

HBV宫内传播的研究进展

陈天艳, 刘敏, 陈云茹, 张树林

■背景资料

在我国HBV感染的主要途径是母婴垂直传播, HBV感染慢性化和感染年龄有很大关系. 随着乙肝疫苗计划免疫的实施, 预防和阻断宫内感染成为关键. 但目前对于HBV宫内感染机制的研究十分有限, 防治措施期待进一步的验证和研究.

陈天艳, 刘敏, 陈云茹, 张树林, 西安交通大学医学院第一附属医院传染科 陕西省西安市 710061

通讯作者: 陈天艳, 710061, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第一附属医院传染科. chentianyan@126.com

电话: 029-85323262 传真: 029-85252812

收稿日期: 2007-05-15 接受日期: 2007-06-27

Advances in research on intrauterine HBV infection

Tian-Yan Chen, Min Liu, Yun-Ru Chen, Shu-Lin Zhang

Tian-Yan Chen, Min Liu, Yun-Ru Chen, Shu-Lin Zhang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Tian-Yan Chen, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. chentianyan@126.com

Received: 2007-05-15 Accepted: 2007-06-27

Abstract

The main cause of failure of immunization for hepatitis B virus (HBV) is intrauterine infection. Possible routes of infection include transplacental transmission, and transmission of peripheral blood mononuclear cells and germ cells. Some factors, such as the level of HBV DNA in maternal serum, HBV genotype, and hereditary factors, can affect intrauterine HBV infection. Many clinical studies have indicated that using hepatitis B immunoglobulin or lamivudine in the third trimester of pregnancy can interrupt intrauterine transmission of HBV. However, this therapy needs to be confirmed by a randomized controlled clinical trial in a large patient population. Therefore, examining the mechanisms of intrauterine infection of HBV and determining feasible therapy are crucial to controlling the HBV epidemic in China.

Key Words: Hepatitis B virus; Intrauterine infection

Chen TY, Liu M, Chen YR, Zhang SL. Advances in research on intrauterine HBV infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(19):2138-2143

摘要

HBV宫内感染是乙肝免疫失败的主要原因, HBV宫内传播的途径主要有胎盘途径、PBMCS途径及经生殖细胞的传播. 其中胎盘的渗漏或胎盘细胞的感染是主要的途径. 母亲血清HBV DNA含量、HBV基因型、遗传因素是影响宫内感染的主要因素. 近年来的临床研究显示孕期使用乙肝高效价免疫球蛋白或拉米夫定可以阻断大部分宫内感染, 但目前尚缺乏大样本的随机对照研究, 探索宫内感染的机制和可行的阻断措施是我国控制乙型肝炎流行的关键所在.

关键词: 乙型肝炎病毒; 宫内感染

陈天艳, 刘敏, 陈云茹, 张树林. HBV宫内传播的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(19):2138-2143

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2138.asp>

0 引言

我国为乙型肝炎病毒(HBV)感染的高发区, HBV母婴传播是病毒慢性携带状态的主要原因之一. 乙肝表面抗原(HBsAg)阳性母亲的新生儿出生后立即接种乙肝疫苗(HBVac)或联合应用乙肝免疫球蛋白(HBIG)可有效阻断分娩过程感染和产后感染, 但对已发生的宫内感染无阻断作用. 过去认为宫内感染的发生率较低, 而近年来的研究发现宫内感染的发生率可达10%-44.4%^[1-2].

宫内感染是乙肝免疫失败的重要原因之一, 随着我国将乙肝疫苗纳入计划免疫, 阻断宫内感染将是控制我国乙肝流行和预防HBV相关疾病的关键. 因此, 深入探讨HBV宫内感染机制及预防措施显得尤为迫切.

