

湖北宜昌市育龄妇女和母婴巨细胞病毒感染现状调查及感染风险评估

左江成^a, 邓琛琛^a, 杨洁^a, 谭艳蓉^a, 李子豪^a, 杨金华^b

(宜昌市夷陵区妇幼保健院 a. 检验科; b. 孕产保健科, 湖北宜昌 443100)

摘要: **目的** 调查宜昌市育龄妇女和母婴巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染现状, 并评估孕产妇及婴儿的感染风险。**方法** 2015年7月至2018年12月, 应用ELISA检测4 802例非妊娠妇女、6 102例孕妇、1 342例婴儿血清CMV-IgG/IgM抗体和部分样本的IgG抗体亲和力; 荧光定量PCR(FQ-PCR)检测1 671例婴儿尿液和/或母乳中CMV-DNA。**结果** 育龄妇女CMV-IgG阳性率为96.8%, CMV-IgG和IgM双抗体阳性率为0.4%, 妊娠与非妊娠妇女CMV抗体阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.001$, $P=0.979$)。CMV先天感染和围生期感染率分别为0.1%和9.0%, 围生期CMV感染率高于先天性感染($\chi^2=85.138$, $P=0.00$)。CMV-IgG和IgM双抗体阳性的18例经CMV-IgG亲和力和CMV-DNA检测, 结合年龄推测CMV原发感染6例, 复发感染10例, IgM假阳性2例; 核酸检测婴儿CMV感染率为33.3%, 新生儿, 1~3月龄和 ≥ 4 月龄组CMV感染率分别为9.9%, 51.2%和71.3%。在母乳CMV-DNA阳性组中, 新生儿和婴儿CMV感染率分别为20.2%和74.6%, 均高于母乳CMV-DNA阴性组新生儿0.5%和婴儿42.9%的感染率($\chi^2=33.592$, $P=0.000$; $\chi^2=10.559$, $P=0.001$)。**结论** 宜昌市育龄妇女CMV感染率为96.8%, 妊娠没有增加CMV的感染风险。婴儿CMV感染率为33.3%, 感染随年龄的增加而增高。含CMV母乳是婴儿感染CMV的重要途径, 出生一个月内进行适当干预是减少婴儿CMV感染的最佳时期。

关键词: 育龄妇女; 婴儿; 人巨细胞病毒; 感染; 风险评估

中图分类号: R373.1; R446 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414(2020)06-091-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.022

Investigation on Status and Risk Assessment of Cytomegalovirus Infection in Women of Childbearing Age and Maternals and Infants in Yichang, Hubei

ZUO Jiang-cheng^a, DENG Chen-chen^a, YANG Jie^a, TAN Yan-rong^a, LI Zi-hao^a, YANG Jin-hua^b

(a. Department of Medical Laboratory; b. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Hospital of Yiling District, Hubei Yichang 443100, China)

Abstract: Objective To investigate the status of cytomegalovirus (CMV) infection in women of childbearing age and maternal and infants in Yichang City, and assess the risk of maternal and infant infection. **Methods** From July 2015 to December 2018, the serum CMV-IgG/IgM antibodies of 4 802 non-pregnant women, 6 102 pregnant women, 1 342 infants and some serum samples were detected by ELISA and FQ-PCR method was used to detect CMV-DNA in urine and/or breast milk of 1 671 infants. **Results** The positive rate of CMV-IgG in women of childbearing age was 96.8%, and the positive rate of CMV-IgG and IgM double antibodies was 0.4%, and there was no statistically significant difference in the positive rate of CMV antibodies between pregnant and non-pregnant women ($\chi^2 = 0.001$, $P = 0.979$). CMV congenital infection and perinatal infection rate were 0.1% and 9.0%, respectively, and perinatal CMV infection rate was higher than congenital infection ($\chi^2 = 85.138$, $P = 0.00$). 18 CMV-IgG and IgM double antibody positive cases were tested by CMV-IgG affinity and CMV-DNA, combined with age speculation, 6 cases of CMV primary infection, 10 cases of recurrent infection, 2 cases of IgM false positive. The CMV infection rate of infants with nucleic acid detection was 33.3%, and the CMV infection rates of neonates, 1~3 months old and ≥ 4 months old were 9.9%, 51.2% and 71.3%, respectively. In the breast milk CMV-DNA positive group, the neonatal and infant CMV infection rates were 20.2% and 74.6%, which were higher than the breast milk CMV-DNA negative group neonatal infection rates of 0.5% and infant 42.9% ($\chi^2 = 33.592$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 10.559$, $P = 0.001$). **Conclusion** The CMV infection rate of women of childbearing age in Yichang was 96.8%, and pregnancy did not increase the risk of CMV infection. The CMV infection rate of infants was 33.3% and the infection increases with age. Breast milk with CMV was an important way for infants to get CMV infection and intervention

作者简介: 左江成(1975-), 男, 研究生, 主任技师, 研究方向为免疫与分子生物学检验。

通讯作者: 杨金华, E-mail: 519618577@qq.com。

within one month after the baby born is the best time to reduce CMV infection.

