

# 低复制期慢性HBV感染孕产妇HBV再激活临床分析

白玉青<sup>1</sup>, 刘军<sup>1</sup>, 康晓迪<sup>1</sup>, 李红芳<sup>1</sup>, 宋丽红<sup>2</sup>, 许艳丽<sup>1</sup>, 欧蔚妮<sup>3</sup> (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 院感科, 北京 100015; 3.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病三科, 北京 100015)

**摘要:** 目的 探讨低复制期慢性HBV感染孕产妇HBV再激活的临床特点。方法 对2014年7月至2015年7月于首都医科大学附属北京地坛医院由专一医师孕检处于低复制期慢性HBV感染孕产妇的HBV再激活指标(HBeAg、HBV DNA、ALT等)进行前瞻性分析。结果 本研究纳入的520例HBsAg阳性妇女中处于低复制期慢性HBV感染的孕产妇170例, 占32.6%。对其中资料完整的151例进行分析后发现, HBV再激活率为26.50% (40/151), 其中早孕节点[(12 ± 1)周]激活8例(累积激活率5.30%), 中孕节点[(24 ± 1)周]激活8例(累积激活率10.60%), 晚孕节点[(36 ± 1)周]激活10例(累积激活率17.20%), 产后42天节点激活14例(累积激活率26.50%), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 29.821$ ,  $P < 0.001$ )。结论 随着时间推移, 慢性低复制期HBV感染孕产妇围生期HBV累积再激活率显著增加, 应加强HBV再激活相关指标的监测, 确保母婴安全及阻断成功。

**关键词:** HBV感染, 慢性; 孕产妇; HBV再激活

## HBV reactivation of pregnant and lying-in women with chronic HBV infection during low replication time

BAI Yu-qing<sup>1</sup>, LIU Jun<sup>1</sup>, KANG Xiao-di<sup>1</sup>, LI Hong-fang<sup>1</sup>, SONG Li-hong<sup>2</sup>, XU Yan-li<sup>1</sup>, OU Wei-ni<sup>3</sup> (1.Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2.Department Of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 3.Department of Hepatology Division 3, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical characteristics of HBV reactivation in pregnant and lying-in women with chronic HBV infection during low replication time. **Methods** A prospective study was conducted on the HBV reactivation index (HBeAg, HBV DNA and ALT) of pregnant women with chronic hepatitis B virus (HBV) infection from July 2014 to July 2015 in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University. **Results** Total of 520 chronic HBV infection pregnant and lying-in women with HBsAg positive were selected, and out of whom 170 cases were in low replication time. A complete data analysis was conducted with 151 cases, among which 40 cases (26.49%) were with HBV reactivation, 8 cases (cumulative activation rate was 5.30%) were in the first trimester [(12 ± 1) weeks], 8 cases (cumulative activation rate was 10.60%) were in the second trimester [(24 ± 1) weeks], 10 cases (cumulative activation rate was 17.20%) were in the third trimester [(36 ± 1) weeks] and 14 cases were in postpartum (cumulative activation rate was 26.50%). The difference was statistically significant ( $\chi^2 = 29.821$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** With the passage of time, the HBV cumulative reactivation rate of pregnant and lying-in women with chronic HBV infection during low replication time increased significantly. Therefore, the monitoring of HBV-related indicators should be concerned during the whole perinatal period to ensure the safety of maternal and child.

**Key words:** HBV infection, chronic; Pregnant and lying-in woman; HBV reactivation

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.03.019

基金项目: 首都特色应用研究(Z14110700250000); 首都卫生发展科研专项(2014-2-2172)

通讯作者: 刘军 Email: liu2998022@163.com

慢性HBV感染自然病程一般包括免疫耐受期、免疫清除期及非活动性HBsAg携带状态。处于非活动性HBsAg携带状态时, 70%~80%的患者进入HBV低复制状态, 其特点是HBeAg消失, 抗-HBe出现, ALT持续正常, HBV DNA持续低于2000拷贝/ml甚至低于检测下限<sup>[1]</sup>。因此大多认为此期患者处于病情稳定期, 故对其进行的监测减少。但Chu等<sup>[2]</sup>发现, 约10%~30%已进入低复制期的患者, 随访6到8年, 会出现一次或数次的肝炎发作, 病毒出现大量复制的再激活状态, 平均年再激活率为2%~5%。故此类患者亦应受到足够重视, 尤其是当患者处于免疫功能抑制状态时, HBV再激活率增加, 甚至出现肝功能衰竭, 危及生命。孕产妇处于生命的特殊时期, 由于一些器官的功能发生了明显变化, 对其合并的慢性HBV感染的自然病程会造成一定的影响, 而目前此方面的相关研究较少, 故本研究对此特殊时期处于慢性低复制期状态的HBV感染孕产妇的相关指标(如HBV DNA载量及肝功能情况)进行观察分析。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年7月1日至2015年7月1日于首都医科大学附属北京地坛医院妇产科有同一医师门诊确定为早孕就诊HBsAg阳性孕产妇中筛查处于低复制慢性HBV感染孕产妇为研究对象。

