文章编号:1000-5404(2006)24-2475-03

论著

先天性巨细胞病毒感染对无症状患儿生长发育的影响

张欣文,李 芬,史晓薇,于学文,张剑萍,石 建 (西安交通大学第一附属医院妇幼中心,西安 710061)

提 要:目的 探讨陕南贫困山区先天性巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染对无症状患儿体格和智能发育的影响。**方法** 对1997年10月至2000年10月在陕南贫困山区出生的34例先天性HCMV感染无症状儿(宫内感染组)、72例妊娠期活动性感染无先天性感染儿(无宫内感染组)和106例无妊娠期活动性感染儿(正常组)进行随访,随访内容包括:新生儿期和幼儿期的体格测量、幼儿期和学前期的智能测定、学前期听力测试。**结果** 与正常组比较,宫内感染组和无宫内感染组新生儿出生时和幼儿期平均体质量、身长、头围,差异无显著性($P>0.05$);无论在幼儿期或学前期,宫内感染组智能发育落后的发生率明显高于正常组,尤其是言语能力明显低下($P<0.05$);与正常组相比,宫内感染组学前期纯音听阈异常的发生率显著增加($P<0.05$)。**结论** HCMV先天性感染对无症状儿的体格发育无明显影响,但可影响患儿远期言语能力和听力,对智能发育有明显影响。应重视HCMV宫内感染儿远期智能和听力的监测,对语言能力和听力异常的患儿应适时采取干预措施。

关键词: 人巨细胞病毒;先天性感染;无症状感染;预后

中图法分类号: R179;R511.07;R725.1 **文献标识码:** A

A perspective study on growth and development of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in poverty-striken mountain areas

ZHANG Xin-wen, LI Fen, SHI Xiao-wei, YU Xue-wen, ZHANG Jian-ping, SHI Jian (Maternal and Child Health Center, The First Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: **Objective** To explore the physical and intellectual development of children with asymptomatic congenital human cytomegalovirus (HCMV) infection. **Methods** A total of 106 newborns whose mothers were infected with active HCMV during pregnancy were collected between October 1997 to October 2000 in southern poverty-striken mountain areas of Shaanxi province, including 34 neonates with asymptomatic congenital infection and 72 neonates without congenital infection. Another 106 newborns were used as control, whose mothers were without active HCMV infection during gestational period. Follow-up included physical development in neonatal and infant period, intellectual development in infant and pre-school period, hearing test in pre-school period. **Results** There was no significant difference between the asymptomatic congenital HCMV children or non-congenital HCMV children and the control children in average body weight, length, and head circumference. In infancy or pre-school period, the developmental and intellectual quotients of asymptomatic congenital HCMV children were all lower than that of the control children, especially in language behavior. Hearing dysplasia was more in asymptomatic HCMV children than that in the control children. **Conclusion** Congenital HCMV infection does not affect on physical development of asymptomatic congenital HCMV children, but affects on language and hearing capability of children in the future and can lead to obvious retardation of intellectual development. We should attach importance to the monitoring of long-term intellectual and hearing capability of asymptomatic HCMV children and carry out proper intervention to the children with language and hearing dysplasia.

Key words: human cytomegalovirus; congenital infection; asymptomatic infection; prognosis

作者简介: 张欣文(1968-),女,陕西省西安市人,博士研究生,副主任医师,主要从事围产期病毒感染方面的研究,发表论文7篇。电话:(029)85323223,E-mail:xianxinwen@163.com

收稿日期: 2006-01-04;**修回日期:** 2006-04-17

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是疱疹病毒科β属的DNA病毒,自然界中广泛存在。人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)是人类最常见的宫内感染病毒,也是发达国家智力低下和非遗传性先天性耳聋最常见的病因[1]。目前,关于预防和干预HCMV宫内感染的措施的研究仍无明显进展,所以探讨HCMV宫内感染无症状患儿的生长发育预后,尤其是在妊娠期HCMV活动性感染的发生率和母婴垂直传播率偏高的陕南贫困山区[2],对于研究HCMV宫内感染的预防和患儿的预后处理,提高人口素质有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性研究,选择陕南贫困山区1997年10月至2000年10月出生的母亲妊娠期有HCMV活动性感染的新生儿作为研究对象,每年随访1次,直到研究对象年满5岁;分层随机抽样相应时期母亲妊娠期无HCMV活动性感染的新生儿作为对照。完成随访者进行分组:①先天性感染无症状组(宫内感染组)34例;②无先天性感染组(无宫内感染组)72例;③对照组(正常组)106例。研究组与对照组之间随访的年龄、性别构成、居住条件、经济状况、家长的文化程度等无显著性差异。排除妊娠合并症和并发症,排除有智力低下、精神障碍及耳聋等家族遗传病史,排除有TORCH检查HCMV以外其他病毒活动性感染;随访小儿均未使用耳毒性药物,亦无中耳炎、颅脑外伤、中枢神经系统感染性疾病。

