

2017 孕妇及新生儿巨细胞病毒感染 预防、诊断和治疗共识解读

姜毅 张小娇

先天性巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是人类最常见的先天性病毒感染,也是引起先天畸形最常见的感染,与婴儿非遗传性感音神经性耳聋、神经系统发育落后及胎儿死亡密切相关。有症状的先天性 CMV 感染患儿中 35% 将发展为神经性耳聋,约 2/3 出现神经发育缺陷,4% 在新生儿期死亡^[1]。国际报道先天性 CMV 感染发生率为 0.2% ~ 2.0%, 平均 0.64%^[2]。我国北京和上海报道先天性 CMV 感染发生率分别为 0.23% 和 0.9%^[3,4]。新生儿 CMV 感染患病率及病死率与临床医生及孕妇对 CMV 感染的重视程度、对高危新生儿是否筛查、抗病毒治疗是否及时有效有关。

先天性 CMV 感染的定义国内外尚不统一,我国常指生后 14 d 内证实有 CMV 感染^[5,6],国际上多以生后 3 周内体液或组织中检测到 CMV 诊断为先天性 CMV 感染^[7,9]。虽然先天性 CMV 感染是导致新生儿畸形的主要病因,但有关先天性 CMV 感染的诊断、预防和治疗问题国内外尚无统一意见。2015 年 4 月在第 5 届国际先天性 CMV 感染大会上成立了一个非正式的国际先天性 CMV 感染专家建议组(以下简称专家组),其主要任务为对现有 CMV 感染研究证据进行论证和分级,在循证医学基础上给出先天性 CMV 感染诊断、预防和治疗的一致意见,以指导临床实践。专家组最终在 2017 年柳叶刀传染病杂志上发表了“孕妇及新生儿先天性巨细胞病毒感染预防、诊断和治疗共识”^[10],共识还对孕妇 CMV 感染的预防措施、是否应用 CMV 免疫球蛋白防治孕妇及新生儿 CMV 感染,以及新生儿先天性 CMV 感染筛查的必要性、先天性 CMV 感染治疗的适应证等问题给出了具体建议,对临床实践有重要指导意义。

一、孕妇 CMV 感染筛查、诊断和预防

先天性 CMV 感染由母婴垂直传播所致,孕妇原发 CMV 感染比再发感染更易导致新生儿先天性 CMV 感染。如果孕妇孕前血清 CMV 特异性 IgG 阴性,则孕妇感染 CMV 的风险较高,对这些孕妇进行 CMV 感染相关知识教育有助于降低其原发感染的风险,进而降低新生儿先天性 CMV 感染的风险^[11]。我国孕妇 CMV 抗体 IgG 阳性率高达 95% ~ 98%,提示绝大多数孕妇都曾经有过 CMV 感染,对 CMV 有一定免疫力,故孕期原发感染率很低,仅 3.5%^[12-13],先天性 CMV 感染新生儿多数由再发感染的孕妇分娩,美国及其他发达国家先天性 CMV 感染新生儿中约 75% 是由孕妇再发感染所致。再发感染的病毒可来源于体内病毒再激活或感染了新的病毒株,或者两种原因均存在^[14]。无论孕妇是原发感染还是再发感染,新生儿被感染后临床症状,尤其听力损害症状十分相似。由于大多数孕妇体内已有 CMV 抗体,因此孕妇做 CMV 感染筛查意义不大,世界各国公共卫生机构和专家共识都不建议孕妇通过 CMV 感染筛查来诊断原发感染。

