

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.18.018
文章编号: 1005-8982 (2021) 18-0088-07

临床研究·论著

新生儿脐血细胞因子Elafin、IL-18、IFN- γ /IL-4与HBV宫内感染的相关性研究

万毅, 谢明月, 唐云, 张丽娇

(攀枝花市妇幼保健院 保健部, 四川 攀枝花 617000)

摘要: **目的** 研究新生儿脐血细胞因子弹性蛋白酶特异性抑制物(Elafin)、白细胞介素18(IL-18)、 γ -干扰素(IFN- γ)/白细胞介素4(IL-4)与乙型肝炎病毒(HBV)宫内感染的相关性。**方法** 选取2016年5月—2019年5月攀枝花市妇幼保健院收治的HBV携带产妇产的新生儿96例。其中, 31例发生HBV宫内感染新生儿作为宫内感染组, 65例未感染新生儿作为宫内未感染组。另选取同期该院非HBV携带且健康产妇产的新生儿90例作为对照组。比较3组脐血Elafin、IL-18、IFN- γ 、IL-4水平及IFN- γ /IL-4, 分析新生儿宫内感染影响因素、脐血因子之间关联性以及与HBV-DNA载量相关性。**结果** 宫内感染组Elafin、IL-18、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4低于宫内未感染组、对照组, IL-4高于宫内未感染组、对照组($P < 0.05$)。宫内感染组与宫内未感染者组产妇产HBV大三阳、羊水情况、阴道流血史的比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。产妇产HBV大三阳 [$\hat{OR} = 3.125(95\% \text{ CI}: 2.379, 4.105)$, $P < 0.05$]、产妇产羊水浑浊 [$\hat{OR} = 2.781(95\% \text{ CI}: 2.041, 3.790)$, $P < 0.05$]、产妇产阴道流血史 [$\hat{OR} = 2.389(95\% \text{ CI}: 1.816, 3.144)$, $P < 0.05$]、Elafin [$\hat{OR} = 0.574(95\% \text{ CI}: 0.405, 0.813)$, $P < 0.05$]、IL-18 [$\hat{OR} = 0.529(95\% \text{ CI}: 0.352, 0.796)$, $P < 0.05$]、IFN- γ /IL-4 [$\hat{OR} = 0.475(95\% \text{ CI}: 0.440, 0.512)$, $P < 0.05$] 是新生儿HBV宫内感染的影响因素。Elafin与IL-18呈正相关($r = 0.649$, $P < 0.05$), IFN- γ /IL-4与Elafin、IL-18呈正相关($r = 0.529$ 和 0.499 , $P < 0.05$)。HBV-DNA载量 $\geq 1.00 \times 10^4$ copies/ml患者Elafin、IL-18、IFN- γ /IL-4水平较 $< 1.00 \times 10^4$ copies/ml患者低($P < 0.05$)。Elafin、IL-18、IFN- γ /IL-4与HBV-DNA载量呈负相关($r = -0.601$ 、 -0.556 和 -0.712 , 均 $P < 0.05$)。**结论** Elafin、IL-18、IFN- γ /IL-4在新生儿宫内感染中呈异常表达, 并与HBV-DNA载量密切相关。

关键词: 肝炎, 乙型; 脐血; 细胞因子类; 胰弹性蛋白酶; 感染

中图分类号: R512.62

文献标识码: A

The relationship of elafin, IL-18, and IFN- γ /IL-4 ratio in the cord blood of neonates with HBV intrauterine infection

Yi Wan, Ming-yue Xie, Yun Tang, Li-jiao Zhang

(Department of Healthcare, Panzihua Maternal and Child Health Hospital,
Panzihua, Sichuan 617000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of elafin, interleukin-18 (IL-18), and γ -interferon (IFN- γ)/IL-4 ratio in the cord blood of neonates with intrauterine infection of hepatitis B virus (HBV). **Methods** Ninety-six neonates born to mothers who were carriers of HBV from May 2016 to May 2019 in our hospital were selected as observation group. Among them, 31 cases suffered from HBV intrauterine infection. In addition, 90 healthy neonates born to mothers who were not carriers of HBV during the same period were enrolled as the control group. The levels of elafin, IL-18, IFN- γ , IL-4 and IFN- γ /IL-4 ratio in umbilical cord blood of the three groups were compared, and the correlation among these factors and their relationship with HBV-DNA load as well as the influencing factors for HBV

