

文章编号:1005-6947(2006)01-0066-03

· 综述 ·

乙型肝炎疫苗在预防肝移植术后乙型肝炎再感染中的应用

孙强 综述 朱晓峰 审校

(中山大学附属第一医院 器官移植科, 广东 广州 510080)

摘要: 肝移植术后乙型肝炎(乙肝)再感染是影响肝移植预后的主要因素之一。乙肝免疫球蛋白(HBIG)及拉米夫定的应用已使乙肝相关性肝病成为肝移植的适应证。但是,HBIG及拉米夫定用于预防肝移植后乙肝复发存在不少缺点。同时非乙肝相关性肝病的受者也可以通过输血、供肝及其他途径感染乙肝。因此,寻找更经济、有效、安全可靠、更具潜力的预防策略,减少或停用HBIG及拉米夫定,成为学者们的研究目标,而乙肝疫苗即是研究热点之一。因此,笔者对就近年来乙肝疫苗用于预防肝移植术后乙肝再感染的研究作一简要综述。

关键词: 肝移植/预防和控制;乙型肝炎疫苗/治疗作用

中图分类号: R657.3; R512.6

文献标识码: A

病毒性肝炎是影响人类健康的主要传染病之一,尤其是乙型肝炎(乙肝)。全球大约有20亿人感染乙肝病毒(HBV),而且有超过3.5亿人成为乙肝病毒携带者。我国是乙肝的高发区,1992年全国病毒性肝炎血清学调查显示,乙肝病毒感染率为59.17%,乙肝表面抗原(HBsAg)携带率为9.72%。据统计我国每年死于乙肝相关性肝硬化和肝癌的人达30万人。而肝移植是目前治疗终末期肝病的惟一方法。但是在拥有有效的预防手段之前,乙肝相关性肝病患者肝移植术后乙肝的复发率高达80%左右。在我国,行肝移植术的患者80%以上都患有乙肝相关性肝病,并且乙肝核心抗体(HBcAb)阳性供体所占的比重也相对较高。乙肝再感染是影响肝移植预后的主要因素之一,因此如何预防肝移植术后乙肝再感染就成为了学者们一直努力着手解决的问题之一。

基金项目: 卫生部临床重点学科资助项目(97040230)。

收稿日期: 2005-04-08;

修订日期: 2005-08-22。

作者简介: 孙强,男,湖北潜江人,中山大学附属第一医院博士研究生,主要从事肝脏移植方面的研究。

通讯作者: 朱晓峰 电话:13602820518 (手机); E-mail: zhuxiaofeng_3@hotmail.com。

肝移植受体术后乙肝再感染的原因有:受体原来的乙肝复发;由移植供肝和输血传染乙肝。其中大部分是受体原来的乙肝复发。现阶段用于预防肝移植术后乙肝复发的药物主要有:乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immune globulins, HBIG),以拉米夫定(Lamivudine)为代表的核苷类似物,以及联合使用上述两类制剂,并取得了较好的效果,但是这些方法存在着费用昂贵、基因变异等缺点,长期服用复发率明显增加^[1]。基于以上原因,很多学者正寻求一种更经济、有效、安全可靠、更具潜力的预防策略。自1987年Lauchart等^[2]将乙肝疫苗用于肝移植患者以来,不断有学者研究在移植前和/或移植后应用乙肝疫苗。本文将就这方面的研究做简要综述。

1 乙型肝炎患者的免疫学特点

HBV感染以后的结局主要取决于病毒的毒力、数量和宿主抗感染免疫力之间的平衡。在体液免疫及细胞免疫的作用下,90%以上的患者能完全消除病毒的感染。其中受MHC-I类抗原限制的CD8⁺特异性细胞毒性T细胞(CTL)在急性自限性患者中反应十分强烈,是有效清除病毒的主要反应。如果患者的总体免疫反应较低,不能在急性期有效的清除病毒,则病毒可能在体内长期持续存在,造成不同程

