

乙型肝炎母婴阻断失败的影响因素和挽救策略

孙海英, 张淑芹, 王明 (吉林省肝胆病医院, 长春 130062)

全球乙型肝炎病毒(HBV)感染者约3.5亿~4亿, 占世界人口5%, 其中33%感染者在中国^[1]。我国的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者约有30%~50%是通过母婴传播的, 而HBV母婴传播主要发生在围生期^[2]。近年来, 国内外众多学者在阻断HBV母婴传播方面进行了大量的临床研究, 并取得了一定进展, 但阻断失败的人群仍然存在, 现就乙型肝炎母婴阻断失败的原因及补救措施作一综述。

1 HBV母婴阻断失败的影响因素

1.1 HBeAg及是否联合免疫对母婴阻断的影响 众多研究表明, HBsAg和HBeAg双阳性母亲的阻断失败率高于HBsAg阳性、HBeAg阴性的母亲。单独使用乙肝疫苗的阻断失败率高于乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白的阻断失败率。单用乙肝疫苗对新生儿进行免疫时, 单独HBsAg阳性母亲的婴儿HBV慢性感染率约10%, HBsAg和HBeAg均阳性母亲的新生儿则高达25%左右。如果采取乙肝疫苗与乙肝免疫球蛋白的联合免疫, HBsAg和HBeAg均阳性母亲的婴儿慢性感染率降至10%左右, 而仅HBsAg阳性母亲的婴儿慢性感染率为4%^[3]。但也有研究显示对于HBsAg为阳性母亲的新生儿, 即使及时采取乙肝疫苗和HBIG联合免疫, 仍有5%~15%的新生儿未能阻断成功, 成为慢性HBV感染者^[4]。Hsu等^[5]研究提示, 在单用乙肝疫苗免疫后, 仅HBsAg阳性母亲的新生儿阻断失败率为

1%, HBsAg和HBeAg均阳性母亲的新生儿阻断失败率为20.8%。

1.2 HBV DNA及其他因素对母婴阻断失败的影响 Singh等^[6]报道, HBsAg阳性母亲的新生儿在进行乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白联合免疫的情况下, 其阻断失败的原因与母亲HBV DNA水平有关, 即阻断失败组母亲的HBV DNA水平明显高于阻断成功组。另外, 阻断失败的因素还可能与接种程序有关, 如未能在出生24小时内及时接种乙肝免疫球蛋白及乙肝疫苗、第二针疫苗的漏种、疫苗管理及保存不当等。除接种程序外, 阻断失败与乙肝疫苗逃避变异^[7]有关, 还可能与新生儿并发其他疾病、分娩方式^[8]及哺乳方式^[9]等相关。此外, 近年来有许多研究涉及表面抗原a决定簇突变株和乙型肝炎母婴阻断失败的关系, 多数观点认为a决定簇突变株增多与乙肝疫苗接种和(或)HBIG应用有关^[10]。Hsu等^[11]研究发现台湾地区大规模乙肝疫苗接种前后3次调查中, HBV DNA阳性儿童中表面抗原a决定簇突变株增加。HBsAg突变株的增加使人们对现行疫苗的免疫效果产生疑虑。

2 HBV母婴阻断失败的挽救策略

2.1 对所有育龄妇女进行乙型肝炎筛查 对育龄妇女进行乙型肝炎筛查是从源头上控制乙型肝炎传播的重要措施, 经济较发达国家已经开展这项筛查工作, 并且对HBsAg和(或)HBeAg阳性母亲的新生儿进行乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白(HBIG)联合免疫。在我国经济较发达的城镇, 孕妇的围产期检查工作做得较好, 其中包含对乙型肝炎的筛查, 对HBsAg阳性母亲的新生儿进行

乙肝疫苗及HBIG联合免疫已在大型医院的妇产科得到普及。但在广大农村地区尚未对孕妇进行HBsAg筛查,联合免疫也无从谈起,因此减少母亲HBV感染及普及对育龄妇女HBV筛查是减少婴儿HBV感染的重要环节。

