

- [9] NISHIO H, EBATA T, YOKOYAMA Y, et al. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection[J]. Ann Surg, 2011,253(5):953-960.
- [10] ALOIA TA, JÁRUFÉ N, JAVLE M, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement[J]. HPB (Oxford), 2015,17(8):681-690.
- [11] NASU Y, HIRANO S, TSUCHIKAWA T, et al. Aggressive surgery for locally advanced gallbladder cancer with obstructive jaundice: result of a prospective study[J]. Dig Surg, 2016,33(3):213-219.
- [12] 朱茂群,顾元龙,张硕,等. 意外胆囊癌的诊治及术后生存影响因素分析[J/CD]. 中华肝胆外科杂志,2021,10(2):165-169. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2021.02.010.
- [13] CHEN C, GENG Z, SHEN H, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in advanced gallbladder cancer: focus on the advanced T stage[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166361. DOI: 10.1371/journal.pone.0166361.
- [14] 李斌斌,孙鼎,何霞,等. 158例原发性胆囊癌根治性手术临床疗效及预后因素分析[J]. 肝胆胰外科杂志,2021,33(3):135-140.
- [15] GROOT KOERKAMP B, FONG Y. Outcomes in biliary malignancy[J]. J Surg Oncol, 2014,110(5):585-591.
- [16] KUIPERS H, DE SAVORNIN LOHMAN EAJ, VAN DOOREN M, et al. Extended resections for advanced gallbladder cancer: results from a nationwide cohort study[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(2):835-843.
- [17] ZHOU Y, ZHANG Z, WU L, et al. A systematic review of safety and efficacy of hepatopancreatoduodenectomy for biliary and gallbladder cancers[J]. HPB (Oxford), 2016, 18(1):1-6.
- [18] MURAKAMI Y, UEMURA K, SUDO T, et al. Prognostic factors of patients with advanced gallbladder carcinoma following aggressive surgical resection[J]. J Gastrointest Surg, 2011,15(6):1007-1016.
- [19] JENSEN EH, ABRAHAM A, JAROSEK S, et al. Lymph node evaluation is associated with improved survival after surgery for early stage gallbladder cancer[J]. Surgery, 2009, 146(4):706-711.
- [20] KONDO S, NIMURA Y, HAYAKAWA N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma[J]. Br J Surg, 2000, 87(4):418-422.
- [21] TRAN TB, NISSEN NN. Surgery for gallbladder cancer in the US: a need for greater lymph node clearance[J]. J Gastrointest Oncol, 2015,6(5):452-458.
- [22] 陈晨,张东,王林,等. 原发性胆囊癌根治术的临床疗效及预后分析[J]. 中华消化外科杂志,2019,18(2):128-134.

(收稿日期:2022-09-23,修回日期:2022-10-13)

引用本文:李佳,何霞,李玲.妊娠合并慢性乙型肝炎血清HBV pgRNA、PreS1抗原表达与肝内胆汁淤积症的相关性分析[J].安徽医药,2024,28(4):709-713.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.04.015.



◇临床医学◇

妊娠合并慢性乙型肝炎血清HBV pgRNA、PreS1抗原表达与肝内胆汁淤积症的相关性分析

李佳,何霞,李玲

作者单位:雅安市人民医院检验科,四川 雅安 625000

通信作者:何霞,女,主任技师,研究方向为临床检验基础,Email:jlvm26@163.com

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题项目(19PJ155)

