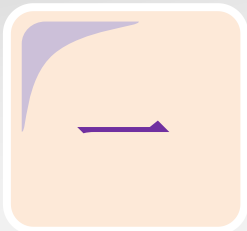


HTLV简介及流行现状

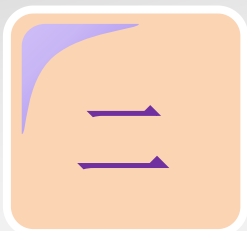
厦门市中心血站 欧山海

2024.12





HTLV简介



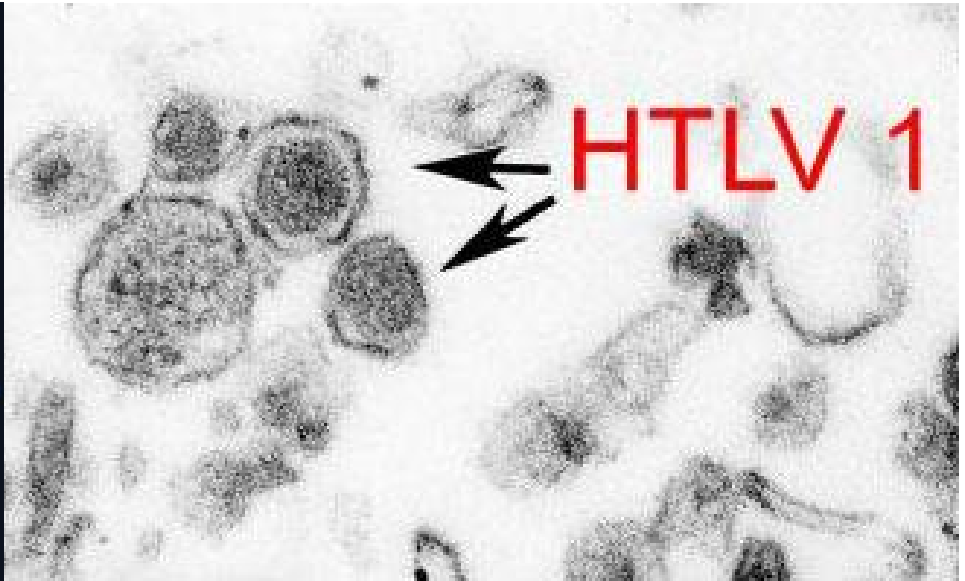
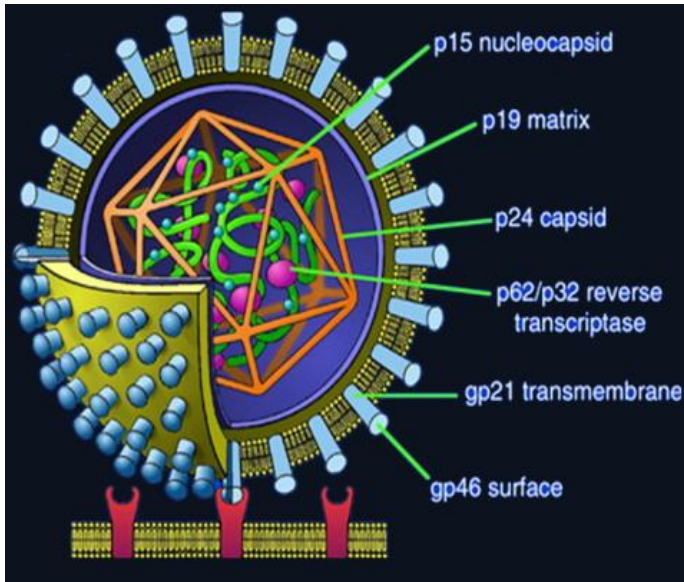
HTLV检测方法



HTLV流行现状



一、HTLV简介



●HTLV（ Human T-Lymphotropic Virus ）
是人类嗜T淋巴细胞病毒的简称
（或称人类T细胞白血病病毒）。

HTLV 的发现与命名

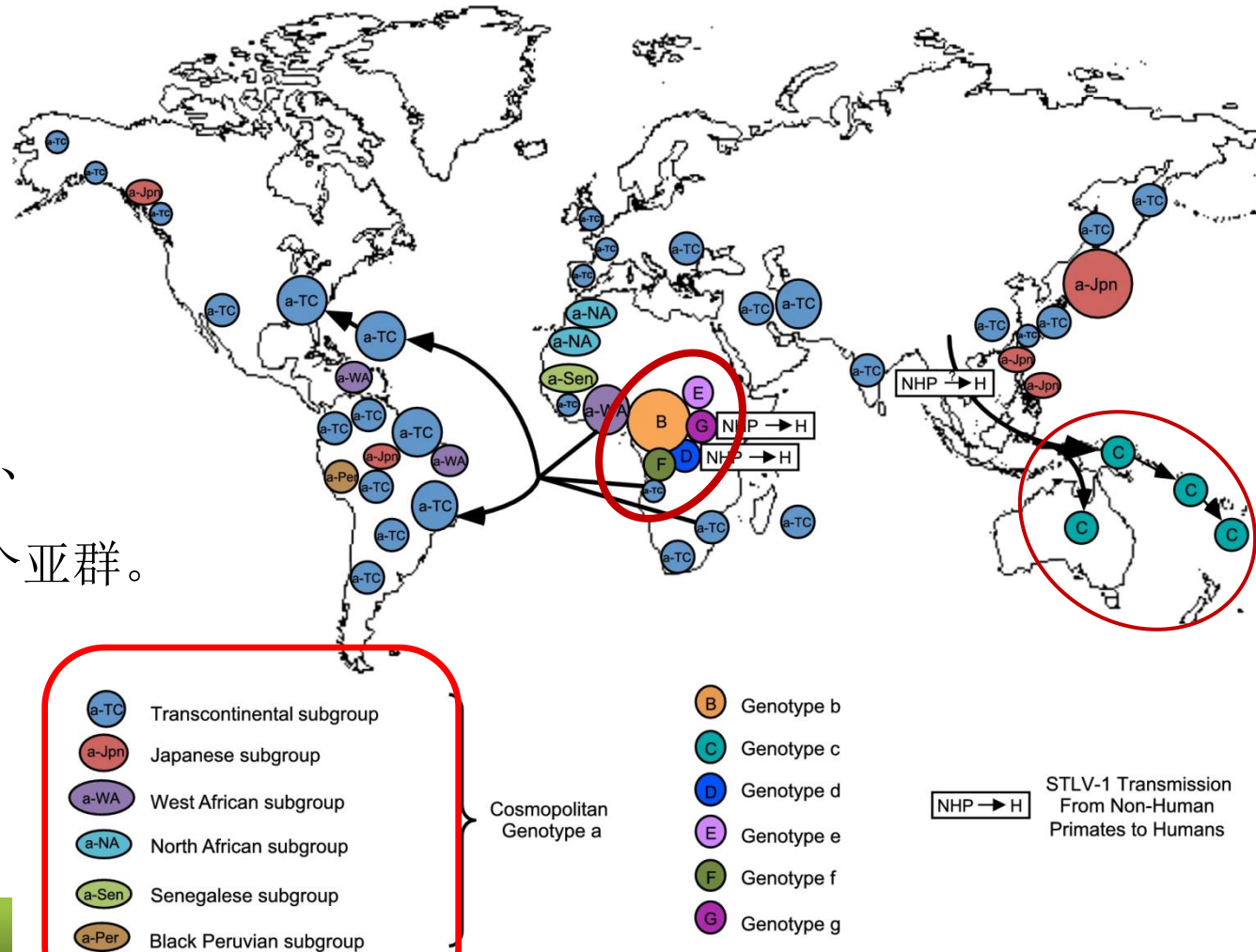
- 80年代初，美国的Gallo实验室和日本的Miyoshi实验室分别从成人T细胞白血病（ATL）病人外周血培养的T细胞中分离出一种逆转录病毒，是**最早**发现的一种人类**逆转录**病毒；
- 属于逆转录病毒科RNA肿瘤病毒亚科；
- 病毒颗粒大小约100nm
- 与HIV一样，HTLV主要感染CD4⁺T细胞
- HIV发现之初曾被命名为HTLV-3



HTLV分型

- ◆ HTLV目前分为**1-4型**，但主要是HTLV-1、2型，尤其是1型。中非3、4型。
- ◆ HTLV-1按照基因又可分为**a-g共7个亚型**。a型呈世界性分布，c亚型主要集中于澳大利亚，
而**b/d/e/f/g**亚型
主要集中于非洲
- ◆ HTLV-1a亚型又分为
世界亚群、日本亚群、
西非、北非亚群等6个亚群。

HTLV-1a



HTLV-1相关的疾病

- 成人T细胞白血病（ATL）
- 热带痉挛性下肢轻瘫/HTLV相关脊髓病变(TSP/HAM)；
- HTLV-1相关眼病：葡萄膜炎、干燥性角结膜炎等
- HTLV-1相关感染性皮炎
- 皮肤T细胞淋巴瘤（CTCL）；
- 多肌炎（polymyositis）；
- 淋巴结炎等。



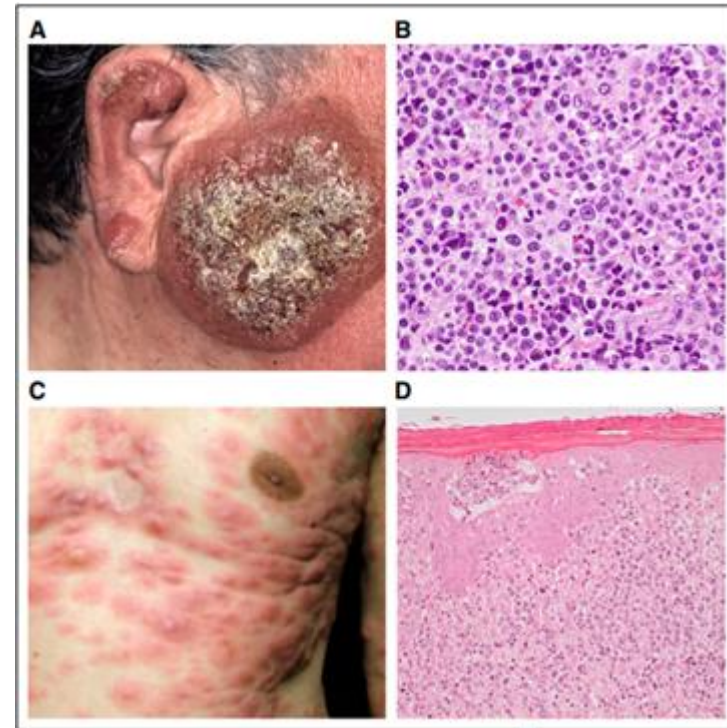
HTLV相关疾病

1.成人T细胞白血病（ATL）



成人T细胞白血病（ATL）

- 临床特征以肝、脾、淋巴结肿大、皮肤浸润（皮疹）、间质性肺浸润及高钙血症为主。
- 该病的预后较差，中位生存期只有**2～6个月**。治疗不佳
- 一般感染 HTLV-1 的人群，只有 2%～5% 的感染者最终发展成为 ATL。
- 如果 HTLV-1 在围产期感染，则 ATL 的发生风险将从 5% 上升至 20%



Lucy B Cook, et al. J Clin Oncol .
2019 Mar 10;37(8):677-687.

HTLV相关疾病

2. 热带痉挛性下肢轻瘫（TSP） / HTLV相关脊髓病变（HAM）

1985年 Gessain 等首次
在 **TSP** 患者的血清中检测
出 HTLV-1抗体；
， 同年，纳光弘等在日
本南部发现了 HTLV-1抗体
阳性的 **HAM** 患者。



TSP / HAM

- 主要发生在成年人，平均发病年龄为40 - 50 岁，女性比男性更常见。
- 90%以上患者神经系统表现为：下肢痉挛和/或反射亢进、膀胱功能障碍、下肢肌肉无力。
- 约50%患者有感觉障碍伴有腰痛。
- 中枢功能和脑神经通常不受损害。
- 临床过程通常是渐进性的，没有缓解
- HTLV-1感染者约1-2%可能发展为此病

HTLV相关疾病

3. HTLV相关的葡萄膜炎

- ◆ 葡萄膜炎发病年龄峰值为：女性50-59岁，男性60-69岁。
- ◆ 女性发病率远高于男性
- ◆ 30-50%会复发



HTLV相关疾病

4. HTLV相关的感染性皮炎

- ◆ 疾病发生的平均年龄为 2.6 ± 2.4 年（2 个月至 11 岁）。
- ◆ 损伤特点为红斑，鳞屑，结痂，经常累及头皮及耳后部分。



Infective dermatitis associated with HTLV-1 infection in a girl from Trinidad: Case report and review of literature. Pediatr Dermatol . 2019 Jan;36(1):e12-e16.

