科学通报 2012 年 第 57 卷 第 20 期: 1911 ~ 1917
评 述 www.scichina.com csb.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

我国新生儿乙肝疫苗免疫后效应概述及相关问题

姚红玉[①②], 陈陶阳[①*], 曲春枫[②*], 陆玲玲[①]

① 启东肝癌防治研究所, 启东 226200;
② 中国医学科学院肿瘤研究所, 分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021
* 联系人, E-mail: ty110@263.net; quchf@cicams.ac.cn

2012-02-19 收稿, 2012-04-26 接受
国家科技支撑计划(2006BAI02A03)和国家科技重大专项(2008ZX10002-015)资助

摘要 我国开展新生儿乙肝疫苗免疫接种后, 随着全程接种覆盖率和首针及时接种率的逐年提高, 婴儿围产期和幼儿时期乙肝病毒(HBV)的传播得到有效阻断, 城乡儿童慢性乙肝病毒表面抗原(HBsAg)流行率和 HBV 感染率持续下降, 儿童和青少年乙肝和肝癌发病率降低. 疫苗抗原的特异性免疫记忆与青少年人群中所存在的持久免疫力和长期免疫保护效果相关, 免疫记忆反应与疫苗接种者早期的乙肝表面抗体(抗-HBs)滴度水平相关. 我们通过对江苏启东地区新生儿乙肝疫苗接种者长期连续性的随访研究结果表明, 接受了新生儿乙肝疫苗全程免疫注射者在 20 岁之前尚不需要进行普遍性的加强免疫. 本文还对江苏启东等地区疫苗接种人群中出现的 HBV 母婴传播阻断失败、抗-HBs 无/低应答、HBV 隐匿性感染、HBV 基因型及基因变异和单项 HBV 核心抗体(抗-HBc)阳性等问题进行了讨论.

关键词
新生儿乙肝疫苗接种
免疫保护
免疫记忆
加强免疫

根据 2006 年在我国全国范围内所进行的乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的流行病学调查表明, 我国大陆地区全人口中的乙肝病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带率仍高达 7.18%[1]. 已有的流行病学调查显示, 慢性 HBsAg 携带者大多是由母婴围产期传播及婴幼儿期感染所致, 新生儿感染 HBV 后, 约 90%将成为慢性携带者, 其中约计 25%的感染者将最终进展为失代偿性肝硬化和肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)[2~5]. 因此, 预防和控制慢性 HBV 感染并阻断其流行, 最重要也是最主要的措施和手段是对新生儿进行及时和全程乙肝疫苗接种[6,7]. 在世界卫生组织(World Health Organization, WHO)援助下和卫生部支持下, 中国医学科学院肿瘤研究所与启东肝癌防治研究所合作, 自 1983 年开始, 在启东地区开展了新生儿乙肝疫苗免疫接种预防儿童和青少年慢性 HBV 感染和慢性乙型肝炎(研究中点)、失代偿性肝硬化和肝癌(研究终点)的临床研究工作[7~10]. 我国自 1986 年起各地陆续开展了新生儿乙肝疫苗全程接种工作, 1992 年纳入了儿童计划免疫管理, 2002 年纳入国家免疫规划. 我国当前全人口的 HBsAg 携带率仍然较高, 而最早的新生儿乙肝疫苗接种者也逐渐进入成年. 近期, 中华预防医学会和中国疾病预防控制中心免疫规划中心制定了《中国成人乙型肝炎免疫预防技术指南》[11]. 本文根据我国不同地区报道的新生儿乙肝疫苗接种情况, 扼要阐述其免疫预防效果, 对江苏省启东市新生儿免疫队列的长期随访结果作简略介绍, 并讨论在免疫后人群中发现的一些相关问题, 以推进我国对慢性 HBV 感染预防手段更进一步的研究与制定.

1 新生儿乙肝疫苗接种率

乙肝疫苗的常规免疫程序一般为 0, 1 和 6 月(即出生 24 h 内、出生后 1 和 6 个月)进行肌注 3 剂乙肝疫苗, 注射剂量通常为 10 μg, 无明显不良反应报告.

英文引用格式: Yao H Y, Chen T Y, Qu C F, et al. Protective efficacy against chronic hepatitis B virus infection after neonatal hepatitis B vaccination in China: A summary (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2012, 57: 1911–1917, doi: 10.1360/972012-314

1996 年前我国使用的多为血源性乙肝疫苗, 因其来源受限, 并且有一定的潜在危险性, 随后逐渐被重组酵母乙肝疫苗所替代, 2000 年起血源性乙肝疫苗已被停止使用[6]. 对血源性乙肝疫苗与重组酵母乙肝疫苗的对照研究表明, 重组酵母乙肝疫苗的免疫原性良好, 可完全取代血源性乙肝疫苗发挥免疫预防作用[6,12~14].

