

HBV 感染合并 ICP 孕妇胎盘 ABCB4 mRNA 表达与妊娠结局的关系

王 颖¹, 吕 英², 羊巧芳¹

(1.金华市中心医院产科, 浙江 金华 321000; 2.金华市妇幼保健院妇产科, 浙江 金华 321000)

[摘要]目的 分析乙型肝炎病毒(HBV)感染合并妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)孕妇的胎盘三磷酸腺苷结合盒转运子 B 亚族成员 4(ABCB4)mRNA 表达水平,并探讨 ABCB4 mRNA 表达与妊娠结局的关系。**方法** 选取金华市中心医院、金华市妇幼保健院自 2021 年 1 月至 2024 年 6 月收治的 82 例慢性 HBV 感染孕妇为研究对象,其中 52 例单纯 HBV 感染孕妇纳入 HBV 组,30 例合并 ICP 孕妇纳入 HBV 合并 ICP 组。另筛选同期同院因社会因素剖宫产并留取胎盘组织的 30 例正常孕妇作为对照组。逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测胎盘 ABCB4 mRNA 表达,比较三组孕妇胎盘 ABCB4 mRNA 表达水平;Logistic 回归分析 ABCB4 mRNA 表达水平与慢性 HBV 感染孕妇妊娠结局的关系。**结果** 对照组、HBV 组、HBV 合并 ICP 组胎盘 ABCB4 mRNA 表达水平依次降低,差异有统计学意义($Z=83.071, P<0.001$);HBV 合并 ICP 组患者中,重度 ICP 患者 ABCB4 mRNA 表达低于轻度 ICP,差异有统计学意义($Z=3.683, P<0.001$);HBV 合并 ICP 组不良妊娠结局总发生率高于 HBV 组,差异有统计学意义($\chi^2=4.852, P<0.05$);妊娠结局不良组胎盘 ABCB4 mRNA 表达低于妊娠结局良好组,差异有统计学意义($t=8.541, P<0.001$);妊娠结局不良组合并 ICP 患者比例及血清总胆汁酸(TBA)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素水平均高于妊娠结局良好组,差异有统计学意义($\chi^2/Z/t$ 值介于 4.012~19.404 之间, $P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,胎盘 ABCB4 mRNA 高表达为慢性 HBV 患者不良妊娠结局的保护因素,合并 ICP、高水平 AST 是危险因素,其 OR 值及 95%CI 分别为 0.463(0.303~0.706)、3.196(1.081~9.449)、1.149(1.067~1.238)。**结论** 与慢性 HBV 感染孕妇相比,合并 ICP 的孕妇具有更低的胎盘 ABCB4 mRNA 表达,不良妊娠结局风险更高,值得临床重视。

[关键词] 乙型肝炎病毒感染;妊娠期肝内胆汁淤积症;胎盘;三磷酸腺苷结合盒转运子 B 亚族成员 4;妊娠结局

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.06.008

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)06-0048-07

Association between placental ABCB4 mRNA expression and pregnancy outcomes in pregnant women with HBV infection complicated by ICP

WANG Ying¹, LV Ying², YANG Qiaofang¹

(1. *Department of Obstetrics, Jinhua Municipal Central Hospital, Zhejiang Jinhua 321000, China*; 2. *Department of Obstetrics and Gynecology, Jinhua Maternal and Child Health Care Hospital, Zhejiang Jinhua 321000, China*)

[Abstract] Objective To analyze the placental expression level of ATP-binding cassette subfamily B member 4 (ABCB4) mRNA in pregnant women with hepatitis B virus (HBV) infection complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), and to explore the relationship between ABCB4 mRNA expression and pregnancy outcomes. **Methods** A total of 82 pregnant women with chronic HBV infection who were admitted to Jinhua Municipal Central Hospital and Jinhua Maternal and Child Health Care Hospital from January 2021 to June 2024 were selected as the research subjects. Among them, 52 pregnant women with simple HBV infection were included in the HBV group, while 30 women with HBV and ICP were included in the HBV with ICP group. An additional 30 healthy pregnant women who underwent cesarean section due to social reasons and had placental tissues collected during the same period served as the control group. Placental ABCB4 mRNA expression was detected using reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Expression levels among the three groups were compared. Logistic regression analysis was conducted to evaluate the relationship between ABCB4 mRNA expression and pregnancy outcomes in women with chronic HBV infection. **Results** Placental ABCB4 mRNA expression levels decreased in the order of the control group, HBV group, and HBV with ICP group, with statistically significant differences ($Z=83.071, P<0.001$). In the HBV with ICP group, patients with severe ICP had significantly lower ABCB4 mRNA expression compared to those with mild ICP ($Z=3.683, P<0.001$). The total incidence of adverse pregnancy

