

# HCV母婴传播机制及相关因素研究进展

李静(首都医科大学附属北京地坛医院 产科, 北京 100015)

## 1 HCV 母婴传播的流行病学

1974年Golafieid首先报告输血后非甲非乙型肝炎。1989年Choo等应用分子克隆技术获本病毒基因克隆,并命名本病及其病毒为丙型肝炎和HCV。由于HCV基因组在结构和表型特征上与人黄病毒和瘟病毒相类似,将其归为黄病毒科HCV。目前已经证实,HCV是引起母婴间垂直传播(mother-to-child transmission, MTCT)的病原体<sup>[1]</sup>,HCV母婴传播发生率大约为10%。抗HCV药物研制方向主要作用于HCV复制特异阶段的抗HCV药物及抗HCV作用的药物<sup>[2]</sup>,但无有效的方法阻断HCV的母婴传播。母婴传播或垂直传播是儿童HCV感染的主要模式<sup>[3]</sup>。1992年以前,HCV感染的主要是通过血液或血制品途径<sup>[4]</sup>。加强血液制品的增加检测和测试技术,母婴传播已成为儿童的HCV感染的主要模式。HCV慢性感染可导致慢性肝脏炎症坏死和纤维化,一些患者可能产生肝癌。多数无症状的丙型肝炎患者在怀孕期间,10%以下的患者存在ALT升高。儿童感染HCV的机率较小,但母婴垂直传播增加了儿童的感染机率<sup>[5]</sup>。目前临床上无预防HCV感染的疫苗。临床上对丙型肝炎患者的治疗方案为Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV进行联合治疗<sup>[6]</sup>。

## 2 HCV感染与妊娠

2.1 对婴儿的影响 研究表明,HCV感染的孕妇早产的危险性增加,并会对妊娠结局造成负面影响,HCV感染的孕妇胎膜早破等产科并发症,发生率高于对照组<sup>[7]</sup>。美国的一项研究表明,感染人免疫缺陷病毒的孕妇所生的女孩比男孩的感染率高。亦有研究表示性别的不同,其可能反映了易感性方面的激素、遗传和感染的反应有所不同<sup>[8]</sup>。

## 2.2 对孕妇的影响

2.2.1 HCV的孕妇易患妊娠期糖尿病 2型糖尿病与HCV感染关系密切,并发糖尿病患者可加重肝损害<sup>[9]</sup>,其机制可能为<sup>[10]</sup>:①HCV感染后易并发自身免疫性抗体,HCV可能破坏胰岛 $\beta$ 细胞而造成损害;②HCV可在肝外组织复制,导致肝细胞功能障碍;③HCV感染容易造成脂肪肝变,而脂肪肝病变本身也可导致胰岛素抵抗作用,引起妊娠期糖尿病。研究显示HCV导致胰岛 $\beta$ 细胞的功能障碍。总之,妊娠期糖尿病的危险因素主要为身体质量指数(body mass index, BMI)和胰岛素抵抗作用的增加,因而HCV感染大大增加了妊娠期糖尿病的发病风险。

2.2.2 HCV感染者肾损害 表现为肾损害的高发生率,出现尿蛋白(+)、尿液中白细胞(WBC)  $\geq 5$ /HP及血尿,在静脉血清中,表现为肌酐及尿素氮异常<sup>[11]</sup>。HCV感染后人体刺激B淋巴细胞,促进冷球蛋白和其他免疫球蛋白的合成,导致患者产生肾小球肾炎,肾组织和肾功能衰竭<sup>[12]</sup>。HCV致病机制是复杂的,HCV入侵人体时,对宿主细胞的生理功进行影响,并引起人体的免疫反应,产生各种致病因素,经常引起身体的组织和器官损伤,产生HCV相关的并发症<sup>[13]</sup>。妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDGP)患者由肾小球扩张,内皮细胞肿胀,纤维素沉积于内皮细胞,血浆蛋白自肾小球漏出形成蛋白尿,而HCV感染者的肝脏代偿能力异常,使其血浆蛋白浓度进一步下降。合并HDGP的孕妇可能因其血压增高导致,引起远端毛细血管变性坏死甚至破裂出血,血液流至底蜕膜层与胎盘形成胎盘后血肿,导致胎盘早剥的发生率增高,也可增加HCV母婴传播的危险<sup>[14]</sup>。对感染HCV孕妇的肾功能情况进行密切监察,积极关注病情变化<sup>[15]</sup>。

