

微小 RNAs 调控低氧诱导因子-1 α /2 α 与低氧肺动脉高压*

余震坤¹, 韩永建¹综述, 常 荣^{2 Δ} 审校

(1. 青海大学医学院 810016; 2. 青海省人民医院心血管内科 810007)

[关键词] 微小 RNAs; 低氧诱导因子; 低氧肺动脉高压

[中图分类号] R34

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)26-3716-04

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)临床病因复杂, 由心血管、呼吸等疾病引起肺血管病理生理紊乱发展而来^[1]。PH 形成主要的原因是肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cells, PAMSCs)、肺血管内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAECs)等血管形成细胞的增殖或迁移而致肺血管管腔进行性狭窄或闭塞、肺血管重建和血管收缩反应增强, 最终发展为右心衰竭甚至死亡^[1-2]。低氧肺动脉高压(hypoxia-induced pulmonary hypertension, HPH)是肺动脉高压类型之一, 由于长期低氧或缺氧引起^[3]。研究表明, HPH 形成过程中低氧诱导因子-1 α 及低氧诱导因子-2 α (HIF-1 α /2 α)激活了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、内皮素 1(endothelin-1, ET-1)等, 促使 PAMSCs、PAECs 等血管形成细胞的增殖或迁移^[4-5]。因此, HIF-1 α /2 α 在 HPH 形成中发挥着极其重要的作用。目前, 微小 RNAs(miRNAs)被广泛研究, 它是约 22 nt 的单链 RNA 分子, 低氧环境中对 HIF-1 α /2 α 起到直接或间接的调控作用。本文旨在对该调控与 HPH 肺血管的重建及收缩这一疾病途径进行综述。

1 miRNAs、低氧诱导因子的生物学特征

1.1 微小核糖核酸 miRNAs 家族于 1993 年被研究发现, 是约 22 nt 的单链核糖核酸分子^[6]。在其后研究中人们发现, miRNAs 在高等动物体内精准地调控着 mRNAs 的转录。由于 miRNAs 在成熟的不同阶段以及它们靶基因的不同, 因而被剪切成长度不同的片段。首先, 在细胞核内由 RNA 聚合酶 II/III 转录成发夹样结构双链 miRNA 前体(pri-miRNA), 其长度约小于 33 bp; 其次, miRNA 前体被转运至细胞质, 根据不同的靶基因剪切修饰成长度约 20~22 nt 单链成熟的 miRNA; 最后, 成熟的 miRNA 在内质网上同靶基因的 mRNA 3' UTR 配对, 降解或者沉默该 mRNA, 从而抑制其转录后的生物学功能^[7]。miRNA 家族种类繁多, 据估计, 人类基因组中有超过 1 000 种 miRNAs, 它们可以调控体内 1/3 以上的靶 mRNA^[8]。同一靶基因可以有单个或多个靶点, 也可以被多个 miRNAs 联合调控。同样, 一种 miRNA 可以调控多种靶基因, 但生物学效应是不同的。miRNAs 在不同组织、细胞分化的不同阶段的表达谱也各不相同。

1.2 低氧诱导因子 低氧诱导因子是 Semenza 等^[9]于 1992 年在低氧诱导的细胞核提取物中发现的, 当时认为能促进红细胞生成素(EPO)的生成, 被命名为 HIF-1。HIF-1 是由 α 和

ARNT 亚单位(也称 β 亚单位)组成的异二聚体, 分别是功能亚单位(氧调节亚单位)与结构亚单位^[10]。两者都具有 helix-loop-helix-PAS (bHLH-PAS) 结构域, 此结构域位于 HIF 两个亚单位的 N 端, 作用是连接靶 DNA。HIF- α 亚单位 C 端有一个独特的氧依赖降解结构域(ODD)和两个反式转录激活结构域(C-TAD, N-TAD 主要参与转录激活作用)。HIF-ARNT 亚单位具有与 HIF- α 亚单位反式相似的结构, 其功能是在低氧环境中与 HIF- α 形成 HIF- α -ARNT 复合体, 保持 HIF 结构的稳定性。HIF- α 亚单位目前认为有 3 种同源体: HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α , 它们均受氧浓度调节, 前两者结构及功能相似, 但长时间低氧时 HIF-2 α 更为敏感、结构更加稳定^[10-11]。HIF-3 α 目前机制还不明确。常氧下, HIF- α 不稳定, 很短时间内被脯氨酰羟化酶(PHD)联合泛素蛋白酶所降解^[10]。在低氧环境中, HIF- α 稳定性增加, 并转移到细胞核, 与 HIF-ARNT 亚单位结合成稳定的 HIF- α -ARNT 复合体, 再与靶基因的缺氧反应元件(HRE, 典型的核苷酸序列为 5'TACGTG-3')结合, 启动靶基因的转录。目前研究在 HPH 肺血管细胞中, HIF-1 α /2 α 有大量共同的靶基因, 如: ET-1、VEGF、EPO 等^[12-16]。它们在 HPH 形成中被 HIF-1 α /2 α 靶向激活, 促使 PAMSCs、PAECs 的增殖或迁移, 导致肺血管狭窄及重建。

