

## 人巨细胞病毒感染的危害及其疫苗研发进展

刘晓林 王同展 王海岩 张文强 徐爱强

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)为疱疹科 $\beta$ 属的双链 DNA 病毒。该病毒在细胞培养中增殖缓慢,细胞病变后肿大变圆,核内出现大型嗜酸性包涵体。20 世纪 50 年代, Craig 等<sup>[1]</sup>根据 HCMV 在成纤维细胞中的病变特点,将其命名。妊娠妇女感染 HCMV 可导致流产、死产及幸存婴儿听力损失和发育迟缓,免疫力低下人群感染 HCMV 可导致致命的播散性感染,是其常见的机会性感染和死因<sup>[2-3]</sup>。而人们对 HCMV 感染的危害却认识不足,未将其作为育龄妇女和院内感染的重要危险因素。虽然已有抗病毒药物对复发性感染和疾患有一定的疗效,但 HCMV 依然会对孕妇和免疫低下人群的健康造成影响。

### 一、HCMV 感染的特点

HCMV 感染全年均可发生,人类是其惟一宿主。人群中 HCMV 感染非常普遍,中国育龄妇女 HCMV 抗体阳性率为 96.8%<sup>[4]</sup>,新加坡为 87%<sup>[5]</sup>,西欧和美国相对较低,为 50%~85%<sup>[6]</sup>。在健康儿童、成年人,包括孕妇中 HCMV 的原发感染多无症状,潜伏期大约为 1 个月。感染后可出现病毒血症,病毒由唾液、尿液、阴道分泌物、精液等排出,人体会产生针对包膜糖蛋白的中和抗体 IgM 和 IgG。与其他疱疹病毒一样, HCMV 原发感染后,人体将长期或终生携带病毒,当发生炎症或因疾病或药物导致免疫力下降时,潜伏的 HCMV 会出现再活化和病毒复制。

1. 传染源:多种因素与 HCMV 的复制和排出有关。先天性 HCMV 感染儿中,有 80% 为排毒性感染,并可持续排毒数年,1~2 岁为排毒高峰<sup>[7]</sup>,3~5 岁 HCMV 抗体阳性的幼儿排毒率也接近 80%<sup>[8]</sup>。HCMV 抗体阳性合并 HIV 感染者,唾液排毒率可达 61%<sup>[9]</sup>,当其 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞 < 200 拷贝/ml 时,病毒排出率可达 100%<sup>[10]</sup>。抗体阳性的育龄妇女,在怀孕和哺乳期因激素改变也会出现病毒复制,随孕龄增长, HCMV 随尿液和阴道分泌物排出的量增多,产后 1~3 个月排毒率仍然较高<sup>[11-12]</sup>。血清 HCMV 阳性的哺乳母亲,乳汁排毒比例接近 100%<sup>[13]</sup>。

2. 传播途径: HCMV 传播途径有 3 种,即经胎盘、直接接触体液和摄入母乳传播。经胎盘传播危害性很大,可导致新

生儿先天性感染, HCMV 抗体阴性的育龄妇女在怀孕期间发生原发感染(指初次感染)的胎盘传播率为 33%,其中孕晚期传播率远远高于孕早、中期,而再发感染(指内源性潜伏病毒激活或再次感染外源性不同的病毒株或更大剂量的同种病毒株)传播率仅占 1%<sup>[14-15]</sup>。母乳喂养是 HCMV 传播的另一重要方式,哺乳 3~6 个月, HCMV 传播率可达 37%<sup>[16]</sup>。

3. 易感人群: HCMV 的普遍感染在于抗体阴性者对其普遍易感,胎儿在子宫内接触病毒可发生先天性感染,婴儿在围产期通过接触母亲阴道分泌物、幼儿通过摄入母乳均易发生感染,未感染者又通过接触 HCMV 感染婴儿的尿液、唾液及通过成人间性传播使得 HCMV 广泛流行。