1 HBV宫内传播的途径

1.1 胎盘途径 胎盘是母体与胎儿之间的桥梁, 不仅是物质交换的场所, 而且由绒毛滋养层、绒毛内薄层结缔组织和绒毛内毛细血管内皮形成的连续物理屏障-胎盘屏障, 具有选择性通透作

用, 避免了母胎之间免疫活性细胞的直接接触, 对病原微生物也有一定的阻挡作用. 但某些病原体却会以某种方式通过胎盘屏障到达胎儿血液循环造成宫内感染^[3]. 最早Lin *et al*^[4]研究认为HBeAg阳性的母血通过有裂隙的胎盘是发生宫内感染的主要途径. Xu *et al*^[5]的研究也认为由于先兆早产等引起胎盘血管的破损, 使含高水平HBV的母血直接进入胎儿循环造成感染, 并称之为血源性途径, 即“胎盘渗漏学说”.

随着围产期保健的提高, 一些发生宫内感染的病例并无胎盘渗漏的证据, 一些学者经过对HBV感染胎盘的免疫组化研究发现HBV在胎盘组织各层细胞的感染率由母面向胎儿面逐渐降低, 绒毛毛细血管内皮的HBV感染与宫内感染显著相关, 提示HBV经胎盘感染胎儿可能是通过细胞与细胞间的传递实现的, 即母血HBV经蜕膜毛细血管内皮细胞和蜕膜细胞和(或)绒毛间隙直接感染绒毛滋养层细胞, 然后进一步感染绒毛间质细胞, 最终感染绒毛毛细血管内皮细胞而造成胎儿宫内感染的发生, 因此认为存在细胞源性胎盘感染途径^[5-6].

国外学者Lucifora *et al*^[7]的研究提示HBsAg和HBeAg主要位于受感染胎盘组织的细胞质内, 而HBcAg和HBV DNA主要位于细胞核内. 从而说明HBV可进入胎盘的细胞内, 并且很可能在其中复制和表达. Liu *et al*^[8]研究了144例HBsAg阳性携带者母亲所生新生儿, 发现其宫内感染率为22.92%, 对其中61例胎盘的检测发现HBcAg阳性细胞率为68.85%, 细胞类型包括胎盘屏障中的各层细胞. 胎盘感染病例中, 只有56.10%发生胎儿感染, 另有18例携带母亲胎盘HBcAg阳性, 但其胎儿并没有受HBV感染, 进而提出HBV不仅可感染胎盘, 在其中复制, 且有HBcAg表达, 并且母血感染程度越高, 越容易胎盘感染. 而胎盘感染HBV与胎儿感染有关, 但胎盘受HBV感染后, 并非必然会使胎儿感染, 胎盘在一定程度上对胎儿有保护作用.

总之, 胎盘不仅是一个物理屏障, 也构成了HBV宫内感染胎儿的通道. 临床免疫病理研究显示HBV可感染胎盘组织中的各类细胞, 但HBV是否在这些细胞中复制, 以及HBV在胎盘不同细胞间是怎样传递的, 哪些因素促进或阻止了感染的发生, 很多问题还不清楚. 目前已有学者从细胞学角度进行了初步的探讨.

由于胎盘屏障的第1层细胞是滋养层细胞, 该层细胞直接与母亲血液接触, 因此, 滋养层细

胞在病毒宫内传播中的作用不容忽视^[9]. 多位学者对滋养层细胞进行体外培养, 然后用病毒进行感染, 发现在离体状态下, 某些病毒可感染合体滋养层细胞. 国内学者已开始进行HBV感染滋养细胞的体外研究, 认为HBV可以感染体外培养的人绒毛膜滋养层细胞, 但感染效率很低^[10]. Wang *et al*^[11]应用滋养细胞来源的人绒毛膜癌JEGIII细胞的研究结果表明, HBV体外可以感染培养的滋养层细胞, TNF- α 的存在, 可以更好地模拟孕期内滋养层细胞生存微环境, 对其感染有促进作用. 但这只是一个初步的研究, 滋养细胞是有多种功能的细胞, HBV是以何种方式进入滋养细胞的, 感染后的滋养细胞功能、激素的分泌和细胞因子的产生有无变化都是值得探讨的问题.