2 低氧 miRNAs 调控 HIF 与 HPH 的形成

2.1 低氧 miRNAs 调控 HIF 与组织血管增殖与重建 低氧与循环呼吸疾病、炎症、肿瘤、缺血性疾病等密切相关。为恢复机体的供氧, 组织或器官就重建一些无规则的组织血管。这些改变在缺血性卒中或心肌梗死中对机体有利, 但重建血管在 HPH、肿瘤、青光眼等疾病中对机体有害。低氧会导致体内 miRNAs 水平变化, 这种变化直接影响到 HIF, 从而促进或抑制血管在组织中的增殖与重建。miRNAs 对 HIF- α 的调控主要有两种: 一种是直接以 HIF 靶基因进行调控; 另一种是间接以 HIF 为靶基因进行调控。直接以 HIF- α 为靶基因的有: miRNA-17、miRNA-20a、miRNA-145、miRNA-519c、miRNA-155 等, 它们和 HIF 结合后形成 HIF-miRNA 复合体, 从而沉默 HIF, 抑制其转录后表达^[17-20]。miRNAs 间接调控 HIF 的中间靶基因有很多种: miRNA-130a、miRNA-130b^[21], 它们是通过沉默 ATP 依赖 RNA 解螺旋酶 6(DDX6), 使 HIF 免受降解或沉默, 促进在核糖体的表达; miRNA-200b、miRNA-200c、miRNA-429 沉默 PHD, 使 HIF 稳定, 免受损害^[22]; miRNA-424 沉默泛素连接酶(CUL2), 使 HIF1 α /2 α 免受泛素化降

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81360301); 青海省应用基础研究计划资助项目(2013-Z-743)。 作者简介: 余震坤(1984-), 主治医师, 硕士, 主要从事心血管疾病科研及临床的研究。 Δ 通讯作者, E-mail: qhschangrong@126.com。

解^[13]。见表 1^[13,14-22]。

表 1 低氧条件下组织中 miRNAs 水平的变化对 HIF 的调控影响组织血管的重建

miRNAs	低氧下 miRNAs 在组织中水平的变化	miRNAs 直接或间接调控靶基因 HIF	血管重建的影响
miRNA-17	下调	HIF-1 α /2 α	抑制
miRNA-20a	下调	HIF-1 α /2 α	抑制
miRNA-145	下调	HIF-2 α	抑制
miRNA-519c	下调	HIF-1 α /2 α	抑制
miRNA-155	上调	HIF-1 α	抑制
miRNA-130a	上调	DDX6-HIF-1 α ^a	促进
miRNA-130b	上调	DDX6-HIF-1 α ^a	促进
miRNA-200b	上调	PHD-HIF-1 α ^a	促进
miRNA-200c	上调	PHD-HIF-1 α ^a	促进
miRNA-429	上调	PHD-HIF-1 α ^a	促进
miRNA-424	上调	CUL2-HIF-1 α /2 α ^a	促进

CUL2:泛素连接酶;DDX6:RNA 依赖性 ATP 酶;PHD:脯氨酰羟化酶;低氧条件下 miRNA-155 与 HIF-1 α 水平都上调,是反馈循环的结果^[20];^a:miRNAs 间接调控靶基因 HIF。

2.2 低氧 miRNAs 调控 HIF 与 HPH 肺血管增殖及重建

在研究肺动脉高压时,学者常用低氧或野百合碱诱导动物模型。因此,可以将低氧诱导下形成的肺动脉高压动物模型研究得出的结论应用于 HPH 的生理病理讨论。相关研究已经证实,低氧诱导的肺动脉高压中 miRNAs 直接或间接调控 HIF- α 会引起肺血管增殖^[13-16]。查阅相关文献,有以下几种:miRNA-124,肺组织中直接靶基因为 HIF-2 α ^[14];miRNA-206 家族,肺组织中直接靶基因为 HIF-1 α ^[15]。前述两种 miRNAs 在小鼠 HPH 模型肺组织中水平是下调的,但肺组织中 HIF-1 α /