### 二、HCMV 感染的危害

HCMV 原发和再发感染可有症状,也可无症状,有无症状主要与病毒感染量及患者的免疫状况、有无合并其他疾病等因素有关<sup>[17]</sup>。HCMV 感染主要在免疫低下人群中引发疾病,其中免疫系统发育不全的胎儿、摄入免疫抑制药物的移植患者和癌症患者、HIV 感染者或 AIDS 患者尤为明显<sup>[18]</sup>。

1. HCMV 先天性感染:妊娠妇女发生原发、再发 HCMV 感染均可将病毒传播给胎儿,导致流产、早产、死产和幸存儿发生先天性感染。发达国家中先天性 HCMV 感染率普遍偏低,如德国为 0.21%<sup>[19]</sup>、美国为 0.5%<sup>[20]</sup>;发展中国家巴西为 1.08%<sup>[21]</sup>,中国新生儿先天性 HCMV 感染率资料多为脐带血 HCMV-IgM 检测结果,在 0.5%~1.7% 之间<sup>[22-23]</sup>。

先天性 HCMV 感染儿中有 12.7% 为症状型感染,出生时出现瘀斑、黄疸、肝脾肿大、转氨酶增高、结合性血胆红素过多症、血小板减少症和小头畸形等,12% 在 6 周内死亡。幸存者中有 40%~58% 在随后几年会出现听力障碍、智力低下、脑瘫、视力损伤等后遗症;非症状型感染儿中有 13.5% 也可能出现后遗症<sup>[24-25]</sup>。

值得关注的是,孕前抗体阳性母亲的 IgG 抗体能够为机体对抗 HCMV 提供保护,从而大幅降低其危害性,可使先天性 HCMV 感染危险性下降 69%<sup>[26]</sup>。对于孕前抗体阴性的妇女,孕早期感染 HCMV 对胎儿的损害较孕晚期感染严重<sup>[16]</sup>。

2. 移植患者和 HIV 感染者的 HCMV 感染:移植患者接受 HCMV 抗体阳性者的任一实质器官均可发生感染<sup>[27]</sup>,出现发热、白细胞或血小板减少、不典型性淋巴细胞增多及肝脏转氨酶升高等临床表现。病毒抵达靶器官可引起肺炎、肝炎、肠胃溃疡、视网膜炎甚至死亡,病毒还会引起心脏移植后排斥、动脉粥样硬化加速和免疫抑制等间接效应<sup>[28]</sup>,从而降低移植成功率。使用伐昔洛韦治疗后,急性移植排斥反应降

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2013.10.034

作者单位:250014 济南,山东省疾病预防控制中心病原微生物所 山东省传染病预防控制重点实验室 山东大学预防医学研究院(刘晓林、王同展、王海岩、张文强);山东省疾病预防控制中心 山东省传染病预防控制重点实验室 山东大学预防医学研究院(徐爱强)

通信作者:徐爱强, Email: aqxuepi@163.com

低了 50%<sup>[29]</sup>, 这从侧面证实了 HCMV 可致移植排斥。抗体阳性的肝移植接受者中 HCMV 生长速度明显低于抗体阴性的接受者, HCMV 自然免疫效率可达 84%<sup>[30]</sup>。而在干细胞移植中, 抗体反应阳性的供体能够为受体提供对抗 HCMV 的保护, 使其患严重疾病的比例明显降低<sup>[31]</sup>。

HCMV 感染是 HIV 感染者最常见的机会性感染和死因之一<sup>[3]</sup>。感染后可出现多器官受损的症状, 其中视网膜炎最为常见。在高效抗逆转录病毒治疗引入前, 有 1/3 的 AIDS 患者会发生视网膜炎<sup>[32]</sup>, 对 AIDS 患者尸检发现, HCMV 感染者患肾上腺炎和肺炎也较常见, 发生率仅次于视网膜炎<sup>[33]</sup>。HCMV 病毒载量越高, 出现 HCMV 疾病的危险性越大。血液中 CD4<sup>+</sup> T 细胞浓度 < 100 拷贝/ml, HIV RNA 浓度 > 1000 拷贝/ml, CMV DNA 浓度 > 200 拷贝/ml 及发生 HCMV 相关疾病均可提高 HIV 感染者的死亡率<sup>[34]</sup>。