1.2 诊断标准 具体诊断标准如下: ①慢性HBV感染: 既往有乙型肝炎病史或HBsAg阳性超过6个月, 现HBsAg和(或)HBV DNA仍为阳性者; ②低复制期: 表现为HBsAg阳性, HBeAg阴性和(或)抗-HBe阳性, HBV DNA持续低于2000 IU/ml或低于检测下限(PCR法), ALT水平正常, 肝组织学无炎症或仅有轻度炎症; ③再激活: HBV DNA持续稳定的患者, HBV DNA升高 $\geq 2 \log \text{ IU/ml}$ ; 或基线HBV DNA阴性者由阴性转为阳性且 $\geq 100 \text{ IU/ml}$ ; 缺乏基线HBV DNA者HBV DNA $\geq 20000 \text{ IU/ml}$ <sup>[3-5]</sup>。

1.3 入组标准 ①年龄20~45岁, 知情同意; ②近2年内未经抗病毒治疗的慢性HBV感染低复制期孕妇; ③孕12周前在本院有乙型肝炎相关就诊。

1.4 排除标准 ①孕前2年内进行过抗病毒治疗或使用免疫调节剂; ②存在严重内科其他合并症或自身免疫性疾病; ③合并其他嗜肝病毒重叠感染如甲型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎或巨细胞病毒感染、EB病毒感染等; ④存在其他原因所致肝功能损伤如酒精性肝病和非酒精性肝病等。

1.5 退出标准 ①患者自身原因退出; ②在观察期间出现较严重的妊娠合并症或内外科合并症; ③早于

孕(36 $\pm$ 1)周分娩或流产者。

1.6 研究方法 对研究对象在整个孕产期及产褥期[分别于孕(12 $\pm$ 1)周、孕(24 $\pm$ 1)周、孕(36 $\pm$ 1)周及产后第(42 $\pm$ 7)天]抽血, 进行HBV感染再激活血清学指标的检测(包括HBeAg、HBV DNA、ALT等), 同时进行常规孕检。产褥期指胎儿、胎盘娩出后42天内, 即产后6周。

1.7 仪器及试剂 HBV DNA的检测应用LightCycler480扩增仪及上海复兴长征医学科学有限公司乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒。ALT和AST采用日立全自动生化分析仪(HITACHI 7600)进行检测, 使用北京利德曼生化技术有限公司ADA试剂盒, 为液体双试剂。采用ARCHITECT i2000SR全自动免疫分析仪、ARCHITECT i2000SR分析软件、ARCHITECT i2000SR相关试剂盒、ARCHITECT i2000SR相关标准品、ARCHITECT i2000SR相关质控品、ARCHITECT i2000SR预激发液、ARCHITECT i2000SR激发液以及ARCHITECT i2000SR管路稀释进行乙型肝炎病毒表面标志物的检测。

1.8 统计学处理 采用SPSS 16.0软件对所得数据进行统计分析。分类变量组间比较使用 $\chi^2$ 检验。所有统计采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 慢性HBV感染孕产妇处于自然病程低复制期及再激活状况 专一医师在2014年7月1日至2015年7月1日期间共新建档慢性HBV感染孕产妇520例, 处于低复制期慢性HBV感染孕产妇170例, 低复制期慢性HBV感染孕产妇检出率为32.26%(170/520)。因各种原因脱落19例(12.59%), 其余151例资料完整, 平均年龄(31.1 $\pm$ 3.6)岁, 平均发现慢性HBV感染时间(12 $\pm$ 6.8)年, 孕次平均(1 $\pm$ 0.4)次。按照再激活标准, 共发现40例再激活病例, 再激活发生率为26.49%(40/151)。

