

乙型肝炎病毒对体外受精-胚胎移植患者妊娠结局的影响

庄虔莹¹ 李丽¹ 王文静¹ 康晓迪¹ 王素萍²

【摘要】目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)对行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕患者妊娠结局的影响。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院妇产科2015年1月至2021年6月收治的114例IVF-ET患者,根据患者病史及HBV病原学结果,将入组患者分为HBV感染的研究组(67例)及无肝炎病毒感染的对照组(47例),分析两组患者一般临床资料包括孕早期丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)和总胆汁酸(TBA);孕期并发症包括妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)、妊娠期甲状腺功能减退、羊水过少、胎盘粘连、前置胎盘、胎膜早破、胎儿宫内窘迫、早产、剖宫产率、产后出血;新生儿结局包括出生体重、新生儿窒息、新生儿缺陷以及新生儿HBV感染。年龄、BMI、实验室指标、出生体重等计量资料两组间比较采用两样本均数比较 t 检验,妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)、妊娠期甲状腺功能减退、胎膜早破、剖宫产率等计数资料采用Pearson卡方检验。经产妇、不良孕史、妊娠期高血压病、羊水过少、前置胎盘、胎盘粘连、胎儿宫内窘迫、早产、产后出血率、新生儿窒息组间比较采用连续校正卡方检验。**结果** 两组患者孕早期ALT、AST、TBil和TBA差异无统计学意义,研究组孕妇较对照组ICP发生率显著增高(20.9% vs. 2.13%),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.515$, $P = 0.004$)。而妊娠期糖尿病(47.76% vs. 40.43%: $\chi^2 = 0.601$, $P = 0.438$)、妊娠期高血压病(5.97% vs. 4.26%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$)、前置胎盘(2.99% vs. 2.13%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$)、胎盘粘连(7.46% vs. 4.26%: $\chi^2 = 0.094$, $P = 0.759$)、妊娠期甲状腺功能减退(17.91% vs. 6.38%: $\chi^2 = 3.212$, $P = 0.073$)、胎儿宫内窘迫(4.48% vs. 2.13%: $\chi^2 = 0.024$, $P = 0.877$)、羊水过少(5.97% vs. 4.26%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$)、早产(5.97% vs. 6.38%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$)、胎膜早破(14.93% vs. 8.51%: $\chi^2 = 1.055$, $P = 0.304$)、产后出血(7.46% vs. 6.38%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$)、剖宫产率(38.81% vs. 25.53%: $\chi^2 = 2.19$, $P = 0.139$)差异均无统计学意义。两组新生儿体重[(2 932 ± 425.32) g vs. (3 057 ± 412.51) g: $t = 1.40$, $P = 0.167$]和新生儿窒息率(2.27% vs. 0%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$),差异均无统计学意义。两组孕妇所产新生儿均未发生出生缺陷,均未发生HBV感染。**结论** HBV感染可能会造成IVF孕妇罹患ICP风险增加。HBV感染不会增加IVF孕妇其他孕期并发症的发生率。IVF孕妇HBV感染未导致新生儿不良结局。

【关键词】 妊娠结局; 肝炎病毒, 乙型; 体外受精-胚胎移植

Effect of hepatitis B virus on pregnancy outcome of patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer

Zhuang Qianying¹, Li Li¹, Wang Wenjing¹, Kang Xiaodi¹, Wang Suping². ¹Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China;

²Department of Obstetrics, Shengbao Maternity Hospital of Beijing, Beijing 100080, China

Corresponding author: Zhuang Qianying, Email: zhuangqianying@sina.cn

【Abstract】Objective To investigate the effect of hepatitis B virus (HBV) on the pregnancy outcome of patients with in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). **Methods** Data of 114 patients with IVF-ET treated in the Department of Obstetrics and Gynecology of Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2015 to June 2021 were analyzed, retrospectively. The 114 patients were divided into study group with HBV infection (67 cases) and control group without hepatitis virus infection (47 cases) according to the patients' medical history, etiological examination of HBV. The general clinical data of the two groups [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil)

