

# 妊娠期巨细胞病毒感染筛查与处理专家共识

中华医学会围产医学分会

中华医学会妇产科学分会产科学组

《中华围产医学杂志》编辑委员会

## 一、概述

1. 巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 特性: CMV 属疱疹病毒科, 其结构与其他疱疹病毒相似, 内有双股 DNA, 由核衣壳蛋白包裹, 外层为含有糖蛋白的脂双层膜。CMV 主要在成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞内复制, 几乎存在于人体各种器官和组织, 并可经尿液、唾液、血液、痰液、精液、乳汁、宫颈分泌物和大便排出。

2. CMV 的传播: CMV 感染者和潜伏感染者是传染源。主要通过密切接触 (包括性接触)、消化道传播和母婴垂直传播。CMV IgG 阴性人群是易感者, 目前我国育龄妇女易感者占 5%~10%<sup>[1-2]</sup>。CMV 感染无季节性, 但与入种、社会经济发展程度、卫生状况等密切相关<sup>[3]</sup>。

3. 成人 CMV 感染特点: CMV 感染潜伏期为 28~60 d (平均 40 d), 原发感染后 2~3 周可检测到病毒, 多数人可产生抗体, 但不能完全清除病毒, 会发展为长期带毒或潜伏感染。机体免疫功能正常者, 通常无临床表现; 机体免疫功能低下时, 如器官移植、长期使用免疫抑制剂、合并免疫缺陷病毒感染及妊娠等, 体内病毒复制可再度活跃, 即再激活; 也可再次感染外源病毒, 即再感染。

## 二、妊娠期 CMV 的感染状况

不同国家 CMV 感染率差异较大。欧美发达国家孕妇 CMV IgG 阳性率 40%~83%, 新生儿出生时感染率 0.5%~1.3%<sup>[3]</sup>。我国北京地区正常孕妇 CMV IgG 阳性率 89.1%~94.9%, CMV IgM 阳性率 0.7%~1.7%<sup>[1-2]</sup>。通过巢式聚合酶链反应法检测北京地区新生儿脐血 CMV DNA, 并进一步检

测新生儿尿液确定, 先天性感染率为 0.23%<sup>[2]</sup>; 2010 年至 2012 年江苏常州地区新生儿先天性感染率为 1.59%, 其中 82% 为无症状感染, 但未对感染婴儿进行随访<sup>[4]</sup>。2007 年至 2014 年南京及周边地区因胎儿严重畸形而终止妊娠的 436 例中, 仅 1.6% 确诊 CMV 感染<sup>[5]</sup>。

妊娠期 CMV 活动性感染分为以下 3 种类型: 原发感染、再激活和再感染。原发感染为孕前不久或孕期初次感染 CMV, 感染前孕妇体内不存在 CMV IgG。再激活和再感染是指潜伏在体内的病原体被重新激活, 或再次感染外源病毒。只有 CMV IgG 阴性者才可能发生原发感染, IgG 阳性者只可能发生再激活或再感染。

## 三、CMV 感染对子代的影响

CMV 通过胎盘、母体分泌物及乳汁传播给子代。孕期 CMV 经胎盘垂直传播感染胎儿, 称先天性感染或宫内感染, 是胎儿最常见的病毒感染之一。胎儿感染后可表现为无症状、轻微或严重后遗症, 甚至死亡。新生儿生后通过接触母体分泌物或母乳喂养感染 CMV 常无症状, 数月后转为潜伏感染状态<sup>[6]</sup>。早产儿更易通过母乳感染 CMV。孕期 CMV 感染对子代的影响与母体感染类型有关, 原发感染引起的胎儿感染较再激活或再感染者的病情重。

1. 原发感染: 孕期原发感染孕妇的胎儿先天性感染的发生率为 30%~50%, 且感染的严重程度差异大<sup>[3]</sup>。其中 10%~15% 受累胎儿可出现后遗症。原发感染孕妇随孕龄增长, 胎儿先天性感染发生的可能性增加, 在孕早、中、晚期宫内传播发生率分别为 30%、34%~38% 和 40%~72%, 但孕中晚期感染后致畸风险明显降低, 孕早期发生严重的胎儿先天性感染的可能性大<sup>[7]</sup>。妊娠前 3~8 周 CMV 原发感染的宫内传播的发生率为 8.3%<sup>[8]</sup>。