孕妇无论以前是否有过 CMV 感染,孕期均有感染的可能性,孕期 CMV 感染常出现非特异性症状,如发热、头痛、疲乏等呼吸道感染症状,也可隐性感染,约 25% ~ 50% 孕妇感染时无症状^[15]。因此不能仅凭临床症状诊断孕妇原发 CMV 感染,对 CMV 血清学阴性孕妇,孕后怀疑 CMV 感染时,应复查病毒特异性抗体,如抗体由阴性转为阳性则提示原发 CMV 感染。此外,孕妇在怀疑 CMV 感染前后特异性抗体水平变化对诊断也很有意义。孕前未做血清学检测的孕妇妊娠后如有 CMV 特异性 IgM 和轻-中度 CMV 特异性 IgG 亲和力,可提高孕妇原发 CMV 感染检出率,如上述抗体在孕 12 ~ 16 周之前阳性,则新生儿 CMV 感染后出现症状的可能性很大^[16]。专家共识中建议对有发热、疲劳及头痛等流感样症状并除外其他病原感染的孕妇,或孕期超声、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检

DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2018.03.001

作者单位:100034 北京大学第一医院儿科

通信作者:姜毅,Email:jiangyi122@126.com

查怀疑胎儿 CMV 感染时,应做 CMV 特异性 IgG、IgM 和 IgG 亲和力检测。

如何预防孕妇 CMV 感染是医患共同关心的问题。儿童是原发 CMV 感染的高发人群,感染后可通过唾液和尿液排出病毒,且排泄时间可持续数月至数年,与小于 2 岁儿童密切接触是孕妇 CMV 感染的危险因素。为降低孕妇 CMV 感染的风险,专家组建议孕妇不要与儿童共用食物、饮料及餐具;不要将儿童玩具及安慰奶嘴放入口中;在亲吻儿童时避免接触其唾液;给儿童换尿布、喂食、擦鼻涕或口水后要用肥皂洗手至少 15 ~ 20 s 等。同时应对所有孕妇及卫生保健人员进行先天性 CMV 感染及预防知识的教育,加强卫生防护有助于预防孕妇 CMV 感染。

预防孕妇 CMV 感染的疫苗已在研制中,目前正在通过接种重组糖蛋白 B 型疫苗预防孕妇原发 CMV 感染的 2 期临床试验,接种后血清抗体阳转率可达 50%^[17]。但接种疫苗后人体对 CMV 感染的免疫力会随时间延长逐渐减弱,因此长期有效性还不确定。

二、胎儿 CMV 感染诊断、预防和治疗

多数新生儿先天性 CMV 感染来源于再发感染孕妇,但孕妇原发病毒感染比再发感染更易造成母婴垂直传播。Naing 等^[7]指出孕妇原发感染可导致 1/3 胎儿受累,其中 13% 新生儿出现症状;孕妇再发感染仅 1.4% 胎儿受累。目前对胎儿 CMV 感染的诊断和治疗还存在很多问题,国内外尚无统一治疗方案。专家组提出,确诊原发 CMV 感染的孕妇,或怀疑胎儿被感染时,应转至诊治胎儿 CMV 感染经验丰富的医生处就诊。胎儿感染后可通过尿液将病毒排入羊水,可通过羊膜腔穿刺术检测羊水 CMV 诊断胎儿感染。由有经验的胎儿医学专家进行羊膜腔穿刺术并不增加孕妇流产风险^[18]。羊水 CMV 检测的最佳时间为孕 20 ~ 21 周后,此时胎儿泌尿系统发育较成熟,检测敏感度最高,而且距孕妇原发 CMV 感染常已超过 6 周,为胎儿最易感染的时期。孕 20 周前做羊水病毒检测的敏感度下降 45%,因此专家组不建议在孕 20 周前做羊膜腔穿刺。关于病毒检测方法,专家组推荐采用实时荧光聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法检测羊水 CMV,认为其是最敏感的方法。羊水中检测到 CMV 即可诊断胎儿 CMV 感染。被感染胎儿出生时可为死产或严重畸形,也可无任何症状。

为预防孕妇原发 CMV 感染导致母婴垂直传播,有学者建议孕妇应用 CMV 高效价免疫球蛋白以促

进胎儿建立被动免疫^[19],但用药剂量和时间间隔无统一意见,结果存在不一致和不确定性。因此专家组不建议原发 CMV 感染孕妇常规应用 CMV 高效价免疫球蛋白预防胎儿感染。目前用缙更昔洛韦预防原发 CMV 感染孕妇母婴传播的研究还处于 2 期临床试验阶段,缙更昔洛韦的安全性及有效性还有待评价。因此专家组不建议孕妇常规应用抗病毒治疗预防胎儿先天性 CMV 感染。