and total bile acids (TBA) in early pregnancy], the pregnancy complications (gestational diabetes mellitus, gestational hypertension disease, intrahepatic cholestasis of pregnancy, thyroid dysfunction during pregnancy, oligohydramnios, placenta accreta, placenta previa, premature rupture of membranes, fetal distress, premature delivery and cesarean section rate, postpartum hemorrhage), neonatal outcome (birth weight, neonatal asphyxia, neonatal defects, HBV infection in neonates) of the two groups were analyzed, respectively. Measurement data such as age, BMI, laboratory indicators and birth weight were compared between the two groups by *t*-test. The statistical data of gestational diabetes mellitus (GDM), intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), hypothyroidism of pregnancy, premature rupture of membranes and cesarean section rate were analyzed by Pearson *Chi-square* test. Data of multiparous women, adverse pregnancy history, hypertensive disorders during pregnancy, oligohydramnios, placenta previa, placental adhesion, fetal distress, preterm birth, postpartum hemorrhage rate, and neonatal asphyxia were analyzed by *Chi-square* test with continuous correction. **Results** There was no significant difference in ALT, AST, TBil and TBA between patients of the two groups in the first trimester. The incidence of ICP were significantly higher in study group compared with the control group (20.9% vs. 2.13%), with significant difference ($\chi^2 = 8.515$, $P = 0.004$). There were no significant differences in gestational diabetes mellitus (47.76% vs. 40.43%: $\chi^2 = 0.601$, $P = 0.438$), gestational hypertension (5.97% vs. 4.26%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$), placenta previa (2.99% vs. 2.13%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$), placental adhesion (7.46% vs. 4.26%: $\chi^2 = 0.094$, $P = 0.759$), hypothyroidism during pregnancy (17.91% vs. 6.38%: $\chi^2 = 3.212$, $P = 0.073$), fetal distress (4.48% vs. 2.13%: $\chi^2 = 0.024$, $P = 0.877$), oligohydramnios (5.97% vs. 4.26%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$), premature delivery (5.97% vs. 6.38%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$), premature rupture of membranes (14.93% vs. 8.51%: $\chi^2 = 1.055$, $P = 0.304$), postpartum hemorrhage (7.46% vs. 6.38%: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$) and cesarean section rate (38.81% vs. 25.53%: $\chi^2 = 2.19$, $P = 0.139$) between study group and control group. There was no significant difference between the two groups in weight of newborn [(2 932 \pm 425.32) g vs. (3 057 \pm 412.51) g: $t = 1.40$, $P = 0.167$] and neonatal asphyxia (2.27% vs. 0: $\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$). Incidence of birth defects and neonatal HBV infection of the two groups were not statistically significant. No birth defects and HBV infection occurred in neonatus of the two groups. **Conclusions** HBV infection may increase the risk of ICP in pregnant women with IVF, while does not increase the risk of other pregnancy complications. HBV infection of pregnant women with IVF did not result in adverse neonatal outcomes.

【Key words】 Pregnancy outcome; Hepatitis B virus; In vitro fertilization embryo transfer

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染已经成为全世界关注的公共卫生问题。全球范围内, 孕妇合并HBV感染率差异较大, 其中北美地区感染率较低, 约为0.4%^[1], 我国是HBV高流行地区, 妊娠妇女HBV感染率较高, 达2%~8%^[2]。尤其是HBV垂直传播已造成巨大的社会经济负担^[3]。近年来不孕不育问题逐渐增多, 据统计全球不孕患者数量共约8 000万~1.1亿^[4], 严重影响社会稳定及人类繁衍。随着现代辅助生育技术的发展及高龄育龄女性的增多, 部分不孕不育的HBV携带夫妇可通过接受体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 生育后代, 而在解决妊娠问题的同时, HBV感染状态对辅助生殖妇女的孕产期状况和子代健康的影响备受关注。目前国内关于HBV携带者行IVF-ET后孕妇妊娠结局和出生子代发育的研究报道较少, 现将2015年1月至2021年6月首都医科大学附属北京地坛医院医院收治的67例HBV感染的IVF孕妇与47例正常IVF孕妇的妊娠并发症及新生儿结局进行回顾性对照分析, 以期对

