

乙肝病毒载量与妊娠期并发症间的关系分析

熊盈¹ 黄演林¹ 蒋宇菲² 侯明敏³ 吴菁^{1*}

(1. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442; 2. 广州医科大学, 广东 广州 511495; 3. 广东省妇幼保健院 产科, 广东 广州 511442)

【摘要】 **目的** 探讨乙肝病毒载量与妊娠期并发症间的关系。**方法** 本研究纳入 2020 年 12 月至 2022 年 12 月间就诊于广东省妇幼保健院的 1595 例符合标准的乙肝孕妇作为研究对象, 采用 100000IU/ml 为截断值, HBV-DNA 定量 ≥ 100000 IU/ml 的孕妇为高病毒定量组, HBV-DNA 定量 < 100000 IU/ml 者为低病毒定量组, 分析高病毒组及低病毒组两组孕妇妊娠期常见母胎并发症发生情况。**结果** 高病毒定量组发生胎儿窘迫的风险显著高于低病毒定量组($P < 0.05$), 而两组间妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期贫血、产后出血、羊水量异常、前置胎盘、胎膜早破、早产无显著性差异($P > 0.05$)。**结论** 乙肝病毒高载量孕妇发生胎儿窘迫风险增加, 应重视这部分人群的孕期阻断治疗。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 胎儿窘迫; 妊娠期并发症

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between HBV viralload and complications during pregnancy

Xiong Ying¹, Huang Yanlin¹, Jiang Yufei², Hou Mingmin³, Wu Jing^{1*}

(1. Genetic Medical Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, 511442, China; 2. Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511495, China; 3. Obstetrics Department, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, 511442, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between HBV viral load and pregnancy complications. **Methods** 1595 pregnant women with hepatitis B who met the criteria were enrolled in the study. 100000IU/ml was used as the cut-off value, and pregnant women with HBV-DNA quantification greater than or equal to 100000IU/ml were regarded as the high-virus-quantification group, while those with HBV-DNA quantification less than 100000IU/ml were regarded as the low-virus-quantification group, and common complications of pregnancy were analyzed in the two groups. **Results** The risk of fetal distress was significantly higher in the high-viral-quantification group than in the low-viral-quantification group ($P < 0.05$), whereas there was no significant difference between the two groups in hypertensive disorder complicating pregnancy, diabetes mellitus of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, anemia of pregnancy, postpartum hemorrhage, abnormal amniotic fluid, placenta praevia, premature rupture of membranes, and preterm delivery ($P > 0.05$). **Conclusions** Pregnant women with high HBV load have an increased risk of fetal distress, and attention should be paid to blocking treatment during pregnancy in this population.

【Key words】 Hepatitis B virus; Fetal distress; Pregnancy complications

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.03.005

基金项目: 广州市科技计划项目(202102020847); 广东省中医药局科研项目(20221045)

* 通信作者: 吴菁, E-mail: wujing020@126.com

乙型肝炎(hepatitis B)是病毒性肝炎中危害最重、最广的传染性疾病, WHO (World Health Organization) 报道 2019 年全球一般人群乙肝病毒

(hepatitis B virus, HBV)感染流行率3.8%,每年约有82万例死于乙肝病毒感染所致的肝衰竭、肝硬化或原发性肝癌等相关疾病^[1]。我国是乙肝病毒高流行及高发区域之一,2022年估测我国的乙肝流行率为5.6%^[2]。

中国疾病预防控制中心报道2023年我国孕产妇的乙肝感染率高达4.56%^[3],而HBV感染与妊娠期并发症间的关系也一直是人们的研究热点之一。目前的研究结论仍有争议,有文献报道乙肝孕妇发生妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)、产前出血的风险低于非乙肝孕妇,而低体重儿、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)风险高于非乙肝孕妇^[4-6];另有研究提示虽然乙肝孕妇发生GDM、ICP、剖宫产风险增加,但与子痫前期(preeclampsia, PE)的相关性尚不明确^[7, 8];然而还有研究认为,乙肝病毒携带与GDM、HDCP、PE间均无显著相关性^[9]。由此可见,HBV感染与妊娠期并发症间的关系仍需更多证据进一步探讨证实,而目前的研究更多聚焦在乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HbsAg)阳性与HbsAg阴性孕妇间,涉及HBV病毒复制量与妊娠结局间的报道仍较少。基于此,我们采用100000IU/ml为截断值,重点探讨了妊娠期乙肝病毒复制量的高低与妊娠期并发症间的关系。