[收稿日期] 2025-01-22

[基金项目] 金华市科技局重点项目(2021-3-124)

[作者简介] 王 颖(1972—),女,副主任医师,主要从事产科并发症研究。

outcomes was significantly higher in the HBV with ICP group than in the HBV group ($\chi^2 = 4.852, P < 0.05$). Placental ABCB4 mRNA expression was significantly lower in the adverse pregnancy outcome group than in the favorable outcome group ($t = 8.541, P < 0.001$). The proportion of patients with ICP and serum total bile acid (TBA), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin levels were significantly higher in the adverse outcome group ($\chi^2/Z/t$ value ranging from 4.012 to 19.404, $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that high expression of ABCB4 mRNA in the placenta was a protective factor against adverse pregnancy outcomes in chronic HBV patients, while the presence of ICP and elevated AST levels were risk factors. The corresponding odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were: 0.463 (0.303-0.706), 3.196 (1.081-9.449), and 1.149 (1.067-1.238), respectively. **Conclusion** Compared to pregnant women with chronic HBV infection alone, those with concurrent ICP exhibit lower placental ABCB4 mRNA expression and a higher risk of adverse pregnancy outcomes. These findings warrant close clinical attention.

[Key words] hepatitis B virus infection; intrahepatic cholestasis of pregnancy; placenta; ATP-binding cassette subfamily B member 4; pregnancy outcome

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 属嗜肝病毒, 相关报道指出孕妇乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性率可达 6.14%, 可引起全身性免疫反应, 导致肝损伤、肝纤维化等一系列病理生理变化, 增加预后不良风险^[1-2]。妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是发生于妊娠中晚期的可逆性胆汁淤积^[3]。ICP 以皮肤瘙痒、肝功能异常为主要临床表现, 部分可出现黄疸症状, 虽临床症状、体征多可在分娩后 4~6 周恢复正常, 但可增加早产、死产、胎儿宫内窘迫等不良妊娠结局风险, 也是导致围产儿死亡的重要原因^[4-5]。既往多集中研究单纯 ICP 或单纯 HBV 孕妇, 近年陆续有研究分析 HBV 感染孕妇在妊娠期发生 ICP 对母婴结局的影响, 如有作者报道合并 HBV 的 ICP 孕妇具更高的早产发生率, 但在慢性 HBV 患者中合并 ICP 孕妇的妊娠结局相关研究相对少见^[6]。三磷酸腺苷结合盒转运子 B 亚族成员 4 (ATP-binding cassette subfamily B member 4, ABCB4) 则是 p 型糖蛋白 (permeability glycoprotein, P-gp) 分布于肝脏毛细胆管膜的超基因家族, 也是肝脏毛细胆管膜磷脂输出泵, 可将膜磷脂转运至毛细胆管, 在毛细胆管内胆盐与膜磷脂形成微胶粒, 保护胆管细胞免受胆盐损伤^[7-8]。本研究回顾性分析医院收治 HBV 感染孕妇资料, 探讨 HBV 感染合并 ICP 孕妇胎盘 ABCB4 mRNA 表达与妊娠结局的关系, 旨在为此类孕妇的临床干预提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为金华市中心医院、金华市妇幼保健

院自 2021 年 1 月至 2024 年 6 月收治的 82 例慢性 HBV 感染孕妇。纳入标准: ① 孕期诊断为慢性 HBV 感染, 符合《慢性乙型肝炎防治指南》中 HBV 诊断标准^[9]; ② 年龄 ≥ 20 周岁; ③ 分娩孕周 > 28 周, 且留存胎盘组织标本; ④ 临床病历、产检信息完整能满足研究需求。排除标准: ① 非单胎妊娠; ② 辅助生殖技术或促排卵受孕; ③ 孕期发生药物性肝损伤; ④ 合并自身免疫性疾病, 需接受免疫相关治疗者; ⑤ 孕期接受全程抗 HBV 病毒治疗者; ⑥ 合并丙型肝炎病毒感染、梅毒等 HBV 以外的传染性疾病者。

