

· 临床论著 ·

乙型肝炎病毒感染对妊娠期糖尿病孕妇及新生儿的影响

伊诺 姜秀娟 梁东竹 刘敏 许艳丽 许仲婷 周明书 付丽华

【摘要】目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染对妊娠期糖尿病(GDM)发生率、孕妇妊娠结局以及所娩新生儿的影响。**方法** 分析2011年1月1日~2014年10月31日于本院产前检查并分娩的6 311例HBV感染孕妇病历资料。根据孕妇肝功能情况分为A、B两组。A组患者(肝功能正常,慢性HBV携带或非活动HBsAg携带)5 264例,B组患者(肝功能异常,慢性乙型肝炎)1 047例。比较两组孕妇年龄和GDM发病率。比较两组中确诊GDM孕妇的妊娠和分娩情况以及所分娩新生儿的体重、窒息和畸形情况。**结果** A组孕妇年龄(29.08 ± 4.29)岁,B组孕妇年龄(29.73 ± 3.61)岁,差异具有统计学意义($t = 4.589, P < 0.001$)。两组病例中诊断为GDM孕妇共1 906例,其中A组孕妇GDM发病率为1 548/5 264 (29.41%),B组孕妇GDM发病率为358/1 047 (34.19%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.488, P = 0.002$)。对肝功能和年龄因素进行Logistic回归分析,提示肝功能和年龄是GDM发病的高风险因素($P = 0.009, < 0.001$)。两组GDM孕妇的年龄、早产情况、合并妊娠期高血压疾病、胎儿宫内窘迫和剖宫产情况,差异均具有统计学意义($t = 2.683, \chi^2 = 15.930, 4.613, 22.114$ 和 $38.992; P = 0.007, 0.000, 0.032, 0.000$ 和 0.000)。两组GDM孕妇的羊水情况、胎儿宫内发育受限、死胎/死产、胎膜早破、助产和产后出血情况差异均无统计学意义。两组GDM孕妇所娩新生儿的体重和窒息情况差异具有统计学意义($t = 3.988, P < 0.0001, \chi^2 = 4.923, P = 0.027$)。新生儿畸形情况差异无统计学意义。**结论** 肝功能状态和年龄是GDM发生的高风险因素。HBV感染孕妇肝功能异常增加了GDM的发病率,增加了早产、合并妊娠期高血压疾病、胎儿宫内窘迫、剖宫产、分娩巨大儿和低体重儿的几率,亦增加了新生儿窒息的几率。监测HBV感染GDM孕妇肝功能并维持其基本正常,有助于减少不良妊娠结局。

【关键词】 肝炎病毒,乙型;妊娠期糖尿病;孕妇;新生儿

Effect of hepatitis B virus infection on pregnant woman with gestational diabetes mellitus and their newborn Yi Nuo, Jiang Xiujuan, Liang Dongzhu, Liu Min, Xu Yanli, Xu Zhongting, Zhou Mingshu, Fu Lihua. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Zhou Mingshu, Email: suniezhou@126.com

【Abstract】Objective To study the effect of hepatitis B virus (HBV) infection on gestational diabetes mellitus (GDM) incidence and the outcomes of pregnant woman and their newborn. **Methods** Pregnant women with HBV infection of 6 311 cases were analyzed, retrospectively. They had done their prenatal examination and delivery in the Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University during 1st January 2011 to 31st October 2014. They 6 311 cases were divided into two groups according to their liver function. Group A (with normal liver function, chronic HBV carriers or inactive HBsAg carriers) with 5 264 cases and group B (with abnormal liver function, chronic hepatitis B) with 1 047 cases. The GDM incidence and the age of women in two groups were compared. And, the pregnancy and childbirth of women diagnosed GDM in two groups were compared. The weight, asphyxia and deformity of their newborn were also compared. **Results** The average age in group A was (29.08 ± 4.29). The average

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.02.024

基金项目:首都临床特色应用研究资助(No. Z121107001012030)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院妇产科