Hofbauer cell(HC)是胎盘中的巨噬细胞, 占到胎盘间质细胞的43%, 他不仅在形态结构和组织化学方面与成熟的体内巨噬细胞相似, 而且在功能方面也基本相同. Hofbauer细胞不仅与母胎间的物质转运有关, 而且参与复杂的母胎免疫调节, 但同时他也是病毒感染胎盘时侵犯的主要细胞. Trippler *et al*^[12]证实单核巨噬细胞是HBV的一种易感细胞, 也是HBV肝外寄生和复制的重要场所, 目前对于这类细胞在胎盘中的免疫功能及其意义还缺乏研究, 张林 *et al*^[13]研究结果显示HBV感染的胎盘中CD3阳性的T淋巴细胞和CD68阳性的巨噬细胞(Hofbauer细胞)数量显著增加, 同时IL-2表达量也增加, 表明受到HBV感染的胎盘激发了一定程度的细胞免疫反应. HIV宫内感染的研究发现, HIV可感染胎盘巨噬细胞(Hofbauer细胞)和滋养细胞, 从而引起胎儿感染. 在离体状态下的细胞培养发现, HIV-1可感染Hofbauer细胞, 感染后3-7 d病毒滴度达高峰, 可检测到病毒复制, 用免疫荧光双标技术发现最初受感染的是Hofbauer细胞而不是滋养细胞. 目前普遍认为, HIV单独感染滋养细胞率低, 和感染HIV的淋巴细胞共培养时感染率高, 在HIV的胎盘感染及病毒在胎盘中的转移和传递中Hofbauer细胞有更重要的意义^[14-15]. 所以关于胎盘细胞免疫及Hofbauer细胞在HBV宫内传播中的意义还需要深入研究.

1.2 PBMCs途径 PBMCs是一群在机体的免疫应答中起重要作用的单个核白细胞, 是免疫活性细胞的集合体, 具有变形游走特性, 可在组织间隙内自由移动. 妊娠期和分娩期绒毛断裂都可使少量母体白细胞通过胎盘屏障到达胎儿体内,

■创新盘点

胎盘感染途径无疑是HBV宫内感染的主要途径, 胎盘一方面为胎儿感染的通道, 另一方面仍是一个很好的保护屏障. 进一步的研究应集中在HBV感染胎盘细胞的机制上, 分析发生胎盘感染的促进和抑制因素, 为寻求新的防治途径提供基础.

■应用要点

本文重点从宫内感染的途径、影响因素、防治措施进行了阐述. 成功的预防和阻断是我们最终的目标, 无论是乙肝免疫球蛋白的还是拉米夫定等抗病毒药物的应用都需要深入的基础研究和严格的临床研究, 对其疗效和可能带来的不良影响进行评价.

已证实母子之间存在有双向外周血单个核细胞通道. 近年来, 国内外学者研究证实HBV还可侵犯外周血单个核细胞形成隐性感染, Shimizu *et al*^[16]研究28例血清HBsAg(+), anti-HBe(+), HBV DNA(-)的孕妇中3例PBMCs中HBV DNA(+), HBV DNA(-)的孕妇所分娩的4例新生儿中有2例在生后3 mo内发展为急性肝炎, 表明潜伏在PBMCs中的HBV可引起HBV母婴传播. 因此推测HBV感染的PBMCs可经胎盘进入胎儿, 然后在胎儿体内被激活导致感染. Gui *et al*^[17]探讨应用套式方法检测HBsAg及HBeAg阴性孕妇乙型肝炎病毒宫内感染的状况发现24例孕妇中, 血清HBV DNA阴性而PBMCs中HBV DNA阳性共7例, 其新生儿4例发生宫内感染, 感染率为4/7, 故推测, 隐匿性HBV感染孕妇的PBMCs, 就有可能在胎盘组织间隙游走进入绒毛毛细血管, 从而进入胎儿体内导致感染胎儿或在胎盘处释放病毒经胎盘感染而感染胎儿. HBV感染的PBMCs可能通过完整的胎盘感染胎儿, 先兆早产、早产、TORCH感染可引起胎盘组织的破坏, 胎盘裂隙形成, 胎盘屏障破坏, 母血与脐血直接混合, 母血血清和PBMCs中HBV可直接进入胎儿血液循环, 引起胎儿宫内感染, 因此, PBMCs提供的HBV DNA可能是HBV母婴传播的一个重要途径.

