

乙型肝炎后肝硬化女性妊娠结局的回顾性研究

王晓娟, 梁冬竹, 易为, 刘敏 (首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015)

摘要: 目的 探讨乙型肝炎后肝硬化对女性妊娠结局的影响。方法 利用医院电子病历系统回顾性收集在北京地坛医院分娩的乙型肝炎后肝硬化孕妇, 按1:3配对收集同期慢性HBV感染孕妇为对照组, 比较2组孕妇孕期及产时各种并发症发生率, 以及2组新生儿出生时发育情况。结果 共收集肝硬化孕妇25例, 均为代偿期肝硬化。肝硬化孕妇中19例孕前使用抗病毒治疗, 2例孕中期开始抗病毒治疗。肝硬化组孕妇平均分娩时间(258.92 ± 16.42)天(其中14例在孕37周及以后分娩), 产后出血发生率24%, 与对照组相比有显著差异($P = 0.003$, $P = 0.000$)。妊娠期糖尿病、羊水过少、羊水过多、羊水III度粪染、妊娠高血压疾病的发生率2组孕妇相比无显著差异(P 值均大于0.05)。两组新生儿畸形发生率无明显差异, 肝硬化组新生儿窒息发生率12%, 与对照组相比有显著差异($P = 0.014$)。结论 代偿期肝硬化患者在抗病毒治疗及密切临床监测下妊娠结局良好, 可足月分娩, 但应注意产后出血和新生儿窒息的发生。

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝硬化; 妊娠

A retrospective study on pregnancy outcomes in women with liver cirrhosis after hepatitis B

WANG Xiao-juan, LIANG Dong-zhu, YI Wei, LIU Min (Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To discuss the pregnancy outcomes in women with liver cirrhosis after hepatitis B.

Methods Pregnant women with compensated liver cirrhosis after hepatitis B who delivered in Beijing Ditan Hospital were retrospectively collected through the HIS system. According to 1:3 pairing, the corresponding period pregnant women with chronic HBV infection were collected as control group. The incidence of complications in pregnancy women of the two groups were compared. The development of the neonatus were compared too. **Results** Totally, 25 cases of pregnant women with compensated liver cirrhosis were collected, 19 cases were given antiviral therapy before pregnancy and two cases started antiviral therapy at the second trimester. The average delivery time of women with liver cirrhosis was (258.92 ± 16.42) days (including 14 cases at 37 weeks of pregnancy and after), and the rate of postpartum hemorrhage was 24%, the differences were significant compared with the control group ($P = 0.003$, $P = 0.000$). There were no significant differences in the incidence of gestational diabetes mellitus, postpartum hemorrhage, polyhydramnios, oligohydramnios, meconium staining of the amniotic fluid III degrees and hypertensive disorder in pregnancy ($P > 0.05$). To the infants, it had no significant difference on the rate of congenital abnormality in the two groups ($P > 0.05$). The rate of neonate asphyxia was 12% in infants whose mother were with liver cirrhosis, which had significant difference with the control group. **Conclusions** Under antiviral therapy and closely clinical monitoring, the pregnant outcomes in patients with decompensated cirrhosis is good, some of them can full-term delivery. But we should pay attention to the postpartum hemorrhage and neonatal asphyxia.

Key words: Hepatitis B virus; Cirrhosis; Pregnancy

乙型肝炎严重危害全球人民健康。乙型肝炎

病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行, 据世界卫生组织报道, 全球约20亿人曾感染过HBV, 3.5亿人为慢性HBV感染者, 每年约有100

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.02.006

基金项目: 北京市科委(D121100003912001)

通讯作者: 易为 Email: yiwei1215@163.com

万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌^[1,2]。母婴传播是我国乙型肝炎最主要的传播途径,估计30%~50%的感染者是因母婴传播而感染^[3,4]。慢性HBV感染者中女性约占41.6%~47.6%,5%的妊娠女性为慢性HBV感染者^[5]。

