

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.04.011

妊娠合并乙型肝炎病毒感染患者血清 DNMT1、TIM-3 与 HBV-DNA 病毒载量和妊娠结局的关系分析 *

李倩睿¹ 唐娟² 张永男² 丁祎² 张觅³ 孙丽洲^{1Δ}

(1 南京医科大学第一附属医院产科 江苏 南京 210000; 2 南京市第二医院妇产科 江苏 南京 210037;

3 南京市第二医院检验科 江苏 南京 210037)

摘要 目的: 探讨妊娠合并乙型肝炎病毒 (HBV) 感染患者血清脱氧核糖核酸甲基转移酶 1 (DNMT1)、T 细胞免疫球蛋白粘蛋白-3 (TIM-3) 与乙型肝炎病毒-脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 病毒载量和妊娠结局的关系。**方法:** 选取 2021 年 1 月~2022 年 1 月南京医科大学第一附属医院收治的 186 例妊娠合并 HBV 感染患者为 HBV 感染组, 根据 HBV-DNA 病毒载量分为阳性组 56 例和阴性组 130 例, 根据妊娠结局分为结局不良组和结局良好组, 另选取同期于南京医科大学第一附属医院进行孕检的 150 名健康孕妇为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 DNMT1、TIM-3 水平。比较 HBV 感染组与对照组、阳性组与阴性组血清 DNMT1、TIM-3 水平。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的影响因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 DNMT1、TIM-3 水平对妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的预测价值。**结果:** 与对照组比较, HBV 感染组血清 DNMT1、TIM-3 水平升高 ($P<0.05$)。与阴性组比较, 阳性组血清 DNMT1、TIM-3 水平升高 ($P<0.05$)。186 例妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良发生率为 55.38% (103/186)。单因素分析显示, 妊娠结局不良与 HBV 感染孕周、HBV-DNA 病毒载量、谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、DNMT1、TIM-3 有关 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, HBV-DNA 病毒载量阳性和 DNMT1 >34.94 ng/mL、TIM-3 >18.96 pg/mL 为妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的独立危险因素 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 DNMT1、TIM-3 水平单独和联合检测预测妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的曲线下面积分别为 0.798、0.791、0.870。**结论:** 妊娠合并 HBV 感染患者血清 DNMT1、TIM-3 水平升高与 HBV-DNA 病毒载量阳性和妊娠结局不良密切相关, 血清 DNMT1、TIM-3 水平联合对妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局预测价值良好。

关键词: 妊娠; 乙型肝炎病毒感染; DNMT1; TIM-3; HBV-DNA; 妊娠结局

中图分类号: R714; R512.62 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)04-656-05

Analysis of the Relationship between Serum DNMT1, TIM-3 and HBV-DNA Viral Load and Pregnancy Outcome in Patients with Pregnancy Combined with Hepatitis B Virus Infection*

LI Qian-rui¹, TANG Juan², ZHANG Yong-nan², DING Yi², ZHANG Mi³, SUN Li-zhou^{1Δ}

(1 Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210000, China;

2 Department of Gynaecology and Obstetrics, Nanjing Second Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210037, China;

3 Department of Clinical Laboratory, Nanjing Second Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210037, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum deoxyribonucleic acid methyltransferase 1 (DNMT1), T cell immunoglobulin mucin-3 (TIM-3) and hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) viral load and pregnancy outcome in patients with pregnancy combined with hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods:** 186 pregnant women with HBV infection who were admitted to The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2021 to January 2022 were selected as HBV infection group, patients were divided into positive group (56 cases) and negative group (130 cases) according to HBV-DNA viral load, patients were divided into poor outcome group and good outcome group according to the pregnancy outcome, another 150 healthy pregnant women who underwent pregnancy tests at The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University during the same period were selected as control group. Serum DNMT1 and TIM-3 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of serum DNMT1 and TIM-3 were compared between HBV infection group and control group, positive group and negative group. The influencing factors of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with HBV infection were analyzed by Univariate and multivariate logistic regression, the predictive value of serum DNMT1 and TIM-3 levels for adverse pregnancy outcomes in pregnant women with HBV infection were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with control group, the levels of serum DNMT1 and TIM-3 in HBV in-

