

乙型肝炎病毒感染对妊娠肝内胆汁淤积症的影响

庄虔莹, 刘敏, 李红芳 (首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015)

摘要: 目的 探讨不同乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染状态对妊娠肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 发生率及妊娠结局的影响。方法 收集2011年11月至2015年1月于本院住院治疗并分娩的孕妇, 根据HBV感染状态分为HBV携带组 (A组)、慢性乙型肝炎组 (B组) 和非HBV感染组 (C组), 比较各组孕妇ICP的发生率以及妊娠结局。结果 共收集到符合条件的孕妇8327例, 其中A组3860例, B组1566例, C组2901例, 各组ICP发生率分别为1.32% (51/3860)、6.9% (108/1566)、1.86% (54/2901); 不同HBV感染状态的ICP孕妇瘙痒出现时间、血清TBil水平、早产发生率及新生儿出生时体重均有统计学差异 (P 值分别为0.036、0.031、0.021、0.039)。合并慢性乙型肝炎者新生儿窒息发生率为2.8%, 各组阴道出血量 ≥ 300 ml/24 h 的发生率分别为3.9%、4.6%、1.8%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.432$, $P = 0.024$)。结论 合并肝脏慢性损害的慢性乙型肝炎孕妇ICP发生率高、起病早、黄疸程度重, 易出现早产, 产后出血发生率高。需加强产前、产后监护及治疗, 注意新生儿窒息的发生。

关键词: 妊娠肝内胆汁淤积症; 肝炎病毒, 乙型; 妊娠

Effects of hepatitis B virus infection on patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

ZHUANG Qian-ying, LIU Min, LI Hong-fang (Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of different status of hepatitis B virus (HBV) infection on the incidence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Methods** Pregnant women who were delivered in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University with or without HBV infection from November 2011 to January 2015 were collected. They were divided into three groups: HBV carriers (group A), chronic hepatitis B (group B), and patients without HBV infection (group C). The incidence of ICP and pregnancy outcomes were compared. **Results** Total of 7627 pregnant women who met the requirements were collected, 3860 cases were in group A, 1566 cases were in group B and 2201 cases were in group C. The incidence of ICP in the three groups were 1.32% (51/3860), 6.9% (108/1566) and 2.45% (54/2201), respectively. The time of pruritus onset, TBil level, incidence of premature delivery and the weight of infants had statistically significant difference among the three groups ($P = 0.036$, 0.031 , 0.021 , 0.039). The rate of neonate asphyxia was 2.8% in ICP patients with chronic hepatitis B. The rate of bleeding (≥ 300 ml/24 h) after delivery in three groups were 3.9%, 4.6% and 1.8%, respectively, with statistically significant difference ($\chi^2 = 9.432$, $P = 0.024$). **Conclusions** Pregnant women with chronic hepatitis B have a higher incidence of ICP, an earlier onset of pruritus and a higher rate of jaundice, premature delivery and postpartum hemorrhage. Monitoring and treatment should be strengthened for patients with HBV infection and attentions on neonate asphyxia should be paid.

Key words: Intrahepatic cholestasis pregnancy; Hepatitis B virus; Pregnancy

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染在我国发病率较高, 严重危害人类健康, 我国一般人群HBsAg阳性率为7.18%, 目前我国孕妇HBV感染率为5.9%~19.0%^[1,2], 各地差异较大。育龄妇女

的高HBV感染率大大增加了母体妊娠期并发症的发生^[3]。

妊娠肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是妊娠中晚期特有的肝病, 是仅次于乙型肝炎的常见妊娠期肝病, 严重危害胎儿健康, 早产、胎儿窘迫及胎死宫内的发生率较高,

其分布具有明显的地域性。近年来,由胆汁酸直接导致的危害成为研究热点,而对HBV感染与ICP关系的研究并不多。为进一步探讨HBV感染对ICP的发生率及对ICP患者的妊娠、分娩以及新生儿的影响,回顾性分析本院213例ICP患者的资料,结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2011年11月至2015年1月于本院住院治疗并分娩的孕妇,根据HBV感染状态分为HBV携带组(A组)、慢性乙型肝炎组(B组)和非HBV感染组(C组),各组年龄及孕产次差异无统计学意义。