通讯作者:周明书, Email: suniezhou@126.com

age in group B was (29.73 ± 3.61) . The difference were statistically significant in two groups ($t = 4.589$, $P < 0.001$). Total of 1 906 pregnant women were diagnosed as GDM, which 1 548 in group A and 358 in group B. The incidence of GDM in two groups were 29.41% (1 548/5 264) and 34.19% (358/1 047), respectively. The difference of GDM incidence were significantly different in the two groups ($\chi^2 = 9.488$, $P = 0.002$). The liver function and age were risk factors for GDM through analysis of Logistic regression ($P = 0.009$). There were significant differences in age, preterm birth, gestational hypertension disease, fetal intrauterine distress and cesarean delivery of pregnant women with GDM in the two groups ($t = 2.683$, $\chi^2 = 15.930$, 4.613 , 22.114 and 38.992 ; $P = 0.007$, 0.000 , 0.032 , 0.000 and 0.000). There were no significant differences in amniotic fluid, fetal intrauterine growth restriction, stillbirth/stillbirth, premature rupture of membranes, midwifery and postpartum hemorrhage of pregnant women with GDM in the two groups. There were significant differences in weight and asphyxia of their newborn in the two groups ($t = 3.988$, $P < 0.0001$ and $\chi^2 = 4.923$, $P = 0.027$). There was no significant differences in deformity of their newborn in the two groups. **Conclusions** Liver function and age are high risk factors for GDM. The difference of GDM incidence, preterm birth, gestational hypertension disease, fetal intrauterine distress, cesarean delivery, macrosomia, low birthweight and neonatal asphyxia are increased by abnormal liver function in pregnant women with HBV infection. Monitor and maintain of normal liver function of GDM pregnant women with HBV infection help to reduce the adverse pregnancy outcomes.

【Key words】 Hepatitis B virus; Gestational diabetes mellitus; Pregnant woman; Newborn

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期首次发现或发生的糖代谢异常, 为常见妊娠并发症。GDM 对孕产妇、胎儿均有不利影响^[1], 可导致妊娠期高血压疾病、羊水过多、巨大胎儿、早产、新生儿反应性低血糖等和增加产妇罹患 2 型糖尿病风险。近年来 GDM 发病率有升高趋势^[2]。

据报道全球约有 3.5 亿~4 亿乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者^[3-4]。孕妇中 5% 为慢性 HBV 感染者^[5]。HBV 为嗜肝病毒, 而肝脏是重要的物质代谢器官。研究结果提示 HBV 感染使肝脏功能受损, 增加了包括 GDM 在内的妊娠并发症的发生^[6-9]。GDM 合并 HBV 感染孕妇病情较为复杂, 目前研究较少。

本研究通过对本院诊治的 6 311 例 HBV 感染孕妇的临床资料回顾性分析, 旨在明确不同肝功能状态对 HBV 感染孕妇 GDM 发生率、妊娠、分娩相关因素以及对所娩新生儿的影响。

资料与方法

一、病例资料

回顾性分析 2011 年 1 月 1 日~2014 年 10 月 31 日于首都医科大学附属北京地坛医院妇产科进行产前检查并分娩的 6 311 例 HBV 感染孕妇病历资料。根据孕妇肝功能是否正常分两组: A 组 (肝功能正常, 慢性 HBV 携带或非活动 HBsAg 携带) 5 264 例,

B 组 (肝功能异常, 慢性乙型肝炎) 1 047 例。

1. 入选标准: ① HBV 感染: 孕妇血清 HBsAg 持续阳性大于 6 个月。慢性 HBV 携带: 血清 HBsAg、HBV DNA 阳性, 肝功能正常。非活动 HBsAg 携带: 血清 HBsAg 阳性、HBV DNA 低于检测下限, 肝功能正常。慢性乙型肝炎: 血清 HBsAg 阳性, 肝功能异常。② GDM 诊断标准: 75 g 糖耐量试验: 孕 24~28 周, 空腹 12 h 后, 孕妇 5 min 内口服 75 g 葡萄糖, 抽静脉血。空腹、服糖后 1 h、2 h 外周血葡萄糖含量分别高于 5.1 mmol/L、10.0 mmol/L 和 8.5 mmol/L。达到或超过 1 项及以上即诊断 GDM。

