

先天性人巨细胞病毒感染防治研究进展

Research progress on the prevention and therapy of congenital cytomegalovirus infection

王 涛(WANG Tao)综述 陈平洋(CHEN Ping-yang) 审校

(中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

(Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[关键词] 巨细胞病毒; 新生儿; 先天性感染; 优生学

[中图分类号] R373.9 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2009)04-0294-03

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)属于疱疹病毒属 β 疱疹亚科,是广泛存在于自然界中的一种机会致病性病毒。欧美等发达国家人群 HCMV 抗体阳性率在 50%左右,我国人群 HCMV 抗体阳性率为 86%~96%^[1]。宫内感染常造成严重的先天感染,与异常妊娠和先天畸形有着密切的关系。先天 HCMV 感染可导致新生儿黄疸性肝炎、胆道闭锁、先天性巨结肠等消化系统疾病及畸形,也可引起血小板减少性紫癜、溶血性贫血等血液系统疾病和小头畸形、智力发育迟缓、脉络膜视网膜炎、视神经萎缩等不同程度的神经系统病变和畸形,严重者在孕期可导致胎儿生长迟缓以及流产或死胎。约 5%~10%的先天感染患儿出现典型全身播散性疾病,即巨细胞包涵体病。母亲原发感染(初次感染外源性病毒)和再发感染(潜伏病毒被激活或再次感染外源性不同病毒株或更大剂量的同株病毒)HCMV 都能引起胎儿宫内感染,原发感染传播率约为 40%,而复发感染传播率为 0.5%~1.0%,这可能与原发感染存在病毒血症有关^[2]。近年来对于新生儿先天 HCMV 感染,临床有 2 种策略,即 HCMV 感染的产前治疗和产后早期干预。本文就此两方面进行综述。

1 先天 HCMV 感染的产前干预

先天 HCMV 感染主要来自母体的垂直传播,与母体原发 HCMV 感染关系密切。因此,有效防

治母体原发感染如特异的 HCMV 疫苗及安全有效的抗 HCMV 治疗,是防止先天 HCMV 感染发生的关键。

1.1 妊娠期被动免疫法防治先天 HCMV 感染
孕妇自然获得性免疫可以降低妊娠出现先天 HCMV 感染 69%的危险性。Fowler 等^[3]发现 604 例原发感染孕妇的新生儿中 18 例(3%)出现先天 HCMV 感染;而 2 857 例已有免疫孕妇的新生儿中 29 例(1%)出现先天 HCMV 感染,妊娠前孕妇已有免疫或孕妇年龄 ≥ 25 岁,都可以高度保护先天 HCMV 感染的出现。先天 HCMV 感染协作组成员 Nigro 等^[4]采用被动免疫法防治先天 HCMV 感染取得类似的效果。其方法是对证实为原发感染的孕妇静脉注射 HCMV 免疫球蛋白,治疗组给予 200 U/(kg·次),预防组给予 100 U/(kg·次)。结果治疗组出生新生儿 HCMV 感染的发生率为 3%(对照组为 50%),预防组新生儿 HCMV 感染发生率为 16%(对照组为 40%),均无副作用发生。提示 HCMV 免疫球蛋白可降低 HCMV 原发感染孕妇产出先天 HCMV 感染新生儿的危险。通过对这些孕妇进行免疫学研究发现,不管是治疗组或预防组孕妇,血清中特异的 HCMV Ig G 的浓度及亲和力均增加,而自然杀伤细胞和 HLA-DR+ 细胞则减少,推测 HCMV 免疫球蛋白通过中和及免疫效力抑制 HCMV 的复制。虽然认为特异的 HCMV 免疫球蛋白是安全有效的防治先天性 HCMV 感染的方法,但被动免疫法防治先天性 HCMV 感染仍不是最佳的

