

非活动期HBV感染妇女孕期肝病再活动 23例分析

付冬¹, 刘敏¹, 易为¹, 马小艳², 蔡皓东³ (1. 首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院 检验科, 北京 100015; 3. 首都医科大学附属北京地坛医院 门诊, 北京 100015)

摘要: **目的** 探讨孕期HBV再活动对妊娠的影响。**方法** 研究对象为2012年1月1日至2012年6月30日在本院妇产科生育的孕妇: 孕前2年内有2次以上的检测结果证明符合我国2010年《慢性乙型肝炎防治指南》中非活动性HBsAg携带者的诊断标准^[5]; 孕期发生HBV再活动, 表现为HBV DNA $\geq 4 \log_{10}$ 拷贝/ml; 孕期至产后42天内出现ALT异常。对患者孕期肝病活动情况、治疗及妊娠情况进行回顾性分析。**结果** 研究对象符合入组及排除条件。23例患者孕期HBV DNA水平最高值平均为 $(6.2 \pm 0.9) \log_{10}$ 拷贝/ml; 1例患者发生HBV再活动后HBeAg转阳, 其余22例均保持HBeAg阴性。ALT最高值平均为 (260.9 ± 203.6) U/L, AST最高值平均为 (170.4 ± 129.1) U/L。95.7%患者从第1孕期即发现HBV DNA反弹; 随着HBV DNA反弹, 68.6%的患者在第1孕期即出现ALT异常, 但ALT峰值可以发生在怀孕的任何时间, 主要发生在第2~3孕期和产后。23例患者中有9例患者(39.1%) ALT > 2倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN), 其中5例在孕期住院治疗, 1例在产后住院治疗。9例患者在孕期(16~28周, 中位数28周)开始抗病毒治疗, 均达到病毒学完全应答和肝功能恢复正常的疗效。23例患者中10例(43.5%)孕期并发糖尿病, 3例(13.0%)发生产后出血, 1例(4.3%)并发子痫前期。15例(65.2%)剖宫产, 8例(34.8%)自然分娩, 平均孕期为 (39.2 ± 0.9) 周, 均活产, 无早产, 无低体重儿。产后随访28周, 7例(30.4%)患者自发好转(HBV DNA < 500 拷贝/ml, ALT正常); 9例孕期开始抗病毒治疗的患者8例产后继续服药治疗, 1例停药; 5例患者因产后ALT持续异常, 开始抗病毒治疗; 2例患者保肝治疗, ALT恢复正常。**结论** 妊娠期间非活动性HBsAg携带者有可能发生HBV再活动。对妊娠期间非活动性HBsAg携带的患者应该监测HBV DNA和肝功能。发生HBV再活动的患者应给予及时治疗, 必要时孕期使用抗病毒药物, 以防孕期肝病加重。

关键词: 非活动性HBsAg携带者; 孕妇; 肝炎病毒, 乙型; 肝病再活动; 抗病毒治疗; 妊娠结局

Analysis on 23 cases of liver disease flare of pregnant women with inactive HBV infection

FU Dong¹, LIU Min¹, YI Wei¹, MA Xiao-yan², CAI Hao-dong³, (1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 3. Department of Outpatient Service, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: **Objective** To explore the influence of HBV remobilization during the period of pregnancy. **Methods** The patients who delivered in the department of gynaecology and obstetrics, Beijing Ditan Hospital from January 1, 2012 to June 30, 2012 were selected. All of them were tested to be HBsAg carriers more than two times within two years before pregnancy according to "chronic hepatitis B prevention and control guideline" of China in 2012. During pregnancy, HBV remobilized which characterized by HBV DNA $\geq 4 \log_{10}$ copies/ml. The ALT level was abnormal from the first pregnancy period to postpartum 42 days. The conditions of pregnant patients with liver disease, the treatment and the pregnancy outcomes were retrospectively analyzed respectively. **Results** Research objects conformed to the divided and excluded conditions. The average value of the highest HBV DNA level was $(6.2 \pm 0.9) \log_{10}$ copies/ml. One of the patients' HBeAg turned to be positive after HBV remobilization, and the other twenty two patients' HBeAg

