

乙型肝炎病毒的垂直传播

第四军医大学流行病学教研室

王珊珊

肖乐义

徐德忠

朱新生

陈友绩

西安医科大学第二附属医院妇产科

金惠玲

摘要 本文收集西安市13名中止妊娠妇女的胎儿,胎龄在20~32周。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性的妇女9名,阴性4名。分别提取胎儿白细胞及肝脏等脏器的DNA。由DNA杂交技术检测发现1名HBsAg阳性妇女的胎儿白细胞与肝脏乙型肝炎病毒(HBV)DNA阳性,其他脏器均阴性。结果证明HBV可以垂直传播。

关键词 乙型肝炎病毒 垂直传播

目前的研究表明乙型肝炎病毒携带者发展为肝细胞癌的比例很大^[1]。而HBsAg与HBeAg阳性的母亲所生婴儿大约90%成为HBsAg携带者^[2]。因而当前对这样的婴儿注射乙型肝炎疫苗和/或乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG),结果表明仍然有5~10%经免疫预防的婴儿感染HBV。很多学者^[3,4]提出HBV的子宫内感染并且已得到证实。本文试图观察母亲血清中HBV的标志与垂直传播的关系。

材料与方 法

一、材料:在西安市收集13名中止妊娠妇女的胎儿,胎龄为20~32周。13名妇女中9名HBsAg阳性,其中5名HBeAg与HBV DNA阳性。4名仅有HBsAg或同时有抗-HBc,另4名无任何HBV感染的标志。母亲的血清在住院时收集。胎儿血在产出当时从心脏采取或取自心脏血块,分离血清,保存于-20℃,分离白细胞,当即提取DNA。同时取心、肝、脾、肾、皮肤和肌肉等组织以酚/氯仿提取DNA,提取时至少洗3次,最后一次洗液以斑点杂交检测HBV DNA阴性。

二、方法:血清检测HBsAg用反向被动血凝(RPHA),试剂购自北京生物制品研究所;检测HBeAg用琼脂扩散法,阳性血清来自献血员;血清、白细胞及各脏器DNA提取物以斑点杂交法检测HBV DNA。琼脂糖凝

胶电泳分析按Southern's法(1975)^[5],³²P探针购自北京医科大学肝病研究所;检测抗-HBc IgM用ELISA,试剂为本室自制;谷氨酸丙酮酸氨基转移酶用金氏法,正常值≤120单位,部分标本用赖氏法,正常值≤40单位。

结 果

13名妇女中5名血清HBsAg、HBeAg、HBV DNA均阳性。2名HBsAg滴度为1:128,3名在1:256以上。抗-HBc IgM阴性,谷丙转氨酶正常,均无既往肝炎史。其中1名白细胞HBV DNA阳性妇女的胎儿,有HBV感染的标志,此胎儿胎龄为32周,血清HBV的标志(包括HBV DNA)均阴性,而白细胞与肝脏HBV DNA阳性(图1),其他脏器均阴性,将此胎儿肝脏DNA作琼脂糖凝胶电泳分析发现,HBV DNA分子约为23.1kb(图2),以Hind III酶切以后为三个带,分子大小分别为23.1kb、13.4kb和3.2kb。13名妇女中4名HBsAg阳性,滴度均在1:128以下,HBeAg、HBV DNA均阴性,其中1名抗-HBc阳性。其余4名无任何HBV感染的血清学标志,这8名妇女的胎儿,均未检测到HBV感染的标志(附表)。

