DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20263395

·论著·

乙型肝炎病毒感染及抗病毒治疗对不良妊娠结局影响的回顾性队列研究

彭爱宇,蔡胜蓝,邓红艺,罗 艳,陈小翠,廖 慧,余玉棉,蒋 宏
(湖南省妇幼保健院医院感染管理办公室,湖南 长沙 410000)

[摘 要] **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染孕产妇的病毒学特征及抗病毒治疗与不良妊娠结局的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月—2024 年 6 月在湖南省妇幼保健院住院分娩的乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性孕产妇 3 355 例作为暴露组,HBsAg 阴性孕产妇 3 600 例作为非暴露组,开展非匹配回顾性队列研究。采用单因素分析、多因素 Logistic 回归及分层分析,计算比值比(*OR*)及其 95%可信区间(*CI*),分析 HBsAg 状态、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)状态、HBV DNA 载量及抗病毒治疗与不良妊娠结局的关系。**结果** 多因素分析显示,HBsAg 阳性是妊娠期肝内胆汁淤积症、早产、先兆流产、胎儿窘迫及新生儿呼吸窘迫综合征的独立风险因素,*aOR*(95%*CI*)分别为 2.46(1.67～3.61)、1.45(1.19～1.78)、7.68(3.95～14.93)、1.65(1.40～1.98)和 5.71(2.54～12.81)。分层分析显示,HBeAg 阳性组的先兆子痫和胎儿生长受限发生风险高于阴性组,*aOR* 分别为 2.53、3.11;HBV DNA＞2.0×10^5 IU/mL 是胎儿生长受限的独立危险因素(*aOR* = 4.07);在高病毒载量人群中,抗病毒治疗是预防妊娠期糖尿病、早产及胎儿生长受限的保护性因素(*aOR* 分别为 0.44、0.28、0.35,校正后均 $P<0.05$)。**结论** HBsAg 阳性是孕产妇发生多种不良妊娠结局的独立危险因素。HBeAg 阳性及高 HBV DNA 载量可进一步增加不良妊娠结局的发生风险,对高病毒载量孕妇实施抗病毒治疗可降低部分不良妊娠结局的发生风险。建议临床加强 HBsAg 阳性孕妇的孕期筛查与管理,对高危人群及时干预。

[关 键 词] 乙型肝炎表面抗原;乙型肝炎 e 抗原;乙型肝炎病毒 DNA;抗病毒治疗;不良妊娠结局
[中图分类号] R181.3+2

Associations of hepatitis B virus infection and antiviral therapy with adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study

PENG Aiyu, CAI Shenglan, DENG Hongyi, LUO Yan, CHEN Xiaocui, LIAO Hui, YU Yumian, JIANG Hong (Office of Hospital Infection Management, Hunan Provincial Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410000, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the associations between virological characteristics of hepatitis B virus (HBV) infection and antiviral therapy with adverse pregnancy outcomes. **Methods** A total of 3 355 hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive pregnant women who were hospitalized for delivery at Hunan Provincial Maternal and Child Health Hospital from January 2020 to June 2024 were included in the exposed group, and 3 600 HBsAg-negative pregnant women were included in the unexposed group in this unmatched retrospective cohort study. Univariate analyses, multivariable logistic regression, and stratified analysis were performed. Odds ratios (*ORs*) and their 95% confidence intervals (*CIs*) were calculated to analyze the associations of HBsAg status, hepatitis B e antigen (HBeAg) status, HBV DNA load, and antiviral therapy with adverse pregnancy outcomes. **Results** Multivariable analysis showed that HBsAg-positivity was an independent risk factor for intrahepatic cholestasis of pregnancy, preterm birth, threatened miscarriage, fetal distress and neonatal respiratory distress syndrome, with adjusted odds ratios (*aORs*) (95%*CIs*) of 2.46(1.67－3.61), 1.45(1.19－1.78), 7.68(3.95－14.93), 1.65(1.40－1.98),

[收稿日期] 2026－05－13
[基金项目] 湖南省妇幼保健院"锐新"培育计划项目(2023RX25)
[作者简介] 彭爱宇(1997－),女(汉族),湖南省长沙市人,医师,主要从事疾病预防与控制研究。
[通信作者] 蒋宏 E-mail:573144996@qq.com

and 5.71(2.54 - 12.81), respectively. Stratified analysis showed that the risks of preeclampsia and fetal growth restriction were higher in the HBeAg-positive group than in the HBeAg-negative group, with *aORs* of 2.53 and 3.11, respectively. An HBV DNA load $>2.0\times10^5$ IU/mL was an independent risk factor for fetal growth restriction (*aOR* = 4.07). Among women with high viral loads, antiviral therapy was a protective factor against gestational diabetes mellitus, preterm birth, and fetal growth restriction, with *aORs* of 0.44, 0.28, and 0.35, respectively (all adjusted $P<0.05$). **Conclusion** HBsAg positivity was an independent risk factor for multiple adverse pregnancy outcomes. HBeAg positivity and a high HBV DNA load can further increase the risk of adverse pregnancy outcomes. Antiviral therapy in pregnant women with high viral loads can reduce the risk of some adverse pregnancy outcomes. Enhanced screening and management during pregnancy are recommended for HBsAg-positive pregnant women, and timely intervention for high-risk populations.

