

婴幼儿巨细胞病毒感染 138 例 临床及治疗观察

徐玉敏, 朱雪萍, 肖志辉, 丁晓春, 冯星

(苏州大学附属儿童医院 新生儿科 江苏 苏州 215003)

[摘要] 目的:探讨婴幼儿巨细胞病毒(CMV)感染的临床特点及治疗。方法:对在我院确诊、住院治疗的 138 例 CMV 感染患儿的临床资料进行回顾性分析。结果:138 例患儿(男 80 例,女 58 例)血清 CMV-IgM 阳性和(或)血、尿 CMV-DNA-PCR 阳性,入院年龄 9 d~3 岁。临床表现为肺炎 99 例,伴有肺功能改变 18 例;婴儿肝炎 62 例,其中肝硬化 1 例,肝豆状核变性 1 例,高胆红素血症 30 例(2 例合并核黄疸,3 例胆道闭锁,1 例胆总管囊肿,3 例肝糖原累积症);溶血性贫血 10 例,特发性血小板减少症 6 例;脑发育异常 15 例,其中脑积水 1 例,脑结节硬化 2 例,运动落后 3 例,智力低下 3 例,癫痫 2 例;脑干听觉诱发电位异常 16 例(双侧听力受损 10 例,青光眼 1 例);先天性心脏病 8 例,多发畸形 3 例,迁延性肠炎 5 例,营养不良 7 例,喉软骨发育不良 3 例,选择性 IgA 缺乏症 1 例,遗传代谢性疾病 1 例,同时合并多重感染 11 例,合并呼吸衰竭、休克 2 例。治疗后好转 114 例,放弃治疗 19 例,死亡 5 例。结论:婴幼儿 CMV 感染临床表现多样化,以肺炎最多见;其次是肝胆系统受累。中枢神经系统受损可导致脑发育异常、听神经受损、运动落后等,少数病例可伴发其他畸形甚至多发畸形。绝大部分 CMV 感染病例预后良好,少数病例预后差甚至死亡。

[关键词] 巨细胞病毒感染;症状和体征;实验室检查;治疗;婴幼儿

[中图分类号] R725.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-6264(2013)05-0587-04

doi:10.3969/j.issn.1671-6264.2013.05.014

Clinical characteristics and therapy of cytomegalovirus infection in 138 infant cases

XUE Yu-min, ZHU Xue-ping, XIAO Zhi-hui,
DING Xiao-chun, FENG Xing

(Department of Neonatology, Suzhou Children's Hospital, Affiliated to Suzhou University, Suzhou 215003, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical characteristics and therapy of cytomegalovirus (CMV) infection in infants. **Methods:** Clinical characteristics and outcome were retrospectively analyzed of in 138 infants infected CMV diagnosed in our hospital. **Results:** One hundred thirty-eight cases (male 80, female 58) were diagnosed by the positive of serum CMV-IgM and or blood/urine CMV-DNA-PCR. The admission age was 9 d to 3-year-old. Ninety-nine patients were diagnosed as pneumonia, 18 showed lung function detects. Sixty-two cases were diagnosed as infant hepatitis, 1 showed cirrhosis, 1 showed liver degeneration, 30 showed hyperbilirubin (2 cases as kernicterus, 3 as biliary atresia, 1 as choledochal cyst, 3 as glycogen accumulation disorder). Ten cases were

[收稿日期] 2013-01-19 **[修回日期]** 2013-03-16

[作者简介] 徐玉敏(1986-),女,山东茌平人,在读硕士研究生。E-mail:lanbingyumin1986@yahoo.com.cn

[通信作者] 朱雪萍 E-mail:zhuxueping4637@hotmail.com

[引文格式] 徐玉敏,朱雪萍,肖志辉,等.婴幼儿巨细胞病毒感染 138 例临床及治疗观察[J].东南大学学报医学版,2013,32(5):587-590.

diagnosed as hemolytic anemia. Six cases were diagnosed as ITP. Fifteen cases were diagnosed as abnormal brain development ,including 1 case of hydrocephalus ,2 cases of cerebral tuberous sclerosis , 3 cases of backward movement ,3 cases of mental retardation ,2 cases of epilepsy. There were brainstem auditory evoked potential abnormalities in 16 cases ,10 showed bilateral hearing impairment ,1 showed glaucoma. And 8 cases were diagnosed as congenital heart disease. Three cases were diagnosed as multiple malformations. Five cases were diagnosed as persistent enteritis. Seven cases were diagnosed as malnutrition ,Three cases were diagnosed as laryngeal cartilage dysplasia. One case were diagnosed as selective IgA deficiency ,1 case were diagnosed as hereditary metabolic disease. Eleven cases complicated with multiple infection complicated with respiratory failure and shock in 2 cases. After treatment ,114 patients recovered ,19 patients quitted therapy and 5 died. **Conclusions:** Clinical manifestations of CMV infection were diverse in infants and young children ,the most common is pneumonia ,and followed by the hepatobiliary system involvement. Central nervous system damage could cause abnormal brain development ,auditory nerve damage , and backward movement and so on. Small number of cases may be associated with other malformations ,and even multiple malformations. Most of the CMV infection in infants have the good prognosis ,and just a few is poor prognosis ,or even death.