* 基金项目: 2022 年度江苏省妇幼保健科研项目 (F2022010)

作者简介: 李倩睿 (1991-), 女, 本科, 住院医师, 研究方向: 妇产科学, E-mail: liqianrui0913@163.com

Δ 通讯作者: 孙丽洲 (1957-), 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 妇产科学, E-mail: lizhou_sun@163.com

(收稿日期: 2023-07-04 接受日期: 2023-07-26)

fection group were increased ($P<0.05$). Compared with negative group, the levels of serum DNMT1 and TIM-3 in positive group were increased ($P<0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in 186 pregnant women with HBV infection was 55.38 % (103/186). Univariate analysis showed that adverse pregnancy outcomes was related to the gestational age of HBV infection, HBV DNA Viral load, aspartate Transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT), DNMT1, TIM-3 ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, positive HBV-DNA viral load and DNMT1 >34.94 ng/mL and TIM-3 >18.96 pg/mL were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in pregnant women with HBV infection ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that, the area under the curve of serum DNMT1 and TIM-3 levels alone and in combination to predict adverse pregnancy outcomes in pregnant women with HBV infection by detecting was 0.798, 0.791 and 0.870 respectively. **Conclusion:** The increase of serum DNMT1 and TIM-3 levels in pregnant women with HBV infection is closely relate to the positive HBV-DNA viral load and adverse pregnancy outcomes, and combination of serum DNMT1 and TIM-3 levels has a good predictive value for pregnancy outcome in pregnant women with HBV infection.

Key words: Pregnancy; Hepatitis B virus infection; DNMT1; TIM-3; HBV-DNA; Pregnancy outcome

Chinese Library Classification(CLC): R714; R512.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)04-656-05

前言

乙肝病毒(HBV)感染是全球常见的病毒感染性疾病,目前全球 HBV 感染者超过 2.57 亿,我国 HBV 感染者约 7000 万例,已成为全球重要的健康问题之一^[1]。我国是 HBV 感染率高流行区,孕产妇 HBV 感染率约 6.3%,不仅会造成 HBV 母婴传播,还可导致高危妊娠,增加不良妊娠结局风险^[2-3]。研究妊娠合并 HBV 感染患者不良妊娠结局影响因素,对促进妊娠结局改善非常重要。研究表明,脱氧核糖核酸(DNA)甲基化和免疫反应参与 HBV 感染发生发展^[4,5]。DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)是一种甲基转移酶,能通过 DNA 甲基化调控 HBV-DNA 病毒复制^[6]。T 细胞免疫球蛋白粘蛋白-3(TIM-3)是一种免疫负调控因子,能通过激活免疫负调控通路抑制机体免疫功能,进而参与 HBV-DNA 病毒复制调控^[7]。此外,高 HBV-DNA 病毒载量是 HBV 母婴传播和造成不良妊娠结局的最重要危险因素^[8,9]。基于此,本研究拟探讨妊娠合并 HBV 感染患者血清 DNMT1、TIM-3 与 HBV-DNA 病毒载量和妊娠结局的关系,旨在为改善妊娠结局提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月~2022 年 1 月南京医科大学第一附属医院收治的 186 例妊娠合并 HBV 感染患者为 HBV 感染组,年龄范围 22~39 岁,平均(29.32±3.34)岁;孕前体质指数范围 18.02~31.27 kg/m²,平均(21.15±2.84)kg/m²;HBV 感染孕周 2~23 周,平均(16.88±5.02)周。纳入标准:(1)单胎妊娠且胎位正常;(2)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[10]HBV 慢性感染诊断标准;(3)孕妇或家属知情并签署同意书。排除标准:(1)合并生殖系统感染;(2)妊娠前高血压、糖尿病;(3)合并严重心、脑、肾、肺等脏器功能损害;(4)合并恶性肿瘤;(5)入院前已接受抗病毒治疗。另选取于同期我院进行孕检的 150 名健康孕妇为对照组,年龄范围 23~40 岁,平均(29.13±2.92)岁;孕前体质指数范围 18.02~30.26 kg/m²,平均(21.58±2.78)kg/m²;两组年龄、孕前体质指数等一般资料比较具有可比性($P>0.05$)。本研究经南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 HBV 感染组年龄、HBV 感染孕周、孕前体质指数、孕次、产次和总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)等临床资料。

