

妊娠合并感染性疾病专题·综述

感染性疾病与辅助生殖技术

傅晓华

作者单位:310012 浙江 杭州,浙江省人民医院生殖内分泌科

作者简介:傅晓华,毕业于浙江大学,博士研究生,主任医师,主要研究方向为疑难辅助生殖技术,生殖微创宫腹腔镜手术,内分泌调节促排卵技术

【关键词】辅助生殖技术(ART);乙肝;艾滋;新型冠状病毒

【中图分类号】R 714.8

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)11-023-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.08

自 1978 年第一例通过体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)技术怀孕的婴儿成功活产以来,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)已成为现代医学的一个重要组成部分,为无数不孕夫妇带来福音。近年来,我国试管婴儿数量逐年增加,每年人类辅助生殖各项技术类别总周期数超过 100 万,每年约有 30 万试管婴儿出生^[1]。因此,ART 的安全性不容忽视,我国 2003 年颁布的《人类辅助生殖技术规范》中规定,男女任何一方患有严重的精神疾患、泌尿生殖系统急性感染、性传播疾病均为 ART 的禁忌证^[2]。加强感染性疾病在 ART 中的管理,既是保护母婴安全的需要,也是维护公共卫生安全的需要。

ART 与自然生育不同,是通过辅助手段将配子送入子宫或从体内取出,绕过了女性下生殖道的感染防御机制,因此女性自身病原体及感染性疾病的传播风险有别于自然生育。一方面,在 ART 实施过程中,一些条件致病菌可穿透宫颈屏障被直接带入到子宫及盆腔内,可能造成感染扩散;另一方面,IVF 技术避免了两性的直接接触,又可能减少感染性疾病的传播风险。

1 生殖道感染与 ART

女性阴道内寄生了 20 余种微生物,这些微生物共同构成一个特殊的生态系统。ART 实施过程中,超生理的高雌激素环境、操作过程对生殖道黏膜的损伤、阴道的反复冲洗等都可能引起生殖道感染。

据报道,多种生殖道病原体与不孕症有关^[3],如淋病奈瑟菌、沙眼衣原体、梅毒螺旋体、人类免疫缺陷病毒(HIV)等。特别是淋病奈瑟菌可以影响男性和女性的生育能力,而沙眼衣原体可以影响精子的运动能力和存活能力,还可能导致输卵管不孕^[4]。革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性菌都可影响精子的功能,大肠杆菌已被证明可诱导精子细胞凋亡并降低其运动能力^[5]。解脲支原

体和人型支原体更常见于女性生殖道感染,可能与女性不孕症相关^[6]。

因此在进入 ART 治疗流程前,妇科检查、白带常规、生殖道常见病原体包括支原体、衣原体、淋球菌等都应常规筛查,如有异常,应在治疗后再启动 ART 周期;在 ART 治疗开始后出现阴道炎症应及时治疗,如感染不能治愈,则应取消 ART 周期;在 ART 操作前,必须进行阴道冲洗,通常使用生理盐水,以减少微生物随操作进入体内的风险^[7]。

2 慢性感染性疾病与 ART

ART 实施前,会常规筛查夫妻双方是否存在感染性疾病,包括乙肝(HBV)、丙肝、HIV、梅毒等以及弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒和单纯疱疹病毒(TORCH)。如夫妻双方处于慢性感染或病毒携带状态,是否可以实施 ART? 怀孕后是否有垂直传播的风险? 这些都是值得深思的问题。

2.1 乙肝与 ART

我国人群的乙肝病毒(HBsAg 阳性)携带率为 7.18%,育龄期女性的携带率高达 10%^[8]。HBsAg 可经体液传播。感染 HBV 的女性患者其卵母细胞、卵巢组织、卵泡液中均发现有 HBsAg、HBcAg,因此具有向胚胎传播的潜在风险。但不同卵母细胞中,有的表达 HBV-DNA,有的则不表达,具体机制尚不得而知;HBV 携带者的精液中发现有 HBV-DNA,提示 HBV 可能通过精子受精传给胚胎,导致子代的垂直传播^[9]。HBV 感染是否影响 ART 的妊娠结局,各报道不一。多数研究认为,感染 HBV 不会对 ART 结局造成显著影响^[10-12],尽管有研究发现感染 HBV 的男性受精率下降^[13];但最近一项 Meta 分析纳入了 42 项关于 HBV 感染对自然妊娠和 IVF 妊娠影响的研究结果显示,HBV 感染与妊娠期糖尿病(GDM)[OR = 1.32 (1.17-1.48), $P < 0.01$]和早产[OR