江苏启东是我国农村 HBV 高流行区和肝癌高发区, 中国医学科学院肿瘤研究所与启东肝癌防治研究所于 1983~1990 年在启东建立了包括约计 4 万名新生儿乙肝疫苗免疫接种者和约计 4 万名同龄对照的人群队列, 是全球最早开展使用 5 μg 血源性乙肝疫苗[15](美国 Merck 公司生产)预防 HBV 感染的示范基地之一[7~10]; 这一约计 8 万人群的队列, 也是当前世界上独特的, 包含有同龄人平行对照的、随机并可长期随访的、用于评价乙肝疫苗预防 HBV 相关性肝癌临床研究的一个队列. 在这一队列人群中, 接受了首针乙肝疫苗免疫接种者中, 完成全程疫苗接种率达 98%[16]. 新生儿血源性乙肝疫苗接种后对儿童慢性 HBV 感染的免疫保护率达到 75%以上[8], 然而, 这一保护率与世界上其他地区的免疫效果相比略低[17], 推测可能与本地区的 HBV 高流行率, 以及当时的低接种覆盖率有一定的相关性[18].

我国各地新生儿乙肝疫苗接种率和首针及时接种率差别较大, 东部地区高于西部地区, 城市高于农村[6,19]. 20 世纪 90 年代, 新生儿疫苗全程接种率在城市与农村的差距很大, 2000 年以后城乡均呈逐年上升趋势, 农村水平上升显著并逐渐接近城市水平[19]. 广州市不同出生年份新生儿全程接种率和首针及时率逐年提高, 1992 年出生儿童的全程接种率为 64.45% (95%CI: 38.97%~89.92%), 首针及时率为 53.33% (95%CI: 30.63%~75.57%), 2002 年分别上升为 94.53% (95%CI: 89.37%~99.70%)和 86.31%(95%CI: 79.35%~93.27%), 2 个时间点的两率均有显著差异[14], 10 年间乙肝疫苗接种率明显提高. 江苏省监测点 1~14 岁儿童乙肝疫苗接种率和首针及时接种率经标准化后分别为 96.07%和 67.76%, 城市(97.13%和 78.43%)显著高于农村(95.15%和 57.96%), 不同年龄间差异显著, 提示上升明显[20]. 随着新生儿全程接种率和首针及时接种率的逐年提高, 我国城乡儿童免疫后慢性 HBsAg 流行率和 HBV 感染率持续下降[21]. 1992 和 2006 年我国开展的两次乙肝血清流行病学调查显示, 儿童的 HBsAg 携带率明显下降, 预防效果显著.

2 乙肝疫苗接种后对儿童乙肝的免疫保护效果和 HBV 的流行状况

我国通过实施大规模新生儿乙肝疫苗接种, 据估计 1992~2005 年出生新生儿累计避免发生肝硬化 6.01 万例、肝癌 0.60 万例[19]. 广州市 1992~2002 年估计减少肝硬化 42539 例、肝癌 1418 例[22]. 广西隆安县农村 0~19 岁组人群肝癌死亡率由 1969~1988 年的 3.27/10 万降至 1996~2001 年的 0.17/10 万, 肝癌初发年龄由 0~9 岁后移至 20 岁以后[23]. 启东地区 15~34 岁年龄组人群的肝癌发病率也呈现逐年下降趋势[24]. 机体所产生的免疫保护效应提高了城乡儿童保护性乙肝表面抗体(hepatitis B surface antibody, 抗-HBs)的阳性率和抗体滴度水平, 乙肝易感人群逐渐减少[8,25]. 免疫人群 HBsAg 阳性率已明显下降, 免疫保护率达较高水平, 乙肝传染源明显减少, 显示出对儿童良好的、稳定的免疫保护效应[1,21].

卫生部公布的全国 HBV 感染血清流行病学调查结果显示, 2006 年我国 HBsAg 携带率西部地区略高于东部地区, 农村明显高于城市, 男性略高于女性, 年龄愈小, HBsAg 携带率愈低. 1~4 岁人群的 HBsAg 携带率最低, 为 0.96%; 5~14 岁为 2.42%; 15~59 岁最高, 达 8.57%. 抗-HBs 阳性率在 1~4 岁人群中最高, 为 71.24%; 5~14 岁为 56.58%; 15~59 岁最低, 为 47.38%; 并且, 城市高于农村, 但是, 西部地区人群的抗体水平亦高于东部地区[1]. 北京市区 2003 年 3~12 岁儿童的 HBsAg 平均阳性率为 0.52%, 较接种前(1992 年的 2.72%)明显下降, 疫苗免疫保护率为 88.45% (95%CI: 65.67%~97.89%); 接种重组(酵母)疫苗的 3~6 岁儿童, 其抗-HBs 平均阳性率为 38.79%, 几何平均滴度(geometric mean titer, GMT)为 50.24 mIU/mL; 接种血源性疫苗的 6~12 岁儿童, 其抗-HBs 平均阳性率为 50.79%, GMT 为 61.51 mIU/mL[26]. 浙江省奉化市农村 2006 年 15 岁以下儿童 HBsAg 阳性率和乙肝发病率比 1991~1993 年分别下降 89.49%和 87.70%, 1~4 岁抗-HBs 阳性率为 70.54%, 比 1992 年的 34.48%上升 1.05 倍[27]. 1998~2004 年江苏省农村地区 1~7 岁抽样儿童中发现, 抗-HBs 阳性率在 76.7%~45.5%之间, 并随年龄增长而逐渐降低, 由 1 岁时的 76.7%降至 7 岁时的 45.5%, 然而, HBsAg 阳性率在

0.28%~1.28%之间, 不同年份出生儿童之间并无差异[28].

