

· 论 著 ·

孕晚期肌肉注射 HBIG 与新生儿及产后乳汁 HBV-DNA 含量相关性分析*

米永华, 黎 洋[△]

(重庆医科大学附属永川医院检验科 402160)

摘要:目的 通过对孕产妇各个时期注射高效价乙肝免疫球蛋白(HBIG)后血清及乳汁中 HBV DNA 含量的分析、比较,为乙肝携带者孕产妇的乙肝病毒的母婴阻断及产后母乳喂养方案提供实验依据。**方法** 选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月在该院产科门诊进行产前检查 HBsAg(+)的乙肝携带者孕妇 140 例,根据自愿、保密的原则,分为研究组和对照组,其中研究组 75 例于孕 28、32、36 周进行肌注高效价 HBIG 200 U,对照组 65 例中的孕产妇由于各种原因在孕期末进行 HBIG 注射。分别于注射前、分娩前检测两组血清中 HBV DNA 含量、分娩后对新生儿血清及 3~5 d 内乳汁进行 HBV DNA 含量检测,分析两组的差异及相关性。**结果** 注射 HBIG 前研究组 HBV DNA 含量 <500 copies/mL、 $500^{-1} \times 10^6$ copies/mL、 $>1 \times 10^6$ copies/mL 分别为:28 例、17 例、30 例,产前分别为:35 例、20 例、20 例;对照组产前 2 次检测为:19 例、21 例、25 例及 20 例、17 例、28 例;在研究组与对照组中新生儿血清 HBV DNA 阳性分别为:1 例(5.3%)及 5 例(7.7%);在两组乳汁中 HBV DNA 阳性分别为:3 例(4%)和 8 例(12.3%)。**结论** 乙肝携带者孕妇在孕晚期进行 HBIG 的注射可能影响其乙肝病毒的复制进而减少新生儿宫内感染的概率,同时降低其产后乳汁的 HBV DNA 的阳性率。

关键词: HBV DNA; 母乳喂养; 母婴传播; 乙肝病毒携带者; 乙肝免疫球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0878-03

Analysis on correlation between intramuscular HBIG in late pregnancy with neonatal and postnatal milk HBV DNA content*

Mi Yonghua, Li Yang[△]

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

Abstract: **Objective** To analyze and compare the HBV DNA contents in serum and breast milk after injection of hepatitis B immunoglobulin (HBIG) in different periods of pregnant and lying-in women to provide the experimental basis for blocking the maternal-neonatal transmission(PMTCT) and breast feeding scheme. **Methods** 140 pregnant women carrying hepatitis B virus with HBsAg(+) by antenatal examination in the obstetric outpatient department of our hospital from June 2012 to June 2014 were selected and divided into the research group and the control group according to the voluntary and secretive principle. Among them, 75 cases in the research group were intramuscularly injected by high titer HBIG 200 U at 28, 32, 36 weeks of pregnancy, while 65 cases in the control group were injected by HBIG at the end of pregnancy due to different causes. Serum HBV-DNA content before injection and before delivery was detected in the two groups, and which in neonatal serum and breast milk within 3-5 d also detected. The differences and correlation between the two groups were analyzed. **Results** The HBV-DNA content <500 copies/mL, $500^{-1} \times 10^6$ copies/mL, $>1 \times 10^6$ copies/mL before HBIG injection in the research group were 28 cases, 17 cases, 30 cases respectively, which before delivery were 35 cases, 20 cases, 20 cases respectively; which in antenatal twice detection in the control group were 19 cases, 21 cases, 25 cases and 20 cases, 17 cases, 28 cases respectively; neonatal serum HBV-DNA positive in the research group and control group had 1 case(5.3%) and 5 cases (7.7%) respectively; the breast milk HBV-DNA positive in the two groups had 3 cases(4%) and 8 cases(12.3%) respectively. **Conclusion** HBIG injection at late pregnancy in the pregnant women carrying HBV could influence the HBV replication, thus reduces the probability of neonatal intrauterine infection, at the same time reduces the HBV-DNA positive rate of postpartum breast milk.