1.2.2 血清 DNMT1、TIM-3 水平检测 采集 HBV 感染组确诊 HBV 感染时以及对照组孕检当日空腹肘静脉血 3 mL,半径 15 cm,3000 r/min 离心 10 min 留取血清,采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自北京伊塔生物科技有限公司)检测血清 DNMT1、TIM-3 水平。

1.2.3 HBV-DNA 病毒载量检测 采集 HBV 感染组孕 24 周时空腹肘静脉血 3 mL,离心留取血清,置于 -80℃ 冰箱保存。取出 HBV-DNA 病毒定量检测试剂盒(试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司),根据待测样本、阴性对照、阳性对照和定量参考品 A~D 数量,按比例取相应反应量的内标、酶混合液、反应液,配置聚合酶链式反应(PCR)-mix 混合液,混匀后离心备用。每个 PCR 反应管加入 5 μL 核酸释放剂,再分别加入 5 μL 待测样品,裂解 10 min 后加入 40 μL PCR-mix 混合液,离心备用。将反应管置于实时荧光定量 PCR 仪(瑞士 Roche 公司,型号:LightCycler® 480 II)中进行检测,反应条件:50℃ 2 min(循环 1 次),94℃ 5min(循环 1 次),94℃ 15 s、57℃ 30 s(循环 45 次),57℃ 30 s。反应结束后根据标准曲线计算 HBV-DNA 病毒载量。以 GAPDH 为内参。引物设计和合成由上海新贝生物科技有限公司完成,HBV-DNA 正向引物 5'-CATCAGGATTCC-TAGGACCCCT-3',反向引物 5'-AGGACAAACGGGCAACAT-AC-3';内参 GAPDH 正向引物 5'-CTGGGCTACACTGAG-CACC-3',反向引物 5'-AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG-3'。根据 HBV-DNA 病毒载量将妊娠合并 HBV 感染患者分为 HBV-DNA 病毒载量阳性组($\geq 1.0 \times 10^3$ IU/mL)56 例和阴性组($< 1.0 \times 10^3$ IU/mL)130 例。

1.3 不良妊娠结局分组

统计妊娠合并 HBV 感染患者妊娠期高血压^[11]、妊娠期糖尿病^[12]、胎膜早破^[13]、产后出血、羊水量异常、胎盘早剥、早产、剖宫产、低体重儿/巨大儿、生长受限、新生儿窒息等不良妊娠结局发生情况^[14]。根据是否发生不良妊娠结局分为结局不良组和结局良好组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 28.0 软件分析数据。计数资料以频数 / 百分比表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 t 或 U 检验。采用多因素 Logistic 回归分析妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DNMT1、TIM-3 水平对妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 HBV 感染组与对照组血清 DNMT1、TIM-3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum DNMT1 and TIM-3 levels between HBV infection group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	DNMT1(ng/mL)	TIM-3(pg/mL)
HBV infection group	186	35.27 $\pm$ 5.84	19.21 $\pm$ 4.60
Control group	150	20.10 $\pm$ 5.00	10.89 $\pm$ 2.27
t	-	25.220	20.249
P	-	<0.001	<0.001

2.2 不同 HBV-DNA 病毒载量妊娠合并 HBV 感染患者血清 DNMT1、TIM-3 水平比较

2 结果

2.1 HBV 感染组与对照组血清 DNMT1、TIM-3 水平比较

HBV 感染组血清 DNMT1、TIM-3 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

阳性组血清 DNMT1、TIM-3 水平高于阴性组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 HBV-DNA 病毒载量妊娠合并 HBV 感染患者血清 DNMT1、TIM-3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum DNMT1 and TIM-3 levels in pregnant women with HBV infection and different HBV-DNA viral load($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	DNMT1(ng/mL)	TIM-3(pg/mL)
Positive group	56	38.96 $\pm$ 5.59	22.01 $\pm$ 3.82
Negative group	130	33.68 $\pm$ 5.22	18.00 $\pm$ 4.39
t	-	6.194	5.934
P	-	<0.001	<0.001

