

体外受精-胚胎移植对乙型肝炎病毒母婴传播影响的回顾性研究

曹秀贞, 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 探讨体外受精-胚胎移植技术(in vitro fertilization-embryos transfer, IVF-ET)是否会增加HBV DNA阴性HBV感染孕妇的母婴垂直传播率及对新生儿的影响。**方法** 采用回顾性调查方法对42例HBV DNA阴性HBV感染者IVF-ET所分娩新生儿及45例HBV DNA阴性HBV感染者自然受孕所分娩新生儿进行对比分析, 采用 t 检验和 χ^2 检验进行统计学分析, 观察两组新生儿出生时及生后7个月HBV感染率及HBV DNA定量比较, 并对比观察新生儿出生体重、身长、窒息率等。**结果** HBV DNA阴性HBV感染者IVF-ET组及自然受孕组所分娩新生儿HBV感染率无统计学差异($P = 0.703$), HBV DNA均为阴性, 两组新生儿出生体重、身长、新生儿窒息率等均无统计学差异(P 分别为0.167, 0.463, 0.297)。**结论** IVF-ET不增加HBV DNA阴性HBV感染孕妇的母婴垂直传播率, 对新生儿无不良结局。**关键词:** 肝炎病毒, 乙型; 体外受精-胚胎移植; 母婴垂直传播; 妊娠

A retrospective study on the vertical transmission of HBV infected pregnant women through fertilization-embryos transfer in vitro

CAO Xiu-zhen, YI Wei, LIU Min (Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To explore the vertical transmission incidence of HBV infected pregnant women with HBV DNA negative and the influence of the infants by using IVF-ET. **Methods** The infants of 42 and 45 pregnant women with negative HBV DNA delivered by IVF-ET and without IVF-ET were compared and analyzed, respectively, t test and χ^2 test were used for statistical analysis. The incidence of vertical transmission, the weight, body length and neonatal asphyxia on the infants between the two groups were observed. **Results** The incidence of vertical transmission, the weight, body length and the neonatal asphyxia between the two groups had no significant difference ($P = 0.703, 0.167, 0.463, 0.297$). **Conclusions** IVF-ET dose not increase the incidence of the vertical transmission on pregnant women with HBV negative and there are no bad outcomes on the infants.

Key words: Hepatitis B virus; In vitro fertilization-embryos transfer; Vertical transmission; Pregnancy

HBV 感染呈世界性流行, 全球约 20 亿人曾感染过 HBV, 其中 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者, 大约有 100 万人每年死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌^[1]。2006 年我国乙型肝炎流行病学调查表明, 我国 1 ~ 59 岁一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%^[2], 据此推算, 我国约有 9300 万的慢性 HBV 感染者。HBV 感染女性约占 HBV 感染者的 41.6% ~ 47.6%, 5% 的

妊娠女性为慢性 HBV 感染者, 其中 50% 以上为 HBeAg (+)^[3,4]。

1995 年世界卫生组织人类生殖特别规划署的统计学显示, 全球不孕夫妇达 6000 万 ~ 8000 万对, 不孕症已成为影响人类发展与健康的一个全球性医学和社会学问题。世界卫生组织已经将不孕症与心血管病和肿瘤列为当今影响人类生活和健康的三大主要疾病。我国不孕症的患病率约为 6% ~ 15%^[5]。体外受精-胚胎移植技术(invivo fertilization-embryos transfer, IVF-ET) 是治疗不孕症的重要手段, 也就是试管婴儿技术, 包括促排卵

治疗、取卵、体外受精、胚胎移植等步骤,其中取卵及胚胎移植均为有创操作,对HBV感染女性进行操作可能会增加乙型肝炎病毒的母婴传播率,成为大家共同关注的问题。目前尚未检索到HBV感染女性行IVF-ET成功生育的婴儿HBV感染情况。

