

广西南宁地区妊娠期巨细胞病毒感染情况与不良妊娠结局分析

梁小勤 李东明

作者单位: 530003 广西南宁, 广西壮族自治区南宁市武鸣区妇幼保健院检验科(梁小勤);

530003 广西南宁, 广西壮族自治区妇幼保健院检验科(李东明)

通讯作者: 李东明, Email: jy20070718@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.01.009

【摘要】 目的 了解广西壮族自治区南宁地区妊娠妇女巨细胞病毒(CMV)感染与不良妊娠结局之间的关系。方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 62 361 例产前检查孕妇静脉血 CMV-IgM; 采用 ELISA 法检测 11 086 例产前诊断孕妇脐带血 CMV-IgM, CMV-IgM 阳性者采用聚合酶链反应(PCR)检测脐带血、羊水和绒毛 CMV-DNA; 依据临床不良妊娠情况进行分组, 分为正常妊娠组和不良妊娠组(有不良妊娠和不良妊娠史者)。结果 ① 产前检查: 孕妇静脉血 CMV-IgM 总阳性率为 0.95% (594/62 361)。正常妊娠组 CMV-IgM 总阳性率为 0.83% (467/56 533), 其中早、中、晚孕期 CMV-IgM 阳性率分别为 0.75% (228/30 533)、0.91% (229/25 204) 和 1.26% (10/796); 不良妊娠组 CMV-IgM 总阳性率为 2.18% (127/5 828), 其中早、中、晚孕期 CMV-IgM 阳性率分别为 1.31% (31/2 365)、2.67% (84/3 147)、3.80% (12/316)。不良妊娠组 CMV-IgM 总阳性率明显高于正常妊娠组(2.18% 比 0.83%, $\chi^2=102.525$, $P=0.000$)。② 产前诊断: 孕妇 CMV-DNA 总阳性率为 0.42% (47/11 086)。正常妊娠组 CMV-DNA 总阳性率为 0.14% (5/3 687), 脐带血、羊水、绒毛的 CMV-DNA 阳性率分别为 0.14% (3/2 193)、0.15% (2/1 345) 和 0% (0/149); 不良妊娠组 CMV-DNA 总阳性率为 0.57% (42/7 399), 脐带血、羊水和绒毛 CMV-DNA 阳性率分别为 0.52% (25/4 851)、0.67% (16/2 392)、0.64% (1/156)。不良妊娠组 CMV-DNA 总阳性率明显高于正常妊娠组(0.57% 比 0.14%, $\chi^2=95.429$, $P=0.000$)。结论 南宁地区妊娠妇女 CMV 感染比例较高, 存在一定母婴传播率, CMV 感染与不良妊娠结局有关。

【关键词】 巨细胞病毒; 妊娠妇女; 母婴传播; 不良妊娠结局

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会课题(Z2016108)

Relationship between cytomegalovirus infection and adverse pregnancy outcomes in pregnant women in Guangxi, Nanning

Liang Xiaoqin, Li Dongming. Department of Clinical Laboratory, Materna and Child Health Hospital of Wuming Region, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Liang XQ); Materna and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Li DM)
Corresponding author: Li Dongming, Email: jy20070718@163.com

【Abstract】 Objective To elucidate the relationship between cytomegalovirus (CMV) infection and adverse pregnancy outcomes in pregnant women in Guangxi, Nanning. **Methods** Venous samples from 62 361 pregnant women were gathered to detect CMV-IgM by the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Umbilical cord blood samples were also collected from 11 086 cases for prenatal diagnosis to check CMV-IgM. All the women with positive results went a further step to measure the CMV-DNA by the method of PCR using samples from cord blood, amniotic fluid, and villus tissue. The pregnant women were divided into different subgroups according to adverse pregnancy. **Results** ① Prenatal care: The overall positive rate of CMV-IgM was 0.95% (594/62 361) in pregnant women. The positive rate of CMV-IgM was 0.83% (467/56 533) in normal pregnant women group, and it was 0.75% (228/30 533), 0.91% (229/25 204) and 1.26% (10/796) in the first trimester, in the second trimester and in the third trimester of pregnancy respectively. The positive rate of CMV-IgM was 2.18% (127/5 828) in adverse pregnant women group (2.18% vs. 0.83%, $\chi^2=102.525$, $P=0.000$), and it was 1.31% (31/2 365), 2.67% (84/3 147) and 3.80% (12/316) in the first trimester, in the second trimester and in the third trimester of pregnancy respectively. ② Prenatal diagnosis: The overall positive rate of CMV-DNA was 0.42% (47/11 086) in pregnant women group.