[**Key words**] hepatitis B surface antigen; hepatitis B e antigen; HBV DNA; antiviral therapy; adverse pregnancy outcomes

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染是全球重大公共卫生问题,全球约 2.54 亿人感染,其中我国慢性乙型病毒性肝炎(简称乙肝)病例约占全球总数的三分之一,每年约有 110 万人死于 HBV 感染相关肝硬化及肝癌[1]。孕产妇是乙肝防控的重点人群,我国孕产妇乙肝发病率约为 5.44%,其感染相关健康问题不容忽视[2]。妊娠合并 HBV 感染可加重孕妇肝脏负担。研究[3-5]表明,HBV 感染所致肝损伤可通过激素代谢紊乱、凝血功能异常及胎盘微循环障碍等机制,增加早产、妊娠期高血压病、妊娠期糖尿病、产后出血及胎儿生长受限、胎儿窘迫等不良妊娠结局的风险。大多数 HBV 感染孕产妇为慢性 HBV 携带者,以乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性为标志。乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性及 HBV DNA 高载量提示病毒复制活跃、炎症反应增强,可能与不良妊娠结局风险升高相关。当前,我国对 HBV 感染孕产妇的防控重点主要集中于母婴传播阻断,而对妊娠结局及其相关影响因素的研究相对有限,不同 HBeAg 状态、HBV DNA 水平及孕期抗病毒治疗对妊娠结局的影响仍需深入探讨。本研究采用回顾性队列研究设计,分析 HBsAg、HBeAg 状态、HBV DNA 水平及抗病毒治疗对妊娠结局的影响,旨在为完善孕期综合防控策略、降低不良妊娠结局风险提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1 月—2024 年 6 月在湖南省妇幼保健院住院分娩的 HBsAg 阳性孕产妇 3 521 例作为初始暴露队列。数据整理过程中,共有 166 例(4.71%)存在关键协变量缺失,其中 112 例(3.18%)缺失孕前身体质量指数(BMI)资料,57 例(1.62%)孕期增重数据缺失(部分病例存在孕前 BMI、孕期增重数据均缺失),采用完全病例分析后最终纳入 3 355 例作为暴露组。选取同期符合纳入标准的 HBsAg 阴性孕产妇 3 680 例作为初始非暴露队列,共有 80 例存在关键协变量缺失,其中 56 例(1.52%)缺失孕前 BMI 资料,26 例(0.71%)孕期增重数据缺失(部分病例存在孕前 BMI、孕期增重数据均缺失),同样采用完全病例分析后最终纳入 3 600 例作为非暴露组。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)暴露组慢性 HBV 感染符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》诊断标准[6];(2)孕期在该院产检并分娩;(3)孕前无糖尿病、高血压、心脏病、肾病等慢性疾病史;(4)单胎妊娠;(5)入组对象知情同意。排除标准:(1)合并其他感染性疾病(如丙型肝炎病毒感染、人类免疫缺陷病毒感染、梅毒感染);(2)合并肝硬化、肝癌或免疫系统疾病;(3)孕期接受除替诺福韦(TDF)以外的其他抗病毒或免疫治疗。本研究经湖南省妇幼保健院伦理委员会审核批准(批件号:2023-S076)。

1.3 诊断标准 (1)妊娠期糖尿病:孕 24～28 周行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),空腹血糖≥5.1 mmol/L、服糖后 1 h 血糖≥10.0 mmol/L 或服糖后 2 h 血糖≥8.5 mmol/L,任一项达到或超过上述阈值即可诊断。(2)妊娠期高血压:妊娠 20 周后首次出现高血压,间隔≥4 h 两次测量,收缩压≥140 mmHg 和/或舒张压≥90 mmHg。(3)先兆子痫:妊娠 20 周后出现收缩压≥140 mmHg 和/或舒张压≥90 mmHg,伴蛋白尿或任一靶器官(心、肝、肾、血液系统、胎盘胎儿)损伤。(4)妊娠肝内胆汁淤积症:妊娠中晚期出现皮肤瘙痒、血清总胆汁酸≥

10 μmol/L，伴或不伴转氨酶升高。(5)胎盘早剥：妊娠 20 周后或分娩期，正常位置胎盘于胎儿娩出前部分或全部剥离，伴腹痛、阴道流血。(6)早产：妊娠满 28 周但不足 37 周分娩。(7)巨大儿：新生儿出生体重≥4 000 g。(8)先兆流产：妊娠 28 周前出现少量阴道流血，伴或不伴下腹痛或腰背痛，宫颈口未开、胎膜未破、子宫大小与孕周相符，超声检查提示胚胎存活。(9)胎儿窘迫：符合以下任意一项即可诊断，①胎动异常(胎动频繁后减少，<3 次/h)；②胎心监护异常(胎心率≥160 次/min，或<110 次/min 且合并变异减速或正弦波)；③羊水胎粪污染(Ⅰ～Ⅲ度)。(10)新生儿呼吸窘迫综合征：出生后 24 h 内出现呼吸窘迫，表现为呼吸急促(>60 次/min)、呻吟、鼻翼扇动、三凹征，严重时出现发绀、呼吸暂停。(11)胎儿生长受限：胎儿估测体重或腹围低于同孕周第 10 百分位数，或低于同孕周平均体重 2 个标准差。(12)产后出血：胎儿娩出后 24 h 内，阴道分娩者出血量≥500 mL、剖宫产分娩者出血量≥1 000 mL。

