

生 衛 藥 學



1983

第 1 期

李振

书目文献出版

出版说明

由于我国“四化”建设和祖国统一事业的发展,广大科学研究人员,文化、教育工作者以及党、政有关领导机关,需要更多地了解台湾省、港澳地区的现状和学术研究动态。为此,本中心编辑《台港及海外中文报刊资料专辑》,委托书目文献出版社出版。

本专辑所收的资料,系按专题选编,照原报刊版面影印。对原报刊文章的内容和词句,一般不作改动(如有改动,当予注明),仅于每期编有目次,俾读者开卷即可明了本期所收的文章,以资查阅;必要时附“编后记”,对有关问题作必要的说明。

选材以是否具有学术研究和资料情报价值为标准。对于某些出于反动政治宣传目的,蓄意捏造、歪曲或进行人身攻击性的文章,以及渲染淫秽行为的文艺作品,概不收录。但由于社会制度和意识形态不同,有些作者所持的立场、观点、见解不免与我们迥异,甚至对立,或者出现某些带有诬蔑性的词句等等,对此,我们不急于置评,相信读者会予注意,能够鉴别。至于一些文中所言一九四九年以后之“我国”、“中华民国”、“中央”之类的文字,一望可知是指台湾省、国民党中央而言,不再一一注明,敬希读者阅读时注意。

为了统一装订规格,本专辑一律采取竖排版形式装订,对横排版亦按此形式处理,即封面倒装。

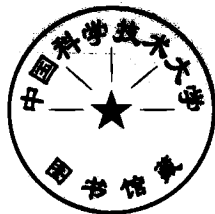
本专辑的编印,旨在为研究工作提供参考,限于内部发行。请各订阅单位和个人妥善保管,慎勿丢失。

北京图书馆文献信息中心

医药卫生(1)

——台港及海外中文报刊资料专辑(1986)

北京图书馆文献信息中心剪辑



书目文献出版社出版

(北京市文津街七号)

北京百善印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

787×1092毫米 1/16开本 7 印张 179 千字

1987年3月北京第1版 1987年3月北京第1次印刷

印数1—2,000册

统一书号: 14201·2 定价: 1.80元

〔内部发行〕

目 次

肝炎及有关问题的研究进展

B型肝炎与肝癌的过去, 现在与未来	陈定信	1
国内自制B型肝炎表面抗原酶免疫检验试剂之评估	李汉芳等	6
肝炎诊断新发现	陈桂根	14
谈B型肝炎研究: 解决台湾医疗问题的良好模式	苏益仁	15
慢性肝炎的几个问题	宋瑞楼	17
我自制B型肝炎疫苗		17
B型肝炎免疫学之进展	汤姆斯	18
慢性B型肝炎治疗的进展	一 田	18
非A非B型肝炎的最新进展——单株抗体之发现	志 方	19
B型肝炎疫苗注射专家集会研讨		33
新生儿B型肝炎预防注射, 两种方式双管齐下		26
治疗初期肝癌获突破性进展		5

胃、胆、胰腺疾病和超音波的应用

实时间超音波诊断总管结石	林锡泉等	20
胆结石之流行病学及其临床研究	叶庆澜等	27
胰脏脓肿: 七例之临床分析	吴诚中等	34
内视镜超音波对胰、胆疾病之初步研究经验	吴国良等	40
胃癌侵犯十二指肠粘膜	钟钧盛	41

胸部疾病专题探讨

第三届国际性心脏生物义瓣专题讨论会	朱树勋	46
成人呼吸窘迫征候群(AROS)的发病机转	徐 刚 张传林	50
肋膜积液中腺苷去胺酶活性测定之临床应用初报	叶本芳等	58

烧伤、尿道狭窄治疗经验

以头皮为供皮区治疗烧伤病患之经验	连杰权	66
光学内尿道切开术治疗尿道狭窄四年之经验	吴辉荣等	72

妇产科、儿科疾病

以临床方法估计胎儿大小与预选性再次剖腹产	陈福荣 简再彦	77
妇科肿瘤学——子宫内膜癌	周振阳 周松男	78
新生儿败血症和疑似败血症的临床观察	陈武元等	82

耳鼻喉科、口腔疾病

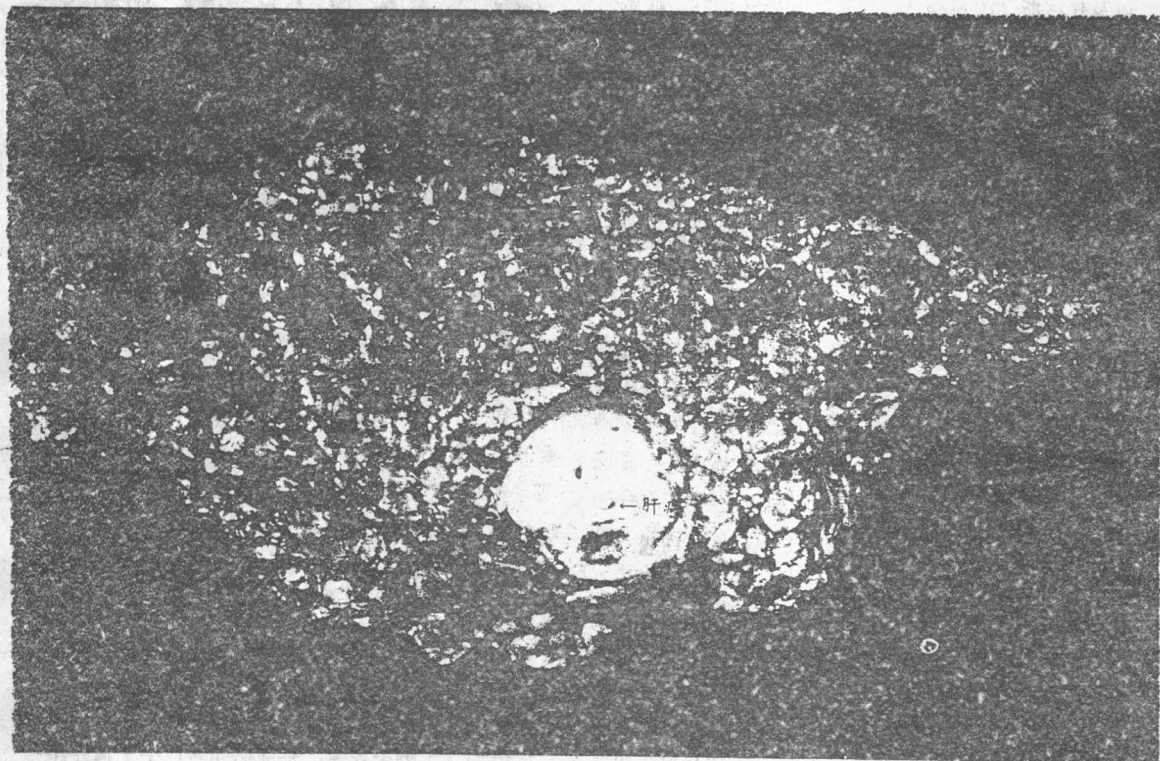
以及新技术的应用上颌窦及口咽之恶性神经鞘瘤:		
罕见二病例报告	许振益等	89
电脑断层腮腺造影扫描	江丰裕 阮恺辉	97
腮腺手术之冰冻切片的评估	钟和钦等	97

