

# 丙型肝炎病毒母婴感染研究及其预防现状

聂青和

聂青和, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院传染科、全军感染病诊疗中心 陕西省西安市 710038  
国家自然科学基金资助课题, No. 39970767  
通讯作者: 聂青和, 710038, 陕西省西安市新寺路 1 号, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院传染科、全军感染病诊疗中心. nieqinghe@hotmail.com  
电话: 029-83377752 传真: 029-83537377  
收稿日期: 2005-03-31 接受日期: 2005-04-12

## 摘要

丙型肝炎病毒(HCV)感染在全世界估计约 1 亿 7 千万人, 多数感染者呈慢性携带状态, 且常进展为肝硬化和肝细胞癌. 在我国一般人群感染率约 3.2%. HCV 经典的传播途径为经血液或血液制品传播. 但 1991 年后, 献血员 HCV 的筛检已使输血后丙型肝炎大为减少, HCV 传播途径正在发生改变, 儿童非输血、血液制品的丙型肝炎日渐增多. 母婴间宫内、分娩时及产后感染已成为当前及今后研究的重要问题. 现研究证实 HCV 可经胎盘引起胎儿感染, 宫内感染是 HCV 传播的一条重要途径. 而当前的研究多数为流行病学调查及分子生物学研究, 关于 HCV 如何在母婴间进行传播的具体机制研究甚少. 丙型肝炎在我国较常见, 加之又无特效药物治疗, 给国民健康带来了很大危害. 目前, 丙型肝炎疫苗研制受阻, 难以用于人体预防, 因此阻断 HCV 母婴传播的研究工作就显得十分重要. 由此可见, 研究并阐明 HCV 宫内传播的分子机制, 针对性提出阻断方案是一项对国计民生均十分迫切而重要的课题. 可以说, 研究 HCV 的母婴感染以及如何防治 HCV 的母婴传播将是今后研究的重点.

**关键词:** 丙型肝炎病毒; 母婴感染; 传播; 预防

聂青和. 丙型肝炎病毒母婴感染研究及其预防现状. 世界华人消化杂志 2005; 13(11):1257-1262  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1257.asp>

## 0 引言

随着对血制品检测的加强及检测技术的提高, 丙型肝炎病毒(HCV)经输血传播的发生率已大大降低. 现研究认为 HCV 存在母婴传播, 近年来许多学者对 HCV 母婴传播的具体机制、影响因素等进行了大量研究, 但仍有许多问题尚无统一认识, 而目前的研究多数为流行病学调查, 关于 HCV 如何在母婴间进行传播的具体机制报道甚少<sup>[1-2]</sup>.

经血液或血制品传播是 HCV 的主要传播途径, 但在 HCV 感染者中只有约 50% 的人有血及血制品暴露史

或其他可确认的传染途径, 另有约 40-50% 的人经非血液途径传播. 随着对血制品检测的加强及检测技术的提高, HCV 经输血传播的发生率已大大降低<sup>[3]</sup>. 现研究认为 HCV 存在母婴传播, HCV 感染的母亲中, HCV 母婴传播发生率大约为 5-10% 左右<sup>[4]</sup>. 由于目前尚无有效的方法阻断 HCV 的母婴传播, 因此 HCV 的母婴传播将可能成为未来 HCV 感染的重要途径. 近年来许多学者对 HCV 母婴传播的具体机制、影响因素等进行了大量研究, 但仍有许多问题尚无统一认识<sup>[4-5]</sup>.

妊娠合并丙型肝炎发病率逐渐升高, 大约 1% 孕妇合并有慢性丙型肝炎, 4-7% 可能引起 HCV 的母婴传播. 丙型肝炎病程长, 易慢性化, 慢性率高达 50% 以上, 部分发展为肝硬化和肝癌, 危害极大. HCV 主要通过输血、输血制品及母婴垂直传播, 随供血者筛查计划的实施, 与输血及血制品相关的 HCV 感染已经下降, HCV 的母婴传播即 HCV 在围产期经孕产妇传播给胎儿和新生儿的危险性逐渐增加, 严重影响孕产妇、胎儿、新生儿及儿童的健康. 以全球有 1.7 亿人感染 HCV 计算, 如果这 1.7 亿人中有 35% 处于生育期, 假设母婴垂直传播的机率为 5%, 那么每年将有 25 000-150 000 感染 HCV 的婴儿出生. 故尽可能减少 HCV 母婴垂直传播已成为预防 HCV 感染的重要措施之一.