2 α 却明显增高,因而 PSMCs、PAECs、成纤维细胞增殖的也很明显,当上调 miRNA-124、miRNA-206 后,HIF-1 α /2 α 水平得到抑制,进而阻止了 HPH 的发展。miR-424,在低氧诱导 HPH 的鼠模型的肺组织中水平是上调的,它联合 miRNA-322 靶向调控 CUL2,稳定 HIF 免受泛素酶的降解,从而促进肺血管的增生^[13];miRNA-21,在 HPH 肺组织中水平也是上调的,它可以直接抑制骨形成蛋白受体 II (BMPRII) 转录,从而降低 BMPRII 在组织中水平,稳定 HIF,促进 HPH 肺血管增殖与重建^[16]。见表 2^[13-16]。

2.3 miRNAs 调控 HIF 对 HPH 肺血管收缩影响 HPH 形成的另一关键原因是肺血管的收缩。ET-1 被认为是肺血管收缩的主要物质之一,具有强烈的收缩肺血管的作用和促进肺淋巴管的新生作用,也是肺血管收缩及重建重要的标志物^[23]。研究认为,ET-1 基因为 HIF- α 转录靶基因之一^[12]。在 HPH 模型肺组织中,两者都升高,它们之间存在相互调节的作用(图 1)。其机制是:首先,在低氧环境中肺血管内皮细胞分泌 ET-1 增多。其次,ET-1 的增多促进肺动脉平滑肌细胞内 Ca²⁺ 的迅速增加,Ca²⁺ 可刺激肺动脉平滑肌细胞产生活性氧簇(ROS),ROS 激活细胞调节蛋白激酶(ERK1/2),ERK1/2 的激活会导致 HIF-1 的 mRNA 水平上调,同时导致 PHD2 的 mRNA 的水平下调。最后,由于 HIF-1 水平上调以及它的抑制酶 PHD2 下调,HIF-1 转录活跃,也增加了对 ET-1 的转录。最终导致肺血管收缩、增殖与重建而发展成肺动脉高压。在 HPH 研究中,miRNAs 对 HIF 调控对肺血管收缩产生影响,目前通过动物实验证实的有 miRNA-98、miRNA-648,它们靶基因都为 ET-1、HIF-1 α ^[24-25]。两种 miRNAs 在 HPH 模型肺组织中的水平都是下调的,肺组织中 ET-1、HIF-1 α 因而没有得到有效的抑制,使的肺血管收缩反应增强;当上调 miRNA-98、miRNA-648 水平后,ET-1 的分泌也明显减少,HIF-1 α 蛋白水平下降,肺血管收缩反应降低。

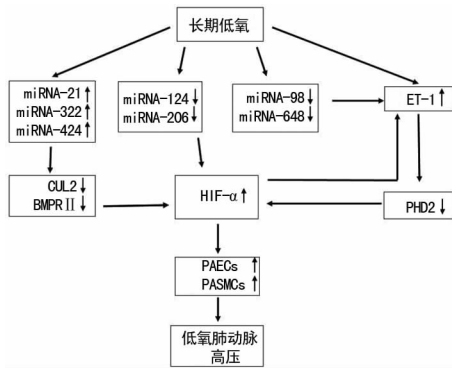
表 2 低氧条件下 miRNAs 直接或间接调控 HIF 对 HPH 的影响

miRNAs	低氧下 miRNAs 在肺血管细胞中水平的变化	miRNAs 直接或间接调控靶基因 HIF	对 HPH 肺血管增殖与重建的影响
miRNA-206	下调	HIF-1 α	抑制 HIF,抑制 HPH 的发展
miRNA-124	下调	HIF-2 α	抑制 HIF,抑制 HPH 的发展
miRNA-424	上调	CUL2-HIF-1 α /2 α ^a	保护 HIF 免受抑制,促进 HPH 的发展
miRNA-322	上调	CUL2-HIF-1 α /2 α ^a	保护 HIF 免受抑制,促进 HPH 的发展
miRNA-21	上调	BMPRII-HIF-1 α /2 α ^a	保护 HIF 免受抑制,促进 HPH 的发展