度的慢性肝脏损害,并为肝细胞DNA损伤和癌变创造了有利的微环境。与急性自限性患者体内多克隆、多特异性的细胞反应相比,慢性乙型肝炎患者中针对病毒抗原产生的MHC-I,II类限制性T细胞反应表现为寡克隆和微弱反应的特点^[3]。

2 乙肝疫苗在非乙肝相关性肝病患者中的应用

非乙肝相关性肝病患者肝移植后HBV再感染的主要原因有:输血传染和HBsAg(-),HBcAb(+)的供肝传染。肝移植后HBV再感染发生率为1%~3.5%。其中接受HBsAg(-),HBcAb(+)供肝的受体其发生率为16%~50%,而通过输血及其他途径感染的可能分别为0.2%~1.8%和0.7%^[4-5]。所以欧洲和美国的很多肝移植中心推荐给这类患者术前常规使用乙肝疫苗。但是,这些患者对乙肝疫苗的阳转率只有20%~54%,且术后抗HBs滴度达到高峰以后迅速下降^[4,6-12]。Carey等^[6]也提出了可能导致阳转率低的原因:(1)术后使用免疫抑制剂引起的免疫抑制;(2)细胞介导的免疫因素,如外周单核粒细胞增殖反应下降;外周血T淋巴细胞数目减少;活化的前T淋巴细胞数目异常增加;(3)吸烟、肥胖、年龄、性别以及疫苗的使用不正确。

从以上研究可以看出,不同的疫苗

和不同的接种程序并不会明显影响阳转率。影响阴转率的因素有:白细胞计数^[6]、淋巴细胞计数^[8]、性别、接种时间、HBcAb^[9]、HLA 抗原^[12]。由于非乙肝相关性肝病患者接种乙肝疫苗后阳转率低,并且这类患者术后感染乙肝的机会很小,即使再感染了乙肝也仅表现为炎症反应,很少致命。因此 Engler 等^[4]对是否应该给这类患者接种乙肝疫苗提出了质疑。

乙肝疫苗在小儿肝移植患者中的应用效果似乎好于在成人患者中的应用。Duca 等^[13]给 47 名术后(3.56 ± 2.19)年的小儿肝移植患者接种了乙肝疫苗 Engerix B。结果有 8 例患者抗 HBs 滴度在 10 ~ 100IU/L 之间,32 例患者抗 HBs 滴度大于 100IU/L,总阳转率为 85%。Chang 等^[14]也证实在接受抗 HBc(+)供肝的 9 名患者中也有较高的阳转率(77.8%)。

3 乙肝疫苗在乙肝相关性肝病患者中的应用

1987 年,Lauchart 等^[2]首先将乙肝疫苗用于肝移植受体。他们选择了 14 名 HBsAg(+)和 HBcAb(+)的患者,术中给予乙肝疫苗和 HBIG,术后继续给予 HBIG 使抗 HBs 大于 10IU/L 的同时在第 2 和第 6 周再给予乙肝疫苗。但是存活大于 3 个月的 3 名患者都出现了乙肝复发。

Sanchez-Fueyo 等^[15]选择了 17 名符合以下条件的患者进行研究:(1)术前无 HBV 复制(HBeAg 和 HBV DNA 均为阴性);(2)术后 HBIG 至少使用了 18 个月;(3)无 HBV 复发或明显的肝功能不全;(4)接种疫苗时使用低剂量的免疫抑制剂。患者在使用最后一次 HBIG 1 ~ 4 周(平均 2 周)后,开始分别在第 0,1,6 个月接种 40 μg 重组乙肝疫苗 Engerix-B。3 个月后检测抗 HBs 滴度,大于 10IU/L 者被认为是阳性反应。阴性反应的患者再以同样的方法给予 3 支疫苗。2 次接种仍然没有反应的用 HBIG。有阳性反应者停用 HBIG。2 次接种后有 14 例(82%)抗 HBs 滴度大于 10IU/L。经过接种疫苗后 3 ~ 54 个月(平均 14 个月)的随访,抗 HBs 滴度保持了相对的稳定。在随访超过 1 年的 10 名患者中,仅有 2 例分别在 6 个月和 9 个月后抗 HBs 滴度降至 10IU/L 以下。在阳性反应和阴性反应的病例之间发现撤除激素与开