涎腺肿瘤之组织病理学研究	李永贤 刘宏璋	98
腮腺癌之放射线治疗	简哲民等	98
下颜面软组织理想外型之评估	王天美	99
抗菌素研究和化脓性关节炎临床观察		
比较新旧Beta—Lactam类抗生素与氨基苷类抗生素对常见		
临床分离菌之抗菌力: 绿脓杆菌	朱梦麟等	100
第三代头芽孢菌素——Cefoperazone之临床评估	刘永庆等	108
化脓性关节炎的临床观察	李燕晋等	62

B型肝炎與肝癌的

過去、 現在與未來

陳定信



肝硬化合併小型肝癌

病毒性肝炎可以說是一種非常古老的疾病，希臘的希波普克拉底（Hippocrates）早在公元前即已記述「傳染性黃疸」的情況，目前推斷起來，也許這就是A型肝炎，其流行性早在公元八世紀就已確認。病毒性肝炎的確認經過了相當長時間的朦朧期，直到肝臟組織學檢查廣泛的使用後，才知道這種病是由於肝細胞病變引起的。這種疾病在戰爭的時候特別容易流

行，由古至今皆不例外。像第二次世界大戰時，雙方罹患病毒性肝炎的病例數以千萬計。

病毒性肝炎的分類及病毒結構

由流行病學及人體試驗的觀察，約半世紀前已經知道這種疾病事實上有兩種，其中一種經口傳染，曾

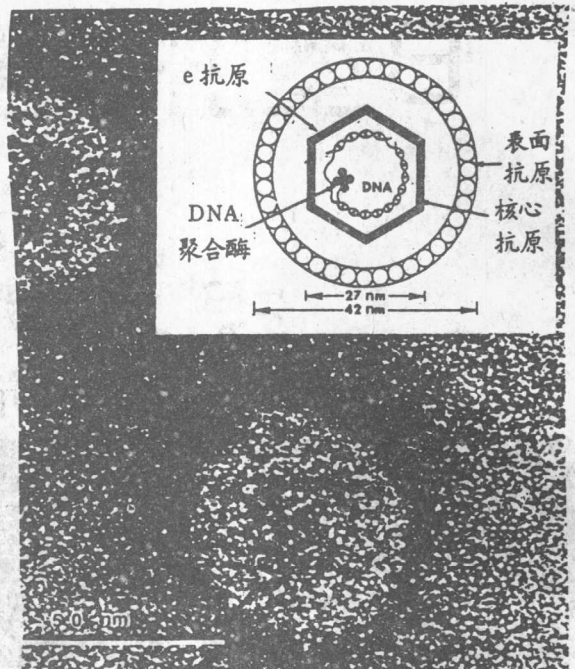
被命名為「傳染性肝炎」，目前正名為A型肝炎；另一種常經由打針或血液製劑傳染，叫「血清性肝炎」，目前正名為B型肝炎。事實上，由於醫學科技的進展，又發現另一種不屬於A也不屬於B的病理性肝炎，叫作非A非B型肝炎。

B型肝炎的正式醫學記載見於1885年德國呂耳曼（Lürman）醫師的報告，而後由人體試驗得知，B型肝炎是由比細菌還要小的病毒引起的。但是，由於一直不能在組織細胞培養，一般的實驗動物也不會被感染，對於這個病原體的確認一籌莫展，無法突破。直到1960年代，美國的布侖伯格（Blumberg）以及普林斯（Prince）分別確認出B型肝炎病毒的抗原才露出曙光。這個B型肝炎的標記，為近代肝臟學開拓了一個新而極有意義的領域，而由臨床、病理、流行病學、病毒學、免疫學、生化學與分子生物學各領域的學者共同的努力，使我們目前更能了解B型肝炎病毒及其相關的各種疾病。

B型肝炎病毒的組成並不簡單，在電子顯微鏡下（見圖一），它的顆粒大約為42nm，呈圓球型，核心部分直徑約26nm。外套部分的抗原與核心不同，前者稱為「B型肝炎表面抗原」（HBsAg），後者為「B型肝炎核心抗原」（HBcAg）。有些人在體內另有20～22nm大小的顆粒，有時呈長圓柱型，這兩種較小的顆粒全由病毒外套的HBsAg構成，不是病毒本身，因此沒有感染力。核心內還有DNA聚合酶，以及另一種不同於HBsAg、HBcAg的抗原，叫「e抗原」（HBeAg）。這些抗原都可以產生抗體，分別命名為anti-HBs、anti-HBc以及anti-HBe。

B型肝炎病毒核心中還含有雙股的DNA，但其中有一股並不完整，因此雖然是雙股DNA，其中有15～50%左右只具單股。這種病毒結構與過去已知的病毒都不相同，目前除人類B型肝炎病毒外，還有少數的動物身上也有相類似的病毒存在，目前已被命名為新的一類病毒，叫hepadna病毒。目前對B型肝炎病毒的基因結構已經相當的清楚，其整組基因（genome）大小約3,200基對，且各部分指令的功能也很清楚，為遺傳工程方面奠定必要的基礎。

B型肝炎病毒感染



圖一：B型肝炎病毒電子顯微鏡圖。右上角為病毒抗原及診斷標記的可能結構。

感染病毒後，首先出現的標記是HBsAg，如果發病，則早在發病之前HBsAg就會出現，HBsAg出現後不久HBeAg及DNA聚合酶與anti-HBc也會出現，此時的anti-HBc抗體屬於較原始的IgM型。HBsAg持續一段短時間後開始消失，HBeAg也消失，轉成anti-HBe，DNA聚合酶也很快消失，約一兩個月後表面抗體（anti-HBs）才出現，而病人也具有抵抗力。anti-HBs和anti-HBc一樣在體內可以持續存在很久的時間。很不幸的，並非每個人感染B型肝炎病毒後都可以有如上面所說的過程，有不少幼兒（尤其是新生兒，以下將詳述）和免疫功能缺失的人，感染後無法排除病毒，血中一直持續帶有HBsAg，而成了所謂的帶原者。

早在民國五十八年，台灣的研究就發現國人血液中含有HBsAg的人比率偏高，台大醫學院內科當時用不敏感的免疫擴散法，就已發現一般的健康人約6%含有這一抗原。這一比率較之世界其他許多地區的0.1～1%高出很多。以後陸續使用敏感的方法研究，發現國人成人約有80～90%已經感染B型肝炎病毒，同時帶原率高達15～20%（見圖二），也發現

這些感染大都發生在孩童時期。目前已知學齡前兒童的感染率每年約 5%，青少年則為每年 1.2~1.5%。最特別而且主要的是周產期（perinatal，即生產前後）源自帶原母親的感染，這種感染發生率極高，而且有 90% 以上的此種感染導致新生兒以後變成慢性帶原者，種下日後發生肝病的肇因，並且成為感染他人的來源。

表面抗原的亞型

目前已知 HBsAg 由其抗原特性可以區分為下列四種主要亞型：adw、adr、ayw 及 ayr。在台灣，主要的亞型是 adw。不同的亞型與 B 型肝炎的致病力無關，但與世界各地區的地理分布有關。（見圖二）例如亞洲主要為 adw、adr，非洲為 ayw，歐洲為 adw 與 ayw，美國為 adw。在我國江南人為 adw（76%），而江北人為 adr（78%），台灣人為 adw（92%）；y 亞型在國人少見，高山族有的有此種 y 亞型。根據聯合國衛生組織的研究，中國大陸某些少數民族具 y 亞型，在西藏、新疆及蒙古較常見，且似有沿著古代的絲路而分布的情況。

