

## 妊娠合并乙型肝炎病毒感染患者血清铁代谢指标变化\*

向 璟,陈虹亮,代国知<sup>△</sup>

(郴州市第一人民医院检验医学中心,湖南郴州 423000)

**摘要:**目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染对孕妇血清铁代谢指标的影响。方法 检测 188 例 HBV 感染孕妇及 157 例健康孕妇血清铁、血清铁蛋白、转铁蛋白、病毒载量、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平并进行比较。结果 HBV 感染孕妇血清铁蛋白水平明显高于同孕期健康孕妇( $Z=-1.72, P=0.04; Z=-2.33, P=0.01; Z=-4.42, P=0.01$ ), HBV 感染孕妇孕中期与孕晚期血清转铁蛋白水平明显低于同孕期健康孕妇( $Z=-3.26, P<0.01; Z=-2.25, P=0.01$ ), ALT、AST 阳性的 HBV 感染孕妇血清铁蛋白水平明显高于 ALT、AST 阴性孕妇(ALT:  $P=0.01$ ; AST:  $P=0.02$ ), 而健康孕妇变化不明显。结论 HBV 感染孕妇存在铁代谢失调, 针对此类孕妇应及时监测血清铁代谢指标水平, 从而指导孕妇妊娠期合理补铁。

关键词:乙型肝炎病毒; 孕妇; 铁; 铁蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.007

中图法分类号:R714.2

文章编号:1673-4130(2018)04-0408-04

文献标识码:A

## The changes of serum iron markers in pregnant women with hepatitis B virus infection\*

XIANG Jing, CHEN Hongliang, DAI Guozhi<sup>△</sup>

(Clinical Laboratory Center, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hu'nan 423000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of hepatitis B virus(HBV) infection on serum iron markers in pregnant women. **Methods** A total of 188 pregnant women with HBV infection and 157 normal pregnant women were recruited in this study. Serum levels of iron, ferritin, transferrin, HBV DNA, alanine aminotransferase(ALT) and aspartate aminotransferase(AST) were measured and compared. **Results** At the same stage of pregnancy, the serum ferritin level in pregnant women with HBV infection was higher than that of normal pregnant women( $Z=-1.72, P=0.04; Z=-2.33, P=0.01; Z=-4.42, P=0.01$ ), while the serum transferrin concentration increased in normal pregnant women in the second and third trimesters, and the differences between the two groups were statistically significant( $Z=-3.26, P<0.01; Z=-2.25, P=0.01$ ). In pregnant women with HBV infection, the serum ferritin levels in patients with positive results of ALT and AST were higher than those in patients with negative results(ALT:  $P=0.01$ ; AST:  $P=0.02$ ), however, there was no change in healthy pregnant women. **Conclusion** There is iron metabolism imbalance in pregnant women with HBV infection. We should monitor serum iron markers to guide pregnant women for appropriate iron supplementation in gestation period.

Key words: hepatitis B virus; pregnant women; iron; ferritin

乙型肝炎病毒(HBV)属嗜肝 DNA 病毒科正嗜肝 DNA 病毒属,基因组长约 3.2 kb,是目前已知感染人类最小的双链 DNA 病毒。目前,全球约有 20 亿人感染了 HBV, HBV 感染已成为一个严重的全球公共卫生问题。据统计,全球每年有 7.8 万例死亡人口与 HBV 感染相关, HBV 感染已成为全球第十大致死因素。中国是 HBV 感染高发地区,约有 9 300 万人为 HBV 携带者<sup>[1]</sup>。近年来 HBV 感染与微量元素之间

的关系受到国内外学者的重视,有研究表明 HBV 感染可引起血清铁代谢指标的改变<sup>[2]</sup>,但 HBV 感染对孕妇血清铁代谢指标的影响尚不确定。因此,本研究拟对 HBV 感染孕妇体内铁、铁蛋白、转铁蛋白的变化情况进行探讨,以期为临床提供实验室依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2015 年 2 月至 2016 年 2 月在本院进行产检的 188 例 HBV 感染孕妇纳入研究组,

\* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题(2014AA022304)。

作者简介:向璟,女,技师,主要从事病毒学研究。△ 通信作者, E-mail: daigz008@126.com。

本文引用格式:向璟,陈虹亮,代国知.妊娠合并乙型肝炎病毒感染患者血清铁代谢指标变化[J].国际检验医学杂志,2018,39(4):408-411.

