

不孕夫妇非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带对体外受精-胚胎移植的影响

梁毓 辛志敏 兰永连 李颖 王树玉

【摘要】目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染与不孕症的关系,以及HBV表面抗原(HBsAg)携带对体外受精(IVF)和胞浆内单精子注射(ICSI)治疗结局的影响。**方法** 对2018年1月至2019年12月于首都医科大学附属北京妇产医院行IVF治疗的398对不孕夫妇进行回顾性分析,其中HBsAg阳性组共71对夫妇(其中女方阳性组32例,男方阳性组39例);夫妻双方HBsAg均阴性为对照组(327对夫妇)。比较两组女性年龄、不孕年限、体重指数、基础卵泡刺激素(FSH)水平、窦卵泡数、抗缪勒管激素(AMH)、促性腺激素(Gn)总量、内膜厚度、获卵数、不孕原因、不孕类型、受精率、优质胚胎率、种植率、妊娠率等。呈正态分布的计量资料(年龄、体重指数、基础FSH水平、Gn天数、内膜厚度)比较采用独立样本 t 检验,呈偏态分布的计量资料(不孕年限、窦卵泡数、AMH、Gn总量、获卵数)比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料比较采用Pearson卡方检验(不孕类型、受精率、优质胚胎率、种植率、妊娠率、流产率)或Fisher确切概率法检验(不孕原因)。**结果** 两组女性年龄($t=1.95, P=0.05$)、不孕年限($Z=-0.8, P=0.43$)、不孕原因($\chi^2=4.06, P=0.40$)、体重指数($t=0.68, P=0.50$)、基础FSH水平($t=-0.29, P=0.97$)、窦卵泡数($Z=-0.80, P=0.42$)以及AMH($Z=-1.45, P=0.15$)等差异均无统计学意义。两组女性促排方案($\chi^2=2.83, P=0.24$)、促排天数($t=1.64, P=0.10$)、Gn总量($Z=-1.77, P=0.08$)、内膜厚度($t=-0.08, P=0.94$)、获卵数($Z=-0.93, P=0.35$)、IVF受精率($\chi^2=2.44, P=0.12$)、ICSI受精率($\chi^2=1.02, P=0.91$)及优胚率($\chi^2=3.62, P=0.06$)差异均无统计学意义。在新鲜胚胎移植周期,HBsAg阳性组和对照组分别移植45个和213个周期,两组种植率($\chi^2=0.00, P=1.0$)、临床妊娠率($\chi^2=0.47, P=0.50$)及流产率($\chi^2=0.11, P=0.75$)差异均无统计学意义。**结论** 非活动性HBsAg携带对不孕症和IVF/ICSI助孕结局未见明显影响。

【关键词】 肝炎病毒, 乙型; 体外受精-胚胎移植

Effect on undergoing in vitro fertilization and embryo transfer treatment of subfertile couples carrying inactive hepatitis B virus surface antigen Liang Yu, Xin Zhimin, Lan Yonglian, Li Ying, Wang Shuyu. Human Reproductive Medicine Department, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

Corresponding author: Wang Shuyu, Email: yushu572000@126.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship between hepatitis B virus (HBV) infection and infertility, and to evaluate the impact of inactive HBV surface antigen (HBsAg) carriers on in vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcomes for infertile patients. **Methods** Total of 398 couples undergoing IVF in Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University from January 2018 to December 2019 were recruited; Among them, 71 couples were HBV seropositive (including female positive group with 32 cases and male positive group with 39 cases) and 327 couples were HBV seronegative controls. Age, duration of infertility, body mass index (BMI), basal follicle-stimulating hormone (bFSH), antral follicles count (AFC), anti-Müllerian hormone (AMH), total gonadotropin (Gn) dose, endometrial thickness, the number of oocytes, causes and types of infertility, fertilization rate, high-quality embryo rate, implantation and clinical pregnancy rates were compared between female of the two groups. Data of normal distribution (age, BMI, bFSH, Gn days, endometrial thickness) between the two groups were compared by independent sample t test, and data of skewed distribution (duration of infertility, AFC, AMH, total Gn dose, the number of oocytes) were compared