亞型的決定是依 B 型肝炎病毒本身而定，不同亞型病毒的 DNA 核酸序列略有不同，因此雖然亞型與疾病本身無關，但可作為流行病學很好的研究工具。

肝病病人和 B 型肝炎感染的關係

• 表面抗原與抗體（HBsAg 與 anti-HBs）

急性病毒性肝炎病人中約 40~50% 呈 HBsAg 陽性，其中約 70% HBsAg 會消失而轉成 anti-HBs，其餘 30% 左右 HBsAg 一直持續，這些病人可能是慢性帶原者的急性惡化（參見本期「B 型肝炎病毒感染之自然史」），或是帶原者合併其他非 B 型肝炎病毒感染。在國人的慢性肝病（慢性肝炎、肝硬化和肝細胞癌）中，HBsAg 陽性率竟可高達 80~90%，表示這些疾病和慢性的 B 型肝炎感染有密切的關係，由於表面抗體很少存在這些病人中，表示他們缺乏對

HBsAg 的體液性免疫。慢性 B 型肝炎感染的病程相當複雜，目前的了解可能是：病毒在肝細胞內的繁殖

與宿主本身免疫反應的綜合作用，但確切的作用機制與致病機制仍不十分明瞭。

核心抗原與抗體（HBcAg 與 anti-HBc）

由於裸體的 HBcAg 並不存在血中，所以通常並不在血中測試 HBcAg。相反的，anti-HBc 一旦在感染後出現便會持續存在，因此 anti-HBc 可以作為篩檢是否曾有過 B 型肝炎感染的一種標記。在 B 型肝炎病毒急性感染時，IgM 型的 anti-HBc 是良好的急性期感染的指標。

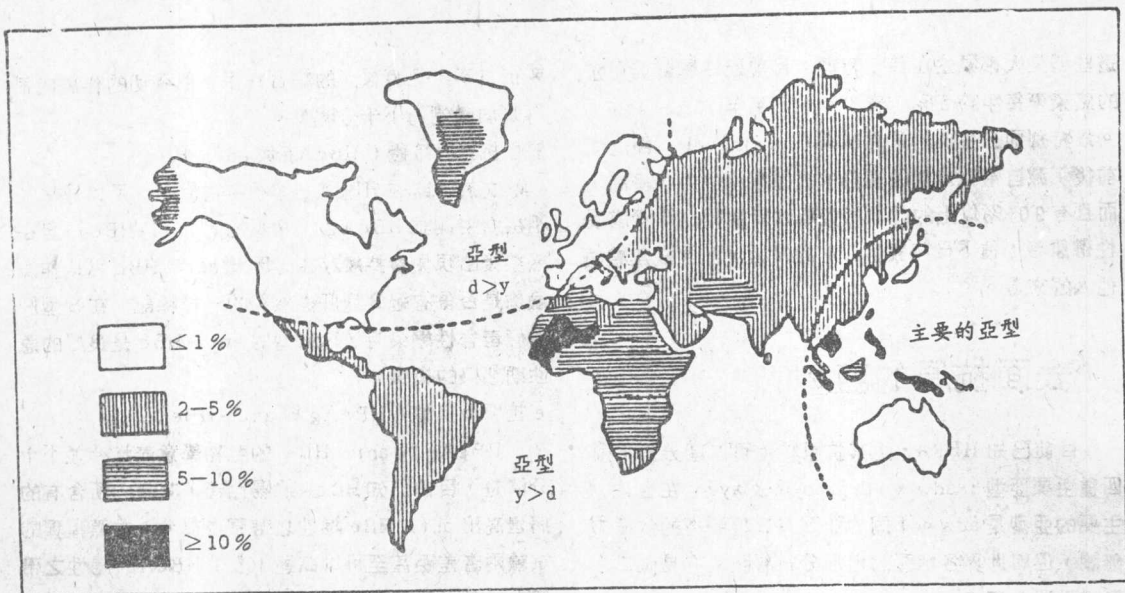
e 抗原與抗體（HBeAg 與 anti-HBe）

HBeAg 與 anti-HBe 的生物學意義迄今並不十分清楚，目前已知 HBeAg 陽性者，其體內所含有的病毒高出 anti-HBe 陽性之帶原者很多，在黑猩猩的試驗兩者差距甚至可以高達 10^7 ；HBeAg 陽性之帶原者較易有明顯的肝細胞破壞現象，且年齡較輕。由於年輕的帶原者較易有 HBeAg，而年長的帶原者較易有 anti-HBe，因此 HBeAg 也可用來作感染時間的指標；HBeAg 為慢性感染的較早期，而 anti-HBe 則可能代表較晚期。目前 HBeAg 最大的用處是判別帶原者的感染力，如果血中有 HBeAg，則較容易感染他人，因此，如果母親為 HBeAg 陽性，則其新生兒一定要接受預防注射，否則幾乎一定會感染，而小孩也會變成帶原者。

肝細胞癌和 B 型肝炎病毒

由於肝細胞癌是中國人最常見的死亡原因之一，值得特別加以闡述。以台灣地區為例，日據時代已有學術記載，台北帝國大學醫學部（即現台大醫學院）的病理解剖例分析，即已發現肝細胞癌在省籍人士遠高於英、美、日諸國人，而且以後的研究也證實國人肝癌發生率高達 25~30/100,000 人口。目前肝細胞癌占國人男性癌病死亡的第一位，在女性則為第二或第三位。

這種病人通常合併有肝硬化現象（85%），因此病毒性肝炎一直受到懷疑與肝癌有關係，這個關係可以說直到布倫伯格發現 B 型肝炎表面抗原以後，才得到進一步的證實。前已說過，我國的肝細胞癌病人中有 90% 血中含有 HBsAg，在其肝臟中也幾乎都



圖二：B型肝炎病毒帶原率及表面抗原亞型的世界分布。

可以證實 HBsAg 的存在，可見其關係的密切。

由流行病學的研究，發現世界 HBsAg 帶原率高低的分布正好和肝癌發生的高低符合。也就是說，如果某一地區 HBsAg 帶原者多，則該地區的肝細胞癌也多。有關帶原者的長期追蹤也發現，帶原者比非帶原者有著頗高的肝癌發生比率，前者較後者可以高出一兩百倍。有關慢性肝病病人的長期追蹤也發現，肝細胞癌好發於慢性肝病病人，這些研究都指向慢性 B 型肝炎感染極可能是國人肝癌好發的原因。

應用分子生物學技術也能使 B 型肝炎病毒與肝癌的關係獲致進一步的了解，可在國人肝癌組織中找到 B 型肝炎病毒嵌入病人肝細胞內。病毒 DNA 的嵌入宿主細胞染色體中，目前認為是該病毒致癌的必要條件之一，因此 B 型肝炎病毒嵌入肝癌細胞中有所代表的特殊意義。