1.4 资料收集与分组方法 通过查阅该院住院病历信息系统，回顾性收集并记录入选本研究孕产妇的以下临床资料：(1)一般人口学特征。年龄、文化程度、孕次、产次。(2)孕前及孕期指标。孕前 BMI，分为低体重(<18.5 kg/m^2)、正常体重(18.5～23.9 kg/m^2)、超重(24.0～27.9 kg/m^2)、肥胖(≥28.0 kg/m^2)，依据中国成人 BMI 标准判定。孕期增重，分为增重不足、增重适宜、增重过多，依据中国孕产妇孕期增重推荐标准判定。胚胎移植术史。(3)实验室检验指标。乙肝两对半、HBV DNA 载量、肝功能等。(4)治疗与结局。孕期抗病毒治疗情况及本孕次妊娠结局。

1.5 实验室检测方法 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测乙肝两对半。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(Quantitative Real-time polymerase chain reaction，qPCR)检测血清 HBV DNA 载量，根据病毒载量水平分为三组：低病毒载量组(<1.0×10^3 IU/mL)、中病毒载量组(1.0×10^3～2.0×10^5 IU/mL)、高病毒载量组(>2.0×10^5 IU/mL)。采用全自动生化分析仪检测肝功能生化指标，主要检测丙氨酸转氨酶(ALT，正常上限值为 40 U/L)。本研究所有实验室指标检测均由该院检验科及 PCR 实验室完成。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析。连续性变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析；分类变量以频数(百分比)[例(%)]表示，组间比较采用 χ^2 检验或 *Fisher* 确切检验。对于有序分类变量(如 HBV DNA 载量分组)，进行 *Cochran-Armitage* 趋势检验，以评估结局发生率随病毒载量增加的线性趋势，采用 *Bonferroni* 法进行两两比较。多因素 Logistic 回归调整混杂因素，分析 HBsAg 阳性、HBeAg 阳性、HBV DNA 载量水平和抗病毒治疗与不良妊娠结局的独立关联，计算比值比(*OR*)及其 95%置信区间(*CI*)。以 $P \leqslant 0.05$ 为差异具有统计学意义。由于本研究同时评价 HBV 感染状态与 12 项独立不良妊娠结局之间的关联，为控制多重比较导致的Ⅰ类错误，对多因素 Logistic 回归所得 P 值进一步采用 *Benjamini-Hochberg* 方法进行假发现率(*FDR*)校正，并同时报告原始 P 值及校正后 P 值。

2 结果

2.1 一般情况比较 共纳入孕产妇 6 955 例，其中暴露组(HBsAg 阳性)3 355 例，平均年龄(32.07±4.18)岁；非暴露组(HBsAg 阴性)3 600 例，平均年龄(31.85±3.87)岁，两组孕产妇整体年龄比较差异有统计学意义($P=0.017$)。将研究对象分为≤25、26～30、31～35、>35 岁 4 个年龄段后，分层比较两组孕产妇年龄构成比，差异无统计学意义($P=0.104$)。单因素分析结果显示，两组孕产妇在流产史、是否为初产妇、孕期增重、孕前 BMI 分层构成方面差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。其中，暴露组有流产史者占 51.06%，高于非暴露组的 48.19%；暴露组初产妇占 54.31%，低于非暴露组的 57.92%；暴露组孕期增重不足者占 26.83%，高于非暴露组的 21.97%。两组孕产妇整体孕前 BMI 比较差异无统计学意义($P=0.112$)，将研究对象分为低体重(<18.5 kg/m^2)、正常体重(18.5～23.9 kg/m^2)、超重(24.0～27.9 kg/m^2)、肥胖(≥28.0 kg/m^2)后，分层比较两组孕产妇孕前 BMI 分层构成比，差异有统计学意义($P=0.044$)。两组孕产妇在年龄构成、受教育程度及是否采用胚胎移植术方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1　暴露组与非暴露组孕产妇的一般情况比较

Table 1　Comparison of baseline characteristics between the exposed and unexposed groups

项目	暴露组(n = 3 355)	非暴露组(n = 3 600)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	32.07±4.18	31.85±3.87		
年龄[岁,例(%)]			6.157	0.104
≤25	164(4.89)	169(4.69)		
26～30	1 026(30.58)	1 082(30.06)		
31～35	1 531(45.63)	1 736(48.22)		
>35	634(18.90)	613(17.03)		
受教育程度[例(%)]			5.967	0.202
小学及以下	15(0.45)	11(0.31)		
初中	141(4.20)	134(3.72)		
高中	355(10.58)	376(10.45)		
本科	2 767(82.47)	2 968(82.44)		
研究生及以上	77(2.30)	111(3.08)		
流产史[例(%)]	1 713(51.06)	1 735(48.19)	5.697	0.017
初产妇[例(%)]	1 822(54.31)	2 085(57.92)	9.191	0.002
孕期增重[例(%)]			26.218	<0.001
增重适宜	1 528(45.54)	1 823(50.64)		
增重不足	900(26.83)	791(21.97)		
增重过多	927(27.63)	986(27.39)		
孕前 BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m^2)	21.46±2.95	21.36±2.75	1.591	0.112
孕前 BMI 分层[kg/m^2,例(%)]			8.108	0.044
低体重(<18.5)	442(13.17)	428(11.89)		
正常体重(18.5～23.9)	2 328(69.39)	2 609(72.47)		
超重(24.0～27.9)	486(14.49)	464(12.89)		
肥胖(≥28.0)	99(2.95)	99(2.75)		
胚胎移植术[例(%)]	265(7.90)	242(6.72)	3.556	0.059