1.3 经生殖细胞传播 1985年Hadchouel *et al*^[18]检查17例乙型肝炎患者的精液, 从3份急性肝炎患者精液中查到HBV DNA, 其中2份为整合状态. 随后Davison *et al*^[19]也从精液中检出了HBV DNA. Naumova *et al*^[20]在精子中用斑点杂交和印迹杂交法检测到HBV DNA的整合和游离形式的存在. 提出了HBV可能经精子种系途径造成垂直传播的可能性. 赵连三 *et al*^[21]对母亲无HBV感染、父亲为慢性乙型肝炎患者的4例胎儿的检测表明在1例胎儿的肝、小肠、肾、肺、骨骼肌中检出了3.2 kb的游离型HBV DNA及HBsAg、HBcAg的表达, 该胎儿的父亲精子亦检出HBV DNA. 体外试验表明正常人活精子能俘获HBV DNA, 被俘获的HBV DNA在精子内的分布位置与乙肝患者精子相同. 作者认为乙肝病毒可能通过感染精子垂直传播, 精子被感染的机制涉及对HBV DNA的主动性捕获. 可见HBV可以存在于精子及精液中, 并在其内复制, 甚至整合于精子染色体, 一方面对精子本身引起畸变, 另一方面是造成HBV传播特别是父婴传播的主要途径.

有学者曾用免疫组化法在HBsAg阳性妇女

的卵泡液中检出HBsAg^[22]. 周思亮 *et al*采用原位杂交方法在1例因重症乙型肝炎死亡患者的卵巢中检出HBV DNA, HBV DNA主要存在于卵细胞胞浆和部分间质细胞. Ye *et al*^[23]对30例HBV慢性感染妇女卵巢的研究发现, 在不同发育阶段的卵细胞内均检测到了HBsAg、HBcAg和HBV DNA, 阳性率分别为10%、50%和23%. 卵巢组织的间质细胞、颗粒细胞也部分呈阳性表达, 提示HBV能够感染慢性乙型肝炎患者的卵巢组织及卵细胞并可能在其中复制.

要证实HBV经生殖细胞感染传递给子代, 还需要很多的方法证实, 可能此途径并不是宫内感染的主要途径, 但若证实, 理论意义重大, 改变传染病不遗传的观点, 也为今后HBV的防治研究提出了更为严峻的课题.

1.4 其他途径 有研究发现在胎儿羊膜上皮细胞检出HBsAg和HBcAg, 羊水、阴道分泌物HBV DNA均阳性, 说明可能存在经阴道的上行感染, 即阴道分泌物中的HBV依次感染胎膜、羊水、胎儿, 然后感染胎盘组织的各层细胞^[1], 此途径尚需进一步研究.

2 宫内传播的影响因素

2.1 母亲HBV DNA含量 大量研究发现, 随着孕妇血清HBV DNA含量的增加, 胎儿发生宫内HBV感染的危险性增高^[24], 因此血清HBV DNA浓度的高低直接关系着HBV的母婴传播. 对1280例血清中HBV DNA阳性孕妇所分娩的新生儿研究发现, 有425例呈阳性, 宫内感染率为33.20%, 按母亲含量滴度的高低分为 5×10^3 - 5×10^4 拷贝/mL, 5×10^5 - 5×10^6 拷贝/mL, 5×10^7 - 5×10^8 拷贝/mL, 分别为436、398和446例, 其胎儿宫内感染分别为8例、82例和335例, 感染率分别为1.83%、20.60%和75.10%, 经统计学处理3组差异均有显著性($P < 0.01$)^[25].

