

学校编码：10384

分类号\_\_\_\_密级\_\_\_\_

学号：32620141150559

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

先天性巨细胞病毒感染的流行病学研究

The epidemiological research of congenital

Cytomegalovirus infection

喻欢

指导教师姓名：张军 教授

专业名称：流行病学与卫生统计学

论文提交日期：2017年4月

论文答辩日期：2017年5月

学位授予日期：2017年5月

答辩评委会主席：

评 阅 人：

2017年05月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心)课题(组)的研究成果,获得( 该 )课题(组)经费或实验室的资助,在( 该 )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

喻斌

# 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

(        ) 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于  
年 月 日解密，解密后适用上述授权。

(  ) 2.不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人（签名）：



## 目录

目录.....	I
Contents .....	IV
摘要.....	VII
Abstract.....	IX
缩略词 .....	XI
<b>第一章 概述 .....</b>	<b>1</b>
1. 巨细胞病毒的病原学特征 .....	1
2. 巨细胞病毒的流行病学特征 .....	1
3. 巨细胞病毒的临床表现与疾病负担 .....	3
4. 巨细胞病毒感染的传播 .....	6
4.1 孕期不同类型感染的传播.....	6
4.2 孕期不同阶段感染的传播.....	6
5. 巨细胞病毒感染的诊断 .....	6
6. 巨细胞病毒感染的治疗 .....	8
7. 巨细胞病毒感染的预防 .....	8
8. 本研究的思路、内容、目的和意义 .....	9
<b>第二章 材料与方法 .....</b>	<b>12</b>
1. 研究设计 .....	12
2. 研究现场 .....	13
3. 研究对象 .....	14
4. 研究内容 .....	15
4.1 个案调查内容.....	15
4.2 实验室检测内容.....	15
5. 样本量 .....	16

<b>6. 研究流程 .....</b>	<b>17</b>
6.1 知情同意.....	17
6.2 筛选.....	17
6.3 分配 ID .....	17
6.4 采集血液、分装、保存和运输.....	17
6.5 采集尿液、保存和运输.....	18
6.6 采集唾液、保存和运输.....	19
<b>7. 实验室检测 .....</b>	<b>19</b>
7.1 材料.....	19
7.2 检测方法.....	22
7.3 检测结果判定.....	24
<b>8. 数据整理与统计分析 .....</b>	<b>25</b>
<b>9. 质量控制 .....</b>	<b>26</b>
9.1 伦理问题.....	26
9.2 项目研究设计的质量控制.....	27
9.3 项目实施过程中的质量控制.....	27
<b>第三章 结果 .....</b>	<b>29</b>
<b>1. 调查完成情况 .....</b>	<b>29</b>
<b>2. 调查一般情况 .....</b>	<b>31</b>
<b>3. 入组孕妇（母亲）CMV 感染情况.....</b>	<b>34</b>
3.1 我国河南地区孕妇 CMV 感染率.....	34
3.2 孕妇妊娠早、中、晚期 CMV PP150-IgG 抗体水平变化.....	35
3.3 孕妇妊娠期 CMV 活动性感染率.....	35
3.4 孕妇妊娠期 CMV 活动性感染与孕妇抗体水平的关系.....	36
<b>4. 新生儿先天性 CMV 感染情况.....</b>	<b>37</b>
4.1 我国河南地区新生儿先天性 CMV 感染率.....	37
4.2 新生儿先天性 CMV 感染的时间分布.....	38
4.3 新生儿先天性 CMV 感染地区的分布.....	38
4.4 新生儿先天性 CMV 感染人群的分佈.....	39

---

5. 新生儿先天性 CMV 感染危险因素分析.....	40
5.1 新生儿先天性 CMV 感染与新生儿一般特征的关系.....	40
5.2 新生儿先天性 CMV 感染与母亲一般特征的关系.....	42
5.3 新生儿先天性 CMV 感染与孕妇孕期抗体水平的关系.....	44
5.4 新生儿先天性 CMV 感染与母亲孕期活动性感染的关系。.....	45
6. 新生儿先天性 CMV 感染的临床结局.....	46
<b>第四章 讨论 .....</b>	<b>48</b>
1. 入组孕妇（母亲）CMV 感染情况.....	48
2. 新生儿先天性 CMV 感染情况.....	50
3. 新生儿 CMV 感染危险因素分析.....	50
<b>第五章 小结与展望 .....</b>	<b>54</b>
参考文献 .....	55
致谢 .....	68

