

新生儿高胆红素血症与先天性巨细胞病毒感染的相关性研究

张玲¹ 钱冬萌¹ 刘海婷² 郑淑芳² 王斌^{1△}

(1 青岛大学 山东 青岛 266021 ;2 淄博市妇幼保健院 山东 淄博 255029)

摘要 目的 探讨新生儿高胆红素血症与巨细胞病毒(HCMV)感染的相关性及临床意义。方法 对 170 例疑为高胆红素血症新生儿血清标本分别检测 HCMV 的 IgG 和 IgM 及血清总胆红素(TBIL)。排除高胆红素血症新生儿血清标本 100 例为正常对照。结果:高胆红素血症患者血清 HCMV-IgG、IgM 阳性率高于正常对照组,两者比较有统计学意义。结论:巨细胞病毒感染与新生儿高胆红素血症相关性大,是引起高胆红素血症的主要病原之一。

关键词 高胆红素血症 巨细胞病毒 IgG IgM; 血清总胆红素(TBIL)

中图分类号 R72 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)16-3147-03

The Research between the Hyperbilirubinemia in Newborns and Congenital Cytomegalovirus Infection

ZHANG Ling¹, QIAN Dong-meng¹, LIU Hai-ting², ZHENG Shu-fang², WANG Bin^{1△}

(1 The medical school of Qingdao University Shandong Qingdao 266021, China;

2 The Maternal and Child Hospital of Zibo Shandong, 255029)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship and its clinical significance between Neonatal hyperbilirubinemia and human cytomegalovirus infection. **Methods:** 170 cases of suspected neonatal hyperbilirubinemia serum specimens were detected by HCMV IgG and IgM and serum total bilirubin. Exclusion of neonates with hyperbilirubinemia serum specimens from 100 cases as normal control. **Results:** The HCMV-IgG, IgM positive rate in the Patients with hyperbilirubinemia serum was higher than that of normal control group, there was significant difference between the two. **Conclusion:** Cytomegalovirus infection in newborn infants with hyperbilirubinemia associated large, is one of the main pathogens causing hyperbilirubinemia.

Key words: Hyperbilirubinemia; Cytomegalovirus IgG IgM; Total bilirubin (TBIL)

Chinese Library Classification(CLC): R72 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)16-3147-03

前言

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)为 DNA 疱疹病毒,存在于感染者的鼻咽分泌物、尿液、子宫颈和阴道分泌物、精液、乳汁、泪液及粪便中,可以经过母婴垂直传播引起新生儿先天性感染,经过密切接触在人群中传播,此外还可通过输血或器官移植等途径感染^[1]。CMV 感染在临床上可以引起多种感染综合征。多数患者首次感染 CMV 后临床表现类似于传染性单核细胞增多症,或呈潜伏感染、无任何症状,只在胎儿先天宫内感染及免疫功能低下患者中引起严重的临床症状^[2]。但 CMV 一旦感染人体将长期潜伏,在机体免疫功能受损时可出现复发性感染,引起多种临床表现。

先天性感染 HCMV 是先天性感染的最常见的病毒^[3]。妊娠期间 HCMV 可通过胎盘垂直传播给胎儿,受感染的母亲所生育的子女于出生 14 天内证实有 CMV 感染。欧洲的先天性感染的发病率是 0.15%~2.0%,北美洲的发病率为 0.42%~1.4%,南美洲的发病率为 1.8%。我国缺乏大样本的研究,有人报道先

天性感染率为 0.46%~1.12%,脐血 HCMV-IgM 阳性率为 1.25%~4.6%^[4]。先天性感染中 10% 出生时有明显症状,约 20% 于新生儿期或出生后数月内死亡,存活患儿多数留有后遗症。其余 90% 为隐性感染,出生时无症状,仅尿内排毒,这些隐性感染婴儿中约 10% 将在 1-2 年或数年后出现耳聋、智力低下、视力障碍等后遗症^[5]。存活新生儿中有 0.3%~2.0% 有先天性 HCMV 感染。原发性感染孕妇,胎儿的感染率为 20%-40% 而继发性感染孕妇,胎儿的感染率仅为 0.2%~2.4%^[6]。

