

# Ig/Ig-TCIC 的免疫生物学

杨天赐 导师 彭宣宪

## 摘 要

实验以抗人 $\mu$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha$ 链的羊 IgG 作为捕捉抗体, 分别以 HRP-抗人 $\gamma$ 链和 $\alpha$ 链的羊 IgG、HRP-抗人 $\mu$ 链和 $\alpha$ 链的羊 IgG、HRP-抗人 $\mu$ 链和 $\gamma$ 链的羊 IgG 为检测抗体, 建立了检测 6 种不同类型 Ig/Ig-TCIC (IgM/IgG、IgG/IgA、IgA/IgM、IgG/IgM、IgA/IgG、IgM/IgA-TCIC) 的捕捉法 ELISA。经阻断实验、替代实验、以及板内、板间和批间变异考察, 证实该方法特异性高、重复性好。在此基础上, 较系统地研究了各类 Ig/Ig-TCIC, 从而对 Ig/Ig-TCIC 的免疫生物学意义有较为全面的认识。

在研究中, 着重于健康人和患者、传染病和非传染性疾病、不同疾病以及同一疾病的不同临床类型之间的对比研究。在对健康人、甲型肝炎、乙型肝炎、甲亢、糖尿病、胃癌、肝癌以及乙型肝炎的 6 种不同临床类型等 1445 例标本的较系统研究和 2 万 6 千余个实验数据 (不包括临床指标) 的综合分析中, 发现了 Ig/Ig-TCIC 与疾病性质和临床类型密切相关; 探讨了各类 Ig/Ig-TCIC 的异质性; 论证了 Ig/Ig-TCIC 作为免疫网络的中间产物, 在调节血清 Ig 和补体 C3 水平中的重要作用; 认为 Ig/Ig-TCIC 可以作为反映机体免疫紊乱的重要新指标; 提出在 Ig/Ig-TCIC 的 ELISA 检测结果分析中, 应注意被检物的分子比和酶的放大作用, 因为包被抗体和酶标抗体在 ELISA 中所呈现的效率有明显差异, 后者起主导作用。

这些研究为深入认识 Ig/Ig-TCIC 生物学意义, 为探索一条研究机体体液免疫调节的新途径, 并从一个全新的角度来研究免疫网络, 深化和完善免疫网络学说提供了重要手段。

关键词: Ig/Ig-TCIC 免疫网络 免疫调节 体液免疫 疾病

# Immune Biology of Ig/Ig-TCIC

## Abstract

Using goat IgG anti-human- $\mu$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$  chain as a capture antibody and goat IgG HRP-anti-human- $\gamma$ ,  $\alpha$  chain, goat IgG HRP-anti-human- $\mu$ ,  $\gamma$  chain, and goat IgG HRP-anti-human- $\mu$ ,  $\gamma$  chain as detecting antibodies, respectively, six types of capture ELISA methods had been established to detect Ig/Ig-TCIC (IgM/IgG, IgG/IgA, IgA/IgM, IgG/IgM, IgA/IgG, and IgM/IgA). They have been proven to be high specific and good reproducible methods by blocking, replacing and repeating tests. Based on them, each of Ig/Ig-TCIC was studied so systematically that its significance on immune biology is better comprehended.

In this study, the comparative study between healthy individuals and patients, infectious and non-infectious diseases, and among different diseases and different clinical types was emphasized. By comprehensively analyzing more than 26,000 experimental data from 1445 specimen of healthy individuals, hepatitis A, hepatitis B, hyperthyroidism, diabetes, stomach cancer, hepatocellular cancer, it was found that Ig/Ig-TCIC was closely associated with diseases and the clinical types of hepatitis B; Ig/Ig-TCIC could be applied in evaluating immune disorder as a new important marker. And it was also verified that Ig/Ig-TCIC expressed its heterogeneity and had important immune function in regulating the level of serum Ig and complement C3 as a mid-product of immune network. Because of the amplification of enzyme, a capture antibody and a detecting antibody have apparently different efficiency in capture ELISA. The latter is in the leading role. On the other hand, component ratio between two kinds of Ig in Ig/Ig-TCIC is different. Therefore, these factors should be paid attention to.

The research offers important methods to further understand the immune biology of Ig/Ig-TCIC. Furthermore, it explores a new path to study humoral immunity regulation and immune network, which will be helpful in deepening and perfecting immune network theory.

Yang Tianci

Directed by Professor Peng Xuanxian

**Key words:** Ig/Ig-TCIC Immune network Immuno-regulation Humoral immune

Disease

厦门大学博硕士学位论文摘要库

# 文献回顾

## 1. 免疫与疾病

免疫 (immune) 或免疫性 (immunity), 来源于拉丁文 “immunis”; 在微生物学和医学中指 “免除疾患” 之义。人们对免疫与疾病的关系的认识是始于对传染病的预防、诊断及治疗, 换句话说是由抗传染免疫开始的。

早在公元 10 世纪宋真宗朝代 (998~1022), 我国已发现了接种人痘以预防天花的方法。19 世纪, 英国乡村医生 Edward Jenner 提出牛痘接种的方法, 从此牛痘代替了人痘。在 Jenner 研究出的牛痘苗的启发下, 法国的 Louis Pasteur (1880) 找到了使病原体的毒力减低的物理、化学和生物学的方法, 并先后成功地研制出鸡霍乱杆菌减毒菌苗、炭疽杆菌减毒菌苗和狂犬病病毒疫苗。在对机体免疫保护机理的探讨中, 俄国 Elie I.I. Metchnikoff (1883) 发现了吞噬细胞的吞噬作用, 提出了 “细胞免疫” 学说。P.P.Emile Roux 和 A.E.J.Yersin (1888) 证明白喉杆菌能产生外毒素。Emil A. Von Behring 等在此基础上, 发现了白喉抗毒素 (最早发现的抗体), 并成功地应用于白喉的治疗, 首创人工被动免疫方法治疗传染病的先例。继抗毒素发现后, Pfeiffer (1894) 在免疫豚鼠腹腔内观察到霍乱弧菌的溶菌现象。Border (1895) 重复了 Pfeiffer 现象, 证实补体的存在。至此, 对免疫与疾病的认识仍局限于传染性疾病。

