

非活动性 HBsAg 携带孕妇慢乙肝急性发作合并 ICP 一例报告

韩艾馨 陈友鹏

【摘要】 非活动性 HBsAg 携带孕妇慢性乙型肝炎(慢乙肝)急性发作合并妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)较为少见。该文报道了 1 例 HBeAg 阴性的非活动性 HBsAg 携带孕妇,在孕 30⁺⁶周起出现乏力、食欲减退、恶心,查 HBV DNA 水平升高,随后出现 ALT 异常,伴皮肤瘙痒,予替诺福韦抗病毒治疗,服药后乏力、食欲减退较前改善,仍有皮肤瘙痒。患者血清 HBV DNA、ALT 在孕 37 周达到高峰,且总胆红素明显升高,诊断为慢乙肝急性发作合并 ICP,于孕 38 周行剖宫产终止妊娠,分娩一正常女婴,产后患者瘙痒症状迅速消失,恶心、乏力缓解,食欲、肝功能好转,继续应用替诺福韦抗病毒治疗,随访示其 HBV DNA 低于检测限,肝功能恢复正常。该例诊治经过提示,对非活动性 HBsAg 携带孕妇应密切监测,警惕其慢乙肝急性发作,如发现合并 ICP,应适时终止妊娠,有利于母婴妊娠结局。

【关键词】 妊娠;慢性乙型肝炎;妊娠期肝内胆汁淤积症;替诺福韦

Inactive HBsAg positive pregnant woman presented with acute exacerbation of chronic hepatitis B complicated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case report Han Aixin, Chen Youpeng. *Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Ji'nan University, Guangzhou 510630, China*
Corresponding author, Chen Youpeng, E-mail: youpeng.chen@163.com

【Abstract】 Inactive HBsAg positive pregnant woman with acute exacerbation of chronic hepatitis B complicated with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) are rarely encountered in clinical practice. In this study, one inactive HBsAg positive and hepatitis B e-antigen (HBeAg) negative pregnant woman was reported. She developed fatigue, loss of appetite and nausea at a gestational age of 30⁺⁶ weeks. Hepatitis B virus (HBV) DNA level was increased and abnormal alanine aminotransferase (ALT) level was detected. She presented skin pruritus. After the administration of tenofovir disoproxil fumarate, the symptoms of fatigue and loss of appetite were alleviated, whereas the skin pruritus still existed. The HBV DNA and ALT levels peaked at the gestational age of 37 weeks and the total bilirubin level was significantly increased. The patient was diagnosed with acute exacerbation of chronic hepatitis B complicated with ICP and then delivered a girl by cesarean section. After delivery, the skin pruritus was rapidly disappeared, nausea, fatigue, loss of appetite and liver function were improved. She continued tenofovir disoproxil fumarate therapy. During follow-up, the HBV DNA level was lower than the detection limit and the liver functions were normal. The diagnosis and treatment of this case showed that intimate monitoring should be performed for inactive HBsAg positive pregnant woman to prevent the acute onset of chronic hepatitis B. Pregnancy termination should be immediately done after the diagnosis of ICP to enhance the maternal and fetal prognosis.

【Key words】 Pregnancy; Chronic hepatitis B; Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Tenofovir