2.3 妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的单因素分析

186 例妊娠合并 HBV 感染患者,有 103 例发生妊娠结局不良,其中妊娠期高血压 3 例、妊娠期糖尿病 30 例、胎膜早破 63 例、产后出血 4 例、羊水量异常 2 例、胎盘早剥 2 例、早产 17 例、剖宫产 74 例、低体重儿 / 巨大儿 8 例、生长受限 1 例、新生儿窒息 5 例,妊娠结局不良发生率为 55.38%(103/186)。单因素分析显示,妊娠结局不良与 HBV 感染孕周、HBV-DNA 病毒载量、AST、ALT、DNMT1、TIM-3 有关($P < 0.05$),与患者年龄、孕前体质指数、孕次、产次和 TBIL 无关($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的多因素 Logistic 回归分析

以表 3 单因素分析有差异的因素为自变量:HBV-DNA 病毒载量(阳性 / 阴性 = 1/0)及 HBV 感染孕周(> 16.97 周 = 1, ≤ 16.97 周 = 0)、AST (> 109.61 U/L = 1, ≤ 109.61 U/L = 0)、ALT (> 65.51 U/L = 1, ≤ 65.51 U/L = 0)、DNMT1 (> 34.94 ng/mL = 1, ≤ 34.94 ng/mL = 0)、TIM-3 (> 18.96 pg/mL = 1, ≤ 18.96 pg/mL = 0),妊娠结局不良(是 / 否 = 1/0)为因变量。多因素 Logistic 回归分析显示,HBV-DNA 病毒载量阳性和 DNMT1 > 34.94 ng/mL、TIM-3 > 18.96 pg/mL 为妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 DNMT1、TIM-3 水平对妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 DNMT1、TIM-3 水平单独和联合检测预测妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.798、0.791、0.870。见表 5 和图 1。

3 讨论

HBV 慢性感染是指 HBV-DNA 和 / 或乙型肝炎病毒表面抗原阳性 > 6 个月,妊娠合并 HBV 感染可引起母体内部复杂变化,如肝功能负荷增加、免疫力下降、母体激素等改变,影响母体营养利用、卵母细胞质量、胎盘功能成熟、阻碍胚胎 / 胎儿血供,进而影响胎儿生长发育并增加妊娠期高血压 / 糖尿病、胎膜早破、产后出血、低体重儿 / 巨大儿、早产等不良妊娠结局风险^[15]。尽管目前针对抗病毒疗法的规范使用降低了妊娠合并 HBV 感染患者 HBV-DNA 病毒载量,但仍有部分低 HBV-DNA 病毒载量患者发生不良妊娠结局^[16,17]。这提示还存在其他影响妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局的因素。研究妊娠合并 HBV 感染患者不良妊娠结局的影响因素,对指导临床制定预防措施和促进妊娠结局改善具有重要意义。

DNA 甲基化是 DNA 化学修饰的形式之一,可在不改变 DNA 序列前提下改变遗传表现,其主要目的是沉默特定基因,在 HBV 感染过程中可激活 DNA 甲基化抑制 HBV-DNA 病毒复制,从而抑制 HBV 感染进程^[18]。DNMT1 是一种 DNA 甲基化写入蛋白,能通过将胞嘧啶转化为 5-甲基胞嘧啶,以维持胞

表 3 妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的单因素分析

Table 3 Univariate the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with HBV infection

Factor	Adverse outcome group (n=103)	Good outcome group (n=83)	$\chi^2/t/Z$	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	29.45 $\pm$ 3.26	29.16 $\pm$ 3.44	0.588	0.557
Pre pregnancy body mass index(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.11 $\pm$ 2.92	21.19 $\pm$ 2.75	-0.191	0.849
The gestational age of HBV infection(week, $\bar{x} \pm s$)	16.16 $\pm$ 5.31	17.78 $\pm$ 4.47	-2.217	0.028
Gravidity[n(%)]				
0	85(82.52)	65(78.31)	0.522	0.470
≥ 1	18(17.48)	18(21.69)		
Parity[n(%)]				
Primipara	70(67.96)	54(65.06)	0.174	0.677
Multiparous woman	33(32.04)	29(34.94)		
HBV-DNA viral load[n(%)]				
Positive	42(40.78)	14(16.87)	12.486	<0.001
Negative	61(59.22)	69(83.13)		
TBIL[μ mol/L, M(P_{25}, P_{75})]	21.49(19.31, 24.10)	20.92(17.27, 22.89)	1.895	0.058
AST[U/L, M(P_{25}, P_{75})]	112.19(105.88, 120.69)	107.02(101.03, 112.84)	3.402	0.001
ALT[U/L, M(P_{25}, P_{75})]	66.69(60.79, 72.31)	64.33(57.33, 70.36)	2.159	0.031
DNMT1(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	37.97 $\pm$ 5.22	31.91 $\pm$ 4.75	8.191	<0.001
TIM-3(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	21.31 $\pm$ 3.62	16.61 $\pm$ 4.38	8.013	<0.001

