

· 临床研究报道 ·

# 先天性巨细胞病毒感染的临床研究

邓先捷, 李易娟, 曾瑜, 汤洁如, 余慕雪

(中山医科大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510080)

[摘要] 目的 探讨先天性巨细胞病毒感染对胎儿、新生儿、婴儿的影响。方法 分析了98例母孕期感染巨细胞病毒所产下的新生儿,其中48例为先天性巨细胞病毒感染儿(感染组),50例为非感染儿(对照组),对比研究两组围产期的合并症和临床疾病情况。结果 感染组先兆流产的发生率是16.7%(8/48),对照组先兆流产的发生率是4%(2/50),差异有显著性意义( $\chi^2=4.29, P<0.05$ )。感染组有新生儿黄疸18例,对照组有15例,两组差异无显著性意义。感染组发生CMV肝炎3例、血小板减少1例、小头畸形1例、脑瘫1例、癫痫1例。且有3例新生儿黄疸发生CMV肝炎,2例CMV肝炎出现肝硬化。结论 先天性巨细胞病毒感染可引起胎儿先兆流产。黄疸不是新生儿先天性巨细胞病毒感染的特征性症状,但表现黄疸的先天性巨细胞病毒感染新生儿可能会发生CMV肝炎,且预后不良。在先天性巨细胞病毒感染中,中枢神经系统容易累及。

[关键词] 巨细胞病毒,先天性感染

[中图分类号] R373 [文献标识码] B [文章编号] 1008-8830(2002)01-0039-02

先天性巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是最常见的宫内感染之一。它可以损害胎、婴儿多个脏器和系统,导致胎、婴儿多种疾病甚至死亡。我们追踪研究了98例由孕期感染巨细胞病毒的母亲所产下的新生儿,其中48例是先天性巨细胞病毒感染儿,50例是非感染儿。通过对比研究,探讨先天性巨细胞病毒感染对胎儿、新生儿、婴儿的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

1999年4月至2000年1月在本院产科出生的新生儿98例,其母亲在本院产科产检,孕20周、孕22周查血CMV-IgM均阳性。新生儿生后即转送新生儿科,生后3d内检查血CMV-IgM、外周血白细胞CMV抗原及唾液PCR-CMV-DNA。根据巨细胞病毒感染诊断方案<sup>[1]</sup>3项中有1项以上阳性即诊断先天性巨细胞病毒感染,作为感染组,共48例(CMV抗原及唾液PCR-CMV-DNA均阳性有12例,仅血CMV抗原阳性有24例,仅唾液PCR-CMV-DNA阳性有12例);3项均阴性者为非感染者,作为对照组,共50例。

### 1.2 研究方法

病原学诊断:用ELISA法检测母儿血CMV-IgM;用PCR法检测新生儿唾液CMV-DNA,试剂、

引物由中山医科大学达安基因诊断中心提供;采用抗CMV抗原的单克隆抗体,运用免疫组化链霉素-生物素标记法测定外周血白细胞核中CMV抗原(即刻早期抗原和早期抗原)。

临床观察:了解孕母的妊娠史及妊娠结局。测量新生儿体重、身长和头围,并检查心、肺、肝、脾、血液、皮肤等有无异常情况。检查血常规、血胆红素和转氨酶水平。观察追踪新生儿生长发育情况和疾病的转归。

### 1.3 统计方法

计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 $t$ 检验。

## 2 结果

感染组先兆流产的发生率是16.7%(8/48),对照组先兆流产的发生率是4.0%(2/50),差异有显著性( $\chi^2=4.29, P<0.05$ )。两组早产儿、胎儿宫内发育迟缓、胎儿宫内窘迫、胎膜早破、羊水量异常发生率比较均差异无显著性意义。

感染组与对照组的性别、分娩方式、Apgar评分、出生时体重及头围小于该胎龄第10个百分位的发生率比较,差异均无显著性意义。

感染组患儿出现的并发症为新生儿黄疸18例、CMV肝炎3例、血小板减少1例、小头畸形1例、脑瘫1例、癫痫1例。对照组新生儿黄疸15例。感染

组新生儿黄疸发生率 37.5%(18/48),对照组发生率是 30%(15/50),两者差异无显著性;两组新生儿黄疸出现的时间差异无显著性;经过蓝光照射等治疗后,感染组和对照组新生儿黄疸均减轻,血胆红素都降至正常范围,两组的蓝光治疗时间差异无显著性。但感染组有 3 例新生儿出现黄疸退而复现,迁延难退,伴有肝肿大和转氨酶升高,诊断为 CMV 肝炎。2 例 CMV 肝炎予更昔洛韦抗病毒和护肝、退黄治疗。更昔洛韦采用每日 10 mg/kg,分 2 次静脉滴注,连用 14 d 为一疗程。1 例生后 22 d 开始治疗,共治疗 2 个疗程,血 CMV 抗原转阴,转氨酶较治疗前明显下降,生后 4 个月时黄疸已消退,转氨酶正常;1 例生后 40 d 开始治疗,治疗 3 个疗程后血 CMV 抗原仍阳性,转氨酶虽有下降,但仍高于正常值 2 倍,6 个月随访时已出现肝硬化;另 1 例 CMV 肝炎患儿仅予一般的护肝、退黄治疗,6 个月随访时也已出现肝硬化。血小板减少 1 例,患儿生后 1 周血小板开始上升,2 周时血小板已恢复正常,小头畸形 1 例,为早产儿,后放弃治疗;脑瘫 1 例、癫痫 1 例,出生时都表现是无症状的先天性巨细胞病毒感染,在 3 个月后才出现临床症状,未予抗 CMV 病毒治疗。