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.02.010

通讯作者: 蔡皓东 Email: chddt@163.com

remained negative. The maximum value of ALT averaged (260.9 ± 203.6) U/L, and AST averaged (170.4 ± 129.1) U/L. 95.7% of the patients' HBV DNA rebounded in the first trimester of pregnancy. With the rebounding of HBV DNA, 68.6% of the patients appeared ALT disordered in the first trimester of pregnancy. However, the ALT peak value occurred at any time during pregnancy, mainly at the secondary to tertiary period of pregnancy and postpartum. The ALT levels of 9 patients (9/23, 39.1%), 5 of whom were hospitalized for treatment and 1 was in postpartum care, were higher than twice of the upper limit of normal, ULN. Nine patients were given antiviral therapy during pregnancy (16 to 28 weeks, median 28 weeks), and achieved the curative effect of virological response and the liver functions returned to be normal completely. Ten (43.5%) of the twenty three patients had complication with diabetes, three (13.0%) had postpartum hemorrhage and one (4.3%) had preeclampsia. Fifteen patients (65.2%) were treated with caesarean and eight delivered normally and spontaneously, the average pregnancy were (39.2 ± 0.9) weeks, all live births without premature and low-birth-weight infant (LBWI). With twenty-eight weeks postpartum follow-up, seven patients (30.4%) spontaneously improved (HBV DNA < 500 copies/ml, ALT normal); eight of the nine patients who had antiviral treatment continued medical treatment in postpartum and one patient withdrew the drug; five patients were given antiviral treatment because of the abnormal postpartum ALT and two patients were given supportive liver protection therapy and the ALT backed to normal. **Conclusions** The HBV is likely to be active again in inactive HBsAg carriers during pregnancy. Inactive HBsAg carriers of pregnant patients on pregnancy should be monitored with HBV DNA and liver function. In order to prevent the aggravation of liver disease during pregnancy, timely treatment shall be given to the patients with HBV activity again, antiviral drugs can be used during pregnancy when necessary.

Key words: Inactive HBsAg carriers; Pregnant women; Hepatitis B virus(HBV); Liver disease activity again; Antiviral therapy; Pregnancy outcome

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是危及人类健康的严重问题。在我国,大约30%~50%的感染者是因母婴传播自幼感染HBV^[1,2]。婴幼儿期感染HBV的自然史一般可人为地划分为4个时期,即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期^[3]。非活动或低(非)复制期:表现为HBeAg阴性、抗-HBe阳性,HBV DNA持续低于 10^4 拷贝/ml或检测不出(聚合酶链法)、ALT水平正常,肝组织学无炎症或仅有轻度炎症。这是HBV感染获得免疫控制的结果,大部分此期患者预后良好,部分处于非活动期的患者可能肝病再活动,导致HBeAg阴性慢性乙型肝炎^[4]。本文报告23例非活动期HBV感染女性孕期发生肝病再活动,供临床参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源及研究方法 本文研究的病例来源于2012年1月1日至2012年6月30日在本院妇产科生育的孕妇。入组标准:①孕前2年内有2次以上的检测结果证明符合我国2010年《慢性乙型肝炎防治指南》中非活动性HBsAg携带者的诊断标准(HBeAg阴性、抗-HBe阳性、HBV DNA持续低于检测值下限、ALT水平正常)^[5];②孕期发生HBV再活动,表现为HBV DNA $\geq 4 \log_{10}$ 拷贝/ml;③孕期至产后

42天内出现ALT异常。排除标准:①HCV和(或)HIV共感染者;②排除妊娠急性脂肪肝或其他原因导致的肝功能异常;③排除使用抗病毒药物治疗孕前6个月内停药者;④排除未在我院定期产检和病历记录不完整者。孕期每12周检测一次HBV血清学标志和HBV DNA水平,每2~4周检测一次肝功能。对符合入组及排除标准的患者孕期肝病活动情况、治疗及妊娠的结局进行回顾性分析,探讨孕期HBV再活动对妊娠的影响。

1.2 实验室检查 血清HBV DNA、乙型肝炎病毒表面标志物及血生化检查均在北京地坛医院实验室完成。肝功能检测使用日立7600-020自动生化分析仪, Wako试剂盒,采用酶学和动力学化学法检测,ALT和AST的正常值均为0~40 U/L。HBV DNA采用实时荧光定量PCR法,上海科华生物有限公司的HBV DNA实时荧光定量PCR扩增试剂,最低检测值均为< 500 拷贝/ml ($< 2.7 \log_{10}$ 拷贝/ml)。乙型肝炎病毒表面标志物采用雅培微粒子化学发光法(美国雅培公司试剂,雅培i2000全自动发光免疫分析仪)检测,HBsAg < 0.05 IU/ml、HBeAg < 1.0 S/CO、抗-HBs < 10 IU/L、HBeAb > 1 S/CO、HBeAb > 1 S/CO为阴性。