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.03.005

基金项目: 北京市属医院科研培育项目 (No. PX2021054)

作者单位: 100026 北京, 首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学科

通信作者: 王树玉, Email: yushu572000@126.com

by Wilcoxon rank sum test; the count data were analyzed by Pearson χ^2 test (types of infertility, fertilization rate, high-quality embryo rate, implantation rate, pregnancy rate, miscarriage rate) or Fisher exact probability test (cause of infertility). **Results** Age ($t = 1.95$, $P = 0.05$), duration of infertility ($Z = -0.8$, $P = 0.43$), cause of infertility ($\chi^2 = 4.06$, $P = 0.40$), BMI ($t = 0.68$, $P = 0.50$), bFSH ($t = -0.29$, $P = 0.97$), AMH ($Z = -1.45$, $P = 0.15$) and AFC ($Z = -0.80$, $P = 0.42$) female between the two groups were without significant difference; In addition, the characteristics of IVF, including ovarian hyperstimulation regimen ($\chi^2 = 2.83$, $P = 0.24$), duration ($t = 1.64$, $P = 0.10$) and total dose of Gn ($Z = -1.77$, $P = 0.08$), endometrial thickness ($t = -0.08$, $P = 0.94$), number of oocytes ($Z = -0.93$, $P = 0.35$), fertilization rate ($\chi^2 = 2.44$, $P = 0.12$) and high quality embryo rate ($\chi^2 = 3.62$, $P = 0.06$) were all without significant differences. Cases in HBsAg positive group and control group were transferred for 45 and 213 fresh embryo transfer cycles, respectively, and the implantation rate ($\chi^2 = 0.00$, $P = 1.0$), clinical pregnancy rate ($\chi^2 = 0.47$, $P = 0.50$) and miscarriage rate ($\chi^2 = 0.11$, $P = 0.75$) between the two groups were all without significant differences. **Conclusion** Inactive HBV surface antigen carriers had no significant effect on infertility and IVF/ICSI outcomes.

【Key words】 Hepatitis B virus; In vitro, fertilization-embryo transfer

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是引起肝炎、肝硬化及肝细胞癌的重要因素, 是全世界关注的公共卫生问题之一。全世界约3.5亿人携带HBV, 其中大多数是育龄人群^[1-2]。HBV是一种嗜肝性病毒, 主要存在于肝细胞, 但亦有研究发现HBV携带者的精液、卵泡液、卵母细胞和胚胎中也可检测到HBV DNA、HBV RNA和HBV表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg), 并可通过生殖细胞垂直传播^[3-5]。随着体外受精 (in vitro fertilization, IVF) 和胞浆内单精子注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 等辅助生殖技术在非活动性HBsAg携带者中的广泛应用, 对HBV感染与辅助生殖技术相互影响的关注也越来越多。

最新研究证实, 与自然受孕相比, 辅助受孕不会增加HBV母婴传播^[6]; 但HBsAg携带对体外受精-胚胎移植结局的影响仍存在争议。本研究对在首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学科行人工助孕治疗的不孕患者进行回顾性总结, 以探讨HBV感染与不孕症的关系, 以及HBsAg携带对IVF/ICSI治疗结局的影响, 现报道如下。

资料和方法

一、研究对象

收集2018年1月至2019年12月于首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学科首次行IVF/ICSI治疗患者的临床资料, 进行回顾性分析。共有398对不孕夫妇纳入研究, 所有患者均签署知情同意书。夫妇双方至少有一方HBsAg携带列为HBV阳性组 (71对夫妇), 而双方筛查均为阴性的夫妇作为对照组 (327对夫妇)。HBsAg携带者为血清HBsAg阳性、

HBeAg阴性、抗-HBe阳性或阴性, HBV DNA低于检测下限, ALT和AST均在正常范围的患者。

纳入标准: 肝肾功能正常; 年龄 ≤ 42 岁; 基础促卵泡生成素 (basal follicle stimulating hormone, bFSH) 值 < 15 mIU/m; 签署知情同意书接受IVF-ET/ICSI治疗的不孕患者。所有患者均在6个月内行HBV血清学标志物检测。