[收稿日期] 2007-12-11

[作者简介] 王涛(1975-),女(汉族),四川省大竹县人,主治医师,主要从事新生儿疾病研究。

[通讯作者] 陈平洋 E-mail: wycpyfu@163.com

方法,有效的免疫接种才是最佳的选择。

1.2 妊娠期主动免疫法防治先天 HCMV 感染

主动免疫即给机体接种 HCMV 特异性疫苗。发展 HCMV 疫苗基于通过阻止原发性母体感染可预防先天 HCMV 疾病这一原则。在怀孕期间,母体抗体可有效降低胎儿先天感染的发生率并可预防严重疾病。尽管目前有关 HCMV 疫苗的研究有一定进展,但能应用于人体的不多,而疫苗应用于人群的早期研究也主要集中在免疫缺陷及接受免疫抑制治疗的患者,对先天性感染预防作用的研究很有限。合适的先天 HCMV 感染动物模型是疫苗研究的关键。许多常用的实验动物如小鼠、大鼠等,其胎盘结构和感染特性与人类差异较大,不宜用于先天 HCMV 感染的研究。豚鼠因有与人类相似的胎盘结构,成为先天 HCMV 感染研究的主要模型。Bourne 等^[5]利用先天性豚鼠 CMV(Gp CMV)感染模型对 Gp CMV 糖蛋白疫苗进行研究,发现在孕前对未发生原发性 CMV 感染的母体进行 Gp CMV 糖蛋白疫苗免疫,不仅可明显降低孕鼠的流产率,而且存活子鼠先天性 Gp CMV 感染的发生率也明显下降,病变程度轻。同样 Schleiss 等^[6]利用先天性 Gp CMV 感染模型对 GB 糖蛋白疫苗进行研究,发现对先天 CMV 感染的垂直传播有保护作用。此外,Chatterjee 等^[7]发现 Gp CMV 高效抗糖蛋白 B 抗体可降低胎仔感染率及胎儿宫内窘迫(IUGR)的发生率,同时可缩短母体病毒血症时间,减少流产率。尽管研究认为疫苗的免疫可明显减少母体原发性的 HCMV 感染,进而减少先天 HCMV 的发生,但目前证据尚不充足。且研究发现在 HCMV 血清阳性的妇女,再次感染不同株的 HCMV 仍可导致胎儿宫内感染及先天 HCMV 感染的发生^[8]。由于先天 HCMV 感染的新生儿可导致严重的发病率及死亡率,故医学协会(IOM)强调预防先天 HCMV 感染是发展疫苗的第一候选。

1.3 产前防治先天 HCMV 感染

HCMV 感染胎儿是先天 HCMV 感染的主要原因。在发达国家,先天 HCMV 感染的发生率为 1%~2.5%^[9]。在美国,每年大约有 40 000 个先天 HCMV 感染新生儿出生。虽然大部分先天 HCMV 感染新生儿是无症状的,但仍有 10%会逐渐发展为严重的疾病。存活者中,神经损伤和耳聋是最主要的后遗症^[10]。治疗先天 HCMV 感染的方法是有限的。更有效的治疗策略主要是针对预防胎儿感染。抗病毒药干预孕妇是否能改善先天 HCMV 感染的结局,至今仍是未

知数。随着诊断手段的不断改进,特别是产前 HCMV 筛查在很多国家已成为常规,产前干预的研究渐变得可行。然而遗憾的是,抗 HCMV 药物的毒性及致畸性限制了其在孕妇中的使用。干扰素也许可以降低病毒传播,但在妊娠期应用的安全性还有待考证。Brandy 等^[11]报道,1 例获得性免疫缺陷综合征(AIDS)妊娠妇女 HCMV 潜在感染激活感染的肺炎和肾炎,应用干扰素后,于妊娠 34 周分娩一例 1.4 kg 重的女婴,新生儿体内仅测到低浓度干扰素,仅有轻度贫血而无其他先天 HCMV 感染的症状。Fernando 等^[12]首次以对照研究方法,用西多福韦于产前治疗先天性 CMV 感染豚鼠动物模型,研究结果表明,西多福韦治疗 Gp CMV 感染的孕豚鼠可改善先天感染的结局,并可减少病毒复制。进一步研发低毒有效的抗 HCMV 感染药物治疗孕育先天 HCMV 感染胎儿的孕妇,将是防治先天 HCMV 感染的一个重要方面。

2 先天性 HCMV 感染的抗病毒治疗

对于出生即表现有临床症状的先天 HCMV 感染患儿,及早进行抗病毒治疗是临床医生不二的选择。当前,更昔洛韦(及其前体缙更昔洛韦)、膦甲酸、西多福韦 3 种抗病毒药得到上市,许可用于治疗 HCMV 感染^[13]。至今尚无得到认可的用于治疗先天 HCMV 感染的药物。近来有证据表明^[14]更昔洛韦在治疗症状性先天 HCMV 感染的新生儿中有一定效果,特别对防治听力损伤有一定效果。Michaels 等^[15]研究得出了类似的令人鼓舞的结论。在随访中他们发现,9 例接受治疗的先天 HCMV 感染患儿听力缺失没有恶化。但是,治疗并不能明显地改善病程的发展,几乎 2/3 的患儿在治疗过程中出现明显的中性粒细胞减少症以及肝脾大。此外,没有明确的证据证实可以改善神经发育后遗症。另外,有学者^[16]观察到,对 1 例 HCMV 视网膜炎新生儿给予静脉更昔洛韦治疗,结果可明显消除急性眼睛感染的体征,但严重的视力缺损在 5 个月大时仍存在。抗病毒研究协作组(CASA)^[17]已经进行第 2 及第 3 阶段试验,对静脉用更昔洛韦治疗先天 HCMV 感染并有中枢神经系统症状患儿(2 次/d,每次 6 mg/kg)的疗效进行评估。研究结果表明,更昔洛韦治疗先天 HCMV 感染并有严重中枢神经系统症状新生儿有明确的优势,而伴随静脉用更昔洛韦的急性毒性及以后复现的危险性则显得微不足道。大

