

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 21620070153799

UDC _____

廈門大學

博 士 学 位 论 文

重组（大肠杆菌）戊型肝炎疫苗（p239）
血清流行病学研究

Sero-Prevalence of Recombinant (*E. Coli*) Hepatitis E Vaccine
(p239)

郭清顺

指导教师姓名: 夏宁邵 教授

专 业 名 称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2010 年 月

论文答辩时间: 2010 年 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2010 年 11 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心)课题(组)的研究成果,获得(厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心)课题(组)经费或实验室的资助,在(厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

重组（大肠杆菌）戊型肝炎疫苗（p239）血清流行病学研究

目录

目录.....	1
Contents.....	3
摘要.....	5
Abstract.....	7
前言.....	9
1. 戊肝病毒的生物学特征.....	9
2. 戊肝的感染进程及传播方式.....	12
3. 戊肝的检测.....	13
4. 戊肝流行病学.....	16
4.1 戊肝的分子流行病学.....	16
4.2 戊肝的暴发情况.....	19
4.3 戊肝的血清流行病学.....	20
5. 戊肝疫苗研究进展.....	26
6. 本研究的目的是和意义.....	30
材料与amp;方法.....	32
1. 戊肝疫苗临床实施方案.....	32
2. 血清学指标检测.....	36
3. 统计分析.....	37
4. RT-PCR 检测 HEV RNA 及序列分析.....	39
5. 研究中的主要判定标准定义.....	41
结果与分析.....	43
第一部分 自然人群戊肝流行病学调查.....	43
1. 自然人群中戊肝感染分析.....	43
2. 戊肝在急性肝炎中的重要性分析.....	44

3.	急性肝炎病症特征分析.....	45
4.	戊肝新感染与再感染的差异分析.....	46
5.	戊肝在东台地区的危害性分析.....	47
第二部分	戊肝疫苗免疫原性和持久性研究.....	49
1.	研究对象基本情况.....	49
2.	免疫原性研究.....	52
2.1.	免疫原性研究对象背景.....	52
2.2.	阳转率分析.....	55
2.3.	抗体水平分析.....	55
2.4.	抗体水平增长情况分析.....	59
2.5.	免疫原性总结.....	62
3.	免疫持久性研究.....	62
3.1.	免疫持久性研究对象背景.....	62
3.2.	抗体阳性率和抗体水平的持久性分析.....	63
第三部分	戊肝疫苗的感染保护性研究.....	67
1.	预防戊肝感染研究对象背景.....	67
2.	疫苗免疫后 2 年内戊肝感染情况分析.....	69
2.1.	总体情况.....	69
2.2.	不同性别、年龄感染情况分析.....	72
3.	自然感染免疫与疫苗免疫保护效果比较.....	72
4.	预防戊肝感染总结.....	73
讨论	75
1、	东台地区急性戊肝感染情况分析.....	75
2、	不同免疫方案的持久性分析.....	75
3、	自然感染免疫抗体保护滴度初步估计.....	78
4、	自然感染免疫有效保护时间初探.....	79
参考文献	83
在校期间发表的论文	92
致谢	93

Sero-Prevalence of Recombinant (E.Coli) Hepatitis E Vaccine (p239)

Contents

Contents.....	1
Abstract.....	5
Introduction.....	9
1. Biology of Hepatitis E virus.....	9
2. Infect course and transmission mode of Hepatitis E virus....	12
3. Diagnosis of Hepatitis E virus.....	13
4. Prevalence of Hepatitis E virus.....	16
5. Progress of HEV vaccine.....	25
6. Aim of the research.....	30
Material and methods.....	32
1. The execute solution of p239 vaccine.....	32
2. Detection of serum markers.....	36
3. Statistic analysis.....	37
4. RT-PCR and Sequence analysis.....	39
5. Main criterion in the research.....	41
Results.....	43
Part 1 Prevalence of HEV in DongTai.....	43
1. Natural infection of HEV.....	43
2. Clinical infecion of HEV.....	44
3. Characteristic of acute HEV infection.....	45
4. Difference of newly infection and reinfection.....	46
5. Harmfulness of HEV infection in Dongtai.....	47
Part 2 Immunogenicity and Durability of p239 vaccine.....	49
1. Basic information.....	49
2. Immunogenicity research.....	52
3. Durability research.....	62