慢性乙型肝炎(慢乙肝)急性发作指排除其他肝损伤因素后 ALT 升高至正常值上限 10 倍以上^[1]。孕期出现慢乙肝的急性发作合并妊娠期肝

内胆汁淤积症(ICP),将影响母婴的妊娠结局。本文报告 1 例非活动性 HBsAg 携带孕妇,在再次妊娠时于晚期出现肝炎急性发作,同时合并 ICP,经

及时实施恰当治疗获得良好的预后。为提高临床医师对非活动性 HBsAg 携带孕妇肝炎活动的警惕及加深对此病的认识, 现报告如下。

病例资料

一、病史及体格检查

患者女, 34 岁。因 HBsAg 阳性 17 年, 停经 37⁺₆ 周, 乏力、食欲减退 2 个月, 皮肤瘙痒 1 周于 2017 年 2 月 1 日收入院。患者孕₂ 产₁, 2009 年孕第 1 胎时发现 HBsAg、抗-HBe、抗-HBc 阳性, 无不适, 肝功能正常, 于孕 38 周因血糖控制不佳、餐后 2 h 血糖波动在 11 ~ 13 mmol/L, 行剖腹产分娩一单胎男婴, 产后血糖正常。所产男孩现年 7 岁, 健康, 抗-HBs 阳性, 滴度 1 083 mIU/ml。2016 年 12 月患者在孕第 2 胎第 30 周时开始出现乏力、食欲减退、恶心, 无皮肤瘙痒及黄疸、无腹泻呕吐、无肝区不适、无关节疼痛, 无其他指标异常。孕 30⁺₆ 周门诊查 HBV DNA 升高, 为 2.02 × 10⁴ IU/ml。孕 32⁺₄ 周 HBV DNA 持续上升, 为 4.23 × 10⁵ IU/ml, 孕 36 周时查 ALT 180.2 U/L、AST 111.8 U/L、总胆红素 7.8 μmol/L, HBV DNA 9.53 × 10⁶ IU/ml, 同时出现双侧手掌、双侧脚掌皮肤瘙痒, 孕 36⁺₄ 周开始服用替诺福韦(韦瑞德) 300 mg/d, 服药后乏力、食欲减退较前改善, 仍有

双侧手掌、脚掌皮肤瘙痒, 无头痛、恶心、呕吐等不良反应。确诊妊娠至入院前总胆红素、直接胆红素、谷氨酰转肽酶(GGT)、常规产检、B 超均未见异常。

入院体格检查: 体温 36.9℃, 脉搏 89 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 120/83 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。皮肤、巩膜无黄染, 无贫血貌, 无皮下出血点, 无肝掌、蜘蛛痣。心、肺未见明显异常。腹平软, 肝、脾肋下未扪及, 肝区无叩击痛。专科检查: 宫高 33 cm, 腹围 130 cm, 胎心率 156 次/分。

二、实验室及影像学检查

血常规: 血红蛋白 83 g/L, 白细胞 8.6 × 10⁹/L, 红细胞 4.5 × 10¹²/L, 血小板 238.9 × 10⁹/L。ALT 932 U/L, AST 521 U/L, 总胆红素 70.9 μmol/L。HBsAg、抗-HBe、抗-HBc 阳性, HBeAg、抗-HBs 阴性。

B 超示: 胎方位左枕前, 双顶径 93 mm, 头围 329 mm, 腹围 359 mm, 股骨长 72 mm, 胎盘位于前壁, 成熟度 II 度, 少许钙化, 羊水深度 46 mm, 羊水清晰。2017 年 3 月 17 日肝胆脾胰彩色多普勒超声(彩超)示肝大小正常, 肝右后叶囊肿, 肝右后叶钙化灶; 胆囊息肉, 约 3 mm × 3 mm; 脾、胰未见异常, 见图 1。

