

# 新生儿脑脊液先天性症状性巨细胞病毒 DNA 阳性与脑损伤的相关性

曹慧春, 彭华保\*, 刘海峰, 车 玲, 邱秀琴

(南华大学附属郴州市第一人民医院北院, 湖南 郴州 423000)

**[摘 要]** 目的: 探讨先天性症状性巨细胞病毒(CMV)感染新生儿, 脑脊液(CSF)CMV 脱氧核糖核酸(DNA)是否阳性与脑损伤的相关性。方法: 抽取36例先天性症状性CMV感染患儿CSF, 采用聚合酶链式反应法(PCR)检测CMV DNA, 应用头颅B超(cUS)和核磁共振(MRI)技术观察患儿脑损伤情况, 分析患儿脑损伤与CSF CMV DNA的相关性。结果: 36例患儿中CSF CMV DNA阳性15例(41.7%), 影像学检查发现脑损伤11例(30.6%), CSF CMV DNA阳性组脑损伤6例, 阴性组脑损伤5例, 相关性分析结果显示CSF CMV DNA与脑损伤无相关性( $P=0.465$ ,  $OR=1.681$ )。结论: 先天性症状性CMV感染患儿CSF CMV DNA是否阳性与脑损伤无关。

**[关键词]** 巨细胞病毒; 脱氧核糖核酸; 脑脊液; 磁共振成像; 超声检查, 多普勒, 经颅; 新生儿

**[中图分类号]** R722.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)05-0524-03

## Correlation between Virus DNA in Neonate Cerebrospinal Fluid Infected by Congenital Symptomatic Cytomegalovirus and Brain Lesions

CAO Huichun, PENG Huabao, LIU Haifeng, CHE Ling, QIU Xiuqin

(North Hospital of Chenzhou First People's Hospital Affiliated to University of South China, Chenzhou 423000, Hunan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the correlation between the brain lesions and cytomegalovirus (CMV) deoxyribonucleic acid (DNA) in the cerebrospinal fluid (CSF) of newborns with symptomatic congenital infection. **Methods:** A total of 36 newborns with symptomatic CMV infection were analyzed for the presence of CSF CMV DNA by Polymerase chain reaction (PCR), and went through cerebral magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound (US). The correlation between the neuroimaging findings and CSF CMV DNA was examined. **Results:** Of the 36 newborns, 15 (41.7%) had positive CSF CMV DNA, and abnormal MRI and US imaging were noted in 11 cases (30.6%). 6 newborns with imaging abnormalities in the positive CSF CMV DNA group, 5 with imaging abnormalities in the negative group. CSF CMV DNA was not associated with brain lesions ( $P=0.465$ ,  $OR=1.681$ ). **Conclusions:** CSF CMV DNA of congenital symptomatic CMV infected newborns being positive or not dose not correlate with any CNS findings in newborns with brain lesions.

**[Key words]** cytomegalovirus; deoxyribonucleic acid; cerebrospinal fluid; magnetic resonance imaging; ultrasonography, Doppler, transcranial; neonatal

先天性症状性巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是发展中国家最常见的宫内感染性疾病,亦是儿童神经系统发育障碍的主要病因,约

11%~13%为症状性感染,感染患儿80%可能出现精神运动发育异常和听力损伤等后遗症,而伴头颅影像学异常的先天性症状性CMV感染患儿后遗

\* 通信作者 E-mail: by\_phb@sina.com

网络出版时间:2015-05-21 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150521.1307.026.html>

症发生率高达 90%<sup>[1-2]</sup>。头颅磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 和头颅 B 超 (cranial ultrasound, cUS) 是检测 CMV 脑损伤的常用手段, 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测脑脊液 (CSF) CMV 脱氧核糖核酸 (deoxynucleic acid, DNA) 是诊断颅内感染的重要指标<sup>[4]</sup>, 但两者相关性的文章少见报道。本研究选择先天性症状性 CMV 感染新生儿为研究对象, 应用头颅 MRI 及 cUS 检测有无脑损伤, PCR 检测 CSF CMV DNA, 探讨 CSF CMV DNA 与脑损伤的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010 年 1 月~2014 年 1 月新生儿科收治的先天性症状性 CMV 感染患儿 36 例, 男性 22 例, 女性 14 例, 平均胎龄 (34.2 ± 4.6) 周, 平均入院日龄 (5.3 ± 4.0) 天。所有患儿均于明确 CMV 感染后行腰椎穿刺检测 CSF CMV DNA 并行 cUS 及头颅 MRI 检查。先天性症状性 CMV 感染诊断符合 1999 年中华医学会儿科学分会感染消化组制定的巨细胞病毒感染诊断方案<sup>[3]</sup>。排除合并中重度窒息、三度以上产伤性颅内出血, 合并弓形虫、风疹病毒、单纯疱疹病毒感染患儿。

