

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.021

文章编号: 1005-8982(2020)07-0102-04

HBV 感染对胎盘表型及胎盘效率影响的临床观察*

唐丹, 李红梅, 南延荣

(延安大学附属医院 妇产科, 陕西 延安 716000)

摘要: 目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染的胎盘发生胎盘表型及胎盘效率的改变, 寻找其中规律, 为HBV母婴传播的早期诊断提供理论依据。**方法** 选取2016年10月—2017年5月延安大学附属医院132例HBsAg(+)足月妊娠孕妇临产前胎盘表型及分娩后的胎盘组织作为研究对象。于孕妇临产前B超下测量胎盘长轴长度(长)、短轴长度(宽)、厚度、估算胎盘重量及胎儿重量, 并计算胎盘体积及其效率; 采用化学发光微粒子免疫法(CMIA)及聚合酶链反应(PCR)检测分娩后胎盘组织HBsAg定性和/或HBV DNA定性。**结果** 132例HBsAg(+)孕妇分娩的132例胎盘中, HBsAg(+)和/或HBV DNA(+)11例, 阴性121例。阳性率为8.33%(11/132); HBV感染阳性的胎盘长度、体积及效率与HBV感染阴性比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 前者较后者小; 两者宽度比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** HBV感染可使胎盘形态发生改变, 且早在胎盘时期已经表型出来。HBV感染可使胎盘长度、体积减小, 效率明显降低, 从而影响胎盘功能, 最后导致HBV宫内感染的发生。

关键词: HBV 胎盘感染; 宫内感染; 胎盘表型; 胎盘效率

中图分类号: R714.5

文献标识码: A

Clinical observation on the effect of HBV infection on placental phenotype and placental efficiency*

Dan Tang, Hong-mei Li, Yan-rong Nan

(Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shanxi 716000, China)

Abstract: Objective To explore the changes of placental phenotype and placental efficiency in the placenta of HBV infection, and to find out the regularity of mother to child transmission. **Methods** Totally 132 cases of pregnant women with HBsAg(+) full term pregnancy were studied. Measurement of the length (length), length (width), thickness, estimated placental weight and fetal weight of the placenta before the B-ultrasound of the pregnant woman, and calculation of placenta volume and efficiency were performed; by chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) and PCR technique, the characterization of HBsAg and HBV DNA of placental tissue after delivery was detected. **Results** Among 132 cases of HBsAg(+) placenta, 11 cases of HBsAg and/or HBV DNA were positive and 121 cases were negative. The positive rate is 8.33% (11/132). Compared with the negative group, the former placenta length, volume and efficiency are smaller in the positive group, and the difference is statistically significant ($P < 0.05$). There is no statistical difference in the width of the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** HBV infection can change the morphology of placenta, and it has been phenotype as early as the placenta period. HBV infection can greatly reduce the length, volume and efficiency of the placenta, thus affecting the function of the placenta, and finally

收稿日期: 2019-11-13

* 基金项目: 延安科技惠民计划项目资助课题 (No: 2017HM-02-01)

[通信作者] 南延荣, E-mail: 1206993892@qq.com

[作者简介] 唐丹, 现工作单位为宝鸡市中心医院

lead to the occurrence of HBV intrauterine infection.

Keywords: HBV placental infection; intrauterine infection; placental phenotype; placental efficiency

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 导致的病死率日益上升^[1]。目前全球仍有超过 3 亿的慢性乙肝患者, 其中超过半数是通过母婴传播的方式获得 HBV 感染。众所周知, 若是在新生儿时期通过宫内感染获得 HBV, 几乎全部将会发展为慢性乙型肝炎^[1-2], 且无法用出生后的免疫措施予以阻断, 严重威胁到患者的健康与生命。因此尽早预测 HBV 的胎盘感染, 于孕期加以阻断从而降低 HBV 的宫内感染将是预防和阻断 HBV 母婴传播的重中之重。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 10 月—2017 年 5 月于延安大学附属医院入院生产的乙型肝炎病毒表面抗原 HBsAg (+) 足月妊娠孕妇 149 例。排除其他感染、妊娠合并症及内外科疾病、信息不全及失访者、丈夫为 HBsAg (+) 者。最终纳入研究者 132 例。

1.2 资料收集

1.2.1 胎盘表型数据收集 于孕妇临产前 B 超测量胎盘长轴长度 (长)、短轴长度 (宽)、厚度, 估算胎盘重量及胎儿重量, 并计算胎盘体积及其效率 (效率 = 胎盘重量 / 胎儿体重)。

1.2.2 胎盘组织的收集 胎盘娩出后立即在脐带周部取 1.0 cm × 1.0 cm × 1.0 cm 大小的胎盘组织, 包含从母体面到胎儿面各层组织, 即刻浸泡于 10% 甲醛中固定 48 h, 石蜡包埋, 切片备用。

