

美国疾病控制与预防中心关于妊娠期寨卡病毒暴露临床登记与监测制度介绍

杜博冉¹, 冯欣^{1*}, 阴赓宏¹, 史湘君², 盖迪¹

(1. 首都医科大学附属北京妇产医院 药事部, 北京 100026; 2. 清华大学 药学院, 北京 100084)

【摘要】目的: 通过对美国疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 关于妊娠期寨卡病毒暴露临床登记与监测制度的分析, 为我国建立相应妊娠期寨卡病毒暴露登记制度提供借鉴。**方法:** 分析美国 CDC 关于寨卡病毒暴露登记制度及其对临床工作者提供的相应材料, 阐述其主要特点及思路。**结果:** 美国 CDC 对于寨卡病毒暴露登记在登记对象、纳入标准、登记要点等方面均作出了较详细的规定, 同时对于临床工作者及参与登记妊娠期妇女均制定了相关的指导手册及宣传资料。**结论:** 美国 CDC 妊娠期寨卡病毒暴露登记制度是研究寨卡病毒对母体及新生儿影响的重要制度, 对我国建立相关妊娠期登记制度具有借鉴意义。

【关键词】 寨卡病毒; 美国疾病控制与预防中心; 妊娠期; 临床登记制度

【中图分类号】 R181.82

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)03-0014-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.004

Clinical registration and monitoring system of Centers for Disease Control and Prevention on Zika pregnancy registry

DU Bo-ran¹, FENG Xin^{1*}, YIN Cheng-hong¹, SHI Xiang-jun², GAI Di¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China; 2. School of Pharmaceutical Science, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

【Abstract】Objective: According to Centers for Disease Control and Prevention (CDC), we analyzed the Zika pregnancy registry in order to provide experience for establishment of Zika pregnancy exposure system of China. **Methods:** Analyzing the Zika pregnancy registry system materials and toolkits, we summarized the features and explored key points on the design of the registration and monitoring. **Results:** Detailed regulations have been made on parents registered, eligibility criteria and key information of Zika pregnancy registry. Moreover, CDC produced relevant materials, such as brochures, pamphlets and toolkits, providing information for patients and doctors on participation or collaboration. **Conclusion:** Zika pregnancy registry system of CDC operates of significance and positive influence on studying Zika virus and guaranteeing safety of mothers and neonates. We should learn the references and lessons of CDC to establish relevant pregnancy registration system in China.

【Key words】 Zika virus; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); pregnancy; exposure registry

寨卡病毒是黄病毒属的一种, 1947年首次在非洲发现, 通过蚊虫传播^[1]。研究发现其会造成胎儿头小畸形等脑部发育缺陷, 成为首个被发现通过蚊虫传播而造成出生缺陷的病毒, 目前发现其可通过母婴传播及性传播, 血液传播被高度怀疑但尚未证实。自2015年寨卡病毒在美洲暴发以来, 美国疾病控制与预防中心 CDC 针对寨卡病毒保持着高度关注, 首次明确寨卡病毒与头小畸形关系的研究

即来自 CDC 的 Panayotta Delinois 研究员。尽管目前对寨卡病毒的研究已逐渐深入, 但寨卡病毒对于妊娠期妇女在暴露时间点、不同妊娠阶段的风险, 以及对于无出生缺陷但是否对新生儿出生后发育影响均尚未明确, 美国 CDC 在寨卡病毒临床登记的基础上建立了妊娠期寨卡病毒临床登记制度^[2]。本文通过对相关制度进行研究, 分别对妊娠期寨卡病毒暴露临床登记的纳入标准、登记要点、参与登记的

〔收稿日期〕 2017-12-29

〔基金项目〕 北京市科委十病十药研发项目 (Z151100003815016)

〔作者简介〕 杜博冉, 男, 药师; 研究方向: 临床药学, 药剂学; E-mail: 15901247808@163.com

〔通讯作者〕 *冯欣, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: fengxin1115@126.com

临床工作者及患者要求与帮助等方面进行阐述,以期为我国建立相关临床登记制度提供借鉴与参考。

1 寨卡病毒妊娠登记的纳入标准

寨卡病毒目前主要在南美传播广泛,美国 CDC 早期主要针对曾进入传播地区的游人进行研究,但由于通过蚊虫传播的同时,寨卡病毒也可通过性传播,目前对于妊娠期寨卡病毒临床登记的对象主要包括以下两类人群:①实验室诊断确诊或疑似的妊娠期妇女(有无临床症状均被纳入);②通过母婴传播造成寨卡病毒感染的婴儿。

