

妊娠期巨细胞病毒感染的诊断和处理

刘小华 程蔚蔚

(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院,上海 200030)

【摘要】 巨细胞病毒感染是最常见的先天性感染,孕早期感染致畸率和致残率高,给家庭和社会带来沉重的心理和经济负担。文章阐述了巨细胞病毒感染的传播途径、感染的分类、孕妇的产前筛查、胎儿的产前诊断、妊娠期的处理及未来可能的治疗途径,以期为孕前咨询和孕期处理提供临床指导。

【关键词】 巨细胞病毒感染; 产前筛查; 产前诊断

巨细胞病毒感染是由巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)引起的感染,巨细胞病毒为疱疹病毒科病毒,具有典型疱疹病毒 DNA 双链结构,特征性病变为感染细胞增大,细胞核和细胞质内分别出现嗜酸性和嗜碱性包涵体。巨细胞病毒具有潜伏活动的生物特征,多为潜伏感染,可因妊娠被激活^[1]。

巨细胞病毒最终会感染大多数人类,为发达国家围生期最常见的感染之一,也是发达国家儿童智力低下和非遗传性先天性耳聋的主要致病因素^[2]。巨细胞病毒先天性感染率在欧美报道为 0.2%~2.5%,我国报道为 0.9%~3.5%。抗体阴性的孕妇在孕期原发感染 CMV 的发生率为 1%~4%,其中胎儿先天性感染的发病率约 40%,大约 10%先天性感染的新生儿有症状,10%~15%发展为耳聋及其他神经系统发育异常,80%患儿无任何不良后果;抗体阳性的孕妇在孕期继发感染的发生率为 10%~30%,其中新生儿感染率为 1%~3%,在此比例中仅 1%出现症状或后遗症^[3]。妊娠早期感染可诱发流产、胎儿生长受限、小头畸形及颅内钙化等;而在妊娠晚期感染中大部分新生儿无症状。

1 巨细胞病毒感染传播途径

婴幼儿和青少年的主要传播途径为唾液传播。成人的主要传播途径为性传播,亦可经唾液、精液、血液、尿液传播。CMV 母婴之间的传播主要为垂直传播,包括: 宫内感染:在妊娠的前 3 个月,CMV 通过胎盘感染胎儿,妊娠后期常不引起胎儿

感染。 产道感染:孕妇的免疫功能处于抑制状态,在妊娠后期隐性感染的孕妇巨细胞病毒可被激活,从宫颈管分泌物排出病原体,胎儿经过软产道娩出时,接触或吞咽含病毒的宫颈分泌物而被感染。

出生后感染:产毒性感染的产妇体液中均含有巨细胞病毒,通过密切接触、哺乳等方式感染。

2 巨细胞病毒感染的分类

2.1 根据病毒在宿主体内是否扩散分以下 2 种

产毒型感染(溶细胞性感染):CMV 在宿主体内完成复制,产生典型的巨细胞包涵体并扩散。 非产毒性感染(隐性感染):CMV 进入人体细胞后,没有子代病毒产生,也不引起宿主细胞病变,但受感染的细胞内有 CMV DNA 存在,用常规方法不能分离出病毒。

2.2 根据患者体内有无 CMV 抗体分为 原发感染,指初次感染,孕妇既往未感染巨细胞病毒,体内无相关抗体。 继发感染(复发或再燃),孕妇既往曾感染过 CMV,体内有相关抗体,此次感染为内源性潜伏病毒被激活,或再次感染外源性异种株,或更大量的同种株。

3 孕妇的产前筛查方法

孕妇原发或继发感染 CMV 一般无临床症状,主要依赖实验室检查诊断。目前关于孕妇产前血清学筛查巨细胞病毒存在争议,在美国普遍不再推荐使用,主要理论依据为:对原发感染孕妇中新生儿后

遗症缺乏精确的临床观察;目前无有效的疫苗预防及治疗措施;一部分胎儿宫内感染是母体继发感染不同的CMV株;大约2%新生儿会排泄CMV病毒,筛查和确诊先天性感染的胎儿是不切实际和昂贵的^[4]。在日本、法国、意大利、西班牙和我国仍推行孕妇血清学筛查,主要依据为:孕妇原发感染中胎儿先天性感染率高,后果较继发感染严重;因缺乏有效的治疗措施,及时筛查和诊断出胎儿宫内先天性感染并终止妊娠可以减轻社会和家庭负担,达到优生学目的^[5]。所以我国目前产前筛查首先需要诊断孕妇是原发或继发感染,针对不同的感染类型做相应的产前诊断。原发感染的孕妇要告知风险,并建议孕妇做侵入性产前诊断。对于继发感染者,由于胎儿先天感染率低,胎儿严重后遗症发生率低,侵入性产前诊断本身有一定的危险性,一般不建议侵入性产前诊断,但需要加强B超随访。常见的产前筛查方法有以下几种:

3.1 特异性IgG抗体 目前诊断CMV感染主要依耐免疫血清学方法,血清抗体的测定主要有EIA、Western Blot等方法^[6]。孕早期血清CMV-IgG阴性随孕周增加转化为阳性是原发性感染最准确的诊断指标。所以孕期要动态监测观察特异性IgG抗体。若在孕前或孕早期孕妇体内特异性IgG抗体阳性,而特异性IgM抗体阴性表明孕妇已感染过,妊娠期间的感染为继发感染,不需要动态监测。

3.2 特异性IgM抗体 在妊娠早期出现特异性IgM抗体阳性,而IgG抗体阴性,临床通常诊断为原发感染,但由于IgM特异型抗体在原发性感染,复发性感染,再发性感染中均会出现,限制了其在诊断中的特异性。目前常用的方法为IgM特异型抗体阳性结合CMV DNA检测阳性诊断原发性和活动性CMV病毒感染,此法简便、快捷,敏感性和特异性均较好^[6]。

3.3 IgG抗体补体亲和力试验 当孕妇体内特异性IgG及IgM抗体均为阳性时,需要测定抗体补体亲和力。其基本原理是宿主初次接触CMV抗原产生的特异性IgG亲和力,随着免疫时间(数周至数月)的推移会逐渐升高,因此,检测特异性IgG亲和力可以帮助诊断原发感染和继发感染^[7]。若补体结

合抗体为1:256~1:512,或双份血清效价呈4倍以上递增,表明为原发感染。总之若双特异性抗体均为阳性,IgG亲和力指数低为原发感染,亲和力指数高为继发感染。

3.4 定量PCR技术 在试管内短期扩增巨细胞病毒DNA或者CMV基因PP65,进行抗原学检测,获得结果时间短,但阳性结果不能肯定感染类型,需要结合血清学检查以诊断^[6]。

3.5 病毒学检测(DEAFF) 取孕妇的血液、唾液或者尿液,采用MRC5纤维原细胞培养基培养24~48小时后测定CMV早期抗原荧光,此方法是目前公认诊断CMV活动性感染最准确试验^[8]。

4 胎儿CMV感染的产前诊断

判断母体是否为原发感染为产前诊断提供临床依据,产前诊断可以确诊胎儿是否先天性感染。产前诊断包括非侵入性诊断及侵入性诊断。非侵入性诊断主要依赖B超,在一些病例中B超可能会提示胎儿结构异常:小头畸形、脑室增宽、颅内钙化、肝脾大、胎儿水肿、腹水,小肠内增强回声等,结合孕妇CMV原发性感染的诊断,可以诊断先天性感染;侵入性诊断通过侵入性手段获得胎儿绒毛组织、脐静脉血、羊水等组织进行相关的抗原抗体检测,DNA片段检测以确诊胎儿是否为先天性感染。侵入性检查手段主要包括以下几个方面:

4.1 绒毛活组织检查 检查孕周为10~13周,目前主要采用超声引导下经阴道和腹壁取绒毛组织的方法。但经宫颈取绒毛可能会被孕妇含CMV病毒分泌物污染而出现假阳性,此外绒毛的病原体阳性检出率较低,故在临床上运用较少。

4.2 经皮脐静脉穿刺 孕20周后,可在超声引导下进行脐静脉穿刺抽取脐血,所得胎血可做CMV病毒分离培养、DNA片段的扩增、特异性IgM检测。同时可以做非特异性指标分析,包括Hb、PLT、ALT、LDH等血液指标和生化指标。在有症状的先天性CMV感染患儿中,约80%出现肝酶升高和血小板减少。IgM相对分子量大,不能通过胎盘屏障,因此胎血中特异性IgM的检出是诊断胎儿先天性宫内感染的可靠依据。一般在孕妇感染3月

以上,孕周在22周以上胎血中检测出特异性IgM检出率高^[9]。因此,一些原发感染的孕妇在第一次检测阴性后需要重复检测。在Arav-Boger等人的研究中,详细分析先天性感染胎儿脐血的核型,发现CMV编码的UL144基因的多态性,特别是基因型C和新生儿先天性感染的症状之间有相关性^[10]。

4.3 羊膜腔穿刺 检查孕周为16~21周,是最早开展的产前诊断。羊水比脐血更适合CMV产前诊断。当发生胎儿CMV宫内感染时,病毒感染胎儿肾脏并复制,部分感染巨细胞病毒的脱落细胞随尿液进入羊水,因此羊水中可以检测出CMV和其基因片段。有学者研究羊水病原体的培养结合PCR技术阳性检出率为80%。近期在法国和意大利的研究中,将羊水中CMV病毒的滴度和新生儿的预后结合起来,发现两者之间有明确的相关性,其阈值参数在进一步研究中^[10]。