摘要 **目的** 探究妊娠合并慢性乙型肝炎病人血清乙型肝炎病毒(HBV)前基因组RNA(HBV pgRNA)、前S1抗原(PreS1 Ag)水平变化及与妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)发生的相关性。**方法** 选取2017年6月至2020年6月在雅安市人民医院进行孕期检查的慢性乙型肝炎孕妇279例作为研究对象,根据入组病人是否患有ICP分为合并ICP组43例、未合并ICP组236例。比较两组病人血清中HBV pgRNA、PreS1 Ag水平,并分析两组血清HBV pgRNA、PreS1 Ag表达与HBV DNA表达水平相关性;比较两组病人妊娠结局,并分析合并ICP组病人血清HBV pgRNA表达水平及PreS1 Ag阳性表达率与妊娠结局的关系。受试者操作特征(ROC)曲线分析血清HBV pgRNA、PreS1 Ag光密度 $[D(\lambda)]$ 值诊断慢性乙型肝炎孕妇合并ICP的效能。**结果** 合并ICP组慢性乙型肝炎病人血清HBV表面抗原(HBsAg)水平 $[(3.71\pm 0.92)\log IU/mL]$ 、HBV e抗原(HBeAg)阳性率 $[65.12\%(28/43)]$ 、HBV DNA含量 $[(8.03\pm 1.69)\log copies/mL]$ 、天冬氨酸转氨酶(AST) $[(79.68\pm 15.73)U/L]$ 、丙氨酸转氨酶(ALT) $[(72.08\pm 16.95)U/L]$ 、PreS1 Ag阳性表达率 $[88.37\%(38/43)]$ 、PreS1 Ag $D(\lambda)$ 值水平 (1.24 ± 0.25) 及HBV pgRNA表达水平 $[(5.17\pm 1.25)\log copies/mL]$ 明显高于未合并ICP组 $[(2.26\pm 0.74)\log IU/mL]$ 、 $24.15\%(57/236)$ 、 $(5.19\pm 1.07)\log copies/mL$ 、 $(23.01\pm 12.47)U/L$ 、 $(21.76\pm 10.51)U/L$ 、 $67.80\%(160/236)$ 、 (0.92 ± 0.23) 、 $(3.02\pm 0.98)\log copies/mL]$ ($P<0.05$)。血清HBV pgRNA诊断慢性乙型肝炎孕妇合并ICP的曲线下面积(AUC)为0.89,灵敏度为81.40%,特异度为80.50%。PreS1 Ag $D(\lambda)$ 值诊断慢性乙型肝炎孕妇合并ICP的AUC为0.83,灵敏度为76.70%,特异度为79.20%。二者联合诊断的AUC为0.91,灵敏度为93.00%,特异度为78.40%。合并ICP组、未合并ICP组血清PreS1 Ag阳性的慢性乙型肝炎病人血清HBV DNA、HBV pgRNA表达水平均明显高于PreS1 Ag阴性表达病人($P<0.05$)。合并ICP组、未合并ICP组血清

HBV pgRNA、PreS1 Ag D(λ)值均与HBV DNA表达水平呈正相关($P<0.05$)。合并ICP组产后出血、早产的发生率明显高于未合并ICP组($P<0.05$)。发生不良妊娠结局的慢性乙型肝炎合并ICP病人血清PreS1 Ag阳性表达率、PreS1 Ag D(λ)值、HBV pgRNA表达水平均明显高于未发生不良妊娠结局病人($P<0.05$)。**结论** 合并ICP的慢性乙型肝炎病人血清HBV pgRNA表达水平、PreS1 Ag阳性表达率及D(λ)值水平均明显升高,对ICP有一定诊断价值,且两者水平变化均与HBV DNA含量有关,并可能预示病人不良妊娠结局的发生。

关键词 妊娠并发症; 乙型肝炎,慢性; HBV前基因组RNA; 前S1抗原; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 相关性

Correlation of serum HBV pgRNA, PreS1 antigen expression and intrahepatic cholestasis in pregnant women with chronic hepatitis B

LI Jia, HE Xia, LI Ling

Author Affiliation: Laboratory Department of Ya'an People's Hospital, Ya'an, Sichuan 625000, China