## 3 HCV感染与母婴垂直传播机制

Pembrey等<sup>[8]</sup>研究显示,感染HCV的女婴,外周血液中淋巴细胞和中性粒细胞值高于男婴,表明HCV垂直传播的风险的女孩比男孩。然而,研究所提是总淋巴细胞,并不意味着HCV的特异性反应细胞,因此,HCV感染和特定的免疫反应之间的关系需要进一步研究。据研究<sup>[16]</sup>母婴垂直传播的具体时间还不清楚,子宫内或产时感染是可能的:①宫内传播:胎儿在子宫中发育,依靠胎盘从母体取得营养,若无胎盘渗漏,母血就不能通过胎盘屏障进入胎儿血循环,病毒的宫内传播是病毒通过胎盘进入胎儿循环,采集婴儿出生时的外周静脉血中检测到HCV RNA,进一步检测HCV优势株的序列与母体的HCV序列密切相关<sup>[17]</sup>。其具体机制尚不清楚,有待于进一步研究和证实。牛美智等<sup>[18]</sup>从丙型肝炎感染孕妇的羊水中检测出HCV RNA,支持宫内感染的存在;②产程及分娩过程中传播:分娩过程中胎儿通过产道吞咽含HCV病毒的恶露或在分娩过程中因子宫收缩强度大,使胎盘中毛细血管破裂,少量血液渗漏,进入胎儿血液循环引起感染。有资料<sup>[19]</sup>表明,在第二次分娩时,胎盘的分离使胎儿更易于接触母血。较少研究在探讨产科操作如产钳等,造成胎儿皮肤或黏膜破损处可直接与母体血液或分泌物接触,在增加医源性HCV母婴传播的传播几率;③分娩后传播(HCV是否通过母乳喂养或与HCV感染

者密切接触传播)现在仍无定论<sup>[5]</sup>。多数研究认为孕妇HCV感染不是母乳喂养的禁忌证。另外需要注意的是,有报告指出唾液中可检测出HCV RNA,所以应避免将食物咀嚼后再喂给孩子<sup>[20]</sup>。

#### 4 HCV感染与母婴垂直传播的相关因素

**4.1 母婴垂直传播率** 母婴垂直传播率各地报道不一。原因在于不同地区母婴垂直传播解释和使用PCR方法诊断标准不一。在我国母婴垂直率约为23%~25%。传播率与危险因素联系紧密,这些危险因素包括人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、静脉药瘾者(intravenous drug user, IDU)等。当母亲并发HIV感染时为19.4%<sup>[21]</sup>。Tovo等<sup>[22]</sup>分析,当感染HCV的患者,多次妊娠时血清检查HCV RNA呈阳性时,垂直传播率为7.1%。

**4.2 病毒负荷水平** 病毒负荷反映了病毒RNA复制的活跃程度和病情变化,从基因诊断角度直接反应了血清HCV存在的情况,也是反映丙型肝炎传染性的指标。多数文献认为病毒负荷量越高,母婴垂直传播率越大,且发生母婴垂直传播的HCV最低阈值为 $2.5 \times 10^6$ 拷贝/ml,分支DNA信号扩增试验(branched DNA assay)  $> 1.0$  Meq/ml,而其 $< 0.5$  Meq/ml不能发生感染<sup>[23,24]</sup>。Koike等<sup>[25]</sup>的研究显示,HCV母婴传播率为8%,并且均发生于HCV高病毒载量( $\geq 2.5 \times 10^6$ 拷贝/ml)的孕妇。目前认为,婴儿的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)类型与HCV的垂直传播率有关。一项分析<sup>[26]</sup>认为,部分婴儿的人类白细胞抗原通过改善免疫应答环节,提高HCV清除率,从而降低HCV的垂直传播率。