The positive rate of CMV-DNA was 0.14% (5/3 687) in normal pregnant women group, and it was 0.14% (3/2 193), 0.15% (2/1 345) and 0% (0/149) in cord blood, amniotic fluid and villus tissue respectively. The overall positive rate of CMV-DNA was 0.57% (42/7 399) in adverse pregnant women group, and it was higher than normal pregnant women group ($\chi^2 = 95.429, P = 0.000$), the positive rate of CMV-DNA (0.14%) in adverse pregnant women group was higher than that (0.57%) in healthy group ($P < 0.05$), and it was 0.52% (25/4 851), 0.67% (16/2 392), 0.64% (1/156) in cord blood, amniotic fluid and villus tissue respectively. **Conclusion** There is high prevalence of CMV infection in Nanning, Guangxi and there are also some vertical transmission phenomena. CMV infection were clearly associated with adverse pregnancy outcomes.

【Key words】 Cytomegalovirus; Pregnant women; Vertical transmission; Adverse pregnancy outcomes

Fund program: Project of the Guangxi Zhuang Autonomous Region Committee on Health and Family Planning (Z2016108)

妊娠期妇女由于体内激素水平变化和免疫功能降低,导致对巨细胞病毒(cytomegalo virus, CMV)等病原体易感^[1-3],感染 CMV 后大多无临床表现,但若经胎盘等引起宫内感染,则可导致流产、胎死宫内及胎儿畸形等,或生产时经产道引起新生儿感染^[4]。先天性 CMV 感染新生儿可能有临床症状,尤其是智力缺陷、听力丢失或视力损害等后遗症,即便是无临床症状的 CMV 感染新生儿,也可能在将来发生这些后遗症,给社会和家庭带来了巨大的精神和经济负担^[5-8]。为此,本研究对在本院就诊的孕妇外周血、脐带血、羊水和绒毛进行 CMV-IgM 或 CMV-DNA 检测,以了解孕妇 CMV 感染、母婴传播情况及其特点,为临床咨询和先天性 CMV 感染的预防提供资料,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2012 年 1 月—2016 年 12 月在我院进行产前检查的 62 361 例孕妇和产前诊断的 11 086 例孕妇的临床资料。

1.2 研究方法及分组

1.2.1 产前检查 CMV-IgM 检测 抽取孕妇空腹静脉血 2~5 mL,离心后分离血清,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 CMV-IgM(试剂盒为北京贝尔生物公司产品)。根据有无流产、胎儿畸形等不良妊娠或妊娠史(统称不良妊娠)进行分组,分为正常妊娠组和不良妊娠组。

1.2.2 产前诊断 CMV-DNA 检测 根据孕周,在超声引导下经腹行脐静脉穿刺取脐血或者羊膜腔穿刺取羊水或绒毛。脐带血离心分离血清,采用 ELISA 法检测血清 CMV-IgM(试剂盒为北京贝尔生物公司产品);CMV-IgM 阳性者再进行 CMV-DNA 检测。采用煮沸裂解法提取血清 DNA,柱提取法提取绒毛组织和羊水细胞 DNA(试剂盒为天根生物公司产

品);实时荧光聚合酶链反应(real-time PCR)检测脐带血、羊水、绒毛 CMV-DNA(试剂盒为达安基因股份有限公司产品)。根据超声是否有异常发现或 CMV 血清学阳性进行分组,分为正常妊娠组与不良妊娠组(包括不良妊娠和不良妊娠史者)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行分析,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产前检查

2.1.1 一般情况 62 361 例妊娠妇女完成了静脉血 CMV-IgM 检测,其中阳性 594 例,总阳性率为 0.95%。正常妊娠组 56 533 例,早、中和晚孕期妇女阳性率分别为 0.75%、0.91% 和 1.38%;不良妊娠组 5 828 例。

2.1.2 两组 CMV-IgM 阳性检出率比较 不良妊娠组静脉血 CMV-IgM 阳性率明显高于正常妊娠组,两组比较差异有统计学意义(2.18% 比 0.83%, $\chi^2 = 102.525, P = 0.000$),其中早、中和晚孕期的 CMV-IgM 阳性率也均明显高于正常妊娠组。见表 1。

2.2 产前诊断

2.2.1 一般情况 11 086 例妊娠妇女完成了脐带血、羊水或绒毛的 CMV-DNA 检测,共有 47 例 CMV-DNA 阳性,其中脐带血阳性 28 例,羊水阳性 18 例,绒毛阳性 1 例,总阳性率为 0.42%。其中 47 例脐带血 CMV-IgM 阳性者经 CMV-DNA 检测均为阳性,说明脐带血 CMV-IgM 与 CMV-DNA 产前诊断符合率最高。正常组 3 687 例,不良妊娠组 7 399 例。

2.2.2 两组 CMV-DNA 阳性检出率比较 不良妊娠组 CMV-DNA 总阳性率明显高于正常妊娠组,两组比较差异有统计学意义(0.57% 比 0.14%, $\chi^2 = 95.429, P = 0.000$),其中早、中和晚孕期 CMV-DNA 阳性率也均明显高于正常妊娠组。见表 2。