排除标准: 合并子宫或子宫内膜病变者; 合并输卵管积水者; 合并内科疾病者; 其他感染性疾病: 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、梅毒螺旋体 (treponema pallidum, TP) 和人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染等。

二、研究方法

1. IVF-ET: 综合考虑患者的年龄、体重指数、卵巢功能等选择不同的促排卵方案, 包括黄体中期长方案、拮抗剂方案和短方案。①黄体中期长方案: 于排卵后5~7 d开始应用短效促性腺激素释放激动剂 (gonadotropin releasing agonist, GnRHa), 0.05~0.1 mg/d进行垂体降调节。达到降调标准 (FSH < 5 IU/L, LH < 5 IU/L, E2 < 50 pg/ml, 内膜厚度 < 5 mm) 后开始使用Gn; ②拮抗剂方案: 于月经周期第1~3天开始注射促性腺激素 (gonadotropin, Gn), 注射Gn第6天加用拮抗剂 (思泽凯, 默克雪兰诺, 德国); ③短方案: 于月经周期第2天开始注射短效GnRHa, 0.1 mg/d, 第3天开始注射Gn。当 ≥ 1 个卵泡直径达到18 mm或 ≥ 2 个卵泡直径达到17 mm时, 予人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) (艾泽, 默克雪兰诺, 德国) 250 μ g皮下注射, 34~36 h后行取卵术。取卵后3天进行胚胎移植, 并冷冻剩余胚胎。HBV血清阳性

组使用单独液氮罐进行胚胎冷冻。所有移植后黄体功能相对不足患者均常规予黄体酮行黄体支持治疗。

2. 妊娠结局的判定：于移植术后12~14 d检测血中HCG，检测阳性者继续行黄体支持治疗，于移植后30~35 d行超声检查，以子宫内出现妊娠囊确定为临床妊娠。黄体支持治疗持续至妊娠10周。

3. 主要观察指标：妊娠率（pregnant rate, PR）、着床率（implantation rate, IR）和流产率（miscarriage rate, MR）。同时收集患者一般体征、促排卵治疗情况和胚胎学资料。包括年龄、不孕年限、不孕类型、不孕原因、体质指数（body mass index, BMI）、窦卵泡数、基础内分泌水平、抗苗勒管激素（anti-Müllerian hormone, AMH）、用药方案、Gn使用总量及天数、获卵数、内膜厚度、受精率以及优质胚胎率等。

三、统计学处理

数据应用SPSS 16.0软件行统计学分析。患者年龄、体重指数、基础FSH水平、Gn天数、内膜厚度为计量资料且呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用成组设计资料的 t 检验；不孕年限、窦卵泡数、AMH、Gn总量、获卵数为计量资料且呈

偏态分布，以中位数（四分位数）表示，两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。不孕原因、不孕类型、受精率、优质胚胎率、种植率、妊娠率、流产率均为计数资料，以例（%）表示，采用Pearson卡方检验或Fisher's确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、HBV阳性组和对照组的基本资料

在398对夫妇中，32例女方（8.0%）为HBsAg血清阳性，39例男方（9.8%）为HBsAg血清阳性，327对夫妇为双方HBsAg血清阴性，无双方均为阳性病例。HBV阳性组和对照组女性年龄（ $t = 1.95$ 、 $P = 0.05$ ）、不孕年限（ $Z = -0.8$ 、 $P = 0.43$ ）、不孕原因（ $\chi^2 = 4.06$ 、 $P = 0.40$ ）、体重指数（ $t = 0.68$ 、 $P = 0.50$ ）、基础FSH水平（ $t = -0.29$ 、 $P = 0.97$ ）、窦卵泡数（ $Z = -0.80$ 、 $P = 0.42$ ）、AMH（ $Z = -1.45$ 、 $P = 0.15$ ）差异均无统计学意义；在HBV阳性组中女方HBsAg携带组与男方HBsAg组中女性以上指标差异亦无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

