

· 临床论著 ·

免疫耐受期HBV感染的孕妇产后肝功能变化

曹彦君 易为 刘敏 蔡皓东

【摘要】 目的 观察免疫耐受期HBV感染的孕妇产后肝功能的变化。**方法** 通过医院信息系统(HIS)对在本院妇产科产检、生育并完成产后随访的免疫耐受期HBV感染妊娠妇女共378例的临床资料进行回顾性研究,观察其产后肝功能异常的发生率及可能的影响因素。**结果** 本研究中免疫耐受期HBeAg阳性,且HBV DNA载量 $\geq 6 \log_{10}$ 拷贝/ml的妊娠妇女产后ALT升高的发生率为32.6% (47/144),一般发生在产后42~60 d。19.1% (9/47)患者肝病较严重,需住院治疗。48.9% (23/47)患者需要接受抗病毒治疗,自发性HBeAg血清学转换仅为10.6% (5/47)。产后ALT与孕期HBV复制水平及其波动均无显著相关;但与孕期患者的平均ALT和AST水平有关,ALT和AST水平较高的患者产后容易发生肝功能异常,产后肝功能异常的发生时间多在产后2个月内,其机制与HBV的免疫清除有关。**结论** 免疫耐受期的HBV感染女性孕期肝功能的监测十分重要,应加强对孕期ALT有较大波动或有升高趋势的女性产后肝功能和HBV病毒学的监测和随访,必要时给予抗病毒治疗,预防肝病进展。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;免疫耐受;妊娠;产后;肝功能

Postpartum observation of changes in liver function of pregnant women with hepatitis B virus infection in immune tolerant phase CAO Yan-jun, Yi Wei, LIU Min, CAI Hao-dong. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: CAI Hao-dong, Email: chddt@163.com

【Abstract】 Objective To observe the postpartum changes of liver function of pregnant women with hepatitis B virus infection in immune tolerant phase. **Methods** Total of 378 pregnant women with hepatitis B virus infection in immune tolerant phase were collected, who completed antenatal examination in obstetrics and gynecology, delivery and postpartum follow-up in our hospital through the hospital information system (HIS). The postpartum incidence of abnormal liver function and the possible influencing factors were studied. **Results** The postpartum incidence of abnormal ALT of pregnant women was 32.6% (47/144), who had positive HBeAg and HBV DNA level of $\geq 1 \times 10^6$ copies/ml, which generally occurs in postpartum 42-60 days. About 19.1% (9/47) patients need to be hospitalized for treatment for severe liver diseases. And 48.9% (23/47) patients need to receive antiviral treatment. These patients with spontaneous HBeAg seroconversion only accounted for 10.6% (5/47). Postpartum ALT value was associated with the average levels of ALT and AST in pregnancy, which has nothing to do with HBV replication levels and volatility. Postpartum liver function with high levels of ALT and AST during pregnancy was prone to be abnormal. The abnormal liver function often occurs within 2 months after delivery. The abnormal liver function was related to the immune clearance of HBV. **Conclusions** Liver function monitoring during pregnancy is important for women with HBV infection in immune tolerance. It is also important to monitor the postpartum liver function and HBV infection for women with elevating and fluctuating ALT. The antiviral treatment should be applied when necessary, in order to avoid the progression of liver diseases.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Immune tolerance; Pregnancy; Postpartum; Liver function

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是威胁人类健康的严重问题。据2012年世界卫

生组织发布的最新数据显示:全球约20亿人感染HBV,其中2.4亿人为慢性HBV感染者,每年有60万人死于HBV感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌^[1]。以往研究^[2-3]显示,HBV感染的女性约占HBV感染者的41.6%~47.6%,5%的妊娠妇女为慢

性HBV感染者,其中50%以上为HBeAg阳性。HBV感染女性的生育问题一直倍受关注。以往,对HBV感染女性生育期间和母婴阻断的研究较多^[2,4-5],但对其产后的变化少有研究。本研究旨在观察免疫耐受期HBV感染的女性产后肝功能的变化。

