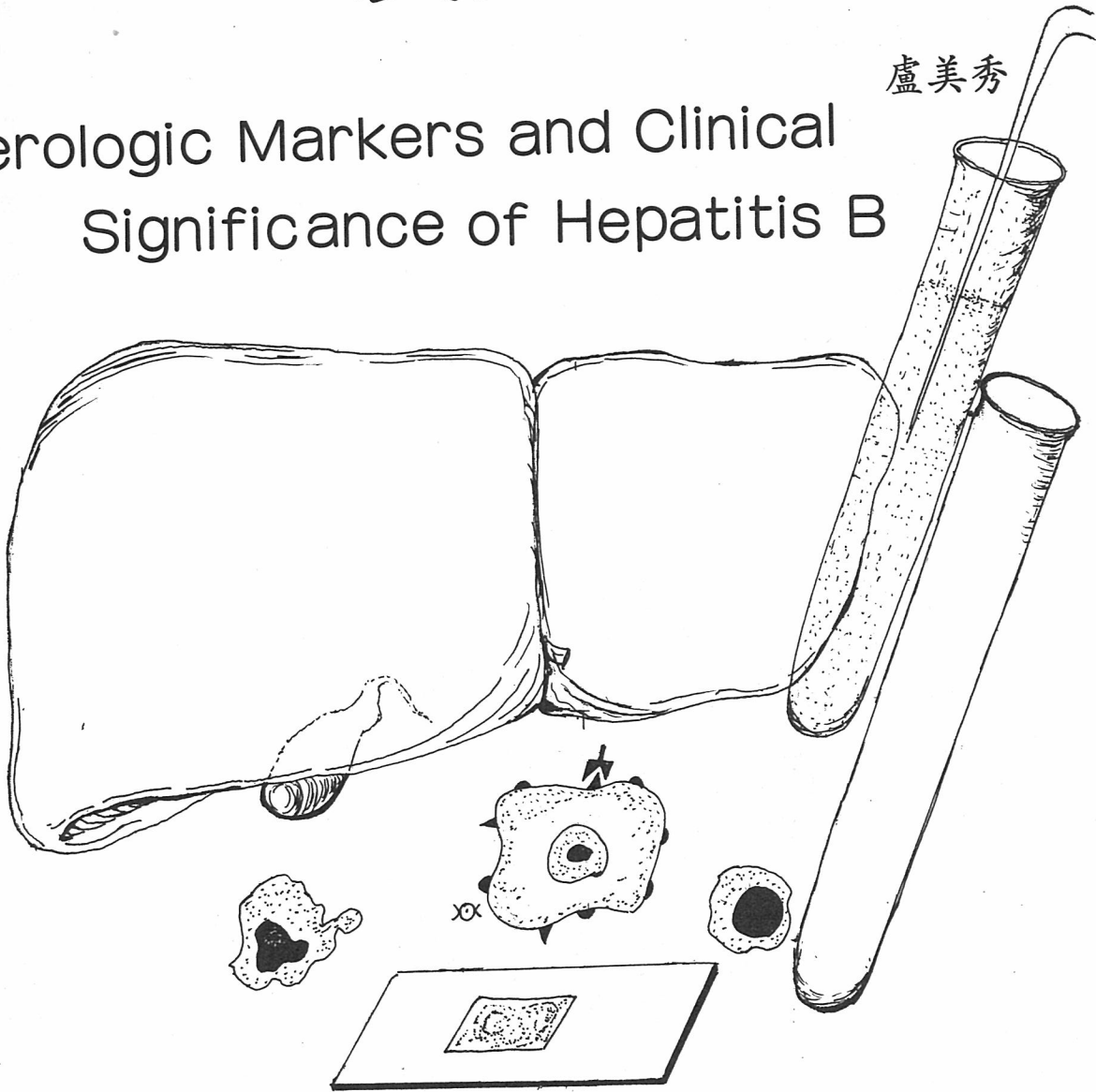




B 型肝炎的 血清學標記 及其臨床意義

盧美秀

Serologic Markers and Clinical
Significance of Hepatitis B



一、前言

台灣是B型肝炎的高感染地區，目前政府已投下巨資，準備十年之內能藉肝炎疫苗的預防注射，而有效地控制肝炎的感染率。對於B型肝炎的流行概況、感染途徑以及臨床症狀等，護理人員和護生們大概都有基本的認識，唯獨對肝炎病毒的構造和血清學標記以及其臨床意義等尚未有具體的認識，本文主要即針對此兩方面做一簡單介紹。

