

• 论 著 •

慢性乙型肝炎妊娠晚期 HBeAg 及 HBV DNA 对产后肝脏炎症的影响

丁伯泉

(广东省茂名农垦医院检验科, 广东茂名 525200)

摘要:目的 探讨慢性乙型肝炎(CHB)女性患者妊娠晚期乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)及乙型肝炎病毒(HBV)DNA 载量对产后慢性乙型肝炎急性发作的影响。方法 选取 2010 年 3 月至 2014 年 6 月收治的 CHB 孕妇 114 例,分为肝炎急性发作组与无肝炎发作组,收集患者一般人口学资料及临床资料,检测妊娠晚期(妊娠 28~36 周)及产后(产后 6~12 周)HBV DNA 载量与丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,并分析 HBeAg 及 HBV DNA 载量对产后肝炎急性发作的影响。结果 24.6% 的 CHB 患者产后肝炎急性发作。妊娠晚期 HBeAg 阳性 CHB 患者产后肝炎急性发作的概率较 HBeAg 阴性患者增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组妊娠晚期及产后血清 HBV DNA 载量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 CHB 患者产后肝炎急性发作与 HBV DNA 载量无关,但与 HBeAg 状态有相关,妊娠晚期 HBeAg 阳性可能是产后发生肝炎急性发作的危险因素。

关键词:慢性乙型肝炎; 妊娠; 慢性乙型肝炎急性发作; 乙型肝炎 e 抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)13-1881-03

The effects of HBeAg and HBV DNA in chronic hepatitis B during late trimester of pregnancy on the postpartum hepatic inflammation

Ding Boquan

(Department of Clinical Laboratory, Maoming Agriculture and Reclamation Hospital, Maoming, Guangdong 525200, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects of hepatitis B e-antigen(HBeAg) and hepatitis B virus(HBV) DNA load during late trimester of pregnancy on postpartum chronic hepatitis B with acute exacerbation in female patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** 114 cases of pregnant women with CHB treated in this hospital from March 2010 to June 2014 were selected and divided into the hepatitis B with acute exacerbation group and hepatitis B without acute exacerbation group. The general demographic data and clinical information of these patients were collected, and serum HBV DNA loads and levels of alanine aminotransferase (ALT) were detected during late trimester of pregnancy (between the 28th to 36th weeks of pregnancy) and postpartum (6 to 12 weeks postpartum). The effects of HBeAg and HBV DNA loads on postpartum chronic hepatitis B with acute exacerbation were analysed. **Results** 24.6% of female patients was diagnosed with postpartum chronic hepatitis B with acute exacerbation. The incidence rate of postpartum chronic hepatitis B with acute exacerbation in female patients with positive HBeAg during late trimester of pregnancy increased, compared those with negative HBeAg, had statistically significant differences ($P < 0.05$). While there were no statistical differences in the serum HBV DNA loads between the two groups during late trimester of pregnancy and postpartum ($P > 0.05$). The hepatic flare was correlated with the HBeAg status, but was not related with HBV DNA load. **Conclusion** Postpartum chronic hepatitis B with acute exacerbation might not be correlated with HBV DNA loads, but correlated with HBeAg, which indicates that positive HBeAg during late trimester of pregnancy could be a risk factor for postpartum chronic hepatitis B with acute exacerbation.

Key words: chronic hepatitis B; pregnancy; chronic hepatitis B with acute exacerbation; hepatitis B e-antigen

乙型肝炎病毒(HBV)感染是重要的全球性公共卫生问题^[1]。近年来由于乙型肝炎疫苗的普及、母婴阻断的实施及抗病毒药物的应用,HBV 感染率和乙型肝炎病死率明显降低。但据世界卫生组织 2014 年数据显示,全球仍有至少 2.4 亿 HBV 慢性感染者,每年约有 78 万人死于 HBV 急性或慢性感染相关疾病。大多数的 HBV 慢性感染是由于在生命早期通过垂直或水平传播获得。我国是乙型肝炎高发区,孕产妇乙型肝炎病毒核心抗原(HBsAg)阳性率达 6.7%^[2-3]。妊娠期独特的免疫反应使孕妇对某些传染性疾病的易感性增加,且与流行性感、E 型肝炎、水痘的病死率和发病率升高相关^[4-5]。HBV 感染主要是免疫介导疾病,除了围产期传播外,慢性乙型肝炎(CHB)患者孕期和产后的免疫活动是否影响疾病的进程,特别是产后免疫重建引起的肝炎急性发作尚不清楚。本研究采用回顾性方法评估妊娠合并 CHB 患者妊娠晚期及产后的病毒学标志物,包括 HBV DNA、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、

