

特异性免疫治疗母婴传播所致慢性乙型肝炎23例

郑鹏远, 娄海山, 王永红, 唐芙爱, 白蓉, 司方明, 白经修, 琚新

■背景资料

母婴传播所致的慢乙肝是我国慢乙肝治疗中的重点、难点, 特别是一个家庭中多成员患病, 经济和心理负担较重, 应给予积极关切, 利用HBsAg冲击致敏的树突状细胞, 联合乙肝免疫球蛋白治疗母婴传播所致慢乙肝国内未见报道, 对其中HBeAg(+)者疗效较好, 且应答反应持久, 是一种适合我国国情的疗法。

郑鹏远, 唐芙爱, 司方明, 白经修, 郑州大学第二附属医院消化科 河南省郑州市 450014
娄海山, 王永红, 琚新, 许昌市人民医院感染科 河南省许昌市 461000
白蓉, 郑州大学第五附属医院内科 河南省郑州市 450052
河南省卫生厅医学创新人才工程项目, No. 2004-45
河南省科技厅科技攻关项目, No. 0324410006
通讯作者: 郑鹏远, 450014, 河南省郑州市经八路2号, 郑州大学第二附属医院消化科. medp7123@yahoo.com
电话: 0371-65261035
收稿日期: 2006-04-28 接受日期: 2006-05-17

Potential effect of specific immunotherapy on chronic hepatitis B of vertical maternal-fetal transmission: an analysis of 23 cases

Peng-Yuan Zheng, Hai-Shan Lou, Yong-Hong Wang, Fu-Ai Tang, Rong Bai, Fang-Ming Si, Jing-Xiu Bai, Xin Ju

Peng-Yuan Zheng, Fu-Ai Tang, Fang-Ming Si, Jing-Xiu Bai, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China
Hai-Shan Lou, Yong-Hong Wang, Xin Ju, Department of Infectious Diseases, Xuchang People's Hospital, Xuchang 461000, Henan Province, China
Rong Bai, Department of Internal Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China
Supported by Medical Innovation Talent Program of Health Department, Henan Province, No. 2004-45, and the Key Item of Science and Technology Department of Henan Province, No. 0324410006
Correspondence to: Peng-Yuan Zheng, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 2 Jingba Road, Zhengzhou 450014, Henan Province, China. medp7123@yahoo.com
Received: 2006-04-28 Accepted: 2006-05-17

Abstract

AIM: To study the efficacy of specific immunotherapy in the treatment of patients with chronic hepatitis B (CHB) of vertical maternal-fetal transmission.

METHODS: HBsAg vaccine-loaded dendritic cells (DC, 10^6) and HBIg (200 U) were injected respectively into 23 patients with CHB of vertical transmission. Six months were considered as one course, and there were two courses in total.

At the end of treatment, liver function, HBV DNA level and HBV markers in the patients were measured.

RESULTS: Of the 9 patients with HBeAg(+) CHB, 1 case showed a complete response, and 7 showed partial responses. Of the 4 patients with HBeAg(-) CHB, partial responses occurred in 2 cases. No responses were observed in the 5 chronic HBV carriers. Of the 5 inactive HBsAg carriers, 1 case showed a complete response, while the rest showed no responses.

CONCLUSION: The specific immunotherapy is effective in the treatment of CHB transmitted from the mothers.

Key Words: Chronic hepatitis B; Dendritic cells; Hepatitis B immunoglobulin; Immunotherapy

Zheng PY, Lou HS, Wang YH, Tang FA, Bai R, Si FM, Bai JX, Ju X. Potential effect of specific immunotherapy on chronic hepatitis B of vertical maternal-fetal transmission: an analysis of 23 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(18):1824-1827

摘要

目的: 观察特异性免疫疗法对母婴传播所致慢性乙型肝炎的疗效。

方法: 母婴传播的慢乙肝患者23例每月1次注射乙肝表面抗原负载的树突状细胞 10^6 , 乙肝免疫球蛋白200 U。6次为1疗程, 共2个疗程。疗程结束后6, 12mo复查肝功能, 乙肝标志, HBV-DNA定量(PCR法)。

结果: 在HBeAg阳性慢乙肝9例中有1例治疗后显示完全应答, 7例显示部分应答。HBeAg阴性慢乙肝4例中有2例出现部分应答。HBV携带者5例未见应答。非活动性HBsAg携带者5例中有1例显示完全应答, 其余4例未应答。

结论: 特异性免疫疗法对母婴传播所致慢乙肝有一定疗效。

关键词: 慢性乙型肝炎; 树突状细胞; 乙肝免疫球蛋白

白; 免疫疗法

郑鹏远, 娄海山, 王永红, 唐芙蓉, 白蓉, 司方明, 白经修, 璐新. 特异性免疫治疗母婴传播所致慢性乙型肝炎23例. 世界华人消化杂志 2006;14(18):1824-1827