CUL2:泛素连接酶;BMPRII:骨形成蛋白受体 II。^a:miRNAs 间接调控靶基因 HIF。

2.4 miRNAs、HIF、ET-1 与 HPH 之间的关系 在长期低氧环境中,肺组织中 miRNAs 的水平出现上调或下调的变化,而 ET-1 则为持续的高水平^[12]。miRNAs、HIF- α 、ET-1 它们之间存在相互调节,互相影响的关系(图 1):(1)当 miRNA(如 miRNA-21、miRNA-322、miRNA-424)的靶基因为 CUL2、BMPRII、PHD2 等 HIF- α 的抑制酶基因时,由于这些 miRNAs 在肺组织中水平上调抑制前述基因的表达,从而稳定 HIF 的结构并使其免受降解或沉默,因而 HIF- α 水平上调。(2)当 miRNAs(如 miRNA-124、miRNA-206)的直接靶基因为 HIF- α 时,

长期低氧条件下使它们在肺组织中水平都是下调的,因此 HIF- α 得不到抑制或降解,其水平也是上调的。(3)长期低氧时,肺组织中 ET-1 为持续的高水平,而以 ET-1 为直接靶基因的 miRNAs(如 miRNA-98、miRNA-648)是下调的,PHD2 也随之下调,因此 HIF- α 水平上调,同时 HIF- α 的上调也增加了对 ET-1 的转录。以上几条途径的结果都会引起肺组织中 HIF- α 水平上调,导致血管形成细胞 PSMCs、PAECs 增殖和肺血管的重建与收缩,进一步发展为 HPH。



CUL2: 泛素连接酶; BMPR II: 骨形成蛋白受体 II; PHD2: 脯氨酰羟化酶 2; ET-1 内皮素 1; PASMCs: 肺动脉平滑肌细胞; PAECs: 肺血管内皮细胞。↑ 水平上调; ↓ 水平下调。

图 1 miRNAs、HIF- α 、ET-1、HPH 之间关系

3 面临的问题及展望

miRNAs 与 HIF-1 α /2 α 作为 HPH 肺血管形成过程中转录调控关键分子,大量的研究也表明其水平的变化影响 HPH 的形成。但目前最大挑战是关于 miRNAs 调节生命体的其他生理变化还不明确。若将 miRNAs 调控 HIF-1 α /2 α 的途径应用到 HPH 临床的治疗,可能还需长时间的验证。HPH 形成除肺血管的增殖重建及收缩外,还有肺血管内皮细胞的炎症、局部代谢紊乱等病理改变,等等诸多因素交织在一起,才促使 HPH 病情的发展。尽管 miRNAs 和 HIF-1 α /2 α 在 HPH 研究中有许多挑战,但外周循环的 miRNAs 90% 以上都非常稳定,所以将 miRNAs 作为 HPH 疾病无创诊断的标志物,未来可能会普遍的应用于临床^[26]。并随着 miRNAs 及 HIF-1 α /2 α 研究的深入,也有可能选 miRNAs 或 HIF-1 α /2 α 作为 HPH 基因治疗的靶点,起到对疾病的预防和治疗作用,让更多的 HPH 患者从中受益。

参考文献

[1] Lau EM, Tamura Y, Mcgoon MD, et al. The 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress[J]. Euro Respirat J, 2015, 46(4): 879-882.

[2] Bienertova-Vasku J, Novak J, Vasku A. MicroRNAs in pulmonary arterial hypertension: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. J Am Soc Hypertens, 2015, 9(3): 221-234.

[3] 郑泉, 袁雅冬, 赵靖. 雌激素及其代谢产物对去势低氧肺动脉高压大鼠烷羟单加氧酶和低氧诱导因子-1 α 表达的影响[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(9): 884-888.

[4] Ball MK, Waypa GB, Mungai PT, et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 α [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014(189): 314-324.

[5] Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the lung role of hypoxia-inducible factors in pulmonary development and disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(2): 152-156.

[6] Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA[J]. Cell, 2013, 153(3): 516-519.

[7] Li S, Liu L, Zhuang X, et al. MicroRNAs inhibit the trans-

lation of target mRNAs on the endoplasmic reticulum in Arabidopsis[J]. Cell, 2013, 153(3): 562-574.