目前对于胎儿 CMV 感染后是否需要治疗和如何治疗尚无统一意见。现有胎儿治疗方案包括 CMV 高效价免疫球蛋白和抗病毒药物治疗,但仍无足够证据证明抗病毒药物的有效性,胎儿抗病毒治疗仍处于研究阶段。有研究显示孕 20 ~ 24 周应用 CMV 高效价免疫球蛋白 200 U/kg 治疗胎儿 CMV 感染对减少婴儿 1 岁时神经性耳聋有一定效果,但由于样本量有限,孕期治疗对改善 CMV 感染胎儿相关症状的效果还不确定。因此专家组不建议常规应用 CMV 高效价免疫球蛋白和抗病毒药物治疗胎儿 CMV 感染。

三、新生儿先天性 CMV 感染筛查和诊断

先天性 CMV 感染新生儿出生时 90% 无症状,其中 10% 远期出现听力丧失,这些患儿如未能及时诊断,则失去早期干预机会。一篇纳入 15 项共 117 986 例新生儿先天性 CMV 感染的 Meta 分析显示,新生儿先天性 CMV 感染仅 12.7% 出生时有症状,其中 40% ~ 58% 遗留永久后遗症。出生时无症状的 CMV 感染新生儿 13.5% 在生长发育过程中逐渐出现后遗症^[9]。Cannon 等^[20]研究显示,通过新生儿 CMV 感染筛查可尽早发现先天性 CMV 感染及听力损害,及时治疗可改善迟发听力损害患儿远期预后。因此对新生儿普遍开展 CMV 感染筛查有助于早期发现无症状 CMV 感染。由于先天性 CMV 感染发病率低,仅 0.2% ~ 2%,而普遍筛查费用较高,因此是否该做 CMV 筛查仍存在争议,目前国际上还没有对新生儿 CMV 感染普遍筛查。美国一项有关 CMV 感染筛查的前瞻性成本效益分析数据显示,对新生儿进行普遍和有针对性的 CMV 感染筛查比治疗更能节约成本^[21]。我国也未开展新生儿 CMV 感染筛查,所诊断的 CMV 感染多为有症状的 CMV 感染患儿,确诊时间常常大于生后 3 周,难以明确感染是先天性还是后天获得性,影响制定下一步治疗和随访方案。专家组建议应对所有新生儿进行 CMV 感染筛查,尽早发现先天性 CMV 感染造成的感音神经性耳聋及生长发育迟缓,从而尽早干预。

目前可用于 CMV 检测的标本包括血液、尿液、唾液、脑脊液和组织标本等。Yamamoto 等^[22]研究显示,新生儿尿液和唾液是新生儿先天性 CMV 感染筛查的可靠样本。一项多中心前瞻性研究显示,实时荧光 PCR 检测尿液或唾液中 CMV 核酸具有较高敏感度($>97\%$)及特异度(99%)^[23]。新生儿先天性 CMV 感染初筛阳性时,应对患儿生后 3 周内尿液或唾液进行复查。3 周后病毒阳性患儿病毒可来自产时或母乳,故 3 周后病毒检测阳性难以区别先天性还是后天性感染。为避免母乳中 CMV 对检测结果的影响,患儿唾液样本取样时间要在哺乳后 1 h 以上。专家组建议生后 3 周内取唾液或尿液用实时荧光 PCR 法诊断先天性 CMV 感染,并推荐首选唾液样本。

四、新生儿先天性 CMV 感染临床分度

目前对先天性 CMV 感染临床病情程度的判断尚无统一标准,通常将新生儿分为有症状感染和无症状感染。这次专家组建议根据患儿临床症状将先天性 CMV 感染分为 4 度,即中-重度感染、轻度感染、仅有感音神经性耳聋(≥ 21 db)的无症状感染和听力正常的无症状感染。