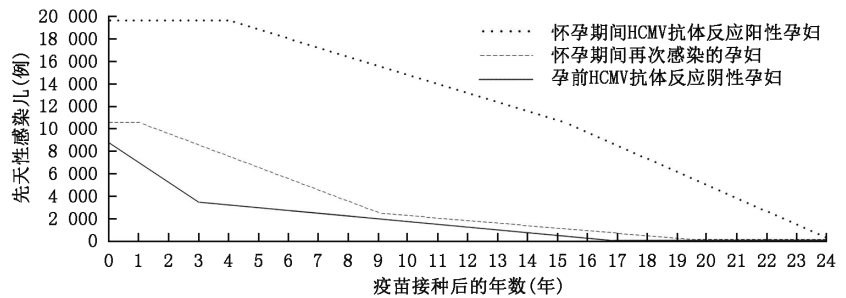
3. HCMV 感染的其他危害: 围产期婴儿感染 HCMV 常出现呼吸道症状和肝功能异常, 由于母传抗体的存在, 症状较先天性感染轻。HCMV 还可引起年轻人罹患单核细胞增多症, 出现持续性发热、乏力、头痛、咽炎、淋巴结病、肝脾肿大, 感染大多为自限性, 但病毒排放持续时间较长<sup>[17]</sup>。部分老年人 CD4 与 CD8 细胞数比例失调, 出现炎症、死亡的比例增高<sup>[35]</sup>。这些异常主要发生在 HCMV 抗体反应阳性者中, 提示 HCMV 可引起以上改变<sup>[36]</sup>。相关研究发现, 65 岁以上老年人感染 HCMV 可致平均寿命减少 3.7 年, 主要与 HCMV 可引发心血管疾病从而导致死亡有关<sup>[37]</sup>。

### 三、HCMV 疫苗研发进展与前景

HCMV 作为先天性感染的重要病原, 严重影响到了人口质量, 同时 HCMV 感染对日益增多的免疫功能低下人群也可造成极大威胁。而人群抗体阳性率水平高、传播方式不可预知、感染后多无症状等特点导致防控 HCMV 感染十分困难。美国医学会有报告显示, HCMV 疫苗具有很好的成本效用<sup>[18]</sup>, 并将其作为 21 世纪优先研发的疫苗<sup>[38]</sup>。

1. 几种正在研发的 HCMV 疫苗: 目前有 4 种疫苗已经进入临床试验阶段: Towne 减毒活疫苗<sup>[39]</sup>、糖蛋白 gB 结合佐剂 MF59 的 HCMV 亚单位疫苗<sup>[40]</sup>、gB/pp65/IE1 甲病毒复制子三价疫苗<sup>[41]</sup>、HCMV-gB/pp65 二价 DNA 疫苗<sup>[42]</sup>。虽然这 4 种疫苗能够显著降低 HCMV 相关疾病的严重程度, 但由于自身缺陷, 均未批准上市<sup>[18]</sup>。目前尚有很多有望进行临床试验的疫苗, 如水疱性口炎病毒载体疫苗<sup>[43]</sup>、减弱痘病毒载体疫苗<sup>[44]</sup>、复制缺陷腺病毒载体疫苗<sup>[45]</sup>、定向敲除免疫逃避基因的 HCMV 病毒疫苗<sup>[46]</sup>等, 其在小鼠模型中均耐受性良好, 能够诱导产生体液免疫和(或)细胞免疫, 有待进行临床实验。

2. HCMV 疫苗应用的效果与前景: 基于“美国 75% 的先



HCMV: 人巨细胞病毒

图 1 人巨细胞病毒疫苗接种后的预期效应<sup>[47]</sup>

天性感染儿来自孕前 HCMV 抗体反应阳性的产妇, 这些孕妇中 40% 是再次感染, 而绝大多数孕妇的感染是通过接触其他已被 HCMV 感染的儿童<sup>[14,25]</sup>的假设。Griffiths<sup>[47]</sup>估计, 在美国如将 HCMV 疫苗同时用于婴儿和 12 岁儿童, 并且接种率为 100%, 则该疫苗能够阻止先天性感染(图 1)。