1.2 入选标准 ①HBV感染的孕妇其HBsAg应持续阳性大于6个月;②所有孕妇均不合并甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎、巨细胞病毒、EB病毒、梅毒和艾滋病病毒等其他病原学感染;③所有孕妇均为单胎妊娠;④非肝硬化、肝癌孕妇。

1.3 诊断标准 ①ICP的诊断标准:孕期出现其他原因无法解释的皮肤瘙痒和肝功能异常,伴或不伴胆汁酸水平增高,妊娠终止后瘙痒、黄疸迅速消失,胆汁酸、转氨酶、血清总胆红素逐渐下降至正常,排除皮肤疾病和肝胆系统疾病后可诊断为ICP^[4]。②HBV携带诊断标准:血清HBsAg阳性,HBsAg阳性或阴性,HBV DNA阳性或低于检测值下限,1年内连续随访3次以上,每次至少间隔3个月,ALT均在正常范围。③慢性乙型肝炎诊断标准:血清HBsAg阳性、HBsAg阳性或阴性、HBV DNA阳性,ALT持续或反复升高,或肝组织学检查有肝炎病变^[5]。

1.4 实验室检查 HBV血清学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 < 0.01 IU/ml、HBeAb > 1.0 S/CO、HBcAb > 1.0 S/CO为阴性。肝功能采用酶学和动力学化学法检测,使用日立7600-020自动生化分析仪,Wako试剂盒。总胆汁酸(total bile acid, TBA)的正常值为0~10 μmol/L。

1.5 产后出血量的测量 以称重法及容积法记录胎儿娩出后孕妇24小时内出血量,> 500 ml者为产后出血。

1.6 临床流程 所有孕妇妊娠早期于本院首次建立孕产妇保健档案时均需检测HBV血清学标志物及肝功能和TBA。孕中晚期产前检查常规询问孕妇有无皮肤瘙痒,每月检测TBA及肝功能并且入院时进行复查。一旦诊断ICP,均给予熊去氧胆酸15 mg/(kg·d),口服,如有转氨酶异常则给予丁二磺酸腺苷蛋氨酸1000 mg/d静脉滴注,疗程7~14天。治疗期间根据病情每3~7天复查肝功能和TBA,住院每日行胎心监护监测胎儿宫内情况。根据病情适时终止妊娠,根据产科因素选择分娩方式。所有ICP孕妇产后2~4周复查TBA及肝功能。

1.7 统计方法 采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV感染对ICP发生率的影响 共收集符合条件且资料完整的孕妇8327例,其中A组3860例,B组1566例,C组2901例,各组孕妇年龄无统计学差异,而ICP发生率及瘙痒出现孕周均具有统计学

表1 各组孕妇一般情况比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	瘙痒出现孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)	ICP发生率[例(%)]
A组	3860	29.40 ± 4.93	28.5 ± 2.6	51 (1.32)
B组	1566	28.53 ± 6.08	25.5 ± 5.2	108 (6.90)
C组	2901	29.38 ± 5.23	32.3 ± 3.8	54 (1.86)
统计量值	-	$t = 0.729$	$t = 3.069$	$\chi^2 = 7.318$
P值	-	0.530	0.036	0.041

注:“-”表示无相关数据

表2 各组ICP孕妇治疗前实验室检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBA (μmol/L)	TBil (μmol/L)
A组	51	51.59 ± 6.69	64 ± 22.09	32.86 ± 5.50	11.67 ± 2.14
B组	108	53.34 ± 3.42	67 ± 15.17	34.37 ± 3.28	14.47 ± 1.87
C组	54	48.89 ± 6.16	69 ± 23.68	29.65 ± 5.37	8.85 ± 2.49
t值	-	0.996	0.447	0.785	2.600
P值	-	0.392	0.512	0.435	0.031