同期本院产检的 157 例健康孕妇纳入对照组。研究组符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》<sup>[3]</sup> 诊断标准。所有研究对象既往无特殊病史,无肾、脾及血液系统疾病,无内分泌疾病及妊娠期失血现象,无妊娠期高血压病、糖尿病、胎盘前置、胎盘早剥等并发症,无近期抗病毒治疗史,排除合并脂肪肝、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、丙型肝炎等其他疾病;近 3 个月未使用过除复合维生素、钙剂以外的药物。两组孕妇均按孕期分为孕早期、孕中期、孕晚期 3 组<sup>[4]</sup>,孕早期为 1~12 周,孕中期为 13~28 周,孕晚期为大于或等于 29 周。

**1.2 检测方法** 所有研究对象在安静状态下,空腹抽血 5 mL 于干燥管中,然后进行以 4 000 r/min 转速持续离心 10 min,取上清液,储存于 -70 °C 冰箱中备用。用西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪检测研究对象血清铁、铁蛋白、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平;SIMENS BN II 检测系统测定转铁蛋白水平;ABI 7500 Real Time 荧光定量 PCR 仪检测病毒载量。HBV DNA ≥ 500 IU/mL、ALT > 40 U/L、AST > 42 U/L 判断为阳性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件进行数据处

理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数比较采用 *t* 检验,不符合正态分布计量资料以中位数和四分位间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,两组间比较用 Mann-Whitney *U* 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验;计数资料用例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验进行比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 所有研究对象一般情况比较** 研究组与对照组同一孕期组的研究对象年龄比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。研究组 ALT、AST 水平明显低于对照组 ( $Z = -1.70, P = 0.04; Z = -4.48, P < 0.01$ )。对照组中血清 ALT、AST 阳性率较研究组低,但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 所有研究队形血清铁代谢水平比较** 对照组血清铁、铁蛋白水平随着孕周的增大而逐渐下降 ( $H = 20.59, P < 0.01; H = 40.67, P < 0.01$ ),转铁蛋白水平却逐渐增加 ( $H = 80.10, P < 0.01$ )。HBV 感染孕妇血清铁代谢指标的改变与健康孕妇有相似的变化趋势 ( $H = 11.63, P < 0.01; H = 52.93, P < 0.01; H = 102.53, P < 0.01$ ),见表 2。

表 1 研究对象一般情况比较

组别	<i>n</i>	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	ALT [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	AST [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	HBV DNA ≥ 500 IU/mL [ <i>n</i> (%)]	ALT > 40 U/L [ <i>n</i> (%)]	AST > 42 U/L [ <i>n</i> (%)]
研究组	157	27.93 ± 4.61	10.16(6.50, 15.73)	18.00(15.10, 23.30)	—	10(6.3)	9(5.7)
孕早期	31	28.13 ± 3.62	7.70(5.60, 11.10)	17.40(14.70, 21.40)	—	1(3.2)	1(3.2)
孕中期	56	27.66 ± 3.67	11.55(7.40, 23.20)	19.80(15.80, 27.00)	—	4(7.1)	3(5.4)
孕晚期	70	28.07 ± 5.58	9.90(6.50, 12.80)	17.41(14.71, 22.60)	—	5(7.1)	5(7.1)
对照组	188	28.69 ± 4.98	11.00(7.10, 17.90)*	22.50(17.50, 28.50)*	53(28.2)	16(8.5)	16(8.5)
孕早期	32	28.75 ± 2.91	13.05(8.78, 22.70)	25.05(18.22, 29.75)	8(28.1)	2(6.3)	2(6.3)
孕中期	57	27.88 ± 6.22	11.10(6.60, 16.90)	17.70(14.70, 24.55)	16(28.0)	5(8.8)	5(8.8)
孕晚期	99	29.15 ± 4.63	9.80(7.10, 15.60)	23.80(19.30, 27.00)	29(29.2)	9(9.1)	9(9.1)

