

· 临床论著 ·

慢性乙型肝炎病毒感染对妊娠期糖尿病的影响

王晓娟 姜秀娟 易为 谢尧 刘敏 万钢

【摘要】目的 探讨不同乙型肝炎病毒(HBV)感染状态对妊娠期糖尿病(GDM)发生率及妊娠结局的影响。**方法** 利用医院电子病历系统回顾性收集首都医科大学附属北京地坛医院分娩的HBV感染孕妇和非HBV感染孕妇,根据HBV感染状态分为慢性HBV携带组(A组),非活动性HBsAg携带组(B组),慢性乙型肝炎组(C组)和非HBV感染组(U组),比较各组孕妇GDM的发生率,以及各组中GDM孕妇的妊娠结局。**结果** 共收集到符合条件孕妇4 217例,其中A组1 726例,B组1 134例,C组546例,U组811例。各组孕妇年龄、肝功能和GDM发病率差异均具有统计学意义(P 分别为0.000、0.000和0.002),各组GDM发病率分别为29.9%(517/1 726)、35.4%(401/1 134)、37.6%(205/546)和32.8%(266/811)。经Logistic回归分析,年龄、肝功能状态是GDM发病的高风险因素($P < 0.0001$ 和 0.0182),不同HBV感染状态并不增加GDM的发生率(P 均 > 0.05)。对GDM孕妇及新生儿,HBV感染状态不增加剖宫产、产后出血、羊水过多、羊水过少、羊水III度粪染及早产率(P 均 > 0.05),对新生儿出生体重、身长、分娩孕周及畸形率均无影响(P 均 > 0.05),但合并慢性乙型肝炎者新生儿窒息发生率高(2.4%, $P = 0.016$)。**结论** 年龄、肝功能状态是GDM发生的高风险因素。HBV感染状态不增加GDM的发病率,不影响GDM孕妇的妊娠结局,但GDM合并慢性乙型肝炎者应注意新生儿窒息的发生。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;妊娠糖尿病;妊娠

Effect of chronic hepatitis B virus infection to gestational diabetes mellitus WANG Xiaojuan*, JIANG Xiujuan, YI Wei, XIE Yao, LIU Min, WAN Gang. *Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: YI Wei, Email: yiwei1215@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of different status of hepatitis B virus (HBV) infection on the incidence and pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Pregnant women with or without HBV infection who delivered in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were collected, retrospectively, through the hospital information system (HIS). They were divided into four groups: chronic HBV carriers (group A), inactive HBsAg carriers (group B), chronic hepatitis B (group C) and patients without HBV infection (group U). The incidence and pregnancy outcome of GDM were compared in the groups, respectively. **Results** Total of 4 217 pregnant women met the requirements were collected, which 1 726 cases in group A, 1 134 cases in group B, 546 cases in group C and 811 cases in group U. The incidence of GDM in the four groups were 29.9% (517/1 726), 35.4% (401/1 134), 37.6% (205/546) and 32.8% (266/811), respectively. The difference of GDM incidence, liver function and age were significantly different in the four groups ($P = 0.000$, 0.000 and 0.002 , respectively). Through the analysis of Logistic regression, age and liver function were risk factors for GDM ($P < 0.0001$, $P = 0.0182$), and the status of HBV infection is not a risk factor ($P > 0.05$). To the pregnant women with GDM, the different status of HBV infection didn't increase the rate of cesarean section, postpartum hemorrhage, polyhydramnios, oligohydramnios, meconium staining of the amniotic fluid III degrees and premature delivery (P all > 0.05). To the infants, it had no effects on the length, weight, Apgar at one minute and the rate of congenital abnormality (P all > 0.05). But the rate of neonate asphyxia were higher in infants whose mother had both GDM and chronic hepatitis B (2.4%, $P = 0.016$). **Conclusions** Age and liver function are high risk factors for GDM. The incidence of GDM and pregnancy outcome do not changed by different status of HBV infection.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.04.007

基金项目:北京市科委基金(No. D121100003912001); 十一五重大专项(No. 2008ZX10002-001)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院妇产科(王晓娟、姜秀娟、易为、刘敏),肝病中心(谢尧),病案科(万钢)

通讯作者:易为, Email: yiwei1215@163.com

Neonate asphyxia should be pay attention to infants whose mother with both GDM and chronic hepatitis B.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Gestational diabetes mellitus; Pregnancy

慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染呈世界性流行。全球约 20 亿人曾感染过 HBV, 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者^[1-2], 女性约占 41.6% ~ 47.6%, 5% 的妊娠女性为慢性 HBV 感染者^[3]。有研究显示, HBV 感染可导致妊娠并发症发生率增高^[4]。

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 指妊娠期首次发现或发生的糖代谢异常, 可导致妊娠期高血压、羊水过多、早产、剖宫产、感染、巨大儿、胎儿畸形、新生儿呼吸窘迫综合征等发生, 远期的并发症和后遗症包括 2 型糖尿病、子代肥胖的几率增加等。

肝脏是物质代谢的重要器官, HBV 感染可能会影响肝脏功能从而导致 GDM 的发生。少数研究显示, 无症状 HBV 感染不会增加 GDM 的发生和影响妊娠结局^[5-6], 还有研究显示, 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染会增加 GDM 的发生而 HBV 感染不增加^[7]。但不同的 HBV 感染状态是否影响 GDM 的发生, 是否导致 GDM 孕妇不同的妊娠结局目前尚不明确。本研究回顾性收集近两年本院分娩的 HBV 感染孕妇及非 HBV 感染孕妇, 探讨不同 HBV 感染状态对 GDM 的发生率和妊娠结局的影响。

资料与方法

一、病例收集

通过医院信息系统 (hospital information system, HIS), 回顾性收集 2012 年 1 月至 2013 年 11 月在首都医科大学附属北京地坛医院分娩的

HBV 感染孕妇, 根据孕妇 HBV DNA 状态以及肝功能是否正常, 将这些病例分为慢性 HBV 携带组 (A 组)、非活动 HBsAg 携带组 (B 组) 以及慢性乙型肝炎组 (C 组)。同时收集非 HBV 感染孕妇为对照组 (U 组)。

病例入组标准: ① HBV 感染孕妇其 HBsAg 持续阳性大于 6 个月; ②所有孕妇均不合并甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎、巨细胞病毒、EB 病毒、梅毒和艾滋等其他病原学感染; ③所有孕妇均为单胎妊娠; ④非肝硬化孕妇。

二、诊断标准

1. GDM 诊断标准: 妊娠 24 ~ 28 周采用 75 g 口服糖耐量实验, 空腹血糖 < 5.1 mmol/L, 服糖后 1 h 血糖 < 10.0 mmol/L, 服糖后 2 h 血糖 < 8.5 mmol/L 为正常, 其中任何 1 点达到或超过界值即诊断为 GDM。

2. 非活动 HBsAg 携带: 血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性或阴性, HBV DNA 低于检测下限, 既往肝功能指标检测均在正常范围。

3. 慢性 HBV 携带: 血清 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 阳性, 既往肝功能指标检测在正常范围。

4. 慢性乙型肝炎: 血清 HBsAg 阳性, 既往 ALT 持续或反复升高, 或肝组织学检查有肝炎病变。

三、观察指标

比较不同 HBV 感染状态的各组孕妇 GDM 的发生率。比较 GDM 孕妇中, 不同 HBV 感染状态对妊娠并发症发生率的影响, 对新生儿分娩孕周、身长、体重、Apgar 评分以及新生儿畸形率的影响。

四、统计学处理

所有统计学分析经 SPSS 17.5 软件完成。计数资料以百分比表示, 采用卡方检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析; 危险因素分析采

表 1 各组孕妇的基线情况比较

分组	例数	年龄	孕周	糖尿病 [例 (%)]	ALT
		(岁, $\bar{x} \pm s$)	(d, $\bar{x} \pm s$)		(U/L, $\bar{x} \pm s$)
A 组	1 726	28.05 ± 4.20	276.01 ± 9.18	517 (30.0)	16.07 ± 14.36
B 组	1 134	29.38 ± 4.07	276.13 ± 7.54	401 (35.4)	14.28 ± 14.59
C 组	546	29.00 ± 3.86	275.66 ± 6.86	205 (37.6)	26.93 ± 30.49
U 组	811	28.22 ± 4.50	275.67 ± 8.27	266 (32.8)	17.08 ± 24.32
统计量		$t = 26.879$	$t = 0.723$	$\chi^2 = 15.491$	$t = 56.362$
P		0.000	0.538	0.002	0.000

表 2 GDM 发病风险因素的 Logistic 回归分析

变量	OR	95%CI	P
A 组 vs U 组	1.064	0.740 ~ 1.064	0.1966
B 组 vs U 组	1.250	0.849 ~ 1.250	0.7646
C 组 vs U 组	1.471	0.929 ~ 1.471	0.1831
ALT	1.004	1.001 ~ 1.007	0.0182
年龄	1.081	1.064 ~ 1.098	< 0.0001