Abstract Objective To investigate the changes of serum HBV pregenomic RNA (HBV pgRNA) and pre-S1 antigen (PreS1 Ag) levels in pregnant women with chronic hepatitis B and their correlation with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** A total of 279 pregnant women with chronic hepatitis B who underwent pregnancy examination in Ya'an People's Hospital from June 2017 to June 2020 were selected as the research objects. According to whether the patients had ICP, they were assigned into ICP group ($n=43$) and non-ICP group ($n=236$). The levels of serum HBV pgRNA and PreS1 Ag were compared between the two groups, and the correlation between the expressions of HBV pgRNA and PreS1 Ag and the expression of HBV DNA was analyzed. The pregnancy outcomes were compared between the two groups, and the relationship between serum HBV pgRNA level, PreS1 Ag positive expression rate and pregnancy outcome in ICP group was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was made of serum HBV pgRNA, PreS1 Ag D(λ) value in the diagnosis of chronic hepatitis B pregnant women complicated with ICP. **Results** The level of serum HBV surface antigen (HBsAg) [(3.71 $\pm$ 0.92) log IU/mL], positive rate of HBV e antigen (HBeAg) [65.12% (28/43)], content of HBV DNA [(8.03 $\pm$ 1.69) log copies/mL], aspartate aminotransferase (AST) [(79.68 $\pm$ 15.73) U/L], alanine aminotransferase (ALT) [(72.08 $\pm$ 16.95) U/L], positive expression rate of PreS1 Ag [88.37% (38/43)], PreS1 Ag D(λ) value level (1.24 $\pm$ 0.25) and expression level of HBV pgRNA [(5.17 $\pm$ 1.25) log copies/mL] in the ICP group were significantly higher than those in the non-ICP group [(2.26 $\pm$ 0.74) log IU/mL, 24.15% (57/236), (5.19 $\pm$ 1.07) log copies/mL, (23.01 $\pm$ 12.47) U/L, (21.76 $\pm$ 10.51) U/L, 67.80% (160/236), (0.92 $\pm$ 0.23), (3.02 $\pm$ 0.98) log copies/mL] ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum HBV pgRNA for the diagnosis of ICP in pregnant women with chronic hepatitis B was 0.89, the sensitivity was 81.40%, and the specificity was 80.50%. The AUC of PreS1 Ag D(λ) value in the diagnosis of chronic hepatitis B pregnant women complicated with ICP was 0.83, the sensitivity was 76.70%, and the specificity was 79.20%. The AUC of the combined diagnosis was 0.912, the sensitivity was 93.00%, and the specificity was 78.40%. The levels of serum HBV DNA and HBV pgRNA in patients with positive serum PreS1 Ag in ICP group and non-ICP group were significantly higher than those in patients with negative PreS1 Ag ($P<0.05$). The serum HBV pgRNA and PreS1 Ag D(λ) value in the ICP group and the non-ICP group were positively correlated with the expression level of HBV DNA ($P<0.05$). The incidences of postpartum hemorrhage and premature birth in the ICP group were significantly higher than those in the non-ICP group ($P<0.05$). The positive expression rate of serum PreS1 Ag, PreS1 Ag D(λ) value and the expression level of HBV pgRNA in patients with adverse pregnancy outcomes were significantly higher than those in patients without adverse pregnancy outcomes ($P<0.05$). **Conclusion** The serum HBV pgRNA expression level, the positive expression rate of PreS1 Ag and the D(λ) value of chronic hepatitis B pregnant women complicated with ICP are significantly increased, which have a certain diagnostic value for ICP, and the changes of the two levels are related to the content of HBV DNA, and may indicate poor pregnancy outcomes.

Keywords Pregnancy complications; Hepatitis B, chronic; HBV pregenomic RNA; Pre-S1 antigen; Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Correlation

乙型肝炎病毒(HBV)是一种感染率较高的乙型肝炎致病病原体,目前全球妊娠期女性发生HBV感染情况仍较严峻^[1]。HBV感染可引发慢性乙型肝炎,最终进展为肝硬化、肝衰竭等,严重影响病人生存^[2]。其中妊娠合并慢性乙型肝炎病人较易并发妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP),出现凝血功能障碍和肝功能异常加重,可导致早产、产后出血等不良妊娠结局出

现^[3]。因此及时有效的评估HBV感染水平及慢性乙型肝炎病情进展,有助于有效控制病人病情,减少不良妊娠结局发生率。HBV前基因组RNA(HBV pgRNA)与肝组织中cccDNA活性及HBV感染水平有关^[4]。前S1抗原(PreS1 Ag)持续阳性能够提示HBV感染相关疾病的病情慢性化^[5]。目前有关HBV pgRNA、PreS1 Ag与妊娠期慢性乙型肝炎合并ICP的研究较少。本

研究拟通过检测合并和未合并ICP的慢性乙型肝炎孕妇血清中HBV pgRNA、PreS1 Ag水平,分析二者与慢性乙型肝炎合并ICP发生的相关性,以探究二者的临床价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究。选取2017年6月至2020年6月在雅安市人民医院进行孕期检查的慢性乙型肝炎孕妇279例作为研究对象,孕妇年龄范围21~35岁,年龄(27.63±5.09)岁。纳入标准:①慢性乙型肝炎诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》^[6];②ICP诊断符合《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》^[7];③单胎妊娠;④临床资料完整。排除标准:①妊娠前有糖尿病、高血压等基础疾病;②合并患有自身免疫性疾病;③合并患有甲型、丙型肝炎等其他传染性疾病;④合并患有精神疾病。根据入组病人是否患有ICP分为合并ICP组43例、未合并ICP组236例。收集入组病人年龄、孕前身体质量指数(BMI)、ICP家族史、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、初次妊娠比例及HBV表面抗原(HBsAg)水平、HBV e抗原(HbeAg)阳性率、HBV DNA含量、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)等临床指标,并收集入组病人不良妊娠结局发生情况。本研究经雅安市人民医院伦理委员会批准同意(批号20170426)。

