

# 乙型肝炎表面抗原阳性对妊娠期肝内胆汁淤积症 及围产期母婴结局的影响

刘薇, 吴开奇

(浙江大学医学院附属妇产科医院检验科, 浙江 杭州 310006)

**摘要:**目的 探讨乙型肝炎表面抗原阳性对妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)及围产期母婴结局的影响。方法 选择2018年1月-12月于我院住院分娩的1173例乙型肝炎表面抗原携带孕妇作为HBsAg阳性组,另选取同期19838例无乙型肝炎表面抗原携带孕妇作为HBsAg阴性组,比较两组年龄、孕前体重指数、剖宫产史、经产妇、试管婴儿、流产史、双胞胎、ALT>40 U/L及ICP发生率,Logistic回归分析HBsAg阳性与ICP发生风险的关系,并进一步比较ICP合并HBsAg阳性孕妇和单纯ICP孕妇围产期母婴结局。结果 HBsAg阳性组年龄、经产妇、试管婴儿、流产史及双胞胎比例和ICP发生率均高于HBsAg阴性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );单因素和多因素Logistic回归分析显示,HBsAg阳性会增加ICP的发生风险,并且双胞胎、试管婴儿也是ICP发生的独立危险因素;ICP合并HBsAg阳性孕妇剖宫产、早产发生率高于单纯ICP孕妇,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 妊娠期HBsAg阳性可增加ICP的发生风险,并且会增加ICP孕妇早产和剖宫产的发生率。

**关键词:**妊娠期肝内胆汁淤积症;乙型肝炎表面抗原;母婴结局

中图分类号:R512.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.22.015

文章编号:1006-1959(2023)22-0073-04

## Effect of HBsAg-positive on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Perinatal Maternal and Infant Outcomes

LIU Wei, WU Kai-qi

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of HBsAg-positive on intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and perinatal maternal and infant outcomes. **Methods** A total of 1173 pregnant women with hepatitis B surface antigen who were hospitalized in our hospital from January to December 2018 were selected as the HBsAg-positive group, and 19 838 pregnant women without hepatitis B surface antigen were selected as the HBsAg-negative group. The age, pre-pregnancy body mass index, history of caesarean section, multipara, test-tube baby, abortion history, twins, ALT>40 U/L and the incidence of ICP were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the relationship between HBsAg positive and the risk of ICP. The perinatal maternal and infant outcomes of ICP combined with HBsAg positive pregnant women and simple ICP pregnant women were further compared. **Results** The age, multipara, IVF, abortion history, proportion of twins and incidence of ICP in HBsAg-positive group were higher than those in HBsAg-negative group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Univariate and multivariate logistic regression analysis showed that HBsAg positive increased the risk of ICP, and twins and IVF were also independent risk factors for ICP. The incidence of cesarean section and premature delivery in ICP combined with HBsAg positive pregnant women was higher than that in ICP pregnant women, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** HBsAg-positive during pregnancy can increase the risk of ICP, and will increase the incidence of preterm birth and cesarean section in ICP pregnant women.

**Key words:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Hepatitis B surface antigen; Maternal and infant outcomes

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球性公共卫生问题,我国是乙肝病毒流行区,有超过9300万(8%~15%)乙肝病毒携带者<sup>[1]</sup>。尽管自1992年开始实施普及婴儿乙肝疫苗接种计划以来<sup>[2]</sup>,我国在减少婴儿和儿童感染方面取得了显著成就,但成年人中的乙肝患病率仍然很高<sup>[3]</sup>。孕妇乙肝流

行病学调查显示,乙肝患病率甚至高达7.2%<sup>[4]</sup>,存在相当数量的乙肝孕妇处于肝脏慢性炎症状态,这可能会导致妊娠不良结局的发生。妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是指在妊娠中晚期因胆汁酸代谢异常出现的一种妊娠特异性肝病,以皮肤瘙痒为主要临床表现<sup>[5,6]</sup>。有研究调查显示<sup>[7,8]</sup>,ICP可能与胎儿不良结局相关,如胎膜早破(PROM)、胎粪染羊水(MSAF)和胎儿窘迫,可能导致新生儿窒息、早产等。乙型肝炎病毒感染孕妇多处于肝脏慢性炎症状态,可能会增加妊娠期肝内胆汁淤积的发生率。因此,本研究回顾性分析孕妇乙

