

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)14-1299-03

新生儿外周血及胃液乙肝标志物与宫内感染关系的研究

邵中军^{1,3}, 李晶华², 徐德忠³, 徐剑秋⁴, 门可³, 崔恒春³, 闫永平³, 张景霞³ (¹ 复旦大学流行病学教研室, 上海 200021, ² 第四军医大学; ³ 西京医院中医科, ³ 军事预防医学系流行病学教研室, 陕西 西安 710033, ⁴ 陕西省妇幼保健院产科, 陕西 西安 710001)

Relationship of HBeAg and HBsAg in neonatal peripheral serum and gastric aspirates to HBV intrauterine transmission

SHAO Zhong-Jun^{1,3}, LI Jing-Hua², XU De-Zhong³, XU Jian-Qiu³, MEN Ke³, CUI Heng-Chun³, YAN Yong-Ping³, ZHANG Jing-Xia³

¹Department of Epidemiology, Fudan University, Shanghai 200021, China, ²Department of Traditional Chinese Medicine, Xijing Hospital, ³Department of Epidemiology, School of Military Preventive Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China, ⁴Department of Obstetrics, Shaanxi Hospital of Maternal and Child Health Care, Xi'an 710001, China

【Abstract】 AIM: To estimate the relationship of hepatitis B virus (HBV) intrauterine transmission to HBeAg or HBsAg in neonatal peripheral serum or gastric aspirates. **METHODS:** Gastric samples from neonates and serum samples from both mothers and neonates were consecutively collected and detected with ELISA for HBsAg or HBeAg and with PCR for HBV DNA in gastric samples. Chi square test and Fisher's exact test were employed to find out the significance. **RESULTS:** A total of 133 neonatal gastric aspirates were collected and 58 of them were detected positive for HBsAg, 9 positive for HBeAg. All were detected negative for HBV DNA, 5 had intrauterine infection. Statistical analysis indicated that association of HBsAg in gastric aspirates, HBeAg in peripheral serum with HBV intrauterine transmission was significant, but HBeAg in gastric aspirates was not. **CONCLUSION:** Although HBsAg in gastric aspirates and HBeAg in peripheral serum are associated with HBV intrauterine transmission, HBV DNA was not found in gastric aspirates. Therefore, neonatal acquired HBV by gastric fluid routine is not conclusive.

【Keywords】 hepatitis B surface antigens; intrauterine transmission; hepatitis B

【摘要】目的:探讨新生儿外周血及胃液 HBeAg, HBsAg 等标志物与乙型肝炎病毒宫内感染的关系。方法:连续收集母亲外周血标本和新生儿外周血及胃液标本, ELISA 检测 HBeAg, HBsAg, PCR 方法检测 HBV DNA, 以 ABBOTT 试剂检测新生儿 HBsAg。采用 χ^2 检验等统计学方法对结果进行统计分析。结果:共收集 133 例母亲、新生儿血标本和胃液标本。58 例胃液 HBsAg 阳性 9 例胃液 HBeAg 阳性。HBV DNA 均阴性, 其中发生宫内感染 5 例。统计学检验显示新生儿外周血 HBeAg、胃液 HBsAg 与乙肝病毒宫内感染有关系, 而胃液 HBeAg 阳性与乙肝病毒宫内感染没有关系 ($P = 0.415$)。结论:新生儿外周血 HBeAg 与胃液 HBsAg 与乙肝病毒宫内感染有关, 但是由于所有标本 HBV DNA 均阴性, 尚不支持乙肝病毒宫内感染的胃液途径。

【关键词】 肝炎表面抗原 乙型 宫内传播 肝炎 乙型

【中图分类号】 R394.112

【文献标识码】 A

0 引言

乙型肝炎(hepatitis B, HB)是一种严重危害人类健康的传染病。我国是乙肝高发区, 人群感染率高达 60%。乙肝表面抗原(Hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)携带者亦高达 10%~15%。乙型肝炎年病毒(Hepatitis B virus, HBV)携带者超过 1.2 亿, 其中大多数为母婴传播所致^[1]。目前的危险因素研究都是以母亲为核心进行的, 而新生儿的乙肝标志物还没有进行过深入研究。Chen 等^[2]首次探讨了新生儿胃液 HBsAg 与 HBV 宫内感染的关系, 他们发现发生宫内感染新生儿其胃液 HBsAg 均阳性, 但其联系的强度、意义尚待深入研究。

