

乙肝孕妇介入性产前诊断的现状分析

熊盈 饶腾子 王萍 魏然* 潘小英 朱娟

(广东省妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 了解目前乙肝孕妇行介入性产前诊断的一般情况。**方法** 回顾性分析 2017 年 7 月至 2018 年 6 月期间来广东省妇幼保健院产前诊断科进行介入性产前诊断或宫内治疗的乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的孕妇资料,总结分析年龄、穿刺孕周、胎数、手术类型、穿刺指征、HBsAg、HBeAg、乙肝病毒 DNA 定量、是否经过胎盘、穿刺次数、是否胎心下降和产前诊断结果等信息。**结果** 1 年内进行产前诊断的孕妇共 9251 例,总 760 例孕妇(8.22%)纳入,其中绒毛吸取术 108 例(14.21%),羊膜腔穿刺术 495 例(65.13%),脐静脉穿刺术 157 例(20.66%),宫内治疗 23 例(同时行产前诊断)。HBsAg 阳性合并 HBeAg 阳性孕妇共 185 例(24.34%),HBsAg 阳性合并 HBeAg 阴性的孕妇共 480 例(63.16%),HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的孕妇中分别有 128 例(75.74%)和 7 例(1.76%)外周血乙肝病毒定量大于 10^6 IU/ml。总共检出 123 例(16.18%)异常产前诊断结果。**结论** 乙肝孕妇在行介入性产前诊断孕妇中的比例与人群中的携带率相符,为降低母胎传播风险,乙肝孕妇行介入性产前诊断前应完善 HBeAg 及病毒定量检测,充分了解穿刺的宫内感染风险后再行检查。

【关键词】 乙肝病毒;介入性产前诊断

【中图分类号】 R714.251 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective Discuss the general situation of invasive prenatal diagnosis of pregnant women with hepatitis B. **Method** We retrospectively analyzed the informations of pregnant women with hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive for invasive prenatal diagnosis or intrauterine treatment in the Prenatal Diagnosis Department of Guangdong Women and Children's Hospital from July 2017 to June 2018, including age, puncture pregnancy week, number of fetuses, type of surgery, indications for puncture, HBsAg, HBeAg, HBV DNA quantification, whether through the the placenta, number of punctures, whether fetal heart rate dropping, and the outcome of prenatal diagnosis. **Results** A total of 9251 pregnant women undergoing prenatal diagnosis within this year. A total of 760 pregnant women (8.22%) were included, in which 108 cases undergoing chorionic villi sampling (14.21%), 485 cases for amniocentesis (63.81%), 144 cases for percutaneous umbilical blood sampling (18.94%) and 23 cases for intrauterine treatment. There were a total of 185 (24.34%) pregnant women with HBsAg-positive and HBeAg-positive, 480 (63.16%) with HBsAg-positive and HBeAg-negative pregnant women. 128 (75.74%) with HBeAg(+) and 7(1.76%) with HBeAg(-) pregnant women had a quantitative amount of hepatitis B virus of 10^6 IU/ml. A total of 123 (16.18%) abnormal prenatal diagnosis results were detected. **Conclusions** The proportion of pregnant women with hepatitis B in invasive prenatal diagnosis is consistent with the infection rate in the population. HBeAg and virus quantitative testing should be completed before invasive prenatal diagnosis of hepatitis B pregnant women, and the risk of intrauterine infection of puncture should be fully understood before testing.

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2018.03.001

* 通讯作者:魏然, E-mail:zyxiongying@163.com

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2018260)

【Key words】 hepatitis B virus;invasive prenatal diagnosis

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)简称乙肝病毒,是病毒性肝炎中危害最重、最广的传染性疾病,与肝硬化、肝癌等关系密切,居全球致死原因第 10 位。血液传播、母婴垂直传播及性传播是乙肝病毒最常见的传播方式,其中母婴垂直传播是最主要的。