Part 3 Protection from HEV infection research.....	67
1. Basic information.....	67
2. Newly HEV infection after vaccination in 2 years.....	69
Discussion.....	75
Reference.....	83
Papers published on school days.....	92
Acknowledge.....	93

厦门大学博硕士学位论文摘要

摘要

戊型肝炎（戊肝，Hepatitis E, HE）是戊型肝炎病毒（戊肝病毒，Hepatitis E virus, HEV）引起的急性肝炎，主要经粪口传播。戊肝在全球范围内均有散发，热带、亚热带等地的发展中国家为其高流行区，并常暴发大规模的戊肝流行。发达国家流行率较低，但近年来报告的本土病例逐年增多，受到了越来越多的重视。

我国是戊肝的高流行区之一。普通人群中的戊肝流行率一般在 35-60%之间，在临床急性病毒性肝炎中所占的比例在 10%-55%之间。1986-1988 年在我国新疆暴发了一起有记载以来最大规模的戊肝流行，发病 12 万例，死亡上千人，孕妇病死率高达 20%。

东台地区是戊肝的高发区。人群中平均每万人 124.4 例戊肝感染，与基础抗体水平密切相关，基础抗体水平阳性人群的危险系数远低于阴性人群(51.53/万人 Vs 201.9/万人)。28.41%的急性肝炎患者为急性戊肝，多与慢性乙肝、丙肝合并感染，且以老年人、男性为主，危害较大。接种戊肝疫苗应是一种有效的预防手段。

本中心研发的“重组（大肠杆菌）戊型肝炎疫苗（p239）”已在广西壮族自治区的蒙山和柳城顺利完成 I、II 期临床研究，具有良好的安全性和免疫原性。该疫苗在江苏东台市完成 III 期临床试验，进一步研究疫苗的免疫原性、免疫持久性和预防戊肝感染效果等。

共 112,604 名志愿者入选疫苗研究，其中 97,356 名 (86.46%) 完成全程接种。其中 11165 名志愿者完成免疫原性研究，4154 名完成免疫持久性研究，7115 名完成预防戊肝感染研究。试验组和对照组在各项研究的性别、年龄构成等均均衡可比 ($P>0.05$)。

11165 名免疫研究人群抗戊肝 IgG 抗体阳性率为 47.34%，阳性人群的平均抗体水平为 0.54WU/ml。全程免疫后 1 个月 (7m)，试验组抗戊肝 IgG 抗体阳转率为 98.69% (对照组 2.13%)，平均抗体水平为 19.02WU/ml (对照组 0.13WU/ml)，抗体平均增长倍数为 139.27 倍 (对照组 1.02%)。提示戊肝疫苗具有良好的免疫原性。

试验组中免前抗体阴性人群的抗体阳转率 (99.86%) 高于免前抗体阳性人群 (97.41%) ($P<0.001$)，但平均抗体水平则是免前抗体阳性人群高于免前抗体阴

性人群的 (24.74 WU/ml Vs 14.96 WU/ml) ($P<0.001$); 女性平均抗体水平为 15.94WU/ml, 高于男性的 13.00WU/ml ($P<0.001$); 免前抗体阴性人群中, 低年龄段更容易对疫苗产生免疫反应, 抗体水平较高年龄段高 ($P<0.001$)。

4154 名免疫持久性研究人群中, 试验组在免疫后 1 个月 (7m)、免疫后 13 个月 (19m) 和免疫后 25 个月 (31m) 抗体阳性率分别为 99.9%, 99.7%和 96.6% (对照组为 2.50%, 3.85%和 5.96%等), 3 个时间点的平均抗体水平为 14.76WU/ml、1.46WU/ml、0.56WU/ml (对照组为 0.04WU/ml、0.04WU/ml 和 0.05WU/ml) ($P<0.001$), 表明戊肝疫苗免疫 2 年后仍保持较高的抗体阳性率和抗体水平。

女性在 7m 时平均抗体水平高于男性, 但到 31m 时均下降到同一水平, 女性为 0.56WU/ml, 男性为 0.55WU/ml; 低年龄段人群 31m 抗体水平保持在一个相对较高水准, 16-20 岁年龄组仍为 0.96WU/ml, 而其他年龄段在 0.49WU/ml -0.62WU/ml 之间。