1.2 方法和标准

1.2.1 诊断标准[3] 孕妇血清学检测抗HCMV-IgM(+)者为HCMV活动性感染;HCMV感染的母亲所生育的子女于出生7 d内(含7 d)行新生儿尿液PCR法检测,检出HCMV-DNA特异性片段者为HCMV先天性感染;先天性无症状感染指患儿症状、体征全无或患儿无症状却有受损器官的体征和/或实验室检查异常。

1.2.2 诊断方法 采用德国Human公司抗HCMV-IgM的ELISA试剂盒检测孕妇血清中的HCMV-IgM。采用第四军医大学基因诊断中心提供的PCR试剂盒检测新生儿尿液中HCMV-DNA特异性片段,引物序列:P1 5′-TGCTCACGCACATTGATCAC-3′;P2 5′-GTACTGGCCAAAGACCTTCA-3′,扩增产物长度为272 bp,美国PE公司2 400型DNA扩增仪按以下条件扩增:94 ℃变性4 min,然后在94 ℃ 45 s,55 ℃ 50 s,72 ℃ 50 s的条件下循环40次,72 ℃延伸7 min。每次实验均设阳性和阴性对照。

1.2.3 体格发育评价 小儿体质质量、身长、头围的测量值参照"1995年中国9市城郊7岁以下正常儿童体格发育测量值"为标准进行评价,小于同龄组中位数减2个标准差(M-2SD)为生长发育不良;标准差5等级划分:M-2SD以下为下等,M-2SD~M-1SD为中下等。

1.2.4 智能发育测定 幼儿期用Gesell发育量表进行诊断性测试,评估小儿应人能、应物能、动作能、言语能各部分的发育商(DQ),如果4个能区的DQ均在65~75之间为低能边缘状态,小于65则可能有严重的发育低下;学前期用韦氏幼儿量表(WPPSI)进行测试,可分别得出言语智商、操作智商和总智商,智商IQ 70~80之间为低能边缘状态,小于70表明智力发育低下。

1.2.5 纯音听阈测试 安静环境下,专科医师用MadsonOB-822纯音测听仪,上升法进行0.25~8.0 kHz听阈测试,纯音听阈≥26 dB为听力异常。

1.3 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件行t检验和χ^2检验。

2 结果

2.1 体格发育比较

出生时平均体质量宫内感染组为(3 120.6±370.32) g、无宫内感染组为(3 297.2±357.41) g、正常组为(3 325.0±336.03) g,平均身长3组依次为(50.03±1.96)、(51.21±2.06)、(52.12±2.35) cm,平均头围3组依次为(34.02±0.56)、(34.29±0.48)、(34.38±0.41) cm;新生儿出生体质量<2 500 g者,宫内感染组4例(11.76 %),无宫内感染组和正常组各有3例(分别为4.17 %、2.83 %)。与正常组比较,宫内感染组和无宫内感染组新生儿出生时平均体质量、身长、头围差异无显著性($P>0.05$)。

幼儿期随访,3组同年龄级别平均身长、体质量、头围比较,无显著性差异($P>0.05$);按年龄别体格发育5等级划分后再进行比较,各组体质量被评为"下"或"中下"者分别占2.94 %、2.78 %和2.83 %,差异亦无显著性($P>0.05$)。

2.2 智能发育比较

宫内感染组在幼儿期和学前期智能发育落后(智力低下+智力低能边缘)的发生率明显高于正常组(χ^2值分别为4.71、9.71, $P<0.05$),学前期较幼儿期智力落后人数有所增加;无宫内感染组与正常组相比,无显著性差异($P>0.05$)。见表1。

表1 3组儿童幼儿期和学前期智力发育落后的比较[例数(%)]

组别	n	幼儿期	学前期
宫内感染组	34	5(14.71)[a]	7(20.59)
无宫内感染组	72	3(4.17)	3(4.17)
正常组	106	3(2.83)	3(2.83)
合计	212	11(5.19)	13(6.13)

a: $P<0.05$,与正常组比较

测试结果显示,无论幼儿期或学前期,与无宫内感染组和正常组分别比较,宫内感染组言语能力均明显落后($P<0.05$),见表2。

表2 3组儿童幼儿期和学前期言语能力发育的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	幼儿期	学前期
宫内感染组	34	76.15±12.28	69.63±14.96
无宫内感染组	72	91.17±14.45[a]	92.54±16.32[a]
正常组	106	93.16±12.55[a]	92.75±17.58[a]

a: $P<0.05$,与宫内感染组比较

2.3　听力比较

与正常组比较，宫内感染组平均纯音阈值偏高，纯音听阈异常发生率显著增加（$\chi^2=8.45$，$P<0.05$）；与无宫内感染组比较则无显著性差异（$P>0.05$）。见表 3。