寨卡病毒感染的实验室诊断包括核酸检测、血清学检测、病毒培养和抗原检测^[3],目前核酸检测是寨卡病毒感染的金标准,如逆转录实时定量 PCR (rRT-PCR)。对于血清学检测,目前纳入范围较宽。对于寨卡病毒 IgM 阳性或疑似的疑似患者,无论其寨卡病毒空斑减少中和试验(plaque reduction neutralization test, PRNT)滴度 ≥ 10 或未检测,均需纳入临床登记;对于寨卡病毒 IgM 阴性的疑似患者,如其登革热 IgM 阳性或疑似,同时寨卡病毒 PRNT 滴度 ≥ 10 ,则需纳入登记;若寨卡病毒 IgM 阴性,同时登革热 IgM 阴性,但寨卡病毒 PRNT 滴度 ≥ 10 的疑似患者,则需进行补充试验,例如母体检测显示寨卡病毒 IgM 阴性,而婴儿检测显示寨卡病毒 IgM 阳性、核酸检测、病毒培养或抗原检测阳性,则应纳入登记。原因是由于空斑减少中和试验对于同属黄病毒属的寨卡病毒及登革热病毒难以区分,同时两种病毒的特异性 IgM 抗体检测存在交叉反应^[4]。

2 寨卡病毒临床登记要点

对于寨卡病毒的诊治目前主要依据 2016 年 8 月出版的寨卡病毒暂时指南^[5],指南中对于寨卡病毒的临床症状,实验室检测及治疗手段均进行了详细的阐述。对于临床登记工作,美国 CDC 主要针对以下 4 点进行了重点要求。

2.1 风险暴露时间点

由于临床登记的主要目的之一即是为了进一步研究暴露节点与暴露时长对于妊娠结果的影响,故 CDC 对于临床工作者专门提出了以下 4 个阶段需密切注意信息采集与上报,即确诊时间、孕中期与孕晚期、围产期和新生儿第 2、4、6、12 个月。其

中特别强调了关于新生儿的监测,目的在于针对出生后无寨卡病毒综合征的新生儿,研究寨卡病毒对其后续发育是否具有影响^[6]。

2.2 不同妊娠阶段的确定

由于目前关于寨卡病毒妊娠登记的纳入标准较为宽泛,为研究寨卡病毒在不同妊娠阶段时间点感染后,对于妊娠结果及新生儿的影响,美国 CDC 特别对孕前期、孕期及围产期进行划分。其中孕前期定义为寨卡病毒感染于妊娠期前 8 周(最后一次月经前 6 周),孕期主要包括寨卡病毒感染于产前妊娠期的任何阶段、孕早期(最后一次月经后 2 周至第 13 周)、孕中期(第 14 周至第 27 周),孕晚期(第 28 周至分娩),围产期定义为寨卡病毒感染分娩时或围产期(产前 2 周内)。

2.3 胎龄

胎龄的估计是寨卡病毒临床登记的重要指标之一,其对于病毒暴露时间点及胎龄的计算均具有重要意义,CDC 推荐可通过末次月经时间及超声诊断进行估计,超声诊断相对更为准确^[7]。

2.4 头小畸形的确定

目前关于寨卡病毒对出生缺陷的影响的界定主要基于寨卡病毒暂时指南^[5],对于头小畸形的诊断主要以头围的检测为诊断标准,头围标准为前额眉上一指到脑后突出部的周长。美国 CDC 建议新生儿出生后即行头围测量,由于头围与新生儿发育时间具有相应的对应关系,如出生后 24 h 内未行测量,应尽快检测。检测时还应注意使用非弹性量尺,3 次测量相差 0.1 cm 以内的测量结果中选取最大值作为头围测量结果^[8]。

3 对参与临床登记的临床工作者及患者的要求与科普宣教

3.1 针对临床工作者的要求及帮助

美国 CDC 对于临床机构及临床工作者均提出了不同的要求。对于临床机构,主要责任在于及时纳入寨卡病毒感染病例、上报相关信息,同时监测妊娠结果并及时上报;对于临床工作者,在完成以上相关工作的同时,也需及时与医院或社区卫生机构等相关临床机构进行沟通。针对波多黎各地区,美国 CDC 成立了相对独立的妊娠期寨卡病毒暴露检测系统,临床工作者针对该地区患者可直接向该系统进行监测结果上报。

为了更好地帮助临床工作者完成相关监测工作,美国CDC针对产科医生及儿科医生制定了不同的工作手册,除了随时更新临时指南外,还提供了对于疑似患者不同采集样本保存运输的注意事项,以及针对不同情况和不同妊娠阶段患者的宣教材料,以帮助临床工作者更好的开展临床登记工作。