注:与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; — 表示无数据

表 2 各组孕妇血清铁代谢水平 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	血清铁 ( $\mu\text{mol/L}$ )	血清铁蛋白 ( $\mu\text{g/L}$ )	转铁蛋白 ( $\mu\text{mol/L}$ )
对照组	157	14.50(9.10, 18.80)	23.00(7.00, 57.10)	36.70(30.20, 45.50)
孕早期	31	16.20(12.60, 19.40)	52.60(18.10, 101.30)	27.10(21.60, 32.40)
孕中期	56	15.75(13.22, 19.75)*	36.60(21.65, 68.35)*	32.40(27.75, 38.90)*
孕晚期	70	10.05(7.37, 15.48)*#	8.70(3.20, 22.30)*#	45.50(40.20, 50.35)*#
研究组	188	14.15(9.25, 18.58)	36.70(16.22, 67.28)	33.90(27.53, 42.88)
孕早期	32	16.65(11.62, 21.55)	65.5(45.15, 119.05) $\Delta$	26.30(23.33, 29.28)
孕中期	57	15.80(11.35, 20.15)*	53.60(27.70, 93.00)* $\Delta$	30.40(24.95, 33.10)* $\Delta$
孕晚期	99	12.10(7.80, 16.40)*#	20.20(12.85, 36.05)*# $\Delta$	42.30(36.60, 47.95)*# $\Delta$

注:与同组的孕早期比较, \*  $P < 0.05$ ; 与同组的孕中期比较, #  $P < 0.05$ ; 与对照组同孕期孕妇比较,  $\Delta P < 0.05$

表 3 不同 ALT、AST 水平孕妇血清铁代谢指标比较[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	血清铁(μmol/L)	血清铁蛋白(μmol/L)	转铁蛋白(μg/L)
ALT≤40 U/L			
健康孕妇	14.05(9.10,18.40)	27.15(7.83,64.95)*	33.45(26.93,44.98)
HBV 感染孕妇	14.00(8.75,17.88)*	25.50(15.25,51.05)*	37.30(30.70,44.20)
ALT>40 U/L			
健康孕妇	18.55(15.02,20.65)	38.60(17.58,50.70)	33.25(27.85,38.68)
HBV 感染孕妇	18.10(11.90,23.80)	40.80(24.35,78.10)	36.55(28.37,42.35)
AST≤42 U/L			
健康孕妇	14.30(9.17,18.47)	31.10(8.58,66.83)	33.25(26.70,44.98)
HBV 感染孕妇	14.10(8.50,18.30)	25.60(15.80,52.75)#	37.30(30.70,44.20)
AST>42 U/L			
健康孕妇	15.40(13.00,20.20)	43.10(21.10,186.80)	33.40(31.30,39.00)
HBV 感染孕妇	14.40(12.30,20.30)	40.80(26.10,88.60)	39.00(28.85,44.15)

注:与 ALT>40 U/L 的同类孕妇比较,\* P<0.05;与 AST>42 U/L 的同类孕妇比较,# P<0.05

HBV 感染孕妇血清铁水平较同期健康孕妇高,但差异无统计学意义(P>0.05)。HBV 感染孕妇血清铁蛋白水平明显高于同孕期健康孕妇(Z=-1.72, P=0.04; Z=-2.33, P=0.01; Z=-4.42, P=0.01),HBV 感染孕妇孕中期与孕晚期血清转铁蛋白水平明显低于同孕期健康孕妇(Z=-3.26, P<0.01; Z=-2.25, P=0.01),见表 2。

**2.3 ALT、AST 水平对孕妇血清铁代谢指标影响**  
按 ALT 水平将 HBV 感染孕妇与健康孕妇分为 ALT≤40 U/L 组,ALT>40 U/L 组。通过比较发现,HBV 感染孕妇 ALT>40 U/L 组血清铁、铁蛋白水平明显高于 ALT≤40 U/L 组(Z=-2.06, P=0.02, Z=-2.22, P=0.01);健康孕妇 ALT>40 U/L 组血清铁蛋白水平明显高于 ALT≤40 U/L 组,见表 3。

按 AST 水平将 HBV 感染孕妇与健康孕妇分为 AST≤42 U/L 组,AST>42 U/L 组,HBV 感染孕妇 AST>42 U/L 组血清铁蛋白水平明显高于 AST≤42 U/L 组(Z=-2.15, P=0.02),而在健康孕妇中差异无统计学意义(P>0.05),见表 3。

