

# 孕妇乙型肝炎病毒感染及对母婴安全影响的研究进展

吴保 刘珏 刘民

北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 100191

通信作者:刘民, Email:liumin@bjmu.edu.cn

**【摘要】** HBV 感染是重要的公共卫生问题之一。全球孕妇 HBsAg 阳性率存在地区差异,从低流行地区的 0.6% 到高流行地区的 20%。我国孕妇 HBsAg 阳性率高于全球平均水平。近年来多项研究发现妊娠妇女合并 HBV 感染不仅增加母婴传播风险,同时也会给孕妇及其子代带来不良影响。为此,本研究从孕妇 HBsAg 阳性率、妊娠合并 HBV 感染对孕妇和围产儿的影响等方面对国内外研究进展进行综述,以期探讨孕妇 HBV 感染对母婴安全的影响。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒; 妊娠妇女; 流行病学

**基金项目:** 国家自然科学基金(71874003, 81703240)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.022

## Progress in research of effect of pregnancy complicated with hepatitis B virus infection on maternal and infant safety

Wu Yu, Liu Jue, Liu Min

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Liu Min, Email: liumin@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the important public health problems. In order to eliminate the threat of viral hepatitis to public health, World Health Organization has proposed to achieve the goal of reducing the HBsAg positive rate in children to 0.1% by 2030. There are regional differences in HBsAg positive rates among pregnant women worldwide, from 0.6% in areas with low prevalence to 20% in areas with high prevalence. The positive rate of HBsAg in pregnant women in China is higher than global average. In recent years, several studies have found that HBV infection in pregnancy not only increase the risk of mother-to-child transmission, but also adversely affect the health of pregnant women and their children. Therefore, this paper summarizes the progress in research both at home and abroad in terms of HBsAg positive rate in pregnant women and the influence of pregnancy complicated with HBV infection on pregnant women and perinatal infants in order to explore the effect of pregnancy complicated with HBV infection on maternal and infant safety.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Pregnant women; Epidemiology

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (71874003, 81703240)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.022

HBV 感染可以导致急性慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。在全球范围内, 1/3 的慢性乙型肝炎 (乙肝) 发生在中国<sup>[1]</sup>, 据估计全球 HBsAg 阳性率为 3.61%, 而我国 HBsAg 阳性率为 5.4%, 高于全球平均水平<sup>[1]</sup>。HBV 母婴传播是导致婴儿 HBV 感染的最主要途径, 90% 受 HBV 感染的婴儿会发展成乙肝, 其中约有 15% ~ 40% 最终会发展为肝硬化甚至 HCC<sup>[2]</sup>。为了消除病毒性肝炎对公共卫生的威胁, WHO 提出到 2030 年要实现儿童 HBsAg 阳性率降至 0.1% 的目标, 而有效的母婴阻断是实现这一目标的关键。本文从孕妇 HBV 感染的流行病学、妊娠合并 HBV 感染对母婴的影响等方面对国内外研究进展进行综述, 以探讨

妊娠合并 HBV 感染对母婴安全的影响。

### 一、孕妇 HBsAg 阳性率

据估计, 全球孕妇 HBsAg 阳性率约为 5%, 从低流行地区的 0.6% 到高流行地区的 20%<sup>[3]</sup>。多数 HBsAg 携带者生活在西太平洋地区和非洲地区, 而欧洲和美国等发达国家和地区的孕妇乙肝患病率较低<sup>[1]</sup>。

1. 国外孕妇 HBsAg 阳性率: 既往研究发现, 发达国家的孕妇 HBsAg 阳性率较低, 当地出生的孕妇 HBsAg 阳性率低于移民人群的 HBsAg 阳性率, 其中以非洲裔和亚洲裔的移民 HBsAg 阳性率较高<sup>[4-6]</sup>。2011 年在丹麦开展的一项全国孕妇 HBV 感染筛查显示, 在 140 376 名孕妇中, 0.26% 的丹麦孕

妇女为HBsAg阳性,且在非丹麦本地出生孕妇HBsAg阳性率显著高于丹麦本地出生的孕妇,尤其是东南亚地区出生的孕妇HBsAg阳性率高达14.5%,并且以基因型C型为主<sup>[4]</sup>。2009年Salleras等<sup>[5]</sup>在西班牙开展的一项横断面调查也显示,西班牙出生的孕妇HBsAg阳性率为0.1%,远低于在亚洲地区出生的孕妇阳性率(3.4%),且抗-HBc的阳性率(3.7%)也显著低于亚洲地区(27.6%)和非洲地区(18.8%)出生的妇女。在法国的一项研究也发现了类似的结果,法国孕妇总体HBsAg阳性率为0.65%,其中法国本土孕妇仅为0.29%,而法属西印度群岛血统(5.68%)、外国血统特别是东南亚血统(7.14%)和撒哈拉以南非洲血统(6.52%)的阳性率则相对较高<sup>[6]</sup>。