[8] Berezikov E, Guryev V, Van De Belt J, et al. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes[J]. Cell, 2005, 120(1): 21-24.

[9] Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation[J]. Mol Cell Biol, 1992, 12(12): 5447-5454.

[10] Wu DL, Potluri N, Lu JP, et al. Structural integration in hypoxia-inducible factors[J]. Nature, 2015, 524(7565): 303-308.

[11] Makino Y, Cao R, Svensson K, et al. Inhibitory PAS domain protein is a negative regulator of hypoxia-inducible gene expression[J]. Nature, 2001, 414(6863): 550-554.

[12] Pisarcik S, Maylor J, Lu W, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in pulmonary arterial smooth muscle cells by endothelin-1[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013, 304(8): L549-561.

[13] Ghosh G, Subramanian IV, Adhikari N, et al. Hypoxia-induced microRNA-424 expression in human endothelial cells regulates HIF- α isoforms and promotes angiogenesis[J]. J Clin Investiga, 2010, 120(11): 4141-4154.

[14] Wang D, Zhang H, Li M, et al. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts[J]. Circ Res, 2014, 114(1): 67-78.

[15] Yue J, Guan J, Wang XY, et al. MicroRNA-206 is involved in hypoxia-induced pulmonary hypertension through targeting of the HIF-1 α /Fhl-1 pathway[J]. Lab Investiga, 2013, 93(7): 748-759.

[16] Parikh VN, Loscalzo J, Chan SY. MicroRNA-21 Integrates Pathobiological Signaling in Pulmonary Vascular Endothelial Cells; Implications for Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Circulation, 2010, 122(21 Supplement): 15650.

[17] Poitz DM, Augstein A, Gradehand C, et al. Regulation of the Hif-system by micro-RNA 17 and 20a - role during monocyte-to-macrophage differentiation[J]. Mol Immunol, 2013, 56(4): 442-451.

[18] Zhang H, Pu J, Qi T, et al. MicroRNA-145 inhibits the growth, invasion, metastasis and angiogenesis of neuroblastoma cells through targeting hypoxia-inducible factor 2 α [J]. Oncogene, 2014, 33(3): 387-397.

[19] Cha ST, Chen PS, Johansson G, et al. MicroRNA-519c suppresses hypoxia-inducible factor-1 α expression and tumor angiogenesis[J]. Cancer Res, 2010, 70(7): 2675-2685.

[20] Bruning U, Cerone L, Neufeld Z, et al. MicroRNA-155 promotes resolution of Hypoxia-Inducible factor 1 α activity during prolonged hypoxia[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(19): 4087-4096.

[21] Saito K, Kondo E, Matsushita M. MicroRNA 130 family

regulates the hypoxia response signal through the P-body protein DDX6[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(14): 6086-6099.

[22] Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. MicroRNAs induced during ischemic preconditioning [J]. *Stroke*, 2010, 41(8): 1646-1651.

[23] Caprara V, Scappa S, Garrafa E, et al. Endothelin-1 regulates hypoxia-inducible factor-1 alpha and-2 alpha stability through prolyl hydroxylase domain 2 inhibition in human lymphatic endothelial cells [J]. *Life Sci*, 2014, 118(2): 185-190.

[24] Kang BY, Park KK, Sutliff RL, et al. MicroRNA-98 negatively regulates hypoxia-induced endothelin-1 expression

in human pulmonary artery endothelial cells [J]. *FASEB Journal*, 2012, 26(Suppl 1): 873.

[25] Li C, Gonsalves CS, Malik P, et al. MicroRNA 648 Targets ET-1 mRNA and is cotranscriptionally regulated with MICAL3 by PAX5 [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(3): 514-528.

[26] Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs Independent of vesicles in human plasma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(12): 5003-5008.

(收稿日期: 2016-03-18 修回日期: 2016-06-02)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.26.039

乙型肝炎疫苗的应用及研究*

郑贤义 综述, 吉兆华, 闫永平[△], 邵中军 审校

(第四军医大学军事预防医学院军队流行病学教研室, 西安 710032)