82 例慢性 HBV 孕妇中, 将 30 例 ICP 患者 (轻度 ICP 14 例、重度 ICP 16 例) 纳入 HBV 合并 ICP 组, 其余 52 例单纯慢性 HBV 孕妇纳入 HBV 组。其中 ICP 诊断标准参考《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》^[10]: 孕妇空腹血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA) $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 或餐后 TBA $\geq 19 \mu\text{mol/L}$, 且排除其他因素引起的血清 TBA 异常升高或皮肤瘙痒症状; 轻度 ICP 标准: 孕妇空腹 TBA 为 $10 \sim 39 \mu\text{mol/L}$; 重度 ICP 标准: 孕妇空腹 TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$, 血清胆红素水平升高, 且存在多胎妊娠、子痫前期等其他情况者。另筛选同期同院因社会因素剖宫产并留取胎盘组织的 30 例正常孕妇作为对照组。研究符合《赫尔辛基宣言》相关准则。所有研究对象均知情同意自愿参与研究。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案

所有孕妇及新生儿均参照《慢性乙型肝炎防治指南》及妊娠期 HBV 感染相关管理建议接受孕期及分娩期富马酸替诺福韦二吡呋酯母婴阻断治疗; 合

并 ICP 的慢性 HBV 感染孕妇参照《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》予以规范化诊治,妊娠不足 37 周的 ICP 孕妇给予丁二磺酸腺苷蛋氨酸降胆酸,合并肝功能异常的口服肝得健,若病情严重则同时口服熊去氧胆酸片。

所有 ICP 孕妇经过充分医患沟通并根据病情发展决定终止妊娠时机及方式。①当 TBA 为 $10 \sim 39 \mu\text{mol/L}$ 时,妊娠足 37 周时终止妊娠,宫颈成熟孕妇可经阴道试产,否则剖宫产终止妊娠;若分娩时妊娠未足 36 周则在终止妊娠前给予地塞米松治疗 2 天,以促进胎肺成熟;②当 TBA 为 $40 \sim 99 \mu\text{mol/L}$ 时,若妊娠达 36 周终止妊娠,若孕周仅达 34 周,评估胎儿出生后能存活,则可在给予地塞米松治疗 2 天后终止妊娠;③当 $\text{TBA} \geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时,经治疗后病情无好转,尽量延长孕周至 32 周胎儿终止妊娠。

1.2.2 胎盘 ABCB4 mRNA 检测

所有孕妇待胎盘娩出后从母体面中央取 $1\text{cm} \times 1\text{cm} \times 1\text{cm}$ 大小的胎盘组织块,10%甲醛固定,无菌试管内将冷冻的胎盘组织洗涤至无血色,剪碎后置于匀浆器内提取总 RNA,逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测 ABCB4 mRNA, $10 \times \text{PCR}$ 缓冲液 $2.5 \mu\text{L}$, dNTP 混合物 $0.5 \mu\text{L}$, $10 \times \text{PCR}$ 缓冲液 $0.5 \mu\text{L}$, 上游、下游引物分别 $0.5 \mu\text{L}$, 94°C 3min、 94°C 30s、 50°C 30s、 72°C 2min,循环数 35 个;琼脂糖凝胶与面积吸光值半定量分析测定胎盘组织中 ABCB4 mRNA 灰度值, β -actin 灰度值为对照,获得相对量。

研究使用的 RT-PCR 试剂盒购自上海宜腾生物科技有限公司;ABCB4 引物序列上游:5'-CTGCTG GAAAGATTGCAACAG-3',下游:5'-GAGCAAAT GAAGCTCGCATGTC-3',扩增片段 312bp;参照物 β -actin 上游:5'-CACACTGTGCCCATCTACGA-3',下游:5'-TCAGGAGGAGCAATGATCTTG-3',由上海宜腾生物科技有限公司合成。

1.3 其他临床资料采集

以查阅临床病历方式统计以下指标:孕妇年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、分娩孕周、妊娠状态(初产妇、经产妇)、病情(轻度 ICP、重度 ICP)、TBA、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,

ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、总胆红素水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计量资料均行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用重复方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;非正态分布数据采用中位数及四分位间距 $M(Q_1 \sim Q_3)$ 描述,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,三组胎盘 ABCB4 mRNA 表达采用 Kruskal-Wallis *H* 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验;Logistic 回归分析慢性 HBV 孕妇胎盘组织 ABCB4 mRNA 与妊娠结局的关系;双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组胎盘 ABCB4 mRNA 表达

对照组、HBV 组、HBV 合并 ICP 组胎盘 ABCB4 mRNA 表达水平分别为 $30.55(28.08 \sim 32.38)$ 、 $7.20(6.23 \sim 8.08)$ 、 $4.50(3.58 \sim 5.90)$,三组水平依次降低,差异有统计学意义($Z = 83.071, P < 0.001$);30 例 HBV 合并 ICP 组患者中,重度 ICP 患者 ABCB4 mRNA 表达为 $3.75(3.15 \sim 4.85)$,低于轻度 ICP 的 $5.90(4.50 \sim 6.55)$,差异有统计学意义($Z = 3.683, P < 0.001$)。

2.2 HBV 组、HBV 合并 ICP 组妊娠结局比较

82 例孕妇中仅 2 例阴道试产,其余均为剖宫产,但全部新生儿均存活,未见胎死宫内、死产发生;发生 1 种或 1 种以上不良妊娠结局患者总例数为 31 例,总发生率为 37.80%;HBV 合并 ICP 组不良妊娠结局总发生率高于 HBV 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.852, P < 0.05$),见表 1。

2.3 不同妊娠结局的 HBV 患者胎盘 ABCB4 mRNA 表达

将 HBV 患者按妊娠结局分组,31 例妊娠结局不良患者纳入妊娠结局不良组,其余 51 例纳入妊娠结局良好组;妊娠结局不良患者胎盘 ABCB4 mRNA 表达为 (3.27 ± 0.91) ,低于妊娠结局良好组 $(7.71 \pm$

2.80), 差异有统计学意义($t=8.541, P<0.001$)。AST、总胆红素水平均高于妊娠结局良好组, 差异有统计学意义($\chi^2/Z/t$ 值介于 4.012~19.404 之间, $P<0.05$), 见表 2。

2.4 不同妊娠结局的 HBV 患者其他临床特征比较

妊娠结局不良组合并 ICP 患者比例及 TBA、

表 1 HBV 组、HBV 合并 ICP 组妊娠结局比较[n(%)]
Table 1 Comparison of pregnancy outcomes between the HBV group and the HBV with ICP group [n(%)]

组别	例数	Apgar 评分<7 分	早产	吸入性肺炎	低体重儿	总发生率*
HBV 组	52	7(13.46)	3(5.77)	5(9.61)	3(5.77)	15(28.85)
HBV 合并 ICP 组	30	9(30.00)	5(16.67)	2(6.67)	4(13.33)	16(53.33)
χ^2	—	3.313	1.478	0.001	0.594	4.852
P	—	0.069	0.224	0.976	0.441	0.028

注：* 发生不良妊娠结局的孕妇总数, 包括合并 1 种或 1 种以上不良妊娠结局类型。

表 2 不同妊娠结局的 ICP 患者其他临床特征比较[$\bar{x}\pm s, M(Q_1\sim Q_3), n(\%)$]
Table 2 Comparison of other clinical characteristics in ICP patients with different pregnancy outcomes [$\bar{x}\pm s, M(Q_1\sim Q_3), n(\%)$]

