

## 丙型肝炎病毒母婴传播率及高危因素的研究

周明书 李振华 伊诺 周明芳 曹彦君 王晓娟 易为

**【摘要】目的** 研究丙型肝炎病毒(HCV)的母婴传播率、转归及高危因素。**方法** 应用化学发光微粒子免疫分析法检测42例HCV感染史孕妇晚孕期和新生儿出生时、18个月时的抗-HCV水平,应用PCR-荧光探针法检测其HCV RNA定量和母婴传播阳性母儿的丙型肝炎病毒基因型。对不同孕妇病毒载量组、分娩方式组、喂养方式组、生活方式组、新生儿性别组的母婴传播情况进行分析。**结果** HCV母婴传播率为4.76%,新生儿18个月时抗-HCV转阴率为95.24%。孕妇HCV RNA  $\geq 10^8$ 拷贝/ml组、 $10^7 \sim 10^8$ 拷贝/ml组、 $< 10^7$ 拷贝/ml、 $< 500$ 拷贝/ml及对照组的母婴传播率为66.67%、0%、0%、0%和0%,  $\geq 10^8$ 拷贝/ml组的母婴传播率高于对照组及其他各组,差异有显著统计学意义( $\chi^2 = 40.644$ ,  $P < 0.05$ )。母婴传播阳性的母儿HCV基因型一致,均为1b型。剖宫产组与自娩组,人工喂养组与母乳喂养组及混合喂养组,共用碗筷组与非共用碗筷组,男性婴儿组与女性婴儿组, HCV母婴传播率依次为4.00%和5.88%, 6.06%和0%、0%, 5.56%和4.17%、0%和8.70%,各组间差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。**结论** 母婴传播是婴儿感染HCV的重要途径, HCV母婴传播率为4.76%,新生儿18个月时抗-HCV低于检测下限的比率很高,孕妇HCV RNA定量是影响HCV母婴传播的重要因素,分娩方式、喂养方式、日常生活接触不影响母婴传播率。

**【关键词】** 母婴传播; 肝炎病毒, 丙型

**Rate of infection and risk factors of mother-to-child transmission of hepatitis C virus** Zhou Mingshu, Li Zhenhua, Yi Nuo, Zhou Mingfang, Cao Yanjun, Wang Xiaojuan, Yi Wei. *Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China*  
Corresponding author: Yi Wei, Email: yiwei1215@gmail.com

**【Abstract】Objective** To study the rate, prognosis and risk factors of mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis C virus (HCV). **Methods** The HCV antibody in courses of late pregnancy of 42 women with HCV infection history, at birth and 18 months of newborns were detected by chemiluminescent microparticle immunoassay, respectively. HCV RNA and HCV genotypes were tested by PCR-fluorescent probe. The MTCT in the groups of different maternal viral load, mode of delivery, mode of feeding and lifestyle were analyzed, respectively. **Results** The MTCT rate of HCV was 4.76%. The negative rate of anti-HCV was 95.24% at 18 months. The MTCT rates of the groups whose HCV RNA were  $\geq 10^8$  copies/ml,  $10^7 \sim 10^8$  copies/ml,  $< 10^7$  copies/ml,  $< 500$  copies/ml and of the control group were 66.67%, 0%, 0%, 0% and 0%, respectively. The MTCT rate of the group whose HCV RNA  $\geq 10^8$  copies/ml was higher than the other groups, and the difference were significant ( $\chi^2 = 40.644$ ,  $P < 0.05$ ). The mothers and children of MTCT positive were consistent with HCV genotype. They were all 1b type. In the cesarean section and natural childbirth groups, the artificial feeding, breastfeeding and mixed feeding groups, the shared and non-shared chopsticks groups, the male and female baby groups, MTCT rates of HCV were 4.00% and 5.88%, 6.06% and 0%, 0%, 5.56% and 4.17%, 0% and 8.70%, respectively and the differences were not significant ( $P$  all  $> 0.05$ ). **Conclusions** MTCT was an important way of babies infected with HCV. The MTCT rate was 4.76%. The anti-HCV of newborn turned negative at 18 months mostly. The HCV RNA quantification of pregnant plays an important role in the MTCT of HCV. Modes of delivery, feeding, daily contact did not affect the MTCT rate.