一项埃塞俄比亚开展的Meta分析显示,该国孕妇中总体HBsAg阳性率为4.7%(95%CI: 4.0%~5.4%)<sup>[7]</sup>。类似的Meta分析研究还发现,非洲尼日利亚<sup>[8]</sup>、喀麦隆<sup>[9]</sup>、加纳<sup>[10]</sup>孕妇HBsAg阳性率分别为13.6%、11.2%、13.1%。非洲地区HBV感染远高于世界平均水平,可能与非洲地区乙肝疫苗接种的覆盖率较低有关。例如,HBsAg阳性率较高的尼日利亚,2006年的儿童乙肝疫苗接种的覆盖率仅为18%,2013年为41%,但距离儿童接种乙肝疫苗全覆盖的目标存在很大的差距<sup>[8]</sup>。

2. 国内孕妇HBsAg阳性率:2013年一项Meta分析显示我国孕妇HBsAg阳性率为7.60%(95%CI: 6.50%~8.70%)<sup>[11]</sup>。2018年一项基于免疫覆盖率和乙肝免疫的有效性的研究估计,我国孕妇HBsAg阳性率为6.3%<sup>[12]</sup>,并且在东部、中部和西部地区,农村孕妇HBsAg阳性率均高于城市地区( $P<0.01$ )。Wang等<sup>[13]</sup>对农村地区育龄妇女的研究显示,东南沿海地区包括广西、广东、福建、海南和江西等省市的农村育龄妇女的HBsAg阳性率在8%以上,高于中、西部地区孕妇HBsAg阳性率。一项为期5年的横断面研究显示,2010—2015年陕西省孕妇HBsAg阳性率为7.05%,接近南部地区孕妇HBsAg阳性率(9.40%),高于全省HBsAg阳性率<sup>[14]</sup>。2011年沈阳市的调查显示孕妇HBsAg阳性率为5.49%<sup>[15]</sup>,2010年贵州省的研究显示孕妇HBsAg阳性率为6.1%,略低于全国的估计率<sup>[16]</sup>。

尽管我国孕妇HBV感染的流行率高于全球平均水平,但有下降趋势。李飞凤等<sup>[17]</sup>研究了2008—2014年南方医院孕妇HBV感染情况,结果显示,孕妇HBsAg阳性率从2008年的12.24%逐渐下降至2014年的8.27%。王景鸿等<sup>[18]</sup>在山东省孕妇中开展的调查也发现HBsAg阳性率有随时间的增加而呈下降的趋势( $\chi^2=21.589, P<0.01$ )。中国台湾地区一项孕妇乙肝长期趋势的研究显示在HBsAg阳性孕妇中,HBsAg阳性率从1993年的29.6%下降到2000年的18.1%<sup>[19]</sup>。

### 3. 不同特征孕妇HBsAg阳性率:

(1)年龄:既往研究显示,不同年龄孕妇HBsAg阳性率不同。Lao等<sup>[20]</sup>针对中国香港地区<25岁年轻孕妇的一项横断面调查发现,不同年龄组间HBsAg阳性率差异有统计学意义( $P=0.020$ ),23岁组孕妇HBsAg阳性率最高(8.4%),<18岁

孕妇HBsAg阳性率最低(2.3%),年龄与HBsAg阳性率呈正相关( $P=0.006$ )。广东省一项研究也提示随着年龄的增高,孕妇HBsAg阳性率呈现逐渐增高的趋势,从<24岁年龄组的9.64%升高至>34岁年龄组的11.85%( $P=0.04$ )<sup>[21]</sup>。Ding等<sup>[15]</sup>在沈阳市开展的研究也显示>20岁孕妇HBsAg阳性率为5.64%,是<20岁孕妇(1.30%)的4.54倍( $OR=4.54, 95\%CI: 1.12 \sim 18.43$ )。

