

· 临床论著 ·

慢性乙型肝炎病毒感染者胎停育的临床观察

刘军

【摘要】 目的 探讨慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染胎儿停止发育患者的临床特点。**方法** 将2008年8月1日至2010年2月1日于本院住院治疗的108例因慢性HBV感染第1次胎停育患者为入组研究对象(胎停育组),随机将2009年5月1日至2010年11月1日分娩者按年龄和末次月经配对的108例慢性HBV感染者为对照组(分娩组)。对两组患者相同孕周时(平均孕 11.0 ± 2.4 周)的慢性HBV感染史、HBV DNA载量、肝功能异常情况、早期用药及凝血功能等资料进行对比。采用SPSS 11.0软件统计,分类资料采取 χ^2 检验。**结果** 胎停育组半年内有间断肝功能异常者34例,对照组20例($\chi^2 = 4.840, P = 0.028$),差异具有统计学意义。孕早期HBV DNA载量 $\geq 10^5$ 拷贝/ml者胎停育组有38例,分娩组有19例($\chi^2 = 9.163, P = 0.002$)。胎停育组正在进行核苷(酸)类似物抗病毒治疗者6例,分娩组有8例,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.306, P = 0.580$),胎停育组纤维蛋白原(FIB)增高者29例,分娩组有16例($\chi^2 = 4.744, P = 0.029$)。**结论** 慢性HBV感染者处于高病毒复制期及近半年肝功能异常时妊娠后易发生胎停育。一直应用核苷(酸)类似物药物抗病毒治疗的妊娠患者未见胎停育的风险增加。

【关键词】 肝炎病毒, 乙型; 胚胎停止发育; 临床观察

Clinical analysis on missed abortion in patients with chronic HBV infection LIU Jun. Department of Bstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: LIU Jun, Email: liu2998022@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical characteristics of missed abortion in patients with chronic HBV infection. **Methods** The patients were randomly divided into two groups: the missed abortion group consisted of 108 patients with chronic HBV infection diagnosed with missed abortion for the first time; the control group consisted of 108 childbirth patients with chronic HBV infection who would pair with the previous group with respect to age and their last menstrual period whom were treated in our hospital from May 1st 2009 to November 1st 2010. The two groups were compared at the same week of gestation (average gestational age of 11.0 ± 2.4 weeks), their

infection history of HBV, HBV DNA load, liver function abnormality, earlier pharmacy and coagulant function were analyzed. Data collected were assessed with SPSS 11.0 and the grouped data were examined by chi-square test. **Results** All 34 patients in missed abortion group and 20 patients in control were detected with intermittent abnormalities in liver function during a time span of 6 months ($\chi^2 = 4.840$, $P = 0.028$). There were 38 patients in missed abortion group with HBV DNA load no less than 10^5 copies/ml, whereas only 19 in control group ($\chi^2 = 9.163$, $P = 0.002$). Meanwhile, 6 patients in missed abortion group and 8 patients in control group were undergoing antiviral treatment with nucleos(t)ide analog, the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.306$, $P = 0.580$). Fibrinogen augmentation was diagnosed in 29 missed abortion patients and 16 in control group, respectively, which showed statistical significant ($\chi^2 = 4.744$, $P = 0.029$). **Conclusions** Patients with chronic HBV infection, who were in the period of high virus reproduction and experience abnormality in liver function in the latest 6 months, were prone to missed abortion after pregnancy. Consistent utilization of nucleos(t)ide analog for antiviral treatment does not increase the risk of missed abortion.

【Key words】 Hepatitis B virus; Missed abortion; Clinical observation

胚胎停止发育(以下简称胎停育),即稽留流产,是指胚胎和胎儿死亡滞留宫腔内尚未自然排出者,是流产的一种特殊情况^[1]。Pridjian(1989)建议废除“稽留流产”之称,改为“胚胎停止发育”^[2]。近年来,随着优生优育意识的提高及胚胎诊断技术的不断提高,越来越多的胎停育但无症状的孕妇经临床检测出且呈增加趋势,胎停育已经成为公共卫生问题。胎停育是影响生育妇女身心健康的疾病之一^[3],故探索其原因的研究也不断发展及细化,已知致病原因中,包括母亲患有慢性感染性疾病可导致胎停育,但慢性 HBV 感染的孕妇发生胎停育及其临床相关特点的研究目前报道尚少,本研究就此类患者进行了临床观察和分析。