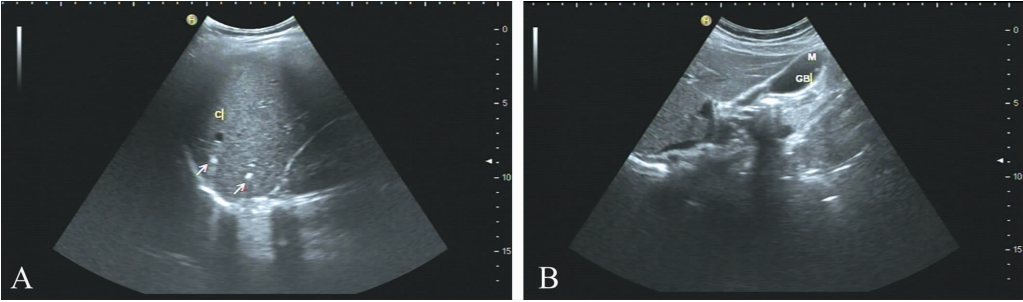


图 1 一例非活动性 HBsAg 携带慢乙肝急性发作合并 ICP 孕妇的胆脾胰彩超结果

三、治疗及转归

诊断: 慢乙肝(HBeAg 阴性)急性发作, ICP, 肝囊肿, 胆囊息肉, 孕₂ 产₂, 单活胎, 瘢痕子宫。入院第 2 日孕 38 周时, 行剖宫产分娩一正常女婴, 女婴出生体质量 3 100 g、身长 44.9 cm, 接受常规乙肝被动-主动免疫接种。产后瘙痒症状迅速消失, 恶心、乏力缓解, 食欲、肝功能好转, 第 6 日出院。

随访情况: 2017 年 3 月 13 日(即产后 40 d): ALT 52.2 U/L, AST 33.5 U/L, HBV DNA 3.88 × 10² IU/ml, HBsAg 2 743 U/ml。2017 年 4 月 25 日(即产后 83 d)起至今, ALT、AST 等均在正常范围

内。2017 年 5 月 31 日(即产后 119 d)起检测其 HBV DNA 水平均低于检测限。2018 年 1 月 4 日最后一次随访, 即使用替诺福韦第 49 周时, 其血清 ALT、AST、总胆红素、总胆汁酸、血钙、血磷、血清肌酐等指标均正常, HBsAg 2 478 U/ml, HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性。女婴于产后第 10 月大时, 其抗-HBs 水平 108 mIU/ml。

讨 论

现有资料表明, 孕妇 HBsAg 携带率为 0.6% ~ 5.8%^[2]。我国约有 1.2 亿人口的 HBsAg 呈阳性,

其中超过 50% 病例通过母婴垂直传播感染^[3]。携带 HBV 将增加早产、妊娠期糖尿病、产前出血等发生风险,还可能增加胎儿先天性畸形的发生风险^[4-6]。

妊娠期由于细胞免疫抑制,大多数 HBsAg 携带者不会出现肝炎活动,即使出现肝功能异常,也是轻度升高,可自行恢复正常^[7]。然而,少部分 HBsAg 携带者可在妊娠晚期或产后发生重症肝炎,甚至肝衰竭,因而需要对该类孕妇进行严密监测^[8]。

本例孕妇为 HBeAg 阴性的 HBsAg 携带者,此前孕第 1 胎时曾出现妊娠期糖耐量异常,但 HBV 未被激活,肝功能一直正常。本次妊娠时在孕中晚期出现 HBV DNA 水平升高,随后出现 ALT 异常,并同时在妊娠第 37 周达到高峰,确诊为慢乙肝急性发作,但是导致其肝炎活动的原因尚不清楚。ICP 是妊娠中、晚期特有的并发症,本例在妊娠晚期时出现 ICP,可能为慢乙肝急性发作,肝功能受损,胆汁排泄障碍,导致胆汁淤积。有报道示,孕妇发生 HBV 感染且合并 ICP,胎儿早产或窘迫、新生儿窒息和出生缺陷等发生几率将大大增加^[1,9]。另外,母婴 HBV 垂直传播的影响因素有病毒与孕妇自身因素等,妊娠晚期使用抗病毒治疗可降低母婴 HBV 垂直感染^[10-13]。替诺福韦是强效的抗 HIV 和 HBV 药物,目前认为是抗 HBV 治疗的首选药物,也是妊娠安全性 B 级药物^[1]。本例孕妇应用替诺福韦进行抗病毒治疗,虽然服药后乏力、食欲减退较前改善,但 HBV DNA、肝酶及总胆汁酸水平仍在短期内急速上升,提示出现严重肝损伤,可能与妊娠晚期肝脏负担增加,肝炎病情加重有关,因此予剖宫产终止妊娠。产后患者总胆汁酸即恢复正常,继续予替诺福韦治疗后出现快速病毒学应答,于治疗 18 周时血清 HBV DNA 低于检测限,肝功能随之恢复正常,其娩出女婴于出生后第 10 个月时测血清抗-HBs 滴度 107.9 U/ml,提示母婴 HBV 垂直传播阻断成功。替诺福韦主要通过肾代谢,有潜在的肾毒性,本例患者经检测血清肝酶等指标均在正常范围内。

