

慢乙肝母婴传播阻断和治疗策略的建议

郑鹏远, 唐芙爱, 卢高峰, 白经修

郑鹏远, 唐芙爱, 卢高峰, 白经修, 郑州大学第二附属医院消化科 河南省郑州市 450014
郑鹏远, 郑州大学第二附属医院消化科教授, 博士生导师, 主要从事幽门螺杆菌及慢乙肝研究。
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: 2006-10-18 接受日期: 2006-11-16

Prevention of vertical transmission and treatment of chronic hepatitis B

Peng-Yuan Zheng, Fu-Ai Tang, Gao-Feng Lu, Jing-Xiu Bai

Peng-Yuan Zheng, Fu-Ai Tang, Gao-Feng Lu, Jing-Xiu Bai, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China
Supported by the Innovation Talent Project from Health Department of He'nan Province, No. 2004-45, and the Key Item from Science and Technology Department of He'nan Province, No. 0324410006
Correspondence to: Peng-Yuan Zheng, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China. medp7123@yahoo.com
Received: 2006-10-18 Accepted: 2006-11-16

Abstract

Vertical transmission is the main path of hepatitis B virus (HBV) infection in patients with chronic hepatitis B (CHB). According to the development history of embryo and the possible mechanism of vertical transmission, it's supposed that the effective method to prevent vertical transmission should be immunoprophylaxis in both mother and baby. Pregnant woman with positive HBsAg should receive monthly injection of 200 IU hepatitis B immunoglobulin (HBIG, or 400 IU once if HBV DNA is positive) from the 16th week after pregnancy (at from the 20th week). The newborn child should receive combined immunization (active/passive), namely injection of 200 IU HBIG within 24 hours (better within 6 hours) after birth, and one more repeat after 2 weeks. HBV vaccination should be carried out at the same time in order to acquire

the best protection result. The treatment of CHB mainly depends on antiviral therapy, and systemic immunization may also contribute to the efficacy of antiviral drugs. A simple classification method of CHB was suggested according to serum HBV DNA level in this article, which could be easily used in clinical practice.

Key Words: Chronic hepatitis B; Vertical transmission; Immunotherapy

Zheng PY, Tang FA, Lu GF, Bai JX. Prevention of vertical transmission and treatment of chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(1):1-6

摘要

慢性乙型肝炎患者感染HBV的主要途径为母婴传播, 根据胎儿发育史, 从分析母婴传播的可能机制入手, 提出阻断母婴传播的措施应当是母婴共同进行免疫预防, 即HBsAg(+)孕妇应从妊娠第16周开始, 最迟不应晚于20 wk, 应进行每月1次的乙肝免疫球蛋白200 IU肌注(若HBV DNA阳性也可以用400 IU/次), 直至分娩; 娩出的新生儿应进行主动-被动联合免疫, 即娩出24 h(最好6 h)内注射乙肝免疫球蛋白200 IU, 2 wk后再重复一次, 并同时接种疫苗, 以期得到最佳保护效果。慢性乙型肝炎治疗以抗病毒为主, 同时兼顾提高机体免疫的疗法, 并提出以HBV DNA定量为基础的慢乙肝简单分类方法, 便于推广应用。

关键词: 慢性乙型肝炎; 母婴传播; 免疫治疗

郑鹏远, 唐芙爱, 卢高峰, 白经修. 慢乙肝母婴传播阻断和治疗策略的建议. 世界华人消化杂志 2007;15(1):1-6
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎病毒感染的自然病程漫长, 可持续30-50 a, 并多在青壮年时期发病, 是我国常见慢性传染病之一。人感染乙型肝炎病毒后, 病毒持续6 mo仍未被清除称为慢性HBV感染。慢性HBV感染者约有30%-50%是通过母婴传播形成

■背景资料

慢性乙型肝炎(CHB)患者感染HBV的主要途径是母婴传播, 故阻断母婴传播是预防CHB的重要环节。对CHB治疗目前多以抗病毒药物为主, 由于这类药物需长期应用, 给患者造成较大经济负担, 且病毒耐药株的出现又使患者不愿意使用, 故提高阻断母婴传播效率预防CHB较为理想。

■应用要点

本文从胎儿发育及宫内感染不同时期相结合分析HBV长期携带者的不同情况,依其产生机制,提出可行的阻断方案,并提出在CHB治疗中要兼顾到免疫治疗的作用,更深入细致地研究、完善免疫治疗方案,以指导临床采用更加合理的措施防治CHB。