作者简介:刘薇(1983.12-),女,浙江杭州人,本科,技师,主要从事妊娠期妇女围产期不良结局的研究

通讯作者:吴开奇(1990.3-),男,浙江杭州人,硕士,主管技师,主要从事妊娠期妇女围产期不良结局的研究

肝表面抗原携带对妊娠期肝内胆汁淤积症及围产期结局的影响,为妊娠期肝内胆汁淤积症的高危因素及相关围产期结局提供临床依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月-12月于浙江大学医学院附属妇产科医院住院并完成分娩的1173例乙型肝炎表面抗原携带孕妇作为HBsAg阳性组,另选取同期19838例无乙型肝炎表面抗原携带孕妇作为HBsAg阴性组。纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)指南慢性携带者诊断标准;②医疗记录完整。排除标准:①合并甲肝、丙肝、戊肝、艾滋病和梅毒的孕妇;②孕前合并重大内科疾病,如妊娠前糖尿病、慢性高血压或心脏病等。本研究通过浙江大学医学院附属妇产科医院伦理委员会批准(IRB-20200105-R),为回顾性研究免知情同意书。

## 1.2 方法

1.2.1 一般资料 从病历系统数据库中获取所有孕妇的临床资料,包括年龄、孕前体重指数、有无剖腹产史、是否经产妇、是否试管婴儿、有无流产史、单胎或双胎、ALT及HBsAg结果、不良围产期结局。其中不良围产期结局包括:剖腹产、胎盘早剥、胎膜早破、胎儿窘迫、早产、巨大儿、低体重儿、新生儿窒息。HBsAg采用全自动化学发光仪检测,实验室检测严格按照试剂和仪器说明书完成。

1.2.2 妊娠期肝内胆汁淤积症诊断 参考《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》中ICP诊断标准<sup>[9]</sup>:①临床症状为孕妇在孕中晚期出现不明原因的皮肤瘙痒、黄疸等;②实验室检测空腹血总胆汁酸 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 或总胆汁酸水平正常但伴随不明原因肝功能异常[血清丙氨酸转氨酶(ALT)和门冬氨酸转氨酶(AST)轻、中度升高,可伴有谷氨酰转肽酶(GGT)和胆红素水平升高];③产后黄疸、瘙痒、肝功

能等可恢复正常。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立 $t$ 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验;以二元Logistic回归分析妊娠期肝内胆汁淤积症的危险因素, $P < 0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般临床特征及ICP发生率比较 HBsAg阳性组年龄、经产妇、试管婴儿、流产史及双胎比例和ICP发生率均高于HBsAg阴性组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组一般临床特征及ICP发生率比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	HBsAg 阳性组 ( $n=1173$ )	HBsAg 阴性组 ( $n=19838$ )	统计值	$P$
年龄(岁)	31.45 $\pm$ 4.50	32.49 $\pm$ 4.46	$t=7.682$	0.002
$\leq 35$	810(69.05)	14821(74.71)	$\chi^2=18.597$	0.000
$< 35$	363(30.95)	5017(25.29)		
体重指数 ( $\text{kg/m}^2$ )	26.49 $\pm$ 7.03	26.83 $\pm$ 6.91	$t=2.629$	0.254
剖腹产史	312(26.60)	4788(24.14)	$\chi^2=3.654$	0.058
经产妇	580(49.45)	8290(41.79)	$\chi^2=26.618$	0.000
试管婴儿	89(7.59)	1313(6.62)	$\chi^2=1.673$	0.203
流产史	647(55.16)	9675(48.77)	$\chi^2=18.069$	0.000
双胎	61(5.20)	656(3.31)	$\chi^2=12.051$	0.000
ALT $>40 \text{ U/L}$	71(6.05)	1329(6.70)	$\chi^2=2.794$	0.179
ICP	135(11.51)	798(4.02)	$\chi^2=198.857$	0.000

