

• 临床研究 •

# 妊娠期肝功能损害对围生期结局的影响

张俊<sup>1</sup>, 李雪黎<sup>2</sup>, 汪成丽<sup>3△</sup>

(重庆市巴南区人民医院: 1. 妇科; 2. 感染科; 3. 产科, 重庆 401320)

**摘要:**目的 探讨乙肝孕妇与肝功能损害的相互关系及其对围生期结局的相关影响。方法 回顾性分析 2014—2016 年在该院住院分娩的孕产妇相关情况, 比较乙肝组与非乙肝组的肝功能损害情况, 以及感染程度对孕妇肝功能损害的影响。结果 乙肝孕妇肝功能损害发生率明显高于非乙肝孕妇; 乙肝大三阳的孕妇发生肝功能异常孕周及终止妊娠孕周较乙肝小三阳孕妇组明显提前, 患病率明显增加; HBV-DNA 阳性孕妇较 HBV-DNA 阴性孕妇肝功能损害孕周及终止妊娠孕周明显提前, 发生肝功能损害的患病率高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。肝功能损害组血小板减少情况明显大于肝功能正常孕妇, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 乙肝孕妇更容易发生肝功能损害, 更容易导致早产儿及低体质量儿的发生, 在乙肝大三阳及 HBV-DNA 阳性孕妇中尤为明显, 孕期应做好更加周密的孕检, 减少相关不良妊娠结局的发生。

**关键词:** 乙肝; 妊娠; 肝功能损害; 围生期结局

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.053

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)20-2929-03

孕妇感染 HBV 后, 病毒持续状态是对母儿的一种潜在威胁, 妊娠期间肝脏代谢负荷增加、内源性激素明显增加、免疫力降低等, 易导致 HBV 复制、肝脏功能减退, 可能增加母儿的不良结局。HBV 携带者更容易发生肝脏相关疾病, 本研究通过对本院相关临床数据分析, 了解妊娠合并乙型肝炎(以下简称“乙肝”)孕妇出现不同肝功能损害孕周及程度的情况, 为该人群的相关疾病预防及治疗提供一些新的思路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2014 年 1 月至 2016 年 10 月本院产科分娩总数 9 924 例, 对其中合并有乙肝或肝功能损害的 1 349 例患者的相关资料进行回顾性分析, 将其中有不良生活史、高危妊娠史, 合并有非乙肝感染性疾病、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、前置胎盘、胎盘早剥等易导致母儿并发症的疾病患者排除在外, 符合条件者共计 1 025 例, 分析妊娠合并乙肝在肝功能损害过程中的相互关系。本研究中肝功能损害定义: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)  $> 40$  U/L 或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)  $> 40$  U/L 或总胆酸 (TBA)  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 。将 1 025 例患者分为乙肝阳性肝功能损害组 ( $n=88$ )、乙肝阳性肝功能正常组 ( $n=621$ ) 及乙肝阴性肝功能损害组 ( $n=316$ )。