的,感染时年龄越小,成为慢性携带者的机率越高^[1],因此采取阻断母婴传播的有效措施对慢性乙型肝炎的控制有重要意义。

1 HBV母婴传播阻断的策略分析

HBV感染的自然史一般可分为3个时期,即免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低复制期^[2-3]。母婴传播是慢性乙肝病毒感染的主要途径,我国的HBV携带者30%-50%是母婴传播形成的^[4],这包括种系传播和宫内传播^[5]。种系传播为带有HBV DNA的生殖细胞(HBV DNA可穿过透明带和卵膜,进入卵母细胞并整合到染色体上^[6]。正常人的活精子捕获的外源性HBV DNA,主要存在于精子头的膜部和核心部中,与乙肝患者精子内HBV DNA分布位置一致,感染HBV DNA的精子仍可穿过透明带,顺利完成受精过程)。随受精卵的分裂而不断分裂增殖,将HBV直接传给胎儿^[7-11]。胚胎学研究认为妊娠第7周造血干细胞自卵黄囊迁移至肝脏,开始B细胞发育,后又迁移至骨髓,至18 wk后B细胞就由骨髓产生,直至终生。胚胎8-9 wk就有B细胞离开骨髓进入发育中的淋巴结。而T细胞的干细胞自妊娠8 wk从肝、脾、骨髓随血流进入胸腺,至11-12 wk胸腺小叶结构及皮、髓质分界开始明显,胸腺内有大量干细胞,其迅速分裂增殖逐渐发育成熟,成为有功能的T细胞。胸腺内95%以上T细胞由于对自身抗原的免疫性克隆清除作用而死亡,仅少量成熟T细胞向胸腺髓质移动而后离开胸腺进入次级淋巴管,20 wk胸腺发育成熟。免疫耐受性诱导从第10周T细胞发育开始,16-18 wk完成^[12-13]。此时免疫细胞唯一可接触到的抗原为自身抗原,也包括了随生殖细胞而带来的HBV DNA的表达产物(若HBV DNA不表达则可能随着细胞分裂逐渐被清除)。据此可以推断,种系传播而感染HBV的新生儿免疫细胞由于经过与自身抗原结合、激活而发生凋亡过程,对HBV DNA的表达产物也不能识别而获得耐受性,其出生时血清学检查应为HBV DNA阳性、HBsAg阳性、HBeAg阳性(或阴性),抗HBe和抗HBc则由于免疫细胞无法识别产生免疫应答而呈阴性。故也就不会引起肝细胞损害,肝功能检测正常,肝组织学检查正常,成为慢性HBV携带者^[2]。这类患者不需治疗,但若HBV DNA过度增殖,可给与核苷类似物治疗,抑制其HBV DNA合成,减少体内HBV数量。