肝細胞癌是極為頑劣的疾病，病人一旦有了症狀，大都無法治療，往往在診斷後 4～6 個月便死亡。因此，如何施行早期診斷，便順理成章地成了國內臨床醫護人員最重要的課題。目前國內醫學界使用種種方法對高危險群而無症狀者作前瞻性的篩檢，已有能力查出小達一公分左右的肝癌。早期施行治療，希望能達到根治的目標，由初步的結果看來，情況頗為複雜，仍有待進一步研究。

由於慢性 B 型肝炎感染與肝細胞癌間有如此密切

的關係；而且由目前的研究也已知，約有 80 % 肝癌病人的 B 型肝炎感染是源於其母親，因此防治這種國人最常見的癌症，釜底抽薪的辦法就是：防止慢性 B 型肝炎感染；而在國人的防治重點應該放在阻斷母子間的 B 型肝炎感染途徑。

B 型肝炎感染的免疫預防

任何傳染性疾病的預防不外乎下列方式：一阻斷感染途徑；二接種保護性抗體，也就是被動免疫；三接種疫苗，也就是主動免疫。

阻斷 B 型肝炎的感染途徑，目前雖然可以部分做到，例如使用消毒完全的注射器材，避免共用穿破皮膚或黏膜的器具等。但是仍然不能完全阻斷感染，至少母子間的感染就沒有辦法阻斷，因此需要使用免疫預防來減少其為害。若採行被動免疫方法，對帶有病毒母親的新生兒注射，可以獲得約 75 % 的效果，但是仍不理想。因此也考慮主動免疫方法，但由於疫苗接種後，需要一兩個月的時間，才能使接種者獲得免疫的效果，對生產時已經剛剛感染 B 型肝炎病毒的這些新生兒有緩不濟急的感覺。因此單單使用疫苗，雖然也有預防效果，但仍不理想。如果合併被動免疫和主動免疫，也就是說，帶病毒母親的新生兒，先於出生後立即注射高量 anti-HBs 的球蛋白，然後再開始

注射疫苗，則預防新生兒成為帶原者的效率可含高達 90 % 以上！由國內外多年的研究，已經知道目前使用的 B 型肝炎疫苗和免疫球蛋白是安全而且有效的，不會因此而感染其他的病毒，包括後天免疫缺乏症候群（AIDS）在內。

由於 B 型肝炎對國人健康的威脅不可以言喻，政府有決心對抗 B 型肝炎，而擬定 B 型肝炎防治計畫，其中包括許多措施，而最值得一提的是「B 型肝炎預防接種計畫」。這個計畫期於十年內將完成全民免疫，免於 B 型肝炎感染，第一、二年由帶原母親的新生兒免費施行免疫接種，而後漸漸擴及其他年齡層未感染無抵抗力的人。這項計畫規劃完整，規模頗大，並且已經在民國七十三年七月起正式展開工作。這是令人引以為傲的事，希望能持之有恒，努力執行，而能早日將國人的帶原率降低，最後，甚至完全撲滅 B 型肝炎。

目前所使用的免疫製劑是由人體取得材料，加上許許多多的純化、去毒性等處理而製成，成本仍高，因此如何降低成本是一個極為實際的目標。由於生物技術的快速發展，利用遺傳工程製造 B 型肝炎疫苗的方向已經受到重視，且已有初步的疫苗製成，預計在數年內可能取代成本高昂的血漿疫苗，我國有關單位對這方面也很注意，新成立的生物科技發展中心的重要任務之一，就在於此。另外還有使用遺傳工程處理其他濾過性病毒，使成為能製造 HBsAg 的重組病毒以及合成疫苗的開發，也是引人注目的發展。

B 型肝炎病毒及相關疾病是國人最常遇見的問題，國內及國外學者對此方面的努力，逐漸解開過去一些不能了解的謎題，但同時也引發了更多新的問題，有待所有相關科學領域的人一起來努力，朝著撲滅 B 型肝炎的方向前進！

陳定信任教於台大醫學院內科及臨床醫學研究所

（原載：科學月刊〔台〕1986 年 17 卷 1 期 20 — 24 頁）

治療初期肝癌 獲突破性進展

這新社譯稿：研究人員指出，初期肝癌的第一種有效療法——利用放射性抗體攻擊癌細胞——已使一羣肝癌患者的病情加速緩和，並顯著縮小部份癌腫的大小。

科學家表示，這項技術似也可以有效治療何杰金氏病，並可能適用於其他癌症，和後天免疫不全症（AIDS）。在全球部份地區，初期肝癌是最普遍的癌症，其中以亞非若干地區的罹患率最高。在美國，所有經診斷出的癌症病例中，初期肝癌所佔比率不到百分之二。

研究人員表示，一九七九年以來利用這項新療法作為研究對象的一百零四個肝癌病例中，將近半數的病情已趨緩和，另有百分之七則完全看不出有癌痕跡。而未採新療法的通常狀況是，百分之九十五的肝癌病例在診斷出後，病情緩和率為百分之十五，存活期限則僅數個月。

約翰霍普金斯大學的放射腫瘤學教授歐德表示，一名初期肝癌患者在接受放射性抗體治療後，將近四年時間沒有癌痕跡，另有一名患者的十五磅（相當於六點七公斤）重癌腫則縮小至兩磅。

歐德博士說：「我們已發展出第一種有效

的肝癌療法。」

在這項治療中，患者有兩次注射含有放射性碘的抗體。抗體尋找癌細胞表面上的抗原或蛋白質，而後即作放射線處理。在傳統治療中，此一放射過程是暫時的，而使癌細胞得以恢復原狀。歐德博士表示，但是，在新技術中，放射性抗體對癌細胞「絕不會罷休」。它們不斷的「放出輻射線，如此，癌細胞復元的機會就減少了。」

歐德博士表示，當動物抗體被注射入人體時，會發出「警報」，使人體免疫系統更賣力作用，進而與放射線合力攻擊癌細胞，如此即大大加強了新療法的效力。

這項研究中所使用的抗體，叫做複性生殖抗體，它們在若干種動物中培養，並經發現會對人類肝癌細胞產生反應。

目前，肝癌患者在接受此一療法後，需隔離幾天，因為他們所接觸的放射線會對他人構成危險。但是，歐德博士表示，這項治療日後必會在門診中進行，他期望，由於科學家對這項技術有更多的認識，肝癌患者的病情將得以大為減輕。