表 4 妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with HBV infection

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Positive HBV-DNA viral load	1.136	0.364	9.760	0.002	3.115	1.527~6.355
DNMT1 > 34.94 ng/mL	0.226	0.046	24.520	<0.001	1.253	1.146~1.370
TIM-3 > 18.96 pg/mL	0.229	0.053	18.788	<0.001	1.257	1.134~1.394

表 5 血清 DNMT1、TIM-3 水平对妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的预测价值

Table 5 The predictive value of serum DNMT1 and TIM-3 levels for adverse pregnancy outcomes in pregnant women with HBV infection

Index	AUC	95%CI	Cutoff value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Jordan index
DNMT1	0.798	0.733~0.853	33.25 ng/mL	76.70	67.47	0.442
TIM-3	0.791	0.725~0.847	15.41 pg/mL	98.06	43.37	0.414
Combination	0.870	0.813~0.915	-	91.26	68.67	0.599

嘧啶 - 磷酸 - 鸟嘌呤岛的 DNA 甲基化模式,对维持 DNA 正常甲基化至关重要^[19]。既往多项研究显示,HBV 感染后乙肝病毒 X 蛋白(HBX)能上调 DNMT1 表达,能通过引起 HBV-DNA 甲基化特别是 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)的甲基化,抑制 HBV-DNA 病毒复制和表达,在 HBV 感染组织中亦可检测到 HBV-DNA 高甲基化,因此 DNMT1 被认为是 HBV-DNA 病毒复制的负向调控因子^[20,21]。但近年研究发现,DNMT1 介导的 DNA 甲基化不仅能抑制 HBV-DNA 病毒复制,还能通过甲基

化 HBV-DNA 病毒抑制基因,进而促进 HBV-DNA 病毒复制,而敲除 DNMT1 可导致 HBV-DNA 病毒复制能力严重受限^[22]。已有学者指出^[23],血清 DNMT1 水平升高与 HBV 感染患者疾病进展呈正相关。但关于其与妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局的关系尚未可知。本研究结果显示,妊娠合并 HBV 感染患者血清 DNMT1 水平升高,随着 HBV-DNA 病毒载量阳性组进一步升高,DNMT1 > 34.94 ng/mL 是妊娠结局不良的独立危险因素,说明血清 DNMT1 水平升高参与妊娠合并 HBV 感染发展,

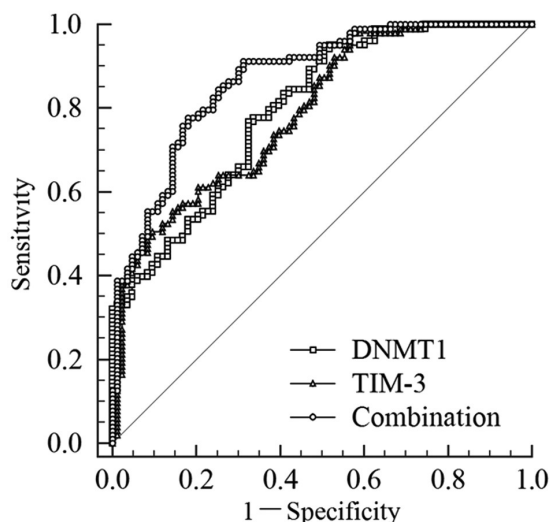


图1 血清 DNMT1、TIM-3 水平预测妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum DNMT1 and TIM-3 levels for adverse pregnancy outcomes in pregnant women with HBV infection

