

· 研究进展 ·

HIV抗体阳性人免疫球蛋白的代谢和安全性分析

王萌, 黄维金*, 侯继锋* (中国食品药品检定研究院, 国家卫生健康委员会生物技术产品检定方法与标准化重点实验室, 北京 102629)

摘要: 医疗卫生市场对静注免疫球蛋白 (Intravenous Immunoglobulin, IVIg) 的需求日渐增长, 保障安全供血一直以来是一项严峻挑战。作为一种无法根治的血液传播病毒, 人类免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 严重威胁着供血安全。HIV抗体是HIV既往感染的指标, 然而HIV抗体并不具有感染性, 含有HIV抗体的制品也不一定具有感染性。本文从抗体代谢、输入性HIV抗体代谢和不同来源HIV抗体的安全性等角度, 综述了HIV抗体阳性的血液制品的安全性。

关键词: 人类免疫缺陷病毒; 艾滋病; 人类免疫缺陷病毒抗体; 静注免疫球蛋白

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)04-0459-05
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.04.014

Metabolism and Safety Analysis of HIV Antibody-positive Intravenous Human Immunoglobulin

Wang Meng, Huang Weijin*, Hou Jifeng* (National Institutes for Food and Drug Control, Key Laboratory of the Ministry of Health for Research on Quality and Standardization of Biotech Products, Beijing 102629, China)

Abstract: The demand for intravenous immunoglobulin (IVIg) in the medical and health market is increasing day by day. It has been a serious challenge to ensure the safety of blood supply, which is seriously threatened by Human Immunodeficiency Virus (HIV), an incurable blood borne virus. HIV antibody is an indicator of HIV infection, but HIV antibody is not infectious itself. The products containing HIV antibody are not necessarily infectious either. This article reviews the safety of HIV antibody-positive blood products from the perspectives of antibody metabolism, HIV antibody metabolism and the safety of different sources of HIV antibody so as to offer a guide for the evaluation of the safety of HIV antibody-positive blood products.

Keywords: HIV; AIDS; HIV antibody; intravenous immunoglobulin (IVIg)

IVIg是一种可以有效治疗原发/继发性免疫缺乏症、自身免疫疾病等多种疾病的药物。我国生产IVIg已有近40年的历史, 医疗市场对IVIg需求巨大, 每年生产和批签发1000多万瓶, 总量超过5000吨。随着IVIg用量的增长, IVIg的安全性越来越受到重视。尤其是血液传播、无法治愈、社会危害

巨大的HIV, 是威胁IVIg产品安全的代表性危险因子。如果IVIg产品中检测到HIV抗体阳性, 产品的安全性如何? 本文针对HIV抗体阳性的IVIg代谢和安全性问题, 从以下五个方面进行了分析。

1 IVIg的安全性简介

IVIg是由健康献浆员的混合血浆 (通常数千至

基金项目: 十三五传染病重大专项课题 (编号 2018ZX10731101-002-006/2018ZX10731101-002-009/2018ZX10731101-001-006)

作者简介: 王萌, 生化与分子生物学博士; 研究方向: 生物制品的技术开发、质量控制研究; Tel: (010) 53851703; E-mail: william_w_m@139.com

通信作者: 黄维金, 研究员; 研究方向: 疫苗质量控制研究; E-mail: huangweijin@nifdc.org.cn

侯继锋, 研究员; 研究方向: 血液制品质量控制研究; E-mail: houjf@nifdc.org.cn

数万份血浆混合),通过低温乙醇生产工艺制备而成。按照我国的血液制品生产管理规定,IVIg生产过程有多个病毒去除/灭活步骤保证产品安全性^[1]。从最初对献浆员进行体检和病毒标志物检测,到捐献血初筛、复检、检疫期管理、病毒去除/灭活工艺等,经过一系列病毒标志物、核酸检测和病毒灭活,确保血液制品安全性^[2]。生产企业如果严格按照要求生产,能充分保障血液制品安全性。

IVIg包含多种免疫球蛋白,有针对各种微生物和抗原成分的抗体成分,初步认为其治疗适应症多达上百种。其中的中和抗体可以通过各种机制中和细菌、病毒和抗原;非中和抗体可以通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖的细胞介导的细胞吞噬作用(Antibody-dependent Cell-mediated Phagocytosis, ADCP)等机制发挥清除感染源的作用。中和抗体和非中和抗体在人体的代谢规律和周期不同,不同的抗体代谢周期也存在一定的差异^[3]。