图 1 显示了在美国 HCMV 疫苗接种后的预期效应, 即以所有婴儿和 12 岁儿童均接种疫苗开始(疫苗接种后的年数为 0), 随着疫苗接种后年数的增加先天性感染儿数量的变化。图中怀孕期间 HCMV 抗体反应阳性孕妇代表怀孕期间 HCMV 抗体反应阳性孕妇生产的先天性 HCMV 感染儿的数量。当 12 岁接种疫苗的女孩开始进入生育年龄(大约 4 年后), 先天性 HCMV 感染儿数量开始下降; 当婴儿时接种疫苗的女孩也进入生育年龄时(大约 16 年后), 先天性 HCMV 感染儿数量大幅下降。怀孕期间再次感染的孕妇代表怀孕期间再次感染的孕妇所产先天性 HCMV 感染儿的数量。婴儿接种疫苗后, 可阻止其向孕妇传播病毒, 减少孕妇的再次感染, 从而降低了先天性 HCMV 感染儿的数量; 经过 10 年左右, 下降速度放缓, 原因是通过其他途径获得再次感染的风险依然存在。孕前 HCMV 抗体反应阴性孕妇代表孕前 HCMV 抗体反应阴性的妇女怀孕期间感染 HCMV 所产的先天性 HCMV 感染儿数量。当婴儿接种疫苗后, 风险迅速降低, 先天性感染儿数量显著下降; 当 12 岁接种疫苗的男孩作为 12 岁接种疫苗的女孩的配偶也进入生育年龄(大约 4 年后), 风险逐渐消失。

### 四、展望

2000 年美国医学会公布的一份报告显示, HCMV 疫苗具有很好的成本效用<sup>[18]</sup>, 极大促进了候选疫苗的临床评价。2012 年 1 月, 美国食品药品监督管理局主办了一项重要的国际会议, 其间讨论和优化了 HCMV 疫苗的二期、三期临床试验设计<sup>[18]</sup>。提出了疫苗计划的主要目标是降低先天性 HCMV 感染, 减少由其引发的感音神经性听力损失和神经发育延迟。主要目标人群为育龄妇女、青少年和幼儿。此外, 准备接受移植的患者和艾滋病患者将有望受益。

一项成功的 HCMV 疫苗接种计划还需要研究人员对其流行病学特征及传播途径有较好的认识, 候选疫苗的临床试验将有助于理解这些问题。在取得完整的数据前, 疫苗的数学建模非常必要, 它能够提供在不同模式和时限下, 一个特

定效能和免疫持续时间的疫苗,降低先天性 HCMV 感染的疾病负担水平。而疫苗临床试验的数据能够完善这些模型中的假设并做出更好的预测。目前,仍需要在发展中国家进行更多的研究,以评估孕妇感染 HCMV 所致先天性感染的疾病负担。

