

# 妊娠期巨细胞病毒感染的筛查和诊断

张宁 综述 闫素文\* 审校

(解放军第202医院全军计划生育优生优育技术研究所,辽宁 沈阳 110003)

人类巨细胞病毒(CMV)是由病毒宫内感染导致先天性畸形最常见的原因。在所有妊娠妇女中,原发性巨细胞病毒感染发生率在0.15%~2.0%,传染胎儿的发生率在40%,巨细胞病毒会造成胎儿神经性听力丧失和精神发育迟滞<sup>[1,2]</sup>。大多数健康人(包括孕妇)是在出生后感染巨细胞病毒,一般很少有或没有症状,而且没有长期后遗症。有些人有单核细胞增多症样综合征,包括全身乏力、持续发烧、肌肉酸痛、颈椎淋巴结肿大,以及较少见的肺炎和肝细胞损伤<sup>[3]</sup>;10%~15%先天性感染的婴儿在出生时就有症状,包括生长受限、小头畸形、肝脾肿大、淤斑、黄疸、脉络膜视网膜炎、血小板减少和贫血;20%~30%的病例会死亡,主要是弥散性血管内凝血、肝功能障碍或细菌多重感染<sup>[8-10]</sup>;大多数先天性感染的婴儿(85%~90%)出生时没有症状,但5%~15%的人会发展成后遗症,如神经性听力丧失、精神运动发育迟缓和视觉障碍<sup>[11,12]</sup>。

孕妇巨细胞病毒感染分为初次感染(原发感染)、复发感染(既往感染)和再感染。初次(原发)感染:妊娠妇女血清头一次出现病毒特异性抗体IgG,而先前血清学试验是阴性。复发(既往)感染:内源性病毒再激活。先前巨细胞病毒感染阴性者,病毒休眠以潜伏状态存在,它可以再次激活被称为复发感染。复发感染定义为宿主免疫功能存在下的病毒间歇性排泄。IgG抗体亲和力测定有助于从既往感染或复发感染中区分初次性感染,并且确定何时感染的。再感染:接触到一个外源性新病毒,发生再感染,即使个人已经被免疫。先天性感染:是巨细胞病毒经胎盘传播的结果。母亲的初次或复发感染都可将病毒传播给胎儿。怀孕期间初次感染后宫内传播的概率在为30%~40%,相比之下复发感染只有1%<sup>[1,8]</sup>。

先天性巨细胞病毒感染产前诊断的第一步是通过血清学试验确定孕妇是初次还是复发感染;第二步是通过非侵入性的(超声波检查)和侵入性(羊膜穿刺术)产前检查。不能通过血清学方法区分复发感染和再感染,只能通过病毒分离的分子分析方法<sup>[3-5]</sup>。在所有妊娠妇女中血清阳转发生在1%~4%,而在低社会经济地位和差的医疗保健孕妇中发生率较高<sup>[6,7]</sup>。

## 1 孕妇感染的诊断

原发性巨细胞病毒感染的诊断根据是:

1.1 孕妇血清中第一次出现病毒特异性抗体IgG,而先前血清学试验IgG是阴性。这只是孕妇自身的纵向比较,之前做过检测查,结果是阴性并存档(或保存孕妇血清标本),这样的做法才是可行的检查方案<sup>[13]</sup>。

1.2 当孕前免疫状况不明,原发性巨细胞病毒感染的确定应根据特异性IgM抗体检测。但是,IgM抗体也可在10%的复发感染者<sup>[14]</sup>和原发感染后<sup>[15]</sup>检测到。因此,CMV-IgM阳性的妇女群体包括了妊娠前获得初次感染者和少数复发感染者<sup>[16]</sup>。IgG抗体亲和力测定有助于从既往感染和复发感染中区分原发性感染,并且确定是何时感染的<sup>[13,17]</sup>。

