

综述

先天性巨细胞病毒感染的母婴防治进展

徐雯芳 综述 袁天明 审校

(浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科, 浙江 杭州 310000)

[摘要] 人巨细胞病毒(HCMV)在世界范围内均有较高的感染率,先天性巨细胞病毒(CMV)感染者出生时85%~90%为无症状性感染,表现为听力损失、精神运动迟缓、学习障碍等;10%~15%为症状性感染,部分早产儿生后CMV感染,可造成败血症样综合征、血小板减少症、中性粒细胞减少症、肝损伤、肺损伤等。目前育龄妇女对CMV认识度极低,为孕妇提供CMV教育和卫生预防措施,可以预防怀孕妇女和新生儿先天性CMV感染。CMV疫苗及高价免疫球蛋白预防胎儿先天性CMV感染的研究尚无明确结果。近年来的研究证实尿液或唾液CMV-DNA检测的特异性和敏感性达98%以上,有助于先天性CMV感染的早期诊断。除了更昔洛韦的短期治疗,对有症状的先天性CMV感染患儿予口服缙更昔洛韦长期治疗更安全,而且似乎比短期治疗效果更好。未来还需加强对孕妇的宣传教育,加强对CMV感染的母婴管理,开展CMV疫苗的研究,以及进一步规范治疗方案等。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(10): 870-875]

[关键词] 巨细胞病毒;感染;预防;新生儿;婴儿

A review on the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection in mothers and infants

XU Wen-Fang, YUAN Tian-Ming. Department of Neonatology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China (Yuan T-M, Email: yuantianming@zju.edu.cn)

Abstract: Human cytomegalovirus (HCMV) has a high infection rate worldwide, and 85%-90% of congenital cytomegalovirus (CMV) infections are asymptomatic at birth, with the clinical manifestations of hearing loss, psychomotor retardation, and learning disabilities, while 10%-15% are symptomatic infections. Some preterm infants develop CMV infection after birth, which can cause sepsis-like syndrome, thrombocytopenia, neutropenia, liver injury, and lung injury. However at present, women of childbearing age have a lack of awareness of CMV. CMV education and hygiene precautions for pregnant women can prevent CMV infections in themselves and congenital CMV infections in their infants. No definite results have been obtained from the studies on the effect of CMV vaccine and high-titer immunoglobulin in preventing congenital CMV infection in fetuses. Recent studies have confirmed that the specificity and sensitivity of urinary or salivary CMV-DNA detection have reached more than 98%, which contributes to the early diagnosis of congenital CMV infection. In addition to short-term treatment with ganciclovir, long-term treatment with oral valganciclovir is safe for symptomatic congenital CMV infection and appears to have a better clinical effect than the short-term treatment. In the future, it is necessary to strengthen the health education for pregnant women, enhance the mother-to-child management of CMV infection, conduct the research on CMV vaccine, and further standardize treatment regimens.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(10): 870-875]

Key words: Cytomegalovirus; Infection; Prevention; Neonate; Infant

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)为双链DNA病毒,分属于疱疹病毒科乙组疱疹亚科,感染巨细胞病毒(CMV)后细胞出现肿胀,核增大,形成巨大细胞,核内和细胞质内均可形

成嗜酸性包涵体,人类是HCMV的特异性宿主,仅在人与人之间传播。在大多数免疫正常个体呈无症状感染,而在免疫抑制个体、胎儿和婴幼儿如果感染则可出现明显病症。先天性CMV感染