抗体的免疫机能是对机体的保护, 这是人所共知的, 但事实上早在 20 世纪初就发现与此完全相反的现象—免疫损伤。Von Pirquet 和 Schick 在应用异种动物免疫血清治疗患者时, 发现因免疫应答而引起的组织损伤效应, 即超敏反应 (hypersensitivity) 或称变态反应 (allergy)。Ehrlich (1901) 认为机体虽然对异物有免疫应答, 但对自身成分却并非如此, 提出了 “自身中毒禁株” 的概念。Donath 和 Landsteiner (1907) 从阵发性寒冷血红蛋白尿患者体内首次发现抗自身红细胞抗体, Dameshek (1938) 再次研究自身溶血性贫血时, 提出了自身免疫现象是较为普遍存在的, 而非个别现象。这又一次冲击了传统的免疫保护概念。这种对自身组织细胞或蛋白质产生的免疫应答状态, 称为自身免疫 (autoimmunity), 引起自身组织的损伤和临床症状称自身免疫疾病 (autoimmune tolerance, AID)。另一方面, 随着对免疫学的深入研究, 又发现了对外来的异物不产生免疫应答的现象, 称免疫耐受 (immune tolerance)。Owen (1945) 发现两只遗传基因不同的异卵双生牛的血液中, 彼此有另一方的血细胞, 成为不同血型的嵌合体。当它们出长大后, 彼此皮肤移植不出现排斥现象, 这种现象称为天然免疫耐受现象。在此基础上, Medawar (1953) 进行人工诱导免疫耐受性获得成功。

进一步的研究还发现, 体内一些异常细胞, 如损伤细胞和衰老细胞等可以被各种免疫活性细胞清除, 及时清除这些异常细胞对保护机体正常生理功能, 维持自身内环境的稳定性具有十分重要的意义。机体的这种功能称为免疫稳定 (immunologic homeostasis)。但如出现异常, 损伤了自身正常组织细胞, 这种识别的纷乱引起的疾病称为自身免疫疾病, 也属于异常免疫现象。如自身产生的抗核抗体破坏自身组织细胞的红斑狼疮就是一例。在机体生长发育过程中, DNA 不断复制, 细胞不断的分裂和繁殖。复制错误和突变的细胞的清除也要依靠免疫系统, 这种功能称为免疫监视 (immunologic surveillance), 功能失调时导致细胞

癌变或持续性感染。

进入 70 年代以来, 由于生物学、分子生物学、细胞生物学及临床医学各学科的迅速发展, 使免疫学远远超出抗传染范围, 且广泛涉及到医学、生物学的方方面面。在临床免疫学中出现了诸多分支学科: 移植免疫学、肿瘤免疫学、血液免疫学、老年免疫学、生殖免疫学、免疫缺陷病、免疫增殖病、变态反应病及自身免疫病等。现代免疫学对疾病的认识已由整体水平向细胞、分子水平迅速扩延, 涉及健康人及临床所见各种疾病, 如传染病、消化系统疾病、心肺疾病、肾病、内分泌疾病、皮肤病、眼病、肿瘤、以及精神病等<sup>[1-17]</sup>。免疫学是随着传染病的防治而产生的。随着免疫学的发展, 其应用范围也不断扩大。免疫学的发展将有可能在下列重要领域内推动医学的进步: 1. 恶性肿瘤的防治: 近 10 多年来, 免疫学研究发现一大类具有广泛生物活性和抗肿瘤活性的生物制剂, 称为生物应答调节剂 (Biological response modifier, BRM), 它包括: ①肿瘤单抗及其交联物; ②细胞因子; ③过继转移免疫活性细胞; ④分子疫苗; ⑤肿瘤的基因治疗。BRM 的出现使肿瘤生物疗法有可能成为继手术、放疗、化疗之后的第 4 种肿瘤治疗方法。目前, 单抗与放射性核素、毒素、化疗药物的交联物已应用于临床肿瘤的诊断与治疗, IL-2 (白细胞介素-2) 活化的 LAK 细胞和肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 过继转移到肿瘤患者体内, 已产生了肯定的抑瘤效果<sup>[18]</sup>, MHC 基因、细胞因子基因以及粘附分子基因转染的肿瘤细胞是一种有前景的新型肿瘤疫苗, 在防止术后肿瘤复发, 消除转移病灶方面可能发挥重要作用。恶性肿瘤的免疫疗法为人类战胜肿瘤开辟了新途径。2. 器官移植: 异体器官移植的主要障碍是受体对移植物的免疫排斥。免疫抑制药物的应用明显地提高了器官移植的成功率。初期的免疫抑制药物的特异性较差。70 年代发现的环孢菌素 A (CsA) 和 80 年代发现的 FK-50b 具有更强的免疫抑制作用和更好的选择性, 它们的临床应用使器官移植进入了一个新的时期<sup>[19]</sup>。诱导宿主对供体器官的免疫耐受是避免移植物被排斥的理想方法。早期免疫耐受的研究主要集中于 B 细胞在胚胎和新生期的耐受产生及其机制。80 年代起, 免疫耐受的研究重点已转入 T 细胞耐受的产生机制以及在成年动物诱导免疫耐受。这方面的研究已取得了很大的进展, 并在实验动物的器官移植中取得了一定的成功<sup>[20]</sup>。这些研究已使免疫耐受的研究更接近于器官移植的临床实践, 它的研究进展必将为器官移植排斥问题的最终解决开辟道路。3. 传染病的防治: 传染病仍是当代威胁人类健康的重要疾病。艾滋病的出现和迅速传播已成为当前医学面临的严重问题。免疫学在传染病的防治方面正发挥着不可替代的巨大作用。目前肝炎疫苗已成功地应用于人群的预防, 分子疫苗的研究如人工合成多肽疫苗、基因重组疫苗、独特型疫苗等新一代疫苗为人类控制传染病开辟了新的前景<sup>[21]</sup>。艾滋病的最终解决可能取决于高效疫苗的发明。目前的研究已确定了较为稳定的若干 HIV 的保护性的免疫表位, 它们可激发机体的体液与细胞免疫应答, 因而为 HIV 疫苗的生产 and 应用带来了希望<sup>[22]</sup>。4. 免疫性疾病的防治: 免疫性疾病主要指过敏性疾病、自身免疫病、免疫缺损病等。目前的研究表明, 免疫性疾病的发病率相当高, 它们都是机体免疫功能紊乱或不全的结果。免疫调节药物 (包括免疫增强药物和免疫抑制药物) 的研究, 为免疫性疾病的防治提供了新的手段。免疫调节机制的研究也为免疫性疾病的治疗提供了新的思路。如通过阻断 IgE 抗体产生过程的某些环节来控制 I 型变态反应的发生, 可望在速发型变态反应的治疗中取得突破。重组细胞因子在免疫性疾病的治疗中也有广阔的应用前景。5. 生殖控制: 生殖是生命存在的基础, 有计划地生育是人类社会健康发展的需要。生殖免疫学的研究

