

人巨细胞病毒感染及母婴传播阻断临床研究进展

张雨 曾慧慧

【摘要】 人巨细胞病毒 (HCMV) 为dsDNA病毒, 其囊膜糖蛋白和基质蛋白诱导人体产生免疫反应。HCMV通过直接损伤和免疫病理损伤, 导致多器官损害。人感染HCMV以潜伏性和再次激活为特征, 临床症状与免疫力状态有关。本文旨在对HCMV感染的流行病学、临床表现及母婴感染特点、实验室检查手段及评价、抗HCMV治疗及母婴阻断措施作一综述。我国育龄妇女HCMV血清学阳性率为95%以上, 妊娠期原发感染率为1%~4%, 其中24%~75%通过垂直传播引发宫内胎儿感染, 导致其发育畸形、流产、死胎或新生儿出生缺陷甚至死亡, 建议实施规范感染控制措施预防孕期CMV感染。先天性CMV感染可累及多脏器, 常见于神经系统和网状内皮系统损害。HCMV检测包括分子技术与非分子技术, 抗-HCMV亲和力的测定有助于原发感染的诊断。目前不能将抗病毒治疗和超免疫球蛋白作为预防孕期先天性CMV感染常规手段。抗病毒药阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦无致畸作用, 但仍有必要评价其孕期治疗的安全性和有效性。巨细胞病毒免疫球蛋白是防治HCMV感染的有效制剂, 单克隆抗体的研制是防治HCMV感染的研究热点之一。

【关键词】 人巨细胞病毒; 母婴传播阻断; 新生儿; 孕妇

Progress of clinical research on human cytomegalovirus infection and maternal-infant interruption

Zhang Yu, Zeng Huihui. Neonatal Intensive Care Department, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

Corresponding author: Zeng Huihui, Email: bjfcyyzh@163.com

【Abstract】 Human cytomegalovirus (HCMV), a double-stranded DNA virus, whose envelope glycoproteins and matrix proteins may induce immune responses in humans. HCMV caused multiple organs damage through direct injury and pathological damage. Latency and reactivation are defining characteristics of HCMV. Clinical symptoms of HCMV infection are related to immune status of the host. This review summarized the epidemiology, clinical manifestations, characteristics of vertical transmission, laboratory test and evaluation, anti-HCMV treatment and mother-to-child blocking methods of HCMV infection. The positive rate with serology in women of childbearing age was over 95%. The rates of primary HCMV infection during pregnancy was 1% to 4%, and 24% to 75% of them could cause intrauterine fetal infection through vertical transmission, resulting in malformations, miscarriages, stillbirths, birth defects or even death. Therefore, it is suggested that standard control measures should be taken to prevent CMV infection during pregnancy. Congenital CMV infection involves multiple organs, most common in nervous system or reticuloendothelial system. HCMV detection included both molecular and non-molecular techniques. The determination of avidity of HCMV antibodies is helpful in the diagnosis of primary infection. Antiviral therapy and immunoglobulin may not be routinely used to prevent congenital CMV infection during pregnancy at this stage. Although there was no teratogenic effect of the following antiviral drugs, acyclovir, valaciclovir and famciclovir, it was still needed to evaluate the safety and efficacy of them used in pregnancy. Cytomegalovirus immunoglobulin is an effective preparation for the prevention and treatment of HCMV infection. The development of monoclonal antibody to HCMV is one of research hotspots in prevention and treatment filed.

【Key words】 Human cytomegalovirus; Maternal-infant interruption; Newborn; Pregnant women

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.06.002

基金项目: 首都医科大学附属北京妇产医院、北京妇幼保健院中青年学科骨干培养专项 (No. fycc201614)

作者单位: 100026 北京, 首都医科大学附属北京妇产医院新生儿科

通信作者: 曾慧慧, Email: bjfcyyzh@163.com

人类感染巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV), 在母孕期病毒感染会通过垂直传播造成子代感染, 形成不同程度的胎儿或新生儿感染, 呈现各种严重程度不等的临床结果。本文就人巨细胞病毒HCMV自身特点, 及其在孕母、新生儿和婴幼儿感染状态, 实验室检查及治疗方案的研究进展进行综述, 以期临床提供有关CMV母孕期感染及垂直传播相关的可参考整体信息。