2.2 规范乙肝疫苗的接种时间、增加乙肝疫苗剂量、接种次数,更换疫苗品种 乙肝疫苗和HBIG应在新生儿出生后24小时内接种^[2]。国内学者孙连英等^[12]研究结果显示,重组酵母乙肝疫苗母婴阻断成功率较高,并且10 μg组的阻断成功率高于5 μg组。Lee等^[13]使用葛兰素-史克重组酵母乙肝疫苗20 μg阻断成功率为92.6%,10 μg阻断成功率为98.2%;Halliday等^[14]报告乙肝疫苗20 μg阻断成功率为96.0%,10 μg阻断成功率为93.9%;国内邱景邦等^[15]报道加大首次乙肝疫苗接种剂量可以提高免疫效果;陈小丽等^[16]报道加大疫苗剂量,增加接种次数,可不同程度地提高HBsAb阳性率。有关国产乙肝疫苗与进口乙肝疫苗以及国内不同厂家的疫苗之间是否存在免疫应答差别始终是患者关心的问题,国外相关研究显示,对HBsAg阳性母亲的新生儿采取默克酵母重组疫苗5 μg或者葛兰素-史克酵母重组疫苗20 μg进行免疫,阻断失败率为0~1%^[17,18],但若联合使用乙肝免疫球蛋白,可完全成功阻断^[18]。国产啤酒酵母重组HepB和汉逊酵母重组HepB在成人中的免疫应答存在差异^[19],因此更换疫苗种类也是提高免疫应答的措施。

2.3 增加HBIG剂量及使用次数 关于增加HBIG剂量及使用次数是否会增加乙型肝炎母婴阻断率尚无明确说法,刘崇柏等^[20]认为HBsAg阳性母亲的新生儿在采取联合免疫的前提下,50~100 IU HBIG及>200 IU HBIG剂量均有相似的阻断效果。Wong等^[21]比较新生儿出生后1次及7次注射HBIG的阻断效果,其HBsAg阳性率分别为2.9%和6.8%,说明7次注射HBIG的阻断率略高于1次;但Lee等^[22]对文献进行荟萃分析表明,单次与多次注射HBIG的阻断率差异无统计学意义。

2.4 新型乙肝疫苗及免疫佐剂 目前普遍使用的乙肝疫苗只含有HBsAg(即S蛋白),由于母婴阻

断失败率仍然存在及正常人群免疫应答效果不佳等问题的出现,新型含前-S抗原的乙肝疫苗研制成为目前研究的热点^[23],但尚需进一步证实。

佐剂是非特异性免疫增强剂,当与抗原一起注射或预先注入机体时,可增强机体对抗原的免疫应答或改变免疫应答类型。佐剂有很多种,例如氢氧化铝佐剂、短小棒状杆菌、脂多糖、细胞因子、明矾等,但传统的铝佐剂对于阻断病毒母婴传播并不能发挥有效作用,对于肝细胞内寄生的HBV,亦不能发挥免疫作用^[24]。国内有文献^[25]表明,Toll样受体、记忆性T、B细胞和调节性T细胞将成为佐剂研究的重点,这些新型佐剂乙肝疫苗可能在未来发挥重要的作用。

2.5 抗病毒药物 宫内感染多发生在孕晚期,当妊娠妇女HBV DNA < 1.0×10^6 拷贝/ml时,HBV母婴垂直传播的危险可减少30%,因此降低孕晚期妊娠妇女体内HBV DNA水平,是预防胎儿宫内HBV感染的关键^[26]。

对于HBV水平较高的孕妇,可以采用孕晚期应用拉米夫定来降低病毒含量,以阻断母婴垂直传播并减免免疫失败发生。国内外许多研究^[27-30]表明,孕晚期拉米夫定治疗可明显降低高病毒载量孕妇的母婴传播率且安全性较好,但国内^[31,32]学者认为拉米夫定属于C类药,缺乏妊娠动物实验资料,对胎儿的危害尚需要严谨的循证医学证据,其应用也因此受到限制。

替比夫定的抗病毒作用较强,为妊娠B级药物^[33]。有研究^[34]显示,在妊娠28~30周使用替比夫定和HBIG,婴儿出生后采用主被动免疫,可以使母婴垂直传播率减少为0,且妊娠妇女及新生儿均未发生严重不良反应。

替诺福韦酯(TDF)为妊娠B类药物,由于该药在国内尚未上市,国内关于TDF用于妊娠期治疗的资料较少。根据美国抗反转录酶药物妊娠登记处(APR)发布的数据^[35],使用TDF的孕妇,其新生儿出生缺陷的发生率与总体人群无明显差异。Van等^[36]及Nurutdinova等^[37]研究显示替诺福韦酯不会增加新生儿出生缺陷的风险。对于妊娠晚