**【Key words】** Mother-to-child transmission; Hepatitis C virus

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.009

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院妇产科

通讯作者: 易为, Email: yiwei1215@gmail.com

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 是肝硬化和肝癌的重要致病因素。尽管经血液或血制品传播是HCV感染的主要途径, 但有40%~50%的HCV感染者并无血液、血制品输注史<sup>[1]</sup>, 或其他明确的传播途径, 如静脉注射毒品、与HCV患者密切接触史。目前, HCV的母婴传播受到广泛关注。本研究对42例慢性HCV感染孕妇所生42例婴儿的母婴传播情况及影响因素进行了探讨, 结果报道如下。

## 资料和方法

### 一、研究对象

本研究对2009年2月至2013年1月在首都医科大学附属北京地坛医院妇产科分娩的慢性HCV感染孕妇42例及其新生儿42例进行前瞻性研究。孕妇年龄24~44岁, 平均年龄32.83岁; 分娩孕周35~41周, 平均孕周38.79周, 排除合并HIV等其他病毒感染。采集孕妇晚孕期的血样进行抗-HCV和HCV RNA定量检测, 采集新生儿出生时及18个月时的血样进行抗-HCV和HCV RNA定量检测, 对发生母婴传播的孕妇及新生儿进行HCV分型检测。同时, 对孕妇的肝功能、分娩方式、喂养方式、母子是否共用碗筷及新生儿性别进行研究。选择20例抗-HCV和HCV RNA均阴性孕妇的新生儿作为对照组。本研究中的所有研究对象知情同意并自愿填写调查问卷, 符合地坛医院伦理委员会同意。

### 二、检测方法

应用Architect System化学发光微粒子免疫分析法检测孕妇晚孕期、新生儿出生时及18个月时的抗-HCV; 应用Roche Molecular System PCR-荧光探针法检测孕妇晚孕期HCV RNA、新生儿出生时及18个月时的HCV RNA; 应用泰普生物科学(中国)有限公司丙型肝炎病毒基因分型检测试剂盒, 采用PCR-荧光探针法检测母婴传播阳性的母婴HCV基因型。

### 三、统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析, 患者的HCV母婴传播资料为计数资料, 统计分析采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结果

### 一、孕妇不同HCV RNA定量组母婴传播情况

本研究中, 孕妇HCV RNA定量 $\geq 10^8$ 拷贝/ml组、 $10^7 \sim 10^8$ 拷贝/ml组、 $500 \sim 10^7$ 拷贝/ml组、 $< 500$ 拷贝/ml组及对照组各3例、10例、11例、18例及20例。对照组新生儿出生时及18个月时抗-HCV及HCV RNA均为阴性。抗-HCV阳性孕妇各组新生儿出生时抗-HCV阳性率均为100%, 18个月大时仅HCV RNA定量 $\geq 10^8$ 拷贝/ml组中2例持续阳性, 抗-HCV低于检测下限的比率为95.24%。抗-HCV阳性孕妇各组新生儿出生时HCV RNA阳性率依次为66.67%、0%、0%和0%, 2例HCV RNA阳性新生儿至18个月时仍持续阳性, 且母婴HCV基因型一致, 均为1b型, 提示HCV母婴传播率为4.76%, HCV RNA定量 $\geq 10^8$ 拷贝/ml组母婴传播率高于其他各组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 40.644$ ,  $P < 0.05$ ), 见表1。

### 二、不同情况下HCV母婴传播情况

本研究中, 42例抗HCV阳性孕妇, 其中25例行择期剖宫产术, 1例发生母婴传播, 传播率为4.00%; 17例自然分娩, 1例急产发生母婴传播, 传播率为5.88%, 两组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.079$ ,  $P > 0.05$ ), 2例发生母婴传播的孕妇均是高病毒载量, 两组中病毒量 $\leq 10^7$ 拷贝/ml的孕妇均未发生母婴传播。