一、HCMV流行病学

1. 人巨细胞病毒病原特点: dsDNA的HCMV, 属于疱疹病毒科, β 疱疹病毒亚科, 人疱疹病毒5型。其基因组中超过200个基因编码蛋白, 仅少数基因表达非编码RNA^[1]。HCMV基因组编码的囊膜糖蛋白和基质蛋白除了可诱导机体产生多种免疫反应以外, 部分囊膜蛋白还可介导病毒入侵机体、参与病毒复制, 一些基质蛋白还参与HCMV病毒粒子的组装和释放^[2]。机体对巨细胞病毒产生的免疫反应具有广泛性和多样性。

目前, HCMV感染致病机制尚不完全明确。HCMV感染会导致受感染细胞出现直接损伤; 其次, 由于病毒引起的机体免疫病理损伤可导致感染宿主的多器官损伤。目前认为HCMV可能的致病机制为: ①影响细胞正常生长及分化。受染细胞变性呈巨细胞样变、崩解、局部坏死和炎症, 可以继发发生肉芽肿和钙化。Fortunato等^[3]发现, HCMV感染S期的人纤维母细胞, 可造成1号染色体两处特异性断裂点1q42和1q21, 而位于断裂点附近的DFNA7基因与非症候群、进展型听力障碍有关。②改变细胞周期, 抑制细胞凋亡。HCMV可通过抑制细胞凋亡信号转导通路, 延缓复制周期, 实现在宿主内的持续感染。HCMV经胎盘感染母婴传播, 首先, HCMV感染绒毛间质、合体滋养细胞和蜕膜细胞, 造成损伤; 然后扩散至滋养细胞处进行复制、增殖, 使其出现明显的分化、侵入缺陷, 导致胎盘发育障碍, 继而进入胎儿体内; 与此同时, 游离绒毛面积减少, 导致固定绒毛对子宫壁的附着及间质、血管的侵入作用均减弱^[4]。Maidji等^[5]研究发现, HCMV可通过改变子宫内皮微血管内皮细胞的通透性和极性, 使其病毒颗粒经内皮细胞膜感染邻近的细胞滋养层, 继而造成纤维细胞和胎儿毛细血管内皮细胞的感染。

2. HCMV感染率: 血清抗-HCMV阳性率在南美洲、亚洲和非洲人群中最高(70%~90%), 在西欧和美国最低(36.9%~68.3%)^[6]。我国一般人群抗-HCMV阳性率为86%~96%^[5]。育龄妇女抗-HCMV阳性率具有明显的种族和地方差异, 主要与区域的卫生、经济等因素有关。文献报道国外育龄妇女HCMV血清学阳性率为45%~100%, 我国育龄妇女HCMV血清学阳性率为在95%以上^[7-8]。妊娠期原发感染率为1%~4%, 其胎儿、新生儿感染率约为24%~75%, 孕期继发感染率约为10%, 其胎儿、新生儿

感染率约为10%^[9]。国内报道中国孕妇HCMV原发性感染的发生率为4.3%~7%, 其中宫内传播率为30%~80%^[10]; 对于妊娠期原发感染者, 母婴垂直传播率随孕期延长逐渐升高, 妊娠早、中、晚期垂直传播率分别为31.1%、38.2%和72.2%^[11]。国外研究报道HCMV先天性感染的发生率为0.2%~2.0% (均值为0.64%)^[12-13], 发展中国家较高为1%~5%^[14]; 国内报道先天感染率为0.2%~2.5%^[8]。我国北京地区围产期新生儿HCMV血清学阳性率为20.22%, 先天性CMV感染率为0.23%^[10]; 不良妊娠中HCMV的感染率远高于活产正常有结局的妊娠人群。有不良产史如有流产、死胎史者的妇女HCMV-IgM阳性率为17.4%, IgA的阳性率为8.8%, 总阳性检出率为23.5%, 高于正常孕妇4倍以上。若临床研究中妊娠期母婴垂直传播率以活产婴儿数量为基线, 会存在对孕期原发性感染率、宫内异常感染结局的低评价。

3. HCMV母婴传播途径: 按时间顺序包括产前宫内垂直传播及产后密切接触水平传播。HCMV可以通过胎盘、产道分泌物、血液、唾液及母乳等途径发生垂直宫内传播。30%~60%母婴传播是通过胎盘而引发宫内感染^[15]。宫内传播的途径包括: ①经胎盘传播: 这是宫内感染的主要途径; ②经血液传播: 母体血液中已感染HCMV的白细胞通过脐血管进入胎儿血液循环, 造成血源性传播^[16]。目前大多数研究认为, 血清或羊水HCMV DNA $\leq 10^2$ 拷贝/ml可除外宫内感染的可能, $\geq 10^5$ 拷贝/ml需要考虑宫内感染; 也有学者发现当羊水HCMV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml时, 胎儿可出现相应HCMV感染症状^[17-19]。