3 乙肝疫苗接种后对青少年的免疫保护效果及其免疫记忆状态

江苏及启东地区的新生儿乙肝疫苗全程免疫后, 抗-HBs 阳性率和 GMT 在 1 岁内儿童中最高, 随年龄增长而逐渐下降, 下降速度随接种时间推移趋向缓慢[28~30]. 在湖南省湘潭市区 14~15 岁乙肝疫苗接种者中, 33.8%人群抗-HBs 阳性值超过 10.0 mIU/mL[31], 广西隆安县农村血源疫苗免疫后 16~18 年抗-HBs 阳性率降至 36.89%、酵母重组疫苗免疫后 6~9 年降至 53.14%[32]. 我们对启东地区新生儿免疫队列的长期连续随访观察到, 群体的抗-HBs 水平随着年龄增长而下降甚至消失, 但是, HBsAg 阳性率在 10 岁与 5 岁时无差别[30], 表明乙肝疫苗免疫后所产生的保护作用可延长到抗-HBs 降低后, 机体内存在着一定水平的免疫记忆状态.

应用乙肝疫苗预防和控制 HBV 感染是一项长期而艰巨的任务, 在新生儿乙肝疫苗完成全程免疫后, 能否在青壮年期有效地预防发病, 即免疫记忆状态是否长期存在, 是一个必须回答的科学问题. 免疫记忆可通过加强免疫注射进行评价, 我们最近对 402 例新生儿乙肝疫苗的研究证实, 启东新生儿乙肝疫苗接种后到达成年人时期(22~25 岁), 在加强免疫接种后仍产生有效的免疫记忆反应[33]. 免疫记忆水平与接种人群早期对乙肝疫苗应答的水平有关, 对 24 岁时 HBsAg 阴性及与 HBV 核心抗体(HBV core antibody, 抗-HBc)阴性者进行加强免疫发现, 5 岁时抗-HBs 阳性者在加强免疫后 10~12 d 和 1 个月时, 抗-HBs≥10 mIU/mL 的转阳率分别为 71.4%和 87.3%, 高于 5 岁时抗-HBs 阴性者(分别为 57.5%和 80.0%), 但无统计学差异. 这种机体的免疫记忆维持似乎与 HBV 自然感染的加强免疫(natural booster)相关, 在随机抽查的 44 例研究对象中, 所有被检者均可检测到外周血中所存在的 HBsAg 或者 HBeAg 特异性的 T 细胞免疫反应, 有些研究对象的血清抗-HBs 在第一针加强免疫注射后甚至低于 10 mIU/mL, 仍然可以在其外周血中检测到特异性 T 细胞[33]. 因此, 疫苗接种人群抗-HBs 的消失, 并未表明针对 HBV 感染力的消失. 在其他国家和地区的一些研究中也发现了类似的现象[18]. 因此, 对青少年进行普遍性的加强免疫注射, 目前在我国似乎并不是必须的. 然而, 对于新生儿期疫苗接种后 5 岁检测时表现为抗-HBs 阴性者, 有成为慢性 HBsAg 阳性携带者的风险; 我们对 806 例新生儿乙肝疫苗接种者连续随访 25 年的结果发现, 549 例接种者 5 岁时表现为抗-HBs 阳性者, 在截止到 25 岁时无一例成为 HBsAg 阳性; 然而, 257 例接种者 5 岁表现为抗-HBs 阴性者, 2 例在 10 岁时, 另外 1 例在 20 岁时检测为 HBsAg 阳性[33], 见图 1. 因此, 在新生儿乙肝疫苗接种后早期免疫反应无或微弱者中, 部分人群可能成为 HBV 易感者. 此外, 我们还注意到, 在 5 岁检测时表现为抗-HBs 阳性者有 31.9%、表现为抗-HBs 阴性者有 42.5%的人群, 在注射 1 针乙肝疫苗后的 10~12 d 内, 血清抗-HBs 仍然未超过 10 mIU/mL[33], 表明其免疫回忆应答的迟缓. 在我国目前 HBV 仍然呈现高流行率状态下, 这些成年人群在从事一些高危职业或活动时, 为避免 HBV 的水平传播, 加强免疫注射可能是必要的. 有关这一问题, 中华预防医学会和中国疾病预防控制中心免疫规划中心在近期制定的《中国成人乙型肝炎免疫预防技术指南》[11]中也进行了建议.