[收稿日期] 2018-05-08; [接受日期] 2018-08-28

[作者简介] 徐雯芳,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 袁天明,男,主任医师。

呈全世界普遍性,在美国和欧洲活产儿感染率为0.5%~1.0%,低收入人群的比率较高。发展中国家先天性CMV的感染率大约为0.6%~6.1%^[1]。先天性CMV感染新生儿出生时85%~90%为无症状性感染,但其中10%的人会发展为感音神经性听力丧失,10%~15%为有症状性感染,如听力损失,精神运动迟缓或神经肌肉运动障碍,学习障碍和脉络膜视网膜炎等^[2]。产后CMV感染是新生儿中最常见的病毒感染,产后CMV感染的足月儿通常是无症状的,然而,出生体重<1公斤或<32周的早产儿,通过母乳获得CMV的风险最高(5.7%~58.6%不等)。产后CMV感染,可造成败血症样综合征、急性肝炎、肝脾肿大、CMV小肠结肠炎、黄疸、胆汁淤积、瘀斑、淋巴结肿大、肺炎等严重的临床表现,还可造成一些常见的实验室检查异常,如血小板减少、中性粒细胞减少、肝酶升高和C反应蛋白升高(轻度)^[3-4]。近年来有很多有关先天性CMV感染的诊断、预防及治疗进展的综述发表,本文将增加孕妇对CMV感染的认识度、孕期CMV感染的管理及治疗管理等方面的内容,为提高孕妇的防范意识,减少母婴传播和改善有症状患儿的预后提供帮助。

1 孕妇对CMV感染的认识

孕妇对CMV的认识较其他(如弓形虫、风疹病毒等)可引起围产儿畸形的病原体来说知之甚少,Morioka等^[5]的一项研究表明日本怀孕女性中只有18%的人听说过CMV,8%的人知道其传播途径,而听说过风疹病毒的怀孕女性有76%。Wizman等^[6]调查了2012年4~12月期间,在加拿大圣杰斯丁大学中心医院分娩的妇女,85%未意识到CMV及与其相关的妊娠风险。Willame等^[7]对日内瓦大学医院分娩的妇女对CMV感染及其后果的认识程度的调查表明,只有39%(123/314)知道CMV和19.7%(62/314)知道预防措施;女性对其他的先天性疾病更敏感,例如弓形虫病(87%)、人类免疫缺陷病毒(99%)、梅毒(85.5%)、风疹(92.3%)、B组链球菌(63%)。这些调查显示,女性对CMV认识度极低,而且大多数育龄妇女不知道怀孕期间及产后感染CMV对婴儿造成危险性有多大。因此要加强育龄妇女及妇女儿童

保健工作人员对CMV的认识,政府要大力支持孕前咨询工作,提高对CMV感染的认识。

2 孕期预防

在美国,每年大约有4万名孕妇在怀孕期间感染CMV,在这些怀孕期间血清学转阳的孕妇中,大约有20%的婴儿发生神经损伤和/或听力缺陷^[8]。婴儿和幼儿比年龄较大的儿童和成人更容易在唾液和尿液中排出CMV,大多数孕妇是从家中不到3岁的儿童或在托儿所工作期间从照顾的儿童中获得CMV^[9-10]。有研究证明卫生教育如让孕妇知道CMV感染源的信息、怀孕期间母体感染CMV的风险,以及降低风险的方法(常洗手、使用手套和避免与孩子亲密接触等),可以预防怀孕妇女和先天性CMV感染,Adler^[8]的研究显示接受教育的37名怀孕妇女中(被告知CMV,并提供了详细的卫生预防措施的书面指导及演示视频),只有1人(3%)在怀孕期间感染CMV。法国的一项研究对5173名孕妇在怀孕12周时进行血清学检查,2990名孕妇CMV IgG阳性,其中11名孕妇为怀孕期间原发感染,2583名孕妇CMV IgG阴性,对血清学阴性妇女及其配偶提供口头和书面卫生预防措施,仅有5人在怀孕36周时血清学转阳,根据这些数据,在怀孕12周之前,孕妇每孕周CMV感染率为0.035%,而干预后(怀孕12~36周)孕妇每孕周CMV感染率仅为0.008%^[11]。在意大利,Revello等^[12]前瞻性地观察了331名CMV血清学阴性的孕妇,她们接受口头和书面的卫生预防措施,防止CMV从幼儿中获得,只有4名(1.2%)妇女在怀孕期间血清学转阳;而对照组的315名妇女,有24名(7.6%)妇女在怀孕期间血清学转阳。鉴于卫生教育干预的易用性和有效性,我国应尽早为孕妇提供CMV教育和卫生预防措施。