(2)孕产史:既往研究还发现,不同孕产史的孕妇HBsAg阳性率不同。Suen等<sup>[22]</sup>研究显示,经产妇HBsAg阳性率(10.5%)高于初产妇(9.6%),并且在25~、30~和35~39岁的年龄组中差异具有统计学意义。该研究认为,在孕产妇人群中,经产妇往往比初产妇有更长的性接触史或者多个性伴,因此HBV暴露的机会更高。Lao和Sahota<sup>[23]</sup>的一项回顾性队列研究收集了1997—2013年中国香港地区某医院的产妇信息,数据显示孕妇HBsAg阳性率为9.6%,HBsAg阳性女性的平均孕次(2.45 vs. 2.34)、产次(0.66 vs. 0.61)和流产次数(1.77 vs. 1.72)均高于HBsAg阴性女性( $P<0.01$ ),随着胎次的增加,孕妇HBsAg阳性率从8.5%上升到10.6%。

(3)乙肝家族史:Chan等<sup>[24]</sup>的一项研究显示,与孕妇HBsAg阳性率相关的因素有居民身份(移民aOR=3.65,非居民aOR=7.62)和乙肝家族病史(孕妇母亲感染aOR=3.72,其他家庭成员感染aOR=5.36),说明受感染的家庭成员与孕妇HBsAg携带状态有关联。海南省的一项研究也显示,育龄妇女HBsAg阳性的危险因素之一是有HBsAg阳性的家庭成员( $OR=1.300, 95\%CI: 1.102 \sim 1.535$ )<sup>[25]</sup>,因此,对于孕妇乙肝的防治,除了关注母婴垂直传播,也要关注家庭成员间的水平传播。

## 二、妊娠合并HBV感染对孕妇的影响

既往多项研究探讨了妊娠合并HBV感染对孕妇代谢异常、肝损伤<sup>[26-27]</sup>、早产<sup>[28-34]</sup>、流产<sup>[35-36]</sup>、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)<sup>[29,32,37-40,44]</sup>、妊娠期高血压<sup>[30,33,38]</sup>等的影响。

1. 肝损伤:既往研究显示孕妇妊娠期发生肝功能损伤的概率高达3%<sup>[41-48]</sup>。孕妇在妊娠期间生理及代谢的改变导致孕妇心率加快,心输出量增加,血容量增加,并且由此导致肝脏代谢负荷加重。如果同时合并肝脏疾病或因妊娠并发症所致肝脏损害,会使孕产妇并发症增加、围产儿病死率升高<sup>[49]</sup>。Chang等<sup>[26]</sup>在101名未接受过抗病毒治疗的HBsAg阳性孕妇中开展的一项回顾性队列研究显示,孕妇孕期乙肝急性发作的发生率为6%,产后乙肝急性发作的发生率为10%,并且高病毒载量孕妇乙肝急性发作的发生率高于低病毒载量孕妇(孕期:7.4% vs. 4.6%;产后:13.0% vs. 7.1%)。Kushner等<sup>[27]</sup>在美国310名孕妇中开展的一项回顾性队列研究显示,HBsAg阳性孕妇妊娠期乙肝急性发作( $ALT \geq 38 U/L$ )的发生率为14%(95%CI: 10%~18%),产后乙肝急性发作的发生率为16%(95%CI: 11%~24%),这是由于孕妇在孕期为了防止胎儿被排斥而改变了自身的免疫系统,分娩后孕妇免疫系统逐渐恢复,所以分娩后孕妇乙肝急性发作的发生率

较高<sup>[41]</sup>。

2. 早产:既往多项研究发现孕妇感染 HBV 可增加早产的风险。Liu 等<sup>[28]</sup>在 489 965 名育龄女性中开展的一项回顾性队列研究发现,与 HBsAg 阴性孕妇相比,HBsAg 阳性孕妇发生早产的风险增加了 24% ( $RR=1.24, 95\% CI: 1.18 \sim 1.31$ )。Sirilert 等<sup>[29]</sup>在泰国 23 803 名孕妇中开展的一项回顾性队列研究显示,HBsAg 阳性孕妇的早产率为 11.8%,略高于 HBsAg 阴性孕妇的早产率 (10.0%,  $P=0.026$ );且 HBsAg 与 HBeAg 同时阳性的孕妇早产的风险为 13.6%,高于单独 HBsAg 阳性孕妇的早产率 (8.6%,  $RR=1.250, 95\% CI: 1.000 \sim 1.563$ )。Wan 等<sup>[30]</sup>在中国武汉地区 3 225 名孕妇中开展的一项病例对照研究发现,孕妇妊娠早期 HBV 高病毒载量与早产危险显著相关 ( $aOR=1.18, 95\% CI: 1.01 \sim 1.39$ )。Reddick 等<sup>[32]</sup>随访研究了 1995—2005 年美国 297 664 名住院孕妇,结果显示 HBsAg 阳性孕妇早产率为 21.9%,显著高于 HBsAg 阴性孕妇的早产率 (12.1%,  $P<0.001$ )。