[Key words] cytomegalovirus infection; signs and symptoms; laboratory examination; therapy; infant

人巨细胞病毒(HCMV)感染在我国广泛流行,孕妇血清抗体 HCNV-Ig G 阳性率高达 94.6%^[1],易造成母婴垂直传播而导致新生儿先天性感染。早期的宫内感染可引起出生缺陷,病死率达 10%~30%^[2]。新生儿先天 CMV 感染发病率 0.15%~2%^[3],重症患儿多死于多脏器损害,未及时治疗的患者可遗留不同程度的后遗症。婴幼儿巨细胞病毒(CMV)感染发病率亦越来越高,可达 83%^[4],其临床表现多样化且无特征性,往往表现为多脏器、多系统受累。为进一步了解婴幼儿 CMV 感染的临床特点及治疗与转归,现将 2006 年 4 月至 2008 年 10 月期间在我院确诊并住院治疗的 138 例 CMV 感染病例资料分析如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

在我院住院治疗的 138 例 CMV 感染者例,血清

CMV-IgM 和(或)尿、血 CMV-DNA-PCR 检测确诊 CMV 感染^[4]。

1.2 研究方法

详细记录病例入院年龄、临床表现、实验室和影像学检查结果、治疗及转归等临床资料,按入院年龄分≤28 d 组、~6 个月组、~1 岁组和 ~3 岁组,对患儿的临床特点进行分析。

血清 CMV-IgM 检测采用酶联免疫法 [TORCH 试剂盒:德国维润赛润研发有限公司 (Virion/Serion) 刚地弓形虫 IgM 抗体检测试剂盒];CMV-DNA-PCR 检测采用 PCR 荧光探针法 (人巨细胞病毒核酸定量试剂盒:中山大学达安基因股份有限公司)。

2 结 果

2.1 各年龄组患儿资料

见表 1。

表 1 138 例 CMV 感染患儿一般资料

Tab 1 Grouped general information of 138 children with CMV infection

组 别	n	男:女	住院天数	转归/例		
				好转	放弃	死亡
≤28 d	21	1.87:1	10.90	16	4	1
~6 个月	86	1.32:1	28.59	73	10	3
~1 岁	24	1.18:1	14.44	19	4	1
~3 岁	7	1.33:1	12.57	6	1	0

2.2 临床特点

138 例 CMV 感染患儿中男 80 例,女 58 例,入院年龄 9 d~3 岁。临床表现肺炎 99 例,伴有肺功能改变 18 例;婴儿肝炎 62 例,其中肝硬化 1 例,肝豆状核变性 1 例,高胆红素血症 30 例(2 例合并核黄疸,胆道闭锁 3 例,胆总管囊肿 1 例,肝糖原累积症 3 例);溶血性贫血 10 例,特发性血小板减少症 6 例;脑发育异常 15 例(脑积水 1 例,脑结节硬化 2 例,运动落后 3 例,智力低下 3 例,癫痫 2 例);脑干听觉诱发电位异常 16 例(双侧听力受损 10 例,青光眼 1 例);先天性心脏病 8 例;多发畸形 3 例;迁延性肠炎 5 例;营养不良 7 例;喉软骨发育不良 3 例;选择性 IgA 缺乏症 1 例;遗传代谢性疾病 1 例;同时合并多重感染 11 例(梅毒 2 例,风疹病毒 2 例,单纯疱疹病毒 1 例,EB 病毒及丙肝病毒各 1 例,结核抗体阳性 2 例,呼吸道合胞病毒 2 例);合并呼吸衰竭、休克 2 例。

2.3 实验室检查

138 例 CMV 感染患儿中血清 CMV-IgM 阳性 71 例,血 CMV-DNA-PCR 病毒载量超过检测限 22 例,尿 CMV-DNA-PCR 病毒载量超过检测限 57 例;血、尿 CMV-DNA-PCR 病毒载量均超过检测限 53 例,其中~6 个月组同时查母乳汁 CMV-DNA-PCR 病毒载量超过检测限 21 例。