2.2 低复制期慢性HBV感染孕产妇再激活病例的特点

2.2.1 不同孕期节点再激活情况比较 孕(12 $\pm$ 1)周累积激活5.30%, 孕(24 $\pm$ 1)周累积激活10.60%, 孕(36 $\pm$ 1)周累积激活17.20%, 产后42天累积激活26.50%, 不同孕期累积激活率的差异有统计学意义( $\chi^2 = 29.821$ ,  $P = 0.000$ ), 见表1。40例再激活病例中, 孕早节点激活8例、孕中节点激活8例、孕晚节点激活10例、产后42天节点激活14例。产后42天节点占比较高, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2.2 不同孕期节点再激活模式比较 40例再激活病例的HBV再激活模式包括以下4种: 仅HBV DNA升高型17例(42.5%), ALT与HBV DNA均升高型15例(37.5%), ALT和HBV DNA升高且HBeAg阳转型3例(7.5%), HBV DNA和HBeAg阳转型5例(12.5%), 不同激活模式构成比的差异有统计学意义( $\chi^2 = 19.733, P < 0.001$ )。

2.2.3 不同孕期再激活不同模式分布比较 早孕节点第1个12周出现8例再激活, 其中以仅HBV DNA增高模式及ALT和HBV DNA均增高模式为主。中孕节点第2个12周及晚孕节点第3个12周出现再激活的例数分别为8例和10例, 均以仅HBV DNA增高模式为主。产后节点第4个约12周出现再激活14例, 以ALT和HBV DNA均增高模式为主, 但经统计学检验后差异无统计学意义( $\chi^2 = 11.963, P = 0.215$ ), 见表2。

3 讨论

慢性HBV感染可分为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HBV恢复活性期<sup>[3-5]</sup>。Chu等<sup>[1]</sup>的研究表明, 慢性HBV感染一般人群随访6~8年有30%(589/1965)进入低复制期, 本研究专一医师在一年期间共新建档慢性HBV感染孕产妇520例, 其中处于低复制期慢性HBV感染孕产妇170例, 检出率为32.26%, 与慢性HBV感染一般人群低复制发生率相近。

慢性HBV感染复杂, 各时期HBV的相关指标、ALT、AST以及肝脏组织学的改变不尽相同<sup>[6-10]</sup>。自

身免疫反应可减少感染肝细胞和降低HBV载量, 但不能清除所有感染HBV的肝细胞, 一旦体内免疫反应被抑制就会出现HBV病毒在肝细胞内的复制, 被HBV感染的肝细胞增加, 出现HBV相关指标及ALT和AST的改变, 即为HBV再激活<sup>[11]</sup>。2017年亚太肝病学会(APASL)年会上, George教授指出, HBV再激活目前缺乏统一的定义, 通常认为稳定或已检测不到HBV DNA的患者突然出现HBV复制增加, 标志着肝脏HBV表达的增强。HBV再激活可自发发生, 但更多见于免疫抑制治疗、自身免疫性疾病或器官移植后。妊娠期母体的特异性免疫耐受和非特异性的免疫抑制对于维持妊娠是必需的, 故存在HBV再激活风险。本研究共中低复制期HBV感染孕产妇再激活率为26.49%, 显著高于Chu等<sup>[1]</sup>研究中一般女性人群的发生比例(8.8%), 也高于Shaw等<sup>[11]</sup>报道的5%~10%低复制期HBV感染者可恢复活性、HBeAg阳转。而有研究发现, 20%~30%无活动性HBsAg携带者HBV可恢复活性, HBV DNA $\geq 100\ 000$ 拷贝/ml, ALT、AST升高, HBeAg阳性, HBeAg阴性, 同时伴有肝脏炎症<sup>[6,9,13]</sup>。本研究与Osioy等<sup>[13]</sup>的研究相似, 但其研究是针对一般人群, 且是累积再激活率, 而本研究是特定孕产期女性约一年内发生再激活的情况。

本研究HBV再激活模式以仅HBV DNA增高型为主(42.5%)、ALT和HBV DNA均增高型其次(37.5%)、ALT和HBV DNA增高且HBeAg阳转型(7.5%)及HBV DNA和HBeAg阳转型(12.5%)

表1 不同孕期的累积激活率比较

孕期	累积激活(例)	未激活(例)	累积激活率(%)
孕早期[孕(12±1)周]	8	143	5.30
孕中期[孕(24±1)周]	16	135	10.60
孕后期[孕(36±1)周]	26	125	17.20
产后42天	40	111	26.50
$\chi^2$ 值		29.821	
P值		< 0.001	

表2 不同孕期慢性HBV感染低复制期孕产期再激活情况(例)