4. 经密切接触如母乳喂养水平传播: HCMV可经泌尿生殖道排出, 故新生儿可通过接触产道分泌物或者血液而发生感染; 唾液是水平传播的常见媒介, HCMV可以通过母子间的密切接触, 如口对口、手对口密切接触进行传播; 国外调查发现66%~96%的HCMV血清学阳性母亲乳汁中可检测出HCMV; 纯母乳喂养的早产儿, 经母乳获得性感染的发生率为5.7%~58.6%, 其中约3.7%的患儿出现临床症状^[20]。研究发现, 极低(出生体质量 $\leq 1\ 000\ g$)或超低(出生体质量 $\leq 1\ 500\ g$)出生体质量早产儿(胎龄 ≤ 32 周)易发生经母乳获得性HCMV感染, 部分患儿可出现较为严重的临床症状或体征^[21]。

5. 医源性传播: HCMV可通过输血、手术器官移植等医源性传播方式被感染。献血为HCMV感染主要的医源性传播途径, 美国等国家输血服务机构已陆续开展HCMV血清学检测项目, 为特殊患者提供HCMV阴性血液以降低输血所导致的HCMV发生率。

人类是HCMV的唯一宿主。人群对HCMV普遍易感, 感染途径隐匿。CMV感染机体后可持续排出病毒, 具有HCMV病毒血症的原发性或激活性感染者, 及无症状病毒

携带者为主要传染源。HCMV可从患者的唾液、血液、羊水、尿液、宫颈阴道分泌物、乳汁等多种体液中分离、纯化。HCMV可在某些表面存活长达6 h, 因此能够通过污染物品传播, 也可以通过器官或组织移植以及输血途径高效传播, 去白细胞的血液制品能明显减少通过输血途径传播CMV感染的风险^[22]。HCMV感染后人体产生特异性抗体, 具备免疫保护作用。初次感染后2~3周开始产生抗-IgM, 5~6个月后下降, 而再次感染的患者中约10%可出现IgM持续升高。

二、HCMV感染临床表现及母婴感染特点

人CMV感染按时间前后分为原发性感染、复发性感染, 按临床表现的有无分潜伏性感染和活动性感染, 这与人体免疫力状态有关。CMV初次感染侵入免疫功能正常人体后, 多可在人体多个部位长期潜伏存在, 呈无症状感染病毒携带状态。一旦免疫功能低下, 很可能出现CMV重新活化而发生复发性激活感染。在免疫抑制个体、胎儿或幼小婴儿发生的CMV原发或复发感染通常具有明显的临床表现。

25%~50%原发性CMV感染并无临床表征, 其余表现为疲劳、发热、头痛。CMV激活性感染往往使多个脏器或系统受到损害, 包括肝脏、肺、心脏、肾脏、血液系统、中枢神经系统和消化系统等。HCMV感染的孕妇大多为潜伏性感染。孕期HCMV活动性感染, 可以通过胎盘垂直传播, 使宫内胎儿感染, 也可分娩时经产道传播HCMV, 与此相关的严重后果有流产、死胎(病死率达50%~80%)、胎儿发育畸形、新生儿出生缺陷等。活产感染新生儿可出现小头、脉络膜视网膜炎、耳聋、智力低下、运动障碍等。产前超声表现出现胎儿异常发生率见表1^[23]。母孕期原发性感染是孕期干预重点, 临床上需对高危人群进行血清

学筛查, 并完善胎儿影像学筛查。

新生儿期HCMV感染报道主要为先天性感染。先天感染CMV的新生儿大约10%为活动性感染, 存在临床症状; 90%的潜伏性感染新生儿出生时无任何临床表现, 但在出生后几个月或几年后约10%~15%会发生感觉神经性耳聋、智能障碍等远期后遗症。有症状先天性CMV感染称为CMV包涵体病, 累及全身各个多器官与系统。常见的受累系统有网状内皮系统和神经系统和, 有时甚至还可遗留神经系统功能障碍, 以小头畸形、癫痫、肌张力减退、肝脾肿大、黄疸以及昏睡等为主要的临床表现, 也可表现为听力受损、视觉发育异常、宫内生长受限、牙齿缺陷、早产以及肺炎等。实验室检查的异常表现有高胆红素血症、血小板减少和丙氨酸氨基转移酶升高等^[24-25]。