## 1 HCV 母婴传播的流行病学

1.1 孕妇的 HCV 感染率 目前有许多资料对孕妇丙型肝炎的流行做了调研, 其研究的样本大小、地域差异以及实验水平及标准的不同导致研究结果也有所不同. 综合多项研究结果, 以 HCV 抗体阳性为标准各地 HCV 感染率平均为 1% (0.1-2.4%), 但是在特殊人群感染率可能会高出很多, 例如 HIV 感染者、静脉注射吸毒者. 一项大规模调查对 29 433 例孕妇的 HCV 抗体阳性进行筛选, 0.21% 的孕妇 HCV 抗体阳性, 其中 61% 的孕妇 HCV RNA 阳性<sup>[6]</sup>. 美国有研究则认为, HCV 抗体在孕妇中的阳性率达 2-5%, 近半数孕妇有应用血制品、多个性伴侣等高危因素. 日本有人报道的孕妇 HCV 抗体阳性率较低 (0.57%), HCV 抗体阳性的孕妇中 56% HCV RNA 阳性. 埃及的研究结果显示了异常高的 HCV 感染率, 其选择的孕妇中 HCV 抗体阳性率高达 10-20%, 可能与病例的选择有关. 我国学者曾经对 90 000 人

调查丙型肝炎流行情况,发现HCV抗体的阳性率为2.2%,孕妇阳性与普通人群无明显差异.国内还对患性病的妇女进行了HCV感染的调查,HCV抗体的阳性率为13.3%,明显高于无性病妇女的抗HCV阳性率(2.2%),提示了HCV的性传播途径.我国目前尚未发现患性病孕妇中丙型肝炎感染率的报道,估计HCV感染率不低于普通患性病的妇女.从以上研究表明,孕妇中HCV抗体阳性率与未妊娠妇女相比并没有明显增高<sup>[7]</sup>.在HCV抗体阳性的孕妇中,大约1/2-2/3可以发现HCV RNA阳性.也有报道HCV RNA阳性而HCV抗体阴性者,但是极少发生,不排除检测误差.

**1.2 HCV母婴传播的发生率** HCV母婴传播目前已经获得确认,有关HCV母婴传播发生率的报道较多,但研究结果差异较大,其感染率各家报道不一<sup>[8]</sup>.目前多数研究认为单独HCV感染的母亲,母婴传播发生率大约为4-7%左右.以抗体检测为例,如日本学者用C100-3抗体检查,发现孕妇抗HCV阳性者出生婴儿阳性率约为7.4-16.7%,有部分抗HCV阳性婴儿丙氨酸转氨酶(ALT)升高.Wejstal *et al*用C100-3抗体检测11例孕妇,仅1例婴儿阳性(观察12 mo).以HCV RNA检测为例,Reinus *et al*报道16例孕妇中阳性婴儿1例(6.3%);Roudot报道18例孕妇中无1例阳性婴儿.日本一项大型研究显示2 528例孕妇中56例为HCV抗体阳性,7.1%(4/56)HCV抗体阳性孕妇的婴儿可检出HCV RNA,其母体HCV RNA亦全部阳性;HCV RNA阳性的18例孕妇分娩出的29例婴儿中有4例(13.8%)可检出HCV RNA,故作者推测HCV的母婴传播率为5-15%.国内的大型研究用免疫电泳法检测了1 816例孕妇血清抗HCV抗体,发现抗体阳性者16例,孕妇HCV感染率为0.88%;进一步用逆转录巢式巢式聚合酶链反应(RT-nested-PCR)检测HCV RNA,随访14例阳性孕妇所生的13例婴儿直至出生后6 mo,其中3例婴儿检出HCV RNA,母婴传播率为23.0%(3/13).

也有HCV母婴传播率较高的研究报道.日本一项综合研究报道认为,HCV母婴感染的可能性大且比例高.用HCV RNA检测法,Thaler *et al*<sup>[9]</sup>报道10例孕妇中7例婴儿阳性(70%),认为母婴感染是肯定的且感染率高.阿部报道8例孕妇中,阳性婴儿3例(37.5%).Kassem *et al*<sup>[10]</sup>的研究显示,HCV母婴传播率在HCV RNA阳性母亲为36%(5/14),在抗HCV阳性母亲为6%(5/19).国内有人以酶联免疫吸附试验(ELISA)及RT-PCR,分别检测64例HCV或HCV RNA任意一项阳性孕妇所分娩的65例新生儿脐静脉血抗HCV及HCV RNA,并采用病例对照研究的方法进行HCV宫内传播危险因素的分析.结果64例抗HCV或HCV RNA任意一项阳性孕妇(病例组,42例)所分娩的新生儿中,HCV感

染率为66.15%(43/65),其中32例HCV RNA阳性孕妇所分娩的33例新生儿均感染HCV.同时多因素分析显示,孕妇有输血史与转氨酶异常为新生儿HCV感染的危险因素,估计相对危险度分别为317.15和2.60.病例组显著高于对照组.因此认为抗HCV或HCV RNA任意一项阳性孕妇所分娩的新生儿HCV感染率较高,有输血史和丙型肝炎病史者,发生宫内传播的危险性更大.另外特别说明,有报道HIV及HCV双重感染的孕妇,HCV或HIV的母婴传播率均很高,可达40%以上<sup>[11]</sup>.