2.2　暴露组与非暴露组不良妊娠结局比较　单因素分析结果显示,暴露组孕产妇妊娠肝内胆汁淤积症、早产、先兆流产、胎儿窘迫、新生儿呼吸窘迫综合征及胎儿生长受限的发生率均高于非暴露组,差异均有统计学意义(均 P<0.05);两组孕产妇在妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、先兆子痫、胎盘早剥、巨大儿及产后出血的发生率方面差异均无统计学意义(均 P>0.05),见表 2。将孕产妇年龄、流产史、是否为初产妇、孕期增重、孕前 BMI 纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示,暴露组妊娠肝内胆汁淤积症(aOR = 2.46,95%CI:1.67～3.61)、早产(aOR = 1.45,95%CI:1.19～1.78)、先兆流产(aOR = 7.68,95%CI:3.95～14.93)、胎儿窘迫(aOR = 1.65,95%CI:1.40～1.98)、新生儿呼吸窘迫综合征(aOR = 5.71,95%CI:2.54～12.81)及胎儿生长受限(aOR = 1.45,95%CI:1.06～1.99)的发病风险均高于非暴露组(均 P<0.05),经 FDR 多重校正后差异仍具有统计学意义;而妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、先兆子痫、胎盘早剥、巨大儿及产后出血的发病风险差异均无统计学意义(均 P>0.05)。见表 2。

表 2 暴露组与非暴露组孕产妇不良妊娠结局的 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analyses of adverse pregnancy outcomes in the exposed and unexposed groups

不良妊娠结局	暴露组[n=3 355，例(%)]	非暴露组[n=3 600，例(%)]	OR(95%CI)	P	aOR(95%CI)	P	FDR-P
妊娠期糖尿病	899(26.80)	1 019(28.31)	0.93(0.83～1.03)	0.159	0.89(0.79～1.09)	0.185	0.263
妊娠期高血压	207(6.17)	184(5.11)	1.22(0.99～1.50)	0.055	1.17(0.95～1.45)	0.147	0.252
先兆子痫	129(3.85)	121(3.36)	1.15(0.89～1.48)	0.279	0.98(0.75～1.29)	0.912	0.912
妊娠肝内胆汁淤积症	90(2.68)	39(1.08)	2.52(1.72～3.68)	<0.001	2.46(1.67～3.61)	<0.001	<0.001
胎盘早剥	26(0.77)	28(0.78)	1.00(0.58～1.70)	0.989	0.69(0.39～1.22)	0.197	0.263
早产	249(7.42)	181(5.03)	1.51(1.24～1.85)	<0.001	1.45(1.19～1.78)	<0.001	<0.001
巨大儿	161(4.80)	181(5.03)	0.95(0.77～1.18)	0.659	0.97(0.77～1.21)	0.784	0.912
先兆流产	72(2.15)	10(0.28)	7.87(4.06～15.28)	<0.001	7.68(3.95～14.93)	<0.001	<0.001
胎儿窘迫	358(10.67)	249(6.92)	1.61(1.36～1.91)	<0.001	1.65(1.40～1.98)	<0.001	<0.001
新生儿呼吸窘迫综合征	40(1.19)	11(0.31)	6.19(2.77～13.84)	<0.001	5.71(2.54～12.81)	<0.001	<0.001
胎儿生长受限	97(2.89)	69(1.92)	1.52(1.12～2.08)	0.008	1.45(1.06～1.99)	0.019	0.038
产后出血	68(2.03)	73(2.03)	1.00(0.72～1.39)	0.998	1.02(0.73～1.44)	0.879	0.912

注：OR 为单因素粗比值比，aOR 为校正年龄、流产史、初产妇、孕期增重、孕前 BMI 后的调整比值比；FDR-P 为 *Benjamini-Hochberg* FDR 校正后的 P 值。

2.3 分层分析

2.3.1 HBeAg 状态分层分析 在 3 355 例 HBsAg 阳性孕妇中，HBeAg 阴性 2 867 例，HBeAg 阳性 488 例。单因素分析显示，HBeAg 阳性组与阴性组的先兆子痫、胎儿生长受限及产后出血的发生风险差异有统计学意义。调整年龄、孕前 BMI 及孕期增重等潜在混杂因素后，多因素分析显示，HBeAg 阳性组的先兆子痫(aOR = 2.53，95%CI：1.64～3.92，P<0.001)、胎儿生长受限(aOR = 3.11，95%CI：2.00～4.85，P<0.001)发病风险均高于阴性组，经 FDR 多重校正后差异仍具有统计学意义(均 P<0.001)；产后出血的关联在调整混杂因素后不再具有统计学意义。HBeAg 阳性组早产的发生风险在多因素分析中有所升高(aOR = 1.44，95%CI：1.02～2.04，P = 0.041)，但经 FDR 校正后差异不再具有统计学意义。HBeAg 状态与其他不良妊娠结局未见显著关联(均 P>0.05)。见表 3。

表 3 HBeAg 阳性与阴性孕产妇不良妊娠结局的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of adverse pregnancy outcomes in HBeAg-positive and HBeAg-negative pregnant women