表 3　3 组学前期儿童纯音听阈比较

组别	纯音听阈（dB）	异常耳数［例数(%)］	正常耳数［例数(%)］	合计（n）
宫内感染组	22.4±14.46	9(13.24)[a]	59(86.76)	68
无宫内感染组	16.3±4.50	3(2.08)	141(97.92)	144
正常组	15.2±8.03	3(1.42)	209(98.58)	212

a：$P<0.05$，与正常组比较

3　讨论

3.1　HCMV 宫内感染对体格发育的影响

一般认为妊娠期 HCMV 感染胎盘，可损害细胞滋养层的分化和侵入，引起甾体类激素合成或分泌的减少，从而影响胎儿的生长发育；另外病毒感染导致胎盘小血管和毛细血管阻塞性病变在某种程度上也影响了胎儿的生长发育，导致胎儿宫内发育迟缓[4]。但 HCMV 宫内感染与出生后体格发育的关系报道不一。1992 年施德真等对上海市 2 所医院儿科中 TORCH 检查阳性的儿童进行随访，发现宫内感染者生后 2 岁时有 1/3 体格明显落后。而张睿等[5]对 HCMV 宫内感染儿出生时、1 个月至 8 岁随访后，认为身高、头围、体质量均值与非感染组相比无统计学差别。因为幼儿期以后儿童体格发育受后天因素的影响比例增加，所以本研究对宫内感染儿体格发育的随访年龄放在新生儿期和幼儿期。结果显示，虽然 HCMV 宫内感染组中低体质量儿的发生率偏高（11.76%），但 3 组儿童出生时和幼儿期体格发育无明显差异，提示 HCMV 对感染儿生长发育的损害主要体现在病毒宫内作用的结果，产后感染的持续存在对少儿的体格发育无明显影响，无症状患儿未来的体格发育与是否有过 HCMV 宫内感染之间无明显关联性。

3.2　HCMV 宫内感染对智力发育的影响

HCMV 宫内感染所致的出生缺陷累及多个器官系统，迟发性出生缺陷可有低智商、听力损害、视觉障碍、小头畸形等。本次研究显示，HCMV 宫内感染的发生可导致患儿智能发育落后的发生率增加；在幼儿期智力落后轻微或不明显的患儿，在学前期智力落后表现可能会逐渐显现。这也证实 HCMV 宫内感染导致的如智力低下、听力丧失等一些重要缺陷确有可能到 4 岁左右才变得明显[6]。因此，病毒宫内感染是导致无症状患儿远期渐进性脑损害的潜在危险。

研究还显示，无论幼儿期或学前期，HCMV 宫内感染儿的言语发育迟缓表现明显。随访中发现，语言发育迟缓的患儿多合并有听力障碍。无症状患儿语言发育迟缓是由于病毒对中枢的直接损害还是听力障碍的影响，尚不能确定，但是宫内感染儿言语能力落后对智力发育的影响应引起人们的注意。如果幼儿期能及时发现，适时干预，应有助于宫内感染儿智力发育缺陷的改善，对于提高其生长发育预后及未来生活质量有重要意义。

3.3　HCMV 宫内感染对听力的影响

Barbi 等[1]的研究显示，10% ~15% HCMV 宫内感染无症状患儿会出现先天性或迟发性非遗传性感音神经性耳聋（SNHL），而且大多会出现渐进性恶化。因山区条件有限，无法进行新生儿听力筛查或用客观方法检测新生儿期的听力，我们对随访儿童采用纯音测听的方法检测学前期儿童听力，结果显示宫内感染儿听力异常显著增加，说明病毒的感染对患儿听力可有远期损害，提示在无症状患儿中枢神经系统 HCMV 感染的作用持续存在。听力障碍是引起语言发育障碍和智力落后的重要因素之一，因此对无症状儿应加强听力的监测，尤其在容易忽视 HCMV 感染远期影响的贫困山区，争取在学前期以前发现问题，适时采取干预措施，使患儿智力发育及学龄期的学习生活尽可能正常进行。

本研究显示，虽然妊娠期妇女对 HCMV 具有普遍易感性，但妊娠期是否发生宫内感染对胎儿宫内发育和预后的影响不同，究其原因应该与 HCMV 宫内感染的致病机制有关，这也是我们需要进一步研究的内容。

参考文献：

[1] BARBI M, BINDA S, CAROPPO S, *et al*. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss[J]. Pedia Infect Dis J, 2003, 22(1): 39-42.

[2] LI FEN, HAN ZHEN, YU XUEWEN, *et al*. The analysis of human cytomegalovirus infection during pregnancy in Qinba mountainous areas [J]. ACAD J XJ TU, 2003, 15(1): 86-88.

[3] 方　峰，董永绥. 巨细胞病毒和巨细胞病毒感染的诊断[J]. 中华儿科杂志，1999，37(7)：397-399.

[4] CHAN G, HEMMINGS D G, YUROCHKO A D, *et al*. Human cytomegalovirus-caused damage to placental trophoblasts mediated by immediate-early gene-induced tumor necrosis factor-alpha [J]. Am J Pathol, 2002, 161(4): 1371-1381.

[5] 张　睿，张建平，刘颖琳，等. 先天性巨细胞病毒感染的围生儿预后[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2005，21(6)：351-353.

[6] 张宏秀，闻良珍. 人巨细胞病毒感染与母婴垂直传播的研究[J]. 中华妇产科杂志，2004，39(1)：62-64.

（编辑　栾　嘉）