1 对象和方法

1.1 对象 2002-10/2004-07 陕西省妇幼保健院待产的、HBsAg 阳性孕妇及其新生儿为研究对象。采集孕妇肘静脉血和新生儿股静脉血, 离心分离血清, 低温保存。新生儿出生后、进食前立即收取胃液, 低温保存备用。

1.2 方法 新生儿胃液 HBeAg, HBsAg 检测均采用 ELISA 方法进行, 诊断试剂盒购于科华生物工程有限公司(上海); 胃液标本 HBV DNA 检测采用 PCR 方

收稿日期 2007-01-27; 接受日期 2007-03-27

通讯作者 徐德忠. Tel: (029) 84774871 Email: xudezh@fmmu.edu.cn

作者简介: 邵中军. 讲师. Tel: (029) 84774871 Email: saint.sha@163.com

法引物及扩增方法参见文献[3]。新生儿股静脉血 HBsAg 采用 Abbott 公司的 HBsAg 诊断试剂进行检测。检测程序及结果阅读在 Abbott System 上自动完成,以 $S/N \geq 5$ 为宫内感染诊断标准。

2 结果

2.1 一般情况 共收集临床检验 HBsAg 阳性孕妇 133 例及其所产新生儿 135 例。新生儿血清或胃液不足或已不适于 ELISA 检测 2 例,故实际检测的病例数为 133 例。

2.2 新生儿胃液检测结果和外周血 ELISA 检测结果 依据我们的诊断标准,共有 5 例新生儿发生宫内感染。133 例新生儿中有 58 例胃液 HBsAg 阳性,75 例胃液 HBeAg, HBsAg 均阴性。胃液 HBeAg 阳性 9 例,胃液 HBsAg 和 HBeAg 同时阳性 7 例,新生儿胃液 HBV DNA PCR 检测均为阴性。

2.3 胃液 HBsAg 阳性新生儿外周血及其母亲外周血 HBeAg 检测 我们对 58 例胃液 HBsAg 阳性新生儿外周血及其母亲外周血也检测了 HBeAg。共检测到 15 例 HBeAg 阳性孕妇。这 15 例 HBeAg 阳性孕妇所产的 16 例新生儿有 11 例 HBeAg 阳性(68.75%, 11/16)。精确检验显示新生儿胃液 HBsAg 与乙肝病毒宫内感染有关系($P=0.015$,表 1),而 HBeAg 阳性与乙肝病毒宫内感染没有关系($P=0.415$,表 2)。本次调查的 57 名孕妇中, HBeAg 阳性孕妇 15 例(26.31%),发生宫内感染 3 例。精确检验显示母亲、新生儿 HBeAg 都与乙肝病毒宫内感染有关(表 3)。

表 1 新生儿胃液 HBsAg 与宫内感染的关系 (n)

胃液 HBsAg	宫内感染		合计	P
	+	-		
+	5	53	58	0.014
-	0	75	75	
合计	5	128	133	

表 2 新生儿胃液 HBeAg 与宫内感染的关系 (n)

胃液 HBeAg	宫内感染		合计	P
	+	-		
+	1	8	9	0.229
-	4	120	124	
合计	5	128	133	

2.4 新生儿外周血、胃液 HBsAg, HBeAg 分布差异比较 新生儿外周血标本 HBeAg 的传播率为

68.75%(11/16), HBsAg 宫内传播率为 5.17%(3/58);而在胃液标本中 HBeAg 的传播率为 31.03%(9/29), HBsAg 的阳性率为 43.61%(58/133)。 χ^2 检验显示 HBeAg 在新生儿外周血、胃液中的分布相一致($P=0.62$);而 HBsAg 在新生儿外周血、胃液中的分布是不一致($P<0.01$)。

表 3 外周血 HBeAg 阳性对乙肝病毒宫内感染的关系 (n)