本研究拟回顾性收集2009年1月至2013年11月在本院分娩的42例行IVF-ET的HBV感染女性所生婴儿,以了解体外受精-胚胎移植对乙型肝炎病毒母婴传播的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2009年1月至2013年11月在首都医科大学附属北京地坛医院分娩的行IVF-ET的慢性HBV感染且HBV DNA阴性孕妇为研究组,收集同期自然受孕的慢性HBV感染且HBV DNA阴性孕妇为对照组。孕妇入组标准:HBsAg持续阳性大于6个月;IVF-ET均一次移植成功,单胎,两组所选HBV感染的孕妇均排除了甲型肝炎、丙型肝炎和戊型肝炎、HIV、巨细胞病毒、EB病毒感染,孕期均未使用任何抗病毒药物,孕期肝功能正常;无妊娠高血压疾病、胎膜早破、早产、前置胎盘、胎盘早剥等病史;孕期无羊水穿刺史;新生儿出生后接受正规乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白主被动联合免疫;新生儿有完整的随访资料。该研究经本院伦理委员会审核同意。

1.2 新生儿出生后的HBV阻断措施及随访 所有新生儿出生后接受标准主被动联合免疫,即出生后2小时内接种乙肝疫苗10 μg(大连汉信生物制药有

限公司)及乙肝免疫球蛋白200 IU(成都蓉生药业有限责任公司),出生后1个月及6个月再次注射乙肝疫苗10 μg。新生儿出生时及生后7个月时检测乙型肝炎病毒表面标志物及HBV DNA。

1.3 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本院实验室完成。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。乙型肝炎病毒系列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、HBcAb > 1 S/CO为阴性。

1.4 结果判断及统计学方法 以新生儿出生后7个月静脉血检测HBsAg阳性判断为HBV感染(母婴传播阻断失败),计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计量资料采用 χ^2 检验。统计分析应用SPSS 11.0软件完成。

2 结果

2.1 孕妇及新生儿基线情况 研究组共收集孕妇42例,对照组共收集孕妇45例,均为单胎。两组孕妇及新生儿基线情况见表1和表2。

由表1及表2可以看出研究组与对照组孕妇在年龄与初产妇所占比例方面无显著性差异,分别为 $t = 1.95$, $P > 0.05$; $\chi^2 = 0.24$, $P > 0.05$ 。两组新生儿在出生孕周、出生身长、出生体重、新生儿

表1 孕妇基线情况对比

基线情况	研究组	对照组	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	29.08 ± 4.30	27.32 ± 4.12	$t = 1.95$	0.054
初产妇[例(%)]	37(88.10)	38(88.44)	$\chi^2 = 0.24$	0.622
剖宫产率[例(%)]	34(80.95)	22(48.89)	$\chi^2 = 9.78$	0.002

表2 新生儿基线情况对比

基线情况	研究组	对照组	t/χ^2	P
出生孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	37.80 ± 1.80	38.5 ± 2.00	$t = 1.72$	0.090
出生身长($\bar{x} \pm s$, cm)	49.96 ± 1.73	50.23 ± 1.69	$t = 0.74$	0.463
出生体重($\bar{x} \pm s$, g)	2932 ± 425.30	3057 ± 412.50	$t = 1.40$	0.167
新生儿窒息[例(%)]	1(2.38)	0(0.00)	$\chi^2 = 1.08$	0.297
男婴[例(%)]	22(52.38)	25(55.56)	$\chi^2 = 0.08$	0.766

表3 两组新生儿母婴传播情况对比

变量	研究组	对照组	χ^2	P
出生时				
HBsAg阳性率	2/42	3/45	0.298	0.703
HBV DNA阳性率	0	0		
出生后7个月				
HBsAg阳性率	0	0		
HBV DNA 阳性率	0	0		