5例母乳喂养、4例混合喂养的孕产妇在出生及产后均未发生HCV母婴传播, 33例人工喂养的孕产妇中2例发生了母婴传播, 考虑是宫内或产时感染, 3组间差异无显著性意义 ( $\chi^2 = 0.573$ ,  $P > 0.05$ )。共用碗筷组18例母婴传播率为5.56%, 不共用碗筷组24例母婴传播率为4.17%, 两组差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.044$ ,  $P > 0.05$ )。

42例抗HCV阳性孕妇中6例孕妇转氨酶轻至中度增高, 无重度增高病例, 6例肝功能异常孕妇均未发生母婴传播。女婴23例母婴传播率为8.7%, 男婴19例母婴传播率为0%, 虽然两组间差异无显著性意义 ( $\chi^2 = 0.019$ ,  $P > 0.05$ ), 但2例母婴传播阳性婴儿均为女性, 见表2。

表1 不同HCV RNA定量孕妇的新生儿HCV标志物情况 [例 (%)]

新生儿HCV标志物	新生儿分组		孕妇分组 (HCV RNA, 拷贝/ml)			
	研究组 (42例)	对照组 (20例)	$\geq 10^8$ (3例)	$10^7 \sim 10^8$ (10例)	$< 10^7$ (11例)	$< 500$ (18例)
出生时抗HCV阳性	42 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	10 (100.0)	11 (100.0)	18 (100.0)
出生时HCV RNA阳性	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18个月抗-HCV阳性	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18个月HCV RNA阳性	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2 不同情况下新生儿HCV标志物情况 [例 (%)]

新生儿HCV标志物	分娩方式		喂养方式		是否共用碗筷			肝功能轻度异常 (6例)	新生儿性别	
	剖宫产 (25例)	自娩 (17例)	母乳 (5例)	人工 (33例)	混合 (4例)	是 (18例)	否 (24例)		男 (19例)	女 (23例)
出生时抗-HCV 阳性	25 (100.0)	17 (100.0)	5 (100.0)	33 (100.0)	4 (100.0)	18 (100.0)	24 (100.0)	6 (100.0)	19 (100.0)	23 (100.0)
出生时HCV RNA阳性	1 (4.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
18个月时抗 -HCV阳性	1 (4.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
18个月时HCV RNA阳性	1 (4.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)

## 讨 论

有研究发现感染HCV的母婴间HCV RNA高变区E2/NS1、E1、HVR-1序列, 同源性达100%, 且新生儿在出生后无核酸变化<sup>[2-4]</sup>, 提示HCV存在母婴传播。本研究中2例新生儿HCV RNA阳性, 与孕母基因型一致, 进一步证实了母婴宫内或产时传播是HCV的重要传播途径。但HCV母婴传播的确切时间很难明确, 有研究认为新生儿出生后24 h内HCV RNA阳性提示宫内感染<sup>[5]</sup>。目前关于HCV母婴传播率的报道差别较大, 从0%~100%不等, 原因可能与标本采集、检测方法、随访时间、研究方法及阳性判定标准不同有关<sup>[6-8]</sup>。本研究结果提示, 新生儿18个月时抗-HCV低于检测下线的比率为95.24%, HCV RNA低于检测下限的比率为0%。分析原因, 由于胎儿抗-HCV产生水平低下、孕妇的抗-HCV-IgG可通过胎盘被动传递给胎儿, 因此, 新生儿血清的抗-HCV在出生后会逐渐低于检测下限, 这与很多研究结果一致<sup>[2, 9]</sup>。由此可见, 以出生时抗-HCV阳性判断新生儿是否感染有失准确, 会增加产妇的焦虑情绪, 甚至造成对新生儿的过度治疗。有学者认为应以出生18个月后HCV抗体阳性、出生6个月或12个月后, HCV RNA两次或两次以上阳性确定为感染HCV<sup>[10]</sup>。本研究新生儿出生时及18个月HCV RNA持续阳性率为4.76%, 这与目前公认的HCV母婴传播率约5%一致<sup>[11]</sup>。

