

乙肝病毒携带者孕妇胎盘病理学

刘颖琳¹, 邝健全¹, 张睿¹, 李海刚², 陈镛², 刘新质¹

(中山大学附属第二医院 1. 妇产科, 2. 病理科, 广东广州 510120)

摘要:【目的】通过了解胎盘病理变化与胎儿感染 HBV 的关系, 探讨胎儿感染的机理。【方法】测量 160 例足月妊娠孕妇胎盘大小、质量、脐长, 并进行大体病理学检查。分组包括 30 例胎儿感染组、胎儿血指标阴性者 80 例为阴性对照组、正常孕妇 50 例为正常组。对其中 61 例 HBV 携带者孕妇胎盘进行详细的组织病理学观察(包括胎儿感染组 28 例及对照组 33 例), 分级诊断分析, 用 PCR、ELISA 法检测胎儿血 HBV DNA 和 HBsAg。【结果】①胎儿感染组平均胎盘体积为 $(638 \pm 179) \text{ cm}^3$, 小于对照组的 $(713 \pm 238) \text{ cm}^3$, 对照组平均胎盘体积小于正常组的 $(723 \pm 213) \text{ cm}^3$, P 均小于 0.01; 胎盘厚度、质量、脐长等在 3 组中则无显著性差异; ②胎盘大体病理学检查: 包括绒毛周围纤维素沉积、胎盘小灶梗死、胎盘边缘血肿、干绒毛动脉血栓形成、胎盘钙化及胎膜黄染等, 3 组均无显著性差异。③胎盘组织病理学显示, 胎儿感染组纤维素样坏死为 29%, 绒毛血管增生/充血为 50%, 均高于对照组的 9%、15%, Hofbauer 细胞阳性率为 46%, 低于对照组的 79%, P 均小于 0.05。【结论】HBV 感染, 尤其是胎儿感染可能与胎盘体积缩小有关; HBV 并不会引起胎盘特异性的大体病理学改变, 胎儿感染与这些改变无关; 胎盘组织中出现纤维素样坏死及绒毛血管增生/充血增多、Hofbauer 细胞减少等变化与胎儿感染有关。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 胎盘; 胎儿/病理学

中图分类号: R512.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)04-0251-03

Study on Histopathology in Hepatitis B Virus Carrier Mothers' Placentas LIU Ying-lin¹, KUANG Jian-quan¹, ZHANG Rui¹, LI Hai-gang², CHEN Yun², LIU Xin-zhi¹. (1. Department of Obstetric and Gynecology, 2. Department of Pathology, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract 【Objective】To investigate the relationship between the histopathological changes of placentas in HBV carrier mothers and fetal infection, and the mechanism of the fetal infecting HBV. 【Methods】To detect gross pathological changes in 160 cases placentas of mothers in term pregnancy after labour and measure their size, weight and the length of umbilical cords. They were divided into 3 groups: 30 cases in fetal infection group, 80 cases in controlled group which HBV markers were negative in carrier mothers' neonates, 50 cases of normal group which HBV markers were negative in mothers' blood. Histopathological changes were detected in 61 cases placentas of HBV carrier mothers in detail under microscopy. Among them, they were divided into fetal infection group (28 cases) and controlled group (33 cases). Fetal infection of HBV was diagnosed by detecting HBV DNA/HBsAg in peripheral blood of fetuses with PCR and ELISA. 【Results】①The mean value of placental volume in fetal infection group were $(638 \pm 179) \text{ cm}^3$, which was significantly smaller than that in controlled group $(713 \pm 238) \text{ cm}^3$. And the placental volume in controlled group was also smaller than that in normal group $(723 \pm 213) \text{ cm}^3$, $P < 0.01$. But the thickness, weight of placentas and cord length were not significantly different among these groups. ②By the gross examination there were several pathological change in the placentas: massive perivillous fibrin deposition, placental infarct, marginal hematoma, calcification, thrombosis in stem villus, yellowish membrane. But there was no different among the groups. ③Histopathological changes: The incidences of fibrinoid necrosis and chorionic hyperemia in fetal infection group were 29% and 50% respectively which were higher than those in control group(9%, 15%). The detecting rate of Hofbauer cell in fetal infection group, which was 46%, was significantly lower than that in control group(79%). P value was less than 0.05. 【Conclusions】HBV infecting fetal maybe associated with smaller placental volume. HBV may not cause significant gross pathological change in placentas. Some histopathological change in placental tissue, for example fibrinoid necrosis, chorionic hyperemia and Hofbauer cell decrease, maybe associated with HBV infecting fetal.