可以为避孕和流产提供新的手段。目前抗精子疫苗及抗早期胚胎抗原的避孕疫苗正在研制中。生殖免疫学的研究也为不孕症的治疗提供可能<sup>[23]</sup>。6. 延缓衰老：衰老是多种因素综合作用的结果。研究表明，免疫功能衰退与衰老的发生互为因果，密切相关。实验动物研究发现，年轻小鼠的骨髓和胸腺移植使老年小鼠恢复青春活力，并延长生命期。抗衰老免疫药理学的研究，可能发现一大类具有恢复和促进老年机体免疫功能的药物，它们的应用将为延缓衰老做出贡献<sup>[24]</sup>。

## 2. 免疫网络与疾病

免疫网络 (immune network) 是 Jerne 等人 (1974)<sup>[25]</sup> 在 Burnet (1955) “克隆选择学说”的基础上提出的。网络学说的观点是建立在自身识别的基础上，认为免疫系统是淋巴细胞上分布的特异性抗原受体 V 区的网络。这一网络通过免疫细胞相互识别 V 区上的抗原决定簇来实现，对外来抗原的应答是建立在识别自身抗原基础上<sup>[26]</sup>，其主要概念包括如下<sup>[27]</sup>：(1) T 细胞和 B 细胞的抗原受体具有双重性，它既有识别抗原以及和抗原结合的能力，又具有抗原性，能借助于独特型 (idiotype, Id) 决定簇引发调节自身免疫系统对它的识别和反应；(2) Id 不同于一般的抗原，它有很强的自身免疫原性，能引起自身免疫系统对它的识别和反应，导致体内一系列互补的抗独特型 (antiidiotype, AId) 应答产生；(3) 网络中的免疫细胞受多方面作用的牵制，有利于维持免疫系统的自稳状态；(4) 由于 Id 的自身免疫原性，Id 网络的建立和存在并不依赖外来抗原的刺激。外来抗原只是打破了网络内的平衡，选择某些互补的细胞克隆使之增殖，造成免疫应答；(5) Id 可位于抗原结合部位，也可位于 V 区的支架区，因而诱发的 AId 抗体是针对不同部位的 Id。AId 抗体在免疫网络层次中属 Ab<sub>2</sub>，Ab<sub>1</sub> 是指 Id 这一层次，因此针对支架区 Id 的 AId 抗体称为 Ab<sub>2α</sub> 型，针对抗原结合部位的 AId 抗体成为 Ab<sub>2γ</sub> 型；在针对抗原结合部位的 AId 中有一类能模拟外来抗原的 AId，它能与 Ab<sub>1</sub> 或淋巴细胞膜上的抗原结合部位结合引起免疫应答，称为 Ab<sub>2β</sub> 型，亦即“内在影像”；(6) 网络中的每一成员都与网络中的其它成员起作用。这种作用可调节细胞克隆的活动，这种调节可以是正调节，也可以是负调节，对常规的免疫应答起增强或抑制的调节作用。

已有的资料表明，研究免疫网络对免疫系统的发生和内在关系，疾病的防治等方面有重要的意义。(1) 疫苗方面：在临床应用上，根据具有内在影像的 AId 具有抗原性质，可以用它代替抗原，特别是那些难于分离纯化的或毒性很大 (如某些细菌、病毒) 的抗原物质，利用其内在影像研究相应抗原的结构、免疫原性、生物效应以及制作疫苗，从而回避对危险性大的抗原的直接接触。Schreiber 等 (1991) 模拟绿脓杆菌 O-特异的脂多糖侧链的 AId，能保护小鼠不发生致死的绿脓杆菌败血症<sup>[28]</sup>。Su SD (1992) 模拟脂多糖保守区脂质体 A 的 AId 能保护小鼠免患革兰氏阴性菌血症和内毒素血症。此外，有学者开展了对梭状芽胞杆菌、流感嗜血杆菌、梅毒螺旋体等的 AId 的研究。Kennedy 等人 (1984) 在乙肝研究中，用人源抗体免疫家兔制备 AId，以这种 AId 作疫苗免疫两只黑猩猩后，用病毒攻击时获得免疫保护，且测出黑猩猩血清中存在抗 HBs 抗体，其效价在 70 周时保持恒定<sup>[29]</sup>。Attansis 等人 (1991) 报道了应用小鼠的抗 CD4 单抗免疫狒狒和猴诱发了抗 CD4 的 AId，以此来研究 CD4 和 HIVgp120 之间的相互作用<sup>[30]</sup>。对 RSV、牛 HSV- I 型病毒、狂犬病毒、兰舌病毒、脑心肌炎病毒、脊髓灰质炎 II 型病毒、仙台病毒等的 AId 疫苗的报道也不少。RohI (1992) 制备了一个模拟霍奇金病 CD30 的 AId，能在小鼠引起抗体及 DTH 应答，甚至跨种在兔中引起特异的抗体应答，认为可能作为瘤苗对抗表达 CD30 的淋巴瘤<sup>[31]</sup>。(2) 肿瘤方

面：利用 Aid 的分子模拟机制，以 Aid 作为肿瘤抗原的替代物，刺激机体产生免疫应答，从而达到治疗肿瘤的目的<sup>[31~32]</sup>。所涉及的肿瘤主要有 B 细胞淋巴瘤、淋巴细胞白血病、结肠癌、多发性骨髓瘤等。(3) 寄生虫病方面：主要的研究对象是曼氏血吸虫、疟原虫、罗德西锥虫，其研究深入到 Aid 的特异性、表达水平，以及对免疫应答的调节作用等问题上<sup>[33]</sup>。(4) 自身免疫病：从免疫网络的观点分析，自身免疫病的发生可由 Id/Aid 之间的平衡失调所致。如在系统性红斑狼疮患者的血清中能检出抗 DNA 抗体的 Aid 及其所识别的 Id。在类风湿性关节炎患者的血清中也能检出类风湿因子 (RF) 的 Aid，在动物模型的实验性治疗中，引入 Aid 常可起到缓解病程的作用，也间接证明它们是免疫网络各层次之间的关系失调。其次，自身免疫病也可能是 Id 或 Aid 模拟了抗原 (配体) 而引起的刺激或抑制作用，在这方面受体病尤其引人注意。现已阐明 Graves 病、重症肌无力、胰岛素依赖型糖尿病等多种受体病的产生都和抗受体抗体有关。现有研究提示，有些抗受体抗体的本质可能是 Aid，这已在动物实验中得到证实<sup>[34]</sup>。(5) 器官移植方面：免疫网络在器官移植方面的应用，处于初步研究阶段。研究资料显示<sup>[35]</sup>，在心脏移植和肾移植研究中，Aid 可降低同种异体的移植反应，从而提高移植成功率，可能为提高器官移植的成功率提供一种新的思路。