但是也有部分研究并未发现孕妇 HBV 感染与早产之间的关联。Bajema 等<sup>[33]</sup>的回顾性队列研究比较了美国 4 391 名 HBsAg 阳性孕妇和 22 410 名 HBsAg 阴性孕妇早产发生情况,结果发现 HBsAg 阳性孕妇的早产率为 7.29%,高于 HBsAg 阴性孕妇的早产率 (6.50%),但差异没有统计学意义 ( $P>0.05$ )。Khalil 等<sup>[34]</sup>在伊拉克的回顾性队列研究纳入了 100 名 HBsAg 阳性孕妇和 301 名 HBsAg 阴性孕妇,结果显示 HBsAg 阳性孕妇的早产率为 4%,HBsAg 阴性孕妇的早产率为 5.32%,差异无统计学意义 ( $P=0.60$ )。

2018 年一项 Meta 分析纳入了 1974—2017 年 5 月发表的 22 项研究,其中包括 3 项前瞻性队列研究、15 项回顾性队列研究和 4 个病例对照研究,结果显示与 HBsAg 阴性孕妇相比,仅 HBsAg 阳性孕妇发生早产风险较大 ( $OR=1.16, 95\% CI: 1.04 \sim 1.29$ ),HBsAg 和 HBeAg 双阳性孕妇发生早产的风险更大 ( $OR=1.21, 95\% CI: 1.10 \sim 1.32$ )<sup>[31]</sup>。

3. 流产:Cui 等<sup>[35]</sup>在 2012—2015 年江苏省南通市的一项前瞻性队列研究显示,在 21 004 名孕妇中,HBsAg 携带者的流产比例 (9.36%) 明显高于对照组 (5.70%,  $P<0.001$ )。Ye 等<sup>[36]</sup>的研究选择了接受辅助生殖技术治疗的 25 对夫妻作为实验组,且实验组的夫妻中至少有一人感染 HBV,对照组的夫妻均未感染 HBV。研究结果显示,实验组孕妇流产率为 44.4%,高于对照组孕妇的流产率 (9.1%,  $P=0.043$ ),在 HBsAg 阳性夫妻中 (任意一方阳性),单独妻子阳性组的流产率为 60%,也高于对照组 ( $P=0.03$ )。引起孕妇高流产率的原因是 HBV 基因的整合和复制导致早期胚胎细胞的染色体变异,病毒蛋白产物干扰了胚胎的代谢和发育<sup>[42]</sup>。

4. 妊娠期糖尿病:已有研究探讨了孕妇感染 HBV 与 GDM 的关联。Connell 等<sup>[39]</sup>研究纳入了 1998—2007 年佛罗里达州 1 670 369 名孕妇,结果发现 HBsAg 阳性孕妇的 GDM 患病率为 7.20%,显著高于 HBsAg 阴性孕妇 (4.42%,  $P<0.000 1$ )。Lao 等<sup>[37]</sup>的回顾性队列研究纳入了 13 683 名孕妇,结果显示 HBsAg 阳性孕妇 GDM 的患病率为 12.4%,高于

HBsAg 阴性孕妇的 GDM 患病率 (10.2%,  $OR=1.24, 95\% CI: 1.01 \sim 1.51$ )。Saleh-Gargari 等<sup>[38]</sup>的回顾性研究与上述结果相一致 (7.7% vs. 2%,  $P=0.001$ )。Sirilert 等<sup>[29]</sup>的回顾性队列研究对 HBeAg 进行了亚组分析,结果发现在 1 472 名 HBsAg 阳性孕妇中,HBeAg 阳性孕妇的 GDM 患病率为 17.8%,显著高于 HBeAg 阴性孕妇的患病率 (9.2%,  $RR=1.434, 95\% CI: 0.999 \sim 2.057$ )。Tan 等<sup>[40]</sup>的回顾性队列研究显示,妊娠期间 HBsAg 阳性与孕妇 GDM 的发生风险较高有关,HBsAg 阳性孕妇 GDM 的患病率为 11.8%,高于 HBsAg 阴性孕妇的患病率 (8.2%,  $aOR=1.41, 95\% CI: 1.15 \sim 1.74$ )。

Reddick 等<sup>[32]</sup>的研究显示,在 814 名 HBsAg 阳性孕妇和 296 218 名 HBsAg 阴性孕妇中,HBsAg 阳性孕妇 GDM 患病率为 4.4%,高于 HBsAg 阴性孕妇 GDM 患病率 (2.5%),但差异无统计学意义 ( $P=0.16$ )。