HBV感染的IVF孕妇孕期监护提供一定的临床依据, 进而改善母婴结局, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取2015年1月至2021年1月于首都医科大学附属北京地坛医院妇产科进行过孕期检查并能随访到分娩结局的114例IVF-ET孕妇为研究对象。

病例入组标准: 孕妇均于本院门诊按时行产前检查至孕晚期并住院分娩; 病例资料完整; 孕妇均为IVF-ET助孕, 单胎妊娠。

排除合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒、梅毒螺旋体、人类免疫缺陷病毒等其他病原学感染者; 剔除在妊娠前就已确诊为糖尿病、高血压、凝血功能障碍、活动性肝炎、肝硬化和肝细胞癌等影响妊娠结局的慢性病患者。该研究经本院伦理委员会审核通

过{批号:京地伦科字[2017]第(060)-01号}。

二、研究方法

入组患者在孕早期检测血清HBsAg、HBeAg、抗-HBs、HBeAb、HBcAb及丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)和总胆汁酸(total bile acid, TBA),根据检查结果分为研究组(67例)和对照组(47例),研究组孕妇孕前HBsAg阳性>6个月,孕前1年内检查肝功能正常,其中3例因HBV DNA>10⁶拷贝/ml孕期口服抗病毒药物治疗,孕早期ALT、AST均未超过正常值2倍。对照组ALT和AST水平均正常。

研究组孕妇有4例为男方HBV感染,对照组孕妇无男方HBV感染,均无需治疗。

比较两组孕妇产时并发症和妊娠结局,包括妊娠期高血压(hypertensive disorder of pregnancy, HDP)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、羊水过少、胎盘粘连、前置胎盘、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)、胎膜早破(premature rupture of membrane, PROM)、早产、妊娠期甲状腺功能减退、胎儿宫内窘迫、剖宫产以及产后出血(postpartum hemorrhage, PPH)。新生儿出生结局包括新生儿体重、新生儿窒息、新生儿缺陷以及新生儿HBV感染。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,患者体重指数、新生儿体重、肝功能各项指标为呈正态分布的计量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计分析采用两样本均数比较的 t 检验。GDM、ICP、妊娠期甲

状腺功能减退、PROM、剖宫产率等计数资料采用Pearson卡方检验。经产妇、不良孕史、HDP、羊水过少、前置胎盘、胎盘粘连、胎儿宫内窘迫、早产、PPH和新生儿窒息数量比较采用连续校正卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组孕妇的一般资料

研究组和对照组孕妇平均年龄分别为(33.25 ± 3.81)岁和(32.32 ± 3.66)岁。两组孕妇年龄、高龄初产数、体重指数(body mass index, BMI)、不良孕史以及产次差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

二、两组患者孕早期肝功能指标

两组患者孕早期肝功能指标ALT、AST、TBil和TBA差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

二、两组孕妇妊娠结局

本研究ICP是以孕中晚期胆汁酸高于10 $\mu\text{mol/L}$ 为标准,研究组较对照组孕妇ICP发生率显著增高(20.9% vs. 2.13%),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.515$ 、 $P = 0.004$)。而GDM、HDP、前置胎盘、胎盘粘连、甲状腺功能减退、胎儿宫内窘迫、羊水过少、早产、PROM、PPH和剖宫产率差异均无统计学意义,见表3。

三、两组新生儿出生结局

研究组和对照组新生儿体重分别为($2\,932 \pm 425.32$)g和($3\,057 \pm 412.51$)g,差异无统计学意义($t = 1.400$ 、 $P = 0.167$);两组新生儿窒息($\chi^2 = 1.080$ 、 $P = 1.000$)发生率差异无统计学意义;两组新生儿均未发生出生缺陷和HBV感染,见表5。

表1 两组孕妇的一般资料

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	高龄初产数[例(%)]	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	不良孕史[例(%)]	经产妇[例(%)]
研究组	67	33.25 ± 3.81	24 (35.82)	26.65 ± 4.65	5 (7.47)	3 (4.47)
对照组	47	32.32 ± 3.66	14 (29.79)	26.29 ± 4.44	2 (4.26)	2 (4.26)
统计量		$t = 1.311$	$\chi^2 = 0.453^a$	$t = 0.697$	$\chi^2 = 0.094^a$	$\chi^2 = 0.000^a$
P值		0.193	0.501	0.486	0.760	1.000