歐德博士說，雖然放射性抗體能否對抗其他疾病尚不確知，但是，科學家正在探究其可能性。

他表示，有卅七名嚴重何杰金氏病患者以這項新技術治療，其中一名完全獲得緩解，另有百分之四十病情局部緩和。

後天免疫不全症可能是放射性抗體的另一個目標，因為此種惡疾涉及淋巴結，並削弱人體免疫系統。（譯自「國際前鋒論壇報」）

（原載：聯合日報〔菲律賓〕一九八六年二月一四日第七版）

國內自製 B 型肝炎表面抗原酶免疫檢驗試劑之評估

李漢芳 周 玲 盧志崙 廖明一 謝寶儉
陳惠美 鄭麗容 林朝京¹ 關定遠

衛生署預防醫學研究所 臺北市

¹臺灣省政府衛生處 臺中市

爲了配合國內 B 型肝炎防治計劃，本所開發成功一種 B 型肝炎表面抗原酶免疫檢驗試劑 (NIPM EIA Kit)。利用天竺鼠及山羊高力價抗體雙重標示原理及微量滴定盤使用系統製備而成。承蒙三軍總醫院核子醫學中心協助完成臨床評估樣品 1,157 件，包括病人樣品 676 件，內動人員樣品 481 件。三總用放射免疫法 (RIA. Clinical Assays, Travenol Lab., Mass., USA) 測得陽性率爲 24.7% (286/1,157)，自製試劑測得陽性率爲 24.4% (282/1,157)。兩種試劑陽性測出率在統計學上差異不顯著 ($p > 0.05$)。未測出率 0.34% (4/1,157)。後又測捐血人樣品 534 件，僅有一件樣品兩種試劑測得的結果不符，但因血樣容量不夠，未能作進一步鑑定。又蒙臺大醫院肝病研究室協助完成評估樣品 974 件，臺大用 Ausria II-125 (RIA. Abbott Lab., N. Chicago, Ill., USA) 測得陽性率 27.2% (265/974)，自製試劑陽性率 27.4% (267/974)，未測出率 0.41% (4/974)，偽陽性率 0.62% (6/974)。自製試劑安定性可維持四個月以上。對國內藥物食品檢驗局之 HBsAg ad 亞型靈敏度測試組可測最低濃度 0.7 ng/ml 或更佳。定量樣品 66 件，以 Auszyme II (EIA Kit. Abbott Lab.) 爲自變數，計算得到決定係數 (r^2) 爲 0.86，兩者相關性良好。與國外廣被採用的四種廠牌酶免疫檢驗試劑 (EIA kit) 比較，結果令人滿意。自製試劑之靈敏度、特異性、再現性、安定性皆甚良好，製作過程除微量滴定盤製備外，均已邁入先導工廠階段。

Key words: HBsAg, EIA Kits (NIPM, Auszyme II and Commercial Products), RIA Kits (Clinical Assays and Ausria II-125).

自從 Engvall 和 Perlmann 等^(1,2,3)創立了酶免疫檢定法 (Enzyme immunoassay)，迄今已有十多年歷史。本法適用於大批樣品檢定用。該類試劑穩定、靈敏度高、特異性好、價格大衆化，和無放射性危險性爲其優點⁽⁴⁾。

本論文述及國內自製 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 酶免疫檢定試劑評價結果。現有試劑組沿用本實驗室初次論文⁽⁵⁾中所述之試劑製備方法加以改進製

備而成。由結果顯示出其靈敏度、特異性、再現性、安定性皆甚佳。

材料與方法

試劑製備

B 型肝炎表面抗原純化及天竺鼠、山羊高力價 B 型肝炎表面抗原抗血清由本所供應。抗體—酶結合體使用 Nakane and Kawaoi⁽⁶⁾ 方法修飾而成。另外有關陽性對照液、陰性對照液、受

質呈色液、微量滴定盤製備等⁽⁶⁾係參照本實驗室原製作法加以修飾而成。

陽性試液組

靈敏度測試組液：為衛生署藥物食品檢驗局用以測試 HBsAg/ad 靈敏度測試組，每組測試液包括 5 種濃度，以 ng/ml 為單位，分別為 20, 10, 5, 2.5, 1.25，為配合實際需要，本實驗室用正常人血清，將 1.25 ng/ml 試液作二倍稀釋，增加 0.62 ng/ml 及 0.31 ng/ml 二種濃度。

本實驗室陽性標準液：為一陽性樣品，二倍稀釋後配組，共五瓶，供自製試劑安定性和再現性測試用。

靈敏度及特異性測定

採用藥物食品檢驗局靈敏度測試組測得自製試劑靈敏度。並由三軍總醫院及臺大醫院評估結果及定量十八件低濃度樣品，用國外四種廣泛採用廠牌酶免疫檢驗試劑組 (EIA kit) 測試，以比較所得各項結果。

安定性及再現性測定

利用批號不同試劑組合，置於 2°~8°C，定期測定本實驗室陽性標準試液組、陰性對照血清、陽性對照血清以供安定性參考資料。另用三批試劑取 60 組，分別測試上述各液，包括對照血清各測 3 個，陽性標準液組每種濃度各測 2~3 個，一天測試試劑 1~3 組，分 28 天測試完畢，作為試劑組再現性之依據。

測試方法

加 0.1 毫升對照血清加入微量滴定盤第一行孔洞中，包括 3 個陰性對照血清，3 個陽性對照血清，剩餘兩孔供作

空白實驗用。加 0.1 毫升測試樣品（血漿或血清）於其他孔洞中，用蠟紙將盤封蓋好。置於 40~43°C 的水浴中保溫 2 小時。將盤中液體真空抽除乾淨。每孔洞分別用 0.3 毫升洗濯液清洗 3 次；每次加入後放置約一分鐘再行抽除。將試劑組中之洗濯液（15 毫升）用蒸餾水稀釋 20 倍備用。

加 0.1 毫升抗體酶溶液於每一孔洞中，包括空白試驗兩孔洞，用蠟紙將盤封好。置於 40~43°C 保溫 1 小時。將盤中抗體酶溶液抽除乾淨。每孔洞分別用 0.3 毫升洗濯液清洗五次，每次加入後放置約一分鐘再行抽除。第五次洗濯液加入後，暫不抽除，將鄰苯二胺稀釋液 12 毫升加入鄰苯二胺粉末中，蓋好，搖勻使之溶解，是為酶受質呈色溶液，置於暗處備用。再將盤中最後一次洗濯液抽除。

加 0.1 毫升酶受質呈色液於每一孔洞中。用黑蓋蓋好，置於室溫（15°~30°C）30 分鐘。加入 0.1 毫升 2N 硫酸，中止酶反應。用手敲打盤周圍，使之均勻。

在 Multiskan (Flow Lab.) 或類似儀器測讀波長 492 nm 的吸光度。測讀時以空氣調節儀器零點。

結果判讀方法

用儀器測試結果：篩選值 (cut off value) 等於三個陰性對照血清在 492nm 之吸光度平均值加上 0.080 所得的值。樣品反應液在 Multiskan 492 nm 波長所得吸光度讀數大於或等於篩選值者屬陽性反應，反之則屬陰性反應。上述陽性樣品其吸光度在篩選值 150% 以內者，重覆以上實驗一次，以第二次結論為