抗乙型肝炎病毒 e 抗原抗体(anti-HBe)、HBsAg,并以丙氨酸氨基转移酶(ALT)的变化衡量肝脏炎症,探讨产后肝炎急性发作的临床和实验室预测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 3 月至 2014 年 6 月于广东省茂名农垦医院妇产科行产前诊断的 HBsAg 阳性孕妇 114 例。纳入标准:(1)符合 CHB 诊断标准,即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)无其他妊娠合并症及妊娠并发症,无不良嗜好;(3)按时在本院孕检和产后随诊。根据患者在产后有无肝炎急性发作,将其分为两组,肝炎急性发作组 28 例,平均年龄(27.2 ± 2.7)岁;无肝炎发作组 86 例,平均年龄(26.1 ± 3.0)岁。所有患者妊娠期以补充多种维生素(包括维生素 D)最为常见,均无其他药物服用史,孕期均未进行抗病毒治疗,孕足月经阴道分娩且为第 1 次分娩。两组患者年龄等一般资料比较差异无统计学意义

($P<0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 美国伯乐 Bio-rad680 酶标仪,美国 ABI 7300 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪器,日本日立 7600 型全自动生化分析仪。HBsAg、HBeAg 酶联免疫吸附试验(ELISA)诊断试剂盒及 HBV DNA 实时荧光定量 PCR 扩增试剂均由上海科华公司提供。ALT 检测试剂由中生生物高科技技术有限公司提供。

1.3 方法 收集孕妇一般人口学和临床资料,妊娠晚期(妊娠 28~35 周)和产后(产后 6~12 周)血样中 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 及 ALT 检测均在本医院实验室进行。ELISA 法检测血清 HBsAg 和 HBeAg 水平,根据试剂盒说明判断结果,若样品吸光度(A)值与阴性对照的比值平均值大于或等于 2.1,结果判断为阳性。血清 HBV DNA 小于 500 copy/mL 判为 HBV DNA 阴性。使用速率法检测 ALT,ALT 参考范围为 5~35 U/L,ALT 高于参考值上限 2 倍有临床意义,定义为肝炎急性发作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计分析,HBV DNA 以对数形式进行统计学分析;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布或方差不齐的计量资料采用秩和检验进行比较;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验 Fisher 精确切概率法; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组妊娠晚期与产后血清 HBV DNA 载量和 ALT 水平比较 与妊娠晚期比较,两组患者产后血清 HBV DNA 载量均升高($P<0.05$);但两组间妊娠晚期及产后血清 HBV DNA 载量差异均无统计学意义(P 值分别为 0.26 和 0.11)。见图 1。与妊娠晚期比较,两组患者产后血清 ALT 水平均有升高($P<0.05$);两组间妊娠晚期血清 ALT 水平比较差异无统计学意义($P=0.105$),但肝炎急性发作组产后血清 ALT 水平高于无肝炎发作组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。

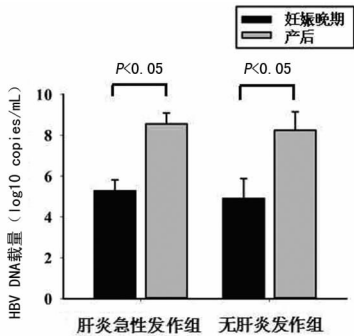


图 1 两组妊娠晚期与产后血清 HBV DNA 载量比较

表 1 不同 HBeAg 状态 CHB 孕妇产后肝炎急性发作情况比较[n(%)]

HBeAg 状态	n	肝炎急性发作	无肝炎发作
HBeAg 阳性	52	20(38.5)	32(61.5)
HBeAg 阴性	62	8(12.9)	54(87.1)

2.2 产后肝脏炎症加重与妊娠晚期 HBeAg 状态的相关性 在纳入的所有 CHB 孕妇中,妊娠晚期 HBeAg 阳性 52 例, HBeAg 阴性 62 例。28 例(24.6%)产后肝炎急性发作孕妇,其妊娠晚期 HBeAg 阳性率为 71.4%(20/28),处于免疫耐受阶段;妊娠晚期 HBeAg 阴性率为 28.6%(8/20),处于免疫控

