DOI:10.16016/j.1000-5404.201502046

论著

重庆市儿童乙型肝炎病毒感染及治疗现状分析

谭 顺,谭文婷,向小梅,刘 明,毛 青,邓国宏 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所,感染病研究重庆市重点实验室)

[摘要] **目的** 了解我院就诊儿童乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染和治疗现状。**方法** 收集2014年在第三军医大学西南医院门诊和住院部就诊并检测乙型肝炎病毒血清标记物(hepatitis B virus serum markers,HBV M)的重庆籍儿童(年龄≤17岁)共4 494例,对HBV M结果进行统计分析。**结果** 查体HBsAg、HBsAb、HBcAb阳性率及HBV M全阴性率分别为1.7%、49.8%、16.6%、31.9%;1~3岁组HBsAb阳性率为65.4%,显著高于其他3组(χ^2=17.0、73.3、49.4,P<0.05);11~17岁组HBsAg阳性率为2.6%,显著高于其他3组(χ^2=5.6、12.4、8.4,P<0.05)。因慢性乙型病毒性肝炎复诊儿童HBsAg确诊阳性率为89.2%,1~3岁组最低,为53.8%;核苷类似物(LAM、LdT、ETV)抗病毒治疗96周时,生物化学和病毒学应答率均高于85%;LAM、LdT治疗96周和IFN-α治疗48周时血清学应答率均达到40%。在抗病毒治疗过程中,定期监测相关指标的共35例,占36.5%。**结论** 重庆市儿童乙型肝炎病毒查体阳性率(1.7%)明显下降,但仍高于国家要求的防治目标(1%);新发现HBsAg阳性的儿童应增加监测次数,需复诊明确HBsAg阳性情况。儿童抗病毒治疗取得了理想的应答率,但定期监测情况并不乐观,应加强其治疗方案的管理监督。

[关键词] 儿童;肝炎病毒, 乙型;标记物, 血清;抗病毒药
[中图法分类号] R195.4; R725.126.2 [文献标志码] A

Status analysis on infection and treatment of children Hepatitis B virus in Chongqing

Tan Shun, Tan Wenting, Xiang Xiaomei, Liu Ming, Mao Qing, Deng Guohong (Institution of Infectious Diseases, Chongqing Key Laboratory of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To survey the current status of the infection and treatment of children with hepatitis B virus in our hospital. **Methods** Clinical data of 4 494 children (≤17 years old) from Chongqing who were tested for HBV serum markers in our Hospital from January to December 2014 were collected, and the results were analyzed in this study. **Results** The positive rates of HBsAg, HBsAb and HBcAb were 1.7%, 49.8% and 16.6% respectively while the negative rate of HBV markers was 31.9%. HBsAb positive rate of children aged from 1 to 3 years was 65.4%, which significantly higher than other 3 aged groups (*Chi* square = 17.0, 73.3, 49.4, P<0.05). And the HBsAg positive rate of those aged from 11 to 17 years was 2.6%, which significantly higher than other 3 groups (*Chi* square =5.6, 12.4, 8.4, P<0.05). The HBsAg positive rate of identified chronic hepatitis B patients was 89.2%, and children aged from 1 to 3 years got the lowest rate of 53.8%. The biochemical and virological response rates were higher than 85% after 96 weeks' antiviral treatment [nucleoside analogues: lamivudine (LAM), telbivudine (LdT) and entecavir (ETV)]. And the serological response rate reached 40% after LAM or LdT treatment for 96 weeks or IFN-α for 48 weeks. There were 35 kids in regular supervision during the antiviral treatment, accounting for 36.5% in total. **Conclusion** The HBsAg positive rate in Chongqing (1.7%) has decreased obviously. But this result is still higher than

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81330038);第三军医大学临床科研重大专项(2012XLC05)
[通信作者] 邓国宏,E-mail:gh_deng@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150421.1016.013.html (2015-04-21)

government demand (1%). It is needed to increase the frequency of regular supervision for new patients to identify the state of HBsAg. Antiviral treatment would get a desirable response rate. But it is not so optimistic in children regular supervision. So it is better to strengthen to manage the treatment measures.