合并ICP组与未合并ICP组年龄、孕前BMI及ICP家族史、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、初次妊娠比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$),合并ICP组慢性乙型肝炎病人HbsAg水平、HbeAg阳性率、HBV DNA含量及肝功能指标AST、ALT水平明显高于未合并ICP组($P<0.05$)。见表1。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 收集入组病人入院时进行常规检测时剩余的血清3 mL,于-80℃超低温冰箱中保存。

1.2.2 血清HBV pgRNA、PreS1 Ag水平检测 采用磁珠法提取病毒核酸RNA后使用荧光定量PCR仪(美国ABI公司,型号7500)进行反转录、扩增。使用HBV pgRNA核酸检测试剂盒(上海梵态生物科技有限公司,货号FT-P37619R)进行HBV pgRNA水平检测。

采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测血清PreS1 Ag水平,试剂盒购自美国Sab公司(货号EK12314),根据试剂盒说明书进行PreS1 Ag阴性和阳性判定。

1.3 统计学方法 使用SPSS 23.0软件对数据进行分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验。受试者操作特征(ROC)曲线分析血清HBV pgRNA、PreS1 Ag光密度[D(λ)]值对慢性

表1 慢性乙型肝炎孕妇279例合并ICP组与未合并ICP组一般资料比较

项目	合并ICP组($n=43$)	未合并ICP组($n=236$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	28.19±4.76	27.04±4.52	1.52	0.129
孕前BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.27±2.25	23.51±2.14	0.67	0.503
ICP家族史/例(%)	5(11.63)	22(9.32)	(0.22)	0.638
妊娠高血压/例(%)	9(20.93)	45(19.07)	(0.08)	0.776
妊娠糖尿病/例(%)	6(13.95)	30(12.71)	(0.05)	0.823
初次妊娠/例(%)	22(51.16)	132(55.93)	(0.34)	0.563
HbsAg/(log IU/mL, $\bar{x} \pm s$)	3.71±0.92	2.26±0.74	11.36	<0.001
HbeAg阳性率/例(%)	28(65.12)	57(24.15)	(28.81)	<0.001
HBV DNA/(log copies/mL, $\bar{x} \pm s$)	8.03±1.69	5.19±1.07	10.63	<0.001
AST/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	79.68±15.73	23.01±12.47	26.26	<0.001
ALT/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	72.08±16.95	21.76±10.51	25.90	<0.001

注: BMI为身体质量指数, ICP为妊娠期肝内胆汁淤积症, HbsAg为HBV表面抗原, HbeAg为HBV e抗原, HBV为乙型肝炎病毒, AST为天冬氨酸转氨酶, ALT为丙氨酸转氨酶。

乙型肝炎孕妇合并ICP的诊断价值。采用Pearson法分析合并ICP组与未合并ICP组血清HBV pgRNA、PreS1 Ag D(λ)值与HBV DNA表达水平相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 合并ICP组与未合并ICP组血清HBV pgRNA、PreS1 Ag表达比较 合并ICP组慢性乙型肝炎病人血清PreS1 Ag阳性表达率、PreS1 Ag D(λ)值及HBV pgRNA表达水平均明显高于未合并ICP组($P<0.05$)。见表2。

表2 慢性乙型肝炎孕妇279例合并ICP组与未合并ICP组血清HBV pgRNA、PreS1 Ag表达比较

组别	例数	HBV pgRNA/(log copies/mL, $\bar{x} \pm s$)	PreS1 Ag阳性率/例(%)	PreS1 Ag D(λ)值/ $\bar{x} \pm s$
合并ICP组	43	5.17±1.25	38(88.37)	1.24±0.25
未合并ICP组	236	3.02±0.98	160(67.80)	0.92±0.23
$t(\chi^2)$ 值		12.64	(7.47)	8.28
P 值		<0.001	0.006	<0.001