注:“-”表示无相关数据

意义, 合并慢性乙型肝炎的孕妇ICP发生率最高(6.9%), 瘙痒出现最早, 见表1。

2.2 HBV感染对ICP孕妇肝功能的影响 本研究中ICP孕妇共213例, 其中A组51例, B组108例, C组54例, 各组ICP孕妇治疗前ALT、AST、TBA均无统计学差异(P 值分别为0.392、0.512、0.435), 而TBil水平差异显著($P=0.031$), 见表2。

2.3 HBV感染对ICP孕妇妊娠结局的影响 在各组ICP孕妇中, 除早产发生率有统计学差异($P=0.021$)外, 孕妇剖宫产率以及其他各种妊娠并发症的发生均无统计学差异。各组新生儿窒息发生率和新生儿出生时体重有统计学差异(P 值分别为0.016、0.039), 新生儿畸形率无统计学差异($P=0.716$), 阴道出血 ≥ 300 ml/24 h的发生率有统计学差异($P=0.024$), 见表3。

3 讨论

我国是乙型肝炎的高发地区, 乙型肝炎严重危害人类的健康, 对妊娠结局也有不良影响。随着对妊娠合并乙型肝炎病毒感染孕妇的深入了解, 发现部分此类患者在肝炎静止期就过早出现TBA增高, 伴或不伴皮肤瘙痒, 而ICP的典型临床表现是妊娠中晚期出现瘙痒和黄疸, 血清学检查TBA水平高于正常值^[6], 出现胎膜早破、胎儿宫内缺氧、早产和胎儿生长受限、突发胎死宫内、新生儿颅内出血的发生率增加^[7]。过去认为合并HBV感染时, TBA和肝功能指标可能升高, Reyes曾将HBsAg阴性作为ICP的诊断标准之一, 与妊娠合并病毒性肝炎相鉴别, 但随着ICP研究的持续深入, 更多的观点认为二者可能同时存在, 从而使医护人员对ICP与HBV感染同时存在对母儿的不良影响逐渐重视起来。近年来, 有研究显示ICP家族史、高雌激素水平、HBV感染、免疫失调以及硒摄入量偏低等

是ICP发病的高危因素^[8], 其中HBV感染作为ICP发病的高危因素已在临床研究中被证实, 本研究显示慢性乙型肝炎组ICP的发病率为6.9%, 高于对照组(1.86%)和HBV携带组(1.32%), 但与对照组无统计学差异, 提示ICP与无肝细胞损害的HBV感染可能无明显相关性, 在今后的研究中需增加样本数及统计指标来进一步证实。

目前认为, 正常妊娠血清TBA会存在生理性增高^[9], 这是由于在妊娠时血中雌激素水平增高, 在高雌激素的作用下肝细胞膜和胆管膜的脂质成分改变, 膜的液态流动性下降, 导致肝脏对胆酸的摄取减少, 对胆红素及胆盐的排泄减少, 另外, 毛细胆管对水及电解质的吸收增加, 使胆汁黏稠形成胆栓, 血液中胆酸蓄积致使孕妇发生全身瘙痒等症状。而HBV是一种嗜肝细胞病毒, 感染HBV的患者尤其是慢性乙型肝炎患者即使临床上无明显消化道症状, 肝功能正常, 其肝细胞仍然有不同程度的灶性炎症、非特异炎症反应及纤维化改变^[10], 对HBV感染的无症状患者行肝脏活组织检查显示肝组织正常者仅占10%, 灶性炎症及非特异性反应炎症达45%。患者胆小管壁上的肝细胞坏死及肝细胞炎性肿胀使胆汁反流入血窦, 从而出现胆汁淤积, 加速ICP的发病及发展, 使孕妇过早出现无皮损表现的全身瘙痒。另有研究显示, 胆汁酸淤积可影响ICP的病理变化过程, 造成TBA和TBil的增高^[11], 与本研究结论相符。本研究中感染了HBV并既往有肝功能异常的孕妇其ICP发生率显著增高, 瘙痒发作时间更早, 血清TBil偏高, 提示HBV感染尤其是既往有肝炎病史的孕妇即使无临床症状也可能影响妊娠结局。另外HBV感染的ICP孕妇早产的发生率也显著增高, 其原因可能与胆酸刺激子宫平滑肌收缩易引发早产有关, 为避免胎儿猝死, 孕足月前行剖宫