在 7115 名感染保护性研究人群中, 2 年内共发现戊肝感染 123 例, 总体感染率为 1.73%, 男性感染率高于女性 (2.19% Vs 1.46%, $P<0.05$), 而不同年龄层的感染率差异不明显。试验组 22 例, 感染率为 0.62%, 对照组 101 例, 感染率为 2.85% ($P<0.001$)。戊肝疫苗 2 年内的总体保护率为 78.25%, 提示戊肝疫苗具有良好的保护戊肝感染的效果。免前抗体阳性人群的保护率为 69.44%, 低于免前抗体阴性人群的保护率 81.90% ($P<0.05$)。

抗戊肝 IgG 抗体水平是预防戊肝感染的主要因素。试验组免前抗体阴性人群的平均抗体水平从 7m 的 14.76WU/ml 下降到 19m 的 1.46WU/ml, 但 7m-19m 和 19m-31m 的感染率分别为 0.289%和 0.337%, 差异不明显, 提示 1.46WU/ml 与 14.76WU/ml 同样具有良好的保护戊肝感染效果。31m 的平均抗体水平为 0.56WU/ml, 后续的预防戊肝感染的有效性研究仍在进行中。

本研究初步探索戊肝自然感染保护滴度上限为 0.41WU/ml, 以此为基础推测戊肝自然感染后保护时间为 4-4.5 年之间; 保护滴度下限为 0.14WU/ml, 推测戊肝自然感染后保护时间为 14-17 年之间。戊肝疫苗免疫产生的抗体水平高于自然感染, 其有效保护年限可能更长。

关键词: 戊肝病毒; 疫苗; 免疫原性; 免疫持久性; 戊肝感染保护

Abstract

Hepatitis E virus (HEV) is now established as a major cause of sporadic as well as epidemic acute hepatitis. Seroprevalence data indicated that one third of the world's population has been infected with HEV. Although most cases occurred in developing countries, hepatitis E is no longer rare but may be the most common cause of acute viral hepatitis in industrialized countries. The severity of illness increases with age, the overall case fatality ratio is estimated to be 1-3%. Hepatitis E has a poor prognosis in pregnant woman with the mortality rate of 5-25%, and the survivors have high rates of spontaneous abortion and stillbirth. In patients with chronic liver disease, superinfection with HEV resulted in higher mortality.

Because HEV specific antibody has protection against HEV infection, and there is only one serotype for 4 genotypes, preventing Hepatitis E through vaccination is possible. Until now, there are two recombinant vaccines that had undergone clinical trials and were proved to be safe and immunogenic for the seronegative subjects.

A randomized double-blind controlled clinical trial of Phase III was carried out among 112,604 healthy volunteers aged from 16 to 65 years old in Dongtai City of Jiangsu Province during 2007-2009 for assessing the effectiveness, with the vaccination schedule: 3 doses at Months 0, 1, and 6, 30 μ g/dose.

97,356 (86.46%) received all three dose assigned vaccine in the pre-specified time frames, with a mean age of 44.82 years (range, 16 to 65) and a male to female ratio of 0.77. The age and gender distribution between the vaccine and placebo groups among the full analysis set and the various subsets were similar. In per-protocol set, 47.0% (5835) were positive for anti-HEV on 0m, no significantly difference between the vaccine and placebo groups.

A total of 11,165 subjects received all three doses and were tested for anti-HEV on 0m and 7m. The immunization reactiverate was 98.69% (5%CI: 98.35%-98.97%) in the vaccine group, and the GMC was 19.02 WU/ml (95%CI: 18.62-19.43 WU/ml); The GMI was 139.27 (95%CI: 134.01-144.74) . The results indicated that HEV vaccine had good immunogenicity.

A total of 4154 subjects who were negative with anti-HEV before the administration of the HEV vaccine, the positive rates were 100.00%, 100.00% and 99.74% on 7m, 19m and 31m. The GMC were 14.76 WU/ml, 1.46 WU/ml and

0.56WU/ml.

