

HBsAg 阳性产妇血清 HBV-DNA 水平与新生儿 HBV 感染的关系*

鲍丽雅¹, 朱 双², 谢 渊^{3**}

(1. 贵州医科大学附院 肝炎实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州省习水县中医院, 贵州 习水 564600; 3. 贵州医科大学 分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550001)

[摘要] 目的: 探讨乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性产妇血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平与新生儿乙型肝炎病毒(HBV)感染的关系。方法: 采集67例HBsAg阳性产妇分娩前的外周静脉血及其分娩的67例新生儿脐血,用时间分辨免疫荧光法检测乙肝5项指标,实时荧光定量PCR法检测产妇血清HBV-DNA含量,记录e抗原阳性组和e抗原阴性组HBsAg阳性的产妇例数及脐血阳性的新生儿数,计算HBsAg阳性产妇的母婴HBV传播率;记录HBV-DNA低水平组(拷贝数 $<10^6$ IU/L)、HBV-DNA中水平组(拷贝数为 $10^6 \sim 10^8$ IU/L)和HBV-DNA高水平组(拷贝数 $\geq 10^9$ IU/L)中HBsAg阳性的产妇例数和脐血阳性的新生儿数,比较HBV-DNA高、中、低水平组中的母婴HBV传播率。结果: 67例HBsAg阳性产妇的新生儿脐血中HBsAg阳性24例,母婴传播率为35.82%(24/67),e抗原阳性组HBsAg阳性产妇的母婴HBV传播率(54.29%)高于e抗原阴性组产妇(15.639%),差异有统计学意义($P < 0.01$, $\chi^2 = 10.87$);不同水平HBV-DNA拷贝数HBsAg阳性产妇的母婴HBV传播率从高到低依次为高水平组、中水平组及低水平组,两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 产妇感染HBV可能引起母婴垂直传播,e抗原阳性及血清HBV-DNA含量高的产妇母婴HBV传播率高。

[关键词] 肝炎病毒,乙型;肝炎表面抗原,乙型;肝炎e抗原,乙型;母婴传播;产妇;新生儿;乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸

[中图分类号] R512.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)09-1061-03

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.09.016

Correlation between HBsAg Positive Mother's Body HBV-DNA Level and Newborn HBV Infection

BAO Liya¹, ZHU Shuang², XIE Yuan³

(1. Laboratory of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China;

2. Xishui County Hospital of TCM, Xishui 564600, Guizhou, China; 3. Molecular Biology Laboratory,

Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To investigate the relationship between Hepatitis B virus surface antigen positive mothers' HBV-DNA content level and HBV infection in Newborn. **Methods:** Maternal venous blood was collected 24 hours before delivery, and neonatal umbilical cord blood was collected under sterile condition at the time of delivery. Then, immunofluorescence method was adopted to detect five indexes of hepatitis B virus by time differences; real-time fluorescence quantitative PCR method was used to detect the content of serum HBV-DNA. Recording number of puerpera and umbilical cord blood newborn of HBeAg+ group and HBeAg- group, calculating maternal infectious rate of HBV in HBeAg+ mothers; recording number of puerpera and umbilical cord blood newborn of HBeAg+ group in HBV-DNA low-level group, HBV-DNA medium level group and HBV-DNA high level group in or-

* [基金项目] 贵州省2011协同创新中心资助项目[黔教合协同创新[(2014)06]

** 通信作者 E-mail: xieyuan1974@163.com

网络出版时间:2016-09-13 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160913.2240.020.html>

der to compare maternal HBV transmission rate in three groups. **Results:** 67 HBsAg positive mothers, 24 cases of HBsAg positive in newborns, the rate of maternal transmission is 35.82%. HBsAg positive puerpera transmission rate(54.29%) is higher than HBsAg negative puerpera(15.639%), difference is statistically significant($P < 0.01$, $\chi^2 = 10.87$); HBsAg positive puerpera transmission rate in various levels of HBV-DNA copy numbers from high to low is high level group, medium level group and low level group, comparison of any two groups are statistically significant($P < 0.05$). **Conclusions:** Maternal HBV infection can cause maternal vertical transmission, HBsAg positive and high serum HBV-DNA content maternal HBV transmission rate is high.