1 资料和方法

1.1 研究资料及分组 本研究以2020年12月至2022年12月间就诊于广东省妇幼保健院医学遗传中心及产科的1595例HbsAg阳性孕妇作为研究对象。按照孕期乙肝病毒定量值进行分组,采用100000IU/ml为截断值,HBV-DNA定量 \geq 100000IU/ml的孕妇为高病毒载量定量组,HBV-DNA定量 $>$ 100000IU/ml者为低病毒载量定量组。本研究通过医院伦理委员会审批(广东省妇幼保健院医伦第[202001124]号)。

1.2 研究方法

1.2.1 纳入与排除标准 本研究的纳入标准:①孕

期乙肝表面抗原HbsAg阳性孕妇;②孕期完善HBV-DNA定量检测,定量检测方法采用PCR-荧光探针法;③孕妇妊娠期并发症信息完整。排除标准:①孕期合并丙型肝炎感染、HIV感染;②孕期未进行HBV-DNA定量检测;③孕前已发生高血压、糖尿病、肝功能损伤的孕妇。

1.2.2 观察指标及诊断标准 分析高病毒组及低病毒组两组孕妇妊娠期常见母胎并发症发生情况,包括:妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期贫血、产后出血、羊水量异常、前置胎盘、胎膜早破、胎儿窘迫、早产,疾病诊断标准参照人民卫生出版社第9版《妇产科学》。

1.3 统计学方法 利用SPSS21.0软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组孕妇的基本情况分析 高病毒载量定量组共纳入393例孕妇,平均年龄为30.92岁,低病毒载量定量组共纳入1202例孕妇,平均年龄为32.37岁。对两组孕妇的孕次、产次、分娩孕周及新生儿体重进行分析,结果显示两组间孕妇的孕次、产次及分娩孕周无显著差异($P > 0.05$),但高病毒载量定量组的新生儿体重显著低于低病毒载量定量组($P < 0.05$),见表1。

表1 两组孕妇基本情况分析

	孕次 (次)	产次 (次)	分娩孕周 (周)	新生儿体重 (Kg)
高病毒定量组	2.33 \pm 1.41	1.68 \pm 0.79	38.09 \pm 1.89	2.93 \pm 0.51
低病毒定量组	2.45 \pm 1.35	1.76 \pm 0.76	38.18 \pm 2.00	3.02 \pm 0.52
t	1.53	1.71	0.79	2.92
P	0.13	0.09	0.43	0.00

2.2 两组孕妇的妊娠期并发症情况分析 对两组孕妇发生妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、妊娠期贫血、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期感染、胎儿窘迫、前置胎盘、胎膜早破、早产等妊娠期母胎并发症的情况进行分析,结果发现高病毒定量组发生胎儿窘迫的风险显著高于低病毒定量组($P < 0.05$),但两组间妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆

汁淤积症、妊娠期贫血、产后出血、羊水量异常、前置胎盘、胎膜早破、早产无显著性差异($P>0.05$),见表2。

表2 两组妊娠期并发症情况分析[例(%)]

妊娠期并发症	乙肝病毒定量值		χ^2	P
	$\geq 10^5$ IU/ml	$< 10^5$ IU/ml		
胎儿窘迫	117(29.77)	292(24.29)	4.66	0.03
妊娠期高血压	26(6.61)	81(6.74)	0.01	0.93
妊娠期糖尿病	110(27.99)	328(27.29)	0.07	0.80
前置胎盘	7(1.78)	29(2.41)	0.54	0.56
胎膜早破	103(26.21)	316(26.29)	0.00	1.00
产后出血	5(1.27)	9(0.75)	0.93	0.35
妊娠期胆汁淤积症	25(6.36)	70(5.82)	0.15	0.71
早产	13(3.31)	41(3.41)	0.01	1.00
羊水量异常	85(21.63)	236(19.63)	0.73	0.43
妊娠期贫血	102(25.95)	294(24.46)	0.36	0.59

