

丙型肝炎病毒母婴传播的研究现状

李奎 朱万孚(审校)

国内外大量研究证实,丙型肝炎病毒(HCV)主要经血传播,但尚有 40%~50%的 HCV 感染者无明显经血暴露史,表明还存在其它非经血传播途径。近年来关于 HCV 母婴传播的报道较多,现综述如下。

一、研究方法进展:

(一)血清流行病学研究:早期关于 HCV 母婴传播的研究是应用第一代或第二代酶联免疫测定法(ELISA)检测血中的抗-HCV。Wejstal 等^[1]对 8 名患慢性丙型肝炎的孕妇所生的 11 名婴儿进行了血清学随访研究,结果在母体被动获得的抗-HCV 消失后,一名婴儿在 12 月龄时重新呈现血清抗-HCV 阳性,并在 30 月龄时仍为阳性,21 月龄时肝活检显示消退性肝炎(resolving hepatitis),提示 HCV 存在母婴传播。随着研究的深入,许多学者^[1,2]发现,单用抗-HCV 进行 HCV 母婴传播的研究,存在如下缺点:①抗-HCV 可经胎盘被动获得(被动获得的抗-HCV 一般在出生后一年内消失),而在急性 HCV 感染后血中抗-HCV 阳转需 6~8 周时间,故婴儿出生早期抗-HCV 阳性不能作为真正感染的标志,因此不能对婴儿早期感染作出诊断;②缺乏足够的灵敏度和特异度,易低估母婴传播发生率;③抗-HCV 是 HCV 感染的间接指标,其有无依赖于宿主免疫状态,抗-HCV 阴性的个体亦可能存在 HCV 感染。鉴于此,研究者越来越倾向于使用能直接揭示病毒血症的分子生物学手段进行 HCV 母婴传播的研究。

(二)分子流行病学研究:

1. HCV-RNA 检测: HCV-RNA 可反映体内 HCV 复制,为判断母婴传播提供直接证据。Thaler 等^[3]用 PCR 技术对 10 名有肠道外暴露或性传播疾病(STD)危险的孕妇所生婴儿进行随访研究,结果孕期抗-HCV 阳性的 8 名孕妇所生婴儿 HCV-RNA 均阳性,支持母婴传播的存在。近年来定量 PCR 技术的运用,为探讨母婴传播的危险因素及传播效率提供了有力的手段,并证明 HCV 发生母婴传播

的危险性与母亲体内 HCV 血症的水平相关^[4~6]。

2. HCV 基因型分析及序列同源性比较:由于 HCV 极易发生变异,故对母婴间 HCV 进行基因型分析及序列(尤其是高变区序列)同源性比较,更有助于判断 HCV 的母婴传播。Lam 等^[7]用限制性长度多态性(RFLP)方法对 4 对母子感染的 HCV 进行基因分型,结果 4 名子女基因型分别与其母亲一致,支持母亲是子女的 HCV 感染来源。Inoue 等^[8]对 1 名患自限性丙型肝炎的女婴及其母亲、外祖母感染的 HCV C/E 连接区序列进行同源性比较,结果分别为 100%、97.3%,显著高于其与当地 4 名居民感染的 HCV 株的同源性(88.0%~92.2%),证明 HCV 可在两代母婴间传播。Ohto 等^[4]对 7 对母婴进行了 HCV 高变区(E2/NS1 HVR-1)序列同源性比较,也证实了 HCV 的母婴传播。

二、HCV 母婴传播效率及其影响因素:有关 HCV 母婴传播发生率的报道较多,但研究结果很不一致。应用抗-HCV C100-3 作为检测指标,HCV 母婴传播率为 0~9.1%;以 HCV-RNA 作检测指标为 0~100%,其中母亲合并人免疫缺陷病毒(HIV)感染者,其婴儿 HCV 感染率为 5.6%~100%,母亲未合并 HIV 感染者为 0~33.3%(见附表)。

HCV-RNA 是目前研究 HCV 母婴传播的唯一直接标志物,而国际上对检测 HCV-RNA 的 PCR 方法无统一标准,造成各家所用方法的灵敏度与特异度不同,这可能是导致研究结果不一致的原因之一。此外,尚有下列因素可影响 HCV 母婴传播率。