**4.3 HCV与HIV联合感染** HIV阴性/HCV阳性母亲所产的婴儿感染HCV的概率为5%~7%<sup>[27]</sup>。当母亲并发HIV感染时为19.4%。国外的一项调查<sup>[28]</sup>表明,3048例HIV感染者中,其中33%血液检测HCV抗体(+)。国内研究<sup>[29]</sup>显示,239例HIV感染者中,其中56.9%血液检测HCV抗体(+)。静脉注射毒品和性行为是HIV/HCV混合感染的主要危险因素<sup>[30]</sup>。不同人群易感HIV和HCV的感染率不同,例如在静脉药瘾者中HCV感染率高于HIV。许多研究显示在联合感染HIV时,HCV孕妇的垂直传播率明显增高。HIV/HCV混合感染者更易导致原发性肝癌、肝硬化和肝衰竭<sup>[31]</sup>。HCV的复制被HIV感染所保护,目前研究<sup>[32]</sup>发现,在编码HCV的NS4蛋白基因中有HIV的反式转录激活因(HIV-TAT)结合基因,HIV-TAT基因可能提高HCV复制水平能力。感染HCV未感染HIV的患者自发清除率为15%~35%,HIV/HCV混合感染者HCV自发清除率为5%~10%,HIV对HCV的自发清除率有负性作用<sup>[33]</sup>。研究表明共同感染者中,HCV病毒水平显著高于单独感染者<sup>[34]</sup>。HCV感染者亦可对HIV患者的恢复造成不利影响,主要是提高HIV患者对高效抗逆转录病毒药物治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)的耐药性、增加高效抗逆转录病毒药物治疗过程中对肝脏的毒性作用,减弱HIV患者的免疫恢复,影响其免疫重建加速HIV感染患者的病程<sup>[35]</sup>。一项回顾性研究表明<sup>[36]</sup>,HAART治疗可能导致一定程度的转氨酶升高,但也提高了HIV/HCV共同感染

者的生存率<sup>[37]</sup>,如何更好的协调作用,需要进一步的研究。

**4.4 HCV基因型** 根据HCV基因序列的差异,可将HCV分为6型和11个亚型<sup>[38]</sup>。HCV基因型分布具有明显的地域性,其中1型呈全球性分布,占有HCV感染的70%以上,1b和2a基因型在我国常见,其中以1b型为主<sup>[39]</sup>。我国目前流行的HCV基因型为1、2、3和6型4种基因型<sup>[40]</sup>,尽管对HCV基因型在儿童感染中的地域性分布知之甚少,但总体与成人报道结果基本一致<sup>[41]</sup>。目前已知的6种HCV基因型均可发生垂直传播。HCV基因型硬性疾病发展进程,所以,了解确定HCV的基因类型,对于HCV感染者的治疗和预后有很大帮助。检测母婴HCV基因型已成为HCV母婴垂直传播的诊断标准之一。对384例患者进行了相关研究<sup>[42]</sup>,显示在母婴垂直传播中,母婴之间HLA-DRB1等位基因的差异在某种程度上可以阻止HCV在母婴间的垂直传播。有研究表明,药物治疗的无效位点对发现新基因型有帮助<sup>[43]</sup>。3型基因型与HCV RNA的持续清除和生化指标的缓解有相关性<sup>[44]</sup>。一项研究表明,少数儿童早期就被诊断为失代偿终末期肝病与HCV 1a基因型密切相关<sup>[45]</sup>。由于HCV的变异性较大,所以制作一种广谱HCV疫苗很难实现。未来的研究方向从分子机制上研究HCV基因型间的感染差异和传播行为<sup>[46]</sup>,为HCV疫苗的研制提供可靠依据。

**4.5 孕妇疾病活跃程度** ALT主要存在于肝细胞浆内,细胞内浓度高于血清中1000~3000倍。只要有1%的肝细胞被破坏,就可以使血清酶增高1倍。感染HCV的孕妇其在围生期血清ALT  $\geq 110$  U/ml时,对胎儿的危害性增加<sup>[47]</sup>。其次,异质性病毒存在的环境有利于HCV和HIV母婴传播<sup>[48]</sup>。但是,不能依靠ALT水平来判断疾病活跃程度,HCV感染的孕妇其ALT在妊娠期间总体呈下降趋势,分娩后6个月内,又恢复至孕前水平。胎膜早破患者增加垂直感染的危险性。长时间胎膜破裂增加胎儿与母体血接触机率。但也有学者认为两者并无关联<sup>[49]</sup>,其相关性需要进一步论证。

