

系统性红斑狼疮患者乙型肝炎病毒感染的分析研究*

王 森, 黄太宏, 高 硕, 陈军浩 (南京大学医学院附属鼓楼医院检验科, 南京 210008)

摘要:目的 了解并分析系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)的感染状况。方法 回顾性分析南京鼓楼医院2010年1月~2015年3月的866例SLE患者(SLE组)的临床资料;并收集1795例健康体检者(对照组)血清,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)的方法检测乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg),乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)及丙型肝炎(HCV)抗体。分析SLE组与对照组HBsAg, HBsAb及HCV抗体之间是否存在差异。结果 SLE患者中HBsAg阳性的共有17例,阳性率1.96%,对照组HBsAg阳性204例,阳性率为11.4%,两组之间差异具有统计学意义($\chi^2=67.81, P<0.0001$)。男性SLE患者阳性率5.26%,低于对照组的13.9%,差异具有统计学意义($\chi^2=4.58, P<0.05$)。女性SLE患者HBsAg阳性率1.64%,也低于对照组的8.12%($\chi^2=35.65, P<0.0001$)。在21~30, 31~40和41~50岁三个年龄段中,SLE组HBsAg阳性率均低于对照组,差异均具有统计学意义(χ^2 分别为21.86, 22.78和20.36;均 $P<0.0001$)。SLE患者中HBsAb阳性率与对照组差异无明显统计学意义(总: $\chi^2=0.50, P=0.48$;男性: $\chi^2=0.12, P=0.73$;女性: $\chi^2=2.00, P=0.16$)。结论 系统性红斑狼疮患者中乙型肝炎病毒感染率低于健康人群。

关键词:系统性红斑狼疮;乙型肝炎病毒

中图分类号:R593.241;R512.62 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)01-041-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.01.011

Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Systemic Lupus Erythematosus Patients

WANG Sen, HUANG Tai-hong, GAO Shuo, CHEN Jun-hao

(Department of Clinical Laboratory Medicine, the Gulou Hospital,

Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

Abstract: **Objective** To investigate the prevalence of Hepatitis B virus (HBV) infection in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. **Methods** HBV and HCV serological tests performed in the Gulou Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University from January 2010 to March 2015 were retrospectively investigated for analysis HBV and HCV infection rate. The clinical testing data of 866 SLE inpatients (SLE group) from January 2010 to March 2015 were retrospectively investigated for analysis HBV and HCV infection rate. The serological tests performed in 1795 health examination people (Control group) to estimate the HBV and HCV infection rate in general population using ELISA. Compare the difference of HBV/HCV infection rate between SLE group and Control group. **Results** In the SLE group, 17 patients were HBsAg positive, the positive rate was 1.96%. In the control group HBsAg positive 204 patients, the positive rate was 11.4%, there were significant differences between these two groups ($\chi^2=67.81, P<0.0001$). The HBsAg positive rate was lower in male SLE patients compared with controls (5.26% VS 13.9%, $\chi^2=4.58, P<0.05$). For the female SLE patients, the HBsAg positive rate was significantly lower than the control (1.64% VS 8.12%, $\chi^2=35.65, P<0.0001$). The HBsAg positive rate was lower in SLE group compared with control group among different age groups, and the difference was significant in 21~30, 31~40 and 41~50 age group ($\chi^2=21.86, 22.78, 20.36$; all $P<0.001$). There had no statistical difference between SLE and control group for the HBsAb positive rate (Total, $\chi^2=0.50, P=0.48$; Male, $\chi^2=0.12, P=0.73$; Female, $\chi^2=2.00, P=0.16$). **Conclusion** The prevalence of HBV infection in SLE patients was lower than general population.

