



科学研究

院所科研情况介绍

项目课题

研究进展

学术交流

科技成果

科研管理系统

仪器共享

科研动态

研究进展

乙肝疫苗接种预防原发性肝癌及其他相关性肝病

作者：王宇婷

来源：分子肿瘤学国家重点实验室

字号：

发布时间：2015-01-30

近期，中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室的曲春枫课题组，与启东肝癌防治研究所的陈陶阳等，耶鲁大学医学院的张亚玮合作所开展的一项研究显示：新生儿乙肝疫苗的免疫接种可降低肝癌及乙肝病毒（HBV）感染相关性肝病的发病风险。这一研究报告发表在《公共科学图书馆·医学》（PLOS Medicine）上，题目为：Efficacy of Neonatal HBV Vaccination on Liver Cancer and Other LiverDiseases over 30-Year Follow-up of the Qidong Hepatitis B Intervention Study: ACluster Randomized Controlled Trial。文章的刊出地址为：http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001774

资金支持情况：

该项研究主要受到如下资助：“十二五”国家重大传染病专项（课题/子课题负责人：中国医学科学院肿瘤医院曲春枫，启东肝癌防治研究所陈陶阳，编号：2012ZX10002008）；973计划（子课题负责人：曲春枫，项目编号：2013CB910303），及美国国立卫生研究院基金（张亚玮，编号：HD70324）。既往工作受“六五”至“十一五”国家科技攻关计划，支撑计划项目的资助。研究所用疫苗由默克公司捐赠，并由该公司对疫苗进行质量控制。

研究背景：

目前，全世界已约有180个国家和地区将乙肝疫苗纳入了计划免疫规划中，我国及世界其他国家与地区的工作均已表明，新生儿乙肝疫苗能够有效预防HBV感染。但乙肝疫苗接种后对于原发性肝癌和其他HBV感染相关性肝病的保护效果尚未被完全阐明。通过对实施乙肝疫苗计划免疫前与实施计划免疫后不同时期出生的全人群中的肝癌发病率，死亡率的分析，台湾地区的学者报道：在台湾全人群接种乙肝疫苗可有效降低原发性肝癌和爆发型肝炎的发病率和死亡率。来自韩国和中国城市地区的研究也表明，乙肝疫苗纳入计划免疫后，人群中原发性肝癌的发病率有所下降。美国阿拉斯加州的一项研究表明，接种过乙肝疫苗的人群在25岁以内不再发生肝细胞肝癌和急性乙肝感染。目前的这些研究均采用乙肝疫苗接种前出生人群中原发性肝癌的历史发病率与死亡率资料为对照，将疫苗接种后出生人群中肝癌发病率的下降归因于乙肝疫苗接种的作用。然而，由于肝癌发生的多因性与复杂性，不同时期出生人群的基线特征和危险因素的暴露情况可能不同，很难断言原发性肝癌发病率的下降完全归因于乙肝疫苗接种的效果。因此，要确立慢性HBV感染与肝癌发生，以及乙肝疫苗免疫预防接种对肝癌控制的因果关系，需要尽可能控制混杂因素对结局的影响，开展随机的、具有平行对照的临床研究可确定疫苗接种后对疾病发生的保护效果。

研究方法和研究发现：

启东乙肝疫苗干预研究（QidongHepatitis B Intervention Study）是一项基于人群的，采用整群随机抽样方法的临床对照研究，队列人群最初由中国医学科学院肿瘤医院研究所孙宗棠教授所领导的团队，与启东肝癌防治研究所的全体人员共同努力建立于1983年-1990年。1983年-1984年为研究的预实验阶段，确立了疫苗的安全性、疫苗的接种程序、研究分组等工作，1985年-1990年为主要研究阶段，在此期间，共计39,292名启东农村地区出生的新生儿被纳入疫苗组，其中38,366人（97.64%）完成了乙肝疫苗全程免疫；同期出生的34,441名新生儿被纳入对照组，对照组新生儿未进行任何干预，但在2000年接收了乙肝疫苗的补种。在上述研究队列中，已确认对照组23,368人（67.8%）接受了三针乙肝疫苗的补种，疫苗组的28,988人（73.8%）接受了一剂乙肝疫苗加强免疫注射。截止到2013年12月，疫苗组和对照组的失访人数和（失访率）分别为3,895人（10.2%）和3,898人（11.3%）。

