

孕妇巨细胞病毒感染对胎儿及新生儿的影响

桑洪爱 王琳琳 刘振平 马玉燕*

(山东大学齐鲁医院 妇产科, 山东 济南 250012)

【摘要】 **目的** 探讨孕妇巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)感染对胎儿及新生儿的影响。**方法** 选取2012年1月至2013年12月于本院进行规范产检的孕妇1157例,采用酶联免疫吸附试验测定孕妇外周血CMV IgG、IgM抗体,用荧光定量多聚酶链反应技术测定部分孕妇外周血和产妇乳汁中CMV DNA含量,留取新生儿外周血及尿液检测CMV DNA含量。**结果** 1157例孕妇血清中CMV潜伏感染率90.6%(1048/1157),孕妇CMV活动性感染率1.6%(19/1157),其19例新生儿先天性CMV感染的发病率为31.6%,其中1例死胎,1例无脑儿畸形;孕妇CMV潜伏感染者其新生儿先天性CMV感染有症状者的发病率为0.9%,其中黄疸并肝脾肿大4例,肺炎3例,不明原因发热并血小板减少2例。**结论** 孕妇活动性CMV感染导致胎儿先天性CMV感染率较高,并且可导致胎儿及新生儿不良结局。建议孕前筛查CMV感染,活动性感染者延迟怀孕,可降低CMV感染对胎儿及新生儿的不良影响。

【关键词】 妊娠;巨细胞病毒(CMV);胎儿/新生儿;不良结局

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of maternal cytomegalovirus infection on fetus and newborns. **Method** Totally 1157 pregnant women routinely examined in Qilu Hospital of Shandong University from January 2012 to December 2013 were enrolled. Enzyme-linked immunosorbent assays were applied to detect CMV specific IgG and IgM antibodies in the sera of the pregnant women. Fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect CMV DNA in neonatal peripheral blood, urine and maternal milk. **Results** Among 1157 pregnant women, latent infection rate was 90.6% (1048 cases), CMV-IgM positive rate was 1.6% (19/1157). The incidence of neonatal congenital infection was 31.6% in the group of active infection of pregnant women, with one case of anencephalus and another case of fetal death. In the group of latent infection of pregnant women, the rate of congenital infection was 0.9%, with four cases of jaundice and hepatosplenomegaly, three cases of pneumonia, and two cases of unexplained fever and thrombocytopenia. **Conclusions** Active CMV infection in pregnant women may cause higher rate of congenital CMV infection and lead to fetal and neonatal adverse outcomes. Pre-pregnancy screening of CMV infection should be recommended, and women with active CMV infection should delay pregnancy to reduce the adverse effects of CMV infection on the fetus and newborn.

【Key words】 pregnancy; cytomegalovirus (CMV); fetus/newborn; adverse outcomes

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是导致宫内感染最常见的病毒之一,美国每年用于诊治先天性CMV感染的费用超过18.6亿美元^[1]。新生儿先天性CMV感染的患病率为0.2%~2%^[2]。先天

性CMV感染是导致感觉神经性耳聋及智力低下的主要原因^[3]。孕期CMV感染经胎盘感染胎儿,轻则为隐性感染,重则造成流产、死胎、胎儿畸形、胎儿生长受限(FGR)及早产等。在出生的先天性CMV感染儿中,90%左右患儿无临床症状,仅尿中排毒,其中5%~15%会出现感觉神经性耳聋等的远期后

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.01.009

* 通讯作者:马玉燕, E-mail: yuyanma65@163.com

遗症^[4]。为了解我国孕妇 CMV 感染对胎儿及新生儿的影响,我们对规范产检资料齐全的 1157 例孕妇及新生儿的 CMV 感染情况总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与标本 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月进行孕前或早孕期 CMV 检测且规范产检及资料齐全的孕妇 1157 例,留取外周血标本。对于孕期原发感染的孕妇及出生后 2 周内出现异常症状的新生儿(如黄疸、肺炎、不明原因发热、不明原因血小板减少等),留取脐血、产妇乳汁标本或新生儿外周血、尿液标本。因原发 CMV 感染行治疗性流产 3 例留取绒毛组织,因死胎及胎儿畸形引产的 2 例留取胎盘组织。先天性 CMV 感染的诊断参照中华医学会儿科分会 2012 年制定的儿童 CMV 性疾病诊断和防治的建议。