注:^a:连续校正卡方检验;BMI:体重指数

表2 两组孕妇孕早期肝功能指标($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	TBA ($\mu\text{mol/L}$)
研究组	67	135.48 ± 31.76	103.43 ± 31.94	32.10 ± 8.20	51.30 ± 12.21
对照组	47	130.35 ± 28.12	100.52 ± 25.31	31.01 ± 9.11	51.14 ± 10.03
t 值		0.990	0.491	0.609	0.074
P值		0.325	0.625	0.544	0.941

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶,AST:天门冬氨酸氨基转移酶,TBil:总胆红素,TBA:总胆汁酸

表3 两组孕妇孕晚期产科并发症[例(%)]

组别	例数	GDM	HDP	胎膜早破	早产	甲状腺功能减退	羊水过少
研究组	67	32 (47.76)	4 (5.97)	10 (14.93)	4 (5.97)	12 (17.91)	4 (5.97)
对照组	47	19 (40.43)	2 (4.26)	4 (8.51)	3 (6.38)	3 (6.38)	2 (4.26)
χ^2 值		0.601 ^a	0.000 ^b	1.055	0.000 ^b	3.212 ^a	0.000 ^b
P值		0.438	1.000	0.304	1.000	0.073	1.000
组别	例数	胎盘粘连	前置胎盘	ICP	胎儿宫内窘迫	产后出血	剖宫产率
研究组	67	5 (7.46)	2 (2.99)	14 (20.9)	3 (4.48)	5 (7.46)	26 (38.81)
对照组	47	2 (4.26)	1 (2.13)	1 (2.13)	1 (2.13)	3 (6.38)	12 (25.53)
χ^2 值		0.094 ^b	0.000 ^b	8.515 ^a	0.024 ^b	0.000 ^b	2.190 ^a
P值		0.760	1.000	0.004	0.877	1.000	0.139

注：^a：Pearson χ^2 检验；^b：连续校正 χ^2 检验。GDM：妊娠期糖尿病，HDP：妊娠期高血压疾病，ICP：妊娠期肝内胆汁淤积症

表5 两组新生儿结局

组别	例数	新生儿体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	新生儿窒息[例(%)]	新生儿缺陷[例(%)]	新生儿HBV感染[例(%)]
研究组	67	2 932 \pm 425.32	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)
对照组	47	3 057 \pm 412.51	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
统计量		$t = 1.400$	$\chi^2 = 0.000^a$	—	—
P值		0.167	1.000	—	—

注：^a：Fisher's 确切概率法；“—”：未行统计学分析

讨 论

随着社会的发展，寻求生育治疗的高龄女性人数显著增加，部分HBV感染的不孕女性也可通过辅助生育技术获得妊娠。但HBV感染孕妇的管理不同于正常孕妇，转氨酶增高、胆汁酸异常等均为导致不良母婴结局的因素^[5]，而对于辅助生育的HBV感染孕妇来说，IVF-ET操作过程、促排卵药物、雌孕激素的大量应用均有可能影响肝脏功能。蒋宋薇等^[6]研究显示，HBV可能通过生殖系统传播而影响卵子质量，从而影响胚胎发育和妊娠结局。本研究针对HBV感染对IVF孕妇妊娠并发症的影响进行探讨，结果显示HBV感染可能会造成IVF孕妇罹患ICP的风险性显著增高，HBV感染不会增加IVF孕妇其他孕期并发症如HDP、GDM以及胎盘粘连等发病风险。IVF孕妇HBV感染并不增加新生儿的不良结局。

慢性HBV感染会对肝脏组织造成长期的慢性损害，而妊娠期患者机体处于免疫机能抑制状态，会使孕妇妊娠并发症的发生率增加，如GDM、HDP、ICP、PROM、PPH、胎儿宫内生长受限和剖宫产等^[7-8]，而接受IVF-ET治疗的妇女多为高龄女性，存在多种原因或不明原因不孕史^[9]，如合并盆腔疾病（盆腔炎症、子宫内膜异位症、先天性子宫畸形等），免疫功能异常（抗心磷脂抗体阳性）；IVF-ET过程中各种人为干预措施，如促排卵药物、穿刺取卵、胚胎移植、宫腔镜反复