1.2 方法

1.2.1 血液标本收集 消毒皮肤后取静脉血 2 mL 立即送检。腰椎穿刺收集 CSF, 避免穿刺时损伤, 留取 2 mL 立即送检。CMV DNA 检测仪器采用达安 DA7600 荧光定量 PCR 仪 (中山大学达安基因股份有限公司), 试剂采用人巨细胞病毒 (HCMV) 核酸扩增荧光定量检测试剂盒 (中山大学达安基因股份有限公司), 按照说明书进行操作。

1.2.2 头颅影像学检查 采用日本 ALOKA SSD-210 彩色 B 超, 头颅探头型号: 9120; 头颅 MRI 采用 Signa HBe 1.5T 磁共振 (美国通用电气公司制造)。检查前 15 min, 予口服水合氯醛 0.3 mL/kg 镇静使患儿处于睡眠状态。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 18.0 软件, 计数资料采用率 (%), 两组比较采用卡方检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影像学结果

36 例患儿中 11 例头颅影像学异常, 其中颅内钙化 8 例, 脑室扩张 7 例, 脑实质囊肿 6 例, 多小脑回 3 例, 白质病变 2 例, 海马发育不良 1 例。见表 1。

表 1 11 例 CMV 感染患儿 cUS 和头颅 MRI 结果  
Tab. 1 Cerebral ultrasound and MRI results of 11 infants with CMV infection

病人编号	cUS	头颅 MRI	CSF CMV DAN
1	颅内钙化 脑室扩张 脑室周围囊肿	颅内钙化, 脑室扩张, 白质病变, 海马发育不良, 多小脑回, 脑室周围囊肿	阴性
2	颅内钙化	未见明显异常	阳性
3	颅内钙化 枕叶囊肿 脑室扩张	颅内钙化 枕叶囊肿 小脑发育不良 白质病变 脑室扩张, 多小脑回	阴性
4	脑室扩张, 顶、颞叶角额叶囊肿、	脑室扩张, 顶、额、颞叶角囊肿	阳性
5	顶、枕叶囊肿, 脑室扩张	顶枕叶囊肿, 脑室扩张	阳性
6	颅内钙化 脑室扩张 可疑白质病变	颅内钙化 脑室扩张 多小脑回 白质病变, 小脑发育不良	阴性
7	颅内钙化 脑室扩张	颅内钙化 脑室扩张	阴性
8	颅内钙化 脑室周围囊肿	颅内钙化, 脑室周围囊肿	阴性
9	颅内钙化	颅内钙化	阳性
10	脑室扩张 颅内钙化	脑室扩张	阳性
11	脑室周围囊肿 颅内钙化	脑室周围囊肿	阳性

2.2 CSF CMV DNA 与脑损伤的相关性

36 例患儿中, CSF CMV DNA 阳性 15 例 (41.7%), 阴性 21 例 (58.3%)。见表 2。相关性分析结果显示 CSF CMV DNA 与脑损伤性无相关性 ( $P = 0.465$ ,  $OR = 1.681$ )。见表 2。

3 讨论

CMV 为双链 DNA 病毒, 属疱疹病毒科, 是最常见的宫内感染病因。由于因神经元和神经胶质

表 2 CSF 阳性组与阴性组脑  
损伤发生率的比较( $n, \%$ )

Tab. 2 Comparison of brain lesion incidence between  
infants with positive and negative CNS CMV DNA

CNS CMV DNA	$n$	头颅影像学	
		异常	正常
阳性	15	6(40.0)	9(60.0)
阴性	21	5(23.8)	16(76.2)
$P(OR)$		0.465(1.681)	