并能增加患者妊娠结局不良风险。其机制可能是 HBV 感染后 HBX 上调了 DNMT1 表达导致妊娠合并 HBV 感染患者血清 DNMT1 水平升高,而 DNMT1 水平升高又能通过甲基化 HBX 阴性的 HBV cccDNA,使具有更强复制能力的 HBX 阳性 HBV cccDNA 激活,促进 HBV-DNA 病毒持续复制,导致妊娠结局不良^[21]。

免疫反应在 HBV 感染中发挥至关重要的作用,HBV 感染过程中能诱发机体免疫功能紊乱,阻碍或抑制免疫系统对 HBV-DNA 病毒的清除,导致 HBV-DNA 病毒持续复制^[24]。TIM-3 是一种表达于 T 细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、巨噬细胞等各种免疫细胞表面的糖蛋白,最初研究发现 TIM-3 主要于辅助性 T 细胞中表达,能通过增加细胞内钙离子流量诱导辅助性 T 细胞死亡而导致免疫降低,近年研究发现 TIM-3 也表达于其他免疫细胞,能通过多种途径抑制免疫细胞信号传导,抑制其介导的免疫作用^[25]。研究报道,敲除或抑制 TIM-3 表达,能促进 T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞信号传导,抑制 HBV-DNA 病毒复制^[26,27]。但关于血清 TIM-3 与妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局的关系尚未可知。研究结果显示,妊娠合并 HBV 感染患者血清 TIM-3 水平升高,随着 HBV-DNA 病毒载量阳性组进一步升高,TIM-3>18.96 pg/mL 是妊娠结局不良的独立危险因素,说明血清 TIM-3 水平升高参与妊娠合并 HBV 感染发展,并能增加患者妊娠结局不良风险。其机制可能是 TIM-3 表达上调能抑制免疫细胞信号传导,减轻机体免疫功能对 HBV-DNA 病毒的清除作用,进而促进 HBV-DNA 病毒持续复制,导致妊娠结局不良风险增加。

基于血清 DNMT1、TIM-3 水平对妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局的影响,本研究进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 DNMT1、TIM-3 水平为 33.25 ng/mL、15.41 pg/mL 时,预测妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的 AUC 为 0.798、0.791,血清 DNMT1、TIM-3 水平联合预测的 AUC 为 0.870。这说明检测血清 DNMT1、TIM-3 水平可能有助于妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局预测,二者联合检测能提升预测价值,更好的指导临床

进行预防,改善其妊娠结局。

综上所述,妊娠合并 HBV 感染患者血清 DNMT1、TIM-3 水平升高,并随着 HBV-DNA 病毒载量阳性升高,是妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局不良的独立危险因素,血清 DNMT1、TIM-3 水平联合检测预测妊娠合并 HBV 感染患者妊娠结局的价值较高。

参考文献(References)

- [1] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020 年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(2):137-149.
- [2] 中国肝炎防治基金会,中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2021 年)[J].中华传染病杂志,2021,39(3):139-144.
- [3] 张雪,于莹,陈正超,等.北京市孕产妇乙型肝炎病毒感染的流行病学特点及妊娠结局分析[J].中国妇幼保健研究,2022,33(12):75-79.
- [4] Zhang D, Guo S, Schrodi SJ. Mechanisms of DNA methylation in virus-host interaction in hepatitis B infection: pathogenesis and oncogenic properties[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9858.
- [5] Iannaccone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(1): 19-32.
- [6] Guan H, Zhu N, Tang G, et al. DNA methyltransferase 1 knockdown reverses PTEN and VDR by mediating demethylation of promoter and protects against renal injuries in hepatitis B virus-associated glomerulonephritis[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 98.
- [7] Liu Y, Gao LF, Liang XH, et al. Role of Tim-3 in hepatitis B virus infection: An overview [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (7): 2294-2303.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会.乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020)[J].临床肝胆病杂志,2020,36(7):1474-1481.
- [9] 付朝霞.妊娠期慢性乙型肝炎患者病毒载量与产后肝炎发生及新生儿感染情况分析[J].中国计划生育学杂志,2022,30(9):2129-2132.
- [10] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.
- [11] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J].中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238.
- [12] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组.妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J].中华妇产科杂志,2014,49(8):561-569.
- [13] 中华医学会妇产科学分会产科学组.胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J].中国实用乡村医生杂志,2016,23(6):33-37.
- [14] 李秀. HBV 感染对妊娠的影响及不良妊娠结局的相关因素分析[D].湖北:华中科技大学,2018.
- [15] 何煜峰,祁红英,韩彦渊,等.慢性乙型肝炎病毒感染对妊娠期糖尿病及妊娠结局的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(16):3179-3182.
- [16] 中华医学会感染病学分会, GRADE 中国中心.中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南(2019 年版)[J].中华传染病杂志,2019,37(7):388-396.