表3 各组孕妇妊娠结局比较

组别	妊娠期高血压 [例(%)]	妊娠期糖尿病 [例(%)]	胎膜早破 [例(%)]	早产 [例(%)]	剖宫产率 [例(%)]
A组($n=51$)	4(7.84)	15(29.41)	8(15.69)	3(5.88)	27(52.94)
B组($n=108$)	7(6.48)	35(32.41)	18(16.67)	11(10.19)	58(53.70)
C组($n=54$)	4(7.41)	16(29.62)	8(14.81)	1(1.85)	24(44.45)
统计量值	$\chi^2=1.475$	$\chi^2=2.867$	$\chi^2=4.312$	$\chi^2=9.453$	$\chi^2=3.896$
P 值	0.679	0.412	0.220	0.021	0.251
组别	产后出血发生率 [例(%)]	阴道出血量 ≥ 300 ml/24 h [例(%)]	新生儿体重 ($\bar{x}\pm s$, g)	新生儿畸形率 [例(%)]	新生儿窒息率 [例(%)]
A组($n=51$)	4(7.84)	2(3.9)	3005 \pm 304.45	1(1.96)	1(1.9)
B组($n=108$)	9(8.33)	5(4.6)	2825 \pm 341.44	1(0.93)	3(2.8)
C组($n=54$)	4(7.41)	1(1.8)	3310 \pm 350.28	0(0)	0(0)
统计量值	$\chi^2=3.325$	$\chi^2=9.432$	$t=3.187$	$\chi^2=1.314$	$\chi^2=10.300$
P 值	0.352	0.024	0.039	0.716	0.016

产终止妊娠也是早产的原因之一^[12]。本课题组前期有关HBV感染的研究结果均提示,HBV感染孕妇妊娠期糖尿病、胎膜早破和妊娠期高血压疾病的发生率高于正常人群^[13,14],与本研究结果有出入,其原因可能是本院为专科医院,对HBV感染孕妇孕早期即开始胆汁酸监测,对ICP发现及时,早期治疗降低了妊娠并发症的发生。

ICP对胎婴儿的危害较对孕产妇更大,其引起的胎儿猝死无临床征兆,发病机制尚不明确。有报道称,ICP孕妇胎儿窘迫的原因可能是ICP患者高胆酸水平损伤了脐静脉内皮层,使脐静脉内皮细胞舒血管物质表达下降,缩血管物质表达上升,随着胆酸水平的升高,这种失衡进一步加剧,导致脐血管及胎盘血管的同步收缩从而导致胎儿急性缺氧^[15,16]。母体高胆汁酸水平也可能损害胎盘结构,减弱胎盘功能,使胎盘血液灌注下降。还有研究表明,高水平的胆汁酸和胆红素具有细胞毒性,可通过胎盘转运至胎儿,致胎儿脐静脉血和羊水中胆汁酸浓度增高,胆汁酸蓄积会对未成熟的心肌细胞产生毒性作用,引发心律失常,甚至导致胎儿猝死^[17]。本组资料中孕妇虽无胎死宫内发生,但3组间新生儿体重及窒息发生率均有显著差异,其中慢性乙型肝炎组新生儿体重更低,窒息发生率更高,可能与ICP合并慢性乙型肝炎孕妇胎盘功能不良、所生新生儿中早产儿增多、体重轻、肺发育不完善有关。这一结果与国内同类研究的结果相符^[18],此类孕妇除产程中应注意加强胎心监护,还应注意新生儿窒息的发生。