=1.26(1.14-14.40), $P < 0.01$]呈正相关;然而,在接受IVF的患者中,HBV感染与生育率下降没有显著相关性^[14]。还有研究发现,在IVF/ICSI治疗过程中,一些HBV感染女性的优势卵泡中的病毒复制似乎受到刺激,高于对照组^[12]。这种现象可能是向后代垂直传播的机制之一,是否有必要在超促排卵期间给予慢性HBV感染的女性抗病毒药物,以减少垂直传播的风险,还有待进一步研究^[12]。

因此,如患者夫妇需接受ART助孕,需常规筛查乙肝五项、HBV-DNA及肝功能指标。感染HBV的女性需同时检测HBV-DNA的复制水平,如存在HBV-DNA水平 $> 2 \times 10^5$ IU/mL,则需启动抗病毒治疗^[15],治疗后HBV-DNA水平下降到何种程度方可开始ART周期,各中心规定不一^[8];如感染HBV的女性同时存在肝功能异常,也需经抗病毒治疗,肝功能好转后再启动ART周期。

2.2 丙肝与ART

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)与卵巢功能衰竭密切相关。体外研究发现,HCV可上调滋养细胞分泌干扰素和趋化因子的通路,还可改变滋养细胞层的超微结构,可能会导致流产^[9]。

观察性研究发现,HCV阳性的女性取消周期率与对照组相比显著上升($P = 0.0001$),而临床妊娠率显著降低($P = 0.001$),获卵数与病毒载量呈负相关($0.419, P = 0.007$)^[16]。还有研究发现,虽然HCV阳性的女性患者在超促排卵过程中使用的药物剂量高于对照组($P = 0.03$),卵裂胚数量显著低于对照组($P = 0.03$),但种植率无显著差异^[17]。

2.3 HIV与ART

HIV存在于感染者血液、精液与阴道分泌物中,因此可通过性生活传播。据报道,HIV长期感染及抗病毒治疗可出现排卵障碍、卵巢功能减退、精液质量下降等生育力受损症状,因此HIV感染的育龄男女应尽早考虑生育问题。ART可避免两性直接接触,有效降低HIV水平传播的风险,提高妊娠率。但HIV感染夫妇行ART助孕有其特殊性。男性HIV感染者即使治疗后血清病毒载量低于检测线,但精液中仍可检测到HIV颗粒,因此其性伴侣仍有感染的潜在风险,可通过抗病毒治疗、局部应用阴道雌激素凝胶及暴露前预防等方法降低风险,同时需定期进行病毒血清学监测,以期尽早发现感染。生殖医生在做ART操作时应动作轻柔,避免生殖道黏膜及子宫内膜的损伤,降低传播风险^[18]。

HIV感染的女性患者在行ART助孕时,实验室的侵入性操作可使HIV颗粒附着在颗粒细胞上,增加病毒传播的风险,因此捡卵时需对卵冠丘复合物进行充分洗涤,去除卵母细胞周围的颗粒细胞、及时更换培养液,这些均可降低胚胎感染的风险^[18-19]。

据国外数据统计,HIV感染的女性与正常人群相比,其临床妊娠率(12% vs. 32%)、种植率(10% vs.