Key words: HBV-DNA; milk breast; maternal-neonatal transmission; hepatitis B virus carriers; hepatitis B immune globulin

乙肝病毒(HBV)感染是当前较为严重的世界健康问题,我国是一个 HBV 感染的高发区,在人群中乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)携带者,有 40%~50%是通过母婴垂直传播被感染的。因此,如何减少我国乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)携带者数量,切实有效的措施就是减少母体血液、乳汁中 HBV 的含量,切断母婴传播途径,减少围生期新生儿被感

率。对于乙肝携带者孕晚期注射乙肝免疫球蛋白(HBIG)阻断 HBV 宫内感染的效果和产后母乳喂养会否传染 HBV 仍存在一定的争议^[1-5],本文采用荧光定量 PCR 技术检测乙型肝炎病毒携带孕产妇血清、乳汁及新生儿血清中 HBV DNA 含量,分析孕产妇在经过 HBIG 阻断或者未经处理后其不同时期的血清中 HBV DNA 浓度含量,以及对乳汁和新生儿血清 HBV

DNA 浓度的影响,为乙肝病毒携带者孕晚期的处理和产后母乳喂养提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 6 月至 2014 年 6 月间在本院产科门诊行孕期产前检查的乙型病毒性肝炎病毒携带产妇 140 例,其平均年龄 27.2 岁,最大 42 岁,最小 20 岁。根据自愿、保密原则分为研究组和对照组,其中研究组分别在孕期 28、32、36 周给予高效价 HBIG 肌肉注射 200 U,非用药组不采取治疗措施。两组均按照孕妇产前保健手册按时到医院进行孕期各项检查。

1.2 标本采集方式 血清:所有研究对象于孕期 12 周、产前分别采集空腹静脉抗凝标本 2 mL,新生儿出生后 24 h 内乙肝被动-主动免疫前股静脉采集标本,所有标本均在 2 h 内分离,待检。乳汁:于产妇分娩后 3~5 d 内乳房局部清洗消毒后用一次性无菌容器采取乳汁 1~2 mL,将乳汁 3 000 r/min 弃上层脂肪,取中层乳清进行乳汁 HBV DNA 检测(检测方法同血液标本)。

1.3 HBV DNA 荧光定量 PCR 检测 仪器:上海宏石 SLAN6.0,试剂:乙型肝炎病毒核酸定量测定试剂盒(PCR-荧光探针法)

1.3.1 试剂准备 取出试剂,衡温,备用。根据待测样本、阴阳性对照以及定量参考品 A-D,按比例取相应量的反应液、酶混合液及内标,充分混合成 PCR-mix,瞬时离心后备用。

1.3.2 样本处理 在反应管中加入核酸释放剂 5 μL,然后分别加入待测样本、阴阳性对照以及定量参考品 A-D 各 5 μL,混匀。10 min 后,加入 PCR-mix 40 μL,2 000 r/min 离心 30 s。

1.3.3 PCR 扩增 将 PCR 反应管放入扩增样品槽,按对应顺序设置阴阳性对照、定量参考品 A-D 及未知样本,并设置样本名称定量参考浓度,选择荧光检测通道,设定循环参数。

1.3.4 结果分析 反应结束后自动保存结果,根据分析后图像调节 Baseline 的 Start 值、End 值以及 Threshold 值,进行分析,得出结果。

1.4 统计学处理 所有实验数据都应用 SPSS19.0 统计软件包进行统计学处理、分析,计量资料用 *t* 检验,计数资料以 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 在表 1 中可见研究组在孕期 28、32、36 周给予高效价 HBIG 肌肉注射 200 U 后血清中 HBV-DNA 含量较以前有所下降,但是 $P > 0.05$,无统计学意义,对照组中各组的 HBV-DNA 含量差异无统计意义($P > 0.05$)。表明对于乙肝携带者孕产妇在孕期给予高效价 HBIG 肌肉注射对于降低血清中 HBV-DNA 含量无明显意义。

表 1 孕妇产前 HBV DNA 检测变化情况

组别	n	时间	血清中 HBV DNA 含量(copies/mL)		
			<500	$500 \cdot 1 \times 10^6$	1×10^6
研究组	75	孕期 12 周	28 例	17 例	30 例
		产前	35 例	20 例	20 例
对照组	65	孕期 12 周	19 例	21 例	25 例
		产前	20 例	17 例	28 例

2.2 表 2 可见研究中初乳及新生儿 HBV DNA 阳性占 4% 和

5.3%,对照组占 12.3% 和 7.7%。两组中对照组较研究组有明显差异($P < 0.05$),表明在孕晚期给予高效价 HBIG 肌肉注射可能对于减少新生儿宫内感染率及产后初乳的 HBV DNA 阳性率有一定的意义。

表 2 产妇初乳及新生儿血清中 HBV DNA 阳性情况[n(%)]