二、B型肝炎病毒的構造

B型肝炎 (Hepatitis B) 是由B型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus 簡稱HBV) 引起。血清中B型肝炎病毒成三種形態存在 (見圖1)；一是圓形，直徑約42nm，為1970年代初期英國的丹氏 (Dane) 所發現，稱丹氏顆粒 (Dane particle)，是一完整

結構的顆粒，具有傳染力。它具有外套抗原稱為B型肝炎表面抗原 (Hepatitis B Surface antigen 簡稱HBsAg)，內部則含有核心抗原 (Hepatitis B Core antigen 簡稱HBcAg)，e抗原 (Hepatitis e antigen 簡稱HBeAg)，雙環狀病毒DNA (Hepatitis B Virus DNA 簡稱HBV-DNA) 以及DNA聚合酶 (DNA polymerase 簡稱DNA-P)。另外兩種分別是直徑22nm的球狀顆粒及長可達200nm的柱狀 (管狀) 顆粒，該兩種均是缺核心顆粒的表面抗原，不具傳染性。

B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 的構造十分複雜，抗原上具有數個抗原決定部份，其中一個是所有B型肝炎表面抗原都有的，稱為a抗原決定部位，此外，還有兩組比較重要的抗原決定部位，它們分別為d、y或w、r，因此有adw, adr, ayw, ayr 四種組合，亦即B型肝炎表面抗原可以由抗原決定部位來區分為上述四種亞型，這四種亞型所分佈的地點也

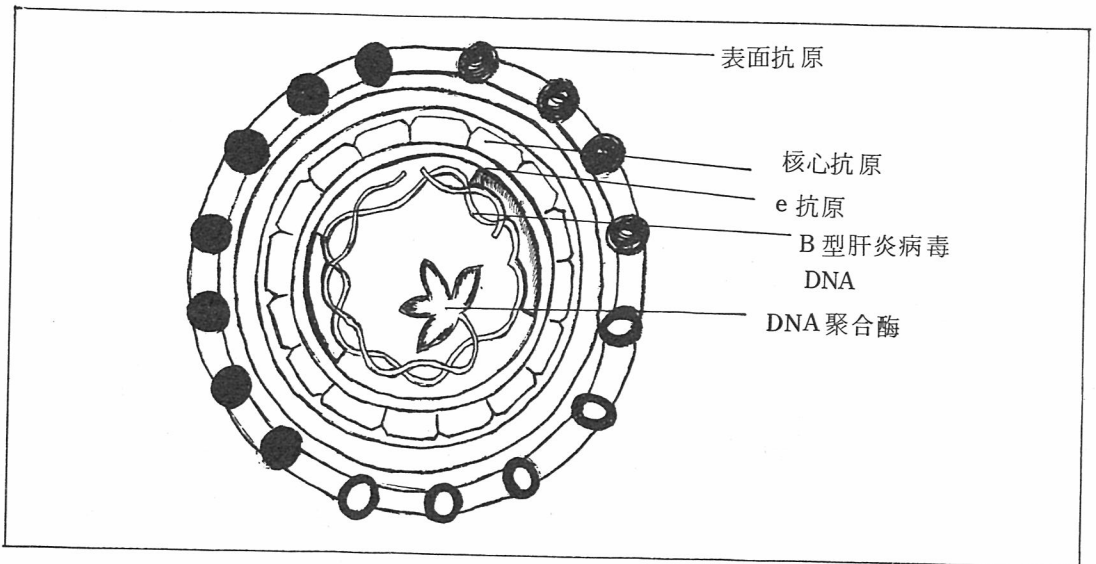
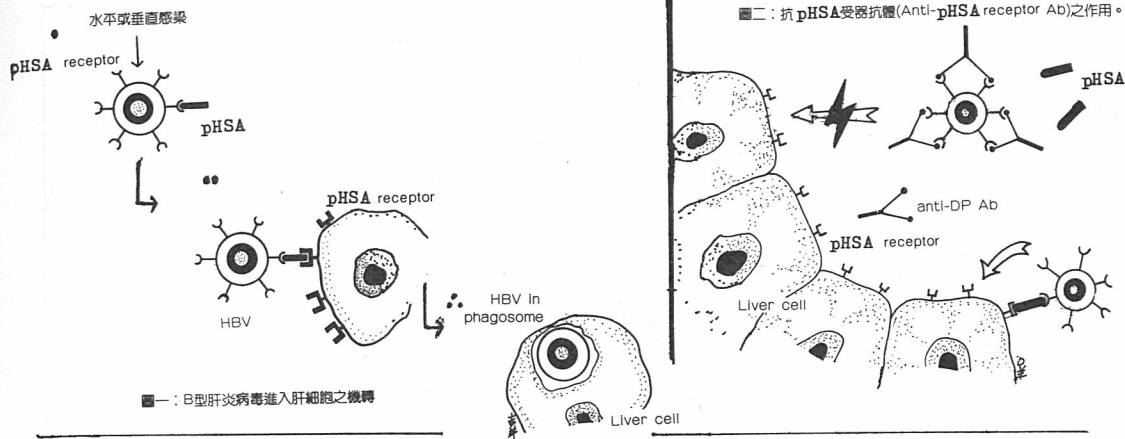