**4.6 孕期侵袭性操作** 羊水中HCV的量极少,在孕中期以后,羊水主要来源于胎儿尿液,胎儿吸收羊水主要为吞咽羊水和胎儿皮肤的吸收,而HCV通过消化道及未破损的皮肤传播的可能性很小。但是如果体内HCV含量过高,羊膜穿刺术是一种HCV垂直传播高危因素<sup>[50]</sup>,多数产科医生建议尽量减少羊膜腔穿刺的频率。胎儿经头皮静脉穿刺也是的危险因素之一,因此,无创性产前诊断是母婴垂直传播疾病检测的新方向。从孕妇外周血中分离、纯化的有核红细胞用于产前诊断,属于无创性手段,不仅取材方便,且不受孕妇年龄、病史的影响,因而较易于为孕妇所接受<sup>[51]</sup>。需要进一步研究更多类似无创性手段,以减少侵袭性操作。

**4.7 分娩与喂养方式** 目前普遍认为分娩方式是剖宫产和阴道分娩,但其方式的选择对HCV的母婴垂直传播发生率影响较小。多数研究不主张对感染HCV的孕妇行常规剖宫产。需要进一步探讨对感染HCV的孕妇行剖宫产手术所消耗的资源与能成功阻断母婴传播的几率的得失。但在HCV/HIV混合感染的孕妇,分娩方式仍为剖宫产。尽管还没有研究论证母乳喂养会增加婴儿HCV垂直感染率,但乳汁中能够检测



到HCV RNA,对于是否存在垂直传播还需进一步论证<sup>[52]</sup>。META分析指出,母乳喂养与非母乳喂养在HCV垂直传播率的无差异。母乳喂养可以降低某些感染性疾病的发生,其机制是母乳中存在许多特异的和非特异的抗菌物质,可使新生儿疾病的感染率降低。研究<sup>[53]</sup>表明,感染HCV孕妇所生新生儿患病率也说明这一点,未母乳喂养率的新生儿患消化不良、肠炎、支气管炎、肺炎、上感、贫血等患病率高于母乳喂养。初乳中的优质蛋白质内有多种抗细菌、病毒和真菌的物质,尤以分泌型免疫球蛋白A含量最多,其可以保护婴儿呼吸道和胃肠道的黏膜;初乳中的乳铁蛋白是一种与铁离子结合的糖蛋白,并能阻碍细菌的代谢和分裂繁殖。初乳中还含有丰富的淋巴细胞、中性粒细胞和吞噬细胞,其能吞噬和消灭各种微生物。因此,初乳可促进免疫系统的成熟及调节免疫作用。对于发展中国家来说,母乳的好处是显而易见的。但两种情况值得大家注意:①有症状母亲,尤其是病毒负荷量高或乳头破损者;②当母亲同时感染HCV/HIV。婴儿感染HCV的风险增加与母乳喂养有关,因此应慎重考虑母乳喂养。

4.8 静脉成瘾药物使用 研究表明,有静脉注射毒品史的孕妇的HCV母婴垂直传播率更高。其机制为静脉成瘾性药物可影响人体免疫功能,导致病毒的耐受和重复感染。母亲IDU已成为一个影响母婴垂直传播的独立因素。Ruiz等<sup>[54]</sup>发现,静脉吸毒而感染HCV母亲,其母婴传播机率明显高于无静脉吸毒史的单独HCV感染母亲。

4.9 父亲HCV感染 黄东晖等<sup>[55]</sup>筛查显示,人工受精HCV传播率为1.9%,因此在生殖医学中必须对捐赠者遗传物进行HCV检测,以减少精液或卵子传播病毒的发生率<sup>[56]</sup>。芯片精虫检测技术完成精虫选择以供后续反应使用,利用这种技术可迅速完成有关遗传病的检测。有研究<sup>[57]</sup>结果显示,随着HCV感染者与配偶间各种体液、皮肤黏膜暴露机会增多,传播的危险性也增加,说明HCV感染有家庭聚集性,配偶HCV感染机率与婚龄成正相关。