讨 论

我国人群HBsAg携带率很高,大约为10~

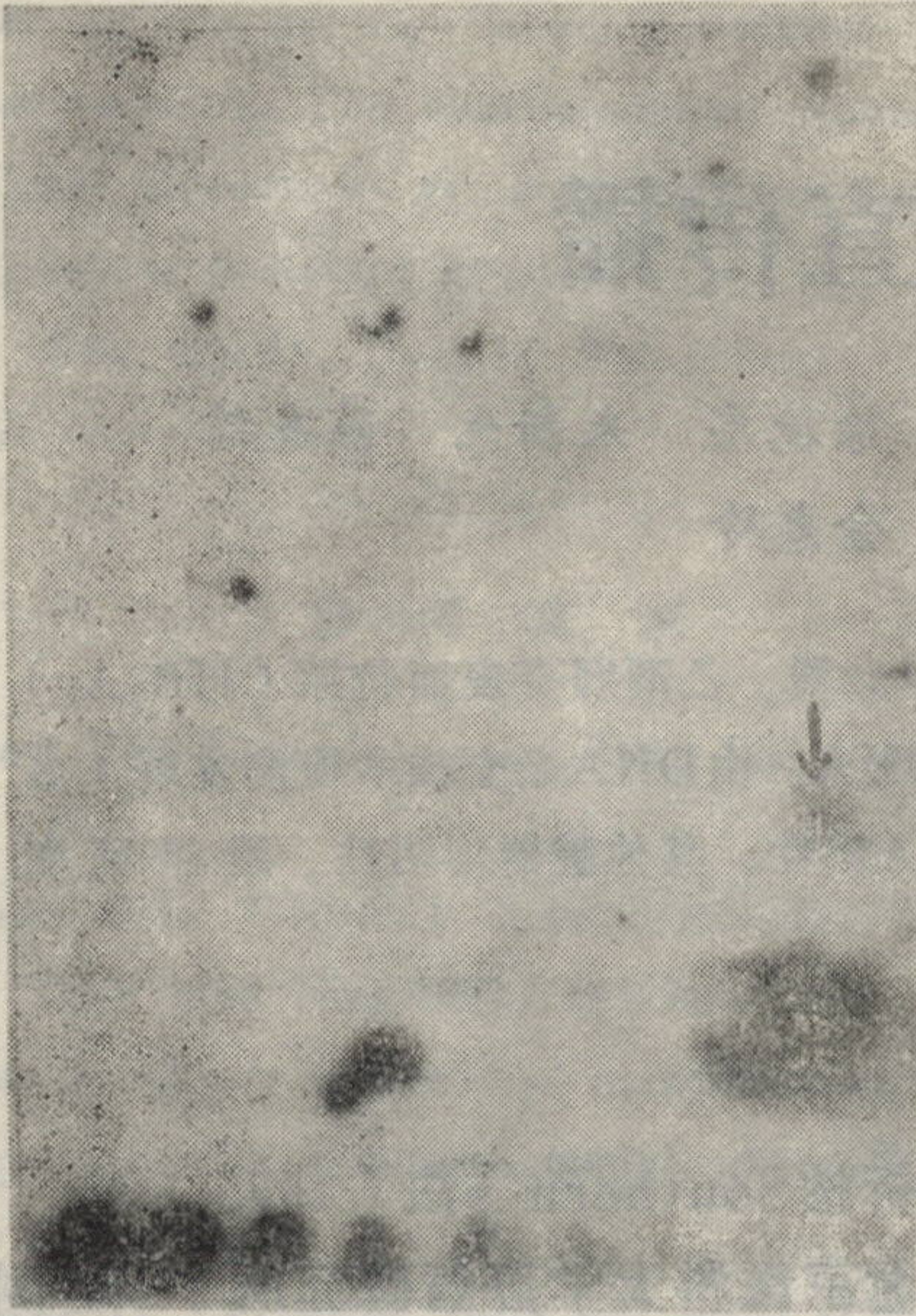


图1 斑点杂交检测子宫内感染HBV的胎儿肝脏HBV DNA

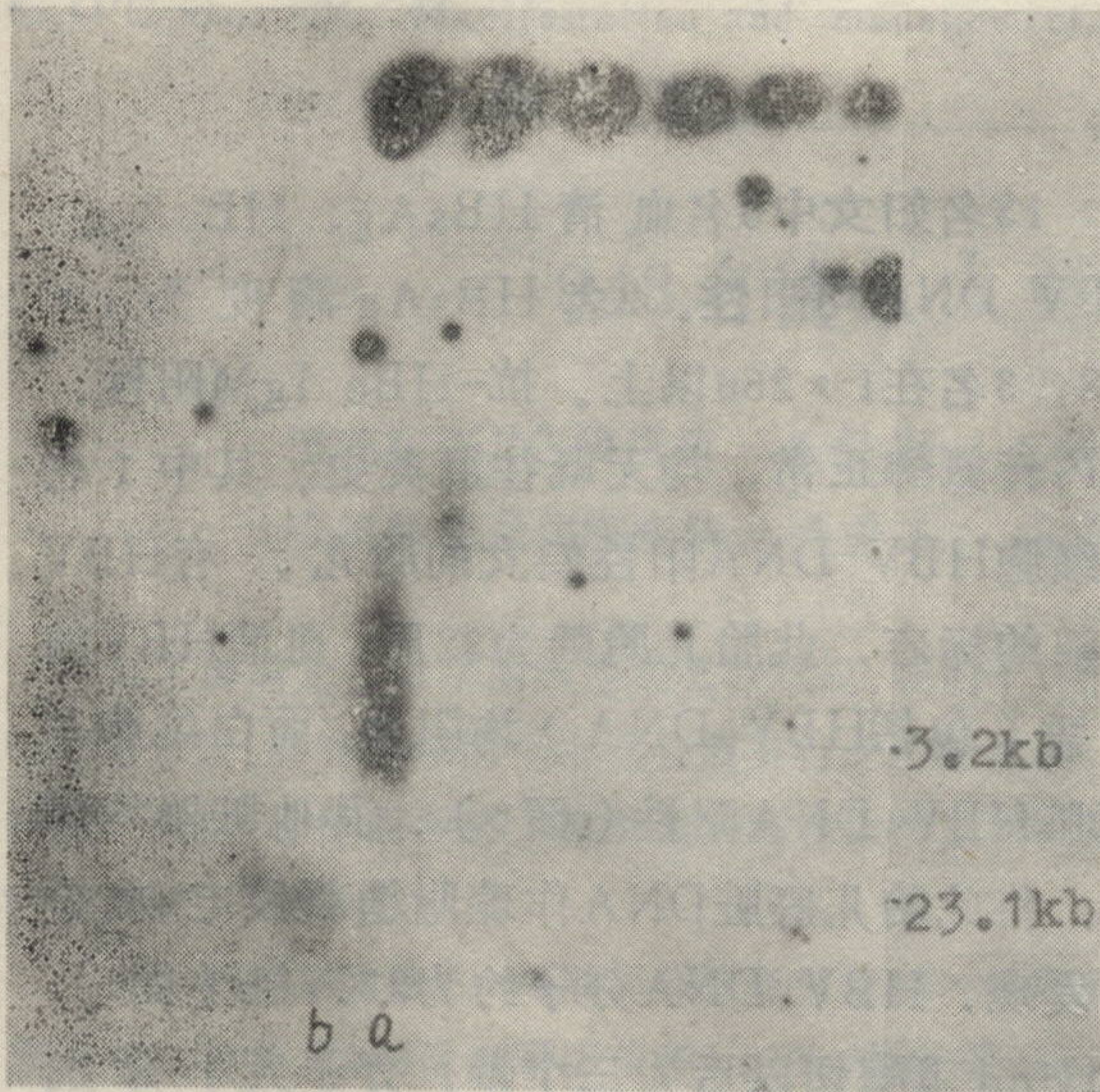


图2 琼脂糖凝胶电泳分析子宫内感染HBV的胎儿肝脏 HBV DNA
a λ DNA b 胎儿肝脏 HBV DNA

15%，而母婴传播在HBV传播中起了很重要的作用。HBsAg与HBeAg阳性母亲所生婴儿可有90%以上受到HBV感染，且易成为HBV持续携带者。受感染的婴儿绝大部分是围产期传播，可以通过注射乙型肝炎疫苗和/或HBIG

附表 孕妇的HBV血清学标志与胎儿的感染情况

孕妇HBV血清学标志				例数	胎儿HBV感染数
HBsAg	HBeAg	抗-HBe	HBV DNA		
+	+	-	+	5*	1
+	-	-	-	4	0
-	-	-	-	4	0

* 1例白细胞HBV DNA阳性

预防，其中约有10%的婴儿是出生前在子宫内感染^[4]，这部分人虽然少，但是没有有效的预防措施，乙型肝炎疫苗对他们没有作用。本文试图观察母亲血清HBV感染的情况与胎儿子宫内感染的关系。9名携带HBsAg的妇女中1名造成子宫内HBV感染。