

文章编号: 1672-3384 (2004) -03-0015-05

乙型肝炎及其预防

【作者】 曹惠霖

中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 (北京 100052)

【中图分类号】 R512.62

【文献标识码】 B

乙肝的严重性,根据世界不同地区人口数和乙肝表面抗原(HBsAg)携带率估算,全世界HBsAg带毒者有3.5亿,亚太地区有2.8亿,而中国就有1.2亿^[1],占全世界HBsAg携带者的1/3,占亚太地区的1/2。HBsAg流行率地区差异很大,在亚太地区中国为4.5%~17.9%,新加坡13.6%,菲律宾9.0%~15.0%,韩国12.3%,印度尼西亚5.5%,澳大利亚2.5%,而日本为1.3%。更为严重的是这些HBsAg携带者一生中将有25%死于各种慢性肝病,全世界每年因肝病死亡人数100万,我国每年因肝病死亡人数30万,也占全世界的1/3,绝大多数与乙肝有关,充分证明乙肝对我国居民的危害极大。

1 乙肝病毒病原学

1.1 病毒形态^[2]

人类乙肝病毒为直径42nm的球形颗粒,它由双层衣壳和核心组成,外衣壳为乙肝病毒表面抗原(HBsAg),核心外膜为核心抗原(HBcAg),核心内有HBV-DNA和具有逆转录酶活性的DNA多聚酶。在乙肝病毒感染者外周血中电镜下可见到3种形态的颗粒:一为直径22nm的小球形颗粒,二为直径22nm、长度50~500nm的管形颗粒,这两种颗粒不含病毒核酸,无感染性,称为HBsAg;第三种为完整的、直径42nm的病毒颗粒。3种颗粒中以直径22nm的小球形颗粒最多。

1.2 基因结构

1.2.1 乙肝病毒的基因组为非闭合的双股环状DNA。长链(负链)由3.2kb核苷酸组成(有一小缺口),3'端有11个碱基(pb)组成的直接重复序列(DR1),短链为正链,长度为负链的1/2~3/4。两条

链5'端开始的250个核苷酸互补,被称为粘性末端。正链3'端具有与负链相同的11个碱基的重复序列(DR2),它与负链5'端下游碱基序列互补,此区是HBV-DNA成环和病毒复制的关键区。

1.2.2 HBV-DNA有4个开放读码框架(ORF),分别编码HBsAg(S)、HBcAg(C)或HBeAg(E)、HBxAg(X)和DNA多聚酶(P)。

1.3 乙肝病毒感染

乙肝病毒通过血液进入机体,附着和进入肝细胞,病毒核衣壳(nucleocapsid)进入细胞核,进入胞核的DNA缺口是由HBV多聚酶帮助修复;修复后的DNA成为共价键闭合环状DNA(cccDNA),以此为母本开始转录3个基本核糖核酸(mRNA),由细胞核进入细胞浆。除前基因RNA(Pg RNA)外,病毒的核心抗原/DNA多聚酶的翻译都在胞浆内进行,并尽快组装成核衣壳。

1.4 HBV-DNA复制^[3]

HBV复制是通过DNA→RNA→DNA的过程,称为逆转录。

1.4.1 逆转录 ①以Pg RNA作为逆转录的模板首先合成负链DNA;②此时Pg RNA模板边复制DNA边被RNA酶H降解;③残留而未被降解的RNA模板,这个RNA片段是个比较小的序列,恰巧包含在DR1区上游。然后易位到DR2区退火,作为正链合成引物,就在负链的5'端,以负链为模板合成正链DNA;④HBV的反转录和正链的合成可能都发生在完整的核心颗粒中。因为在完整的病毒颗粒中正链有不同长度,在此可能是游离核苷酸数量不足所致。

1.4.2 HBsAg蛋白包装 ①最初含有DNA的核衣

壳是在细胞浆形成的,并在优先条件下可回到细胞核,以补充 HBV - DNA 贮备池。②当超螺旋 DNA 分子数量达到每个细胞 10 ~ 50 个拷贝时进入包装途径,包装后的病毒可释放到血液。