圖1.丹氏顆粒的構造



不相同；在我國，長江以北為 *adr* 型，長江以南為 *adw* 型，本省也以 *adw* 型占大多數，不同亞型的 B 型肝炎病毒具有不同的表面抗原。

三、B 型肝炎病毒感染的免疫機轉與自然史

1. B 型肝炎病毒感染的免疫機轉：

① B 型肝炎病毒 (HBV) 雖在活體的肝細胞中製造，但 HBV 本身並無直接細胞毒性，對感染的肝細胞並不直接造成溶解或破壞等損害，肝細胞病變之所以發生乃是人體激發免疫反應所致，免疫反應發生的理論有二：

① HBV 進入肝細胞，潛伏一段時間後，許多肝細胞表面就出現和肝炎病毒有關的抗原，此種抗原被人體的免疫系統認出後，激發產生 T 細胞，使 B 細胞活化產生抗體，這些抗體附著在肝門靜脈周圍的肝細胞表面，使肝細胞被破壞。

② HBV 進出肝細胞時，附著在細胞膜上，與 T 細胞相遇時產生免疫反應而破壞肝細胞。

② HBV 感染者可能會因為下列原因，而成為無症狀帶原者：

- ① 干擾素 (interferon) 產生不足。
- ② 免疫毒殺性 T 細胞或自然殺手細胞功

能不足。

③ B 型肝炎核心抗體 (Anti-HBc) 的存在，中和了肝細胞上的核心抗原 (HBcAg)，使免疫細胞無法去攻擊。

無症狀帶原者之中，有部份帶原者的肝臟可保持正常，而部份帶原者則會演變成慢性肝炎。

④ 免疫反應過度激烈者，會引起猛爆性肝炎。而慢性活動性肝炎則經常產生免疫反應，慢性持續性肝炎則間歇性產生免疫反應。

④ 免疫功能正常，免疫反應適當者，在產生 B 型肝炎表面抗體 (Anti-HBs) 後痊癒。

2. B 型肝炎的自然史：

根據肝炎病毒的複製情形可分為三期

① 第一期：高複製期或 HBeAg 陽性期 症狀輕微或無臨床症狀。

血清中 B 型肝炎病毒 DNA (HBV-DNA) 含量高，肝中有游離型病毒 DNA。

HBsAg (+), HBeAg (+)。

以上係顯示宿主對 B 型肝炎病毒的「免疫容忍」，故又稱為免疫忍受期。

② 第二期：低複製期或 HBeAg 與 Anti-HBe 血清轉換期以一系列的緩解和復發為特徵。

血清中 HBV DNA 下降。

HBeAg 濃度降低，Anti-HBe 逐漸

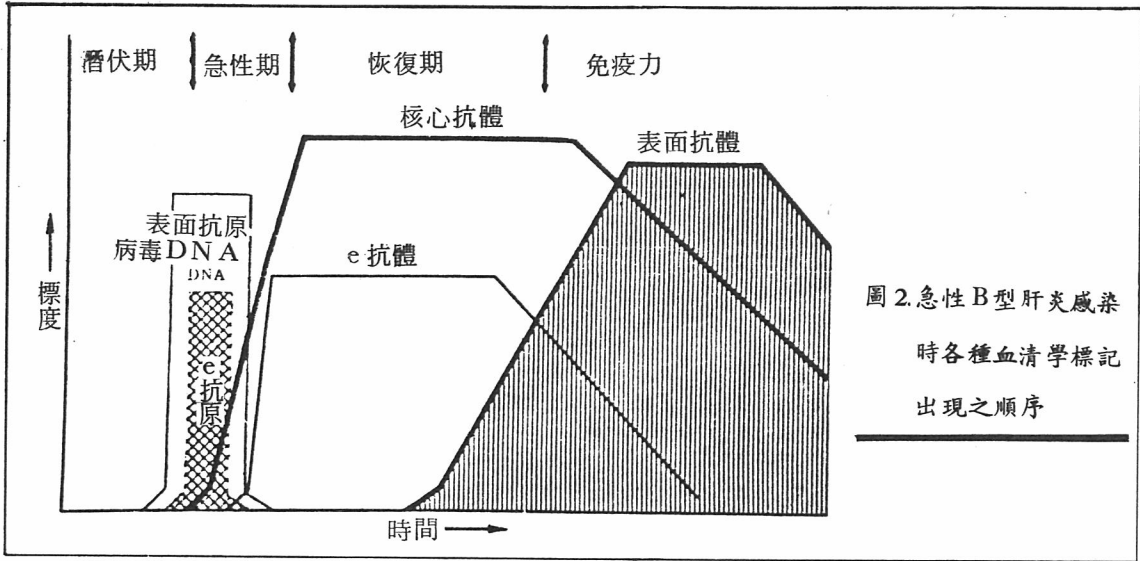


圖 2. 急性 B 型肝炎感染時各種血清學標記出現之順序

增加，可能出現 HBeAg 與 Anti-HBe 結合的免疫複合體。

慢性活動性肝炎的組織變化明顯。

以上表現代表宿主間斷、但持續的努力，試圖除去病毒的複製，故稱為 B 型肝炎病毒的「免疫清除」，或又稱為免疫廓清期。

③第三期：不再複製期或 Anti-HBe 陽性期臨。床症狀不明顯。

血清中 HBV-DNA 無法測出，HBV-DNA 嵌入肝中，故又稱為 HBV-DNA 嵌入期。

Anti-HBe(+) 而且組織變化輕微或無活動性。

四、B 型肝炎的血清學標記及其臨床意義