注: ICP为妊娠期肝内胆汁淤积症, HBV pgRNA为HBV前基因组RNA, PreS1 Ag为前S1抗原, D(λ)为光密度。

2.2 血清HBV pgRNA、PreS1 Ag D(λ)值诊断慢性乙型肝炎孕妇合并ICP的ROC曲线 血清HBV pgRNA诊断慢性乙型肝炎孕妇合并ICP的曲线下面积(AUC)为0.88[95%CI: (0.83, 0.94)], 灵敏度为81.40%, 特异度为80.50%, 最大约登指数为0.619, 截断值取为3.76 log copies/mL。PreS1 Ag D(λ)值诊断慢性乙型肝炎孕妇合并ICP的AUC为0.83[95%CI: (0.76, 0.90)], 灵敏度为76.70%, 特异度为

79.20%,截断值为1.12,约登指数为0.559。二者联合诊断的AUC为0.91[95%CI:(0.87,0.96)],灵敏度为93.00%,特异度为78.40%,约登指数为0.71。

2.3 PreS1 Ag阳性表达与慢性乙型肝炎病人血清HBV pgRNA、HBV DNA表达比较 合并ICP组与未合并ICP组血清PreS1 Ag阳性的慢性乙型肝炎病人血清HBV DNA、HBV pgRNA表达水平均明显高于PreS1 Ag阴性表达病人($P<0.05$)。见表3。

表3 慢性乙型肝炎孕妇279例PreS1 Ag阳性表达与血清HBV pgRNA、HBV DNA表达比较/(log copies/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HBV pgRNA	HBV DNA
合并ICP组			
PreS1 Ag阳性	38	5.24±0.33	8.17±0.35
PreS1 Ag阴性	5	4.64±0.25	6.97±0.26
t,P 值		3.90,0.010	26.26,0.003
未合并ICP组			
PreS1 Ag阳性	160	3.33±0.27	5.32±0.86
PreS1 Ag阴性	76	2.37±0.21	4.92±0.63
t,P 值		2.36,0.023	3.62,<0.001
两组比较 t,P 值			
PreS1 Ag阳性		37.49,<0.001	20.01,<0.001
PreS1 Ag阴性		23.17,<0.001	7.20,<0.001

注:ICP为妊娠期肝内胆汁淤积症,HBV pgRNA为HBV前基因组RNA,HBV为乙型肝炎病毒,PreS1 Ag为前S1抗原。

2.4 合并ICP组与未合并ICP组血清HBV pgRNA、PreS1 Ag D(λ)值与HBV DNA表达水平相关性 Pearson相关性分析显示,合并ICP组与未合并ICP组血清HBV pgRNA与HBV DNA表达水平均呈正相关($r=0.50、0.55,P<0.001$)。合并ICP组与未合并ICP组血清PreS1 Ag D(λ)值与HBV DNA表达水平均呈正相关($r=0.47、0.52,P<0.001$)。

2.5 合并ICP组与未合并ICP组慢性乙型肝炎病人妊娠结局比较 与未合并ICP组相比,合并ICP组慢性乙型肝炎病人的产后出血及早产的发生率明显升高($P<0.05$)。见表4。

表4 合并妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)组与未合并ICP组慢性乙型肝炎病人妊娠结局比较/例(%)

组别	例数	产后出血	早产
合并ICP组	43	10(23.26)	26(60.47)
未合并ICP组	236	27(11.44)	35(14.83)
χ^2 值		4.41	44.34
P 值		0.036	<0.001

注:ICP为妊娠期肝内胆汁淤积症。

2.6 不同妊娠结局的慢性乙型肝炎合并ICP病人血清HBV pgRNA、PreS1 Ag表达比较 发生不良妊娠结局病人血清PreS1 Ag阳性表达率、PreS1 Ag

D(λ)值及HBV pgRNA表达水平均明显高于未发生不良妊娠结局病人($P<0.05$)。见表5。

表5 不同妊娠结局的慢性乙型肝炎合并ICP病人血清HBV pgRNA、PreS1 Ag表达比较

组别	例数	HBV pgRNA/(log copies/mL, $\bar{x}\pm s$)	PreS1 Ag阳性率/例(%)	PreS1 Ag D(λ)值/ $\bar{x}\pm s$
发生不良妊娠结局	36	5.29±0.68	34(94.44)	1.28±0.26
未发生不良妊娠结局	7	4.55±0.52	4(57.14)	1.03±0.20
$t(\chi^2)$ 值		2.72	7.94	2.40
P 值		0.010	0.005	0.021