介入性产前诊断是指通过有创的穿刺技术获取胎儿成分(如绒毛、羊水、脐带血等)来进行胎儿宫内诊断一些先天性疾病的方法。随着二胎政策的全面开放,高龄孕妇越来越多,需要行介入性穿刺进行产前诊断的乙肝孕妇也越来越多,由于介入性穿刺技术的局限性,目前关于乙肝孕妇行介入性产前诊断的报道仍较少。我们回顾性总结了近 1 年来本院行介入性产前穿刺的乙肝孕妇资料,对其一般情况进行现状分析。

1 资料和方法

1.1 基本资料 2017 年 7 月至 2018 年 6 月期间来广东省妇幼保健院产前诊断科进行介入性产前诊断或宫内治疗的乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的孕妇,孕妇来源包括广州市及广东省各地转诊病人。

1.2 纳入标准 有介入性产前诊断或宫内治疗指征的孕妇,包括:高龄、唐筛高风险、双方同型地中海贫血、外周血无创产前基因筛查异常、胎儿超声结构异常、夫妇双方一方染色体异常、罕见遗传病家族史、PGD 术后妊娠等;孕妇外周血 HBsAg 阳性,伴或不伴 HBeAg 阳性。介入性穿刺前明确告知手术相关的流产、感染、胎死宫内等风险,并告知穿刺有可能增加胎儿宫内感染乙肝的风险,孕妇充分知情并签署知情同意后书后进行操作。

1.3 资料搜集 孕妇的年龄、穿刺孕周、胎数、手术类型、穿刺指征、HBsAg、HBeAg、乙肝病毒 DNA 定量、羊膜腔穿刺是否经过胎盘、穿刺次数、脐静脉穿刺是否胎心下降、产前诊断结果。

2 结果

2.1 基本情况 2017 年 7 月至 2018 年 6 月来我科进行介入性产前诊断的孕妇共 9251 例,

其中符合纳入标准的孕妇共 760 例(8.22%),穿刺的平均年龄(30.54±5.62)岁,绒毛吸取术的平均孕周为(12.66±0.73)周,总计 108 例(14.21%);羊膜腔穿刺术平均孕周为(19.60±2.49)周,总计

495 例(65.13%);脐静脉穿刺术的平均孕周为(29.11±3.02)周,总计 157 例(20.66%),详见表 1。宫内治疗的平均孕周(24.70±4.78)周,均在介入性产前诊断结果提示阴性后进行,包括选择性双胎之一射频消融减胎术、多胎减胎术、羊水减量术、体腔—羊膜腔引流术,总计 23 例。

表 1 手术类型汇总

手术类型	单胎 [例(%)]	双胎/多胎 [例(%)]	合计 [例(%)]
绒毛吸取术	105(13.81)	3(0.39)	108(14.21)
羊膜腔穿刺术	481(63.29)	14(1.84)	495(65.13)
脐静脉穿刺术	154(20.26)	3(0.39)	157(20.66)

105 例单胎绒毛吸取术均一次穿刺成功,481 例单胎羊膜腔穿刺术中,由于子宫收缩或胎体运动阻挡,有 4 例(0.83%)存在二次穿刺,45 例(9.36%)无法避开胎盘穿过胎盘进针。154 例脐静脉穿刺中存在 5 例(3.25%)二次穿刺,5 例(3.25%)出现一过性胎心下降。

HBsAg 阳性合并 HBeAg 阳性孕妇共 185 例(24.34%),HBsAg 阳性合并 HBeAg 阴性的孕妇共 480 例(63.16%),剩余 95 例 HBsAg 阳性但未行 HBeAg 检测,共 567 例孕妇进行了外周血乙肝病毒 DNA 定量检测,对乙肝相关抗原和乙肝病毒定量信息完整的孕妇进行统计分析,发现 HBeAg 阳性的孕妇中外周血乙肝病毒 DNA 值显著增高,详见表 2。

表 2 HBeAg 及乙肝病毒 DNA 定量汇总

	<10 ⁶ IU/ml[例(%)]	≥10 ⁶ IU/ml[例(%)]
HBeAg(+)	41(24.26)	128(75.74)
HBeAg(-)	391(98.24)	7(1.76)
P	<0.01	<0.01