本研究在1996年-2000年（接种人群进入儿童期）和2008年-2012年（接种人群成年后）共进行了两次大规模血清学随访，在两次随访中，疫苗组分别有21,770人（57.5%）和17,204人（50.7%）提供了血样，对照组分别有12,184人（36.3%）和17,395人（58.6%）提供了血样。在10-11岁的儿童期及19-28岁的成年期，疫苗组的HBsAg阳性率分别为2.16%和1.83%，明显低于同龄对照组人群（均为 $p < 0.0001$ ），对照组人群中的HBsAg阳性率分别为9.03%和6.73%。新生儿期接种乙肝疫苗对儿童期和成年时HBsAg携带率的保护效率分别为78%（95% CI 75%–80%）和72%（95% CI 68%–75%）。

在10-14岁接受乙肝疫苗补种的人群中，成年时HBsAg阳性率为6.26%，显著低于未接受疫苗补种者（HBsAg阳性率为7.76%）， $p = 0.0002$ ，然而，疫苗补种对成年HBsAg携带的保护效率仅为21%（95% CI 10%-30%），与新生儿乙肝疫苗接种相比，疫苗补种对HBsAg携带的保护效果显著降低。

根据世界卫生组织统一制定的疾病编码，我们从居民病伤死亡登记数据库中获得了队列人群因爆发型肝炎（ICD-9: 570）、慢性肝病（ICD-9: 571）死亡者相关数据；从肿瘤登记数据库中获得原发性肝癌（ICD-10: C220, C221）及脑肿瘤（ICD-10: C710–C719）的发病、死亡情况。通过调阅病案或家庭随访对上述病例进行核实。其疾病信息和生存情况在队列成员年满16周岁办理身份证时进行了更新，此后每年更新一次。截止到2013年12月31日，共发现原发性肝癌17例，其中肝母细胞瘤3例，在排除肝母细胞瘤（其发生与HBV感染无关）的病例后，疫苗组共发现2例肝细胞肝癌，对照组共发现12例肝细胞肝癌，其中11例死亡。通过COX比例风险模型分析，发现对照组和疫苗组发生原发性肝癌的风险比为0.16（95% CI 0.03–0.77），新生儿期接种乙肝疫苗对于30岁以下人群中原发性肝癌的保护效率为84%（95% CI 23%–97%）。此外，疫苗组3人，对照组6人因慢性肝功能衰竭而死亡。疫苗组人群的肝病（包括原发性肝癌和慢性肝功能衰竭）死亡率显著低于对照组，风险比为0.30（95% CI 0.11–0.85），新生儿期接种乙肝疫苗对慢性肝病的保护效率为70%（95% CI 15%–89%）。目前，尚未发现疫苗补种对慢性肝病的保护效果。

通过对出生于不同HBV感染状态母亲成年后HBsAg携带率的分析发现，出生于HBsAg（+）母亲者，疫苗接种人群的HBsAg阳性率仍高达11.5%，显著高于出生于HBsAg（-）母亲的疫苗接种者（HBsAg阳性率为0.8%），出生于HBsAg（+）母亲的疫苗接种者，在成年后发生慢性HBV感染的风险是出生于HBsAg（-）母亲者的16倍。然而，出生于HBsAg（+）母亲的新生儿乙肝疫苗接种者，在10-14岁时接受一剂疫苗加强免疫的人群中，成年时HBsAg的阳性率为10.72%，明显低于未接受疫苗加强者（14.78%），差异具有统计学意义（OR = 0.66, 95% CI 0.46–0.95）。出生于HBsAg（-）母亲的新生儿乙肝疫苗接种者，10-14岁时接受一剂疫苗加强免疫对成年后HBsAg携带率没有影响。