CMV疫苗的研制对于减少先天性CMV感染将是非常有效的。然而,CMV复杂的免疫回避机制、其基因组的相对复杂性、与细胞趋同有关的众多糖蛋白,以及由于缺乏确定的CMV免疫原,阻碍了CMV疫苗的发展^[13],尽管CMV疫苗的开发已经被美国医学研究所列为最高优先级,在第一阶段的临床试验中,已经开发并评估了多种不同的候选疫苗,而很少成功进行二期试验。然而,有两种疫苗

在试验中显示出了可喜的结果, gB/MF59 疫苗在健康的产后女性中显示了 50% 的疫苗功效; 在移植患者中, gB/MF59 和 DNA 疫苗 TransVax 都限制了病毒血症^[14]。这些试验的成功是令人鼓舞的, 相信不久将来会有巨细胞病毒疫苗投入市场使用。

此外, 还有研究表明 CMV 高价免疫球蛋白 (HIG) 预防或减少胎儿感染有一定作用。在一项对有原发性 CMV 感染的孕妇进行的研究中, 受试者按两种不同的剂量方案 (“治疗” 方案和 “预防” 方案) 静脉注射 CMV HIG: 在治疗组 ($n=31$) 中, 只有 1 名妇女生下了 CMV 疾病的婴儿 (定义为出生时出现症状的婴儿和 2 岁或以上的残疾儿童), 而未接受治疗的 14 名妇女中有 7 名生下了 CMV 疾病的婴儿; 在预防组 ($n=37$) 中, 6 名妇女的婴儿患有先天性 CMV 感染, 而 47 名未接受预防的妇女中有 19 名生下了 CMV 疾病的婴儿^[15]。然而, 最近一项随机试验表明患有原发性 CMV 感染的孕妇使用 CMV HIG 并没有显著减少胎儿感染^[16]。目前在美国正在进行一项大型多中心的 CMV HIG 随机试验, 这项试验的结果可以进一步明确 HIG 预防先天性 CMV 感染的作用^[17]。

3 孕期 CMV 感染的管理

先天性 CMV 感染是 CMV 经胎盘传播的结果, 母亲原发性或复发性 CMV 感染可将 CMV 传播给胎儿, 妊娠期初次感染宫内传播的概率高达 50%, 非原发性感染宫内传播的概率低于 2%, 其中 20%~25% 的感染胎儿会发生后遗症^[18], 因此要做好孕期 CMV 感染的管理, 先天性 CMV 感染产前诊断的第一步是通过血清学检测确定母体是原发性还是继发性感染, 目前, 不建议对所有孕妇进行常规血清学检测, 只有在发生流感样疾病或超声检查提示 CMV 感染时才对孕妇进行血清学检测^[19]。在先前血清学阴性的女性中出现 CMV 特异性 IgG 抗体或检测到与低亲合力 IgG (亲合力指数 <30%) 相关的特异性 IgM 抗体提示为怀孕期间原发性 CMV 感染, 而检测到亲合力指数 >60% 的 IgG 高度提示过去或复发性感染可能^[20]; 在怀孕前具有可检测到的特异性 IgG 抗体且无 IgM 抗体的妇女, IgG 抗体滴度显著升高 (伴或不伴有特异性 IgM 抗体和高亲合力 IgG) 可归类为复发性感染^[21]。