1. 母体 HCV 血症水平:Uehara 等^[11]对 12 名抗-HCV 阳性孕妇所生婴儿的随访研究显示,母婴传播发生率为 33.3%(4/12),其中 HCV-RNA 阳性的孕妇中为 57%(4/7),而单独抗-HCV 阳性的 5 名孕妇中无一例发生母婴传播,提示母婴传播的危险性与母体 HCV 血症有关。Ohto 等^[4]用竞争性 PCR 对 40 名 HCV-RNA 阳性孕妇血中 HCV-RNA 进行定量分析发现,7 名发生 HCV 感染的婴儿的母亲分娩时血中 HCV-RNA 平均滴度均高于 10^6 /ml,这 7 名母亲血中 HCV-RNA 平均滴度显著高于其他母

亲($10^{6.4 \pm 0.5}$ 对 $10^{4.4 \pm 1.5}$ /ml, $P < 0.001$)。

2. HCV 感染的孕妇合并感染 HIV: Zanetti 等^[5]对 116 名抗-HCV 阳性孕妇所生婴儿进行了随访研究, 结果在单独抗-HCV 阳性孕妇中无一例发生 HCV 母婴传播, 而合并 HIV 感染者所生婴儿的 HCV 感染率为 36% (8/22, $P < 0.001$)。合并感染 HIV 和 HCV 的孕妇血中 HCV-RNA 水平显著高于单独 HCV 感染者(平均值 77.55×10^5 对 9.937×10^5 /ml, $P < 0.05$)。该结果支持 HIV 合并感染可促进 HCV 母婴传播, 其可能的机制为 HIV 感染造成的免疫抑制及 HCV 与 HIV 交互作用, 导致 HCV 在体内复制增加, HCV 血症水平升高^[2,5]。

3. 在孕期后 3 个月孕妇的急性 HCV 感染或血清转氨酶(ALT)异常: Maggiore 等^[12]报道了 2 例发生 HCV 母婴传播的婴儿, 其母亲在孕早、中期抗-HCV 均阴性, 血清 ALT 正常, 而分别在孕期第 7

个月和 6 个月末无症状地获得急性 HCV 感染(血清 ALT 水平升高, 抗-HCV 阳转), 提示在孕期后 3 个月急性散发性 HCV 感染可增加 HIV 阴性母亲发生母婴传播的危险。Koseki^[13]亦报道, 13 名抗-HCV 阳性母亲所生婴儿出生时抗-HCV 均阳性, HCV-RNA 均阴性, 其中 3 名婴儿(23.1%)分别在 3、5、9 月龄时 HCV-RNA 阳转, 这 3 名婴儿的母亲都在孕期后 3 个月有轻度的转氨酶升高, 也提示母亲孕期后 3 个月血清 ALT 异常是 HCV 母婴传播的危险因素之一。

4. 分娩方式: Lin 等^[6]报道, 15 例抗-HCV 阳性孕妇(10 例正常阴道分娩, 5 例剖腹产)所生婴儿中, 仅一例发生 HCV 感染, 该婴儿的母亲具有较高水平的 HCV 血症且为正常阴道分娩, 提示经阴道分娩有可能增加婴儿在生产过程中的 HCV 感染机会。

附表 HCV 母婴传播的随访研究结果

作者(年度)	随 访		母亲 HIV 感染率 (%)	检测指标		传播率 (%)
	人数(母/婴)	时间(月)		抗-HCV	HCV-RNA	
Wejstal(1990) ^[1]	8/11	12~30	无资料	C100-3	否	9.1
Surarez(1991) ^[9]	10/10	2~12	0.0	C100-3	否	0.0
Thalar(1991) ^[3]	8/8	4~22	37.5	C100-3	是	100.0
Wejstal R(1992)	14/21	7~68	0.0	ELISA-2	是	4.8
Novati(1992) ^[2]	8/8	8~27	100.0	RIBA-2	是	50.0
Lam(1993) ^[7]	59/66	12~62	86.0	ELISA-2	是	6.1
Roudot-Thoraval(1993) ^[10]	17/18	3~24	0.0	ELISA-2	是	0.0
Uehara(1993) ^[11]	12/12	1周~12	0.0	ELISA-2	是	33.3
Ohto(1994) ^[4]	62/63	6~14	0.0	ELISA-2	是	11.1
Lin(1994) ^[6]	15/15	12	0.0	ELISA-2	是	6.7
Giacchino R(1995)	31/31	12~24	0.0	RIBA-2	是	6.5
Manzini P(1995)	45/45	12~27	40.0	ELISA-2	是	2.2
Zanetti(1995) ^[5]	116/116	12~46	19.0	RIBA	是	6.9

三、HCV 母婴传播的机制:

(一) 宫内感染: Weiner 等^[14]对感染 HCV 的母婴进行 HCV E2/NS1 HVR-1 序列分析显示, 婴儿出生时该区序列变异体与母亲高度相关但又不完全相同, 支持宫内感染。

(二) 分娩过程中感染: Koseki 等^[13]报道了在产妇分娩过程中 HCV 感染婴儿的可能性, 亦有人在抗-HCV 阳性孕妇的阴道排出物中检出 HCV-RNA^[15]。其感染可能为在产程中通过皮肤粘膜直接接触母血或吞入羊水等所致。

(三) 出生后感染:

1. 经乳汁传播: Uehara 等^[11]报道, 1 名出生后持续哺乳的婴儿, 出生时 HCV-RNA 阴性而在 10

月龄时阳转。此婴儿的母亲外周血和乳汁中 HCV-RNA 均为阳性, 故认为其 HCV 感染通过母乳获得。Lin 等^[16]随访了 15 名抗-HCV 及 HCV-RNA 均阳性的母亲, 其初乳中都有较低水平的抗-HCV 和 HCV-RNA, 但 11 名母乳喂养的婴儿经 1 年随访都未感染 HCV, 提示 HCV 经母乳感染婴儿的机会较小。

2. 经唾液传播: 在患丙型肝炎的孕妇唾液中, 曾检出 HCV-RNA^[17], 提示存在通过唾液发生 HCV 母婴传播的可能性。

参 考 文 献

1 Wejstal R, Hermodsson S, Iwarson S, et al. Mother to in-

- fant transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 1990, 30(3) : 178.
- 2 Novati R, Thiers V, Monforte AD, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chain reaction. *J Infect Dis*, 1992, 165(4) : 720.
 - 3 Thaler MM, Park CK, Landers DV, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet*, 1991, 338(8758) : 17.
 - 4 Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med*, 1994, 330(11) : 744.
 - 5 Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet*, 1995, 345(8945) : 289.
 - 6 Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis*, 1994, 169(3) : 638.
 - 7 Lam JP, Mcomish F, Burns SM, et al. Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis*, 1993, 167(3) : 572.
 - 8 Inoue Y, Takeuchi K, Chou WH, et al. Silent mother-to-child transmission of hepatitis C virus through two generations determined by comparative nucleotide sequence analysis of the viral cDNA. *J Infect Dis*, 1992, 166(6) : 1425.
 - 9 Suarez A, Fernandez E, Rodriguez M, et al. HCV mother-infant transmission. *J Hepatol*, 1991, 13(Supp12) : S174.
 - 10 Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V, et al. Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus — seronegative women; a prospective study with hepatitis C virus RNA detection. *Hepatology*, 1993, 17(5) : 772.
 - 11 Uehara S, Abe Y, Saito T, et al. The incidence of vertical transmission of hepatitis C virus. *Tohoku J Exp Med*, 1993, 171(3) : 195.
 - 12 Maggiore G, Ventura A, De Giacomo C, et al. Vertical transmission of hepatitis C. *Lancet*, 1995, 345(8957) : 1122.
 - 13 Koseki S. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1994, 46(12) : 1322.
 - 14 Weiner AJ, Thaler MM, Crawford K, et al. A unique predominant hepatitis C virus variant found in an infant born to a mother with multiple variants. *J Virol*, 1993, 67(7) : 4365.
 - 15 Kurauchi O, Furui T, Itakura A, et al. Studies on transmission of hepatitis C virus from mother-to-infant in the perinatal period. *Arch Gynecol Obstet*, 1993, 253(3) : 121.
 - 16 Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr*, 1995, 126(4) : 589.
 - 17 Ogasawara S, Kage M, Kosai KI, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet*, 1993, 341 : 561.

(收稿:1995-11-01 修回:1995-11-15)

• 稿 约 •

《中华误诊学杂志》征稿

征稿内容:各科误诊、漏诊、误治、误伤、鉴别诊断,医疗纠纷防范与处理,中医辨证失误,护理失误,错误用药与药物不良反应、中毒和各种医源性疾病,医疗行政管理失误等方面的病例报告、分析、研究原著、文献综述、进展、讲座、述评等。《中华误诊学杂志》由误诊学专业委员会主办,季刊。本会会员和特约编辑通讯员来稿优先录用。来稿请寄河南省漯河市第一人民医院《中华误诊学杂志》编辑部。电话:0395—2633778,邮编:462000

《中华误诊学杂志》编辑部