

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.052

# 血清 25-(OH)D<sub>3</sub>、sVCAM-1、MMP-9 与慢性乙型肝炎病毒感染孕妇合并妊娠期肝内胆汁淤积症的关系研究\*

杨天卓<sup>1</sup> 李艳丽<sup>2</sup> 王俊<sup>1</sup> 李好<sup>3</sup> 欧阳夕颜<sup>1</sup> 高晗<sup>2Δ</sup>

(1 武汉科技大学医学院 湖北 武汉 430070;

2 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院妇产科 湖北 武汉 430070;

3 华中科技大学同济医学院 湖北 武汉 430000)

**摘要目的:**探讨血清 25-羟维生素 D<sub>3</sub>[25-(OH)D<sub>3</sub>]、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与慢性乙型肝炎(CHB)病毒感染孕妇合并妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的关系。**方法:**选择 2021 年 1 月至 2023 年 12 月华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院收治的 120 例 CHB 病毒感染合并 ICP 孕妇作为研究对象(合并组),以未合并 ICP 的 100 例 CHB 病毒感染孕妇作为对照(未合并组)。比较两组血清 25-(OH)D<sub>3</sub>、sVCAM-1、MMP-9 水平。单因素和多因素 Logistic 回归分析发生 ICP 的相关因素。**结果:**合并组孕妇血清 sVCAM-1、MMP-9 均高于未合并组( $P<0.05$ ),25-(OH)D<sub>3</sub> 低于未合并组( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 sVCAM-1 和 MMP-9 升高是 CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 的危险因素,25-(OH)D<sub>3</sub> 升高是 CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 的保护因素( $P$  均  $<0.05$ )。**结论:**CHB 病毒感染孕妇血清 25-(OH)D<sub>3</sub>、sVCAM-1、MMP-9 与 ICP 的发生密切相关。

**关键词:**慢性乙型肝炎病毒感染;妊娠期肝内胆汁淤积症;25-(OH)D<sub>3</sub>;sVCAM-1;MMP-9

中图分类号:R512.62 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3987-03

## Study on the Relationship between Serum 25-(OH)D<sub>3</sub>, sVCAM-1, MMP-9 and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Pregnant Women with Chronic Hepatitis B Virus Infection\*

YANG Tian-zhuo<sup>1</sup>, LI Yan-li<sup>2</sup>, WANG Jun<sup>1</sup>, LI Hao<sup>3</sup>, OUYANG Xi-yan<sup>1</sup>, GAO Han<sup>2Δ</sup>

(1 Medical College of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430070, China;

2 Department of Gynaecology and Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430070, China;

3 Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [25-(OH)D<sub>3</sub>], soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in pregnant women with chronic hepatitis B (CHB) virus infection. **Methods:** 120 pregnant women with CHB virus infection with ICP admitted to the Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January 2021 to December 2023 were selected as the study subjects (combined group), and 100 pregnant women with CHB virus infection without ICP were selected as control (non-combined group), the levels of serum 25-(OH)D<sub>3</sub>, sVCAM-1 and MMP-9 were compared between two groups. The related factors of ICP were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression analysis. **Results:** The levels of serum sVCAM-1 and MMP-9 in combined group were higher than those in non-combined group ( $P<0.05$ ), and 25-(OH)D<sub>3</sub> was lower than that in non-combined group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that, elevated serum sVCAM-1 and MMP-9 were risk factors for ICP in pregnant women with CHB virus infection, and elevated 25-(OH)D<sub>3</sub> was a protective factor for ICP in pregnant women with CHB virus infection (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Serum 25-(OH)D<sub>3</sub>, sVCAM-1 and MMP-9 in pregnant women with CHB virus infection are closely relate to the occurrence of ICP.

**Key words:** Chronic hepatitis B virus infection; Intrahepatic cholestasis of pregnancy; 25-(OH)D<sub>3</sub>; sVCAM-1; MMP-9

**Chinese Library Classification(CLC):** R512.62 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)20-3987-03

\* 基金项目:武汉市第八批中青年医学骨干人才(1030000304);湖北省卫健委科研项目(WJ2019M228)

作者简介:杨天卓(1997-),男,在读硕士研究生,从事妇产医学方向的研究,E-mail: tianzhuoyang2016@163.com

Δ 通讯作者:高晗(1972-),男,本科,主任医师,从事妇产医学方向的研究,E-mail: gaohan@hbfi.com

(收稿日期:2024-04-13 接受日期:2024-05-06)