第二步是通过非侵入性 (超声检查) 和侵入性 (羊膜穿刺) 产前检查来识别胎儿感染, 从羊水中分离 CMV DNA 被认为是产前诊断胎儿 CMV 感染的金标准, 羊膜穿刺术应在孕产妇感染推定时间后至少 6 周及妊娠 20~21 周后进行^[22]。超声检查有辅助作用, 但无法诊断, 因为 CMV 感染与其他宫内感染胎儿超声有共同特点。此外, 目前有项研究显示在感染胎儿中只有 37.7% 能观察到异常超声影像学^[23], 胎儿 CMV 感染最常见的超声检查结果包括胎儿生长受限、脑积水、腹水、颅内钙化、羊水量异常、小头畸形、高回声肠等。

通过羊膜穿刺术能确定胎儿是否感染 CMV, 但不能判断该胎儿出生后是有症状感染还是无症状感染, 所以一旦确诊胎儿感染 CMV, 应每 2 周进行一次超声检查以寻找可能有助于预测结局的 CMV 感染迹象直到分娩^[24]。有报道称胎儿 MRI 也可以用于评估预后, 它可以检测到前额叶异常, 白质病变和多小脑回^[25], 但仍需进一步确定。一项关于羊水中 CMV 病毒载量作为预后因素的研究显示, 羊水样本中 CMV DNA 载量值在症状组明显高于无症状组^[26]; 近期也有研究表明羊水中高 CMV DNA 负荷, 胎儿血液中血小板计数 $\leq 114000/\text{mm}$ 和 DNA 负荷 $\geq 4.93\log_{10} \text{ IU/mL}$ 是出生时有症状感染的独立危险因素^[27]。

根据这些实验室检查及影像学检查将胎儿分成无症状胎儿、轻中度症状胎儿及严重症状胎儿。无症状胎儿被定义为胎儿实验室检查、超声检查及头部 MRI 均未发现异常, 预后被认为是良好的, 但伴有听力丧失的风险^[28]。轻度或中度症状的胎儿被定义为胎儿有孤立的生物学异常, 而超声检查没有大脑异常或孤立的超声检查异常, 如肠道高回声、轻度脑室扩大或单独钙化灶, 该组预后不确定, 随访将改善预后。严重症状胎儿有严重的超声检查异常如脑积水、小头畸形、实质性空洞、脑内出血等^[24]。

无症状的胎儿可以直接分娩, 轻微症状的胎儿则建议行宫内治疗。一项研究表明, 高剂量的伐昔洛韦在携带感染胎儿的孕妇中具有良好的耐受性, 并且其在胎儿中具有治疗浓度^[28]。另外如前所述, HIG 对于预防先天性胎儿感染或许也有一定作用, 但还需做更多试验进一步明确 HIG 的作用。有严重症状的胎儿则建议终止妊娠, 并进

行胎盘检查及尸检。

分娩后需进一步根据临床表现,听力、眼底筛查,生物学及影像学检查来评估该新生儿情况,且需检查胎盘情况,根据评估结果进行下一步诊疗计划,如情况可,还需进行长期随访,前2年,每半年随访1次,之后每年1次直到6岁^[24]。

4 产后预防

产后CMV感染普遍存在,特别对早产儿造成严重后果,产后CMV感染可通过与CMV感染的液体接触而获得,如母乳、血液制品、唾液或尿液。母乳喂养是主要的传播途径,美国儿科学会认为,使用新鲜母乳喂养的母乳价值超过了产后CMV感染的风险^[29]。在德国、奥地利和瑞士,认为未经处理的新鲜母乳最好不要给<32周胎龄或出生体重<1500g的早产儿进行喂养,因为产后CMV感染的风险大^[30]。最近有项研究显示胎龄为22~24周的早产儿通过母乳感染CMV出现严重症状性感染比率高达65%^[31]。如何降低通过母乳传播的风险,Hamprecht等^[32]建议在CMV传播前的重要的一步是确定母亲的抗CMV血清状态,以确定婴儿是否有母乳感染的危险,在血清学阳性的母亲中,母乳中的CMV DNA负荷可以通过每周1次的实时PCR来监测,当在母乳中的病毒DNA负荷达到最大时(通常在产后4~8周),CMV传播最有可能,然而,每周通过实时PCR监测母乳中的CMV负荷是一种昂贵且耗时的方法。虽然母乳有传播各种病毒的风险,但仍不建议配方奶喂养,有研究表明与母乳喂养相比,配方奶喂养发生坏死性小肠结肠炎的风险更高^[33],为了减少通过母乳传播CMV,可以进行母乳消毒,目前比较多见的是巴氏消毒,虽然巴氏灭菌成功地灭活了母乳中的CMV,但也影响了母乳的组成成分,会使母乳中的能量、脂肪和乳糖含量显著下降^[34]。冻融法也降低了母乳中的CMV负荷^[35],但会使脂肪大量损失^[36]。食用冷冻-20℃的母乳比食用新鲜母乳CMV传播率降低30.8%,并保留了母乳的有益特性^[3]。在不破坏生物活性成分的情况下,提供耐受良好的母乳替代消毒方法的开发引起研究人员的注意,包括高温短时间巴氏消毒、短波紫外线辐射^[37],超声波处理等。