因单纯高龄或高龄合并其他异常行介入性产前诊断者共 72 例(9.47%),共检出 3 例(4.16%)染色体异常;因唐氏综合征筛查高风险或唐氏综合征筛查高风险合并其他异常者共 174 例(22.89%),共检出染色体异常者 14 例(8.04%);因双方地中海贫血检查者共 194 例,其中 α 地贫 144 例,检出重型 α 地贫 32 例(22.22%),中间型 α 地贫 9 例(6.25%),双方 β 地贫 50 例,检出中重型 β 地贫 12 例(24.0%);

因胎儿产前超声检查异常检查者共 212 例,共检出染色体异常者 20 例,*FGFR3* 基因阳性者 1 例,共占 9.91%;因无创产前基因筛查阳性检查者共 52 例,共检出 26(50%)例染色体异常;因其他指征(包括

PGD 术后、复杂性双胎异常、夫妇一方染色体异常、罕见病、不良生育史)共 56 例,检出染色体异常者 4 例,耳聋基因纯合突变 2 例,共占 10.71%。详见表 3。

表 3 介入性产前诊断指征及产前诊断结果汇总

产前诊断指征		产前诊断异常结果
高龄(72 例)	高龄(58 例)	1 例 13 三体
	高龄合并其他异常(14 例)	1 例 mos45,X{9]/46,XY[7]
唐筛高风险(174 例)	唐筛异常(103 例) 唐筛异常合并其他异常(71 例)	1 例 8q24.3(142,497,848-143,560,287)x3
		5 例 21 三体
		1 例 18 三体
		1 例 47,XXY
		1 例 12p13.33(1,098,784-1,595,451)x1
		1 例 10q11.22q21.2(46,210,750-62,823,073)×2 hmz
		1 例 4p15.31p15.2(20,751,892-22,344,261)x3
		1 例 5q35.3(177,054,337-177,569,066)x1
		1 例 4q31.3q32.2(151,119,075-162,436,811)×2 hmz
		1 例 7q22.3q31.32(106,593,607-122,471,939)×2 hmz
地中海贫血(194 例)	α 地中海贫血(包括合并高龄及唐筛异常)(144 例)	1 例 Xq11.2q12(64,276,989-65,390,323)x3
		32 例重型 9 例中间型 54 例轻型
产前超声异常(212 例)	β 地中海贫血(包括合并高龄唐筛异常)(50 例) 软指标异常(49 例)	12 例中重型地中海贫血
		3 例 21-三体
		1 例 18-三体
		1 例 11p15.5(230,680-723,853)x1
		11p15.5p14.3(724,766-25,654,935)x3
		1 例 2q12.3(108,019,521-108,874,641)x1
		1 例 2q22.2q22.3(143,208,691-147,030,229)x1
		1 例 16q21q22.1(65,910,357-67,040,777)x4
		1 例 FGFR3(+)
		1 例 2q12.3q13(109,143,782-110,442,979)x3
		1 例 7q11.23q21.11(77,143,563-80,167,536)x1
		——
		——
		——
		1 例 7q35(145,824,328-146,016,104)x1
		1 例 17p12(14,073,535-15,413,862)x3
		1 例 20p12.3(7,113,440-8,595,304)x3
		1 例 16p11.2(29,428,531-30,344,958)x1
		2 例 45,X
		1 例 18-三体
		——
无创产前基因筛查结果异常(52 例)		2 例 18-三体
		1 例 2p21(42,463,332-44,138,487)x3
		16 例 21-三体
		2 例 18-三体
		5 例 XYY
		2 例 XXY
		1 例 22-三体嵌合
		——
		2 例双胎之一 18 三体
		1 例 18 三体
其他(58 例)	PGD(6 例) 复杂性双胎异常(22 例) 夫妇一方染色体异常(15 例)	1 例 8p23.1p21.3(8,117,564-20,323,649)×2 hmz
		17p13.2p12(3,747,374-13,802,502)×2 hmz
		20p12.1q11.23(17,489,412-36,87
	不良孕产史(13 例) 罕见病(4 例)	——
		2 例耳聋基因纯合突变
		——
		——