2.2 HBV基因型 HBV基因型和疾病的转归和预后有关, 在人群中的分布不均一. 中国学者曾对135名HBsAg阳性母亲的新生儿进行研究发现, 经出生后的联合免疫, 仍有5%发生宫内感染, 主要以C基因型为主^[26]. 最近日本学者Inui *et al*^[27]对116名HBV感染儿童进行了基因型检测, 并分析了传播途径和基因型之间的关系, 研究提示C型较其他基因型更容易发生母婴传播.

2.3 遗传因素 遗传易感性是决定病原体感染的发生、发展和转归的重要因素, HBV宫内感染的分布差异, 提示遗传易感性对HBV宫内感染的重要作用. 近年对人类白细胞抗原DR抗原及

其基因与HBV宫内感染关系进行了探讨. 两项研究选择发生及未发生HBV宫内感染的新生儿, 采用序列特异引物PCR技术扩增HLA DR基因区18对等位基因, 分析HLA DR抗原各型出现频率并分析其在两组间的差别, 结果显示DR3、DR51在宫内感染组的频率高于非宫内感染组, DR53在非感染组的频率高于感染组, 提示DR3、DR51可能是HBV宫内感染的易感型, DR53有可能具有保护作用^[28-29].

孕妇血清HBV DNA中含量升高是胎儿发生乙型肝炎病毒感染的重要因素之一, HBV宫内感染的发生率受很多因素影响. 如果孕期发生巨细胞病毒、风疹病毒、TORCH等感染时, 导致胎盘裂隙形成, 可使HBV宫内感染率的增加. 胎儿宫内窘迫、头盆不称、第一产程延长、子宫收缩频繁以及先兆流产、先兆早产等因素也可以影响HBV的宫内传播, 可能与上述因素能导致胎儿缺氧而对HBV易感和造成母血与胎儿血交流有关.

3 HBV宫内传播的阻断

自2002年将乙肝疫苗列入计划免疫, 新生儿出生后普种乙肝疫苗以来, 儿童感染率已大大降低. HBeAg阳性的母亲所生婴儿单用乙肝疫苗阻断母婴传播呈免疫失败者中70%是因为宫内已感染, 而联合免疫呈免疫失败者几乎均为宫内感染引起.

3.1 乙肝高效价免疫球蛋白 有关产前阻断的研究显示, 自妊娠晚期28 wk起给孕妇注射乙肝高效价免疫球蛋白直至临产, 可明显降低宫内感染率. 其机制为尽可能的在产前降低母体病毒载量, 更主要是因为乙肝高效价免疫球蛋白可通过胎盘, 胎盘有主动从母体运输IgG型抗体给胎儿的功能, 因此对血清HBsAg阳性母亲在孕期多次imHBIG后, 抗HBs可经胎盘运输给胎儿, 使其在宫内即获得被动免疫保护, 预防宫内感染. Yue *et al*^[30]对HBsAg阳性孕妇自妊娠20 wk起少量多次imHBIG, 新生儿于生后24 h内开始HBIG与HBVac联合免疫, 并于用药前后抽股静脉血检测HBVM. 治疗组35例新生儿HBsAg均阴性, 对照组3/14(21%)阳性, 有显著差异. 治疗组32例抗-HBs阳性, 对照组2例抗-HBs阳性, 新生儿均生自于HBsAg, 抗HBs均阳性母亲. 治疗组孕妇血清HBsAg滴度降低. 作者认为孕期使用HBIG可降低孕妇HBV病毒血症水平, 并且HBIG可通过胎盘, 使胎儿产生被动免疫, 从而阻断宫内感染. Zhu *et al*^[31]研究提出, 孕

妇分娩前3 mo每4周imHBIG200-400 IU直至临产, 婴儿生后再进行主、被动联合免疫, 可明显减少HBV的宫内传播. 但同时发现, 一些HBsAg阴性新生儿, 其HBV DNA经巢式PCR检测呈阳性, 提示HBsAg检测方法的局限或存在HBV病毒变异. 可见孕期应用HBIG可以明显阻断HBV的母婴传播^[32-33], 但有关HBIG致病毒变异的可能尚需深入研究.