制阶段。HBeAg 阳性产后肝炎急性发作的概率高于 HBeAg 阴性,差异有统计学意义($\chi^2=9.97, P=0.00159$)。见表 1。

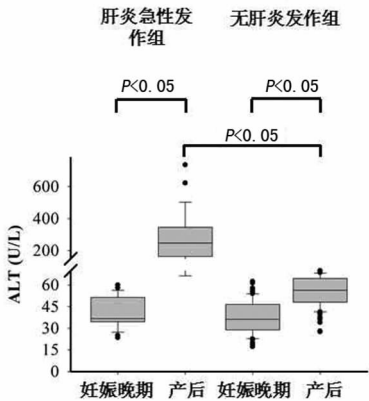


图 2 两组妊娠晚期与产后血清 ALT 水平比较

3 讨 论

CHB 自然史可划分为免疫耐受、免疫清除、非活动或低(非)复制期和再活动期^[6]。大多数 HBV 感染者免疫清除期发生在 20 岁后^[7],也有研究报道妊娠期妇女体内内分泌和免疫反应等一系列独特的变化有可能诱发免疫清除期^[8]。本研究通过回顾性分析 114 例 CHB 孕妇病毒学和生物化学指标,发现在 CHB 妇女产后体内 HBV DNA 载量和 ALT 水平均明显高于妊娠晚期。这些说明妊娠期的免疫抑制减少了肝脏组织炎性活性,这种情况在产后逆转可能与产后的免疫重建相关。为了分析 HBV DNA 载量及 HBeAg 状态对产后肝炎急性发作有无影响,根据产后是否有肝炎急性发作将所有受试者分为肝炎急性发作组与无肝炎发作组,结果显示妊娠晚期和产后 HBV DNA 载量在两组间差异无统计学意义($P>0.05$),说明 HBV DNA 不是肝炎急性发作的影响因素。另外,也有可能由于血液标本是在产后立即采集,错过了肝炎发作前 HBV DNA 的升高。这与慢性丙型肝炎不一致,丙型肝炎在妊娠晚期氨基转移酶明显升高,产后恢复至产前水平,并且妊娠晚期丙型肝炎病毒(HCV)载量增加,产后降低^[9]。

HBeAg 状态对 HBV 感染预后具有重要的意义,可以影响 CHB 患者的病程及存活率^[10]。本研究发现,妊娠晚期 HBeAg 阳性的 CHB 孕妇在产后肝炎急性发作的概率要明显高于 HBeAg 阴性孕妇,说明 HBeAg 阳性可能是产后肝炎急性发作的危险因素。但在本研究中依然有 28.6%的肝炎急性发作发生在 HBeAg 阴性的 CHB 孕妇中,说明在妊娠晚期 HBeAg 阴性情况下产后肝炎急性发作也比较常见。因此,肝炎发作可能主要是基于免疫状态而不是体内的病毒载量。

综上所述,CHB 孕妇产后肝脏炎症(ALT 水平)与其妊娠晚期体内 HBeAg 状态有关,但并不受 HBV DNA 载量的影响,说明肝炎发作可能主要与机体免疫状态相关,与病毒载量无明显关系。妊娠晚期 HBeAg 阳性的 CHB 患者,其肝脏炎症在产后更容易加重。因此,临床上应检测 CHB 患者妊娠晚期体内 HBeAg 的状态,严密检测 HBeAg 阳性孕妇产后氨基转移酶水平的变化,及时采取适当措施降低其产后发生肝脏损害的风险。

参考文献

[1] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33(6/7): 539-554.
[2] Shao ZJ, Zhang L, Xu JQ, et al. Mother-to-infant(下转第 1885 页)

这说明由于早产儿发育不完全,其免疫系统在抵御外界生物的侵袭上与足月儿比较有较大差异。HCMV 感染不仅影响肝功能,还可以引起 PLT 减少。有研究发现, HCMV 感染是引起特发性血小板减少性紫癜(ITP)的重要原因之一,且通过临床观察 HCMV 感染引起的 ITP 患儿病情重、病程长、治疗时间长,转为慢性 ITP 的可能性大^[13]。

本研究中,本院高胆红素血症新生患儿的细菌感染率为 27.9%。高胆红素血症患儿发生细菌感染可同时伴有发热、纳差等,感染可引起红细胞膜破坏,导致溶血反应发生,同时可影响肝脏葡萄糖醛酸转移酶活性,使肝脏对胆红素的结合能力减低,导致血中未结合胆红素水平增高,从而导致间接胆红素的升高。赖源等^[14]研究发现,高胆红素血症患儿内毒素水平明显升高,这说明感染是导致新生儿高胆红素血症的又一重要因素。在新生儿高胆红素血症中,研究者通常关注的是 ABO 血型不合所致的黄疸,因为溶血性黄疸发生较早、起病较急,通过新生儿溶血试验比较容易做出明确诊断。本研究中 ABO 溶血病的检出率为 18.4%,主要是因为胎儿红细胞进入母体循环,胎儿与母体具有不同的血型抗原,该血型抗原刺激母体产生相应的 IgG 抗体,当抗体进入胎儿循环与红细胞上相应的抗原结合,破坏红细胞而发生溶血。本研究中,ABO 溶血病检测以间接试验和放散试验阳性患儿为主,这说明大部分患儿主要因血清游离的相关抗体引起溶血,这与冯体玉等^[15]研究结果相一致。