宫内传播包括血源性和细胞源性传播,其

机制为:(1)先兆早产引起胎盘微血管破裂,致含HBV的母血进入胎儿血循环^[14];(2)HBV经胎盘细胞表面的CD16介导进入胎盘细胞,感染了胎盘组织的HBV,随妊娠时间延长,HBV逐层“细胞转移”,渐接近胎儿,孕中晚期滋养层变薄,绒毛-血管膜通透性升高,HBV更易突破胎盘屏障,感染胎儿,故越接近分娩、母婴传播率越高^[15-18];(3)母血中感染HBV的PBMC也可穿透胎盘屏障感染胎儿^[19-22],这可以解释母亲血清HBV DNA阴性的新生儿却能发生宫内感染,甚至仅表现为PBMC中HBV DNA(+)的现象;(4)分娩时由外伤或HBV感染的产道分泌物、羊水等感染胎儿^[23-25]。产程中感染的胎儿,出生时血清学HBV检测可以为阴性,但2-4 mo后可发展为HBsAg(+);从孕早期至足月分娩,胎盘感染胎儿有逐渐增加趋势,HBV经胎盘感染胎儿的时间示胎肝组织中HBV DNA存在,大约在孕28 wk以后,但也有少数在孕早期HBV已感染蜕膜细胞(24例HBsAg阳性,孕40-90 d的孕妇中有1例孕50 d蜕膜细胞受感染)。6例孕中期引产的胎盘中有1例胎盘(孕19 wk)蜕膜细胞、绒毛滋养层、绒毛间质细胞受感染,并且突破胎盘屏障的最后一道防线,即绒毛毛细血管内皮细胞,导致胎儿发生宫内感染,从而证实HBV经胎盘感染胎儿的时间可能发生在孕中期;而随着妊娠发展至孕晚期,由于滋养层逐渐变得很薄,形成绒毛-血管膜,使HBV更易突破胎盘屏障而感染胎儿,19例(孕38-43 wk)孕妇足月分娩时期胎盘绒毛毛细血管内皮细胞在分娩时已感染HBV,其中6例新生儿发生宫内感染,从而表明HBV经胎盘感染胎儿时间主要在孕晚期^[26]。据胚胎学分析妊娠18 wk后胎儿对病毒性感染才有可能反应,这是因为正常胎儿出生前不具备对付周围抗原的免疫反应,母体IgG自第18周开始通过胎盘,以保证胎儿被动获得抗体IgG,以防御来自妊娠母体的抗原攻击,这种抗体对胎儿接触非来自母体的抗原起不到防御作用。胎儿B细胞只能产生IgM,婴儿出生后3 mo才能合成IgG^[12],故自妊娠18 wk至新生儿出生3 mo内,由于其无法合成IgG,对HBV感染则不发生反应或反应很弱,导致免疫耐受。故经宫内传播而感染HBV的婴儿出生时血清学检查与种系传播而感染HBV的婴儿一样,为慢性HBV携带者。婴儿出生3 mo后,由于自己已有合成IgG能力,4 mo基本上可满足需要,2-3岁即可达成人水平。故对妊娠18 wk以后所感染的HBV(即孕中晚期感染的HBV),胎儿

在母体内不予应答,直至出生3 mo后才可开始产生应答.血清学检查HBV DNA(+)、HBsAg(+)、HBeAg(+)、抗HBe(+或-)、抗HBc(+),有了免疫应答就有了肝损害,依HBV量的多少,免疫应答水平的高低表现为转氨酶升高或正常,肝组织学检查正常或轻度异常,故对HBsAg(+)母亲所产婴儿,应争取在出生后4-6 mo时进行第二次血清学检查.二次检查皆为HBV DNA(+)、HBsAg(+)、HBeAg(+)、抗HBc(-)、抗HBe(-)者,可能是种系传播或孕18 wk前感染的HBV,由于经过自身抗原的阴性克隆清除,对体内存在的HBV无法识别,而形成真正的免疫耐受.这种患者多数体内HBV随细胞多次分裂已逐渐消除,或者存量很少.假如少数患者HBV DNA较高,则只能抗病毒治疗,利用免疫疗法是无效的,其处理同种系传播的患者.第一次血清学检查为HBV DNA(+)、HBsAg(+)、HBeAg(+)、抗HBc(-)、抗HBe(-),第二次检查时抗HBe或/和抗HBc(+)的患者,可见机体对HBV已发生免疫反应,可能是孕18 wk后至出生时感染了HBV即孕中晚期经宫内传播而感染的HBV,以后利用抗病毒治疗或免疫治疗都是有效的.这就为卫生工作者提出了一个建议,对HBsAg(+)母亲的婴儿在刚出生和出生后4-6 mo内进行二次HBV的血清学检查,以便为以后的治疗作准备(因3 mo龄时才具有合成IgG能力,故以推迟1 mo为宜).

1岁以内婴儿HBsAg阳性率为3%-4%,可能大部分为垂直传播.1-4岁幼儿HBsAg检出率为8%-12%,增长的部分来自水平传播.婴幼儿HBV水平传播是垂直传播的2倍,这主要是母子密切接触所致.其表现为出生时HBV DNA(-),4-6月龄检查时则HBV DNA(+),HBsAg(+),抗HBe(+或-),抗HBc(+),其发展情况同孕晚期以后感染HBV的婴儿,对抗病毒及免疫治疗皆有效果.由于HBV经胎盘感染胎儿的时间可能在孕中晚期,而孕早中期感染的HBV常易被清除,极少发生宫内感染^[26-27],尽管极少,但为了提高阻断母婴传播的有效率,免疫阻断选择时间应在16-18 wk,即从妊娠第4个月起,每月注射HBIg 3334-6668 nkat,最迟不能晚于20 wk(特别是有过劳、摔倒等使胎盘震动史者),以达到更高的新生儿保护率,这方面国内已有不少报道.乙肝疫苗接种阻断母婴传播安全有效,但仍有20%-30%的新生儿接种后未产生抗体,其原因可能是宫内感染,HBV变异,小儿免疫功能不健全.其中宫内感染是接种失败的主要原因^[28-29].

