

晚期黄疸早产儿被母乳巨细胞病毒感染状况分析

胡洪波¹, 郭虹¹, 彭巧英² (湖北省妇幼保健院: 1. 检验科; 2. 新生儿科, 武汉 430070)

【摘要】 目的 探讨晚期黄疸早产儿母乳巨细胞病毒(CMV)感染状况及临床特点。**方法** 应用荧光定量 PCR 法配对检测本院新生儿科 2006 年 5 月至 2009 年 5 月 109 例晚期黄疸早产儿样本和其母乳 CMV-DNA 含量, 感染患儿行胸片、肝功能、血常规、凝血功能及血脂检查。**结果** (1) 患儿样本阳性者 59 例, 阳性率为 54.1%; 母乳阳性者 71 例, 阳性率为 65.1%。(2) 与吸食 CMV 阴性母乳患儿相比, 吸食感染母乳的患儿更容易感染 CMV ($\chi^2 = 9.321, P = 0.02$)。(3) 母乳 CMV-DNA 含量与患儿是否感染 CMV 有相关性 ($t = 3.570, P = 0.01$)。(4) 部分感染患儿除肝功能异常外, 还伴有白细胞减少、贫血、血小板减少、胆固醇减少、凝血功能异常及肺损伤等多器官、系统的损伤。**结论** 吸食 CMV 感染性母乳易导致早产儿的感染, 且常合并多器官、系统的损伤, 对于器官尚未发育成熟的早产儿, 建议暂时禁食 CMV 感染的母乳。

【关键词】 早产儿; 母乳; 巨细胞病毒

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.23.022

中图分类号: R722.17

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)23-2609-02

Study on breast-milk-acquired cytomegalovirus infection of preterm infants with late jaundice HU Hong-bo¹, GUO Hong¹, PENG Qiao-ying². 1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neonatology, Hubei Maternal and Child Health Hospital, Wuhan, Hubei 430070, China

【Abstract】 Objective To investigate breast-milk-acquired cytomegalovirus (CMV) infection of late jaundice of preterm infants and clinical features. **Methods** 109 cases of preterm infants with late jaundice were selected from May 2006 to May 2009 in our hospital, and detected CMV-DNA in these preterms samples and their maternal breast milk by fluorescent quantization PCR, complete blood count, liver function, blood fat and chest X-ray were also performed. **Results** (1) 59 preterm infants were CMV infection, the positive rate was 54.1%; positive breast milk of CMV infection were in 71 cases, the positive rate of breast milk was 65.1%. (2) Compared to suck the noninfectious breast milk, preterm infants sucking breast milk of CMV infection were more easily infected ($\chi^2 = 9.321, P = 0.02$); (3) The copies of CMV-DNA in breast milk were pertinent to the CMV infection in infants. ($t = 3.570, P = 0.01$); (4) Except for abnormal liver function, some patients were found with anemia, coagulant function abnormality, lung injury and the reduction in cholesterol, leukocytes and platelets. **Conclusion** Breast-milk-acquired CMV infection in preterm infants may lead to multi-organ injury; infected breast-milk is not fit to feed preterm infants.

【Key words】 preterm infant; breast milk; cytomegalovirus

巨细胞病毒(CMV)为双链 DNA 病毒, 具有高度的种属特异性, 仅在人与人之间传播, 是新生儿特别是早产儿感染的重要病原之一。多数学者认为新生儿 CMV 肝炎可能来自于宫内感染, 但更多是围生期感染所致^[1]。本文就晚期黄疸早产儿母乳巨细胞病毒感染状况及临床特点加以探讨, 为预防及诊治早产儿 CMV 感染提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象及标本采集 2006 年 5 月至 2009 年 5 月在本院新生儿科就诊的晚期黄疸早产儿 109 例, 符合以下条件者纳入研究对象: 胎龄小于 37 周, 日龄大于或等于 3 周, 以黄疸持续不退或退而复现为主诉, 母乳或混合喂养, 母亲和患儿肝炎病毒检查阴性者。要求母亲在清洁乳头后分数次挤出 3~5 mL 乳汁于无菌管中, 立即送检; 患儿取晨尿 3~5 mL 于无菌管中, 立即送检。非当日处理标本, -70℃ 冻存。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 使用美国 BIO-RAD ICycler Iq 型基因扩增仪对标本进行 DNA 定量检测。试剂采用中山大学达安基