资料与方法

一、病例来源和研究方法

本文为回顾性研究,病例来源于本院2011年1月1日至2011年12月30日在本院妇产科产检、生育并完成产后随访的免疫耐受期HBV感染妊娠妇女共378例。

入组标准:①实验室检查证实孕前HBV感染,且ALT正常;②孕12周以前在本院妇产科建档,并在孕期按时孕检;③孕期ALT一直保持正常,或仅1次升高且 < 2 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN),未经治疗恢复正常;④HBsAg和HBeAg阳性,孕期2次或以上检测为HBV DNA $\geq 6 \log_{10}$ 拷贝/ml;⑤足月分娩且无妊高症、产后出血等妊娠及产后严重并发症;⑥产后在本院妇产科或肝病科继续随访,并行肝功能检测。

排除标准:①孕前曾用抗病毒药物或保肝药物治疗的患者;②孕期服用拉米夫定、替比夫定等药物抗病毒治疗的患者;③孕期曾服保肝降酶药物治疗的患者;④孕期肝功能检测 < 6 次或产后肝功能检测 < 2 次的患者;⑤孕检HCV、HIV阳性的患者;⑥孕期或产后并发其他需要治疗的疾病,需服用药物者。

通过医院信息系统(hospital information system, HIS)查询,产后肝功能检查符合下列情况之一者定义为产后肝功能异常:①产后1~6个月,肝功能检测ALT两次或以上 $> 1 \times \text{ULN}$;②产后1~6个月,肝功能ALT检测1次或以上 $> 2 \times \text{ULN}$ 。观察免疫耐受期HBV感染者产后肝功能异常的发生率及可能的影响因素。

二、实验室指标检查

血清HBV DNA、HBV表面标志物及血生化检查均在本院实验室完成。肝功能检测使用日立7600-020自动生化分析仪,Wako试剂盒,采用酶学和动力学化学法检测,丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的正常值均为0~40 U/L。HBV DNA采用实时荧光定量PCR法(PCR扩增试剂为上海科华生物有限公司产品)检测,最低检测值为500拷贝/ml, < 500 拷贝/ml为低于检测下限。HBV表面标志物采用雅培i2000全自动发光免疫分析仪(美国雅培公司)微粒子化学发光法检测,以

HBsAg < 0.05 IU/ml、HBeAg < 1.0 S/CO、抗-HBs < 10 mIU/ml、HBeAb > 1.0 S/CO、HBcAb > 1.0 S/CO为阴性。

三、统计学处理

采用Stata 10软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析或 t 检验方法进行处理;不符合正态分布者用中位数(最小值,最大值)表示,采用秩和检验方法进行统计处理。计数资料用率描述,采用Fisher精确概率法进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组病例的一般资料

通过医院HIS系统查询,符合本研究定义产后肝功能异常患者共47例,占32.6%(47/144)。产后肝功能异常及正常的两组孕妇在孕12周建档时的结果显示,两组孕妇的年龄,生产经历,12周的HBV DNA、ALT和AST水平差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性,见表1。

二、患者肝功能异常的影响因素

本研究对两组孕妇孕28周HBV DNA、孕期HBV DNA的波动、ALT均值、AST均值和分娩方式进行比较。发现两组孕妇孕28周HBV DNA、孕期HBV DNA的波动及分娩方式无显著差异,而孕期ALT和AST均值两组患者差异具有统计学意义, P 分别为0.0030和0.0090,提示孕期ALT和AST均值较高的患者产后易发生肝功能异常,见表2。

三、产后肝功能的异常情况

本研究中产后肝功能异常的47例患者ALT、AST异常情况及产后ALT峰值时间见表3。由于所有产妇产后第1次复查的常规时间为产后42 d,本研究中的47例产后肝功能异常患者除2例外,其他45例(95.7%)患者首次发现ALT异常的时间均在产后42 d,其中7例(14.9%)患者ALT升高 $\geq 10 \times \text{ULN}$ 。47例患者中,57.4%(27/47)患者ALT峰值时间在产后42 d,78.7%(37/47)患者ALT峰值时间在产后60 d以内。提示免疫耐受期HBV感染妇女产后1~2个月监测肝功能非常有必要,见表3。

四、产后肝功能异常患者的结局

47例患者中9例(19.1%)因肝病严重而住院治疗,37例(78.7%)患者门诊给予保肝治疗,1例(2.1%)患者ALT自行恢复正常。16例(34.0%)患者保肝治疗1个月后因效果不佳,接受干扰素或口服核苷(酸)类药物抗病毒治疗;7例(14.9%)患者