此法是基于观察宿主感染后的头3个月产生病毒特异性抗体IgG具有低亲和力,而随后IgG抗体亲和力越来越高。高亲和力抗体IgG只在复发性巨细胞病毒感染者中检测到。用亲和力指数报告亲和力水平,表示用变性剂处理后IgG与抗原结合的百分比<sup>[13]</sup>。

亲和力指数>60%高度暗示既往或继发感染,亲和力指数<30%高度暗示最近初次感染(持续时间<3个月)。因此,孕期原发性巨细胞病毒感染可

通过2种方法检测,一种是血清学诊断,孕前巨细胞病毒特异性IgG抗体血清学试验阴性或孕期初次出现特异性IgG抗体;另一种是在IgG抗体低亲和力下,检测IgM抗体。

孕妇在怀孕前已检测到特异性IgG抗体但没有IgM抗体,怀孕后IgG抗体滴度显著上升,IgM抗体阳性或阴性,IgG抗体高亲和力,可被认为有复发感染<sup>[18]</sup>。

## 2 胎儿感染的诊断

由于该病毒在原发性感染的妊娠妇女宫内传播的发生率只有30%~40%,而且在复发感染妊娠中宫内传播率更低,所以证实母亲感染的关键是发现胎儿感染。

超声结果有助于诊断,但不能确诊。因为巨细胞病毒感染与其他宫内感染和其他疾病有相同的特征。此外,仅凭超声异常只能观察到宫内感染胎儿的25%,甚至更低<sup>[19]</sup>。巨细胞病毒感染的胎儿最常见超声报告是:胎儿生长受限、脑室扩大、腹水、颅内钙化、羊水量异常(通常是羊水过少)、小头畸形、肠回声、胎儿水肿、胸腔积液、肝钙化<sup>[19-21]</sup>。

由于从羊水分离CMV灵敏度高,特异性强,被认为是产前诊断胎儿巨细胞病毒感染的金标准<sup>[9,13,22]</sup>。为了达到最高的灵敏度,母体感染后7周,妊娠21周后应进行羊膜穿刺术。由于胎儿感染5~7周后病毒才在肾脏复制,通过尿液进入羊水,在此之前在羊水中检测不到病毒<sup>[9,16,23]</sup>。

多篇文献反复报道过进行产前诊断太接近孕妇感染时期,具有相当大的假阴性结果风险<sup>[24-26]</sup>。胎儿巨细胞病毒感染应根据羊水样本培养和PCR检测结果。通过常规成纤维细胞培养或压盖小瓶技术可进行巨细胞病毒分离,对早期即刻蛋白p72使用单克隆抗体,在羊水收集16~24小时后检测病毒<sup>[23,27,28]</sup>。

不推荐使用胎儿IgM抗体检测胎儿感染,这不仅是因为脐带穿刺有风险,而且还因为有很多胎儿巨细胞病毒感染直到妊娠后期也不产生特异的IgM抗体,敏感性很差<sup>[5,25]</sup>。

虽然大家都认为妊娠初次感染造成胎儿感染的

高风险,所以行羊膜穿刺术是必要的。对复发感染,通常认为胎儿感染率较低,是否行羊水CMV病毒检测还没有共识。然而,文献中报道了几起造成严重后果后遗症的复发感染病例,所以对复发感染者也应做胎儿感染的产前诊断<sup>[3,29]</sup>。

## 3 巨细胞病毒病的预后标志物

巨细胞病毒感染产前诊断的主要局限性之一就是如果检测羊水病毒结果阳性时,病毒分离和PCR法都不能区分哪个婴儿将在出生时有症状,哪个没有症状。

超声检测异常的敏感度可能帮助确定胎儿的预后,但由于超声指征的缺乏,所以不能保证有一个正常的结局。一旦确诊胎儿感染,应每2~4周做一次超声波检查,以寻找巨细胞病毒感染的征兆,有助于预测妊娠结局。超声随访应在一个具有诊断能力的实验室完成。