3.2 针于参与临床登记妊娠期妇女的指导与科普宣教

美国CDC除了为进行临床登记的妊娠期妇女提供电话、邮箱、网站等传统联系方式外,还通过制作相关教育视频引导妊娠期妇女参与相关临床登记工作。对于寨卡病毒感染情况不同的患者,美国CDC提供了不同的宣传材料。针对不同暴露时间点的妊娠妇女,美国CDC分别制作了面向寨卡病毒暴露2周内的妊娠期妇女及寨卡病毒暴露2~12周的妊娠期妇女的宣传材料;针对新生儿,分别对疑似头小畸形、寨卡病毒综合征、寨卡病毒感染尚无临床症状3类不同形式的资料宣传;对于生活在寨卡病毒疫区的妊娠期妇女,也针对性地制作了相关宣教资料进行科普教育^[4]。

同时,美国CDC还对患者的隐私保护工作进行了相关的规定,按照《健康信息隐私保护要求》^[9],即“隐私条例”对登记者隐私进行保护。

4 对我国建立相关制度的借鉴与思考

寨卡病毒自2015年在南美地区爆发性传播后^[10],我国立即采取疫情应急预防措施,针对医疗工作者和大众对寨卡病毒进行宣传教育。但由于目前尚无针对寨卡病毒的相关疫苗以及检验试剂盒,预防手段主要依靠控制蚊虫,增强防范意识。鉴于我国对于美洲国家均有较良好的贸易及商业往来,针对寨卡病毒的防疫工作强度将会大大增加。

寨卡病毒妊娠登记的结果体现具有一定的时间积累性,在暴发早期,美国本土未发现寨卡病毒感染^[11],但随着旅客的回国等各种原因,陆续出现感染病例,寨卡病毒对妊娠结果的影响也日渐显现。截至2016年6月27日,尽管在美国及哥伦比亚地区以及包括波多黎各地区泛美国地区无出生缺陷的登记案例分别为1687例和2830例,但是在两大地区出生缺陷的登记案例为88例和122例,因出生缺陷流产的案例分别为8例和6例。我国医疗工作者应吸取前人教训,及早建立相关临床登记制度。

妊娠期暴露风险登记监测除寨卡病毒外,FDA

针对妊娠期用药风险的暴露登记监测,也已开展了相关工作。2002年FDA针对妊娠期用药暴露风险登记颁布了相关指南,2015年FDA推出了新的妊娠用药规则,妊娠期用药登记对于新规则的推动起到了重要的作用^[13]。由于国情不同等各种原因,我国目前尚未针对妊娠期寨卡病毒暴露进行登记监测,对于妊娠期用药暴露风险的登记监测目前尚在讨论中。

【参考文献】

- [1] Honein M A, Dawson A L, Petersen E E, et al. Birth defects among fetuses and infants of us women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy[J]. JAMA, 2017, 317(1):59.
- [2] Redd S C, Frieden T R. CDC's evolving approach to emergency response[J]. Health Secur, 2017, 15(1):41.
- [3] Ramsey P S. What Is new in Zika virus in pregnancy?: best articles from the past year[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(1):213.
- [4] Rabe I B, Staples J E, Villanueva J, et al. Interim guidance for interpretation of Zika virus antibody test results[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, 65(21):543.
- [5] Staples J E, Dziuban E J, Fischer M, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection—United States, 2016[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, 65(3):63.
- [6] Reynolds M R, Jones A M, Petersen E E, et al. Vital Signs: Update on Zika virus-associated birth defects and evaluation of all U.S. infants with congenital Zika virus exposure—U.S. Zika pregnancy registry, 2016[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017, 66(13):366.
- [7] Baud D, Gubler D J, Schaub B, et al. An update on Zika virus infection[J]. Lancet, 2017, 390(10107):2099.
- [8] D'Angelo D V, von Salvesen E B, Lamias M J, et al. Measures taken to prevent Zika virus infection during pregnancy—Puerto Rico, 2016[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017, 66(22):574.
- [9] CLIA program and HIPAA privacy rule; patients' access to test reports. Final rule[J]. Fed Regist, 2014, 79(25):7289.
- [10] Faria N R, Quick J, Claro I M, et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas[J]. Nature, 2017, 546(7658):406.
- [11] Nelson B, Morrison S, Joseph H, et al. Travel volume to the United States from countries and U.S. territories with local Zika virus transmission[J]. PLoS Curr, 2016, 8.
- [12] Gilboa S M, Mai C T, Shapiro-Mendoza C K, et al. Population-based pregnancy and birth defects surveillance in the era of Zika virus[J]. Birth Defects Res, 2017, 109(5):372.
- [13] 竞永华, 郭剑非, 李行. FDA 妊娠期用药登记研究指南与案例分析[J]. 中国药物警戒, 2006(2):72-75.