指标	妊娠结局不良(n=31)	妊娠结局良好(n=51)	$\chi^2/Z/t$	P
孕妇年龄(岁)	26.11±4.45	26.78±4.52	0.645	0.515
BMI(kg/m ²)	22.37±2.65	23.01±2.47	1.107	0.272
分娩孕周			2.861	0.239
<36 周	1(3.23)	0		
36~36 ⁺ 6 周	3(9.68)	2(3.92)		
≥37 周	27(87.10)	49(96.08)		
妊娠状态			3.319	0.068
初产妇	15(48.39)	35(68.63)		
经产妇	16(51.61)	16(31.37)		
合并 ICP			4.042	0.044
是	16(51.61)	15(29.41)		
否	15(48.39)	36(70.59)		
TBA(μmol/L)	56.30(45.40~67.30)	39.50(29.70~49.00)	4.012	<0.001
ALT(U/L)	14.70(9.80~19.40)	12.40(8.00~16.20)	1.731	0.083
AST(U/L)	33.10(29.30~51.20)	16.60(12.10~20.00)	5.446	<0.001
GGT(U/L)	10.42±3.85	9.36±2.71	1.461	0.148
ALP(U/L)	145.00±39.42	140.25±40.33	0.522	0.603
LDH(U/L)	180.45±20.67	176.49±22.81	0.789	0.432
总胆红素(μmol/L)	16.45±3.87	5.27±1.12	19.404	<0.001

2.5 慢性 HBV 患者胎盘 ABCB4 mRNA 表达与妊娠结局的 Logistic 回归分析

以妊娠结局为因变量(妊娠结局良好=0、妊娠结局不良=1),胎盘 ABCB4 mRNA 表达(连续变量)、是否合并 ICP(是=1、否=0)、TBA(连续变量)、AST(连续变量)、总胆红素(连续变量)为自变

量行 Logistic 回归分析,结果显示,胎盘 ABCB4 mRNA 高表达为慢性 HBV 患者不良妊娠结局的保护因素,合并 ICP、高水平 AST 是慢性 HBV 患者不良妊娠结局的危险因素,其 OR 值及 95%CI 分别为 0.463(0.303~0.706)、3.196(1.081~9.449)、1.149(1.067~1.238),见表 3。

表 3 ICP 患者妊娠结局的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of pregnancy outcomes in ICP patients

变量	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
胎盘 ABCB4 mRNA 表达	-0.770	0.216	12.969	<0.001	0.463(0.303~0.706)
合并 ICP	1.162	0.553	4.415	0.036	3.196(1.081~9.449)
TBA(μ mol/L)	0.336	0.441	0.580	0.447	1.399(0.590~3.321)
AST(U/L)	0.139	0.038	13.424	<0.001	1.149(1.067~1.238)
总胆红素(μ mol/L)	0.268	0.317	0.715	0.398	1.307(0.702~2.433)

3 讨论

3.1 HBV 感染合并 ICP 孕妇胎盘 ABCB4 mRNA 表达及其与 ICP 病情的关系

妊娠期 ICP 多见于妊娠中晚期患者,是以全身性瘙痒、血清 TBA 异常升高为典型临床表现的肝脏疾病,多数 ICP 为自限性,对母体的影响较小,但研究证实 ICP 可导致早产、羊水粪染等不良妊娠^[11-12]。对于慢性 HBV 感染孕妇,在 HBV、妊娠共同作用下,其肝脏合成、分解、代谢及排泄等作用受影响,一旦发生 ICP,病情更为复杂,预后更差。ABCB4 mRNA 则是位于染色体 7q21.1 上的重要载体蛋白质之一,编码产物为 ABCB4 蛋白,也被称为多药耐药蛋白^[13-15]。作为 P-糖蛋白超基因家族成员,其主要分布于肝毛细血管,机体 ABCB4 mRNA 突变或可引起 MDR3 蛋白缺乏,从而减少胆汁磷脂分泌、胆碱游离,引发胆管细胞凋亡、坏死,在胆汁淤积发生发展过程中扮演重要角色^[16]。而本研究显示,HBV 组、HBV 合并 ICP 组胎盘 ABCB4 mRNA 表达均显著低于对照组,HBV 合并 ICP 组胎盘 ABCB4 mRNA 表达显著低于 HBV 组。这与往期报道结论相似,均提示单纯 HBV 孕妇胎盘 ABCB4 mRNA 表达下调,但合并 ICP 的 HBV 患者 ABCB4 mRNA 表达下降更显著^[17];且 HBV 合并 ICP 组患者中,重度 ICP 患者 ABCB4 mRNA 表达显著低于轻度 ICP,提