胎儿MRI可改善预后评估,尤其当超声检出脑部异常时。但是,在巨细胞病毒感染胎儿检查时,MRI提供有用信息的作用仍然需要进一步确定<sup>[30,31]</sup>。

几个研究项目一直在探讨作为预后因子的羊水中病毒载量的临床意义,结果显示,有症状组羊水中巨细胞病毒DNA载量明显高于无症状组<sup>[32]</sup>。然而,许多结果显示两组之间有重叠,因此用羊水CMV DNA定量测定作为CMV疾病的预后因子仍然有待于确定。

## 4 先天性巨细胞病毒感染产前治疗和预防

尽管胎儿巨细胞病毒感染诊断在不断进步,但目前仍然没有有效的治疗措施,一旦羊膜穿刺术或超声确定胎儿感染或者怀疑胎儿感染,大多选择终止妊娠。

最近,一项多中心前瞻性队列研究对157例确诊为原发巨细胞病毒感染孕妇使用CMV-高免疫球蛋白治疗,并对预防胎儿巨细胞病毒感染进行了评估。45名妇女在登记前原发感染6周以上,接受羊膜穿刺术,羊水中检测到巨细胞病毒。31个妇女选择了静脉注射CMV高免疫球蛋白200单位/公斤(母亲

体重)。14名妇女拒绝高免疫球蛋白治疗,其中7人分娩的婴儿有症状。与此相反,虽然31名经过治疗的妇女中有15名怀有超声检查胎儿有CMV病,但只有1名在出生时患有临床CMV病。在预防组,37名接受高免疫球蛋白治疗,有6(16%)名婴儿患先天性巨细胞病毒感染,而与之对照的47名未接受高免疫球蛋白治疗妇女中有19(40%)位患先天性巨细胞病毒感染。没有发现高免疫球蛋白有副作用。这些结果为先天性巨细胞病毒感染提供了一个潜在的治疗和预防措施。然而,这不是一个随机对照试验,进一步研究之前,是否有必要广泛采用这一战略值得商榷。

关于产后治疗,有一些证据表明,对先天性CMV感染的新生儿使用更昔洛韦治疗作用有限。而一些研究已经显示,使用更昔洛韦治疗可在一定程度上改善婴幼儿听力、降低听力恶化和新生儿先天性巨细胞病毒感染症状<sup>[33-35]</sup>。

先天性巨细胞病毒感染预防的最终目标是开发一种疫苗,以防止血清学试验阴性育龄妇女在怀孕期间发生原发性巨细胞病毒感染。

在没有有效的疫苗可用之前,对CMV血清学试验阴性孕妇和从事卫生保健服务妇女,应注意避免与唾液、分泌物和尿液接触。在给婴幼儿换尿布和擦拭分泌物后仔细洗手,保持良好的个人卫生。尽管人们假设改变卫生行为,可防止儿童将巨细胞病毒传染给正在怀孕的母亲,但是Adler等<sup>[35]</sup>的研究并没有显示这种干预有任何效果,他们的数据还显示,在怀孕期间干预比怀孕前更有效,因为妊娠妇女比非妊娠妇女更积极地听从建议。

## 5 关于筛查问题

巨细胞病毒血清学筛查一直是一个有争论的问题。如果要筛查,应该在怀孕之前或计划怀孕时就开始做。如果一个妇女血清学实验阴性,怀孕时如果有临床疑问应重复血清学实验。孕前筛查通常是针对风疹和水痘这些有疫苗的疾 病,而目前还没有针对巨细胞病毒有效和安全的疫苗。此外,由于有效的产前治疗方案尚未公布,当一个孕妇怀有CMV感染或CMV胎儿时,只有选择终止妊娠或观

