

昆明地区孕妇乙型肝炎病毒携带与妊娠结局的关系

孙永虎 易晓云 马润玫* 陈卓 杨明晖 肖连栋 宋蕾 孙倩 李毅
(昆明医科大学第一附属医院妇产科,云南 昆明 650032)

【摘要】 目的 调查昆明地区近 10 年来孕妇乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带以及 HBV DNA 复制状态与产科结局的关系。**方法** 以 2002 年 5 月 1 日至 2011 年 4 月 30 日 10 年间在昆明医科大学第一附属医院产科分娩的 20 854 例产妇作为研究对象进行回顾性调查,分析孕妇 HBV 感染与某些妊娠不良结局的关系。**结果** 研究期间在本院分娩人数共为 20 854 例,其中 HBV 感染 770 例,总感染率为 4.17%;在 770 例 HBV 感染中有 529 例(68.70%)进行 HBV DNA 检查,其中 DNA 阳性 189 例(25.55%)。HBV 感染且 DNA 阳性组妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发生率(15.87%)显著高于 HBV 阴性组(10.70%)($P < 0.05$),HBV 感染且 DNA 阳性组妊娠期高血压疾病发生率(7.41%)高于 HBV 感染但 DNA 阴性组(2.95%)和 HBV 阴性组(3.81%),差异均有统计学意义($P < 0.05$);HBV 感染组妊娠期特异性肝病(肝内胆淤积症和妊娠期急性脂肪肝)发生率(1.95%)高于 HBV 阴性组(0.78%)($P < 0.05$)。HBV 感染组与 HBV 阴性组两组间分娩孕周、出生体重,新生儿窒息率、产后出血发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 母亲 HBV 感染或 HBV-DNA 病毒复制与 GDM、妊娠期高血压疾病和某些妊娠期特异性肝病发生相关。

【关键词】 HBV 感染状态;妊娠结局

【中图分类号】 R714.251 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective This study aimed to explore the relationship between maternal HBV infectious status and pregnancy outcomes in Kunming pregnant women over the past 10 years. **Method** A retrospective cohort study was conducted on 20 854 consecutive pregnant women who delivered in the 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University from June 2002 to April 2011. HBV infectious status and pregnant outcomes were analyzed among these pregnant women. **Results** Of the 18 482 pregnant women who had the results of hepatitis B serological determination during the study period, a total of 770 (4.17%) women had HBV infection. Among 770 women, 529 (68.70%) completed HBV DNA quantitation and 189 (25.55%) were positive. The HBV infection and HBV DNA positive cohort had a significantly higher incidence of GDM compared with the HBsAg negative cohort (15.87% vs 10.70%, $P < 0.05$), and pregnancy induced hypertension had significantly higher incidence for the women of HBV infection and HBV DNA positive cohort when compared with the HBV infection and HBV DNA negative cohort (7.41% vs 2.95%, $P < 0.05$) and the HBsAg negative cohort (7.41% vs 3.81%, $P < 0.05$). In addition, the HBV infection cohort had higher incidence of ICP and AFLP compared with the HBsAg negative cohort (1.95% vs 0.78%, $P < 0.05$). Gestational age at delivery, neonatal birth weight, incidence of neonatal asphyxia and postpartum hemorrhage had no significant difference between the HBV infection cohort and the HBsAg negative cohort. **Conclusions** Maternal HBV infectious status is associated with the prevalence of

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.01.008

基金项目:云南省科学技术厅社会发展科技计划(社会事业发展专项)(2009CA006)

* 通讯作者:马润玫, E-mail: marunmeikmmc@163.com

GDM, pregnancy induced hypertension, ICP and AFLP.

【Key words】 HBV infection; pregnancy outcomes

国外对孕妇乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染与产科并发症的关系研究报道极少,国内相关的研究结果颇具争议。香港 Wong 等^[1]报道 824 例 HBV 携带孕妇与 6281 例对照组比较,未发现两组孕妇产科并发症及围产儿结局有统计学差异。香港 Tse^[2]与 Lao^[3]报道孕妇 HBV 感染后妊娠期糖尿病发生率增加。唐宏^[4]报道 HBV 感染的孕妇羊水过少、产后出血及妊娠期高血压疾病的发生率升高,白晓霞^[5]也发现 HBV 感染孕妇 ICP、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖耐量异常发生率增加,但产后出血、新生儿窒息等则无差异。我国幅员辽阔,经济发展水平极不均衡,西部地区尚缺乏类似研究报道。本研究拟以较大样本量分析昆明地区孕妇 HBV 感染尤其是 HBV DNA 复制状态与妊娠结局的关系,为早期识别与之相关的并发症和高危人群提供科学依据。