[**Key words**] children; hepatitis virus, B; markers, serum; antiviral agents

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81330038) and the Major Special Project of Clinical Research of Third Military Medical University (2012XLC05). Corresponding authors: Deng Guohong, E-mail: gh_deng@hotmail.com

全世界大约有3.5亿人感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),我国作为病毒性肝炎的高流行地区,大约有9 300万慢性乙型病毒性肝炎携带者[1]。我国儿童慢性乙型病毒性肝炎的感染多为母婴传播,从1992年开始在新生儿中大规模推广的乙肝疫苗接种计划,较好的阻断了母婴传播,使乙型肝炎病毒的感染率明显下降,但仍有5% ~10%发生感染[2-3]。对于慢性乙型病毒性肝炎的治疗,目前美国FDA推荐的儿童抗病毒药物包括干扰素-α(IFN-α)、拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)、替诺福韦(TDF)及处于临床试验阶段的聚乙二醇干扰素(PEG-IFN α)和替比夫定(LdT)。使用年龄分别为:IFN-α≥1岁,LAM≥3岁,ADV、TDF≥12岁,ETV≥16岁,Peg- IFN α和LdT正在进行2 ~18岁的临床试验阶段[4]。鉴于目前抗病毒药物疗效有限和耐药的问题,儿童抗病毒开始的时机及药物的选择则更为慎重。为了解现阶段儿童乙型病毒性肝炎的流行病学特征及目前抗病毒治疗的情况,本研究对2014年就诊于我院的所有重庆籍儿童进行了临床特征分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014年1 -12月在第三军医大学西南医院门诊及住院部就诊并检测乙型肝炎病毒标记物(hepatitis B virus serum markers, HBV M)的重庆籍儿童(1 ~17岁)共4 494例,其中查体者(体检、住院筛查及其他疾病检查)4 197例,男童2 480例,女童1 717例;因慢性乙型病毒性肝炎就诊者(复诊)297例,男童201例,女童96例。门诊及住院医师接诊采集相关病史,查体者检查乙型肝炎病毒标记物及肝功;复诊患者根据需要检查HBV DNA、甲胎蛋白(AFP)、血常规等。根据年龄不同分成4组,幼儿期:1 ~3岁,学龄前期:4 ~6岁,学龄期:7 ~10岁和青春期:11 ~17岁,分析2014年重庆市儿童乙型肝炎病毒的流行病学情况。

1.2 检测仪器和试剂

乙型肝炎病毒标记物采用Roche E170全自动电化学发光免疫分析仪或Abbott i2000全自动化学发光免疫分析仪检测(Roche参考值:HBsAg 0 ~1 COI, HBsAb 0 ~10 IU/L, HBeAg 0 ~1 COI, HBcAb >1 COI; Abbott参考值:HBsAg 0 ~0.05 IU/mL, HBsAb 0 ~10 IU/L, HBeAg 0 ~1 COI, HBcAb 0 ~1 COI);肝功采用日立7020全自动生化仪检查,试剂为四川迈克有限公司产品;HBV DNA用Roche 480实时荧光定量PCR仪检测,试剂为上海复星长征医学科学有限公司生产,检测范围为10^2 ~10^9 IU/mL。

1.3 儿童慢性乙型肝炎抗病毒治疗情况

参考欧洲儿童抗病毒治疗指南[4]根据谷丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、HBeAg、HBV DNA、肝组织学及肝癌家族史等综合判断抗病毒治疗的时机,推荐在ALT≥1.5倍正常上限值(upper limit of normal, ULN)时开始抗病毒治疗。本研究儿童LdT抗病毒方案获得第三军医大学西南医院伦理委员会批准,儿童选择LdT抗病毒治疗时均需签署知情同意书。2014年正在进行抗病毒治疗的HBsAg阳性儿童共96例,其中2010年开始治疗的6例,2011年9例,2012年19例,2013年16例及2014年开始抗病毒治疗的46例。分析我院儿童慢性乙型病毒性肝炎抗病毒方案选择及治疗到96周时生物化学(肝功)、血清学(HBV M)和病毒学指标(HBV DNA)的应答率。我国慢性乙型肝炎防治指南要求抗病毒治疗过程中需定期监测:生化指标可3个月每次,病毒学指标可6个月每次[5]。根据指南标准评估抗病毒治疗儿童在2014年定期监测情况。分析路线见图1。