2018 年的一项 Meta 分析纳入了 23 项队列研究,结果显示 HBsAg 阳性孕妇发生 GDM 的风险为 6.48%,高于 HBsAg 阴性孕妇发生 GDM 的风险 (3.41%,  $OR=1.35, 95\% CI: 1.17 \sim 1.56, aOR=1.47, 95\% CI: 1.22 \sim 1.76$ )<sup>[44]</sup>。乙型肝炎状态对 GDM 的影响机制可能是在妊娠中肿瘤坏死因子  $\alpha$  导致胰岛素抵抗<sup>[43]</sup>。

5. 妊娠期高血压 (pregnancy-induced hypertension syndrome, PIH): Wan 等<sup>[30]</sup>对 2008—2015 年中国武汉某医院孕产妇资料分析发现,在 3 225 名孕妇中,HBsAg 阳性孕妇患 PIH 的风险要高于 HBsAg 阴性孕妇 (3.2% vs. 1.3%,  $aOR=2.20, 95\% CI: 1.30 \sim 3.73$ )。Saleh-Gargari 等<sup>[38]</sup>的回顾性研究纳入 450 名 HBsAg 阳性孕妇和 450 名 HBsAg 阴性孕妇,结果显示 HBsAg 阳性孕妇 PIH 的患病率为 13%,高于 HBsAg 阴性孕妇的患病率 (2.89%,  $P<0.000 1$ )。但 Bajema 等<sup>[33]</sup>在美国的研究纳入了 26 801 名孕妇,结果未发现两者之间的关联,并且显示感染 HBV 的孕妇更可能是亚洲人或在国外出生,考虑该相关性可能与种族有关。

6. 其他:近年来,也有研究关注妊娠合并 HBV 感染与子痫和先兆子痫的关联。Ahmed 等<sup>[45]</sup>对苏丹妇女的研究显示,患有先兆子痫的孕妇 HBsAg 阳性率为 15%,高于无高血压、肾病或糖尿病等潜在疾病的孕妇 HBsAg 阳性率 (6.0%),多因素分析显示 HBsAg 阳性女性患有先兆子痫的风险高于 HBsAg 阴性女性 ( $OR=2.86, 95\% CI: 1.41 \sim 5.79, P=0.003$ )。

Tan 等<sup>[40]</sup>在中国四川省 22 374 名孕妇中进行的回顾性队列研究显示,相比于 HBsAg 阴性孕妇,HBsAg 阳性孕妇产后出血的风险较高 (8.3% vs. 5.5%,  $OR=1.44, 95\% CI: 1.13 \sim 1.83$ ),肝内胆汁淤积的风险也较高 (10.7% vs. 6.3%,  $OR=1.74, 95\% CI: 1.40 \sim 2.16$ )。Connell 等<sup>[39]</sup>的研究还发现感染 HBV 的孕妇贫血的可能性高于非感染者 (10.43% vs. 5.93%),差异有统计学意义 ( $P<0.000 1$ )。

### 三、妊娠合并 HBV 感染对围产儿的影响

妊娠合并 HBV 感染对围产儿影响的研究主要关注在低出生体重<sup>[29, 37]</sup>、巨大儿<sup>[30, 38, 46]</sup>、小于胎龄儿<sup>[33, 39]</sup>、胎儿窘迫<sup>[30, 39, 46-47]</sup>等方面。

## 参 考 文 献

1. 低出生体重: Sirilert等<sup>[29]</sup>的回顾性队列研究纳入23 803名孕妇,结果显示HBsAg阳性孕妇产出低出生体重儿的风险为15.8%,高于HBsAg阴性孕妇(14.2%),但是结果不显著( $P=0.080$ )。在HBsAg阳性孕妇中,HBsAg阳性孕妇产出低出生体重儿的风险高于HBeAg阴性孕妇(21.9% vs. 14.4%,  $RR=1.258$ , 95% $CI$ : 1.053 ~ 1.505)。Lao等<sup>[37]</sup>的研究显示,在13 683名孕妇中,HBsAg阳性孕妇娩出低出生体重儿的风险更高,但是结果不显著(5.6% vs. 4.5%,  $P=0.115$ ),故两者关系有待进一步研究。