HTLV相关疾病

5. 皮肤T细胞淋巴瘤



属于结外非何杰金淋巴瘤（NHL）中的一种，病程预后差异性大

HTLV相关疾病

6. 淋巴结炎



HTLV相关疾病

7. 多肌炎



- 除了上述常见的 相关疾病外，感染HTLV-1 最常见的临床表现其实是肺部感染，包括毛细支气管炎和支气管扩张症；
- 感染 HTLV-1 会类似于 HIV 的感染，病毒破坏机体的免疫系统，造成患者更容易合并一些细菌感染和机会型寄生虫的感染，成为导致肺部感染的一个重要因素

HTLV相关疾病

- 目前已知的相关疾病都是与HTLV-1有关
- 尚未有与HTLV-2、3、4相关疾病的报道。



HTLV主要传播途径

- 性接触

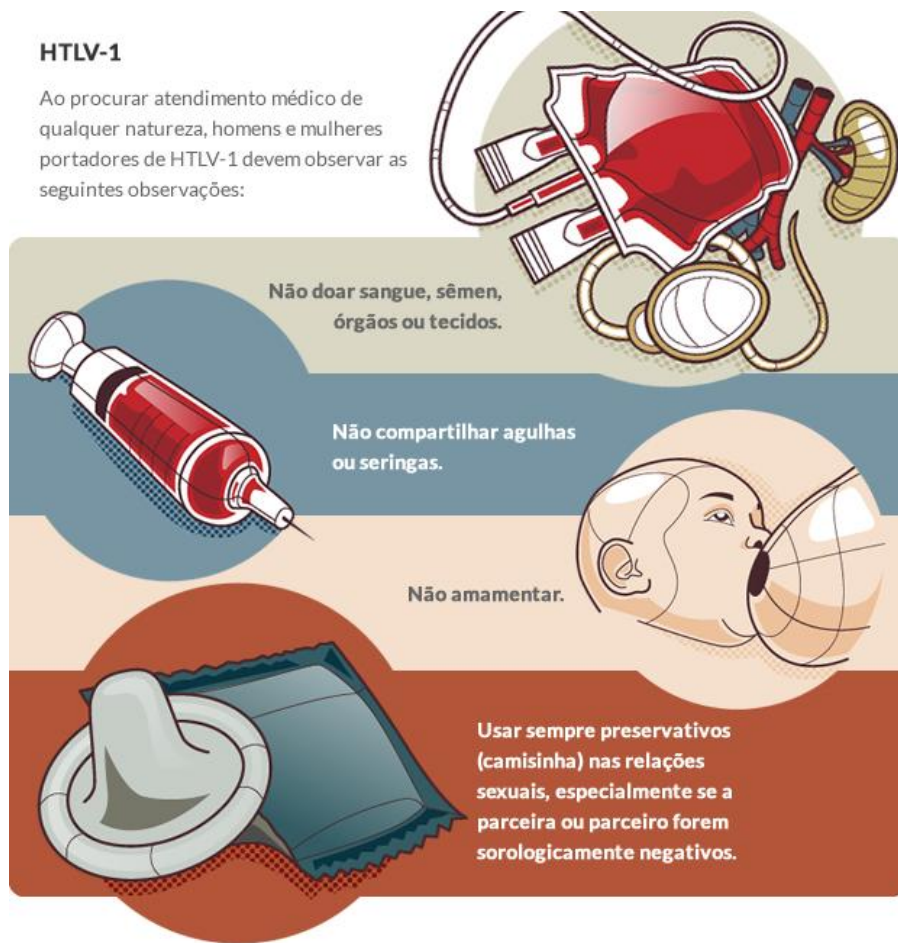
男传女 >> 女传男
(60.8% VS 0.4%)

- 母婴传播

母乳传播 >> 产道传播
(20%，超过6个月 > 30%)

- 经血液传播

输血、吸毒、器官移植



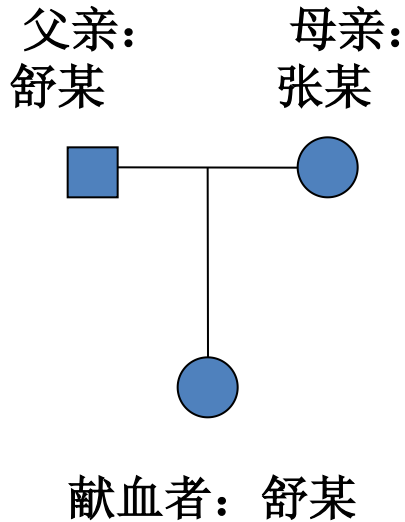
细胞与细胞接触感染的能力是游离病毒感染能力的10000倍
乳汁、精液、血液里都含有淋巴细胞



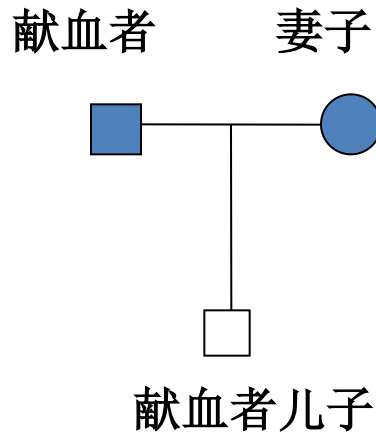
HTLV-1的感染途径 (家族聚集性)



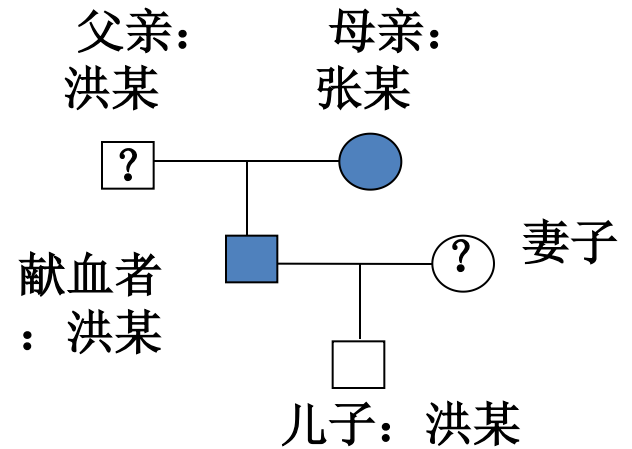
家庭传播案例



浙江定海1病毒携带者家庭图谱



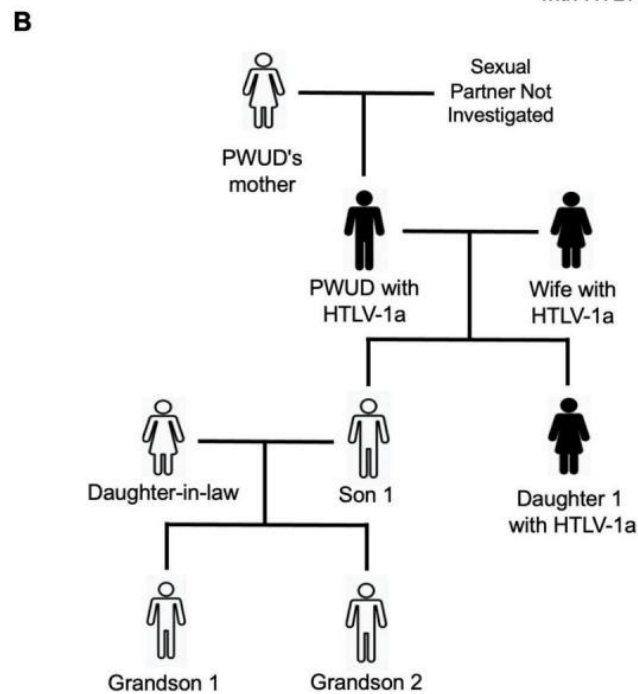
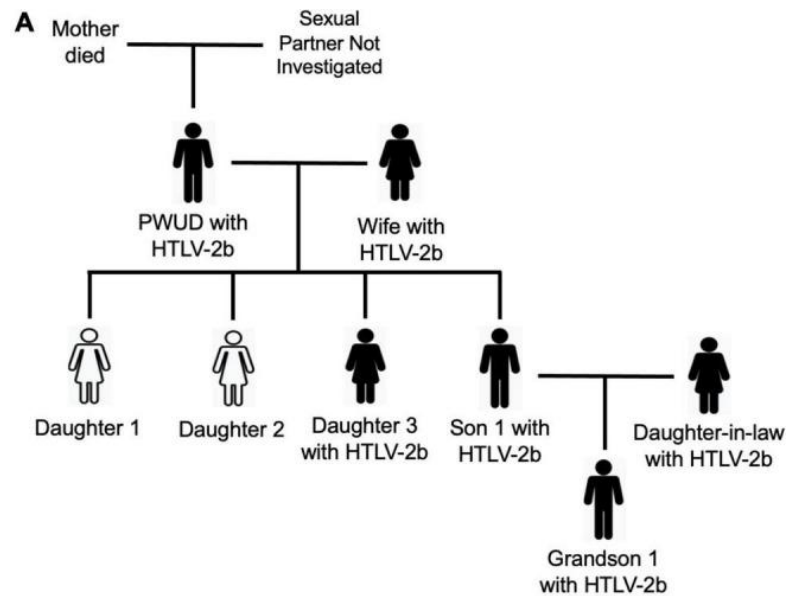
台州1病毒携带者图谱



厦门市1病毒携带者家庭图谱

图例： ■ ● HTLV病毒携带者
 □ ○ 正常男女

研究表明，**HTLV**近亲传播模式可能主要为：丈夫传给妻子、妻子传给子女(母乳喂养)



HTLV的治疗和预防措施

- 尚**无**有效的治疗措施
- 尚**无**预防性疫苗
- 预防措施：
 - ① **HTLV**筛查
 - ② 血制品**滤白**
 - ③ 家庭预防：性、母乳（冻融、奶粉替代）



HTLV的起源

- 由于 HTLV 在非洲的流行率高且遗传多样性高，因此推测该病毒起源于非洲。HTLV 分离株的系统发育树也支持这一假设
- 研究发现，HTLV 及其猿猴对应物STLV的序列同源性百分比很高，系统发育树表明大多数 HTLV 源自猴子和人类之间的跨物种传播。

Implications of the evolution pattern of human T-cell leukemia retroviruses on their pathogenic virulence (Review). Int J Mol Med. 2004 Nov;14(5):909-15.



- HTLV-I和HTLV-II进化以不同的模式继续.
- HTLV-I从STLV-I进化而来的，经过猿类和人类宿主之间多次跨物种传播。这种对新灵长类物种的反复入侵很可能产生具有不断增加的致病潜力的病毒株。
- 另一方面，HTLV-II 仅通过一次猿猴到人类的传播而出现，没有反复出现跨物种跳跃。

。



HTLV的传播

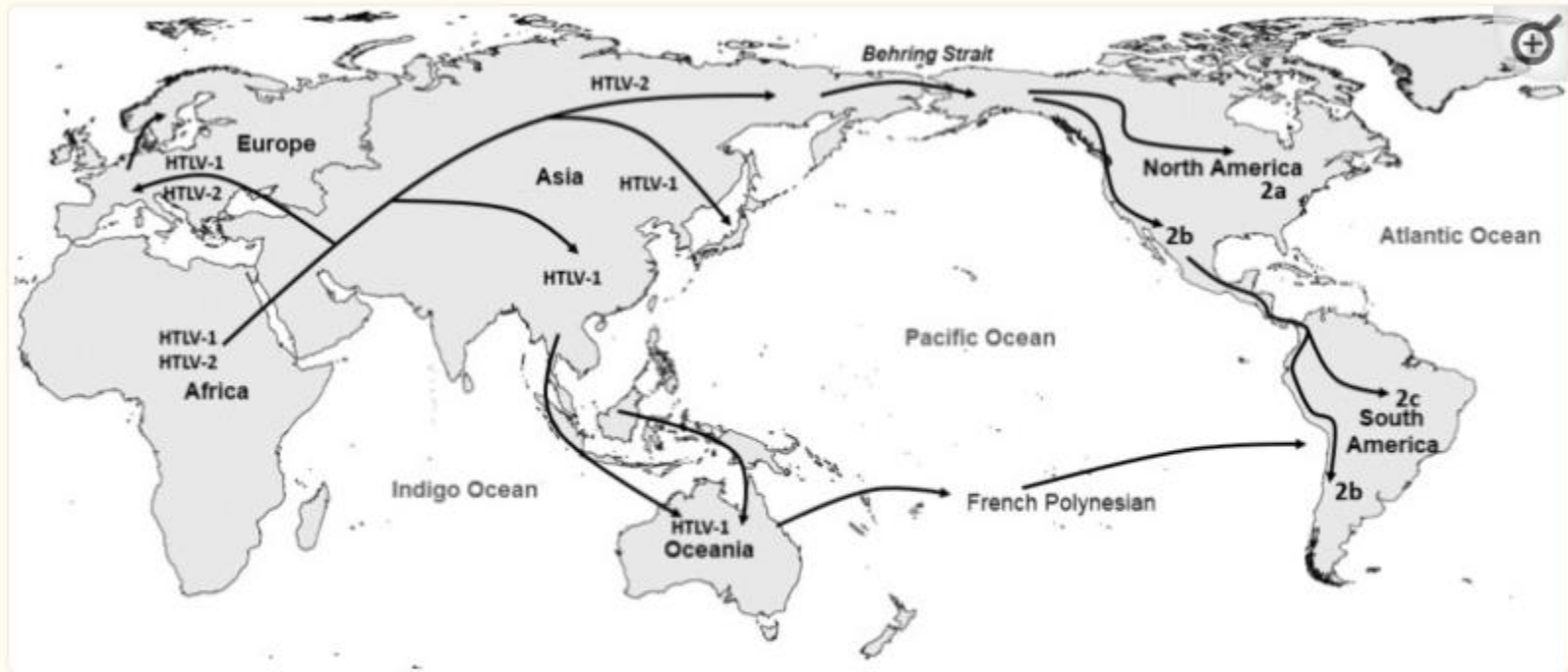


Figure 3.