CMV 宫内感染的胎儿超声检查可见肠管回声增

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.08.001

通信作者: 王谢桐, Email: wxt65@vip.163.com; 杨慧霞, Email: yanghuixia@bjmu.edu.cn

强、侧脑室增宽，颅内钙化灶，也可表现为胎儿生长受限、肝脏钙化点、小头畸形和胎儿室管膜下囊肿等<sup>[9-10]</sup>。对孕期原发感染母亲的子代平均随访 4.6 年发现，25% 可出现感觉神经性耳聋、智商 < 70、脉络膜视网膜炎、癫痫甚至死亡等<sup>[11]</sup>。

2. 再激活和再感染：美国孕期 CMV 再激活和再感染的发病率约高达 13.5%<sup>[7,12]</sup>；而北京和江苏地区为 0.7%~2.1%<sup>[1-2,4]</sup>，但我国现缺乏全国性的统计资料。CMV IgG 阳性的妇女，其中 0.2%~2% 孕期可能因再激活和再感染引起宫内感染，但胎儿出现严重后遗症少见。孕期再感染 CMV 孕妇的子代中，不足 1% 出生时出现相应症状，约 8% 在 2 岁时可出现后遗症，如耳聋、脉络膜视网膜炎、轻微的神经系统后遗症（如小头畸形），14% 在 5 岁时出现上述后遗症，无子代在随访期死亡<sup>[13-14]</sup>。

3. 母体感染 CMV 后对胎儿的影响程度：母体 CMV 感染后的胎儿受累程度并不相同，胎儿可以不受感染，或受感染的胎儿没有症状，或胎儿感染后出现不同的病理表现。同时，准确诊断母体感染也不能预测是否会发生胎儿先天性感染，而是需要进行产前诊断。母体 CMV 感染的多胎妊娠中胎儿结局的不同，提示即使是相同的母体环境，胎儿受累程度亦存在个体差异<sup>[15]</sup>。

#### 四、孕前及孕期是否需要进行 CMV 筛查

1. 孕前筛查：建议有条件的育龄妇女进行孕前筛查 IgG 和 IgM，以明确孕前免疫状态，有助于区分孕期感染类型。对于孕前活动性感染的妇女，可暂不受孕；间隔 6 个月后可受孕。CMV IgG 抗体筛查阴性的妇女，可引起重视并采取一定的保护措施。

2. 孕期筛查：不建议对孕妇常规进行 CMV 筛查，有以下原因。（1）我国目前育龄妇女 CMV IgG 阳性率 > 90%，孕期原发感染少见。已有的胎儿畸形研究中，因 CMV 感染所致罕见，缺乏全面筛查的卫生经济效益分析。（2）我国各地区 CMV IgG 和 IgM 检测方法不一致。对于定性检查，检测可靠性尚需进一步提高。（3）CMV IgG 和 IgM 均

阳性，抗体亲和力处于高低亲和力之间时，难以确定是原发感染还是再激活或再感染，且许多机构不能检查亲和力。（4）即使确定宫内感染，在缺乏胎儿影像学检查异常表现的情况下，也难以确定进一步的临床处理。（5）筛查孕妇 CMV IgM 有局限性，可能与其他病毒有交叉反应，感染后长时间持续低水平阳性，需动态检测 IgG 变化。

#### 五、孕期哪些情况需进行 CMV 筛查及其如何筛查

1. 具有以下情况的高危孕妇<sup>[3]</sup>需进行 CMV 筛查：（1）胎儿超声检查提示以下异常：胎儿生长受限、脑钙化、小头畸形、室管膜囊肿、脑室增宽、肠管强回声、肝大或钙化、腹水、心包积液、肾脏强回声、胎盘增厚或钙化、胎儿水肿等；（2）孕前曾进行病毒筛查，明确 CMV IgG 阴性者，孕 20 周前需要复查。