诸多研究表明, HCV感染孕妇的病毒血症水平是影响母婴传播的关键因素, HCV RNA阳性孕妇的母婴传播率明显高于HCV RNA阴性的孕妇<sup>[8-9]</sup>。本研究结果与之前研究一致, 且对孕妇不同的病毒载量组进行研究, 发现HCV RNA定量高于 $10^8$ 拷贝/ml组, 母婴传播率显著高于 $\leq 10^7$ 拷贝/ml组, 其他研究亦提示, 当病毒定量达到一定指标时, 发生HCV母婴传播的风险增高, 研究结果从 $10^6$ 拷贝/ml至 $10^{10}$ 拷贝/ml不等<sup>[12-14]</sup>。有的学者认为低HCV浓度时, 病毒不易从血液中扩散到血管外, 只有当血液中有足够的病毒量时, 可能通过胎盘发生母婴传播<sup>[15]</sup>。

因此, 感染HCV的女性, 尤其是病毒载量低的女性, 因为担心发生母婴传播而拒绝受孕, 甚至进行人工流产是不可取的, 需要给予正确指导。

目前关于分娩方式对HCV母婴传播的影响意见不一致。有研究表明破水前通过选择性剖宫产术可以降低自然分娩或急诊剖宫产术HCV母婴传播的风险<sup>[6]</sup>。欧洲儿科丙型肝炎病毒网络上的资料认为, 剖宫产术可以阻断HCV合并HIV感染的丙型肝炎母婴阻断。另一些研究并不支持剖宫产术可减少HCV母婴传播, 认为剖宫产术与自然分娩的母婴传播率相近<sup>[17]</sup>。本研究中剖宫产组与自然分娩组母婴传播率差异无统计学意义, 而且2例发生母婴传播的孕妇均是高病毒载量, 两组中病毒量 $\leq 10^7$ 拷贝/ml的孕妇均未发生母婴传播, 不除外是由于高病毒载量造成的母婴传播, 而非分娩方式本身。过去一段时间内临床工作者为了减少HCV母婴传播, 对抗-HCV阳性的孕妇放宽了剖宫产指征, 造成自然分娩的数量减少。根据目前的研究结果, 对未合并HIV感染的抗-HCV阳性孕妇, 并不能把剖宫产术作为终止妊娠的常规方式。

牛美智等<sup>[6]</sup>发现抗-HCV阳性孕产妇乳汁及唾液抗-HCV及HCV RNA检出率为53.5%和16.7%, 100%和0.0%, 但是, 只要羊水HCV RNA低于检测下限均未发生母婴传播, 认为乳汁、唾液引起传播的可能性较小。也有报道认为母乳喂养和人工喂养HCV母婴传播率相近<sup>[17]</sup>。与之前研究一致, 本研究中母乳喂养、混合喂养及人工喂养的孕产妇母婴传播率差异无统计学意义, 说明母乳喂养和人工喂养增加母婴传播的风险并无差异。共用碗筷组与不共用碗筷组也无统计学意义。因此, 对低HCV RNA载量的孕产妇进行母乳喂养应该是安全的, 日常生活接触也不会增加母婴传播的风险。

关于孕妇肝功能与HCV母婴传播的相关性研究较少, 两项研究提示, 孕前一年和分娩时丙氨酸氨基转移酶的异常与母婴传播有着显著地关联<sup>[18-19]</sup>。本研究结果提示, 6例肝功能轻度异常孕妇均未发生母婴传播。分析原因, 这6例孕妇病毒载量均 $<$

10<sup>8</sup>拷贝/ml, 另外, 高病毒载量孕妇常伴有转氨酶增高, 并不能确定是转氨酶增高还是高病毒载量本身影响的母婴传播, 有待进一步研究。

最近有研究表明, 女婴较男婴更易感染HCV, 认为可能是由于机体防御感染的性别差异造成的<sup>[20-21]</sup>。本研究发现, 女婴母婴传播率高于男婴, 虽然两组间差异无统计学意义, 但2例母婴传播阳性婴儿均为女性, 因此, 有待更多病例予以证实母婴传播率与婴儿性别的关系。