[**Key words**] hepatitis B virus; hepatitis B surface antigen; hepatitis B e antigen; maternal and infant transmission; maternal; newborn; hepatitis B virus DNA

我国是乙型肝炎病毒(hepatitis b virus, HBV)感染的高发区,乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)携带率高达15%,母婴传播是HBV传播的重要途径之一^[1]。我国每年约有80万的乙肝患儿出生,这部分患儿可能会发展为慢性乙肝患者,最后发展为肝硬化或肝癌,严重影响患儿的身心健康,也给患儿家庭带来精神和经济负担^[2]。本文通过对HBsAg阳性产妇血清及其新生儿脐血进行HBV血清标志物和乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)进行定量分析,报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

在知情同意的原则下,采集2014年1月~12月在产科分娩的HBsAg阳性产妇分娩前24h内的外周静脉血及分娩的新生儿脐血各67例,产妇平均(27.4±5.6)岁,平均孕周(38.7±2.1)周。HBsAg、乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)、乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒e抗体(HBeAb)以及乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)试剂盒购自广州达瑞抗体工程技术有限公司,乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)定量检测试剂盒(PCR-荧光探针法)购自中山大学达安基因股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 乙肝5项指标检测 采用时间分辨免疫荧光法,使用PerinElmer公司的全自动AutoDELFI1235型时间分辨荧光检测仪检测乙型肝炎血清学5项指标:HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb及HBcAb,按说明书进行操作并判断结果。

1.2.2 HBV-DNA检测 采用荧光定量PCR法,常规法提取血清DNA,在ABI Prism 7500型实时荧光定量PCR仪进行PCR扩增和结果分析,反应条

件为93℃ 2 min, 93℃ 45 s、55℃ 1 min,共10次循环;然后再93℃ 30 s、55℃ 45 s循环30次;采用仪器自带软件计算并判断结果。

1.3 观察指标

记录e抗原阳性组[血清中HBsAg(+),HBeAg(+),HBcAb(+)/(-)]和e抗原阴性组[(HBsAg(+),HBeAb(+)/(-),HBcAb(+))]的HBsAg阳性产妇例数及脐血阳性的新生儿数,计算HBsAg阳性产妇的母婴传播率,比较e抗原阳性组和e抗原阴性组的母婴HBV传播率;记录HBsAg阳性产妇HBV-DNA低水平组(拷贝数 $< 10^6$ IU/L)、HBV-DNA中水平组(拷贝数为 $10^6 \sim 10^8$ IU/L)和HBV-DNA高水平组(拷贝数 $\geq 10^9$ IU/L)的例数及脐血阳性的新生儿数,比较3组的母婴HBV传播率。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS 17.0软件分析,计数资料用百分比或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBsAg阳性产妇的母婴HBV传播率

67例HBsAg阳性产妇的新生儿脐血HBsAg阳性24例,母婴传播率为35.82%(24/67),e抗原阳性组HBsAg阳性产妇的母婴HBV传播率高于e抗原阴性组产妇,差异有统计学意义($P < 0.01$, $\chi^2 = 10.87$);见表1。

2.2 不同水平HBV-DNA拷贝数HBsAg阳性产妇的母婴HBV传播率

不同水平HBV-DNA拷贝数HBsAg阳性产妇的母婴HBV传播率从高到低依次为高水平组、中水平组及低水平组,两两比较,差异有统计学意义

($P < 0.05$); 见表 2。

表 1 HBsAg (+) 产妇 e 抗原阳性组和 e 抗原阴性组母婴 HBV 传播率比较

Tab.1 Comparison of maternal HBV transmission rate between HBeAg + group and HBeAg- group

组别	血清 HBsAg 阳性(n)		母婴传播率 (%)
	产妇	新生儿脐血	
e 抗原阳性组	35	19	54.29
e 抗原阴性组	32	5	15.639 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ e 抗原阳性组比较, $P < 0.01$

表 2 HBV-DNA 高、中、低水平组的母婴 HBV 传播率比较

Tab.2 Comparison of maternal HBV transmission rate among HBV-DNA high, medium and low level group

组别	血清 HBsAg 阳性(n)		母婴 HBV 传播率 (%)
	产妇	新生儿脐血	
HBV-DNA 低水平组	36	0	0
HBV-DNA 中水平组	18	12	66.67 ⁽¹⁾
HBV-DNA 高水平组	13	12	92.31 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ 与 HBV-DNA 低水平组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与 HBV-DNA 中水平组比较, $P < 0.05$