HBV感染是肝硬化最常见的病因。早期由于肝脏代偿功能较强可无明显症状,后期则以肝功能损害和门脉高压为主要表现,并有多系统受累,晚期常出现上消化道出血、肝性脑病、继发性感染等并发症。

妊娠增加肝脏负担,腹腔压力增大,可导致肝病加重。妊娠晚期及产后,HBV感染女性常发生ALT升高,HBV DNA水平平均增长0.4 log₁₀ 拷贝/ml,25% HBeAg(-)妊娠女性HBV DNA增长> 1 log₁₀ 拷贝/ml^[6,7],HBV感染女性围产期(妊娠晚期和产后1个月)重症肝炎的发生率明显高于非妊娠妇女,目前多不主张肝硬化患者妊娠^[8],但临床中偶见妊娠合并肝硬化患者,这些患者有强烈的妊娠意愿,目前尚未见较多关于其妊娠结局的文献报道。本研究回顾性收集本院2008年10月以来分娩的妊娠合并肝硬化患者,对其围产期并发症及妊娠结局进行分析。

1 资料与方法

1.1 病例收集 通过医院信息系统(HIS),回顾性

收集2008年10月至2014年10月在本院分娩的妊娠合并肝硬化孕妇为实验组,按1:3配对收集同期连续非肝硬化的慢性HBV感染孕妇为对照组。

病例入组标准:①妊娠合并肝硬化孕妇均为HBV感染后肝硬化,所有孕妇HBsAg持续阳性大于半年;②所有孕妇均不合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒、梅毒及艾滋等其他病原学感染。

1.2 肝硬化诊断标准 ①既往曾明确诊断肝硬化,在抗病毒治疗过程中意外妊娠并坚持继续妊娠;②HBV感染孕妇孕期产检发现:血常规提示白细胞、血红蛋白及血小板均下降,肝功能轻度异常,白蛋白水平下降,超声提示肝表面不光滑、回声不均,门脉增宽。

1.3 观察指标 观察2组孕妇各种妊娠并发症发生率,比较2组新生儿分娩孕周、身长、体重、Apgar评分、新生儿畸形率等。

1.4 统计学方法 计数资料以百分比表示,采用卡方检验或Fisher确切概率法对结果进行分析;计量资料用均数±标准差表示,采用t检验。所有统计学分析经SPSS 17.5统计学分析软件完成。 $P < 0.05$ 定义为有显著性差异。

2 结果

2.1 2组孕妇及新生儿基线情况 从本院信息系统共

表1 各组孕妇基线情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

变量	肝硬化组 (n=25)	对照组 (n=75)	统计量	P
孕妇				
年龄(岁)	33.16 ± 5.57	27.27 ± 4.51	$t = 4.79$	0.000
分娩孕周(天)	258.92 ± 16.42	276.65 ± 7.54	$t = 5.22$	0.000
产次(次)	1.20 ± 0.41	1.24 ± 0.49	$t = 0.40$	0.689
剖宫产[例(%)]	20 (80.00)	32 (42.67)	$\chi^2 = 10.470$	0.001
分娩前ALT(U/L)	20.26 ± 11.54	17.21 ± 6.83	$t = 1.248$	0.222
分娩前PT(秒)	12.09 ± 1.47	11.58 ± 0.99	$t = 1.60$	0.120
分娩前FIB(mg/L)	323.58 ± 69.43	364.97 ± 85.79	$t = 2.427$	0.019
新生儿				
男婴[例(%)]	11 (44.00)	35 (46.67)	$\chi^2 = 0.054$	0.817
身长(cm)	49.32 ± 2.30	50.28 ± 1.02	$t = 2.02$	0.054
体重(g)	2972.00 ± 634.41	3406.00 ± 403.95	$t = 3.21$	0.003

表2 2组孕妇妊娠结局对比 ($\bar{x} \pm s$)