1.5 乙肝病毒抗原

cccDNA 在转录 pg RNA 的同时也转录 2.1 ~ 2.4 kb 的 mRNA,并在内织网中翻译产生多种抗原(HBsAg)和 HBV 转录表达的 HBcAg、HBeAg,其中的三大抗原系统已成功地用于血清学诊断。这三大抗原系统是 HBsAg、HBcAg 和 HBeAg,它们在感染的人体内可产生相应抗体,即乙肝病毒表面抗体(抗 - HBs)、乙肝病毒核心抗体(抗 - HBc)和乙肝病毒 e 抗体(抗 - HBe)。由于 HBcAg 在血清中很少游离存在,因此,在血清中只能检测到抗 - HBc,这就是俗称的两对半,即 HBsAg、抗 - HBs、HBeAg、抗 - HBe 和抗 - HBc。

五项检测可以出现多种结果,其中最重要的是与 HBsAg 阳性搭配的两种结果,即俗称大三阳和小三阳。大三阳是 HBsAg、HBeAg、抗 - HBc 阳性;小三阳是 HBsAg、抗 - HBc 阳性,而抗 - HBe 可以是阳性或阴性。

1.5.1 HBsAg 和抗 - HBs 急性乙肝患者 HBsAg 可存在数周,慢性患者则可存在多年。HBsAg 有多个血清亚型,主要有 adr、adw、ayr 和 ayw 4 种,我国以 adr、adw 为主。据 HBsAg "a" 决定簇分析,至少有 6 个(a - f)基因型。我国以 b、c 为主。抗 - HBs 出现于 HBsAg 转阴后数周到数月,持续阳性 10 年左右,为有保护力抗体。

1.5.2 HBeAg 和抗 - HBe HBeAg 阳性说明病毒在复制。抗 - HBe 出现于 HBeAg 转阴之后,同时伴以 HBV - DNA 阴转,则说明病毒已不复制,如 HBV - DNA 仍阳性,则说明病毒仍在复制,可能前 C 区发生了变异。

1.5.3 HBcAg 和抗 - HBc HBcAg 存在于受感染的细胞中,血液中无游离的 HBcAg,临床一般只检查抗 - HBc。IgM 型抗 - HBc(1:1000 以上)有现症感染的意义,而 IgG 型长期存在,与病毒复制并存。

1.5.4 HBV - DNA 存在于病毒的核心部分,为 HBV

感染最直接敏感的指标,血液中检出 HBV - DNA 说明病毒在复制。

2 乙肝流行病学^[4]

2.1 传染源

HBsAg 携带者和乙肝病人是乙肝病毒的传染源。我国人群中 HBsAg 阳性率平均 10%,其中 HBeAg 阳性率平均为 32.74%。HBeAg 阳性率的年龄分布范围从 55.77% 至 12.02% 不等。把 HBeAg 阳性率高低比作传染强度,则 1 ~ 15 岁 HBsAg 阳性者传染强度最高(52.86% ~ 43.67%),20 ~ 30 岁中等(33.11% ~ 23.96%),40 岁以后最低(12.02%)。这表明,我国乙肝病毒传染性最强的年龄段在儿童青少年。②乙肝病毒在病人血内有很高的浓度,感染性血液中病毒颗粒可达 $10^9/\text{mL}$,体液中可达 $10^2 \sim 10^4/\text{mL}$,一般认为 $10^3 \sim 10^4/\text{mL}$ 足可引起感染。

2.2 传播途径

乙肝病毒传播途径主要是经血及分泌物,其传播方式是:

2.2.1 母婴传播 母婴传播大概包括 3 个阶段,即宫内传播约占 5% ~ 10%,围产期传播约占 85% ~ 90%,其余为生后水平传播。如母亲为 HBsAg 和 HBeAg 阳性,在不用乙肝疫苗预防的情况下,生后 1 年内将有 70% ~ 90% 以上的婴儿受到传染,并成为 HBsAg 携带者。如果以 HBsAg 阳性作指标,HBsAg 阳性母亲所生婴儿,生后 1 年内将有 40% 变为 HBsAg 阳性。