不良妊娠结局	HBeAg 阳性[n=488，例(%)]	HBeAg 阴性[n=2 867，例(%)]	OR(95%CI)	P	aOR(95%CI)	P	FDR-P
妊娠期糖尿病	117(23.98)	782(27.28)	0.84(0.67～1.05)	0.128	0.98(0.77～1.24)	0.855	0.933
妊娠期高血压	27(5.53)	180(6.28)	0.87(0.58～1.33)	0.527	0.99(0.64～1.52)	0.958	0.958
先兆子痫	31(6.35)	98(3.42)	1.92(1.26～2.91)	0.002	2.53(1.64～3.92)	<0.001	<0.001
妊娠肝内胆汁淤积症	19(3.89)	71(2.48)	1.59(0.95～2.67)	0.073	1.36(0.80～2.34)	0.259	0.622
胎盘早剥	2(0.41)	24(0.84)	0.49(0.12～2.07)	0.320	0.58(0.13～2.50)	0.465	0.684
早产	45(9.22)	204(7.12)	1.33(0.95～1.86)	0.101	1.44(1.02～2.04)	0.041	0.164
巨大儿	24(4.92)	137(4.78)	1.03(0.66～1.61)	0.894	1.24(0.79～1.97)	0.352	0.684
先兆流产	11(2.25)	61(2.13)	1.06(0.55～2.03)	0.819	1.23(0.63～2.39)	0.541	0.684
胎儿窘迫	58(11.89)	300(10.46)	1.15(0.86～1.56)	0.283	1.09(0.80～1.49)	0.570	0.684
新生儿呼吸窘迫综合征	7(1.43)	33(1.15)	1.25(0.55～2.84)	0.594	1.36(0.58～3.16)	0.480	0.684
胎儿生长受限	33(6.76)	64(2.23)	3.17(2.06～4.89)	<0.001	3.11(2.00～4.85)	<0.001	<0.001
产后出血	16(3.28)	52(1.81)	1.84(1.04～3.24)	0.034	1.76(0.98～3.15)	0.058	0.174

注：aOR 为校正年龄、流产史、初产妇、孕前 BMI、孕期增重等混杂因素后的调整比值比；FDR-P 为 *Benjamini-Hochberg* FDR 校正后的 P 值。

2.3.2　HBV DNA 载量分层分析　将病例组依据 HBV DNA 载量分为低病毒载量组（$<1.0\times10^3$ IU/mL）、中病毒载量组（$1.0\times10^3\sim2.0\times10^5$ IU/mL）和高病毒载量组（$>2.0\times10^5$ IU/mL），分析 12 项不良妊娠结局在三组孕产妇中的整体发生率、组间比较和趋势性检验，并采用 FDR 进行了多重校正。研究显示，胎儿生长受限、妊娠肝内胆汁淤积症在不同 HBV DNA 载量组间总体差异均具有统计学意义（均 $P<0.05$），同时趋势性检验提示存在显著线性变化趋势，经 FDR 多重校正后差异仍持续显著。妊娠期糖尿病三组总体发生率差异无统计学意义（$\chi^2=5.425$，$P=0.066$），虽趋势性检验提示存在线性变化趋势（$P=0.028$），但该显著性在 FDR 多重校正后消失（$P=0.111$）。组间比较 *Bonferroni* 检验显示，高病毒载量组胎儿生长受限、妊娠肝内胆汁淤积症发生率高于低、中病毒载量组，妊娠期糖尿病发生率则低于低、中病毒载量组。见表 4。二元 Logistic 回归分析结果显示，高病毒载量是胎儿生长受限的独立危险因素，校正混杂因素后风险仍是 4.07 倍（95%*CI*：2.61～6.35，$P<0.001$），且经 FDR 多重校正后差异仍具有统计学意义；高病毒载量对妊娠肝内胆汁淤积症、妊娠期糖尿病的影响在校正混杂因素后差异无统计学意义（均 $P>0.05$），见表 5。

表 4　不同 HBV DNA 水平乙肝孕产妇的不良妊娠结局发生率比较及趋势性检验

Table 4　Comparison of the incidence of adverse pregnancy outcomes and trend tests across different HBV DNA levels among HBsAg-positive pregnant women

不良妊娠结局	低病毒载量［$n=2\,520$，例（%）］	中病毒载量［$n=415$，例（%）］	高病毒载量［$n=420$，例（%）］	χ^2	*P*	*FDR-P*	P^*	*FDR-P* *
妊娠期糖尿病	695(27.58)	111(26.75)	93(22.14)	5.425	0.066	0.265	0.028	0.111
妊娠期高血压	162(6.43)	24(5.78)	21(5.00)	1.391	0.455	0.748	0.239	0.478
先兆子痫	90(3.57)	15(3.61)	24(5.71)	4.539	0.103	0.310	0.057	0.172
妊娠肝内胆汁淤积症	59(2.34)	10(2.41)	21(5.00)	9.883	0.007	0.043	0.005	0.029
胎盘早剥	19(0.75)	4(0.96)	3(0.71)	0.227	0.893	0.974	0.938	0.991
早产	190(7.54)	22(5.30)	37(8.81)	3.944	0.139	0.334	0.787	0.944
巨大儿	122(4.84)	21(5.06)	18(4.29)	0.314	0.855	0.974	0.708	0.944
先兆流产	54(2.14)	9(2.17)	9(2.14)	0.001	0.999	0.999	0.991	0.991
胎儿窘迫	270(10.71)	38(9.16)	50(11.90)	1.674	0.433	0.742	0.743	0.944
新生儿呼吸窘迫综合征	25(0.99)	8(1.93)	7(1.67)	3.565	0.168	0.336	0.108	0.259
胎儿生长受限	55(2.18)	6(1.45)	36(8.57)	55.862	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
产后出血	49(1.94)	11(2.65)	8(1.90)	0.931	0.628	0.837	0.783	0.944