2.4 治疗转归

所有病例均予更昔洛韦 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分两次每 12 h 静脉滴注,持续 2 周,再予 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注 1 周,支持治疗原发病,所有病例未出现更昔洛韦血液系统的副反应。138 例 CMV 感染患儿中好转 114 例,放弃治疗 19 例,死亡 5 例。

好转病例中 78 例获得随访。 $\leq 28 \text{ d}$ 组随访 10 例,出现肝损害 4 例,保肝治疗后持续至生后 4 个月达正常,但生长发育落后于同月龄儿童;听力损害 2 例,其中 1 例 1 月龄时脑干诱发电位示双侧听域左 75、右 95,1 岁时双侧听域均高至 95,后戴助听器矫正听力,一般状况可,于 4 岁时因患中耳炎听力下降,半年后听力缺失,脑干听力诱发电位示双侧听域均达 195,预后差;特发性血小板减少症 2 例,随访至 2 月血小板达正常范围;智力落后 2 例。 ~ 6 个月龄组随访 46 例,出现血小板减少 2 例,随访至 7 月龄达正常;反复支气管肺炎 25 例,伴肺功能异常 8 例;听力损害 4 例;肝损害 18 例,智力落后 3 例。 ~ 1 岁组随访 16 例,仅 2 例出现肝损害,保肝治疗后好转。 ~ 3 岁组随访 6 例,均未见明显异常。

3 讨 论

本组资料中年龄在 6 个月以下病例数为 107 例,占总病例数的 77.53%,说明 CMV 感染致病的人群主要是 6 个月以内的小婴儿,与文献^[5]报道一致。HCMV 感染分先天性感染(生后 2 周内检测到 CMV 感染证据)、围产期感染(生后 2 周到生后 12 周内检测到 CMV 感染证据)、生后获得性 CMV 感染(生后 12 周后检测到 CMV 感染证据)^[4],其中先天感染、围产期感染对患儿影响较大。本组患儿因其首诊年龄不同,年龄较大者之前未做过 CMV 相关检测,故按就诊年龄分成 4 组,就临床资料进行回顾性分析。

HCMV 侵入婴幼儿体内后可引起受累器官慢性进行性损害,常表现为多系统、多器官受累。CMV 引起的肺炎以间质受累为主,胸片可有各种改变,大部分病例预后良好,少数重者迁延难愈,影响肺功能,甚至发展为支气管肺发育不良症^[6]。本组病例肺炎占 71.73%,比例最高,其中肺功能改变者占 18.18%。未见支气管肺发育不良,可能与本组病例中无未成熟儿有关。

CMV 对肝脏有特殊的亲和力,感染后临床表现以黄疸、肝肿大、肝功能损害及胆汁淤积为主要特征。本组资料中黄疸病例占 21.74%,肝炎 44.93%,其中确诊胆道闭锁者占 4.84%,胆总管囊肿病例占 1.61%。有研究发现,CMV 感染后受累肝细胞呈巨细胞改变而致胆管阻塞、胆栓形成、胆道发育畸形,而 CMV 活动又加重患儿肝损和胆汁淤积,故胆道闭锁患儿中 CMV 感染率很高^[7]。

CMV 感染后致血液系统的损害可独立存在,表现为通过免疫抑制使血小板减少,亦可能直接感染巨核系祖细胞,影响其增殖分化而致血小板减少^[8]。CMV 相关的自身免疫性溶贫可能与 CMV 介导自身抗体产生,导致溶血有关^[9]。本组资料中溶血性贫血 10 例,特发性血小板减少症 6 例,有一定的发病率。

CMV 感染对中枢神经系统的损伤主要表现为脑发育异常、听神经受损、运动落后等方面。Nijman 等^[10]研究尿 CMV 病毒载量与先天或生后感染 CMV 婴儿疾病严重程度相关性时发现:先天感染 CMV 婴儿中 76% 有临床症状,65% 有颅脑异常;而生后感染 CMV 的婴儿 96% 无临床症状,但有 51% 存在颅脑异常;生后感染 CMV 的婴儿尿 CMV 病毒载量中位数较先天感染婴儿明显低。我国多中心研究^[11]显示婴儿 CMV 感染非常普遍,非母乳喂养是婴儿期生后 CMV 感染的重要保护因素。生后 CMV 感染对婴儿的健康和发育未见明显的不良影响。Nijman 等^[12]在研究生