2. 筛查方法：同时检测外周血 CMV IgG 和 IgM 抗体。因只检测 IgM 时易出现假阳性，特别是低滴度阳性者，故不能只检测 CMV IgM，且有条件地区应尽可能采用定量检测方法。必要时，间隔 3~4 周后复查，以动态监测 CMV IgG。不能确定感染类型者，应行 CMV IgG 抗体亲和力检查。

#### 六、如何确定母体 CMV 感染类型

1. CMV IgG 和 IgM 抗体：根据抗体检查结果，可进行初步诊断，结果判读见表 1。需要指出的是，CMV 抗体定性检查的准确性存在一定误差，临床诊断时应尽可能定量检测 CMV 抗体，必要时检测 IgG 亲和力。

有条件的医院应定量检测抗体滴度。同时检测间隔 3~4 周留取的前后 2 份母体血液样本的 CMV IgG 滴度，是诊断原发感染的关键。CMV IgG 由阴性转为阳性，或者从低水平升高至 4 倍以上（如滴度从 1:4 升至 1:16），是诊断原发感染的证据<sup>[7]</sup>。

2. IgG 抗体亲和力：是指所有特异性 IgG 抗体与抗原总的结合能力，即抗体与抗原结合的牢固程度。亲和力指数（avidity index, AI）是指抗体与

表 1 根据孕期巨细胞病毒 IgM 和 IgG 抗体检测结果判断母体感染类型

IgM	IgG	感染状态	进一步检查
阴性	阳性	潜伏感染	通常不需要
阳性	阳性	活动性感染	需根据孕前筛查结果鉴别为原发感染、再激活或再感染：（1）孕前 IgG 阳性，则为孕期再激活或再感染；（2）孕前 6 个月内 IgG 阴性，则为孕期原发感染；（3）孕前未筛查，孕期需检测 IgG 亲和力指数 <sup>[16]</sup>
阳性	阴性	感染早期或 IgM 假阳性	间隔 1~2 周后复查：（1）结果同前，则 IgM 为假阳性；（2）IgG 转为阳性，无论 IgM 阴性或阳性，则为原发感染，且为感染早期

抗原结合力的相对值。原发感染时,产生的抗体与抗原的结合不够牢固,为低 AI;随着时间的推移,抗体与抗原的结合力增加,故既往感染、病毒再激活或再感染时,抗体与抗原结合牢固,抗体亲和力随之增高,为高 AI。因此,低 AI ( $\leq 30\%$ ) 提示感染发生在 3~4 个月之内,提示原发感染;高 AI ( $> 50\%$ ) 提示感染发生 6 个月以上,多数为再激活或再感染;如果 AI 为 30%~50%,需随访<sup>[17]</sup>。只有 CMV IgM 和 IgG 均为阳性时,才需要检测 CMV IgG 的 AI。

3. 母体外周血 CMV DNA: 孕妇外周血 CMV DNA 阳性是 CMV 感染的直接指标。用荧光定量聚合酶链反应方法检测 CMV DNA, 阳性时可诊断活动性 CMV 感染,但不能区分感染类型。但因外周血 CMV DNA 阳性率低,故通常不建议通过检测外周血 CMV DNA 诊断母体活动性感染。

### 七、如何诊断胎儿 CMV 宫内感染

胎儿超声检查出现前述表现,且母体抗体检测结果提示活动性感染,特别是怀疑母体原发感染时,必须确定胎儿是否感染。CMV 宫内感染具体筛查和诊断流程见图 1。

1. 宫内感染的诊断方法: 常用羊膜腔穿刺。抽取羊水 2~3 ml, 常规离心后取沉淀(包括羊水水中的细胞)用荧光定量聚合酶链反应检测 CMV DNA, 敏感性高, 特异性为 97%~100%。由于 CMV 在胎儿肾小管上皮复制最活跃, 且随胎尿排入羊水, 故羊水中病毒载量最高。需要注意的是, 因胎儿感染后病毒复制并排到羊水的时间需要 6~7 周, 故羊膜腔穿刺的最佳时机为孕周  $> 21$  周或明确母体感染后  $\geq 6$  周<sup>[18]</sup>; 若羊膜腔穿刺的孕周  $\leq 21$  周, 因胎儿经肾脏排出的病毒量少, 容易出现假阴性。