Among 7115 subjects who received 3 doses and were tested for anti-HEV on 0m, 7m, 19m, and 31m, 123 were determined to be infected by HEV during the period from 7m to 31m. The vaccine was similar efficacious against the new infection of HEV in subjects who were negative or positive for anti-HEV before the administration of the treatment. The efficacy was 78.25% in the total cohort.

The results show that the HEV vaccine is well-tolerated, immunogenic for the general population and could afford protection against hepatitis E, and suggest that vaccination may boost the level of herd immunity of the population.

Our study preliminary indicates that the upper limited protective level of anti-HEV IgG produced by nature HEV infection is 0.41WU/ml, and the protection of nature antibodies can last from 4 years to 4.5 years, the lower limited level is 0.14WU/ml, protection from 14-17 years. With higher anti-HEV IgG level than nature infection, Immunization with the p239 vaccine will offer longer protection.

Key Words: Hepatitis E; Vaccine; Immunogenicity; Immune persistent; Protection against infection.

前言

戊型肝炎（戊肝，Hepatitis E, HE）是戊型肝炎病毒（戊肝病毒，Hepatitis E virus, HEV）引起的急性肝炎，表现为黄疸、乏力、纳差等，主要经粪口传播。戊肝一般以隐匿感染、临床散发为主要感染形式，严重时可致大规模暴发流行。我国是戊肝的高流行区之一。

戊肝病毒为正链无包膜 RNA 病毒，是戊肝病毒科（*Hepeviridae*）戊肝病毒属（*hepevirus*）的唯一成员。HEV 主要分为 4 个基因型即 HEV1、HEV2、HEV3 和 HEV4。迄今为止，发现戊肝病毒只有一个血清型。

1. 戊肝病毒的生物学特征

1.1 戊肝病毒的形态结构和理化性质

通过免疫电镜观察到 HEV 是大小约为 27-34 nm 的球形颗粒，其表面有许多类似于杯状病毒的突起和缺刻结构^[1]。推测 HEV 可能为 T=3 的二十面体结构，由 60 个形态亚单位组成，每个形态亚单位由一个 HEV 结构蛋白同源二聚体构成。

HEV 在氯化铯中的浮密度为 1.35-1.40 g/cm³，沉降系数为 183 S，HEV 储存于 -70 °C 与 8 °C 之间不稳定，液氮中则极为稳定^[2]。在酸性和弱碱性环境中较稳定，可存在于肝内胆汁和胆囊内胆汁中^[3]。

1.2 戊肝病毒基因组分析

HEV 基因组为线性单股正链的 RNA，全长大约为 7.2 kb^[5-7]，5'端具加帽修饰结构^[8]，3'端具 poly(A) 尾，其间包含 3 个开放性读码框架（ORFs）（图 1）。

1.2.1 ORF1

ORF1 开始于基因组 5'端 27bp 的非编码区之后，全长 5079bp（基于 M73218，下同），编码约 1693aa 的非结构蛋白，保守结构域分析表明由多个酶活性区组成：RNA 依赖的 RNA 聚合酶（RdRP）、RNA 螺旋酶（Hel）、木瓜蛋白酶样的半胱氨酸蛋白酶（P）、甲基转移酶（MeT）、两个未知功能的 X 区和 Y 区。在 Y 区之后有一个富含脯氨酸的高变绞链区，其碱基和氨基酸序列在不同地域分离的 HEV 株中同源性很小，这样的高变区通常见于某些病毒的结构蛋白当中，用以逃避宿主的免疫反应。

1.2.2 ORF2

ORF2 与 ORF1 相隔 41bp，开始于 5147bp 处，止于 3'端 poly (A) 尾上游 65bp 处，长 1980bp，编码 660aa 的多肽，为病毒的主要结构蛋白，组成病毒衣壳。ORF2 蛋白在 N 端有一个典型的信号肽序列，其后是一个富含精氨酸的结构域，这一强正电区域被认为与病毒组装过程中的基因组 RNA 包装有关。在体外转录表达研究中发现，ORF2 体外表达出 88KD 的糖基化蛋白 gpORF2，并可形成明显的二聚体形式，说明 gpORF2 有自发形成同源二聚体的倾向，病毒衣壳的子粒很可能就是由 gpORF2 的同源二聚体组成^[9]。