收稿日期: 2021-03-24

intrauterine infection were analyzed. **Results** The levels of elafin, IL-18, IFN- γ , and IFN- γ /IL-4 ratio were lower, but IL-4 level was higher in the cord blood of the neonates with intrauterine infection born to mothers who were carriers of HBV compared with the neonates without intrauterine infection born to mothers who were carriers of HBV and healthy neonates born to mothers who were not carriers of HBV ($P < 0.05$). The incidence of maternal combined positive hepatitis B surface antigen, hepatitis B e-antigen and hepatitis B core antibody, amniotic fluid turbidity, and history of vaginal bleeding was different between the neonates with and without intrauterine infection born to mothers who were carriers of HBV ($P < 0.05$). Being born to mothers with combined positive hepatitis B surface antigen, hepatitis B e-antigen and hepatitis B core antibody [$\hat{OR}=3.125$ (95% CI: 2.379, 4.105), $P < 0.05$], amniotic fluid turbidity [$\hat{OR}=2.781$ (95% CI: 2.041, 3.790), $P < 0.05$], and a history of vaginal bleeding [$\hat{OR}=2.389$ (95% CI: 1.816, 3.144), $P < 0.05$], as well as the levels of elafin [$\hat{OR}=0.574$ (95% CI: 0.405, 0.813), $P < 0.05$], IL-18 [$\hat{OR}=0.529$ (95% CI: 0.352, 0.796), $P < 0.05$], and IFN- γ /IL-4 ratio [$\hat{OR}=0.475$ (95% CI: 0.440, 0.512), $P < 0.05$] in the cord blood were essential influencing factors for neonatal HBV intrauterine infection ($P < 0.05$). The level of elafin in the cord blood was positively correlated with that of IL-8 ($r = 0.649$, $P < 0.05$), and IFN- γ /IL-4 ratio was also positively correlated with the level of elafin and IL-18 ($r = 0.529$ and 0.499 , $P < 0.05$). Those with HBV-DNA load ≥ 104 copies/ml had lower levels of elafin, IL-18, and IFN- γ /IL-4 ratio compared with those with HBV-DNA load < 104 copies/ml ($P < 0.05$). The levels of elafin, IL-18 and IFN- γ /IL-4 ratio were negatively correlated with HBV-DNA load ($r = -0.601$, -0.556 and -0.712 , all $P < 0.05$). **Conclusions** The levels of elafin, IL-18, and IFN- γ /IL-4 ratio in the cord blood are abnormal in neonates with HBV intrauterine infection, and are closely related to HBV-DNA load.

Keywords: elafin; interleukin-18; γ -interferon; interleukin-4; hepatitis B virus; intrauterine infection

母婴垂直传播不仅是 HBV 携带者感染的主要途径, 也是肝硬化、肝细胞肝癌发生的高危因素^[1-3]。现阶段临床尚未完全明确新生儿乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 宫内感染的发生机制, 有研究认为, 细胞免疫因子失衡可能是 HBV 宫内感染的主要发生机制^[4]。另外, 弹性蛋白酶特异性抑制物 (Elafin) 是妊娠期固有免疫防御系统的重要组成部分之一, 在提高母胎抗感染防御能力方面具有一定促进作用, 但其对胎儿宫内感染保护作用研究较少。基于此, 本研究通过测定新生儿脐血细胞因子浓度, 探讨 Elafin、白细胞介素 18 (IL-18)、 γ -干扰素 (IFN- γ)/白细胞介素 4 (IL-4) 与 HBV 宫内感染的关系, 阐明 HBV 宫内垂直传播过程中免疫缺陷机制, 为进一步抑制 HBV 宫内传播研究提供免疫学理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月—2019 年 5 月攀枝花市妇幼保健院收治的 HBV 携带产妇分娩的新生儿 96 例。其中, 男性 48 例, 女性 48 例; 产妇年龄 23~35 岁, 平均 (29.39 \pm 2.72) 岁; 胎龄 36~41 周, 平均 (38.21 \pm 1.04) 周; 自然分娩 45 例, 剖宫产 51 例。根据 HBV 宫内感染情况分为宫内感染组和宫内未感染组,