利用乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白进行免疫,母婴传播阻断的失败率也有25%,按每年约26万新生儿经此途径感染HBV计算,这对我国来讲仍是一个很大的数字(6-7万人).故对HBV DNA阳性孕妇在不影响胎儿发育的前提下,尽可能早的(16 wk)应用乙肝免疫球蛋白或/和乙肝疫苗联合免疫,最大限度的降低母血中HBV数量仍不失为一种暂时可行的办法^[30-31].但这方面的工作很少有人涉及,特别是对胎儿发育影响的研究还较少.

由于乙肝免疫球蛋白能迅速提供高浓度HBV抗体以中和病毒,如结合乙肝疫苗的主动免疫可对产程中、后期的HBV传播起到有效阻断作用^[32].因此应用乙肝疫苗及乙肝免疫球蛋白的主动-被动联合免疫是加强对HBV携带者的母亲所生婴儿保护的一项有效措施.美国、加拿大、日本、荷兰、澳洲等国家的一些免疫、卫生机构已推荐联合免疫,甚至作为常规免疫策略用于预防围产期HBV的母婴传播^[33].我国目前推荐的方法是:新生儿出生24 h以内(最好6 h以内)注射乙肝免疫球蛋白1667 nkat或200 nkat,2 wk后再重复一次.并在不同部位注射酵母乙肝疫苗10 μ g (CHO乙肝疫苗为20 μ g)^[34-35].联合免疫主要对HBsAg/HBeAg双阳性母亲的婴儿,而在HBV高流行区,亦有建议对所有HBsAg阳性母亲的婴儿均进行联合免疫.结果显示了较单用乙肝疫苗更好地保护效果,其可有效降低围产期HBV传播造成的慢性携带状态,推迟出生后感染的发生.我国上海、浙江等地已开始实施.主被动联合免疫也可用于阻断HBV父婴间的传播^[36].

尽管乙肝疫苗与乙肝免疫球蛋白联合免疫之应用对阻断母婴传播已获巨大成功,但仍有10%-15%免疫预防失败,因这种免疫仅对产道和产后HBV感染者有效,对宫内感染者无效.故学者们提出对HBsAg阳性孕妇使用乙肝免疫球蛋白,以提高母婴阻断率.其所用方法较多,目前较为流行的是从孕28 wk开始,每4 wk注射乙肝免疫球蛋白一次,每次3334 nkat,共3次^[21].从987例生于HBsAg阳性无症状母亲产前多次肌注乙肝球蛋白的新生儿中,注射组高危新生儿宫内感染率为5.7%,对照组为14.3%,显示出明显差异.经1 a随访32例宫内感染儿HBV标志转阴,可能与主被动联合免疫近期无效而远期转阴率高有关.母亲与新生儿共同联合阻断,使母婴传播阻断率达95%,这是目前最高的免疫保护

■同行评价

本文内容丰富,层次清晰,观点鲜明,贴近临床,对各层面的从事肝病临床和科研工作者都有较大参考意义.

措施^[37]。也有人从孕16, 20 wk开始应用乙肝免疫球蛋白的报道, 剂量为1667-3334-6668 nkat, 每月1次, 于分娩前1 mo每2 wk 1次, 等等。总之方法未统一^[38-42]。有皮疹、关节痛、恶心、中枢神经系统症状等不良反应, 但可用药物控制, 未见严重不良反应及影响胎儿发育的报道。故说明乙肝免疫球蛋白的应用还是安全的, 但仍须更多病例、更深入的研究。据我们分析, 应从16 wk开始应用乙肝免疫球蛋白为宜, 每月1次, 每次3334 nkat, 直至分娩^[43]。这是因为母体IgG从第18周可以通过胎盘, 以保证胎儿获得抗体, 且已有孕19 wk已发生宫内感染的报道, 故在考虑不影响胎儿发育的前提下, 以较早应用为佳。