表 1 62 361 例不同妊娠分期产前检查孕妇静脉血 CMV-IgM 检测结果比较

组别	例数 (例)	早期		中期		晚期		总阳性率 [% (例)]
		例数(例)	阳性率[% (例)]	例数(例)	阳性率[% (例)]	例数(例)	阳性率[% (例)]	
正常妊娠组	56 533	30 533	0.75 (228)	25 204	0.91 (229)	796	1.26 (10)	0.83 (467)
不良妊娠组	5 828	2 365	1.31 (31)	3 147	2.67 (84)	316	3.80 (12)	2.18 (127) ^a

注：与正常妊娠组比较，^a $P < 0.01$

表 2 11 086 例不同检测标本产前诊断孕妇 CMV-DNA 检测结果比较

组别	例数 (例)	脐带血		羊水		绒毛		总阳性率 [% (例)]
		例数(例)	阳性率[% (例)]	例数(例)	阳性率[% (例)]	例数(例)	阳性率[% (例)]	
正常妊娠组	3 687	2 193	0.14 (3)	1 345	0.15 (2)	149	0 (0)	0.14 (5)
不良妊娠组	7 399	4 851	0.52 (25)	2 392	0.67 (16)	156	0.64 (1)	0.57 (42) ^a

注：与正常妊娠组比较，^a $P < 0.01$

3 讨论

CMV-IgM 作为病毒近期感染的标志被广泛用于人群流行病学调查和感染的临床辅助诊断。本研究对 62 361 例妊娠妇女进行 CMV-IgM 抗体检测，总阳性率为 0.95%，与以往报道的南宁地区 0.88%~1.25% 相符^[2,5]，高于广东南雄地区的 0.57%^[9]，低于河南济源地区的 6.26%^[10]。表明不同地区 CMV-IgM 阳性率差异较大，这与检测方法、研究时间及妊娠孕周等因素均有关^[11]。

有研究显示，CMV 感染与流产、胎儿畸形等不良妊娠结局有关^[1-4]。本研究结果显示，有不良妊娠或孕产史的妇女 CMV-IgM 阳性率为 2.18%，高于正常妊娠的妇女 (0.83%)，与以往及国内外报道的结果一致^[2,9,12]。Kenneson 等^[13]研究显示，妊娠期 CMV 原发感染者中有 30%~49% 的胎儿发生宫内感染，而妊娠期 CMV 复发感染者中仅 1% 的胎儿发生宫内感染。本研究对 11 068 例孕妇进行产前诊断时采用了脐带血、羊水和绒毛的 CMV-DNA 检测，总阳性率为 0.42%；其中不良妊娠组 CMV-DNA 阳性率 (0.57%) 明显高于其他妊娠妇女 (0.14%)，表明 CMV 感染可能有一定的母婴传播率，且 CMV 感染与胎儿异常有关。

综上所述，本地区妊娠妇女 CMV 感染比例较高，存在一定的母婴传播率，且妊娠期 CMV 感染与不良妊娠结局有关。应加强育龄妇女孕前筛查，以了解孕前是否需要预防接种，并对 CMV 原发感染者提供妊娠指导或进行临床干预，这有利于防止和减少母婴并发症、降低围生儿发病率，对优生优育和提高人口质量有重要的意义。

参考文献

- Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, et al. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(10): 1428-1435.
- 李东明, 张硕, 陶春风, 等. 孕妇 TORCH 感染情况与不良妊娠结局的相关性 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(28): 4788-4789.
- 程路平. 孕早期妇女支原体感染与先兆流产的关系探讨 [J]. 实用检验医师杂志, 2013, 5(4): 226-228.
- Uysal A, Taner CE, Cüce M, et al. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: follow-up and results of pregnancy outcome [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(3): 605-608.
- 李东明, 张硕, 陶春风, 等. 南宁地区孕妇与新生儿 TORCH 检测结果分析 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(1): 87-89.
- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus [J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26(1): 86-102.
- 罗红敏. 更昔洛韦治疗并不能降低巨细胞病毒血清反应阳性危重患者白细胞介素-6 水平：一项多中心随机对照临床试验 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(9): 804.
- 李旻, 周姗姗, 熊小丽, 等. 早期血浆置换治疗重症婴儿巨细胞病毒感染胆汁淤积性肝病的疗效观察及相关分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(6): 573-576.
- 谢华秀. 孕妇 TORCH 感染与不良孕产史的相关性分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(1): 89-90.
- 李小丽, 李岩. 1 357 例妊娠期妇女 Torch 筛查的结果分析 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(22): 3128, 3130.
- 刘龙梅, 何雨峰, 武建才, 等. 探讨两种方法联检对巨细胞病毒感染的临床诊断价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2011, 3(4): 241-242.
- Puhakka L, Renko M, Helminen M, et al. Primary versus non-primary maternal cytomegalovirus infection as a cause of symptomatic congenital infection — register-based study from Finland [J]. Infect Dis (Lond), 2017, 49(6): 445-453.
- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection [J]. Rev Med Virol, 2007, 17(4): 253-276.

(收稿日期：2017-09-21)

(本文编辑：张耘菲)