后感染 CMV 的早产儿听力时指出:CMV 是儿童感音神经性聋的重要原因, 生后感染的早产儿在生后第 1 年和第 2 年期间的听力没有进展为感音神经性聋。而 Foulon 等^[13]对 14 021 例婴儿作了 10 年随访发现, 0.53% 有 CMV 感染, 其中 5.4% 出生时即有症状; 受感染者 22% 出现感音神经性聋, 5% 为迟发性, 11% 呈进行性, 16% 有波动性, 证实了先天 CMV 感染的严重性。本组资料中不乏脑发育不良、运动发育落后、智低、听神经损伤、先天性心脏病、多发畸形、多重感染患儿, 首诊小年龄组临床表现明显, 神经系统、多脏器受累多见, 其中有 1 例迟发性感音神经性耳聋, 与以上研究结果相一致。

临床上更昔洛韦用于 CMV 感染治疗, 目前主张^[14]先天性感染、婴儿期活动性感染及免疫抑制的患儿应及早治疗, 而大年龄、症状不明显患儿可先不予治疗, 但临床需密切观察。2~3 个月患儿极有可能是先天性 CMV 感染者, 故本组病例明确诊断后给予药物治疗。在美国多中心观察更昔洛韦治疗症状性 CMV 感染的临床试验中发现, 更昔洛韦治疗对已经形成的神经性病变和小头畸形等无效, 但可改善患儿的听力受损, 有效防止生后 6 个月和 12 个月继续出现听力恶化^[15]。

本组病例一经确诊 CMV 感染, 均给予更昔洛韦治疗, 绝大部分病例临床好转, 少部分重症病例预后差, 并伴有多脏器功能损害, 甚至死亡。所有病例均未发现更昔洛韦药物毒副作用, 故在治疗 CMV 感染患儿时较安全。

综上所述, 对 6 月龄以下的小婴儿尤其在具有临床多脏器功能受累时要考虑 CMV 感染的可能, 要进行 CMV 病原学检测, 一经确诊可用更昔洛韦治疗。更昔洛韦治疗 CMV 感染安全、有效。

[参考文献]

[1] 陈平洋. 小儿巨细胞病毒感染的诊断与治疗[J]. 湖南医学 2001, 18(5):366-368.
 [2] 陈平洋, 谢宗德, 王涛. 更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的临床研究[J]. 中国医师杂志, 2003, 5(4): 502-504.
 [3] 黄德明, 童笑梅. 进一步提高新生儿感染性疾病的诊断水

平[J]. 中华儿科杂志 2003, 41(12):881-883.
 [4] 方峰, 董永换. 巨细胞病毒和巨细胞感染的诊断[J]. 中华儿科杂志, 1999;37(7):399-441.
 [5] De LONLAY-DEBENEY P, Von KLEIST-RETZOW J C, HERTZ-PANNIER L, et al. Cerebral white matter disease in children may be caused by mitochondrial respiratory chain deficiency[J]. J Pediatr 2000, 136(2):209-214.
 [6] 赵斌, 刘欣, 陈兰举, 等. 婴儿巨细胞病毒肺炎 24 例[J]. 实用儿科临床杂志 2005, 20(4):326-327.
 [7] De TOMMASO A M, ANDRADE P D, COSTA S C, et al. High frequency of human cytomegalovirus DNA in the liver of infants with extrahepatic neonatal cholestasis[J]. BMC Infection Diseases 2005, 12(5):108.
 [8] 肖燕, 林雯, 刘勤, 等. 特发性血小板减少性紫癜巨核系祖细胞巨细胞病毒感染的临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5):346-349.
 [9] BARCIA RUIZ J M, GARCÍA DÍEZ I, FERNÁNDEZ DE LA MATA M, et al. Autoimmune hemolytic anemia secondary to cytomegalovirus infection[J]. An Esp Pediatr, 2002, 57(3): 268-269.
 [10] NIJMAN J, Van LOON A M, De VRIES L S, et al. Urine viral load and correlation with disease severity in infants with congenital or postnatal cytomegalovirus infection [J]. J Clin Virol 2012, 54(2):121-124.
 [11] 米荣, 张巍, 张雪峰, 等. 婴儿期巨细胞病毒感染对生长发育影响的前瞻性研究[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(5): 385-389.
 [12] NIJMAN J, Van ZANTEN B G, De WAARD A K, et al. Hearing in preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection[J]. Pediatr Infect Dis J 2012, 31(10):1082-1084.
 [13] FOULON I, NAESSENS A, FOULON W, et al. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection[J]. J Pediatr 2008, 153(1):84-88.
 [14] 梁玲芳, 吴捷, 孙梅. 婴儿巨细胞病毒感染致听力受损研究进展[J]. 国际儿科学杂志 2010, 37(5):475-478.
 [15] KIMBERLIN D W, LIN C Y, SANCHEZ P J, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nerve system: a randomized, controlled trial [J]. J Pediatr, 2003, 143(1): 16-25.