儿童是 HCMV 易感人群,特别是婴幼儿为高发年龄,及早诊治 HCMV 感染患儿,实验室检查尤为重要。新生儿高胆红素血症是新生儿科常见疾病^[7],感染性疾病是引起高胆红素血症的原因之一。HCMV 感染多为原发性感染,尤其是新生儿, HCMV 感染主要通过母体在宫内感染引起母婴垂直传播,或分娩时通过产道或哺乳期通过乳汁传播婴儿^[8]。HCMV 是新生儿感染的重要病原体,可通过母婴垂直传播,几乎可以侵犯机体的所有器官,肝脏是重要的靶器官,可引起多种肝损伤^[9]。本文通过检测 170 例高胆红素血症患儿的 TBIL 及 HCMV IgG 和 IgM,分析了新生儿高胆红素血症与 HCMV 感染之间的关系。

1 资料与方法

1.1 标本来源

作者简介 张玲(1978),女,主管技师,硕士研究生,

电话:13583388922, E-mail: woerruirui@sina.com

△通讯作者 王斌,青岛大学医学院院长,博士生导师,

电话:13685626203

(收稿日期 2012-01-03 接受日期 2012-02-03)

收集我院 2010 年 12 月至 2011 年 8 月新生儿科不明原因高胆红素血症患儿的血清标本 170 例,其中男 92 例,女 78 例,均为出生不满一个月的新生儿。排除乙肝病毒感染、新生儿溶血等所致的高胆红素血症。排除高胆红素血症的新生儿血清标本 100 例为正常对照组。记录 TBIL 结果,并进行 HCMV-IgG 和 IgM 检测。

1.2 诊断标准

全部病例均符合《实用新生儿学》新生儿高胆红素血症诊断标准。1) 生后 24 小时内出现黄疸。2) 足月儿血清胆红素 >221 μmol/L(12.9mg/dl),早产儿 >257 μmol/L(15 mg/dl),或每日上升 >85 μmol/L(5mg/dl)。3)黄疸持续时间长,足月儿 >2 周,早产儿 >4 周。4)黄疸退而复现。5)血清结合胆红素 >34 μmol/L(2mg/dl)。具备其中任何一项者即可诊断为病理性黄疸。本文中高胆红素血症定义为,足月儿(胎龄≥ 37 周),新生儿生后 2 周内最高血清总胆红(TBIL)>221 μmol/L;早产儿(28 周≤ 胎龄 <37 周),新生儿生后 2 周内最高血清总胆红素 >257 μmol/L。

1.3 试剂与仪器

德国拜耳 1200 全自动生化分析仪 KHB ST-360 酶标仪。试剂:利德曼公司生化试剂;意大利 ADALTIS HCMV-IgM、IgG 试剂。

1.4 方法

抽取患儿静脉血,全自动生化分析仪检测患儿血中 TBIL 浓度,ELISA 法检测 HCMV IgM、IgG,实验严格按照说明书操作,每次实验都设阳性对照,阴性对照。

1.5 统计学处理

SPSS13.0 进行统计学处理,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

HCMV IgM、IgG 阳性判断标准:Cut off=NC+0.250(NC 为阴性对照的 OD 值),依次为标准,170 例高胆红素血症标本中 HCMV-IgG 阳性 98 例,阳性率为 57.6%,对照组比较有统计学意义,且见表 1;170 例高胆红素血症标本中 HCMV-IgM 阳性 23 例,阳性率为 13.5%,与对照组有统计学意义,见表 2 而且实验中凡 HCMV-IgM 阳性的标本都有 HCMV-IgG 阳性。

抗 HCMV-IgG :阳性结果表明 HCMV 感染,6 个月内婴儿需除外胎传抗体;

抗 HCMV-IgM :阳性结果表明活动性感染,如同时抗 HCMV IgG 阳性,则表明为原发性感染;新生儿和幼小婴儿产生 IgM 的能力较弱,可出现假阴性;

表 1 两组比较 HCMV-IgG 阳性统计

Table 1 Comparison between two groups of HCMV-IgG positive statistics

	HCMV-IgG Positive number	HCMV-IgG Negative number	Total
Hyperbilirubinemia group	98	72	170
Normal control group	42	58	100
Total	140	130	270

Note: After statistical processing, ($\chi^2=6.1742$, $P<0.05$).

表 2 两组比较 HCMV-IgM 阳性统计

Table 2 Comparison between two groups of HCMV-IgM positive statistics

	HCMV-IgM Positive number	HCMV-IgM Negative number	Total
Hyperbilirubinemia group	23	147	170
Normal control group	3	97	100
Total	26	244	270

Note:After statistical processing, ($\chi^2=8.0215$, $P<0.05$).