Routes of the HTLV-1 and HTLV-2 pathways from the African to other continents.

HTLV in South America: Origins of a silent ancient human infection. [Virus Evol.](#) 2020 Jul; 6(2): veaa053.

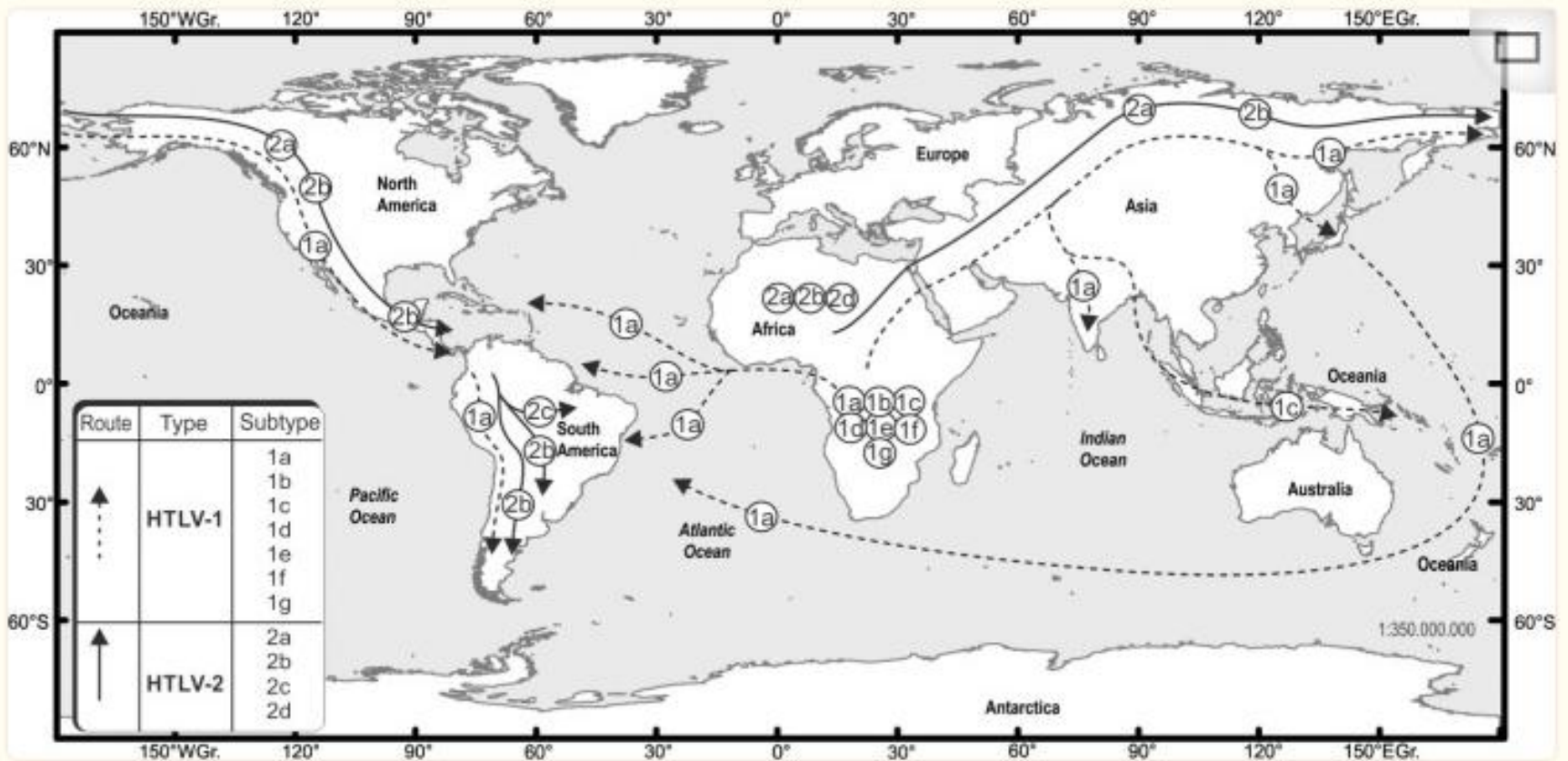


美洲

普遍认为美洲的 HTLV-1 有多个来源：

- ①旧石器时代通过白令海峡从亚洲迁徙而来；
- ②殖民时期（16世纪）贩卖奴隶；
- ③20 世纪初的日本移民。

Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2015 Jan-Feb; 57(1): 1-14.



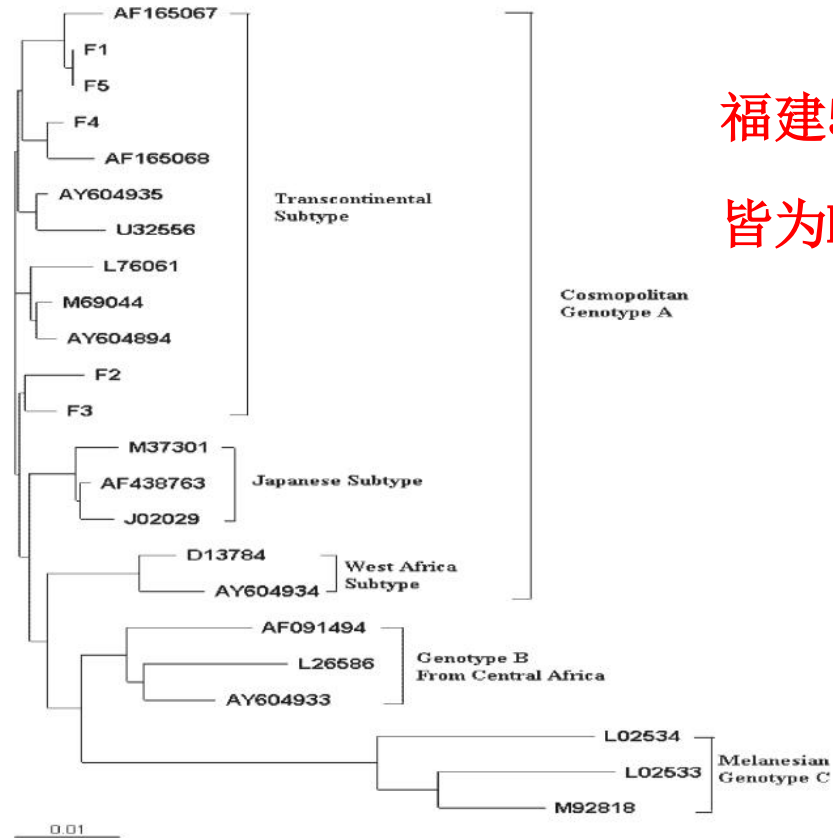
日本

- 日本主要存在两种基因型： HTLV-Ia世界亚群和日本亚群，其中日本亚群几乎只局限于日本，并且是主要的基因型（>80%）。
- 研究认为这可能是因为至少有两个以上感染HTLV的古蒙古人种谱系在旧石器时代迁入日本。
- 也有研究小组认为，16世纪印度人访问日本西南部可能是世界亚群引入的原因。



中国

2005年



福建5例HTLV阳性,

皆为HTLV-1a型, 世界亚群

Fig. 1. Phylogenetic tree constructed using HTLV-I gp46 sequences available in the nucleotide databases and generated in this study. Sequences AF165067 and AF165068 also were derived from samples from Fujian province [Cao et al., 2000].

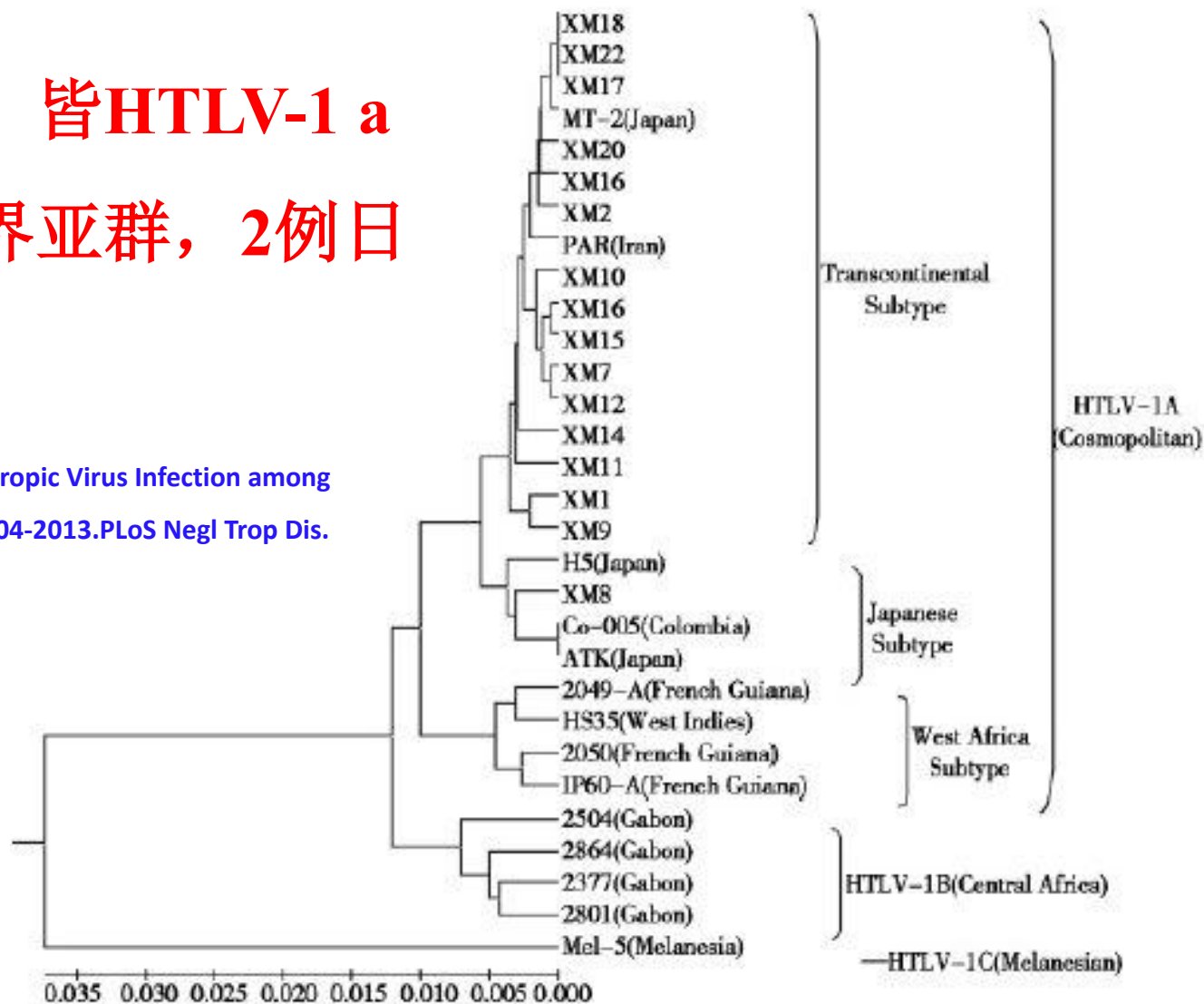
Prevalence and partial sequence analysis of human T cell lymphotropic virus type I in China. J Med Virol . 2005 Aug;76(4):613-8.