窒息率、性别比率方面无显著性差异, 分别为 $t = 1.72$, $t = 0.74$, $t = 1.40$, $\chi^2 = 1.08$, $\chi^2 = 0.08$, P 均大于 0.05。剖宫产率研究组显著高于对照组, 研究组均为试管婴儿, 为珍贵儿, 大部分患者未经试产要求剖宫产, 社会因素占主要原因, 故剖宫产率显著高于对照组。两组新生儿均无畸形。

2.2 新生儿母婴传播情况 研究组新生儿42例, 其中2例新生儿出生时HBsAg(+), 出生时HBsAg阳性率2/42, 分别为0.20 IU/ml, 0.12 IU/ml, HBV DNA均小于500 拷贝/ml。对照组新生儿45例, 其中3例新生儿出生时HBsAg(+), HBsAg阳性率3/45, 分别为0.15 IU/ml, 0.05 IU/ml, 0.25 IU/ml, HBV DNA均小于500 拷贝/ml。两组新生儿出生时HBsAg阳性率相比无统计学差异 ($\chi^2 = 0.298$, $P = 0.703$)。

出生后7个月研究组及对照组所有婴儿检测HBsAg、HBV DNA均为阴性, 母婴传播率均为零。见表3。

3 讨论

随着试管婴儿技术不断成熟, 自1987年全世界第一例试管婴儿路易斯·布朗诞生至今全世界有数百万的试管婴儿出生。体外受精-胚胎移植术的过程包括控制性超促排卵; 取卵; 体外受精; 胚胎移植; 黄体支持等过程, 其中取卵和胚胎移植均是有创性操作, 取卵时卵泡液的血液污染无法避免, 胚胎植入时也会导致妇女少量出血。有研究显示 HBeAg(+) 孕妇的血清 HBV DNA 阳性率为100%, 卵泡液 HBV DNA 阳性率为 83.3%, IVF 受精培养液 HBV DNA 阳性率达 54.16%^[6], 有研究发现 HBV 感染者优质胚胎率与无 HBV 感染者无显著差异外, 其受精率、卵裂率、着床率及临床妊娠率 HBV 感染者显著低于无 HBV 感染者^[7-9], 吴娟子等的研究发现, HBV 感染使精子质量差、轻微降低卵裂率等影响胚胎移植结局, 但不影响胚胎的发育和 IVF 的结局^[6,10-12], 但以上研究均集中在妊娠初期及胎儿期, 未对胎儿出生后进一步观察。HBV 感染对试管婴儿的妊娠结局的影响, 试管婴儿是否增加 HBV 母婴传播几率尚未见相关文献报道。

本研究中研究组新生儿出生体重、身长、出生1分钟 Apgar 评分、性别比与对照组相比均无统计学差异, 进一步提示 HBV 感染不影响试管婴儿胚胎的后期发育, 不影响试管婴儿的妊娠结局。本文与上述的基础研究是相符的。

HBV 母婴传播包括宫内感染、产时感染、产后感染3种途径。新生儿出生后接受标准乙肝疫苗

和乙肝免疫球蛋白联合免疫, 只有5%~10%新生儿发生HBV感染。高HBV载量孕妇孕晚期服用拉米夫定、替比夫定等抗病毒药物更可使母婴阻断成功率达到98~100%, 但这些阻断措施不能阻断妊娠早期发生的HBV母婴传播。近年来, 有文献报道妊娠^[13,14]早期由感染HBV的精子或卵母细胞导致母婴传播的可能。在我们的研究中, 42例行IVF-ET的妇女所生新生儿均未发生HBV感染, 表明卵母细胞感染HBV并不常见。试管婴儿的操作过程亦未增加HBV DNA阴性孕妇母婴传播的几率。在实施IVF-ET时, 通过洗涤卵-冠-丘复合体, 受精后转移、更换培养液等环节有稀释病毒拷贝负荷的作用, 降低甚至阻断了胚胎被感染, 因此推断出IVF-ET过程并不增加HBV患者将病毒传播给子代的风险。上述结果可能与此有关。