表1 HBV阳性组和对照组中女方的基本资料

基本资料	HBV阳性组			统计量 [女方(+) vs. 男方(+)]	P值	对照组 (327例)	统计量 (HBV阳性组 vs. 对照组)	P值
	女方(+) (32例)	男方(+) (39例)	合计 (71例)					
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	32.53 \pm 2.80	33.33 \pm 3.48	32.97 \pm 3.20	$t = -1.05$	0.30	32.13 \pm 3.30	$t = 1.95$	0.05
不孕年限 [M (P25, P75), 年]	3 (2, 4)	4 (2, 6)	4 (2, 5)	$Z = -1.2$	0.23	3 (2, 5)	$Z = -0.8$	0.43
不孕原因[例 (%)]				— ^a	0.91		$\chi^2 = 4.06^b$	0.40
输卵管因素	11 (34.4)	14 (36.0)	25 (35.2)			134 (41.0)		
子宫内膜异位症	1 (3.1)	2 (5.1)	3 (4.2)			24 (7.3)		
男性因素	8 (25.0)	7 (17.9)	15 (21.1)			62 (19.0)		
排卵障碍	4 (12.5)	4 (10.3)	8 (11.2)			20 (6.1)		
不明原因	8 (25.0)	12 (30.8)	20 (28.1)			87 (26.6)		
不孕类型[例 (%)]				$\chi^2 = 0.14^b$	0.71		$\chi^2 = 1.47^b$	0.24
原发	15 (48.4)	20 (51.3)	35 (49.3)			187 (57.2)		
继发	17 (53.1)	19 (48.7)	36 (50.7)			140 (42.8)		
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.88 \pm 3.67	23.66 \pm 3.91	23.76 \pm 3.78	$t = 0.24$	0.81	23.43 \pm 3.77	$t = 0.68$	0.5
bFSH ($\bar{x} \pm s$, mIU/ml)	6.50 \pm 1.91	7.54 \pm 2.22	7.07 \pm 2.14	$t = -2.08$	0.05	7.16 \pm 2.11	$t = -0.29$	0.77
窦卵泡数 [M (P25, P75), 个]	12 (8, 15)	10 (5, 17.25)	11 (6, 15)	$Z = -1.4$	0.16	11 (7, 16)	$Z = -0.80$	0.42
AMH [M (P25, P75), ng/ml]	2.95 (1.15, 7.13)	3.24 (1.06, 7.12)	2.95 (1.15, 7.13)	$Z = -0.32$	0.75	3.63 (1.95, 6.85)	$Z = -1.45$	0.15

注：^aFisher确切检验法，无统计量值；^bPearson卡方检验

二、HBV阳性组和对照组女性促排卵结局

HBV阳性组和对照组女性的促排方案 ($\chi^2=2.83$ 、 $P=0.24$)、促排天数 ($t=1.64$ 、 $P=0.10$)、Gn总量 ($Z=-1.77$ 、 $P=0.08$)、内膜厚度 ($t=-0.08$ 、 $P=0.94$)、获卵数 ($Z=-0.93$ 、 $P=0.35$)、IVF受精率 ($\chi^2=2.44$ 、 $P=0.12$)、ICSI受精率 ($\chi^2=1.02$ 、 $P=0.91$) 差异无统计学意义; HBV组优质胚率 ($\chi^2=3.62$ 、 $P=0.06$) 略高于对照组, 但差异无统计学意义。HBV阳性组中女方HBsAg携带组与男方HBsAg组中女性以上指标差异亦无统计学意义

($P>0.05$), 见表2。

三、HBV阳性组和对照组女性妊娠结局

两组新鲜胚胎移植周期共258个, 其中HBV阳性组女方HBsAg携带21个, 男方HBsAg携带24个, 对照组213个。HBV阳性组和对照组的种植率 ($\chi^2=0.00$ 、 $P=1.0$)、临床妊娠率 ($\chi^2=0.47$ 、 $P=0.50$) 及流产率 ($\chi^2=0.11$ 、 $P=0.75$) 差异均无统计学意义。在HBV阳性组中女方HBsAg携带组与男方HBsAg携带组中女性以上指标差异亦无统计学意义 (P 均 >0.05), 见表3。