4 自然加强免疫现象

HBsAg 阳性同时伴随 HBV e 抗原(HBV e antigen, HBeAg)阳性母亲的婴儿约 70%~90%发展为 HBV 慢性携带者[34]. 免疫幼儿生活在其母亲 HBsAg, HBeAg 阳性、家庭或生活中的 HBV 高流行区, 受 HBV 侵袭

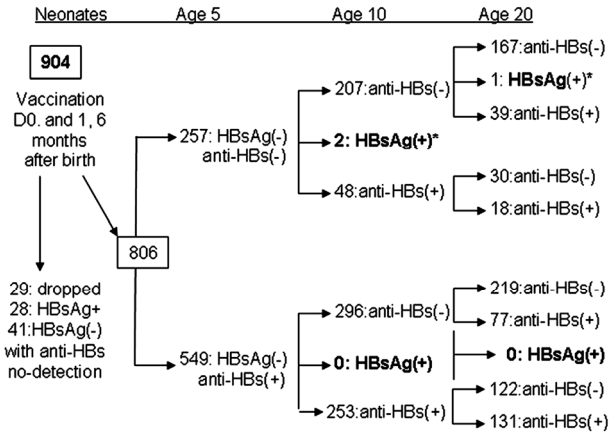

图 1 一组新生儿乙肝疫苗接种后的自然史

Reprinted with permission from reference [33]. Copyright 2011, Elsevier Limited

的机会增多, 感染 HBV 的危险性增加, 当其体内特异性抗体下降或消失后再次暴露于 HBV 时, 就会发生自然加强免疫现象或迟发的免疫回忆反应[30,33], 在启东一组新生儿乙肝疫苗免疫队列人群中, 5 岁时抗-HBs 低水平阳性, 在 10 岁时有 22 例升至高水平; 5 岁时抗-HBs 阴性, 在 10 岁时有 52 例达到低水平, 有 17 例达到高水平[30]; 我们最近对 806 例 1985 年出生者接收新生儿乙肝疫苗接种的连续追踪随访的研究表明, 其血清抗-HBs 水平在没有再次注射疫苗的条件下, 5, 10, 20 岁的不同年龄期, 呈现消失而后又再次出现的变化状态, 这种自然加强免疫状态(图 1)可能维持了疫苗接种者较高水平的免疫记忆状态[33]. 台湾地区由于较早地采用了疫苗的全民普种, 其最近的调查发现, 在青少年中进行实验性加强免疫注射后的快速免疫回忆应答率(疫苗注射后 7~10 d)则较低[35].

关于乙肝疫苗的保护期限、是否需加强免疫以及加强免疫的时机, 目前国内尚无统一规范. 文献报道, 通过疫苗加强免疫, 可以提高抗-HBs 阳性率和免疫力[36,37]. 但北京市乙肝疫苗免疫后 12 年、广西隆安县免疫后 14 年的人群保护效果仍为理想[23,26]. 我们最近通过现场流行病学结合严格的实验室检查, 发现新生儿乙肝疫苗接种者在进入成年期仍然保持免疫记忆状态, 维持着抗 HBV 感染的免疫力[33]. 有学者认为, 在乙肝疫苗完成最初的全程免疫后, 几乎所有儿童都得到保护, 可能终身保护, 无需加强接种[38]. 我国国内有较多学者不提倡对儿童普遍加强接种[25,26,36], 建议仅对母亲 HBsAg 单项阳性或伴随 HBeAg 双阳性的高危儿童等进行定期监测免疫动态, 对初次全程免疫后抗-HBs 低于 10 mIU/mL 或丧失免疫记忆者适当随访, 再给予加强免疫[32,36,37]. 如上所述, 我们最近的研究结果并不支持对儿童和青少年进行普遍的加强免疫注射的方案[33], 但对高危人群的加强免疫还是必要的, 有可能进一步阻断 HBV 的水平传播. 但也有学者提出新生儿普种人群在一定时机需要加强免疫[27,39], 这些观点仍然需要更多的临床、流行病学现场和实验室结合的证据.

5 阻断婴儿围产期和幼儿时期的传播途径

在 HBV 高流行区, 大多数 HBsAg 慢性携带者是 2 岁以前发生的 HBV 感染, 其中约 1/3 发生于围产期传播, 2/3 为幼儿期水平传播[23]; 我国在未实施乙肝疫苗接种前, 2 岁以下儿童 HBsAg 携带率已接近一般人群水平; 首次暴露 HBV 年龄越小, 慢性肝病的发生率越高[4,35], 在我国人群中约有 35%~40%的 HBsAg 携带者是由母婴围产期传播引起的[40]. 我们对出生于 1985 年并接受了新生儿乙肝疫苗接种人群的连续追踪随访发现, 2~5 岁前的婴幼儿免疫接种是预防慢性 HBV 感染的关键时期[33]. 据报道, 我国儿童在乙肝疫苗接种后成为 HBsAg 携带者的主要原因为母婴垂直传播[26,28,31], 以及父亲为慢性 HBV 携带者[28,41]; 出生时及时接种乙肝疫苗儿童的 HBsAg 阳性率(0.5%)显著低于未及时接种的儿童(1.4%)[28]. 新生儿于出生 24 h 内及时并全程接种乙肝疫苗, 有助于阻断母婴的垂直传播以及父母与婴幼儿的水平传播途径.