**1.2 方法** 记录入选患者的年龄、ALT、AST、TBA、乙肝表面抗原 (HBsAg)、乙肝 e 抗原 (HBeAg)、HBV-DNA 水平, 肝功能损害发生孕周、终止妊娠孕周、早产儿、低体质量儿、血小板值、产后血红蛋白下降值等情况。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 正态分布数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组均数比较采用  $t$  检验, 多个样本计量资料采用方差分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 乙肝阳性孕妇与阴性孕妇发生肝功能损害情况的比较** 乙肝阳性组肝功能损害患病率 (12.41%) 明显高于乙肝阴性组 (3.43%); 乙肝阳性肝功能损害组及乙肝阴性肝功能损害组与乙肝阳性肝功能正常组相比, 诊断孕周及终止妊娠孕周提前、早产儿及低体质量儿比例增加 ( $P < 0.05$ ), 但乙肝阳性肝功能损害组孕妇与乙肝阴性肝功能损害组相比, 相关指标差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组肝功能异常组血小板减少发生情况明显增加 ( $P < 0.05$ ); 各组间分娩后血红蛋白下降程度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 乙肝大三阳与小三阳组、HBV-DNA(+) 与 (-) 组及其与非乙肝肝功能损害组的妊娠结局比较** 乙肝大三阳孕妇发生肝功能损害率明显高于乙肝小三阳孕妇, 诊断肝功能损害孕周、终止妊娠孕周明显早于乙肝小三阳孕妇, 早产儿发生情况明显多于乙肝小三阳孕妇, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); HBV-DNA(+) 组肝功能损害发生率明显大于 HBV-DNA(-) 及非乙肝肝功能损害组; HBV-DNA(+) 组肝功能损害诊断孕周与 HBV-DNA(-) 组相比差异无统计学意义, 但前者终止妊娠的时间早于后者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); HBV-DNA(+) 肝功能损害组发生早产率明显高于 HBV-DNA(-) 及非乙肝肝功能损害组 ( $P < 0.05$ ); 各组间分娩后血红蛋白下降程度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 乙肝大三阳及 HBV-DNA(+) 组总胆酸值明显高于上述指标阴性组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但与乙肝小三阳肝功能损害组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 乙肝阳性孕妇与阴性孕妇发生肝功能损害情况的比较

组别	<i>n</i>	肝功能损害患病率 (%)	诊断孕周 (周)	终止妊娠孕周 (周)	早产儿 [n(%)]	低体质量儿 [n(%)]	分娩后血红蛋白下降程度 (g/L)	血小板减少 [n(%)]
乙肝肝功能损害组	88	12.41 <sup>a</sup>	36.84 ± 0.52	38.97 ± 0.16	10(11.36)	5(5.68)	12.69 ± 1.04	22(25.00)
乙肝肝功能正常组	621	—	—	39.26 ± 0.08 <sup>b</sup>	33(5.31) <sup>b</sup>	19(3.06) <sup>b</sup>	12.35 ± 0.51	65(10.47) <sup>b</sup>
非乙肝肝功能损害组	316	3.43	36.88 ± 0.28 <sup>c</sup>	38.40 ± 0.15	30(9.49)	17(5.38)	11.97 ± 0.97	64(20.25)

注: 与非乙肝肝功能损害组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与其他两组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; — 表示无数据。

△ 通信作者, E-mail: 4768587@qq.com。

表 2 乙肝大小三阳与否或 HBV-DNA 阳性与否及肝功能损害情况对相关指标的影响分析

组别	n	肝功能损害 [n(%)]	诊断孕周(周)	终止妊娠 孕周(周)	TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	早产儿 [n(%)]	分娩后血红蛋白 下降程度(g/L)
小三阳组	519	58(11.68) <sup>a</sup>	37.35 $\pm$ 0.63	39.31 $\pm$ 0.20	22.57 $\pm$ 1.57	4(6.89)	11.19 $\pm$ 1.18
大三阳组	190	30(15.97)	35.64 $\pm$ 0.88 <sup>c</sup>	38.28 $\pm$ 0.41 <sup>c</sup>	39.71 $\pm$ 7.83 <sup>c</sup>	4(13.33) <sup>c</sup>	10.71 $\pm$ 1.31
HBV-DNA(+)	109	38(34.86) <sup>b</sup>	36.96 $\pm$ 0.68 <sup>c</sup>	38.83 $\pm$ 0.27 <sup>c</sup>	31.96 $\pm$ 5.25 <sup>c</sup>	6(15.80) <sup>c</sup>	11.77 $\pm$ 1.49
HBV-DNA(-)	217	34(15.66)	37.21 $\pm$ 0.86	39.19 $\pm$ 0.18	23.60 $\pm$ 3.11	2(5.88)	10.69 $\pm$ 1.25
非乙肝肝功能损害组	316	11(3.43) <sup>b</sup>	36.88 $\pm$ 0.28 <sup>c</sup>	38.40 $\pm$ 0.15 <sup>c</sup>	36.45 $\pm$ 2.44 <sup>c</sup>	30(9.49) <sup>c</sup>	11.97 $\pm$ 0.97