始接种疫苗的时间间隔的差异存在统计学意义。在随访期间未发现乙肝复发。其他的研究也得出了类似的结果^[16~18]。

但也有人得出了明显不同的结果。Angelico 等^[19]选择了术前 HBsAg(+)和 HBV DNA(-),术后 25 ~ 85 个月(平均 48 个月)没有 HBV 复发和肝功能正常的 17 名患者,最后一次使用 HBIG 以后开始使用拉米夫定(0.1g/d),当抗 HBs 降至 10IU/L 以下时开始接种疫苗(平均最后一次 HBIG 以后 4.5 个月)。疫苗接种程序为:第 0,1,2 个月分别肌注乙肝疫苗 Rcombivax HB 40 μg,如果抗 HBs 小于 100IU/L,在接下来的 3 个月内每隔 15d 皮下注射疫苗 15 μg,如果抗 HBs 仍小于 100IU/L,则再连续每月肌注疫苗 40 μg。按计划接种完疫苗后仅有 11.8%(2/17)抗 HBs 大于 100IU/L,15.6%(3/17)大于 10IU/L。抗 HBs 大于 100IU/L 的 2 名患者中有 1 名维持了较高的抗 HBs 滴度,并且停用了拉米夫定。而另 1 名患者在最后 1 剂疫苗以后的第 4 个月抗 HBs 滴度明显下降,故再加用了疫苗 40 μg,且继续使用拉米夫定。

Sanchez-Fueyo 等^[15]与 Angelico 等^[19]的研究比较,导致两者的研究结果存在如此明显的不同可能与以下因素有关:(1)是否有阳性反应的标准不同。前者以抗 HBs 大于 10IU/L 为标准,而后者以抗 HBs 大于 100IU/L 为标准。如果以抗 HBs 大于 10IU/L 为标准,2 份研究的阳转率分别为 82.3% 和 17.6%($P = 0.0002$),但是以抗 HBs 大于 100IU/L 为标准时,2 份研究的阳转率分别为 23.5% 和 11.8%($P = 0.32$)。现在还没有可靠的数据表明其中哪一种标准更合适。(2)开始接种疫苗的时机不同。前者是在最后一次 HBIG 以后 1 ~ 4 周(平均 2 周)就开始疫苗接种。而后者是在最后一次以后 2 ~ 8 个月(平均 4.5 个月)接种,并且抗 HBs 滴度下降至 10IU/L 以下时才开始疫苗接种。前者的较高的阴转率可能得意于 HBIG-HBsAg 复合物能促进免疫应答。Wen 等^[20]发现,HBIG 与乙肝疫苗形成的复合物(乙肝疫苗过量时)能增强体液及细胞免疫反应,因为它能促进人体 HBsAg 特异性的 T 细胞克隆增生和抗原呈递细胞对 HBsAg 的摄取和加工。(3)疫苗接种过

程中是否服用拉米夫定。Sanchez-Fueyo 等^[21]在后续的研究中增加了 5 名患者,其中有 4 名患者术后利用拉米夫定和 HBIG 联合预防乙肝复发并且这 4 名患者对乙肝疫苗均为阴性反应。但 Albeniz 等^[18]对 12 名患者的研究表明:是否服用拉米夫定对阳转率并无影响。有研究^[22]表明,拉米夫定能恢复慢性乙肝患者 CTL 和 CD4 + T 细胞的活性,但是这种作用只能维持 5 ~ 6 个月。另外,也有学者在利用拉米夫定治疗乙肝 1 个月后开始使用乙肝疫苗,结果显示联合拉米夫定与乙肝疫苗较单独使用拉米夫定的阴转率高^[23]。