1.3 统计学方法 分类变量用频数或百分比表示,连

续变量用均数 ± 标准差或中位数(范围)表示。HBV DNA以对数形式表示。

2 结果

2.1 患者的基本情况 通过医院HIS系统查询到2012年1月1日至2012年6月30日到我院妇产科生育的妇女共1186例,共有23例符合入组及排除标准,符合HBV再活动期HBeAg阴性慢性乙型肝炎的诊断^[5]。23例患者的年龄为25~35岁,平均年龄(29.5 ± 3.1)岁;21例初产,2例经产;23例母亲均为自然受孕,其中1例有4次自然流产史,1例有1次宫外孕史。20例患者有乙型肝炎家族史,其中14例为母亲感染,3例为父亲感染,3例为其他亲属感染;2例家族史不详,1例否认乙型肝炎家族史。2例患者在孕前曾经抗病毒治疗,1例停药多年后怀孕,1例停药1.5年无复发怀孕;其余21例均否认孕前抗病毒治疗史。

2.2 患者HBV血清学、HBV DNA及肝功能的变化 23例患者孕期HBV DNA水平最高值平均为(6.2 ± 0.9) log₁₀ 拷贝/ml;1例患者发生HBV再活动后HBeAg转阳,其余22例均保持HBeAg阴性。ALT最高值平均为(260.9 ± 203.6) U/L,AST最高值平均为(170.4 ± 129.1) U/L。HBV DNA升高及ALT异常与孕期的关系见表1。

从表1可以看出,95.7%患者从第1孕期即发现HBV DNA反弹;随着HBV DNA反弹,68.6%的患者在第1孕期即出现ALT异常,但ALT峰值可以发生在怀孕的任何时间,主要发生在第2~3孕期和产后。

2.3 HBV再活动后的治疗 23例非活动性HBsAg携带者孕期HBV再活动后,有9例患者(39.1%)ALT > 2倍正常值上限(upper limit of normal, ULN),其中5例在孕期住院治疗,1例在产后住院治疗。

9例患者在孕期(16~28周,中位数28周)开始抗病毒治疗,其中7例服用拉米夫定(100 mg/d),2例服用替比夫定(600 mg/d)。这7例患者在抗病毒治疗后均达到病毒学完全应答和肝功能恢复正常的疗效。10例(43.5%)孕期并发糖尿病,3例(13.0%)发生产后出血,1例(4.3%)并发子痫前期。15例(65.2%)剖宫产,8例(34.8%)自然分

娩,平均孕期为(39.2 ± 0.9)周,均为活产,无早产,无低体重儿。

产后随访28周,7例(30.4%)患者自发好转(HBV DNA < 500 拷贝/ml,ALT正常);9例孕早期开始抗病毒治疗的患者8例产后继续服药治疗,1例停药;5例患者因产后ALT持续异常,开始抗病毒治疗,3例服用阿德福韦酯(10 mg/d),1例服用恩替卡韦(0.5 mg/d),1例使用普通干扰素(500 MU,隔日注射);2例患者保肝治疗,ALT恢复正常。

3 讨论

在HBV感染的自然史中,非活动或低(非)复制期是HBV感染获得免疫控制的结果,提示预后良好^[6,7]。大部分在此期患者发生肝硬化和肝细胞癌的风险大大减少,在一些持续HBV DNA转阴数年的患者中,每年大约有1%~3%自发性HBsAg血清学转换。但是,部分处于非活动期的患者可能发生HBV再活动,表现为HBeAg阴性(部分是由于前-C区和(或)C基因基本核心区启动子变异导致HBeAg表达水平低下或不表达),抗-HBe阳性,但仍有HBV DNA活动性复制、ALT持续或反复异常,成为HBeAg阴性慢性乙型肝炎^[5]。HBV再活动多发生在40岁以后或者是在免疫抑制状态如接受化疗时^[8],妊娠与HBV再活动的关系少有研究^[9]。

本文研究中23例患者在孕前2年内有2次以上的检测结果证明符合非活动性HBsAg携带者的诊断标准^[5,7],孕期发现HBV DNA反弹和ALT异常,其中7例(30.4%)患者产后自发好转(HBV DNA < 500 拷贝/ml,ALT正常),说明这些患者的HBV再活动与妊娠有关。