依據。若空白實驗吸光度大於 0.200 時，則本次實驗須重新作一次。

結果與討論

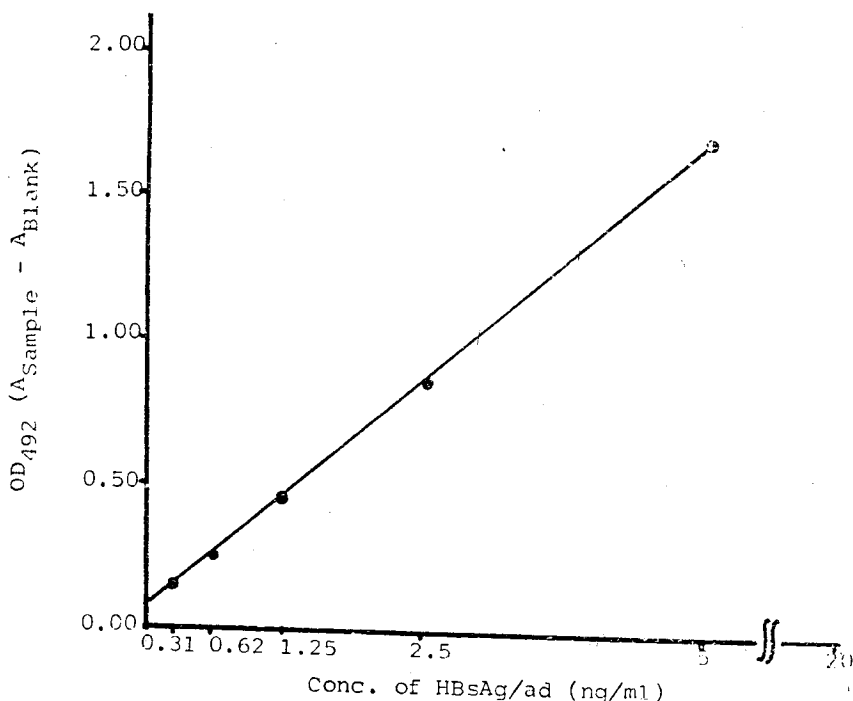
靈敏度測定

自製試劑對國內藥物食品檢驗局之 HBsAg/ad 靈敏度測試組可測最低濃度 0.7 ng/ml 或更佳。由圖一所示，該批試劑對 HBsAg/ad 最低可測濃度為 0.31 ng/ml，劑量—反應曲線之線性良好。圖中每濃度讀數由三個數據平均得來。

自製試劑與 Clinical Assays RIA Kit (Travenol Lab., Mass., USA)之比較

本評估承蒙三軍總醫院陳維廉主任協助得以完成。

表一所示，共測定樣品 1,157 件包括三總病人 767 件，在職人員 481 件。三總用 RIA 測得陽性率為 24.7% (286/1,157)，自製試劑為 24.4% (282/1,157)。有四件樣品 RIA (Clinical assays) 測出結果屬陽性反應，經用 Ausria II-125 (RIA, Abbott Lab.) 確證亦屬陽性 (見表三)，但自製試劑未能測出。由表二結果顯示出，該四件樣品經由 Ausria II-125 測出 cpm 數據均較 NIPM EIA Kit 之陽性對照液數據為高，表示該等樣品 HBsAg 之濃度應大於



圖一 預研所酶免試劑劑量—反應曲線

用預研所酶免試劑 (NIPM EIA Kit) 測試衛生署藥物食品檢驗局所採用的肝炎試劑靈敏度測試組液所得結果，每個樣品測試三次。本組試液共有 5 種濃度，20 ng/ml 及 10 ng/ml 之 $A_{492} > 2.000$ ，0.62 ng/ml 及 0.31 ng/ml 由本實驗室用正常人血清 2 倍稀釋配製而成。陰性對照液 $A_{492} = 0.069$ 。篩選值 $A_{492} = 0.149$ ($0.069 + 0.080$)。最低可測劑量：0.31 ng/ml。陽性對照液濃度 0.5 ng/ml。空白實驗 $A_{492} = 0.069$ 。

表一 預研所 (NIPM) EIA Kit*
和 RIA Kit† 測定 1,167 件
樣品‡之 HBsAg 所得結果
之比較

	陽 性	陰 性
NIPM EIA Kit	282* (24.4%)	875 (75.6%)
RIA Kit	286 (24.7%)	871 (75.2%)

* 預防醫學研究所酶免試劑。

† RIA Kit (Clinical Assays, Travenol Lab., Mass., USA)

‡ 測試樣品共 1,157 件，其中 767 件是三軍總醫院之病人樣品，481 件是三軍總醫院職員樣品。

§ 其中有 4 件樣品用 RIA 測屬於陽性，而用 EIA 測屬於陰性。

表二 Ausria II-125*, RIA Kitt,†
和預研所 (NIPM) EIA Kit
測定 HBsAg 得到不一致結
果樣品之比較

樣品	Ausria II-125 CPM‡	結果	RIA (Travenol Lab.)	EIA (NIPM)
1	4,020	+	+	-
2	1,049	+	+	-
3	796	+	+	-
4	1,156	+	+	-
5*	364	+	未作測試	+

* RIA Kit (Abbott Lab. N. Chicago, Ill. USA).

† RIA Kit (Clinical Assays, Travenol Lab. Mass., USA).

‡ Cut off value: 98 cpm.

§ 預研所 EIA Kit 陽性對照血清。

自製試劑之陽性對照血清。換言之，呈現陰性反應之原因，是否由於自製試劑僅含 HBsAg ad 亞型之故。雖經追蹤沒能得到該四件樣品，致無法獲得結論。而自製試劑純化 HBsAg 是由國內 HBsAg 帶原者血漿精製而得。而國內 HBsAg 90% 以上屬 ad 亞型。

在 534 件捐血樣品中，RIA (Clinical Assays) 與自製試劑僅一件樣品結果不一致，但因血樣量不足，未能進一步鑑定，陽性率各為 22.1% 及 21.9%，如表三所示。

表四所示為上述三總協助評估總計樣品 1,691 件中，有 24 件樣品 (1.41%，24/1,691) 在波長為 492 nm 時吸光度 (A_{492}) 在篩選值 (Cut-off value) 邊緣。在篩選值 101~110% 範圍內有 8 件，111~120% 範圍內有 4 件，121~130%

表三 預研所 (NIPM) EIA Kit
與 RIA Kit 測試 534 件捐
血者樣品*之 HBsAg 所得
結果之比較

	陽 性	陰 性
EIA Kit (NIPM)	117† (21.9%)	417 (78.1%)
RIA Kit (Travenol Lab.)	118 (22.1%)	416 (77.9%)

* 三軍總醫院捐血者樣品。

† RIA 測得一陽性樣品，經用 EIA 測試結果屬陰性。因樣品量置缺，無法重做。

表四 預研所 (NIPM) EIA Kit
測試 1,691 血樣*，篩選值邊
緣樣品吸光度之分佈

樣品吸光度/篩選值 (%)	陽性樣品 (件)	重 做 結 果 陽 性 陰 性 (件) (件)
101~110	8	4 4
111~120	4	2 2
121~130	3	2 1
131~140	5	4 1
141~150	4	4 0
	24 (1.41%)	16 (0.95%) 8 (0.47%)†

* 三軍總醫院收集之血樣，包括病人樣品 767 件、職員健檢樣品 481 件、捐血者樣品 534 件。

† (樣品吸光度÷篩選值)×100。

‡ 在 1,691 件血樣中所佔的百分率。

範圍內有 3 件，131~140%範圍內有 5 件，141~150%內共有 4 件。該 24 件樣品重作後，如表列有 16 件 (0.95%, 16/1,691) 仍屬陽性。但有 8 件 (0.47%, 8/1,691) 呈陰性反應。故建議使用本所試劑作第一次篩選時，若 A_{492} 的值在篩選值 150%以內而屬陽性反應者，應將樣品再作乙次，以確定樣品所屬篩選反應種類。再者由結果觀察，在 1,691 件樣品中僅 1.41% (24/1,691) 須作進一步篩選，所費試劑和時間皆有限，顯示出本自製試劑篩選值訂定很合理，並為一優良試劑產品。