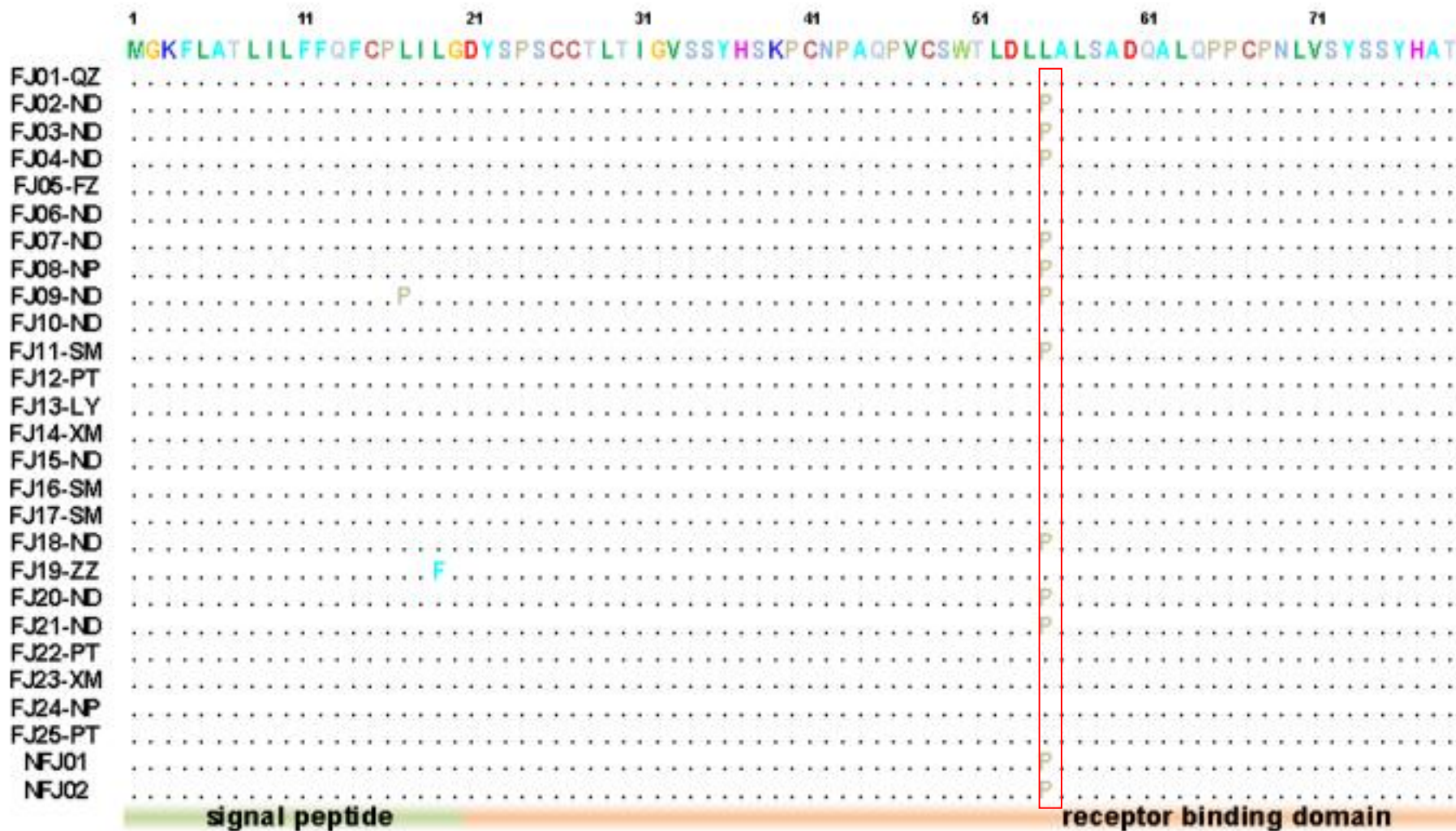


2015年

厦门地区27例：皆HTLV-1 a
，其中25例世界亚群，2例日
本亚群。

The Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Infection among
Blood Donors in Southeast China, 2004-2013. PLoS Negl Trop Dis.
2015 Apr 1;9(4):e0003685.



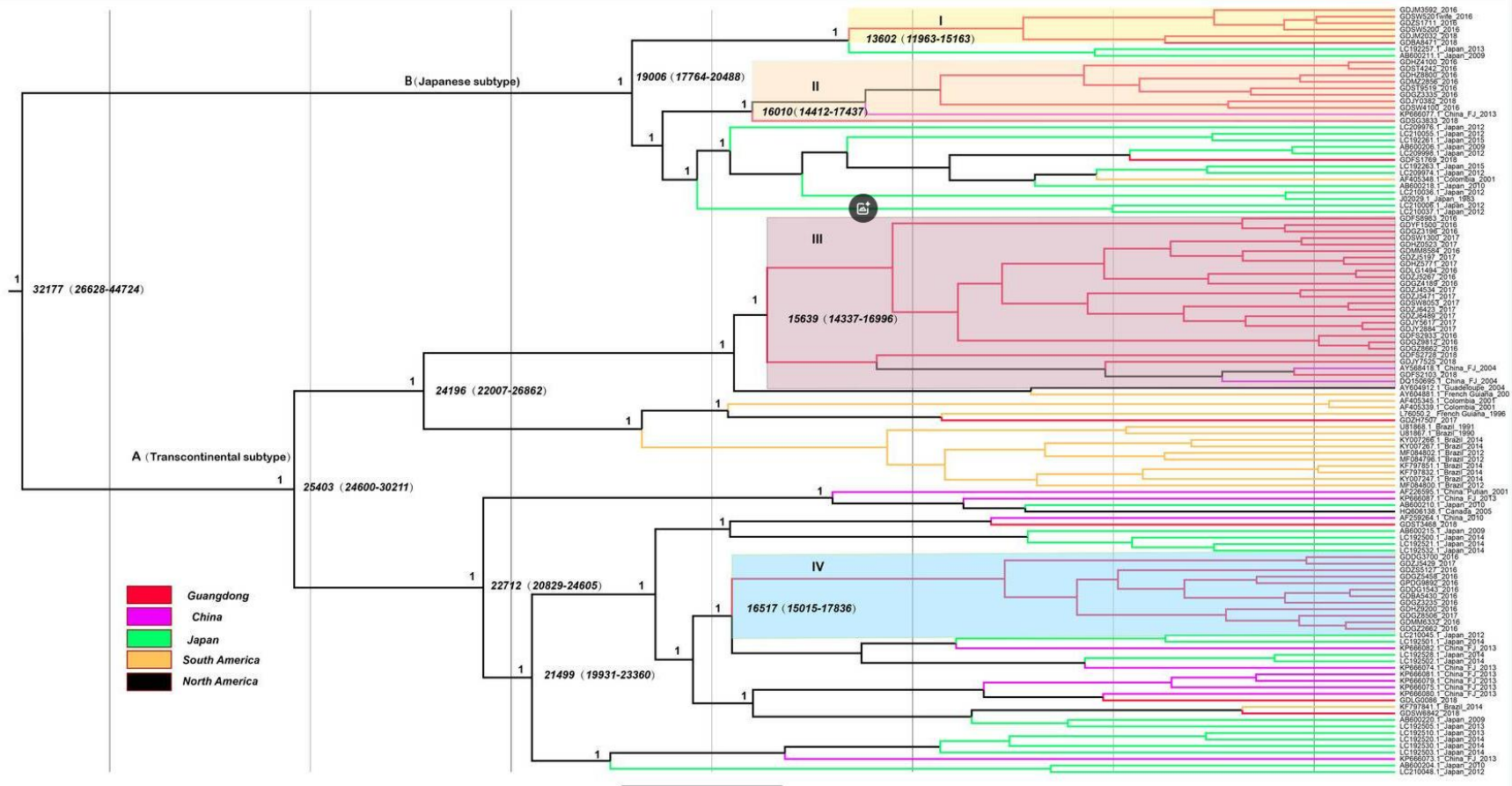


厦门地区分离到的HTLV-1序列中**L55P突变株**比例较高，占44.4%。该突变仅在日本、台湾分离的HTLV毒株中存在，提示三地病毒可能起源相同。



广东

2021年



55例HTLV-1a，其中世界亚群39，日本亚群16。

PLoS Negl Trop Dis . 2021 Feb 4;15(2):e0009043.