2 IVIg在体内代谢情况

1991年Buckley RH等^[4]对人免疫球蛋白方面的文献进行了综述回顾,多篇文献研究显示,正常人体内输注性免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)的半衰期为18~23天,IVIg半衰期长短与受者的个体差异、免疫状态、输入方式、不同病原的球蛋白种类等因素有关。2001年Thurmann PA等^[5]曾报道,27名慢性淋巴细胞性白血病患者和12名多发性骨髓瘤患者接受IVIg[含乙肝表面抗体(Hepatitis B Surface Antibody, HBs) 8960IU,巨细胞病毒抗体(Cytomegalovirus, CMV) 14250U,水痘-带状疱疹病毒抗体(Varicella-zoster Virus, VZV) 6000 IU治疗。对抗体的监测显示,输注4小时后,抗HBs、CMV和VZV抗体血清浓度最高,随后开始降低。抗HBs抗体最终半衰期为 25.34 ± 8.34 天,抗CMV抗体为 24.66 ± 7.28 天,抗VZV抗体为 31.79 ± 12.47 天。10年后Onyango-Makumbi C等^[6]发表的文章也显示,被动输入的IgG抗体在人体内的半衰期约为21~28天。

Shibata Y等^[7]曾报道过抗HBs IgG在人体内的代谢情况。研究者给4名健康男性分别肌注和静注高效价抗HBs IgG,并用放射免疫法测定其分解代谢速率。研究结果显示,静注和肌注抗体在血中的半

衰期分别为17.7天和23.8天,肌肉注射途径的半衰期更长。同年,另外一个小组研究了4个不同厂家生产的乙型肝炎IgG在健康成人体内的代谢情况^[8]。研究者用放射免疫法测定37名肌肉注射受试者血清中的抗HBs水平,以了解乙型肝炎IgG的代谢情况。结果显示,乙型肝炎IgG在人体中半衰期最短为5.9天,最长为35天,平均为17.5~25天。从这2篇文章报道来看,特异性免疫球蛋白抗体(中和抗体)的半衰期约为17~27天。

综上,IVIg在进入人体后,会被逐渐代谢,最终完全消失。不同类型、不同疾病的Ig半衰期不完全一致,一般不超过30天。

3 关于输入性HIV特异性免疫球蛋白抗体在体内代谢的临床研究情况

使用HIV的广谱中和抗体对受试者进行艾滋病的预防或治疗,是一种重要的HIV预防手段。因此,输入性HIV抗体对人体安全性的关注由来已久。

早在1985年,英国的研究者Tedder RS等^[9]就曾给19例血液透析患者注射31剂含高滴度HIV抗体的免疫球蛋白制剂,6个月的研究显示,这些患者均未见血清HIV抗体阳转,情况良好。1986年Hein R等^[10]研究报道,瑞士红十字血液中心给6名健康志愿者静脉注射HIV抗体阳性的免疫球蛋白,连用5天,2年后采集血清,用酶联免疫吸附测定(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA),检测结果未见HIV抗体阳转,亦无T细胞亚群改变,健康情况良好。同年,WHO召开来自34个国家100多名专家会议,讨论与HIV有关的安全用血和血液制品问题。WHO指出下列血液制品不传播HIV:用标准方法制备的免疫球蛋白;血源乙肝疫苗;按WHO方法制备的白蛋白。通过验证的方法灭活处理,可降低凝血因子VIII等凝血因子的病毒风险^[11]。

1988年美国研究者Phillips M等^[12]的研究显示,给16名健康志愿者肌肉注射HIV抗体阳性的乙型肝炎IgG,注射后24周采集血清标本检测HIV抗体,均为阴性。1997年Fletcher CV等^[13]的临床研究曾报道,12名患者接受了利用无症状HIV感染者(CD4淋巴细胞 ≥ 400 个/ μL)血浆制备的含高浓度HIV抗体(p24抗体)的免疫球蛋白的治疗,研究结果显示HIV抗体(p24抗体)的平均半衰期

约为20天左右(50 mg·kg⁻¹剂量半衰期为21.3天, 200 mg·kg⁻¹剂量半衰期为18.9天)。2000年有临床试验文献^[14]报道, 30名年龄在2~11岁的HIV-1感染的儿童接受了6个月的抗HIV免疫球蛋白(无症状HIV感染者血浆制备, CD4淋巴细胞≥400个/μL, HIV-1 p24抗原阴性)治疗, 研究结果显示, p24抗体的半衰期为13~16天, 短于在成年人中的20天。2002年Guay LA等^[15]在AIDS杂志报道, 利用HIV感染者血浆制备含高浓度HIV抗体的球蛋白, 输入人体开展I/II期临床试验研究, 结果显示HIV抗体半衰期为28天。研究结果表明, 经病毒灭活处理后的HIV球蛋白, 在输入31位母亲和29个婴儿后, 安全性良好。在进一步III期临床试验中, 492对母子参与其中, 临床试验结果也表明其安全性良好^[16]。