暴露		宫内感染		合计	P
		阳性	阴性		
母亲 HBeAg	阳性	3	13	16	0.02
	阴性	0	42	42	
新生儿 HBeAg	阳性	3	8	11	0.01
	阴性	0	47	47	

3 讨论

Wang 等^[3]在 7 例 HBeAg 阳性母亲的新生儿静脉血检测到 HBeAg,且新生儿 HBeAg 滴度都低于他们的母亲,本研究对部分新生儿股静脉血血清 HBeAg 和母亲血清 HBeAg 进行检测,共检出 16 例阳性母亲,其所产新生儿有 11 例 HBeAg 阳性。新生儿外周血 HBeAg 阳性率明显高于外周血 HBsAg 阳性率,提示 HBeAg 和 HBsAg 跨越胎盘的机制可能不同。

胎儿发育过程中如果在宫内暴露于一些免疫源性物质则易引起免疫耐受。Chen 等^[4]用 HBeAg 决定多肽表位 p120-131 刺激 HBeAg 转基因雌性小鼠的子代(F1)和正常小鼠,发现 HBeAg 转基因小鼠的子代小鼠抗原刺激后淋巴细胞增生能力明显低于正常小鼠,提示宫内暴露于 HBeAg 可引起免疫耐受^[5]。本次研究发现不仅验证了母亲 HBeAg 阳性仍然是 HBV 宫内感染的危险因素^[1];同时也发现新生儿 HBeAg 与 HBV 宫内传播也有关。HBeAg 是否是通过影响胎儿免疫系统,进而增加感染的风险,有待于深入研究。

Chen 等^[6]对新生儿胃液进行 HBsAg 检测,发现宫内感染新生儿其胃液 HBsAg 均阳性。本次研究结果显示新生儿胃液 HBsAg 与 HBV 宫内感染有关系($P=0.015$),而胃液 HBeAg 阳性与 HBV 宫内感染没有关系($P=0.415$)。同时,本次研究结果显示胃液标本 HBV DNA 全阴性,而单一的 HBsAg 阳性还不足以说明完整的 HBV 病毒颗粒的存在。因此,尚不支持 HBV 宫内感染的消化道途径,新生儿胃液 HBsAg 阳性与 HBV 宫内感染的关系也有待于深入的研究。

【参考文献】

- [1] Xu DZ, Men K, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: A case-control study [J]. J Med Virol 2002 57: 20-26.
- [2] Chen WH, Yin CS, Chang YK, et al. Neonatal gastric aspirates as a predictor of perinatal hepatitis B virus infections [J]. Int J Gyn Obst, 1998 60(1): 15-21.
- [3] 邱中军, 徐德忠, 徐剑秋, 等. 孕期性行为与乙型肝炎病毒宫内感染关系的病例对照研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2005 26(4): 232-235.
- [4] Wang JS, Zhu QR. Infection of the fetus with hepatitis B e antigen

via the placenta [J]. Lancet, 2000 355(9208): 989.

- [5] Chen M, Silberg M, Thung SN, et al. Modeling the T-helper cell response in acute and chronic hepatitis B virus infection using T-cell receptor transgenic mice [J]. Antiviral Research, 2001 52: 99-111.
- [6] 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.

编辑 许福明

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2007)14-1301-01

外源性 SOD 对脑缺血再灌注模型大鼠血清 SOD、IL-6 的影响及意义

武国德, 王欢, 张廷华, 李珍花, 张学范
(兰州大学第二医院神经内科, 甘肃 兰州 730030)