组别	n	初乳 HBV DNA 阳性	新生儿 HBV DNA 阳性
研究组	75	3(4)	1(5.3)
对照组	65	8(12.3)*	5(7.7)*

*: $P < 0.05$,与研究组比较。

3 讨论

HBV 感染的最主要的传播途径是母婴垂直传播,其中传播的方式主要有:产前宫内感染、分娩时传播(产道感染)及产后水平传播(产后感染)。马静等^[6]研究发现血清中高浓度的 HBV DNA 含量将直接影响其产前宫内感染率。因此,在此环节需降低孕妇 HBV DNA 含量从而控制新生儿发生宫内感染,本研究中观察不同浓度血清 HBV DNA 含量孕妇给予高效价 HBIG 肌肉注射后其 HBV DNA 浓度较注射之前有所下降,但差异无统计学意义,对于新生儿 HBV-DNA 阳性率统计中发现研究组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,对于有条件的家庭来说,笔者建议在孕期给予高效价 HBIG 肌肉注射,其可能对于减少其宫内感染有一定的作用。产道感染大部分是由于分娩时胎盘剥离,母血通过脐静脉进入胎儿体内,还有一些是胎儿经过产道时,皮肤擦伤而接触了母血受到感染。对于此种感染方式的预防需要产科医师密切配合。产后感染途径只要是食物传播,对于新生儿来说,就是母乳传播以及密切接触。总所周知,母乳是婴儿成长最理想的营养品,它富含水、优质蛋白、不饱和脂肪酸、乳糖、矿物质及维生素,以及免疫球蛋白,有益于婴儿生长发育,国家大力提倡母乳喂养,但是对 HBsAg 阳性产妇可否采用母乳喂养尚无统一意见^[7-8],对于检查产妇初乳中 HBV DNA 含量,是指导新生儿喂养方式的一个较为科学的办法,血液中的 HBV 主要来源于肝脏,而乳汁中的 HBV 主要来源于血液。当乳汁中含有高浓度的 HBV DNA 时,婴儿吸吮母乳时也将吸入含有 HBV-DNA 的血液。因此,但当新生儿口腔、咽喉、食道、胃肠黏膜等处有破损、溃疡时,HBV 就可能通过毛细血管进入血液循环而引起其感染。本研究中发现孕期注射高效价 HBIG 组中,产后乳汁中 HBV DNA 阳性率明显下降,这也为新生儿进行母乳喂养提供理论依据。

综上所述,在对于乙肝携带者孕妇在孕晚期进行规律的高效价 HBIG 肌肉注射,可能降低新生儿宫内感染率及初乳中 HBV DNA 阳性率,从而降低新生儿感染 HBV 的概率并为其母乳喂养提供理论依据。

参考文献

[1] 韩忠厚,钟连华,王佳,等.妊娠晚期孕妇注射乙型肝炎免疫球蛋白对其血清 HBV DNA 及新生儿抗 HBs 的影响[J].中华内科杂志,2007,46(5):376-378.
 [2] Yuan J, Lin J, Xu A, et al. Antepartum immun-(下转第 882 页)

于患者的创伤严重程度甚至预后也有积极的反应价值,因此此方面的探讨空间较大^[9-10]。临床中与神经功能相关的血液指标较多,其中 NSE、S100B、NGF 及 BDNF 等均是与神经功能密切相关的指标,NSE 作为临床中检测价值较高的一类指标,其在血清中的含量变化对于机体的神经功能状态具有积极的反应价值,其对于神经细胞的状态具有积极的检测作用,神经细胞受损后,其细胞膜完整性受损,NSE 被释放出来,通过血脑屏障进入血液中,且神经细胞受损越为严重,其血液含量越高^[11-12],因此对其进行检测的价值较高。S100B 是临床中研究相对较多的另一类神经功能相关指标,其主要存在于神经纤维中,神经功能受损后其被释放入血,且其变化波动受神经受损程度及发展转归影响较大,因此对其在颅脑受损患者中的变化研究极为必要^[13-15]。NGF 是临床中极为常见的一类神经调节因子,当神经功能受损后,其对于中枢神经及周围神经元的生长、再生及其他方面均有积极的调节作用,因此对其在颅脑损伤患者中的变化研究价值也较高。BDNF 是广泛存在于神经系统中的一类指标,其对神经元的存活、分化及生长发育等均有较大的影响作用,在神经受损后,其起到积极的修复及促进作用,且受损越严重则其表达越突出,因此对其的变化探讨价值也较高。

本文中笔者就无创脑血流动力学及血清神经功能指标在颅脑损伤患者中的检测价值进行探讨,并与健康人员进行比较,结果显示,颅脑损伤患者的大脑中动脉血流指标均差于健康人群,血清神经功能指标也均高于健康人群,且上述指标的波动受颅内压及疾病严重程度影响较大,疾病越为严重及颅内压越高的患者其上述指标的不良波动越为明显。综上所述,笔者认为无创脑血流动力学及血清神经功能指标在颅脑损伤患者中的检测价值较高,对于疾病的严重程度及颅内压情况的了解均有积极的临床作用。

参考文献

[1] 谷磊,吴先正,戴国兴.不同损伤程度急性颅脑损伤患者血糖水平及脑血流动力学指标变化及意义[J].山东医药,2014,54(1):75-76.