2. 巨大儿: Wan等<sup>[30]</sup>在武汉市3 225名孕妇中开展的病例对照研究显示,HBsAg阳性孕妇娩出巨大儿的风险为5.8%,高于HBsAg阴性孕妇的风险3.9%( $aOR=1.68$ , 95% $CI$ : 1.19 ~ 2.37)。Saleh-Gargari等<sup>[38]</sup>的回顾性研究得到类似的结果,HBsAg阳性孕妇娩出巨大儿的风险高于HBsAg阴性孕妇(6.67% vs. 2.22%,  $P=0.02$ ),并且HBsAg阳性孕妇胎儿宫内死亡的风险也较高(5.56% vs. 0.44%,  $P=0.001$ )。Luo等<sup>[46]</sup>开展的一项Meta分析,纳入了4项研究,共1 815例研究对象,结果未发现巨大儿与母亲携带HBsAg之间存在关联( $OR=1.499$ , 95% $CI$ : 0.653 ~ 3.441)。

3. 小于胎龄儿: Bajema等<sup>[33]</sup>研究纳入了26 801名孕妇,结果显示HBsAg阳性孕妇娩出小于胎龄儿的风险更高( $aRR=1.28$ , 95% $CI$ : 1.16 ~ 1.42)。Connell等<sup>[39]</sup>在1 670 369名孕妇中的回顾性队列研究显示,相比于HBsAg阴性孕妇,HBsAg阳性孕妇娩出小于胎龄儿的风险更低(8.97% vs. 9.95%,  $OR=0.79$ , 95% $CI$ : 0.66 ~ 0.95),故两者关系有待进一步研究。

4. 胎儿窘迫: Wan等<sup>[30]</sup>研究发现,在3 225名孕妇中,HBsAg阳性孕妇娩出的胎儿患胎儿窘迫的风险更高(11.1% vs. 8.5%,  $aOR=1.40$ , 95% $CI$ : 1.09 ~ 1.78)。Connell等<sup>[39]</sup>在美国1 670 369名孕妇中的研究未发现两者的关联,HBsAg阳性孕妇娩出的胎儿患胎儿窘迫的风险为0.27%,而HBsAg阴性孕妇娩出的胎儿患胎儿窘迫的风险为0.41%,两者差异无统计学意义( $P=0.4$ )。Tse等<sup>[47]</sup>的研究也显示,在253名HBsAg阳性孕妇和235名HBsAg阴性孕妇中,HBsAg阳性孕妇和HBsAg阴性孕妇娩出胎儿患胎儿窘迫的风险分别为10.7%和7.9%,但差异无统计学意义( $P=0.284$ )。Luo等<sup>[46]</sup>一项Meta分析,汇总了12篇文献,纳入了5 014例研究对象,分析结果显示,胎儿窘迫与母亲携带HBsAg之间存在关联,HBsAg阳性孕妇分娩的新生儿发生胎儿窘迫的风险高于HBsAg阴性孕妇( $OR=1.80$ , 95% $CI$ : 1.27 ~ 2.56)。

## 四、小结

全球孕妇HBV感染的现患率存在明显地区差异。目前我国孕妇人群的HBV感染处于中流行状态<sup>[11-12]</sup>,但仍存在地区差异,并且高龄孕妇、经产妇和有乙型肝炎史的孕妇感染HBV的风险更大。妊娠合并HBV感染可能增加孕妇肝损伤、早产、流产和妊娠期糖尿病的风险,同时也会增加胎儿窘迫的风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