【关键词】外源性超氧化物歧化酶; 血清超氧化物歧化酶; 白介素-6

【中图分类号】R743.3 【文献标识码】B

0 引言 探讨外源性超氧化物歧化酶(ESOD)对缺血再灌注脑损伤(CIRI)的保护作用是否有其他途径。

1 一般资料 Wistar 大鼠 24 只, 体质量 250~280 g, 随机分组。自制特殊栓线, 头端直径约 2 mm ESOD(上海试剂公司产品) SOD 试剂盒(北京北方生物技术研究所); IL-6 试剂盒(北京邦定泰克生物公司产品); 多媒体病理图像分析仪(型号 FJ-2008)。改良 Zea longa 线栓法建立 MCAO-R 大鼠模型。鼠尾静脉给药。实验终点麻醉大鼠, 剖腹下腔静脉采血, 离心, 取血清置 -20℃ 冰箱备测。采血后大鼠断头取脑放入 -20℃ 冰箱中冰冻。血清 SOD、IL-6 采用放射免疫法测定。脑梗塞体积由多媒体图像分析仪测出。结果血清 SOD 活性、IL-6 水平神经功能缺失评分有变化(表 1), 前脑总面积和梗塞灶体积也有变化(表 2)。

表 1 血清 SOD 活性、IL-6 水平测定及神经功能缺失评分
($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	SOD(μg/L)	IL-6(μg/L)	神经功能评分(分)	
			I2 h	R22 h
SOD	35.92 ± 4.50 ^b	133.62 ± 36.40 ^{bd}	3.05 ± 0.49	2.23 ± 0.31 ^b
NS	25.74 ± 2.11	189.96 ± 37.76	2.97 ± 0.44	3.01 ± 0.40
CO	32.05 ± 4.06	98.63 ± 32.54	0	0

^b $P < 0.01$ vs NS; ^d $P < 0.01$ vs NS 组和 CO。

收稿日期 2006-04-12; 接受日期 2006-11-18

作者简介 武国德, 硕士, 主治医师。Tel: (0931) 3516962 Email: wgdzlh@126.com

表 2 前脑总体积和梗塞灶体积 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	前脑总体积(μL)	梗塞灶体积(μL)
SOD	1217.08 ± 96.00	328.20 ± 60.05 ^a
NS	1227.00 ± 77.50	455.70 ± 53.27
CO	1199.75 ± 63.45	0

^a $P < 0.05$ vs NS。

2 讨论 有研究证实 ESOD 对 CIRI 具有保护作用^[1], 我们得出了相似的结论。ESOD 以往研究的重点在清除自由基, 深入的研究表明 ESOD 还有抗炎、调控信息转导过程中因子的表达等作用^[2], 我们推测 ESOD 的脑保护作用是通过多种途径实现的, 并对此进行探讨。本实验结果显示 ESOD 提高了血清 SOD 活性, 且与剂量不成正比, 基本在正常对照组水平, 说明 ESOD 抗自由基作用与剂量没有明显相关性^[1]。ESOD 体内活性相对较低, 半衰期短, 不宜透过血脑屏障, 靠直接清除自由基实现脑保护作用是有限的, 笔者认为 ESOD 可能主要是通过强化机体抗氧化保护机制达到有效脑保护作用的。IL-6 是由活性细胞产生的具有多种生物学功能的多肽。研究表明 IL-6 参与了 CIRI 的病理过程, 有致炎症损伤的作用, 且损伤程度与血清 IL-6 水平成正相关^[3]。我们用 ESOD 干预模型大鼠, 结果表明 ESOD 能够降低实验大鼠血清 IL-6 水平 ($P < 0.01$), 且脑梗塞体积缩小, 大鼠神经功能缺失评分下降, 与国内外一些研究结果相似, 认为与抑制炎症反应有关, 说明 ESOD 能抑制 IL-6 合成, 降低血清 IL-6 水平, 能通过减轻炎症损伤实现脑保护作用, 这可能是其发挥脑保护作用的另一种途径。因此 ESOD 的脑保护作用是通过多种机制和多种途径实现的, 除了清除自由基, 还可能与抑制炎症反应和强化机体自身抗氧化保护机制有关。

【参考文献】

- [1] 武国德, 程彦斌, 曹勇军. SOD, VitC 对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑保护作用的实验研究 [J]. 中国医学理论与实践杂志, 2002 21(2): 45-47.
- [2] Zhang Y, Wang JZ, Wu YJ, et al. Anti-inflammatory effect of recombinant human superoxide dismutase in rats and mice and its mechanism [J]. Acta Pharmacol Sin, 2002 23(5): 439-444.

编辑 王小仲