操作史，进一步影响盆腔环境。IVF-ET是否会增加HBV感染孕妇妊娠并发症发生的报道尚较少。本研究发现HBV感染会增加IVF孕妇ICP的发病风险，其主要原因考虑是HBV长期慢性感染使得肝内胆管及肝脏细胞呈现慢性炎症表现，IVF-ET过程中使用多种激素类药物，妊娠期孕妇胎盘分泌大量内源性激素，肝脏负担进一步加重，胆汁的排泄功能受到影响，若HBV病毒载量高则更易加重孕妇肝功能损伤，为ICP的发生发展提供有利环境，极易导致ICP^[10-11]，今后研究中需增加样本量并细化HBV DNA载量这一指标来进一步证实这一结论。另外HBV感染胎盘可导致绒毛膜血管炎性病变，而致使胎盘功能下降，从而引发胎盘粘连和羊水减少，严重的可能会造成胎儿宫内生长受限、胎儿宫内窘迫等并发症的发生^[12]，本研究并未发现HBV感染孕妇羊水过少、胎盘粘连发生率较对照组增高。马小艳等^[13]报道慢性HBV感染的孕妇孕早期促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）较无HBV感染的孕妇偏低，而其机制并不明确。甲状腺激素灭活场所主要在肝脏，肝脏又是合成甲状腺激素结合蛋白的器官^[14]。HBV可能通过影响肝脏功能或直接损害甲状腺功能，对甲状腺激素代谢产生影响。本研究纳入的IVF孕妇，高龄者较多，高龄孕妇（ ≥ 35 岁）合并甲状腺功能减退是妊娠期较为常见的甲状腺疾病^[15]，据报道^[16]随着慢性乙型肝炎患者肝炎活动度和纤维化程度的进一步加重，血清甲状腺激

素水平亦可出现异常,推测甲状腺功能异常可能与HBV感染者病情严重程度相关。本研究发现研究组患者妊娠期甲状腺功能减退的发生率略高,考虑其原因可能是本研究纳入IVF-ET的高龄孕妇较多,胚胎移植前后外源性添加各种激素可能影响机体内分泌环境。其具体机制尚待进一步研究。

孕妇在妊娠期产生的大量甾体激素需要在肝脏中代谢及灭活,同时胎儿的解毒及代谢也需要通过母体的肝脏完成^[17],而HBV感染的孕妇肝脏功能减退,会影响胎儿代谢,进而使新生儿不良结局发生率升高。有研究显示,妊娠期感染HBV会导致宫腔内环境发生变化,胎盘及胎儿各器官发育及功能可能受到影响,导致胎儿宫内窘迫、新生儿窒息甚至新生儿畸形的发病率明显增加^[18]。另一项关于HBV感染孕妇新生儿不良出生结局的Meta分析^[19],对新生儿出生体重、胎龄、是否窒息、新生儿Apgar评分,黄疸以及脑室内出血等因素进行统计分析,结果发现大多数新生儿结局差异无统计学意义,HBV感染孕妇致新生儿不良结局的潜在机制可能涉及HBV慢性感染者体内炎症因子水平较非HBV携带者高^[20]。但也有研究显示,IVF-ET未增加HBV DNA低于检测下限的HBV感染孕妇所生新生儿的不良结局^[21]。考虑IVF-ET治疗时选择优质胚胎进行移植可减少HBV感染造成的不利影响,另外胚胎也能通过自我修复来有效降低HBV感染对胚胎发育和妊娠结局的影响^[22-24]。本研究未发现研究组新生儿窒息、新生儿出生缺陷及新生儿HBV感染的发生率增加,两组新生儿体重也无统计学差异,与Cui等^[25]研究结果相似。

综上,HBV感染的IVF孕妇肝脏负担增加,易并发肝脏疾患,属于高危人群,孕期需密切监护肝脏功能,早发现、早治疗,通过及时有效地干预来降低不良妊娠结局的发生。本研究病例数较少,今后需增加样本量及统计指标来进一步明确其结局。