然而, 有些学者考虑到乙肝免疫球蛋白为异体蛋白, 有抗原性, 可引起过敏反应, 特别是乙肝免疫球蛋白使用会加速HBsAg “a” 表位基因变异的原因(此变异可导致HBV基因型改变, 使目前所用HBsAg检测试剂失效, 影响目前乙肝疫苗预防效果, 导致乙肝大流行)。而不推荐HBV感染的孕妇使用乙肝免疫球蛋白^[44]。从文献报道分析, 这种S基因a抗原决定簇的变异是在长期高水平的免疫压力下, 诱导产生的逃逸突变, 与乙肝免疫球蛋白使用时间、剂量有关。停药后突变株能回复为野生株, 且突变株分泌有感染力病毒颗粒的能力明显低于野生株(仅为20%), 稳定性也下降, 不至于引起突变株流行。且阻断母婴传播所用乙肝免疫球蛋白的剂量远远低于肝移植者(166 700 nkat/次, 所用总剂量在肝移植术后第1, 2年为1 333 600-2 000 400 nkat/年), 故不必担心乙肝免疫球蛋白用于阻断母婴间HBV传播所带来的负面影响^[45]。

2 慢乙肝治疗策略分析

随着小儿的发育, 免疫系统功能日趋完善, 识别HBV能力增强, 出现免疫系统与HBV相互作用, 即进入免疫清除期, 表现为转氨酶升高, 肝脏病理学改变, 此期应以抗病毒治疗为主, 同时也可兼顾扶持机体免疫功能, 处理原则可参考“慢性乙型肝炎防治指南”。但对12岁以下, 特别是6岁以下儿童, 抗病毒治疗药物应用应慎重, 可试用拉米夫定^[3], 也可以应用免疫治疗^[46-47]。

经过免疫清除期后, HBV量明显减少, 转氨酶复常, 机体免疫功能占优势, 慢乙肝相对静止, 进入残留整合期。此期可不予治疗, 但应注意保护免疫功能, 必要时用些支持免疫功能的药物, 以保持机体免疫系统随时监视、清除HBV, 防

止CHB再发作。根据慢乙肝防治指南的意见, 对HBV携带者建议进行肝组织学检查是较理想的, 但实际操作中很难实施, 由于这部分患者HBV DNA(+), 对周围人有威胁, 包括发现的隐匿性CHB患者, 其心理负担较重, 应予合理治疗, 特别是免疫治疗还是可行的^[46]。而对非活动性HBsAg携带者不必治疗, 定期随访即可。

总之, 我们认为CHB治疗应从二方面入手: 一是抗病毒药物治疗, 有效杀灭抑制HBV, 另一方面通过免疫治疗提高机体对HBV的识别能力, 主要依靠机体自身免疫细胞杀灭抑制HBV, 在适当情况下二者应当兼顾, 不可片面强调一方。即要纠正目前治疗CHB主要靠抗病毒药物治疗, 而忽略免疫治疗这一倾向。故加强免疫治疗方法的更深入研究, 确是当务之急^[48-51]。

据此, 根据我国国情, 依据大多数农村及城镇社区的实际情况, 对CHB治疗中可进行简单分类如下: 依血清学HBV DNA(PCR法)定量分为(1)HBV DNA(-)者: 若ALT持续正常1 a以上, 则为非活动性HBsAg携带者, 嘱其注意身体保健, 防止免疫力低下, 定期追踪观察即可。若ALT异常, 大多可能是非病毒所致, 但应排除其他病毒所致的ALT升高, 可给予保肝降酶治疗, 维持ALT正常后, 复查HBV DNA仍为阴性, 即转变为非活动性HBsAg携带者; (2)HBV DNA(+)者: 若ALT \geq 1333.6 nkat/L, 则参考“指南”进行以首选干扰素为主的抗病毒治疗, 也可辅以免疫治疗以提高疗效。若ALT $<$ 1333.6 nkat/L可进行免疫治疗, 但也可以阿德福韦, 恩替卡韦作抗病毒治疗。若ALT正常1 a以上, 为慢性HBV携带者可进行免疫治疗或严密追踪观察不予治疗, 动员其肝穿, 依病理检查结果决定是否治疗。在CHB治疗过程中还应注意: 若DNA过高, 为防止应答反应过强引起重型肝炎, 可于免疫治疗前给与核苷类似物以部分抑制病毒, 使血清HBV DNA \leq 10⁹ copies/L再开始免疫治疗较为安全。对出现HBeAg(-)者, 有条件应进行HBV变异检测。若有变异配合恩替卡韦、阿德福韦等治疗较好。对有干扰素适应症者一定要首选干扰素正规治疗, 以减少肝癌发生。CHB患者每2 a做肝纤维化指标检测, 异常者进行抗纤维化治疗。对乙型肝炎肝硬化的处理参照“指南”中意见。