2. 剔除标准: ① 孕期合并其他感染: 抗-HIV 阳性、梅毒快速血清反应素环状卡片试验阳性、非乙型肝炎病毒感染, 以及弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒和单纯疱疹病毒感染阳性。② 肝硬化或肝细癌。③ 超声提示胎儿畸形。④ 糖尿病合并妊娠。⑤ 孕期应用免疫抑制剂、细胞毒性药物及皮质激素类药物。

二、方法

本研究为回顾性研究。分析孕妇产前检查病历和住院分娩病例。比较两组孕妇年龄和 GDM 发病例数。比较两组中确诊 GDM 孕妇的某些妊娠和分娩相关因素, 分析 HBV 感染 GDM 孕妇肝功能状态对妊娠、分娩的可能影响。比较两组 GDM 孕妇分娩新生儿的体重、窒息和畸形情况, 分析肝功能状态对新生儿的可能影响。

三、统计学处理

统计分析采用 SPSS 17.0 软件完成。定量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述, 组间差异比较采用 t 检验; 定性资料采用频数及率进行统计描述, 组间差异比较采用 χ^2 检验。多因素方差分析采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、HBV 感染妇女的 GDM 发病情况

符合入选条件的 HBV 感染孕妇共 6 311 例。A 组(肝功能正常, 慢性 HBV 携带或非活动 HBsAg 携带) 5 264 例, B 组(肝功能异常, 慢性乙型肝炎) 1 047 例。两组孕妇一般情况见表 1。6 311 例中, 共诊断 GDM 孕妇 1 906 例, 其中 A 组诊断 GDM 者 1 548 例(以下简称 A-GDM), B 组诊断 GDM 者 358 例(以下简称 B-GDM)。两组孕妇年龄、GDM 发生率差异具有统计学意义。

二、HBV 感染孕妇 GDM 发病的风险因素

分析 GDM 发病的风险因素, 对肝功能、年龄因素进行 Logistic 回归分析。结果提示肝功能、年龄是 GDM 发病的高危因素, 见表 2。

表 1 两组孕妇的一般情况

分组	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	GDM 患者[例(%)]
A 组	5 264	29.08 \pm 4.29	1548 (29.41)
B 组	1 047	29.73 \pm 3.61	358 (34.19)
统计量		$t = 4.589$	$\chi^2 = 9.488$
P		< 0.001	0.002

表 3 两组中 GDM 孕妇的妊娠和分娩情况

妊娠、分娩情况	A-GDM 组(1 548 例)	B-GDM 组(358 例)	统计量	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	30.09 \pm 4.18	30.74 \pm 3.91	$t = 2.683$	0.007
羊水III污染[例(%)]	106 (6.85)	20 (5.59)	$\chi^2 = 0.749$	0.387
羊水过多[例(%)]	6 (0.39)	1 (0.28)	$\chi^2 = 0.093$	0.760
羊水过少[例(%)]	40 (2.58)	10 (2.79)	$\chi^2 = 0.050$	0.823
早产[例(%)]	39 (2.52)	24 (6.70)	$\chi^2 = 15.930$	0.000
妊娠期高血压疾病[例(%)]	34 (2.20)	15 (4.19)	$\chi^2 = 4.613$	0.032
死胎[例(%)]	2 (0.13)	1 (0.28)	$\chi^2 = 0.417$	0.518
死产[例(%)]	4 (0.26)	1 (0.28)	$\chi^2 = 0.005$	0.944
胎儿宫内生长受限[例(%)]	6 (0.39)	1 (0.28)	$\chi^2 = 0.093$	0.760
胎膜早破[例(%)]	238 (15.37)	60 (16.76)	$\chi^2 = 0.423$	0.515
产钳助产[例(%)]	13 (0.84)	6 (1.68)	$\chi^2 = 2.060$	0.151
胎儿宫内窘迫[例(%)]	17 (1.10)	17 (4.75)	$\chi^2 = 22.114$	0.000
剖宫产[例(%)]	849 (54.84)	261 (72.91)	$\chi^2 = 38.992$	0.000
产后出血[例(%)]	105 (6.78)	27 (7.54)	$\chi^2 = 0.260$	0.610