1 材料与方法

对 2002 年 5 月 1 日至 2011 年 4 月 30 日期间在昆明医科大学第一附属医院产科住院分娩的所有产妇进行回顾性调查。据产妇孕期 HBV 携带

状况将其分为 HBV 感染组和 HBV 阴性组、HBV DNA 阳性组和 HBV DNA 阴性组,分析产妇 HBV 携带状态与妊娠结局的关系,资料缺失的病例予以剔除。

2 结果

2.1 研究期间在本院分娩人数共为 20 854 例,其中有乙肝病毒学 5 项检查(即两对半)者 18 482 例(88.63%),无两对半检查者 2372 例,缺失率为 11.37%。在 18 482 例中,HBV 感染 770 例,总感染率为 4.17%;在 770 例中有 529 例(68.70%)进行 HBV DNA 检查,HBV DNA ≥ 5000 拷贝/ml 为阳性,共有 189 例(24.55%)HBV 病毒复制阳性。

2.2 HBV 感染组与 HBV 阴性组妊娠结局比较:结果见表 1 和表 2。

表 1 提示 HBV 感染组剖宫产率(39.09%)低于 HBV 阴性组(43.04%),差异有统计学意义($P=0.030$),HBV 感染组妊娠期特异性肝病发生率(1.95%)显著高于 HBV 阴性组(0.78%),差异有统计学意义($P<0.030$),而其他并发症两组间则无统计学差异。

表 1 HBV 感染组与 HBV 阴性组妊娠结局比较

妊娠结局	例数	HBV 感染组[例(%)]	HBV 阴性组[例(%)]	χ^2	P
妊娠期高血压疾病	18 482	36(4.68)	674(3.81)	1.512	0.219
妊娠期糖尿病	18 482	80(10.39)	1911(10.48)	1.512	0.219
剖宫产	18 482	201(39.09)	7624(43.04)	4.709	0.030
妊娠期特异性肝病 [§]	18 482	15(1.95)	139(0.78)	12.123	0.000
前置胎盘	18 482	19(2.47)	422(2.38)	0.023	0.880
足月胎膜早破	18 482	106(13.77)	2280(12.87)	0.524	0.469
未足月胎膜早破	18 482	28(3.64)	568(3.21)	0.436	0.509
早产	18 371	63(8.27)	1327(7.54)	0.527	0.468
产后出血	16 052	59(7.89)	1048(6.85)	1.201	0.273
新生儿窒息(Apgar score @5 min<7 分)	18 342	8(1.05)	114(0.65)	1.771	0.183

注: [§] 包括妊娠期肝内胆汁淤积症和妊娠期急性脂肪肝

表 2 HBV 感染组与 HBV 阴性组新生儿结局比较

	HBV 感染组		HBV 阴性组		t	P
	例数	mean \pm SD	例数	mean \pm SD		
分娩孕周	764	(38.88 \pm 1.797)周	17606	(38.97 \pm 1.615)周	-1.279	0.201
新生儿 Apgar 评分@1 min	757	(9.23 \pm 1.135)分	17471	(9.29 \pm 1.056)分	-1.632	0.103
出生体重	761	(3169 \pm 487) g	17569	(3185 \pm 483) g	-0.919	0.358

表 2 提示 HBV 感染组与 HBV 阴性组间分娩孕周、新生儿出生后一分钟评分及出生体重比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.3 HBV DNA 阳性组、HBV DNA 阴性组以及 HBV 阴性组间产科并发症发生率比较,结果分别见表 3、4。

表 3 HBV DNA 阳性组与 HBV DNA 阴性组妊娠结局比较

妊娠结局	例数	HBV DNA 阳性[例(%)]	HBV DNA 阴性[例(%)]	χ^2	P
妊娠期糖尿病	528	30(15.87)	36(10.62)	3.062	0.084
妊娠期高血压疾病	528	14(7.41)	10(2.95)	5.557	0.022
早产	526	11(5.88)	26(7.67)	0.589	0.437
剖宫产	528	73(37.57)	130(38.35)	0.031	0.859
总胎膜早破	528	28(14.81)	63(18.58)	1.209	0.283
前置胎盘	528	4(2.12)	60(11.77)	0.078	0.781

