

· 综 述 ·

HCV 感染与母婴传播机制研究进展

孙超颖 综述, 刘 建[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

关键词: 肝炎, 丙型; 妊娠; 婴儿, 新生; 感染; 传播

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.15.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)15-1540-02

1 HCV 感染与妊娠结局

1.1 对婴儿的影响 美国的一项研究表明, 伴随孕妇 HCV 感染率的增高, 低出生体质量儿、小于胎龄儿、入住 NICU 及需要辅助通气治疗的危险性也随之增高^[1]。然而, 没有充足的证据显示 HCV 感染与新生儿低 Apgar 评分、黄疸及早熟有关。但有研究表明, HCV 感染是早产的独立危险因素, 并对围生期结局造成不良影响, 丙型肝炎妊娠者其产科并发症如胎膜早破、胎盘早剥、引产及剖宫产、围生期胎死、新生儿先天性畸形、低出生体质量和出生时低 Apgar 评分(1 min < 7 分) 的发生率均高于对照组^[2]。

1.2 对孕妇的影响 相比未感染 HCV 的孕妇, 已感染者更易患妊娠期糖尿病。孕期体质量过度增加的妇女中, 妊娠期糖尿病的发生与 HCV 感染有明显的相关性。而在孕期体质量适度增加的孕妇并未发现这一现象^[1]。有研究证实 2 型糖尿病和 HCV 感染有关^[3], 其机制可能是 HCV 加重了胰岛素抵抗或糖尿病使抗感染能力降低, 尤其是在感染 3 型 HCV 基因的个体中^[4]。尽管感染机制尚不十分清楚, 但在丙型肝炎孕妇胰腺中能够检测出 HCV 病毒, 并会导致胰腺 β 细胞功能异常。总之, 妊娠期糖尿病的危险因素主要为胰岛素抵抗和 BMI 的增加, 因而 HCV 感染大大增加了妊娠期糖尿病的发病风险^[5]。

2 妊娠对 HCV 感染预后的影响

Hattori 等^[6] 研究显示, 在 22 名丙型肝炎孕妇和 120 名非妊娠丙型肝炎患者中, 其中妊娠组中有 2 名女性 HCV-RNA 永久性转阴, 1 名间断性转阴; 而非妊娠组中仅 1 名女性永久性转阴, 1 名间断性转阴($P=0.03$)。与持续性 HCV-RNA 阳性患者相比, 分娩后 3 个月 HCV-RNA 转阴的女性, 其 HCV 核心蛋白水平可能低于 5 fmol/L($P=0.02$)。因此, 结果表明妊娠及分娩可以改善慢性丙型肝炎女性患者的预后, 但目前尚不清楚其对 HCV 病毒血症的影响及免疫调节机制。

3 HCV 感染与相关基因研究进展

Simmonds^[7] 的研究显示, HCV 的基因型主要有 1~6 型, 每种基因型又分别有 a、b、c 3 种亚型。有研究显示, 1、2、3 型基因在西方国家分布比较广, 4 型基因则在中东和非洲中部占据着主导地位, 而 5 型和 6 型基因则分别在南非和东南亚广泛分布^[8]。

Yeung^[9] 研究发现, 幼年时期感染 HCV 的主要途径是通过母婴垂直传播。Beoilacqua 等^[10] 对 384 人进行了相关研究, 其中包括 38 对 HCV 均阳性的母婴, 104 例 HCV 感染的母亲及其未感染的 114 例婴儿, 21 例垂直传播的婴儿和 69 例暴露但未感染的婴儿。结果显示母体 HLA-DRB1*04 基因在母婴垂直传播中为保护基因, 而婴儿 HLA-DRB1*10 基因则是易

感基因。这个有趣的结果表明, 母婴之间 HLA-DRB1 等位基因的差异具有保护作用, 同时也表明妊娠后同种异体免疫反应在某种程度上可以阻止 HCV 在母婴间的垂直传播。