厦门市中心血站

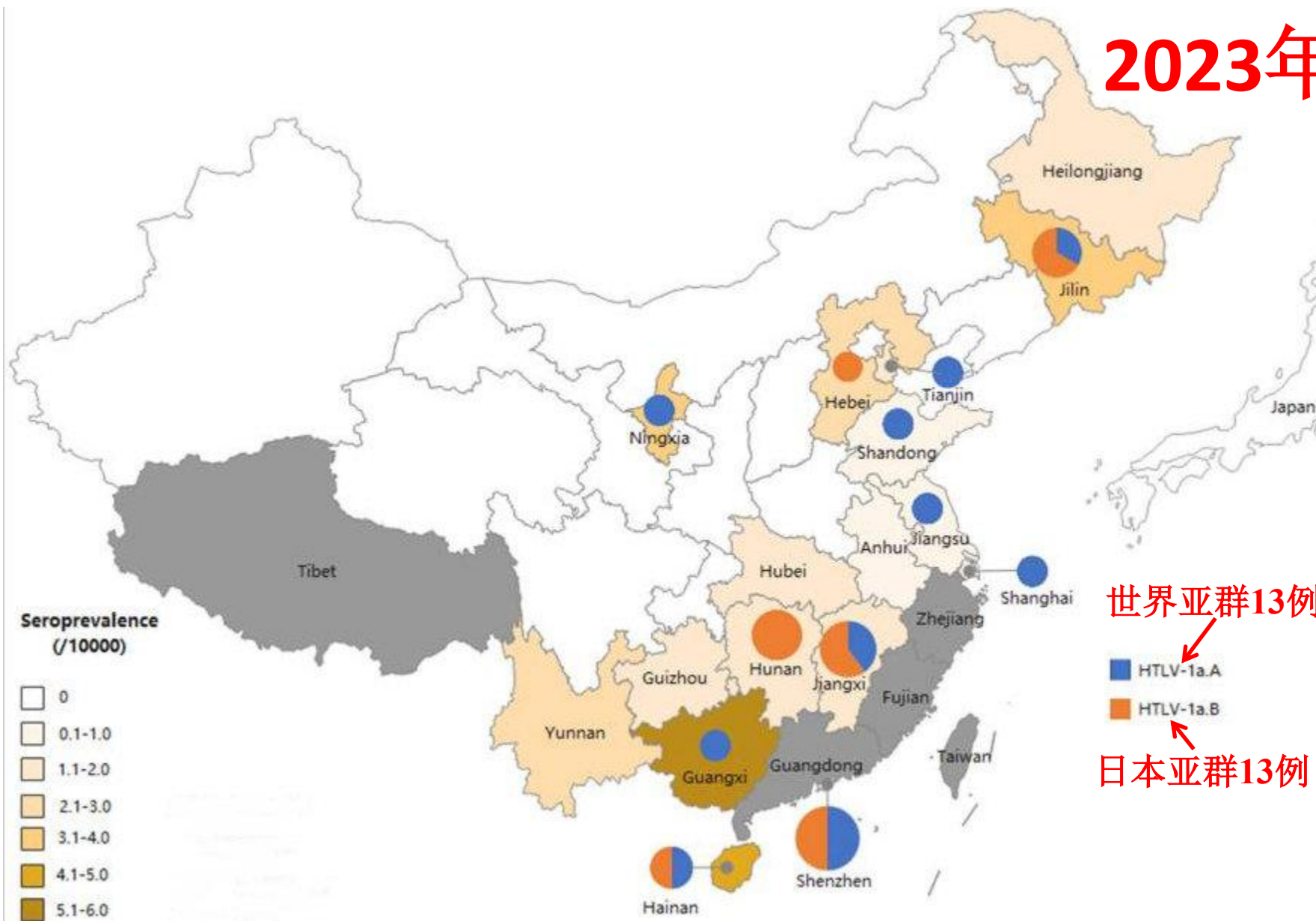




HTLV-1序列中L55P突变株比例较高，占33.3%。



2023年

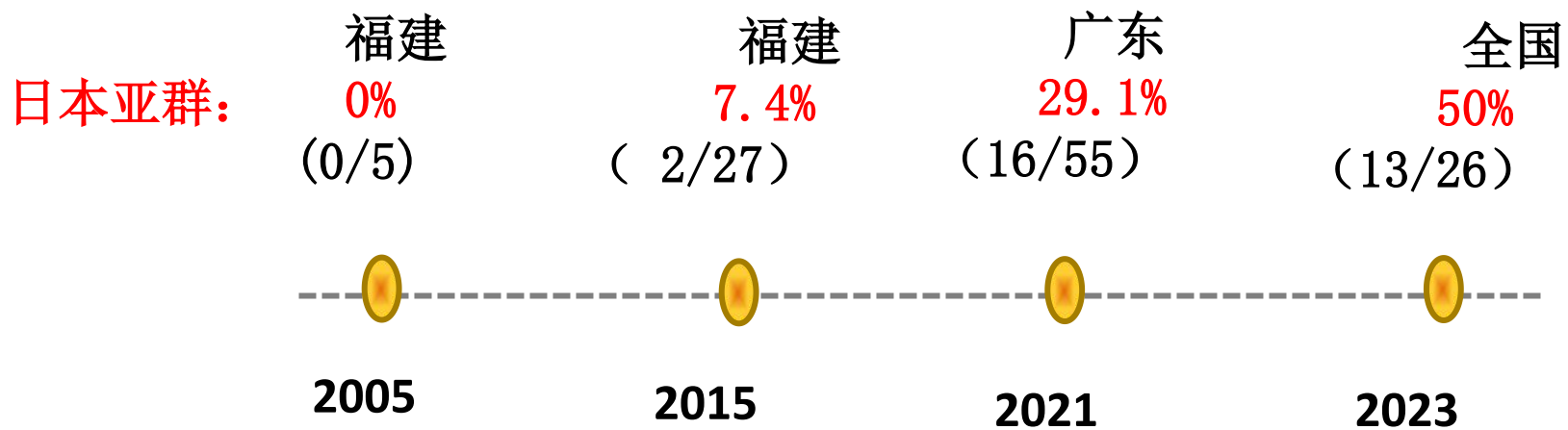


世界亚群13例

日本亚群13例

Genetic typing and intrafamilial transmission of human T-lymphotropic virus type 1 in non-endemic areas of China. Front Microbiol. 2023 Oct 18;14:1288990.





- ◆ 亚群比例的变化是否意味着近期的涌入还是检测范围的变动所致？
- ◆ 中国HTLV的来源？ 倭寇的入侵？



二、HTLV的检测

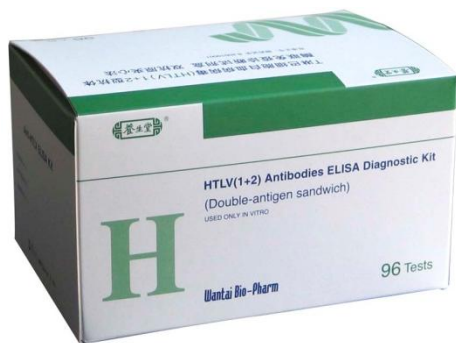
- 直接检测：病毒分离、鉴定
- 间接检测：抗原/抗体、核酸检测
 - 初筛检测：ELISA、CLA、PA、IFA等
 - 确认检测：WB、LIA、PCR、RIA、测序



HTLV初筛: ELISA

优点: 简单、经济、通量高、灵敏度高

缺点: 假阳性多 (尤其在低流行区)



HTLV-1/2型抗体酶联免疫法诊断试剂盒(双抗原夹心)。



加样工作站
Hamilton star



全自动酶标后处理系统
Micro Lab Fame



HTLV确证 1、免疫印迹法

① Western Blot (WB)

试剂采用新加坡
MP公司生产的MP
Diagnostics HTLV
Blot 2.4

目前唯一FDA获批

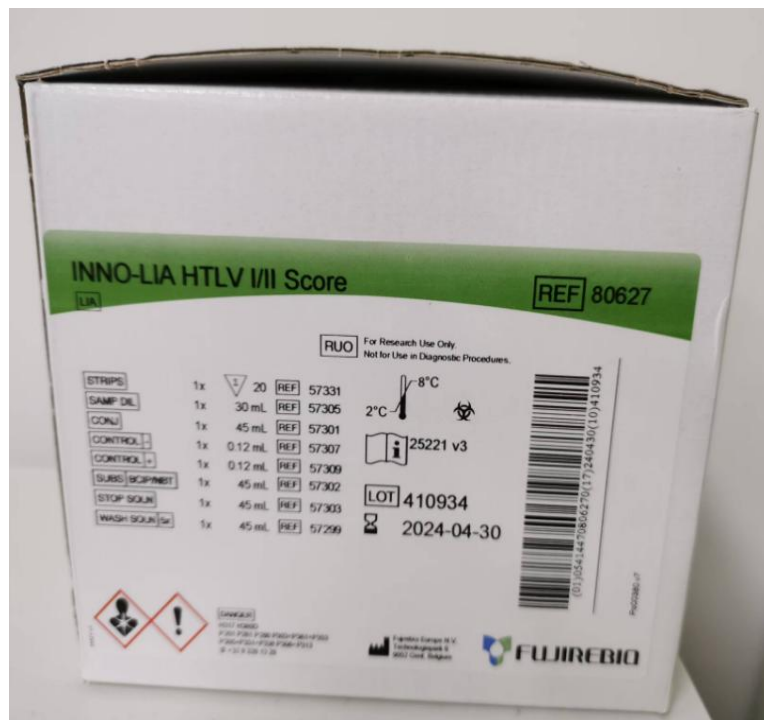


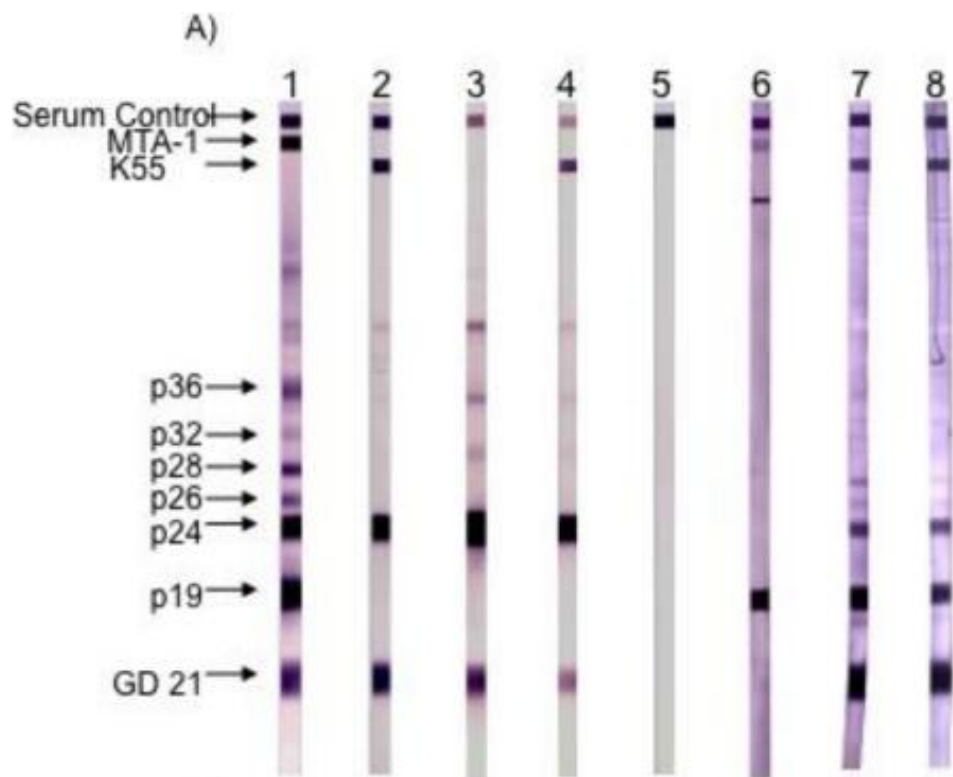
条膜上含有病毒赖以生存的宿主细胞成分，可出现非特异性反应（**本底高**），在某些情况下，产生大量的**不确定结果**。灵敏度稍差。



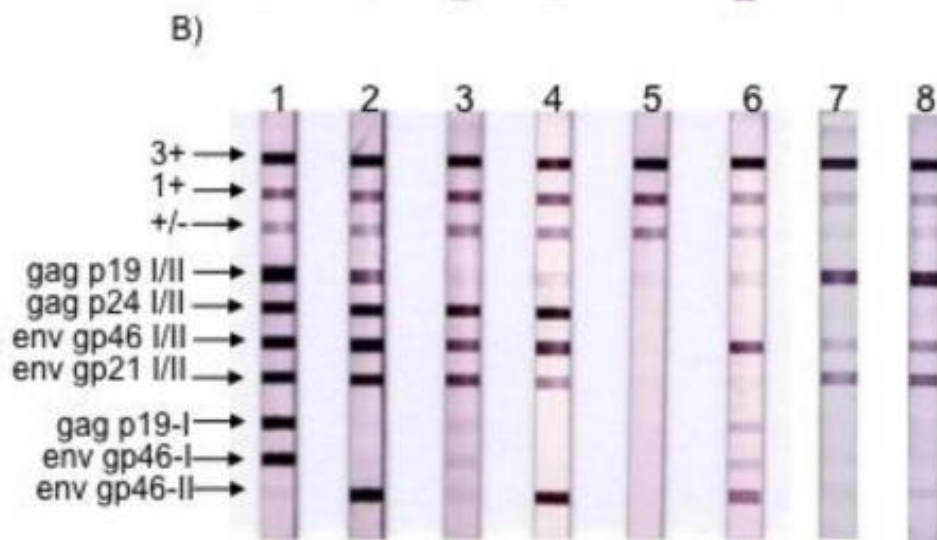
② 线性免疫检测方法(LIA)

- 方法的原理和WB类似
- 基因工程表达的重组抗原或合成肽
- 灵敏度与特异性较好,
- 本底清晰, 不确定结果相对减少30%~60%





WB



LIA



HTLV确证 2、Taqman MGB实时荧光PCR

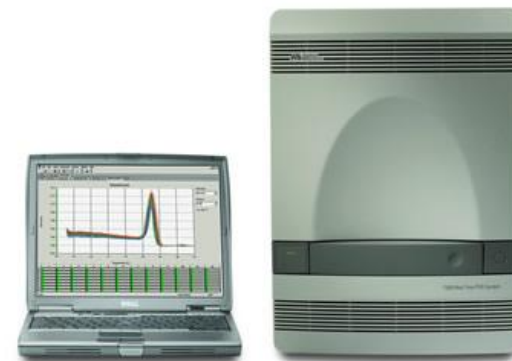
利用HTLV 基因序列的保守区设计引物

<i>primers and prob</i>	<i>Secquence</i>
<i>HTLV-I-F</i>	<i>5'-AGCCCCTTCACAGTCTCTACT-3'</i>
<i>HTLV-I-R</i>	<i>5'-GCAGGGTTTGGACTAGTCTACTG-3'</i>
<i>HTLV-I-P</i>	<i>5'-FAM-CCTGTCACAGAACTGC-MGB-3'</i>

