

· 讲座 ·

文章编号:1000-7423(2000)-01-0055-03

孕期弓形虫感染的诊断、治疗和预防

(上海第二医科大学寄生虫学教研室 上海 200025)

薛纯良

中图分类号:R531.804

文献编号:B

据统计全球约有 10 亿人被弓形虫感染,我国的近年调查表明人群中弓形虫血清阳性率约 5%,因此感染人数可能约有 6000 万。所幸的是极大多数免疫功能正常的成人或儿童被弓形虫感染后常无症状或仅有轻微症状,且多能自愈并获永久免疫力。但先天感染的胎儿、儿童以及免疫缺陷者被感染后,则预后极为严重。为此弓形虫病防治的重点对象理应是免疫缺陷者和尚无抗弓形虫免疫性的孕妇。对免疫缺陷者弓形虫病的严重性已为大家所认识,但对重点监护弓形虫血清学阴性孕妇的重要性以及如何正确处理,尚缺乏足够的认识,有的甚至误导而给病家带来不应有的严重损失。为此,笔者就孕期弓形虫感染防治和产后观察处理作一简要阐述以供参考。

1 抗弓形虫抗体阴性的孕妇是监护重点

弓形虫是一种专性细胞内寄生虫,它的繁殖很快,在 6 h 内可由 100 个原虫增殖至 10 万个原虫,其致病作用主要是直接破坏被寄生的细胞。但一般在感染后 10 d 就可产生免疫力,杀灭从细胞释出进入血循环的弓形虫和以后再次感染进入体内的弓形虫。因此,若母亲在孕前抗弓形虫血清学阳性者,就有足够的免疫力杀灭血循环中的弓形虫,胚胎或胎儿不会被感染,故不必进行随访和监护。但若孕前抗弓形虫血清学阴性,并且在怀孕期间是第一次遭到弓形虫感染,则虫体有可能随血流带至胎盘,在胎盘寄生繁殖导致胎盘病损,并通过病损的胎盘屏障,引起胎儿的先天性感染。据国外文献报告,在全球范围内,妊娠期孕妇的弓形虫初次感染机率约 0.1%~1%,有的地区可高达 3%~9%,但感染后的母-胎传播率及受染胎儿的危害程度,与孕妇的感染时间和是否及时发现及正确处理密切相关。因此必须十分重视对抗体阴性孕妇的血清学监护,其目的是为了预防胎儿的先天性感染(母-胎传播)和减轻受染胎儿的病损程度。

2 孕期内感染时间不同的胎儿的预后不同

一旦孕妇的初次弓形虫感染被确定后,就面临

着:①胎儿是否被感染?②如何决定治疗方案和是否需终止妊娠?为此,必须考虑到:①母-胎传播概率有多大?②被感染胎儿的症状严重程度如何?国外的研究表明,妊娠初期感染者胎儿的感染率低,但受感染者病情严重;在妊娠后期感染者胎儿的感染率高,但其病情大多较轻。此乃妊娠初期的滋养层胎盘不利于弓形虫的繁殖,并且尚能阻止其通过胎盘屏障,故胎儿受感染的机会很少,但若在早期一旦受到感染则病损大多十分严重。妊娠后期虽然胎儿的感染率高,但病损多数较轻,因虽在妊娠后期弓形虫容易通过胎盘,但同时母亲的抗体也容易通过胎盘到达胎儿循环,因而起到保护作用。例如一组 1 270 例孕期母亲弓形虫感染的前瞻性研究表明:感染期在怀孕前者,其母-胎传播率为 1.2%;感染期在停经后 6~16 wk、17~20 wk 和 21~35 wk 者,其母-胎传播率分别为 4.9%、17.3% 和 28.9%。表明早期感染者母-胎传播率低,后期传播者母-胎传播率高。又如另一组 557 例不同孕期首次感染者,受累胎儿症状发生率的研究表明,在孕期的第 13 周、第 26 周和第 36 周感染者,其胎儿的症状发生率分别为 61%、25% 和 9%。表明早期感染者,其胎儿受损严重,后期感染者则其胎儿受损较轻,有症状的少见。由此可见查清孕妇的初次感染时间对估计胎儿的危险性至关重要。若将母-胎传播率乘以胎儿症状发生率,就可获得胎儿的总危险率,这可综合地估计某阶段感染的总危险率。例如妊娠第 25 周感染时,母-胎传播率为 40%,其胎儿临床症状发生率为 25%,则总危险率等于 10% (即 0.4×0.25)。

3 孕妇血清学随访的程序及其结果解释

怀孕后进行弓形虫血清学检查的目的是在怀孕初期确定孕妇是否具有抗弓形虫免疫力。若已有免疫力则不必继续随访;若血清学阴性,表明无抗弓形虫免疫力,则应劝其主动接受定期血清学随访复查直至分娩,这在澳洲和欧洲某些国家已由法律规定必须执行,随访最常用的方法是测定特异性抗弓形虫 IgM 或 IgA 和 IgG,其目的是观察血清抗体的