### 3. 免疫复合物与疾病

免疫复合物 (immune complex, IC) 是抗原抗体相结合的产物。IC 的形成是机体清除有害抗原的一种保护性反应，但在一定的条件下，形成的 IC 又是机体的一种致病因素。因此，长期以来 IC 与疾病的关系一直是学术界关注的课题<sup>[36]</sup>。

早在 20 世纪初，Arthus (1903) 发现给家兔注射异种动物血清导致的免疫损伤现象，这是人类首次发现的由 IC 引起的免疫病理反应。随后，Osler (1904) 和 Keil (1940) 分别指出系统性红斑狼疮 (SLE) 的病理改变是以脉管炎和免疫系统异常为基础。Schick (1907) 观察到急性肾炎与血清病和猩红热间的关联。Daxion 等人 (1958) 进一步确认，沉积于血管壁的可溶性 IC 可引起实验动物肾炎和关节炎。很快地，各国的学者对 IC 进行了广泛的研究，有关 IC 病的报道层出不穷。与此同时，学者们也注意到存在于血循环中的 IC 即循环免疫复合物 (circulating immune complex, CIC) 的病理作用。Almeida (1969) 采用电镜，显示肝炎患者中存在 CIC，认为 CIC 可能导致肝损伤，从而提出乙肝免疫发病机理的 IC 学说<sup>[37]</sup>。Wodf (1974) 在暴发性乙肝患者血清中，检测到很强的抗 HBs 反应，提示肝内可产生剧烈的 Arthus 反应，从而导致肝细胞坏死<sup>[38]</sup>。Hellstroms (1977) 及其后有关学者的研究证明，引起肿瘤细胞逃逸免疫监视的封闭因子是 CIC<sup>[39]</sup>。迄今，有关 CIC 的研究已涉及健康人和几乎所有人类疾病<sup>[2, 40~60]</sup>。

我国学者彭宣宪教授 (1992) 基于免疫学角度提出了新的研究 CIC 的分类方法，把 CIC 分成不考虑其组份的非特异 CIC、考虑其组成中单一组份的单特异性 CIC 和考虑其组份中两个组份组合的双特异性 CIC (two-component-determined CIC, TCIC) 三大类型<sup>[61]</sup>。TCIC 是指 CIC 组份中任何二种组合明确的 CIC，有 Ag/Ig、Ag/补体、Ig/补体、病原体/Ig、Ig/Ig 及 Id/Aid 6 种基本类型。其中，前四类可视为机体对抗原的反应性产物，故称为反应性 TCIC，而后两类因与免疫网络相关，故称为调节性 TCIC。随后，他对健康人以及甲肝、乙肝、丙肝、肺结核、风湿性心脏病、艾滋病、慢性肾炎和煤矽肺等疾病的 Ig/补体-TCIC 的病理生理意义进行了较为深入系统的研究，获得

了许多重要的成果<sup>[41, 62-67]</sup>。证明了健康人 Ig/C3-TCIC 含量变化的血清 Ig 水平相关性和以免疫复合物形式排除有害抗原是胎儿免疫反应的组成部分；发现了患者 Ig/C3-TCIC 的病理生理意义的 Ig 类型决定性及其导致补体水平下降的病种、病型和 Ig 类型特异性，其中 IgM/C3-TCIC 以清除异物为主，固定补体作用较弱，病理意义不大，IgA/C3-TCIC 的致病作用较强，是疾病慢性化的重要指标，IgG/C3-TCIC 的清除异物和病理作用二者并重，具有较强的固定补体能力；阐明了患者 Ig/C3-TCIC 含量变化的机体免疫状态决定性和肝肾代谢相关性。与此同时，他还分别对乙肝 HBsAg/Ig-TCIC 和 HBsAg/C3-TCIC 做较深入的研究<sup>[68-69]</sup>。结果表明 HBsAg/IgM-TCIC 不仅是急性 HBV 感染的一个指标，而且还是预示 HBV 感染康复和急性乙肝转为慢性乙肝的最早指标；HBsAg/IgA-TCIC 与肝功能及结构受损程度密切相关，是乙肝慢性化的重要指标；而 HBsAg/IgG-TCIC 的意义不如前两者明显；HBsAg/C3-TCIC 在 HBV 感染的急慢性肝病中具有明显不同的病理生理意义，其阳性检出率与患者肝脏结构和功能受损程度呈正相关。

调节性 TCIC 是免疫网络的中间代谢产物，可能是调节机体血清 Ig 水平的重要物质，Id/AId 本质上是 Ig/Ig 的 CIC，其水平必定与游离 Id 和 AId 的含量密切相关。目前，对 Ig/Ig-TCIC 尚缺乏了解。理论上，其应为一类具有免疫调节作用、反映机体免疫状态的 TCIC，故研究疾病不同类型 Ig 组合的 Ig/Ig-TCIC 的免疫调节作用，通过监测其动态变化可以了解机体与疾病斗争的免疫病理生理过程。从而，可望探讨一条研究机体体液免疫调节的新途径，并为监测疾病患者免疫紊乱提供有效新指标。