2.2 HBsAg阳性和阴性孕妇在风险因素分层下ICP的发生率及风险值分析 进一步确定影响ICP发展的每个可能危险因素与孕妇HBsAg状态之间的相互作用,根据这些因素进行HBsAg状态的分层分析显示,HBsAg阳性孕妇无论是否高龄、有无剖腹产史、初产妇或经产妇、是否试管婴儿、有无流产史、单胎或双胎,其ICP发生率均高于HBsAg阴性孕妇,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 HBsAg阳性和阴性孕妇在风险因素分层下ICP的发生率及风险值分析

项目	ICP(%)		$\chi^2$	$P$	OR(95%CI)
	HBsAg 阳性	HBsAg 阴性			
年龄 $<35$ 岁	11.72	4.12	105.961	0.000	3.142(2.501~3.948)
年龄 $\geq 35$ 岁	11.01	3.91	40.829	0.000	3.051(2.132~4.355)
无剖腹产史	11.03	4.04	95.876	0.000	2.966(2.367~3.731)
有剖腹产史	12.76	4.08	50.987	0.000	3.456(2.410~4.970)
初产妇	12.76	4.65	77.032	0.000	2.987(2.310~3.860)
经产妇	10.21	3.09	79.434	0.000	3.551(2.640~4.780)

表 2(续)

项目	ICP(%)		$\chi^2$	P	OR(95%CI)
	HBsAg 阳性	HBsAg 阴性			
非试管婴儿	10.88	3.81	127.664	0.000	3.092(2.510~3.790)
试管婴儿	19.12	7.13	16.651	0.000	3.103(1.750~5.470)
无流产史	11.04	4.04	95.878	0.000	2.969(2.370~3.730)
有流产史	12.81	4.05	50.985	0.000	3.464(2.410~4.970)
单胎	10.46	3.71	124.739	0.000	3.058(2.490~3.750)
双胎	29.45	13.26	11.781	0.002	2.743(1.510~4.960)

2.3 单因素和多因素 Logistic 回归分析妊娠期肝内胆汁淤积的风险因素 单因素分析显示,双胎、试管婴儿和 HBsAg 携带会增加 ICP 的发生风险 ( $P<0.05$ ),而经产妇会降低 ICP 的发生风险 ( $P<0.05$ )。为进一步明确 HBsAg 是否是 ICP 的独立危险因素,校正混杂效应(经产妇、流产史、双胎、试管婴儿),多因素分析显示,HBsAg 阳性会增加 ICP 的发生风

险,双胎、试管婴儿也是 ICP 发生的独立危险因素,见表 3。

2.4 HBsAg 阳性和妊娠期肝内胆汁淤积症患者围产期母婴结局分析 ICP 合并 HBsAg 阳性的孕妇剖腹产、早产发生率高于单纯 ICP 孕妇,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 4。

表 3 单因素和多因素 Logistic 回归分析妊娠期肝内胆汁淤积的风险因素

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	0.991(0.976~1.014)	0.312	0.98(0.965~1.014)	0.243
体重指数	0.883(0.685~1.273)	0.234	0.842(0.629~1.154)	0.294
剖腹产史	1.054(0.912~1.231)	0.509	0.985(0.851~1.282)	0.492
经产妇	0.687(0.604~0.79)	0.002	0.604(0.508~0.717)	0.003
流产史	1.059(0.928~1.214)	0.357	1.093(0.945~1.249)	0.239
双胎	4.032(3.243~5.023)	0.000	3.757(2.991~4.714)	0.000
试管婴儿	1.943(1.576~2.389)	0.001	1.938(1.576~2.393)	0.002
HBsAg	3.104(2.556~3.763)	0.000	3.126(2.582~3.817)	0.000

表 4 妊娠期肝内胆汁淤积症和 HBsAg 阳性孕妇围产期母婴结局比较[n(%)]