自製試劑與市售四種國外通用 EIA Kit 之比較

表五所示，Ausria II-125 測出 18 件陽性樣品用 Auszyme II 試劑作定量分析，其濃度 (ng/ml)，如表中所列：有

表五 Auszyme II 定量分析*
HBsAg 陽性樣品†

樣品編號	ng/ml (ad subtype)
591	4.60
1442	4.24
1508	4.08
1002	2.97
203	2.96
876	1.86
380	1.18
71	1.04
1452	0.54
1551	<0.38
其餘‡	>5.60

* 國內藥物食品檢驗局 B 型肝炎表面抗原靈敏度測試液組供作標準曲線測試液。

† 臺北市立銀行員工血清樣品，用 Ausria II-125 測試屬陽性的樣品。

‡ 該濃度樣品共有八件。

8 件樣品濃度在 1.04~4.60 ng/ml 間，1 件為 0.54 ng/ml，1 件 <0.38 ng/ml，8 件 >5.60 ng/ml，Auszyme II 試劑定量時，標準曲線繪製所用試液為藥物食品檢驗局的 B 型肝炎靈敏測試組液。

表六所示，用 7 種不同廠牌種類的試劑，分別測試表五所列的 18 件樣品，以作各種試劑相互間的靈敏度之比較。上述 18 件樣品中均能測出的試劑有：Ausria II-125，Auszyme II，商品 EIA Kit A 有二件樣品無法測出 (0.54 ng/ml, <0.38 ng/ml)，商品 EIA Kit B 有一件樣品無法測出 (<0.38 ng/ml)，但 EIA Kit C 有 10 件樣品未能測出。所列陰性樣品均經由自製試劑及 RIA Kit 測試過的樣品。商品 Auszyme II 對 217 件樣品測試結果均呈陰性反應；商品 EIA Kit A 對 117 件樣品測試結果，有一件 (0.85%, 1/117) 呈偽陽性反應；商品 EIA Kit B 對 325 件陰性樣品第一次篩選測試時，有 15 件樣品其 A_{492} 值 > 篩選值。第二次重作，確定為陰性。重作百分率 (4.6%, 15/325) 偏高。若該廠牌將其試劑篩選值提高，就可避免此現象發生。對 18 件 HBsAg 定量樣品測試結果，商品 EIA Kit B 雖然僅有一件樣品未測出，顯示其靈敏度良好，但相對的造成特異性方面的缺陷；商品 EIA Kit C 對 61 件陰性樣品亦呈陰性反應，但其靈敏度奇差，竟至 4.60 ng/ml 濃度無法測出。

綜觀上述在靈敏度和特異性的表現上，自製試劑不但能與 RIA (Clinical Assays) 較量，並能比美一般商品 EIA Kit 組。

表六 預研所 (NIPM) EIA Kit, 商品 EIA Kit, 和 RIA Kit 對 HBsAg 測試結果之比較

品 名	陽性樣品 ^a (件)	結 果		陰性樣品 ^b (件)	結 果	
		陽性	陰性		陽性	陰性
Ausria II-125	18	18	0	334	0	334
Clinical Assays	未測			386	0	386
NIPM EIA Kit	18	16	2 ^c	720	0	720
Auszyme II	18	18	0	217	0	217
商品 EIA Kit A	18	16	2 ^c	117	1 ^f	116
商品 EIA Kit B	18	17	1 ^d	325	1 ^f	324 ^e
商品 EIA Kit C	18	8	10 ^e	61	0	61

a: 用 Auszyme II 定量之 HBsAg 陽性樣品。

b: 用 Ausria II-125 (RIA, Abbott Lab.) 及 Clinical Assays (RIA, Travenol Lab.) 測試 HBsAg 屬陰性樣品。

c: HBsAg 濃度 ≤ 0.54 ng/ml.

d: HBsAg 濃度 < 0.38 ng/ml.

e: HBsAg 濃度為 0.38 ng/ml~4.60 ng/ml.

f: 偽陽性樣品。

g: 首次篩選結果 15 件樣品 (15/325, 4.6%) 吸光度 > 篩選值。

自製試劑與 Ausria II-125 (RIA, Abbott Lab.) 之比較

如表七所示, 承蒙臺大醫院肝病研究室陳定信教授協助完成臺大醫院病人檢體 638 件, 捐血中心捐血樣品 336 件共 974 件。臺大醫院用 Ausria II-125 測試, 陽性率 27.2% (265/974), 而本實驗室所用自製試劑測得陽性率 27.4% (267/974), 未測出率 0.41% (4/974), 偽陽性率 0.62% (6/974)。Ausria II-125 為目前大家公認最好的肝炎檢驗試劑之一, 自製試劑對 974 件樣品測試結果雖無法完全一致, 但測出的結果已無統計學上的差別。

自製試劑安定性及再現性測試

本實驗室用不同批號試劑作品質管制安定性測定, 如圖二所示。該批試劑組存放於 2~8°C, 歷經四個月, 斷續測定結果, 陽性對照血清 (0.55 ng/ml

表七 預研所 (NIPM) EIA Kit 與 Ausria II-125* 測試 974 件樣品† HBsAg 所得結果之比較

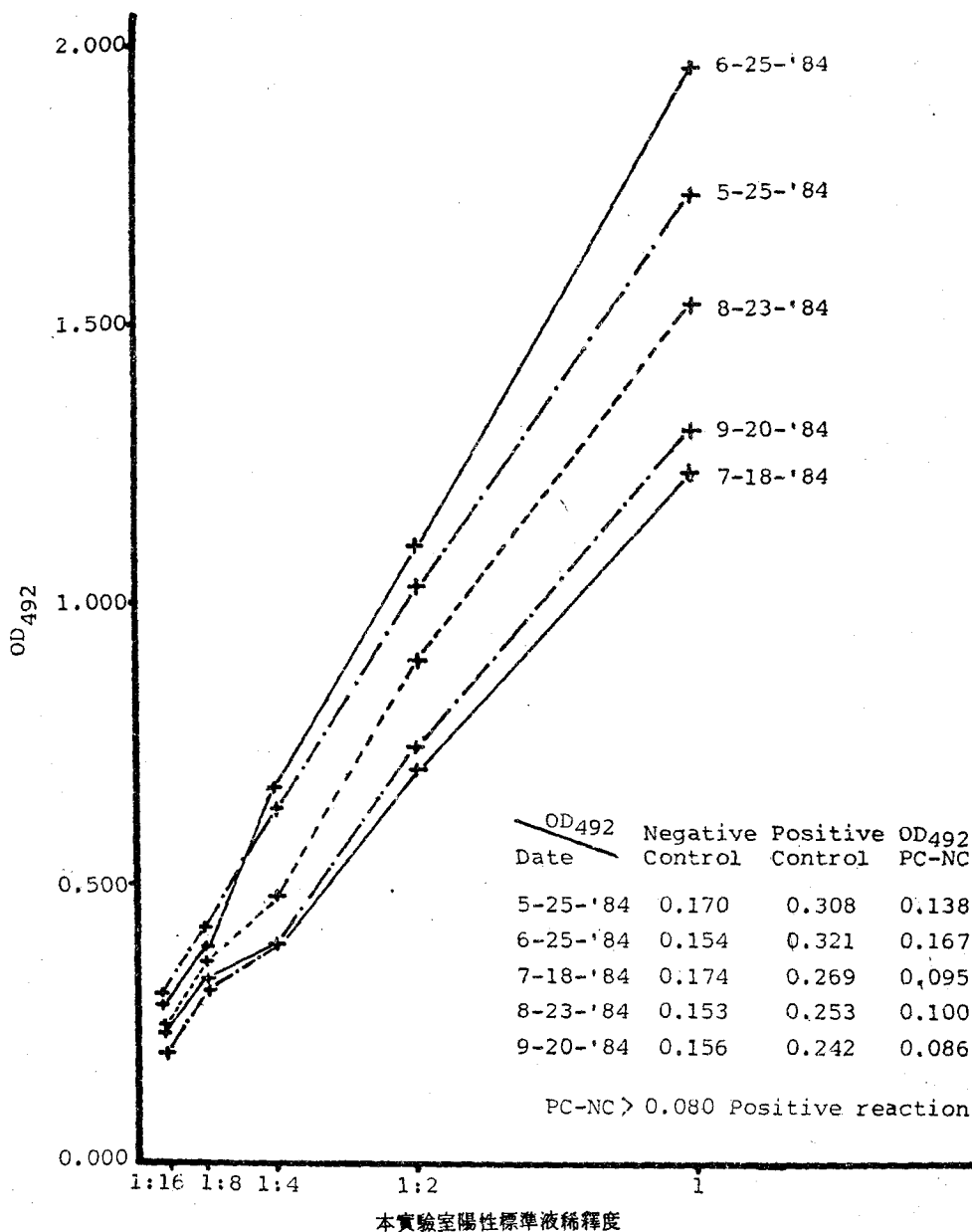
	陽 性	陰 性
NIPM EIA Kit	267‡ (27.4%)	707‡ (72.6%)
Ausria II-125	265 (27.2%)	709 (72.8%)