**1.3 HCV母婴感染的诊断** 近年来有学者发现,抗HCV阳性,HCV RNA阴性母亲所生新生儿的脐血,可检出HCV抗体.婴儿血清HCV抗体于生后12 mo内会逐渐转阴,推测孕妇的HCV抗体属IgG型,可通过胎盘被动传递给胎儿;由于胎儿抗HCV产生水平低下、母体抗HCV的被动输入和不同检测方法的影响,提出新生儿血清抗HCV阳性不能作为感染HCV的依据,用婴儿血清HCV-RNA阳性来判断母婴传播是更可靠的指标.还有研究提出,部分被母亲传染HCV的新生儿,HCV病毒血症在生后6-30 mo内会逐渐阴转.Thomas *et al*认为<sup>[12]</sup>,应以随访3 mo HCV RNA阳性为指标,确定婴儿感染,至于未感染婴儿也应追踪检测HCV抗体18 mo.最近,有些学者表示应将出生18 mo后HCV抗体阳性、出生6 mo或12 mo后,HCV RNA 2次或2次以上阳性的婴儿确定为感染HCV.

目前国际上对HCV母婴传播的诊断尚未标准化,是导致统计结果差异较大的主要原因,另外还可能与下列因素有关:(1)母体血中HCV RNA水平不同,太低水平无法检测;(2)婴儿追踪观察的时间不同;(3)研究方法不同,有的是前瞻性的,有的是回顾性的;(4)与收集标本是否及时分离贮存有关;(5)由于试验方法、试剂、引物、仪器等差别导致PCR的灵敏度、特异性不同;(6)用了不同的抗体检测手段,早期的抗体检测方法灵敏度有限.(7)有些报道例数太少,难以说明问题<sup>[13]</sup>.

诊断标准的问题目前急待解决.例如孕妇被感染是以HCV抗体还是HCV RNA为标准?婴儿被感染如何确认?以婴儿出生后多久确认感染为妥当?HCV抗体仅仅说明曾经的感染,现有感染的确认应以HCV RNA阳性为准.新生儿血液或脐静脉血HCV抗体阳性可能是IgG型抗体经胎盘进入胎儿体内,但是出生后可逐渐消失.所以新生儿HCV感染的确认以HCV RNA阳性为宜,但是脐静脉血很难排除母血的污染.考虑到地区具体条件,出生后6 mo如果HCV抗体及ALT仍为异常,也可以确认.在报道HCV母婴感染率时,不仅应说明检测的人群、检测方法,对婴儿的随访也应说明,以便于比较.

## 2 HCV母婴传播的途径

**2.1 宫内传播** 基因检测已经证实HCV的宫内传播途径.

Sitia *et al*<sup>[14]</sup>采用PCR及单链构象多态性分析法分析一对母婴HCV感染患者血清中HCV RNA E2区序列, 婴儿血样本采集自婴儿出生时的外周静脉, 以避免母血污染. 结果显示, 婴儿优势株的序列与其母亲的密切相关, 但又不完全相同. 婴儿体内的HCV优势毒株在其母亲分娩时的血清中并不占优势, 婴儿出生时的准毒株模式与其母亲分娩时的准毒株模式不同. 婴儿血内可检测到两种HCV突变体, 而其母亲血中仅有一种, 可能由于HVR-1在慢性感染患者的免疫压力下很快发生变异, 孕妇在妊娠过程中可能感染了不同的HCV准种, 在免疫压力作用下选择性地丢失. 这些结果提示该婴儿HCV感染发生于宫内. Rapicetta *et al*<sup>[15]</sup>运用种系发生学分析一对HCV感染母婴的HCV E1序列, 提示婴儿HCV基因组来源于其母亲, 并且该婴儿在出生时和24 mo的随访过程中均可检测到HCV RNA, 说明感染发生于宫内.

有研究发现, 在感染HCV的母婴间, 比较HCV高变区E2/NS1、E1、HVR-1序列, 母子间几乎完全同源, 并与HCV基因库或家系c DNA克隆同源. Kumar观察到65例HCV无症状带菌母亲, 5例母亲剖宫产后3 mo出现肝病症状, 其中3例足月择期剖宫产、定期母乳喂养, 母亲没有明显乳头损伤的新生儿, 出现了急性病毒性肝炎, 这3对母婴的HCV基因型一致, 各对同源性均大于96%. Kudo *et al*<sup>[16]</sup>发现2例未经母乳喂养的剖宫产新生儿, 其HCV高变区HVR1片段在生后10 d-3 mo内, 与母亲的相比核酸无变化. 又有学者在HCV RNA阳性孕妇引产胎儿血清、心血和肝脏中检出抗HCV和HCV RNA, 观察到肝内原位杂交HCV mRNA阳性. 以上资料提示HCV的母婴传播, 宫内感染为主要途径之一, 可能是通过胎盘感染.

以上研究结果均说明HCV宫内感染的存在, 胎盘是母体与胎儿之间进行物质交换的重要器官, 妊娠期胎盘屏障能够阻止母亲与胎儿之间血液循环的直接接触, 病毒的宫内传播必须借助胎盘而形成<sup>[17]</sup>. 因此, 病毒宫内传播的机制研究大多集中与对胎盘组织、细胞的病毒感染状况的研究, 而HCV与胎盘屏障细胞间关系如何, 尚未见报道.