2. 羊水 CMV DNA 结果判定: 若羊水 CMV DNA 阴性, 基本可以排除宫内感染, 或感染后不发病或症状极轻<sup>[19]</sup>。羊水病毒载量的高低是否与胎儿感染严重程度相关, 目前尚存在争议。因此, 应该告知孕妇, 羊膜腔穿刺只能基本明确胎儿有无感染, 而无法确定感染的严重程度。

3. 脐血 CMV DNA 的检测: 阳性率明显低于羊水, 且脐血穿刺的技术要求高、易出现并发症, 故不建议通过脐血穿刺诊断 CMV 宫内感染<sup>[20]</sup>。

### 八、如何管理母胎 CMV 感染

1. 孕期监测: 确定孕妇活动性 CMV 感染后, 应转至具有进一步侵入性产前诊断能力的医院诊治。

如果存在宫内感染, 且影像学检查确定胎儿存在结构异常, 应告知孕妇及家属, 胎儿畸形或其他病变的发生风险, 同时与孕妇及家属讨论是否继续妊娠。即使未发现胎儿结构异常, 仍需告知孕妇及家属, 少数胎儿可能有感觉神经性耳聋、视网膜病变或潜在智力发育受损等发生风险。监测超声以评估胎儿解剖结构(如脑室)及生长发育情况, 必要时进行胎儿 MRI 检查。

2. 抗病毒治疗: 对于明确为孕期活动性 CMV 感染者, 因抗病毒治疗对预防或减轻宫内感染均无效, 故通常不建议使用<sup>[7]</sup>。抗病毒药物仅对获得性免疫缺陷综合征或器官移植后的孕妇使用, 目的不是防治宫内感染, 而是为了减轻 CMV 对孕妇的损害, 保护孕妇自身。

### 九、如何预防孕期 CMV 感染

1. CMV 感染高危人群: CMV IgG 阴性者、家中有幼儿的孕妇、幼儿教师等。

2. 主要预防策略: 目前尚无有效疫苗。CMV IgG 阴性者应减少与病毒接触的机会。我国的原发感染多数发生在婴幼儿<sup>[21]</sup>, 其唾液和尿液含有大量

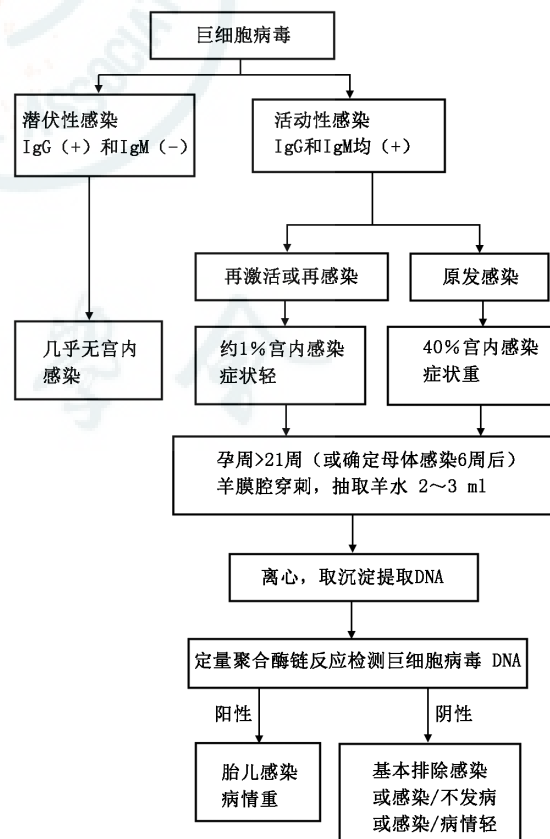


图1 母体不同感染类型宫内感染发生率及诊断流程



病毒, 孕期避免或减少与婴幼儿接触, 注意个人卫生、经常洗手或手消毒, 可避免孕期原发感染或再感染。孕期合理休息、营养、放松心情, 有利于维持正常的免疫力, 可减少再激活。