3 讨论

我国是乙肝病毒高流行及高发病区域之一,为贯彻落实《“健康中国2030”规划纲要》,2020年国家卫健委颁布了《预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作规范(2020年版)》,其中要求孕产妇乙肝检测率达95%以上,孕期检测率应达90%以上,这项工作的实施为人们进一步研究乙肝病毒感染对妊娠的影响提供了有力支撑。据中国疾病预防控制中心报道2023年我国孕产妇的乙肝感染率高达4.56%,以往的研究表明孕产妇慢性HBV感染总体上可能增加了发生产科不良结局的风险^[10],但关于HBV病毒复制量与妊娠结局关系的报道仍较有限。因此,为进一步探讨乙肝病毒载量对妊娠期并发症的影响,我们参考了药物干预常采用的100000IU/ml为高低病毒载量的截断值,设计实施了本研究。

以往已有多项研究提示母亲HBsAg携带发生胎儿窘迫的风险增加^[11, 12]。一项纳入1146例乙肝阳性和18354例乙肝阴性孕妇的研究表明,母体HBsAg阳性状态与新生儿窒息风险增加相关,HbeAg阳性状态及妊娠中期的高病毒定量,也是新生儿窒息的高危因素^[6]。王静等人也发现,与乙肝病毒定量低于 10^6 IU/ml的孕妇相比,乙肝病毒定量高于 10^6 IU/ml的孕妇发生胎儿宫内窘迫的风险增加(24.4%与16.0%)^[13]。在我们的研究中,高病毒定量的乙肝孕妇发生胎儿窘迫的发生率为

29.8%,显著高于低病毒定量组乙肝孕妇的胎儿窘迫发生率24.3%,与之前的报道一致。其间的具体机制目前仍不明确,有学者认为这可能与乙肝病毒感染对胎盘组织造成影响相关,病毒使胎盘中合体滋养细胞结节增多及绒毛膜羊膜炎改变,从而影响母胎血氧交换,进而导致胎儿窘迫、胎儿发育不良、胎死宫内及新生儿窒息风险增加^[13]。我们也同时发现,高病毒定量组孕妇的新生儿出生体重低于低病毒定量组,一定程度上也印证了该推论的可靠性。

除胎儿窘迫外,以往有研究发现母亲HBsAg阳性状态与妊娠糖尿病、妊娠肝内胆汁淤积、妊娠高血压、早产等风险增加,HbeAg阳性状态及妊娠中期的高病毒定量均是妊娠期胆汁淤积症的高危因素^[6, 11, 12]。Wan Z等人发现在调整了母亲年龄、就业、胎次、堕胎史和产前体重指数后,妊娠中期的孕妇的病毒载量与早产风险显著相关^[11];Yin W等人发现HBsAg阳性是GDM的独立危险因素,HBV-DNA载量高($> 10^6$ IU/mL)的女性比病毒低载量($< 10^3$ IU/mL)的女性发生GDM的风险更高^[14];Wu D等人也发现HBV感染可增加GDM的发病率,且HBV-DNA的病毒载量与孕妇的血糖水平相关^[15]。然而,还有部分学者的研究结果与之相悖,Jiang P等人发现HBV复制组和非复制组妊娠肝内胆汁淤积、妊娠期高血压疾病、妊娠糖尿病、早产、巨大儿、生长受限和阴道感染的发生率均无差异^[16];梁琼文、Peng S等人发现HBV载量高低在临床中对于GDM的发病率影响不大,乙肝表面抗原阳性合并肝功能异常者才更容易发生GDM^[17, 18];Cheung K等人对679例乙肝孕妇的妊娠期情况进行分析,结果也发现不同病毒载量水平($\leq 2\log_{10}$ IU/ml, $2.01\log_{10}$ IU/ml~ $6\log_{10}$ IU/ml和 $> 6\log_{10}$ IU/ml)间,妊娠期糖尿病、妊娠高血压、先兆子痫、早产胎膜早破、早产、低出生体重、巨大儿和分娩方式的发生率均无显著差异^[19]。我们的研究发现,以100000IU/ml为截断值,高病毒定量组与低病毒定量组间妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期贫血、产后出血、羊水量异常、前置胎盘、胎膜早破、早产的发生率均无显著性差异($P>0.05$)。分析不同文献结论不一致