表 3 显示 HBV DNA 阳性妊娠期高血压疾病的发生率(7.41%)高于与 HBV DNA 阴性组的发生率(2.95%),差异有统计学意义($P=0.022$),提示 HBV 感染且病毒复制活跃与妊娠期高血压疾病的发生有关。

表 4 HBV DNA 阳性组与 HBV 阴性组妊娠结局比较

妊娠结局	例数	HBV DNA 阳性[例(%)]	HBV 阴性 [例(%)]	χ^2	P
妊娠期高血压疾病	17890	14(7.41)	674(3.81)	6.553	0.022
妊娠期糖尿病	17890	30(15.87)	1838(10.70)	5.241	0.031
早产	17876	11(5.88)	1418(8.02)	1.146	0.263
剖宫产	17890	71(37.57)	7623(43.01)	2.307	0.126
总胎膜早破	17890	28(14.81)	2846(16.08)	0.221	0.638
前置胎盘	17890	4(2.12)	422(2.38)	0.058	0.807

表 4 显示 HBV DNA 阳性组妊娠期糖尿病的发生率(15.87%)高于 HBV 阴性组(10.70%),差异有统计学意义($P=0.031$);HBV DNA 阳性组妊娠期高血压疾病的发生率(7.41%)也高于 HBV 阴性组(3.81%),差异有统计学意义($P=0.022$),提示 HBV 感染且病毒复制活跃与妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病相关。而 HBV DNA 阴性与 HBV 阴性组两组间比较与表 1 相同。

3 讨 论

Tse 等^[2]于 2005 年报道孕妇 HBV 感染者早

产、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)和产前出血的发生率明显升高。近年来国内多中心研究妊娠期高血压疾病的总体发生率一般为 4.17%~5.21%^[3],唐宏^[4]报道 HBV 感染组妊娠期高血压疾病发生率(14.96%)明显高于 HBV 阴性组(9.40%),白晓霞^[5]报道 HBV 感染组妊娠高血压疾病发生率(8.62%)明显高于 HBV 阴性组(5.63%),秦秀荣^[6]报道慢性乙型肝炎组、HBV 感染组和阴性组其妊娠高血压疾病的发生率分别为 26.67%,10.56%与 3.20%,但这些研究均缺乏 HBV 复制与否(即 HBV DNA 拷贝数)与妊娠并发症的研究。本研究虽然未发现母亲 HBV 感染组与 HBV 阴性组间妊娠期高血压疾病发生率有明显差异,然而,进一步分析时证实 HBV DNA 阳性组其妊娠期高血压疾病的发生率(7.41%)显著高于 HBV DNA 阴性组(2.95%),也高于 HBV 阴性组(3.81%),而 HBV DNA 阴性组妊娠期高血压疾病的发生率(2.95%)则与 HBV 阴性组(3.81%)近似,据此提示 HBV DNA 复制活跃可能与妊娠期高血压疾病的发生相关。目前普遍认为,醛固酮增加与高血压相关,而肝脏又是醛固酮灭活的场所^[7]。当肝脏被 HBV 感染且 HBV 复制活跃时肝脏受损,对醛固酮灭活能力下降,可能诱发妊娠期高血压疾病的发生^[8],但 HBV 感染与发生妊娠期高血压疾病的内在机制需深入探讨。

白晓霞^[5]报道孕妇 HBV 感染组 GDM 发生率(9.43%)明显高于 HBV 阴性组(3.49%)。香港 Lao^[9]报道孕妇 HBV 感染组 GDM 发生率(32.2%)明显高于 HBV 阴性组(11.0%),且 HBV 感染组餐后 2 小时血糖值(7.6±1.7) mmol/L 显著高于 HBV 阴性组(6.8±1.5) mmol/L。本研究 HBV 感染组与阴性组间 GDM 发生率近似,但却发现 HBV DNA 阳性组 GDM 发生率(15.87%)明显高于 HBV 阴性组(10.70%),也高于 HBV DNA 阴性组 GDM 的发生率(10.62%)。本研究采用的 GDM 诊断标准与 Lao^[9]一致,两地孕妇总体 GDM 发生率也近似^[10],研究结果总体趋势一致,故具有可比性。国外研究已证实慢性丙型肝炎病毒感染引