- [1] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10003): 1546-1555. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.
- [2] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors [J]. *J Hepatol*, 2008, 48 (2): 335-352. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011.
- [3] Abdi F, Novin MG, Afrakhteh M, et al. Hepatitis B and pregnancy: an update review article [J]. *World J Obstet Gynecol*, 2015, 4 (1): 1-8. DOI: 10.5317/wjog.v4.i1.1.
- [4] Harder KM, Cowan S, Eriksen MB, et al. Universal screening for hepatitis B among pregnant women led to 96% vaccination coverage among newborns of HBsAg positive mothers in Denmark [J]. *Vaccine*, 2011, 29 (50): 9303-9307. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.10.028.
- [5] Salleras L, Dominguez A, Bruguera M, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in pregnant women in Catalonia (Spain) [J]. *J Clin Virol*, 2009, 44 (4): 329-332. DOI: 10.1016/j.jcv.2009.01.002.
- [6] Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, et al. Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital (Limoges) during 15 years [J]. *Eur J Epidemiol*, 2004, 19 (10): 973-978. DOI: 10.1007/s10654-004-5755-9.
- [7] Kebede KM, Abateneh DD, Belay AS. Hepatitis B virus infection among pregnant women in Ethiopia: a systematic review and Meta-analysis of prevalence studies [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18 (1): 322. DOI: 10.1186/s12879-018-3234-2.
- [8] Musa BM, Bussell S, Borodo MM, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Nigeria, 2000-2013: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Niger J Clin Pract*, 2015, 18 (2): 163-172. DOI: 10.4103/1119-3077.151035.
- [9] Bigna JJ, Amougou MA, Asangbeh SL, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus infection in Cameroon: a systematic review and Meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (6): e015298. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015298.
- [10] Ofori-Asenso R, Agyeman AA. Hepatitis B in Ghana: a systematic review & Meta-analysis of prevalence studies (1995-2015) [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 130. DOI: 10.1186/s12879-016-1467-5.
- [11] 石果, 张顺祥. 我国孕妇乙肝表面抗原阳性率的Meta分析 [J]. *中国预防医学杂志*, 2013, 14 (1): 26-30. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2013.01.009.
- [12] Shi G, Zhang SX. Meta-analysis on the positive rate of hepatitis B surface antigen among pregnant women in China [J]. *Chin Prev Med*, 2013, 14 (1): 26-30. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2013.01.009.
- [13] Cui FQ, Woodring J, Chan P, et al. Considerations of antiviral treatment to interrupt mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China [J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47 (5): 1529-1537. DOI: 10.1093/ije/dyy077.
- [14] Wang YY, Zhou H, Zhang L, et al. Prevalence of chronic hepatitis B and status of HBV care among rural women who planned to conceive in China [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 12090. DOI: 10.1038/s41598-017-12005-2.
- [15] Chen TY, Wang J, Qiu HT, et al. Different interventional criteria for chronic hepatitis B pregnant women with HBeAg (+) or HBeAg (-): epidemiological data from Shaanxi, China [J]. *Medicine*, 2018, 97 (27): e11406. DOI: 10.1097/MD.00000000000011406.
- [16] Ding Y, Sheng QJ, Ma L, et al. Chronic HBV infection among pregnant women and their infants in Shenyang, China [J]. *Virol J*, 2013, 10: 17. DOI: 10.1186/1743-422X-10-17.
- [17] Huang Y, Li LL, Sun XH, et al. Screening of pregnant women for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and subsequent management, Qiandongnan prefecture, Guizhou, China, 2010 [J].