Keywords: women of childbearing age; infants; human cytomegalovirus; infection; risk assessment

人巨细胞病毒 (*human cytomegalovirus*, CMV) 在全球感染非常普遍, 各地感染率约为 45%~100%^[1], 其感染率高低与经济条件和人种相关^[2]。CMV 感染的致病机制尚不明确, 其诊断主要依靠典型的临床表现及实验室检查, 目前并无有效的治疗和预防方法。CMV 在孕妇中的原发感染风险为 0.5%~4%^[3], 尤其在妊娠前 1 周内及妊娠早期原发感染导致的胎儿先天感染可引起严重后果, 如运动和智力迟钝、小头、视网膜缺陷和进行性听力丧失等严重疾病^[4]。婴儿 CMV 感染也能引起肝炎或呼吸系统等多种疾病, 严重危害儿童健康。因此, 了解本地区母婴 CMV 感染现状及婴儿感染风险评估, 对婴儿 CMV 感染的预防及早期准确诊断具有重要的临床意义, 对促进人口健康, 提高人口素质有重要指导价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 非妊娠组: 2016 年 9 月~2018 年 12 月在本院进行孕前优生健康体检, 年龄在 20~45 岁之间女性 4 802 例, 中位数年龄 29.5 岁;

1.1.2 妊娠组: 2015 年 7 月~2018 年 12 月在本院进行产前检查, 年龄在 17~52 岁之间孕妇 6 102 例, 中位数年龄 27.6 岁, 其中孕早期 4 011 例, 孕中期 2 027 例, 孕晚期 64 例;

1.1.3 婴儿组: 2016 年 12 月~2018 年 12 月就诊的 1 671 例婴儿 (其中抗体检测阳性 1 342 例, 尿 CMV-DNA 检测 634 例, 母乳 CMV-DNA 检测 522 例, 尿液和母乳 CMV-DNA 配对检测 385 对) 年龄在 1 天~1 岁之间, 中位数年龄 3 月。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器: 低速离心机 (北京白洋公司), 冷冻高速离心机 (德国艾本德公司), 全自动酶免仪 (深圳爱康公司), 生物安全柜 (上海力康公司), ABI7300plus 型荧光定量 PCR 仪 (美国 ThermoFisher 公司)。

1.2.2 主要试剂: CMV 核酸检测试剂盒 (湖南圣湘生物科技公司), CMV IgG 和 IgM 抗体检测试剂盒 (郑州安图公司), CMV-IgG 抗体亲和力和检测试剂盒 (郑州安图公司)。

1.3 检测方法

1.3.1 标本收集与处理: ①血清标本: 对进行 CMV 抗体检测的个体在无菌操作下采集静脉血 3 ml, 分离血清。不能当天检测的标本置于 2~8℃ 保存。对于检测后需确诊或复查的血清标本则在 -80℃ 保存。②乳汁和尿液标本: 各收集 5 ml 于

无菌试管中, 对于不能立即检测的标本置于 -20℃ 保存。

1.3.2 CMV 血清抗体和核酸检测: 严格按说明书操作执行。

1.4 统计学分析 运用 SPSS17.0 统计分析软件处理数据, 计数资料用率表示, 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 育龄妇女 CMV-IgG 和 IgM 抗体检测情况 见表 1。10 904 例育龄妇女 CMV-IgG 抗体总阳性率为 96.8%, IgG+IgM 抗体同时阳性率为 0.4%。妊娠与非妊娠妇女组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 育龄妇女 CMV-IgG 和 IgM 抗体检测结果 [n(%)]

| 项目 | 非妊娠组 (n=4 802) | 妊娠组 (n=6 102) | 总计 (n=10 904) | χ^2 | P |
|---------|-------------------|------------------|------------------|----------|-------|
| IgG | 4 648/(96.8) | 5 907/(96.8) | 10 555/(96.8) | 0.001 | 0.979 |
| IgG+IgM | 19/(0.4) | 20/(0.3) | 39/(0.4) | 0.345 | 0.557 |