## Contents

<b>Contents in Chinese .....</b>	<b>I</b>
<b>Contents in English.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract in Chinese.....</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract in English .....</b>	<b>IX</b>
<b>Abbreviations.....</b>	<b>XI</b>
<b>Chapter 1 Overview.....</b>	<b>1</b>
<b>1. The etiological chacteristics of Cytomegalovirus .....</b>	<b>1</b>
<b>2. The epidemilogical characteristics of Cytomegalovirus.....</b>	<b>1</b>
<b>3. The clinical symptoms and diseases burden of Cytomegavirus.....</b>	<b>3</b>
<b>4. The spread of Cytomegavirus infection .....</b>	<b>5</b>
4.1 The different types spread infection in Pregnancy.....	5
4.2 The different trimesters infection in Pregnancy.....	6
<b>5. The Diagnosis of Cytomegalovirus infection .....</b>	<b>6</b>
<b>6. The Treatment of Cytomegalovirus infection.....</b>	<b>8</b>
<b>7. The Prevention of Cytomegavirus infection .....</b>	<b>8</b>
<b>8. Contents, Purpose and significance of the Research .....</b>	<b>9</b>
<b>Chapter 2 Materials and methods.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Design .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Sites.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Objects .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Contents .....</b>	<b>15</b>
4.1 Objects personal information.....	15
4.2 Laboratory tests.....	15
<b>5. Sample size.....</b>	<b>16</b>

<b>6. Process.....</b>	<b>17</b>
6.1 Informed content.....	17
6.2 Enrollment.....	17
6.3 ID .....	17
6.4 Serum samples collection,storage and transportation.....	17
6.5 Urine samples collection,storage and transportation .....	18
6.6 Saliva samples collection,storage and transportation .....	19
<b>7. Laboratory testing .....</b>	<b>19</b>
7.1 Materials .....	19
7.2 Methods.....	22
7.3 Judgement of the results.....	24
<b>8. Data collection and analysis .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Quality Control .....</b>	<b>26</b>
9.1 Ethical .....	26
9.2 Project Design.....	27
9.3 Project Implementation.....	27
<b>Chapter 3 Results.....</b>	<b>29</b>
<b>1. Completion.....</b>	<b>29</b>
<b>2. In Genral.....</b>	<b>31</b>
<b>3. CMV infection of Pregnant women .....</b>	<b>34</b>
3.1 CMV infection rate of pregnant women .....	34
3.2 CMV PP150-IgG fluctation during pregnant trimesters .....	35
3.3 CMV recurrent rate .....	35
3.4The relationship between the CMV recurrent and the fluctation of the antibody.....	36
<b>4. CMV infection of Neonatal newborns.....</b>	<b>37</b>
4.1 CMV infection rate of neonatal newborns.....	37
4.2 The infection rate distribution of time .....	38
4.3 The infection rate distribution of areas .....	38



4.4 The infection rate distribution of population .....	39
<b>5. Risk factors .....</b>	<b>40</b>
5.1 Factors of the neonatal newborns .....	40
5.2 Factors of the pregnant women.....	42
5.3 Factors of the IgG antibody level of the pregnant women.....	44
5.4 Factors of the recurrent of the pregnant women .....	45
<b>6. Clinical symptoms.....</b>	<b>46</b>
<b>Chapter 4 Discussion.....</b>	<b>48</b>
1.CMV Infection of pregnant women.....	48
2.CMV Infection of neonatal newborns .....	50
3.Risk factors .....	50
<b>Chapter 5 Summary and prospect .....</b>	<b>54</b>
References .....	55
Acknowledgements .....	68

## 摘要

**背景** 人巨细胞病毒 (Human Cytomegalovirus, HCMV) 感染全球普遍, 是新生儿先天性感染最常见且被严重忽视的病原体之一, 也是造成儿童感音神经性听力损伤 (Sensorineural hearing loss, SNHL) 和神经发育迟缓最主要的原因, 是仅次于脑瘫的第二大导致严重畸形的原因。HCMV 感染主要发生于婴幼儿时期, 感染后终身携带, 在机体免疫力下降或妊娠时期, 易出现 CMV 再发感染 (recurrent infection) (包括潜伏病毒再激活 (reactivation) 和重叠感染新毒株 (reinfection))。我国属于 CMV 高流行区, 育龄女性 CMV 的血清流行率高于 95%。近年来多项研究发现, 高流行区与低流行区的先天性 CMV 感染危害相似, CMV IgG 阳性孕妇中约 1~2% 将出现先天性 CMV 感染。前期研究发现人群基线抗体水平越低, 其发生抗体四倍升高的概率越高, 推测妊娠期基线抗体浓度水平可用于预测孕妇活动性感染和新生儿先天性 CMV 感染。我国关于先天性 CMV 感染的流行病学调查研究较少, 且缺乏对妊娠期 CMV IgG 抗体水平与新生儿 CMV 感染状况关系的研究。

**目的** 通过前瞻性队列研究, 获得我国河南地区新生儿先天性 CMV 感染率; 调查影响我国河南地区新生儿先天性 CMV 感染的危险因素; 探究妊娠期孕妇抗体水平变化与新生儿先天性 CMV 感染的关系; 观察新生儿先天性 CMV 感染后的临床结局。