除此之外,本研究结果还显示,虽产后出血发生率无统计学差异,但阴道出血 ≥ 300 ml/24 h的发生率差异显著,这可能因为HBV感染尤其有肝脏慢性损害的慢性乙型肝炎孕妇肝脏合成功能减退,凝血因子II、VII、IX、X合成功能亦相应减退,使孕期阴道流血和产后出血概率增加,而ICP产妇吸收维生素K减少,凝血功能异常,易发生产后出血^[19,20],二者合并可致产后出血几率进一步增加。

由此可见,合并慢性HBV感染尤其有肝脏慢性损害的慢性乙型肝炎孕妇ICP的发生率高、起病早、黄疸程度重,易出现早产的不良妊娠结局,产后出血发生率更高。因此,加强HBV感染ICP孕妇的孕期管理,对孕中晚期患者注意询问孕妇有无皮肤瘙痒,监测并维持其肝功能基本正常,对有无瘙痒症状的胆汁酸增高患者给予积极治疗,对皮肤瘙

痒出现早的孕妇应及时检测有无HBV感染,动态监测胆汁酸水平,检测妊娠并发症的发生并予以积极治疗,严密监测胎儿宫内状况,适时终止妊娠,有助于减少不良妊娠结局并需做好预防产后出血的紧急防范措施。

参考文献

- [1] 王秀午,戴自英,彭纹伟,等.传染病学[M].3版.上海:上海科学技术出版社,1998,246-256.
- [2] 朱亚英,朱丽华,刘丽华.孕妇和门诊病人血清乙型肝炎免疫指标测定与医院感染研究[J].山西医科大学学报,1997,28:126-127.
- [3] Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age[J]. Hepatol Int,2009,3:S24-S31.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组.妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J].中华妇产科杂志,2015,50:481-485.
- [5] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9:570-584.
- [6] 曹建彪,陈永平,成军,等.胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7:1-11.
- [7] 乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2005,78,92-93,107-108,143-144,224-225.
- [8] 向华.妊娠期肝内胆汁淤积症致病因素对照研究与不同发病时间结局分析[J].大家健康杂志,2014,8:211-212.
- [9] 彭锦琼.妊娠期血清总胆汁酸的检测及临床意义[J].实用预防医学,2008,15:216-217.
- [10] 骆抗先.乙型肝炎基础和临床[M].北京:人民卫生出版社,1997,237-250.
- [11] 张晨鸿.早发妊娠期肝内胆汁淤积症对产妇和围生儿预后的影响分析[J].中外医学研究,2015,22:49-50.
- [12] 王海英,徐丽菊.妊娠期肝内胆汁淤积症临床特点与妊娠结局[J].浙江预防医学,2015,27:91-93.
- [13] 马芳芳,王厚照,陈云,等.妊娠合并乙型肝炎对产妇和新生儿的影响[J].中国妇幼健康研,2011,22:188-189.
- [14] 伊诺,姜秀娟,梁东竹,等.乙型肝炎病毒感染对妊娠期糖尿病孕妇及新生儿的影响[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9:249-252.
- [15] 王春芳,王宏,李笑天.妊娠肝内胆汁淤积症导致胎儿并发症的病理生理学研究进展[J].中华妇产科杂志,2005,40:355-357.
- [16] 阳笑,丁依玲.妊娠肝内胆汁淤积症患者脐带血管病变及血管活性物质的表达与胎儿窘迫发生的关系[J].中华妇产科杂志,2008,43:85-89.
- [17] Abdul Kadir SH, Ali NN, Mioulane M, et al. Embryonic stem cell-derived cardiomyocytes as a model to study fetal arrhythmia related to maternal disease[J]. J Cell Mol Med,2009,13:3730-3741.
- [18] 王秀芳.妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆汁酸、肝酶指标变化的临床价值[J].中国现代医生杂志,2015,53:57-60.
- [19] 侯丽蓉,李德明,戴钟英.妊娠期肝内胆汁淤积症的产后出血观察[J].中华妇产科杂志,1988,23:147-149.
- [20] 丁依玲,谭辉,王丽琼.乙型肝炎病毒感染与妊娠肝内胆汁淤积症的相关性研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2004,20:31-33.

收稿日期:2015-12-10