人體在感染 B 型肝炎病毒之後，病毒的產物（抗原）或人體（宿主）對抗病毒的物質（抗體）都稱為免疫標記（immunologic marker），也就是所謂的 B 型肝炎血清學標記（Serologic marker of Hepatitis B）。這些血清學標記在臨床上各具不同意義，人體在感染肝炎病毒之後，即使沒有臨床症狀，也可

由血清中發現肝炎標記。

一般在急性 B 型肝炎病毒感染者的血清中，可發現表面抗原、e 抗原及病毒 DNA，隨後病毒被排除，病毒 DNA、e 抗原及表面抗原消失，核心抗體、e 抗體相繼出現。當表面抗體出現時，表示病人已經康復（見圖 2）。

茲將人類感染 B 型肝炎病毒之後所產生的血清學標記的一般性質及臨床意義說明於下：

1. B 型肝炎表面抗原（HBsAg）：

HBsAg 位於肝炎病毒表面，故稱為 HBV 表面抗原，為目前診斷人體內有無 HBV 潛存的主要依據。由於此抗原最初係從澳洲土著的血中發現，所以又稱為澳洲抗原（Australia antigen）或肝炎聯合抗原（Hepatitis associate antigen 簡稱 HAA）。

HBsAg 在初感染者血清中出現及消失時間，係隨病毒感染的途徑及進入人體內病毒數量而異，一般約在 HBV 進入體內之後 28~60 天之間出現。如果病毒係由輸血進入人體，可能只要 2 星期即可出現於血中，但亦與測試方法的靈敏度有關；例如若使用放射性免疫分析法（RIA）測定，在輸血之後 6 天即可在其血中測出 HBsAg。



HBsAg 的半衰期為 3.7—8 天，所以只要病人肝細胞中停止複製 HBV 或缺核外套顆粒之後，HBsAg 將於不久之後即自血中消失。

如果受驗者血中只有 HBsAg (+)，而其他各種血清標記皆為 (-) 時，表示其係為新近感染，不久之後即會出現核心抗體 (Anti-HBc) 和表面抗體 (Anti-HBs)。如果 HBsAg 在血中持續存在 6 個月以上，Anti-HBs 一直未能產生，係表示體內免疫反應不能完全克服正在複製增生的病毒，此人將演變成慢性 HBV 帶原者，一旦成為帶原者，HBsAg 自動消失率極低，至少會持續 20 年之久。

HBsAg 之存在，並不能當作有無 B 型肝炎病毒感染的證據，因有時查不出，約只有 70% 可查出；例如急性 B 型病毒肝炎病人中約有 50% 呈 HBsAg (+)，其中 80% HBsAg 會消失而轉變成 Anti-HBs，其餘 20% 左右其 HBsAg 一直持續存在，可能成為慢性肝炎或慢性帶原者。

2. B 型肝炎表面抗體 (Anti-HBs or HBsAb)：

人類感染 HBV 之後，約有 80% 以上的人於急性感染後數星期至數月之間，產生 Anti-HBs 保護性抗體，此時感染者不再具有感染性，可以保護人體免於受 HBV 的再次侵犯。所以 Anti-HBs 是保護人體免於受 HBV 再次感染的唯一抗體，一旦在血中出現之後，將持續 18 個月以上，甚至持續終生。