表2 HBV 组和对照组中女性的促排结局

指标	HBV阳性组			统计量 [女方 (+) vs. 男方 (+)]		对照组 (327例)	统计量 (HBV阳性组 vs. 对照组)	P值
	女方 (+) (32例)	男方 (+) (39例)	合计 (71例)					
促排方案 [例 (%)]				$\chi^2=6.22^a$	0.05			
短方案	2 (6.3)	11 (28.2)	13 (18.3)			51 (15.6)		
拮抗剂方案	8 (25.0)	10 (25.6)	18 (25.4)			117 (35.8)	$\chi^2=2.83^a$	0.24
黄体中期长方案	22 (68.8)	18 (46.3)	40 (56.3)			199 (60.9)		
Gn天数 ($\bar{x} \pm s$, d)	11.19 \pm 2.16	10.56 \pm 2.06	10.85 \pm 2.11	$t=1.24$	0.22	10.32 \pm 2.50	$t=1.64$	0.10
Gn总量 [M (P25, P75), IU]	2 475 (2 025, 3 468.75)	2 625 (1 800, 3 300)	2 475 (1 950, 3 300)	$Z=-0.24$	0.81	2 250 (1 800, 2 900)	$Z=-1.77$	0.08
内膜厚度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	10.25 \pm 2.31	10.45 \pm 2.38	10.36 \pm 2.33	$t=-0.35$	0.73	10.38 \pm 2.39	$t=-0.08$	0.94
获卵数 [M (P25, P75), 个]	11 (7, 14)	9.5 (7, 16.75)	10 (7, 15)	$Z=-0.14$	0.89	10 (6, 16)	$Z=-0.93$	0.35
正常受精率 [例 (%)]								
IVF	222/289 (76.81)	266/350 (76.0)	488/639 (76.37)	$\chi^2=0.06^a$	0.85	2 152/2 933 (73.37)	$\chi^2=2.44^a$	0.12
ICSI	68/88 (77.27)	68/79 (86.07)	136/167 (81.44)	$\chi^2=2.13^a$	0.17	496/606 (81.85)	$\chi^2=0.02^a$	0.91
优质胚胎率	166/278 (59.71)	212/320 (66.25)	378/598 (63.21)	$\chi^2=2.73^a$	0.11	1 432/2 429 (58.95)	$\chi^2=3.62^a$	0.06

注: IVF 受精率 = 受精卵数 / 获卵数, ICSI 受精率 = 受精卵数 / 成熟卵数, 优质胚胎率 = 优质胚胎数 / 正常受精卵数; ^a: Pearson 卡方检验

表3 HBV 阳性组和对照组中女方的妊娠结局 [例 (%)]

组别	例数	种植率	妊娠率	流产率
HBV阳性组				
女方 (+)	21	10/41 (24.4)	9/21 (42.9)	2/9 (22.2)
男方 (+)	24	13/48 (27.1)	11/24 (45.8)	2/11 (18.2)
χ^2 值 [女方 (+) vs. 男方 (+)]		0.08	0.04	0.05
P值		0.81	1.0	1.0
对照组	213	103/390 (26.4)	83/213 (39.0)	14/83 (16.9)
χ^2 值 (HBV阳性组 vs. 对照组)		0.00	0.47	0.11
P值		1.00	0.50	0.75

注: 种植率 = 着床胚胎数 / 移植胚胎数, 妊娠率 = 临床妊娠数 / 移植周期数, 流产率 = 流产数 / 临床妊娠数; 数据分析采用 Pearson 卡方检验

讨 论

我国约有1.2亿HBV携带者,为HBV感染高发地区^[7]。HBsAg携带者是否会对生育带来不利影响是全球关注的热点问题之一。本研究回顾性分析了非活动性HBsAg携带者对不孕症及辅助生殖技术妊娠结局的影响,研究结果显示非活动性HBsAg携带者对不孕症的一般临床指标及IVF/ICSI的疗效、临床结局均无显著影响。