起的肝损伤可诱导 2 型糖尿病的发生^[11]。Lao^[12]证实血清铁蛋白水平与 GDM 的发生相关,之后 Lao^[13]又发现 HBV 感染的孕妇血清铁蛋白浓度较阴性孕妇高,而 HBV 感染的孕妇 GDM 发生率明显升高,因此作者认为可能原因为孕妇 HBV 感染引起血清铁蛋白呈炎症反应性升高,致 GDM 发生率升高。另有研究也证实慢性 HBV 感染者肝组织坏死引起肝细胞释放导致血清铁和铁蛋白增加^[14]。本研究未检测血清铁蛋白,虽不能分析铁蛋白在 HBV 感染与 GDM 的发生之间究竟发挥什么作用,但已知 HBV DNA 水平与肝损害十分密切,据此推测 HBV DNA 复制活跃时加重了肝细胞的损伤,继而可能在某些因子的介导下诱导 GDM 的发生。

白晓霞^[1]报道孕妇 HBV 感染组肝内胆胆汁淤积症发生率(12.07%)显著高于 HBV 阴性组(5.86%),吴昊钰^[15]也报道类似结果。尽管 ICP 发生率存在地域的差异,我国 ICP 高发区主要集中在长江流域地区如四川、重庆、浙江、湖南等地,而云南发生率明显低,但本研究同样证实 HBV 感染组妊娠期特异性肝病包括 ICP 的发生率(1.98%)高于 HBV 阴性组(0.78%)。Tse 等^[2]认为妊娠期特异性肝病可能与肝脏 HBV 感染导致的慢性炎症状态和妊娠期雌激素增加相关。鉴于妊娠期高水平的雌激素最终也在肝脏代谢,当肝脏感染病毒后,雌激素在肝内灭活减少,而妊娠晚期雌激素合成达到高峰期,雌激素受体表达增强使脂质过氧化作用增强,从而造成肝细胞损害^[16]。其他学者也认为妊娠期由于体内许多内源性激素分泌的增加,肝脏负担加重,在 HBV 感染的基础上易致病毒复制,肝脏功能减退,胆汁排泄受影响,易出现胆汁淤积,加重了肝功能受损的程度^[17]。

目前仅有国外一篇有关孕妇 HBV 感染与甲状腺疾病无相关性的报道^[1]。但本研究母亲 HBV 感染组妊娠合并甲状腺异常发生率(1.69%)低于 HBV 阴性组(3.07%),有必要扩大样本量并进一步分层研究。本研究胎膜早破发生率在 HBV 感染组与阴性组间无统计学差异,与白晓霞^[5]报道相似。

关于母亲 HBV 感染是否会影响分娩方式和选

择性剖宫产能否降低 HBV 的垂直传播有争议。本研究显示 HBV 感染未致剖宫产率增高, Jin 等^[18]对近年来公开发表的文献中 4 个随机试验的 789 人进行 Meta 分析后认为选择性剖宫产能降低 HBV 母婴传播率,而王慧华等^[19]对 696 篇相关文献 Meta 分析后认为接受主动和联合免疫的婴儿,分娩方式与婴儿 HBV 的感染率无关,且 Song^[20]在分析新生儿免疫接种失败的高危因素时发现阴道分娩和选择性剖宫产并未影响 HBV 母婴传播率,因此试图通过剖宫产来降低 HBV 的传播缺乏充足的证据。有研究报道认为 HBV 复制活跃肝功能损害致凝血因子的减少而增加产后出血发生^[21],本研究未能证实此观点,且 HBV 携带致凝血功能异常者少见,而且产后估计出血量受诸多因素影响,我们认为尚缺乏 HBV 感染增加产后出血几率的证据。

杨虹^[22]报道妊娠合并 HBV 感染可引起胎盘绒毛膜血管病,致使胎盘功能下降,临床表现为胎儿窘迫,进而导致 HBV 母婴传播阻断失败。国内其他研究报道 HBV 感染增加宫内窘迫、早产、窒息、低体重儿几率^[23,24]。本研究则显示 HBV 感染组的早产和新生儿窒息发生率与阴性组无差异,且两组平均出生体重也无明显差异,与 Wong^[1]的研究结果一致。