3 讨论

HBV 病毒是专一的嗜肝病毒, 由其引起的乙肝是严重威胁人类健康的传染病之一, 与肝硬化、肝癌的发生发展关系密切^[3]。乙型肝炎主要通过血液、母婴垂直传播和性传播, 其中母婴垂直传播占 70% 以上^[4]。HBV 病毒在母婴之间的传播主要有胎盘感染, 分娩时胎儿接触母亲血液和羊水感染及产后通过母婴亲密接触感染。宫内感染是 HBV 病毒母婴之间传播的主要途径, HBV 是否发生母婴传播取决于产妇感染 HBV 病毒的状态^[5-7]。产妇外周血清中抗-HBc 可于妊娠 21 周后经胎盘主动运转至胎儿, 8 月龄以下的婴儿出现单抗-HBc 阳性, 不能认为是 HBV 感染^[8]。自 1971 年 KEY 等^[9]首次报道脐血中检出 HBsAg 以来, HBsAg 一直作为诊断 HBV 病毒垂直感染的指标。血清 HBeAg 阳性是 HBV 感染慢性化和预后不良的标志, HBeAg 作为一种小分子水溶性多肽, 它比 HBsAg 更容易通过胎盘屏障^[10]; 此外, HBeAg 的存在代表 HBV 病毒复制增强, HBV-DNA 拷贝数高、传染性强、胎儿感染几率高, 并且结合状态的 HBeAg 还可通过胎盘上的 IgG 受体转运进入胎儿

血液, 干扰胎儿免疫细胞识别和杀伤病毒, 影响特异性抗体的产生, 从而无法清除母体的 HBV 病毒, 导致胎儿的 HBV 慢性携带状态^[11]。本文以脐血检出 HBsAg 为垂直感染指标, 发现 67 例 HBsAg (+) 产妇所生新生儿脐血 HBsAg (+) 24 例, 母婴 HBV 传播率为 35.82% (24/67), e 抗原阳性组的母婴 HBV 传播率高于 e 抗原阴性组 ($P < 0.01$), 验证了 HBeAg 阳性是母婴垂直传播的主要危险因素。

HBV-DNA 检测主要是用来判断人体内存在 HBV 病毒的多少和传染程度, 是衡量病毒复制和传染性的最可靠的指标^[12-13]。临床上一般以 HBV-DNA 含量 $\geq 10^6$ IU/L 作为阳性统计结果, 如果检测值大于该值, 提示有 HBV 病毒复制和有传染性, HBV-DNA 越高表示病毒复制越活跃, 传染性越强。有研究表明, HBV 母婴传播率随产妇血清 HBV-DNA 测定值增高而上升^[14]。本研究显示, 不同水平 HBV-DNA 拷贝数 HBsAg 阳性产妇的母婴 HBV 传播率从高到低依次为高水平组、中水平组及低水平组, 两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 表明胎儿垂直感染率随产妇血中 HBV-DNA 含量增高而呈上升的趋势, 产妇血中 HBV-DNA 含量高低是母婴传播的重要因素。

综上, HBV 母婴垂直传播率极高, 对育龄妇女孕前常规检查发现 HBV 感染者, 应在妊娠期内进行 HBV 血清学指标两对半和 HBV-DNA 定量测定, 监测与评估母婴传播风险。

4 参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫学会 - 肝病分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志, 2008(6):324-327.
- [2] 黄枝艳, 杨善业, 梁华东. 母婴传播与孕妇乙肝两对半关系的探讨[J]. 成都医学院学报, 2012(3):450.
- [3] 邵先安, 叶巍. HBV 感染对趋化因子 CCL20 表达的影响及其意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2005(5):351.
- [4] 严红梅. 乙型肝炎病毒垂直传播的研究进展[J]. 实用肝病杂志, 2005(2):119.
- [5] 刘琼淑, 刘玲, 安勇, 等. 乙肝免疫球蛋白预防 HBV 母婴传播的应用[J]. 中国妇幼保健, 2006(18):2603-2604.
- [6] 楼利华. 绍兴地区乙肝病毒母婴传播状况调查分析. 中国优生与遗传杂志, 2015(1):67.