Key word: hepatitis B virus; placenta; fetus/pathology

既往的研究已证实胎儿宫内感染乙型肝炎病毒(HBV)与胎盘感染有关^[1,2], 但胎盘感染 HBV 是否会导致特异的病理学改变以及这些改变的意

义, 没有一致的意见^[3~9]。我们通过研究 HBV 携带者母亲胎盘的大体及组织病理学的变化, 及其与胎儿感染的关系, 了解胎儿感染 HBV 的有关机制。

收稿日期: 2002-01-20

基金项目: 广东省卫生厅科研基金资助项目(E002000014)

作者简介: 刘颖琳(1965-), 女, 广东台山人, 博士, 讲师。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1995年1月至1996年2月到我院产科门诊进行产前检查的孕妇1583人次,常规检查乙肝三对(HBsAg/HBsAb, HBeAg/HBeAb, HBcAg/HBcAb)、肝功能三项(天冬氨酸氨基转移酶—AST、丙氨酸氨基转移酶—ALT及AST/ALT),发现HBsAg阳性157人,阳性率9.9%。

1.2 标本的采集及分组

1.2.1 标本的采集 上述孕妇临产后抽取静脉血检测HBV DNA。新生儿出生后抽脐血或24h内抽外周静脉血待检,HBsAg或HBV DNA阳性者诊为胎儿感染(脐血结果阳性者须复查外周静脉血,结果为阳性才能确诊为胎儿宫内感染)。胎盘娩出后测量大小、质量、脐长,马上置于10 mL/L中性福尔马林液中固定,于胎盘中央处取材,包括胎盘全层,常规石蜡包埋,切片(厚5 μm),作HE染色。

1.2.2 胎盘大体检查(共160例) 分3组:证实为胎儿感染者为胎儿感染组(30例);HBsAg阳性孕妇的新生儿脐血或静脉血HBV DNA、HBV标志物均阴性者作为阴性对照组(80例);同期分娩的孕妇静脉血HBV标志物、HBV DNA均阴性者作正常组(50例)。3组孕妇的年龄、孕周、妊娠合并症发生率、胎儿情况等临床资料对比均无显著性差异。

1.2.3 胎盘组织学检查(共61例) 分2组:证实为胎儿感染者为组织学检查的胎儿感染组(28例);HBV携带者孕妇的新生儿脐血或静脉血HBV DNA、HBV标志物均阴性者作为组织学检查的对照组(33例)。2组孕妇的年龄、孕周、妊娠合并症发生率等临床资料无显著性差异。

1.3 检测方法及判定标准

1.3.1 血清学检测 HBV抗原用ELISA法检测,药盒由深圳月亮湾工程有限公司提供,操作按药盒说明书进行;同一份标本HBV DNA分别用PCR和斑点杂交法进行,药盒分别由中山大学第三医院传染科及复旦大学上海医学院源力试剂公司提供,操作按药盒说明书进行。

1.3.2 胎盘的测量及诊断 胎盘的大体测量、病理学的诊断参考唐敏一的方法及标准^[7],大体测量包括测量胎盘的最大长径及与之垂直的最大宽径、最大厚度、脐长、质量,胎盘体积通过胎盘的各径线乘积推算,组织病理学观察在唐敏一的基础上进一