察至分娩。产前检查提供了一个教育妇女行为的机会,建议阴性妇女可以采取预防措施。此外,常规抗体检测,特别是如果在怀孕前已做,在怀疑孕期巨细胞病毒感染时可以帮助区分是初次还是复发感染。Naessens等<sup>[37]</sup>评估了巨细胞病毒血清学筛查计划,筛查血清学测试是在第一次进行产前检查,他们发现,这种筛查只能检出所有先天性巨细胞病毒感染的82%。目前不推荐对所有孕妇进行巨细胞病毒血清学常规检测,以查明谁在怀孕期间获得初次感染。对于巨细胞病毒血清学检测应只用于在怀孕期间有流感样症状或超声结果提示巨细胞病毒感染而且不能由其他原因解释(在胎儿宫内发育迟缓情况下胎盘功能不全、羊水过少和在腹水等情况下贫血)。

目前,加拿大公布了《妊娠巨细胞病毒感染》指南<sup>[38]</sup>,该指南已经过母胎医学委员会审查和加拿大妇产科行政和社会理事会批准,文件中报告的证据质量已被加拿大预防保健工作组按证据评估标准进行了评估。指南要点如下:

① 孕妇初次巨细胞病毒感染(CMV)诊断应根据该孕妇的血清病毒特异性抗体IgG以前检测是阴性,或检测到特异性IgM抗体同时具有IgG低亲和力。(II-2A)

② 在孕妇初次感染的情况下,应告知家属发生宫内传播和胎儿感染的风险是30%~40%,如果胎儿被感染造成后遗症的风险是20%~25%。(II-2A)

③ 胎儿巨细胞病毒感染的产前诊断应根据羊膜腔穿刺术,穿刺时间应在母亲感染至少7周后并且在妊娠21周后完成。这个间隔很重要,因为胎儿感染后病毒在肾脏复制分泌入羊水,要达到病毒的检出量,需要5~7周时间。

④ 孕妇复发巨细胞病毒感染(CMV)诊断应根据显著上升的IgG抗体滴度或不存在的IgM和IgG抗体高亲和力。在确诊继发感染的情况下,羊膜穿刺术可以考虑,但由于较低的宫内传播率,风险效益比不佳。