变量	肝硬化组 (n=25)	对照组 (n=75)	统计量	P
孕妇				
妊娠期糖尿病[例(%)]	7 (28.0)	10 (13.3)	$\chi^2 = 1.914$	0.167
产后出血[例(%)]	6 (24.0)	2 (2.7)	$\chi^2 = 10.127$	0.001
早产[例(%)]	11 (44.0)	0 (0.0)	$\chi^2 = 32.720$	0.000
羊水III度粪染[例(%)]	4 (16.0)	6 (8)	$\chi^2 = 1.333$	0.248
羊水过少[例(%)]	1 (4.0)	1 (1.3)	Fisher	0.439
羊水过多[例(%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
妊娠高血压疾病[例(%)]	1 (4.0)	4 (5.3)	Fisher	1.000
新生儿				
1分钟Apgar评分(分)	9.40 ± 1.58	9.95 ± 0.28	$t = 1.72$	0.098
5分钟Apgar评分(分)	9.72 ± 0.89	10 ± 0.00	$t = 1.572$	0.129
10分钟Apgar评分(分)	9.96 ± 0.20	10 ± 0.00	$t = 1.000$	0.327
新生儿窒息[例(%)]	3 (12.0)	1 (1.3)	Fisher	0.014
新生儿畸形[例(%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-

收集符合条件且资料完整肝硬化孕妇共25例,均为代偿期肝硬化。其中19例孕前已诊断为代偿期肝硬化并服用抗病毒药物,孕期持续用药,6例孕期诊断,2例分别为孕18周及孕27周开始抗病毒治疗,4例未用药。按1:3配对收集符合条件连续慢性HBV感染孕妇75例为对照组,两组孕妇及新生儿基线情况如表1。

2.2 由表1可知,两组孕妇产次无差异($P = 0.689$),但其年龄、分娩孕周、剖宫产率相比有显著性差异($P = 0.000$, $P = 0.000$, $P = 0.001$),肝硬化组孕妇平均分娩时间为孕258.92天(孕37周左右),其中14人在孕37周及以后分娩。两组孕妇分娩前ALT水平、凝血酶原时间无明显差异($P = 0.222$, $P = 0.120$),但纤维蛋白原水平有显著性差异($P = 0.019$)。两组新生儿性别、身长无明显差异($P = 1.000$, $P = 0.054$),但肝硬化组新生儿出生时体重显著低于对照组($P = 0.003$)。

2.3 2组孕妇及新生儿的妊娠结局 2组孕妇及新生儿的妊娠结局见表2。由表可知,两组孕妇孕期妊娠期糖尿病、羊水过少、羊水过多、羊水Ⅲ度粪染、妊娠高血压疾病的发生率无显著差异(P 值均大于0.05),而早产及产后出血的发生率肝硬化组较对照组显著增加($P = 0.003$, $P = 0.000$)。两组新生儿畸形发生率无明显差异。肝硬化组新生儿窒息发生率高($P = 0.014$),但新生儿1分钟、5分钟及10分钟Apgar评分与对照组相比无统计学差异($P = 0.098$, $P = 0.129$, $P = 0.327$)。

3 讨论

肝硬化是严重威胁患者健康的疾病。23%肝硬化患者5年内可能进展为失代偿期肝硬化^[9]。对于肝硬化女性,既往认为无论代偿期还是失代偿期,均不宜妊娠,随着医疗技术的进步,临床中也常有妊娠合并肝硬化患者。

有研究^[10,11]显示代偿期肝硬化妊娠风险较低,而失代偿期肝硬化妊娠风险高。本研究显示虽然肝硬化孕妇分娩前肝功能、凝血酶原时间及纤维蛋白原水平正常,但纤维蛋白原水平较对照组低,产后出血发生率高,提示肝硬化孕妇分娩过程中应做好抢救产后出血的准备,如术前备血,术中可早用欣母沛等强效促宫缩药物,产后出血偏多时要较其他孕妇更积极处理,术后密切观察阴道出血量及持续促宫缩方法的应用。本研究中肝硬化组妊娠期糖尿病、羊水过少、羊水过多、羊水Ⅲ度粪染、妊娠高血压疾病的发生率与对照组相比无显著差异,提示代偿期肝硬化患者妊娠风险较低,但要注意产后出