分别为 31 和 65 例。另选取同期非 HBV 携带且健康产妇分娩的新生儿 90 例作为对照组, 其中男性 44 例, 女性 46 例; 产妇年龄 22~36 岁, 平均 (28.89 \pm 3.15) 岁; 胎龄 35~42 周, 平均 (37.98 \pm 1.23) 周; 自然分娩 42 例, 剖宫产 48 例。宫内感染组、宫内未感染组新生儿出生时, 脐血 HBV-DNA $> 1.00 \times 10^3$ copies/ml; 对照组新生儿出生时, 肝功能正常, 且 Apgar 评分均为 8~10 分。3 组临床资料完整, 且监护人均知情并签署同意书。排除存在妊娠期前兆流产史、先兆早产史、阴道炎、胎儿宫内窘迫或先天畸形、配偶携带 HBV、妊娠期合并糖尿病、高血压者。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 Elafin 水平检测 收集 6 ml 脐带静脉血, 以 3 000 r/min 离心 5 min, 分离取上清液, 置于 80℃ 冷库保存, 采用酶联免疫吸附试验检测, 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。用重蒸水 1:20 稀释, 使用前加入蒸馏水混匀, 配置成溶液。设标准管, 第 1 管加入标本稀释液, 第 2~8 管加入标本稀释液。在第 1 管中加入标准品溶液混匀后, 吸出移至第 2 管, 反复操作, 对倍稀释, 后于第 7 管中吸出弃去。第 8 管为空白对照。10 \times 标本稀释液以磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 作稀释。取

20 μl 待测 Elafin, 加入 180 μl 稀释液, 稀释 10 倍。每孔各加入标准品或待测样品, 将反应板充分混匀后稀释, 并在 37 $^{\circ}\text{C}$ 室温下放置 2 h; 洗板; 每孔加入一抗, 充分混匀反应板后 37 $^{\circ}\text{C}$ 室温下放置 60 min; 洗板; 每孔加 100 μl 酶标抗体工作液, 充分混匀反应板后 37 $^{\circ}\text{C}$ 室温下放置 30 min; 洗板; 每孔加 100 μl 底物工作液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 室温下暗处反应 15 min; 每孔加 100 μl 室温下终止液混匀, 30 min 内用酶标仪检测各孔吸光度, 波长为 450 nm。在坐标纸上或用相关软件绘制标准曲线, 横坐标为所测标准品吸光度, 纵坐标为标准品浓度值, 得出直线回归方程, 将样品吸光度代入方程, 得出样品浓度。

1.2.2 IL-18、IFN- γ 、IL-4 水平检测 采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测, 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。在 96 孔酶标包被板上设 6 个标准品孔, 标准曲线使用的质量浓度由高到低依次为 25 pg/ml、50 pg/ml、100 pg/ml、200 pg/ml、400 pg/ml 及 800 pg/ml, 每孔加 50 μl 标准品。设空白孔、待测样品孔。待测样品孔中先加 50 μl 样品。除空白孔外, 标准品孔、样本孔每孔加入辣根过氧化物酶标记的检测抗体 100 μl , 将样品加于酶标板孔底部, 轻晃混匀; 封板, 置 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱温育 1 h; 蒸馏水与浓缩洗涤液以 1:20 稀释后备用; 揭掉封板膜, 弃去液体, 甩干, 每孔加满洗涤液, 静置 30 min 后弃去, 反复 3~5 次, 拍干; 每孔加 50 μl 显色剂 A、50 μl 显色剂 B, 轻轻震荡混匀, 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光显色 15 min; 每孔加 50 μl 终止液, 终止反应; 空白孔调零, 30 min 内用酶标仪测各孔吸光度, 波长为 450 nm。在坐标纸上或用相关软件绘制标准曲线, 横坐标为所测标准品吸光度, 纵坐标为标准品浓度值, 得出直线回归方程, 将样品吸光度代入方程, 得出样品浓度。

