

# 《母胎医学会(SMFM)咨询系列#56:妊娠期丙型肝炎(更新版)- 替代2017年11月第43号文件》摘译

钟思琦,徐和,姜良坤,范晶华\*

昆明医科大学第一附属医院,云南 昆明 650000

**摘要:** 据调查,美国有1%~4%的孕妇感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV),母婴传播的风险大约为5%。HCV母婴传播既可以发生在宫内,又可以发生在围产期。妊娠期感染HCV会增加胎儿发生胎儿生长受限和低出生体重等不良结局的风险。对《母胎医学会咨询系列#56:妊娠期丙型肝炎(更新版)-替代2017年11月第43号文件》(Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy—updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017)进行摘译,通过对现有证据的讨论,为妊娠期丙肝患者提供筛查、治疗和管理建议。

**关键词:** 抗病毒治疗;丙型肝炎病毒;筛查;垂直传播

中图分类号:R512.6<sup>+</sup>3 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2022)12-1211-04

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.12.20

## An excerpt of Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy—updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017

ZHONG Si-qi, XU He, JIANG Liang-kun, FAN Jing-hua

The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China

Corresponding author: FAN Jing-hua, E-mail: 429596667@qq.com

**Abstract:** In the United States, it is estimated that 1% to 4% of pregnant women are infected with hepatitis C virus (HCV), which carries approximately a 5% risk of transmission from mother to infant. Hepatitis C virus can be transmitted to the infant in utero or during the peripartum period, and infection during pregnancy is associated with an increased risk of adverse fetal outcomes, including fetal growth restriction and low birthweight. The purpose of an excerpt of Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy—updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017 is to discuss the current evidence, provide updated recommendations regarding screening, review treatment, and address management of hepatitis C virus during pregnancy.

**Keywords:** Antiviral therapy; hepatitis C virus; screening; vertical transmission

### 1 流行病学

世界范围内有高达8%的孕妇感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)。据调查,美国女性丙肝血清阳性率为0.24%,妊娠期HCV感染率为1%~4%。在2009—2017年间随着毒品的泛滥,美国妊娠期HCV感染率上升了161%。

HCV的主要传播途径是吸毒,除此之外还可以通过垂直传播(母婴传播)、共同使用非注射用的污染医疗器械、职业暴露、纹身、不安全性行为(尤其是有多个性伴侣)等途径传播。

### 2 HCV感染的自然病程

HCV感染可以导致急慢性肝炎,大部分丙肝患者表现为慢性感染。感染HCV后的前6个月被视为

急性感染期,75%的急性感染患者没有症状,其余患者会出现腹痛、恶心、纳差、黄疸、乏力等症状。急性期的患者大约有15%~45%会自发清除HCV,剩余不能自发清除HCV的患者会发展为慢性感染。慢性感染通常没有症状。未经治疗的慢性感染者中有15%~30%在20年内会发展为肝硬化,肝硬化的患者中有27%在10年内会发展为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC),该比例远高于经过抗病毒药物治疗达到持续病毒学应答(SVR)的肝硬化患者(仅有5%在10年内发展为HCC)。发生HCC是HCV感染者死亡的主要原因,HCV相关的HCC患者平均生存时间仅是确诊HCC后的20个月左右。另外,慢性HCV感染与如冷球蛋白性血管炎、淋巴瘤、心血管疾病、胰岛

基金项目:云南省科技厅—昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目[No. 2019FE001(-195)];

云南省高层次人才培养支持计划“名医”专项(No. RLMY20200004)

作者简介:钟思琦(1997—),女,硕士研究生,研究方向:病毒性肝炎。

\*通信作者:范晶华, E-mail: 429596667@qq.com

素抵抗和2型糖尿病等肝外疾病的发生存在明显关联。

### 3 妊娠对慢性丙型肝炎的影响

妊娠对慢性丙型肝炎的影响复杂而有争议。慢性HCV感染导致的肝细胞损害是由免疫相关的细胞毒性介导的,妊娠期母体免疫反应受抑制,肝细胞损伤会减轻,因此在妊娠中晚期可以观察到血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平显著降低的现象,而在分娩后ALT会恢复至妊娠前水平。与之相反,由于妊娠后母体免疫反应被抑制,HCV在体内大量复制,血清HCV RNA水平在妊娠中晚期会增加。但有研究在对HCV阳性的妊娠期及分娩后女性的随访过程中没有发现病毒载量变化。

妊娠期感染HCV对肝脏组织学的影响是有争议的。有研究认为妊娠会减轻HCV介导的肝损伤。但另一项研究通过比较分娩前后的肝活检样本后,发现在分娩前后长达4年的时间里,HCV感染的妊娠患者中有83%发生肝坏死性炎症评分加重,有42%发生肝纤维化评分加重。而对照组的肝坏死性炎症评分(25%)及肝纤维化评分(8%)加重的比例均较HCV感染组低。这说明妊娠期监测肝纤维化具有重要意义。