步分级。大体测量、检查及组织病理学观察均由专人负责,双盲。

1.4 资料的统计学处理

包括 t 检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 胎盘大体测量

胎儿感染组胎盘体积(638 ± 179) cm^3 ,小于对照组(713 ± 238) cm^3 ,而对照组的胎盘平均体积也小于正常组(723 ± 213) cm^3 , P 均 < 0.01 ,差异均有显著性;3组胎盘平均厚度均为(2 ± 0.5) cm;3组胎盘平均质量分别为(559 ± 120) g、(593 ± 101) g及(571 ± 103) g,三组间比较 P 均大于0.1;3组平均脐长分别为(51 ± 11) cm、(50 ± 10) cm及(48 ± 9) cm,组间比较差异没有显著性意义。

2.2 胎盘大体病理学检查

包括绒毛周围纤维素沉积、胎盘小灶梗死、胎盘边缘血肿、干绒毛动脉血栓形成、胎盘钙化及胎膜黄染等,上述各种胎盘病理学改变在胎儿感染组、对照组及正常组的发生率比较均无显著性差异。

2.3 胎盘组织病理学

2.3.1 绒毛及绒毛间隙的病理学 ①胎盘光镜下观察,各种类型的组织病理学改变中,胎儿感染组胎盘绒毛纤维素样坏死(+++)发生率高于对照组,Hofbauer细胞阳性率低于对照组,绒毛血管(增生或充血+++)发生率高于对照组;②其余的病理学改变,如绒毛间质纤维化、绒毛间纤维素沉积、绒毛水肿的发生率在两组间差异均无显著性;③干绒毛动脉血管硬化率胎儿感染组及对照组分别为 0.22 ± 0.02 、 0.18 ± 0.02 ,差异没有显著性,结果见表1。

2.3.2 胎盘底板的病理学 胎盘底板的组织病理学变化,如Rohr线的厚薄、坏死水肿的程度,以及多形核白细胞、淋巴细胞/颗粒细胞的浸润程度2组差异均无显著性。

3 讨论

3.1 胎盘的大小与HBV胎儿感染

通常认为胎盘的质量由于没有共同的标准,受客观条件(如断脐的时间等)影响较大,其测量价值不大,而胎盘体积则有一定的意义。徐复旦^[4]曾报道妊娠合并肝病孕妇胎盘厚径及体积大于正常组。

表1 胎儿感染组与对照组绒毛组织病理学对比

Table 1 Comparison of chorionic histopathology between fetal infection group and control group $n(\%)$

Histopathological type	Fetal infection Control	
	($n=28$)	($n=33$)
SK	++++	19(68)
	++ ~ +++	27(82)
VSM	+++	9(32)
	+ ~ ++	6(18)
Villous fibrinoid necrosis	+++	21(75)
	+ ~ ++	25(76)
Stromal fibrosis	+++	7(25)
	+ ~ ++	8(24)
Ferivillous fibrin deposition	+++	8(29)
	+ ~ ++	20(71)
Stromal edema	+++	3(9)
	+ ~ ++	20(71)
	+	30(91) ¹⁾
Hofbauer cells	+++	4(14)
	++ ~ +++	4(12)
	± ~ +	18(84)
Villous hyper-vascularity	+++	6(21)
	++ ~ +++	8(24)
	+	15(54)
Villous hyper-vascularity	+++	18(64)
	++ ~ +++	19(58)
	+	10(36)
Villous hyper-vascularity	+++	10(36)
	++ ~ +++	14(42)
	+	14(42)
Villous hyper-vascularity	+++	9(32)
	++ ~ +++	16(48)
	+	19(68)
Villous hyper-vascularity	+++	17(52)
	++ ~ +++	26(79)
	+	15(54)
Villous hyper-vascularity	+++	7(21) ²⁾
	++ ~ +++	15(54)
	+	15(54)
Villous hyper-vascularity	+++	14(50)
	++ ~ +++	5(15)
	+	11(39)
Villous hyper-vascularity	+++	14(50)
	++ ~ +++	5(15)
	+	11(39)
Villous hyper-vascularity	+++	3(11)
	++ ~ +++	3(9) ³⁾
	+	3(9) ³⁾