### 参 考 文 献

- [1] Craig JM, Macauley JC, Weller TH, et al. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1957, 94(1): 4-12.
- [2] Hill RB Jr, Rowlands DT Jr, Rifkind D. Infectious pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation. *N Engl J Med*, 1964, 271: 1021-1027.
- [3] Balkhair AA, Al-Muharimi ZK, Ganguly S, et al. Spectrum of aids defining opportunistic infections in a series of 77 hospitalised HIV-infected Omani patients. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2012, 12(4):442-448.
- [4] Chen J, Hu L, Wu M, et al. Kinetics of IgG antibody to cytomegalovirus (CMV) after birth and seroprevalence of anti-CMV IgG in Chinese children. *Virology*, 2012, 9:304.
- [5] Wong A, Tan KH, Tee CS, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus, toxoplasma and parvovirus in pregnancy. *Singapore Med J*, 2000, 41(4):151-155.
- [6] Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*, 2010, 20(4): 202-213.
- [7] Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*, 2011, 21(4): 240-255.
- [8] Shen CY, Chang BL, Chang SF, et al. Molecular epidemiology of cytomegalovirus infection in kindergarten children. *J Med Virol*, 1996, 48(1):33-37.
- [9] Gautheret-Dejean A, Aubin JT, Poirel L, et al. Detection of human betaherpesvirinae in saliva and urine from immunocompromised and immunocompetent subjects. *J Clin Microbiol*, 1997, 35(6):1600-1603.
- [10] Clarke LM, Duerr A, Feldman J, et al. Factors associated with cytomegalovirus infection among human immunodeficiency virus type 1-seronegative and -seropositive women from an urban minority community. *J Infect Dis*, 1996, 173(1):77-82.
- [11] Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol*, 1982, 25(3):563-576.
- [12] Pass RF, Stagno S, Dworsky ME, et al. Excretion of cytomegalovirus in mothers: observations after delivery of congenitally infected and normal infants. *J Infect Dis*, 1982, 146(1):1-6.
- [13] Schleiss MR. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection; recent advances. *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18(1): 48-52.
- [14] Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*, 2007, 17(4): 253-276.
- [15] Enders G, Daiminger A, Bäder U, et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*, 2011, 52(3):244-246.
- [16] Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*, 2001, 357(9255): 513-518.
- [17] 金奇. 医学病毒学. 北京: 科学出版社, 2001.
- [18] Griffiths P, Plotkin S, Mocarski E, et al. Desirability and feasibility of a vaccine against cytomegalovirus. *Vaccine*, 2013, 31 Suppl 2: B197-203.
- [19] Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5-y study. *Scand J Infect Dis*, 2000, 32(2): 137-142.
- [20] Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*, 2011, 364(22): 2111-2118.
- [21] Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(4): 522-528.
- [22] 李登华, 马玉燕, 王磊. 孕妇与胎儿巨细胞病毒感染的研究. *现代妇产科进展*, 2001, 10(5): 367-369.
- [23] 沈敏勤. 江苏无锡市部分孕产妇和婴幼儿 TORCH 感染检测结果. *热带病与寄生虫学*, 2012, 10(1): 41-42.
- [24] Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection; neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*, 1992, 11(2):93-99.
- [25] Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*, 2007, 17(5): 355-363.
- [26] Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*, 2003, 289(8): 1008-1011.
- [27] Grundy JE, Lui SF, Super M, et al. Symptomatic cytomegalovirus infection in seropositive kidney recipients; reinfection with donor virus rather than reactivation of recipient virus. *Lancet*, 1988, 2(8603): 132-135.
- [28] Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA*, 1989, 261(24): 3607-3609.
- [29] Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med*, 1999, 340(19): 1462-1470.
- [30] Emery VC, Hassan-Walker AF, Burroughs AK, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) replication dynamics in HCMV-naive and -experienced immunocompromised hosts. *J Infect Dis*, 2002, 185(12): 1723-1728.
- [31] Grob JP, Grundy JE, Prentice HG, et al. Immune donors can protect marrow-transplant recipients from severe cytomegalovirus infections. *Lancet*, 1987, 1(8536): 774-776.
- [32] Holbrook JT, Jabs DA, Weinberg DV, et al. Visual loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome before widespread availability of highly active antiretroviral therapy. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(1):99-107.
- [33] Brantsaeter AB, Liestøl K, Goplen AK, et al. CMV disease in AIDS patients; incidence of CMV disease and relation to survival in a population-based study from Oslo. *Scand J Infect Dis*, 2002, 34(1):50-55.
- [34] Eric A, Tierney C, Hirsch M, et al. Cytomegalovirus (CMV) and human immunodeficiency virus (HIV) burden, CMV end-organ disease, and survival in subjects with advanced HIV infection (AIDS Clinical Trials Group Protocol 360). *Clin Infect Dis*, 2003, 37(4):567-578.
- [35] Pawelec G, Derhovanessian E, Larbi A, et al. Cytomegalovirus and human immunosenescence. *Rev Med Virol*, 2009, 19(1): 47-56.
- [36] Looney RJ, Falsey A, Campbell D, et al. Role of cytomegalovirus in the T cell changes seen in elderly individuals. *Clin Immunol*,