保肝治疗后肝功能好转,但1年后再次出现肝功能异常,接受抗病毒药物治疗;5例(10.6%)患者自发性HBeAg血清学转换;19例(40.4%)患者肝功能好转后失访。

讨 论

慢性HBV感染女性的妊娠问题一直倍受人们关注。早期研究显示,HBV感染对妊娠可能有一定的影响。孕妇发生糖尿病、妊娠期间住院、高血压、早产等均比对照组显著升高^[5-6],围产期常伴有ALT升高^[7-8],重症肝炎的发生率显著高于非妊娠妇女^[5,7,9]。也有研究表明,HBV感染的女性,尤其是发展到免疫清除期、肝功能异常的慢性肝炎患者,妊娠后比正常妇女的妊娠高症、产后出血、切口感染、宫内感染、HBV垂直感染和围产儿病死率显著升高^[10-12]。但对产后肝功能的变化研究较少。

新加坡一项研究显示,50% HBV感染母亲产后发生ALT升高,而HBeAg阳性母亲产后ALT升高者高达66.7%^[13]。荷兰某研究显示,45% HBV感染母亲产后发生ALT升高^[14]。本研究中,免疫耐受期HBeAg阳性且HBV DNA $\geq 6 \log_{10}$ 拷贝/ml的妊娠妇女产后ALT升高的发生率为32.6%,低于前两项报道。这

可能与本研究入组标准较严格有关。Tan等^[13]研究中,34.6%患者孕期ALT已经升高;ter-Borg等^[14]研究中,29%和13%患者孕前曾分别用拉米夫定和干扰素治疗。而本研究入组的标准为HBeAg阳性、ALT正常、免疫耐受期的HBV感染者,排除既往曾用抗病毒药物治疗的免疫清除期感染者,也排除孕期ALT发生异常的人群。因此,本研究更准确地反映了妊娠及分娩过程对HBeAg阳性、ALT正常、免疫耐受期的HBV感染者的影响。

本研究表明,产后ALT水平与孕期HBV复制水平及其波动均无关,但与孕期患者的ALT和AST均值有关,均值较高的患者产后易发生肝功能异常。这与Soderstrom等^[7]研究相似。Soderstrom等^[7]发现部分HBeAg阴性的HBV感染妊娠女性在妊娠第3期ALT有升高趋势,产后出现肝功能异常,1年后恢复。因此,对HBV感染孕妇的孕期肝功能监测十分重要,孕期ALT有较大波动或有升高趋势者,产后容易出现肝功能异常,应在产后加强监测。

免疫耐受期的HBV感染者产后发生肝功能异常的机制可能为:①妊娠期间,母体为了适应胎儿来自父亲的HBV,细胞免疫功能减弱,免疫耐受性增强^[15];而产后细胞免疫功能迅速恢复,诱发HBV的免疫清

表1 产后肝功能异常及正常孕妇孕12周建档时的一般资料

组别	例数	经产妇 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	HBV DNA (\log_{10} 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)	ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)
肝功能异常组	47	7 (14.9)	27.7 \pm 3.7	7.3 \pm 0.5	23.0 \pm 12.8	19.4 \pm 9.1
肝功能正常组	47	11 (11.3)	27.2 \pm 4.1	7.4 \pm 0.5	25.5 \pm 10.3	20.1 \pm 10.3
统计量		$\chi^2 = 0.3655$	$t = 0.8162$	$t = 1.0901$	$t = 1.2589$	$t = 0.4310$
P		0.5950	0.4158	0.2775	0.2101	0.6671

表2 产后肝功能异常及正常孕妇孕期HBV DNA、肝功能及分娩方式

组别	例数	孕28周HBV DNA (\log_{10} 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)	孕期HBV DNA波动 (\log_{10} 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)	孕期平均ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	孕期平均AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)	分娩方式(剖宫 产/自然分娩)
肝功能异常组	47	7.1 \pm 0.5	0.17 \pm 0.55	33.3 \pm 19.7	28.6 \pm 12.8	25/22
肝功能正常组	97	7.2 \pm 0.6	0.19 \pm 0.37	24.5 \pm 14.6	23.3 \pm 10.4	47/50
统计量		$t = 0.7492$	$t = 0.2891$	$t = 3.0160$	$t = 2.6480$	$\chi^2 = 0.2843$
P		0.4550	0.7729	0.0030	0.0090	0.5940