资料与方法

一、研究对象

收集首都医科大学附属北京地坛医院 2008 年 8 月 1 日至 2010 年 2 月 1 日之间,住院治疗的慢性 HBV 感染的第 1 次胎停育患者 108 例为研究组(胎停育组);另外,统计 2009 年 5 月 1 日至 2010 年 11 月 1 日本院慢性 HBV 感染患者的分娩人数,将门诊早孕期建档,病历资料完整且无不良孕史的病例,按年龄和末次月经配对的 108 例慢性 HBV 感染分娩患者作为对照组(分娩组)。对两组患者相同孕周时病史中肝功能异常情况、HBV DNA 载量、早期用药及凝血功能等资料进行对比分析。要求入组患者在 TORCH 感染检查(包括弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、疱疹病毒)中均无异常。

二、方法

胎停育诊断标准:国内对于胎停育的定义为妊娠 20 周以前的胚胎,胎儿停止发育,其中包括枯萎卵和胚胎死亡两种类型。大多数孕妇胎儿停止发育后无明显症状,部分孕妇可能有出血,一般无腹痛。随着血人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位 (β -HCG) 检测及超声技术的发展及普及,胎停育得已早期及时发现。超声提示妊娠囊内胎芽或胎儿形态异常,无胎心搏动或表现为枯萎囊,如妊娠 ≥ 6 周无妊娠囊,或虽有妊娠囊但变形皱缩,当妊娠囊已 ≥ 4 cm 却看不到胎芽,胎芽的头臀长度 ≥ 1.5 cm 却无胎心搏动,即可判定胚胎或胎儿发育异常^[4];另外,如妊娠 ≥ 5 周,血 β -HCG < 100 IU/L;或者妊娠 ≥ 6 周, β -HCG < 2000 IU/L,动态观察其值不再上升者,则可判定为胎停育^[5]。

三、统计学处理

采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析,分类资料采取 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、慢性 HBV 感染所致胎停育患者的一般特点

入组的慢性 HBV 感染第 1 次胎停育 108 例患者孕周为 5 ~ 16 周,平均 (11.0 ± 2.4) 周,年龄 21 ~ 38 岁,平均 (28.0 ± 3.6) 岁,胎停育组占同阶段妊娠于本院检查处理分娩的慢性 HBV 感染妊娠者的 5.1% (108/2112)。

二、两组患者肝功能与 HBV DNA 载量等指标的比较

在早孕前半年内有间断性肝功能异常的,胎停育组患者为 34 例,分娩组 20 例,两组比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.840, P = 0.028$);患者 HBV DNA 载量(孕早期) $\geq 10^5$ 拷贝/ml 者,胎停育组 38 例,分娩组 19 例,两组比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 9.163, P = 0.002$);胎停育组正在进行核苷(酸)类似物抗病毒治疗者 6 例,分娩组 8 例,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.306, P = 0.580$);胎停育组纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)增高者 29 例,分娩组 16 例,差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.744, P = 0.029$)。

讨 论

随着母婴阻断技术的普及和发展,疾病的母婴垂直传播的概率下降,使许多原来对妊娠有顾虑的慢性 HBV 感染者增加了妊娠的信心,但慢性 HBV 感染对妊娠有一定影响,Chatterjee 等^[6-9]报道慢性 HBV 感染可影响妊娠的正常发展,造成流产、早产、死胎、低体重儿等。本研究在本院检查及分娩的慢性 HBV 感染妊娠妇女中有 5.1% 的胎停育患者;国内某监测资料显示,人群中胚胎停育的发生率为 13.4%^[10],提示慢性 HBV 感染增加了患者妊娠期发生胎停育的风险。

王明真等^[11]报道,胎停育的 HBsAg 阳性妊娠妇女,HBV DNA 阳性率为 74.36%,显著高于正常妊娠 HBsAg 阳性妊娠妇女,HBsAg 阳性胎停育患者 HBV DNA 高载量例数较 HBsAg 阳性正常妊娠者多。本研究中,将慢性 HBV 感染胎停

育组与分娩组相比较,结果显示胎停育组患者中 HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml 及妊娠近 6 个月内有肝功能异常的例数较分娩组多,与上述报道一致。

关于慢性 HBV 感染导致胎停育的机理尚在进一步的研究中。现有的研究结果表明妊娠期的母体处于 Th1/Th2 平衡向 Th2 漂移的状态,即正常妊娠表现为 Th2 占优势,以抑制母体对胎儿这个“半同种异体移植物”的排斥,妊娠期体液免疫功能是完善的,而细胞免疫却受到抑制;而在防御和调节病毒感染中,细胞免疫应答至关重要,妊娠使孕妇对许多感染因子的敏感性增加,很容易发生病毒原发感染或潜伏感染的激活。慢性病毒感染使 Th1 型细胞因子过度表达时,主要介导细胞免疫,表现为免疫杀伤,使得妊娠母体可能发生对胎儿的排斥。同时,妊娠早期胎盘或绒毛的屏障作用不完善,病毒可以通过胎盘再次感染胎儿,从而引起胎停育^[12-15]。