## 前言

慢性乙型肝炎(CHB)病毒感染孕妇合并妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)会增加母婴并发症的风险<sup>[1]</sup>。目前,ICP的病因复杂,可能与免疫、激素、遗传等因素有关<sup>[2]</sup>。有研究显示<sup>[3]</sup>,ICP孕妇血清 25-(OH)D3 水平降低与母婴不良结局发生率、胆汁酸淤积程度有关,提示其可作为 ICP 孕妇病情的有效评估指标之一。可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)是一种整合素分子,其水平升高与肝脏炎症程度和纤维化进展密切相关<sup>[4]</sup>。研究发现,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)参与肝纤维化和肝损伤的发生,在 ICP 患者中,其浓度升高与病情发展密切相关<sup>[5]</sup>。本研究探讨血清 25-(OH)D3、sVCAM-1、MMP-9 与 CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 的关系,为临床诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2021 年 1 月至 2023 年 12 月在华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院收治的 120 例 CHB 病毒感染合并 ICP 孕妇作为研究对象(合并组),以未合并 ICP 的 100 例 CHB 病毒感染孕妇作为对照(未合并组)。纳入标准:(1)单胎妊娠;(2)符合 CHB 病毒感染诊断标准<sup>[6]</sup>;(3)血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性,乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)阳性或阴性;(4)获医院伦理委员会批准同意且所有孕妇或家属均签署知情同意书;(5)符合《妊娠期肝内胆汁淤积症临床诊治和管理指南》的诊断

标准<sup>[7]</sup>:① 有妊娠期皮肤瘙痒;② 空腹血清总胆汁酸(TBA)( $\geq 10.0 \mu\text{mol/L}$ )升高;③ 皮肤瘙痒及肝功能异常在产后恢复正常;④ 排除其他导致皮肤瘙痒的疾病。排除标准:(1)妊娠合并其他肝脏疾病的孕妇;(2)合并妊娠期糖尿病、高血压等其他妊娠期并发症的孕妇;(3)合并呼吸系统疾病、免疫系统疾病等其他系统疾病的孕妇;(4)对研究药物过敏或不能耐受的孕妇;(5)拒绝参加研究的孕妇。

### 1.3 血清 25-(OH)D3、sVCAM-1、MMP-9 水平测定

孕妇入院后次日清晨抽取空腹静脉血 3 mL,分离血清后进行血清 25-(OH)D3、sVCAM-1、MMP-9 水平的测定。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清 25-(OH)D3 水平,使用放射免疫法测定血清 sVCAM-1 和 MMP-9 水平。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)表示,采用 t 检验。计数资料用例(%)表示,采用卡方分析。采用 Logistic 回归模型进行多因素分析,以确定影响 CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 的独立危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 25-(OH)D3、sVCAM-1、MMP-9 水平比较

合并组 sVCAM-1、MMP-9 均高于未合并组( $P < 0.05$ ),25-(OH)D3 低于未合并组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 血清 25-(OH)D3、sVCAM-1、MMP-9 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum 25-(OH)D3, sVCAM-1 and MMP-9 levels( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	25-(OH)D3(ng/mL)	sVCAM-1(pg/L)	MMP-9(ng/mL)
Combined group	120	18.23 $\pm$ 2.90	693.82 $\pm$ 69.53	737.93 $\pm$ 62.85
Non-combined group	100	25.12 $\pm$ 4.45	423.29 $\pm$ 48.37	542.71 $\pm$ 48.93
t		-13.807	32.840	25.316
P		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 单因素分析

单因素分析显示,合并组患者经产、有 ICP 家族史及有乙肝病毒感染史占比均高于未合并组( $P < 0.05$ ),两组间年龄、孕周、孕前体质量指数及流产次数比较未见差异( $P > 0.05$ ),见表 3。

### 2.3 多因素 Logistic 回归分析

以 CHB 病毒感染孕妇是否发生 ICP 为因变量(赋值:发生=1,未发生=0),将患者产次(赋值:初产=0,经产=1)、ICP 家族史(赋值:有=1,无=0)、乙肝病毒感染史(赋值:有=1,无=0)、血清 25-(OH)D3、sVCAM-1 及 MMP-9(赋值均为原值输入)作为自变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:血清 sVCAM-1[OR(95%CI)=1.346(1.208~1.574)]和 MMP-9[OR(95%CI)=1.449(1.338~1.562)]升高是 CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 的危险因素( $P < 0.05$ ),25-(OH)D3 [OR(95%CI)=0.794(0.613~0.889)]升高是 CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 的保护因素( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

研究发现<sup>[8]</sup>,在 CHB 病毒感染孕妇中,ICP 的发生率显著高于非 CHB 孕妇,乙肝病毒感染是妊娠期 ICP 的危险因素。CHB 病毒感染可能通过多种机制影响 ICP 的发生和发展<sup>[9]</sup>。对于患有 CHB 病毒感染的孕妇,应该加强对其 ICP 的监测和管理,以期能够及时发现并处理这一并发症。