总之, 丙型肝炎病毒存在母婴垂直传播, 但多发生在高病毒载量的孕妇中, 低病毒载量孕妇所生的新生儿, 尽管出生时抗体阳性, 但到18个月时多低于检测下限。自然分娩、母乳喂养、日常接触并不增加母婴传播的风险, 应对抗-HCV阳性孕妇进行正确的宣教, 以减少其对母婴传播的焦虑, 有助于降低剖宫产率及过度干预。

#### 参考文献

- 1 Dewar TN. Non-A-non-B hepatitis[J]. West J Med, 1990, 153(2): 173-178.
- 2 王占英, 牛美智, 鲁学恒, 等. 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11(11): 1822-1823.
- 3 Kudo T, Yanase Y, Ohshiro M, et al. Analysis of MTCT of hepatitis C virus: quasispecies nature and buoyant densities of maternal virus populations[J]. J Med Virol, 1997, 51(3): 225-230.
- 4 Li R, Sugiyama K, Goto K, et al. Homology of E2 gene in 8 child-mother pairs infected with hepatitis C virus[J]. Toboku J Exp Med, 1997, 183(3): 197-210.
- 5 Mok J, Pembrey L, Tovo PA, et al. European paediatric hepatitis C virus network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005, 90(2): 156-160.
- 6 牛美智, 王占英, 李颖. 丙型肝炎病毒母婴传播研究[J]. 中国医科大学学报, 2004, 33(1): 45-47.
- 7 Thaler MM, Lander S, Wara DW, et al. Transplacental passage of hepatitis C virus RNA[J]. Lancet, 1991, 338(7): 17-18.
- 8 冯丽萍, 白钢钻. 丙型肝炎病毒宫内传播的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2006, 35(5): 451-452.
- 9 李风云, 孙荃, 李守帮, 等. 丙型肝炎病毒感染孕妇对新生儿感染丙肝相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2001, 9(1): 49-50.
- 10 Bortolotti F, Resti M, Glacchino R, et al. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children mothers with antibodies to the virus[J]. J Pediatrics, 1997, 130(6): 990-993.
- 11 程勇前, 聂青和, 周永兴. 丙型肝炎病毒母婴传播机制研究[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(3): 445-447.
- 12 Kumar R M, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers[J]. J Hepatol, 1998, 29(2): 191-197.
- 13 Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus[J]. J Infect Dis, 1994, 169(3): 638-641.
- 14 Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mother to infants[J]. N Engl J Med, 1994, 330(11): 774-750.
- 15 孟庆华, 唐时幸. 肝外组织及体液中的HCV感染[J]. 国外医学·流行病学传染病学分册, 1994, 21(1): 28-29.
- 16 Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. MTCT of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission[J]. Lancet, 2000, 356(9233): 904-907.
- 17 Yeung LT, King SM, Roberts EA. MTCT of hepatitis C virus[J]. Hepatology, 2001, 34(2): 223-229.
- 18 Indolfi G, Azzari C, Moriondo M, et al. Alanine transaminase levels in the year before pregnancy predict the risk of hepatitis C virus MTCT[J]. J Med Virol, 2006, 78(7): 911-914.
- 19 Hayashida A, Inaba N, Oshima K, et al. Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus MTCT and its novel risk factors based on our two prospective studies[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2007, 33(4): 417-422.
- 20 European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of MTCT of hepatitis C virus[J]. European Paediatric Hepatitis C Virus Network BJOG, 2001, 108(4): 371-377.
- 21 Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women[J]. Pediatr Infect Dis J, 2008, 27(9): 800-807.

(收稿日期: 2014-10-08)

(本文编辑: 孙荣华)

周明书, 李振华, 伊诺, 等. 丙型肝炎病毒母婴传播率及高危因素的研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(4): 474-477.