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1824.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)所致慢性乙型肝炎(CHB)是世界范围的人类健康问题, 母婴传播是其慢性感染的主要途径之一. 我国CHB患者约30%-50%为母婴传播所致^[1], 因母婴传播而感染HBV的家庭, 父母及孩子的心理负担都较重, 日后肝硬化、肝癌的高发率时刻威胁着他们, 故这部分患者迫切要求治疗, 而目前所用的抗病毒药物如干扰素, 其疗效有限, 不良反应较大; 核苷类似物虽然抗病毒作用强而快, 但疗程难以确定, 长期治疗均可产生耐药突变, 在治疗过程中引起ALT和HBV DNA的突破(breakthrough)致使病情恶化^[2]. 以及长期用药费用较高, 皆严重影响了抗病毒药物及时广泛合理应用. 故探索新的治疗方法仍是当务之急. 慢乙肝免疫学发病机制的深入研究, 为CHB治疗带来了新的方法. 已知机体对HBV形成免疫耐受是HBV持续感染的主要原因. CHB患者树突状细胞(DC)功能低下^[3-4], 导致机体内T、B淋巴细胞呈耐受状态, 故如何打破免疫耐受状态, 诱导有效的机体免疫, 抑制并清除HBV是CHB免疫治疗的关键^[5]. 部分HBV患者接种含HBsAg或其他HBV相关蛋白后可检测到特异性的细胞免疫反应, 并有一定的抗病毒作用^[6-7]. 汪晓莺 *et al*^[8]以HBsAg疫苗冲击DC可使DC成熟度升高, MHC分子、共刺激分子表达增加, 免疫功能增强. 我们利用HBsAg疫苗负载的DC, 联合乙肝免疫球蛋白应用于母婴传播的CHB患者共23例, 结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 按慢性乙型肝炎防治指南(中华医学会肝病学会, 感染病学分会联合修订)^[9]和病毒性肝炎防治方案(中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会联合修订, 2000-09西安)为标准, 选择可能为母婴传播的CHB患者23(男16, 女7)例. 年龄15-41岁, 病程15-41 a. 其中HBeAg(+)CHB 9(男8, 女1)例, 年龄18-30岁, 血清乙肝标志物皆为HBsAg, HBeAg, 抗HBc 3项阳性, HBV DNA $>10^8$ - $<10^{12}$ 拷贝/L, ALT

2000-10 002 nkat/L. HBeAg(-)CHB 4(男4)例, 年龄18-41岁, 血清乙肝标志物皆为HBsAg, 抗HBe, 抗HBc 3项阳性, HBV DNA $>10^6$ - $<10^{12}$ 拷贝/L. ALT在正常834-2000 nkat/L之间. 慢性HBV携带者5(男3, 女2)例, 年龄15-32岁, 血清乙肝标志物HBsAg, HBeAg, 抗HBc 3项阳性者3例, HBsAg, 抗HBe, 抗HBc 3项阳性者2例, HBV DNA $>10^6$ - $<10^{12}$ 拷贝/L, 肝功能正常1 a以上. 非活动性HBsAg携带者5(女4, 男1)例, 年龄17-30岁, 血清乙肝标志物皆为HBsAg, 抗HBe, 抗HBc 3项阳性, HBV DNA阴性, 肝功能正常1 a以上.

1.2 方法 评定CHB患者为母婴传播的标准是(1)患者母亲为慢乙肝患者, 或为HBV DNA阳性的肝癌患者; (2)患者无手术史及输血史; (3)病程与年龄相当; (4)发现患病时的年龄小于6岁, 多于入幼儿园或小学体检时发现; (5)同胞兄弟姐妹中有乙肝患者(为参考项). 每患者每次sc HBsAg疫苗(含preS₁) 86 μ g冲击致敏的树突状细胞 10^6 , 乙肝免疫球蛋白200 IU, im, 每月1次, 6次为1疗程, 共2个疗程. 每个疗程结束后及结束后6、12 mo复查乙肝表面标志, 肝功能及HBV DNA定量(PCR法).

2 结果

在HBeAg(+)CHB 9例中, 4/9 DNA阴转, 4/9 DNA降低, 4/9发生HBeAg/抗HBe转换, 3/9肝功能复常, 1/9 ALT升高. 治疗结束时应答(包括单项应答)8/9, 治疗结束后12 mo疗效维持不变. 于治疗1 a后再检测完全应答1/9, 部分应答7/9, 1/9无应答. 在4例HBeAg(-)CHB患者中治疗结束时2/4 ALT复常, 结束1 a后之肝功能维持正常, 即为部分应答, 另2/4无应答.