我们开展的“滋养层细胞Fc受体介导丙型肝炎病毒跨膜转运研究”(国家自然科学基金资助课题, No. 39970767), 以HCV RNA阳性血清对分离纯化后的滋养层细胞进行体外感染试验, 经荧光定量PCR和RT-nPCR法定性检测感染后细胞培养上清中HCV RNA均为阳性;透射电镜观察HCV感染后滋养层细胞的超微结构发生了类似黄病毒科病毒感染后的改变, 间接免疫荧光法检测发现感染后的滋养层细胞中可见HCV NS<sub>5</sub>的表达, 激光共聚焦显微镜观察可见HCV NS<sub>5</sub>主要定位于

核周. 这些结果初步证实HCV可以感染体外培养的滋养层细胞<sup>[18-20]</sup>, HCV是否可以通过感染胎盘滋养层细胞而造成HCV的母婴传播的有关研究仍在进行中.

我们在试验中以不同方式处理的HCV RNA阳性血清对培养的滋养层细胞进行感染, 以定性RT-nPCR法检测感染后21 d内细胞内和培养上清中HCV RNA正链、负链, 同时以免疫组化方法检测各组细胞内HCV NS<sub>5</sub>、NS<sub>3</sub>、C区抗原表达. 结果HCV RNA正链在对照组、血清补体灭活组、CD16 McAb组均未检测到, 全血清组细胞内外可以间断测得;HCV RNA负链仅在全血清组细胞内间断测到. 感染6 d后检测胞质内HCV表达的NS<sub>5</sub>、NS<sub>3</sub>、C区抗原, 也仅在全血清组中发现. HCV RNA负链及HCV多抗原在全血清组的短期检出, 表明HCV可以在滋养层细胞中复制, 但持续时间有限, 抗体依赖感染增强(antibody-dependent enhancement of infection, ADE)机制在其中可能起作用. 我们试验初步证实, HCV感染滋养层细胞的过程中存在ADE机制. 感染时缺乏补体或使用CD16 McAb, 明显影响HCV进入滋养层细胞, 提示抗体和补体均参与了HCV的跨膜转运过程, 二者可能是协同作用, 也可能是经过不同的途径分别作用.

理论上宫内途径至少包括羊水途径、胎盘途径. 胎盘途径的证实已如上述. 我们应用荧光定量PCR和RT-nPCR技术检测孕妇血清和羊水标本34例. 结果羊水中HCV RNA阳性率极低, 提示羊水不是HCV母婴传播的主要途径<sup>[21]</sup>. 但也有相反的意见.

2.2 出生时传播 Conte *et al*认为<sup>[22]</sup>出生时检测脐血中HCV RNA不能作为筛选婴儿感染HCV的指标, 因为在取样过程中很难避免母血的污染, 但在他们的研究中发现一些感染了HCV的新生儿出生时脐血中HCV RNA阴性, 说明存在出生时婴儿通过与母血接触而感染HCV的可能. Goncales *et al*<sup>[23]</sup>研究了一对生于HCV慢性感染母亲所生的单卵双胎儿, 其中一名在出生12 h检测到HCV RNA阳性, 而另一名直到出生后3 mo时才检测到HCV RNA, 因此他们认为前者的感染发生于子宫内, 而后的感染发生于围产期. Murakami *et al*<sup>[8]</sup>检测了4名出生后2 mo内HCV RNA阳性婴儿(HCV RNA>10<sup>9</sup> copies/L)HCV高变区, 发现他们的高变区克隆分别与各自母亲的高变区克隆密切相关, 这些传播给婴儿的克隆在母亲体内并不是单一选择性克隆, 提示这些婴儿的HCV感染发生在围产期.

2.3 出生后传播 目前有关HCV通过HCV RNA阳性母亲的密切接触如母乳喂养等途径垂直传播的危险性尚无定论. 多数学者认为HCV感染的母亲进行母乳喂养是安全的. Ruiz-Extremiera *et al*<sup>[24]</sup>检测了35名抗-HCV阳性母亲的68份母乳中的HCV RNA, 结果无HCV

病毒血症的母亲母乳中 HCV RNA 均为阴性,在有 HCV 病毒血症的母亲中 20% 母乳样品中 HCV RNA 为阳性,但只有 1 例的母亲母乳中 HCV RNA 持续阳性.有较高 HCV 病毒血症的母亲及母乳中 HCV RNA 阳性的母亲 HCV 母婴传播的发生率较高,但与其他危险因素相比无显著性差异.因此, HCV 感染的母亲是否避免母乳喂养尚需进行进一步研究. Polywka *et al*<sup>[25]</sup> 收集 73 例慢性 HCV 感染妇女的 76 份母乳标本以及她们的 76 名婴儿的围产期血清标本,用酶联免疫测定及免疫印记分析检测抗-HCV,并用 RT-PCR 检测 HCV RNA,结果 59.7% 的母亲存在 HCV RNA 病毒血症,但母乳中均未检测到 HCV RNA. 76 名母乳喂养的婴儿中只有 1 例有 HCV 感染的证据,但对其 HCV 检测是在 1 mo 龄时,故其 HCV 感染不可能是经母乳传播的.因此认为孕妇 HCV 感染不是母乳喂养的禁忌证.