2.2 妊娠期不同阶段 CMV-IgG 和 IgM 抗体检测情况 妊娠 0~12 周、13~28 周及 28 周以后分别定义为孕早期 (T1, $n=4 011$)、孕中期 (T2, $n=2 027$) 和孕晚期 (T3, $n=64$)。孕早、中和晚期 CMV-IgG 抗体的阳性率分别为 96.8%(3 881/4 011)、96.8%(1 963/2 027) 和 98.5%(63/64), 组间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.615$, $P=0.753$)。孕早、中和晚期 CMV-IgG+IgM 同时阳性的阳性率分别为 0.4% (14/4 011)、0.3%(6/2 027) 和 0.0%(0/64), 组间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.240$, $P=0.887$)。

2.3 婴儿 CMV-IgG 和 IgM 抗体检测情况 本研究对抗体检测阳性的 1 342 例婴儿按照新生儿期 ($n=1 079$)、1~3 月龄 ($n=194$) 和 ≥ 4 月龄 ($n=69$) 进行分组, 以调查婴儿在不同发育阶段 CMV 的感染情况。婴儿期 IgG 抗体、IgG+IgM 抗体阳性率分别为 96.6%(129/1 342) 和 2.5%(32/1 342); 新生儿期 IgG 阳性率为 97.7%(1 054/1 079)、1~3 月龄为 96.4%(187/194), ≥ 4 月龄为 81.2%(56/69), 各组间差异有统计学意义 ($\chi^2=54.683$, $P=0.000$); 新生儿期 IgG+IgM 阳性率 (0.4%, 4/1 079) 明显低于 1~3 月龄组 (11.9%, 23/194) 和 ≥ 4 月龄组 (10.1%, 7/69), 差异有统计学意义 ($\chi^2=104.901$, $P=0.000$)。1~3 月龄组与 ≥ 4 月龄组 IgG/IgM 阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 婴儿 CMV 先天感染和围生期感染情况分析 先天感染定义为出生后 14 天内 (含 14 天) 证实有 CMV 的感染。围生期感染是生后 14 天内证实无感染,

而于生后第3~12周内感染证据,通常经产道、母乳或输血等途径获得感染。该部分婴儿CMV-IgG和IgM抗体阳性检测结果见表2。27例CMV-IgG和IgM同时阳性患儿14例进行了尿液CMV-DNA检测确诊,证实1例先天感染,该患儿尿液和母乳中CMV-DNA均为阳性,9例围生期婴儿尿液CMV-DNA阳性,4例阴性。

2.5 CMV-IgG抗体亲和力检测结果分析 见表3。IgG抗体亲和力检测是为了鉴别CMV-IgG和IgM同时阳性患者是原发感染(或新毒株的感染)还是

复发感染。本研究共回顾分析18例CMV-IgG和IgM同时阳性样本。结果3例抗体低亲和力,15例抗体高亲和力,结合CMV-DNA检测结果和年龄推测原发感染6例,复发感染10例,IgM抗体结果假阳性可能2例。

表2 婴儿新生儿期和15天~3月龄CMV抗体检测结果[n(%)]

| 项目 | 1~14天(n=984) | 3~12周(n=289) | χ^2 | P |
|---------|--------------|--------------|----------|-------|
| IgG | 960(97.6) | 281(97.2) | 0.099 | 0.753 |
| IgG+IgM | 1(0.1) | 26(9.0) | 85.138 | 0.000 |