量的多中心试验^[18]正在对缙更昔洛韦糖浆治疗有症状的先天 HCMV 感染患儿的安全性及有效性进行评估。口服成分虽可避免静脉给药的缺点,但血清学和重新激活的病毒毒性仍存在,这些缺点限制了其使用。而膦甲酸、西多福韦应用于先天 HCMV 感染新生儿的经验则非常有限。由于新生儿的特殊性,开发研制新的更有效、更安全的药物将是未来研究的重点。

对于出生后表现为无症状的先天 HCMV 感染患儿,临床医生的处理意见则不统一。Fowler 等^[19]进行回顾性分析发现,先天 HCMV 感染中约 22%~65%有症状的及 6%~23%无症状的儿童将会存在听力缺失。HCMV 相关的感觉性耳聋可发生于出生时或延迟至儿童期。至今尚无有效方法预测先天 HCMV 感染是否会发展为耳聋。有学者认为,先天 HCMV 感染的婴幼儿一经明确诊断,应该考虑给予抗病毒治疗及仔细的神经发育和听力的筛查,建立随访护理计划^[20]。

综上所述,近年来在防治新生儿先天性 HCMV 感染方面取得了较大的进展,但仍有大量问题待于进一步研究解决。鉴于先天性 HCMV 感染的危害性,应将防治新生儿先天性 HCMV 感染列为优生优育工作的重要内容之一,对已感染者要进行定期临床随访观察,以便早期治疗,早期干预。

[参 考 文 献]

- [1] 荣丽英,刘晓军,李维超,等. 巨细胞病毒感染新生儿及小婴儿的临床特征及免疫功能变化[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(22): 1765 - 1767.
- [2] 谢臻蔚,金杭美. 人巨细胞病毒先天性感染发病机制和产前诊断[J]. 国外医学妇幼保健分册, 2005, 16(2): 106 - 108.
- [3] Fowler K B, Stagno S, Pass R F, *et al.* Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection [J]. JAMA, 2003, 289(8): 1008 - 1011.
- [4] Nigro G, Adler S P, La Torre R, *et al.* Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection [J]. N Engl J Med, 2005, 353(13): 1350 - 1362.
- [5] Bourne N, Schleiss M R, Bravo F J, *et al.* Preconception immunization with a cytomegalovirus (CMV) glycoprotein vaccine improves pregnancy outcome in a guinea pig model of congenital CMV infection [J]. J Infect Dis, 2001, 183(11): 59 - 64.
- [6] Schleiss M R, Bourne N, Stroup G, *et al.* Protection against congenital cytomegalovirus infection and disease in guinea pigs, conferred by a purified recombinant glycoprotein B vaccine [J]. J Infect Dis, 2004, 189(8): 1374 - 1381.
- [7] Chatterjee A, Harrison C J, Britt W J, *et al.* Modification of maternal and congenital cytomegalovirus infection by anti-glycoprotein by antibody transfer in guinea pigs [J]. J Infect Dis, 2001, 183(11): 1547 - 1553.
- [8] Boppana S B, Rivera L B, Fowler K B, *et al.* Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with pre-conceptional immunity [J]. N Engl J Med, 2001, 344(18): 1366 - 1367.
- [9] Ornoy A, Diav-Citrin O, Fetal. effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy [J]. Reprod Toxicol, 2006, 21(4): 399 - 409.
- [10] Robert F, Karen B F, Suresh B, *et al.* Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome [J]. J Clin Virol, 2006, 35: 216 - 220.
- [11] Brandy R C, Schleiss M R, Witte D P, *et al.* Placental transfer of ganciclovir in a woman with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus disease [J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(8): 796 - 797.
- [12] Fernando J B, Rhonda D C, David I. Effect of maternal treatment with cyclic HPMPC in the guinea pig model of congenital cytomegalovirus infection [J]. J Infect Dis, 2006, 193(4): 591 - 597.
- [13] Mark R, Schleiss M D. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection [J]. Semin Pediatr Infect Dis, 2005, 16(1): 50 - 59.
- [14] 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 nervous system; a randomized, controlled trial [J]. J Pediatr, 2003, 143(1): 16 - 25.
- [15] Michaels M G, Greenbergs D P, Sabo D L, *et al.* Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir [J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(6): 504 - 509.
- [16] Barampouti F, Rajan M, Aclimandos W. Should active CMV retinitis in non-immunocompromised newborn babies be treated? [J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(2): 248 - 249.
- [17] Bradford R D, Cloud G, Lakeman A D, *et al.* Detection of cytomegalovirus (CMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system [J]. J Infect Dis, 2005, 191(2): 227 - 233.
- [18] Biron K K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases [J]. Antiviral Research, 2006, 71(2-3): 154 - 163.
- [19] Fowler K B, Boppana S B. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit [J]. J Clin Virol, 2006, 35(2): 226 - 231.
- [20] Leung A K, Sauve R S, Davies H D. Congenital cytomegalovirus infection [J]. J Natl Med Assoc, 2003, 95(3): 213 - 218.