- 1999, 90(2): 213-219.
- [37] Savva G, Pachnio A, Kaul B, et al. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population. *Aging Cell*, 2013, 12(3):381-387.
- [38] Arvin AM, Fast P, Myers M, et al. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2): 233-239.
- [39] Plotkin SA, Starr SE, Friedman HM, et al. Effect of Towne live virus vaccine on cytomegalovirus disease after renal transplant. A controlled trial. *Ann Intern Med*, 1991, 114(7):525-531.
- [40] PassRF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*, 2009, 360(12): 1191-1199.
- [41] Bernstein DI, Reap EA, Katen K, et al. Randomized, double-blind, phase 1 trial of an alphavirus replicon vaccine for cytomegalovirus in CMV seronegative adult volunteers. *Vaccine*, 2009, 28(2): 484-493.
- [42] Kharfan-Dabaja MA, Boeckh M, Wilck MB, et al. A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(4):290-299.
- [43] Wilson SR, Wilson JH, Buonocore L, et al. Intranasal immunization with recombinant vesicular stomatitis virus expressing murine cytomegalovirus glycoprotein B induces humoral and cellular immunity. *Comp Med*, 2008, 58(2): 129-139.
- [44] Yue Y, Wang Z, Abel K, et al. Evaluation of recombinant modified vaccinia Ankara virus-based rhesus cytomegalovirus vaccines in rhesus macaques. *Med Microbiol Immunol*, 2008, 197(2): 117-123.
- [45] Zhong J, Rist M, Cooper L, et al. Induction of pluripotent protective immunity following immunisation with a chimeric vaccine against human cytomegalovirus. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3256.
- [46] Cicin-Sain L, Bubic I, Schnee M, et al. Targeted deletion of regions rich in immune-evasive genes from the cytomegalovirus genome as a novel vaccine strategy. *J Virol*, 2007, 81(24): 13825-13834.
- [47] Griffiths PD. Burden of disease associated with human cytomegalovirus and prospects for elimination by universal immunisation. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(10):790-798.

(收稿日期:2013-04-02)

(本文编辑:任仙龙 吕相征)

## · 文献速览 ·

## 母亲筛检和普遍免疫在预防乙肝病毒母婴传播中的作用

Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effect of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):773-781.

乙肝病毒的母婴传播是已免疫儿童中 HBV 传播最主要的途径。关于孕妇 HBV 感染筛选和新生儿乙肝免疫球蛋白 (HBIG) 注射, 目前仍有诸多争议。中国台湾在新生儿中普种乙肝疫苗, 同时在卫生部门建立了母亲乙肝病毒表面抗原 (HBsAg)、乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg) 检测和新生儿免疫接种登记信息系统。Chen 等在 2007—2009 年期间, 对 2379 名 1996—2008 年在台湾北部、中部和南部 9 所三级医院出生、母亲 HBsAg 阳性儿童进行了调查。所有研究对象均采集血标本, 检测 HBsAg、乙肝病毒表面抗体 (抗-HBs) 和乙肝病毒核心抗体 (抗-HBc); 从卫生部门登记系统中获取调查对象母亲 HBsAg 和 HBeAg 信息; 乙肝疫苗和 HBIG 注射信息至少从医院登记、家长保存的接种证明和卫生部门登记系统中的 2~3 个来源得到证实。结果显示, 母亲 HBeAg 阳性儿童

HBsAg 和抗-HBc 阳性率 (分别为 9.26% 和 16.76%) 高于母亲 HBeAg 阴性儿童 (分别为 0.29% 和 1.58%); 已感染儿童中, 母亲 HBeAg 阳性儿童慢性携带率高于母亲 HBeAg 阴性儿童; 母亲 HBeAg 阴性儿童中, 注射与未注射 HBIG 者抗-HBc 阳性率和 HBsAg 阳性率差异无统计学意义; 1 名未注射 HBIG 的儿童发生暴发性肝炎。该研究表明, 尽管实施了免疫预防, 母亲 HBeAg 阳性儿童仍处于较高的 HBV 慢性感染危险 (9.26%) 中; 母亲 HBeAg 阴性儿童注射 HBIG 并不能降低其 HBV 慢性携带率, 但可以预防暴发性肝炎。该研究对科学制定和调整我国儿童乙肝控制策略有一定的借鉴意义。

(张丽 山东省疾病预防控制中心免疫预防管理所)