表3 CMV-IgG+/IgM+ 双阳性病例IgG抗体亲和力检测结果

| 病例 | 性别 | 年龄 | CMV-IgG亲和力 [*] | 尿HMCV-DNA | 临床诊断 | 可能感染性质 |
|----|----|-----|-------------------------|-----------|------|---------|
| 1 | 女 | 1月 | 34.3% | 阳性 | 肺炎 | 原发感染 |
| 2 | 女 | 23岁 | 31.4% | 未检测 | 孕前 | 原发感染 |
| 3 | 女 | 22岁 | 16.2% | 未检测 | 孕前 | 原发感染 |
| 4 | 女 | 27天 | 73.1% | 阴性 | 肺炎 | IgM阳性可疑 |
| 5 | 女 | 29天 | 97.1% | 阳性 | 肺炎 | 原发感染 |
| 6 | 男 | 26天 | 72.1% | 阳性 | 肺炎 | 原发感染 |
| 7 | 女 | 1月 | 101.2% | 阴性 | 支气管炎 | IgM阳性可疑 |
| 8 | 女 | 2月 | 83.5% | 阳性 | 肝炎 | 原发感染 |
| 9 | 女 | 7岁 | 63.1% | 阴性 | 肺炎 | 病毒再激活 |
| 10 | 女 | 1岁 | 96.9% | 未检测 | 肺炎 | 病毒再激活 |
| 11 | 女 | 23岁 | 95.4% | 未检测 | 孕前 | 病毒再激活 |
| 12 | 女 | 28岁 | 97% | 未检测 | 中孕 | 病毒再激活 |
| 13 | 女 | 25岁 | 99.7% | 未检测 | 孕前 | 病毒再激活 |
| 14 | 女 | 27岁 | 63.3% | 未检测 | 孕前 | 病毒再激活 |
| 15 | 女 | 31岁 | 94.7% | 未检测 | 孕前 | 病毒再激活 |
| 16 | 女 | 28岁 | 50.3% | 未检测 | 孕前 | 病毒再激活 |
| 17 | 女 | 33岁 | 99% | 未检测 | 产后 | 病毒再激活 |
| 18 | 女 | 27岁 | 102.7% | 未检测 | 孕前 | 病毒再激活 |

注:1~3号病例为低亲和力<45%,4~8号病例为高亲和力>50%,灰区:45%<亲和力<50%。

2.6 婴儿尿液和母乳CMV-DNA检测结果分析 见表4。婴儿尿液CMV-DNA阳性率为33.3%,各年龄组间差异有统计学意义($\chi^2=97.054$, $P=0.000$)。年龄越大,CMV感染率越高($P<0.001$)。母乳

CMV-DNA阳性率为38.9%,组间总体差异有统计学意义($\chi^2=15.007$, $P=0.001$),1~3月龄组高于新生儿组($P<0.001$)。

表4 不同年龄婴儿尿和母乳中CMV-DNA检测结果比较[阳性数/总数(%)]

| 项目 | n | 新生儿期 | 1~3月 | ≥4月 | 总计 | χ^2 | P |
|-----------|-----|---------------|--------------|---------------|---------------|----------|-------|
| 尿CMV-DNA | 634 | 35/353(9.9) | 62/121(51.2) | 114/160(71.3) | 268/634(33.3) | 97.054 | 0.000 |
| 母乳CMV-DNA | 522 | 119/354(33.6) | 56/103(54.4) | 28/65(43.1) | 203/522(38.9) | 15.007 | 0.001 |

2.7 不同性别婴儿CMV感染情况分析 见表5。婴儿CMV核酸和抗体检测结果性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。检测结果提示,婴儿

CMV感染与性别无关,而CMV感染的病原学诊断采用核酸检测的敏感度高于抗体检测。

表5 不同性别患儿尿液和血清抗CMV-IgG, IgM检测结果[阳性数/总数(%)]

| 项目 | 男性 | 女性 | 总计 | χ^2 | P |
|----------|----------------|----------------|------------------|----------|-------|
| 尿CMV-DNA | 118/348 (33.9) | 93/286 (32.5) | 211/634 (33.3) | 0.137 | 0.712 |
| IgG | 698/722 (96.7) | 598/620 (96.5) | 1296/1342 (96.6) | 0.005 | 0.943 |
| IgG+IgM | 17/722 (2.3) | 17/620 (2.7) | 34/1342 (2.5) | 0.075 | 0.785 |

2.8 母乳CMV-DNA阳性和阴性对婴儿CMV活动感染的影响 见表6。该组为母乳与尿液配对检测病例,主要探讨母亲CMV感染对患儿CMV感染的影响,结果母乳CMV-DNA阳性组中新生儿和婴儿的CMV阳性率均高于母乳CMV-DNA阴性组($\chi^2=33.592$, $P=0.000$; $\chi^2=10.559$, $P=0.001$),提示母乳CMV-DNA阳性是新生儿和婴儿CMV感染增加的风险之一。在母乳CMV-DNA阴性组和阳性组中婴儿CMV感染率均高于新生儿($P<0.01$),提示随着年龄增长,CMV感染的风险增加。