结论：

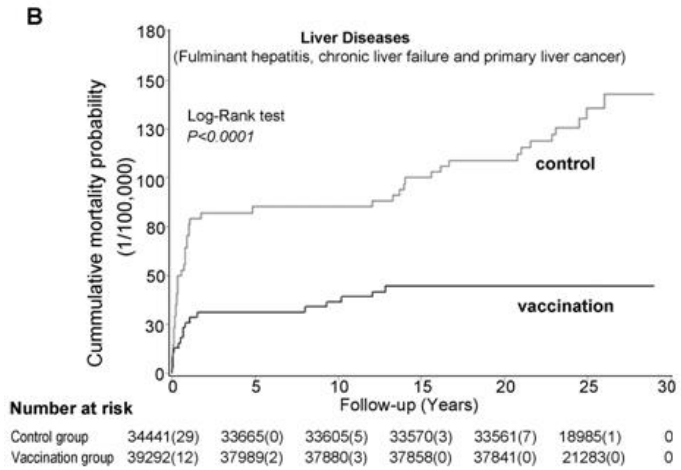
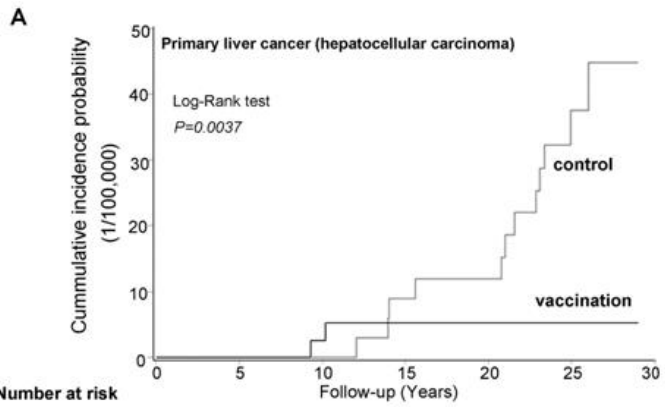
新生儿期接种乙肝疫苗可以有效降低儿童期和成年人群中的HBsAg阳性率，进而降低了30岁以下人群中原发性肝癌和其他HBV感染相关性肝病的发病风险。新生儿期进行疫苗接种对于预防肝癌及HBV感染相关性肝病非常关键，10-14岁期间进行疫苗补种的效果远不及新生儿期接种。另外，出生于HBsAg（+）母亲者，在新生儿期完成疫苗免疫程序后，建议在10-14岁时进行1剂乙肝疫苗的加强免疫。

局限性：

本研究存在以下几个方面的局限性：原发性肝癌的发病人数较少，两组人群中均约计有10%人群失访，在两次随访中有50%左右人群提供了血样。这些因素可能会对研究结果的准确性产生影响。

研究发现的意義：

新生儿期接种乙肝疫苗可有效降低儿童期和成年时人群中的HBsAg（HBV感染的指标）阳性率，进而降低30岁以下人群中原发性肝癌和其他HBV感染相关性肝病的发病风险。由此可见，新生儿期接种乙肝疫苗至关重要。此外，若出生于HBsAg（+）母亲者，在新生儿期完成疫苗免疫程序后，青春期进行一剂加强免疫，有助于降低成年后HBV感染的风险，然而，这一结论还需要通过随机临床试验进一步加以验证。



图片说明：新生儿期完成了乙肝疫苗免疫接种的人群在30岁以前的肝癌累积发病概率（图A）和HBV感染相关性肝病的累积死亡概率(图B)明显低于未接种疫苗的人群。

上一篇：[我国首次发布大型人群癌症相对生存率数据](#)

下一篇：[肿瘤医院赫捷院士课题组在《自然·遗传学》...](#)

分享到：

友情链接 | 挂靠单位

中华人民共和国国家卫生健康委员会
北京市卫生健康委员会
中国医学科学院 北京协和医学院
39健康网
中国临床肿瘤学会

联系我们

医院微博
联系方式

关于网站

手机版下载
网站地图
版权声明
网站帮助

中国医学科学院肿瘤医院 版权所有

地址：北京市朝阳区潘家园南里17号
邮编：100021 联系电话：010-67781331
京ICP备08103129号
京卫网审[2013]第0150号
文保网安备案号:1101050045
 京公网安备 11010502031352号
工信部链接：<http://beian.miit.gov.cn>