用 Logistic 回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、HBV 感染对 GDM 发生率的影响

从本院信息系统共收集符合条件且资料完整的孕妇共 4 217 例, 其中 A 组 1 726 例, B 组 1 134 例, C 组 546 例, U 组 811 例, 各组孕妇基线情况见表 1。各组孕妇年龄、GDM 发生率和肝功能指标差异均具有统计学意义。

各组孕妇年龄、肝功能以及糖尿病的发生率比较, 差异均具有统计学意义。为进一步探讨 GDM 发病的风险因素, 本研究对分组、肝功能及年龄 3 种因素进行了 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、肝功能是 GDM 发病的高风险因素 ($P < 0.0001$ 和 0.0182)。HBV 感染状态不是 GDM 发病的风险因素见表 2。

二、HBV 感染对 GDM 孕妇妊娠结局的影响

本研究共诊断 GDM 孕妇 1 389 例, 其中 A 组 517 例, B 组 401 例, C 组 205 例, U 组 266 例, 各组 GDM 孕妇妊娠结局见表 3。在各组 GDM 孕妇中, 除孕妇的年龄具有统计学差异, 孕妇分娩孕周、剖宫产率以及各种妊娠并发症的发生差异均无统计学意义。各组新生儿出生时身长、体重、新生儿畸形率及性别比差异均无统计学意义。各组新生儿出生 1 min Apgar 评分有显著差异 ($P = 0.022$), GDM 合并慢性乙型肝炎孕妇新生儿出生 1 min Apgar 评分偏低, 新生儿窒息发生率偏高 (2.44% , $P = 0.016$)。

讨 论

肝脏是葡萄糖代谢的主要器官, 对于机体内糖

的贮存、分解和血糖调节等方面起着关键作用, 而肝脏功能受损往往影响正常的糖代谢, 甚至可出现糖耐量减退或糖尿病。有研究显示, 慢性肝病患者糖尿病发生率显著高于普通人群^[8]。在各型肝炎病毒感染中, 乙型、丙型和丁型肝炎均可引起不同程度的慢性肝功能损害。而乙型肝炎为最常见的肝炎病毒感染类型。较多研究认为丙型肝炎病毒感染与糖尿病的发生关系密切^[10-11]。而乙型肝炎病毒感染与糖尿病的相关性尚不明确^[12-13]。

有研究显示, 无症状 HBV 感染不会增加 GDM 的发生及妊娠结局^[6], 还有研究显示 HCV 感染会增加 GDM 的发生而 HBV 感染不增加^[7]。但这尚少的研究均未将 HBV 感染状态与 GDM 的发生联系起来。在本研究中, 慢性 HBV 携带组、非活动 HBsAg 携带组以及慢性乙型肝炎组 GDM 的发生率逐渐增高, 分别为 29.9%、35.4% 和 37.6%; 非 HBV 感染孕妇 GDM 的发生率为 32.8%, 各组孕妇 GDM 的发生率具有统计学意义。但是否提示 HBV 感染可能增加 GDM 的发生率呢? 本研究进一步分析发现, 各组患者的年龄及肝功能差异亦存在统计学意义, GDM 发病率较低的慢性 HBV 携带组以及非 HBV 感染组孕妇的年龄亦偏低, 转氨酶水平偏低, 为了除外年龄和肝功能因素的影响, 本研究对 HBV 感染状态、肝功能和年龄等因素进行 Logistic 回归分析, 发现肝功能和年龄是 GDM 发生的高风险因素 (P 分别为 0.0182 和 < 0.0001), 而 HBV 感染状态不是 GDM 发生的风险因素。本研究表明, 孕期肝功能异常和孕妇年龄偏大会增加 GDM 的发生率, 而与 HBV 感染状态无关。值得注意的是, 糖尿病发生的风险因素较多, 如体重指数和糖尿病家族史等, 由于资料的有限性本研究未能比较, 今后研究应考虑上述因素。

