

·论著·

HCMV HSV 和 HPV-B19 感染
对胎儿畸形的影响

夏黎¹, 吉黎晓²

(南京市妇幼保健院 1. 儿科; 2. 遗传室, 江苏 * 南京 210004)

[摘要] 目的 研究人巨细胞病毒(HCMV), 单纯疱疹病毒 型(HSV)及人微小病毒 B19(HPV-B19)感染与胎儿畸形的关系。方法 应用聚合酶链反应技术检测了畸形组 16 例和对照组 25 例围生期死亡病例的脑、肝、肺、肾、脾组织和妊娠胎盘组织中的 HCMV, HSV 及 HPV-B19 DNA。结果 畸形组 HCMV, HSV , HPV-B19 阳性率分别为 :50.0 %(8/16) ,37.5 %(6/16)和31.3 %(5/16) ,而对照组阳性率分别为8.0 %(2/25) ,8.0 %(2/25) ,12.0 %(3/25) ,两组之间 CMV, HSV 感染有显著性差异($P < 0.05$)。 HCMV 易感器官为脑、肝、肺, 畸形组中脑组织阳性率43.8 %(7/16) 与肾组织6.3 %(1/16) 有显著性差异, HSV 易感器官主要为肝脏, HPV-B19 主要为脾脏受累。结论 HCMV, HSV 胎儿与畸形有密切关系, HPV-B19 感染例数较少与畸形无明显关系。

[关键词] 人巨细胞病毒;单纯疱疹病毒;人微小病毒;聚合酶链反应;胎儿畸形

[中图分类号] R373;R714.53 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2001)03-0224-03

Effect of Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus
and Parvovirus B19 on Fetal Malformation

XIA Li, JI Li-Xiao

Department of Pediatrics, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210004, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) and human parvovirus B19 (HPV-B19) and fetal malformation. **Methods** There were 16 infants with congenital malformation in the malformation group and 25 normal infants in the control group. CMV, HSV and HPV-B19 infections were diagnosed using the polymerase chain reaction technique (PCR) in the main organs and placentas of the 2 groups. **Results** The infection rate with CMV and HSV in the malformation group was 50.0 % and 37.5 % respectively, compared with the 8.0 % and 8.0 % respectively in the control group. ($P < 0.05$). The HPV-B19 infection rate didn't differ in the 2 groups. The brain, liver and lungs were the organs most commonly involved in CMV infection, whereas in HSV infection the liver was most commonly involved, with HPV-B19 most commonly affecting the spleen. **Conclusions** CMV and HSV infections are closely related to congenital malformation, but HPV-B19 infection is not related to malformation.

Key words: Human cytomegalovirus; Herpes simplex virus; Human parvovirus B19; Polymerase chain reaction; Malformation

人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV), 单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus HSV) 是广泛感染人类的病原。近几年来有关人微小病毒

B19(HPV-B19)感染的报道也逐渐增多。本研究用 PCR 方法检测 41 例围生期死亡儿各主要脏器及孕母胎盘中 HCMV, HSV , HPV-B19 感染的情况 ,

[收稿日期] 2000-05-16; [修回日期] 2000-10-08
[作者简介] 夏黎(1972-),女,大学,主治医师。

探讨病毒感染与畸形的关系。现将结果报告如下:

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 1998 年 1 月至 1999 年 12 月在我院尸检的病例,畸形组 16 例,其中男 10 例,女 6 例,胎龄 < 28 周 3 例,28 ~ 37 周 8 例,37 ~ 40 周 5 例,畸形分布情况如下:无脑儿、21-三体综合征、脑积水、脑脊膜膨出、先天性喉头狭窄、卵巢滤泡囊肿、胸腺发育不良伴先天性肠旋转不良、先天性肠闭锁、先天性成骨不全、多发畸形、尿道闭锁、腹壁缺损、无睾症合并胸腹腔积液、先天性肾积水、先天性胆道闭锁、先天性室间隔缺损各 1 例。对照组 25 例,男 14 例,女 11 例。胎龄 < 28 周 6 例,28 ~ 37 周 11 例,37 ~ 40 周 7 例,40 ~ 42 周 1 例。均为非畸形患儿,死亡原因:宫内缺氧死胎 5 例,羊水吸入窒息 4 例,颅内出血 3 例,自愿中止妊娠 7 例,早产儿 5 例,重度缺氧缺血性脑病 1 例。