- 出结果较快，灵敏度特异性都不错
- 可定量，利于预后评估
- 与WB结果有一定的互补性



TaqMan® Universal PCR Master Mix



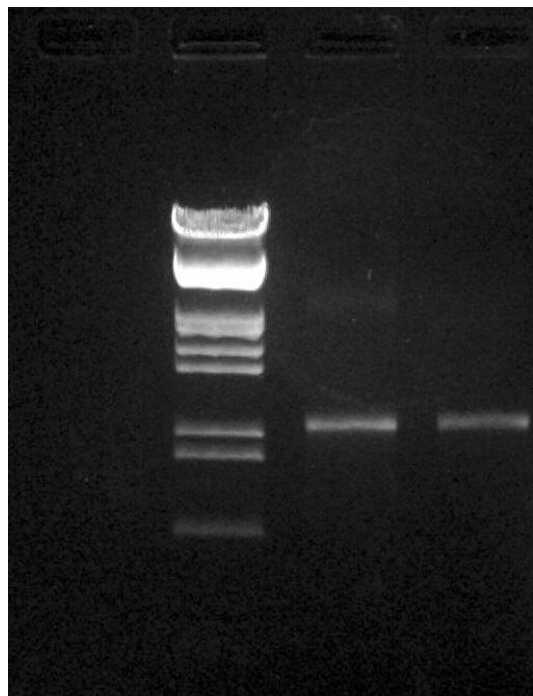
ABI 7500 Real-Time PCR systems

应用 Taqman MGB 定量 PCR 技术建立 HTLV I 前病毒的检测体系。病毒学报，2009,25（5）：339-343



HTLV确证 3、巢式PCR及测序

设计引物（针对 gp46 基因nt5222-6151），扩增片段回收



阴性对照

M

阳性对照

标本

Table 1 Primers used for PCR

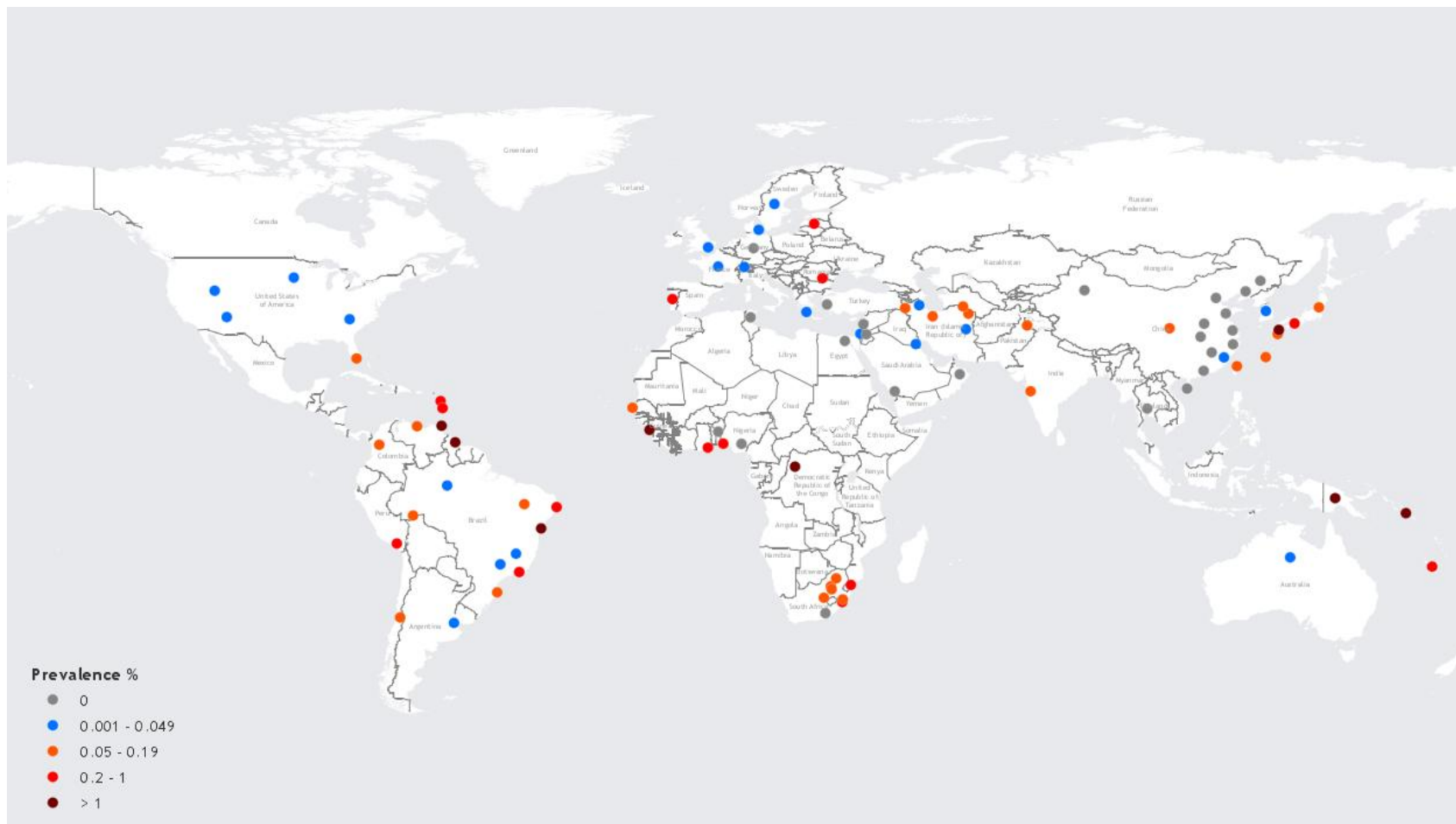
Primer	Sequence(5'—3')	Position in genome
F1	AGCCGCCAGTGGAAAGGACCA	5031—5051
R1	CCTCGTCTGTTCTGGGCAGCATAC	6344—6321
F2	ATGGGTAAGTTTCTCGCCAC	5203—5222
R2	GGAGACAAGCCAGGCCGC	6168—6151

通过测序，了解基因分型，
分析病毒起源等。



三、HTLV流行现状

HTLV的流行态势--基于献血人群



WHO估计全球有**500-1000**万人感染HTLV，但是数字很可能被低估：
1.很多地方未开展筛查；2.数据多基于献血者筛查



洲属	国家/地区	年份	阳性率/10万	备注
非洲	西非（贝宁、加纳、几内亚，塞内加尔等）	2006-2015	2200-3600	
	中非（加蓬、喀麦隆，刚果、赤道几内亚）	2011-2018	300-8700	尤其是加蓬8700
	南非	2019	120-200	
亚洲	日本	1984-1990	3000-17100	西南部（九州-冲绳地区）
	日本	2011	1000	男660，女1020
	日本	2018	110	男94，女160
	伊朗	2014-2018	180-2600	尤其是东北部的戈勒斯坦省和拉扎维·呼罗珊省
	巴基斯坦	2015	190	
	印度	2006	140	
南美	巴西	2014-2020	100-10000	北部和东北部地区的患病率很高，日裔社区、印第安土著、非洲裔集中区
	秘鲁	2009	914	
	哥伦比亚	2014-2018	176	
	智利	2011-2013	102	
加勒比地区	特立尼达和多巴哥	1991	1500	
	圭亚那	1991	1300	
	马提尼克	1999	400	
	瓜德罗普、	1999	330	
欧洲	拉脱维亚、葡萄牙、罗马尼亚	1991-1998	200-640	绝大多数国家都较低，阳性者多与西非移民有关
澳洲	澳大利亚	2021	30300	中部土著社区，<15岁3.5%，>15岁36.8%
	澳大利亚	2017	0.3	献血者。重新评估血筛的必要性
北美	美国/加拿大	2000-2009	1-20	加拿大BC省的印第安土著阳性率 2800

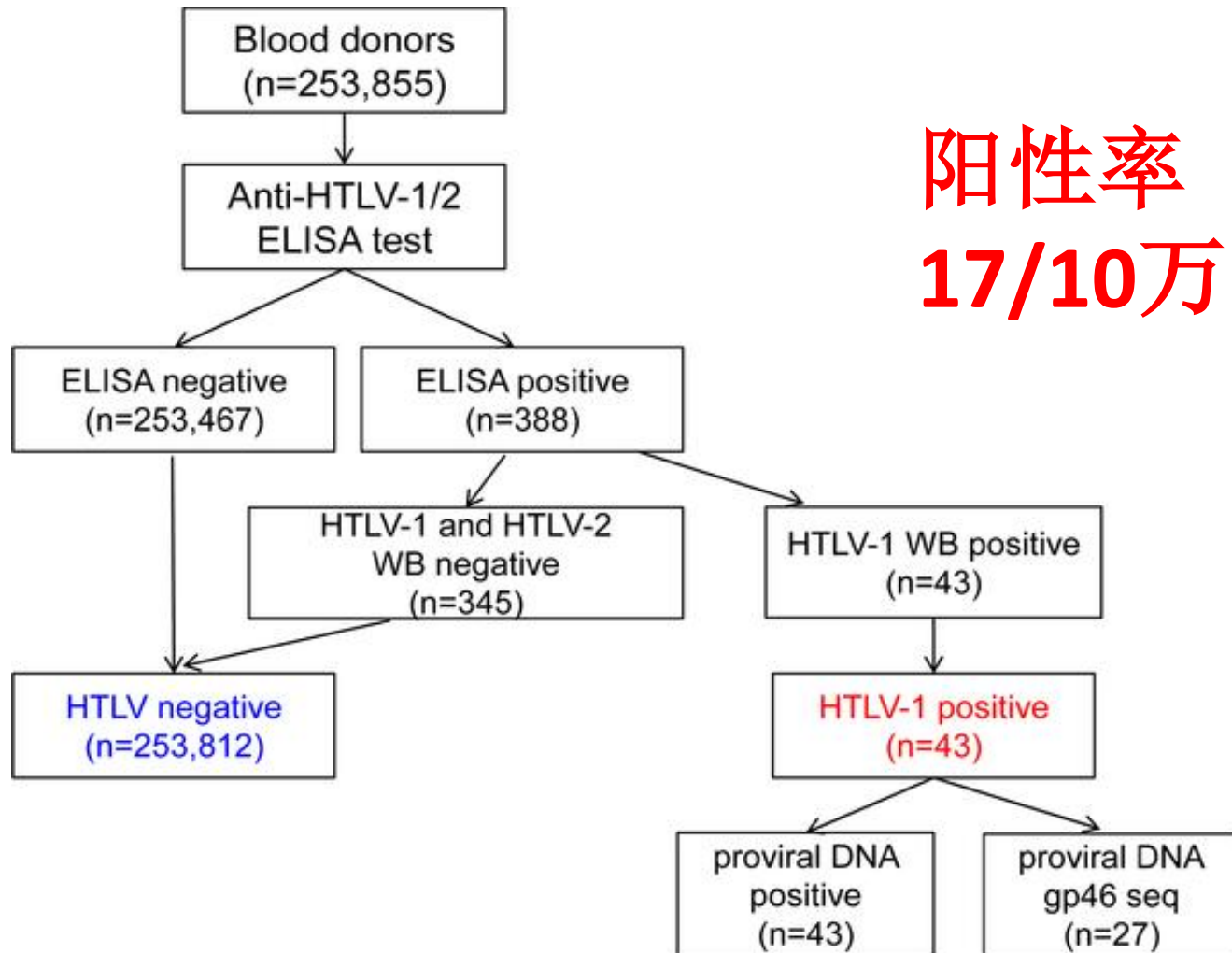


我国HTLV筛查检测历史

- 1989年福建省血液病研究所吕联煌等发现沿海地区发现HTLV-I小流行，未引起重视；
- 2000年前后，黄如欣、张国忠等人分别在厦门（0.2%，1/500）、莆田（0.3%，4/1650）献血者中发现存在较高抗HTLV-I阳性率；
- 2004年开始，厦门血站在全国率先在献血者中常规开展HTLV抗体筛查



2004年~2013年检测情况分析



Xie J, Ge S, Zhang Y, Lin Y, Ni H, et al. (2015) The Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Infection among Blood Donors in Southeast China, 2004-2013. PLoS Negl Trop Dis 9(4): e0003685.