有报道指出,抗 HCV 和 HCV-RNA 阳性无症状母亲,检出初乳抗 HCV 滴度上清液 1:1-1:20,沉淀 0-1:2,比母体血清抗 HCV 滴度 1:40-1:30 000 或 1:80-1:40 000 低很多,初乳上清液和沉淀的 HCV-cDNA 滴度也明显低于母亲血清的滴度 ( $P<0.0001$ ),所生婴儿母乳喂养,随访 1-18 mo,婴儿血清 HCV RNA 阴性,无一例感染 HCV,推测这可能是由于初乳中 HCV 量少,小剂量的 HCV 在胃肠道失活及口腔胃肠黏膜完整可防止 HCV 感染.表明这些母亲的母乳喂养安全.但有 5 例剖宫产母亲,产后 3 mo 时出现症状,抗 HCV 和 HCV RNA 滴度升高,其中 3 例婴儿母乳喂养 5-6 mo 时,婴儿抗 HCV 水平升高, HCV RNA 变为阳性.因此,提出对有症状母亲,尤其是病毒负荷量高或乳头破损者,应避免母乳喂养<sup>[26]</sup>.还有研究发现 36% 肝功能异常者,唾液中可检出 HCV RNA,唾液 HCV RNA 与血清中 HCV RNA 相关,提示应避免将食物咀嚼后再喂给孩子.

### 3 HCV 母婴传播的影响因素

HCV 母婴传播率受很多因素的影响,如母亲血中 HCV 病毒载量较高时,垂直传播的危险性增加;单一感染 HCV 的母亲母婴传播率较低,合并人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染后传播率增加;HCV 基因型、分娩方式、母乳喂养等对母婴传播发生率也可能有影响.

**3.1 感染率与母亲病毒血症** 目前多数学者认为 HCV 母婴传播的发生与母亲 HCV 病毒血症的状况有关. Okamoto *et al* 的研究显示 HCV 母婴传播率为 8% (7/26),并且均发生于 HCV 高病毒载量 ( $\geq 2.5 \times 10^9$  copies/L) 的母亲.因此他们认为母亲 HCV 高病毒载量为 HCV 垂直传播的危险因素. Conte *et al* 的研究中发生了 HCV 母婴传播的母亲血中 HCV 滴度为  $215\ 030 \pm 1\ 045\ 010 \times 10^3$  copies/L,而未将 HCV 病毒传播给其子女的母亲血中

HCV 滴度为  $2\ 038\ 375 \pm 938\ 456 \times 10^3$  copies/L,二者无明显差别.

**3.2 合并 HIV 感染** HCV 与 HIV 关系密切, Bonacini *et al* 的一项流行病学调查显示<sup>[11]</sup>, 33% 的 HIV 感染者可以合并 HCV 感染,目前多数研究认为孕妇合并 HIV 感染后, HCV 母婴传播的发生率明显高于 HCV 单独感染者. Zanetti 的一项前瞻性研究中提示合并 HIV 感染的 HCV 母婴传播率为 22.5%,而单一 HCV 感染者为 3.2%. Gibb 对 441 例 HCV 感染母亲及其婴儿进行研究, HCV 垂直传播率为 6.7%,而合并 HIV 感染者 HCV 垂直传播率为总 HCV 垂直传播率的 3.8 倍.而 Conte *et al*<sup>[27]</sup> 在最近的一项研究中则发现 HCV 母婴传播率与母亲合并感染 HIV 不可能与他们所研究的 HIV 感染母亲在妊娠期均进行抗病毒治疗有关.

**3.3 分娩方式** 许多研究认为分娩方式不影响 HCV 母婴传播的发生率,但也有报道提示经阴道分娩的婴儿感染 HCV 的机率高于非经阴道分娩的婴儿. Okamoto *et al* 的研究中 7 名 HCV 感染婴儿均经阴道分娩,在所有 16 名生于 HCV 高病毒载量母亲并经阴道分娩的婴儿中, HCV 垂直传播率为 44%. Gibb *et al* 认为胎膜破裂前进行择期剖腹产将大大降低 HCV 的垂直传播率.但一些学者对此持怀疑态度,还需要更大样本的确证研究. Okamoto *et al*<sup>[28]</sup> 还发现在 HCV 感染的婴儿出生时血液中仅能检测到微量 HCV RNA,而在出生后 1-3 mo HCV 病毒载量迅速增加,并且经阴道分娩的 HCV 母婴传播率增加,可能与分娩时母婴经胎盘的微输血有关,并提示感染可能发生于围产期.