3 参考文献

- 1 吴君. 乙型肝炎病毒感染的综合性预防. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1135-1138
- 2 中华医学会肝病学会、感染病学会. 慢性乙型肝炎

- 炎防治指南. 中华肝病杂志 2005; 13: 881-891
- 3 拉米夫定临床应用专家组. 2004年拉米夫定临床应用专家共识. 中华肝病杂志 2004; 12: 425-428
- 4 韩国荣, 余敏敏, 沈玲, 唐引荣, 唐讯, 吴岷岷, 张小燕. 孕妇及婴儿联合免疫阻断乙型肝炎病毒宫内传播的临床研究. 中华围产医学杂志 2004; 7: 8-10
- 5 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 213
- 6 Huang TH, Zhang QJ, Xie QD, Zeng LP, Zeng XF. Presence and integration of HBV DNA in mouse oocytes. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2869-2873
- 7 罗祎, 姚珍薇. 乙型肝炎病毒垂直传播机制的研究进展. 中华肝病杂志 2006; 14: 638-640
- 8 苏桂栋, 苏建新, 王军. 乙型肝炎病毒父-婴传播途径的研究近况. 中国实用妇科与产科杂志 2003; 19: 568-569
- 9 Ali BA, Huang TH, Xie QD. Detection and expression of hepatitis B virus X gene in one and two-cell embryos from golden hamster oocytes in vitro fertilized with human spermatozoa carrying HBV DNA. *Mol Reprod Dev* 2005; 70: 30-36
- 10 叶峰, 李淑红, 陈天燕, 岳亚飞, 张树林. 乙型肝炎病毒在患者卵巢中的表达. 中华肝病杂志 2005; 13: 937-938
- 11 熊小芳, 黄天华, 谢东庆, 王晓梅, 陈桂兰. 精子携带的HBV DNA在小鼠早期胚胎中的复制与表达. 癌变·畸变·突变 2005; 17: 175-178
- 12 刘斌, 高英茂. 人体胚胎学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 536-554
- 13 何维. 医学免疫学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 177-187
- 14 Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 437-438
- 15 李铁钢, 王素萍, 李淑珍, 王效军, 冯永亮, 薛淑莲, 双洁玉, 渠轶群. HBsAg阳性孕妇胎盘HBV感染状况及危险因素. 中国公共卫生 2005; 21: 165-166
- 16 Xu DZ, Yan YP, Zou S, Choi BC, Wang S, Liu P, Bai G, Wang X, Shi M, Wang X. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 981-987
- 17 Wang Z, Zhang J, Yang H, Li X, Wen S, Guo Y, Sun J, Hou J. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *J Med Virol* 2003; 71: 360-366
- 18 崔恒春, 闫永平, 邵中军, 徐德忠, 门可, 徐剑秋, 李军. 免疫预防后HBeAg与HBV宫内感染分析. 中国公共卫生 2006; 22: 824-826
- 19 归巧娣, 岳亚飞, 李淑红, 张芬. 乙型肝炎表面抗原与乙型肝炎e抗原阴性孕妇乙型肝炎病毒宫内感染的研究. 中华妇产科杂志 2005; 40: 99-102
- 20 冯永亮, 王素萍, 史晓红, 王效军, 李铁钢. PBMC中HBV cccDNA与HBV宫内感染关系的研究. 现代预防医学 2005; 32: 192-194
- 21 韩晓兵, 岳亚飞, 白桂芹, 李淑红, 石紫云. 新生儿外周血单个核细胞乙型肝炎病毒DNA检测的临床意义. 中华儿科杂志 2005; 43: 434-437