目前市面上的 B 型肝炎免疫球蛋白 (Hepatitis B Immune Globulin 簡稱 HBIG)，即係利用感染 HBV 之後血中含有高價的 Anti-HBs 血清所製造。被肝炎病毒感染者，若其血清之 HBsAg 和 Anti-HBc 皆為 (-) 時；如能在 72 小時之內注射一劑 HBIG，則能使其獲得被動免疫，可保護其免於發生 B 型病

毒肝炎，或遲續其發作，甚或減輕疾病發作時的臨床症狀。

理論上，當一個人體內含有 HBsAg 就不應該再有 Anti-HBs，但實際上愈來愈多的實驗結果顯示：一部份感染 HBV 者，其血中不但存在有 HBsAg 和 Anti-HBc，而且同時也能測到 Anti-HBs，其原因可能係此人前後感染兩種不同亞型表面抗原的 HBV，所以血中所存在的 Anti-HBs 可能是對抗另一種早已感染過，而且已經消失的亞型 Anti-HBs (例如一位在台灣出生的青年，其母親為一 HBV-adr 帶原者，此青年之血液檢查為 HBsAg (+)，Anti-HBc (+)，Anti-HBs (+) 係表示由於其在小時候與 HBV-adr 帶原母親的密切接觸而感染 HBV，故早已產生 Anti-HBs，目前之 HBsAg (+)，係為新感染之 HBsAg-adw 亞型)，但也可能係 HBsAg 正要消失，血中 Anti-HBs 開始生成的過渡時期中，由 HBsAg 與 Anti-HBs 作用形成的免疫複合物。

HBV 感染後，若無法產生 Anti-HBs 表示此人缺乏對 HBsAg 的體液性免疫力。

3. B 型肝炎核心抗原 (HBcAg)：

HBcAg 係在感染 HBV 之後的肝細胞核內生成，一旦出核之後即在細胞漿中與外套融合而成丹氏顆粒 (Dane particle)，因此游離的核心顆粒只存在病人肝細胞核中，不存在血清中，很難以一般方法從血中測知其存在，目前不列入一般常規測定。但因核心抗原是 HBV 的主要生物活性部份，測定核心的存在與否才能真正測知體內是否確有 HBV 存在，它是 HBV 正在複製繁殖的最直接證據之一，因此，今後如能發展一種簡單而有效的測定方法，將有非常重要的實用價值。

4. B 型肝炎核心抗體 (Anti-HBc or HBcAb)：

核心抗原 (HBcAg) 能刺激人體的免疫系



統產生核心抗體。核心抗體在人體內出現的時間，通常在感染HBV之後第10~20星期，或HBsAg出現於血中之後的第4~10星期之間，亦即肝炎臨床症狀顯露之同時出現於血中。最初之Anti-HBc屬於IgM，隨病程進行而逐漸轉變為IgG。當血中出現Anti-HBc IgM時，除了表示此人係不久之前感染之外，尚具有預測急性肝炎病人預後的價值。如果病人之血清Anti-HBc IgM效價高而且持續不降，表示此人的預後較差，演變成慢性活動性肝炎或HBV帶原者的可能性極大。如果病人血中的Anti-HBc很快由IgM轉變成IgG，則表示病人已進入恢復期，或病況已經穩定，預後很好。

Anti-HBc並無保護效力，所以當一個人血中含有Anti-HBc但無Anti-HBs時，仍可以再次感染HBV，不過其感染已屬於第二次接觸抗原，所以體內在短時間內即可產生Anti-HBs，抗體的效價很高，能迅速中和入侵的病毒，可免於發生急性肝炎或演變成HBV帶原者。

臨床上有少數的B型肝炎病人或無症狀的帶原者，其血中的Anti-HBc效價頗高，但並無HBsAg，此稱為隱伏帶原者(Silent carrier)具有傳染HBV的能力，如果將其血液輸給他人，將可使受血者發生B型病毒肝炎。

此外，急性B型病毒肝炎恢復期早期，當其血中HBsAg消失，而Anti-HBs仍未出現之前，其血中Anti-HBc效價仍很高，仍具有傳染性，不過因其HBsAg和Anti-HBs皆低於測定靈敏度之下，無法測出其存在，稱為表面抗原低窪期(HBsAg trough)，在此期間若只憑測定血中HBsAg來斷定其是否感染HBV，將會造成失誤(因另有些感染者查不出HBsAg的存在)，可能會誤將含有HBV的血