[关键词] 乙型肝炎病毒; 疫苗; 应用

[中图分类号] R512.6+2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)26-3719-03

乙型肝炎(乙肝)呈全球性分布,高流行区(发病率大于8%)主要在亚太及中欧地区,中流行区(发病率在2%~8%)集中在中东及印度次大陆地区,低流行区(发病率小于2%)集中在西欧及北美地区^[1-2]。我国2006年全国乙肝流行病学调查显示总人群乙肝的发病率为7.2%,西部地区的发病率较东、中部地区高^[3]。乙肝给人类社会带来了沉重的负担,全世界至少有20亿人或是全人口的1/3感染过乙肝病毒(HBV),慢性感染者占全世界总人口的6%。由HBV感染引起的肝硬化及肝癌患者分别占肝硬化及肝癌患者的30%及53%,每年大约有50万人死于乙肝相关性疾病^[4]。因此,降低总人群中乙肝患者的数量意义重大,而接种乙肝疫苗是预防HBV感染的有效途径。

1 国内外乙肝疫苗的应用现状

世界卫生组织(WHO)的目标是到1997年所有国家将乙肝疫苗纳入到国家免疫目录,到2010年前后,国家免疫总覆盖率为90%,所有的地区免疫覆盖率不少于80%,然而到2007年底仍有11.5%的国家并没有将乙肝疫苗纳入到婴幼儿的常规免疫计划中^[5]。HBV流行低的地区,如美国(发病率大约为0.4%)婴儿出生首剂接种率为61.5%;高危人群和非高危人群的成人完成3针次乙肝疫苗接种率分别为41.8%及31.2%^[6-7]。HBV中度流行的地区,如欧洲联盟成员国及欧洲经济区的27个国家中,74%的国家实施了儿童及婴幼儿乙肝疫苗的常规接种,1岁龄平均疫苗接种率为96%,高危人群实行普及乙肝疫苗接种^[8]。乙肝高流行的地区,如南非1岁以下婴幼儿疫苗接种率为97%,成人接种率低,即使是卫生工作人员,接种率都达不到19.9%(完成3次接种)^[8];中国台湾地区婴幼儿疫苗接种率为96.7%^[9]。我国2009年调查显示,新生儿首剂及时接种率为91%,3针覆盖率为93%^[10];对于成年

人,我国采取“自愿接种”的原则,《成人乙型肝炎免疫预防技术指南》建议的接种对象包括所有未接种或者未全程接种乙肝疫苗或接种史不详的18岁以上成人,以及所有自愿接种乙肝疫苗的18岁以上成人^[11]。

2 乙肝疫苗的种类

2.1 血源性乙肝疫苗 血源性乙肝疫苗是最早应用于预防乙肝的疫苗,在我国部分省市进行了推广应用,具有良好的免疫效果。宿飞等^[12]对1986年出生并接种血源性乙肝疫苗的婴儿进行20年的随访,发现20年平均乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率为0.61%,较免疫前本底同年龄组HBsAg阳性率下降93.59%。但我国于1998年6月30日起停止了该类疫苗的生产,并于2000年起停止该类疫苗的使用,主要是由于该类疫苗必须从人体血液中提取,来源困难,难以满足普遍接种的需要。

2.2 基因工程疫苗(亦称重组疫苗)

2.2.1 酵母菌表达的乙肝疫苗 是目前应用最广的乙肝疫苗。1982年Valenzuela在酿酒酵母中成功表达HBsAg,酵母菌表达系统因发酵培养,表达量高且易形成稳定的抗原颗粒,利用工业化生产在全世界得到了广泛的应用^[13]。目前已上市的主要为重组酿酒酵母乙肝疫苗和重组汉逊酵母乙肝疫苗,这两类乙肝疫苗主要含HBsAg成分^[14-15];研究还发现重组汉逊酵母乙肝疫苗要优于重组酿酒酵母乙肝疫苗^[16]。

2.2.2 哺乳动物细胞表达乙肝疫苗 主要是利用中国仓鼠卵巢细胞(CHO)传代生产的蛋白质疫苗。CHO细胞表达的蛋白接近于人体来源的乙肝表面抗原,具有较好的免疫原性,克服了由减毒活疫苗或灭活疫苗带入的潜在遗传危害,适合于工业化生产。中国大多数厂家生产的乙肝疫苗仅含S抗原,含大蛋白和中蛋白的疫苗还处在临床研究阶段,而国外所生产和研究的重组乙肝疫苗(CHO细胞)大都带有前S和S抗原,免疫效

* 基金项目:国家科技重大专项(2012ZX10004907)。 作者简介:郑贤义(1981—),主治医师,在读硕士,主要从事传染病流行病学的研究。

[△] 通讯作者, E-mail: yanyping@fmmu.edu.cn.