- 22 王素萍, 李铁钢, 魏俊妮, 史晓红, 李淑珍, 冯永亮, 王效军. 乙型肝炎病毒宫内感染相关因素的研究. 中华妇产科杂志 2005; 40: 670-672
- 23 岳亚飞, 姜翔, 石磊, 黎丽芳, 洗宝水, 余幼莲, 陈广丰. 乙型肝炎病毒宫内感染机理的研究. 中华妇产科杂志 2004; 39: 224-226
- 24 魏俊妮, 王素萍, 冯丽萍, 双杰玉. HBsAg阳性孕妇细胞转运意义的研究. 中国公共卫生 2005; 21: 536-538
- 25 许红梅, 刘作义. 乙型肝炎病毒母婴传播及其阻断. 实用儿科临床杂志 2005; 20: 835-837
- 26 闫永平, 徐德忠, 王文亮, 刘斌, 刘志华, 门可, 张景霞, 徐剑秋. 胎盘乙型肝炎病毒感染与宫内传播的关系. 中华妇产科杂志 1999; 34: 392-395
- 27 马宁生, 朱敏, 应红华, 林益平. 孕妇产前进行免疫阻断与新生儿乙型肝炎基因疫苗免疫效果关系的研究. 中国实用儿科杂志 2006; 21: 29-31
- 28 常文辉, 徐德忠, 闫永平, 杜可军, 门可, 张景霞, 王敬军, 徐剑秋, 张恩娣, 刘晨, 孙凤梅. 乙型肝炎表面抗原阳性孕妇妊娠早期绒毛细胞乙型肝炎病毒感染状况的研究. 中华妇产科杂志 2005; 40: 376-379
- 29 朱启镛. 第二届阻断HBV母婴传播和乙型肝炎疫苗与临床应用学术会议纪要. 中华传染病杂志 2002; 20: 259-260
- 30 刘海英, 马玉燕, 崔保霞, 戴旻笙, 杨洁. 孕妇乙肝免疫球蛋白被动免疫阻断HBV母婴垂直传播作用机理的研究. 现代妇产科进展 2002; 11: 128-130
- 31 Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ, Li AM, Shi MF, Zou L. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1501-1503
- 32 Koyama T, Matsuda I, Sato S, Yoshizawa H. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatol Res* 2003; 26: 287-292
- 33 朱冰, 梁晓峰. 乙型肝炎免疫球蛋白与乙型肝炎疫苗联合免疫预防围产期乙型肝炎病毒传播. 中国计划免疫 2006; 12: 312-314
- 34 孙莲英, 庞志钊, 张文英, 江永珍, 余陶, 王俊明, 张勇, 刘崇柏. 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. 中国计划免疫 2006; 12: 262-263
- 35 朱启镛. 重视乙型肝炎病毒母婴传播的阻断. 中华肝病杂志 2003; 11: 199
- 36 杨静, 邵兴兰, 尤世刚. 乙肝免疫球蛋白阻断HBV父婴、母婴传播的观察. 现代预防医学 2006; 33: 806-813
- 37 朱启镛, 于广军, 吕晴, 俞蕙, 顾新焕, 张秀珍, 董左权. 阻断乙型肝炎病毒宫内传播的随机对照研究. 中华儿科杂志 2002; 40: 478-480
- 38 王海霞, 阴其玲, 万宝美. 不同方法注射乙肝免疫球蛋白阻断HBV宫内传播的研究. 现代预防医学 2006; 33: 145-146
- 39 岳亚飞, 李银姬, 张树林. 孕妇主动与被动联合免疫预防乙型肝炎病毒宫内感染的临床研究. 中华围产医学杂志 2000; 3: 3-5
- 40 肖小敏, 何明娇, 肖昕, 陈新, 叶志海, 孟钊, 徐玉苑, 李耘. 孕期应用乙型肝炎免疫球蛋白对预防乙型肝炎病毒垂直传播的预防作用. 实用儿科临床杂志 2005; 20: 563-564
- 41 周海云. 乙型肝炎人免疫球蛋白的应用研究. 中国生物制品学杂志 2006; 19: 544-547
- 42 王安辉, 门可, 闫永平, 徐德忠, 卢娟, 王雪萍, 张景霞. 乙型肝炎免疫球蛋白阻断胎盘滋养细胞感染乙型肝炎病毒的实验研究. 中华妇产科杂志 2006; 41: 165-168
- 43 李小毛. HBV母婴传播阻断与免疫策略. 中国实用妇科与产科杂志 2005; 21: 381-382
- 44 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
- 45 陈素清, 朱启镛. 乙型肝炎免疫球蛋白在乙型肝炎防治中的研究进展. 肝脏 2005; 10: 155-157
- 46 郑鹏远, 白蓉, 姜海山, 唐芙爱, 白经修, 司方明, 琚新, 徐建强. HBsAg疫苗冲击树突状细胞联合乙肝免疫球