(下转第 728 页)

- [19] 种王斌,朱金祥,刘佳. 贝伐珠单抗联合奥沙利铂+卡培他滨化疗治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性 [J]. 癌症进展, 2022, 20(6): 624-626, 635.
- [20] 张洋,杨帆,王景景. 沙利度胺联合XELOX方案化疗治疗转移性结直肠癌的疗效及对生存率的影响 [J]. 癌症进展, 2022, 20(7): 727-730.
- [21] Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 303-313.
- [22] Liu GY, Li WZ, Wang DS, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Plus Best Supportive Care vs Best Supportive Care Alone on Progression-Free Survival Among Patients With Newly Diagnosed Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Who Had Received Induction Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4): 553-561.
- [23] 方菲,原浩,韦燕. 替吉奥和卡培他滨在一线化疗获益的转移性鼻咽癌患者中维持治疗疗效比较 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(1): 62-65.
- [24] Yang Y, Zhou T, Chen X, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of Camrelizumab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma (CAPTAIN study) [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(12): e003790.
- [25] 魏雪玲,兰美,彭新皓,等. 鼻咽癌患者免疫功能状态与EBV DNA的相关性及对预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(6): 600-606.
- [26] 刘英香,王丽辉,李晓惠,等. 鼻咽癌组织COX-2、SDHB、HSP90 β 表达与临床病理特征及预后的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10): 1921-1925.
- [27] 罗详冲,李高峰. PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗在晚期恶性肿瘤中的应用进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(6): 672-679.

(上接第 660 页)

- [17] Cheung KW, Wang W, So PL, et al. Relationship between viral load and pregnancy outcomes among hepatitis B carriers [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(4): 630-633.
- [18] Zhang C, Dai D, Zhang W, et al. Role of m6A RNA methylation in the development of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(11): 2039-2050.
- [19] 王晨晨,张凡丽,陈佩琪,等. 哺乳动物DNA甲基转移酶DNMT1和DNMT3结构与功能的研究进展[J]. 生物技术通报, 2022, 38(7): 31-39.
- [20] Kostyushev DS, Zueva AP, Brezgin SA, et al. Overexpression of DNA-methyltransferases in persistency of cccDNA pool in chronic hepatitis B[J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(11): 21-26.
- [21] 陈娟,黄爱龙. HBV cccDNA转录调控机制与抗HBV治疗前景[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1192-1196.
- [22] Lee H, Jeong H, Lee SY, et al. Hepatitis B virus X protein stimulates virus replication via DNA methylation of the C-1619 in covalently closed circular DNA[J]. *Mol Cells*, 2019, 42(1): 67-78.
- [23] 向焰,向婷,张正娟,等. HBV感染者血清M-CSF、DNMT1和PD-1水平与疾病进展的相关性 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(16): 1980-1983.
- [24] Tu T, Douglas MW. Hepatitis B Virus Infection: From Diagnostics to Treatments[J]. *Viruses*, 2020, 12(12): 1366.
- [25] Chen L, Yu X, Lü C, et al. Increase in Serum Soluble Tim-3 Level Is Related to the Progression of Diseases After Hepatitis Virus Infection [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9(1): 880909.
- [26] Xu Y, Wang Z, Du X, et al. Tim-3 blockade promotes iNKT cell function to inhibit HBV replication [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(6): 3192-3201.
- [27] Yu L, Liu X, Wang X, et al. TIGIT+ TIM-3+ NK cells are correlated with NK cell exhaustion and disease progression in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1942673.