Keywords: SLE; HBV

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以大量自身抗体产生并累及多种脏器为特点的自身免疫性炎症性结缔组织病^[1]。本病多发于育龄女性,病因至今尚未确定,大量研究表明机体免疫系统异常、基因易感性、雌激素及一些环境因素与本病的发病有关。我国是乙型肝

炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染的高发区,其危害性主要体现在可以引起慢性感染并进一步发展为肝硬化和肝癌。系统性红斑狼疮和慢性乙肝在我国的患病率都很高,前者常表现为免疫过度激活,而后者往往表现为免疫耐受,这两种疾病之间是否存在一定关系并不明确。为此,本项研究回

* 作者简介:王 森(1985-),男,博士,主管技师,研究方向:免疫学与病毒学,E-mail:slzw1985@163.com。

通讯作者:陈军浩,主任技师,E-mail:nj_cjh@aliyun.com。

回顾性分析了系统性红斑狼疮患者感染 HBV 的情况,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 866 例 SLE 患者资料来源于南京鼓楼医院 2010 年 1 月~2015 年 3 月风湿免疫科的住院患者,其中男性 76 例,女性 790 例,平均年龄 35.7 岁,SLE 诊断均符合 1997 年 ACR 分类标准。对照组为健康查体者共 1 795 例,其中男性 1 007 例,女性 788 例,平均年龄 33.7 岁。

1.2 试剂和仪器 健康对照组血清乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(HBsAb)和丙型肝炎(HCV)抗体的检测使用酶联免疫吸附试验(ELISA)。ELISA 试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司,检测步骤及结果判断严格按照说明书提供的方法,读板使用 Bio-Rad 公司的 IMark 酶标仪。ELISA 法检出的 HBsAg 弱阳性及阳性样本均使用雅培 i2000 免疫分析仪进行复查,检测结果 ≥ 0.05 IU/ml 判断为阳性。

1.3 方法 患者入院时均进行乙肝病毒标志物和丙型肝炎抗体等常规检查。从医院信息管理系统筛选 2010 年 1 月~2015 年 3 月住院的 SLE 患者,收集其性别、年龄、乙肝表面抗原及抗丙肝抗体检测结果等相关信息。回顾性分析 SLE 患者入院时血清乙肝病毒标志物检测结果,作为对照同时分析 SLE 患者入院时丙型肝炎病毒标志物检测结果。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行处理与分析,SLE 组与对照组之间的阳性率比较的统计分析采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 组与对照组 HBsAg 及抗 HCV 阳性率比较 见表 1。

表 1 SLE 组与对照组 HBsAg 及抗 HCV 阳性率比较[n(%)]

| 项目 | SLE 组(n=866) | 对照组(n=1 795) | χ^2 | P 值 |
|------------|--------------|----------------|----------|----------|
| 男性 | 76(8.8) | 1 007(56.1) | 542.1 | <0.000 1 |
| 女性 | 790(91.2) | 788(43.9) | 542.1 | <0.000 1 |
| HBsAg 阳性 | 17(1.96) | 204(11.4) | 67.81 | <0.000 1 |
| HBsAg 阳性男性 | 4(5.26) | 140(13.9) | 4.58 | 0.032 |
| HBsAg 阳性女性 | 13(1.64) | 64(8.12) | 35.65 | <0.000 1 |
| HCV 抗体阳性 | 10/844(1.18) | 11/1 348(0.82) | 0.74 | 0.39 |

SLE 患者组中 HBsAg 阳性的共有 17 例,阳性率 1.96%,对照组中 HBsAg 阳性的 204 例,阳性率 11.4%,两组之间的差异有统计学意义($\chi^2 = 67.81, P < 0.000 1$)。SLE 患者组中 HCV 抗体阳性率为 1.18%,对照组 HCV 抗体阳性率为

0.82%,两组之间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.74, P = 0.39$)。按性别分组统计分析,发现无论是男性还是女性,SLE 患者组中 HBsAg 阳性率均低于对照组,差异有统计学意义(男性: $\chi^2 = 4.58, P = 0.032$;女: $\chi^2 = 35.65, P < 0.000 1$)。

2.2 不同年龄段中 SLE 患者与对照组 HBsAg 阳性率的比较 见表 2。在各年龄段中,SLE 患者组 HBsAg 阳性率均低于对照组,其中 21~50 岁之间的 3 个年龄段,两组间的比较差异具有统计学意义(χ^2 分别为 21.86,22.78,20.36; $P < 0.000 1$)。