2.2.2 医源性传播 在 HBV 低流行地区(国家),输血和使用血液制品常是主要的传播途径。在 HBV 高流行地区,如我国绝大多数的水平传播是通过医源性传播,包括消毒不严的针刺、医疗性注射、预防接种注射、外科手术、拔牙、静脉穿刺、输血等。在农村仅将注射器、输液器、针灸针实行严格消毒一项,就可使 1 ~ 2 岁幼儿的 HBsAg 阳性率与实行措施前相比下降 50%。

2.2.3 日常生活接触传播 乙肝有明显的家庭聚集性,表明家庭成员中可造成彼此传播,如母亲对子女的传播、子女之间的传播显著高于其他成员。日常生活

接触传播也主要是皮肤粘膜破损引起的传播,而不是共同餐饮所致。实际上,日常生活接触传播在成年集体生活的人群中几乎是不可能的,因为他们之间不可能互相发生不良行为(抓、挠、咬)。

2.2.4 性生活接触传染 新婚夫妇中一方HBsAg阳性,另一方为HBV易感者,婚后2.25年,原未受感染一方,有14.04%变成了乙肝HBsAg带毒者,对照组为1.64%。国外性接触传播的作用更大,性乱人群中HBsAg的检出率较对照组高出13倍。

2.2.5 经口传播 因HBsAg阳性者唾液中HBV漏出量很少,经过餐饮料稀释,沾在碗筷上的病毒量更少,而被感染者也需要粘膜有损伤病毒才能进入,因此HBV经口传染的几率极低,几乎可以忽略。

2.2.6 母乳喂养 在实行乙肝疫苗免疫前,患病或带毒的母亲是否可对新生儿进行母乳喂养,意见不一。对新生儿实行乙肝疫苗免疫后,由于新生儿得到了免疫保护,母乳喂养已不再成为问题。

2.3 易感人群

人类对乙肝病毒普遍易感,在我国的主要易感人群是全体新生儿和约50%左右未受乙肝病毒感染的。乙肝痊愈后可以获得持续性免疫。乙肝病毒不同血清亚型之间可有交叉免疫,因'a'决定簇是共同的,免疫后都能产生交叉保护。

2.4 流行特征

2.4.1 地区分布 我国是乙肝病毒高感染率地区,据1992年全国31个省(自治区、直辖市,下同)调查,HBsAg平均携带率为9.75%,且各省之间差异也较大,最低的河北省只有4.94%,最高的广东省达17.83%。长江以南(10.85%)高于长江以北(8.54%);乡村(10.49%)高于城市(8.08%);东部沿海(11.12%)高于西部边疆(8.71%);华北低(5.53%),华东、中南高(12.75%)。我国表面抗原亚型分类以adr为主,西藏自治区、青海省的藏族,内蒙古自治区的蒙古族,新疆维吾尔自治区的维吾尔族和哈萨克族以ayw占优势。广西壮族自治区、贵州省、湖南省等adw占优势,ayr极为罕见。

2.4.2 年龄、性别分布 在我国<1岁婴儿HBsAg

携带率为3.8%,1岁时8.7%,2岁时达到12.5%。HBsAg携带率男性(11.33%)高于女性(8.23%)。HBsAg携带率与受感染的年龄有关。受乙肝病毒感染时的年龄越小,变成HBsAg携带者的几率越高。≤1岁婴儿受乙肝病毒感染后,约70%~90%变成HBsAg携带者,2~3岁40%~70%,4~6岁10%~40%,而>7岁至成年人为6%~10%变成HBsAg携带者。再次表明我国乙肝免疫的保护重点是幼儿。