以上相关文献的研究虽然没有达到临床治疗的目的, 但证明输注低温乙醇工艺生产的HIV高效价的免疫球蛋白对患者是安全的。并且对HIV抗体的代谢规律进行了较好的研究, HIV抗体的半衰期与其他抗体基本一致, 为21~28天。

4 关于母传HIV抗体代谢和对人体安全性问题

母传抗体是一类来自产妇的被动输入抗体, 能够在新生儿免疫系统尚未健全、对多种疾病尚无抵抗能力的情况下, 为其提供生命中最早期的特异性免疫保护。虽然母传抗体并不完全是有益的, 对多种疫苗的免疫效果有负面作用^[17], 但是其安全性已被公认, 近年来少有文献探讨。

上世纪50年代, Alexander W等人就对母传抗体在新生儿体内代谢进行了研究。通过对恒河猴抗原(Rhesus Macacus Antigen, Rh)阴性新生儿体内Rh抗体(母传抗体)进行持续观察, 得到了一系列代谢数据。研究者认为, Rh母传抗体的半衰期大约为30天^[18]。作为一种母婴传播的病毒, HIV携带者产妇也可以使新生儿体内携带HIV抗体。直至上世纪末, HIV病毒的传播途径还没有完全被人们所认知, 母传HIV抗体是否安全也曾是国际上关注的问题。

2012年Gutierrez M等^[19]研究报道了HIV抗体母传传递情况。HIV感染者分娩的新生儿, 母传HIV抗体转阴时间变异较大(9~18个月), 与感染病毒型别、载量、免疫状态及检测试剂有关。研究显示, 母传抗体平均转阴时间为14个月, 有14%

婴儿转阴时间超过18个月。以此为基础, 美国疾病与预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)在其HIV诊断指南中指出, 母传HIV抗体可以在婴儿体内存在18个月^[20]。

5 关于疫苗引起的HIV抗体代谢和对人体安全性问题

随着艾滋病疫苗临床试验的开展, 会出现由于疫苗接种引起的HIV抗体阳性情况。艾滋病疫苗在全球范围已有上百次临床试验, 但仅有3个完成III期临床试验^[21]。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)组织联合巴斯德公司痘病毒载体疫苗与Vaxgen公司gp120蛋白疫苗, 在泰国开展了临床试验RV144, 2009年报道获得了31%的保护效果^[22], 这是首次在人体显示了预防效果的艾滋病疫苗, 因保护率低, 最终未能上市。我国仅中国疾病预防控制中心^[23]和吉林大学^[24]分别牵头的2个预防性艾滋病疫苗进入临床试验II期。疫苗诱导的阳性血清反应(Vaccine Induced Serum Reaction, VISR), 其安全性是疫苗临床关注热点之一, 也会影响艾滋病的诊断。

5.1 关于HIV疫苗受试者血清阳性反应持续时间

不同组分的HIV疫苗, 引起的VISR持续时间不同。文献报道, 一项追踪了近20年的HIV包膜抗原疫苗临床试验显示, 有约69%的受试者在接受免疫17年后, HIV抗体仍为阳性^[25]。另一项持续了10年的HIV核酸疫苗临床试验结果显示, 6.3%的受试者在免疫10年后抗体仍为阳性^[26]。国际HIV疫苗试验平台(HIV Vaccine Trials Network, HVTN)网站上显示, 部分受试者抗体阳性持续时间超过20年^[27-28]。

5.2 关于HIV疫苗VISR受试者的HIV检测和传播风险

艾滋病疫苗接种后产生的HIV抗体, 同其他疫苗接种后产生的抗体一样, 对人体无害, 是人体对疫苗的一种免疫反应, 如乙肝疫苗免疫后产生HBs抗体。乙肝HBs抗体是一种保护性抗体, 不同之处是艾滋疫苗引起的抗体不一定是保护性抗体^[29-30]。

以美国为例, 对于VISR的HIV疫苗受试者, 在需要进行HIV检测时, 可以到HVTN进行免费检测, 并出具报告, 避免被错误诊断为HIV感染者。HVTN已有对受试者血清检测的方案, 建议受试者所在区域的医疗机构与临床试验主办单位合作开