婴幼儿多为原发感染, 随着年龄的增长, 血清阳性率逐渐升高。有研究显示所有就诊的感染CMV的婴幼儿患儿, 其临床表现主要为肝胆疾病。如胆汁淤积性肝病中CMV感染较为常见, 其在该类疾病的发生和发展中起重要作用, 临床表现为黄疸, 肝和(或)脾大和肝功能异常。HCMV发生母婴传播感染后可致新生儿肝细胞及胆管上皮细胞炎性病变, 肝炎和胆道闭锁往往同时存在, 或现有肝炎而后发展为胆道闭锁^[26]。目前尚缺乏新生儿期感染的婴儿自然队列研究。新生儿期先天性感染的早期诊断和治疗、婴儿期原发性活动性感染的治疗是婴幼儿期胆汁淤积综合征等疾病的早期干预节点。感染CMV患儿的临床表现还包括呼吸系统疾病、腹泻、血小板减少性紫癜^[27]。无论孕期还是新生儿期或婴幼儿期, HCMV感染的隐匿性是早期诊断及介入治疗的难点。

三、HCMV实验室检出检验手段及评价

目前临床上有关HCMV的检测手段包括分子技术与非分子技术两大类。分子检测技术是指通过PCR或非PCR的分子技术检测HCMV的DNA。非分子检测技术包括: ①从血液、尿液等体液中培养分离病毒(病毒培养); ②检测CMV特异性IgG和IgM抗体(血清学); ③检测白细胞的病毒颗粒组分(如pp65抗原血分析)等。婴幼儿、新生儿、孕产妇可取外周静脉血样进行测定。采用羊水标本检测HCMV被认为是产前诊断胎儿HCMV感染的金标准。此外, 也可经皮取脐带血以确定胎儿感染CMV与否。

1. HCMV DNA检测: 采用聚合酶链式反应(PCR)技术(最常用)和非PCR的分子技术扩增和检测样本中可能存在的特异DNA。检验标本包括: 尿沉渣、宫颈拭子、外周静脉血, 中性粒细胞、脑脊液、支气管肺泡液, 玻璃液、玻璃体液等。本技术的优点是具有很高的灵敏度与特异性, 可在4 h内快速出检测结果。但HCMV DNA阳性仅提示CMV病毒存在与否, 并不能反映病毒的活跃状态。脏器功能异常与病毒活跃程度有关。其次, 被广泛接受的预测

表1 先天性CMV感染胎儿异常产前超声表现

产前超声表现	概率(%)
脑钙化	0.6~17.4
小头畸形	14.5
肠管回声增强	4.5~13.0
宫内生长受限	1.9~13.0
室管膜下囊肿	11.6
脑室扩大	4.5~11.6
腹水	8.7
心包积液	7.2
高回声肾	4.3
肝肿大	4.3
胎盘肿大或胎盘钙化	4.3
肝钙化	1.4
胎儿水肿	0.6

CMV的阈值还未出现, 而该值有助于疾病严重程度和预后的风险评估^[28]。

2. 病毒培养法: 主要有传统细胞培养法和壳瓶培养分析两种。传统细胞培养法需要将血液、尿液呼吸道分泌物、脑脊液等临床样本接种于人胚肺二倍体细胞(MRC-5)培养物, 待细胞病变效应(cytopathic effects, CPE)出现后, 可用CMV抗血清通过免疫荧光法特异地检测出病毒分离物。若使用单克隆抗-CMV, 传统细胞培养法的特异度可以很高, 但单克隆病毒培养法的敏感度不好, 仅为52%。此外, CMV在MRC-5细胞培养物中的生长速度缓慢(至少1周), CPE出现需要近4周, 不利于临床快速诊断与尽早治疗, 成为传统细胞培养法的主要局限。壳瓶培养分析因其利用荧光单克隆抗体直接或间接识别复制中CMV的早期抗原, 也可利用生物素化或辣根过氧化物酶标记的DNA探针直接和CMVDNA进行原位杂交, 极大程度地缩短了病毒培养时间, 整个检测过程仅需要16~48 h。此外, 壳瓶培养分析比传统细胞培养法的灵敏度更高^[29], 尽管仍不如分子检测方法和下述抗原血检测方法。壳瓶培养分析的操作较复杂、耗时仍较长、敏感性较差、临床样本CMV活力下降迅速, 不利于该检测方法应用于临床实践。目前, 病毒培养法不再被推荐为CMV感染实验室诊断的一线方法, 已逐渐被更敏感、快速、可定量的、实时监测的检测方法所替代。