4.10 外周血单个核细胞感染在母婴传播中的作用 外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)即是血循环中的单个核细胞。包括淋巴细胞和单核细胞。实验证实新生儿外周血中存在母亲PBMC,推测HCV感染的PBMC感染HCV的PBMC可能作为HCV载体,克服胎盘免疫细胞的障碍,经胎盘进入胎儿,成为HCV母婴传播的危险因素之一。Lo等<sup>[58]</sup>研究也认为,母婴之间存在有双向外周血单个核细胞通道。病毒RNA与HCV感染患者体内的PBMC有相关性<sup>[59]</sup>。

## 5 HCV母婴传播的预防及研究方向<sup>[60-62]</sup>

5.1 预防措施 ①孕期及孕前常规化及规范化的行抗HCV检测,对于阳性者要检测HCV RNA,肝功能异常者积极治疗,尽量肝功能正常后再怀孕。逐渐提高孕妇及临床医生对HCV感染认识;②建立健全HCV监控体系,孕期定期检测肝功能,异常者积极治疗,孕期定期检查HCV RNA,尤其孕末期要复测HCV RNA,掌握HCV的动态变化及影响因素,决定分娩方式;③孕期尽量减少侵袭性操作,如羊

水穿刺等;④对于高病毒再量者建议破水或临产前行择期剖宫产及人工喂养,母乳喂养者如乳头破裂要停止母乳喂养;⑤对于阴道分娩者尽量缩短产程,尽量避免产伤。

5.2 未来研究的方向 ①阻断母婴垂直传播方法:选择剖宫产方式进行分娩、阴道分娩但避免过程中的传播以及特异性的新抗病毒治疗;②围产期母婴传播的预测指标,确定母婴垂直传播特征性的临床表现和实验室生化指标,以便改进围产期的治疗;③HCV与HIV联合感染的机制;④HCV母婴传播的具体机制不明确,有部分婴儿出生后有感染的指标,但经过一段时间可自行恢复,HCV感染检测呈阴性结果。

## 参考文献

- [1] 陈雪梅. 宫内感染的研究进展[J]. 中国医师杂志,2011,2(z2):211-213.
- [2] 颜学兵. 抗HCV药物研制现状和发展方向[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2010,2:36-40.
- [3] 张春丽, 张球忠, 林秀芬, 等. 新生儿1550例HCV感染状况的探讨[J]. 实用心脑血管病杂志,2010,18:814.
- [4] Bortolotti F, Iorio R, Resti M, et al. Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period[J]. J Hepatol,2007,46:783-790.
- [5] 张新云, 李满桂. 西宁地区丙型肝炎母婴传播的临床探讨[J]. 青海医药杂志,2011,41:25-26.
- [6] Ge D, Fellay J, Thompson J, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance[J]. Nature,2009,461:399-401.
- [7] Safir A, Levy A, Sikuler E. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome[J]. Liver Int,2010,30:765-770.
- [8] Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, et al. Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women[J]. Pediatr Infect Dis J,2008,27:800-807.
- [9] 李晓明, 颜伟, 周平, 等. 丙肝病毒感染并发2型糖尿病的临床研究[J]. 西南国防医药,2009,19:777-779.
- [10] Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes[J]. Hepatology,2003,31:50-56.
- [11] 蔡美顺, 王梅, 陈兰, 等. 慢性丙型肝炎213例肾损伤的发病情况及其危险因素分析[J]. 中国实用内科杂志,2010,30:122-124.
- [12] Cacoub P, Fabiani FL, Musset L, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus[J]. Am J Med,1994,96:124-132.
- [13] Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury-facts and potentials[J]. Nephrol Dial Transplant,2007,22:1840-1848.
- [14] 亚飞. 丙型肝炎病毒垂直传播的危险因素分析[J]. 肝脏,2006,11:130-132.
- [15] 易富, 李娅, 蔡敏琪, 等. HCV感染者的肾脏损害[J]. 西南国防医药, 2011,21:514-515.
- [16] Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection[J]. J Med Virology,2009,81:836-843.
- [17] Sitia G, Cella D, De Mitri MS. Evolution of the E2 region of hepatitis C virus in an infant infected by mother-to-infant transmission[J]. J Med Virol,2001,64:476-481.