1.2.3 新生儿宫内感染者 HBV-DNA 载量检测

新生儿出生 24 h 内, 在接种乙型肝炎疫苗前, 抽取 5 ml 外周血, 以荧光定量聚合酶链反应检测 HBV-DNA 载量, 试剂盒购自上海抚生实业有限公司。取出 HBV 反应混合液, 室温下融化、振荡混匀, 以 2 000 r/min 离心 10 min。取 19.4 μl HBV 反应混合液和 0.6 μl Taq 酶加入离心管, 混匀, 以 20 μl 量分装至 PCR 薄壁管中。按顺序将 20 μl 的阴性对照、临界阳性对照、强阳性对照、定量标准品、样品洗脱液加入至反应液中, 盖紧反应管。将各反应管按顺序放入荧光定量 PCR 仪进行 PCR 扩增: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min, 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 min, 先做 45 个循环, 最后按 60 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 min 再做 45 个循环。

1.3 观察指标

比较 3 组 Elafin、IL-18、IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 水平。分析新生儿 HBV 宫内感染者与未感染者临床特征。比较不同 HBV-DNA 载量宫内感染者脐血因子水平。

1.4 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 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析。计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析新生儿 HBV 宫内感染的影响因素。相关性分析采用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 Elafin、IL-18、IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 水平比较

3 组 Elafin、IL-18、IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 宫内感染组 Elafin、IL-18、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 水平低于宫内未感染组、对照组, IL-4 水平高于宫内未感染组、对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 Elafin、IL-18、IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Elafin/(ng/ml)	IL-18/(ng/L)	IFN- γ /(ng/L)	IL-4/(ng/L)	IFN- γ /IL-4
宫内感染组	31	2.61 \pm 0.57	32.50 \pm 7.46	410.08 \pm 47.41	628.62 \pm 70.34	0.65 \pm 0.12
宫内未感染组	65	5.48 \pm 1.26	126.31 \pm 28.07	525.13 \pm 36.49	571.39 \pm 62.58	0.92 \pm 0.18
对照组	90	9.39 \pm 2.43	153.02 \pm 32.35	511.57 \pm 66.25	560.84 \pm 65.33	0.91 \pm 0.20
<i>F</i> 值		180.962	211.462	51.147	12.674	27.257
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 宫内感染组与宫内未感染者组临床特征比较

宫内感染组与宫内未感染者组的胎龄、性别、分娩方式、胎位、产妇年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。宫内感染组与宫内未感染者组产妇 HBV 大三阳、产妇羊水情况、产妇阴道流血史的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 新生儿 HBV 宫内感染的多因素 Logistic 回归分析

以新生儿 HBV 宫内感染作为因变量, 以产妇 HBV 大三阳、产妇羊水浑浊、产妇阴道流血史、Elafin、IL-18、IFN- γ 、IL-4 及 IFN- γ /IL-4 作为自变量, 进行一般多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 产妇 HBV 大三阳、产妇羊水浑浊、产妇阴道流血史、Elafin、IL-18 及 IFN- γ /IL-4 是新生儿 HBV 宫内感染的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 宫内感染组与宫内未感染者组临床特征比较