其血清学表明HBsAg高滴度，HBeAg、HBV DNA阳性，而且白细胞HBV DNA亦阳性。看来子宫内感染HBV与孕妇血液的传染性有关，尤其在末梢血白细胞HBV DNA阳性时更易发生。而仅HBsAg阳性和/或抗-HBc阳性者发生子宫内感染的可能性不大^[6]。起码这样的携带者与HBeAg、HBV DNA阳性的携带者相比，造成子宫内感染的机会是较小的。由于本文观察的例数较少，尚待进一步研究。

子宫内感染HBV的1名胎儿血清HBsAg、抗-HBcIgM、HBeAg、HBV DNA均阴性，仅白细胞与肝脏HBV DNA阳性。提示子宫内感染HBV的胎儿，即便在出生时，不但不呈现急性HBV感染的标志，也可能不出现一般的HBV感染的血清学标志^[6]。只有作肝脏、白细胞DNA提取才可检出HBV DNA。以琼脂糖凝胶电泳分析了子宫内感染的胎儿肝脏HBV DNA，其分子大小为23.1kb，以Hind III酶切以后，出现3个带分子大小分别为23.1kb、13.4kb和3.2kb。由于胎儿肝脏HBV DNA分子亦较大，可能属于整合型^[7]，而整合型HBV DNA不表现复制，故胎儿血清中不出现HBV的标志或仅出现HBsAg。子宫内感染HBV的婴儿一般均是免疫耐受的，最终会导致HBV的持续携带状态。