3.2 拉米夫定 拉米夫定是一种对HBV和人类免疫缺陷病(HIV)均有很强抗病毒活性的核苷类似物, 通过竞争性抑制HBV DNA聚合酶及参与到新的HBV DNA链合成过程中, 终止新链合成. 应用拉米夫定治疗, HBV DNA水平很快就会显著下降, 而且在全部治疗过程中, HBV DNA持续受到抑制. 近几年, 人们对拉米夫定预防艾滋病病毒母婴传播的研究证明, 拉米夫定对孕妇、胎儿及婴儿无明显的副作用. 现已有给HBV感染孕妇产前服拉米夫定的临床试验, 认为能降低病毒载量, 减少所生新生儿的产前传播, van Nunen *et al*^[34]曾报告3例慢性HBV感染孕妇从孕36 wk起po拉米夫定治疗直至分娩, 阻断了HBV母婴传播. van Zonneveld *et al*^[35]观察体内HBV DNA $\geq 1.2 \times 10^9$ 拷贝/mL的HBsAg阳性孕妇, 怀孕最后1 mo时开始po拉米夫定150 mg/d, 直至分娩, 婴儿生后进行主、被动联合免疫, 新生儿在12 mo时12.5%(1/8)HBsAg和HBV DNA阳性, 而在未用拉米夫定组, 28%(7/25)被感染. 作者认为该方法能更有效地阻断HBV母婴传播. 但也见个别报告拉米夫定治疗未能预防围产期的母婴传播. Kazim *et al*^[36]报道1例新生儿, 尽管母亲在孕前以拉米夫定治疗使体内HBV DNA浓度降低到无法检测到的水平, 孕期继续po拉米夫定维持这种HBV DNA浓度, 婴儿生后给予HBIG和乙型肝炎疫苗主、被动联合免疫, 仍然发生了HBV母婴传播, 后来该婴儿发展为慢性HBV感染, 该作者认为拉米夫定长期治疗使母体血清HBV DNA浓度降低到无法检测到的水平, 并不能完全阻断HBV母婴垂直传播, 孕妇体内极低的HBV病毒血症仍可导致HBV母婴传播.

3.3 替比夫定 替比夫定已被FDA和SFDA批准用于慢性乙型肝炎的一线治疗, 具有强效的抗病毒作用, 不良反应小, 具有明确的临床前安全性, 动物实验中未发现该药对胚胎有任何影响, 是唯一被FDA归入妊娠分类B级的抗HBV核苷类似物, 但目前尚缺乏妊娠妇女和HBV母婴传播影响的研究^[37-38].

■同行评价
本文层次清楚, 分析全面, 内容充实, 有较强的临床应用价值.

总之, HBV宫内感染是HBV传播的重要途径, 也是我国控制乙型肝炎流行的关键所在. 深入研究他的流行病学特征、感染途径、感染的细胞及免疫学机制, 对目前孕期治疗的方法进行评价, 开拓更有效的治疗方案, 对进一步的防治有重要意义.