组别	n	胎龄 例(%)		男/女/例	分娩方式 例(%)		胎位 例(%)	
		> 37 周	≤ 37 周		自然分娩	剖宫产	枕左前	枕右前
宫内感染组	31	10(32.26)	21(67.74)	15/16	14(45.16)	17(54.84)	19(61.29)	12(38.71)
宫内未感染组	65	23(35.38)	42(64.62)	33/32	31(47.69)	34(52.31)	41(63.08)	24(36.92)
t/ χ^2 值		0.091		0.048	0.054		0.029	
P 值		0.763		0.827	0.816		0.866	

组别	产妇年龄 例(%)		产妇 HBV 病情 例(%)			产妇羊水情况 例(%)			产妇阴道流血史 例(%)	
	≥ 28 岁	< 28 岁	大三阳	小三阳	单纯阳性	清澈	浑浊	有	无	
宫内感染组	15(48.39)	16(51.61)	10(32.26)	12(38.71)	9(29.03)	12(38.71)	19(61.29)	18(58.06)	13(41.94)	
宫内未感染组	30(46.15)	35(53.85)	9(13.85)	29(44.62)	27(41.54)	40(61.54)	25(38.46)	14(21.54)	51(78.46)	
t/ χ^2 值	0.042		4.482	0.299	1.401	4.406		12.602		
P 值	0.838		0.034	0.584	0.237	0.036		0.000		

表 3 新生儿 HBV 宫内感染的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
产妇 HBV 大三阳	1.139	0.504	5.111	0.000	3.125	2.379	4.105
产妇羊水浑浊	1.023	0.463	4.881	0.000	2.781	2.041	3.790
产妇阴道流血史	0.871	0.392	4.938	0.000	2.389	1.816	3.144
Elafin	-0.555	0.217	6.552	0.000	0.574	0.405	0.813
IL-18	-0.636	0.289	4.845	0.000	0.529	0.352	0.796
IFN- γ	-1.082	0.701	2.382	0.173	0.339	0.210	0.547
IL-4	0.459	0.305	2.267	0.195	1.583	1.005	2.493
IFN- γ /IL-4	-0.745	0.372	4.013	0.000	0.475	0.440	0.512

2.4 相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示, Elafin 与 IL-18 呈正相关 ($r = 0.649$, $P = 0.000$), IFN- γ /IL-4 与 Elafin、IL-18 呈正相关 ($r = 0.529$ 和 0.499 , 均 $P = 0.000$)。见图 1~3。

2.5 不同 HBV-DNA 载量宫内感染者脐血因子水平比较

HBV-DNA 载量 $\geq 1.00 \times 10^4$ copies/ml 与 $< 1.00 \times 10^4$ copies/ml 患者分别有 13 例和 18 例。两组 Elafin、IL-18、IFN- γ /IL-4 水平比较, 差异有统计学意义