G-6PD 缺乏症是人类最常见的遗传性红细胞酶病,主要可以引起新生儿高胆红素血症,主要为 X 连锁不完全显性遗传,因此以男性患儿为主,在我国主要分布在长江以南。但该地区地理位置特殊,位于广东、广西等省交界处,所以本地区新生儿高胆红素血症 G-6PD 缺陷症检出率(8.0%)较高,这提醒临床医师 G-6PD 酶活性检测在本地区高胆红素血症中具有非常重要的地位。

综上所述,在本地区造成新生儿高胆红素血症的原因除了剖宫产、新生儿窒息、吸入性肺炎、羊水污染和宫内窘迫等最常见的围生期因素以外^[16],主要是感染因素、ABO 血型不合溶血因素、G-6PD 缺陷症等。因此,新生儿高胆红素血症的发病往往是多种因素的综合作用,需要综合防治。

参考文献

[1] 李秋平,封志纯.美国儿科学会最新新生儿黄疸诊疗指南[J].实

用儿科临床杂志,2006,21(14):958-960.

- [2] Agrawal VK, Shukla R, Misra PK, et al. Brainstem auditory evoked response in newborns with hyperbilirubinemia[J]. Indian J Pediatr, 1998, 35(6): 513-518.
- [3] 陈晓梅,黄淑霞.高胆红素血症对新生儿心肌酶谱及血清丙二醛、超氧化物歧化酶的影响[J].实用医学杂志,2010,26(4):613-614.
- [4] Randeberg LL, Roll EB, Nilsen LT, et al. In vivospectros copy of jaundiced newborn skin reveals more than a bilirubin index[J]. Acta Paediatr, 2010, 94(32): 65-71.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2011:307.
- [6] 李锡福,薛湘平,叶广仁,等.葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺乏新生儿高胆红素血症发生率及其特点[J].中国实用儿科杂志,2006,21(1):32-34.
- [7] Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2010, 15(3): 129-135.
- [8] Ahlfor CE, Parker AE. Bilirubin binding contributes to the increase in total bilirubin concentration in newborns with jaundice [J]. Pediatrics, 2010, 126: e639-643.
- [9] 赵捷,杨勇,梅家平,等.4875 例新生儿高胆红素血症发病的危险因素及其影响[J/CD].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2014,10(3):79-81.
- [10] 陈平洋.小儿巨细胞病毒感染的诊断及治疗进展.湖南医学,2001,18(5):366-368.
- [11] 胡琼瑶.新生儿巨细胞病毒感染 75 例临床分析[D].浙江大学,2011.
- [12] 裴蕴锋.小儿巨细胞病毒感染状况分析[J].检验医学与临床,2013,10(8):980-981.
- [13] 蒋春英,高卫英,张春雨,等.特发性血小板减少性紫癜与巨细胞病毒、EB 病毒感染相关性[J].现代生物医学进展,2011,11(12): 2292-2294.
- [14] 赖源,朱纯华,刘娜,等.新生儿高胆红素血症与内毒素水平的关联性研究[J].国际检验医学杂志,2014,35(2):245-246.
- [15] 冯体玉,张惠琴.481 例高胆红素血症新生儿溶血病血清学检测[J].检验医学与临床,2014,11(1):77-79.
- [16] 符灵素.新生儿高胆红素血症高危因素分析[J].中国现代医生,2013,51(5):16-18.

(收稿日期:2015-04-18)

(上接第 1882 页)

- transmission of hepatitis B virus: a Chinese experience[J]. J Med Virol, 2011, 83(5): 791-795.
- [3] Zhang L, Gui X, Fan J, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(2): 182-186.
- [4] Scobie L, Dalton HR. Hepatitis E: source and route of infection, clinical manifestations and new developments[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(1): 1-11.
- [5] Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women[J]. Am J Epidemiol, 1998, 148(11): 1094-1102.
- [6] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment[J]. Liver Int, 2009, 29(Suppl 1): S100-107.
- [7] Indolfi G, Bartolini E, Casavola D, et al. Chronic hepatitis C virus

infection in children and adolescents: epidemiology, natural history, and assessment of the safety and efficacy of combination therapy[J]. Adolesc Health Med Ther, 2010, 23(1): 115-128.

- [8] 刘玉芳,刘斌,刘兴会.重症肝炎与妊娠[J].华西医学,2007,22(1):200-201.
- [9] Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2000, 32(2): 293-299.
- [10] Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicentre study. The investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) [J]. J Hepatol, 1994, 21(4): 656-666.

(收稿日期:2015-05-12)