注：* 表示趋势卡方 *P* 值。*FDR-P* 为 *Benjamini-Hochberg* FDR 校正后的 *P* 值。

表 5　孕产妇 HBV-DNA 病毒载量分层与不良妊娠结局风险的 Logistic 回归分析

Table 5　Logistic regression analysis of HBV DNA viral load categories and the risk of adverse pregnancy outcomes

病毒载量分层	*OR*（95%*CI*）	*P*	*aOR*（95%*CI*）	*P*	*FDR-P*
妊娠期糖尿病					
低病毒载量	1.00		1.00		
中病毒载量	0.96(0.76～1.21)	0.725	1.04(0.81～1.33)	0.751	0.751
高病毒载量	0.75(0.58～0.95)	0.020	0.84(0.65～1.08)	0.179	0.537
妊娠肝内胆汁淤积症					
低病毒载量	1.00		1.00		
中病毒载量	1.03(0.52～2.03)	0.932	0.88(0.43～1.81)	0.739	0.751
高病毒载量	2.20(1.32～3.65)	0.002	1.21(0.56～2.63)	0.624	0.751
胎儿生长受限					
低病毒载量	1.00		1.00		
中病毒载量	0.66(0.28～1.54)	0.333	0.65(0.28～1.53)	0.326	0.652
高病毒载量	4.20(2.72～6.48)	<0.001	4.07(2.61～6.35)	<0.001	<0.001

注：*aOR* 为校正年龄、流产史、初产妇、孕前 BMI、孕期增重等混杂因素后的调整比值比；*FDR-P* 为 *Benjamini-Hochberg* FDR 校正后的 *P* 值。

2.3.3 抗病毒治疗与高病毒载量孕产妇的不良妊娠结局分析 在高病毒载量组中进一步分析规范抗病毒治疗与 12 种不良妊娠结局的关系。结果显示，抗病毒治疗组孕产妇妊娠期糖尿病、早产及胎儿生长受限的发生率均低于未抗病毒治疗组（均 $P<0.05$）。抗病毒治疗可使高病毒载量孕产妇妊娠期糖尿病、早产及胎儿生长受限的风险分别降低 56%（$aOR=0.44$，95%CI：0.26～0.75）、72%（$aOR=0.28$，95%CI：0.13～0.59）和 65%（$aOR=0.35$，95%CI：0.17～0.74），经 FDR 多重校正后差异仍具有统计学意义，提示抗病毒治疗是高病毒载量孕产妇发生上述不良妊娠结局的保护因素。见表 6。

表 6 抗病毒治疗对高病毒载量孕产妇不良妊娠结局影响的 Logistic 回归分析

Table 6 Logistic regression analysis of the effect of antiviral therapy on adverse pregnancy outcomes among pregnant women with high HBV DNA levels

不良妊娠结局	治疗组［$n=249$，例（%）］	未治疗组［$n=171$，例（%）］	OR（95%CI）	P	aOR（95%CI）	P	FDR-P
妊娠期糖尿病	44(17.67)	49(28.65)	0.56(0.34～0.92)	0.008	0.44(0.26～0.75)	0.002	0.012
妊娠期高血压	14(5.62)	7(4.09)	2.20(0.64～7.61)	0.480	1.06(0.39～2.86)	0.911	0.911
先兆子痫	12(4.82)	12(7.02)	1.37(0.50～3.76)	0.340	0.52(0.21～1.28)	0.153	0.459
妊娠肝内胆汁淤积症	11(4.42)	10(5.85)	0.82(0.32～3.72)	0.509	0.78(0.31～1.98)	0.609	0.832
胎盘早剥	1(0.40)	2(1.17)	0.17(0.02～1.95)	0.359	0.30(0.02～5.08)	0.408	0.816
早产	12(4.82)	25(14.62)	0.29(0.14～0.60)	<0.001	0.28(0.13～0.59)	0.001	0.012
巨大儿	10(4.02)	8(4.68)	0.85(0.33～2.21)	0.742	0.72(0.25～2.05)	0.535	0.832
先兆流产	5(2.01)	4(2.34)	0.86(0.23～3.23)	0.532	0.91(0.20～4.20)	0.901	0.911
胎儿窘迫	30(12.05)	20(11.70)	1.03(0.57～1.89)	0.913	0.90(0.48～1.69)	0.740	0.888
新生儿呼吸窘迫综合征	3(1.20)	4(2.34)	0.51(0.11～2.31)	0.302	0.48(0.10～2.34)	0.376	0.816
胎儿生长受限	13(5.22)	23(13.45)	0.35(0.17～0.72)	0.003	0.35(0.17～0.74)	0.006	0.024
产后出血	4(1.61)	4(2.34)	0.68(0.17～2.76)	0.422	0.68(0.14～3.24)	0.624	0.832

注：aOR 为校正年龄、流产史、初产妇、孕前 BMI、孕期增重等混杂因素后的调整比值比；FDR-P 为 *Benjamini-Hochberg* FDR 校正后的 P 值。

3 讨论

妊娠合并 HBV 感染是临床常见的妊娠期感染性疾病。尽管已有多项研究探讨妊娠合并 HBV 感染对妊娠结局的影响，但针对不同 HBeAg 状态、不同 HBV DNA 载量水平及是否抗病毒治疗的分层分析仍较为有限。本研究通过大样本回顾性队列研究，探讨了 HBsAg 阳性与不良妊娠结局的关系，并进一步分析了 HBeAg 状态、HBV DNA 载量及抗病毒治疗对妊娠结局的影响。