3 乙肝特异性预防

3.1 乙肝疫苗

1970年Krugman等发现,通过用加热灭活的HBsAg阳性血清对易感者进行免疫后,可获得对乙肝病毒感染的保护性。此后,各国相继利用HBsAg携带者的血浆提取HBsAg,并经过纯化、灭活等一系列处理,生产出第一代乙肝疫苗,即血源性乙肝疫苗。但随着乙肝血源疫苗的广泛应用,各国先后开展了乙肝基因工程疫苗的研究,美、法、德、日、韩、中国、比利时、加拿大等国分别用痘苗病毒、酿酒酵母、甲基营养型酵母、大鼠纤维细胞系、中国地鼠卵巢细胞(CHO)等为表达载体,先后研制出了乙肝基因工程疫苗。1992年我国自行研制的重组(CHO细胞)乙肝疫苗获得试生产文号,1996年获得正式生产文号。1995年,从美国Merck公司引进的两条重组(酵母)乙肝疫苗生产线开始生产。目前,我国广泛使用的乙肝疫苗主要为重组(酵母)乙肝疫苗,剂量为5μg/支;重组(CHO细胞)乙肝疫苗,剂量有10μg/支和20μg/支两种。经过几年的对新生儿免疫接种,3针后抗-HBs的阳转率可达到90%~95%,且无明显不良反应,证明其具有良好的安全性和免疫原性。

3.2 乙肝免疫策略

3.2.1 乙肝免疫计划 1991年世界卫生组织在喀麦隆的雅温德召开了发展中国家控制乙肝的国际会议,并通过了“消除乙肝的雅温德宣言”。到1992年,全球已有41个国家和地区将乙肝疫苗免疫纳入儿童免疫规划。我国乙肝免疫计划于1991年底公布,在全国实施计划免疫管理,到2003年国家将乙肝疫苗正式纳入儿童计划免疫。这个免疫计划的核心是在

我国实施全体新生儿免疫。这是我国预防医学史上的一件大事,是造福于子孙后代的伟大工程,需要各个方面的努力才能实现。

3.2.2 免疫规程 ①免疫对象:全体新生儿均为乙型肝炎疫苗免疫接种对象,在条件许可的情况下,可扩大到幼儿和学龄前儿童。②免疫程序:按0、1、6个月的时间间隔进行乙肝疫苗接种,即新生儿在出生后24h内接种第一针;一个月(可提前或推迟一周)时接种第二针;第三针在接种第一针后的6个月(5~8个月)时接种。在儿童或出生时未能及时接种乙肝疫苗的婴幼儿,以接种第一针的时间为0,并在接种首针后1个月和6个月时分别接种第二、第三针。③接种部位:上臂三角肌肌肉内。④免疫剂量:对孕妇HBsAg阴性或未经HBsAg筛检的母亲的新生儿,可接种重组(酵母)乙肝疫苗 $5\mu\text{g}/\text{支} \times 3$;或重组(CHO细胞)乙肝疫苗 $10\mu\text{g}/\text{支} \times 3$ 。对HBsAg阳性母亲的新生儿应用重组(酵母)乙肝疫苗 $5 \sim 10\mu\text{g}/\text{支} \times 3$;或重组(CHO细胞)乙肝疫苗 $10 \sim 20\mu\text{g}/\text{支} \times 3$ 。对于HBsAg阳性(特别是同时HBeAg阳性)母亲的新生儿,也可在出生24h内接种HBIG $2 \sim 4$ 周时按0、1、6程序接种乙肝疫苗。如用低效价HBIG($50 \text{ IU}/0.5\text{ mL} \sim 100\text{ IU}/0.5\text{ mL}$)可和乙肝疫苗在不同部位同时接种。⑤注意事项:接种乙肝疫苗前应先先将疫苗摇匀,疫苗呈现轻微浑浊。但是如有安瓶破裂或疫苗过期、冻结、有摇不散的块状物等不能使用。