参 考 文 献

- [1] Castillo E, Murphy K, Van SJ. Hepatitis B and pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2017, 39(3): 181-190.
- [2] Lao TT, Sahota DS, Law LW, et al. Age-specific prevalence of hepatitis B virus infection in young pregnant women, Hong Kong Special Administrative Region of China[J]. Bull World Health Organ, 2014, 92(11): 782-789.
- [3] Shan S, Cui F, Jiho J. How to control highly endemic hepatitis B in

- Asia[J]. Liver Int, 2018, 38(Suppl 1): 122-125.
- [4] Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology[J]. Clin Biochem, 2018, 62: 2-10.
- [5] 张怡慧, 王坤, 刘庆妍. 妊娠合并 HBV 感染对母婴结局的影响[J]. 传染病信息, 2019, 32(6): 530-532.
- [6] 蒋宋薇, 陈融, 李斐文, 等. 乙肝病毒携带对女性不同卵巢储备功能 IVF-ET 结局的影响[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(8): 1331-1334.
- [7] Siakwa M, Awuku YA, Boye A. Maternal viral load as a risk for adverse obstetric and perinatal outcome in chronic hepatitis B infection[J]. Int J Curr Res, 2017, 8(6): 33520-33535.
- [8] 梁毓, 辛志敏, 兰永, 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.
- [9] 张释文, 杨一华, 黄秋艳, 等. 不明原因性不孕症诊治的原则[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(5): 344-346.
- [10] Medina Lomeli JM, Jáuregui Meléndrez RA, Medina Castro N, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A review[J]. Ginecol Obstet Mex, 2012, 80(4): 285-294.
- [11] 王亚东. 乙型肝炎孕妇HBV血清标志物与HBV DNA载量及ALT的相关性分析[J]. 传染病信息, 2019, 32(3): 101-102.
- [12] 徐复旦, 钱尚平. 妊娠合并肝病与胎盘关系的探讨[J]. 实用妇科与产科杂志, 1990, 6(5): 243-244.
- [13] 马小艳, 孙继云, 蔡皓东. HBV感染妊娠早期妇女甲状腺功能的初步观察[J]. 检验医学, 2015, 30(5): 519-521.
- [14] Plantanida E, Ippolito S, Gallo D, et al. The interplay between thyroid and liver: Implications for clinical practice[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(7): 885-899.
- [15] 陈霞, 许剑. 孕期保健对高龄产妇并发症及妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(4): 536-538.
- [16] 刘欢, 陈鹏, 李菲. 甲状腺功能减退对慢性肝病的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(4): 969-972.
- [17] 李秀妮, 王海琳, 贺小燕, 等. 妊娠合并HBV感染患者伴发胎儿窘迫危险因素多元Logistic回归分析[J]. 内科, 2017, 12(2): 224-226.
- [18] 陈莉, 周红, 温海燕, 等. HBV感染对胎儿妊娠孕早期围产结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(3): 455-458.
- [19] Luo L, Wu J, Qu Y, et al. Association between maternal HBsAg carrier status and neonatal adverse outcomes: meta-analysis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 28(11): 1-10.
- [20] Tavakolpour S, Alavian SM, Sali S. Hepatitis B reactivation during immunosuppressive therapy or cancer chemotherapy, management, and prevention: A comprehensive review-screened[J]. Hepatitis Monthly, 2016, 16(4): e35810.
- [21] 曹秀贞, 易为, 刘敏. 体外受精-胚胎移植对乙型肝炎病毒母婴传播影响的回顾性研究[J]. 中国肝脏病杂志, 2015, 7(2): 88-91.
- [22] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1474-1481.
- [23] Roque M, Haahr T, Geber S, et al. Fresh versus selective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes[J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(1): 2-14.
- [24] Khan M, Syed GH, Kim SJ, et al. Hepatitis B virus-induced Parkin-dependent recruitment of linear ubiquitin assembly complex (LUBAC) to mitochondria and attenuation of innate immunity[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(6): e1005693.
- [25] Cui AM, Cheng XY, Shao JG, et al. Maternal hepatitis B virus carrier status and pregnancy outcomes: a prospective cohort study[J]. BMC Pregnancy Childb, 2016, 16(1): 87.

(收稿日期: 2022-05-27)

(本文编辑: 孙荣华)