综上所述,对于非活动性 HBsAg 携带者,即使其既往妊娠未出现慢乙肝急性发作等并发症,但妊娠期仍然需要密切检测肝功能、HBV DNA 等指标,警惕其肝炎病情进展,如同时合并 ICP,应适时终止妊娠,避免出现母婴不良结局。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版). 中华传染病杂志, 2015, 33 (11): 641-662.
- [2] Euler GL, Wooten KG, Baughman AL, Williams WW. Hepatitis B surface antigen prevalence among pregnant women in urban areas: implications for testing, reporting, and preventing perinatal transmission. *Pediatrics*, 2003, 111 (5 Pt 2): 1192-1197.
- [3] 曾映夫,林潮双. 妊娠期抗病毒治疗阻断 HBV 母婴传播的研究进展. 新医学, 2015, 46 (10): 653-656.
- [4] 卢永平,陈友鹏,肖小敏,梁旭竞,李健,黄思敏,陈新,HOCHER Berthold. 孕妇 HBsAg 携带状态对早产发生的影响. 南方医科大学学报, 2012, 32 (9): 1369-1372.
- [5] Liu J, Zhang S, Liu M, Wang Q, Shen H, Zhang Y. Maternal pre-pregnancy infection with hepatitis B virus and the risk of pre-term birth: a population-based cohort study. *Lancet Glob Health*, 2017, 5 (6): e624-e632.
- [6] Tan J, Huang S, He G, Tang L, Ren Y, Zheng J, Liu X, Sun X. Maternal hepatitis B surface antigen carrier status and its impact on neonatal outcomes: a cohort study of 21 947 singleton newborns in China. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30 (18): 2219-2224.
- [7] Giles M, Visvanathan K, Lewin S, Bowden S, Locarnini S, Spelman T, Sasadeusz J. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut*, 2015, 64 (11): 1810-1815.
- [8] Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau D, Nguyen MH. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111 (10): 1410-1415.
- [9] 热依汗古丽·买买提,刘海燕,韩文晖,罗业飞,胡安群,汪艳,王海丽,熊海燕,郑英杰. 妊娠期肝内胆汁淤积症对早产发生率的影响. 中华流行病学杂志, 2017, 38 (10): 1415-1418.
- [10] Hu Y, Ding YL, Yu L. The impact of intrahepatic cholestasis of pregnancy with hepatitis B virus infection on perinatal outcomes. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10: 381-385.
- [11] 何京,陈友鹏. 母婴乙型肝炎垂直传播影响因素与孕期抗病毒治疗进展. 中华传染病杂志, 2017, 35 (5): 311-314.
- [12] 卢永平,陈友鹏,梁旭竞. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染的研究进展. 中华传染病杂志, 2013, 31(4): 254-256.
- [13] Lu YP, Liang XJ, Xiao XM, Huang SM, Liu ZW, Li J, Hoche B, Chen YP. Telbivudine during the second and third trimester of pregnancy interrupts HBV intrauterine transmission: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lab*, 2014, 60 (4): 571-586.
- [14] 黄柳,范祎,季冰,叶明. 不同分娩方式与乙型肝炎病毒母婴垂直传播关系的研究: 附 290 例分析. 新医学, 2012, 43 (4): 247-249.

(收稿日期: 2018-04-02)

(本文编辑: 林燕薇)