4 结 论

①孕妇 HBV 感染且 DNA 复制活跃时肝细胞损伤加重,可能与妊娠期高血压疾病和妊娠期糖尿病以及妊娠期特异性肝病的发生增加相关;②孕妇 HBV 感染与新生儿近期主要不良结局无关。

参 考 文 献

- [1] Wong S, Chan LY, Yu V, et al. Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy[J]. Am J Perinatol, 1999, 16(9):485-488.
- [2] Tse KY, Lo LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study[J]. J Hepatol, 2005, 43(5):771-775.
- [3] Lin JH, Liang AJ, Zou L, et al. A multi-center study to evaluate the dynamic changes of uterine artery and umbilical

- art-ery flow in a normal pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2010, 8, 45 (8): 583-587.
- [4] 唐宏,张华. 慢性无症状乙型肝炎病毒感染者妊娠结局分析[J]. *内蒙古中医药*,2010, 1: 53-54.
- [5] 白晓霞,郑斐,缪敏芳,等. 杭州地区孕妇乙型肝炎病毒携带对母婴影响情况调查[J]. *中华流行病学*,2011,2,32(2): 203-204.
- [6] 秦秀荣. 乙型病毒性肝炎及其病毒携带者妊娠对母儿围生期的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2005,5,5(21): 313-314.
- [7] Roldan J, Morillas P, Castillo J, et al. Plasma aldosterone and glomerular filtration in hypertensive patients with preserved renal function[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2010, 63(1):103-106.
- [8] 杨慧霞. 妊娠合并病毒性肝炎对孕产妇预后的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2004,20(2):79-80.
- [9] Lao TT, Tse KY, Chan LY, et al. HBsAg carrier status and the association between gestational diabetes with increased serum ferritin concentration in Chinese women[J]. *Diabetes Care*, 2003,26(11):3011-3016.
- [10] Ma RM, Lao TT, Ma CL, et al. Relationship between leg length and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women[J]. *Diabetes Care*,2007, 30(1):2960-2961.
- [11] Mason AL, Lau JYN, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection[J]. *Hepatology*, 1999(29):328-333.
- [12] Lao TT, Tam KF. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1368-1369.
- [13] Lao TT, Chan PL, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester: a feature of maternal iron excess? [J]. *Diabet Med*, 2011,18:218-223.
- [14] Haque S, Chandra B, Gerber MA, et al. Iron overload in patients with chronic hepatitis C: a clinicopathologic study[J]. *Hum Pathol*, 1996(27):1277-1281.
- [15] 吴昊钰. 30 例妊娠合并乙型肝炎病毒感染对妊娠的影响[J]. *检验医学与临床*,2009,7,14(6):1174-1175.
- [16] 王冬梅,腊晓琳,陈洁,等. 妊娠肝内胆汁淤积症患者脂质过氧化物及雌激素水平变化[J]. *中华妇产科杂志*, 2001,36 (11):682-683.
- [17] 杨龙涛,段秀玲,聂燕. 妊娠期肝内胆汁淤积症合并乙型肝炎病毒感染对妊娠结局的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23(2):120-122.
- [18] J Yang J, Zeng XM, Men YL, et al. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus-a systematic review[J]. *Virology Journal*,2008,5:100.
- [19] 王慧华,王正平. 联合免疫婴儿的娩出方式对乙型肝炎病毒母婴传播影响的 Meta 分析[J]. *中华预防医学杂志*,2011, 3 (44):221-223.
- [20] Song YM, Sung J, Yang S, et al. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus[J]. *Europe Journal Pediatr*. 2007,(166):813-818.
- [21] Pierce RL, Smith S, Rowe-West B, et al. Hepatitis B maternal screening, infant vaccination, and infant prophylaxis practices in North Carolina [J]. *Arch Pediatr Adolesc*, 1999, 153 (6): 619-623.
- [22] 杨虹,陈瑞芬,李卓. 妊娠合并乙型肝炎病毒感染孕妇胎儿窘迫发病原因分析[J]. *中华妇产科杂志*. 2002, 4, 37(4): 211-214.
- [23] 邱申熊,赵隽,张株. 妊娠期肝病对围产儿的影响[J]. *肝脏*, 2009,5,10,5(14):371-373.
- [24] 朱慧,杨苗. 妊娠期乙型肝炎对围产儿的影响. *中国妇幼保健* [J]. 2007,10(22):1478-1480.

(收稿日期:2014-12-03)

编辑:邹刚