健康报内参

健康报 编印

2012 年第 42 期(总第 2311 期)

2012 年 5 月 28 日

福建东南沿海存在 HTLV 小流行区

有关人士建议尽快将相关检测 纳入无偿献血常规检测项目

本刊讯 日前,厦门市中心血站站长陈长荣致函本报,反映厦门市中心血站自 2004 年 2 月开始,率先全国开展了血液抗 HTLV 常规检测,8 年来该站从近 24 万人次的献血者中检测出 HTLV 感染者 10 例。

2012年5月,由我站撰文的《建议尽快将HTLV检测纳入无偿献血常规检测项目》的文章在《健康报内参》发表



国家传染病重大专项——HTLV筛查（2013）

- 现有数据说明中国存在HTLV携带者，因此有必要扩大筛查范围。
- 参加单位：福建（厦门、龙岩、莆田、漳州、宁德）
浙江（杭州、温州、舟山、宁波、嘉兴、台州）
广东（广州、深圳）
河南、山东、辽宁、新疆、江西、上海
- 每家单位发放试剂1万份

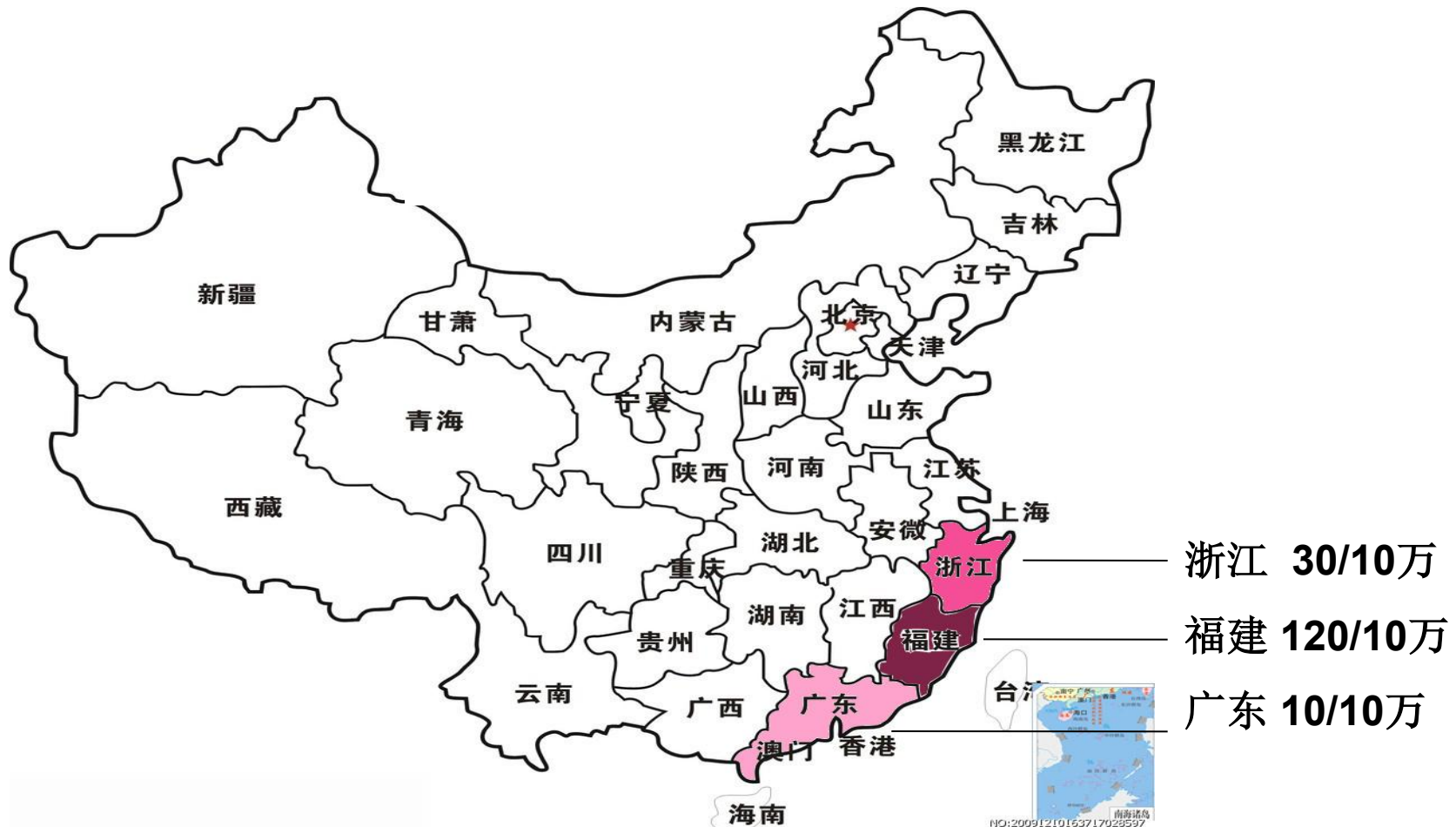


参与单位送检HTLV确认情况表（专项数据汇总）

送检单位		检测总数	送检数	确认阳性数	确认阳性率 (1/10,000)	平均阳性率 (1/10,000)
福建	漳州市中心血站	9,152	28	1	1.1	12
	龙岩市中心血站	8,938	17	1	1.1	
	莆田市中心血站	9,098	26	11	12.1	
	宁德市中心血站	11,338	60	35	30.9	
广东	广州市中心血站	9,000	8	1	1.1	1.1
	深圳市中心血站	9,000	14	1	1.1	
浙江	舟山市中心血站	5,901	4	3	5.1	2.6
	台州市中心血站	17,265	11	3	1.7	
合计		79692	168	56	70.3	

注：河南、辽宁、上海无确认阳性标本，江西、新疆、山东尚未送检确认标本

国家传染病重大专项显示的 HTLV分布情况



新华社内参（国内动态清样）

2014 年 1 月 3 日

（第 6 期）

新华通讯社

专家建议将病毒性白血病纳入无偿献血筛查

新华社讯 在我国福建、广东、浙江等部分沿海地区，近年来发现经检测合格的血液中，人类嗜 T 淋巴细胞病毒（Human T-cell Leukemia Virus，简称 HTLV）阳性率呈上升趋势。专家认为，有关部门应尽快采取措施，将该病毒纳入无偿献血的常规筛查，以阻断其经血液传播。

人类嗜 T 淋巴细胞病毒是 20 世纪 70 年代后期发现的第一个人类逆转录病毒，属逆转录病毒科的 RNA 肿瘤病毒亚科，有 I 型（HTLV-I）和 II 型（HTLV-II）之分，可分别引起 T 细胞白血病和