1.2.3 ORF3

ORF3 是一个小的读码框，位于 ORF1 的末端。ORF3 在 5'端与 ORF1 重叠 1bp，3'端与 ORF2 重叠 328bp。在 HEV4 中，ORF3 的位置与 HEV1 有所差别。ORF3 共含 369 个碱基，编码一个 123aa 的小肽，分子量约 13.5kDa，功能不明。

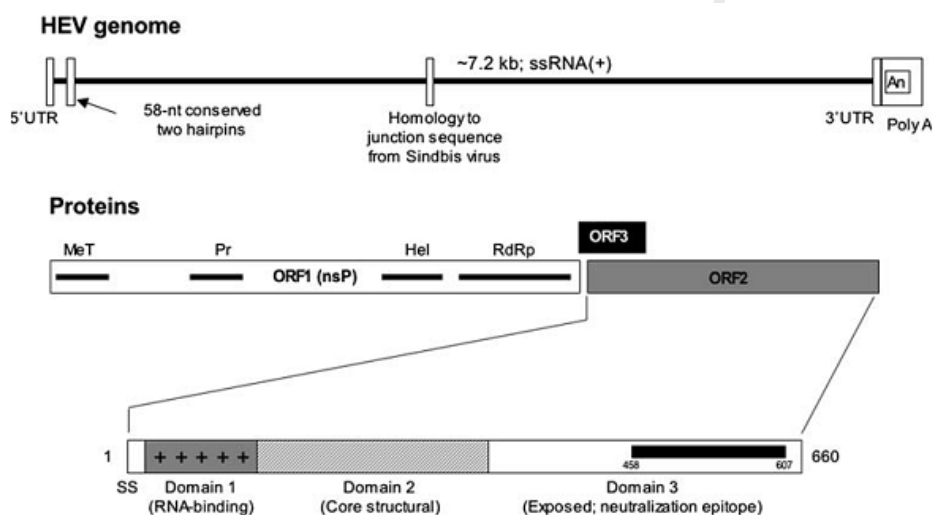


图 1 戊肝病毒基因组^[4]

Fig1 Genome of HEV

1.3 戊肝病毒的分类

肠道传播的非甲非乙型病毒性肝炎 (ET-NANBH) 的病原在用免疫电镜初次观察到后就被估计是一种 RNA 病毒，命名为 HEV，并被建议归类到细小病毒科。后来发现其免疫原性和生物物理性质与细小病毒没有明显关系。1988-1998 年间 HEV 被暂时的分类到杯状病毒科。与无包膜的杯状病毒相比，HEV 颗粒略小，表面形态如刺突和缺痕更为精细，但在蔗糖中的沉降系数和浮力密度相似。此外，HEV 基因组的非结构区在前而结构区在后的排列方式在杯状病毒科也有发现。

然而, HEV 的 ORF3 的位置、ORF2 的长度以及 ORF1 中功能蛋白结构域的排列方式均与杯状病毒不同。HEV 非结构区的系统进化分析也不支持将 HEV 分类到杯状病毒科。

近来发现 HEV 基因组的排列方式和使用方式和风疹病毒(有包膜的 RNA 病毒, 目前属于披膜病毒科, α 病毒属)与甜菜坏死黄脉病毒(一种植物病毒, 披膜病毒科 *Furoviridae* 属)相似, 因此有人建议将其归于风疹病毒族 α 病毒亚组^[21]。HEV 后来被单独归为 HEV 类病毒属^[10], 目前归为 *Hepeviridae* 科 *Hepevirus* 属 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/8threportICTV>)。

1.4 戊肝病毒的基因分型

HEV 主要分为 4 个基因型 (HEV1、HEV2、HEV3 和 HEV4)^[11], 根据易感宿主的差别又可分为两个大类^[11-13]: 一类仅分离于人类, 包括 HEV1 和 HEV2, 是迄今病因明确的大规模戊肝暴发流行病原, 实验动物目前只成功感染非人灵长类; 另一类可从人和多种动物上分离到, 包括 HEV3 和 HEV4, 见于小规模流行和临床散发, 广泛分布于世界各地。我国戊肝病毒的主要基因型为 HEV1 和 HEV4^[14, 15]。迄今为止, 发现戊肝病毒只有一个血清型^[16]。