的原因,可能与不同研究纳入的人群样本存在差异、采用的病毒载量截断值不同、纳入人群孕期抗病毒药物使用等干预措施不同等因素有关。

与以往报道相比,本研究纳入相对较大的样本量,对乙肝孕妇的妊娠期常见并发症进行了系统分析,重点关注乙肝病毒载量与妊娠期并发症间的关系,结果发现高病毒载量与胎儿窘迫的发生率增高相关,为这部分人群的孕期阻断治疗提供了有力的临床证据支持。但在本研究中,我们并未对孕妇 HBeAg 抗原状态、孕期药物干预情况等因素进行细化,在后续的工作中,我们将继续扩大样本量,对其他可能的干预因素进一步进行分层分析。

参 考 文 献

- [1] 尤红,王福生,李太生. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华传染病杂志,2023,41(1):3-27.
- [2] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2023,8(10):879-907.
- [3] 黄东旭,王潇滢,王前,等. 2021-2023年中国孕产妇乙型肝炎病毒现症感染的流行病学分析[J]. 中华肝脏病杂志,2024,32(5):449-453.
- [4] Weng M, Wang J, Yin J, et al. Effects of HBsAg carriers on pregnancy complications in pregnant women: a retrospective cohort study[J]. Front Med (Lausanne),2023,10:1166530.
- [5] Lok W Y, Kong C W, To W. Prevalence of Hepatitis B Carrier Status and Its Negative Association with Hypertensive Disorders in Pregnancy[J]. Obstet Gynecol Int,2021,2021:9912743.
- [6] Wu K, Wang H, Li S, et al. Maternal hepatitis B infection status and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort analysis[J]. Arch Gynecol Obstet,2020,302(3):595-602.
- [7] Tan J, Liu X, Mao X, et al. HBsAg positivity during pregnancy and adverse maternal outcomes: a retrospective cohort analysis[J]. Journal of viral hepatitis,2016,23(10):812-819.
- [8] Zhao M, Yang S, Su X, et al. Hepatitis B Virus Infection and Increased Risk of Gestational Diabetes Regardless of Liver Function Status: A Xiamen Area Population-Based Study[J]. Front Physiol,2022,13:938149.
- [9] Huang X, Tan H, Li X, et al. Maternal chronic HBV infection would not increase the risk of pregnancy-induced hypertension-results from pregnancy cohort in Liuyang rural China[J]. PLoS One,2014,9(12):e114248.
- [10] Lao T T. Obstetric implications of maternal chronic hepatitis B virus infection[J]. Exploration of medicine,2021,2(6):468-482.
- [11] Wan Z, Zhou A, Zhu H, et al. Maternal Hepatitis B Virus Infection and Pregnancy Outcomes: A Hospital-based Case-control Study in Wuhan, China[J]. J Clin Gastroenterol,2018,52(1):73-78.
- [12] Oliveira D, Pereira F, Martins M, et al. A systematic review of the maternal and neonatal complications in hepatitis B infection[J]. J Clin Virol,2020,133:104680.
- [13] 王静,闫涛涛,冯亚丽,等. 母亲 HBV DNA 载量对宫内传播及胎儿宫内窘迫的影响[J]. 中华肝脏病杂志,2022,30(8):873-878.
- [14] Yin W, Chen B, Yang Y, et al. Association between maternal hepatitis B virus carrier and gestational diabetes mellitus: a retrospective cohort analysis[J]. Virol J,2021,18(1):226.
- [15] Wu D. Correlation of viral load of Hepatitis B with the gestation period and the development of diabetes mellitus[J]. Saudi J Biol Sci,2019,26(8):2022-2025.
- [16] Jiang P, Huang Y, Mao K, et al. Association between hepatitis B virus replication during pregnancy and perinatal outcomes: a retrospective cohort study[J]. Ann Med,2023,55(2):2295396.
- [17] 梁琼文,周正银,韦丽,等. 乙肝病毒载量对妊娠期糖尿病的影响研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2022,9(14):1-3.
- [18] Peng S, Wan Z, Lin X, et al. Maternal hepatitis B surface antigen carrier status increased the incidence of gestational diabetes mellitus[J]. BMC Infect Dis,2019,19(1):147.
- [19] Cheung K W, Wang W, So P L, et al. Relationship between viral load and pregnancy outcomes among hepatitis B carriers[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2022,61(4):630-633.

(收稿日期:2024-07-26)

编辑:姚红霞