结局	ICP 合并 HBsAg 阳性孕妇( n=130)	单纯 ICP 孕妇( n=593)	$\chi^2$	P
剖腹产	86(66.15)	311(52.45)	8.091	0.001
胎盘早剥	1(0.77)	12(2.02)	0.953	0.332
胎膜早破	20(15.38)	78(13.15)	2.356	0.114
胎儿窘迫	18(13.85)	75(12.65)	0.493	0.483
早产	32(24.62)	100(16.86)	3.457	0.041
巨大儿	3(2.31)	23(3.88)	0.761	0.384
低体重儿	6(4.62)	16(2.70)	1.325	0.249
新生儿窒息	1(0.77)	4(0.67)	0.024	0.913

### 3 讨论

妊娠期乙型肝炎病毒感染不容忽视,其潜在的慢性肝脏炎症状态可能会导致妊娠不良结局的发生<sup>[10,11]</sup>。ICP是一种常发生于妊娠中期或晚期的特异性肝病<sup>[5]</sup>,可能是由遗传、环境、免疫、孕妇性激素水平等多方面因素引起的胆汁酸代谢异常,常在围产期造成不良母婴结局<sup>[12]</sup>。妊娠期乙型肝炎病毒感染与ICP发生发展之间的关系仍存在矛盾。有研究发现感染和未感染HBV的孕妇ICP发生率没有显著差异<sup>[13]</sup>,但也有研究发现孕妇HBsAg携带者状态与妊娠肝内胆汁淤积发生风险增加相关<sup>[11,14]</sup>。因此有必要探讨妊娠期乙型肝炎病毒感染与ICP发生的关系及对围产期母婴结局的影响。

本研究发现,HBsAg阳性孕妇ICP的发生率高于HBV孕妇,而且基于年龄、剖宫产史、初产妇或经产妇、试管婴儿、流产史、单双胎等风险因素分层的分析显示,HBsAg阳性均增加孕妇ICP的发生风险。同时,多因素分析显示,HBsAg阳性孕妇发生ICP的风险是HBsAg阴性孕妇的3.14倍,充分证明HBV感染是ICP的独立危险因素。研究认为<sup>[15]</sup>,HBsAg阳性孕妇发生ICP的风险是HBsAg阴性孕妇的1.74倍。妊娠期慢性HBV感染会显著增加妊娠ICP的发生风险<sup>[16]</sup>。尽管妊娠期HBV感染会增加ICP发病风险,但其潜在机制尚不明确。妊娠期肝细胞受激素水平影响变得肥大坏死而挤压肝内胆管及胆小管<sup>[17]</sup>,可能阻碍了其运送胆汁酸过程导致血中TBA升高。李硕等<sup>[18]</sup>发现HBV感染后导致肝细胞受损,从而对血中胆汁酸的摄取及合成排泄能力下降,同时,因HBV感染会加重肝细胞受损程度,胆管上皮细胞肿胀为ICP的发生和发展提供有利环境,这与妊娠之间的相互作用形成恶性循环,推测这可能是HBV感染增加ICP风险的原因。另外本研究显示,双胎、试管婴儿也是ICP发生的独立危险因素,这与ICP诊疗指南中指出的相关高危因素一致<sup>[9]</sup>,这可能与刺激大量分泌内源性激素而加重孕妇肝脏负担,影响其胆汁排泄功能,最终诱发ICP。

本研究显示,ICP合并HBsAg阳性的孕妇剖宫产、早产发生率高于单纯ICP孕妇。既往研究发现HBV感染造成的潜在慢性感染状态会加重肝细胞受损,同时会刺激ICP孕妇分泌大量雌激素而增加肝脏对类固醇激素代谢负担,这无疑会加重ICP患

者胆汁酸淤积程度<sup>[19,20]</sup>。而高浓度胆汁酸作用下会影响胎儿肺表面活性物质生成,导致胎儿宫内缺氧<sup>[21]</sup>,同时也会增加子宫平滑肌对缩宫素的敏感性而诱发子宫收缩而导致早产,这可能是导致剖宫产、早产率升高的原因。然而HBV感染并未增加ICP孕妇胎盘早剥、胎膜早破、胎儿窘迫、巨大儿、低体重儿及新生儿窒息等其他围产期不良母婴结局,这可能与现阶段医疗干预及时有效带来的益处有关。