3. 血清学特异性抗体检测: 是临床上最常用的检测指标包括CMV特异性IgM和IgG两个检测指标。近期感染CMV患者IgM呈现阳性, 或IgM、IgG均呈阳性, 未感染CMV者或感染窗口期患者的IgM、IgG均呈现阴性, 曾经感染CMV者IgG呈阳性, IgM呈阴性; IgM阳性通常是诊断现症感染的重要参考指标, 但需考虑抗体在体内的产生及存在时间。原发感染急性期6~9个月后某些孕妇体内IgM仍可呈现阳性, 而存在免疫缺陷者即便发生了CMV感染也不会产生IgM。需要注意CMV IgM阳性结果不能用于判定原发感染, 如CMV再次感染时, IgM和IgG均升高, 对于IgM阳性的孕妇, 其中仅20%~25%为原发感染。IgM和IgG血清学检测包括酶联免疫吸附试验、胶体金法和化学发光法等, 检测时间一般要6 h。有研究对不同的检测方法进行对比, 结果发现化学发光法在灵敏度、特异度及阳性预测值方面都显著优于ELISA法与胶体金法^[30]。

HCMV IgG抗体亲和力反映了抗体与病毒抗原结合能力的强弱, 能满足区分感染早期和感染晚期或既往感染的诊断要求。高抗体亲和力多发生在原发感染后18~20周, 提示感染晚期或既往感染; 低抗体亲和力多发生在原发感染的8~10周, 提示原发感染早期; 抗体无亲和力表示抗体尚未成熟或无抗体, 可发生无感染者或在原发感染的6~8周以内。这些血清学的检测方法也有一定的局限性, 如需

要急性期和恢复期的配对血清才能进行完整的解释, 不适于抗体生产衰减和延迟的免疫力减弱患者的检测^[31]。

4. pp65抗原血症检测法: CMV特异的基质蛋白pp65可通过相应单克隆抗体, 采用免疫荧光、免疫过氧化物酶等方法来检测。根据外周血多形核白细胞(polymorphonuclear leukocytes, PMNLs)中HCMV pp65抗原阳性细胞数可判断HCMV的激活程度, 有助于HCMV激活感染的诊断、疗效及预后监测, 对于免疫功能不全者CMV感染诊断非常有用。该方法几经完善, 目前已成为国际公认的“标准方法”之一^[30]。血标本处理、PMNLs的分离、免疫组织化学、光镜下结果判读等步骤约需要6 h, 可尽早发现HCMV的复制情况。此外, 这种量化的结果形式有利于抢先治疗。有研究认为该方法的灵敏度要优于Shell-vial和试管培养体系, 甚至能与分子检测方法相媲美^[32]。然而该方法也有一定的局限性, 包括结果解释具有主观性, 样本需要快速处理(中性粒细胞体外存活时间不超过6~8 h), 不适于白细胞减少患者, 缺乏标准化。

四、抗HCMV治疗及母婴阻断措施进展

1. 孕期CMV感染及垂直传播的预防: 国外已有II期临床试验通过重组糖蛋白B疫苗接种预防母源性CMV感染, 然而只有50%发生了血清转化, 并且免疫力会减弱, 该疫苗的长期效力受到质疑^[33]。正被改进的疫苗将会于2017至2019年完成更为严格的临床试验测试(NCT02594566、NCT02396134、NCT02506933和NCT01877655)。参加2015年4月19日在澳大利亚召开的第五届国际先天性巨细胞病毒感染会议的多位国际专家学者提出了如下的卫生与行为干预建议, 以预防孕期CMV感染。建议: ①不要分享或使用幼儿的食物、饮料或餐具; ②不要口含儿童安抚奶嘴; ③亲吻幼儿时避免唾液接触; ④用肥皂和水彻底洗手15~20 s, 尤其是在换尿布、喂幼儿或擦幼儿的鼻涕或唾液之后; ⑤可考虑的其他预防措施包括清洁玩具、台面以及其他幼儿尿液或唾液可接触到的表面, 不共享牙刷等^[13]。

采用超免疫球蛋白(hyperimmunoglobulin)被动免疫是一种潜在的阻断CMV感染垂直传播的方式。已有4项临床研究评估了该方式的有效率及安全性, 但结果并不一致。3项研究认为该方式有效, 且无明显不良反应, 而一项研究认为无效且会引发产科并发症, 如早产、先兆子痫、胎儿宫内生长受限^[34-37]。已在注册的一项随机、双盲II期临床试验(NCT02351102)计划评估抗病毒药物伐昔洛韦阻断孕期原发性CMV感染垂直传播的有效性及其安全性, 目前暂无相关研究结果见报道。基于有效性及安全性未被充分证实, 专家组认为超免疫球蛋白目前不能作为原发性CMV感染的常规预防手段, 常规的抗病毒治疗也不建议用于预防孕期先天性CMV感染。