### 4 HCV对孕妇和新生儿的影响

母体感染HCV与新生儿的不良结局相关,尤其是存在其他合并症时情况会变得更加复杂。小于胎龄儿、低体重儿(出生体重 $<2\ 500\text{ g}$ )、早产儿、胎儿宫内生长受限、出生后入住新生儿重症监护病房、出生后需要辅助通气等不良结局均与母亲感染HCV相关。因此,我们建议在妊娠晚期评估胎儿发育情况,但仅为了明确胎儿是否感染HCV不是产前诊断的指征(证据等级:2C)。此外,母体感染HCV还与喂养困难、头颅血肿、臂丛神经损伤、胎儿窘迫、脑室内出血、新生儿惊厥等产时及产后新生儿不良结局相关。

HCV感染与产妇不良结局相关,感染HCV与发生妊娠期糖尿病有关,但有研究表明HCV与妊娠期糖尿病的关系仅局限于妊娠期体重过度增长的孕妇。相比于没有HCV感染的孕妇,感染HCV会使妊娠期肝内胆汁淤积的发生风险增加20倍,肝内胆汁淤积症还会增加死胎的发生风险,因此及时识别和诊断妊娠期肝内胆汁淤积很重要。我们建议对有病毒性肝炎的患者在妊娠 $<24$ 周或出现胆汁酸异常升高( $\geq 100\ \mu\text{mol/L}$ )时筛查妊娠期肝内胆汁淤积症(证据等级:2C)。

### 5 HCV的垂直传播

垂直传播是指在妊娠、生产或新生儿期病毒从母体传播给婴儿的现象。垂直传播是儿童感染HCV的主要原因,有 $1/3\sim 1/2$ 的母婴传播发生在妊娠最后1个

月以前,剩下的垂直传播发生在妊娠最后一个月或分娩过程中。影响HCV垂直传播的主要危险因素是母体合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染,HCV垂直传播风险为5.8%。但合并HIV感染时垂直传播的风险为10.8%,是没有合并HIV感染时的2倍。合并HIV感染时垂直传播风险增加可能与HIV感染介导的免疫抑制导致HCV病毒载量增加有关。如果对合并HIV感染的孕妇联合使用抗逆转录病毒治疗,此时这些共感染的孕妇发生垂直传播的风险似乎很低(4%~8.5%)。

在妊娠期检测到HCV RNA被视为是HCV垂直传播的危险因素。但母体HCV RNA阴性发生垂直传播的情况也有报告,这可能与HCV RNA检测方法不敏感或出现HCV RNA间歇性阳性有关。一些研究表明高病毒载量与传播风险增加有关,而其他研究并没有发现这个关系,因此HCV病毒载量是否与传播风险有关有待进一步确证。

危险因素的筛查会错过50% HCV感染者。相关数据表示有85%~90%感染HCV的新生儿没有被确诊,即使在HCV低流行区及时识别感染的新生儿也具有成本效益。美国疾病预防控制中心(CDC)推荐全球各国对妊娠期妇女筛查是否有HCV感染。美国预防小组也建议对所有18~79岁的公民筛查HCV,尤其强调了妊娠妇女应该筛查HCV。虽然没有一种抗病毒治疗方案被推荐用于妊娠期,但产后是治疗HCV感染的关键时期,确诊HCV感染对促进产后获得有效治疗具有潜在意义。我们建议产科医生对所有孕妇检测抗HCV抗体以筛查HCV感染(证据等级:1B)。妊娠期筛查HCV的时间没有要求,但在妊娠早期筛查HCV理论上会使感染患者更早得到关注。

HCV感染的诊断基于对抗HCV抗体和HCV RNA的检测,抗HCV抗体通常在暴露于HCV后的2~6个月、急性感染阶段以及感染后终身被检测到。HCV RNA首次被检测到的时间是在暴露后的1~3周,出现HCV病毒血症或HCV RNA阳性说明HCV感染处于活动期。

HCV的标准筛查试验是抗HCV抗体检测,抗HCV抗体阳性有以下几种可能:患者HCV感染处于活动期(急性或慢性感染)、患者HCV感染被治愈或结果是假阳性。因此,抗HCV抗体阳性的患者应该进行HCV RNA核酸定量检测(图1)。如果新发患者的HCV RNA阳性,则认为是急性感染期;如果抗HCV抗体和HCV RNA均为阳性,基于现有检测结果不能区分急慢性感染;如果抗HCV抗体阳性而HCV RNA阴性,要使用不同检测方法(例如多聚酶链法或