在各组 GDM 孕妇中, 剖宫产率, 羊水Ⅲ度粪

表 3 各组 GDM 孕妇妊娠结局的比较

变量	A 组 (517 例)	B 组 (401 例)	C 组 (205 例)	U 组 (266 例)	统计量	P
母亲						
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	28.88 ± 4.08	30.10 ± 4.00	29.91 ± 3.65	29.52 ± 4.08	$t = 7.742$	0.000
孕周 (d, $\bar{x} \pm s$)	275.14 ± 6.85	275.15 ± 7.17	275.03 ± 6.23	274.31 ± 7.47	$t = 0.999$	0.392
剖宫产 [例 (%)]	267 (51.6)	214 (53.4)	118 (57.6)	150 (56.4)	$\chi^2 = 2.875$	0.411
羊水Ⅲ [例 (%)]	43 (8.3)	30 (7.5)	17 (8.3)	16 (6.0)	$\chi^2 = 1.471$	0.689
羊水过多 [例 (%)]	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	$\chi^2 = 4.306$	0.230
羊水过少 [例 (%)]	7 (1.4)	18 (4.5)	7 (3.4)	12 (4.5)	$\chi^2 = 9.432$	0.024
早产 [例 (%)]	3 (0.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	$\chi^2 = 3.862$	0.277
产后出血 [例 (%)]	37 (7.2)	29 (7.2)	8 (3.9)	15 (5.6)	$\chi^2 = 3.345$	0.341
新生儿						
男婴 [例 (%)]	267 (51.6)	206 (51.4)	97 (47.3)	132 (49.6)	$\chi^2 = 1.304$	0.728
身长 (cm, $\bar{x} \pm s$)	50.20 ± 0.94	50.22 ± 1.10	50.13 ± 0.66	50.25 ± 0.96	$t = 0.660$	0.577
体重 (g, $\bar{x} \pm s$)	3405 ± 404.45	3425 ± 441.44	3410 ± 350.28	3428 ± 445.82	$t = 0.274$	0.844
1 min Apgar 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	9.96 ± 0.36	9.96 ± 0.31	9.87 ± 0.59	9.96 ± 0.30	$t = 3.220$	0.022
窒息 [例 (%)]	3 (0.58)	1 (0.25)	5 (2.44)	1 (0.38)	$\chi^2 = 10.300$	0.016
畸形 [例 (%)]	10 (1.9)	6 (1.5)	6 (2.9)	3 (1.1)	$\chi^2 = 2.415$	0.491

染、羊水过多、羊水过少、早产、产后出血的发生率差异无统计学意义,新生儿出生体重、身长以及新生儿畸形的发生率差异亦无统计学意义,但新生儿1 min Apgar 评分各组比较差异具有统计学意义,其中慢性乙型肝炎组新生儿评分最低,表明在GDM孕妇中,HBV感染状态不影响妊娠结局,但在GDM合并慢性乙型肝炎孕妇所生新生儿应注意新生儿窒息的发生,产程中应注意加强胎心监护。

参考文献

- 1 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences[J]. *N Engl J Med*,2004,350(11):1118-1129.
- 2 World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. 2000. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/in.html>.
- 3 Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age[J]. *Hepatol Int*,2009,3(Suppl 1):S24-S31.
- 4 Saleh-Gargari S, Hantoushzadeh S, Zendehelel N, et al. The association of maternal HBsAg carrier status and perinatal outcome[J]. *Hepatitis Monthly*,2009,9(3):180-184.
- 5 谢钻玲,周丽,顾菁. 乙型肝炎病毒感染对妊娠期糖尿病产妇妊娠结局的影响[J]. *新医学*,2012,43(7):76-78.
- 6 Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis[J]. *J Viral Hepat*,2011,18(7):e394-e398.
- 7 Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, et al. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease[J]. *J Clin Biochem Nutr*,2007,40(2):116-122.
- 8 Rouabhia S, Malek R, Bounecer H, et al. Prevalence of type 2 diabetes in Algerian patients with hepatitis C virus infection[J]. *World J Gastroenterol*,2010,16(27):3427-3431.
- 9 Chang KC, Tsai PS, Hsu MC, et al. Chronic hepatitis C increased the mortality rates of patients with hepatocellular carcinoma and diabetes mellitus in a triple hepatitis virus endemic community[J]. *J Gastroenterol*,2010,45(6):636-645.
- 10 Spradling PR, Simons B, Narayanan M, et al. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of persons with chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Viral Hepat*,2013,20(7):510-513.
- 11 Iroezindu MO, Isiguzo GC, Young EE. Prevalence and predictors of impaired fasting glucose among Nigerian patients with hepatitis B virus infection[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2012,98(2):338-345.

(收稿日期: 2014-03-03)
(本文编辑: 孙荣华)

王晓娟, 姜秀娟, 易为, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染对妊娠期糖尿病的影响[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2014, 8(4): 481-484.

中华医学会