血的发生。

研究显示肝硬化孕妇最佳终止妊娠时间为孕33~35周,适宜的分娩方式为剖宫产^[12]。本研究中所有肝硬化孕妇均为代偿期肝硬化,早产发生率高,考虑与担心妊娠风险而使医源性早产发生率增高有关,但本研究平均分娩孕周为258.92天(约孕37周),14人在孕37周及以后分娩,提示在密切临床观察下,许多代偿期肝硬化的患者可足月分娩(孕37周),可大大降低早产儿的发生率及风险。本研究80%的孕妇采用剖宫产终止妊娠,妊娠结局良好,亦提示剖宫产是肝硬化孕妇较好的分娩方式。

本研究中2组新生儿均无畸形发生,肝硬化组新生儿出生体重低于对照组,考虑与早产发生率增高有关。肝硬化组新生儿窒息发生率高(12%, 3/25),2例轻度窒息(1分钟Apgar评分均7分),1例重度窒息(1分钟Apgar评分3分),经积极新生儿窒息复苏,在10分钟评分时2例评10分,1例9分。因病例数较少,尚无法明确与肝硬化的关系,但亦提示肝硬化孕妇分娩中应注意新生儿窒息的发生,做好新生儿窒息的抢救准备,最好有儿科大夫提前到场。

研究显示肝硬化患者虽然病毒复制和炎症坏死程度减弱,1/3~1/2的乙型肝炎后肝硬化患者仍然存在乙型肝炎病毒复制,每年约3%~5%早期肝硬化的患者发生黄疸、腹水、肝性脑病或食管静脉曲张破裂出血^[13]。抗病毒治疗能持续抑制HBV复制,长期规范化抗病毒治疗可以降低肝硬化失代偿期、肝癌的发生率及其相关的死亡,甚至逆转肝硬化^[14-16]。本研究中所有孕妇及新生儿结局均较好,所有孕妇未出现肝硬化常见并发症,除与所有孕妇均为代偿期肝硬化有关,可能亦与绝大多数孕妇服用抗病毒药物有关。

本研究显示代偿期肝硬化孕妇在抗病毒治疗和密切临床监测下,妊娠结局良好,部分孕妇可足月分娩,从而减少早产儿风险,但应注意产后出血及新生儿窒息的发生。因本研究中肝硬化孕妇病例数较少,今后还需扩大样本量进一步观察。

参考文献

- [1] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 1118-1129.
- [2] Organization WH. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 dex. (Revised October 2000). WHO Web site. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/in.html>.
- [3] Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus[J]. J Infect Dis, 1978, 138: 668-671.
- [4] Alvarez-Muñoz MT, Vázquez-Rosales JG, Torres-López FJ, et al.

- Infection of pregnant women with hepatitis B and C viruses and risks for vertical transmission[J]. Arch Med Res, 1997, 28: 415-419.
- [5] Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age[J]. Hepatol Int, 2009, 3: 24-31.
- [6] Lin HH, Chen PJ, Chen DS, et al. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers[J]. J Med Virol, 1989, 29: 1-6.
- [7] Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission[J]. Scand J Infect Dis, 2003, 35: 814-819.
- [8] 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家委员会. 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8: 92-95.
- [9] 姚光弼, 计焱焱, 王虹, 等. 中国慢性乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗临床新进展. 中国医学论坛报, 2010. <http://www.cmt.com.cn/>.
- [10] 向国良, 沈家安, 熊裕民, 等. 肝硬化失代偿期妊娠妇女的妊娠安全及结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29: 5227-5229.
- [11] 张庆英, 程海东, 李骏, 等. 妊娠合并肝硬化的妊娠安全性及其结局探讨[J]. 中国临床医学, 2007, 14: 705-707.
- [12] 张丽菊, 王玲. 妊娠合并肝硬化24例临床分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24: 777-778.
- [13] 谢青, 桂红莲. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的抗病毒治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14: 837-838.
- [14] 鲁晓攀, 沙尼亚·尼亚孜, 甄作睿, 等. 长期抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化患者预后及转归影响[J]. 肝脏, 2013, 18: 591-595.
- [15] 胡沛, 赵钢德, 李海, 等. 乙型肝炎肝硬化失代偿患者核苷类抗病毒治疗的长期疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22: 806-811.
- [16] 蒲春文, 刘威, 李梅, 等. 慢性乙型肝炎的长期抗病毒治疗可逆转肝硬化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 4: 577-579.