1.3 仪器和试剂

手动 720000 DL 移液器及 HC-3018R 台式高速离心机 (德国 Eppendorf 公司), LY-DB-163、164 恒温金属浴 (杭州蓝焰科技有限公司), ABI-7500 荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司), i2000 化学发光仪 / HBVM 定量检测试剂 (美国雅培公司),

4℃ / -20℃ YCD-EL259 冰箱 (青岛海尔医用冰箱厂), HBV 核酸定量 PCR 试剂盒 (广州中山大学达安基因股份有限公司)。

1.4 检测方法

胎盘表型特征及胎盘、新生儿重量均由专人按统一标准测量; 胎盘 HBsAg 检测采用 i2000 化学发光仪及相应试剂盒, 胎盘 HBV DNA 定量采用聚合酶链反应 (PCR), 使用 PCR 仪进行 PCR 扩增, 按各自说明书步骤严格操作。

1.5 HBV 胎盘感染诊断标准

胎盘组织 HBsAg 和 / 或 HBV DNA 阳性。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同因素对胎盘 HBV 感染的影响

单因素分析结果显示, 孕妇年龄、孕妇孕次、孕妇是否注射 HBIG、孕中期性行为次数、孕妇是否有乙肝一级家族史、胎膜是否早破、分娩方式、新生儿性别、新生儿体重及喂养方式对胎盘感染影响无差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 胎盘 HBV 感染率

132 例胎盘中, 11 例胎盘感染阳性, 121 例胎盘感染阴性, 阳性率为 8.33% (11/132)。

2.3 胎盘表型及胎盘效率

胎盘 HBV 感染阳性的胎盘长度、体积及效率与阴性比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 前者胎盘长度、体积较后者小, 胎盘效率较后者低, 两者宽度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 不同因素对胎盘 HBV 感染的影响 例

因素	<i>n</i>	HBV 阴性	HBV 阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值	因素	<i>n</i>	HBV 阴性	HBV 阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值
孕妇年龄						胎膜是否早破					
<28 岁	57	52	5	0.000	1.000 [†]	否	70	64	6	0.010	0.916
≥ 28 岁	75	69	6			是	62	57	5		

续表 1

因素	n	HBV 阴性	HBV 阳性	χ^2 值	P 值	因素	n	HBV 阴性	HBV 阳性	χ^2 值	P 值
孕妇孕次						分娩方式					
首次	63	58	5	0.033	0.875	顺产	57	53	4	0.031	0.874 [†]
≥ 2 次	69	63	6			剖宫产	75	68	7		
孕妇是否注射 HBIG						新生儿性别					
否	66	60	6	0.100	0.753	女	53	49	4	0.000	1.000 [†]
是	66	61	5			男	79	72	7		
孕中期性行为次数						新生儿体重					
<3 次	51	50	1	3.162	0.075 [†]	正常	67	59	8	2.322	0.128
≥ 3 次	81	71	10			异常	65	62	3		
孕妇是否有乙肝一级家族史						喂养方式					
无	54	53	1	3.691	0.055 [†]	母乳	69	62	7	0.623	0.431
有	78	68	10			人工	63	59	4		

注：† 采用连续校正 χ^2 检验法。

表 2 胎盘 HBV 感染阳性与 HBV 感染阴性的胎盘表型、效率的比较 ($\bar{x} \pm s$)

胎盘 HBV 感染	长 /cm	宽 /cm	体积 /cm ³	效率 /%
阳性	16.51 ± 0.51	15.58 ± 0.61	937.12 ± 28.17	0.13 ± 0.03
阴性	17.42 ± 1.26	15.41 ± 1.31	1 729.42 ± 475.38	0.21 ± 0.11
t 值	4.751	-0.773	17.992	5.744
P 值	0.000	0.448	0.000	0.014

3 讨论

胎盘是具有物质转换、营养防御的物理屏障，可以阻挡多种病毒侵入胎儿生存空间，但当病毒侵害超过胎盘屏障功能限度时便会发生胎盘感染^[3]。众所周知，胎盘大多为椭圆形，可以通过测量长轴和垂直短轴，即长度和宽度来进行描述，必要时用胎盘效率来配合评价胎盘的储备及代偿能力（胎盘效率：妊娠某时间段内胎盘重量与胎儿重量的比率^[4]）。HESHMATI 等^[5]研究得出，某一确定值范围内的胎盘重量与胎儿体重的比值可以预测其在今后发生冠状动脉粥样硬化性心脏病的高风险性。实验证明^[6]，胎盘表型与多种慢性疾病间存在密切联系，并且可以预测后代在出生后的某些疾病^[7]。例如胎盘较小的胎儿成年后容易发生高血压，胎盘长度较短的胎儿成年后发生哮喘的可能性较大。

有研究^[8-9]表明，HBsAg 阳性孕妇也会发生胎盘感染并且影响重大。LIU 等^[10]研究发现，当 HBV 病

毒引起胎盘感染时，可导致胎盘发生炎症改变，从而引起胎盘功能代偿甚至破坏，进而影响胎盘形态。2016 年的流行病学调查^[6] 结果发现，自孕妇怀孕开始的 1 000 d 内产生来自各方面的压力与慢性疾病的风险升高有关，该压力会导致器官系统结构的永久性变化，组织过早老化^[11]，形态发生改变^[12-13]，因此胎盘形态也随之改变。