輸給別人，造成肝炎的感染。因此，在選擇供血者之前，必須同時測定其HBsAg和Anti-HBc，若兩種標記均為(-)，才可輸血給別人。

5. B型肝炎e抗原(HBeAg):

HBeAg存在於病毒核心之內，係HBcAg分子斷裂而成。HBeAg可逸出肝細胞至血液中，其在血中出現的時間比HBsAg約遲一星期，而其在血中消失的時間必在HBsAg消失之前，因其只存在於HBsAg(+)者的血液中。

急性B型肝炎病人早期在血中皆可發現HBeAg，如果HBeAg在血中持續長時間而不消失，表示HBV仍在其體內繁殖與複製，具有傳染性，此時即使病人的急性肝炎症狀已經消失，病人可能已經轉變成慢性肝炎或HBV帶原者。

急性B型肝炎病人血中HBeAg消失的時間約比HBsAg早2星期，若出現此種現象，表示該病人的急性肝炎將逐漸痊癒。

年輕的HBeAg(+)的帶原者，多半會有明顯的肝細胞破壞現象，而且也容易感染他人，因此，當母親的HBeAg為(+)，則其子女出生後6個月內約有85-95%可能將成為HBV帶原者。對HBeAg(+)帶原母親所生子女，若能在出生24小時內注射一劑HBIG，然後接著在出生後第1星期、第5星期、第9星期以及第12個月再分別注射一劑肝炎疫苗，將可預防其子女被感染或成為帶原者。

6. B型肝炎e抗體(Anti-HBe or HBeAb):

HBeAg能刺激人體產生Anti-HBe，急性肝炎病人血中的Anti-HBe出現比Anti-HBs為早。當人體內出現Anti-HBe表示伴隨病毒複製活性降低，其病況將好轉，傳染

力減弱或消失。不過，Anti-HBe 不能對抗 HBV 感染，故對人體無保護作用。Anti-HBe(+)病人每年約有 1/6 會有急性發作現象，此種發作大多是因為 B 型肝炎病毒再度活躍所致，此種發作現象約有 20% 可能由 Delta 型肝炎病毒引起，還有一些是非 A 非 B 型肝炎病毒合併感染引起的。B 型肝炎的再活躍通常會伴隨著嚴重的橋連肝壞死，而且很快進行到肝硬化。

在 HBeAg 消失後，Anti-HBe 出現前，也會有數天到數年不等的 e 空檔期 (e window period)，慢性 B 型肝炎的 e 空檔期比急性 B 型肝炎為短，只有 40% 於 HBeAg 消失後，一個月內即出現 Anti-HBe，而大部份病人都要花上一年時間，但慢性活動性肝炎則不會產生 e 抗體。

7. B 型肝炎病毒 DNA (HBV-DNA) :

為了鑑定 HBV 是否確實存在於感染者體內，測定 HBV-DNA 是最直接與最可靠的依據之一。因為 HBV-DNA 只存在於 HBV 核心之中，所以當一個人的血液中有 HBV-DNA 存在時，表示具有傳染性。如果其血中 HBsAg (+)，而 HBV-DNA 無法測出時，表示此人體內已停止製造 HBV，顯示其確已進入恢復期，其血液也不再具有傳染力。當 HBV-DNA 嵌入肝細胞中之後，肝及血清中即找不到游離型 HBV-DNA。

此種檢查因手續繁複，臨床實驗室尚無法定為常規檢查。

8. DNA 聚合酶 (DNA Polymerase 簡稱 DNA-P) :

DNA-P 目前常用來取代 HBV-DNA 的測定，因 DNA-P 的活性與 HBV 的複製繁殖成正比，當一個人血中 DNA-P 活性最高的時間，也是血中 HBsAg 濃度最高的時間，此時，

病人體內製造病毒速度最快，血中 HBV-DNA 濃度最高，也是病人傳染力最強的階段。當病人血中 DNA-P 高活性持續不退時，表示其肝細胞中仍在繼續製造 HBV，極可能已經或會演變成慢性肝炎或 HBV 帶原者，其傳染力仍很強。

目前由於用於測定 DNA-P 的靈敏度仍不高，所以也只能在病毒正在大量複製時才能有效測得，能夠測定的有效期間很短，故仍無法定為常規檢查。

五、急慢性 B 型肝炎發作時的血清學形態

1. 急性 B 型肝炎：見圖 3 之 A、B、C、D。

急性 B 型肝炎發作時有多種不同的血清學形態，茲特舉四種常見形態介紹於下：

圖 3A 為最典型的急性 B 型病毒肝炎，其 HBsAg 及 HBeAg 先後相繼出現之後不久即消失，Anti-HBc 在 HBsAg 及 HBeAg 消失之前即出現，而 Anti-HBe 於 HBeAg 消失之後立即出現，Anti-HBs 則於 HBsAg 消失之後經過一段時間才出現。