慢性HBV携带者5例在治疗期间及治疗结束, 以及结束治疗后1 a随访中乙肝五项和HBV DNA检测未见明显改变. 非活动性HBsAg携带者5例中1例由治疗前HBsAg(+), 抗HBe(+), 抗HBc(+), 经12 mo的治疗后未见改变, 但结束治疗1 a后乙肝标志全部阴转. 另1例, 抗HBe于治疗结束时阴转. 根据“慢性乙型肝炎防治指南”中的抗病毒治疗应答标准^[9]统计列于表1.

3 讨论

免疫耐受是慢乙肝形成的机制, 在围产期和婴儿期感染HBV者中, 分别有90%和25%-30%发展为慢性感染, 至40-50岁约60%发生肝硬化. 而母婴传播途径中除父母种系传播外, 妊娠期宫

表 1 母婴传播慢乙肝患者23例治疗后应答情况

诊断	n	单项应答			时间顺序应答				联合应答(治疗结束1 a后)		
		病毒学	血清学	生化学	早期	治疗结束时	持久	维持	复发	完全	部分
HBsAg(+)慢乙肝	9	8	4	5		8	8		1	7	1
HBsAg(-)慢乙肝	4			2		2	2			2	2
慢性HBV携带者	5										5
非活动性HBsAg携带者	5		1				1		1 ¹		4 ²

¹女, 20岁, 治疗结束1 a后乙肝标志全部阴性, ²其中1例女, 23岁, 治疗结束后抗HBe阴转, 呈HBsAg, 抗HBe二项阳性. 但“指南”中未有抗HBe阴转为应答指标, 故仍列入无应答项.

内经感染HBV的母血和胎盘滋养层细胞皆可有机会感染胎儿. 分娩时含有HBV的母血及产道分泌物也可使胎儿感染HBV, 婴幼儿喂养过程中与母体密切接触也是造成HBV水平传播的常见原因. 此外婴幼儿免疫系统发育不成熟, 功能不健全, 无能力及时清除感染的HBV, 如此长期的HBV抗原刺激导致免疫耐受形成. 由此可知母婴传播所引起的CHB患者预后较差, 家庭成员中多人患病, 心理负担较重, 治疗要求最迫切, 尽可能为这类患者解除痛苦是医务工作者的当务之急.

我们采用特异性免疫疗法对23例母婴传播所致CHB患者的治疗结果显示: 处于免疫激活状态的HBeAg(+)CHB患者经治疗后8/9 (88.8%)显示应答, 4/9 (44.4%)发生HBeAg/抗HBe血清学转换, 达到治疗终点^[10]. 5/9例有乏力, 纳差, 食欲不振, 消化不良, 腹胀, 易感冒等症状于治疗过程中逐渐消失. 说明该疗法对母婴传播的HBeAg(+)CHB有较好的治疗作用(短期目标). 在HBeAg(-)CHB中仅2/4 (50%)显示ALT恢复正常. 而处于免疫耐受状态的携带者中, 仅1/10 (10.0%)显示应答. 故从疗效分析可以看出HBsAg疫苗冲击致敏的DC, 联合乙肝免疫球蛋白可用于母婴传播所致CHB的治疗, 尤其适用于HBeAg(+)者. 推测其机制可能是在主动免疫刺激条件下DC数量增加, DC表面分子如CD1a、CD80、CD83、HLA-DR表达增加, DC成熟度增加, IFN, IL-2等水平升高, 提高了DC的抗原呈递功能, 特异性激活CD8⁺T细胞, 诱导HBsAg特异的CTL反应以清除HBV及表达HBsAg抗原的感染了HBV的肝细胞^[11-12]. 联合应用乙肝免疫球蛋白可中和循环中HBV, 通过抗原呈递细胞, 增加对HBsAg的内吞数量, 增强HBsAg特异性CTL克隆的增殖反应, 有利于HBV的清除^[13-14].

有1例非活动性HBsAg携带者(女, 20岁)经

2个疗程治疗后1 a乙肝标志全部呈阴性, 未出现抗HBs. 这可能是机体免疫功能增强或由于乙肝免疫球蛋白的应用, 增加了Th1型细胞分化, 促进体内IFN、IL-12分泌, 有效清除HBV后使HBsAg阴性^[15], 确切机制尚需进一步探讨.

总之, 该疗法从提高母婴传播所致CHB患者的免疫功能为出发点, 有效提高了机体的免疫功能, 对HBeAg(+)CHB患者有较好疗效. 由于该方法使用简便, 费用低廉, 无明显毒副作用, 只需每月注射一次, 适合广大农村及城镇社区应用, 是一种有前景的CHB治疗方法. 但随着CHB新的抗病毒药物不断开发, 从提高机体免疫功能入手, 旨在打破免疫耐受的免疫调节治疗也应更深入更广泛的展开. 特别是结合肝穿组织病理学, 分子生物学方法的研究更亟待深入^[16-17].