表3 患者ALT和AST异常情况及产后ALT峰值时间

指标	$\bar{x} \pm s$	中位数	最小值	最大值
产后42 d ALT (U/L)	224.1 \pm 184.8	157.1	33.4	808.6
产后42 d AST (U/L)	144.1 \pm 123.2	103.9	30.0	594.2
产后ALT峰值时间(d)	61.5 \pm 34.1	60.0	3.0	180.0

除, 导致产后肝功能异常^[4]。②妊娠期肾上腺皮质激素水平增高, 导致病毒复制增加; 产后肾上腺皮质激素水平迅速恢复, 正如停用肾上腺皮质激素药物治疗后的乙型肝炎激活, 导致产后肝功能异常^[4-5]。但本研究未观察到HBV复制水平及其波动与产后肝功能异常的关系, 因此, 产后肝功能异常的原因可能为产后机体免疫功能改变有关。既往有研究曾观察到HBV感染女性产后自发性免疫清除, HBeAg消失和(或)血清学转换, HBV DNA载量下降^[8,13,16]。这些研究也提示HBV感染的女性产后免疫恢复有可能诱发免疫系统对HBV的免疫清除。Lin等^[8]观察到, 这种免疫清除一般发生在产后的1~3个月。这恰好与本研究产后ALT升高和峰值时间大多在42~60 d一致, 提示产后肝功能异常的发生机制与HBV的免疫清除有关。

本研究显示, 免疫耐受期的HBV感染女性产后有19.1%发生严重肝病, 需要住院治疗, 48.9%患者需要接受抗病毒治疗, 自身HBeAg血清学转换发生率仅为10.6%。提示慢性HBV感染者由于长期的免疫耐受, 在免疫清除期大多不能产生对病毒的有效抑制, 进展为慢性肝病, 需要抗病毒治疗, 少数患者病情严重。因此, 加强免疫耐受期的HBV感染女性产后肝功能的监测非常有必要。

综上所述, 本研究显示, 免疫耐受期的HBV感染女性产后有可能进入HBV感染的免疫清除期, 导致肝功能异常。应该加强对这些女性产后肝功能和HBV病毒学的监测和随访, 必要时给予抗病毒治疗以防肝病进展。

参 考 文 献

- 1 World Health Organization. Hepatitis B. 2012-07-18. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>.
- 2 Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age. *Hepatol Int*, 2009, 3(Suppl 1):S24-S31.
- 3 Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(40):5042-5046.
- 4 Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, et al. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2012, 67(1):37-44.
- 5 Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int*, 2009, 29(Suppl 1):S133-S139.
- 6 Saleh-Gargari S, Hantoushzadeh S, Zendehelel N, et al. The association of maternal HBsAg carrier status and perinatal outcome. *Hepatitis Monthly*, 2009, 9(3):180-184.
- 7 Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis*, 2003, 35(11-12):814-819.
- 8 Lin HH, Chen PJ, Chen DS, et al. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. *J Med Virol*, 1989, 29(1):1-6.
- 9 Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age. *Hepatol Int*, 2009, 3(Suppl 1):S24-S31.
- 10 肖艳. 慢性乙型肝炎合并妊娠应注意的问题. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(2):207-208.
- 11 赵淑华, 韩丽英, 张立会, 等. 乙型肝炎病毒携带者妊娠对母婴的危害及预防措施的研究. *白求恩医科大学学报*, 2000, 26(1):75-76.
- 12 Wong HY, Tan JY, Lim CC. Abnormal liver function tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 2004, 33(2):204-208.
- 13 Tan HH, Lui HF, Chow WC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int*, 2008, 2(3):370-375.
- 14 ter-Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, et al. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat*, 2008, 15(1): 37-41.
- 15 Aagaard-Tillery KM, Silver R, Dalton J. Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2006, 11(5):279-295.
- 16 Lin HH, Wu WY, Kao JH, et al. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(3):605-609.

(收稿日期: 2013-04-26)

(本文编辑: 孙荣华)

曹彦君, 易为, 刘敏, 等. 免疫耐受期HBV感染的孕妇产后肝功能变化的观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 444-447.