1. 孕期CMV感染胎儿的治疗: 孕期胎儿CMV感染的

预防和减轻相关症状的治疗选择是有限的,超免疫球蛋白和一些抗病毒药物的使用目前只能限于临床试验阶段^[38]。Nigro等^[34]发现羊水CMV阳性的孕妇静脉输注超免疫球蛋白(200 U/kg)后,分娩新生儿出现CMV感染相关症状的比例(3%, 1/31)较未接受超免疫球蛋白注射的对照组显著下降了(50%, 7/14); Visentin等^[39]开展的部分随机对照试验也发现妊娠20~24周静脉输注超免疫球蛋白(200 U/kg)可以显著减少出现感觉神经性耳聋等CMV感染相关症状新生的比例[治疗组: 13% (4/31); 未接受超免疫球蛋白注射的对照组: 43% (16/37)例]。

抗病毒药物如更昔洛韦,口服前体药物缙更昔洛韦、膦甲酸钠和西多福韦已广泛用于治疗CMV感染的免疫功能低下的患者。然而,膦甲酸钠和西多福韦不适于孕期患者的治疗,因其具有肾毒性和潜在的致癌性,孕期使用的安全性和有效性相关数据目前非常有限。更昔洛韦、缙更昔洛韦孕期使用的安全性和有效性相关研究数据目前也非常有限。更有动物试验发现更昔洛韦具有引发性腺发育不全的风险,不建议用于孕期治疗。更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠、西多福韦目前被美国食品和药物管理局(FDA)归类为C类药物。

目前阿昔洛韦,口服前体药物伐昔洛韦已被用于移植患者或HIV/AIDS患者CMV感染的预防^[40]。尽管其抗CMV病毒的能力较弱,但已有研究证实其孕期使用时不良反应发生率较低,阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦均无致畸作用^[41]。Jacquemard等^[38]研究发现伐昔洛韦可以降低胎儿血液中病毒装载量,但胎儿结局并无明显改善,这可能和样本量较少或药物功效较低有关。一项单组的II期临床试验发现41例已明确了胎儿感染CMV的孕妇口服伐昔洛韦(8 g/d, 43例)后,43名新生儿中34名出生时未出现CMV感染相关症状,尽管如此,由于样本量较少目前仍不能成为伐昔洛韦可用于孕期CMV感染治疗的有力证据^[42]。进一步评价阿昔洛韦、伐昔洛韦和泛昔洛韦(FDA归类B类)孕期CMV感染治疗的安全性和有效性很有必要。

2. HCMV感染新生儿的治疗:抗HCMV药物应用于新生儿治疗前应在考虑其疗效的同时考虑其可能的不良反应,如:中性粒细胞减少、性腺发育不良、致癌性等。目前已有的抗病毒药物中更昔洛韦(静脉输注),和缙更昔洛韦(口服)已被多项临床试验用于先天性HCMV感染新生儿的治疗。其中一项II期临床试验研究发现静脉输注更昔洛韦($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)6周后能显著改善或稳定住HCMV感染新生儿的听力(5/30, 16%)^[43]。后续的III期临床试验发现更昔洛韦能有效阻止有神经学缺陷的先天性CMV感染新生儿听力退化,观测点在6个月和近1岁时仍有效^[44],且还能改善患儿的神经发育结局,但是会伴有粒细胞减少。

口服缙更昔洛韦能提高或保持有症状的先天性CMV感染新生儿的听力,最近一项临床试验发现所有有症状的先天性CMV感染新生儿在接受缙更昔洛韦治疗6周后,继续口服该药物至6月龄的婴儿在生后24个月时的总听力要比只接受缙更昔洛韦治疗6周的婴儿好2.6倍,神经发育也好于短期治疗的婴儿^[45]。口服缙更昔洛韦治疗会伴有嗜中性白血球减少症,但该发生率显著低于静脉输注更昔洛韦。

目前尚无明确的证据表明抗病毒药物会对有轻度或无症状的单独的感觉神经性耳聋患儿有潜在益处。此外,抗病毒药物治疗对于1个月龄以上先天性CMV感染婴儿的效果与安全性正在被下述随机化临床试验研究,但结论尚未得出。抗病毒药物研究合作组于2016年发起的一项II期随机对照试验使用缙更昔洛韦治疗最大至4岁的先天性CMV感染并伴有听力丢失的儿童(NCT01649869)。另一项随机疗效研究计划评估缙更昔洛韦对6月龄至12岁先天性CMV感染患儿听力和平衡方面的治疗效果(NCT02606266)。这些临床试验结果将会为治疗选择提供有力证据。