21%)和活产率(7% vs. 19%)明显下降^[20];但在HIV单阳夫妇的8 212个人工授精周期和1 254个体外受精周期中,无1例发生HIV水平传播^[21]。我国目前尚无此类数据。

HIV感染夫妇的生育问题在伦理上仍有很多争议,一方面,HIV感染夫妻享有生育权,不能因疾病限制其生育的权利;另一方面,尽管既往数据显示ART技术不会造成HIV的水平传播和垂直传播,但这种风险不能完全避免;ART伦理原则之一是“有利于后代”,其子女权益问题、社会歧视问题仍值得重视。因此,HIV阳性患者的助孕需求,最好提交伦理委员会审查后,再考虑实施ART。

2.4 梅毒与ART

梅毒的传播途径包括性交、血液传播和母婴传播。自1978年以来,梅毒在中国的发病率迅速上升,已成为经济发达地区最常见的性病。生殖道梅毒感染可引起炎症性疾病和不孕;梅毒活动期是ART的禁忌证。在正规治疗后,梅毒抗体滴度固定,可开始ART助孕。针对梅毒阳性患者IVF结局的研究较少,均为回顾性小样本研究,多数研究认为,梅毒既往感染史会影响胚胎继续发育潜能,优胚率下降,胚胎种植率和临床妊娠率下降^[22]。

2.5 TORCH与ART

TORCH感染急性期(IgM抗体阳性)不宜妊娠,是ART的禁忌证。在治疗后,已有保护性抗体(IgG抗体阳性,IgM抗体阴性)的情况下可行ART助孕。有研究发现,既往巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹感染(IgG抗体阳性)的患者,其获卵数、受精率、临床妊娠率和活产率降低,生化妊娠率和流产率增高。既往弓形虫感染(IgG抗体阳性)对IVF妊娠结局无影响^[23]。

3 新型冠状病毒与ART

2020年,新型冠状病毒(COVID-19)肆虐全球,对生殖健康和母婴安全造成严重威胁;新冠病毒是否会影响育龄人群的生殖系统功能、辅助生育技术的治疗效果以及产科母婴结局,是医患双方共同关注的焦点;2023年《中华生殖与避孕杂志》发布《新冠病毒感染后生殖临床实践快速指南》^[24];该指南形成数条推荐意见,包括新冠病毒感染短期内对女性月经有一定影响,主要表现为月经不规律,经量经期的改变及痛经程度的增加;轻症新冠病毒感染不会显著影响女性的卵巢储备功能、卵母细胞数量及质量;新冠病毒感染短期内会影响精液量、精子数量,但对精子活力无显著影响;虽然人类生殖系统可表达ACE2受体,但在感染者卵泡液、卵母细胞和子宫内膜中未检测到新冠病毒;新冠病毒感染对IVF实验室相关指标包括受精率、卵裂率、优胚数、可利用囊胚数等无显著影响,男性感染的影响更大,建议男性感染者在进入ART周期前重新评估精液情况;此外,有新冠病毒感染史的患者IVF种植率、生化妊娠率、临床妊娠率、

早期流产率与正常患者相比并无显著差异;如妊娠期感染新冠病毒,可导致孕产妇死亡、子痫前期或子痫、早产、剖宫产和新生儿重症监护等妊娠期并发症风险增加。

此外,新冠病毒的流行也改变了 ART 所用的促排卵方案和药物,为方便患者,短、平、快的拮抗剂方案及可以居家注射的超促排卵药物受到青睐。尽管新冠病毒流行已告一段落,但疫情期间积累的宝贵经验仍值得深思。

总之,ART 为广大不孕患者带来了希望,但在其操作过程中,仍需注意生物安全与感染问题。ART 实验室需加强对感染者胚胎及配子的管理,培养箱在放置感染样品后需及时消毒,冷冻胚胎的液氮储存罐需分为污染罐和正常罐,将配子与胚胎分开冻存,杜绝交叉感染。只有规范操作,做好防护,才能真正使 ART 造福社会。