妊娠合并丙型肝炎者剖宫产率增加 2 倍. 阴道分娩是否增加 HCV 的母婴传播率目前的研究仍有争议. 大部分研究认为 HCV 的母婴传播更易发生于经阴道分娩,认为选择性剖宫产能减少 HCV 的母婴传播,其 HCV 感染孕妇阴道分娩与选择性剖宫产的母婴传播率分别为 4.3% 与 3.0%. 但急诊剖宫产 HCV 的母婴传播率与阴道分娩相似. 因而目前并不主张对患丙型肝炎的孕妇行常规剖宫产. 对同时感染 HIV 的孕妇,考虑剖宫产终止妊娠.

**3.4 单纯 HCV 感染母体病毒水平与基因型** 围产期前瞻性研究显示, HCV 感染母亲的病毒血症水平是影响传染的关键因素,病毒血症有使垂直传播危险增加的趋势. 如 3 对基因型一致的母婴,母亲的 HCV-RNA 平均滴度高于婴儿未被感染的母亲. 在 15 例抗 HCV 及 HCV RNA 阳性孕妇分娩的 15 例婴儿中,仅 1 例婴儿血清抗 HCV 及 HCV RNA 阳性,其母分娩时血清 HCV RNA 滴度为  $10^{10}$  copies/L,抗 HCV 滴度 1:20 000,其余 14 例未发生 HCV 母婴感染的母亲,分娩时血清 HCV-RNA 滴度为  $10^5$ - $10^6$  copies/L,抗 HCV 滴度 1:4-1:1 000. 在 53 例抗 HCV 阳性孕妇中, 31 例 HCV RNA

阳性, 所生54名婴儿中(双胎1例), 有3例血清HCV-RNA阳性, 其母亲分娩时血清HCV-RNA平均滴度高于 $10^6$  copies/L. 最近Kumar报道, 5例有症状母亲, HCV抗体滴度为1:45 000-1:90 000, HCV-RNA为 $2.5 \times 10^8$ - $4.5 \times 10^9$  copies/L, 其中3例婴儿在3mo出现了症状. Thomas汇总9篇文献发现, 30例母婴HCV传播中, 仅2例母亲的HCV-RNA滴度 $<10^5$  copies/L. 因而, 有学者提出HCV RNA  $>10^9$ /L的孕妇, 其婴儿被HCV感染的危险性大; 当母亲HCV RNA  $<10^5$  copies/L, 婴儿可不被传染. 总之, 母亲高滴度HCV病毒血症是母婴传播的重要因素之一<sup>[29]</sup>.

有关HCV基因型对母婴传播的影响报道不一, 许多学者发现, 成对母婴感染HCV基因型相同. Kumar *et al*<sup>[30]</sup>分析61例感染HCV孕妇, 检出1 a型26例、1 b型14例、3 a型14例、2 a型6例, 其中3对有症状母婴, 基因型均为3 a型. Zuccotti在分析16例HCV感染孕妇中发现, 1 b、3 a型是母婴传播中最常见的基因型, 提出似乎HCV母婴传播在3 a型时才发生. 而Zanetti却发现8对感染母婴, HCV基因型1 a型4例, 3 a型2例, 1 b型和2 a型各1例. Kudo观察到6例感染婴儿母亲, 4例是1 b型, 2例是2 a型; 而未使婴儿感染的6个母亲中, 5人1 b型, 1人2 a型. 因此, 认为单纯HCV感染, 基因型与HCV母婴传播无显著关系. 他还发现6对HCV感染母婴与未被感染母婴的HCV顶部与底部片段信号的强弱、血清含HCV高或低密度片段以及HCV感染母婴的同源性均对HCV母婴传播有一定影响<sup>[16]</sup>.

**3.5 母亲肝功能异常** 妊娠合并丙型肝炎一般无症状, 均能顺利分娩. 但分娩前孕妇ALT  $\geq 1\ 833.7$  nkat/L (110IU/mL)的HCV感染者, 对婴儿的垂直传播有显著影响. 有学者发现14例慢性HCV感染母亲, 所生无症状子女, 虽然ALT增高15-105倍, 抗HCV也阳性, 但24 mo内ALT能降至正常. HCV感染母亲血中可能存在抗C100, 发现抗C100的低检出率与母婴传播发生率的增加有关. 研究者认为虽然抗C100是针对病毒非结构蛋白NS<sub>4</sub>的抗体, 而不是中和抗体, 但他可能代表一个目前未明确的与HCV低感染性有关, 不依赖于基因组RNA水平的抗体. Okamoto *et al*的研究显示, 在HCV高病毒载量母亲中, 抗NS<sub>4</sub>明显低于HCV低病毒载量母亲, 因此他们认为抗NS<sub>4</sub>阴性为HCV垂直传播的危险因素. Azzari *et al*研究认为<sup>[31]</sup>母亲外周血单个核细胞HCV感染及病毒的复制状态在HCV垂直传播中有重要作用. 目前已知HCV可以感染外周血单个核细胞, 在这项研究中13例发生了HCV垂直传播的母亲外周血单个核细胞中HCV RNA正链均为阳性, 其中5例患可检测到HCV RNA负链, 而53例未发生HCV

垂直传播的母亲中仅有13例可检测到HCV RNA正链, 其中无一例可检测到HCV RNA负链.