1.5 戊肝病毒的复制

1.5.1 HEV 的感染模型

目前尚无良好的 HEV 细胞感染模型, 主要的研究还是基于动物模型进行的。

动物模型中, 灵长类动物对 HEV 普遍易感, 且以恒河猴、食蟹猴尤胜, 能发生病毒血症, 肝脏能复制 HEV 并分泌入胆汁和粪便, 具有急性肝炎生化学和组织学的特征并产生抗 HEV 抗体, 因而是良好的 HEV 动物感染模型^[1, 17, 18]。家猪动物模型对戊肝研究具有一定的价值, 但猪与人的种系差距较大, 其研究仍有待进一步深化^[19, 20]。

1.5.2 HEV 的复制

对 HEV 的复制的认识在很大程度上只能依靠对其他的正链 RNA 病毒进行类比分析^[21]。HEV 的主要靶细胞是肝细胞, 但在动物试验表明肝外组织如外周血单核细胞、脾、淋巴结和小肠都有 HEV 的复制^[22]。HEV 的正链 RNA 在感染细胞内被翻译为对病毒复制极为重要的非结构的多蛋白前体, 并在翻译的同时或在翻译后由病毒蛋白酶和/或宿主蛋白酶识别并处理, RdRp 为其产物之一。RdRp 的活性只能在复制的早期检测到, 可能参与到负链 RNA 和正链 RNA 的合成^[23]。

HEV 基因组 RNA 的复制可能起始于 poly (A) 尾巴上的茎环结构^[24]。复制的结果除了产生完整的正链病毒 RNA 外,还包括大量的只含有 ORF2 的亚基因组^[25]。

2. 戊肝的感染进程及传播方式

2.1 戊肝的感染进程

戊肝一般有发热、恶心等症状,一般具黄疸。

在实验性恒河猴、食蟹猴戊肝病毒感染模型中,HEV最早出现于肝脏,一般紧接出现病毒血症,并在胆汁中积累到一个相对较高的浓度后从粪便排出,血清和粪便中病毒载量的高峰一般出现于急性期早期或先于急性期。肝脏异常一般早于病毒血症和粪便排毒,通常紧随体液免疫反应出现。肝炎生化指标的出现平行于肝脏组织病理的改变,转氨酶的升高一般为单峰型,但双峰型也有报道,其峰值一般出现于感染后3-8周。抗HEV-IgM抗体在患者出现临床症状时出现,持续2-3个月左右^[26]。抗HEV-IgG抗体紧随IgM抗体阳转,其滴度在急性期上升,在恢复期下降,通常能持续数年,有报道47%的患者IgG抗体能持续14年以上^[27]。