本研究先后通过单因素和多因素 Logistic 回归分析，发现 HBsAg 阳性与妊娠肝内胆汁淤积症、早产、先兆流产、胎儿窘迫及新生儿呼吸窘迫综合征之间存在统计学关联，这与既往部分研究[7-10]结果一致。其潜在机制可能包括：肝功能受损会影响胆汁酸代谢，导致胆汁淤积，增加妊娠肝内胆汁淤积症的发生风险。此外，HBV 感染可激活机体免疫反应，产生多种炎症因子，过度激活的炎症反应可影响子宫胎盘血流灌注，导致胎盘功能异常，进而增加早产、胎儿窘迫及胎儿生长受限等不良结局的发生风险[11]。上述结果提示，孕早期尽早筛查孕产妇 HBV 感染情况，并采取相应的干预措施，可能有助于降低上述不良妊娠结局的发生风险。

HBeAg 是 HBV 核心颗粒中的一种可溶性蛋白质，可间接反映病毒复制水平。本研究比较了不同 HBeAg 状态对乙肝孕产妇妊娠结局的影响，发现 HBeAg 阳性孕产妇发生子痫前期与胎儿生长受限的风险更高，且上述关联经多因素混杂校正及 FDR 多重检验校正后仍然成立。HBeAg 阳性组早产风险在多因素分析中虽有所升高，但该关联未通过 FDR 多重校正。既往关于 HBeAg 状态与妊娠结局的研究结果并不一致，Xu 等[8]在一项大型中国孕产妇队列中发现，与未感染者相比，HBsAg/HBeAg 双阳性孕产妇总体早产及自发性早产风险分别升高 47%、103%。2025 年一项纳入 198 049 名

孕产妇的大型人群队列同样观察到，HBsAg/HBeAg 双阳性孕产妇早产、胎儿窘迫和妊娠期肝内胆汁淤积症风险较未感染孕产妇升高，但未观察到总体人群中子痫前期风险增加[12]。然而，Cheung 等[13]对 679 例 HBsAg 阳性孕产妇进行内部比较后，未发现 HBeAg 阳性明显增加早产等妊娠不良结局的发生风险。Unal 等[14]则发现 HBV 免疫活动期孕产妇胎儿生长受限、出生时体重偏小及早产发生率较高，与本研究方向一致，但其样本量较小，且免疫活动状态并非单纯由 HBeAg 界定。不同研究所得结论存在差异，可能与参照人群选择、研究结局定义以及混杂因素的控制水平不同有关。HBeAg 阳性反映病毒复制活跃，机制上可能通过免疫炎症反应、胎盘功能异常或改变母胎界面微环境，影响胎儿生长，增加子痫前期发生的可能性。作为探索性发现，该结论还需在前瞻性研究中进一步验证。

HBV DNA 可直观反映 HBV 的复制状态，高病毒载量提示病毒复制活跃、传染性强。本研究显示，当 HBV DNA＞2.0×10^5 IU/mL 时，胎儿生长受限的发生风险升高，这与蔡伟祺等[15]研究结论一致。其原因可能是高载量 HBV 复制可进一步加重肝功能损伤并激活炎症反应，影响胎盘功能，从而增加胎儿生长受限的风险。而中病毒载量组（1.0×10^3～2.0×10^5 IU/mL）与低病毒载量（＜1.0×10^3 IU/mL）相比，胎儿生长受限发生率的差异均无统计学意义，提示 HBV DNA 载量对胎儿生长发育的影响可能存在阈值效应，即仅当病毒载量超过一定水平后，胎儿生长受限的发生风险才会显著增加。

孕期规律抗病毒治疗可显著降低 HBV DNA 载量[16]。本研究进一步探讨了抗病毒治疗对 HBsAg 阳性孕产妇妊娠结局的影响，发现在高病毒载量组中，抗病毒治疗组妊娠期糖尿病、早产及胎儿生长受限的发生风险均低于未治疗组，提示抗病毒治疗是上述不良妊娠结局的保护因素。然而，吴丽兰[17]的研究未观察到抗病毒治疗组和未治疗组在上述妊娠结局方面存在统计学差异，这种差异可能与研究人群的样本量、HBV 基因型、抗病毒治疗时机及用药方案不同有关。目前关于抗病毒治疗对妊娠结局影响的循证医学证据仍相对有限，未来有待通过前瞻性大样本队列研究进一步验证。

本研究也存在一定局限性。（1）本研究为回顾性研究，部分临床资料可能存在缺失或记录不完整的情况，且回顾性设计无法确立因果关系。（2）本研究未收集 HBsAg 阳性孕产妇的肝功能指标，无法分析肝功能损伤程度对妊娠结局的影响，也无法评估抗病毒治疗前后肝功能的变化。（3）本研究采用完全病例分析，对于关键变量缺失病例予以排除。虽然总体缺失比例较低，但仍可能引入一定的选择偏倚。（4）此外，本研究为单中心回顾性研究，未能收集社会经济状况、饮食及生活方式等潜在混杂因素，也未评估新型冠状病毒感染（COVID-19）疫情期间孕产保健模式变化对研究结果的潜在影响，因此研究结论仍需在多中心前瞻性研究中进一步验证。