研究表明,HBV不仅仅是嗜肝病毒,还可侵入卵巢组织,形成抗原-抗体复合物的沉积,引起局部炎性反应及免疫反应,造成卵巢组织损伤;此外,HBV还能加快卵巢颗粒细胞的凋亡^[8-10]。Wang等^[11]进行的前瞻性研究发现,HBsAg⁺HBeAg⁻组患者与对照组相比,不孕年限更长,HBsAg⁺HBeAg⁺组患者中,排卵障碍性不孕所占比重更高;而Lao等^[12]研究发现,女性HBV阳性组中,输卵管因素引起不孕的占比显著增高。但亦有学者认为HBV感染与以上因素并不存在相关性^[13-14]。本研究结果显示,HBV阳性组年龄、不孕年限、不孕原因构成、BMI、bFSH、窦卵泡数、AMH和对照组中女性差异均无统计学意义。推测原因可能与本研究仅包含了非活动性HBsAg携带者有关;此外,随着IVF技术的日渐成熟,通过有效地精卵洗涤,培养液更换等实验室操作,与自然受孕相比,辅助生殖技术并不增加母婴传播风险,甚至可有效阻断其传播,HBV阳性不孕患者对IVF接受程度增加^[15]。

研究发现,HBV DNA不仅存在于HBV携带者的卵泡液中,还可进入卵母细胞和胚胎中的细胞核,并且在IVF促排过程中卵泡液中病毒存在复制现象^[16]。但截至目前,HBV对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响一直存在争议。Lam等^[13]统计结果显示,至少有一方携带HBV的夫妇在IVF/ICSI周期中的妊娠率和着床率显著高于夫妇双方HBV血清阴性者。有研究却显示相反的结果^[17-19],女性HBV携带者行IVF-ET后临床妊娠率显著降低,而流产率显著升高。此外,亦有多项研究^[20-22]显示,HBV携带并不影响IVF-ET治疗结局。Chen等^[21]研究比123例女性HBV感染者和246例未感染者的IVF结局,显示HBV阳性组的着床率、临床妊娠率和流产率与对照组相似。Mak等^[22]对照研究了28例卵泡液中HBV DNA阳性和36例HBV DNA阴性患者的IVF结局,发现HBV感染对IVF治疗结果无不良

影响。本研究结果显示,HBV阳性组与对照组中女性种植率、临床妊娠率及流产率差异均无统计学意义。但目前相关机制尚不明确,有学者推测HBV DNA可与卵细胞染色体整合,引起染色体畸变,进而影响受精及胚胎发育^[23]。产生不同研究结果的原因,故推测可能与研究样本中HBV DNA载量不同有关^[24-25],此外,样本量也可能是影响妊娠结局的混杂因素。

综上,本研究结果显示非活动性HBsAg携带未影响辅助生殖技术妊娠结局,但可能存在以下局限性:①不包括冻融的ET周期,这在一定程度上可能导致结局偏差;②研究未统计累计出生率,未能明确HBsAg携带对妊娠结局的长期影响;③本研究为回顾性研究,还应进行大样本前瞻性临床研究,以阐明HBV感染对女性生殖系统影响的机制。