3.2.3 免疫效果考核^[5,6] 按照乙肝免疫方案,在“八五”、“九五”计划期间对血源乙肝疫苗进行了新生儿免疫后1~15年效果考核。结果证明,国产血源乙肝疫苗的免疫原性良好,安全可靠,在新生儿乙肝疫苗接种率达到90%的试点区内,1~15岁儿童HBsAg阳性率由免疫前的10%下降到1%~2%,保护效果能达到85%~90%。虽然抗-HBs阳性率呈逐年下降,但HBsAg阳性率未见上升,说明保护HBsAg的效果至少维持9~15年,在此期间仍得不出加强免疫的结论。①根据湖南省湘潭市、河北省正定县、上海市南市区、广西壮族自治区隆安县试点区资料,新生儿乙肝疫苗免疫后的随访,9~10、11~12、13~14、15年,HBsAg阳性

率和保护率分别为1.6%/89.9%、1.3%/91.9%、0.8%/93.7%、1.6%/87.9%。湖南省湘潭市新生儿乙肝疫苗免疫后随访1、5、10、14年,抗-HBs的阳性率分别为92%、74%、50%、45%。乙肝基因工程疫苗近前免疫效果观测到3年。湘潭市(酵母苗)、隆安县(酵母苗)、正定县(CHO苗)试点区资料,新生儿乙肝疫苗免疫后,HBsAg阳性率分别为1.1%(372人)、0.9%(673人)、0.7%(728人),血源疫苗对照为1.0%(779人);抗-HBs阳性率分别为89%(115人)、66%(673人)、70%(728人),对照84%(189人)。上述结果表明,乙肝基因工程疫苗近期免疫效果和血源疫苗相似。②进一步研究发现,湘潭市和正定县母亲HBsAg阴性出生儿,乙肝免疫成功者892例,定人随访10~11年,发现抗-HBc阳转(连续2年以上转阳)17例,阳性率2.1%,其中6例持续阳性,阳性率0.72%(6/823)。未发现HBsAg阳性者。母亲HBsAg阳性出生儿,乙肝免疫成功者392例,定人随访4~11年,平均7.4年,发现HBsAg携带者4例,阳性率1.02%(4/392),阳转发生在2~3岁时,尽管发生的机理还不清楚,但待年满12个月时加强一针免疫是需要的。

3.2.4 待研究的问题 ①新生儿乙肝免疫后的HBsAg阳性者主要来自母婴免疫阻断失败者和第一针免疫接种时间滞后者。因此,除对HBsAg阳性母亲的出生儿在完成3针基础免疫后,待年满12个月时加强一针外,就全体新生儿而言,国内有的学者认为,新生儿血源疫苗初免后6~7年,有效抗体阳性率已降到50%~60%,为了提高抗体水平,建议在适当时间(6~7岁)对所有儿童进行加强免疫一针也是需要的,但不主张反复加强。②在广大农村,要积极组织、探讨新生儿乙肝疫苗的接种方案,如第一针谁来接种,第二、三针如何衔接,以及疫苗供应、统计上报和效果考核等,总结出经验,形成制度。③加强免疫,因为乙肝疫苗免疫的目标是降低接受免疫儿童中的HBsAg携带率。1~15年的观察结果表明,随着免疫时间的延长,虽然抗-HBs阳性率由初免后1年的90%下降到15年的40%,但HBsAg阳性率并未升高,因此得不出需要加强免疫的结论。至于某些个体曾

检测抗－HBs 阴性 ,当然可以加强 ,但也不主张反复加强。④乙肝疫苗免疫后 ,HBV 再感染的资料不多 ,建议有条件的地区或单位做些追踪观察。⑤对乙肝病毒的变异现在还没有相应的检测试剂 ,现有的乙肝检测试剂不能检测变异株。此问题亟待研究解决。