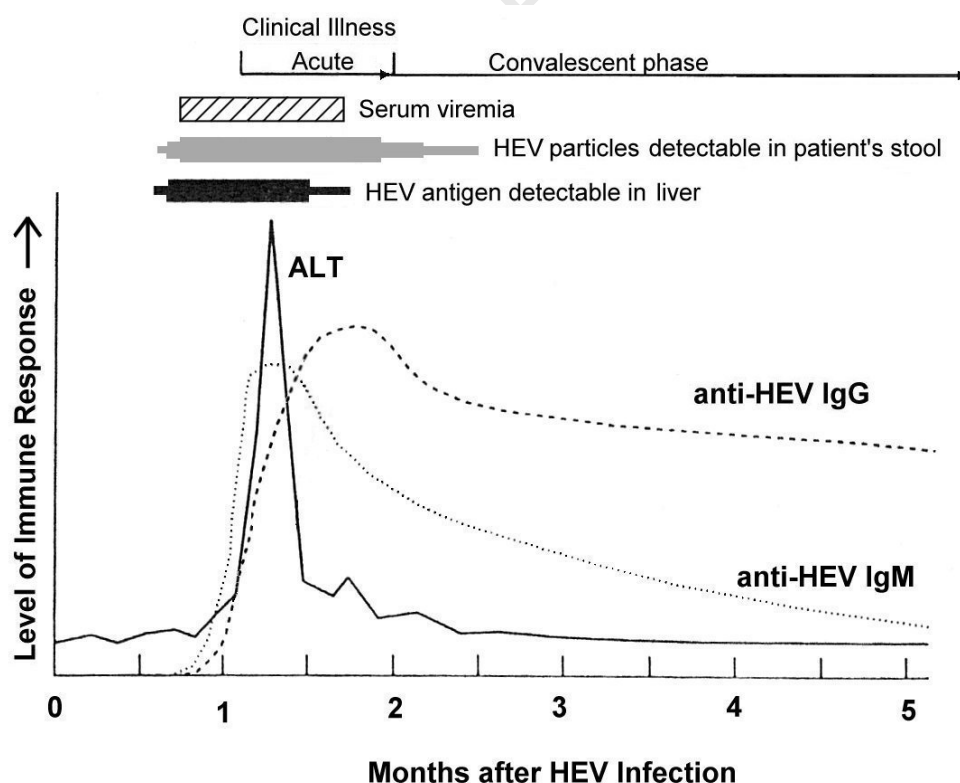


图 2 戊肝病毒感染后各项指标的变化过程^[28]

Fig2Progress of HEV infection

2.2 戊肝的传播方式

Dalton等用一张简明的图总结了戊肝传播的方式（图3），包括粪口传播和其它可能的传播方式。戊肝的暴发主要是因为公共饮用水源被大量HEV污染所致^[29-31]。戊肝的散发主要为饮用污染HEV的水源、食用携带HEV的猪肉和污染HEV的食物等，或者经过输血传播感染^[32, 33]。

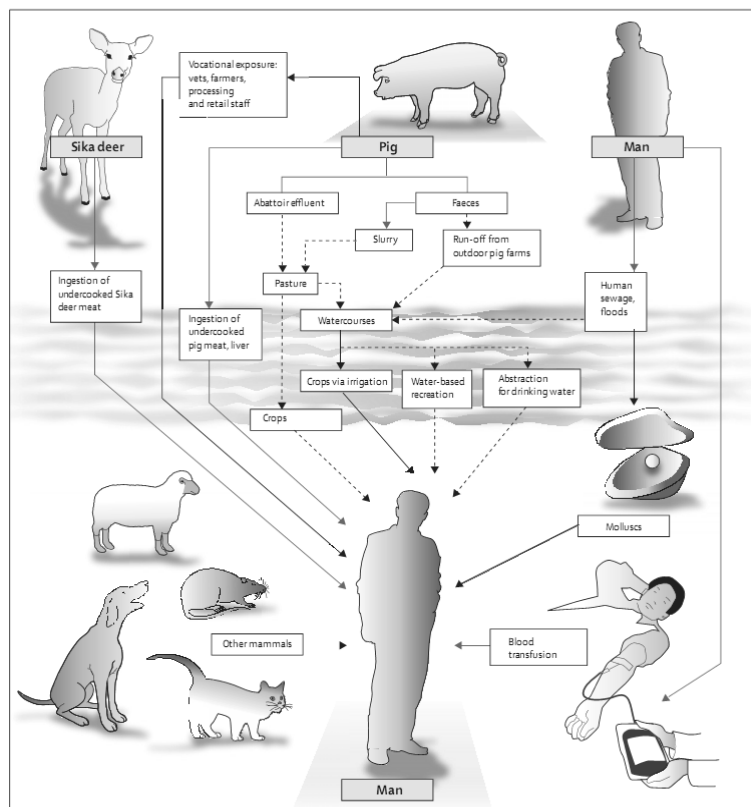


图 3 戊肝的主要传播方式^[34]

Fig3 Main routes of HEV transmission

3. 戊肝的检测

3.1 分子生物学检测

戊肝的急性期一般伴随着 HEV 病毒血症或者粪便排毒，目前 HEV 的分子生物学诊断主要采用逆转录-聚合酶链式反应（RT-PCR）技术，是目前戊肝感染的金标准。

由于 HEV 存在 4 个基因型，因此扩增引物的设计需要对不同基因型均具有较好的检出率，所以引物设计一般基于相对保守的区段。Zhai 等^[35]综述了多套基于 HEV 不同区段的通用引物：ORF1 5'端的甲基转移酶区、ORF1 中部的高变

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

廈門大學博碩士論文摘要庫