⑤ 胎儿巨细胞病毒感染诊断后,应进行超声系列检查,每2~4周来检测一次超声异常,这可能帮

助确定胎儿的预后。重要的是要知道,虽然没有超声异常也不能保证正常的结局。

⑥ 羊水中巨细胞病毒 DNA 的定量测定可以协助预测胎儿结局。

⑦ 目前不推荐进行常规孕妇巨细胞病毒的血清学筛查。

⑧ 怀孕期间有流感样病症或超声结果暗示巨细胞病毒感染,可进行巨细胞病毒血清学检测。

⑨ 对血清学实验阴性的医务工作者和从事儿童保健工作者应在孕期进行巨细胞病毒监测。另外对有一个日托孩子的孕妇,如果血清学阴性也可考虑巨细胞病毒监测。

#### 参 考 文 献

- [1] Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome[J]. JAMA, 1986, 256:1904-1908.
- [2] Pultoo A, Jankee H, Meeto G, et al. Detection of cytomegalovirus in urine of hearing-impaired and mentally retarded children by PCR and cell culture[J]. J Commun Dis, 2000, 32:101-108.
- [3] Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, et al. Congenital cytomegalovirus infection; review of the epidemiology and outcome[J]. Obstet Gynecol Surv, 2002, 57:245-256.
- [4] Alford CA, Stagno S, Pass RF, et al. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections [J]. Rev Infect Dis, 1990, 12(Suppl 7): 745-753.
- [5] Daniel Y, Gull I, Peyser MR, et al. Congenital cytomegalovirus infection[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1995, 63:7-16.
- [6] Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, et al. Congenital cytomegalovirus infection; a long-standing problem still seeking a solution[J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 174:241-245.
- [7] Hanshaw JB. Cytomegalovirus infections[J]. Pediatr Rev, 1995, 16:43-48.
- [8] Raynor BD. Cytomegalovirus infection in pregnancy [J]. Semin Perinatal, 1993, 17:394-402.
- [9] Nigro G, Mazzocco M, Anceschi MM, et al. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection[J]. Obstet Gynecol, 1999, 94:909-914.
- [10] Pass RF. Cytomegalovirus infection[J]. Pediatr Rev, 2002, 23:163-170.
- [11] Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection; neonatal morbidity and mortality[J]. Pediatr Infect Dis J, 1992, 11:93-99.
- [12] Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, et al. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection[J]. J Pediatr, 2000, 137:90-95.
- [13] Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant[J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15:680-715.
- [14] Griffiths PD, Stagno S, Pass RF, et al. Infection with cytomegalovirus during pregnancy: specific IgM antibodies as a marker of recent primary infection[J]. J Infect Dis, 1982, 145:647-653.
- [15] Drew WL. Diagnosis of cytomegalovirus infection[J]. Rev Infect Dis, 1988, 10(Suppl 3): 468-476.
- [16] Liesnard C, Donner C, Brancart F, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95:881-888.
- [17] 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, 175:944-946.
- [18] Yinon Y, Yagel S, Tepperberg-Dikawa M, et al. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies[J]. BJOG, 2006, 113:295-300.
- [19] Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, et al. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection[J]. Obstet Gynecol, 2002, 100:428-433.
- [20] Crino JP. Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection [J]. Clin Obstet Gynecol, 1999, 42:71-80.
- [21] Malinger G, Lev D, Zahalka N, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings [J]. AJNR, 2003, 24:28-32.
- [22] Hohlfeld P, Vial Y, Maillard-Brignon C, et al. Cytomegalovirus fetal infection: prenatal diagnosis[J]. Obstet Gynecol, 1991, 78:615-618.
- [23] Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection [J]. J Clin Virol, 2004, 29:71-83.
- [24] Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, et al. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection[J]. Prenat Diagn, 1999, 19:314-317.

- [25] Lipitz S, Yagel S, Shalev E, et al. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection[J]. *Obstet Gynecol*, 1997, 89:763-767.
- [26] Nicolini U, Kustermann A, Tassis B, et al. Percivalle E, et al. Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection[J]. *Prenat Diagn*, 1994, 14:903-906.
- [27] Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, et al. Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using low-speed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen[J]. *J Clin Microbiol*, 1984, 19: 917-919.
- [28] Lazzarotto T, Varani S, Gabrielli L, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection [J]. *Intervirology*, 1999, 42:390-397.
- [29] Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 21:399-409.
- [30] Picone O, Simon I, Benachi A, et al. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection [J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28:753-758.
- [31] Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, et al. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions; comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32(7):900-905.
- [32] Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353:1350-1362.
- [33] Adler SP, Finney JW, Manganello AM, et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors; a randomized controlled trial[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15:240-246.
- [34] Adler SP, Finney JW, Manganello AM, et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women[J]. *J Pediatr*, 2004, 145:485-491.
- [35] Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections[J]. *Semin Perinatol*, 2007, 31:10-18.
- [36] Demmler GJ. Screening for congenital cytomegalovirus infection; a tapestry of controversies[J]. *J Pediatr*, 2005, 146:162-164.
- [37] Naessens A, Casteels A, Decatte L, et al. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection[J]. *J Pediatr*, 2005, 146:194-197.
- [38] Yinon Y, Farine D, Yudin MH, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010, 32(4):355-362.

编辑:葛玉纯

(收稿日期:2011-07-07)

读者·作者·编者

### 本刊对照片及图像的要求

照(图)片每 3 张图单独占 1 页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每张照(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方,并在注释中标明图中使用的全部非公知公用缩写;图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度,并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短,不应超过 50 字,所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用 jpg 格式,分辨率不低于 300 像素/英寸,并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定,剪辑顺畅,保持可能获得的最高清晰度模式,视频文件采用 AVI 格式,大小在 5M 以内。每个文件名均应与文中的名称相符,如“动态图×”。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部