1.2 CMV IgG 和 IgM 抗体检测 使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测孕妇外周血 CMV IgG 和 IgM 抗体,标本收集分离血清后于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存,统一由专人检测。CMV 抗体试剂盒采用索林公司(意大利 DiaSorin)产品,检测步骤按照说明书进行。每次实验均设阳性对照及阴性对照,用酶标仪于 450 nm 波长处测各孔光密度(OD)值, $P/N\geq 2.1$,则标本为阳性。

1.3 CMV DNA 检测 使用荧光探针定量多聚酶链反应(FQ-PCR)技术检测孕妇/母亲以及胎儿/新生儿各种体液标本中的 CMV DNA。CMV DNA 试剂盒采用深圳达安基因有限公司产品。CMV 引物序列为 P1: 5'-CCACCCGTGGTGCCAGCTCC-3', P2: 5'-CCCGCTCCTCCTGAGCACCC-3', 荧光探针序列为 5'-CTGGTGTCACCCCCAGAGTC-CCCTGTACCCGCGACTATCC-3';于 0.2 ml 反应管中加提取的模板 DNA 2 μl ,引物各 1 μl (20 pmol)、Taq DNA 多聚酶 1U,加 10 \times PCR 缓冲液及 4 种 dNTP,至终体积 50 μl ,将各反应管放入全自动实时荧光定量 PCR 仪(PE 5700,美国 ABI 公司生产)93 $^{\circ}\text{C}$ 3 分钟预变性,然后 93 $^{\circ}\text{C}$ 30 秒,55 $^{\circ}\text{C}$ 1 分钟,共 40 个循环。反应结束后,由计算机自动分析并计算出 CMV DNA 的拷贝数。

2 结果

2.1 孕妇 CMV 感染情况 根据 CMV 抗体实验室检测结果的判读^[5],本研究 1157 例孕妇中,CMV-IgG(+)/IgM(-)者 1048 例,即 CMV 既往感染 1048 例,既往感染率 90.6%;CMV-IgG(-)/IgM(-),孕期复查抗体持续阴性者 90 例(7.8%);孕妇 CMV-IgG(+)/IgM(+),18 例,确定为活动性感染,另有早孕期检查 IgG(-)IgM(-)而孕中期复查 IgG(+),IgM(+),1 例,确定该例孕妇为原发感染。因此,本研究对象活动性感染共 19 例,活动性感染率 1.6%,这 19 例孕妇外周血 CMV DNA 均阳性。此外,有 2 例妇女因孕前检测 CMV IgG(+)/IgM(+),而建议推迟妊娠,故未纳入本研究。

2.2 孕妇 CMV 活动性感染者胎儿、新生儿结局 在 19 例孕期确定活动性 CMV 感染的孕妇中,均告知感染风险,6 例孕妇担心妊娠风险选择治疗性流产,绒毛组织检测 CMV DNA 阳性者 2 例;13 例继续妊娠者,1 例于孕 17 周发现无脑儿畸形,1 例于孕 24 周死胎,引产后胎盘组织中 CMV DNA 均阳性;其余 11 例孕妇孕期产检未见异常,拒绝羊水或脐血穿刺行产前诊断,均足月分娩,11 例新生儿脐血 CMV DNA(+)者 2 例,随访 1 例未见异常;另 1 例出现新生儿黄疸、肝脾肿大,转新生儿科,给予抗病毒及对症支持治疗后好转出院。其余新生儿严密随访观察近 1 年,暂未发现异常情况。活动性感染 19 例孕妇中 CMV 新生儿先天性感染者 6 例,CMV 先天性感染的发病率为 31.6%(6/19);明确 CMV 原发感染 1 例孕妇其新生儿脐血 CMV DNA(+),现随访 10 个月,未见明显异常。