展检测^[31]。美国CDC在针对HIV检测的修订建议稿中,也考虑到了HIV疫苗受试者的检测,并给出了相应的建议^[32],在HIV诊断过程中应该考虑是否接受了疫苗临床试验。疫苗引起的抗体阳性受试者,不会通过接吻或性行为传播阳性抗体,目前尚未发现VISR能够通过分娩过程传播给新生儿;对VISR的受试者建议不得捐献血液或器官^[27]。

6 总结

IVIg的使用范围越来越广泛,小到皮肤病,大到器官移植,都有其适应症。未来10年,预计IVIg的用量仍将持续增长。在快速提高产能、保障供应的同时,如何保证IVIg的安全性将是我国面临的巨大挑战。假如出现了IVIg产品中存在HIV抗体的极端情况,应该根据抗体来源和抗体代谢特点综合评估分析其安全性。考虑因素应该包括但不限于:1)输入性抗体代谢有一定的规律,但不同抗体代谢的半衰期会有一定的差异。HIV输入性抗体的半衰期一般为21~28天。2)HIV抗体是一种免疫球蛋白,输入性HIV抗体可能有3个来源:母传抗体、预防/治疗输入性抗体和HIV感染者来源的血液制品。前两者的来源本身没有病毒,可以认为不存在HIV感染和传播的风险,是安全的。HIV感染者来源的IVIg,必须是按照生产工艺严格执行,保证病毒有效灭活,以此为基础,输入含有HIV抗体的静注免疫球蛋白风险极低。3)输入HIV抗体阳性的IVIg后引起的HIV抗体阳性反应,对受者的健康状况不会产生影响;但受者的血清检测HIV抗体阳性,需要一段时间后转阴,在此期间,可能会对个人、社会产生影响,如人际关系、就业、就医、参军、保险等,应注意做好关怀和后续的处理工作。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国药监注[2002]160号 血液制品去除灭活病毒技术方法及验证指导原则[S]. 2002.
- [2] 中华人民共和国卫生部. (88)卫药字第43号 血液制品生产单位必备条件和验收细则[S]. 1988.
- [3] S Mankarious, M Lee, S Fischer, et al. The Half-lives of IgG Subclasses and Specific Antibodies in Patients with Primary Immunodeficiency Who are Receiving Intravenously Administered Immunoglobulin[J]. J Lab Clin Med, 1988, 112 (5): 634-640.
- [4] R H Buckley, R I Schiff. The Use of Intravenous Immune Globulin in Immunodeficiency Diseases[J]. N Engl J Med, 1991, 325 (2): 110-117.
- [5] P A Thurmman, C Sonnenburg, K Valentova, et al. Pharmacokinetics of Viral Antibodies after Administration of Intravenous Immunoglobulin in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia or Multiple Myeloma[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2001, 57 (3): 235-241.
- [6] C Onyango-Makumbi, S B Omer, M Mubiru, et al. Safety and Efficacy of HIV Hyperimmune Globulin for Prevention of Mother-to-child HIV Transmission in HIV-1-infected Pregnant Women and Their Infants in Kampala, Uganda (HIVIGLOB/NVP STUDY)[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2011, 58 (4): 399-407.
- [7] Y Shibata, M Baba, M Kuniyuki. Studies on the Retention of Passively Transferred Antibodies in Man. II. Antibody Activity in the Blood after Intravenous or Intramuscular Administration of Anti-HBs Human Immunoglobulin[J]. Vox Sang, 1983, 45 (1): 77-82.
- [8] N Scheiermann, E K Kuwert. Uptake and Elimination of Hepatitis B Immunoglobulins after Intramuscular Application in Man[J]. Dev Biol Stand, 1983, 54: 347-355.
- [9] R S Tedder, A Uttley. Cheingsong-Popov. Safety of Immunoglobulin Preparation Containing Anti-HTLV-III[J]. Lancet, 1985, 1 (8432): 815.
- [10] R Hein, Mccue J, Mozen M M, et al. Elimination of Human Immunodeficiency Virus from Immunoglobulin Preparations[J]. Lancet, 1986, 1 (8491): 1217-1218.
- [11] AIDS and the Safety of Blood and Blood Products: New WHO Recommendations[J]. WHO Chronicle, 1986, 40 (3): 125-126.
- [12] M Phillips, L M Cummins. Absence of Seroconversion Following Treatment with Hepatitis B Immune Globulin Containing Antibody to Human Immunodeficiency Virus[J]. Hepatology, 1988, 8 (3): 497-498.
- [13] C V Fletcher, B K Goodroad, L M Cummins, et al. Pharmacokinetics of Hyperimmune Anti-human Immunodeficiency Virus Immunoglobulin in Persons with AIDS[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41 (7): 1571-1574.
- [14] E R Stiehm, C V Fletcher, L M Mofenson, et al. Use of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Human