**本共识执笔专家:** 王谢桐 (山东大学附属省立医院、山东省妇幼保健院), 周乙华 (南京大学医学院附属鼓楼医院)

**参与讨论和制定的专家 (按姓氏拼音排序):** 陈叙 (天津市中心妇产科医院), 陈敦金 (广州医科大学附属第三医院), 段涛 (同济大学附属第一妇婴保健院), 胡娅莉 (南京大学医学院附属鼓楼医院), 李笑天 (复旦大学附属妇产科医院), 刘兴会 (四川大学华西第二医院), 马玉燕 (山东大学齐鲁医院), 漆洪波 (重庆医科大学附属第一医院), 孙敬霞 (哈尔滨医科大学附属第一医院), 王谢桐 (山东大学附属省立医院、山东省妇幼保健院), 杨慧霞 (北京大学第一医院), 应豪 (同济大学附属第一妇婴保健院), 张建平 (中山大学孙逸仙纪念医院), 周乙华 (南京大学医学院附属鼓楼医院)

### 参 考 文 献

- [1] 崔京涛, 马良坤, 倪安平, 等. 2008 至 2015 年育龄妇女及新生儿 TORCH 血清学筛查及临床意义分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(4):281-285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.04.011.
- [2] 北京地区母婴巨细胞病毒感染调查协作组. 北京地区母婴巨细胞病毒感染状况调查 [J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(8):459-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2012.08.004.
- [3] Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(6):B5-5B11. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.042.
- [4] 王淮燕, 张琳, 王春婷, 等. 利用唾液标本筛查先天性巨细胞病毒感染 [J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(8):485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2013.08.011.
- [5] 林晓倩, 王景美, 刘景丽, 等. 巨细胞病毒宫内感染与胎儿严重畸形的相关性 [J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(11):818-822. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2015.11.005.
- [6] Schleiss MR. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances[J]. Curr Opin Pediatr, 2006, 18(1):48-52. DOI: 10.1097/01.mop.0000192520.48411.fa.
- [7] Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(6):1510-1525. DOI: 10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53.
- [8] Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome[J]. Prenat Diagn, 2013, 33(8):751-758. DOI: 10.1002/pd.4118.
- [9] Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 198(4):380.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.052.
- [10] Picone O, Teissier N, Cordier AG, et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection[J]. Prenat Diagn, 2014, 34(6):518-524. DOI: 10.1002/pd.4340.
- [11] Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status[J]. N Engl J Med, 1992, 326(10):663-667. DOI: 10.1056/NEJM199203053261003.
- [12] 肖长纪, 杨慧霞. 《妊娠期巨细胞病毒感染的临床实践指南》解读 [J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(11):805-807. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2015.11.002.
- [13] Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus[J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26(1):86-102. DOI: 10.1128/CMR.00062-12.
- [14] Formica M, Furione M, Zavattoni M, et al. Lack of seasonality of primary human cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. J Clin Virol, 2012, 53(4):370-371. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.12.032.
- [15] Schneeberger PM, Groenendaal F, de Vries LS, et al. Variable outcome of a congenital cytomegalovirus infection in a quadruplet after primary infection of the mother during pregnancy[J]. Acta Paediatr, 1994, 83(9):986-989.
- [16] Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, et al. Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 1997, 4(4):469-473.
- [17] Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection[J]. J Clin Virol, 2008, 41(3):192-197. DOI: 10.1016/j.jcv.2007.10.015.
- [18] Donner C, Liesnard C, Brancart F, et al. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection[J]. Prenat Diagn, 1994, 14(11):1055-1059.
- [19] Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(9):1285-1293. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03564.x.
- [20] Berry SM, Stone J, Norton ME, et al. Fetal blood sampling[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 209(3):170-180. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.014.
- [21] Chen J, Hu L, Wu M, et al. Kinetics of IgG antibody to cytomegalovirus (CMV) after birth and seroprevalence of anti-CMV IgG in Chinese children[J]. Virol J, 2012, 9:304. DOI: 10.1186/1743-422X-9-304.

(收稿日期: 2016-10-12)

(本文编辑: 高雪莲 夏乐)