6 乙肝疫苗免疫后人群 HBV 感染的相关问题

6.1 HBV 母婴传播阻断失败

由于慢性 HBV 感染母亲在婴幼儿围产期 HBV 感染的高危性, 对于这些婴儿通常进行乙肝疫苗和高效价免疫球蛋白(high titers of immunoglobulin, HBIG)的联合应用, 然而, 仍可能有约 5%~10%的婴儿无法避免母婴传播[42~44]. 多种原因可能与此相关, 包括机体免疫状况、HBV 血清含量、HBVS 基因变异、疫苗抗原缺乏前 S 基因等, 以及幼儿宫内感染、遗传背景等因素, 孕妇 HBV 高滴度[43]和乙肝高传染性[34]是导致新生儿免疫失败的重要原因之一. 绝大多数母婴传播发生在宫内感染和分娩时, 对于母亲 HBsAg 阳性新生儿应提高乙肝疫苗接种剂量并与 HBIG 联合应用, 降低母婴传播的危险性[28,29], 但联合使用 HBIG 并不能增强基因疫苗对高危儿童的长期免疫保护效果[12].

6.2 乙肝疫苗接种后的无应答或低应答

乙肝疫苗接种后的免疫无应答或低应答是指按当今世界通用的 0, 1 和 6 个月程序全程免疫后, 抗-HBs 始终阴性或达不到保护阈值(<10 mU/mL). 约 2%~15%的健康人在乙肝疫苗免疫后, 表现为乙肝疫苗的无应答或低应答[45]; 新生儿无应答者约占 1%~2%, 低应答者约占 15%[46]. 一组无/低应答者发生 HBV 低水平感染率为 27.5%, 另一组检测到 HBV

DNA 阳性率达 38%[46]. 无/低应答可能导致母婴免疫阻断失败, 甚至婴儿成为 HBsAg 慢性携带者[45,46]. 我们近来也发现, 在疫苗接种后表现为 5 岁时抗-HBs 阴性者, 随着年龄的增长有成为慢性 HBsAg 携带者的危险[33].

6.3 HBV 隐匿性感染

有研究显示, 乙肝疫苗免疫后抗-HBs 无应答者中存在 HBV 隐匿性感染的比例超过 60%[45]. 我们对一组启东新生儿乙肝疫苗接种群体的追踪随访发现, 在 24 岁时 HBsAg 阳性比例为 1%, HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性比例则为 6.7%[47]. 血源性和基因重组型乙肝疫苗均不含有 HBV 核心抗原成分, 为此, 我们采用高灵敏度的巢式 PCR 法对抗-HBs 阳性合并抗-HBc 阳性的个体血清进行了 HBV DNA 的检测, 阳性检出率达 75%[47]. 随机分析了 41 例个体的 HBV 表面抗原的编码序列, 其中仅有 3 例存在"a"决定簇的变异, 其余个体与当地的流行病毒株编码序列高度一致, 均为 HBV 的 C 基因型. 在这些新生儿时期乙肝疫苗免疫后的青年人中所存在的这种 HBV 隐匿性感染现象, 是否具有发生肝癌的潜在风险目前尚不能确定, 但也应引起重视.

6.4 HBV 基因型及 S 基因变异

在启东地区的 HBV 感染人群中, HBV 基因型以 C 和 B 型为主. 对慢性乙肝、肝癌患者血清的 HBV 全基因测序后仅见 HBV 的 C_2 和 B_2 两个型别, 其中 C_2 占 91.7%; 启东地区 C 基因型的感染率明显高于邻近上海地区的 78.9%[42,43,48]. HBV 母婴传播后, 母亲及其子女的 HBV DNA 基因型完全相同. 启东一组疫苗免疫阻断失败者的 C 型占 70.6%, 其母亲的 C 基因型比例显著高于免疫阻断成功组[43]. 同为 HBeAg 阳性的母亲, 在婴幼儿乙肝疫苗注射后阻断失败者, HBV C 基因型占 90%[37]. 这一方面表明 HBV C 基因型可能更易导致母婴传播阻断失败[37,43], 另一方面也提示, 目前我们所使用的乙肝疫苗所产生的保护性抗体(抗-HBs)是否能够完全中和 HBV C 基因型的感染尚存在一定的疑问[47].