3 讨论

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus ,HCMV)为双链线状 DNA 病毒,属于疱疹病毒 β 亚科,又称为人疱疹病毒 5 型。人群普遍易感,可通过胎盘感染胎儿,新生儿感染后多数无症状,部分患儿症状较轻,只出现轻微黄疸^[10]。也可在肝细胞内繁殖,引起严重的肝损伤,也可侵犯肝内胆管上皮,造成胆管炎症,导致胆汁淤积,引起高胆红素血症,重者可发生胆红素脑病或核黄疸,严重影响新生儿的生存率和生存质量^[11]。

HCMV 具有潜伏-活动的生物学特征。HCMV 感染的流行病学研究表明,我国新生儿先天性 HCMV 感染的发病率在

1%左右,其中 10%为有症状性感染,90%为无症状性感染^[12]。近年来,随着对 HCMV 研究的深入,已经发现虽然大多数感染者无临床症状,由于婴幼儿等免疫功能未发育完善,HCMV 感染可引起严重临床症状甚至致命,严重影响着免疫功能低下患者的预后^[13]。所以建立早期、快速准确的检测手段具有重要的临床价值。人体感染 HCMV 以后(3~5)d 即可出现 HCMV-IgM 抗体,HCMV-IgM 抗体在血液可存在 (12~16) 周,因此 HCMV-IgM 抗体阳性是诊断早期感染的可靠指标,可反映机体当前的免疫反应状态^[14]。血清学调查表明,40%~90%的成人 HCMV 抗体阳性,但多数为无症状的亚临床感染^[15]。但在免疫抑制个体和胎婴儿可出现明显病征。女性妊娠期由于机体免疫

力改变,容易原发感染或激活体内潜伏病毒,临床症状大多不典型,易被忽视,但可通过胎盘垂直传播或产道传播给新生儿。有报道母亲 HCMV - IgM 阳性的患者垂直传播给胎儿的几率为 48.7%。本组新生儿高胆红素血症患者的 HCMV IgG 阳性率为 57.6%,IgM 阳性率 13.5%,均明显高于对照组^[16],说明 HCMV 是引起新生儿高胆红素血症主要病原之一。本实验统计的 HCMV - IgM 阳性率较低, IgG 阳性率较高,而且 HCMV - IgM 阳性者均有 HCMV - IgG 阳性。免疫球蛋白 IgG 分子小可通过胎盘, IgM 分子大,不能通过胎盘。新生儿的特异性和非特异性免疫功能均不够成熟, T 细胞对特异性外来抗原应答较差。因此,新生儿血中 IgM 滴度低,不易检出,导致假阴性的诊断^[17]。

本实验结果表明高胆红素血症患者血清 HCMV - IgG 及 HCMV-IgM 阳性率均高于对照组,两者比较有统计学意义。因此,新生儿的巨细胞病毒感染(包括孕妇围产期的巨细胞病毒感染)与新生儿高胆红素血症及肝损伤相关性大。若能早期发现早期防治孕妇围产期的巨细胞病毒感染,尤其是对母体临床症状不明显的 CMV 感染做好防治,可能会有效地降低新生儿高胆红素血症的发生率。也可以说未明原因的高胆红素血症患儿可能为 CMV 感染者,因此临床上遇有原因未明的高胆红素血症的患儿应进行 CMV 筛查,以做到早期发现 CMV 感染者,若 HCMV IgM 阴性或者是假阴性, IgG 的检测也有助于临床诊断。

参考文献(References)

- [1] 武庆斌. 小儿巨细胞病毒感染的发病机理和诊断 [J]. 苏州医学, 2006,29(2):89-90
Wu Qing-bin. Infantile cytomegalovirus infection in the pathogenesis and diagnosis[J]. Suzhou medical, 2006,29(2):89-90(In Chinese)
- [2] 袁兰英. 人巨细胞病毒宫内感染诊断的研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2006,12(1):46-47
Yuan Lan-ying. Diagnosis of intrauterine human cytomegalovirus infection research progress [J]. Journal of pediatric pharmacy, 2006,12(1):46-47(In Chinese)
- [3] 韩玉昆. 新生儿疾病临床进展 [J]. 中国实用儿科杂志,2001,16(5):52-57
Han Yu-kun. Clinical advances in neonatal diseases [J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2001,16(5):52-57(In Chinese)
- [4] 江晓静,贺青. 先天性巨细胞病毒感染现状[J]. 华南国防医学杂志, 2009,23(3):91-93
Jiang Xiao-jing, He Qing. Congenital cytomegalovirus infection status[J]. Southern China National Defense Medical Journal, 2009,23(3):91-93(In Chinese)
- [5] 吴俊琪,王苏华,童爱飞等. 新生儿早期 TOX、CMV、RV 的血清学检测结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010,18(7):87-88
Wu Jun-qi, Wang Su-hua, Tong Ai-fei, et al. Early neonatal TOX, CMV, RV serological test result analysis [J]. Chinese Journal of birth health heredity,2010,18(7):87-88(In Chinese)
- [6] 尚世强,陶然. 儿童巨细胞病毒感染的诊断[J]. 实用儿科临床杂志, 2006,21(22):1598-1600
Shang Shi-qiang, Tao Ran. Diagnosis of cytomegalovirus infection in