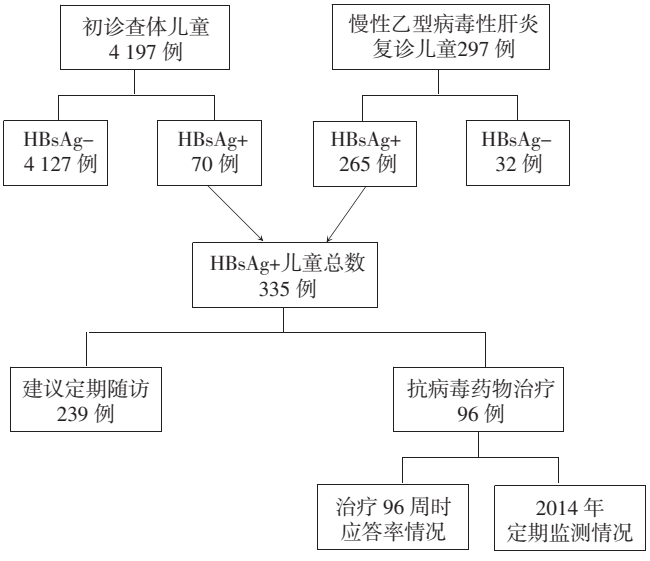


图1 HBsAg阳性儿童构成情况及分析路线图

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。

2 结果

2.1 查体儿童乙型肝炎病毒血清标记物的地域及性别分布

2014年在我院因查体检查HBV M的重庆籍儿童共4 197例,1 711例(40.8%)来自重庆主城区,2 486例(59.2%)来自重庆各区县。HBV M结果共4组:HBsAg(+)组为HBsAg+、HBeAg+\-、HBcAb+;HBV M(-)组即HBsAg-、HBsAb-、HBeAg-、HBeAb-、HBcAb-;HBsAb(+)组为HBsAg-、HBsAb+、HBeAg-、HBeAb-、HBcAb-;HBcAb(+)组为HBsAg-、HBsAb+\-、HBeAg-、HBeAb+\-、HBcAb+。4组的查体阳性率分别为1.7%、31.9%、49.8%、16.6%。查体HBsAg阳性率无区域分布差异($\chi^2=1.8$,$P>0.05$),亦无性别差异($\chi^2=0.824$,$P>0.05$)。主城区HBsAb阳性率为54.5%,显著高于县城儿童($\chi^2=25.2$,$P<0.05$,表1),而其HBV M全阴性率为25.4%,显著低于县城儿童。

表1 查体儿童HBV M地域及性别分布情况[例(%)]

地域	性别	n	HBsAg(+)	HBV M(-)	HBsAb(+)	HBcAb(+)
主城	男	945	11(1.2)	224(23.7)	530(56.1)	180(19.0)
	女	766	12(1.6)	210(27.4)	402(52.5)	142(18.5)
	合计	1 711	23(1.3)	434(25.4)	932(54.5)	322(18.8)
县城	男	1 535	34(2.2)	566(36.9)	704(45.9)	231(15.0)
	女	951	13(1.4)	337(35.4)	454(47.7)	147(15.5)
	合计	2 486	47(1.9)	903(36.3)[a]	1 158(46.6)[a]	378(15.2)[a]
总数		4 197	70(1.7)	1 337(31.9)	2 090(49.8)	700(16.6)

a:$P<0.01$,与对应主城比较

2.2 查体儿童乙型肝炎病毒血清标记物的年龄分布

各年龄段查体儿童HBV M结果情况:1~3岁组HBV M全阴性率为14.9%,显著低于其他3组($\chi^2=80.0$、115.5、64.6,$P<0.05$);而其HBsAb阳性率为65.4%,显著高于其他3组($\chi^2=17.0$、73.3、49.4,$P<0.05$)。11~17岁组HBsAg阳性率为2.6%,显著高于其他3组($\chi^2=5.6$、12.4、8.4,$P<0.05$)。查体HBsAg阳性共70例,其中HBeAg阳性36例,男性21例,女性15例;HBeAg阴性34例,男性24例,女性10例,HBeAg状态在性别和年龄上分布均无显著性差异($\chi^2=0.828$、1.1,$P>0.05$,表2)。

2.3 复诊儿童乙型肝炎病毒血清标记物的地域及性别分布

2014年在我院因慢性乙型病毒性肝炎复诊的儿童共297例,31.3%来自重庆主城区,68.7%来自重庆各区县。复诊确诊HBsAg阳性265例,占89.2%;复诊HBsAg阴性32例,其中HBV M全阴性9例(3%),HBsAb单阳性18例(6.1%)、HBcAb阳性5例(1.7%)。HBsAg复诊确诊阳性率无区域分布差异($\chi^2=2.6$,$P=0.108$),亦无性别差异($\chi^2=0.824$,$P>0.05$,表3)。