本文拟在建立检测不同类型 Ig 组合的 Ig/Ig-TCIC (包括 IgM/IgG-TCIC、IgG/IgA-TCIC、IgA/IgM-TCIC、IgG/IgM-TCIC、IgA/IgG-TCIC、IgM/IgA-TCIC) 捕捉法 ELISA 的基础上，对其免疫生物学意义进行研究。为达到认识 Ig/Ig-TCIC 的免疫反应本质，阐明其有关规律性的目的，在原则上遵循：(1) 方法创建与应用所创建的方法为主体的研究技术；(2) 健康人和患者的对比研究；(3) 传染病、免疫性疾病、恶性肿瘤的对比研究；(4) 同一疾病不同临床类型的对比研究。在研究病种的选择上，以发病率较高的甲肝和乙肝为传染病的研究对象；以发病率逐年上升的甲亢和糖尿病为免疫性疾病的研究对象；以胃癌和肝癌这两种严重危害我省人民健康的高发病为肿瘤的研究对象。鉴于乙肝是一种临床类型多样的传染病，特选其进行同一疾病不同临床类型的对比研究。同时，以各年龄组的健康人作为对照。



## 材料与方 法

### 1. 实验材料

1.1 辣根过氧化物酶(HRP): RZ>3.1, 美国 Sigma 公司产品。

1.2 羊 IgG 抗人 IgM、IgG 和 IgA (依次为 $\mu$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha$ 链特异性): 单扩效价依次为 1:140、1:100 和 1:120, 系卫生部上海生物制品研究所产品, 经硫酸铵盐-DEAE-32 层析, 提取 IgG 组分。

1.3 羊抗人 IgM、IgG、IgA 和 C3 抗血清: 单扩效价依次为 1:140、1:100、1:120 和 1:60, 系卫生部上海生物制品研究所产品。

1.4 HRP-羊 IgG 抗人 IgM、IgG 和 IgA: 采用简易、快速、高效的过碘酸钠法将 HRP 标记到羊 IgG 抗人 IgM、IgG 和 IgA (依次为 $\mu$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha$ 链特异性) 上。

1.5 有关临床指标方面:

1.5.1 谷丙转氨酶、谷草转氨酶试剂盒: 美国 Beckman 公司产品。

1.5.2 血糖诊断试剂盒: 美国 Beckman 公司产品。

1.5.3 血清总 T3、总 T4、fT3、fT4 检测试剂盒: 血清总 T3、总 T4 试剂盒为天津德普生物技术有限公司产品, 血清 fT3、fT4 检测试剂盒为上海原子核研究所产品。

1.6 聚苯乙烯反应板: 系厦门茂源塑胶厂产品, 按 ELISA 操作步骤, 对其进行均一性鉴定。结果板内和板间变异系数均小于 10%, 说明反应板的均一性符合实验要求。

1.7 Ig/Ig-TCIC 阴阳性对照参考血清: 以 30 份健康人混合血清作为阳性对照血清, 以小牛血清作为阴性对照血清。

### 2. 研究对象

2.1 健康人血清标本: 401 例健康人血清标本来自健康体检者和献血员, 标本来自厦门大学医院和厦门市中心血站。

2.2 乙肝血清标本: 531 例乙肝血清标本来自厦门大学医院、厦门市第一医院和厦门市中医院。临床诊断按 1995 年北京会议方案进行。其中, 急性乙型肝炎 246 例, 轻度慢性乙型肝炎 145 例, 中重度慢性乙型肝炎 63 例, 重型乙型肝炎 39

例，乙型肝炎后肝硬化 38 例，乙肝携带者 40 例。

2.3 甲肝血清标本：97 例甲肝血清标本采自南昌市传染病医院，临床诊断标准按 1995 年北京会议方案进行，其 HAV - IgM 均为阳性。

2.4 甲亢血清标本：108 例甲亢血清标本采自厦门市第一医院的专科门诊和住院部。

2.5 糖尿病血清标本：125 例糖尿病血清标本采自厦门大学医院和厦门市第一医院。

2.6 胃癌血清标本：126 例胃癌血清标本采自厦门大学医院、厦门市第一医院、厦门市中山医院和莆田市医院。

2.7 HBV 感染指标阳性的原发性肝癌血清标本：57 例肝癌血清标本采自厦门大学医院、厦门市第一医院、厦门市中山医院和厦门市同安区医院。临床诊断参照 1990 年全国肝癌防治研究协作会议方案进行，且同时 HBV 感染指标之一或以上的结果为阳性。

2.8 研究对象的年龄和性别构成：研究对象采用随机采集法，具有样品基数大，代表性好的特点。在年龄构成上，甲型肝炎的发病率以儿童、青少年为主，癌症则一般发生在中老年人居多，余者基本呈正态分布。在性别构成上，甲亢女子发病率明显高于男子，而某些肿瘤则男性居多，如肝癌和胃癌等。这些均与临床流行病学的结果具有一致性。健康人作为对照组，其年龄和性别构成比例则较为均一。见表 1 所示。

表 1 研究对象的年龄和性别构成

Tab.1 Composition of sex and age in study subjects

研究对象	例数	年 龄 (岁)						性 别		
		1~	11~	21~	31~	41~	51~	61~	男	女
健康人	401	76	68	77	85	46	37	12	233	206
乙型肝炎	531	24	80	199	127	54	34	13	411	120
甲型肝炎	97	18	43	23	13	0	0	0	67	30
甲亢	108	0	4	36	31	17	12	8	20	88
糖尿病	125	1	1	0	5	14	53	51	81	44
胃癌	126	0	0	3	13	36	34	50	98	28
肝癌	57	0	0	5	5	15	20	12	55	2
急性乙型肝炎	246	18	51	94	46	19	13	4	185	61
中重度慢性乙肝	63	2	3	23	23	11	1	0	56	7
轻度慢性乙肝	145	4	19	59	39	11	8	4	107	38
肝硬化	38	0	2	9	11	7	8	1	34	4
重型乙肝	39	0	5	13	9	6	4	2	29	10
乙肝携带者	40	0	3	16	16	5	0	0	34	6