1.2 标本收集

取每例尸检患儿的脑、肝、脾、肺、肾组织及母胎盘组织,放入 - 20℃ 冰箱,待冻结后取出剪碎研磨后,加入 DNA 提取液 50 ml,加热至 100℃ 10 min,再放入 4℃ 冰箱内冷藏至 24 h 后待用。

1.3 PCR 方法

取 PCR 反应管,加入处理后样品,同时设阴性对照和阳性定量梯度对照,放入 PCR 仪中,按该试剂盒建议的 PCR 程序进行循环后,电脑通过分析直接给出结果。(试剂盒由中山大学达安基因诊断中心提供,使用 PCR 仪为美国 Perkin Elmer 公司提供的全自动荧光定量 PCR 仪 PE5700)。

1.4 统计学处理

采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 畸形组与对照组 HCMV 阳性率比较

按 5 个脏器中有 1 个或 1 个以上阳性者即为阳性病例^[1],本研究中所有病儿均检测脑、肝、肺、肾、脾及母胎盘。畸形组与对照组阳性率分别为 50.0 % (8/16)和 8.0 % (2/25),两组之间差异有显著性意义 ($\chi^2 = 9.33, P < 0.01$)。畸形组中脑组织 HCMV 检出率为 43.8 % (7/16),与肾组织 HCMV 检出率 6.3 % (1/16)比较有显著性差异, $P < 0.05$,而其它各组织之间比较,差异无显著性,畸形组中 8 例

HCMV 阳性者有 5 例母胎盘检出 HCMV,占 62.5 %,见表 1。

2.2 畸形组与对照组 HSV 型阳性率比较

畸形组与对照组 HSV 型阳性率分别为: 37.5 % (6/16), 8.0 % (2/25),两者比较有显著性差异, $\chi^2 = 4.68, P < 0.05$ 。各脏器间比较无显著性差异。畸形儿中 6 例 HSV 型阳性者有 3 例母胎盘阳性,占 50.0 %。HSV 型检出率见表 2。

表 1 各脏器 HCMV 检出情况表				
Table 1 Infection rates with CMV in different organs				
组织	对照组 (n = 25)		畸形组 (n = 16)	
	阳性数	阳性率 (%)	阳性数	阳性率 (%)
脑	1	4.0	7	43.8
肝	2	8.0	5	31.3
肺	0	0	5	31.3
肾	1	4.0	1	6.3 ^a
脾	0	0	3	18.8
母胎盘	1	4.0	5	31.3

注:a 与脑组织比较 * " $P < 0.05$

表 2 各脏器 HSV 型检出情况表				
Table 2 Infection rates with HSV in different organs				
组织	对照组 (n = 25)		畸形组 (n = 16)	
	阳性数	阳性率 (%)	阳性数	阳性率 (%)
脑	0	0	3	18.8
肝	2	8.0	4	25.0
肺	1	4.0	3	18.8
肾	0	0	3	18.8
脾	2	8.0	1	6.3
母胎盘	2	8.0	3	18.8

2.3 畸形组与对照组 HPV-B19 阳性率比较

畸形组与对照组 HPV-B19 阳性率分别为: 31.3 % (5/16), 12.0 % (3/25),两者比较 $\chi^2 = 2.30, P > 0.05$,差异无显著性。各脏器间比较差异无显著性,但脾脏中检出率较高,HPV-B19 检出情况见表 3。

2.4 3 种病原体感染之间的关系

畸形组内 3 种病原体阳性率比较,差异无显著性 ($P > 0.05$),对照组亦然。见表 4。本研究中,同时有 HCMV 及 HPV-B19 感染的有 5 例,1 例为多发畸形,心脏呈球形,肝钝圆,降结肠以下扩张,左足无

拇指,尿道口、肛门无开口;1 例先天性成骨不全,颅骨发育不全呈膜状,四肢多发性骨折;1 例胰腺发育不良伴肠扭转;1 例先天性卵巢滤泡囊肿;1 例无脑儿伴肾上腺髓质出血。同时有 HCMV 及 HSV 感染有 5 例;1 例为先天性喉头狭窄,1 例胎龄 33 周缺氧死胎,2 例窒息死亡,1 例室间隔缺损。未见同时感染 HSV 型及 HPV - B19。

表 3 各脏器 HPV-B19 检出情况表
Table 3 Infection rates with parvovirus B19
in different organs