动态变化,特别是血清学转化 (seroconversion)。具体操作步骤及结果解释可参考表 1。

表 1 孕妇弓形虫血清学随访的程序及结果解释

孕前已知血清学结果						
血清学检查结果	再次血清学检查	意义	治疗	胎儿危险性		
阳性	无必要	已获得保护	无必要	无		
阴性	自怀孕起每 6 周复查 1 次	未获得保护	若有血清学转化则需治疗	若有血清学转化则有危险		
孕前血清学情况不明						
第一次血清学检查 (S1)		第二次血清学 (S2) 及其后的检查		意义	治疗	胎儿危险性
IgM	IgG 滴度	日期	结果			
阴	阴性	若阴性, 4~6 wk 后复查	阳性	可能被传染, 需要控制	经证实后需治疗	若证实血清学转化则有危险
	弱至中度阳性	除非临床可疑, 一般不必重复	阴性	未被传染, 陈旧性感染, 可能已具保护性	不必	无
	强阳性	15~20 日后复查	IgS2 > S1	被传染	需治疗	有危险性
			IgS2 ≤ S1	可能陈旧性感染	有待观察研究	有待观察研究
阳性	阴性	15 日后复查	IgS2 > S1	被传染	需治疗	有危险性
或			IgS2 = S1	非特异性	不必	无
可疑	弱至中度阳性	15~20 日后复查	IgS2 > S1	被传染	需治疗	有危险性
			IgS2 = S1	新或老感染, 被传染	有待观察研究	有待观察研究
	强阳性	15 日后复查	IgS2 > S1	被传染	需治疗	有危险性
			IgS2 ≤ S1	可疑较新的感染	有待观察研究	有待观察研究

保证没有假阳性。

4 胎儿弓形虫感染的诊断

胎儿产前诊断的目的是要明确母亲在怀孕期间出现弓形虫血清学转化时,胎子宫内受感染与否及受累情况,以便采取相应措施以预防或减少后遗症。下列 3 类方法可用于胎儿感染的诊断。

4.1 B 超检查 应每月作详细的胎儿 B 超检查,寻找先天性弓形虫病病变的迹象。最常见的异常为脑室扩大,一般先从后角开始,然后扩展到整个侧脑室,有时可伴有脑实质钙化。较少见的 B 超异常有胎盘增厚(胎盘炎)、肝肿大、腹水和心包积液等,但这些变化出现较晚。

4.2 羊水检查 停经后 16~18 wk 起可作羊水穿刺,在推测的感染期后 3~4 wk,抽取羊水作细胞培养或小鼠接种分离弓形虫。也可用 PCR 技术测定羊水水中的弓形虫 DNA。在羊水中直接找到弓形虫的机会很少。

4.3 胎血检查 停经后 22~24 wk,可在作羊水穿刺的同时,在 B 超图指引下抽取胎血标本。因为抽取胎血有一定的危险性,故在决定穿刺抽血指征时必须经妇产科医师和生物学专家共同商讨决定。所抽取的胎血可用于:①检查是否有弓形虫;②细胞培养或动物接种,以分离弓形虫;③用血清学方法测定抗弓形虫特异性 IgM 和 IgA。但判断结果必须十分小心,只有确定所测标本未被母血污染才能

5 孕期弓形虫感染的随访

妊娠期弓形虫感染的治疗要考虑到孕妇感染和胎儿感染两种情况,但治疗孕妇的主要目的是为了保护胎儿。一旦怀孕母亲初次感染确诊,应立即开始给螺旋霉素 3 g/d,分 3 次服。该药在血清和胎盘中均能达到高浓度,故有增强胎盘屏障作用,可使胎盘中的弓形虫数减少 60% 以上。但该药只有 50% 能进入胎儿,故对胎儿的疗效不及孕妇的疗效。

若胎儿弓形虫病确诊,则立即改为每天给乙胺嘧啶 50 mg 和磺胺嘧啶 3 g,连服 4 wk,继之再用螺旋霉素 2 wk 交替治疗直至分娩。若在停经后 6~16 wk 证实有胎儿感染者,则可以考虑终止妊娠,因为在这段时间遭感染的胎儿,其病损是十分严重的。若在停经后 17 wk 开始用乙胺嘧啶和磺胺嘧啶治疗者,则应定期对胎儿做 B 超检查,并酌情与孕妇商讨是否继续或终止妊娠。

感染孕妇和胎儿经上述正规治疗后,母胎传染可降低 60%,新生儿的先天性弓形虫病发病率可明显降低。一组泰国的研究表明,孕期末治组的新生儿先天性弓形虫病发生率为 46.7%,而治疗组的新生儿先天性弓形虫病发病率仅 8.13%。在澳大利亚,由于开展对孕妇的血清学筛查,并采取相