细胞形成于胎龄 8~20 周,发生于不同妊娠期的 CMV 感染,可引起不同的脑损伤,感染发生越早,脑损伤愈严重。妊娠 18 周以前胎儿发生 CMV 感染,头颅影像学以无脑回伴皮层薄、小脑发育不良、脑室扩张多见;妊娠 18~24 周发生 CMV 感染可导致神经元迁移异常,影像学表现以多小脑回、小脑发育不良、脑裂畸形多见,脑室扩张亦可发生,但常较胎龄 18 周以前感染者轻;妊娠 26 周后,因神经元已发育较成熟,神经细胞迁移已完成,此后感染以脑室周围钙化、颅内出血多见<sup>[4]</sup>。cUS 是评估新生儿头颅损伤最安全、非侵入性检查技术,其床旁技术的开展使病情危重的患儿也能得到及时的诊断,且可用于对远期预后的评估,但对 CMV 所致皮层脑回、脑沟、白质病变、髓鞘化病变不敏感<sup>[5]</sup>。头颅 MRI 则可弥补 cUS 对上述疾病不敏感的缺点,还可提供头颅详细的解剖和功能信息,目前推荐对确诊 CMV 感染的婴儿都应行头颅 MRI 检查。

CMV 感染中枢神经系统的机制未完全明了。Kawasaki 等<sup>[6]</sup>通过鼠 CMV 感染模型发现,鼠 CMV 对神经细胞有直接损伤作用,且发育期大脑较成熟大脑更易损伤。另有研究认为,胎儿的免疫状态是决定是否出现脑损伤的重要因素。本研究结果显示 CSF CMV DNA 与脑损伤性无相关性( $P=0.465$ ,  $OR=1.681$ ),CSF CMV DNA 阳性未出现脑损伤,可能与感染发生于妊娠晚期,胎儿免疫能力已相对较完善有关。而 CSF CMV DNA 阴性患儿存在脑损伤,可能与感染发生于妊娠早期有关,而妊娠后期随机体免疫功能增强,CSF 中病毒被机体吞噬致 CSF CMV DNA 阴性。总之,CSF CMV DNA 阳性提示颅内感染,但头颅影像学可无异常,CSF CMV DNA 阴性结果不能否定曾存在脑损伤。

本组研究共 11 例存在头颅影像学异常,其中小脑发育不良 2 例,脑实质囊肿 6 例,多小脑回 3 例,白质病变 2 例,海马发育不良 1 例,脑室扩张 7

例,认为其感染可能发生于胎龄 24 周前,单纯颅内钙化 2 例,认为其感染可能发生于妊娠 26 周后。cUS 发现颅内钙化 8 例,其中 2 例头颅 MRI 未发现钙化影。cUS 发现脑室扩张 7 例,3 例脑室周围囊肿,MRI 均证实。但头颅 MRI 所示 3 例颞叶角囊肿,cUS 仅发现 1 例。头颅 MRI 所示 2 例白质病变,cUS 仅 1 例提示可疑白质病变,另 1 例未证实。头颅 MRI 所示多小脑回、小脑发育不良及海马发育不良,cUS 均未发现。提示头颅 MRI 对脑室白质、颞叶囊肿、小脑发育不良、皮层病变的诊断优于 cUS,而 cUS 诊断脑实质钙化较头颅 MRI 有优势。

综上,CMV 感染可引起脑损伤,CSF CMV DNA 可作为诊断颅内感染的指标,但 CMV DNA 是否阳性与脑损伤无相关性,cUS 和 MRI 是诊断 CMV 脑损伤的重要手段,对 CMV 感染患儿推荐行 cUS 和头颅 MRI 联合检查。

## 4 参考文献

- [1] Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection [J]. Rev Med Virol, 2007 (5): 355-363.
- [2] Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection [J]. Rev Med Virol, 2007 (4): 253-276.
- [3] 中华医学会儿科学分会感染消化学组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志, 1999 (7): 441.
- [4] Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1994 (15): 703-715.
- [5] Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection [J]. Pediatr, 2007 (2): 157-161.
- [6] Kawasaki H, Kosugi I, Arai Y, et al. The amount of immature glial cells in organotypic brain slices determines the susceptibility to murine cytomegalovirus infection [J]. Lab Invest, 2002 (10): 1347-1358.
- [7] Jose R, Gregory A, Clifford MD, et al. Cytomegalovirus encephalitis [J]. Annals of Internal Medicine, 1996 (7): 577-587.

(2015-01-15 收稿, 2015-03-10 修回)  
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵 毅