本文结果显示,CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 血清 sVCAM-1、MMP-9 明显升高,25-(OH)D3 明显降低,进一步多因素 Logistic 回归模型分析结果显示,25-(OH)D3 升高是 CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 的保护因素,血清 sVCAM-1 和 MMP-9 升高是 CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 的危险因素,表明血清 25-(OH)D3、sVCAM-1、MMP-9 水平异常在 CHB 病毒感染孕妇合并 ICP 的发生发展过程中具有重要作用。分析其原因:血清 25-(OH)D3 是维生素 D 在体内的主要形式,具有调节免疫、抗炎、抗感染等作用<sup>[10]</sup>。此外,研究还发现,血清 25-(OH)D3 可以抑制白介素(IL)-6、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子的分泌,从而减轻肝细胞损伤和胆汁淤积<sup>[11]</sup>。血清 sVCAM-1 是一种细胞黏附分子,主要介导白细胞与内皮细胞的黏附,可

表 2 单因素分析 ( $\bar{x} \pm s$ , 例[%])  
Table 2 Univariate analysis ( $\bar{x} \pm s$ , n[%])

Projects	Non-combined group (n=100)	Combined group(n=120)	t/ $\chi^2$	P
Age (years old)	28.31±3.28	28.63±2.56	-0.812	0.417
Gestational weeks (weeks)	33.39±4.24	33.48±4.42	-0.153	0.878
Preestpregnancy mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.48±2.15	25.37±2.26	0.367	0.722
Parity			14.029	0.002
Primiparity	67(67.00)	50(41.67)		
Multiparity	33(33.00)	70(58.33)		
Number of abortion			0.141	0.707
<2	82(82.00)	96 (80.00)		
≥ 2	18(18.00)	24(20)		
ICP family history			13.549	<0.001
Yes	1(1.00)	18(15.00)		
No	99(99.00)	102(85.00)		
History of HBV infection			15.377	<0.001
Yes	6(6.00)	31(25.83)		
No	94(94.00)	89(74.17)		

以促进 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子的分泌，从而加重肝细胞损伤和胆汁淤积<sup>[12]</sup>。MMP-9 是一种基质金属蛋白酶，主要参与细胞外基质的降解，可以促进 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子的分泌，从而加重肝细胞损伤和胆汁淤积<sup>[13]</sup>。同时，MMP-9 可以促进胆管上皮细胞凋亡，导致胆管狭窄和胆汁淤积<sup>[14]</sup>。

综上所述，CHB 病毒感染孕妇血清 25- (OH)D3、sV CAM-1、MMP-9 与 ICP 的发生密切相关，为临床诊断和治疗提供参考依据。

#### 参考文献(References)

- [1] 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.
- [2] White SW. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Contemporary management[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2023, 63(5): 623-624.
- [3] 曹阳, 曹晨, 万小丹, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症血清 25-(OH)D3 水平与总胆汁酸、甘胆酸水平及母婴结局的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(5): 529-532.
- [4] Gong X, Qin B, Ma Q. Relationship between adhesion molecules and virological response to pegylated interferon-alpha-2a treatment in patients with chronic hepatitis B: A pilot study[J]. Hepatol Res, 2014, 44(12): 1172-1178.
- [5] 陈丽, 樊晓君, 高强强, 等. 血清 AFABP、MMP-9、PLTP 指标预测妊娠期肝内胆汁淤积症价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(12): 2588-2592.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南 (2020)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1474-1481.
- [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]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1575-1578.
- [8] 鞠宇豪, 李文, 王雨, 等. 41 例慢性 HBV 感染危重孕产妇的临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 258-263.
- [9] 刘明婷, 蒋运兰, 买小苹, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的危险因素[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(3): 226-232.
- [10] 吴婷, 徐晓英, 郑丽. 血清 TPOAb 和 25- (OH)D3 水平联合检测在妊娠期肝内胆汁淤积症中的临床价值 [J]. 肝脏, 2022, 27(9): 1025-1029.
- [11] 安仲武, 薄维波, 李欣, 等. 血清因子表达与乙肝纤维化及病理变化程度的关系[J]. 当代临床医刊, 2023, 36(5): 15-16.
- [12] 陈娟, 孙翠珍, 李芸, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症中 AFABP、sirt1、sVCAM-1 表达及意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(4): 899-902.
- [13] Li Y, Liu H, Xu L. Expression of MMP-9 in different degrees of chronic hepatitis B and its correlation with inflammation[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5): 4136-4140.
- [14] Subramanian S, Pajaniradje S, Tumdam R, et al. Indole curcumin combats metastatic HBV-positive hepatocellular carcinoma by inhibiting cell proliferation, migration, and matrix metalloproteinase-9 activity[J]. J Cancer Res Ther, 2023, 19(2): 265-272.