血液制品也是传播途径之一,特别是新生儿溶血性黄疸的患儿,需接受换血治疗,使用CMV阴性血液制品,可使输血传播CMV发生率为0^[38]。

5 CMV感染的检测

大多数先天性CMV感染的婴儿出生时是无症状的,然而,特别是感音神经性听力损失最终在约10%的CMV阳性患儿中发展,相当比例的患儿并没有通过新生儿听力筛查来诊断,所以应对新生儿进行常规CMV感染的筛查,早期识别感染的婴儿,以便进行有针对性的监测和干预。随着医疗水平的提高,目前在诊断先天性CMV感染时可采用多种方法,如血清CMV-IgM/IgG检测、血清CMV-pp65抗原检测、CMV培养、CMV-DNA检测等,尿液和唾液标本CMV培养是婴儿先天性CMV感染诊断的金标准。然而此方法不容易实现自动化,因此无法适应大规模的新生儿筛查。有研究表明液态唾液实时PCR检测的敏感性可达100%,特异性可达99.9%,干唾液的敏感性也能达到97.4%,特异性达到99.9%^[39],而且唾液比尿液等更容易采集,但要考虑到母乳CMV污染的可能,一般应在喂奶后30min采集唾液更为合理。目前欧洲专家共识建议应使用出生后21d内(但最好在出生后14d内)获得的尿液进行CMV PCR检测,其敏感度为100%,特异度为99%,一个阴性尿液标本足以排除CMV感染,唾液的CMV PCR检测是一种替代方法,但需同时进行尿液检测^[40]。

6 治疗

患儿诊断CMV感染后,决定是否需要治疗必须经过彻底的评估,需完善全血细胞计数、肝肾功能等实验室检查,还需行颅脑B超检查。此外,应对所有有症状的新生儿和所有存在颅脑超声检测异常的患儿进行脑MRI检查。眼科检查应在所有感染的新生儿中进行,以观察脉络膜视网膜炎等病变。听觉评估也应使用听觉脑干反应(ABRs)进行,以评估是否有听力障碍。目前普遍建议对中枢神经系统病变及有生命危险疾病或严重单器官疾病或多器官受累的婴儿进行治疗,没有与CMV感染一致的临床/实验室结果的婴儿不应接

受治疗,而营养不良、紫癜性皮疹、黄疸、肝脾肿大、肝酶不明显升高及轻微脑影像异常,如豆状核血管病变和/或假性囊肿,是否需要抗病毒治疗目前还没有足够的证据^[28,40]。