- Hyperimmune Immunoglobulin in HIV Type 1-infected Children (Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 273)[J]. *J Infect Dis*, 2000, 181 (2) : 548-554.
- [15] L A Guay, P Musoke, D L Hom, et al. Phase I/II Trial of HIV-1 Hyperimmune Globulin for the Prevention of HIV-1 Vertical Transmission in Uganda[J]. *AIDS*, 2002, 16 (10) : 1391-1400.
- [16] M G Fowler, H Coovadia, C M Herron, et al. Efficacy and Safety of an Extended Nevirapine Regimen in Infants of Breastfeeding Mothers with HIV-1 Infection for Prevention of HIV-1 Transmission (HPTN 046): 18-month Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65 (3) : 366-374.
- [17] S Niewiesk. Maternal Antibodies: Clinical Significance, Mechanism of Interference with Immune Responses, and Possible Vaccination Strategies[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 446.
- [18] A S Wiener. The Half-life of Passively Acquired Antibody Globulin Molecules in infants[J]. *J Exp Med*, 1951, 94 (3) : 213-221.
- [19] M Gutierrez, D A Ludwig, S S Khan, et al. Has Highly Active Antiretroviral Therapy Increased the Time to Seroreversion in HIV Exposed But Uninfected Children?[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55 (9) : 1255-1261.
- [20] E Schneider, S Whitmore, K M Glynn, et al. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years--United States, 2008[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2008, 57 (Rr-10) : 1-12.
- [21] J L Excler, M L Robb, J H Kim. HIV-1 Vaccines: Challenges and New Perspectives[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10 (6) : 1734-1746.
- [22] S Rerks-Ngarm, P Pitisuttithum, S Nitayaphan, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (23) : 2209-2220.
- [23] Z Jia, Y Mao, F Zhang, et al. Antiretroviral Therapy to Prevent HIV Transmission in Serodiscordant Couples in China (2003-11) : a National Observational Cohort Study[J]. *Lancet*, 2013, 382 (9899) : 1195-1203.
- [24] X Huang, B Lu, W Yu, et al. A Novel Replication-competent Vaccinia Vector MVTT is Superior to MVA for Inducing High Levels of Neutralizing Antibody via Mucosal Vaccination[J]. *PLoS One*, 2009, 4 (1) : e4180.
- [25] B Silberman, M Tod, C Desaint, et al. Short Communication: Long-term Persistence of Vaccine-induced HIV Seropositivity Among Healthy Volunteers[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008, 24 (11) : 1445-1448.
- [26] C J Cooper, B Metch, J Dragavon, et al. Vaccine-induced HIV Seropositivity/Reactivity in Noninfected HIV Vaccine Recipients[J]. *JAMA*, 2010, 304 (3) : 275-283.
- [27] HVTN. Getting the Right Test for HIV[EB/OL]. (2019-12-03) [2019-12-04]. <http://www.hvtn.org/en/participants/visp-hiv-testing.html>.
- [28] Visr Working Group of Global HIV Vaccine Enterprise, Y Voronin, H Zinszner, et al. HIV Vaccine-induced Sero-reactivity: a Challenge for Trial Participants, Researchers, and Physicians[J]. *Vaccine*, 2015, 33 (10) : 1243-1249.
- [29] B F Haynes, J R Mascola. The Quest for an Antibody-based HIV Vaccine[J]. *Immunol Rev*, 2017, 275 (1) : 5-10.
- [30] Y Ahmed, M Tian, Y Gao. Development of an Anti-HIV Vaccine Eliciting Broadly Neutralizing Antibodies[J]. *AIDS Res Ther*, 2017, 14 (1) : 50.
- [31] Wecker M, Karg C. VISP and the HVTN's Commitment to Poststudy HIV Testing[EB/OL]. [2019-12-04]. <http://hvtnews.wordpress.com/2012/03/02/visp-and-the-hvtns-commitment-to-poststudy-hiv-testing/more-560>.
- [32] B M Branson, H H Handsfield, M A Lampe, et al. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-care Settings[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55 (Rr-14) : 1-17; quiz CE1-4.

(收稿日期 2019年12月5日 编辑 王雅雯)