表3 复诊儿童HBV M地域及性别分布情况[例(%)]

地域	性别	n	HBsAg(+)	HBV M(-)	HBsAb(+)	HBcAb(+)
主城	男	58	48(82.8)	0(0.0)	8(13.8)	2(3.4)
	女	35	31(88.6)	0(0.0)	2(5.7)	2(5.7)
	合计	93	79(84.9)	0(0.0)	10(10.8)	4(4.3)
县城	男	143	130(90.9)	6(4.2)	6(4.2)	1(0.7)
	女	61	56(91.8)	3(5.0)	2(3.2)	0(0.0)
	合计	204	186(91.2)	9(4.4)	8(3.9)	1(0.5)
总数		297	265(89.2)	9(3.0)	18(6.1)	5(1.7)

2.4 HBsAg阳性儿童防治方案选择情况

因慢性乙型病毒性肝炎就诊者确诊HBsAg阳性265例,复诊阳性率为89.2%;1~3岁组最低,为66.7%;11~17岁组最高,为92.3%,两组相比有统计学差异($\chi^2=20.9$,$P<0.05$)。HBsAg阳性儿童共335例,根据检查结果推荐治疗方案,肝功正常且未经抗病毒治疗的儿童建议定期随访,占71.3%;肝功异常者根据指南标准及患者实际情况给予IFN-α、LAM、ETV、LdT抗病毒治疗,所占比例分别为4.8%、4.5%、6.9%和9.8%(表4)。

表2 查体儿童HBV M年龄分布情况

年龄	n	HBsAg(+)[例(%)]	HBeAg(+)[例(%)]	HBeAg(-)[例(%)]	HBV M(-)[例(%)]	HBsAb(+)[例(%)]	HBcAb(+)[例(%)]	HBsAb(+)[lg(IU/L)]
1~3岁	604	6(1.0)	4(0.7)	2(0.3)	90(14.9)	395(65.4)	113(18.7)	2.23±0.65
4~6岁	623	2(0.3)	1(0.15)	1(0.15)	233(37.4)[a]	290(46.5)[a]	98(15.8)	2.35±0.66
7~10岁	790	5(0.6)	2(0.25)	3(0.35)	328(41.5)[a]	334(42.3)[a]	123(15.6)	2.22±0.57
11~17岁	2 180	57(2.6)[abc]	29(1.3)	28(1.3)	686(31.4)[abc]	1 074(49.3)[ac]	366(16.7)	2.25±0.62
总数	4 197	70(1.7)	36(8.6)	34(8.4)	1 337(31.9)	2 093(49.8)	700(16.6)	2.31±0.56

a:$P<0.05$,与1~3岁组比较;b:$P<0.05$,与4~6岁组比较;c:$P<0.05$,与7~10岁组比较

表4 HBsAg阳性儿童年龄分布与防治情况[例(%)]

年龄	n	查体HBsAg(+)	复诊HBsAg(+)	建议随访	IFN-α	LAM	ETV	LdT	其他
1~3岁	13	6/604(1.0)	7/13(53.8)	10(76.9)	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)	2(15.4)	0(0.0)
4~6岁	17	2/623(0.3)	15/17(88.2)	16(94.1)	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
7~10岁	21	5/790(0.6)	16/21(76.2)	16(76.2)	0(0.0)	2(9.5)	0(0.0)	2(9.5)	1(4.8)
11~17岁	284	57/2 180(2.6)	227/246(92.3)	197(69.4)	16(5.6)	11(3.9)	23(8.1)	29(10.2)	8(2.8)
总数	335	70/4 197(1.7)	265/297(89.2)	239(71.3)	16(4.8)	15(4.5)	23(6.9)	33(9.8)	9(2.7)