注:与非乙肝肝功能损害组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与其他组相比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与乙肝小三阳和 HBV-DNA(-)相比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

中国是乙肝大国,HBV 在我国育龄女性中的比例在 7% 左右<sup>[1-2]</sup>。Safir 等<sup>[3]</sup>研究发现,HBV 感染对母儿不良结局的影响主要在于死胎、低体质量儿、先天畸形等。国内研究认为,HBV 感染者更易发生妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、产后出血、流产、死胎、早产、胎膜早破、低体质量儿、小胎龄儿等并发症<sup>[4-7]</sup>,胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿出生缺陷的风险也明显增加<sup>[8]</sup>。而李飞凤等<sup>[9]</sup>的研究认为,大三阳或 HBV-DNA (+)孕妇发生早产及胎膜早破的风险明显增加,妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、产后出血等疾病的发生无明显差异。如果乙肝孕妇进一步发展为重型肝炎,则母儿死亡率高达 43%~80%<sup>[10]</sup>。

本研究将乙肝肝功能异常的患者作为研究对象,探索了乙肝与否与肝功能损害的相关结局,发现乙肝阳性的孕妇发生肝功能损害的概率显著大于乙肝阴性的孕妇;无论乙肝与否,肝功能损害的孕妇发生早产儿的风险、血小板减少的概率均明显高于肝功能正常人群;无论乙肝与否及肝功能异常与否,分娩出血量均无明显差异。乙肝肝功能异常的孕妇终止妊娠的孕周较乙肝肝功能正常的孕妇提前,乙肝肝功能异常的孕妇终止妊娠的孕周与乙肝阴性肝功能异常的孕妇无明显差异。提示 HBV 携带是引起妊娠肝功能损害的因素之一,肝功能损害是引起早产儿及血小板降低的因素之一,HBsAg 单纯阳性不是直接引起早产儿及低体质量儿的因素,与国内部分学者的研究有出入。

妊娠期肝功能损害包括胆汁酸正常的肝功损害及胆汁酸异常的妊娠期肝内胆汁淤积症,在我国上海、重庆及成都等地区高发<sup>[11]</sup>。目前多数研究集中在妊娠期肝内胆汁淤积症,该类疾病的发生直接影响母儿的结局,孕产妇主要表现在凝血功能障碍、产后出血,而对胎儿影响甚大,死胎、早产、胎儿生长受限、胎儿宫内缺氧、新生儿神经系统后遗症等严重不良结局<sup>[3,12-13]</sup>。胎儿的预后情况直接与发生孕周、羊水粪染程度、胆汁酸程度有关<sup>[14-17]</sup>。目前具体病因不甚明了,无法采取对因治疗,常规处理措施仍是改善瘙痒症状、改善肝功相关生化指标的同时适当延长孕周,而无法预料的突发胎死宫内令医患之间无法释怀。也有研究发现,妊娠期肝内胆汁淤积症的患者,其妊娠期糖尿病及子痫前期的发生率明显增加<sup>[17-18]</sup>;但也有学者研究认为,乙肝孕妇妊娠高血压综合征及子痫前期的发病率更低<sup>[19]</sup>;在妊娠期肝内胆汁淤积症患者中,ALT 的高低与不良妊娠结局呈正相关,ALT 达 95 U/L 以上时,妊娠期肝内胆汁淤积症的不良结局差异达 3.54 倍<sup>[18]</sup>。

本文研究了 HBeAg 或 HBV-DNA(+ )与否与相关妊娠结局的关系,发现 HBeAg 或 HBV-DNA(+ )的人群发生肝功能损害、早产儿明显大于相应指标阴性人群;HBeAg 或 DNA (+)的人群肝功能损害发生孕周及终止妊娠孕周均明显早于 HBeAg 或 HBV-DNA(-)人群;HBeAg 或 HBV-DNA(+ )的