**2.4 HBV 感染孕妇血清铁代谢指标水平与病毒载量的关系** 对 HBV DNA 检测阳性患者进行分析发现,HBV 感染孕妇孕早、中、晚期血清铁代谢指标与病毒载量均无明显相关性(P>0.05),见表 4。

表 4 HBV DNA 阳性患者病毒载量与血清铁代谢指标的关系

孕期	血清铁		血清铁蛋白		转铁蛋白	
	r	P	r	P	r	P
孕早期	-0.067	0.398	-0.023	0.464	0.276	0.142
孕中期	-0.112	0.309	0.243	0.138	-0.278	0.105
孕晚期	0.175	0.094	0.085	0.262	0.004	0.489
合计	0.071	0.245	0.025	0.405	0.081	0.261

### 3 讨论

铁是人体必需微量元素之一,参与体内多种生理功能和生化反应。BLUMBERG 等<sup>[5]</sup>较早开始关注血清铁代谢指标与慢性乙型肝炎之间的关系,他们发现乙型肝炎患者的血清铁、铁饱和度水平明显高于已清除病毒的患者。在临床上 HBV 感染与铁代谢异常对孕妇均有极大的危害。

本研究结果显示,无论是否感染 HBV,孕妇血清铁、铁蛋白水平均随着孕周的增大而逐渐下降,主要原因是伴随着胎儿的生长发育,孕妇对于铁的需求不断增加,由最初需求 1.5~2 mg/d 到晚期需求 5~7 mg/d;其次是血容量从孕 6 周开始逐渐增多,30~34 周时达最高峰,然后稍下降,红细胞增加少于血浆容量的增长,经过逐渐累积使血液被稀释<sup>[6]</sup>,从而导致体内铁、铁蛋白水平降低。KASTEL 等<sup>[7]</sup>通过对 738 例孕妇的研究发现,血清铁蛋白水平随着孕周的增加而逐渐降低,孕中、晚期尤甚,与本研究结果一致。

铁蛋白是主要的储铁蛋白,研究表明血清铁蛋白的水平与体内储存的铁呈正比,其水平变化可作为判断是否缺铁或铁负荷过量的指标<sup>[2]</sup>。进一步分析本实验结果发现血清铁蛋白下降程度较铁严重,这是因为随着孕周的增大,机体对铁的需求不断增加,若血清中铁元素减少,则机体将动用铁蛋白中储存的铁进行补充,以维持体内铁平衡,若不补充铁剂,容易耗尽体内存储的铁造成铁缺乏,进而引起缺铁性贫血。妊娠期发生铁缺乏或缺铁性贫血可对母婴造成不良影响。研究结果还显示血清转铁蛋白水平随着孕周的增大而增加。转铁蛋白是体内转运铁的载体,主要在肝脏中合成,并由铁调节,因此,当机体铁水平下降时,血浆转铁蛋白将增加,从而促进铁的吸收与代谢<sup>[8]</sup>。

人体肝脏是主要的储铁器官,并且铁蛋白与转铁

蛋白主要由肝脏合成,所以肝脏受损或肝功能异常可引起体内铁代谢失衡。本研究结果显示研究组 ALT、AST 水平患者血清铁、铁蛋白水平高于 ALT、AST 阴性者,而血清转铁蛋白水平平均低于 ALT、AST 阴性者,但差异不明显,说明肝功能受损可能会引起血清铁、铁蛋白升高,从而使转铁蛋白代偿性降低。进一步分析发现,HBV 感染孕妇 ALT 阳性组血清铁、铁蛋白水平明显高于 ALT 阴性组;AST 阳性组血清铁蛋白水平明显高于 AST 水平阴性组,并且发现 HBV 感染孕妇 ALT、AST 水平明显高于健康孕妇,ALT、AST 水平阳性率也较研究组高,提示 HBV 感染可能会加重肝脏受损,从而导致血清铁、铁蛋白明显升高;又因铁蛋白为急性期反应蛋白<sup>[9]</sup>,所以肝脏炎症时,血清铁蛋白升高较铁更明显。