【参考文献】

[1] 曹惠霖. 乙型肝炎病毒流行病学研究进展. 中国计划免疫 , 1996 2(2) 8

[2] 卫生部疾病控制司 ,中国预防医学科学院主编. 病毒性肝炎防治手册 ,中国医药科技出版社 2000 年 2 月第 1 版 北京

[3] 乙型肝炎知识研讨图使用手册 ,由英国伦敦大学 Colin Howard 教授与英国达兴有限公司联合编写及制作 ,由葛兰素威康中国有限公司赞助

[4] 曹惠霖. 病毒性肝炎及其预防. 中国计划免疫 ,2001 ,第 7 卷第 5 期 292 ~299

[5] 曹惠霖 ,刘崇柏 ,夏国良 ,等. 乙型肝炎免疫持久性及预防效果的队列研究 ;乙型肝炎疫苗免疫后抗－HBs 持久性的定人研究. 中华实验和临床病毒学杂志 1995 9(增刊) :10 ~12

[6] 曹惠霖 ,贾志远 ,刘崇柏 ,等. HBsAg阳性母亲新生儿乙型肝炎疫苗免疫后 HBsAg 阳性状况的长期随访. 中国计划免疫 , 1998 ,第 4 卷第 6 期 353 ~356

关于下发《北京市基本医疗保险药品异名增补内容(七)》的通知

各区、县医疗保险经办机构 ,各定点医疗机构 :

为满足广大参保人员的用药需求 ,经研究决定 ,将部分药品纳入北京市基本医疗保险药品支付范围。请各区、县医疗保险经办机构 ,各定点医疗机构严格执行药品管理的有关规定 ,认真作好医疗保险信息系统维护工作。

本通知自 2004 年 5 月 1 日执行。

附件 增补药品名单(西药部分、中药部分)

北京市医疗保险事务管理中心
二〇〇四年四月七日

1 西药部分 :

序号	药品名称	剂型	报销限制内容
1	拜复乐	片剂	限三级以上医院使用。费用需个人部分负担。
2	冠沙	片剂	费用需个人部分负担。
3	凡乐	片剂	
4	齐诺	粉针剂	限二级以上医院使用。费用需个人部分负担。
5	艾汀	片剂	限三级以上医院使用。费用需个人部分负担。
6	迪北	片剂	限二级以上医院使用。费用需个人部分负担。
7	亚莫利	片剂	限二级以上医院使用。费用需个人部分负担。
8	唐力	片剂	限二级以上医院使用。费用需个人部分负担。
9	德路生	冻干粉针剂	[适]限恶性肿瘤患者使用。费用需个人部分负担。
10	远策欣	冻干粉针剂	[适]限恶性肿瘤患者使用。费用需个人部分负担。
11	欣吉尔	冻干粉针剂	[适]限恶性肿瘤患者使用。费用需个人部分负担。
12	欧耐特	冻干粉针剂	[适]限恶性肿瘤患者使用。费用需个人部分负担。
13	优可依	片剂	[适]限晚期乳腺癌患者使用。
14	克林澳	注射液	
15	百沐舒	缓释胶囊剂	
16	泽马可	片剂	限二级以上医院使用。费用需个人部分负担。

序号	药品名称	剂型	报销限制内容
17	达喜	片剂	费用需个人部分负担。
18	易善复	胶囊剂	[适]限急慢性肝炎患者使用。
19	络德	片剂	
20	阿乐	片剂	[适]1 动脉粥样硬化并高脂血症 2 家族性高胆固醇血症。限二级以上医院使用。费用需个人部分负担。
21	代文	胶囊剂	限二级以上医院使用。费用需个人部分负担。
22	穗悦	胶囊剂	限二级以上医院使用。费用需个人部分负担。
23	本悦	缓释片	
24	迈格尔	冻干粉针剂	限三级以上医院使用。费用需个人部分负担。

2 中药部分

序号	药品名称	剂型	报销限制内容
1	益中生血片	片剂	限二级以上医院使用。
2	利咽灵片	片剂	
3	复方枣仁胶囊 (遇而安)	胶囊剂	
4	安神健脑液	口服液	
5	妇宝金丸	丸剂	
6	强骨胶囊	胶囊剂	费用需个人部分负担。