表 2 不同年龄段 SLE 组与对照组 HBsAg 阳性率比较[n(%)]

| 年龄(岁) | SLE 组(n=866) | 对照组(n=1 795) | χ^2 | P 值 |
|-------|--------------|---------------|----------|----------|
| 10~20 | 0/109(-) | 2/103(1.94) | 2.14 | 0.14 |
| 21~30 | 3/249(1.20) | 90/851(10.58) | 21.86 | <0.000 1 |
| 31~40 | 1/180(0.56) | 46/357(12.89) | 22.78 | <0.000 1 |
| 41~50 | 7/212(3.30) | 42/263(15.97) | 20.36 | <0.000 1 |
| >50 | 6/116(5.17) | 24/221(10.86) | 3.03 | 0.08 |

2.3 在 866 例 SLE 患者中有 236 例患者查询到 HBsAb 检测数据 见表 3。本项研究统计分析了 SLE 患者中 HBsAb 的阳性率,发现两组之间无论是总的 HBsAb 阳性率还是不同性别间的 HBsAb 阳性率差异均无统计学显著性意义(总: $\chi^2 = 0.50, P = 0.48$;男性: $\chi^2 = 0.12, P = 0.73$;女性: $\chi^2 = 2.00, P = 0.16$)。

表 3 SLE 组与对照组 HBsAb 阳性率比较[n(%)]

| HBsAb 阳性率 | SLE 组 | 对照组 | χ^2 | P 值 |
|-----------|---------------|-------------------|----------|------|
| 总 | 133/236(56.3) | 1 055/1 795(58.8) | 0.50 | 0.48 |
| 男性 | 11/21(52.4) | 566/1 007(56.2) | 0.12 | 0.73 |
| 女性 | 122/215(56.7) | 489/788(62.1) | 2.00 | 0.16 |

3 讨论 系统性红斑狼疮(SLE)是一种多发于育龄女性的自身免疫性疾病,主要免疫特征是多种免疫细胞异常,产生大量自身抗体、释放大细胞因子、形成免疫复合物等,最终导致患者多器官功能受损。乙型肝炎病毒感染是一种严重危害人类健康的疾病,我国目前有超过 1 亿的乙肝病毒携带者,约 90% 的婴幼儿和 5% 的成年人在感染 HBV 后会发展为慢性感染,其中部分慢性 HBV 感染会进一步发展成肝硬化甚至肝癌^[2]。

由于 SLE 和 HBV 在我国均有大量的患者,因此两种疾病之间的关系值得进一步的研究。较早期有研究认为,SLE 患者中 HBsAg 阳性率较高^[3]。也有研究认为 SLE 患者 HBV 感染率较正常人无明显变化^[4],曹永献等^[5]人的研究认为 SLE

患者中 HBsAg 阳性率低于正常人,这表明虽有一些关于 SLE 病人乙肝感染率的报道,但结论并不一致,而且这些研究中纳入的 SLE 患者例数偏少,所以需要进一步的研究进行确认。本项研究分析了近五年 866 例 SLE 患者的信息,远大于以往研究,我们发现 SLE 患者中 HBsAg 阳性率显著低于健康对照组,研究结果与 Zhao 等^[5,6]人的研究结果相符。Zhao 等^[6]人的研究中还发现在女性 SLE 患者中 HBsAb 的阳性率显著高于健康对照组,本研究分析了 236 例 SLE 患者 HBsAb 的结果,与健康对照组相比阳性率并未见明显差异,结果的不一致可能由于地区差异或乙肝疫苗普及率不同所致。另外本项研究发现,与对照组相比,SLE 中 HCV 的感染率无统计学差异,这说明 SLE 患者中 HBV 感染率的降低具有一定的特异性,而为何会出现这样的差异,可能是由于两种肝炎病毒在致病机制及其与宿主之间相互作用的不同所致,具体的机制还需进一步的研究。

由于 SLE 患者多为女性,而 HBV 患者多为男性,本研究分别比较了不同性别 SLE 患者与对照组之间 HBsAg 阳性率的差异。发现无论是男性还是女性,SLE 患者中 HBsAg 阳性率都显著低于健康对照组,这说明性别因素并不是导致 SLE 患者中 HBsAg 阳性率低的原因。另外 SLE 多发于育龄期,而 HBV 在高年龄人群中感染率更高,本项研究结果表明各年龄段的 SLE 患者中 HBsAg 阳性率均低于对照组,说明年龄因素也不是导致 SLE 患者中 HBsAg 阳性率低的原因。