我国流行的 HBV 病毒基因型主要是 B 和 C 型, 欧美国家流行的 HBV 基因型主要是 A 和 D 型, 在"a"抗原表位中存在着一些氨基酸序列的差异[48], 中和性抗体所识别的抗原表位具有独特的抗原三级空间构象, HBsAg 蛋白上的"a"抗原是其中的最重要抗原表位[49], 早在 1986 年, 中国科学院上海生物化学研究所的刘志平等人[50]即报道, 从病毒的血清型上进行分析, ADW, ADR, ADY 的 122~132 区段的二级结构很相似, 三级结构上存在着明显差异. 然而, 到目前为止尚未见到在不同的病毒基因型中"a"抗原表位的三级结构差异的比较报道, 值得关注. 最近, 中国科学院微生物研究所任玉林等人[51]新筛选和鉴定到一个 B 和 C 基因型的 HBV 核心抗原(HBV core antigen, HBcAg)的 HLA-A2 限制性的 CTL 表位: $HBcAg_{60\sim68}$, 并且他们还发现 HLA-A2 限制性的 CTL 表位 $HBcAg_{18\sim27}$ 中, 在欧美国家流行的 A 和 D 基因型中, 蛋白质氨基酸的第 27 位为 V(缬氨酸), 而在我国的感染人群中, 93.3%的病毒株第 27 位为 I(异亮氨酸). 推测我国流行的 HBV-B, C 基因型在中和性抗原表位上可能与 A 和 D 基因型存在差异, 进一步的研究工作目前正在实验室中进行.

完整的 HBV 颗粒中的 HBsAg 包膜蛋白由 3 种蛋白即主蛋白(S)、中蛋白(M)和大蛋白(L)组成, 目前广泛使用的基因工程疫苗主要是由 S 蛋白组成. 而 M 和 L 蛋白 N 段的 PreS1 和 PreS2 区含有许多重要的抗原表位, 具有介导病毒颗粒与肝细胞结合的位点[52], 同时又含有许多免疫原性较强的 T 细胞与 B 细胞抗原表位, 能够增强对 S 蛋白的反应, 克服对 S 蛋白的无反应[53,54]. 缺失 PreS1 和 PreS2 区的乙肝疫苗是否与母婴传播阻断失败相关, 目前尚缺乏依据.

HBV S 基因变异被认为与免疫失败密切相关[46]. 乙肝疫苗母婴阻断失败者感染的 HBV S 基因变异株可能存在于母亲体内, 通过免疫选择传染给患儿[44]. 对部分母婴阻断失败者及启东免疫后 HBV 隐匿性感染者的基因序列分析, 的确发现一些"a"决定簇氨基酸的变异[42,47,55]; 但我国现阶段农村接种疫苗后携带者的人群乙肝病毒"a"决定簇变异率仅为 5.6%[49]或更低[47], 因此, 目前 HBV 的 S 基因"a"决定簇的变异并不是免疫失败的主要原因, 长期接种疫苗及使用 HBIG 可能会引起病毒 S 基因变异. 现有疫苗难以有效预防变异株感染及变异株可能发生的传播, 有必要警惕在 30~50 年后变异株会成为优势流行株的可能性.

6.5 单项抗-HBc 阳性的意义

在新生儿接种乙肝疫苗后出现一定比例的单项

抗-HBc 阳性[13,33,47,56~58]. 我们在启东免疫队列中随机抽取 402 例对象, 发现单项抗-HBc 阳性 27 例, 其中 19 例血清可以检测到 HBV DNA 的片段; 1 例新生儿乙肝疫苗接种者在 20 岁时抗-HBc 阳性, 4 年后转换为 HBsAg 阳性[33], 提示部分单项抗-HBc 阳性中有可能转变为 HBsAg 阳性者. 国外的一些研究也发现, 一些单项抗-HBc 的健康供血者中, 采用高敏感的 PCR 检测法, 可以在其血液中检测到 HBV 的基因片段[59], 因此, 对于单项抗-HBc 阳性者, 建议应加强输血安全管理.