[2] 曹一波,甄杰,于君,等.急性颅脑损伤后局部脑血流动力学的检测及意义[J].中华神经外科杂志,2015,31(1):54-56.

[3] 王言武,瑞芬太尼对重型颅脑损伤患者脑氧代谢及脑血流的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(1):40-42.

[4] 闫斐.高压氧对重型颅脑损伤患者脑血流动力学及颅内压的影响研究[J].军事医学,2014,38(5):371-373.

[5] Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, et al. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury[J]. J Neurosurg, 2014, 121(5): 1232-1238.

[6] 李浩,秦斌.亚低温对重型颅脑损伤患者血清抗脑抗体和脑血流动力学的影响[J].中国康复理论与实践,2012,18(11):1052-1055.

[7] 王水平,陶珍,王铁群,等.高压氧治疗对中重型颅脑损伤患者脑血流动力学和动态脑电图的影响及疗效分析[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2011,18(4):201-204.

[8] Akdemir HU, Yardan T, Kati C, et al. The role of S100B protein, neuron-specific enolase, and glial fibrillary acidic protein in the evaluation of hypoxic brain injury in acute Carbon monoxide poisoning[J]. Hum Exp Toxicol, 2014, 33(11): 1113-1120.

[9] Strathmann FG, Schulte S, Goerl K, et al. Blood-based biomarkers for traumatic brain injury: evaluation of research approaches, available methods and potential utility from the clinician and clinical laboratory perspectives[J]. Clin Biochem, 2014, 47(10/11): 876-888.

[10] 王献文.小剂量甲强龙对重型颅脑损伤患者血清 s100b 蛋白和 CRP 水平的影响[J].中国伤残医学,2015,23(1):50-52.

[11] 唐忠,陈启富,徐岩,等.颅脑损伤病人血清 S-100B 和 TNF-α 的变化及其与预后的相关性研究[J].中国微侵袭神经外科杂志,2015,20(4):158-160.

[12] 张天卿,陈再丰.神经生长因子对重型颅脑损伤患者血清特异性烯醇化酶和超敏 C 反应蛋白水平的影响及疗效观察[J].中国医药导报,2015,12(3):107-109,113.

[13] 陈郁强,谢扬,韩溟,等.颅脑损伤急性期血清中的炎症因子与神经功能损伤及预后关系[J].创伤外科杂志,2014,16(5):411-414.

[14] 刘凤玲,杨波,陈丽.急性重症颅脑损伤患者血清 MMP-9 和 S100B 的水平变化及临床意义[J].中国现代医学杂志,2014,24(1):75-78.

[15] 金孟浩,王丰,何志勇.果糖二磷酸钠联合高压氧治疗颅脑损伤对患者血清 NSE 的影响及效果评价[J].中国现代医生,2014,52(1):55-58.

(收稿日期:2015-12-08)

(上接第 879 页)

opmphilaxis of three doses of hepatitis B immuno-globulin not effective: a single-centre randomized study[J]. J Viral Hepat, 2006, 13(9): 597-604.

[3] Emilio P. Lamivudine for chronic hepatitis B: a brief review[J]. Braz J Infect Dis, 2008, 12(5): 356-367.

[4] 中华医学会肝病学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891.

[5] Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers[J]. Obstet Gynecol, 2002, 99(6): 1049-1054.

[6] 马静,隋景玉,白宝敏,等.孕妇血清 HBV DNA 含量在母婴传播中的意义[J].实用全科医学,2007,5(5):395-396.

[7] 黄霞,杨文东,等. HBV-DNA 阳性孕妇产后脐带血及乳汁中 HBV DNA 载量分析[J].河南预防医学杂志,2012,24(4):252-254.

[8] 彭其才,许成芳,等.产妇血清中 HBV DNA 含量对乳汁和血清中 HBV-DNA 浓度的影响[J].中山大学学报:医学版,2010,31(2):158-160.

(收稿日期:2015-11-18)