与 HBV 感染相关。这与邹莉[5] [6]的研究相一致。但后两者的报道中 ANA 的阳性率低于本研究结果, 这可能与选定的结果判读系统和使用的试剂不同有关。从 ANA 滴度分析, 本研究与邹莉[5]的报道一致, 结果均显示 HBV 感染者往往以低滴度的 ANA 阳性为主, 只是阳性率不同, 后者高于本实验, 这应该是研究对象的选择差异造成的。

如表 2 所示, HBV 感染合并 ANA 阳性结果中, 核均质型为主, 其次是核颗粒型和胞浆颗粒型。这与陈东[7]的报道基本一致。在另一篇文献中, 虽然显示以上三种核型为主, 但核颗粒型的比例要高于核均质型[8], 原因可能在于低滴度下结果判读的误差造成的, 因此建议在 ANA 检测中由两人阅片, 以相互验证, 减少误差。在本实验中, 还发现有两种和三种核型同时出现的混合核型, 可能提示 HBV 感染引起的自身免疫是一个复杂的致病机理, 可导致多种自身抗体的产生。

本研究结果显示, 在乙肝五项定量的结果模式中, $1+2+3+4+5$ 的 ANA 阳性率最高, 其次是 $1+2+3+5$, 再就是 $1+3+5$ 、 $1+3+4+5$ 、 $1+4+51$, 1 例 $1+2+4+5$ 结果模式中 ANA 结果为阴性。这六个乙肝五项定量模式下的 ANA 阳性率比较, 彼此之间的差异并无统计学意义, 提示乙型肝炎病毒的抗原和抗体的水平与自身免疫发生几率无相关性, 但也可能与标本量有关, 如果增大样本分析, 不排除显著性差异的存在。有文献报道, 乙肝标志物存在模式与病毒增殖量相关[9], 据此我们又观察了不同 HBV-DNA 载量与 ANA 阳性率之间的关系, 结果发现不同病毒载量之间, ANA 阳性率并无显著差异。此发现与邹莉[5]的报道一致。在较早的研究中, 有学者报道 HBV-DNA 定量对数值梯度的升高, ANA 等自身抗体的阳性率均有不同程度的增加[10]。这种不一致可能与研究对象的选择有关, 在肝功能指标(如 ALT)异常的情况下, HBV-DNA 高载量可能存在较为明显的相关关系[10] [11]。这也提示, 我们下一步的研究将以病毒载量和肝功能的状态作为关注的内容。

基金项目

本文受中华医学会医学教育分会和中国高等教育学会医学教育专业委员会医学教育研究课题(编号: 2020B-N13241)和济宁医学院附属医院“苗圃”科研计划项目资助(编号: MP-MS-2021-013)。

参考文献

- [1] 刘欣, 邓国英, 杨淑凤, 等. 病原微生物感染与自身免疫病[J]. 中国免疫学杂志, 2020(36): 2169-2173.
- [2] 薛瑞霞, 文隆, 雷红鸽, 等. 自身抗体在慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎患者中的特点分析[J]. 临床医药文献杂志, 2019, 6(24): 87-88.
- [3] 林小钦, 盛黎, 肖潇, 等. 慢性乙型肝炎合并自身免疫性肝炎的临床诊治分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(4): 351-356.
- [4] Maslennikov, R., Ivashkin, V., Efremova, I., et al. (2021) Immune Disorders and Rheumatologic Manifestations of Viral Hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 27, 2073-2089. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i18.2073>
- [5] 邹莉. 乙型肝炎病毒感染者血清抗核抗体的研究[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(10): 1217-1218.
- [6] 盛昭才. 血清抗核抗体检测用于乙型肝炎病毒感染患者中的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2017(3): 60-61.
- [7] 陈东, 奚颖霞, 陈海哨, 等. 自身抗体在乙型和丙型肝炎及自身免疫性肝炎中的特点分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(3): 715-716, 719.
- [8] 徐熙鹏, 张钊冠, 车媛媛, 包金, 单红丽, 黄晶. HBV 感染者血清自身抗体的检测分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2013,

- 29(6): 441-444.
- [9] 杨正南, 杨立坤, 巢国祥. 乙型肝炎表面抗原与乙型肝炎表面抗体共阳性和其他乙肝标志物存在模式与病毒增殖量间关系研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017(10): 1437-1439.
- [10] 王云萍, 张琳, 赵华明. 慢性乙型肝炎患者相关自身抗体与血清乙型肝炎病毒 DNA 含量的相关性研究[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(5): 506-507.
- [11] 樊启艳, 杨京. 慢性 HBV 感染患者血清自身抗体的检测与临床意义[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(11): 2490-2492.