目前应用较多的抗CMV药物是更昔洛韦及缙更昔洛韦,更昔洛韦是第一个专门用于治疗CMV感染的药物,被证实具有良好的安全性和耐受性,且对严重的器官病变是有效的。缙更昔洛韦是更昔洛韦的前体药物,大大减少了更昔洛韦的毒性,在口服后能很好地被吸收并能迅速代谢。静脉注射更昔洛韦治疗症状性先天性CMV感染6周已显示可改善6个月时的听力,但随着时间的推移其益处逐渐减弱。Kimberlin等^[41]进行了一项安慰剂对照实验,共有96名新生儿接受了缙更昔洛韦治疗6周,随后随机分成两组,一组继续口服缙更昔洛韦治疗到6个月,另一组则口服安慰剂至6个月,结果显示与6周缙更昔洛韦治疗组相比,用缙更昔洛韦治疗6个月有症状的先天性CMV感染患儿在短期内并不能改善听力(6个月组和6周组分别有2例和3例有改善;36例和37例没有变化;5例和3例有恶化),而6个月组比6周组在12个月时听力更有可能改善或保持正常(73%对比57%),且在24个月时听力更有可能保持正常(77%比64%)。另有项研究对23个有症状的先天性CMV感染的婴儿在6周内使用更昔洛韦治疗,然后口服缙更昔洛韦治疗到1周岁,结果表明在1岁以后,76%患儿受影响的耳朵听力恢复正常;25个出生时听力正常的CMV感染患儿在1岁以后未发现恶化;明显优于对照组(只有6周的更昔洛韦治疗)^[42]。所以目前欧洲专家共识建议有中枢神经系统损伤的婴儿抗病毒治疗优选持续6个月,而有生命危险疾病或严重单器官疾病或多器官受累的婴儿治疗持续时间还未达成共识。治疗上首选口服缙更昔洛韦,对于无法耐受口服药物或胃肠吸收不确定的婴儿予静脉注射更昔洛韦治疗^[40]。

抗病毒药物治疗的前6周每周监测全血细胞计数,然后每2周监测1次,中性粒细胞减少症是治疗的主要副作用,如果中性粒细胞计数降至 $<500/\text{mm}^3$,治疗应该中断。更昔洛韦治疗中贫血和血小板减少症的发生较少,如果血小板计数低于 $50\,000/\text{mm}^3$,应停止治疗。还应每周监测肝功能及肌酐水平,然后每2周监测1次,更昔洛韦可造成肝转氨酶及肌酐水平的升高。动物研

究还提出了更昔洛韦或缙更昔洛韦治疗的性腺毒性和致癌性,尽管迄今尚未在人类中观察到这种风险,但应向父母说明这些潜在风险。在治疗过程中婴儿应定期进行体重测量和安全监测,以适当调整药物的剂量,听力随访及眼科随访也需进行^[28,40]。

婴儿CMV感染是世界范围的疾病,对临床和公共卫生事业造成了重大的医疗负担,这充分说明提高先天性CMV感染早期诊治的重要性。而目前世界范围内对CMV感染的宣传仍是相对缺乏的,未来需要加强对CMV感染的宣传教育,特别需要提高育龄妇女对CMV感染的意识,告知相关感染危险因素,对新生儿造成的影响及采取何种预防措施减少CMV感染,还需加强对疫苗的研究,尽快普及CMV感染疫苗接种,减少怀孕期间感染CMV,加强抗CMV高价免疫球蛋白的研制,预防和减少胎儿感染,普及孕妇及新生儿CMV感染的筛查,早期发现,早期治疗,做好孕期CMV感染的管理,治疗方面需进一步寻找证据,制定更加完善的治疗指南,还需加强新型药物的开发。

[参 考 文 献]

- [1] Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention[J]. F1000Res, 2018, 7: 255.
- [2] Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57 Suppl 4: S178-S181.
- [3] Gunkel J, Wolfs TF, de Vries LS, et al. Predictors of severity for postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants and implications for treatment[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(11): e1345-e1355.
- [4] Jim WT, Chiu NC, Ho CS, et al. Outcome of preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection via breast milk: a two-year prospective follow-up study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(43): e1835.
- [5] Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S, et al. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women[J]. Congenit Anom (Kyoto), 2014, 54(1): 35-40.
- [6] Wizman S, Lamarre V, Coic L, et al. Awareness of cytomegalovirus and risk factors for susceptibility among pregnant women, in Montreal, Canada[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16: 54.
- [7] Willame A, Blanchard-Rohner G, Combescure C, et al. Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in Geneva, Switzerland: a cross-sectional study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(12): 15285-15297.
- [8] Adler SP. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus[J]. EBioMedicine, 2015, 2(9): 1027-1028.