中-重度感染主要指有多脏器受累,如血液、皮肤、肝、脾、宫内发育迟缓等表现或存在中枢神经系统受累,包括脑内钙化和发育畸形等。轻度感染指仅有 1~2 个孤立、暂时、轻微的与先天性 CMV 感染相关的症状,如肝脏轻度增大、血小板轻度降低或谷丙转氨酶轻度升高等。无症状 CMV 感染患儿又分为仅有感音神经性耳聋(≥ 21 db)的无症状感染和听力正常的无症状感染。通常认为感音神经性耳聋可由先天性 CMV 感染所致,但是专家组将仅有感音神经性耳聋(≥ 21 db)而无其他 CMV 感染症状的患儿单分一组的原因并未做出解释,而且认为这组患儿与完全无症状 CMV 感染患儿一样均不需要治疗。

五、新生儿先天性 CMV 感染治疗

目前国内外对先天性 CMV 感染治疗尚无统一方案,国际上多数学者对有症状的先天性 CMV 感染患儿进行治疗,尤其是有神经系统症状及听力明显受损的新生儿。我国临床医生对先天性 CMV 感染治疗适应证的选择还不统一。

由于应用抗病毒药物可能出现严重不良反应,因此治疗新生儿先天性 CMV 感染时应严格掌握适应证。目前我国抗 CMV 药物只有静脉用更昔洛韦,国外研究显示,更昔洛韦 $12\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连续应用 6 周对新生儿听力的稳定性及改善作用优于 $8\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。近年国外新生儿先天性 CMV 感染

的治疗多用口服缬更昔洛韦,其治疗依从性更好。Kimberlin 等^[24]进行的前瞻性随机双盲安慰剂对照研究显示,用缬更昔洛韦治疗有症状的先天性 CMV 感染新生儿 6 个月疗程比 6 周疗程效果好,对远期听力和神经发育有较好的改善作用。此次专家组建议抗病毒治疗对象为有中-重度感染症状的先天性 CMV 感染新生儿,强调生后 1 个月内开始治疗,此治疗方案中只推荐应用缬更昔洛韦,疗程不超过 6 个月,抗病毒治疗目的是改善听力和神经发育预后,对轻度感染和无症状感染,包括仅有感音神经性耳聋而无其他感染症状的新生儿都不建议抗病毒治疗。专家共识中未给出静脉用更昔洛韦的疗程和用法,可能因为更昔洛韦需静脉输注,国外已很少应用。

以上专家共识对先天性 CMV 感染诊断治疗有关问题做了详细分析和建议,对我国医生临床实践有重要指导意义,但建议中未涉及母亲活动性 CMV 感染时如何进行母乳喂养的问题。由于我国抗 CMV 药物只有静脉用更昔洛韦,在治疗先天性 CMV 感染时还要根据我国国情用药,疗程很难达到 6 个月,应在严格掌握抗病毒药物适应证的前提下应用更昔洛韦, $12\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 分 2 次,连续 6 周。