本研究还显示,HBV 感染孕妇血清铁代谢指标水平与病毒载量无相关性,这可能是由于 HBV 不直接杀伤肝细胞,HBV 在患者体内复制活跃,激活自身免疫应答,是肝细胞损伤及炎症发生的主要机制<sup>[3]</sup>,从而导致孕妇血清铁代谢指标变化不明显。通过比较同孕期 HBV 感染孕妇与健康孕妇血清铁代谢指标发现,研究组血清铁、铁蛋白水平均高于对照组,且铁蛋白水平变化更为明显,而转铁蛋白水平较对照组低,妊娠中晚期比较具有明显差异,提示 HBV 感染可干扰孕妇血清铁代谢。其可能机制如下<sup>[2,10]</sup>:(1)因铁蛋白为急性期反应蛋白,当机体感染 HBV 时,肝细胞发生炎症反应,血清合成铁蛋白增多;(2)由于肝细胞炎症可引起肝细胞实质性损伤,从而对血清铁蛋白清除能力下降,导致铁蛋白水平明显升高;(3)肝脏是储存铁、铁蛋白的主要场所,肝细胞受损时,导致一部分储存于肝细胞内的铁、铁蛋白释放入血,从而引起血清铁、铁蛋白升高;(4)铁蛋白是主要的储铁蛋白,血清铁水平随着铁蛋白水平升高而增加,从而导致转铁蛋白代偿性减低;(5)肝脏受损,导致转铁蛋白合成减少。

为防止妊娠期出现缺铁性贫血,临床上常常会给予常规性补铁,并且孕妇血清铁蛋白水平较高往往被认为机体处于良好的铁储备状态,而没有受到足够的重视。然而最新的研究发现,妊娠期高水平血清铁、铁蛋白对妊娠结局有潜在的不利影响,如早产、妊娠高血压或妊娠期糖尿病等<sup>[11-12]</sup>。所以,对于血清铁、铁蛋白水平较高的 HBV 感染孕妇,应及时分析其原因,若再盲目给予高铁元素膳食或者继续常规补铁,会增加孕妇妊娠不良结局的风险。

综上所述,本研究结果表明 HBV 感染可引起孕妇血清铁、铁蛋白水平升高,转铁蛋白水平降低,提示

HBV 感染孕妇存在铁代谢失调。因此,合并 HBV 感染孕妇应及时监测血清铁代谢指标水平,较早地了解孕妇体内铁储存情况,从而为妊娠期合理补铁提供实验室依据,为防治缺铁性贫血提供新思路。

## 参考文献

- [1] LIU J, ZHANG S, WANG Q, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in 2 million men aged 21-49 years in rural China: a population-based, cross-sectional study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(1): 80-86.
- [2] 向璟, 陈虹亮, 滕文友, 等. 铁蛋白与肝脏疾病关系的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(17): 3337-3340.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *肝脏*, 2015, 20(12): 915-932.
- [4] 丰有吉. 妇产科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [5] BLUMBERG B S, LUSTBADER E D, WHITFORD P L. Changes in serum iron levels due to infection with hepatitis B virus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, 78(5): 3222-3224.
- [6] WALSH T, O'BROIN S D, COOLEY S, et al. Laboratory assessment of iron status in pregnancy[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(7): 1225-1230.
- [7] KASTEL P, AABY P, RITZ C, et al. Markers of iron status are associated with stage of pregnancy and acute-phase response, but not with parity among pregnant women in Guinea-Bissau[J]. *Br J Nutr*, 2015, 114(7): 1072-1079.
- [8] 金旭红, 陈玲, 任晓英, 等. 网织红细胞血红蛋白水平在小儿营养性缺铁性贫血筛查中的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(2): 172-173.
- [9] KNOWLES J, THURNHAM D I, PHENGDY B, et al. Impact of inflammation on the biomarkers of iron status in a cross-sectional survey of Lao women and children[J]. *Brit J Nutr*, 2013, 110(12): 2285-2297.
- [10] MAO W, HU Y, LOU Y, et al. Abnormal serum iron markers in chronic hepatitis B virus infection may be because of liver injury[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(2): 130-136.
- [11] VALAPPIL S A, VARKEY M, AREECKAL B, et al. Serum ferritin as a marker for preterm premature rupture of membranes—a study from a tertiary centre in central Kerala[J]. *J Clin Diagnostic Res Jcdr*, 2015, 9(7): BC9-12.
- [12] SONG Q Y, LUO W P, ZHANG C X. High serum iron level is associated with an increased risk of hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies[J]. *Nutr Res*, 2015, 35(12): 1060-1069.