尽管HBV可通过垂直传播，但毕竟数量较少，并不影响新生儿应用乙型肝炎疫苗。为了减少HBV母婴传播，无HBV感染标志的孕妇，应在妊娠初期接种HB疫苗，以预防在妊娠期感染HBV并传给婴儿。

Transplacental Transmission of Hepatitis B Virus
Wang Shanshan, et al., Department of Epidemiology, The Fourth Military Medical University, Xian

Thirteen fetuses from terminated pregnancies were collected. The age of gestation ranged from 20 to 32 weeks. Nine mothers of these fetuses were positive for HBsAg, 5 of them were also positive for HBeAg, HBV DNA. Four mothers were negative for HBsAg. DNA was extracted from fetal leukocytes, liver, heart, spleen, kidney, etc. HBV DNA was detected by dot hybridization. The results showed that HBV DNA was positive in leukocytes and liver of a fetus whose mother was positive for HBsAg, HBeAg. The liver HBV DNA of the fetus was about 23.1kb by Southern blot. When digested by Hind III, it was about 3.2kb 13.4kb and 23.1kb. So our data might serve as an evidence of transplacental transmission of HBV infection. Transplacental transmission seemed

to be related to serum HBsAg, HBeAg, HBV DNA and leukocyte HBV DNA of mother.

Key words HBV Transplacental transmission

参 考 文 献

1. Beasley RP, et al. Hepatocellular carcinoma and HBV: a prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129.
2. Tong MJ, et al. Studies on the maternal-infant transmission of the hepatitis B virus and HBV infection within families. *Prog Med Virol* 1981; 27: 137.
3. Shen HS, et al. Hepatitis B virus infection of cord blood leukocytes. *J Med Virol* 1987; 22: 211.
4. Li L, et al. Transplacental transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1986; 2: 872.
5. Southern EM, et al. Detection of specific sequence among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mole Biol* 1975; 98: 503.
6. Panda SK, et al. Significance of maternal & infant serum antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B virus infection of infancy. *J Med Virol* 1988; 24(3): 343.
7. Marion PL, et al. State of hepatitis B viral DNA in a human hepatoma cell line. *J Virol* 1980; 33: 795.

(1989年11月4日收稿, 1989年12月25日修回)

性接触对感染流行性出血热作用的调查

山东邹县卫生防病总站 刘开军 刘传德 李召爱 刘恒清 刘金柱 术洪英

接触流行性出血热 (EHF) 急性期病人的血、尿可被感染，但能否通过性接触感染尚未见报道。本文通过对照调查1986~1988年县内各医院收治的当地感染的家鼠型EHF配偶和同宅居住的家庭其他成员隐性感染率的方法，作了初步探讨。

采集病人恢复期血清，配偶、病家其他成员于病人病期2月内采集，置-20℃低温冰箱保存。本站实验室采用间接免疫荧光法 (IFAT) 检测血清IgG，经省或市防疫站复核阳性者，以血凝抑制试验作血清抗体分型，筛选家鼠型EHF配偶、病家其他成员的结果对照分析：其隐性感染率分别为14.89% (7/47)、13.51% (5/37)，经统计学处理，两者无显著性差异 ($\chi^2=0.03, P>0.05$)；隐性感染者因血清抗体滴

度低，HI未检出。

EHF以虫媒传播、动物源性传播为主，少数可因接触急性期病人血、尿而被感染；由此推测，当EHF患者体内EHFV大量复制后，有可能象HBV那样，通过性接触使EHFV借助生殖道分泌物侵入对方粘膜使其感染。本地家鼠型EHF主要传染源为室内的褐家鼠，带毒率为0.71%~10.64%。可以认为，同一住宅环境中家庭各成员感染家鼠型EHF的机会是均等的。本调查结果家鼠型EHF配偶隐性感染率未明显高于病家其他成员，证实两者在同一居住环境中有着相同的家鼠型EHF隐性感染机会，从而初步排除了家鼠型EHF配偶具有性接触感染机会的可能性。

(本调查承山东省和济宁市卫生防疫站支持，谨此致谢)