SLE 患者活动期表现为机体免疫过度激活,不少研究证实 SLE 患者血清中有大量的炎性细胞因子,如 IFN- α , IL-6 等^[7,8]。患者体内免疫复合物中含有的抗核抗体和抗 dsDNA 抗体可通过激活 pDC 上的 TLR9 产生大量的 IFN- α ,而 IFN- α 治疗是目前治疗 HBV 感染的重要方法^[9]。因此,有研究认为 IFN- α 是 SLE 患者不易感染 HBV 的重要因素。除 IFN- α 外,SLE 患者血清中 IL-6 水平也明显增加,而 IL-6 被认为可以在早期控制 HBV 的感染^[10],所以 IL-6 可能也是 SLE 患者不易感染 HBV 的因素之一。曹永献^[5]等人的研究认为 SLE 患者体内 IL-10 水平较高,并推测 IL-10 与 HBsAb 的产生相关,从而中和 HBsAg,使其阳性率下降。

综上所述,本研究发现 SLE 患者中 HBV 感染率低于健康人群。这提示 SLE 患者不易感染或是能及时控制清除 HBV,其中的机制可能与 SLE 患者免疫功能亢进产生大量细胞因子有关,但具体的机制还有待于进一步研究。是否能从 SLE 患者不易感染 HBV 这一临床现象中找到新的控制乙型

肝炎病毒感染的新方法或新思路值得进一步的思考和研究。

参考文献:

- [1] 赵瑞,吴玉斌. 系统性红斑狼疮免疫状态研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2012,39(4):390-393.
Zhao R, Wu YB. Progress of immune status in systemic lupus erythematosus[J]. International Journal of Pediatrics,2012,39(4):390-393.
- [2] Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China[J]. J Gastroenterol Hepatol,2013,28 (Suppl 1):7-10.
- [3] Alarcón-Segovia D, Fishbein E, Diaz-Jouanen E. Presence of hepatitis-associated antigen in systemic lupus erythematosus[J]. Clinical and Experimental Immunology,1972,12(1):9-19.
- [4] 仇宁,陈志强,蔡秀玲,等. 系统性红斑狼疮与乙型肝炎病毒感染[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2001,17(1):19-20.
Qiu N, Chen ZQ, Cai XL, et al. Infection of hepatitis B virus in the patients with systemic lupus erythematosus[J]. China Journal of Leprosy and Skin Diseases, 2001,17(1):19-20.
- [5] 曹永献,王斌,于秀英,等. 系统性红斑狼疮和乙型肝炎病毒感染的相互关系及细胞因子的调节作用[J]. 中华风湿病学杂志,2002,6(2):101-103.
Cao YX, Wang B, Yu XY, et al. Relationship between systemic lupus erythematosus and hepatitis B infection and cytokine regulation[J]. Chinese Journal of Rheumatology,2002,6(2):101-103.
- [6] Zhao J, Qiu M, Li M, et al. Low prevalence of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus in southern China[J]. Rheumatology International,2010,30(12):1565-1570.
- [7] Elkon KB, Wiedeman A. Type I IFN system in the development and manifestations of SLE[J]. Curr Opin Rheumatol,2012,24(5):499-505.
- [8] 杨春兰,沈荣春,徐云,等. 系统性红斑狼疮患者血清 IL-6 水平与抗 ENA 多肽抗体谱的关系[J]. 现代检验医学杂志,2007,22(2):120-121.
Yang CL, Shen RC, Xu Y, et al. The relationships of serum IL-6 level and ENA polypeptide antibody spectrum in the patients with systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2007,22(2):120-121.
- [9] Tawada A, Kanda T, Yokosuka O. Current and future directions for treating hepatitis B virus infection[J]. World J Hepatol,2015,7(11):1541-1552.
- [10] Hosel M, Quasdorff M, Wiegmann K, et al. Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection[J]. Hepatology,2009,50(6):1773-1782.