圖 3B 除了 HBsAg 與 HBeAg 在血中持續時間比 3A 形態略長之外，Anti-HBe 出現的時間略比 3A 形態為遲。

圖 3C 的 HBsAg 與 HBeAg 在血中的持續時間又比 3B 形態為長，Anti-HBe 在血中出現的時間雖與 3B 的形態相似，但持續時間較短，不久即從血中消失。

圖 3D 的 HBsAg、HBeAg 及 Anti-HBc 的出現和消失時間與 3A 形態相似，Anti-HBe 出現之後在血中持續的時間雖比 3C 形態略長，但仍極為短暫。Anti-HBs 也在出現之後不久即從血中消失，只有 Anti-HBc 持續最久。

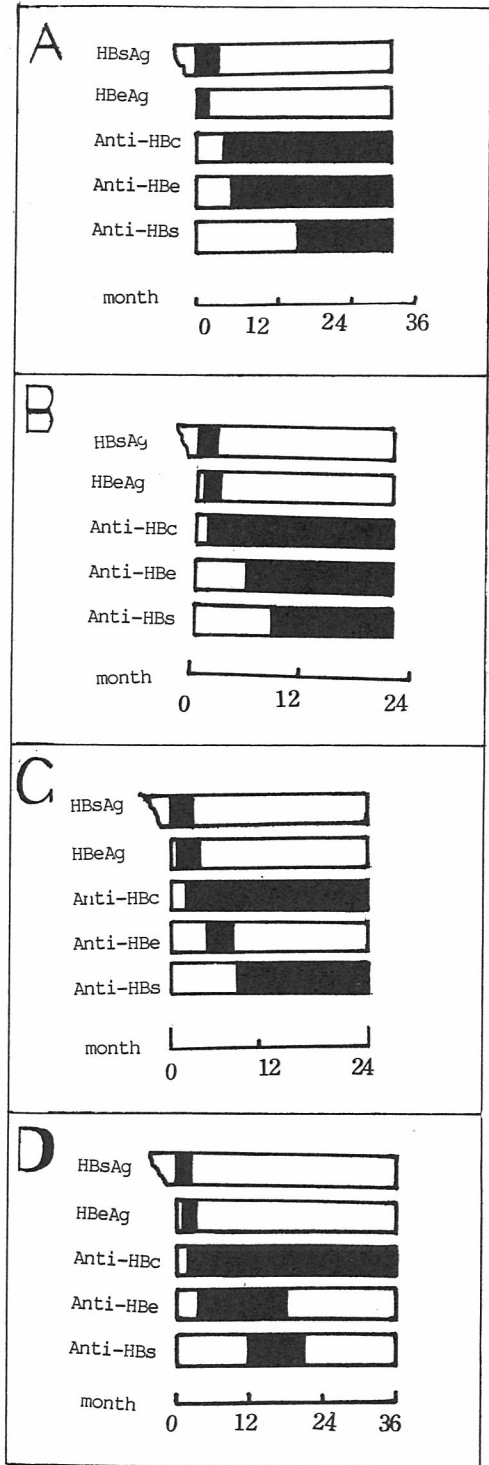


圖3.急性B型肝炎的血清學形態

2.慢性B型肝炎：

①慢性活動性肝炎：見圖4

HBsAg、HBeAg和Anti-HBc一直存在血液中，但並不產生Anti-HBe和Anti-HBs。

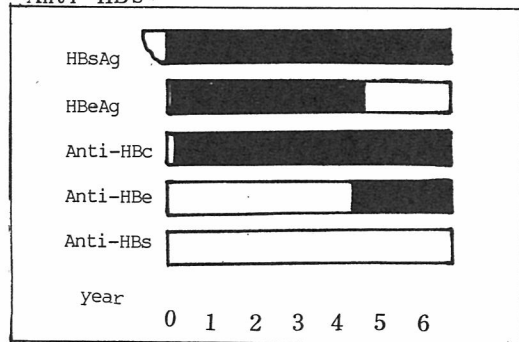


圖4.慢性活動性肝炎之血清學形態

②慢性持續性肝炎或HBV帶原者：見圖5。

HBsAg持續存在，HBeAg約在2年後消失，並產生Anti-HBe，Anti-HBc一直存在，但Anti-HBs不會出現。

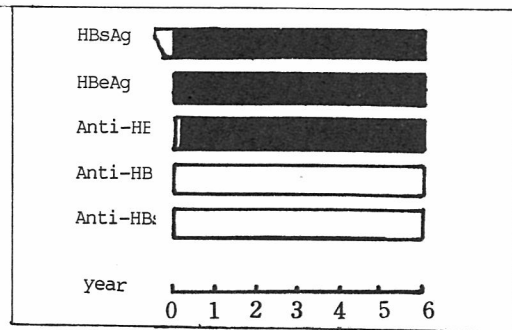


圖5.慢性持續性肝炎或HBV帶原者的血清學形態

③慢性活動性或慢性持續性肝炎：見圖6

HBsAg持續存在，HBeAg持續存在3~4年後消失，然後出現Anti-HBe。但不會產生Anti-HBs。

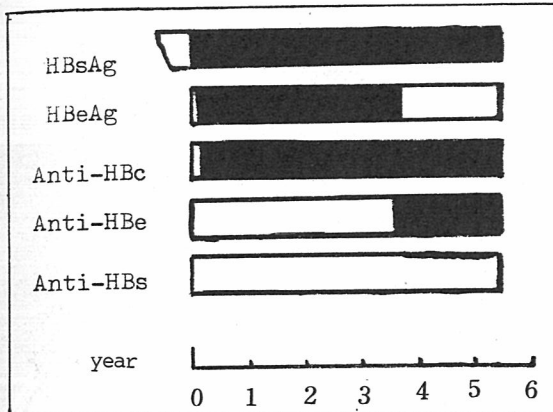


圖 6.慢性活動性或持續性肝炎的血清學形態

六、結論

1. B型肝炎病毒感染過程中，其血清學標記包括：

① 三大抗原抗體系：

- HBsAg—Anti—HBs
- HBcAg—Anti—HBc
- HBeAg—Anti—HBe

② 肝炎病毒 DNA 和 DNA 聚合酶。

2. 醫護人員有時候可能會在工作中，意外地被肝炎病人污染的醫療用具損傷，在此種情形下，如果病人的 HBsAg(+)、HBeAg(+), Anti—HBc IgM 效價高，而醫護人員本身經血清學檢查，其 HBsAg 和 Anti—HBc 均為(-)，表示醫護人員本身從未受過 B 型肝炎病毒感染，最好在 72 小時內注射一劑 B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG)，作短時間預防，保護自己使免於發生 B 型病毒肝炎，然後再接受肝炎疫苗接種，前 3 劑每隔一個月注射一次，第 4 劑於第一劑注射之後 12 個月注射。