组织	对照组 (n = 25)		畸形组 (n = 16)	
	阳性数	阳性率 (%)	阳性数	阳性率 (%)
脑	1	4.0	2	12.5
肝	2	8.0	1	6.3
肺	0	0	2	12.5
肾	0	0	1	6.3
脾	3	12.0	4	25.0
母胎盘	1	4.0	3	18.8

表 4 3种病毒检出阳性率的对比
Table 4 Comparison of the infection rates between
the three viruses in the two groups

组织	对照组 (n = 25)		畸形组 (n = 16)	
	阳性数	阳性率 (%)	阳性数	阳性率 (%)
HCMV	2	8.0	8	50.0
HSV 型	2	8.0	6	37.5
B19	3	12.0	5	31.3

3 讨论

目前已知的能引起胎儿先天畸形的病毒如 HCMV,风疹病毒,HSV 等,其中 HCMV 感染的阳性率占首位,HCMV 可侵袭胎盘经血流侵害胎儿,直接阻止胎儿细胞分裂或引起胎盘的血管和毛细血管阻塞性病变,致使胎儿多器官受累而致流产,早产,死胎,畸形等^[2]。本文结果显示:50.0 %的畸形儿脏器组织中 HCMV-DNA 阳性,与对照组8.0 %比较,差异有显著性。而 HSV 型感染在畸形组及对对照组的阳性率分别为37.5 %,8.0 %,两组比较差异亦有显著性。这表明 HCMV 和 HSV 感染与畸形有密切关系。HCMV 引起的畸形主要为神经系统畸形和小头畸形,小眼畸形等。本文结果显示,脑是 HCMV 最易侵袭的器官,畸形组中脑组织 HCMV

检出率为43.8 %,在 8 例 HCMV 感染阳性的畸形儿中占87.5 %。提示 HCMV 具有易侵犯神经组织的特征,其后遗症也以神经系统最为严重,有作者认为:在引起智力低下的因素中 HCMV 仅次于 Down 's 综合症^[3]。本文中 HCMV 阳性率以脑组织为最高,肝、肺次之,肾组织最低。现已发现脑、肝、肺是最易感的器官,这一点与先天性巨细胞包涵体病(CID)患儿临床表现相一致。其主要临床表现为未成熟儿,低体重,小头畸形,呼吸窘迫,黄疸,肝脾肿大,小眼球等,后遗症主要为智力低下,听力丧失等。HCMV 包涵体在肝以外的组织也能见到。值得一提的是:两组共 10 例 HCMV-DNA 阳性的患儿中母亲胎盘阳性的占 60 %,这也表明了 HCMV 确定可经胎盘传给胎儿。

HSV 是先天性病毒感染的病原体之一,而且是 TORCH 感染中唯一能通过性传播的病原体。它广泛寄生于人体,青春期后人群中 90 %以上血清中 HSV 抗体阳性,小儿血清抗体阳性率低,故易感染,早产儿比足月儿危险性高 4 ~ 5 倍^[4]。赵萍等^[5]检测了 94 份母及新生儿血清,母亲 HSV IgM 阳性或 IgG 阳性者共 42 例中,畸形 11 例,畸形发生率占26.1 %,证明 HSV 感染确与畸形有关。本研究中 HSV 主要侵犯肝脏25.0 %,脑18.8 %和肾18.8 %。以肝组织检出率最高,但与其它各脏器比较,差异无显著性。41 例患儿中 8 例 HSV - DNA 阳性患儿同时有 5 例母胎盘阳性,占62.5 %,这表明 HSV 也可通过胎盘垂直传播。

HPV-B19 是动物病毒体积最小,结构简单的一种单链线状无包膜的小 DNA 病毒,已发现其可导致传染性红班,一过性再生障碍性贫血危象,原发性血小板减少性紫癜,脑炎及粒细胞减少症等。蔡定帮^[6]报道 HPV-B19 可能与先天性唇腭裂畸形有关。本研究中畸形组 HPV-B19-DNA 检出有 4 例,其中 3 例胎盘阳性,对照组检出 3 例,1 例胎盘阳性,提示 HPVB19 可经胎盘传给胎儿,但胎盘未检出 HPVB19 的母亲并不能肯定没有 HPV-B19 的感染,因为可能急性感染后尚未累及胎盘。本文 HPV-B19 在畸形组检出率为31.3 %和对照组检出率12.0 %。虽无明显差异,但可表明存在 HPV-B19 的先天性感染,提醒我们应重视产前 B19 的检测。