* RIA Kit (Abbott Lab.)

† 臺大醫院病人樣品 638 件, 捐血中心捐血者樣品 336 件。

‡ 6 件樣品 (6/974, 0.62%) RIA 測試陰性反應, 而 EIA 測試呈陽性反應。4 件樣品 (4/974, 0.41%) RIA 測試呈陽性反應, 而 EIA 測試呈陰性反應。

, 以藥物食品檢驗局 HBsAg/ad 靈敏度測試組定量) 仍呈陽性反應。安定性測試液 PS9WS 為本實驗室所配製的乙組陽性標準液, 用二倍稀釋法配製成。存放期間 $A_{492} > 0.500$ 以上者, 平行



圖二 預研所酶免試劑 (NIPM EIA Kit) 安定性之測定陽性對照液濃度：0.55 ng/ml。

狀況良好。曾利用本測試方式，測多批試劑，結果顯示自製試劑安定性達四個月以上。

爲了測試自製試劑再現性，配製試劑參批取60組，每組測試液包括三個陰

性對照血清，三個陽性對照血清以及本實驗室陽性標準試液組樣品五個，每一個樣品作雙重或參重測試。另有60件陰性樣品。測試結果如表八所示，陽性標準液1號至4號濃度在135次測試中均

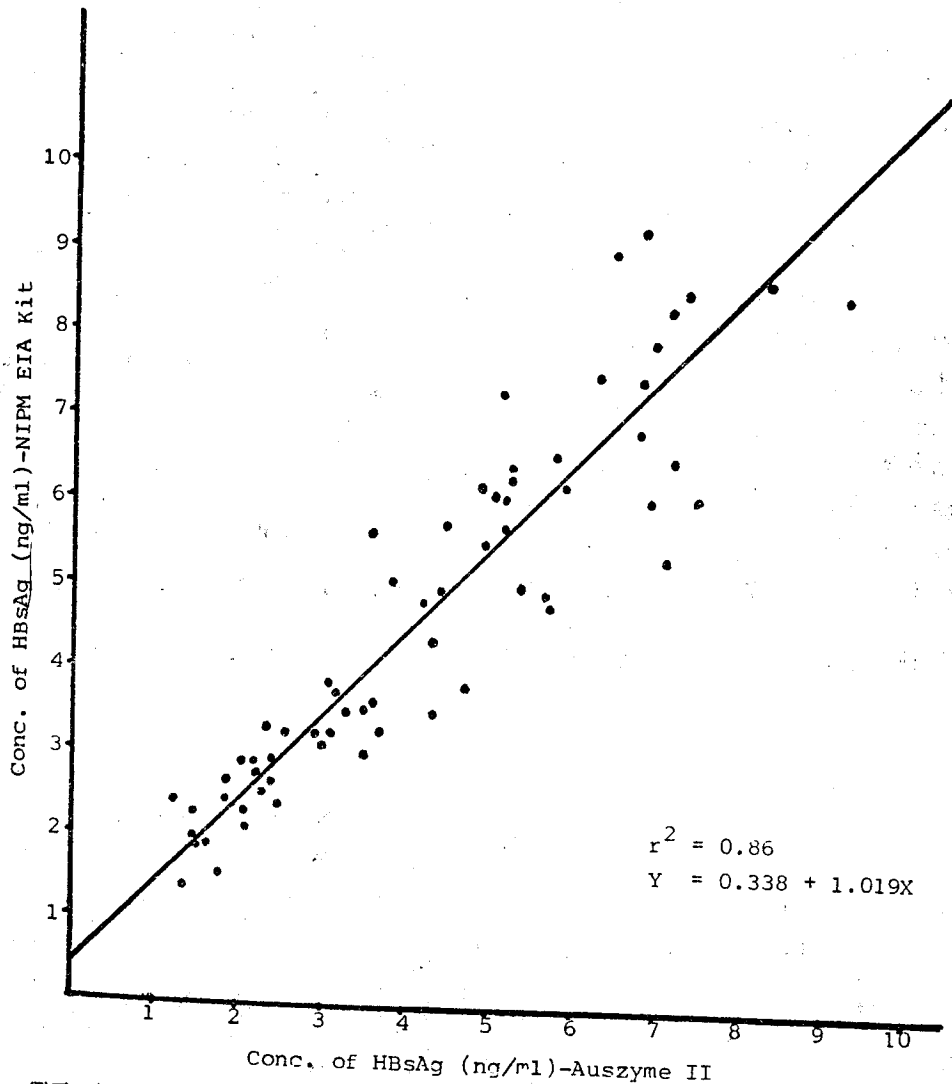
表八 預研所 (NIPM) EIA Kit
再現性測定結果

樣品	稀釋倍率	樣品呈現次數		預期結果
		陽性	陰性	
本實驗室陽性標準液組				
# 1	1	135	0	陽性
# 2	1:2	135	0	陽性
# 3	1:4	135	0	陽性
# 4	1:8	135	0	陽性
# 5	1:16	89	46	弱陽性
捐血者陰性血樣	未稀釋	0	200	陰性

呈陽性反應，5 號濃度為弱陽性樣品，測試結果有 89 次呈陽性反應，而 46 次呈陰性反應，陰性樣品反覆測試結果均呈陰性反應。陰性和陽性對照血清 A_{492} 平均值分別為 0.150 和 0.266，變異係數% (CV%) 平均值分別為 19.1 和 14.7。

自製試劑與 Auszyme II 試劑組之相關關係

自製試劑亦可供表面抗原陽性樣品



圖三 Auszyme II (EIA Kit Abbott Lab.) 及預研所酶免試劑 (NIPM EIA Kit) 迴歸曲線。