- children [J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2006,21(22):1598-1600(In Chinese)
- [7] 柴慧琴,邱红. 孕妇巨细胞病毒感染对胚胎及胎儿的影响[J]. 中国乡村医药,2010,8(17):25
Chai Hui-qin, Qiu Hong. Human cytomegalovirus infection in pregnant women on embryonic and fetal effects [J]. Chinese Journal of Rural Medicine, 2010,8(17):25(In Chinese)
- [8] 吴冬生,王三男. 肝炎综合征婴儿 HCMV-IgM 定量检测的临床价值[J]. 放射免疫学杂志,2010,23(5):552-553
Wu Dong-sheng, Wang San-nan. Hepatitis syndrome in infants with HCMV-IgM clinical value of quantitative determination[J]. The Journal of Immunology, 2010,23(5):552-553(In Chinese)
- [9] 刘菊芬,任爱国. 先天性巨细胞病毒感染所致出生缺陷和健康损害[J]. 中国生育健康杂志, 2010,21(3):189-192
Liu Ju-fen, Ren Ai-guo. Congenital cytomegalovirus infection caused birth defects and health damage [J]. Chinese Journal of reproductive health,2010,21(3):189-192(In Chinese)
- [10] 李仕娟,李崇建. FQ-PCR 法对孕产及孕中进行 HCMV 检测的临床意义[J]. 中国医学创新, 2010,7(25):159-160
Li Shi-juan, Li Chong-jian. FQ-PCR method on pregnancy and pregnancy in HCMV detection and clinical significance[J]. Medical innovation of China,2010,7(25):159-160(In Chinese)
- [11] Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection [J]. N Engl Med, 2005,35(13):1350-1362
- [12] Pass RF, Duliege AM, Boppana S, et al. A subunit cytomegalovirus-vaccinebased on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant[J]. J Infect Dis,1999,180(4):970-975
- [13] 田青,李晓东,查文清等. 新生儿高胆红素血症危险因素的 Logistic 分析[J]. 实用医学杂志,2011,27(14):2560-2562
Tian Qing, Li Xiao-dong, Cha Wen-qing, et al. Logistic analysis of risk factors of neonatal hyperbilirubinemia[J]. The Journal of Practical Medicine, 2011,27(14):2560-2562(In Chinese)
- [14] 陈敬玉. 新生儿高胆红素血症早期干预方法的探讨[J]. 检验医学与临床, 2011,8(14):1765-1766
Chen Jingyu. Early intervention of neonatal hyperbilirubinemia [J]. Laboratory medicine and clinical,2011,8(14):1765-1766(In Chinese)
- [15] Kosugi I. Cytomegalovirus (CMV). Uirusu, 2010,12,60(2):209-220
- [16] Bevot A, Hamprecht K, Krägeloh-Mann I, et al. Long-term outcome in preterm children with human cytomegalovirus infection transmitted via breast milk[J]. Acta Paediatr, 2011,(11):23,1651-2227
- [17] Popović M, Smiljanić K, Dobutović B, et al. Human cytomegalovirus infection and atherothrombosis[J]. Thromb Thrombolysis, 2011,(11):13
- [18] Yaghobi R, Didari M, Gramizadeh B., et al. Study of viral infections in infants with biliary atresia [J]. Indian J Pediatr.,2011,(4):478-481 Epub 2010,(11):17
- [19] Shen Z, Shang SQ, Zou CC, et al. The detection and clinical features of human cytomegalovirus infection in infants [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2010,29(6):393-400
- [20] Gandhoke I, Aggarwal R, Hussain SA, et al. Congenital CMV infection; diagnosis in symptomatic infants [J]. Indian J Med Microbiol, 2009,27(3):222-225