国外有专家共识建议口服6个月缙更昔洛韦只能用于治疗中度到重度有症状的先天性感染新生儿,无症状的患儿不应接受抗病毒药物治疗,轻度有症状的先天性感染新生儿通常不应给予抗病毒治疗。对于伴有单独的感觉神经性耳聋的先天性CMV感染新生儿,通常也不建议接受抗病毒药物治疗^[13]。

4. 近年来HCMV新治疗方法:①巨细胞病毒免疫球蛋白(cytomegalovirus immune globulin, CMVIG)是预防和治疗HCMV感染的有效被动免疫制剂,由针对HCMV多处抗原表位的高效价中和抗体组成的一种血浆蛋白制品CMVIG发挥其预防和治疗作用主要是靠其与HCMV的囊膜糖蛋白和抗原结合,封闭了抗原表位后可阻止依赖于囊膜糖蛋白的病毒与细胞膜的融合过程,进而可以有效地防止CMV侵入宿主细胞。目前,已有研究证实了CMVIG可以在胎儿先天性HCMV感染的预防和治疗中发挥作用,且具有较好的安全性^[46]。目前全球已有成熟上市药品,国内尚无相关药物可用于临床。目前,另有欧洲和美国学者发起的用于评估CMV特异性超免疫球蛋白用于先天性CMV感染预防的随机化III期临床试验正在进行中(NCT01376778)。②单克隆抗体是抗体类药物的重要组成部分,抗-HCMV单克隆抗体的研制目前已成为CMV预防和感染治疗领域的研究热点。噬菌体抗体库技术、杂交瘤技术、EBV永生化技术等虽然已用于生产单克隆抗体,且成功得到了针对多靶位的抗体克隆,但这些技术应用于临床药物生产尚需更多的研究支持。已有研究发现针对HCMV单一表位的单克隆中和抗体不能有效阻止HCMV感染,可能与HCMV感染引发的免疫反应有多种病毒蛋白参与有关。因此,比起单一

种类的单克隆中和抗体,多种单克隆抗体联合使用或其鸡尾酒混合体的临床应用前景更广阔^[47]。

综上,作为人群普遍感染的常见病毒,其感染途径和临床感染症状存在隐性。原发感染较难被早期识别,HCMV通过多重途径在具有巨细胞病毒原发性感染的母亲发生母婴传播。需要了解活产婴幼儿生后CMV感染状态及血清学变化的趋势;新生儿期及婴儿期CMV活动性感染的有效评价尚待进一步完善;母婴传播CMV及婴幼儿期疾病的关联尚需进一步阐明。