注:HBV pgRNA为HBV前基因组RNA,PreS1 Ag为前S1抗原。

3 讨论

慢性乙型肝炎是由HBV感染引发的疾病,临床表现为腹胀、恶心、肝脏疼痛等,若病情不能得到有效控制,其肝功能可能出现持续异常,进而导致肝脏疾病的发生^[8]。慢性乙型肝炎病人在妊娠后由于激素代谢等的改变,会进一步激活炎症反应和加重肝功能损害,ICP随之发生^[9]。妊娠期ICP主要表现为黄疸、肝功能异常、瘙痒等,是导致不良妊娠结局出现的重要影响因素之一。本研究中合并ICP组慢性乙型肝炎病人血清ALT、AST水平明显升高,与毛宝宏等^[10]研究结果相似,表明合并ICP的慢性乙型肝炎病人肝功能损伤更加严重。

在HBV感染进展中,以cccDNA为模板进行反转录进而生成RNA是病毒复制的重要环节^[11]。本研究中合并ICP组慢性乙型肝炎病人HbsAg水平、HbeAg阳性率、HBV DNA水平明显高于未合并ICP组,表明HBV感染的持续进展可能激活机体免疫反应,通过产生保护性抗体清除HBV,造成肝细胞死亡增加和肝损伤的加重,进而影响ICP的发生^[12-13]。

然而临床需通过肝穿刺活检才能进行cccDNA检测,检测结果不易获取且对病人身体有一定伤害。HBV pgRNA属于前基因组RNA,长约3.5 kb,是肝细胞中cccDNA的反转录产物^[14]。血清HBV pgRNA可以反映肝内cccDNA及HBV pgRNA变化水平^[15]。本研究显示,合并ICP组慢性乙型肝炎病人血清HBV pgRNA表达水平明显高于未合并ICP组,提示血清HBV pgRNA表达水平升高可能与慢性乙型肝炎病人并发ICP有关。表明血清HBV pgRNA也有作为HBV感染诱导的肝疾病发生的血清标志物的潜力。本研究显示,血清HBV pgRNA诊断慢性乙型肝炎孕妇合并ICP的AUC为0.88,灵敏度为81.40%,特异度为80.50%,说明HBV pgRNA可作为无创指标用于诊断慢性乙型肝炎孕妇是否合并ICP。进一步研究发现,

合并ICP组及未合并ICP组血清HBV pgRNA与HBV DNA表达水平呈正相关,表明HBV pgRNA在HBV病毒复制中具有转录活性,能够反映肝脏中HBV DNA的水平,进而提示病人肝功能损伤及疾病进展^[16-17]。

在HBV病毒感染的进展中,PreS1 Ag也与HBV复制密切相关。PreS1 Ag由HBV前S1基因编码,通过与肝细胞上其相应受体结合发挥促进HBV复制的作用^[18]。本研究结果显示,与未合并ICP组相比,合并ICP组慢性乙型肝炎病人血清PreS1 Ag阳性表达率及D(λ)值均明显升高,说明其水平变化能够用于诊断ICP。本研究ROC结果显示,PreS1 Ag D(λ)值诊断慢性乙型肝炎孕妇合并ICP的AUC为0.83,灵敏度为76.70%,特异度为79.20%。为提高诊断效能,将其与HBV pgRNA联合,结果显示二者联合诊断的AUC为0.91,灵敏度为93.00%,说明可将PreS1 Ag D(λ)值联合HBV pgRNA用于临床诊断慢性乙型肝炎孕妇是否合并ICP。本研究发现,合并ICP组与未合并ICP组血清PreS1 Ag阳性的慢性乙型肝炎病人血清HBV DNA表达水平明显高于PreS1 Ag阴性表达病人,并且PreS1 Ag D(λ)值与HBV DNA具有正相关性,表明血清PreS1 Ag阳性表达率及D(λ)值升高也可能预示慢性乙型肝炎病人并发ICP。PreS1 Ag阳性表达率及D(λ)值升高能够反映HBV病毒复制水平增加,导致病人肝损伤加重,进一步并发ICP,也可能成为慢性乙型肝炎病人并发ICP的血清标志物^[19]。