表5 4种抗病毒药物治疗基线及96周时各临床特征分析

抗病毒药物	n	年龄(岁)	男/女	ALT (IU/L)	HBsAg (lg COI)	HBeAg (lg COI)	HBV DNA [lg(IU/mL)]	96周生物化学应答率(%)	96周血清学应答率(%)	96周病毒学应答率(%)
IFN-α	16	14.5±2.2	10/6	151.7±79.0	3.61±0.36	2.17±0.95	6.07±1.52	42.9(3/7)[a]	42.9(3/7)[a]	28.6(2/7)[a]
LAM	15	12.8±3.7	13/2	218.1±165.7	3.68±0.64	2.47±0.87	6.66±0.92	85.7(6/7)	42.9(3/7)	100.0(7/7)
ETV	23	16.6±0.8	16/7	139.0±143.4	3.32±0.49	2.70±0.86	6.96±1.11	100.0(7/7)	0.0(0/7)	85.7(6/7)
LDT	33	14.7±3.6	25/8	181.4±142.9	3.49±0.39	2.66±0.71	6.81±1.17	90.1(20/22)	50.0(11/22)	86.4(19/22)

a:IFN-α治疗48周的结果

2.5 HBsAg阳性儿童抗病毒治疗96周时应答率及定期监测情况

抗病毒治疗的患儿共96例,男性71例,女性25例,发病率无性别差异($\chi^2=3.3$,$P>0.05$)。4种抗病毒药物在治疗基线时ALT、HBsAg、HBeAg、HBV DNA水平均无显著性差异($P>0.05$)。核苷类似物(LAM、LdT、ETV)抗病毒治疗96周时,生物化学和病毒学应答率均高于85%,显著高于IFN-α治疗效果;LAM、LdT治疗96周和IFN-α治疗48周时血清学应答率均达到40%以上,而ETV治疗96周均未发生HBeAg转换(表5)。患儿在2014年抗病毒治疗过程中,定期监测相关指标至少3次的共35例,占36.5%(图2)。

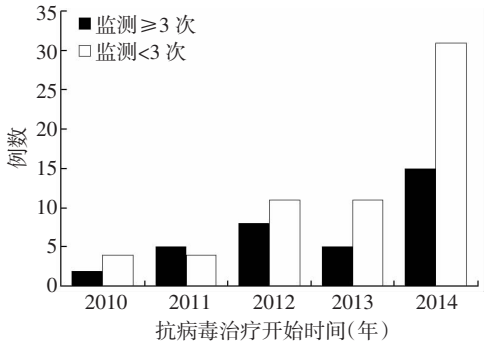


图2 抗病毒治疗儿童2014年监测情况

3 讨论

2014年在我院查体的重庆籍儿童共4 197例,查体HBsAg阳性率为1.7%,比李小强等[6]2007年调查的重庆市儿童阳性率(4.44%)明显降低,与梁洁等[7]2009年调查的重庆籍查体儿童HBsAg阳性率(1.4%)基本一致,但仍高于文献[8-10]报道的深圳(1.21%)、湖南(1%)、陕西(1.24%)儿童查体的HBsAg阳性率。本研究HBV M全阴性率为31.9%,相比李小强等[6-7]2007年和2009年调查结果(47.1%、45.3%)均明显下降;查体HBsAb阳性率为49.8%,与2007年和2009年研究结果(46.6%、51.1%)基本保持一致。重庆市2002年乙肝疫苗接种率为66.6%,2004-2012年先后进行了6次补种工作,接种率达到90%以上[11]。综合本研究结果可见,进行疫苗补种后重庆市儿童HBsAb阳性率多年来维持稳定水平,HBsAg阳性率及HBV M全阴性率均明显下降,乙肝防治工作虽取得了可喜的成绩,但离国家防治规划要求的目标(1%)仍有一定差距。

本研究儿童40.8%来自重庆主城区,59.2%来自重庆各区县,人群区域分布无差异。主城与县城儿童查体HBsAg阳性率并无明显差异(1.3%、1.9%),而HBsAb阳性率、HBcAb阳性率(54.5%、18.8%)却显著高于县城儿童(46.6%、15.2%)。本研究结果与王青等[12]调查的重庆市2005年城市与乡村HBsAg阳性率(9.1%、12.5%)均有明显的下降。综合分析可见,随着乙肝疫苗接种工作的不断落实,县城儿童HBsAg阳性率和HBV M全阴性率虽高于主城区,但已逐渐缩小差距,并无显著性差异。

本研究查体HBsAg阳性率,1~3岁、4~6岁、7~10岁组分别为:1.0%、0.3%、0.6%;11~17岁组最高,为2.6%,与梁洁等[7]2009年调查的重庆籍查体儿