本文研究显示,95.7%的患者从第1孕期即开始出现HBV DNA反弹。妊娠后母体内分泌和免疫系统会发生一系列生理变化,如:肾上腺皮质激素水平升高,免疫耐受性增强等^[10,11]。因此推测,本文23例非活动性HBsAg携带者妊娠后HBV再活动可能与妊娠初期体内的激素水平和免疫状态改变有关。

本文研究显示,随着HBV DNA反弹,ALT出现异常,但65.2%患者ALT峰值发生在第2~3孕期和产后。这与HBeAg阳性妊娠女性发生肝功能异常的

表1 HBV DNA升高及ALT异常与孕期的关系(n=23)

	第1孕期[例(%)]	第2~3孕期[例(%)]	产后42天[例(%)]
首次ALT异常时间	16 (69.6)	6 (26.1)	1 (4.3)
ALT峰值时间	8 (34.8)	10 (43.5)	5 (21.7)
HBV DNA开始反弹时间	22 (95.7)	1 (4.3)	—
HBV DNA峰值时间	11 (47.8)	12 (52.2)	—

注:*孕期:孕0~12周为第1孕期,孕13~28周为第2孕期,孕29~40周为第3孕期

临床特点相似^[12,13],可能与妊娠第2~3孕期肝脏负担加重和产后免疫功能下降有关。

妊娠期间肝病活动对妊娠的结局有明显的影 响。肝功能异常的乙型肝炎女性患者妊娠期不仅早 产、妊高征、胎儿窘迫、新生儿窒息、产后出血 等并发症的发生率明显高于肝功能正常的乙型肝炎 病毒携带妊娠妇女,而且发生肝病加重的几率 也明显升高,甚至可能导致死亡^[14,15]。因此,对 ALT > 2 ULN的患者给予及时抗病毒治疗可以明 显改善患者的预后^[12,16]。本文9例患者在孕期ALT > 2 ULN,其中5例因病情严重住院治疗,7例患者服用 拉米夫定或替比夫定抗病毒治疗,均达到良好预后 (病毒学完全应答和肝功能恢复正常),无患者发 生肝衰竭,未发生死胎、早产等不良妊娠结局。

结论:妊娠期间非活动性HBsAg携带者有可能 发生HBV再活动。因此,对非活动性HBsAg携带 的妊娠患者也应该监测HBV DNA和肝功能。发生 HBV再活动的患者应给予及时治疗,必要时孕期使 用抗病毒药物,以防孕期肝病加重。

参考文献

- [1] Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus[J]. J Infect Dis,1978,138:668-671.
- [2] 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.
- [3] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment[J]. Liver Int,2009,29:100-107.
- [4] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology,2009,49:S45-S55.
- [5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19:13-24.
- [6] Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2010, 51:435-444.
- [7] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, et al. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review[J]. J Hepatol,2012,57:196-202.
- [8] 蔡皓东. 抗肿瘤药物和免疫抑制剂相关的乙型肝炎病毒再激活[J]. 药物不良反应杂志,2013,15:157-160.
- [9] 白淑芬, 杨立新, 唐迅. e抗原阴性慢性乙型肝炎1例两次妊娠结局分析[J]. 临床荟萃,2011,26:1370,1380.
- [10] Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, et al. Chronic hepatitis B infection and pregnancy[J]. Obstet Gynecol Surv,2012,67:37-44.
- [11] Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, et al. Hepatitis B in pregnancy[J]. World J Gastroenterol,2012,18:4677-4683.
- [12] 付冬, 李振华, 刘敏, 等. 孕期乙型肝炎活动患者抗病毒治疗对妊娠结局的影响[J]. 药物不良反应杂志,2012,14:149-153.
- [13] 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.
- [14] Wong HY, Tan JY, Lim CC. Abnormal liver function tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore[J]. Ann Acad Med Singapore,2004,33:204-208.
- [15] Chen YC, Chueh HY, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection with acute exacerbation during pregnancy: a case control study[J]. Hepatol Int,2013,7: S244-S245.
- [16] 付冬, 马小艳, 刘敏, 等. 89例慢性乙型肝炎妊娠妇女孕期肝功能异常的 临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2014,4:556-560.

收稿日期: 2014-11-10