参 考 文 献

- [1] Korver AM, Konings S, Dekker FW, et al. Newborn hearing screening vs later hearing screening and developmental outcomes in children with permanent childhood hearing impairment [J]. JAMA, 2010, 304(15): 1701-1708. DOI: 10.1001/jama.2010.1501.
- [2] Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus [J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26(1): 86-102. DOI: 10.1128/CMR.00062-12.
- [3] 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性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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2012.01.003.
- [4] 叶丽静, 董妞妞, 叶颖子, 等. 上海市三级和一级医院新生儿先天性巨细胞病毒感染横断面调查[J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(6): 434-437. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2015.06.007.
- [5] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿科临床病毒感染协作组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童巨细胞病毒性感染诊断和防治的建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(4): 290-292. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.04.013.
- [6] 方峰. 新生儿巨细胞病毒感染及疾病的诊治[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(1): 6-8.
- [7] Naing ZW, Scott GM, Shand A, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2016, 56(1): 9-18. DOI: 10.1111/ajo.12408.
- [8] Luck SE, Emery VC, Atkinson C, et al. Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection[J]. J Clin Virol, 2016, 82: 152-158. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.07.018.
- [9] Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus-who, when, what-with and why to treat? [J]. J Infect, 2017, 74 Suppl 1: S89-94. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30197-4.
- [10] 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): e177-177e188. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
- [11] Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. EBioMedicine, 2015, 2(9): 1205-1210. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
- [12] 饶美兰, 郑瑛, 张畅斌, 等. 孕妇巨细胞病毒感染及其母婴垂直传播[J]. 中国生育健康杂志, 2008, 19(2): 91-94. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2008.02.011.
- [13] 单庆莲, 高庆军, 魏巍, 等. 孕妇巨细胞病毒感染的调查[J]. 中国妇幼保健, 2001, 16(4): 246-247. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4411.2001.04.025.
- [14] Wang C, Zhang X, Bialek S, et al. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(2): e11-13. DOI: 10.1093/cid/ciq085.
- [15] Munro SC, Hall B, Whybin LR, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(9): 4713-4718.
- [16] Enders G, Daiminger A, Bäder U, et al. The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy[J]. J Clin Virol, 2013, 56(2): 102-107. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.09.015.
- [17] Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection[J]. N Engl J Med, 2009, 360(12): 1191-1199. DOI: 10.1056/NEJMoa0804749.
- [18] Wulff CB, Gerds TA, Rode L, et al. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147, 987 singleton pregnancies[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 47(1): 38-44. DOI: 10.1002/uog.15820.
- [19] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1310214.
- [20] Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, et al. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? [J]. Rev Med Virol, 2014, 24(5): 291-307. DOI: 10.1002/rmv.1790.
- [21] Gantt S, Dionne F, Kozak FK, et al. Cost-effectiveness of universal and targeted newborn screening for congenital cytomegalovirus infection[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(12): 1173-1180. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.2016.
- [22] Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, et al. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? [J]. J Clin Virol, 2006, 36(3): 228-230. DOI: 10.1016/j.jcv.2006.03.011.
- [23] Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns [J]. N Engl J Med, 2011, 364(22): 2111-2118. DOI: 10.1056/NEJMoa1006561.
- [24] Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease [J]. N Engl J Med, 2015, 372(10): 933-943. DOI: 10.1056/NEJMoa1404599.

(收稿日期: 2018-02-01)

(本文编辑: 许进)

《中华新生儿科杂志》第十一届编辑委员会成员名单

(以下名单按姓氏汉语拼音排序)

顾问 何乃强(新加坡) 李 松 吴希如 周丛乐 朱小瑜

总 编 辑 冯 琪

副总编辑 封志纯 姜 毅 母得志 王丹华 俞惠民 周文浩 朱建幸

编辑委员 贵晓明 曹 云 陈 超 陈涵强 陈运彬 程秀永 崔 红 崔其亮

丁国芳 杜立中 冯 星 高喜容 郭 静 何 玲 何少茹 何振娟

侯新琳 蒋 犁 李 利 李 莉 李明霞 李雪迎 李占魁 梁 琨

林振浪 刘 红 刘 俐 刘 玲 刘翠青 柳国胜 逯 军 罗小平

马继东 毛 健 梅 花 潘家华 邱银萍 扇敏娜 单若冰 史 源

孙建华 童笑梅 王 颖 吴本清 夏世文 肖 昕 徐 丁 薛辛东

严超英 杨 杰 杨长仪 杨传忠 易 彬 阴怀清 尹晓娟 余加林

岳少杰 曾超美 张 巍 郑 军 钟丹妮 周 伟 周晓光 周晓玉

庄思齐

通讯编委 陈冬梅 陈晓霞 高翔羽 韩树萍 黑明燕 胡章雪 冀 湧 姜 红

姜春明 巨 容 孔祥永 李文斌 林新祝 刘 捷 刘汉楚 刘克战

米 荣 潘新年 钱莉玲 石文静 王红云 王俊怡 王亚娟 徐发林

张 欣 张雪峰