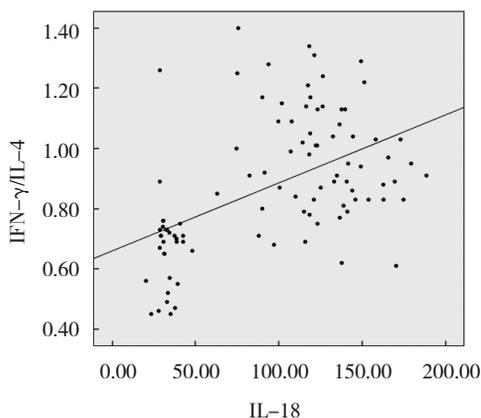


图 1 IL-18 与 IFN-γ/IL-4 的相关性散点图

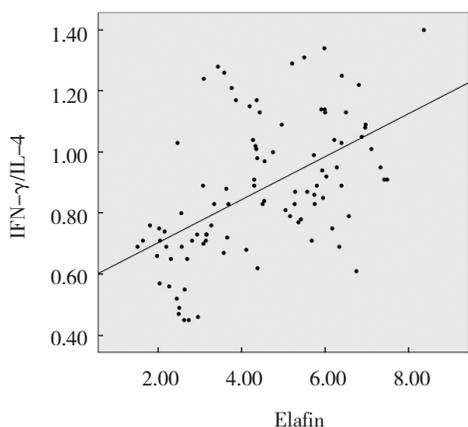


图 2 Elafin 与 IFN-γ/IL-4 的相关性散点图

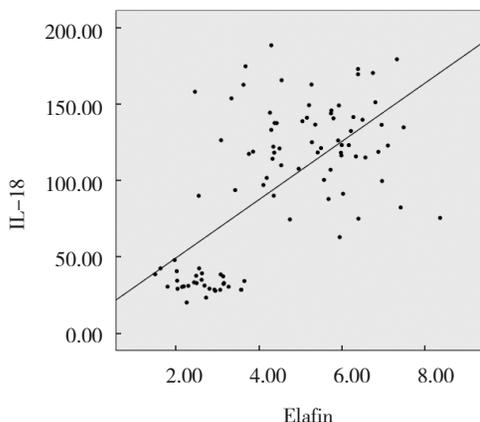


图 3 IL-18 与 Elafin 的相关性散点图

($P < 0.05$), $\geq 10^4$ copies/ml 患者较 $< 10^4$ copies/ml 患者低。见表 4。

2.6 脐血因子与 HBV-DNA 载量相关性

HBV-DNA 载量 $< 1.00 \times 10^4$ copies/ml 赋值为 1, $\geq 1.00 \times 10^4$ copies/ml 赋值为 2。相关性分析结果显示, Elafin、IL-18、IFN-γ/IL-4 与 HBV-DNA 载量呈负相关 ($r = -0.601, -0.556$ 和 -0.712 , 均 $P = 0.000$)。见图 4 ~ 6。

表 4 不同 HBV-DNA 载量宫内感染者脐血因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

HBV-DNA 载量	<i>n</i>	Elafin/ (ng/ml)	IL-18/ (ng/L)	IFN-γ/ IL-4
$\geq 1.00 \times 10^4$ copies/ml	13	2.11 ± 0.53	28.84 ± 5.29	0.54 ± 0.10
$< 1.00 \times 10^4$ copies/ml	18	2.97 ± 0.61	35.14 ± 6.55	0.73 ± 0.15
<i>t</i> 值		4.086	2.856	3.966
<i>P</i> 值		0.000	0.008	0.000