因股份有限公司 PCR 荧光检测人巨细胞病毒试剂盒。尿液 CMV-DNA 拷贝数以 Log 10X 表示。

1.2.2 分组 根据检测结果分 4 组, A 组: 母乳 CMV-DNA 阳性、患儿 CMV-DNA 阳性; B 组: 母乳 CMV-DNA 阳性、患儿 CMV-DNA 阴性; C 组: 母乳 CMV-DNA 阴性、患儿 CMV-DNA 阳性; D 组: 母乳 CMV-DNA 阴性、患儿 CMV-DNA 阴性。A 组和 C 组(患儿 CMV-DNA 阳性)行胸片、肝功能、血常规、凝血功能及血脂检查。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 12.0 统计软件对试验数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两独立样本比较采用 t 检验; 两独立样本率比较采用 χ^2 检验。检验水准为 0.05, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 晚期黄疸早产儿及母乳配对 CMV-DNA 检测结果 109 例配对标本中, 患儿 CMV-DNA 阳性率为 54.1%, 母乳 CMV-DNA 阳性率为 65.1%, 母乳 CMV-DNA 阳性与母乳 CMV-DNA 阴性比较, $\chi^2 = 9.321, P = 0.02$, 患儿 CMV-DNA 阳性率

差异有统计学意义,结果见表 1。

表 1 109 例晚期黄疸早产儿与母乳配对
CMV-DNA 检测结果

母乳 CMV-DNA 检测	n	患儿阳性	患儿阴性
CMV-DNA 阳性	71	A 组 46	B 组 25
CMV-DNA 阴性	38	C 组 13	D 组 25
合计	109	59	50

2.2 母乳 CMV-DNA 拷贝数结果 109 例配对标本中,母乳 CMV-DNA 阳性,患儿 CMV-DNA 阳性与患儿血 CMV-DNA 阴性比较, $t=3.570,P=0.01$,母乳 CMV-DNA 含量与早产儿是否感染有相关性,结果见表 2。

表 2 71 例母乳 CMV-DNA 阳性拷贝数结果

母乳 CMV-DNA 含量	患儿血 CMV-DNA 阳性(n=46)	患儿血 CMV-DNA 阴性(n=25)
母乳 CMV-DNA 对数范围	3.12~7.81	2.90~6.44
母乳 CMV-DNA 对数均数	5.64±1.35	4.49±1.20

2.3 CMV 感染早产儿实验室及辅助检查 结果见表 3。

表 3 CMV 感染早产儿实验室及辅助检查

实验室检查	例数 (n=59)	百分比(%)
Hb↓	10	16.9
PLT↓	12	20.3
WBC↓	7	11.9
APTT/PT/TT↑	8	13.6
D-BIL↑	26	44.1
ALT↑	46	78.0
AST↑	32	54.2
GGT/TBA↑	29	49.2
ALB↓	17	28.8
CHOL↓	9	15.3
肺损伤	14	23.7

注:Hb(血红蛋白);PLT(血小板);WBC(白细胞);PT(凝血酶原时间);APTT(活化部分凝血活酶时间);TT(凝血酶时间);D-BIL(直接胆红素);ALT(丙氨酸氨基转移酶);AST(天门冬氨酸氨基转移酶);ALP(碱性磷酸酶);GGT(γ -谷氨酰转肽酶);TBA(胆汁酸);ALB(清蛋白);CHOL(胆固醇)。

2.4 CMV 感染早产儿临床特点 (1)肝损伤:肝脏增大(>2 cm)27 例,黄疸 59 例,肝功能异常 59 例;(2)肺损伤:发热 2 例,呛咳 5 例,呼吸急促 9 例,口吐泡沫 4 例,胸片双肺纹理增粗 11 例,病灶融合呈斑片阴影 3 例;(3)血液系统改变:白细胞减少 7 例,贫血 10 例,血小板减少 12 例,凝血功能异常 8 例;(4)胆固醇减少 9 例。