表6 母乳CMV-DNA阳性和阴性组新生儿和婴儿的尿CMV-DNA检测结果[阳性数/总数(%)]

| 组别 | 新生儿 | 婴儿 | χ^2 | P |
|-------|--------------|--------------|----------|-------|
| 母乳阳性组 | 20/99 (20.2) | 44/59 (74.6) | 47.995 | 0.000 |
| 母乳阴性组 | 1/185 (0.5) | 18/42 (42.9) | 79.919 | 0.000 |

3 讨论

本研究发现宜昌市孕妇CMV-IgG抗体阳性率为96.8%,妊娠与非妊娠期、以及妊娠期三个不同阶段CMV的感染率均没有差异,提示妊娠期CMV的感染风险没有增加。有报道妊娠期CMV活动感染率为11%,而CMV的活动感染能导致不良的妊娠结局^[5]。对于有不良妊娠史的孕妇,其活动感染率显著高于正常妊娠妇女,且与自然流产相关^[6]。因此,尽管本研究没有发现妊娠期CMV感染风险的增加,但鉴于妊娠妇女内分泌和免疫功能改变,仍然需要重视CMV的原发感染和病毒再激活,从而导致新生儿的先天感染或产后感染,并可能导致婴儿严重的机体功能缺陷或损害而引起足够重视。

婴儿是CMV原发感染的高危人群,并可能引发多种疾病,如肝炎、肺炎等^[7]。本研究发现,CMV感染率从新生儿期到婴儿期迅速增加,提示密切接触时间长短是影响CMV感染的重要因素之一。但本研究新生儿CMV感染率比刘振忠等^[8]报道的0.88%低,可能由于病例数选取差异。其中婴儿先天CMV感染是引起宫内发育受限(intrauterine growth restriction, IUGR)原因之一,发生率可高达30%左右,神经系统受损达40~60%,并且有部分病例先天感染在出生后没有临床症状,而是在出生后几个月到几年后才有临床表现^[9]。而围生期CMV感染则损害发生率相对较少^[10],因此,区分婴儿CMV感染是否为先天感染或围生期感染对预

后具有重要意义,建议对14天内新生儿进行CMV病毒普遍筛查,以便对先天感染者进行早期干预。

母乳喂养一直被大力提倡。然而,近年的研究发现母乳喂养是导致婴儿CMV感染流行病学的主要原因^[11-12]。本研究发现母乳中CMV阳性率为38.9%,证实婴儿期母乳中CMV具有较高的激活率,但低于国外70.2%~82%阳性率^[13-15],与国内报道母乳CMV阳性率37.2%~64.15%接近^[16-18]。同时,本研究通过对母乳CMV阴性和阳性分组研究婴儿CMV感染情况,不论母亲是否存在CMV活动感染,预防婴儿CMV感染的措施越早,阻断CMV感染的机会越大,重点强调出生后一个月内的预防。

对于CMV病原学筛查与诊断方法,抗体筛查通常为基层医院首选。但IgM阳性率较低,且受IgM假阳性和IgM长期持有影响实验诊断。研究报道,抗体检测CMV感染的灵敏度为20%~25%,假阳性率为15%~20%^[19]。IgG和IgM阳性的孕妇,有必要进行IgG抗体亲和力检测,确定感染时间或是否原发感染,评估对胎儿可能造成的损害,但基层医院抗体亲和力检测开展不普遍,建议直接增加CMV核酸检测,以提高诊断的敏感度。

因此,加强母婴CMV筛查,推广CMV核酸和IgG抗体亲和力检测对预防和诊断CMV感染具有重要意义。虽然研究结果提示CMV感染的预防应在出生后1个月以内进行,但缺乏有效预防措施、结果评估和病例追踪等,这些都是今后研究的方向。

参考文献:

- [1] 曾庆贺,董加秀,孟艳,等.人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展[J].山东医药,2017,57(12):110-112. ZENG Qinghe, DONG Jiaxiu, MENG Yan, et al. Advances in epidemiological research on human cytomegalovirus infection[J]. Shandong Medical Journal, 2017,57(12):110-112.
- [2] COLUGNATI F A, STEPHANIE A S, DOLLARD S C, et al. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States[J]. BMC Infectious Diseases, 2007, 7: 71.
- [3] BUXMANN H, HAMPRECHT K, MEYER-WITTKOPF M, et al. Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy[J]. Deutsches Arzteblatt International, 2017, 114(4): 45-52.
- [4] TABATA T, PETITT M, FANG-HOOVER J, et al. Persistent cytomegalovirus infection in amniotic membranes of the human placenta[J]. The American Journal of Pathology, 2016, 186(11): 2970-2986.

(下转第148页)