如果醫護人員血液檢查結果其 HBsAg 或 Anti—HBc 有任何一項為 (+)，表示體內已遭受 HBV 感染，體內多半已有保護性抗體，或由於其為第二次感染，體內在短時間內即可產生高效價的 Anti—HBs，能迅速中和入侵的肝炎病毒，因此不必注射 HBIG，只要補充營養

、適當休息、減輕壓力源，使提高抵抗力即可。

參考資料：

1. Frosner, G.G. et al: "Diagnostic Significance of Serologic Markers in HBV Infection" *Viral Hepatitis*, The Franklin Institute Press, 1981, pp604—605。
2. Hoofnagle, J.H.: "Serologic Markers of Hepatitis B Virus Infection" *Ann Rev. Med* 32:1—11, 1981.
3. Long, B.C. and Phipps, W.J.: "Essentials of Medical—Surgical Nursing: A Nursing Process Approach" ST. Louis, The C.V. Mosby Co. 1985. pp. 836—838.
4. 李壽東：「B 型肝炎疫苗的新發現：S 前區蛋白」*臨床醫學*第 18 卷第 3 期 pp.227—233. 1986.9.
5. 陳定信：「B 型肝炎與肝癌的過去、現在與未來」*科學月刊*第 17 卷第 1 期 pp.20—24 1986.1.
6. 壽廉：「B 型病毒肝炎及 B 型肝炎病毒」
 - ① *臨床醫學*第 16 卷第 6 期 pp.483—498. 1985.12.
 - ② *臨床醫學*第 17 卷第 1 期 pp.67—74. 1986.1.
7. 廖運範：「B 型肝炎病毒感染的自然史」*科學月刊*第 17 卷第 1 期，pp.10—19. 1986.1.
8. 蔡順隆：「人類 B 型肝炎病毒的分子生物學」*當代醫學*第 13 卷 5 期，pp.345—353. 1986.5.
9. 羅時成：「B 型肝炎病毒」*科學月刊*第 17 卷第 1 期，pp.25—27. 1986.1.