免疫印迹法)重新检测抗HCV抗体以区分抗体检测结果为假阳性还是既往感染。如果用不同检测方法检测抗HCV抗体的结果均为阴性,那么最初的阳性结果则应该被视为假阳性;如果用不同检测方法检测抗HCV抗体均为阳性,那么这可以认为感染被清除(有20%的患者会发生感染清除)。

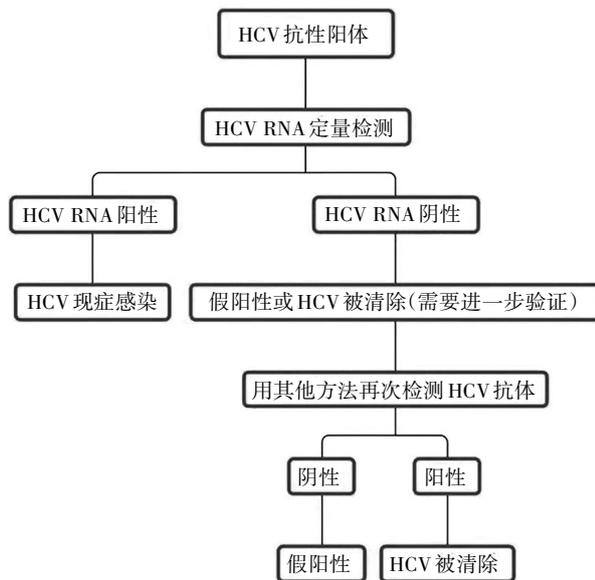


图1 识别HCV现症感染的检测顺序

Fig. 1 Recommended testing sequence for identifying current HCV infection

## 6 治疗和结局

对于确诊HCV感染活动期的孕妇,应该进行HCV RNA定量检测以明确基线病毒载量情况,同时检测胆红素、ALT、天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白、血小板计数和凝血酶原时间以评估肝脏病变程度。由于妊娠期免疫反应发生变化,病毒载量和ALT会随之出现生理性变化,因此不建议对HCV阳性的患者常规连续监测肝功能或病毒载量。如果之前没有检测过HCV基因型,那么也应该检测HCV基因型来帮助制定下一步治疗方案。

考虑到常见的危险因素,我们建议产科医生对之前没有检测过其他性传播疾病的HCV阳性孕妇检测包括HIV、梅毒、淋病、衣原体、乙型肝炎病毒(HBV)在内的其他性传播疾病(证据等级:2C)。对没有甲型肝炎或乙型肝炎抗体的HCV感染者接种甲肝、乙肝疫苗以预防这两种疾病(证据等级:1B),在妊娠期接种甲肝和乙肝疫苗是安全的。

饮酒会加重HCV患者的肝脏病变,因此包括妊娠期HCV感染者在内的所有患者均应该戒酒。肝脏

病变处于进展期的患者,应该注意调整某些治疗药物的使用剂量。但对于其他肝功能正常的HCV感染者而言,大部分处方药和非处方药不需要调整剂量。丙肝肝硬化不是使用对乙酰氨基酚的禁忌。感染HCV者应该避免与共同生活者共用个人卫生用具(如剃须刀、指甲剪、剪刀、牙刷),应该避免在静脉输液时共用注射器。

HCV抗病毒治疗需要基于基因型进行选择,治疗的目的是达到持续病毒学应答(sustained virological response, SVR),SVR定义为治疗结束后12~24周末检测出HCV RNA。因为99%患者治疗达到SVR后的长期随访过程中HCV RNA阴性,因此治疗达到SVR被视为治愈。没有肝硬化的患者,抗病毒治疗达到SVR后肝脏病变得以缓解。有肝硬化的患者,达到SVR后虽然可以看到肝纤维化好转,但仍有发生肝衰竭、HCC和门脉高压的可能。

目前,没有一种抗病毒治疗方案批准在妊娠期使用。对于在使用直接抗病毒药物(directly acting antivirals, DAA)治疗时怀孕的患者,应该告知患者根据已有动物研究显示DAA不具有致畸风险,但缺乏人体试验证据。在这种情况下,应该权衡停药和继续治疗所带来的风险和益处。我们建议DAA治疗方案仅在妊娠期临床试验时给孕妇使用,当服用DAA治疗时怀孕应该咨询专业医师并权衡继续治疗带来的风险和益处(证据等级:1C)。

## 7 垂直传播的危险因素

有研究表明羊水穿刺、绒毛膜绒毛取样似乎不会增加垂直传播的风险。我们建议如果需要产前诊断,应该告知患者现有的有关垂直传播风险的数据是可靠但有限的(证据等级:2C)。当需要对HCV感染者进行产前诊断试验时,应该基于这些有限的实验数据进行决策。经阴道分娩不是垂直传播HCV的危险因素,我们不建议将HCV感染作为剖宫产的指征(证据等级:1B)。