**3.6 妊娠期并发症和妊娠期** 患慢性丙型肝炎的孕妇在妊娠和分娩时同样有胎膜早破、早产、胎位不正等并发症发生. Spencer *et al*研究认为<sup>[32]</sup>胎膜早破时间超过6 h, HCV的母婴传播率明显增加, 但Healy *et al*的研究却认为胎膜早破关系不大<sup>[33]</sup>. 其他并发症与HCV的母婴传播关系的报道较少. 有研究证明对患丙型肝炎的孕妇行羊膜腔穿刺、脐血穿刺是丙型肝炎母婴传播的潜在危险因素, 在产程中行胎儿头皮血检测了解胎儿宫内状况也可能增加HCV的母婴传播, 但其传播方式还不能确定.

## 4 预防

丙型肝炎的预防与乙型肝炎不同, 丙型肝炎目前尚无确切有效的疫苗可以用于人体预防<sup>[34-35]</sup>, 阻断HCV母婴传播只能根据目前的有关研究结果, 通过避免可能造成HCV母婴传播的高危因素, 如降低育龄妇女血中HCV含量, 避免婴儿接触含HCV的母血, HCV RNA高滴度母亲避免母乳喂养、采取剖宫产进行分娩等, 来降低HCV母婴传播率<sup>[36-37]</sup>.

总之, 已有大量的资料表明HCV可以通过母婴传播, 发生率各家报道不一, 可能与不同地区、不同人群的筛选、不同的检测指标及检测方法等许多影响因素有关<sup>[38]</sup>. HCV的垂直传播已经被证实, 但目前的研究多数为流行病学调查, 关于HCV如何在母婴间进行传播的具体机制研究甚少, 更无药物或疫苗可以用于阻断HCV的垂直传播. 因此, 明确HCV母婴垂直传播的危险因素, 在妊娠前后尽可能减少这些危险因素的影响, 对降低HCV垂直传播有重大意义<sup>[39]</sup>. 我国丙型肝炎较常见, 对国民健康危害很大, 目前又无特效药物治疗HCV感染<sup>[40]</sup>, 以及丙型肝炎疫苗研制受阻尚难以用于人体预防HCV感染的情况下, 阻断HCV母婴传播的研究工作显得十分重要, 研究HCV的母婴传播以及如何防治HCV的母婴传播是今后研究的重点<sup>[41]</sup>. 由此可见, 研究并阐明HCV宫内传播的分子机制, 针对性提出阻断方案是一项对国计民生均十分迫切而重要的课题. 正如作者在《世界华人消化杂志》(2004年)“焦点论坛—慢性丙型病毒性肝炎的诊断与治疗”编者按中所言<sup>[42]</sup>: 自从发现丙型肝炎病毒(HCV)为非甲非乙型肝炎的病因之一以来, 已过15个春秋, 丙型病毒性肝炎对人民生命健康的危害仍在继续, 然而其本质也在逐渐被人们所认识. 当今HCV的基础和临床各方面研究已经有了很大进展. 但是在诊断、治疗、疫苗研制等方面还不尽如人意, 与彻底控制丙型肝炎的危害还有很远的路程要走. 可以说, 在丙型肝炎临床与科研过程中充满了艰辛, 任重而道远.