综上所述,妊娠期HBV感染会增加ICP的发生风险,并且会增加ICP孕妇早产和剖宫产的发生率。但本研究为回顾性分析,其推断病因能力有限,未来需开展大规模、多中心的前瞻性研究进一步验证该结论。

### 参考文献:

- [1]Liu J,Wang X,Wang Q,et al.Hepatitis B virus infection among 90 million pregnant women in 2853 Chinese counties, 2015–2020: a national observational study[J].Lancet Reg Health West Pac,2021,16:100267.
- [2]Xia GL,Liu CB,Cao HL,et al.Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population. Results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China, 1992[J].International Hepatology Communications,1996,5(1):62–73.
- [3]Zhou M,Wang H,Zeng X,et al.Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J].Lancet, 2019,394(10204):1145–1158.
- [4]Zhou Q,Li X,Wang Q,et al.Hepatitis B Virus Infection in Preconception Period Among Women of Reproductive Age in Rural China – A Nationwide Study [J].Paediatr Perinat Epidemiol,2017.
- [5]Smith DD,Rood KM.Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy[J].Clin Obstet Gynecol,2020,63(1):134–151.
- [6]Shan D,Dong R,Hu Y.Current understanding of autophagy in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J].Placenta,2021,115:53–59.
- [7]Wu K,Yin B,Li S,et al.Prevalence, risk factors and adverse perinatal outcomes for Chinese women with intrahepatic cholestasis of pregnancy:a large cross-sectional retrospective study[J].Ann Med,2022,54(1):2966–2974.
- [8]Luo M,Tang M,Jiang F,et al.Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Associated Adverse Maternal and Fetal Outcomes: A Retrospective Case-Control Study [J].Gastroenterol Res Pract, 2021,2021:6641023.
- [9]贺晶,杨慧霞,段涛,等.妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(10):1575–1578

[10]李静,许晓英,裴建赢,等.孕妇HBV携带状态与妊娠结局的研究[J].中国妇幼保健,2019,34(5):998-1001.

[11]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.

[12]Palmer KR,Xiaohua L,Mol BW.Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy[J].Lancet,2019,393(10174):853-854.

[13]Cui AM,Cheng XY,Shao JG,et al.Maternal hepatitis B virus carrier status and pregnancy outcomes: a prospective cohort study[J].BMC Pregnancy Childbirth,2020,16:87.

[14]Cai Q,Liu H,Han W,et al.Maternal HBsAg carriers and adverse pregnancy outcomes: A hospital-based prospective cohort analysis[J].J Viral Hepat,2019,26(8):1011-1018.

[15]Tan J,Liu X,Mao X,et al.HBsAg positivity during pregnancy and adverse maternal outcomes: a retrospective cohort analysis[J].J Viral Hepat,2016,23(10):812-819.

[16]Cui AM,Cheng XY,Shao JG,et al.Maternal hepatitis B virus carrier status and pregnancy outcomes: a prospective cohort

study[J].BMC Pregnancy Childbirth,2016,16:87.

[17]Q Bartlett A,Vesco KK,Purnell JQ,et al.Pregnancy and weaning regulate human maternal liver size and function[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2021,118(48):e2107269118.

[18]李硕,李志国,叶永安.HBV感染与胆汁酸的关系[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2561-2564.

[19]高翔,张华,庞秋梅,等.乙型肝炎病毒感染对妊娠期肝内胆汁淤积症患者母婴免疫系统及妊娠结局的影响[J].中国医药导报,2015(21):59-62.

[20]张丽娟.乙型肝炎病毒感染对妊娠期肝内胆汁淤积症患者围产期母婴状况的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(11):80-82.

[21]Cui D,Zhong Y,Zhang L,et al.Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis [J].J Obstet Gynaecol Res,2017,43(9):1411-1420.

收稿日期:2022-11-30;修回日期:2023-01-11

编辑/成森