此外, 细胞因子、TNF- α 、IFN- γ 及 TGF- β 等因子亦与 HCV 感染有关。

4 HCV 感染与母婴垂直传播机制及危险因素

Pembrey 和 Marie-louise^[11] 研究发现, HCV 感染的女婴血中淋巴细胞和中性粒细胞值高于男婴, 表明不同性别的新生儿对感染的反应不同, HCV 的垂直传播的危险性在女婴高于男婴。亦有证据显示性别不同, 其感染状态(主要指病毒清除率)和血中淋巴细胞水平也不同。然而, 这些研究所提及的都是总淋巴细胞, 并不是指 HCV 特异性反应细胞, 故 HCV 感染与特异性免疫反应之间的关系有待进一步研究。

HCV 母婴垂直传播的危险因素可能包括: 母亲 HCV 病毒水平、是否合并 HIV 感染、分娩方式及喂养方法等^[12]。由于婴儿从母体获得的抗体可持续到生后 15~18 个月, 所以检测婴儿 HCV 抗体在诊断 HCV 感染中的价值是有限的, 故建议在婴儿出生时、出生后 6 个月、18 个月、24 个月分别多次进行 HCV-RNA 检测, 以了解婴儿 HCV 垂直传播情况^[13]。英国一项回顾性研究显示, 经阴道分娩的婴儿其 HCV 感染率为 7.7%, 急诊剖宫产感染率为 5.9%, 而择期剖宫产无 1 例感染^[14], 故不提倡 HCV 感染的孕妇行阴道分娩^[15]。Fatma 等^[16] 通过对母婴垂直传播的各种危险因素进行双变量分析, 发现在一过性感染和持续性感染的婴儿中, 其母亲年龄、孕次、婴儿性别、接受输血及手术治疗与否的差异均无统计学意义。加拿大一项研究显示, 孕妇 HCV 抗体阳性率为 0.1%~2.4%, HCV 的传播仅发生于 HCV-RNA 阳性的母婴间, 且病毒水平应大于 10^6 拷贝/毫升。孕妇存在病毒血症时母婴传播概率为 4%~7%, 而当合并 HIV 感染时, 传播概率可增加 4~5 倍^[17]。另外, 母亲吸毒可显著增加 HCV 传播的危险性, 因此可作为 HCV 母婴垂直传播的首要危险因素^[18]。

Indolfi 和 Resti^[19] 研究显示, 母婴垂直传播的确切时间尚不明确, 宫内或产时感染均有可能。若在新生儿出生 24 h 内血清中检测到 HCV-RNA, 则可能是宫内感染, 大约 1/3 的婴儿是通过此路径感染的。若在出生后几周血清中检测到 HCV-RNA, 此多为围生期(晚期宫内和产时)感染。最近一项研究数据显示, 在双胎分娩中, 产时感染最多, 且易感染第 2 个胎儿^[20]。可能是第 1 个胎儿分娩后胎盘剥离, 致使第 2 个胎儿暴露于母血中而导致产时感染。

5 HCV 感染与母乳喂养

Dinsmoor^[21] 认为母乳喂养并未造成婴儿 HCV 感染率的

明显增加。但研究证实约 20% HCV 病毒活动期的妇女分娩后,可在其初乳及乳汁中检测到 HCV 病毒颗粒。因此,不提倡 HCV 阳性母亲行母乳喂养^[15]。西班牙一项研究发现^[13],母亲乳汁中 HCV 水平和血清中 HCV-RNA 水平呈正相关,因此在 HCV 阳性且又合并 HIV 感染的母亲中,母乳喂养可明显增加垂直传播的概率。而对于 HCV 阳性但 HIV 阴性的妇女,也存在通过母乳喂养传播的危险性^[22]。有学者认为母亲乳头无外伤且体内 HCV 处于静止期时,母乳喂养不是 HCV 垂直传播的主要危险因素^[17]。李晶梅等^[23]指出,通过 META 分析并没有发现母乳喂养与非母乳喂养在 HCV 垂直传播率的差异。