收稿日期: 2014-12-08

• 消息 •

服务县级医生全面提升综合能力, 推动打造三级医疗体系中坚力量

——《县级医院医生手册》系列书拟出版

2014年12月13日, 习近平总书记在江苏镇江市丹徒区世业镇卫生院考察时指出, 没有全民健康, 就没有全面小康。要推动医疗卫生工作重心下移、医疗卫生资源下沉, 推动城乡基本公共服务均等化, 为群众提供安全有效方便价廉的公共卫生和基本医疗服务。2015年初国家卫生计生委从各省(区、市)推荐县医院中确定了全面提升县级医院综合能力第一阶段500家县医院, 并请各地按照《全面提升县级医院综合能力工作方案》(国卫医发〔2014〕48号)的要求, 认真组织做好第一阶段全面提升县医院综合能力相关工作。人民卫生出版社积极响应国家政策, 主动开展各项工作。

一、积极主动面向各地调研

自2014年底以来, 人民卫生出版社积极响应国家政策, 组织落实了面向全国各地的调研工作。主动走进三甲医院、县医院合作的医联体等近百家单位, 认真组织专家、学者和临床医生进行研讨、交流, 了解临床、教学、科研、管理等方面的工作, 细化梳理来自各方面的宝贵意见和建议, 形成了完备的第一手调研资料, 为更好地服务于县级医院、县级医生奠定理论基础。

二、全力推进配套丛书

在卫计委的支持下, 在中国医院协会、中华医学会、中国医师协会等机构的协同配合下, 人民卫生出版社邀请了来自全国各地30余家三甲医院和30余家县级医院的数百位专家、学者、临床医生, 共同打造《县级医院医生手册》系列书(共24个分册), 拟于2015年8月份召开论证会、主编人会, 具体研讨各项工作的部署和落实, 并于2016年出版, 本系列书的特色简介如下:

1. 内容系统、全面、实用、富有指导性 本系列书共24个分册, 涵盖了内、外、妇、儿、五官等专业, 涉及临床、护理、管理、转诊、医患沟通等层面的知识, 内容系统全面; 同时编委来自临床一线, 深刻理解县级医生的需求, 所著述内容符合县级医院实际工作需要, 富有实用性、指导性。

2. 定位清晰、准确 本系列书显著不同于既往出版的各类规划教材、培训教程、考试用书、学术专著等各类图书, 本系列书清晰准确地将读者定位在县级医院医生, 结合县级医生临床面临的各种问题、需要提升的各种临床胜任力而系统编撰, 宗旨即为提高县级医生综合能力。

3. 科学准确、细致严谨 该套书的编写工作, 力求过程严谨, 严格按照国家级规划教材的程序组织调研、论证、编委遴选, 以及召开编写会研讨大纲、定稿会审定书稿全文, 力保知识体系规范完整, 内容科学准确。

三、服务县级医院医生, 打造一站式服务

人民卫生出版社将坚持注重“实用、实效、实践, 严格、严谨、严肃”的“三实三严”原则, 为广大县级医院医生打造“精、真、美”的学术读物; 将秉承为读者提供一站式服务的理念, 力争在不久的将来推出本套系列书的数字版、推出符合县级医生阅读需求的杂志, 以及搭建相关互联网平台推进县级医生的培训、学术交流等, 实现书刊网互动, 打造立体化一站式服务的平台。全力支持推动县级医院改革和综合能力的提升。

同时, 为了保障相关出版工作能够更贴近县级医生的需求, 我们向您征集宝贵的意见和建议, 以便不断进行优化和完善。请将反馈意见, 发送至人民卫生出版社医学学术编辑中心联系人: 贾旭 jiaxu360@163.com。感谢您的关注与支持!