本研究所选病例均为 HBV DNA 阴性患者, 但既往研究得出 HBV 母婴传播率与母亲体内的病毒含量呈正相关^[15,16], 因此, 对于高乙型肝炎病毒载量孕妇行 IVF-ET 是否会增加母婴传播的风险, 因病例数少, 本研究未涉及, 还需今后进一步研究。

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] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27: 6550-6557.
- [3] Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age[J]. Hepatol Int, 2009, 3: 24-31.
- [4] Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 5042-5046.
- [5] 杨菁, 张燕. 不孕症研究概况[J]. 国外医学妇幼保健分册, 2005, 16: 232-235.
- [6] Lam PM, Suen SH, Lao TT, et al. Hepatitis B infection and outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer treatment[J]. Fertil Steril, 2010, 93: 480-485.
- [7] Pirwany I, Phillips S, Kelly S, et al. Reproductive performance of couples discordant for hepatitis B and C following IVF treatment[J]. J Assist Reprod Genet, 2004, 21: 157-161.
- [8] Shi L, Liu S, Zhao W, et al. Hepatitis B virus infection reduces fertilization ability during in vitro fertilization and embryo transfer[J]. J Med Virol, 2014, 86: 1099-1104.
- [9] 刘林丽, 陈华, 候晓红, 等. HBV感染对IVF/ICSI治疗中胚胎发育及妊娠结局的影响. 2012浙江省计划生育与生殖医学学术年会论文集.
- [10] 吴娟子, 刘佳, 朱桂琴. 关于辅助生殖技术中HBV感染者胚胎发育和IVF结局的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16: 99-102.
- [11] Lee VC, Ng EH, Yeung WS, et al. Impact of positive hepatitis B surface antigen on the outcome of IVF treatment[J]. Reprod Biomed Online, 2010, 21: 712-717.
- [12] Zhou XP, Hu XL, Zhu YM, et al. Comparison of semen quality and

- outcome of assisted reproductive techniques in Chinese men with and without hepatitis B[J]. Asian J Androl,2011,13:465-469.
- [13] Nie R, Jin L, Zhang H, et al. Presence of hepatitis B virus in oocytes and embryos: a risk of hepatitis B virus transmission during in vitro fertilization[J]. Fertil Steril,2011,95:1667-1671.
- [14] Liu SL, Dong Y, Zhang L, et al. Influence of HBV gene heterogeneity on the failure of immunization with HBV vaccines in eastern China[J]. Arch Virol,2009,154:437-443.
- [15] Shao ZJ, Xu DZ, Xu JQ, et al. Maternal hepatitis B virus (HBV) DNA positivity and sexual intercourse are associated with HBV intrauterine transmission in China: a prospective case-control study[J]. J Gastroenterol Hepatol,2007,22:165-170.
- [16] Song YM, Sung J, Yang S, et al. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus[J]. Eur Pediatr,2007,166:813-818.

收稿日期: 2014-12-05

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对来稿医学名词和文字的要求

来稿中医学名词要求: 应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表 (MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中医名词术语按 GB/T 16751.1/2/3-1997 《中医临床诊疗术语疾病部分 / 证候部分 / 治法部分》和 GB/T 20348-2006 《中医基础理论术语》执行, 腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2006 《腧穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008 《耳穴名称与定位》执行。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写) 为准。确需使用商品名时应先注明其通用名称。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。

来稿中文字要求: 严格执行《中华人民共和国国家通用语言文字法 (2000-10-31)》和新闻出版总署 2010 年 12 月 24 日发布的《关于进一步规范出版物文字使用的通知》, 以及 1992 年新闻出版总署、国家语言文字工作委员会发布的《出版物汉字使用管理规定》, 以 1986 年 10 月国家语言文字工作委员会重新发布的《简化字总表》和 1988 年 3 月国家语言文字工作委员会和新闻出版总署发布的《现代汉语通用字表》为准。

本刊编辑部