参考文献

1 中华人民共和国卫生部. 全国乙肝血清流行病学调查结果. 北京, 2008
2 Merican I, Guan R, Amarapuka D, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15: 1356–1361
3 McMahon B J. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology, 2009, 49: S45–S55
4 Edmunds W J, Medley G F, Nokes D J, et al. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. Proc Biol Sci, 1993, 253: 197–201
5 Hyams K C. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: A review. Clin Infect Dis, 1995, 20: 992–1000
6 庄辉. 我国乙型肝炎疫苗免疫. 基础医学与临床, 2004, 2: 136–140
7 Sun T T, Chu Y R, Ni Z Q, et al. A pilot study on universal immunization of newborn infants in an area of hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma prevalence with a low dose of hepatitis B vaccine. J Cell Physiol Suppl, 1986, 4: 83–90
8 Sun Z, Ming L, Zhu X, et al. Prevention and control of hepatitis B in China. J Med Virol, 2002, 67: 447–450
9 Sun T T, Chu Y Y. Carcinogenesis and prevention strategy of liver cancer in areas of prevalence. J Cell Physiol Suppl, 1984, 3: 39–44
10 Sun Z, Zhu Y, Stjernsward J, et al. Design and compliance of HBV vaccination trial on newborns to prevent hepatocellular carcinoma and 5-year results of its pilot study. Cancer Detect Prev, 1991, 15: 313–318
11 中华预防医学会和中国疾病预防控制中心免疫规划中心. 中国成人乙型肝炎免疫预防技术指南. 中华流行病学杂志, 2011, 32: 1199–1203
12 陆建华, 孙宗棠, 朱源荣, 等. 高危新生儿接种酵母重组乙肝疫苗 12 年效果. 中国肿瘤, 2001, 10: 349–351
13 陆建华, 倪正平, 黄飞, 等. 基因乙肝疫苗与血源乙肝疫苗阻断 HBV 母婴传播长期效果的比较. 现代预防医学, 2001, 28: 190–191
14 李志群, 王鸣, 蔡衍珊, 等. 广州市 1992–2007 年出生新生儿接种乙型肝炎疫苗免疫效果评估. 微生物学免疫学进展, 2010, 38: 46–49
15 Mervis J. Epidemiology. China's unique environment favors large intervention trials. Science, 1995, 270: 1149–1151
16 Sun Z T, Chu Y R. Multifactorial etiology and multifaceted prevention strategy of hepatocellular carcinoma. Cancer Detect Prev, 1989, 14: 285–289
17 WHO. Hepatitis B vaccines. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva: WHO, 2003
18 Chen D S. Toward elimination and eradication of hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25: 19–25
19 党如波, 张顺祥, 张卫东, 等. 中国新生儿乙肝疫苗免疫效果评估. 中国公共卫生, 2009, 25: 385–387
20 汪志国, 马福宝, 汤奋扬, 等. 江苏省儿童乙肝流行及疫苗接种状况调查. 中国公共卫生, 2009, 25: 483–485
21 CDC. Progress in hepatitis B prevention through Universal Infant Vaccination-China, 1997–2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2007, 56: 441–445
22 张吉凯, 罗耀星, 李建基, 等. 广东省新生儿接种乙型肝炎疫苗十年成本-效益分析. 华南预防医学, 2006, 32: 12–15
23 李荣成, 杨业进, 龚健, 等. 乙型肝炎疫苗接种预防乙型肝炎和肝癌效果. 中华流行病学杂志, 2004, 25: 385–387
24 Chen J G, Zhu J, Parkin D M, et al. Trends in the incidence of cancer in Qidong, China, 1978–2002. Int J Cancer, 2006, 119: 1447–1454
25 朱源荣, 孙宗棠. 启东乙型肝炎疫苗长期保护效果的研究. 中国肿瘤, 1996, 5: 16–17
26 龚晓红, 王福珍, 李辉, 等. 北京市儿童乙型肝炎疫苗接种 12 年后免疫效果观察. 中华预防医学杂志, 2005, 9: 265–268
27 王海明, 徐永范, 冯伟, 等. 1991–2007 年浙江省奉化市新生儿普种乙型病毒性肝炎疫苗 17 年预防效果评估. 疾病监测, 2010, 25: 275–278
28 翟祥军, 汪华, 朱凤才, 等. 江苏省农村地区儿童乙型肝炎免疫效果及其影响因素研究. 中华流行病学杂志, 2007, 28: 322–325
29 倪正平, 朱源荣, 陆建华, 等. 乙肝疫苗对新生儿的长期免疫效果观察. 天津医药, 1996, 24: 658–660
30 陆建华, 黄飞, 倪正平, 等. 新生儿乙肝疫苗长期免疫后抗-HBs 动态观察. 临床肝胆病杂志, 1998, 14: 110–111
31 颜天强, 王继杰. 新生儿乙型肝炎疫苗免疫接种对儿童乙型肝炎病毒感染流行率的影响. 中国计划免疫, 2002, 8: 65–68
32 李艳萍, 李荣成, 方孔雄, 等. 广西壮族自治区隆安县乙型肝炎疫苗全程接种后的免疫记忆研究. 中华流行病学杂志, 2007, 28: 319–321
33 Zhu C L, Liu P, Chen T, et al. Presence of immune memory and immunity to hepatitis B virus in adults after neonatal hepatitis B vaccination. Vaccine, 2011, 29: 7835–7841
34 邓新清, 徐志一, 欧阳佩英, 等. 母亲血清乙型肝炎表面抗原、e 抗原滴度与新生儿接种乙型肝炎疫苗免疫失败的关系. 中华传染病杂志, 2000, 18: 232–235