人群 TBA 明显高于相应指标阴性人群,虽有研究认为肝功能损害患者可引起凝血功能障碍、产后出血等并发症,但本研究并未发现分娩出血有明显差异。提示 HBeAg 或 HBV-DNA (+)是引起妊娠肝功能损害的因素之一,是引起早产儿的因素之一,考虑 HBeAg 及 HBV-DNA 可能是通过影响胆汁酸水平的高低,从而间接影响终止妊娠的孕周等。

本文比较了 HBeAg 及 HBV-DNA 阳性与否的肝功能损害人群与 HBsAg 阴性肝功能损害人群的相关妊娠结局的关系,发现 HBeAg 或 HBV-DNA(-)人群 TBA 明显低于 HBsAg(-)的肝功能损害人群,而 HBeAg 或 HBV-DNA(+ )人群 TBA 与 HBsAg(-)的肝功能损害人群无明显差异。HBeAg 或 HBV-DNA(+ )肝功能损害人群发病孕周及终止妊娠孕周较相应指标阴性人群提前。提示 HBeAg 及 HBV-DNA (+)更可能是直接影响相关结局的指标,单纯 HBsAg(+ )且 HBV-DNA(-)群体对相关妊娠结局影响不明显。

总之,乙肝孕妇更容易发生肝功能损害,肝功能损害孕妇更容易发生早产、低体质量儿及血小板减少;乙肝与否或肝功能损害与否不会影响分娩出血量;HBeAg(+ )或 HBV-DNA (+)孕妇发生肝功损害的时间提前,肝功损害更为严重,发生早产的不良妊娠结局明显增加。提示临床孕检时注重乙肝孕妇肝功变化的同时,还需要更加注意 HBeAg 阳性情况及病毒复制量,上述 2 个指标的变化直接影响后续肝功能的变化及早产儿结局。由于乙肝合并妊娠对母儿有着诸多的不良影响,因此建议 HBV 携带者在妊娠前及妊娠期间应该加强监测,及时发现乙肝孕妇肝功异常或高病毒量人群并积极治疗,控制病情的发展,争取母儿最佳结局。

### 参考文献

- [1] Zhang L, Gui X, Fan JY, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(2):182-186.
- [2] Lao TT, Sahota DS, Law LW, et al. Age-specific prevalence of hepatitis B virus infection in young pregnant women, Hongkong Special Administrative Region of China[J]. Bull World Health Organ, 2014, 92(11):782-789.
- [3] Safir A, Levy A, Sikuler E, et al. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an Independent risk factor for adverse perinatal outcome [J]. Liver Int, 2010, 30(5):765-770.
- [4] 金海英,何艳君,黄丽斯,等. 孕期携带 HBV 对母婴结局的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2015, 16(3):209-211.
- [5] Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue[J]. Liver Int, 2009, 29(1):133-139.
- [6] Ye F, Liu Y, Jin Y, et al. The effect of hepatitis B virus in-

- fected embryos on pregnancy outcome[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 172:10-14.
- [7] Cui AM, Cheng XY, Shao JG, et al. Maternal hepatitis B virus carrier status and pregnancy outcomes: a prospective cohort study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16: 87.
- [8] Hu Y, Ding YL, Yu L. The impact of intrahepatic cholestasis of pregnancy with hepatitis B virus infection on perinatal outcomes[J]. Ther Clin Risk Manag, 2014, 10: 381-385.
- [9] 李飞凤, 黄启涛, 马思原, 等. 慢性乙型肝炎孕妇 HBeAg 阳性与不良妊娠结局关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(7): 680-684.
- [10] 宁琴. 乙型肝炎重症化研究现状和发展趋势[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(2): 81-84.
- [11] Lammert F, Marschall H, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management[J]. J Hepatol, 2000, 33(6): 1012-1021.
- [12] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. Hepatology, 2004, 40(2): 467-474.
- [13] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study[J]. Hepatology, 2014, 59(4): 1482-1491.
- [14] 高岁, 梁红, 陈颖, 等. 不同临床分度妊娠期肝内胆汁淤积症对围产儿结局及分娩方式的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2011, 3(2): 147-148.
- [15] 顾莲萍. 275 例妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇羊水性状与妊娠结局的研究[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(4): 438-449.
- [16] Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner MA, et al. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy—a case series from central Europe[J]. Arch Dermatol, 2007, 143(6): 757-762.
- [17] Wikstrom SE, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study[J]. BJOG, 2013, 120(6): 717-723.
- [18] Ekiz A, Kaya B, Avci ME, et al. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(2): 418-422.
- [19] Lao TT, Sahota DS, Cheng Y, et al. Maternal hepatitis B surface antigen status and incidence of preeclampsia[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(5): 343-349.