在推进血液安全方面的努力

2004年起厦门市中心血站十余年研究报告



向各级领导报告献血者检测阳性情况



2012年5月健康报内参刊发了相关文章



2014年1月新华社内参发表了相关文章



2014年1月全国血液安全管理工作会议



2015年国家卫计委下发通知全国扩大筛查



国家卫生和计划生育委员会办公厅

国卫办医函〔2015〕1103 号

国家卫生计生委办公厅关于血站做好 人类嗜 T 淋巴细胞病毒监测工作的通知

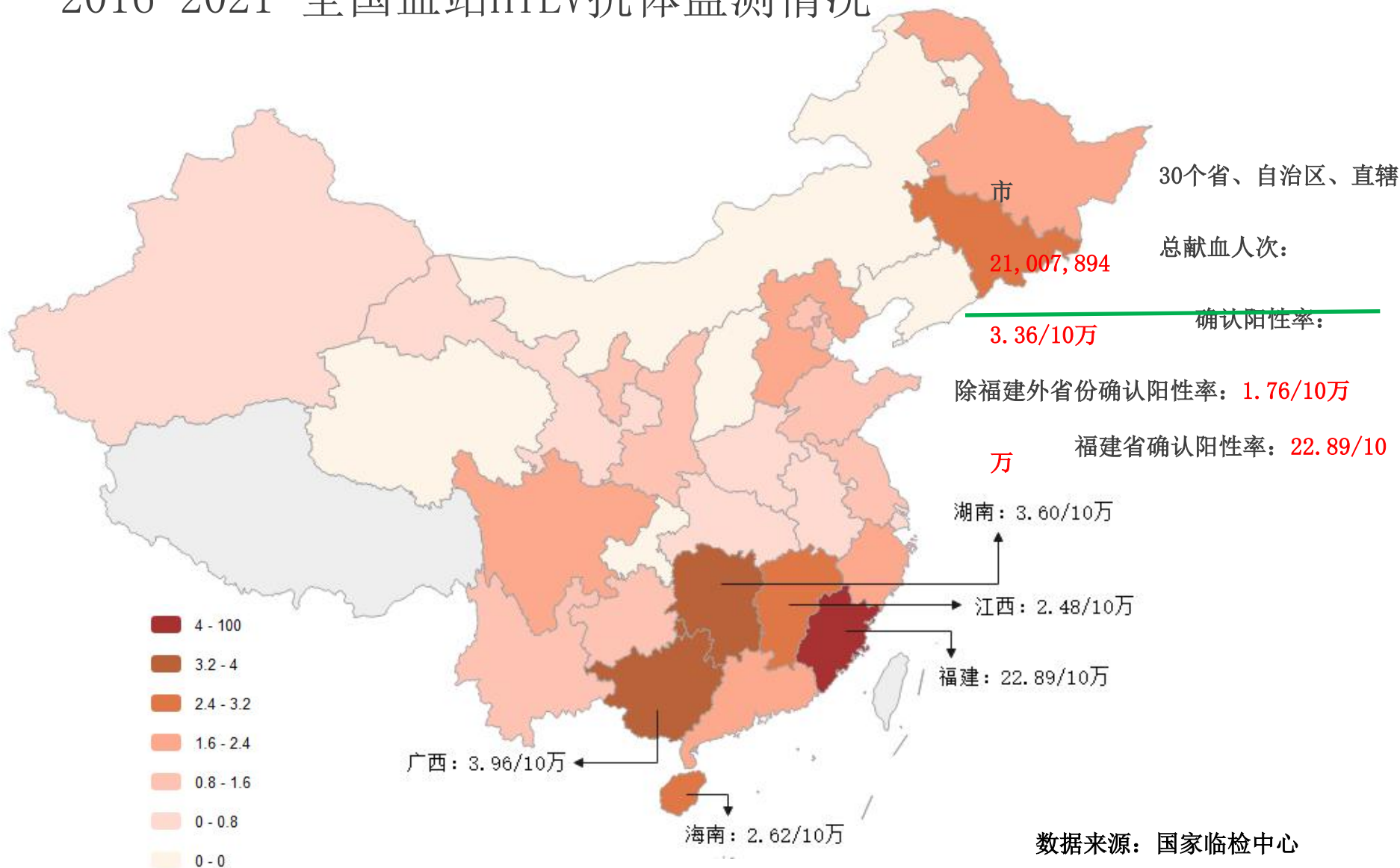
各省、自治区、直辖市卫生计生委，新疆生产建设兵团卫生局：

为指导血站做好人类嗜 T 淋巴细胞病毒（HTLV）监测工作，
现就有关事项通知如下：

鉴于福建及我国沿海地区HTLV的高流行率，决定2016年起在我国大范围推广HTLV筛查工作，其中福建、广东、浙江三省献血者全部筛查，其他省市部分筛查。

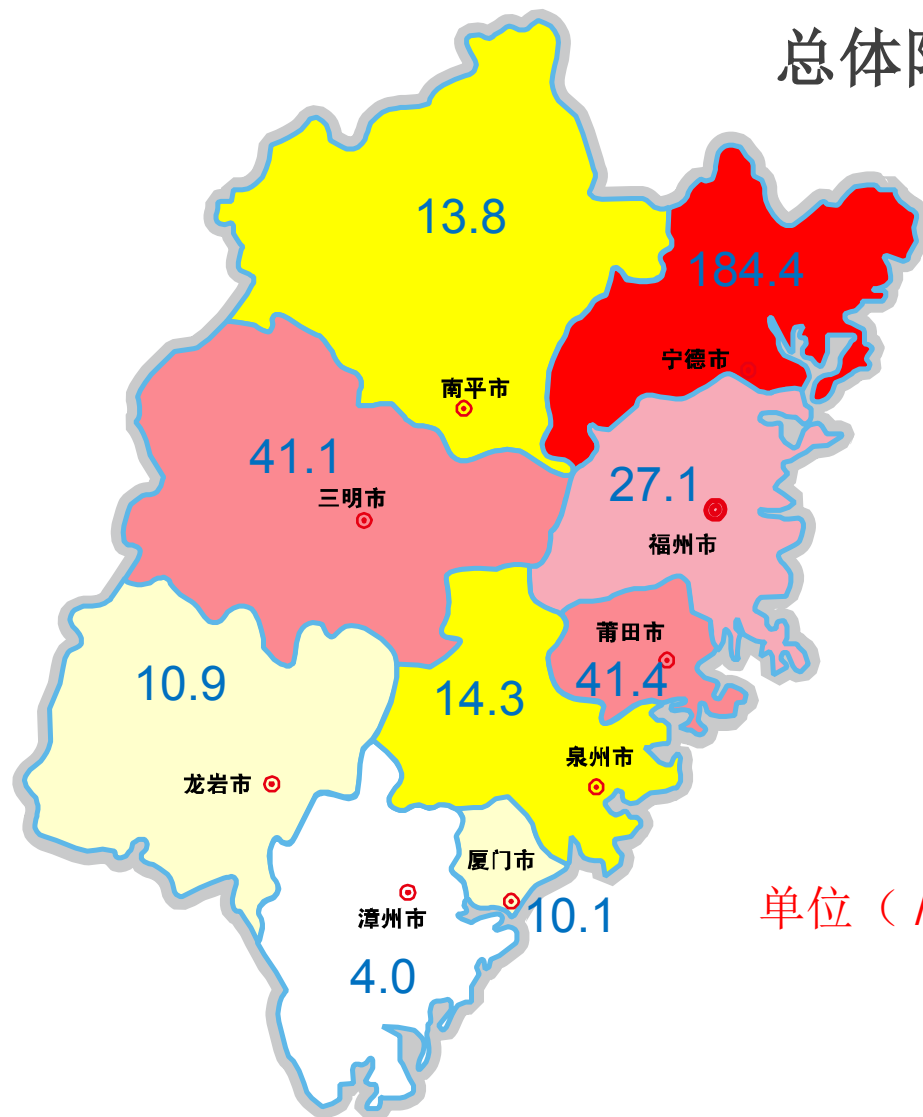


2016-2021 全国血站HTLV抗体监测情况



福建省2016-2018各地市阳性率

总体阳性率：25/10万



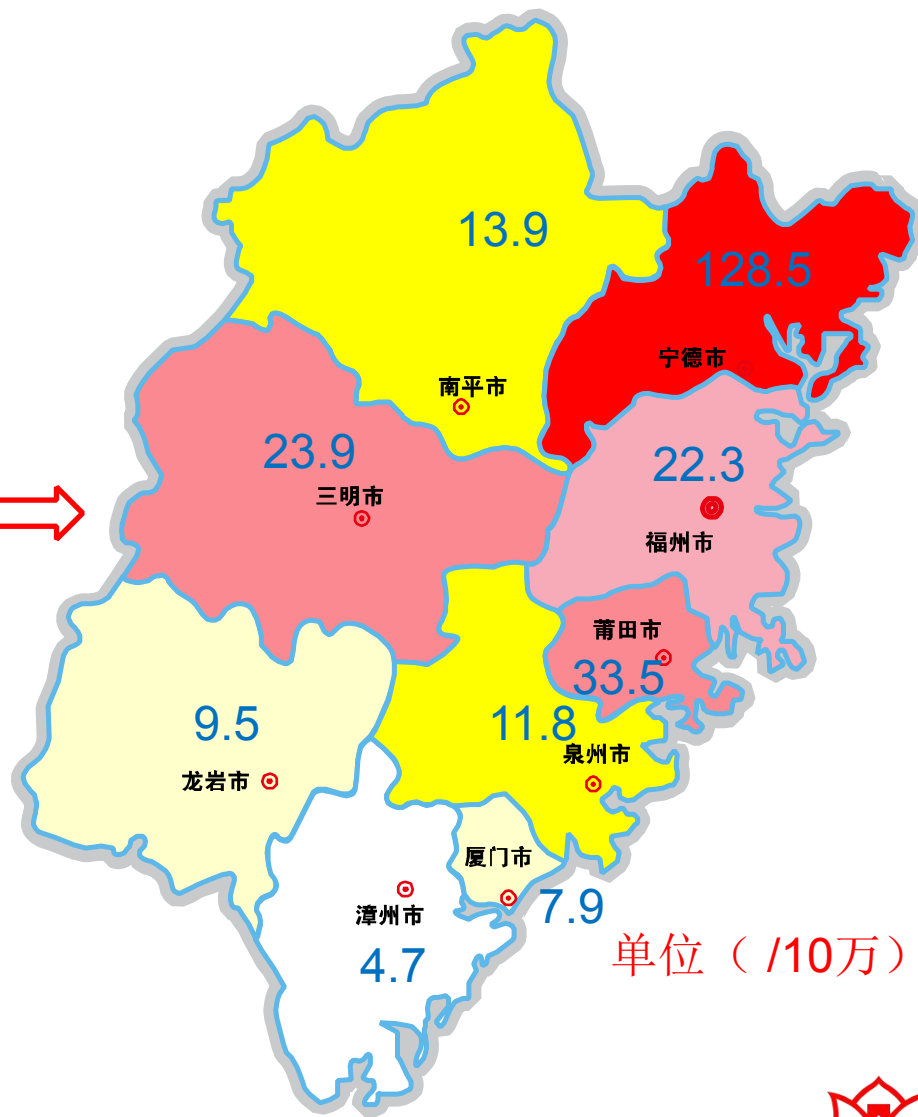
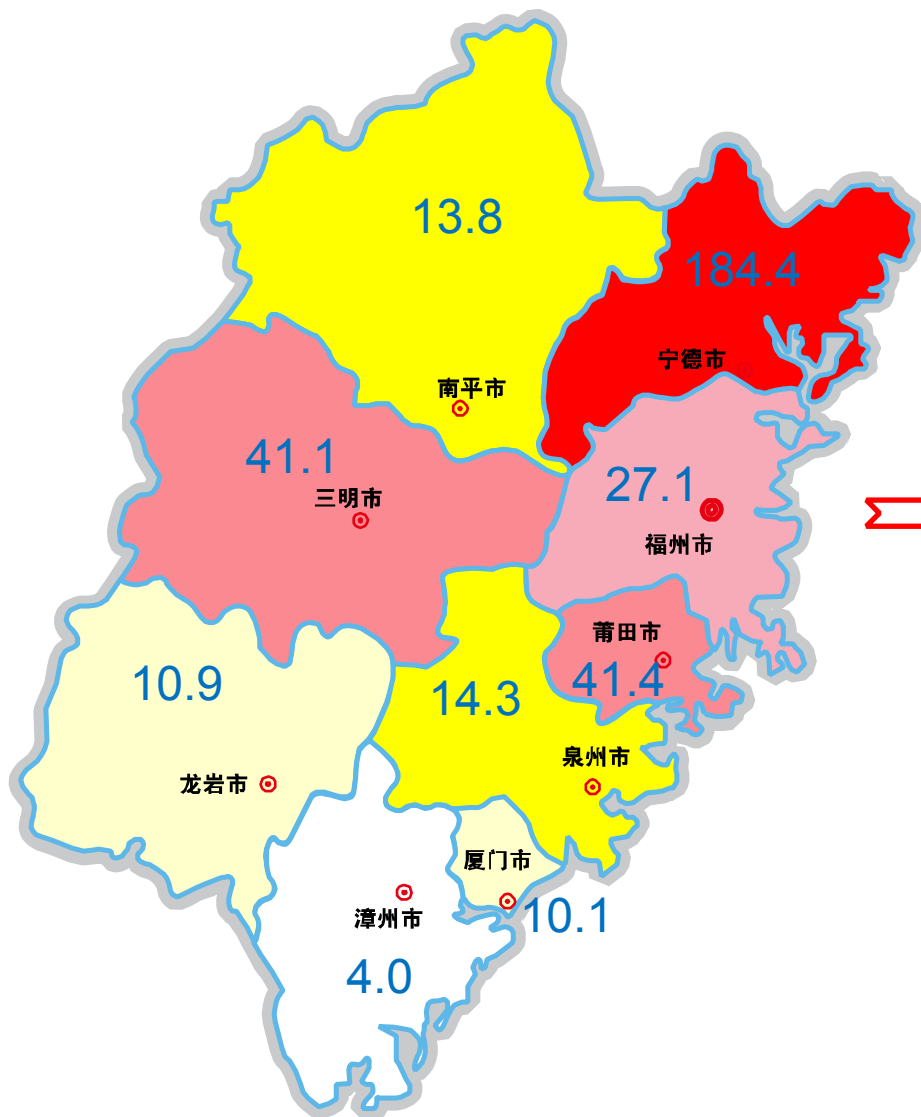
单位（/10万）



2016-2018



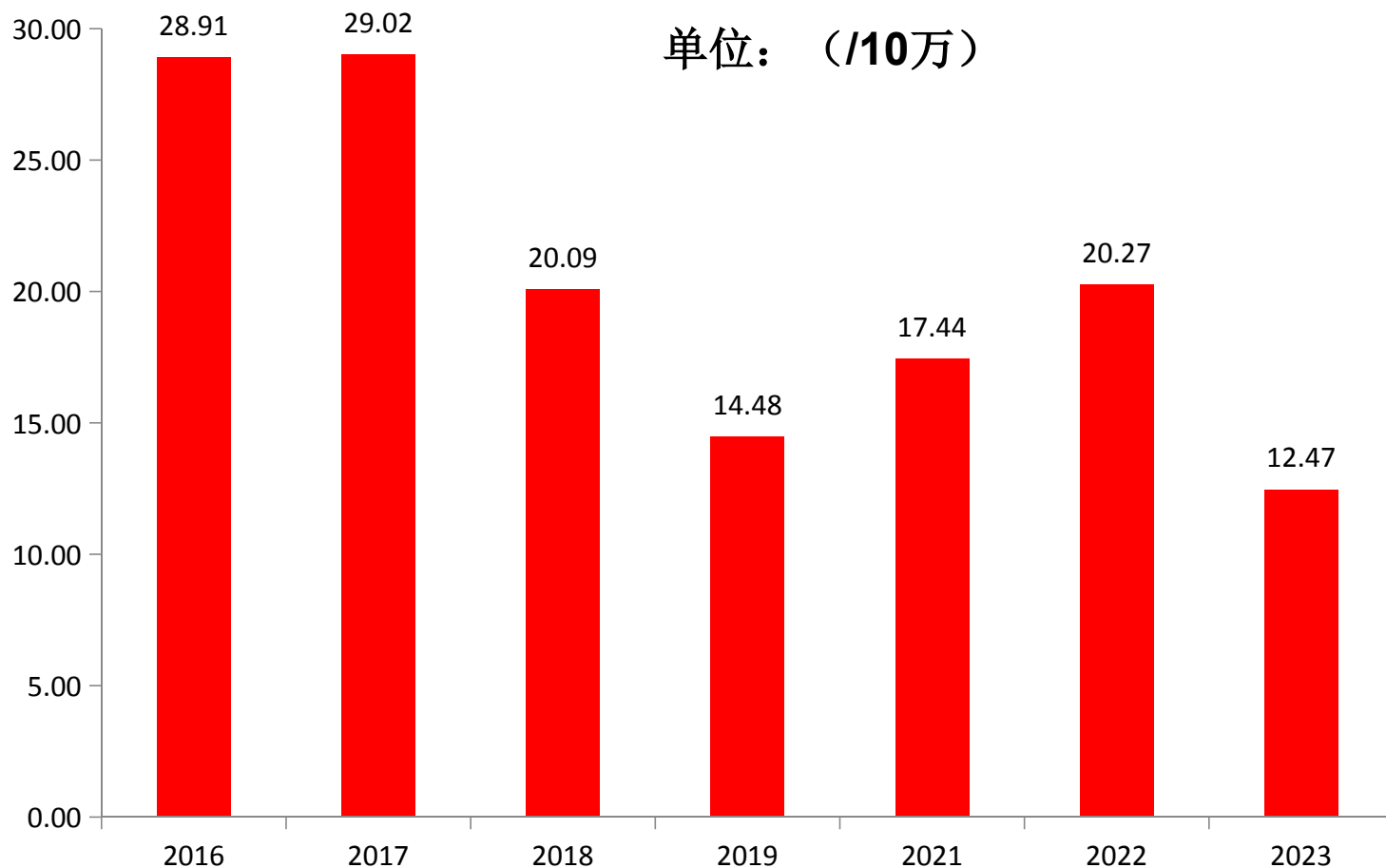
2016-2023



单位 (/10万)



福建省2016-2023年HTLV阳性趋势



小结

- HTLV是最早发现的一种逆转录病毒
- 可导致ATL（成人T细胞白血病）、TSP/HAM等严重疾病
- 主要传播途径：性（男传女）、母婴（母乳）及血液（共用针头、输血、移植），需要关注家庭聚集传播
- 主要流行区包括非洲中西部、南美、加勒比地区、亚洲的日本、伊朗等
- 我国总体流行率不高，但福建省尤其是宁德地区流行率较高



我国献血者HTLV筛查策略建议

- ✓ 福建、湖南、江西、广西、海南等流行率较高的地区应当继续进行全面筛查工作；
- ✓ HTLV在高流行地区常出现家族聚集现象，对于阳性献血者最好能联系其亲属进行检测，尤其是性伴侣和子女的筛查。

阻断HTLV的其他传播途径

- ✓ 建议在流行率较高的地区开展孕妇HTLV抗体的常规筛查，并提供咨询和建议服务，避免“代代相传”的家庭聚集性传播；
- ✓ 高流行区异体细胞治疗中细胞供者、实体器官移植的供者进行HTLV抗体筛查，以全面阻断病毒的传播链。





不足之处，敬请指正！

Thanks !