- [18] 牛美智, 王占英, 李颖. 丙型肝炎病毒母婴传播的研究[J]. 中国医科大学学报, 2004, 33: 45-47.
- [19] Boxall E, Baumann K, Price N, et al. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies[J]. Clin Virol, 2007, 8: 91-95.
- [20] 聂青和. 丙型肝炎病毒母婴感染研究及其预防现状[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13: 1257-1262.
- [21] Hattori Y, Orito E, Ohno T. Loss of hepatitis C virus RNA after parturition in female patients with chronic HCV infection[J]. Med Virol, 2003, 71: 205-211.
- [22] Tovo B, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis infection[J]. J infect dis, 2000, 181: 419-424.
- [23] Okamoto M, Nagata I, Murakami J. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody[J]. J Infect Dis, 2000, 182: 1511-1514.
- [24] Ndong-Atome GR, Makuwa M, Njoum R, et al. Hepatitis C virus prevalence and genetic diversity among pregnant women in Gabon, central Africa[J]. BMC Infect Dis, 2008, 17: 82.
- [25] Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi K. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan[J]. Hepato Research, 2007, 37: 1-2-5.
- [26] 阴宁, 梅栅, 李莉. 中国经血传播人群中艾滋病病毒-1与丙型肝炎病毒亚型分布研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003: 962-965.
- [27] 刘志华, 胡静. 艾滋病病毒与丙型肝炎病毒混合感染的研究进展[J]. 疾病监测, 2007, 22: 568-571.
- [28] Lesens O, Deschenes M, Steben M. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection[J]. Infect Dis, 1999, 179: 1254-1258.
- [29] Yeung LTF. Current issues in the management of paediatric viral hepatitis[J]. Liver Int, 2010, 30: 5-18.
- [30] Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection[J]. Hepatology, 1999, 29: 908-914.
- [31] Daar ES, Lynn H, Donfield S. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001, 26: 466-472.
- [32] 朱萍. HIV和HCV混合感染及其治疗的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5: 174-175.
- [33] Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection[J]. Lancet, 2003, 362: 1708-1713.
- [34] 刘志华, 胡静. 艾滋病病毒与丙型肝炎病毒混合感染的研究进展[J]. 疾病监测, 2007, 22: 568-571.
- [35] Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region[J]. J Gen Virol, 1993, 74: 2391-2399.
- [36] 王琳, 徐东平, 张玲霞. 丙型肝炎病毒基因型分型及临床意义[J]. 肝脏, 2006, 11: 416-417.
- [37] Chen YD, Liu MY, Yu WL, et al. Hepatitis C virus infections and genotypes in China[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2002, 1: 194-201.
- [38] 刘丽艳, 耿胜亮. 儿童丙型肝炎[J]. 肝脏, 2008, 13: 74-76.
- [39] Bevilacqua E, Fabris A, Floreano P. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection[J]. Virology, 2009, 390: 64-70.
- [40] Chayama K, Hayes CN. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 26(suppl): 83-95.
- [41] Resti M, Azzari C, Moriondo M. Injection drug use facilitates hepatitis C virus infection of peripheral blood mononuclear cells[J]. J Med Virol, 2003, 70: 373-377.
- [42] Bortolotti F, Iorio R, Resti M, et al. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period[J]. J Hepatol, 2008, 134: 1900-1907.
- [43] 李媛, 冯悦, 夏雪山, 等. HCV分型研究进展[J]. 山东医药, 2012, 52: 93-95.
- [44] 崔金环, 杨晓曼. 丙型肝炎病毒母婴垂直传播的危险因素及预防[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18: 578-579.
- [45] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA[J]. Hepatology, 2001, 34: 1000-1005.
- [46] Healy CM, Cafferkey MT, Conroy A, et al. Outcome of infants born to hepatitis C infected women[J]. J Med Sci, 2001, 170: 103-106.
- [47] Minola E, Maccabruni A, Pacati I, et al. Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus[J]. Hepatology, 2001, 33: 1341-1342.
- [48] Newell ML, Pembrey L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection[J]. Drugs Today (Barc), 2002, 38: 321-337.
- [49] 李晶梅, 杨吉庆, 邵中军. 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: 328-330.
- [50] 肖岚, 刘雪梅. 母婴垂直传播疾病检测研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2000, 14: 30-32.
- [51] 李风云, 孙茎, 李守帮, 等. 感染丙型肝炎病毒的孕妇及其新生儿随访观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 16: 23-25.
- [52] 希英. 母乳中免疫细胞的分泌功能与新生儿免疫[J]. 中国公共卫生, 2001, 17: 597-598.
- [53] 邵中军, 李晶华, 张磊, 等. 母乳喂养与婴儿HCV感染关系的研究[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7: 1054-1055.
- [54] Ruiz EA, Salmeron J, Torres C. 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: 511-516.
- [55] 黄东晖, 周洁玲, 沈继云, 等. 供精者筛查程序及供精者筛选结果分析[J]. 中国男科学杂志, 2007, 21: 18-23.
- [56] Leureux VM, Kunstmann JM, Almeida M. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men[J]. Lancet, 2000, 356: 42-43.
- [57] 郭振华, 景涛, 陈青锋, 等. 丙肝患者病毒载量及危险因素与配偶感染关系[J]. 中国公共卫生, 2005, 21: 576-578.