许多医疗行为诸如破膜时间延长(>6h)、宫内胎儿监护和会阴切开术可能会增加HCV垂直传播风险。我们建议产科医生除非发生如体外胎儿监护不能监测到胎心率,需要立即改为剖宫产等紧急情况外,避免对HCV感染的孕妇进行宫内胎儿监护和早期人工破膜(证据等级:2B)。

抗HCV抗体阳性但病毒载量阴性的患者是否应该与病毒载量阳性的患者一样采取相同的管理方式,我们建议抗HCV抗体检测的确证结果为阴性时视为是假阳性,前文所提到的额外预防措施就不必要。然而,如果确证检测结果是阳性或未进行确证检测,直到获得确证

检测结果,最安全的办法是将其视为病毒载量阳性的患者,因为理论上存在间歇释放病毒的可能。

### 8 HCV感染者的产后管理

母乳喂养似乎不会影响HCV垂直传播风险,美国妇产科学会和CDC联合声明HCV感染时母乳喂养是安全的,但CDC建议乳头破裂出血时不应该进行母乳喂养。因此,我们建议HCV感染不作为母乳喂养的禁忌,除非发生乳头破裂出血(证据等级:1A)。

乳头破裂出血时应该将母乳挤出并丢弃。

因为抗HCV抗体会通过胎盘输入胎儿体内,在出生后一段时间内新生儿体内中会出现抗HCV抗体,这不能作为诊断新生儿感染HCV的证据。美国儿科学会和CDC建议对HCV阳性的母亲所生的孩子在年龄>18月龄时筛查抗HCV抗体或在年龄>1月龄时进行2次HCV RNA筛查。

**利益冲突声明** 所有作者声明不存在利益冲突

**表1 推荐意见总结**

**Table 1 Summary of recommendations**

序号 Number	推荐意见 Recommendations	证据等级 Grade
1	建议在妊娠晚期评估胎儿发育情况,但仅为了明确胎儿是否感染HCV不是产前诊断的指征。	2C
2	有病毒性肝炎的孕妇在妊娠早期及出现胆汁酸升高时,应该筛查妊娠期肝内胆汁淤积症。	2C
3	产科医生应该对所有孕妇检测HCV抗体以筛查HCV感染。	1B
4	产科医生应该对之前没有检测过其他性传播疾病的妊娠期HCV感染者检测包括HIV、梅毒、淋病、衣原体、HBV在内的多种性传播疾病。	2C
5	对于没有甲型病毒性肝炎抗体和乙型病毒性肝炎抗体的HCV感染孕妇应该接种甲肝和乙肝疫苗。	1B
6	对于妊娠期HCV感染者而言,DAA只能在进行临床试验时使用,如果正在服用DAA的患者怀孕应该咨询专业医师以权衡继续服药带来的风险和益处。	1C
7	临床医生应该告知需要进行产前诊断的HCV感染者现有的有关HCV母婴传播风险的数据是可靠但也是有限的。	2C
8	不建议将HCV感染作为剖宫产的指征。	1B
9	除非发生如体外胎儿监护不能监测到胎心率,需要立即改为剖宫产等紧急情况外,应该避免对HCV感染的孕妇进行宫内胎儿监护和早期人工破膜。	2B
10	除非乳头有破裂或出血,否则HCV感染不是母乳喂养的禁忌。	1A

**表2 母胎医学会证据等级评估系统**

**Table 2 Society for Maternal-Fetal Medicine Grading System**

推荐等级	权衡风险和益处	证据的质量	含义
Grade of recommendation	Clarity of risk and benefit	Quality of supporting evidence	Implications
1A 强推荐,高质量证据	利明显大于弊	证据一致来自执行良好的随机对照试验或有其他形式的压倒性证据。进一步研究不会改变对利益和风险的评估结果。	强推荐可以完全在大部分情况下应用于大部分患者,临床医生应该遵循强推荐意见,除非有使用其他替代方法的理由。
1B 强推荐,中等质量证据	利明显大于弊	证据来自具有局限性的随机对照试验(结果不一致、有方法学缺陷、间接证据或结果不准确),或有其他研究设计的强有力证据。进一步研究可能对现在利益和风险评估结果产生影响。	强推荐可以用于大部分患者,临床医生应该遵循强推荐,除非有使用其他替代方法的理由。
1C 强推荐,低质量证据	利略大于弊	证据来自观察性研究、非系统性临床实验或有严重缺陷的对照试验。进一步研究对评估的影响不确定。	强推荐可以用于大部分患者,但支持该推荐意见的证据质量较低。

**原文链接**

[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S00029378\\_21006396](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S00029378_21006396)

**参考文献**

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Sarah K, Dotters-Katz M D, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepa-

titis C in pregnancy—updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017 – ScienceDirect. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2021, 225(3): B8-B18.

收稿日期:2022-07-09 编辑:王佳燕