3 讨论

乙肝病毒广泛流行于世界各地,据报道,全世界的乙肝病毒携带者约4亿人,每年约有600万人死于与乙肝相关的疾病。我国是乙肝病毒高流行和高发病区域之一,约有1.2亿HBV携带者,其中约50%来源于母胎垂直传播。据报道,目前我国生育期妇女乙肝病毒感染比率高达8.16%^[1]。在我们的研究中,行介入性产前诊断的孕妇中乙肝病毒携带者占8.22%,与人群中携带率基本相符。

母婴垂直传播的主要途径是宫内感染、产时接触感染及产后感染。以往研究表明,产时接触母亲含HBV的血液、羊水、阴道分泌物等是垂直传播的主要方式^[2]。若不经规范预防,HBsAg阳性孕妇的母胎传播率约15%,而HBsAg和HBeAg均阳性的孕妇发生母胎传播的概率高达90%^[3]。即使通过出生后规范的乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白进行免疫预防,HBsAg阳性孕妇的母胎传播率下降至约1.5%,但HBsAg和HBeAg均阳性的孕妇的母胎传播率仍有约10%^[3]。我们的研究发现,行介入性产前诊断或宫内治疗的孕妇中HBsAg阳性合并HBeAg阳性孕妇占24.34%,这部分人群属于母胎垂直传播的高危人群,介入性宫腔内操作可能会增加母胎垂直传播的风险,因此对于这部分人群进行产前诊断的指征把握尤其重要,如无其他可选择替代手段,应向孕妇及家属交代清楚穿刺的宫内感染风险。

已有文献证实孕妇的乙肝病毒负荷量与母胎垂直传播率直线相关。2014年Wei Yi等^[4]的研究表明,当HBsAg阳性的孕妇乙肝病毒定量大于 $>10^7$ copies/ml时,孕期行羊膜腔穿刺术会明显增加母胎传播风险;2015年美国母胎医学会及加拿大妇产科医师协会均建议当孕妇乙肝病毒量 $>10^6$ copies/ml时应考虑孕期抗病毒治疗^[5,6]。我们发现,75.74%的HBeAg阳性孕妇和1.76%HBeAg阴性孕妇的乙肝病毒DNA定量超过 10^6 IU/ml。对于这部分人群,尤其是HBeAg阳性

的人群,介入性穿刺前建议进行乙肝病毒定量检测非常重要,一方面有利于穿刺风险的评估,另一方面也可有利于尽早进行产前干预降低母胎传播风险。

在我们的研究中,760例乙肝孕妇均有明确的产前诊断指征,与普通孕妇的穿刺指征并无明显不同,总检出异常产前诊断结果123例(16.18%)。但由于本研究仅为现状的描述性分析,并未对其与普通孕妇的产前诊断结果进行比较。另外,本研究中有45例羊膜腔穿刺术是经过胎盘进行,以往有研究表明是否经过胎盘与羊水中乙肝病毒定量无明显关系^[7],但对于孕妇外周血不同的病毒定量是否产生影响仍不明确。在后续的研究中,我们将进一步探讨介入性产前诊断中影响宫内母胎传播的高危因素及降低风险的干预措施。

参考文献

- [1] 罗舒文. 妊娠合并乙肝病毒感染[D]. 重庆:重庆医科大学, 2014:1-27.
- [2] 石理兰,张琳,赵桂珍. 妊娠合并乙肝病毒感染的流行病学研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 2: 58-60.
- [3] Gagnon A, Davies G, Wilson RD. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections[J]. J Obstet Gynaecol Canada, 2014, 36(7): 648-653.
- [4] Yi W, Pan CQ, Hao J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers[J]. Journal of Hepatology, 2014(60): 523-529.
- [5] Dionne-Odom J, Tita ATN, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(1): 6-14.
- [6] Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Canada, 2017, 39(3): 181-190.
- [7] 汪雪雁,李运星,席娜,等. 乙肝病毒携带者羊水穿刺后羊水中HBV-DNA拷贝数分析[J]. 四川医学, 2014, 1: 7-9.

(收稿日期:2018-08-10)

编辑:宋文颖