纤维蛋白原由肝脏实质细胞产生,为重要的凝血因子,在血液凝固中起重要作用,其能够在凝血酶的作用下转化为纤维蛋白,纤维蛋白在血浆中形成网状结构是血浆黏滞性重要因素,血浆的黏滞性直接影响全血黏度,全血黏度增强可导致血栓发生。因此,血浆纤维蛋白原水平高者,血栓形成的可能性较大,而有血栓形成倾向患者发生胎停育可能性增加^[14]。本研究中胎停育组中纤维蛋白原增高患者例数高于分娩组,可能由于此两组病例所包含重症肝炎病例较少,或肝脏炎症尚未造成肝脏合成功能明显受损,亦有可能由于纤维蛋白原高者容易发生胎停育,具体原因尚有待进一步研究。

对于慢性 HBV 感染者在核苷(酸)类似物抗病毒治疗期间妊娠是否增加胎停育可能的研究较少,本研究中共有 14 例患者服用核苷(酸)类似物抗病毒治疗期间妊娠,但胎停育组与分娩组差异无显著性,推测此类抗病毒药物并未增加慢性 HBV 感染妊娠者发生胎停育风险,但鉴于病例数较少,有待进一步观察。

总之,慢性 HBV 感染者妊娠发生胎停育与患者血中高病毒复制以及近 6 个月肝功能异常有关。鉴于此,建议慢性 HBV 感染者计划妊娠 6 个月前即应该到相关的专科医院做孕前检查并根据检查结果做相应的治疗。虽然本研究中应用核苷(酸)类似物抗病毒治疗期间妊娠并未增加胎停育的发生风险,但是否可以继续妊娠应得到专科医生的评估及指导。

参 考 文 献

- 1 乐杰主编. 妇产科学. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2007:8.
- 2 Pridjian G, Moawad AH. Missed abortion: still appropriate terminology? Am J Obstet Gynecol, 1989, 161(2):261-262.
- 3 白凤楼. 胚胎停止发育原因探讨. 中国生育健康杂志, 2008, 19(6):377-379.
- 4 海根, 王金锐, 主编. 实用腹部超声诊断学. 北京:人民卫生出版社, 1994:748-750.
- 5 常玉婷, 荆信勇, 孙明英. 胎停育的早期诊断与处理. 临床医学, 2002, 22(10):40.
- 6 Chatterjee S, Ravishankar K, Chatterjee R, et al. Hepatitis B prevalence during pregnancy. Indian Pediatr, 2009, 46(11):1005-1008.
- 7 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.

- 8 杨慧霞. 妊娠合并病毒性肝炎对孕产妇预后的影响. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(2): 79-80.
- 9 王烁, 李常清, 杨承东, 等. 稽留流产 192 例的相关因素分析. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(20): 2528-2530.
- 10 刘芙蓉. 孕早期保健探讨. 中国妇幼保健, 2000, 15(2): 100-101.
- 11 王明真, 郁晓慧, 槐中美, 等. 妊娠相关蛋白 A 及乙型肝炎病毒感染与稽留流产的关系. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2010, 9(29): 369-371.
- 12 张桂香, 徐新立. 反复流产妇女巨细胞病毒感染的调查. 济宁医学院学报, 2000, 23(3): 31-32.
- 13 乐杰, 周吉海, 付艳, 等. 长春地区产妇三种病毒感染的血清流行病学调查. 中华妇产科杂志, 1990, 25(5): 269-270.
- 14 Nicolaos V, Constantinos P, Emmanuel E, et al. Elevated Circulating IL-1 β and TNF-Alpha, and Unaltered IL-6 in First Trimester Pregnancies Complicated by Threatened Abortion With an Adverse Outcome. Mediators Inflamm, 2006, 2006(4): 30485.
- 15 梁建芳, 郑绘霞, 武丽娜, 等. 人细小病毒 B19 与胎停育的关系. 中华围产医学杂志, 2008, 11(5): 312-314.
- 16 Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Thromb Haemost, 1999, 82(2): 634-640.

(收稿日期: 2011-02-15)

(本文编辑: 孙荣华)

刘军. 慢性乙型肝炎病毒感染患者胎停育的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(2): 203-207.