时间	仅HBV DNA增高	ALT和HBV DNA均增高	ALT和HBV DNA增高, HBeAg阳转	HBV DNA和HBeAg阳转	合计
孕(12±1)周	3	3	0	2	8
孕(24±1)周	5	2	1	0	8
孕(36±1)周	4	2	2	2	10
产后第(42±7)天	5	8	0	1	14
合计	17	15	3	5	40

所占比例较少,差异有统计学意义。由此可见,再激活病例中虽然大多数患者的HBV DNA复制增加但并不合并HBeAg阳转,提示可能由HBV突变不分泌HBeAg所致<sup>[14,15]</sup>,孕产妇特殊时期是否容易造成HBV突变仍有待进一步研究。

本研究中,整个孕产期再激活累积发生率随时间的推移而增加,其中孕早期节点占20%,孕中节点占20%,孕晚节点占25%,产后42天节点占35%,产后42天节点占比较高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。早中晚孕三节点再激活发生比例差异较小,与Chang等<sup>[16]</sup>的报道相似。整个围生期再激活病例逐渐增加,可能与孕产妇随着孕周增加及分娩其自身免疫功能波动增加从而造成处于抑制状态HBV病毒出现激活复制有关<sup>[17,18]</sup>,但其具体变化规律尚需进一步相关研究。

本研究提示,整个孕期及产褥期慢性HBV感染孕产妇发生HBV感染再激活的比例增加,故整个围生期均应加强HBV再激活的监测,尤其产褥期如母乳喂养更应加强监测以便降低母婴传播风险。

#### 参考文献

- [1] Ribeiro RM, Lo A, Perrison AS. Dynamics of HBV infection[J]. *Microbes Infect*,2002,88(4):829-835.
- [2] Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up[J]. *Hepatology*,2007,45(5):1187-1192.
- [3] 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(5):570-589.
- [4] WHO. Hepatitis B[R]. WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2:Hepatitis B,2002:1-25.
- [5] Giovanna F. Natural history and prognosis of hepatitis B[J]. *Semin Liver Dis*,2004,23(1):48-58.
- [6] Shin SR, Yoo H, Moh IH, et al. HBV: Postpartum change of clinical and virologic characteristic in chronic hepatitis B patients[J]. *Kasl*,2013,2013(1):78-79.
- [7] Lok AS. Chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2002,346(9):1682-1683.
- [8] Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination[J]. *Ann Intern Med*,2001,135(4):796-800.
- [9] Joshi SS, Wong D, Castillo E, et al. Peripartum cytokine flares in a multiethnic cohort of chronic hepatitis B carriers does not correlate with hepatitis B virus suppression or increased risk of liver disease[J]. *Am J Reprod Immunol*,2017,doi:10.1111/aji.12707. [Epub ahead of print].
- [10] Zacharakis GH, Koskina J, Kotsiou S, et al. Natural history of chronic HBV infection: A cohort study with up to 12 years follow-up in north Greece[J]. *J Med Virol*,2005,22(7):173-179.
- [11] Shaw T, Bowden S, Locarnim S, et al. Rescue therapy for drug resistant hepatitis B another argument for combination chemotherapy[J]. *Gastroenterology*,2004,127(5):343-347.
- [12] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine vs lamivudine for chronic hepatitis B first-year results from the international phase III globe trial[J]. *Hepatology*,2005,42(suppl):748-750.
- [13] Osioy C, Heathcote EJ, Zoulim F, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in parents with lamivudine-resistance chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2005,42(suppl):586-590.
- [14] 汤善宏,曾维政,蒋明德.2014年美国胃肠病学会指南:免疫抑制剂治疗过程中HBV再激活的预防及治疗[J]. *临床肝胆病杂志*,2015,31(4):483-485.
- [15] Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years[J]. *Gastroenterology*,2004,127(10):756-763.
- [16] Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, et al. Serum Alanine Aminotransferase and Hepatitis B DNA Flares in Pregnant and Postpartum Women with Chronic Hepatitis B[J]. *Am J Gastroenterology*, 2016,111(10):1410-1415.
- [17] Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, et al. Serum aminotransferase flares in pregnant and postpartum women with current or prior treatment for chronic hepatitis B[J]. 2017,doi: 10.1097/MCG.0000000000000822. [Epub ahead of print].
- [18] Elefsiniotis I, Vezali E, Vrachatis D, et al. Post-partum reactivation of chronic hepatitis B virus infection among hepatitis B e-antigen-negative women[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(4):1261-1267.

收稿日期: 2017-06-05

白玉青,刘军,康晓迪,等.低复制期慢性HBV感染孕产妇HBV再激活临床分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(3):90-93.