4 参考文献

- Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 437-438
- Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, Liu ZH, Wang FS. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002; 67: 20-26
- Douglas GC, Thirkill TL, LaSalle J. Automated quantitation of cell-mediated HIV type 1 infection of human syncytiotrophoblast cells by fluorescence in situ hybridization and laser scanning cytometry. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17: 507-516
- Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, Kawana T, Mizuno M. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987; 111: 877-881
- Xu DZ, Yan YP, Zou S, Choi BC, Wang S, Liu P, Bai G, Wang X, Shi M, Wang X. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 981-987
- Yue YF, Jiang H, Shi L, Li LF, Xi BS, Yu YL, Chen GF. Study on the mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004; 39: 224-226
- Lucifora G, Martines F, Calabro S, Carroccio G, Brigandi A, de Pasquale R. HBcAg identification in the placental cytotypes of symptom-free HBsAg-carrier mothers: a study with the immunoperoxidase method. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 235-239
- Liu Y, Kuang J, Zhang R, Lin S, Ding H, Liu X. Analysis about clinical data of intrauterine infection of hepatitis B virus. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37: 465-468
- Arechavaleta-Velasco F, Koi H, Strauss JF 3rd, Parry S. Viral infection of the trophoblast: time to take a serious look at its role in abnormal implantation and placentation? *J Reprod Immunol* 2002; 55: 113-121
- Wang XP, Xu DZ, Li YG, Yan YP, Men K, Zhang JX. HBsAg uptake into human trophoblasts cultured in vitro. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003; 23: 16-20
- Wang XP, Li FJ, Xu DZ, Yan YP, Men K, Zhang JX. Uptake of hepatitis B virus into choriocarcinoma cells in the presence of proinflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1971-1978
- Trippler M, Meyer zum Buschenfelde KH, Gerken G. HBV viral load within subpopulations of peripheral blood mononuclear cells in HBV infection using limiting dilution PCR. *J Virol Methods* 1999; 78: 129-147
- 张林, 徐德忠, 门可, 闫永平, 张景霞. 乙型肝炎病毒感染的孕妇胎盘组织中CD3、CD68及IL-2的检测. *第四军医大学学报* 2003; 24: 102-105
- McGann KA, Collman R, Kolson DL, Gonzalez-Scarano F, Coukos G, Coutifaris C, Strauss JF, Nathanson N. Human immunodeficiency virus type 1 causes productive infection of macrophages in primary placental cell cultures. *J Infect Dis* 1994; 169: 746-753
- Soilleux EJ, Morris LS, Rushbrook S, Lee B, Coleman N. Expression of human immunodeficiency virus (HIV)-binding lectin DC-SIGNR: Consequences for HIV infection and immunity. *Hum Pathol* 2002; 33: 652-659
- Shimizu H, Mitsuda T, Fujita S, Yokota S. Perinatal hepatitis B virus infection caused by antihepatitis B positive maternal mononuclear cells. *Arch Dis Child* 1991; 66: 718-721
- Gui QD, Yue YF, Li SH, Zhang F. Study on intrauterine infection of hepatitis B virus in pregnant women with hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen negative. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005; 40: 99-102
- Hadchouel M, Scotto J, Huret JL, Molinier C, Villa E, Degos F, Brechot C. Presence of HBV DNA in spermatozoa: a possible vertical transmission of HBV via the germ line. *J Med Virol* 1985; 16: 61-66
- Davison F, Alexander GJ, Trowbridge R, Fagan EA, Williams R. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes, of chronic HBsAg carriers. A lack of relationship with serum markers of replication. *J Hepatol* 1987; 4: 37-44
- Naumova AK, Korenev VI, Leonov BV, Tsibinogin VV, Kiselev LL. DNA of the hepatitis B virus in human generative cells. *Genetika* 1986; 22: 166-168
- 赵连三, 刘晓松, 张智翔, 王锦蓉, 刘丽, 雷秉钧. 乙型肝炎病毒感染经精子传播的可能性研究. *中华传染病杂志* 1998; 16: 154-157
- Taylor PJ, Gill MJ, Mahadevan M, Pattinson HA. Hepatitis B virus in human follicular fluid. *Fertil Steril* 1987; 48: 514
- Ye F, Yue Y, Li S, Chen T, Bai G, Liu M, Zhang S. Presence of HBsAg, HBcAg, and HBVDNA in ovary and ovum of the patients with chronic hepatitis B virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 387-392
- Yin YZ, Chen XW, Li XM, Hou HY, Shi ZJ. Intrauterine HBV infection: risk factors and impact of HBV DNA. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26: 1452-1454
- 邱申熊, 巫善明, 蒋佩茹. 孕妇血清中HBV DNA含量与胎儿宫内感染的关系. *上海预防医学杂志* 2005; 17: 428-429
- Guo PF, Zhong M, Hou JL. Genotyping study of hepatitis B virus in its intrauterine transmission. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2002; 22: 303-305
- Inui A, Komatsu H, Sogo T, Nagai T, Abe K, Fujisawa T. Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol* 2007; 79: 670-675
- 王素萍, 孔宪毅, 薛淑莲, 魏俊妮, 冯丽萍, 白钢钻, 马建新. HLA-DR抗原与HBV宫内感染关系研究. *中国公共卫生* 2003; 19: 772-774
- Liu HY, Kong BH, Luo X, Xu YP, Dai MS, Jiang S. Study on the association between maternal-infantile vertical transmission of hepatitis B virus and human leukocyte antigen DR gene domain.

- Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003; 38: 599-603
- 30 Yue Y, Yang X, Zhang S. Prevention of intrauterine infection by hepatitis B virus with hepatitis B immune globulin: efficacy and mechanism. *Chin Med J (Engl)* 1999; 112: 37-39
- 31 Zhu Q, Yu G, Yu H, Lu Q, Gu X, Dong Z, Zhang X. A randomized control trial on interruption of HBV transmission in uterus. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 685-687
- 32 Xu Q, Xiao L, Lu XB, Zhang YX, Cai X. A randomized controlled clinical trial: interruption of intrauterine transmission of hepatitis B virus infection with HBIG. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3434-3437
- 33 Xiao XM, Li AZ, Chen X, Zhu YK, Miao J. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96: 167-170
- 34 van Nunen AB, de Man RA, Heijtkink RA, Niesters HG, Schalm SW. Lamivudine in the last 4 weeks of pregnancy to prevent perinatal transmission in highly viremic chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2000; 32: 1040-1041
- 35 van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 294-297
- 36 Kazim SN, Wakil SM, Khan LA, Hasnain SE, Sarin SK. Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet* 2002; 359: 1488-1489
- 37 Ruiz-Sancho A, Sheldon J, Soriano V. Telbivudine: a new option for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 751-761
- 38 Han SH. Telbivudine: a new nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 511-519

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2007年原位肝脏移植新技术及进展学习班通知

本刊讯 为促进国内肝脏移植领域的交流与合作,为拟开展肝脏移植的同道提供技术支持,提高我国肝移植的技术水平,推动肝移植的健康发展,中山大学附属第三医院肝脏移植中心将于2007-08-29/09-02与《世界华人消化杂志》合作举办“原位肝移植新技术及进展”学习班,由中山大学器官移植研究所所长陈规划教授主持,并邀请海内外肝移植知名专家授课,就目前我国肝移植存在的重点和难点问题以及近几年来肝移植技术的新进展进行学术讲座。

中山大学附属第三医院肝脏移植中心是广东省器官移植研究所和中山大学器官移植研究所挂靠单位,也是广东省卫生厅重点专科和广东省器官移植学会主任委员单位。目前,已开展近1000例肝脏移植术,术后1 a生存率超过80%,居国内领先水平。本中心已举办3期肝脏移植技术学习班,并协助国内60余家单位开展了肝脏移植术。本项目为2007年国家级继续医学教育项目,项目编号为:2007-04-10-024,授予I类学分14分。授课内容主要涉及肝脏移植手术技巧、高危受者的麻醉管理、重症感染病人的无肝素化持续血液净化治疗、个体化免疫抑制方案、术后随访管理系统、抗乙肝病毒治疗新策略、西罗莫司及超声造影技术在肝脏移植中的应用等方面。学习对象为省级、地市级医院的医护人员。收费标准:培训费900元/人(统一安排食宿,费用自理)

通讯地址: 510630, 广州市天河路600号, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心。联系人: 汪根树 电话: 020-87595523 传真: 020-87595523 E-mail: chengying_827@163.com.