2.3 孕妇 CMV 潜伏感染者胎儿或新生儿结局 1048 例 CMV 潜伏感染孕妇中,2 例死胎,1 例严重脑脊膜膨出,3 例自然流产,胎盘及绒毛组织 CMV DNA 均阴性。其余 1042 例新生儿中,32 例出生后 2 周内出现黄疸、肺炎及不明原因发热等症状而转儿科住院,新生儿外周血及尿液 CMV DNA 阳性者 9 例,9 例感染新生儿其母亲乳汁中 CMV DNA 均阳性。新生儿 CMV 先天性有症状感染的发病率为

0.9%(9/1048),其中主要表现为黄疸并肝脾肿大4例,肺炎3例,不明原因发热并血小板减少2例,经治疗后好转,随访近1年未见后遗症。

3 讨论

CMV是疱疹病毒的一种,是宫内感染最常见的病毒之一。人类对CMV有广泛易感性,我国成人感染率达90%以上,与本研究1157例孕妇中90.6%CMV潜伏感染率相符。患者感染后CMV病毒主要由唾液及尿液排出,乳汁、宫颈分泌物、泪液及粪便中也含有病毒。正常人一般表现为无症状感染,但对于胎儿及婴幼儿等免疫低下人群,CMV可侵袭多个器官、系统而产生严重疾病。孕妇CMV感染可致胎儿CMV感染,造成胎儿畸形、死胎及FGR等。

3.1 孕妇CMV感染情况 孕妇原发性CMV感染发病率低,本研究中孕期CMV活动性感染的发生率仅为1.6%,明确的原发感染仅0.1%,低于国外研究统计0.7%~4%的发病率^[6]。原发感染的孕妇比继发感染的孕妇更容易把病毒传播给胎儿(相对风险度为30~40)^[2]。孕期CMV活动性感染,对胎儿及新生儿的危害较大,文献报道胎儿和新生儿的感染率约为30%~40%^[6],本研究31.6%的感染率与既往报道一致。

与风疹、弓形体感染不同,孕妇虽有CMV-IgG,但不能完全保护胎儿免受CMV感染。妊娠期潜伏CMV感染较原发感染多,本研究中1157孕妇中CMV潜伏感染率90.6%,但潜伏感染对胎儿危害小,本研究中潜伏感染CMV孕妇其新生儿有症状先天性感染9例,发病率为0.9%。

3.2 孕妇CMV感染对胎儿及新生儿影响 孕期CMV感染后病毒可经胎盘感染胎儿,轻者为隐性感染,严重者可造成流产、死胎、胎儿畸形及FGR等不良结局。先天性CMV感染儿出生时约90%无临床症状,仅尿中排毒,但5%~15%的患儿会出现远期后遗症,如智力低下、耳聋及学习运动障碍等。有症状先天性CMV感染称为CMV包涵体病,多可引起全身各个多器官受累或畸形,特别是网状内皮系统和中枢神经系统。主要临床表现有肝脾肿大、

小头畸形、黄疸、皮肤出血点、肌张力减退、昏睡以及癫痫发作等^[3]。也可表现为肺炎,牙齿缺陷,视觉发育缺陷,听力损伤、宫内生长受限(FGR)以及早产等。实验室检查主要表现为丙氨酸转氨酶升高、高胆红素血症和血小板减少^[7-11]。孕妇CMV感染对胎儿的影响程度与孕妇感染类型及孕周有关,孕妇原发感染对胎儿的危害远远大于继发感染。本研究中活动性感染组中出现1例无脑儿畸形,1例死胎,其胎盘组织中检测CMV DNA均阳性,表明CMV的宫内感染与畸形的发生相关。此外,先天性CMV感染可致新生儿多脏器损伤,本研究中孕妇继发感染者其新生儿出现黄疸并肝脾肿大4例,肺炎3例,不明原因发热并血小板减少2例。由于本研究随访时间较短,远期并发症资料缺乏,需继续随访。