参 考 文 献

- [1] Suen SSH, Lao TT, Sahota DS, et al. Implications of the relationship between maternal age and parity with hepatitis B carrier status in a high endemicity area[J]. J Viral Hepat, 2010, 17(5):372-378.
- [2] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12):2648-2669.
- [3] Oger P, Yazbeck C, Gervais A, et al. Adverse effects of hepatitis B virus on sperm motility and fertilization ability during IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2011, 23(2):207-212.
- [4] Nie R, Jin L, Zhang H, et al. Presence of hepatitis B virus in oocytes and embryos: a risk of hepatitis B virus transmission during in vitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2011, 95(5):1667-1671.
- [5] Yu M, Jiang Q, Gu X, et al. Correlation between vertical transmission of hepatitis B virus and the expression of HBsAg in ovarian follicles and placenta[J]. PLoS One, 2013, 8:e54246.
- [6] Nie R, Wang M, Liao T, et al. Assisted conception does not increase the risk for mother-to-child transmission of hepatitis B virus, compared with natural conception: a prospective cohort study[J]. Fertil Steril, 2019, 111(2):348-356.
- [7] 赵振林, 樊敏, 黄晨宸, 等. HBV特异性细胞毒性T淋巴细胞治疗慢性乙型肝炎的研究现状与展望[J]. 临床医药实践, 2019, 28(12):931-934.
- [8] Jancar S, Crespo MS. Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm[J]. Trends Immunol, 2005, 26(1):48-55.
- [9] 李苗. 载脂蛋白H在携带乙肝病毒不孕妇女中的表达及其与颗粒细胞凋亡和体外受精-胚胎移植结局相关性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [10] 党便利, 康文臻, 孙永涛. 慢性乙型肝炎免疫机制的研究[J]. 医学信息, 2020, 33(9):29-31.
- [11] Wang L, Li L, Huang C, et al. Maternal chronic hepatitis B virus infection does not affect pregnancy outcomes in infertile patients receiving first in vitro fertilization treatment [J]. Fertil Steril, 2019, 112(2):250-257.
- [12] Lao TT, Mak JSM, Li TC. Hepatitis B virus infection status and infertility causes in couples seeking fertility treatment-Indicator of impaired immune response?[J]. Am J Reprod

- Immunol,2017,77(4):1-6. e12636.
- [13] Lam PM, Suen SH, Lao TT, et al. Hepatitis B infection and outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer treatment[J]. *Fertil Steril*,2010,93(2):480-485.
- [14] 朱彤, 李成忠. HBV感染对人工辅助生殖的影响及其防范对策[J]. *临床肝胆病杂志*,2019,35(7):1425-1429.
- [15] Jin L, Nie R, Li Y, et al. Hepatitis B surface antigen in oocytes and embryos may not result in vertical transmission to offspring of hepatitis B virus carriers[J]. *Fertil Steril*,2016,105(4):1010-1013.
- [16] Mak JSM, Lao TT, Leung MBW, et al. Ovarian HBV replication following ovulation induction in female hepatitis B carriers undergoing IVF treatment: A prospective observational study[J]. *J Viral Hepat*,2020,27(2):110-117.
- [17] 梅顺利, 黄锦, 刘平, 等. 女性乙肝携带者体外受精-胚胎移植妊娠结局[J]. *北京医学*,2011,33(3):255-256.
- [18] Shi L, Liu S, Zhao W, et al. Hepatitis B virus infection reduces fertilization ability during in vitro fertilization and embryo transfer[J]. *J Med Virol*,2014,86(7):1099-1104.
- [19] 林津, 沙艳伟, 邱乒乓, 等. 乙肝病毒携带对不同卵巢储备功能女性体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. *中华生殖与避孕杂志*,2017,37(2):106-110.
- [20] 李兢. 辅助生殖技术中乙型肝炎病毒感染对胚胎发育和妊娠结局的影响[J]. *世界最新医学信息文摘*,2019,19(100):39-41.
- [21] Chen H, Ge HS, Lv JQ, et al. Chronic hepatitis B virus infection in women is not associated with IVF/ICSI outcomes[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2014,289(1):213-217.
- [22] Mak JSM, Leung MBW, Chung CHS, et al. Presence of hepatitis B virus DNA in follicular fluid in female hepatitis B carriers and outcome of IVF/ICSI treatment: A prospective observational study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2019,239(8):11-15.
- [23] Huang TH, Zhang QJ, Xie QD, et al. Presence and integration of HBV DNA in mouse oocytes[J]. *World J Gastroenterol*,2005,11(19):2869-2873.
- [24] Kong Y, Ye F, Jin Y, et al. Hepatitis B virus expression and replication in ovum and the influencing factors[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2016,22(3):215-219.
- [25] Tsai KN, Kuo CF, Ou JJ. Mechanisms of hepatitis B virus persistence[J]. *Trends Microbiol*,2018,26(1):33-42.
- (收稿日期: 2020-06-23)
(本文编辑: 孙荣华)

梁毓, 辛志敏, 兰永连, 等. 不孕夫妇非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带对体外受精-胚胎移植的影响[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2021,15(3):171-176.