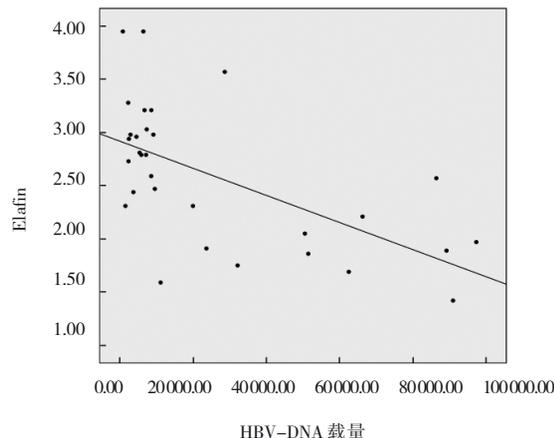


图 4 Elafin 与 HBV-DNA 载量的相关性散点图

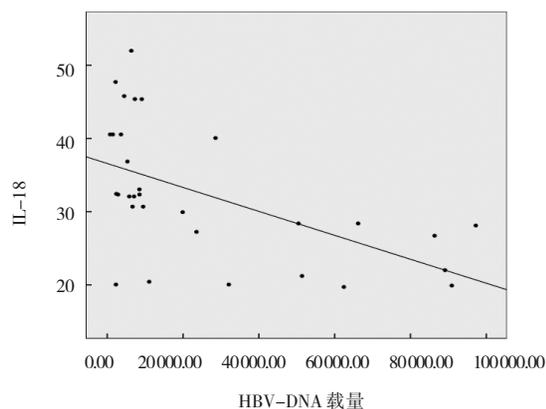


图 5 IL-18 与 HBV-DNA 载量的相关性散点图

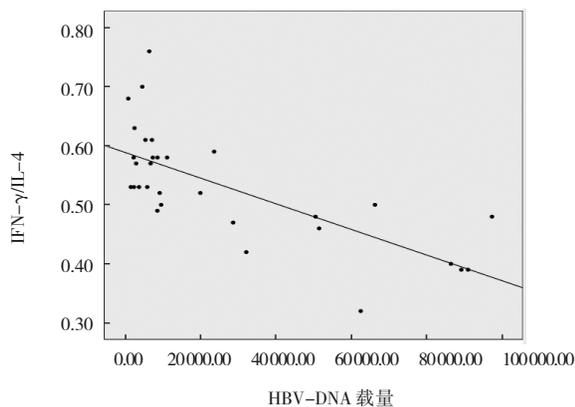


图 6 IFN-γ/IL-4 与 HBV-DNA 载量的相关性散点图

3 讨论

有研究认为, 激活炎症因子与其所分泌的细胞因子在宫内抗感染免疫中起关键作用^[5-7]。目前普遍认为 IFN- γ /IL-4 细胞因子失衡是 HBV 感染慢性化的主要因素, 严重影响细胞免疫、体液免疫^[8-9]。本研究结果显示, IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 在新生儿 HBV 宫内感染者出现降低趋势, 相反, IL-4 则出现升高态势。思希尧^[10]研究也证实 HBV 宫内感染存在 Th1/Th2 细胞失衡。进一步多因素 Logistic 回归分析可知, Elafin、IFN- γ /IL-4 是新生儿 HBV 宫内感染的保护因素。推测 Th1/Th2 免疫平衡失调可能参与新生儿 HBV 宫内感染发生。

IL-18 多由巨噬细胞分泌, 可促使外周血单核细胞产生高水平的 INF- γ , 调节 Th1/Th2 平衡^[11]。另外经小鼠实验发现, IL-18 能诱导特异性 Th1 细胞应答, 强化 NK 细胞毒性作用, 选择性促进 IL-2、IFN- γ 合成, 激发 Th1 应答, 提高机体病毒清除能力^[12]。本研究发现, 宫内感染组 IL-18 水平明显低于宫内未感染组。任常军等^[13]观点认为, IL-18 水平偏低导致机体 T 细胞免疫难以被有效激活, 致使 INF- γ 生成含量锐减, IL-4 分泌增多, 引发 Th1/Th2 细胞免疫失衡, 故笔者推测 IL-18 与宫内感染有密切联系。同时, 本研究发现 IL-18 与 IFN- γ /IL-4 呈正相关, 说明 IL-18 能强化 Th1 介导的细胞免疫, 有望成为 HBV 宫内感染免疫治疗新靶位。因此, 早期检测 IL-8 水平对初步筛查 HBV 宫内感染、及时应用免疫干预具有指导意义。

近年来, 临床实践发现除胎盘屏障外, 胎盘、胎膜及羊水中还存在 Elafin 等天然抗微生物物质, 对促进胎儿正常发育具有重要作用^[14]。同时, 国外报道还发现, Elafin 富含抗蛋白酶、抗感染活性, 可能参与控制妊娠期过渡的炎症反应与组织损伤^[15]。王慧华^[16]通过检测新生儿 Elafin 发现, Elafin 在 HBV 宫内感染患儿中呈异常低表达状态, 支持本研究观点。Elafin 表达异常可增强蛋白酶活性, 影响抗菌肽分泌, 致使胎膜早破, 影响天然免疫应答。本研究发现, Elafin 是新生儿 HBV 宫内感染的保护因素, 并与 IL-18 呈正相关。推测 Elafin 水平升高能降低 Th 细胞对 HBsAg 免疫耐受。进一步

经 Pearson 分析发现, Elafin、IL-18、IFN- γ /IL-4 与 HBV-DNA 载量呈负相关。因此综合检测 Elafin、IL-18、IFN- γ /IL-4, 可为临床评估 HBV 宫内感染程度提供数据支持。