3.3 CMV感染的诊断及防治 目前CMV的孕前筛查包含在孕前TORCH感染检查中,由于CMV是TORCH病原体感染中危害胎儿最严重的病毒,英国学者甚至认为TORCH检测可仅限于CMV。也有学者认为CMV感染确诊以后,如果超声有胎儿肠管高回声、腹水、羊水过少和心脏扩大等表现,和(或)胎儿生长受限和脑室增宽等阳性发现,应当建议孕妇做产前诊断^[12]。目前对于胎儿感染CMV尚无有效的治疗方法,虽有学者报道静脉注射CMV特异性免疫球蛋白和脐静脉注射更昔洛韦治疗先天性CMV感染,然而,对于这些干预措施的经验有限,而且随机对照实验中并没有显示出这些干预措施的有效性^[1],因此一级预防是减少先天性CMV感染的最佳手段,主要措施包括孕前筛查、感染后延迟受孕时间。

综上所述,由于CMV感染孕妇并非全部致胎儿CMV感染,建议孕前筛查CMV区别原发感染、活动性感染、潜伏感染及易感者。原发感染和活动性感染应当推迟怀孕时间,潜伏感染可以继续妊娠,易感者怀孕期间应采取措施减少接触病毒的机会,避免感染,并在孕期注意复查。一旦孕期确定原发感染,孕中晚期需取羊水检测CMV DNA,超声严密观察胎儿发育情况,对有畸形者终止妊娠。继续妊娠者分娩时留取脐血检测CMV感染,并密切随

访新生儿,及时发现问题,早期进行干预,可减低 CMV 感染造成的危害。

参 考 文 献

[1] Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2010,65(11):736-743.

[2] Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection [J]. *Rev Med Virol*, 2007,17(4):253-276.

[3] 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.

[4] Ross DS, Dollard SC, Victor M, et al. The epidemiology and prevention of congenital cytomegalovirus infection and disease: activities of the Centers for Disease Control and Prevention Workgroup[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2006,15(3):224-229.

[5] 周乙华, 胡娅莉. 妊娠期 ToRCH 血清学筛查选择和结果评价[J/CD]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2012,4(2):28-31.

[6] Piper JM, Wen TS. Perinatal cytomegalovirus and toxoplasmosis: challenges of antepartum therapy[J]. *Clin Obstet Gy-*

necol, 1999,42(1):81-96, 174-175.

[7] 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.

[8] Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit[J]. *J Clin Virol*, 2006,35(2):226-231.

[9] Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss[J]. *J Clin Virol*, 2006,35(2):206-209.

[10] Reichman O, Miskin I, Sharoni L, et al. Preconception screening for cytomegalovirus; an effective preventive approach[J]. *Biomed Res Int*, 2014,2014:135416.

[11] 盛晴, 魏瑗, 原鹏波, 等. 胎儿巨细胞病毒感染 1 例及文献复习[J/CD]. *中国产前诊断杂志(电子版)* 2014;6(1):43-45.

[12] Abdel-Fattah SA, Bhat A, Illanes S, et al. TORCH test for fetal medicine indications; only CMV is necessary in the United Kingdom[J]. *Prenat Diagn*, 2005,25(11):1028-1031.

(收稿日期:2015-01-10)

编辑:邹刚

读 者 · 作 者 · 编 者

本刊对文稿撰写的要求

文稿应具科学性、实用性,论点明确,资料可靠,数据准确,层次清楚,文字精练,用字规范,文稿附图量不限,提倡多附图片和视频(音频)内容。论著性文章 4000 字左右,综述、讲座 5000 字左右,论著摘要、经验交流、病例报告等一般不超过 2000 字,欢迎以图像为主的来稿,并贯穿文字说明和评析,专家视频讲座为 30~40 分钟(分成 3~4 段)。当报告是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准并得到该委员会的批准,是否取得受试对象的知情同意。文题力求简明,且能反映出文章的主题。中文文题一般不超过 20 个汉字。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部