上述的研究均是单独使用已经商业化的重组乙肝疫苗,其效果存在争议。Bienze 等^[24]利用重组乙肝疫苗 Engerix B 和佐剂系统 AS02 制成乳剂后接种患者。后者由 MPL(3-deacylated monophosphoryl lipid A)和 QS21(Quillaja saponaria Molina)组成。入选本研究中的 20 人中有 11 人(55%)在前 5 次接种以后抗 HBs 大于 500IU/L,其余 9 人在再加强 3 次接种 5 人抗 HBs 大于 500IU/L,而其余 4 人的抗 HBs 的峰滴度均大于 100IU/L。抗 HBs 大于 500IU/L 者的随访时间平均为 13.5 个月(6 ~ 22 个月)。随访到第 6 个月时,抗 HBs 滴度下降了 22 ~ 88%,但均大于 300IU/L。随访期间也未发现乙肝复发。

Lykavieris 等^[25]报道了 4 名因乙肝相关性肝病而行肝移植的小儿患者术后使用乙肝疫苗的情况,结果所有 4 名患者的抗 HBs 滴度均大于 100IU/L。似乎也较成人患者使用乙肝疫苗后的效果好。

4 结论

乙肝疫苗在肝移植术后预防乙肝再感染中的应用至少具有以下优点:(1)经济。在乙肝疫苗接种期间,能延长 HBIG 使用的间隔时间^[24],并且部分患者能在接种疫苗后停用 HBIG 或者拉米夫定;(2)安全、有效。理论上,乙肝疫苗不仅能引起体液免疫应答,也能引起细胞免疫应答,这对清除体内病毒有利。以上的研究也表明:在术后较长时间开始使用乙肝疫苗后,抗 HBs 滴度大于 10IU/L 或者更高时未发现乙肝再感染。即使术前 HBV DNA

(+)的患者也能起到预防作用^[18]。同时全身及局部副作用也少见,且未发现增加排斥反应发生率。

但是,乙肝疫苗在肝移植术后预防乙肝再感染中的应用仍处于研究初期阶段,还存在不少问题需待解决。例如:开始乙肝疫苗接种的时机,程序及剂量、拉米夫定对患者对疫苗的应答有何影响、抗HBs滴度维持在多少时更合适、如何提高患者的阳转率等等。目前,已有研究^[26]表明:将HBsAg和树突状细胞同时注入处于免疫抑制状态的小鼠体内,可产生稳定而持久的抗HBs。此外,为了提高弱/无应答人群(如透析、化疗、肝硬化患者)对乙肝疫苗的阳转率,人们采取了各种各样的方法^[27]。如:在疫苗中加入细胞因子(IL-12)、更多的佐剂、含有pre-S1和pre-S2的疫苗、DNA疫苗、抗原抗体复合物疫苗、HBcAg疫苗等等。

参考文献:

- [1] Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: Indications, prevention of recurrence and results [J]. *J Hepatol*, 2003, (39): s181 - s189.
- [2] Lauchart W, Muller R, Pichlmayr R. Immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts [J]. *Transplant Proc*, 1987, 19(1 Pt 3): 2387 - 2389.
- [3] Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(3): 215 - 229.
- [4] Engler SH, Sauer PW, Golling M, et al. Immunogenicity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13(4): 363 - 367.
- [5] Castells L, Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13(4): 359 - 361.
- [6] Carey W, Pimentel R, Westveer MK, et al. Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients: results of a prospective trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85(12): 1590 - 1592.
- [7] Van Thiel DH, el-Ashmawy L, Love K, et al. Response to hepatitis B vaccination by liver transplant candidates [J]. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(8): 1245 - 1249.
- [8] Berner J, Kadian M, Post J, et al. Prophylactic recombinant hepatitis B vaccine in patients undergoing orthotopic liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1993, 25(2): 1751 - 1752.
- [9] Loinaz C, de Juanes JR, Gonzalez EM, et al. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients [J]. *Hepatogastroenterology*, 1997, 44(13): 235 - 238.
- [10] Kallinowski B, Benz C, Buchholz L, et al. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(3): 797 - 799.
- [11] Horlander JC, Boyle N, Manam R, et al. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation [J]. *Am J Med Sci*, 1999, 318(5): 304 - 307.
- [12] Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, et al. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease [J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(4): 314 - 320.
- [13] Duca P, Del Pont JM, D'Agostino D. Successful immune response to a recombinant hepatitis B vaccine in children after liver transplantation [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32(2): 168 - 170.
- [14] Chang SH, Suh KS, Yi NJ, et al. Active Immunization Against De Novo Hepatitis B Virus Infection in Pediatric Patients After Liver Transplantation [J]. *Hepatol*, 2003, 37(6): 1329 - 1334.
- [15] Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, et al. Hepatitis B Immunoglobulin Discontinuation Followed by Hepatitis B Virus Vaccination: A New Strategy in the Prophylaxis of Hepatitis B Virus Recurrence After Liver Transplantation [J]. *Hepatol*, 2000, 31(2): 496 - 501.
- [16] Barcena R, Fernandez-Braso M, Urman J, et al. Response to hepatitis B virus vaccine in patients transplanted for HBV-related liver disease under specific gammaglobulin prophylaxis [J]. *Transplant Proc*, 1999, 31(6): 2459 - 2460.
- [17] Weiss P. Safe vaccination against hepatitis B virus and discontinuation of hepatitis B immune globulin treatment in a liver transplanted patient [J]. *Transplant Proc*, 2000, 32(4): 712 - 713.
- [18] Albeniz Arbizu E, Barcena Marugan R, Oton Nieto OE, et al. Prophylaxis of recurrent hepatitis B virus by vaccination after liver transplant: preliminary results [J]. *Transplantation proc*, 2003, 35(5): 1848 - 1849.
- [19] Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis [J]. *Hepatol*, 2002, 35(1): 176 - 181.
- [20] Wen YM, Qu D, Zhou SH. Antigen-antibody complex as therapeutic vaccine for viral hepatitis B [J]. *Int Rev Immunol*, 1999, 18(3): 251 - 258.
- [21] Sanchez-Fueyo A, Martinez-Bauer E, Rimola A. Hepatitis B vaccination after liver transplantation [J]. *Hepatology*, 2002, 36(1): 257 - 258.
- [22] Boni C, Penna A, Bertolotti A, et al. Transient restoration of anti-viral T cell responses induced by lamivudine therapy in chronic hepatitis B [J]. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(4): 595 - 605.
- [23] Horiike N, Fazle Akbar SM, Michitaka K, et al. In vivo immunization by vaccine therapy following virus suppression by lamivudine: a novel approach for treating patients with chronic hepatitis B [J]. *J Clin Virol*, 2005, 32(2): 156 - 161.
- [24] Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R, et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease [J]. *Hepatol*, 2003, 38(4): 811 - 819.
- [25] Lykavieris P, Fabre M, Yvart J, et al. HBV infection in pediatric liver transplantation [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993, 16(3): 321 - 327.
- [26] Furukawa S, Fazle Akbar Sk, Md, Hasebe Aki, et al. Induction and maintenance of anti-HBs in immunosuppressed murine hepatitis B virus carriers by a novel vaccination approach: implications for use in hepatitis B virus-infected subjects with liver transplantation [J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(9): 851 - 858.
- [27] Pruett T. Vaccination for hepatitis B after transplantation: a realistic goal? [J]. *Hepatol*, 2002, 35(1): 235 - 237.