35 Jan C F, Huang K C, Chien Y C, et al. Determination of immune memory to hepatitis B vaccination through early booster response in college students. Hepatology, 2010, 51: 1547–1554
36 张海艳, 崔玲玲, 马立宪. 北京市东城区 423 名儿童乙肝疫苗免后血清学调查. 疾病监测, 2005, 20: 65–67
37 梁争论, 李和民, 庄辉. 乙型肝炎疫苗免疫效果影响因素和加强免疫策略研究. 中华流行病学杂志, 2007, 28: 313–314
38 Hall A J. Boosters for hepatitis B vaccination? Need for an evidence-based policy. Hepatology, 2010, 51: 1485–1486
39 李志群, 王鸣, 许建雄, 等. 广州市不同地区 10 岁以下儿童乙型肝炎疫苗免疫效果评价. 中国生物制品学杂志, 2008, 21: 235–236
40 庄辉. 加强对新生儿以外人群乙型肝炎疫苗免疫. 中华流行病学杂志, 2004, 25: 376
41 李艳婷, 任宏, 张爱香, 等. 乙肝疫苗免疫人群乙肝病毒感染和发病状况研究. 中华疾病控制杂志, 2010, 14: 857–859
42 陈陶阳, 金晏, 朱宇, 等. 乙肝疫苗母-婴阻断失败者病毒全基因变异分析. 中华微生物学和免疫学杂志, 2009, 29: 538–543
43 陈陶阳, 倪正平, 朱源荣, 等. 阻断乙肝母婴传播与 HBV DNA 载量的关系. 中国当代医药, 2010, 17: 50–51
44 徐陈槐, 黄晓燕, 刘克州, 等. 乙型肝炎疫苗母婴阻断失败与乙型肝炎病毒 S 基因变异. 中华传染病杂志, 2002, 20: 33–36
45 李娜, 张吉林. 乙型肝炎疫苗接种应答特征的研究进展. 中国实验诊断学, 2010, 14: 150–153
46 张文增. 乙型肝炎疫苗母婴阻断失败机制研究进展. 现代预防医学, 2010, 37: 560–562
47 Xu L, Wei Y, Chen T, et al. Occult HBV infection in anti-HBs-positive young adults after neonatal HB vaccination. Vaccine, 2010, 28: 5986–5992
48 金晏, 朱宇, 陈陶阳, 等. 江苏省启东市乙型肝炎病毒基因型与肝癌及核心启动子突变的关系. 中华肝脏病杂志, 2010, 18: 511–515
49 Osiowy C. Detection of HBsAg mutants. J Med Virol, 2006, 78: S48–S51
50 刘志平, 江寿平. 乙型肝炎病毒的表面抗原(HBsAg)蛋白分子部分片段的三级结构预测. 科学通报, 1986, 31: 62–66
51 任玉林, 张宇, 邱立鹏, 等. 新型 HLA-A2 限制的 B, C 型 HBV 特异性 CTL 表位筛选及鉴定. 科学通报, 2010, 55: 2915–2924
52 Pontisso P, Petit M, Bankowski M J, et al. Human liver plasma membranes contain receptors for the hepatitis B virus pre-S1 region and, via polymerized human serum albumin, for the pre-S2 region. J Virol, 1989, 63: 1981–1988
53 Neurath A R, Jameson B A, Huima T. Hepatitis B virus proteins eliciting protective immunity. Microbiol Sci, 1987, 4: 45–51
54 Milich D R. T- and B-cell recognition of hepatitis B viral antigens. Immunol Today, 1988, 9: 380–386
55 付海军, 李荣成, 马景臣, 等. 接种乙型肝炎疫苗后 HBsAg 携带者病毒基因 S 区“a”决定簇变异. 中华传染病杂志, 2002, 20: 17–20
56 陆建华, 倪正平, 黄飞, 等. 新生儿接种乙肝疫苗后出现抗-HBc 的意义. 世界感染杂志, 2001, 1: 282, 250
57 刘蓬勃, 梁争论, 乌正赉, 等. 单项乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)阳性意义的研究. 中国公共卫生, 1998, 14: 515–516
58 Sanchez-Quijano A, Jauregui J I, Leal M, et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. J Hepatol, 1993, 17: 288–293
59 Reesink H W, Engelfriet C P, Henn G, et al. Occult hepatitis B infection in blood donors. Vox Sang, 2008, 94: 153–166

Protective efficacy against chronic hepatitis B virus infection after neonatal hepatitis B vaccination in China: A summary

YAO HongYu[1,2], CHEN TaoYang[1], QU ChunFeng[2] & LU LingLing[1]

[1] *Qidong Liver Cancer Institute, Qidong 226200, China;*
[2] *State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China*

Transmission of hepatitis B virus (HBV) during the perinatal period and in young children has been effectively prevented in recent years, with increased rates of coverage and timely immunization of hepatitis B vaccine to neonates in mainland China. Prevalence of HBV surface antigen (HBsAg) and chronic HBV infection in children have decreased both in rural and urban areas. The incidence of hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma has also been reduced in children and young people. The effects of immunoprotection against HBV infection were found to last for at least 20 years. The presence of immune memory was associated with titers of antibody to HBV surface antigen (anti-HBs) in young children vaccinated at an early age. Results from our recent clinical investigation suggest that a universal booster immunization is not necessary for children and teenagers after neonatal vaccination. In this review, issues arising from representative vaccination–coverage areas, including Qidong, Jiangsu Province, are also discussed. These include immunoprophylaxis failure against vertical transmission, low or no response to the vaccines, isolated anti-HBc positivity, occult HBV infection after vaccination, and the effects of vaccination on HBV genotype and mutation.

neonatal hepatitis B vaccination, immunoprotection, immune memory, booster immunization

doi: 10.1360/972012-314