(收稿日期: 2017-03-21 修回日期: 2017-05-25)

• 临床研究 •

## 膝骨关节炎患者滑膜组织中 $\beta$ -catenin 及 MMP-3 表达水平研究

桂向洪, 陈 晔

(黄梅县人民医院骨科, 湖北黄冈 435500)

**摘要:**目的 探讨膝骨关节炎(KOA)患者滑膜组织中  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)及基质金属蛋白酶-3(MMP-3)表达水平与疾病严重程度的相关性。方法 选取 2014 年 1 月到 2015 年 6 月接受治疗的 100 例 KOA 患者作为观察组, 依据关节镜下软骨 Outerbridge 分级标准, 分为轻度组 52 例及重度组 48 例, 另选取同期健康体检者 40 例作为对照组。采集滑膜组织标本进行处理, 采用免疫组织化学染色与 Western blot 法检测  $\beta$ -catenin, 采用 Envision 二步法检测 MMP-3, 采用 HSS 评分评估患者膝关节功能。结果 对照组  $\beta$ -catenin 检测结果呈阴性, 重度 KOA 患者  $\beta$ -catenin 表达水平低于轻度 KOA 患者, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组 MMP-3 表达水平高于对照组, 且重度组高于轻度组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组 HSS 评分低于对照组, 且重度 KOA 患者 HSS 评分明显低于轻度 KOA 患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论  $\beta$ -catenin 及 MMP-3 与膝骨关节炎的发病机制及患者病程进展紧密相关, 且滑膜组织中  $\beta$ -catenin 及 MMP-3 表达升高与 KOA 患者病情的加剧呈正相关。

**关键词:**  $\beta$ -catenin; 基质金属蛋白酶-3; 膝骨关节炎

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.054

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)20-2931-03

膝骨关节炎(KOA)作为常见疾病之一, 具有发展缓慢的特点, 它可导致患者滑膜组织与韧带产生病变<sup>[1]</sup>。该病主要发生于中老年患者, 高达 11% 的中老年人伴有 KOA 症状, 患者临床表现因疾病程度有所差异, 轻者出现关节疼痛与僵硬, 重者关节持续性深部胀痛, 甚至导致患者丧失活动能力<sup>[2]</sup>。滑膜组织中  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)主要分布于细胞质、细胞核与细胞膜等部位, 它是 Wnt 信号通路的枢纽力量, 其实质是一条多肽链, 氨基端有利于细胞形成稳定复合物, 羧基端则能够活化相应的 Wnt 靶基因转录。基质金属蛋白酶-3(MMP-3)可导致软骨基质与 II、IX、XI 型胶原的降解, 并调节 MMPs 的活性。在社会人口老龄化的环境下, KOA 在中老年人群中的发病率

逐年增高, 研究 KOA 的发病过程已经引起社会关注。本文研究了 KOA 患者  $\beta$ -catenin 及 MMP-3 水平对病情的影响, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1 月到 2015 年 6 月于本院接受治疗的 100 例 KOA 患者作为观察组, 根据 Outerbridge 分级标准, 轻度组包括 I、II 级 KOA 患者 52 例, 重度组包括 III、IV 级 KOA 患者 48 例, 同期选取 40 例健康体检志愿者作为对照组, 在本院进行体检与相关膝骨关节检查, 取滑膜组织前均进行伦理学审查, 所有志愿者均符合实验要求。观察组男 41 例, 女 59 例, 平均(54.3±6.4)岁, 对照组男 23 例, 女 17 例, 平均