### 3. 主要仪器

3.1 M-3550 自动酶标分析仪

Bio-Rad 公司

3.2 CX9 型全自动生化分析仪

Beckman 公司

3.3 ASC1800 化学发光分析仪

Chairon 公司

3.4 BA 210 电子分析天平

Sartorius 公司

#### 4. 检测方法

无菌采集静脉血，常规分离血清，及时测定需用新鲜血清的指标，再将血清留置-20℃冰箱贮存，待测其余指标。各项指标均严格进行质量控制。

##### 4.1 Ig/Ig-TCIC 测定

4.1.1 检测 Ig/Ig-TCIC 捕捉法 ELISA 的操作步骤：将抗人 $\mu$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha$ 链的羊 IgG 分别包被反应板，每孔 0.1ml，4℃过夜，用 pH7.4 0.01mol/L PBS-T 洗涤 3 次。加入 0.1ml 2%小牛血清 37℃温育 1h 后弃去，再加入 0.1ml 按以 5%小牛血清 1:75 稀释的待检血清标本，4℃过夜，同上洗涤。依包被抗体不同加酶标抗体：抗人 $\mu$ 链包被孔加入 HRP-抗人 $\gamma$ 链和 HRP-抗人 $\alpha$ 链的羊 IgG 依次用于检测 IgM/IgG 和 IgM/IgA-TCIC；抗人 $\gamma$ 链包被孔加入 HRP-抗人 $\mu$ 链和 $\alpha$ 链的羊 IgG 依次用于检测 IgG/IgM 和 IgG/IgA-TCIC；抗人 $\alpha$ 链包被孔加入 HRP-抗人 $\mu$ 链和 $\gamma$ 链的羊 IgG 依次用于检测 IgA/IgM 和 IgA/IgG-TCIC；每孔 0.1ml，37℃温育 1h，同上洗涤。加 TMP 底物溶液 0.1ml，37℃温育 45min；用 2mol/L 硫酸终止反应，全自动酶标分析仪测定 OD 值。每块板分别以混合人血清和小牛血清作阳性、阴性对照，并以阳性、阴性对照血清 OD 值的 20 次均值，按下列公式校正实测标本的 OD 值。

$$\text{检测标本 OD 校正值} = \frac{\text{阴阳性对照血清 OD 均值之差}}{\text{阴阳性对照血清 OD 实测均值之差}} \times \text{检测标本复孔 OD 实测均值}$$

##### 4.1.2 检测 Ig/Ig-TCIC 捕捉法 ELISA 方法学的考察

4.1.2.1 特异性考察：随机取血清标本 15 份，同时设阻断组和对照组。在加入酶标抗体前，阻断组先分别加入用 PBS-T 稀释至 100 $\mu$ g/ml 的羊 IgG 抗人 IgM、IgG 和 IgA（依次为羊 IgG 抗人 IgG 或 IgA、IgA 或 IgM 和 IgM 或 IgG 包被），每孔 0.1ml，对照组加入 PBS-T，37℃温育 1h，其余步骤同前。最后按同份标本阻断孔和对照孔的测定结果来计算其阻断率。结果所有标本的阻断率均大于 50%。此外，取异种动物血清取代人血清标本进行实验，结果所有标本均与作阴性质控的羊血清一样，其 OD 值均稳定在 0.00~0.05 之间。

4.1.2.2 变异性考察：随机取 5 份标本进行板内、板间和批间变异考察，结果其变异系数稳定在 10%左右。

4.2 血清总、游离和复合 Ig 和 C3 的测定：按参考文献<sup>[9]</sup>进行。其中总 Ig 和 C3 的测定采用常规单扩法进行；复合 Ig 和 C3 的测定简述如下：患者血清用终浓度 3.5%PEG 沉淀过夜，3000rpm/min，离心 20min，弃上清，沉淀再用同浓度 PEG 沉淀 1 次，最后用单扩法测定；将各份标本的各类总 Ig 和 C3 与复合 Ig 和 C3 相减，得游离 Ig 和 C3 量。

4.3 ALT、AST、血糖测定：按试剂说明书，采用 Meckman 全自动生化分析仪检测。

4.4 总 T3、总 T4、fT3 和 fT4 的测定：采用同位素免疫分析法，按试剂说明书在 ASC1800 化学发光分析仪上进行。

## 5. 统计学检验

所有数据输入微机, 相应进行 t 检验、 $\chi^2$  检验和直线相关分析。统计分析采用 Public Domain Software for Epidemiology and Diseases Surveillance (Epi Info Version 5.01b) 软件进行。

## 结 果

### 1. 健康人 Ig/Ig-TCIC 的正常值范围

按参考文献<sup>[39]</sup>, 把 401 例健康人按年龄特征, 分成六个年龄段, 即 1 岁~、15 岁~、30 岁~、40 岁~、50 岁~和 60 岁~, 分别计算不同年龄段在 5%~95% 区间各类 Ig/Ig-TCIC 值, 以此作为各类 Ig/Ig-TCIC 的正常值范围, 结果见表 2。

表 2 不同类型 Ig/Ig-TCIC 的正常值范围

Tab.2 Ranges of the different kinds of Ig/Ig-TCIC in healthy individuals

年龄 (岁)	IgM/IgG-TCIC	IgG/IgA-TCIC	IgA/IgM-TCIC	IgG/IgM-TCIC	IgA/IgG-TCIC	IgM/IgA-TCIC
	5% ~ 95%	5% ~ 95%	5% ~ 95%	5% ~ 95%	5% ~ 95%	5% ~ 95%
1~	0.47~1.07	0.22~0.98	0.21~0.54	0.27~0.65	0.58~1.14	0.20~0.72
15~	0.49~1.21	0.28~1.08	0.23~0.55	0.28~0.70	0.68~1.33	0.33~1.18
30~	0.57~1.18	0.36~1.18	0.20~0.65	0.24~0.76	0.76~1.37	0.46~1.37
40~	0.59~1.21	0.50~1.21	0.22~0.59	0.25~0.65	0.70~1.36	0.62~1.43
50~	0.48~1.28	0.35~1.02	0.20~0.57	0.22~0.64	0.76~1.52	0.45~1.41
60~	0.80~1.18	0.26~0.98	0.14~0.56	0.15~0.57	0.82~1.33	0.42~1.27

### 2. 不同疾病患者 Ig/Ig-TCIC 的检测结果

## 2.1 不同疾病患者 Ig/Ig-TCIC 含量的比较

根据表 2 所列的各类 Ig/Ig-TCIC 的正常值范围, 按年龄段将不同疾病患者各类 Ig/Ig-TCIC 分成低于正常、正常和高于正常三个区间, 计算不同类型 Ig/Ig-TCIC 各区间的例数, 及其的 Ig/Ig-TCIC 含量(OD 值)。

### 2.1.1 不同疾病患者 IgM/IgG-TCIC 含量的比较

表 3.1 示不同疾病患者总、低于正常、正常和高于正常三个区间的 IgM/IgG-TCIC 的例数及其含量。为更清楚地显示它们两两间的异同, 采用 t 检验进行分析的数据, 另列表 3.2 予以说明。