示合并 ICP 的 HBV 患者中,重度 ICP 患者胎盘 ABCB4 mRNA 下调更为显著,ABCB4 mRNA 或与 ICP 病情有关。

3.2 HBV 感染孕妇胎盘 ABCB4 mRNA 表达与妊娠结局的关系

本研究初步对单纯 HBV 感染、HBV 感染合并 ICP 孕妇的妊娠结局进行比较,结果显示,HBV 合并 ICP 组不良妊娠结局总发生率显著高于 HBV 组,这与肖菊等^[18]报道结论相似。究其原因,HBV 感染可使胎盘绒毛膜血管病变,从而导致胎盘功能下降,加重胎儿宫内缺氧,增加胎儿窘迫、胎儿生长受限、早产及围生儿死亡风险。而 ICP 作为孕晚期特有的并发症,可引发胎儿窘迫、胎儿生长受限等不良妊娠结局风险,对胎儿有致命性损坏,且于母体而言,虽多数症状可在分娩后 4~6 周缓解,但也是产后大出血的影响因素之一,这在既往报道中已明确^[19-21]。尤其对 HBV 感染患者,本身孕期内源性激素分泌增加便可增加肝脏负担,在 HBV 感染基础上病毒也极易复制,进一步引起肝功能减退,加重胆汁排泄障碍,从而更易发生胆汁淤积,并表现出胆红素及转氨酶升高等现象,肝功能受损程度加重;肝功能受损又直接影响胆汁排泄,加重胆汁淤积,两者可互为因果^[22-23]。因此较 HBV 孕妇,合并 ICP 的孕妇肝功能损害更严重,妊娠结局更差^[24-25]。

本研究在进一步对不同妊娠结局的 ICP 患者 ABCB4 mRNA 表达及其他临床特征进行比较时,结果发现妊娠结局不良患者胎盘 ABCB4 mRNA 表达显著低于妊娠结局良好组,且两组合并 ICP 患者比例及 TBA、AST、总胆红素水平均显著高于妊娠结局良好组;同时 Logistic 回归分析显示,胎盘 ABCB4 mRNA 表达与合并 ICP、AST 均是慢性 HBV 患者妊娠结局不良的影响因素,其中胎盘 ABCB4 mRNA 表达为保护因素。基于上述结论可知,ABCB4 mRNA 表达或与慢性 HBV 感染患者妊娠期 ICP 的发生、严重程度有关,且 ABCB4 mRNA 表达与慢性 HBV 感染患者妊娠结局也有关。但考虑本研究为单中心、回顾性分析,在影响因素的采集及纳入上可能存在局限性,因此 ABCB4 mRNA 表达与 HBV 感染孕妇妊娠结局的关系仍有探究空间,拟在下阶段扩大样本量开展多中心研究持续完善本次研究结论。

综上所述,HBV 感染孕妇、HBV 感染合并 ICP 孕妇胎盘 ABCB4 mRNA 表达下调,其中 HBV 感染合并 ICP 孕妇胎盘 ABCB4 mRNA 表达下调更显著。另外,胎盘 ABCB4 mRNA 高表达为慢性 HBV 患者不良妊娠结局的保护因素,合并 ICP、高水平 AST 是危险因素,值得临床重视。

[参考文献]

- [1] Guvenir M, Arıkan A. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment[J]. *Pol J Microbiol*, 2020, 69(4): 391-399.
- [2] 张雪, 于莹, 陈正超, 等. 北京市孕产妇乙型肝炎病毒感染的流行病学特点及妊娠结局分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(12): 75-79.
- [3] Kostka L, Hruban L, Morávková P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Ceska Gynekol*, 2024, 89(5): 405-410.
- [4] Shan D, Dong R, Hu Y. Current understanding of autophagy in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Placenta*, 2021, 115: 53-59.
- [5] Hobson S, Gandhi S, Sobel M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *CMAJ*, 2022, 194(48): E1650.
- [6] Wei H, Zhang C, Meng J, et al. The clinical features of hepatitis B virus infection and intrahepatic cholestasis in pregnancy[J]. *Ginekol Pol*, 2022, 93(5): 389-395.
- [7] Stättermayer A F, Halilbasic E, Wrba F, et al. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 651-663.
- [8] Zampaglione L, Rougemont A L, Rubbia-Brandt L, et al. Variable intrafamilial expression of ABCB4 disease[J]. *ACG Case Rep J*, 2023, 10(8): e01113.
- [9] 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(2022年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 3-28.
- [10] 贺晶, 杨慧霞, 段涛, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(10): 1575-1578.
- [11] Ren S, Zhou Y, Xuan R. Research progress in the role of gut microbiota and its metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(12): 1361-1366.
- [12] Jiang R, Wang T, Yao Y, et al. Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(31): e21416.
- [13] Ishizawa T, Makino N, Kakizaki Y, et al. A novel pathogenic variant of ATP-binding cassette subfamily B member 4 causing gallstones in a young adult[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2019, 12(6): 637-641.
- [14] Aydın G A, Özgen G, Görükmez O. The role of genetic mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(5): 706-710.
- [15] Ruan J, Meng H, Chen Y, et al. Expression of ATP-binding cassette subfamily B member 1 gene in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 11095-11105.
- [16] Liu X, Lai H, Zeng X, et al. Whole-exome sequencing reveals ANO8 as a genetic risk factor for intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 544.
- [17] 阚延婷, 杨永峰. 胆汁淤积性肝病相关基因及其在妊娠期肝内胆汁淤积症中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(7): 1439-1443.
- [18] 肖菊, 吴利荣, 肖波, 等. 妊娠期 HBV 感染合并肝内胆汁淤积症对妊娠结局的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(13): 2066-2070.
- [19] Ovadia C, Sajous J, Seed P T, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J].

- Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 547-558.
- [20] Zhan Y, Xu T, Chen T, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and maternal dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2022, 101(7): 719-727.
- [21] Smith D D, Rood K M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2020, 63(1): 134-151.
- [22] Zhang C, Wei H, Zhu Y X. Adverse pregnancy outcomes and mother-to-child transmission in patients with hepatitis B virus infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Ginek Pol, 2022, 93(5): 396-404.
- [23] Gao X, Duan X, Cai H, et al. Pregnancy outcome of women with chronic hepatitis B who discontinued anti-viral treatment before or in the early pregnancy[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(2): 170-175.
- [24] Chen Y, Peng L, He J, et al. Impact of hepatitis B virus infection on maternal and infant outcomes of women with gestational diabetes mellitus: a three-year retrospective study [J]. J Diabetes Complications, 2022, 36(6): 108201.
- [25] 熊霞鹏, 朱云霞, 魏宏, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对 HBV 感染孕妇妊娠不良结局的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1763-1767.
- [专业责任编辑: 王 丽]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨 寅]

《中国妇幼健康研究》杂志简介

《中国妇幼健康研究》杂志是妇幼卫生专业学术性刊物, 主要以专家论坛、专题研究、临床研究、妇幼营养研究、妇幼卫生服务研究、出生缺陷预防、妇幼卫生教学研究等栏目形式, 向读者介绍国内外妇幼卫生专业方面的新进展, 妇女及儿童各阶段疾病预防的新经验, 妇幼心理行为及健康指导、围产医学、优生、遗传等方面的新理论和实验研究新动向的原创性文章。《中国妇幼健康研究》是国家级期刊, 国际标准连续出版物号: ISSN 1673-5293; 国内统一连续出版物号: CN 61-1448/R。现为月刊, 每月下旬出版(年定价: 360 元)。2007 年已被评为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊), 已取得《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录, 并作为“中国学术期刊综合评价数据库”“中国科学引文数据库”来源期刊。同时被《中文医学科学核心期刊要目总览》、《中国生物医学文献光盘数据库》(CBMdisc)、《中文生物医学期刊目次数据库》(CMCC)、《中国科技期刊篇名数据库》及两种书本式检索刊《中国科技资料目录》(医药卫生)、《中国医药文献》进行目次、文摘或全文的收录, 现已在微信平台发布, 并被中国知网及万方数据——数字化期刊群全文收录。2009 年以来多次获中国高校科技期刊质量奖、优秀奖及省科协“学会创新和服务能力提升”项目优秀科技期刊奖, 2020 年又获中国高校科技期刊优秀奖和省科技期刊优秀奖。

主管单位: 中华人民共和国教育部

主办单位: 西安交通大学、中国妇幼健康研究会

地 址: 西安市雁塔西路 76 号(西安交通大学医学部)009 号信箱

电 话: (029)82655049 邮政编码: 710061

国内邮发代号: 52-135 海外发行代号: BM6616

在线投稿网址: mchchina.xjtu.edu.cn

电子信箱: bjblm@mail.xjtu.edu.cn