期病毒载量高的女性,服用TDF能降低HBV DNA水平,有助于减少HBV母婴传播。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[2]中推荐,在口服核苷(酸)类药物治疗过程中发生妊娠的患者,可继续TDF或其他B类药物治。

参考文献

- [1] Illoeje UH, 杨懷壹, 陈建仁. 慢性乙型肝炎病毒感染的疾病进展: 病毒持续复制的作用[J]. 肝脏, 2006, 11: 410-412.
- [2] 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [3] 王建设, 朱启榕. HBsAg阳性母亲的婴儿接种乙肝疫苗后慢性HBV感染相关因素探讨[J]. 临床儿科杂志, 2001, 19: 134-136.
- [4] Kukka CM. HBV: preventing mother-to-child hepatitis B infection[EB/OL]. http://www.hbvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Mother-to-child.pdf
- [5] Hsu HM, Lee SC, Wang MC, et al. Efficacy of a mass hepatitis B immunization program after switching to recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan[J]. Vaccine, 2001, 19: 2825-2829.
- [6] Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants[J]. J Viral Hepat, 2011, 18: 468-473.
- [7] Koff RS. Hepatitis vaccines: recent advances[J]. Int J Parasitol, 2003, 33: 517-523.
- [8] 王建设, 朱启榕. 阻断乙型肝炎病毒母婴传播的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10: 308-310.
- [9] 陈琦, 谭布珍, 丰颖, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带产妇产母乳喂养安全性研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14: 2639-2640.
- [10] 王建设, 朱启榕. 乙型肝炎病毒表面抗原变异的临床意义[J]. 肝脏, 1999, 4: 244-246.
- [11] Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, et al. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan[J]. Hepatology, 1999, 30: 1312-1317.
- [12] 孙莲英, 庞志钊, 张文英, 等. 不同剂量重组乙型肝炎疫苗(酵母)阻断乙型肝炎病毒母婴传播的研究[J]. 中国计划免疫, 2006, 12: 262-263.
- [13] Lee CY, Huang LM, Chang MH, et al. The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B e antigen-positive-hepatitis B surface antigen carrier mothers[J]. Pediatr Infect Dis J, 1991, 10: 299-303.
- [14] Halliday ML, Kang LY, Rankin JG, et al. An efficacy trial of a mammalian cell-derived recombinant DNA hepatitis B vaccine in infants born to mothers positive for HBsAg, in Shanghai, China[J]. Int J Epidemiol, 1992, 21: 564-573.
- [15] 邱景邦, 王华, 张斌斌, 等. HBV携带者母亲所生婴儿乙肝疫苗接种效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20: 386.
- [16] 陈小丽, 陈永红. 乙型肝炎疫苗的研究新进展[J]. 免疫学杂志, 2012, 3: 266-269, 272.
- [17] Hsu HM, Lee SC, Wang MC, et al. Efficacy of a mass hepatitis B immunization program after switching to recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan[J]. Vaccine, 2001, 19: 2825-2829.
- [18] Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, et al. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22: 584-588.
- [19] 黄清霄, 徐志忠, 龚晓红, 等. 重组乙型肝炎疫苗(啤酒酵母)和重组乙型肝炎疫苗(汉逊酵母)在成人中的抗体应答[J]. 中国计划免疫, 2006, 12: 268-269.
- [20] 刘崇柏, 苏崇鳌. 乙型肝炎疫苗免疫及存在的问题[J]. 中国计划免疫, 2004, 10: 159-162.
- [21] Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 1984, 1: 921-926.
- [22] Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2006, 332: 328-336.
- [23] Madalinski K. Recent advances in Hepatitis B vaccination[J]. Hep B Annual, 2008, 5: 51-65.
- [24] Hunter RL. Overview of vaccine adjuvants: present and future[J]. Vaccine, 2002, 20: S7-S12.
- [25] 马锐, 苏锦峰, 李津. 乙型肝炎疫苗佐剂的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2010, 23: 1024-1027.
- [26] 林坚, 廖蔚, 郭广洲, 等. 乙型肝炎病毒DNA定量在母婴传播中的意义[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40: 84-87.
- [27] van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HGM, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. J Viral Hepatitis, 2003, 10: 294-297.
- [28] 项桂菊, 孙健伟, 江水清, 等. 拉米夫定联合主动免疫干预乙型肝炎病毒母婴垂直传播的疗效评价[J]. 中国实用医药杂志, 2007, 2: 14-16.
- [29] 王堂明, 邱波, 陈艳, 等. 拉米夫定阻断乙肝病毒母婴传播的临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13: 68-69.
- [30] Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B; a multicentre, randomized, double blind, placebo-controlled study[J]. Hepatology, 2004, 40: 272A-273A.
- [31] 缪晓辉. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗方面值得探讨的一些问题[J]. 肝脏, 2006, 11: 230-231, 251.
- [32] 陈成伟, 程明亮. 解读美国慢性乙型肝炎病毒感染处理流程的体会[J]. 肝脏, 2006, 11: 433-435.
- [33] 曾艳梅, 张思泉, 娄国强, 等. 替比夫定联合乙肝免疫球蛋白阻断乙肝病毒母婴垂直传播23例[J]. 实用医学杂志, 2010, 26: 3012-3014.
- [34] Fontana RJ. Side Effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49: S185-S195.
- [35] Van Rompay KK, Durand-Gasselin L, Brignolo LL, et al.

- Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52: 3144-3160.
- [36] Nurutdinova D, Onen NF, Hayes E, et al. Adverse effects of tenofovir use in HIV-infected pregnant women and their infants[J]. Ann Pharmacother, 2008, 42: 1581-1585.
- [37] Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. Hepatol Int, 2008, 2: 263-283.
- 收稿日期: 2012-08-11

• 消息 •

《现代细胞外基质分子生物学》及《现代细胞凋亡分子生物学》已出版

由首都医科大学附属北京地坛医院副院长、传染病学研究所所长、内科传染病学专业博士生导师、生物化学与分子生物学专业博士生导师成军教授主编, 50余位国内感染病基础与临床领域、分子生物学领域中青年专家撰写的“肝炎病毒·分子生物学丛书”之《现代细胞外基质分子生物学》及《现代细胞凋亡分子生物学》已经于2012年7月正式出版发行, 科学出版社的编辑对两本专著的内容给予了很高的评价。

《现代细胞外基质分子生物学》全书共52章, 本书内容新颖、翔实、全面地介绍了细胞外基质分子生物学、代谢调控及其与临床医学的关系: 一方面, 对胶原蛋白、纤维粘连蛋白、层粘连蛋白、聚合素、二聚糖、骨涎蛋白等细胞外基质成分进行了详细阐述; 另一方面, 对细胞外基质代谢调控相关的结构基础、基质金属蛋白酶、组织型金属蛋白酶抑制剂、细胞外基质代谢相关信号转导通路, 以及细胞外基质与胚胎发育、免疫系统发育、衰老、损伤修复、硬化性心脏病、肝纤维化、肾脏疾病、肺纤维化、中枢神经系统疾病、骨关节疾病、血液疾病、肿瘤转移、皮肤疾病等进行了详细论述。

《现代细胞凋亡分子生物学》全书共48章, 本书内容新颖、系统、翔实的介绍了细胞凋亡的分子生物学、调控机制及其与临床疾病的关系: 一方面, 对细胞凋亡的形态发生学、酶学基础、发生途径、调控基因、相关细胞因子、钙离子、自由基、Fas系统、肿瘤坏死因子 α 、丝裂原激活激酶、热休克蛋白等及其与细胞外基质、细胞自噬、细胞周期的关系进行了详细阐述; 另一方面, 对细胞凋亡与发育生物学、免疫学、衰老、缺血/再灌注损伤、感染性疾病、血液系统疾病、内分泌系统疾病、心血管系统疾病、胃肠道疾病、肝脏疾病、肿瘤及基因治疗等进行了详细论述。

以上两本专著体现了国内外细胞外基质分子生物学及细胞凋亡分子生物学领域的最新进展, 特别是成军教授课题组近年来在本领域的最新研究成果和独到见解。该系列丛书的出版, 必将进一步推动该领域的研究及学术水平的进步。

首都医科大学附属北京地坛医院

地址: 北京市朝阳区京顺东街8号

邮编: 100015

医院网站: www.bjdh.com

Email: editordt@163.com

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059