本研究结果发现，132 例胎盘长轴长度普遍比短轴长，且胎盘 HBV 阳性患者长轴长度、体积均较阴性患者小，说明 HBV 病毒的侵染可使胎盘形态发生改变，并可在一定程度上缩小胎盘的长度，宽度稍有增加但差异无统计学意义。该结论与柯彩萍^[14] 的研究结果不谋而合。另外本研究得出胎盘 HBV 阳性患者的胎盘效率较阴性患者低，且差异有统计学意义，说明 HBV 感染可使胎盘效率降低，这样一来胎盘的储备及应答反应就会降低，胎盘对 HBV 病毒处于懈怠状态，更易发生 HBV 的宫内感染。而 HBV 发生宫内感染又会进一步加重胎盘负荷，增加胎盘渗透^[15]，

使得胎盘形态进一步发生改变, 影响胎盘效率, 从而形成恶性循环。参考国内外相关文献, 模仿体视学定量分析 HBV 感染胎盘的表型 (长、宽、厚、体积) 变化, 研究胎盘表型与 HBV 感染的关系是可行的, 且具有创新性。若这一设想得到有力的实验证实, 将会对乙肝后代发展为慢性乙肝可能性的临床工作起重大指导意义。然而为何胎盘会发生如此变化, 依赖何种生物调节不得而知, 也将成为本课题的后续研究。

综上所述, 可认为 HBV 感染可使胎盘发生变异, 且在发生母婴传播的胎盘中表现更甚。具体表现为母婴传播阳性者的胎盘长度、体积均较母婴传播阴性者小。说明胎盘形态可以在一定程度上反映 HBV 母婴传播的可能性, 甚至可以在胎盘时期就可预测是否已被 HBV 感染, 这为提早预测 HBV 的宫内感染提供了理论依据。由于本课题研究时间有限, 纳入样本量较少, 只有 132 例 HBsAg 阳性孕妇及其所分娩的 132 例胎盘, HBV 感染阳性率为 8.33%, 数据理论频数较小, 很可能影响结果的准确性。因此希望能进一步进行连续性、大样本研究, 以期将这部分偏倚最大程度地降低。

参 考 文 献:

- [1] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [2] 游晓楠. 妊娠期抗乙型肝炎病毒治疗研究进展 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 2(11): 149-155.
- [3] THORNBURG K L, KEVIN K, MELINDA P, et al. Biological features of placental programming[J]. *Placenta*, 2016, 30(48): 47-53.
- [4] PUNSHON T, LI Z, JACKSON B P, et al. Placental metal concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight[J]. *Environment International*, 2019, 126: 533-542.
- [5] HESHMATI A, CHAPARRO M P, KOUPIL I. Maternal pelvic size, fetal growth and risk of stroke in adult offspring in a large Swedish cohort[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2016, 7(1): 108-113.
- [6] BURTON G J, FOWDEN A L, THORNBURG K L. Placental origins of chronic disease[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1509-1565.
- [7] SCHAEDELICH K, SCHMIDT J S, KWONG W Y, et al. Biological features of placental programming[J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2015, 35(7): 861.
- [8] 赵燕青, 顾梅蕾, 张媛媛, 等. HBsAg 阳性孕妇胎盘组织 HBV 感染相关因素分析 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2015, 9(3): 393-396.
- [9] BLOOM K, ELY A, ARBUTHNOT P. Recent advances in use of gene therapy to treat hepatitis B virus infection[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 84(24): 31-49.
- [10] LIU J, FENG Y, WANG J, et al. An 'immune barrier' is formed in the placenta by hepatitis B immunoglobulin to protect the fetus from hepatitis B virus infection from the mother[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(8): 2068-2076.
- [11] FRANKE K, GASER C, ROSEBOOM T J, et al. Premature brain aging in humans exposed to maternal nutrient restriction during early gestation[J]. *Neuroimage*, 2018, 173: 460-471.
- [12] TOEMEN L, de JONGE L L, GISHTI O, et al. Longitudinal growth during fetal life and infancy and cardiovascular outcomes at school age[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(7): 1396-1406.
- [13] LUYCKX V A, BRENNER B M. Birth weight, malnutrition and kidney associated out-comes a global concern[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(5): 135-149.
- [14] 柯彩萍. 乙型肝炎病毒胎盘感染与宫内传播 [D]. 广州: 暨南大学, 2012.
- [15] 杨敏, 刘映霞. 慢性乙型肝炎母婴传播的影响因素新进展 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2016, 10(3): 265-268.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 唐丹, 李红梅, 南延荣. HBV 感染对胎盘表型及胎盘效率影响的临床观察 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(7): 102-105.