SK: syncytial knot; VSM: vasculo-syncytial membrane; 1), 2),

3): Compare with fetal infection group, $P < 0.05$

本研究中, 只有胎盘的体积在3组中的差异有显著性, 提示HBV感染, 尤其是胎儿感染可能与胎盘的体积变小有关。

3.2 胎盘大体病理学变化与HBV胎儿感染

关于HBV胎儿感染的机理目前尚未完全阐明。有人报道与胎盘感染有关^[1,2], 但对有关胎盘的病理变化的研究则不多。本研究中各种胎盘的大体病理学改变发生率在3组中差异无显著性, 提示HBV并不会引起特异性的病理学改变。

3.3 胎盘组织病理学的改变与HBV胎儿感染

以往有关肝炎病毒感染的胎盘病理组织学的研究无一致的结论。徐复旦^[4]对妊娠合并肝病的胎盘镜检, 发现合体细胞结节增多及绒毛膜羊膜炎的改变。本研究显示, 与对照组相比, HBV宫内感染组具有绒毛纤维素样坏死灶增多、绒毛血管充血扩张/增生、Hofbauer细胞减少等改变。合体细胞结节 syncytial knot (SK)、血管合体细胞膜 vasculo-syncytial membrane (VSM)、绒毛间质纤维化、绒毛

间纤维素沉积、绒毛水肿及干绒毛动脉血管硬化的病变程度两组差异无显著性。两组均无明显的炎症改变及绒毛成熟障碍的表现。

胎盘屏障的细胞结构自母面到子面包括绒毛合体细胞及其基底膜、绒毛间质细胞以及基质、末梢绒毛血管内皮细胞及基底膜。本研究结果中, 胎儿感染组末梢绒毛血管增生和充血扩张发生率较对照组显著增高, 未排除是由于HBV感染引起的炎性充血, 其结果是绒毛血管内皮细胞基底膜与合体细胞基底膜更接近, 有时绒毛合体细胞结节间的细胞核消失, 胞浆变薄, 镜下所见两层基底膜融为一体, 难以分辨(即形成所谓VSM)^[5], 母子血间的胎盘屏障距离缩至最短, 通透性增加。

Hofbauer细胞是组织巨噬细胞, 可产生白介素-6(IL-6), 具有免疫调节的功能^[7]。本研究发现胎儿感染组Hofbauer细胞的出现率较对照组明显下降, 提示HBV的感染可能消耗了具有防御功能的Hofbauer细胞, 使胎盘屏障的免疫防御功能下降, 导致HBV容易通过。

纤维素样坏死通常认为可能与免疫有关^[1]。Mehrotra^[6]的研究结果提示免疫复合物反应可导致纤维素样坏死。本研究在部分病例的纤维素样坏死病灶中有HBsAg阳性颗粒显色, 其中可见少数坏死退变的细胞影, 因此未排除HBV感染胎盘后, 由于导致抗原抗体免疫复合物反应, 使部分的绒毛发生纤维素样坏死, 胎盘屏障受损, 通透性增加, HBV易通过胎盘屏障感染胎儿。

参考文献:

- [1] 刘颖琳, 邝健全, 刘新质, 等. 乙型肝炎病毒携带者母亲胎盘中HBsAg的表达及意义[J]. 中华围产医学杂志, 1998, 1(2): 116.
- [2] 刘颖琳, 邝健全, 刘新质, 等. HBcAg在乙型肝炎病毒携带者孕妇胎盘中表达及意义[J]. 中山医科大学学报, 2000, 21(1): 43.
- [3] 杨淑青, 彭文伟, 姚集鲁, 等. 胎儿乙型肝炎病毒感染的研究——胎盘组织HBV DNA、HBcAg的检测及其意义[J]. 中山医科大学学报, 1990, 11(2): 23.
- [4] 徐复旦, 钱尚萍. 妊娠合并肝病与胎盘关系的探讨[J]. 实用妇产科与产科杂志, 1990, 6(5): 243.
- [5] 唐敏一. 胎盘病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987. 106~123, 178, 257~263.
- [6] Mehrotra R. Histopathological & immunohistochemical changes in placenta due to acute viral hepatitis during pregnancy[J]. Indian J Med Res 1986; 83: 282.
- [7] 刘伯宁. 胎盘研究的现状[J]. 中华妇产科杂志, 1995, 30(6): 323.

(编辑 黄小延)