参 考 文 献

- [1] Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle[J]. *J Clin Invest*,2011,121(5):1673-1680.
- [2] Tomtishen JP, 3rd. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28)[J]. *Virology*,2012,9(1):1-9.
- [3] Fortunato EA, Dell'Aquila ML, Spector DH. Specific chromosome 1 breaks induced by human cytomegalovirus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2000,97(2):853-858.
- [4] 赵杨, 闻良珍. 妊娠期人巨细胞病毒感染的研究现状[J]. *中华围产医学杂志*,2004,7(2):121-122.
- [5] Maidji E, Percivalle E, Gerna G, et al. Transmission of human cytomegalovirus from infected uterine microvascular endothelial cells to differentiating/invasive placental cytotrophoblasts[J]. *Virology*,2002,304(1):53-69.
- [6] Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I, et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications[J]. *J Clin Virol*,2015,63:53-58.
- [7] Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection[J]. *Rev Med Virol*,2010,20(4):202-213.
- [8] Yan XC, Wang JH, Wang B, et al. Study of human cytomegalovirus replication in body fluids, placental infection, and miscarriage during the first trimester of pregnancy[J]. *J Med Virol*,2015,87(6):1046-1053.
- [9] 王芳, 马骏, 李芬. 人巨细胞病毒宫内感染的研究进展[J]. *现代妇产科进展*,2005,14(1):56-58.
- [10] 北京地区母婴巨细胞病毒感染课题组. 北京地区新生儿先天巨细胞病毒感染状况研究[J]. *中国新生儿科杂志*,2012,27(1):5-9.
- [11] Enders G, Daiminger A, Bader U, et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age[J]. *J Clin Virol*,2011,52(3):244-246.
- [12] Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *Birth Defects Res*,2017,109(5):336-346.
- [13] 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):e177-e188.
- [14] Malcolmson C, Ng K, Hughes S, et al. Impact of matrix-assisted laser desorption and ionization time-of-flight and antimicrobial stewardship intervention on treatment of bloodstream infections in hospitalized children[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*,2017,6(2):178-186.
- [15] 郭丽丽, 许红梅. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展[J]. *山东医药*,2017,31(12):1131-1133.
- [16] 姜毅. 先天性巨细胞病毒感染母婴传播及诊断[J]. *中国新生儿科杂志*,2009,24(5):261-265.
- [17] Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2000,183(2):476-482.
- [18] 姚丽, 张梅, 郭先成. 孕妇巨细胞病毒感染载量与胎儿宫内感染的相关性分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2015,(15):3550-3552.
- [19] 张立群, 巩振华, 李毅. 孕中期巨细胞病毒宫内感染的临床研究[J/CD]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*,2015,15(3):76-78.
- [20] 李淑涓, 曹云. 早产儿经母乳获得性巨细胞病毒感染的研究进展[J]. *中华围产医学杂志*,2014,17(11):773-777.
- [21] Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, et al. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants[J]. *Pediatrics*,2013,131(6):e1937-e1945.
- [22] Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus[J]. *Microbiol Spectr*,2016,4(4):97-125
- [23] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2016,214(6):B5-B11.
- [24] Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment[J]. *Ital J Pediatr*,2017,43(1):38.
- [25] 桑洪爱, 王琳琳, 刘振平等. 孕妇巨细胞病毒感染对胎儿及新生儿的影响[J/CD]. *中国产前诊断杂志(电子版)*,2015(1):36-39.
- [26] 王晓红. 婴儿巨细胞病毒感染与胆道闭锁的关系[J]. *实用儿科临床杂志*,2005,3(20):274-275.
- [27] 左江成, 曾一芹, 向希映, 等. 哺乳期婴儿巨细胞病毒感染现状与传播途径分析[J]. *实用医学杂志*,2015,31(1):140-143.
- [28] Hayden RT, Yan X, Wick MT, et al. Factors contributing to variability of quantitative viral PCR results in proficiency testing samples: a multivariate analysis[J]. *J Clin Microbiol*,2012,50(2):337-345.
- [29] Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, et al. Comparison of standard tube and shell vial cell culture techniques for the detection of cytomegalovirus in clinical specimens[J]. *J Clin Microbiol*,1985,21(2):217-221.
- [30] 赵缙, 李敏, 彭奕冰, 等. 人巨细胞病毒pp65抗原血症检测方法的建立和初步临床应用[J]. *检验医学*,2004,19(1):36-39.
- [31] Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients[J]. *J Clin Microbiol*,2002,40(3):746-752.
- [32] St George K, Rinaldo CR, Jr. Comparison of cytomegalovirus antigenemia and culture assays in patients on and off antiviral therapy[J]. *J Med Virol*,1999,59(1):91-97.
- [33] Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection[J]. *N Engl J Med*,2009,360(12):1191-1199.
- [34] Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection[J]. *N Engl J Med*,2005,353(13):1350-1362.
- [35] Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus[J]. *N Engl J Med*,2014,370(14):1316-1326.
- [36] Buxmann H, Stackelberg OM, Schlosser RL, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis[J]. *J Perinat Med*,2012,40(4):439-446.

- [37] Nigro G, Capretti I, Manganello AM, et al. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2015,28(2):168-171.
- [38] Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, et al. Maternal administration of valacyclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection[J]. *Bjog*,2007,114(9):1113-1121.
- [39] Visentin S, Manara R, Milanese L, et al. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age[J]. *Clin Infect Dis*,2012,55(4):497-503.
- [40] Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group[J]. *N Engl J Med*,1999,340(19):1462-1470.
- [41] Hou B, Zhang Y. Risk of birth defects after use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester[J]. *JAMA*,2010,304(20):2242-2243.
- [42] Leruez-Ville M, Ghout I, Bussieres L, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2016,215(4):462.e461-462. e410.
- [43] Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group[J]. *J Infect Dis*,1997,175(5):1080-1086.
- [44] Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial[J]. *J Pediatr*,2003,143(1):16-25.
- [45] Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease[J]. *N Engl J Med*,2015,372(10):933-943.
- [46] Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus[J]. *N Engl J Med*,2014,370(14):1316-1326.
- [47] Funaro A, Gribaudo G, Luganini A, et al. Generation of potent neutralizing human monoclonal antibodies against cytomegalovirus infection from immune B cells[J]. *BMC Biotechnol*,2008,8(1):85.

(收稿日期: 2017-02-27)
(本文编辑: 孙荣华)

张雨, 曾慧慧. 人巨细胞病毒感染及母婴传播阻断临床研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2017,11(6):526-532.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915
中 华 医 学 会