应的措施,使新生儿的先天性弓形虫发病率从70年代的5%~7%降至90年代初的0.1%。

乙胺嘧啶可抑制二氢叶酸(dihydrofolic acid)还原酶,使叶酸(folic acid)向亚叶酸(folinic acid)的转化受抑制,致使弓形虫的繁殖受阻。但这种抗叶酸作用也可影响到人体的血细胞系,引起急性骨髓再生不良。因此必须及时补充亚叶酸,每天给亚叶酸15 mg。同时在治疗前需对母血作血细胞分类计数,并且在整个过程中每周复查1次。磺胺嘧啶有抑制二氢叶酸合成酶的作用,它与乙胺嘧啶合用的协同作用,相当于两药相加作用的8倍,故可明显增强抗弓形虫的疗效。但磺胺嘧啶可致白细胞减少和皮疹,故有白细胞减少和6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺陷者,禁用该类药。此外,尚需注意乙胺嘧啶的致畸作用。

6 血清学阴性孕妇的预防

除免疫学抑制的患者外,抗弓形虫血清学阴性的孕妇也是预防的主要对象。对这类孕妇除按上述进行血清学随访并作相应处理外,若在随访期未见血清学阳转,则尚应采取其他预防措施直至分娩。考虑到孕妇感染对胎儿的危害性,故孕期血清学阴性孕妇的预防尤应严格。主要的预防措施包括:①操作过肉制品的手,在进行另一任务前必须用肥皂和清水冲洗,所有的砧板、水槽、菜刀和其他接触过生肉的物品也需用肥皂和水清洗,因为肉中的弓形虫接触肥皂和水可被杀死;②寒冷(-13℃)和高温(67℃以上)均可杀死肉中的弓形虫;③用0.5 Gy(戈瑞)的γ射线照射也可杀死组织包囊中的弓形虫;④所有吃的肉类必须加温67℃以上,并且不要在烹饪和试味过程中尝试肉味;⑤孕期内要特别注意避免接触猫、土壤和生肉;⑥家猫最好用于饲料、听装食品和烧煮过的食物喂养,猫窝应定期清扫,但孕妇不要参与清扫猫窝;⑦在整理菜园和花园时应戴手套,蔬菜在食用前应彻底清洗,因为蔬菜可能被含有弓形虫卵囊的猫粪污染。

7 出生后的治疗与观察

产前胎儿感染未确诊者,孕妇分娩后应作如下标本的弓形虫检查:①将胎盘保存在4℃,以便日后检查其中弓形虫感染情况;②取脐血20 ml作小鼠接种;③取母血10 ml作小鼠接种。可在出生后立即给螺旋霉素治疗,剂量为每天100 mg/kg,直

到小鼠接种结果出来。出生后应每4个月作1次眼底检查,若在头3年未发现任何眼底受累迹象,则可改为每年复查1次。人体抗弓形虫的免疫力主要依靠细胞免疫反应,胎儿的细胞免疫力要在母亲停经后的第9~15周才开始出现,真正有效的保护性免疫要到出生后满1周岁才具备。因此对产前已确诊的胎儿先天性弓形虫病,必须在出生后继续用乙胺嘧啶-磺胺嘧啶治疗至少1年,每疗程3~4 wk,间歇期间可用螺旋霉素替代。乙胺嘧啶的剂量为每天1 mg/kg,分2次服,磺胺嘧啶的剂量为每天100 mg/kg,分2次服。在进行上述治疗的同时必须给亚叶酸5 mg/d,并同时进行严格的血液学观察。出生后的血清学观察仍十分重要,出生后原来由母亲输入的抗体逐渐降低、消失,以后随着自身抗体的产生,半年后又出现新的抗体高峰并继续上升,头2年必须每4个月作1次血清学复查,直至血清中抗体水平稳定后2年。

8 小结和建议

- 8.1 血清学阴性的孕妇是预防弓形虫感染的重点对象,其目的主要是为了防止胎儿感染或减少其后遗症。
- 8.2 早期血清学随访是预防先天性弓形虫病的主要措施,随访的主要内容是抗弓形虫抗体的血清学转化和胎儿受感染的情况。
- 8.3 血清学阴性的孕妇除坚持血清学监护外,尚应采取其他有效的预防措施。
- 8.4 产前已确诊的感染胎儿,出生后应继续接受1年抗弓形虫治疗;产前未确诊感染的胎儿,出生后应继续随访并作相应处理。
- 8.5 建议有条件的地区或单位对孕前或孕期阴性的孕妇开展血清学监护随访。

参 考 文 献

- [1] Gentilini M. *Medicine Tropicale*. Paris: Flammarion, 1993: 152~158.
- [2] Mirlesse V. *Toxoplasmosse au cours de La grossesse*. La Presse Medicale, 1993, 20: 258~262.
- [3] Francis E G Cox, Julius P Kreier, Derek Wakelin, et al. *Parasitology* 9th ed. London: Oxford University Presse, 1998: 301~318.
- [4] Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al; Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*, 1999, 353: 1829~1835.

收稿日期:1999-12-21

(编辑:李雅卿)