- [9] Adler SP, Finney JW, Manganello AM, et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women[J]. *J Pediatr*, 2004, 145(4): 485-491.
- [10] Adler SP. Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased infection rate among day-care workers[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(19): 1290-1296.
- [11] Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital[J]. *J Clin Virol*, 2009, 46 Suppl 4: S49-S53.
- [12] Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(9): 1205-1210.
- [13] Wu SJ, Villarreal DO, Shedlock DJ, et al. Synthetic DNA approach to cytomegalovirus vaccine/immune therapy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 848: 131-148.
- [14] Rieder F, Steininger C. Cytomegalovirus vaccine: phase II clinical trial results[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 5: 95-102.
- [15] Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(13): 1350-1362.
- [16] Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus[J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(14): 1316-1326.
- [17] Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection[J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42(3): 149-154.
- [18] Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *Birth Defects Res*, 2017, 109(5): 336-346.
- [19] Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(6): 177-188.
- [20] Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women[J]. *J Infect Dis*, 1997, 175(4): 944-946.
- [21] Yinon Y, Yagel S, Tepperberg-Dikawa M, et al. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies[J]. *BJOG*, 2006, 113(3): 295-300.
- [22] Rawlinson WD, Boppana SB, Fowel KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(6): 177-188.
- [23] Leyder M, Vorrsselmans A, Done E, et al. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(5): 638.e1-638.e8.
- [24] Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, et al. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2013, 33(4): 203-214.
- [25] Averill LW, Kandula VV, Akyol Y, et al. Fetal brain magnetic resonance imaging findings in congenital cytomegalovirus infection with postnatal imaging correlation[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2015, 36(6): 476-486.
- [26] Gouarin S, Gault E, Vabret A, et al. Real-Time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(5): 1767-1772.
- [27] Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(3): 342.e1-e9.
- [28] Leruez-Ville M, Ville Y. Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(5): 479-488.
- [29] Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(3): e827-e841.
- [30] Buxmann H, Falk M, Goelz R, et al. Feeding of very low birth weight infants born to HCMV-seropositive mothers in Germany, Austria and Switzerland[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(12): e1819-e1823.
- [31] Mehler K, Oberthuer A, Lang-Roth R, et al. High rate of symptomatic cytomegalovirus infection in extremely low gestational age preterm infants of 22-24 weeks' gestation after transmission via breast milk[J]. *Neonatology*, 2014, 105(1): 27-32.
- [32] Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, et al. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation[J]. *J Clin Virol*, 2008, 41(3): 198-205.
- [33] Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (4): CD002971.
- [34] O'connor DL, Ewaschuk JB, Unger S. Human milk pasteurization: benefits and risks[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18(3): 269-275.
- [35] Hosseini M, Esmaili HA, Abdoli Oskouei S, et al. Evaluation of the freeze-thawing method in reducing viral load of cytomegalovirus in breast milk of mothers of preterm infants[J]. *Breastfeed Med*, 2016, 11: 557-560.
- [36] Abranches AD, Soares FV, Junior SC, et al. Freezing and thawing effects on fat, protein, and lactose levels of human natural milk administered by gavage and continuous infusion[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2014, 90(4): 384-388.
- [37] Christen L, Lai CT, Hartmann B, et al. The effect of UV-C pasteurization on bacteriostatic properties and immunological proteins of donor human milk[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85867.
- [38] Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study[J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(11): 1054-1062.
- [39] Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(22): 2111-2118.
- [40] Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(12): 1205-1213.
- [41] Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 933-943.
- [42] Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir[J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(9): 1061-1067.

(本文编辑: 万静)