- [58] Lo YM, Lau TK, Chan LY. Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA[J]. Clin Chem, 2000, 46: 1301-1309.
- [59] Kricha LJ, Ji X, Nozaki S. Sperm testing with microfabricated glass-capped silicon microchannels[J]. Clinical Chemistry, 1994, 41: 1211-1214.
- [60] Masciopinto F, Giovani C, Campagnoli S, et al. Association of hepatitis C virus envelope proteins with exosomes[J]. Eur J Immunol, 2004, 34: 2834-2842.
- [61] 丁宛琼. 丙型肝炎病毒基因疫苗研究进展[J]. 职业卫生与病伤, 2009, 24: 295-299.
- [62] 崇革, 李益民, 白植生. 丙肝核酸疫苗免疫的CTL活性检测[J]. 中国免疫学杂志, 2002, 18: 392-393.

收稿日期: 2013-04-17

· 消息 ·

## 本刊常用英文缩写词汇

- |  |   |
|--|---|
| 甲型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV)              | 乙型肝炎病毒表面抗原/乙型肝炎S抗原 (HBsAg)              |
| 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)              | 乙型肝炎病毒表面抗体/抗-HBs (HBsAb)                |
| 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)              | 乙型肝炎病毒e抗体 (HBeAb)                       |
| 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) | 乙型肝炎病毒核心抗原 (HBcAg)                      |
| 巨细胞病毒 (CMV)                                  | 乙型肝炎病毒核心抗体/抗-HBc (HBcAb)                |
| 获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)                            | 乙型肝炎病毒e抗原 (HBeAg)                       |
| 血压 (BP)                                      | 乙型肝炎病毒标志物 (HBV-M)                       |
| 肝细胞癌 (HCC)                                   | 丙型肝炎病毒抗体 (抗-HCV)                        |
| 红细胞 (RBC)                                    | 前S1抗原 (pre-S1Ag)                        |
| 白细胞 (WBC)                                    | 前S2抗原 (pre-S2Ag)                        |
| 血小板 (PLT)                                    | 肝功能分级 (Child-Pugh)                      |
| 白蛋白 (ALB)                                    | 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) |
| 总蛋白 (TP)                                     | 持续病毒学应答 (SVR)                           |
| 血红蛋白 (Hb)                                    | 聚乙二醇化干扰素 (Peg-IFN)                      |
| 免疫球蛋白 (Ig)                                   | 核苷(酸)类似物 (NA)                           |
| 甲胎蛋白 (AFP)                                   | 拉米夫定 (lamivudine, LAM)                  |
| 白细胞介素 (IL)                                   | 替比夫定 (telbivudine, LdT)                 |
| 干扰素 (IFN)                                    | 阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV)         |
| 总胆红素 (TBil)                                  | 替诺福韦酯 (tenofovir, TDF)                  |
| 直接胆红素 (DBil)                                 | 恩替卡韦 (entecavir, ETV)                   |
| 丙氨酸氨基转氨酶 (ALT)                               | 利巴韦林 (ribavirin, RBV)                   |
| 天门冬氨酸氨基转氨酶 (AST)                             | 酶联免疫吸附试验 (ELISA)                        |
| 凝血酶原活动度 (PTA)                                | 荧光定量聚合酶链反应 (FQ-PCR)                     |
| 凝血酶原时间 (PT)                                  | 重症监护病房 (ICU)                            |
| 血清铜蓝蛋白 (CER)                                 | 循证医学 (EBM)                              |