表 3.1 不同疾病 IgM/IgG-TCIC 的检测结果

Tab.3.1 Results of IgM/IgG-TCIC in different types of diseases

疾病	总例数	总 $x \pm s$	低于正常		正 常		高于正常	
			No	$x \pm s$	No	$x \pm s$	No	$x \pm s$
乙型肝炎	531	1.04±0.33	11	0.39±0.17	379	0.93±0.17	139	1.39±0.39
甲型肝炎	97	1.19±0.39	4	0.26±0.17	42	0.90±0.15	50	1.47±0.31
甲亢	108	1.23±0.51	2	0.34±0.30	65	1.06±0.11	41	1.50±0.73
糖尿病	125	1.26±0.27	6	0.22±0.09	55	1.07±0.11	64	1.45±0.18
胃癌	126	0.53±0.16	90	0.47±0.12	35	0.67±0.14	0	
肝癌	57	0.53±0.16	35	0.47±0.10	20	0.61±0.16	0	

表 3.1 和表 3.2 结果表明: 血清总 IgM/IgG-TCIC 含量由高至低依次为糖尿病>甲亢>甲肝>乙肝>胃癌和肝癌。其中, 前三者之间无明显差异; 乙肝显著低于前三者, 但显著高于后二者; 后二者完全一样, 约占前四者的 2/5~1/2。进一步对低于正常、正常和高于正常的 IgM/IgG-TCIC 进行分析发现, 在低于正常区间, 胃癌和肝癌均分别显著高于甲肝和糖尿病, 其余无显著差异; 在正常区间, 甲肝与乙肝、甲亢与糖尿病、胃癌与肝癌的结果相似, 相互间均无显著差异, 而分别都与其余 4 种疾病有显著差异, 其中甲亢与糖尿病含量最高, 甲肝与乙肝其次, 胃癌和肝癌显著低于其余 4 种疾病, 结果与总 IgM/IgG-TCIC 相似; 在高于正常区间, 2 种癌症的例数均为 0, 其余 4 种疾病间无显著差异。

表 3.2 不同疾病 IgM/IgG-TCIC 含量的 t 检验

Tab.3.2 Significance t-test of IgM/IgG-TCIC in different types of diseases

疾病	总 IgM/IgG-TCIC					低于正常 IgM/IgG-TCIC				
	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌
乙肝	3.962 <sup>***①</sup>	4.894 <sup>***</sup>	6.828 <sup>***</sup>	10.505 <sup>***</sup>	11.363 <sup>***</sup>	1.310	0.350	2.060	1.989	1.936
	623 <sup>②</sup>	635	649	654	583	13	11	15	89	44
甲肝		0.662	1.556	17.189 <sup>***</sup>	12.159 <sup>***</sup>		0.439	0.491	3.370 <sup>**</sup>	3.705 <sup>**</sup>
		200	214	219	148		4	8	92	37
甲亢			0.564	14.589 <sup>***</sup>	9.999 <sup>***</sup>			0.997	1.473	1.613
			226	231	160			6	90	35
糖尿病				25.970 <sup>***</sup>	19.051 <sup>***</sup>				5.000 <sup>***</sup>	5.728 <sup>***</sup>
				246	174				94	39

胃癌	0	0
	179	179

\*\* p<0.01    \*\*\* p<0.001    <sup>Ⓓ</sup>t 值    <sup>Ⓔ</sup>自由度

表 3.2 不同疾病 IgM/IgG-TCIC 含量的 t 检验 (续)

Tab.3.2 Significance t-test of IgM/IgG-TCIC in different types of diseases (to be continued)

疾病	正常 IgM/IgG-TCIC					高于正常 IgM/IgG-TCIC				
	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌
乙肝	1.097 <sup>Ⓓ</sup> 419 <sup>Ⓔ</sup>	5.952 <sup>***</sup> 442	5.927 <sup>***</sup> 432	8.775 <sup>***</sup> 412	8.227 <sup>***</sup> 397	1.309 187	1.270 178	1.173 201	N	N
甲肝		6.357 <sup>***</sup> 105	6.441 <sup>***</sup> 95	6.904 <sup>***</sup> 75	6.966 <sup>***</sup> 60		0.263 89	0.418 112	N	N
甲亢			0.496 118	15.341 <sup>***</sup> 98	14.279 <sup>***</sup> 83			0.525 103	N	N
糖尿病				15.106 <sup>***</sup> 88	14.098 <sup>***</sup> 73				N	N
胃癌					1.451 53					N

\*\*\* p<0.001    <sup>Ⓓ</sup>t 值    <sup>Ⓔ</sup>自由度    N: 例数太少未进行统计分析

### 2.1.1.2 不同疾病患者 IgG/IgA-TCIC 含量的比较

表 3.3 示不同疾病患者的 IgG/IgA-TCIC 含量, 表 3.4 示不同疾病之间总、低于正常、正常和高于正常的 IgG/IgA-TCIC 的比较。从血清总 IgG/IgA-TCIC 的含量分析, 由高至低依次为糖尿病>乙肝>甲肝>甲亢>肝癌>胃癌。其中糖尿病显著高于其余疾病; 乙肝与甲肝间无显著差异, 但显著高于后三者; 甲肝分别与甲亢和乙肝无显著差异, 而显著低于糖尿病, 但显著高于胃癌和肝癌; 甲亢与除甲肝外的其余 4 种疾病有显著差异, 显著低于糖尿病和乙肝, 而显著高于肝癌和胃癌; 胃癌和肝癌的结果相似, 其含量显著低于其余 4 种疾病, 大约只有后者含量的 1/3~1/2。进一步对低于正常、正常和高于正常的 IgM/IgG-TCIC 进行分析发现, 在低于正常区间, 糖尿病显著低于其余疾病, 胃癌和肝癌结果相似, 都显著低于除糖尿病外的其余几种疾病, 余者无显著差异; 在正常区间, 糖尿病显著高于除肝癌外的其余 4 种疾病, 胃癌显著低于其余疾病, 余者无显著差异; 在高于正常区间, 2 种癌症的例数分别为 1 例和 0 例, 其余 4 种疾病除甲亢分别显著低于乙肝和糖尿病外, 余者均无显著差异。