利益冲突 作者声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] 中国妇幼健康事业发展报告(2019)(一) [J]. 中国妇幼卫生杂志,2019,10(5):1-8.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 人类辅助生殖技术规范 [J]. 中国生育健康杂志,2004,15(1):4-9.
- [3] Ricci S, De Giorgi S, Lazzeri E, et al. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro fertilization (IVF) outcome [J]. PLoS One,2018,13(11):e0207684.
- [4] Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, et al. Genital tract infections and infertility [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2008,140(1):3-11.
- [5] Moretti E, Capitani S, Figura N, et al. The presence of bacteria species in semen and sperm quality [J]. J Assist Reprod Genet, 2009,26(1):47-56.
- [6] Taylor-Robinson D. Mollicutes in vaginal microbiology: mycoplasma hominis, ureaplasma urealyticum, ureaplasma parvum and mycoplasma genitalium [J]. Res Microbiol, 2017, 168 (9-10): 875-881.
- [7] 黄元华. 感染性疾病患者实施辅助生殖技术的风险与防范 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2012,31(1):13-16.
- [8] 朱彤,李成忠. HBV 感染对人工辅助生殖的影响及其防范对策 [J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(7):1425-1429.
- [9] Farsimadan M, Motamedifar M. The effects of human immunodeficiency virus, human papillomavirus, herpes simplex virus-1 and -2, human herpesvirus-6 and -8, cytomegalovirus, and hepatitis B and C virus on female fertility and pregnancy [J]. Br J Biomed Sci,2021,78(1):1-11.
- [10] Lee VC, Ng EH, Yeung WS, et al. Impact of positive hepatitis B surface antigen on the outcome of IVF treatment [J]. Reprod Biomed Online,2010,21(5):712-717.
- [11] Wang L, Li L, Huang C, et al. Maternal chronic hepatitis B virus infection does not affect pregnancy outcomes in infertile patients receiving first in vitro fertilization treatment [J]. Fertility and Sterility,2019,112(2):250.e1-257.e1.
- [12] Mak JSM, Lao TT. Assisted reproduction in hepatitis carrier couples [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2020,68:103-108.
- [13] Oger P, Yazbeck C, Gervais A, et al. Adverse effects of hepatitis B virus on sperm motility and fertilization ability during IVF [J]. Reprod Biomed Online,2011,23(2):207-212.
- [14] Farsimadan M, Riahi SM, Muhammad HM, et al. The effects of hepatitis B virus infection on natural and IVF pregnancy: a meta-analysis study [J]. J Viral Hepat,2021,28(9):1234-1245.
- [15] 周乙华,杨慧霞,胡娅莉,等. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020) [J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(7):1474-1481.
- [16] Hanafi NF, Abo Ali AH, Abo El Kheir HF. ICSI outcome in women who have positive PCR result for hepatitis C virus [J]. Hum Reprod,2011,26(1):143-147.
- [17] Englert Y, Moens E, Vannin AS, et al. Impaired ovarian stimulation during in vitro fertilization in women who are seropositive for hepatitis C virus and seronegative for human immunodeficiency virus [J]. Fertility and Sterility,2007,88(3):607-611.
- [18] 欧阳璐,王恩银,孙莹璞. 人类免疫缺陷病毒感染行辅助生殖助孕策略及研究进展 [J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38(12):1023-1027.
- [19] 郑晓英,王海燕. 辅助生殖技术与艾滋病 [J]. 中国实用妇科与产科杂志,2014,30(9):679-681.
- [20] Stora C, Epelboin S, Devouche E, et al. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study [J]. Fertility and Sterility,2016,105(5):1193-1201.
- [21] Barnes A, Riche D, Mena L, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis [J]. Fertility and Sterility, 2014,102(2):424-434.
- [22] 董萌,何丽霞,焦娇,等. 梅毒螺旋体抗体阳性患者体外受精-胚胎移植治疗结局分析 [J]. 中华妇产科杂志,2014,49(10):790-793.
- [23] 刘正,韦三华,王晓红. 既往 TORCH 感染对 IVF/ICSI-ET 妊娠结局影响的临床分析 [J]. 中华生殖与避孕杂志,2022,42(5):503-508.
- [24] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 新冠病毒感染后生殖临床实践快速指南 [J]. 中华生殖与避孕杂志,2023,43(4):329-336.

(收稿日期:2023-11-30 编辑:杨叶)