3 讨 论

孕妇在妊娠期由于各种生理变化,潜伏病毒可再次被激活,引起产毒型感染。根据患儿感染的时间可将 CMV 感染分为先天性感染、围生期感染和生后感染。先天性感染指 CMV 感染的母亲所生子女于出生 14 d 内(含 14 d)证实有感染,由

宫内感染所致;围生期感染指 CMV 感染的母亲所生子女多于出生后 3~12 周内证实有感染;生后感染或获得性感染是指出生 12 周后才发生的感染。本文 59 例 CMV-DNA 阳性患儿均为围生期感染所致,其中 24 例为经阴道自然分娩,部分病例可能与产时感染有关。本研究中黄疸患儿母乳 CMV-DNA 阳性率为 65.1%,与国内报道水平一致^[2]。本研究中 CMV 感染患儿配对母乳 CMV-DNA 拷贝数对数值普遍较高(4.61~7.78),平均(5.22±1.35)岁。国内外研究发现,临床上发展为症状性感染的患者 CMV-DNA 水平明显高于无症状者,拷贝数大于 10⁵ copy/mL 高度预示症状性感染^[3-4]。结果显示,吸食含有高拷贝 CMV 病毒母乳的早产儿易受到感染。尽管感染的过程与结局取决于病毒与机体的相互作用,但在患儿免疫系统尚未成熟的情况下,病毒的数量可能会在感染结局中起到一定作用。

本研究中有相当一部分感染患儿存在白细胞、血小板减少、贫血等症状,说明 CMV 感染对早产儿血液系统的损伤较为普遍和严重。CMV 可以通过以下多种机制造成血细胞减少和贫血。(1)直接侵犯造血干/祖细胞,抑制基质细胞生成红细胞、粒细胞集落生长因子,降低造血细胞对生长因子的反应性;(2)改变造血微环境,减少造血生长因子的含量;(3)Fas 介导的造血干/祖细胞凋亡增加等机制,导致机体造血障碍^[5]。

本研究中 CMV 感染患儿除了 ALT、AST 等常规指标异常外,部分患儿 γ -GT 和 TBA 也出现了异常。ALT 水平是反映肝细胞损伤最直接和敏感的指标,在患儿尚无明显的肝脏病理特征时,就会出现血清 ALT 的增多,故本研究中绝大多数患儿 ALT 都有不同程度的升高。AST 主要分布在肝细胞的线粒体中,只有在肝细胞病变严重时才会释放出来,该指标的升高说明肝细胞受损严重。 γ -GT 和 TBA 除了反应肝细胞受损外,也是反映胆汁淤积的指标,提示 CMV 感染影响了新生儿肝脏代谢功能,导致了不同程度的胆汁淤积,致使临床高胆红素血症持续存在。作者在研究中发现,部分 CMV 感染患儿同时出现了凝血功能异常、血清清蛋白及胆固醇含量的下降。这可能是因为肝脏疾病时,细胞的合成功能受到影响,凝血酶原、凝血因子、纤维蛋白原以及清蛋白、胆固醇合成减少。实验室检查表现为 PT、APTT、和 TT 时间延长,血清清蛋白、胆固醇含量降低。

本研究中 CMV 感染患儿除黄疸体征外,部分患儿还伴有发热、呛咳、呼吸急促、口吐泡沫、胸片检查双肺纹理增粗、病灶融合呈斑片阴影等症状,说明患儿除了肝损伤外还伴有肺部损伤。CMV 有显著的嗜上皮细胞特征,在感染支气管黏膜细胞及肺上皮细胞时可见上皮细胞脱落征象,表现为间质性肺炎^[6]。孕妇于妊娠末期从宫颈排毒,胎儿经过产道时 CMV 通过鼻咽部向下扩散导致新生儿 CMV 肺炎。

综上所述,尽管 CMV 是一个弱致病因子,对大多数免疫正常个体并无影响,但对于 CMV 感染的早产患儿,除肝脏损害外,还多同时伴有肺部、血液等多器官、多系统的损伤。因此,对于器官尚未发育成熟的早产儿,建议最好禁食 CMV 感染的母乳。

参考文献

[1] 孙文英,李志辉,李桦,等.先天、围生和生后巨细胞病毒感染临床比较研究[J].中国儿童保(下转第 2612 页)