- 蛋白对慢性乙型肝炎及HBV携带者的疗效. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1735-1738
- 47 郑鹏远, 姜海山, 王永红, 唐芙蓉, 白蓉, 司方明, 白经修, 琚新. 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: 1824-1827
- 48 高新生, 林菊生. 过继免疫疗法在慢性乙型肝炎治疗上的作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2778-2782
- 49 张定凤. 乙型肝炎的治疗面临新的挑战. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 481-483
- 50 Barouch DH, Letvin NL, Seder RA. The role of cytokine DNAs as vaccine adjuvants for optimizing cellular immune responses. *Immunol Rev* 2004; 202: 266-274
- 51 任粉玉, 朴熙绪, 任淑子, 裴海成. 慢性乙型肝炎的疫苗治疗免疫学机制的探讨. 临床肝胆病杂志 2005; 21: 83-84

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 会议纪要 •

第二届国家级慢性乙型肝炎生物免疫治疗及病毒性肝炎 新进展研讨会会议纪要

本刊讯 第二届国家级慢性乙型肝炎生物免疫治疗及病毒性肝炎新进展研讨会于2006-12-08/12-10在美丽的绿城河南郑州举办, 会议由郑州大学第二附属医院消化科主办, 会议荣幸地邀请到四川大学华西医院赵连三教授、北京大学第一医院王贵强教授、上海第二军医大学长征医院缪晓辉教授等国内著名肝病专家作精彩学术报告, 来自全国各地的200余名消化科、肝病科、传染科代表参会并进行了广泛交流, 河南省卫生厅、医学会有关领导到会祝贺, 郑州大学第二附属医院消化科博士生导师郑鹏远教授主持会议并就慢性乙肝生物免疫治疗、拉米夫定、阿德福韦等药物对慢乙肝患者外周血树突状细胞功能的影响等作了精彩报告. 会议就慢性乙型肝炎(CHB)的生物免疫治疗和抗病毒治疗、母婴传播阻断、治疗型疫苗以及孕妇、儿童等特殊人群的乙肝抗病毒治疗等问题进行了交流与探讨.

虽然有关乙肝治疗性疫苗的研究已经有了长足的进展, 成为医疗界和广大患者共同关注的热点, 但仍然处于试验阶段; 此外, 治疗性疫苗的安全性问题也是人们关注的焦点. 在成为可以让广大患者使用的疫苗之前, 还需要进行大量和长期的工作, 必须通过严格的临床试验研究评审程序, 估计, 治疗性乙肝疫苗的正式上市至少还需要5-10 a, 甚至更长的时间; 现有治疗性疫苗的疗效尚属有限, 并且有待重复验证. 即使治疗性乙肝疫苗最终成功上市, 也只能与现有的抗HBV药物互为补充, 不可能取而代之; 所以, 当前应当告知患者对此采取冷静的科学态度. 利用乙肝疫苗与免疫佐剂或联合DC制成特异性DC疫苗, 在CHB治疗中已取得较好效果. 这说明从提高CHB患者免疫功能为出发点的CHB特异性免疫治疗途径, 增强CHB患者的T细胞应答是有效的、可行的. 无论对HBeAg阴性或阳性的CHB及慢性HBV携带者皆可试用. 乙型肝炎母婴传播问题也是本次会议的热点之一, 判断孕妇注射HBIG是否能提高母婴传播的阻断效果, 无论肯定或否定的意见, 最终均须以循证医学的临床证据为准绳, 以高质量的证据服人. 因此, 就HBV感染母婴传播阻断相关课题的学术争鸣, 积极推动开展多中心、大样本、严格设计的随机对照试验, 是达成同行共识, 推动临床医学进步的唯一途径.

本次会议内容丰富, 资料详实, 涉及面广, 对广大肝病专家尤其是基层医生具有重要的参考和指导作用. 会议指出慢性乙肝的治疗目标是长期抑制病毒, 延缓疾病进展; 大多数慢性乙肝患者需要长期抗病毒治疗才能实现治疗目标; 长期抗病毒治疗需要正确的耐药管理策略, 生物免疫治疗是慢性乙肝抗病毒治疗的有益补充. 并决定与广大基层医院建立科研联系, 利用其丰富的病例进行乙肝相关科研协作, 同时加强对基层医生的临床和科研能力培训. (卢高峰 郑鹏远 郑州大学第二附属医院消化科)