## 5 参考文献

- 1 聂青和, 白雪帆, 程勇前. 妊娠合并乙型肝炎、丙型肝炎的母婴传播机制及预防进展. 中国实用妇科与产科杂志 2004;20:72-75
- 2 聂青和. 丙型肝炎病毒的母婴感染. 实用肝脏病杂志 2000;5:52-53
- 3 王平忠, 聂青和, 张中伟, 白宪光. 丙型肝炎病毒感染的不同人群 HCV RNA 定量研究. 世界华人消化杂志 2000;8:1247-1250
- 4 程勇前, 聂青和, 周永兴. 丙型肝炎病毒母婴传播机制研究. 世界华人消化杂志 2002;10:445-447
- 5 Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, Gotta C, Bentivoglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:229-234
- 6 Bianca S. Hepatitis C and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:375
- 7 Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:10-14
- 8 Murakami J, Okamoto M, Miyata H, Nagata I, Shiraki K, Hino S. Evolution in the hypervariable region of hepatitis C virus in infants after vertical transmission. *Pediatr Res* 2000;48:450-456
- 9 Thaler MM, Park CK, Landers DV, Wara DW, Houghton M, Veeraman-Wauters G, Sweet RL, Han JH. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991;338:17-18
- 10 Kassem AS, el-Nawawy AA, Massoud MN, el-Nazar SY, Sobhi EM. Prevalence of hepatitis C virus(HCV)infection and its vertical transmission in Egyptian pregnant women and their newborns. *J Trop Pediatr* 2000;46:231-233
- 11 Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000;160:3365-3373
- 12 Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, Hollinger FB, Davenport K, Riley L, Diaz C, Tang HB, Quinn TC. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1998;177:1480-1488
- 13 Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 2003;187:345-351
- 14 Sitia G, Cella D, De Mitri MS, Novati R, Foppa CU, Perackis K, Bianchi C, Lazzarin A, Morsica G. Evolution of the E2 region of hepatitis C virus in an infant infected by mother-to-infant transmission. *J Med Virol* 2001;64:476-481
- 15 Rapicetta M, Argentini C, Spada E, Dettori S, Riccardi MP, Toti M. Molecular evolution of HCV genotype 2c persistent infection following mother-to-infant transmission. *Arch Virol* 2000;145:965-977
- 16 Kudo T, Yanase Y, Ohshiro M, Yamamoto M, Morita M, Shibata M, Morishima T. Analysis of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: quasispecies nature and buoyant densities of maternal virus populations. *J Med Virol* 1997;51:225-230
- 17 程勇前, 聂青和, 周永兴, 杜德伟, 杨华光. 人胎盘滋养层细胞的分离培养及 IgGFcγR III 在人胎盘组织中的表达. 医学研究生学报 2002;15:105-107
- 18 程勇前, 聂青和, 周永兴, 杨华光, 李谨革. 人滋养层细胞分离培养及 HCV 体外感染试验. 第四军医大学学报 2002;23:1544-1547
- 19 程勇前, 聂青和, 周永兴, 黄晓峰, 杨华光. 体外感染丙型肝炎病毒的滋养层细胞超微结构变化. 中华妇产科杂志 2003;38:28-29
- 20 程勇前, 聂青和, 周永兴, 黄晓峰, 罗红, 杨华光. 透射电镜及激光共聚焦技术观察体外丙型肝炎病毒感染的人胎盘滋养层细胞. 世界华人消化杂志 2003;11:151-156
- 21 聂青和, 王平忠, 周永兴. 丙型肝炎病毒感染孕妇羊水中丙型肝炎病毒 RNA 检测的临床意义. 中华妇产科杂志 2002;37:19-21
- 22 Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15, 250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-755
- 23 Goncalves FL Jr, Stucchi RS, Pavan MH, Angerami RN, Goncalves NS. Hepatitis C virus in monozygotic twins. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42:163-165
- 24 Ruiz-Extremera A, Salmeron J, Torres C, De Rueda PM, Gimenez F, Robles C, Miranda MT. Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:511-516
- 25 Polywka S, Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Laufs R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis* 1999;29:1327-1329
- 26 Mast EE. Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:211-216
- 27 Conte D, Colucci A, Minola E, Fraquelli M, Prati D. Clinical course of pregnant women with chronic hepatitis C virus infection and risk of mother-to-child hepatitis C virus transmission. *Dig Liver Dis* 2001;33:366-371
- 28 Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, Matsuda R, Tazawa Y, Shiraki K, Hino S. Prospective re-evaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000;182:1511-1514
- 29 Kowala-Piaskowska A, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I, Mazur-Melewska K, Pawelek T, Sluzewski W. Vertical transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 2004;30:137-140
- 30 Kumar RM, Frossad PM, Hughes PF. Seroprevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis C in asymptomatic Egyptian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;75:177-182
- 31 Azzari C, Resti M, Moriondo M, Ferrari R, Lionetti P, Vierucci A. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood* 2000;96:2045-2048
- 32 Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, Saunders JB, McCaughan GW, Cossart YE. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997;4:395-409
- 33 Healy CM, Cafferkey MT, Conroy A, Dooley S, Hall WW, Beckett M, Clarke TA, White MJ, Gorman WA, Butler KM. Outcome of infants born to hepatitis C infected women. *Ir J Med Sci* 2001;170:103-106
- 34 聂青和, 李梦东. 丙型肝炎疫苗研究现状及策略. 中华流行病学杂志 1998;19:47-49
- 35 聂青和. 基因疫苗的基础研究及应用现状. 世界华人消化杂志 2003;11:125-129
- 36 Cheng PN, Chang TT, Jen CM, Ko AW, Young KC, Wu HL. Molecular evidence for transmission of GB virus-C/Hepatitis G virus infection within family: close relationship between mother and child. *Hepatogastroenterology* 2003;50:151-156
- 37 程勇前, 聂青和. HBV、HCV 垂直传播机制及预防研究近况. 实用肝脏病杂志 2003;6:182-185
- 38 Lima MP, Pedro RJ, Rocha MD. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus(HCV)in Brazil. *J Trop Pediatr* 2004;50:236-238
- 39 罗新栋, 聂青和. 特殊人群的丙型肝炎特点及处理. 世界华人消化杂志 2004;12:2390-2395
- 40 李梦东, 聂青和. 进一步加强慢性丙型肝炎的临床实用性研究. 世界华人消化杂志 2004;12:2365-2368
- 41 Simpoire J, Ilboudo D, Samandoulougou A, Guardo P, Castronovo P, Musumeci S. HCV and HIV co-infection in pregnant women attending St. Camille Medical Centre in Ouagadougou (Burkina Faso). *J Med Virol* 2005;75:209-212
- 42 聂青和. 慢性丙型肝炎的诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2004;12:2364-2409