表 3.3 不同疾病 IgG/IgA-TCIC 的检测结果

Tab.3.3 Results of IgG/IgA-TCIC in different types of diseases

疾病	总例数	总 x±s	低于正常		正 常		高于正常	
			No	x±s	No	x±s	No	x±s
乙型肝炎	531	0.96±0.48	41	0.25±0.12	317	0.70±0.23	171	1.52±0.33
甲型肝炎	97	0.87±0.42	5	0.26±0.06	63	0.67±0.21	29	1.39±0.28
甲亢	108	0.83±0.34	7	0.29±0.07	79	0.75±0.18	21	1.35±0.29

糖尿病	125	1.44±0.43	7	0.07±0.15	17	0.87±0.18	101	1.55±0.37
胃癌	126	0.37±0.39	101	0.18±0.07	24	0.44±0.13	1	1.38±0
肝癌	57	0.44±0.26	46	0.16±0.07	10	0.64±0.25	0	

表 3.4 不同疾病 IgG/IgA-TCIC 含量的 t 检验

Tab.3.4 Significance t-test of IgG/IgA-TCIC in different types of diseases

疾病	总 IgG/IgA-TCIC					低于正常 IgG/IgA-TCIC				
	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌
乙肝	1.718 <sup>①</sup>	2.676 <sup>**</sup>	10.018 <sup>***</sup>	8.580 <sup>***</sup>	4.932 <sup>**</sup>	0.182	0.853	3.540 <sup>**</sup>	4.332 <sup>***</sup>	4.329 <sup>***</sup>
	609 <sup>②</sup>	621	632	565	534	44	46	46	140	85
甲肝		0.751	9.763 <sup>***</sup>	7.087 <sup>***</sup>	4.497 <sup>***</sup>		0.867	2.655 <sup>*</sup>	2.507 <sup>*</sup>	3.067 <sup>**</sup>
		202	213	146	115		10	10	104	49
甲亢			11.775 <sup>***</sup>	7.636 <sup>***</sup>	4.975 <sup>***</sup>			4.974 <sup>***</sup>	5.994 <sup>***</sup>	6.543 <sup>***</sup>
			225	158	127			12	106	51
糖尿病				15.386 <sup>***</sup>	10.311 <sup>***</sup>				3.665 <sup>***</sup>	2.657 <sup>*</sup>
				169	138				106	51
胃癌					0.756					1.606
					71					145

\* p<0.05    \*\* p<0.01    \*\*\* p<0.001    ① t 值    ② 自由度

表 3.4 不同疾病 IgG/IgA-TCIC 含量的 t 检验 (续)

Tab.3.4 Significance t-test of IgG/IgA-TCIC in different types of diseases (to be continued)

疾病	正常 IgG/IgA-TCIC					高于正常 IgG/IgA-TCIC				
	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌
乙肝	0.959 <sup>①</sup>	1.799	2.997 <sup>**</sup>	5.467 <sup>***</sup>	0.810	1.981	2.255 <sup>*</sup>	0.692	1.571	N
	378 <sup>②</sup>	394	332	339	325	198	190	270	170	
甲肝		1.983	3.583 <sup>***</sup>	5.002 <sup>***</sup>	0.004		0.491	2.156	0.035	N
		140	78	85	71		48	128	28	
甲亢			2.494 <sup>*</sup>	7.828 <sup>***</sup>	1.739			2.330 <sup>*</sup>	0.001	N
			96	101	87			120	28	
糖尿病				8.894 <sup>***</sup>	2.776				0.457	N
				39	25				100	

胃癌	3.082**	N
	32	

\* p<0.05 \*\* p<0.01 \*\*\* p<0.001 <sup>Ⓐ</sup>t 值 <sup>Ⓑ</sup>自由度 N: 例数太少未进行统计分析

### 2.1.3 不同疾病患者 IgA/IgM-TCIC 含量的比较

表 3.5 和表 3.6 示不同疾病患者的 IgA/IgM-TCIC 含量及其比较。在血清总 IgA/IgM-TCIC 的含量中,除糖尿病显著低于其余 5 种疾病外,其余疾病间无显著差异;在低于正常区间,糖尿病显著低于乙肝、胃癌和肝癌,但高于甲肝,余者无显著差异;在正常区间,不同疾病的 IgA/IgM-TCIC 含量由高至低依次为甲肝>乙肝和甲亢>肝癌>胃癌>糖尿病,其中甲肝显著高于其余疾病,糖尿病显著低于其余疾病,乙肝与甲亢结果一致,都显著高于糖尿病和胃癌,显著低于甲肝,而与肝癌无显著差异;在高于正常区间,甲肝和甲亢均分别显著低于胃癌和肝癌,其余无显著差异。

表 3.5 不同疾病 IgA/IgM-TCIC 的检测结果

Tab.3.5 Results of IgA/IgM-TCIC in different types of diseases

疾病	总例数	总 x±s	低于正常		正 常		高于正常	
			No	x±s	No	x±s	No	x±s
乙型肝炎	531	0.47±0.26	51	0.17±0.04	361	0.39±0.10	113	0.81±0.31
甲型肝炎	97	0.46±0.13	5	0.06±0.06	75	0.42±0.08	17	0.65±0.09
甲亢	108	0.42±0.14	2	0.21±0.01	96	0.39±0.10	10	0.69±0.17
糖尿病	125	0.27±0.12	36	0.12±0.05	87	0.30±0.08	2	0.79±0.16
胃癌	126	0.46±0.26	9	0.17±0.03	85	0.34±0.10	32	0.84±0.20
肝癌	57	0.50±0.34	5	0.18±0.01	36	0.37±0.10	15	0.94±0.35

表 3.6 不同疾病 IgA/IgM-TCIC 含量的 t 检验

Tab.3.6 Significance t-test of IgA/IgM-TCIC in different types of diseases

疾病	总 IgA/IgM-TCIC					低于正常 IgA/IgM-TCIC				
	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌	甲肝	甲亢	糖尿病	胃癌	肝癌
乙肝	0.363 <sup>Ⓐ</sup>	1.941	8.160 <sup>***</sup>	0.388	0.795	5.614 <sup>***</sup>	N	5.174 <sup>***</sup>	0	0.553
	617 <sup>Ⓑ</sup>	632	642	650	580	54		85	58	54
甲肝		1.981	11.006 <sup>***</sup>	0	1.019		N	2.459 <sup>*</sup>	4.062 <sup>**</sup>	4.411 <sup>**</sup>
		199	209	217	147			39	12	8
甲亢			8.668 <sup>***</sup>	1.431	1.961			N	N	N
			224	232	162					



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库