表 4 两组 GDM 孕妇所娩新生儿情况

新生儿情况	A-GDM 组(1 548 例)	B-GDM 组(358 例)	统计量	P
体重(g, $\bar{x} \pm s$)	3 383.94 \pm 467.72	3 274.44 \pm 469.98	$t = 3.988$	< 0.001
巨大儿[例(%)]	27 (1.74)	17 (4.75)	$\chi^2 = 11.638$	0.001
低体重儿[例(%)]	39 (2.52)	23 (6.42)	$\chi^2 = 14.090$	0.000
窒息[例(%)]	16 (1.03)	9 (2.51)	$\chi^2 = 4.923$	0.027
畸形[例(%)]	17 (1.10)	7 (1.96)	$\chi^2 = 1.718$	0.190

三、肝功能状态对 HBV 感染 GDM 孕妇妊娠、分娩的影响

两组 GDM 孕妇的妊娠、分娩情况见表 3。比较两组 GDM 孕妇的年龄、合并妊娠高血压疾病、胎儿宫内窘迫、早产和剖宫产情况差异具有统计学意义。羊水情况、胎儿宫内发育受限、死胎、死产、胎膜早破、助产和产后出血情况差异均无统计学意义。

四、肝功能状态对 HBV 感染所娩新生儿的影响

两组 GDM 孕妇所娩新生儿情况见表 4。两组新生儿的体重和窒息情况差异具有统计学意义, 但新生儿畸形情况差异无统计学意义。

讨 论

妊娠期糖尿病(GDM)为常见妊娠并发症。国内、外报道发病率约为 1% ~ 14%^[3], 且呈上升趋势^[2]。GDM 对孕产妇和胎儿均有不利影响^[1]。可导致妊娠期高血压疾病、羊水过多、巨大胎儿、早产、新生儿反应性低血糖等和增加产妇罹患 2 型糖尿病风险。肝脏是机体糖代谢的主要器官, 肝功能

表 2 GDM 发病风险因素的 Logistic 回归分析(B 组 vs A 组)

变量	OR	95%CI	P
肝功能	1.212	1.049 ~ 1.401	0.009
年龄	1.084	1.070 ~ 1.099	< 0.001

受损常造成糖代谢紊乱,导致糖耐量减低或糖尿病。乙型肝炎病毒(HBV)为嗜肝病毒。一些研究提示,HBV感染使肝脏功能受损,增加了包括GDM在内的妊娠并发症的发生。一些研究以及本课题组前期研究结果均提示,HBV感染孕妇GDM发生率高于一般人群^[6-13]。此外,妊娠状态加重了肝脏负担。机体糖代谢也较非孕期出现一些变化。

可见,HBV感染、GDM和妊娠三者之间相互影响。GDM合并HBV感染孕妇病情较为复杂,目前研究较少,结论不一,存有争议。一些研究认为HBV感染与糖尿病的发生相关^[14-15],但也存在相反观点^[16-20]。目前不同肝功能状态的HBV感染孕妇GDM发病情况,妊娠、分娩情况及所娩新生儿情况鲜有报道。

通过对本院近4年诊治的6311例HBV感染孕妇临床资料回顾性分析,旨在明确不同肝功能状态的HBV感染孕妇GDM的发病情况,妊娠、分娩情况及所娩新生儿情况是否存在差异。

本研究结果提示,两组孕妇年龄差异存在统计学意义。B组孕妇(慢性乙型肝炎)较A组孕妇(慢性HBV携带和非活动性HBsAg携带)年龄大。B组孕妇GDM的发生率高于A组孕妇,具有统计学意义。进一步分析提示,肝功能和年龄均是GDM发生的高风险因素。一般而言,HBV感染者随年龄增长,病情进展,肝脏受损逐渐加重。推测慢性乙型肝炎孕妇年龄相对偏大,病史较长,肝脏受损较重,存在肝功能异常,HBV复制活跃。相较于慢性HBV携带或非活动HBsAg携带孕妇,多数慢性乙型肝炎孕妇HBV载量高,肝脏损伤严重。因而出现糖代谢紊乱,GDM几率增加且病情相对较严重。此外,有研究发现胰腺组织存有HBV DNA或HBsAg^[7]。HBV可直接侵犯胰腺或者通过免疫反应导致胰腺受损,破坏胰腺分泌细胞,分泌胰岛素下降,血糖升高以及胰岛素抵抗增强^[8]。因此,慢性乙型肝炎孕妇更易罹患GDM。