综上所述, Elafin、IL-18、IFN- γ /IL-4 在新生儿宫内感染中呈异常表达, 并与 HBV-DNA 载量密切相关。

参 考 文 献 :

- [1] 应若素, 牛易, 林路平, 等. 腺相关病毒-乙型肝炎病毒小鼠模型的建立[J]. 中华生物医学工程杂志, 2017, 23(4): 279-282.
- [2] LIU T T, WAN Z H, PENG S X, et al. Genetic variations in LTA gene and PDCD1 gene and intrauterine infection of hepatitis B virus: a case-control study in China[J]. Amino Acids, 2018, 50(7): 877-883
- [3] 栗军香, 王银茹, 李阿静, 等. Treg/TH17 细胞因子的平衡作用与不同中医证候 HBV 宫内感染相关性研究[J]. 海南医学, 2016, 27(21): 3448-3451.
- [4] 李容, 张杭, 黄玺钥, 等. HBsAg 阳性孕产妇 IL28B 基因多态性与 HBV 宫内感染发生风险关联性分析[J]. 肝脏, 2019, 24(3): 234-238.
- [5] 刘景丽, 刘兰华, 徐陈瑜, 等. 脐血乙型肝炎病毒血清学标记物诊断宫内感染的局限性[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(11): 812-817.
- [6] 陈强, 谢永丽, 段翌, 等. 血白细胞介素 6 和白细胞介素 8 及金属基质蛋白酶 9 在宫内感染所致新生大鼠肺损伤中的意义[J]. 中国新生儿科杂志, 2018, 33(3): 219-223.
- [7] 余丽华, 吕苏芳, 郑雪君, 等. 联合免疫措施阻断 HBV 母婴传播对新生儿血清中 HBsAg 水平影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(16): 2450-2454.
- [8] 隋佳, 于梦, 朱淑珍, 等. 外周血细胞因子在慢性乙型肝炎的疗效判断的价值研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(5): 408-413.
- [9] 翁美玲, 张国梁, 吴文泽, 等. 慢性乙型肝炎与 IFN γ 、IL-4 的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10): 1989-1993.
- [10] 思希尧. 新生儿脐血细胞因子 IFN- γ 、IL-4 及免疫球蛋白与 HBV 宫内感染的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [11] WEISS E S, GIRARD-GUYONVARCH C, HOLZINGER D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome[J]. Blood, 2018, 131(13): 1442-1455.
- [12] 暴磊, 刘素娜, 李娟, 等. 实验性矽肺大鼠肺组织中 Th1/Th2 型细胞因子动态变化[J]. 卫生研究, 2016, 45(4): 553-557.
- [13] 任常军, 武利杰, 王萌萌, 等. 脐血细胞因子与乙型肝炎病毒宫内感染的关系[J]. 中国综合临床, 2019, 35(3): 263-267.

- [14] ZHANG W, TENG G G, WU T, et al. Expression and clinical significance of elafin in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(12): 2134-2141.
- [15] WANG T H, ZHU Z Z, LIU Z, et al. Plasma neutrophil elastase and elafin as prognostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: a multicenter survival and longitudinal prospective observation study[J]. *Shock*, 2017, 48(2): 168-174.
- [16] 王慧华. 天然免疫因子 MBL 和 Elafin 水平与 HBV 宫内感染的相关性研究[D]. 杭州: 浙江大学医学院, 2010.

(李科 编辑)

本文引用格式: 万毅, 谢明月, 唐云, 等. 新生儿脐血细胞因子 Elafin、IL-18、IFN- γ /IL-4 与 HBV 宫内感染的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(18): 88-94.

Cite this article as: WAN Y, XIE M Y, TANG Y, et al. The relationship of elafin, IL-18, and IFN- γ /IL-4 ratio in the cord blood of neonates with HBV intrauterine infection[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(18): 88-94.