本研究通过分析入组病人妊娠结局发现,合并ICP组慢性乙型肝炎病人的产后出血及早产的发生率明显高于未合并ICP组,且与未发生不良妊娠结局相比,发生不良妊娠结局的慢性乙型肝炎合并ICP病人血清PreS1 Ag阳性表达率、PreS1 Ag D(λ)值水平及HBV pgRNA表达水平均明显升高,表明随着HBV感染和肝功能损伤的加剧,慢性乙型肝炎病人并发ICP后出现不良妊娠结局的概率增加,且血清PreS1 Ag、HBV pgRNA表达水平也有明显变化,两指标也能在一定程度上预示慢性乙型肝炎合并ICP病人不良妊娠结局的发生。

综上所述,本研究中合并ICP的慢性乙型肝炎病人血清HBV pgRNA表达水平明显降低,PreS1 Ag阳性表达率及D(λ)值水平明显升高,对ICP有一定诊断价值;两者水平变化均与HBV DNA含量等HBV病毒感染程度有关,并可能预示病人不良妊娠结局的发生。但由于本研究纳入的合并ICP的慢性乙型肝炎病人较少,两者对慢性乙型肝炎合并ICP孕妇不良妊娠结局的预测价值尚需进一步纳入样本进行探究分析和验证。

参考文献

[1] BELOPOLSKAYA M, AVRUTIN V, KALININA O, et al. Chronic hepatitis B in pregnant women: current trends and approaches

- [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(23):3279-3289.
- [2] 谢佳新, 丁一波, 张丽, 等. 乙肝病毒前S基因变异与乙型肝炎硬化的相关性研究[J]. 实用预防医学, 2020, 27(5):547-550.
- [3] 王岚, 覃刚. 妊娠期肝内胆汁淤积合并乙型肝炎病毒感染的临床研究[J]. 河北医药, 2018, 40(12): 1796-1799.
- [4] LIN N, YE A, LIN J, et al. Diagnostic value of detection of pre-genomic RNA in sera of hepatitis B virus-infected patients with different clinical outcomes[J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(2): 1-19.
- [5] OGURA S, TAMEDA M, SUGIMOTO K, et al. A substitution in the pre-S1 promoter region is associated with the viral regulation of hepatitis B virus[J]. Virol J, 2019, 16(1): 1-9.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 最新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 31(7): 481-485.
- [8] TANG LSY, COVERT E, WILSON E, et al. Chronic hepatitis B infection: a review[J]. Jama, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [9] JIANG R, WANG T, YAO YS, et al. Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. Medicine, 2020, 99(31): e21416. DOI: 10.1097/MD.00000000000021416.
- [10] 毛宝宏, 刘晓丽, 蒋瑛, 等. 妊娠期HBV感染及肝内胆汁淤积症对孕妇妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(12): 2684-2688.
- [11] KOSTYUSHEV D, KOSTYUSHEVA A, BREZGIN S, et al. Suppressing the NHEJ pathway by DNA-PKcs inhibitor NU7026 prevents degradation of HBV cccDNA cleaved by CRISPR/Cas9[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1-11.
- [12] 张冲, 梁梅英. 替比夫定对乙肝患者妊娠结局及降低新生儿乙肝感染率的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(3): 217-220.
- [13] WIJARNPREECHA K, THONGPRAYOON C, SANGUANKEO A, et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41(1): 39-45.
- [14] TESTONI B, LEBOSSE F, SCHOLTES C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 2019, 70(4): 615-625.
- [15] 潘美晨, 时景仁, 王爽, 等. HBV pgRNA在HBV相关疾病中的表达及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(8): 1269-1272, 1289.
- [16] PRAKASH K, LARSSON SB, RYDELL GE, et al. Hepatitis B virus RNA profiles in liver biopsies by digital polymerase chain reaction[J]. Hepatol Commun, 2020, 4(7): 973-982.
- [17] LIN N, YE A, LIN J, et al. Diagnostic value of serum pgRNA detection in HBV-infected patients with different clinical outcomes [J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(2): 1-19.
- [18] WANG T, QIN Y, ZHANG J, et al. An antiviral drug-resistant mutant of hepatitis B virus with high replication capacity in association with a large in-frame deletion in the preS1 region of viral surface gene[J]. Virus Genes, 2020, 56(6):677-686.
- [19] 常秀娟, 李茵茵, 杨斌, 等. HBV生物学特性与肝纤维化进展的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2019(8):1834-1837.

(收稿日期:2022-09-14,修回日期:2022-10-08)