### 3 讨论

胎儿先天性感染巨细胞病毒是由于妊娠期感染巨细胞病毒的孕妇在宫内将病毒垂直传播给胎儿。长期以来,宫内巨细胞病毒感染被认为是导致产科和新生儿并发症发生的重要原因之一。本研究发现,宫内感染巨细胞病毒的胎儿较非感染者易发生先兆流产。这机制可能是 CMV-DNA 整合在绒毛组织细胞的正常基因组上,影响了正常基因组通过转录和翻译指导下的蛋白质合成,使甾体类激素蛋白(尤其是 hCG)的合成和分泌发生改变,引起流产<sup>[2]</sup>。另外,CMV 可感染血细胞和平滑肌细胞,与动脉硬化关系密切<sup>[3]</sup>。胎儿感染 CMV 可以引起胎盘动脉硬化,导致流产。

新生儿先天性巨细胞病毒感染引起的症状包括黄疸、肝脾肿大、瘀斑、小头畸形等<sup>[4]</sup>。黄疸是先天性巨细胞病毒感染最常见的症状<sup>[5]</sup>,但临床上引起新生儿黄疸的原因很多,本研究中感染组新生儿黄疸的发生率与对照组相比差异无显著性,说明黄疸不是新生儿先天性巨细胞病毒感染特征性的症状。但感染组中有 3 例黄疸的新生儿最终发展成 CMV 肝炎,这与先天性巨细胞病毒感染后网状内皮系统最易受累,胆管上皮细胞被侵袭而致胆管阻塞

有关<sup>[6]</sup>。因此,对于黄疸的先天性巨细胞病毒感染新生儿,要密切注意血胆红素和肝功能变化情况,警惕 CMV 肝炎的发生。3 例 CMV 肝炎患儿,2 例出现肝硬化,表明先天性感染的 CMV 肝炎预后不良,与文献报告一致<sup>[7]</sup>。早期采用更昔洛韦抗病毒治疗及治疗后 CMV 抗原阴转者预后较好。先天性巨细胞病毒感染引起血小板减少,是因为 CMV 不但可以直接破坏造血干细胞,还可以破坏骨髓的基质细胞和造血微环境,抑制骨髓的造血功能<sup>[8]</sup>。本例患儿未经治疗,血小板渐恢复正常,说明 CMV 对骨髓细胞的破坏有自限性。先天性巨细胞病毒感染还容易累及中枢神经系统,表现为小头畸形、脑瘫和癫痫。小头畸形的发生被认为是与在大脑发育过程中感染了 CMV 的神经元移动异常和丢失有关<sup>[9]</sup>;在动物模型中已发现神经元细胞和内皮细胞对 CMV 有易感性,感染后神经元细胞减少和囊性变,引起脑萎缩<sup>[10]</sup>。

先天性巨细胞病毒感染对胎儿、新生儿、婴儿危害大,因此产前检测孕母的 CMV 感染情况很有必要。而且,应该对具有 CMV 感染高危因素的新生儿进行筛查,及早发现,予以防治,降低死亡率和病残率。

### 【参 考 文 献】

- [1] 方峰,董永绥.巨细胞病毒感染诊断方案[J].中华儿科杂志,1999,37(7):441.
- [2] 王志新,闻良珍,曾万江,等.孕早期绒毛 CMV 感染与 hCG、hPL、E3 水平变化关系的研究[J].现代妇产科进展,1996,5(1):18-20.
- [3] 杨中苏,王士雯.感染与动脉粥样硬化[J].国外医学老年医学分册,2000,21(1):23-25.
- [4] Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1992, 11(2):93-99.
- [5] 赵萍,林素惠,郭秀东,等.新生儿先天性巨细胞病毒感染 15 例报告[J].中国当代儿科杂志,2000,2(2):101-102.
- [6] Kosai K, Kage M, Kgiro M. Clinicopathological study of liver involvement in cytomegalovirus infection in infant autopsy cases[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1991, 6(6):603-608.
- [7] 方峰,董永绥,魏晴,等.婴儿不同类型巨细胞病毒感染对肝脏的影响[J].中国实用儿科杂志,1995,10(6):347-348.
- [8] 陈廷,李晶.病毒相关再生障碍性贫血的研究进展[J].国外医学微生物学分册,1998,21(4):7-8.
- [9] Tsutsui Y. Developmental disorders of the mouse brain induced by murine cytomegalovirus: animal models for congenital cytomegalovirus infection[J]. *Pathol Int*, 1995, 45(2):91-102.
- [10] Shinmura Y, Kosugi I, Aiba-Masago S, et al. Disordered migration and loss of virus-infected neuronal cells in developing mouse brains infected with murine cytomegalovirus[J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1997, 93(6):551-557.

(本文编辑 吉耕中)