综上所述，HBsAg 阳性是孕产妇发生妊娠肝内胆汁淤积症、早产、先兆流产、胎儿窘迫及新生儿呼吸窘迫综合征的独立危险因素；HBeAg 阳性及高 HBV DNA 载量（＞2×10^5 IU/mL）可进一步增加 HBsAg 阳性孕产妇不良妊娠结局的发生风险；在高病毒载量组中，抗病毒治疗可降低妊娠期糖尿病、早产及胎儿生长受限的发生风险，是上述不良妊娠结局的保护因素。临床应加强对孕产妇 HBsAg 的筛查，对 HBsAg 阳性孕产妇进行全面的病毒学评估，针对高风险人群（HBeAg 阳性、高病毒载量）加强孕期监测，必要时实施抗病毒治疗，优化孕期管理，以降低不良妊娠结局的发生率，改善孕产妇及新生儿预后。

作者贡献声明：彭爱宇负责研究设计、论文撰写；罗艳、陈小翠、廖慧、余玉棉收集汇总研究数据；蔡胜蓝、邓红艺开展数据清洗、质控与分析；蒋宏参与选题及研究设计，负责论文审阅修订。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] WHO. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection[EB/OL]. (2024-03-29)[2026-05-10]. https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903.

[2] Chen YS, Fan R, Wang LL, et al. Improving integrated perinatal care for women with hepatitis B in China[J]. BMJ, 2024, 386: e078643.

[3] 卫雅娴，李丽，付丽华，等. 妊娠期肝内胆汁淤积症合并乙型肝炎病毒感染孕妇血液指标及母婴预后[J]. 中国肝脏病杂志（电子版），2023，15(1)：62-68.
Wei YX, Li L, Fu LH, et al. Blood parameters and maternal and fetal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy

complicated patients with hepatitis B virus infection[J]. Chinese Journal of Liver Diseases(Electronic Version), 2023, 15(1): 62-68.

[4] 周茜, 王贵红, 段晓华, 等. HBV 感染对妊娠期糖尿病孕妇肝功能及 NF-κB 信号通路的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(2): 252-256.
Zhou Q, Wang GH, Duan XH, et al. Influence of HBV infection on liver function and NF-κB signaling pathway of pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2023, 33(2): 252-256.

[5] 陈红燕, 李秀, 彭松绪, 等. 慢性乙型肝炎及 HBeAg 状态对母婴结局的影响研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(6): 617-620.
Chen HY, Li X, Peng SX, et al. Impact of chronic hepatitis B and HBeAg status on maternal and infant outcomes[J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2018, 22(6): 617-620.

[6] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(1): 1-25.
Wang GQ, Wang FS, Zhuang H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B(2019 version)[J]. Chinese Journal of Viral Diseases, 2020, 10(1): 1-25.

[7] Wu KQ, Wang H, Li S, et al. Maternal hepatitis B infection status and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(3): 595-602.

[8] Xu CL, Bao YR, Zuo J, et al. Maternal chronic hepatitis B virus infection and the risk of preterm birth: a retrospective cohort analysis in Chinese women[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(10): 1422-1430.

[9] Zheng SS, Zhang HL, Chen RX, et al. Pregnancy complicated with hepatitis B virus infection and preterm birth: a retrospective cohort study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 513.

[10] Afraie M, Moradi G, Zamani K, et al. The effect of hepatitis B virus on the risk of pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Virol J, 2023, 20(1): 213.

[11] Sirilert S, Tongsong T. Hepatitis B virus infection in pregnancy: immunological response, natural course and pregnancy outcomes[J]. J Clin Med, 2021, 10(13): 2926.

[12] Zou K, Huang SY, Liu CR, et al. The impact of maternal HBeAg carries status and elevated ALT values on adverse outcomes: a population-based cohort study in 198,049 pregnancies[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2025, 25(1): 302.

[13] Cheung KW, Wang W, So PL, et al. Relationship between viral load and pregnancy outcomes among hepatitis B carriers[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022, 61(4): 630-633.

[14] Unal C, Tanacan A, Ziyadova G, et al. Effect of viral load on pregnancy outcomes in chronic hepatitis B infection[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(9): 1837-1842.

[15] 蔡伟祺, 茅恺怡, 江平英, 等. 乙型肝炎病毒感染与不良妊娠结局之间的关联—系统评价和荟萃分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(6): 532-544.
Cai WQ, Mao KY, Jiang PY, et al. Correlation between hepatitis B virus infection and adverse pregnancy outcomes—a systematic review and meta-analysis[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2024, 32(6): 532-544.

[16] 黄志琴. 乙肝感染孕产妇 e 抗原与病毒水平及抗病毒治疗对妊娠结局的影响[D]. 广州: 广州医科大学, 2021.
Huang ZQ. Effect of Hepatitis B e antigen, virus level and antiviral therapy on pregnancy outcome in pregnant women infected with hepatitis B[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2021.

[17] 吴丽兰. 乙肝病毒高载量孕妇抗病毒治疗对母婴影响分析[D]. 汕头: 汕头大学, 2024.
Wu LL. Analysis of the Impact of Antiviral Therapy on HBV-High-Load Pregnant Women and Their Offspring[D]. Shantou: Shantou University, 2024.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:彭爱宇,蔡胜蓝,邓红艺,等. 乙型肝炎病毒感染及抗病毒治疗对不良妊娠结局影响的回顾性队列研究[J]. 中国感染控制杂志,2026,25(9):1336-1344. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20263395.

Cite this article as: PENG Aiyu, CAI Shenglan, DENG Hongyi, et al. Associations of hepatitis B virus infection and antiviral therapy with adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(9): 1336-1344. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20263395.