童HBsAg阳性率7~10岁组(平行于11~17岁组)阳性率2.1%有所增高,但无统计学差异。重庆市2002年乙肝疫苗接种率为66.6%,2004年开始对15岁以下儿童进行了6次补种工作,接种率达到90%以上。综合分析可知,本研究11~17岁年龄段儿童可能因2004年前未进行疫苗接种或者疫苗接种后抗体滴度下降,从而发生了乙型肝炎病毒的感染,故11~17岁组HBsAg阳性率明显高于其他3组,但在2004年后进行及时补种工作后,感染率得到有效控制。1~10岁年龄段儿童因出生时便接受了乙肝疫苗免费接种及后续补种工作,HBsAg阳性率明显下降且已趋于平稳(<1%),达到了国家防治规划要求的目标(1%)。1~3岁组HBV M全阴性比例最低,为14.9%,4~17年龄段比例高达35.3%。这说明新生儿在接受乙肝疫苗后大约有15%仍呈现无反应状态,而高达20%的儿童随着时间抗体滴度逐渐降低从而呈现低反应的状态。虽然免疫记忆在个体中至少可能持续12~15年[13-14],但对于这部分无或低反应儿童,应建议给予加强免疫并加强监测,并需进一步探索提高HBsAb阳性率的免疫方法。本研究查体发现HBsAg阳性儿童共70例,其中HBeAg阴性34例,占48.6%,明显高于文献[15-16]报道的年龄小于30岁的自然史人群HBeAg阴性率38.8%和45.1%。儿童在感染乙型肝炎病毒后,大多进入免疫耐受期,之前研究认为的免疫耐受期可能持续10~30年[17-18],根据本研究结果,进入免疫耐受期儿童发生免疫清除的明显增加,而其发生HBeAg早发血清学转换的机制还有待进一步研究。

吴全新等[19]研究发现HBsAg、HBeAg阳性母亲,新生儿脐带血的HBsAg阳性率达55.7%,但随访发现6个月内HBsAg均消失,可能与胎盘屏障和胎盘渗漏等机制相关。本研究中因慢性乙型肝炎就诊的儿童经检查后确诊为HBsAg阳性的占89.2%,但1~3岁组阳性率最低,为53.8%,说明部分儿童在前期诊断时检查结果为阳性,经再次复诊后明确诊断为HBsAg阴性,故判断之前的结果为假阳性或急性感染。所以当母亲HBsAg阳性时,婴儿出生时其假阳性率较高,应建议加强HBV M复查,明确判断婴儿是否感染,并采取正确的免疫措施。

慢性乙型病毒性肝炎患者肝硬化、肝癌的发病率呈现显著的性别差异,男女性别比(5~10):1[20-21],本研究结果发现男性与女性发病率差异并无统计学意义。96例儿童开始抗病毒时基线临床特征差异均无统计学意义,LAM、LdT、ETV抗病毒治疗96周时,生物化学和病毒学应答率均高于85%;LAM、LdT治疗96周和IFN-α治疗48周时血清学应答率均达到40%以上,显著高于文献[4,22-24]的研究结果(生化学应答率60%,病毒学应答率28%,血清学应答率25%)。所以儿童抗病毒治疗的效果是值得肯定的,但本研究抗病毒情况属于临床实际治疗现状情况分析,在治疗过程中普遍存在患者脱落的现象,采集到结果的为随访较好的患者,加上病例数较少等原因,其结果相比严谨的队列研究结果也会有一定的偏差。抗病毒药物要求长期坚持服用,并在治疗过程中定期监测相关指标,肝炎防治指南推荐:生化指标可3个月1次,病毒学指标可6个月1次。本研究抗病毒治疗的儿童,在2014年定期监测相关指标的共35例,仅占36.5%,有63.5%的儿童并未按要求监测相关指标或者未继续就诊,充分说明儿童抗病毒治疗的过程中的管理存在着巨大的困难。为了更好地管理和指导儿童正规抗病毒治疗,可从以下几方面努力:①医院培养专业医师对抗病毒治疗的儿童及其监护人进行管理和指导;②医师在制定抗病毒方案时应向患儿及监护人详细讲解相关的注意事项;③儿童监护人作为抗病毒治疗过程中最重要的成员,应认真学习慢性乙型肝炎相关知识,监督并指导患儿正规服用药物,并合理安排患儿到医院定期复查。④儿童在抗病毒治疗过程中应加强与其监护人和指导医师的沟通,及时提出治疗过程中出现的不适,从而保证抗病毒治疗起到应有的效果。