- Vaccine, 2013, 31 Suppl 9: J62–65. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.103.
- [17] 李飞凤, 袁国盛, 周元平, 等. 22 906 例孕妇乙型肝炎病毒感染状况的调查[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(8): 1335–1338. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.08.042.
- Li FF, Yuan GS, Zhou YP, et al. Analysis of clinical characteristics of 22 906 gravidas with hepatitis B virus infection [J]. *J Pract Med*, 2016, 32(8): 1335–1338. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.08.042.
- [18] 王景鸿, 刘义庆, 张培莉, 等. 山东省立医院 2011—2013 年门诊及住院患者乙型肝炎病毒感染状况分析[J]. 中华全科医学, 2015, 13(1): 6–8, 96.
- Wang JH, Liu YQ, Zhang PL, et al. Analysis of hepatitis B virus infection in patients of Shandong provincial hospital from 2011 to 2013 [J]. *Chin J Gen Pract*, 2015, 13(1): 6–8, 96.
- [19] Lin HH, Kao JH, Chang TC, et al. Secular trend of age-specific prevalence of hepatitis B surface and e antigenemia in pregnant women in Taiwan [J]. *J Med Virol*, 2003, 69(4): 466–470. DOI: 10.1002/jmv.10332.
- [20] 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. DOI: 10.2471/BLT.13.133413.
- [21] 王智强, 纪存委, 高爽, 等. 广东省妇幼保健院门诊孕妇 HBV 感染状况分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(11): 1491–1493. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2018.11.032.
- Wang ZQ, Ji CW, Gao S, et al. HBV infection status of pregnant women in outpatient department of Guangdong women and children hospital [J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2018, 29(11): 1491–1493. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2018.11.032.
- [22] 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. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01195.x.
- [23] Lao TT, Sahota DS. Pregnancy and maternal chronic hepatitis B infection — evidence of reproductive advantage? [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 77(6): e12667. DOI: 10.1111/aji.12667.
- [24] Chan OK, Lao TT, Suen SSH, et al. Correlation between maternal hepatitis B surface antigen carrier status with social, medical and family factors in an endemic area: have we overlooked something? [J]. *Infection*, 2011, 39(5): 419–426. DOI: 10.1007/s151010-011-0151-3.
- [25] Zhang Y, Fang WM, Fan LC, et al. Hepatitis B surface antigen prevalence among 12 393 rural women of childbearing age in Hainan province, China: a cross-sectional study [J]. *Virol J*, 2013, 10: 25. DOI: 10.1186/1743-422X-10-25.
- [26] Chang C, Aziz N, Poongkunran M, et al. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(10): 1410–1415. DOI: 10.1038/ajg.2016.296.
- [27] Kushner T, Shaw PA, Kalra A, et al. Incidence, determinants and outcomes of pregnancy-associated hepatitis B flares: a regional hospital-based cohort study [J]. *Liver Int*, 2018, 38(5): 813–820. DOI: 10.1111/liv.13594.
- [28] Liu J, Zhang SK, Liu M, et al. Maternal pre-pregnancy infection with hepatitis B virus and the risk of preterm birth: a population-based cohort study [J]. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(6): e624–632. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30142-0.
- [29] Sirilert S, Traisrisilp K, Sirivatanapa P, et al. Pregnancy outcomes among chronic carriers of hepatitis B virus [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014, 126(2): 106–110. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.02.019.
- [30] Wan ZH, Zhou AF, Zhu HP, et al. Maternal hepatitis B virus infection and pregnancy outcomes: a hospital-based case-control study in Wuhan, China [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(1): 73–78. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000842.
- [31] Ma XS, Sun DH, Li CS, et al. Chronic hepatitis B virus infection and preterm labor (birth) in pregnant women — an updated systematic review and Meta-analysis [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(1): 93–100. DOI: 10.1002/jmv.24927.
- [32] Reddick KLB, Jhaveri R, Gandhi M, et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis [J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7): e394–398. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01436.x.
- [33] Bajema KL, Karita HCS, Tenforde MW, et al. Maternal hepatitis B infection and pregnancy outcomes in the united states: a population-based cohort study [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(6): ofy134. DOI: 10.1093/ofid/ofy134.
- [34] Khalil AS, Hussein NR, Shamdeen MY. Impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes in Duhok city, Iraq [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2017, 7(11): 1010–1013. DOI: 10.1016/j.apjtb.2017.09.023.
- [35] 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. DOI: 10.1186/s12884-016-0884-1.
- [36] Ye F, Liu Y, Jin Y, et al. The effect of hepatitis B virus infected embryos on pregnancy outcome [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 172: 10–14. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.002.
- [37] Lao TT, Chan BCP, Leung WC, et al. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus [J]. *J Hepatol*, 2007, 47(1): 46–50. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.014.
- [38] Saleh-Gargari S, Hantoushzadeh S, Zendehelel N, et al. The association of maternal HBsAg carrier status and perinatal outcome [J]. *Hepat Mon*, 2009, 9(3): 180–184.
- [39] Connell LE, Salihi HM, Salemi JL, et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes [J]. *Liver Int*, 2011, 31(8): 1163–1170. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x.
- [40] Tan J, Liu X, Mao X, et al. HBsAg positivity during pregnancy and adverse maternal outcomes: a retrospective cohort analysis [J]. *J Viral Hepat*, 2016, 23(10): 812–819. DOI: 10.1111/jvh.12545.
- [41] ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, et al. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery [J]. *J Viral Hepat*, 2008, 15(1): 37–41. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00894.x.
- [42] 刘彦轩, 贾安奎. 流产孕妇 HBV-DNA 含量与染色体着丝粒点变异研究 [J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(19): 2738–2740.
- Liu YX, Jia AK. Study on HBV-DNA content and variation of centromere of chromosome in spontaneous abortion women [J]. *Matern Child Health Care China*, 2010, 25(19): 2738–2740.
- [43] Winkler G, Cseh K, Baranyi E, et al. Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 56(2): 93–99. DOI: 10.1016/S0168-8227(01)00355-2.
- [44] Tan J, Mao XY, Zhang GT, et al. Hepatitis B surface antigen positivity during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(11): 1372–1383. DOI: 10.1111/jvh.12964.
- [45] Ahmed MA, Sharif ME, Rayis DA, et al. Hepatitis B infection and preeclampsia among pregnant Sudanese women [J]. *Virol J*, 2018, 15(1): 20. DOI: 10.1186/s12985-018-0927-5.
- [46] Luo LL, Wu JL, 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): 1308–1317. DOI: 10.3109/14767058.2014.953475.
- [47] Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study [J]. *J Hepatol*, 2005, 43(5): 771–775. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.05.023.
- [48] Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in southwest Wales [J]. *Gut*, 2002, 51(6): 876–880. DOI: 10.1136/gut.51.6.876.
- [49] Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy [J]. *Lancet*, 2010, 375(9714): 594–605. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61495-1.

(收稿日期: 2019-03-12)

(本文编辑: 王岚)