虽然没有充足证据说明母乳喂养可增加 HCV 垂直传播的危险性,但 HCV 在初乳中的含量及可能参与的母婴传播的事实仍然不容忽视。而母乳中存在许多特异的和非特异的抗菌物质,如免疫球蛋白、干扰素等,这些可使新生儿人群感染率降低,尤其是消化道呼吸道感染,过敏性疾病,坏死性小肠结肠炎和新生儿猝死综合征都有关系。中国的经济水平决定了医疗条件和医保措施还没有到达发达国家水平,因此,对 HCV 阳性孕产妇需谨慎选择分娩方式和喂养方式,且不能不考虑该产妇的社会经济状况等因素,虽然母乳喂养有增加垂直传播的危险性,但对于发展中国家来说,母乳的营养好、喂养方便、易于保存、经济等好处是显而易见的^[13]。

参考文献:

- [1] Steven A, Pergamm MD, Chia C, et al. Phd3 pregnancy complications associated with hepatitis C; data from a 2003—2005 Washington State Birth Cohort[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(1): e1-38.
- [2] Safir A, Levy A, Sikuler E, et al. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome[J]. *Liver Int*, 2010, 30(5): 765-770.
- [3] Rouabhia S, Malek R, Bounecer H, et al. Prevalence of type 2 diabetes in Algerian patients with hepatitis C virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(27): 3427-3431.
- [4] Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, et al. Hepatitis C and steatosis; a reappraisal[J]. *J Viral Hepat*, 2006, 13(2): 73-80.
- [5] Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy[J]. *JAMA*, 2005, 294(21): 2751-2757.
- [6] Hattori Y, Orito E, Ohno T, et al. Loss of hepatitis C virus RNA after parturition in female patients with chronic HCV infection[J]. *J Med Virol*, 2003, 71(2): 205-11.
- [7] Simmonds S. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on[J]. *J General Virology*, 2004, 85(11): 3173-3188.
- [8] Roger G, Atome N, Makuwa M. Hepatitis C virus prevalence and genetic diversity among pregnant women in Gabon, central[J]. *Africa BMC Infect Dis*, 2008(8): 82-87.
- [9] Yeung LTF. Current issues in the management of paediatric viral hepatitis[J]. *Liver Int*, 2010, 30(1): 5-18.
- [10] Bevilacqua E, Fabris A, Floreano P. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection[J]. *Virology*, 2009, 390(1): 64-70.
- [11] Pembrey L, Marie-Louise N. Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(9): 800-807.
- [12] Conte D, Colucci A, Viinola E, et al. Clinical course of pregnant woman with chronic hepatitis C virus infection and risk of mother-to-child hepatitis C virus transmission[J]. *Dig Liver Dis*, 2001, 33(4): 366-371.
- [13] Ruiz EA, Salmeron J, Torres C, et al. Follow up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in transmission[J]. *Pediatr Infect Dis*, 2000, 19(6): 511-516.
- [14] Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus(HCV)infection and rate of vertical transmission in a cohort of 15 250 pregnant women[J]. *Hepatology*, 2000, 31(3): 751-755.
- [15] Ranger RS, Alain S, Denis F. Hepatitis viruses; mother to child transmission[J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2002, 50(9): 568-575.
- [16] Fatma M, Shebl L, El-Kamary SS. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages[J]. *J Med Virol*, 2009, 81(6): 1024-1031.
- [17] Abdulqawi K, Youssef A, Metwally MA, et al. Prospective study of prevalence and risk factors for hepatitis C in pregnant Egyptian women and its transmission to their infants[J]. *Croat Med J*, 2010, 51(3): 219-228.
- [18] Resti M, Azzari C, Galli L, et al. Maternal drug use is a pre eminent risk factor for mother- to-child hepatitis C virus trans. mission; results from a multicenter study of 1372 mother. infant pairs[J]. *Infect Dis*, 2002, 185(5): 567-572.
- [19] Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection[J]. *J Med Virology*, 2009, 81(5): 836-843.
- [20] Boxall E, Baumann K, Price N, et al. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies[J]. *Clin Virol*, 2007, 38(2): 91-95.
- [21] Dinsmoor MJ. Hepatitis C in pregnancy[J]. *Curr Womens Health Rep*, 2001, 1(1): 27-30.
- [22] Newell ML, Pembrey L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2002, 38(5): 321-337.
- [23] 李晶梅, 杨吉庆, 邵中军, 等. 母乳喂养与婴儿 HCV 感染关系的 META 分析[J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(4): 328-330.