比较两组GDM孕妇的妊娠、分娩情况。较肝功能正常GDM孕妇,慢性乙型肝炎GDM孕妇年龄大、出现合并妊娠高血压疾病、胎儿宫内窘迫、早产、剖宫产几率大。但在羊水情况、助产情况、出现胎儿宫内发育受限、死胎、死产、胎膜早破、产后出血方面差异均无统计学意义。较肝功能正常GDM孕妇,慢性乙型肝炎GDM孕妇更易分娩巨大儿或低体重儿,新生儿更易出现窒息。但两组新生儿畸形

情况差异无统计学意义。

可见,肝功能异常对HBV感染孕妇的GDM病情、妊娠、分娩及新生儿均有一定影响。HBV复制活跃,肝功能异常为GDM、妊娠不利因素。加强HBV感染GDM孕妇的孕期管理,监测并维持其肝功能基本正常,有助于减少不良妊娠结局。

值得注意的是GDM发生的影响因素较多。本研究仅考虑了肝功能和年龄因素,未分析诸如肥胖、种族、不良生育史和糖尿病家族史等因素;本研究也未能对所有妊娠、分娩相关因素逐一分析,为本研究,有待今后进一步分析、总结。

参考文献

- 1 乐杰主编. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2008:150-154.
- 2 张华新. 糖尿病与甲状腺激素水平异常相关性研究[J]. 中国基层医药,2012,19(9):1339-1340.
- 3 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med,2004,350(11):1118-1129.
- 4 World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. 2000. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/in.html>.
- 5 Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age[J]. Hepatol Int,2009,3(Suppl 1):S24-S31.
- 6 Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49(13):1141-1150.
- 7 骆抗先主编. 乙型肝炎基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社,1997:266.
- 8 李冰昱,王福生,张纪元,等. 乙型肝炎病毒相关的慢性肝病孕妇胰岛素抵抗指数测定的临床意义[J]. 解放军医学杂志,2009,34(3):259-261.
- 9 Saleh-Gargari S, Hantoushzadeh S, Zendeheidi N, et al. The association of maternal HBsAg carrier status and perinatal outcome[J]. Hepat Mon,2009,9(3):180-184.
- 10 凌奕, 吴小妹, 陈泽俊. 乙型肝炎病毒携带与妊娠期糖尿病关系的研究[J]. 海南医学院学报,2011,17(8):1099-1100.
- 11 Lao TT, Chan BC, Leung WC, et al. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus[J]. J Hepatol,2007,47(1):46-50.
- 12 Rouabhi S, Malek R, Bouneker H, et al. Prevalence of type 2 diabetes in Algerian patients with hepatitis C virus infection[J]. World J Gastroenterol,2010,16(27):3427-3431.
- 13 伊诺, 刘敏, 李振华, 等. 2009至2012年北京地区HBV感染妇女妊娠期糖尿病发病现状调查[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(1):32-35.
- 14 翟红卫, 焦瑞芬, 张瑞萍, 等. 乙型肝炎病毒载量对妊娠期糖尿病的妊娠结局的影响[J]. 中国基层医药,2013,20(16):2429-2431.
- 15 杨慧霞主编. 妊娠合并糖尿病-临床实践指南[M]. 北京: 人民卫生出版社,2008:41-62.
- 16 谢钻玲, 顾菁, 冯桂芬, 等. 乙型肝炎病毒携带与妊娠期糖代谢异常关系的探讨[J]. 中国医药指南,2012,10(15):37-38.
- 17 周英, 关玉娟. 病毒性肝炎与糖尿病关系的临床研究[J]. 国际内科学杂志,2009,36(6):315-317.
- 18 程艳冬, 胡云, 刘勇, 等. 2型糖尿病孕妇乙型肝炎病毒感染率分析[J]. 现代生物医学进展,2009,9(13):2517-2519.
- 19 彭其才, 许成芳, 滕奔琦, 等. 妊娠期糖代谢异常与乙型肝炎病毒携带关系的探讨[J]. 中国实用医药,2010,5(24):63-64.
- 20 Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis[J]. J Viral Hepat,2011,18(7):e394-e398.

(收稿日期: 2014-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

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(2): 249-252.