5 CMV感染后的临床处理

孕妇在妊娠早期确诊为CMV原发感染,应终止妊娠,或期待至孕21周行羊水穿刺或脐静脉血检查,若病原学检查阳性,特异性IgM阳性应建议中孕引产,以免分娩先天缺陷儿。继发感染者因发生胎儿先天性感染的几率小,对胎儿的危害小,一般不需特别处理,但应加强非侵入性的B超筛查。妊娠晚期感染CMV或从宫颈管分离出病毒无需处理。阴道分娩并不增加胎儿的感染率,故妊娠足月可以阴道分娩。如产妇乳汁中检测出CMV应停止哺乳,改人工喂养。

抗病毒药物对CMV感染孕妇基本无治疗价值。更昔洛韦/缬更昔洛韦为拮抗疱疹病毒家族的有效药物,尤其对CMV有显著的拮抗作用,它是美国第一个批准治疗CMV病毒感染的药物,自20世纪80年代开始运用于治疗器官移植患者获得性CMV感染,取得良好的疗效^[11]。但更昔洛韦/缬更昔洛韦抑制骨髓的造血功能,在动物胚胎中有致畸作用,FDA将其列为C类药物,不能用于孕妇治疗原发性CMV感染。更昔洛韦/缬更昔洛韦在治疗新生儿先天性CMV感染中取得一定疗效,但治疗的时机和治疗的周期有待于进一步研究^[12]。目前

有学者尝试用CMV免疫球蛋白宫内治疗,取得一定的疗效,但病例数较小,有待于进一步研究^[13]。

目前,CMV疫苗尚未上市。早在1970年,有人将CMV 169减毒疫苗运用于人体研究,但结果不太满意^[14]。有学者研究CMV gB疫苗在荷兰猪动物模型上可以有效阻断宫内垂直传播,但运用于人体的给药途径及剂量需要进一步研究^[15]。

综上所述,CMV先天性感染可对胎儿造成不可逆的损害,目前孕期感染及新生儿先天性感染无特效治疗方法,所以孕妇进行孕前检查、孕期检查及产前诊断具有重要的临床意义。在此领域,CMV疫苗研究是目前研究的核心。

参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2004. 608-610.
- [2] Marian GM. Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now[J]. Expert review of anti-infective therapy, 2007, 5(3): 441-448.
- [3] Bhatia Prateek, A Narangl, Ranjana W Minz. Neonatal Cytomegalovirus Infection: Diagnostic Modalities Available for Early Disease Detection[J]. Indian Journal of Pediatrics, 2009, 6(9): 120-128.
- [4] Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. William Obstetric[M]. 24th ed. Material, 2008.
- [5] Tiziana Lazzarotto a, Brunella Guerra b, Marcello Lanari c, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection[J]. Journal of Clinical Virology, 2008, 41: 192-197.
- [6] Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, et al. Routine CMV screening during pregnancy[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2004, 114: 3-11.
- [7] Grangeot-Kerso L, Mayaux MJ, Lebon P, et al. Value of cytomegalovirus IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women[J]. Infect Dis, 1997, 175: 944-946.
- [8] Hassan J, Connell J. Translational Mini-Review Series on Infectious Disease: Congenital cytomegalovirus infection: 50 years on[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2007, 149: 205-210.
- [9] Hassan J, Dooley S, Hall W. Immunological response to cytomegalovirus in congenitally infected neonates[J]. Clin Exp

- Immunol, 2007, 147: 465-471.
- [10] Arav-Boger R, Battaglia CA, Lazzarotto T, et al. Cytomegalovirus(CMV)-encoded UL144 (truncated tumor necrosis factor receptor) and outcome of congenital CMV infection[J]. J Infect Dis, 2006, 194: 464-473.
- [11] Green M, Avery RK, Preiksaitis J. Cytomegalovirus. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation [J]. Am J Transpl, 2004, 4: 51-58.
- [12] Frenkel LM, Capparelli EV, Dankner WM, et al. Oral ganciclovir in children: pharmacokinetics, safety, tolerance, and antiviral effects[J]. Infect Dis, 2000, 182:1616-1624.
- [13] 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.
- [14] Elek SD, Stern H. Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero [J]. Lancet, 1974, 1: 1-5.
- [15] Chatterjee A, Harrison CJ, Britt WJ, et al. Modification of maternal and congenital cytomegalovirus infection by antiglycoprotein B antibody transfer in guinea pigs[J]. J Infect Dis, 2001, 183: 1547-1553.

编辑:肖云山

收稿日期:2009-11-26

读者 · 作者 · 编者

本刊对于稿件规范用语的要求(二)

3. 医学名词和药物名称:医学名词以 1989 年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定并公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准,尚未公布者以人民卫生出版社所编《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用化学工业出版社 1995 年出版的《中华人民共和国药典》或卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》中的名称,英文药物名称则采用国际非专利药名,不用商品名。

4. 缩略语:文中尽量少用。必须使用时于首次出现处先列出其全称,然后括号注出中文缩略语或英文全称及其缩略语,后两者间用“,”分开。

5. 计量单位:执行国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照中华医学杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用(第 3 版)》一书。首次出现不常用法定计量单位时在括号内注明与旧制单位的换算关系。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部