(下转第 1067 页)

4 参考文献

- [1] 安梅,张振玉. 非甾体抗炎药相关性肠病[J]. 世界华人消化杂志, 2009(2):174-180.
- [2] 何旭东,姜红梅,王文峰,等. NSAIDs 致下消化道损伤的研究[J]. 临床消化病杂志, 2011(5):305-307.
- [3] 梁冬生. 非甾体抗炎药(NSAIDs)肠病研究概况[J]. 临床合理用药, 2009(14):115-117.
- [4] 艾国平,栗永萍,程天民. 肠黏膜免疫的构成与功能[J]. 免疫学杂志, 2000(4):82-84.
- [5] 刘冬妍,刘沛. 肠道分泌型 IgA 的成分与功能[J]. 世界华人消化杂志, 2004(12):2845-2848.
- [6] 杨红静,车筑平,李红灵,等. NSAIDs 肠病时肠道防御素变化对肠道炎症反应的影响[J]. 实用医学杂志, 2014(24):3929-3931.
- [7] 肖源,车筑平,杨红静,等. NSAIDs 肠病肠道获得性免疫的变化[J]. 免疫学杂志, 2015(9):786-789.
- [8] 李琪佳,官思聪. 溃疡性结肠炎发病机制的免疫病理学及分子病理学研究[J]. 中华消化杂志, 2000(5):324.
- [9] Uyemura K, Demer LL, Castle SC, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis [J]. J Clin Invest, 1996(9):2130-2138.
- [10] Lakhau SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches [J]. J Transl Med, 2009(7):97-107.
- [11] Mestecky J, Russell MW, Elson CO. Intestinal IgA: novel views on its function in the defence of the largest mucosal surface [J]. Gut, 1999(1):2-5.
- [12] Mantis NJ, Forbes SJ. Secretory IgA: arresting microbial pathogens at epithelial borders [J]. Immunol Invest, 2010(4-5):383-406.
- [13] Campos-Rodríguez R, Godínez-Victoria M, Abarca-Rojano E, et al. Stress modulates intestinal secretory immunoglobulin A [J]. Front Integr Neurosci, 2013(7):86.
(2016-06-25 收稿, 2016-08-28 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅
-
- (上接第 1046 页)
- [11] 胡春萍,蔡雪婷,胡婷婷,等. 木犀草素诱导非小细胞肺癌细胞株 A549 凋亡和 G2 周期阻滞 [J]. 中国中药杂志, 2012(9):1259-1264.
- [12] 陈青,李开庭,田思,等. 芦荟大黄素复合光动力处理对人乳腺癌细胞抑制增殖和促进凋亡的体外观测 [J]. 第三军医大学学报, 2014(21):2162-2166.
- [13] 刘芳,杨翠军,孙黎,等. 五加皮多糖对人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2009(5):1178-1179.
- [14] 单保恩,斯重阳,张金忠,等. 中药五加皮抗肿瘤活性成分的分选 [J]. 癌变·畸变·突变, 2004(4):203-205,222.
- [15] 刘先宁,朱秀平,周光荣. 决明子水提液对小鼠腹腔 M(ϕ) 吞噬能力的影响 [J]. 现代检验医学杂志, 2004(4):65.
(2016-05-10 收稿, 2016-08-19 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 刘华
-
- (上接第 1063 页)
- [7] 李维茹,黄沛清,简艳红. 分娩方式对乙肝病毒母婴传播的影响 [J]. 中外医疗, 2014(1):51-52.
- [8] 林玉波,辛秋扬,林小娜,等. 孕妇血清 HBV DNA 含量与母婴宫内传播的相关性研究 [J]. 中国实用医药, 2011(33):15-16.
- [9] 张鸿飞,宋清林,宋宝昆,等. 乙肝病毒的母婴传播 [J]. 中华传染病学杂志, 1985(2):131-132.
- [10] 郭飞舟,吴春龙,李俊. 新生儿 HBV 宫内感染及其血清标志物模式 [J]. 江西医学检验, 2006(5):443-454.
- [11] 王筱雯,郑九生. 乙型肝炎表面抗原阳性孕妇胎儿宫内感染相关因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2007(25):3530-3531.
- [12] 志莲. 新生儿脐血检测分析 HBV 宫内感染 [J]. 医学理论与实践, 2007(6):704.
- [13] 朱凤娣,高晓娟. 乙肝病毒携带孕妇母婴传播 128 例临床分析 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2013(5):533-535.
- [14] 闵楮明,赵伍西. 妊娠合并乙肝病毒感染对妊娠结局的影响研究 [J]. 中国实用医药, 2008(3):33-34.
(2016-04-25 收稿, 2016-07-31 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