综上所述,重庆市乙肝疫苗免费接种及补种工作取得了较好的成果,儿童HBsAg阳性率较2005年已明显下降,1~10岁儿童阳性率率已下降到1%以下;HBsAb阳性率基本维持在稳定水平,需进一步探索提高HBsAb阳性率的新方法。新发现HBsAg阳性的儿童应复诊明确有无假阳性。儿童抗病毒治疗取得了较理想的结果,但管理现状并不乐观,定期监测率仅36.5%,需要多方面共同努力来保证儿童抗病毒治疗方案的有效实施,使慢性乙型病毒性肝炎儿童得到合理有益的治疗。本研究抗病毒治疗的儿童仅96例,样本量较小,其疗效观察结果可能离实际治疗效果有一定的偏差,需设计前瞻性的队列研究进行抗病毒疗效分析。

参考文献:

[1] 卫生部疾病预防控制局、中国疾病预防控制中心. 全国人群乙型病毒性肝炎血清流行病学调查报告[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011.

[2] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.

[3] Wang Z, Zhang J, Yang H, *et al*. 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]. J Med Virol, 2003, 71(3): 360-366.

[4] Sokal E M, Paganelli M, Wirth S, *et al*. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition[J]. J Hepatol, 2013, 59(4): 814-829.

[5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1): 1-16.

[6] 李小强, 刘岚, 曾照芳, 等. 重庆地区儿童乙型肝炎病毒感染状况分析[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(12): 1317-1319.

[7] 梁洁, 许红梅. 21473名就诊儿童乙型肝炎病毒血清学标志物流行病学调查分析[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(10): 914-917.

[8] 范宁, 黄晓光. 儿童乙型肝炎表面抗原及其抗体阳性率现状分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(13): 1607-1608.

[9] 祝兴元, 郑素平, 刘兰香, 等. 儿童乙型肝炎病毒感染状况及表面抗体含量水平[J]. 医学临床研究, 2011, 28(12): 2365-2367.

[10] 孙丽芳, 马东礼, 杨方华, 等. 深圳市15岁以下儿童HBV感染及抗体水平调查[J]. 职业与健康, 2013, 29(6): 726-728.

[11] 匡珊珊, 王青, 徐佳薇. 重庆市2004~2012年乙型肝炎疫苗查漏补种效果分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(20): 2637-2638, 2671.

[12] 王青, 王伟军, 王豫林, 等. 重庆市2005年乙型病毒性肝炎血清流行病学调查[J]. 中国计划免疫, 2007, 13(4): 332-335.

[13] 单欢, 姚军. 乙肝疫苗加强免疫及其免疫策略的研究现状[J]. 浙江预防医学, 2013, 25(7): 29-32.

[14] Zanetti A R, Mariano A, Romano L, *et al*. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study[J]. Lancet, 2005, 366(9494): 1379-1384.

[15] Chen Y C, Chu C M, Liaw Y F. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010, 51(2): 435-444.

[16] Yang H I, Hung H L, Lee M H, *et al*. Incidence and determinants of spontaneous seroclearance of hepatitis B e antigen and DNA in patients with chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(5): 527-534. e2.

[17] Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, *et al*. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study[J]. Hepatology, 2006, 43(3): 556-562.

[18] Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, *et al*. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(8): 943-949.

[19] 吴全新, 邓国宏, 李俊男, 等. HBeAg阳性感染孕妇妊娠期中晚期接受替比夫定治疗对HBsAg、HBeAg及抗-HBc胎盘透过率的影响[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(7): 665-668.

[20] Chu C M, Liaw Y F. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(7): 1693-1699.

[21] Yeh S H, Chen P J. Gender disparity of hepatocellular carcinoma: the roles of sex hormones[J]. Oncology, 2010, 78(Suppl 1): 172-179.

[22] Chang T T, Gish R G, de-Man R, *et al*. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1001-1010.

[23] Marcellin P, Chang T T, Lim S G, *et al*. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2008, 48(3): 750-758.

[24] Liaw Y F, Gane E, Leung N, *et al*. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2009, 136(2): 486-495.

(**收稿**:2015-02-06;**修回**:2015-02-27)

(编辑 王 红)