国内外有关 HCMV,HSV 型及 HPV-B19 混合感染报道甚少,本文存在两种病毒感染的患儿各 5 例,均畸形程度较重,未发现 3 种病毒混合感染的病例。

(下转第 235 页)

(ONOO⁻)而发挥作用^[7]。ONOO⁻是一强氧化剂,可损害肺泡上皮细胞、肺表面活性物质及各种酶,加重炎症反应^[8],而内源性 NO 的过量合成是 ONOO⁻在体内生成的主要来源^[9,10]。本研究表明,高氧暴露可显著上调肺上皮细胞和巨噬细胞 i-NOS 的表达,并随着时间的延长而增加同时伴随 NO 的大量合成,而这些细胞也是 O₂⁻,ONOO⁻的主要产生地,提示内源性 NO 在高氧肺损伤中可能也发挥了重要的病理作用。

本研究表明,≥90 % O₂ 暴露可显著上调早产大鼠肺 iNOS 和 eNOS 表达,促进 NO 合成,提示内源性 NO 参与介导了高氧肺损伤。特异性抑制 iNOS 而不改变结构型 NOS 对血管张力、细胞完整性及信息传导等的生理控制,对减轻 NO 介导的有关疾病必有潜在的临床应用价值。

[参 考 文 献]

[1] Potter CF, Kup NT, Farver CF, et al. Effects of hyperoxia on nitric oxide synthase expression, nitric oxide activity, and lung injury in rat pups [J]. *Pediatr Res*, 1999, 45(1): 8 - 13.

[2] Radomski A, Sawicki G, Olson DM, et al. The role of nitric oxide and metalloproteinases in the pathogenesis of hyperoxia-induced lung injury in newborn rats [J]. *Br J Pharmacol*, 1998,

125(7): 1455 - 1465.

[3] Garat C, Jayr C, Eddahihi S, et al. Effects of inhaled nitric oxide or inhibition of endogenous nitric oxide formation on hyperoxic lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care*, 1997, 155(60): 1957 - 1964.

[4] Tanswell AK, Wong L, Possmayer F, et al. The preterm rat: a model of acute and chronic neonatal lung disease [J]. *Pediatric Res*, 1989, 25(5): 525 - 529.

[5] Saleh D, Barnes PJ, Gaid A. Increased production of the potent oxidant peroxyniteite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Res Crit Care Med*, 1997, 155(5): 1763 - 1769.

[6] Whittle BR. Nitric oxide in physiology and pathology [J]. *Histochemical J*, 1995, 27(10): 727 - 737.

[7] Bechman TS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271(5): C1424 - C1437.

[8] 谷振勇,丛斌. 过氧亚硝基阴离子与肺损伤 [J]. *国外医学呼吸系统分册*, 1997, 17(4): 203 - 206.

[9] Haddad IY, Pataki G, Hu P, et al. Quantitation of nitrotyrosine levels in lung sections of patients and animals with acute lung injury [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(6): 2407 - 2413.

[10] Banks BA, Ishiropoulos H, McClelland M, et al. Plasma 3-nitrotyrosine is elevated in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia [J]. *Pediatrics*, 1998, 10(5): 870 - 874.

(本文编辑:曹励之)

(上接第 226 页)

[参 考 文 献]

[1] 卢彦平,翁霞云,谷志远,等. 人巨细胞病毒感染与先天性畸形关系的探讨 [J]. *中华妇产科杂志*, 1998, 33(3): 133 - 135.

[2] Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, et al. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification [J]. *J Infect Dis*, 1998, 158(6):

1177 - 1184.

[3] Griffiths PD. Current management of cytomegalovirus disease [J]. *J Med Virol*, 1993, 41(Suppl): 106 - 111.

[4] 杨锦华,刘铁夫,余秀蔡,等. 先天畸形与 TORCH 感染关系的研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 1995, 30(7): 486 - 488.

[5] 赵萍,黄绍敏,王琳. 新生儿单纯疱疹病毒感染 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 1998, 6(3).

[6] 蔡定帮,郭亮,梁恩来,等. 细小病毒 B19 与先天性唇腭裂畸形的相关性 [J]. *中华儿科杂志*, 1999, 37(8): 503.

(本文编辑:曹励之)