4 参考文献

- 1 朱启镛. 重视乙型肝炎病毒母婴传播的阻断. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 199-200
- 2 斯崇文. 对当前慢性乙型肝炎抗病毒治疗的想法. 中华传染病杂志 2005; 23: 73-74
- 3 Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, Ferencik S, Frilling A, Grosse-Wilde H, Broelsch CE, Gerken G. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response *in vitro*: mechanisms for viral immune escape. *Immunology* 2003; 109: 487-495
- 4 Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev* 2002; 82: 97-130
- 5 俞海俐, 施光峰. 乙型肝炎的慢性化和慢性乙型肝炎的免疫学治疗. 中华传染病杂志 2004; 22: 142-144
- 6 郑佳. 乙型肝炎疫苗的应用进展. 中国计划免疫 2005; 11: 155-158
- 7 Dahmen A, Herzog-Hauff S, Bocher WO, Galle PR, Lohr HF. Clinical and immunological efficacy of intradermal vaccine plus lamivudine with or without interleukin-2 in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002; 66: 452-460
- 8 汪晓莺, 孙晓雷, 汤伟, 孙伟红, 苏丽, 张学光. HBsAg体外冲击的慢性乙肝患者树突状细胞的生物学特性及其对HBV特异性CTL的诱导作用. 中国免疫学杂志 2003; 19: 850-853

- 9 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 881-891
- 10 任红. 中国慢性乙型肝炎治疗策略——2004年全国乙型肝炎治疗策略专家峰会纪要. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 326-328
- 11 刘惠萍, 郑曲波, 祖萍, 张宜俊, 汪恩浩, 曾滢. 高剂量乙型肝炎疫苗对体内血树突状细胞的影响. 上海免疫学杂志 2003; 23: 351-356
- 12 曲建慧, 张玲霞, 成军, 辛绍杰. 乙型肝炎治疗的新靶点与新方法. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1663-1666
- 13 Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; 32: 1189-1195
- 14 刘崇柏, 苏崇鳌. 对乙型肝炎免疫球蛋白阻断母婴围产期传播的浅见. 中国计划免疫 2006; 12: 148-150
- 15 Akbar SM, Furukawa S, Hasebe A, Horiike N, Michitaka K, Onji M. Production and efficacy of a dendritic cell-based therapeutic vaccine for murine chronic hepatitis B virus carrierer. *Int J Mol Med* 2004; 14: 295-299
- 16 裘海山, 白经修, 司方明, 刘岩, 徐建强, 李俊红, 范毅凯, 熊灵军, 段芳龄. 树突状细胞疫苗治疗慢性乙型肝炎的临床观察. 中华传染病杂志 2005; 23: 203-204
- 17 姚希贤, 崔东来. 进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1645-1649

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2006年第十二届华北区消化学术会议征文通知

本刊讯 为了进一步推动华北地区(北京、天津、河北、山西和内蒙)的消化学术交流与发展、帮助广大消化专业工作者全面了解国内外消化基础和临床研究进展, 提高消化疾病诊治和研究水平. 第十二届华北地区消化学术会议, 将于2006-10-27/29在河北省石家庄举办. 会议由北京、天津、河北、山西和内蒙医学会消化病学分会联合主办, 河北省医学会消化病学分会承办. 本次会议将就近年来国内外消化领域的研究进展、诊断和治疗方面的新技术、新方法进行广泛的学术交流, 大会将邀请国内著名消化病学专家作专题学术报告. 欢迎消化界各位专家和同仁积极投稿参会, 参会者可获得国家级 I 类继续教育学分.

1 征文内容

会议征集的论文内容包括: (1)消化系统疾病流行病学、发病机制、诊断和治疗的研究进展; (2)消化系统肿瘤的发病机制、诊断和治疗以及预防的进展; (3)消化内镜的应用现状及内镜下诊断和治疗的表演; (4)慢性肝病及肝癌近年来的发病情况治疗研究进展; (5)当前医源性疾病在消化疾病方面的表现与现状; (6)消化疾病在当前临床研究中热点、难点, 需要解决的问题.

2 征稿要求

来稿要求是未在国内外刊物上公开发表过的论文, 800字摘要一份, 摘要应包括: 目的、材料和方法、结果和结论4个部分. 来稿一律使用A4纸打印、WORD格式, 并附软盘或发电子邮件至: huabeixiaohua@yahoo.com.cn.

截稿日期: 2006-08-30, 以当地邮戳为准. 请务必在信封右上角注明“华北区消化会议”字样.

会议地址: 河北医科大学第二医院图书馆楼三楼会议室.

联系人: 河北省医学会学术会务部(邮政编码050011) 徐辉 电话: 0311-85988457; 河北医科大学第二医院(邮政编码050000)蒋树林 电话: 0311-87222301; 0311-87222951.