**方法** 2015 年 6 月至 2017 年 1 月, 先后在河南省新密市妇幼保健院、中牟县妇幼保健院和平顶山市的郑县妇幼保健院进行招募和调查。调查中, 收集孕妇的血液标本、新生儿的唾液和尿液标本以及一般人口学资料、分娩信息等。对于收集到的孕 20 周以前, 孕 24-28 周, 孕 37 周至分娩前的血液标本, 采用 ELISA 方法对其中的 CMV PP150-IgG 抗体进行定量检测; 对于出生后 3 天内的唾液和尿液标本, 采用 real-time PCR 方法对其进行 CMV DNA 的定性检测, 并对诊断阳性的对象进行 21 天内标本的确诊检测。采用卡方检验、Fisher 精确概率法等进行描述统计分析, 采用二分类 Logistic 回归分析方法进行先天性 CMV 感染危险因素的分析。

**结果** 共招募 3068 名孕妇, 完成 2455 名 (80.01%) 孕妇和 2475 名新生儿的

随访研究。我国河南地区孕妇 CMV 血清流行率为 98.14% (2416/2455, 95%CI: 97.92-98.91), 妊娠期 CMV 活动性感染率为 1.18%。新生儿先天性 CMV 感染率为 1.54% (38/2475, 95%CI: 1.05-2.02)。多因素分析结果显示, 影响我国河南地区新生儿先天性 CMV 感染的因素为双胞胎 (OR=10.40, 95%CI: 3.83-28.21,  $P < 0.05$ ) 和孕妇基线抗体水平 (基线抗体水平低于 5.00 IU/mL, OR=2.60, 95%CI: 1.37-4.95,  $P < 0.01$ )。母亲的年龄、居住地、既往妊娠史、孕期合并症并发症、HBV 感染、分娩方式和新生儿体重、身长等与先天性 CMV 感染不存在统计学关联。大部分先天性 CMV 感染新生儿在出生时并没有明显的临床症状, 仅 5.26% (2/38, 95%CI: 1.46-17.28) 的新生儿表现出不同程度的临床症状。先天性 CMV 感染组与未感染组间的临床表现差异无统计学意义。

**结论** 在 CMV 高流行区, 新生儿先天性 CMV 感染率较高, 既往感染产生的抗体无法阻断先天性 CMV 的感染。孕妇低基线 IgG 抗体水平 ( $< 5.00$  IU/mL) 以及双胎是新生儿先天性 CMV 感染的危险因素, 故应加强对孕妇基线抗体水平的测定以评估感染风险, 并提高对多胎儿感染 CMV 的关注和重视。

**关键词** : 巨细胞病毒; 感染; CMV IgG 抗体

## Abstract

**Background** Human Cytomegalovirus (HCMV) infection is one of the most common congenital infections in the whole world. It is also the leading cause of the sensorineural hearing loss (SNHL) and the nerve growth retardation and the second common serious deformity ranked only lower to the cerebral palsy. HCMV infection occurs mainly in infants and young children. Due to reactivation of latent virus, reinfection with a new cytomegalovirus strain, or both, people infected with HCMV could periodically shed the virus in saliva, urine or other bodily secretions, especially in HIV-infected individuals and the pregnant women. China is the high seroprevalence country, with 95% positive found in serum samples of women of reproductive age. Recently, a number of studies showed that the risk of congenital CMV (cCMV) infection was similar in the low seroprevalence settings and the high seroprevalence settings, with 1 ~ 2% of newborns with cCMV infection borned in seropositive women. However, there are few rearches focused on epidemiological investigation of cCMV infection in China, and on the relationship between the level of anti-CMV IgG antibody of pregnant women and cCMV infection of neonates.

**Objectives** The aims of the prespective cohort study was: 1) to assess the rate of cCMV infection in China; 2) to investigate the risk factors associated with cCMV infection; 3) to explore the relationship between the fluctuation of anti-CMV IgG antibody in pregnancy and the risk of neonatal cCMV infection; 4) to observe the clinical outcome of neonatal cCMV infection.

**Methods** From June 2015 to January 2017, we enrolled women in early pregnancy (less than 20 estational weeks) at the Maternal and Child Health Hospital of Xinmi, Zhongmou and Jiaxian, Henan, China. At enrollment, we collected the data of the sociademographic variables and the reproductive history. Blood samples of pregnant women were collected and tested for anti-CMV pp150-IgG antibody by ELISA at three time points during pregnancy (less than 20, 24-28, and 38-42 gestational weeks). Samples of saliva and urine of newborns were collected and tested for CMV DNA by

PCR within 3 days after birth. Newborns infected CMV DNA by test would be recalled and collected the samples of saliva and urine to have the second test to confirm the cCMV infection within 21 days after birth. Comparison of the distribution of variables by using the chi-square test and the Fisher exact test. Logistic regression analysis and Poisson regression analysis were used to analyze the risk factors associated with cCMV infection.

**Results** Totally, 3068 pregnant women were enrolled, and samples were collected from 2455 (80.01%) women and their newborns (2475). The seropositive of pregnant women was 98.14% (95% CI: 97.92-98.91). The rate of active CMV infection was 1.18% among women during pregnancy. The prevalence of cCMV infection was 1.54% (95% CI: 1.05-2.02). In multivariate analysis, cCMV infection in neonates were associated with the baseline antibody levels of the pregnant women (compared with equal to or beyond 5.00 IU/mL, OR = 2.60 (95% CI: 1.37-4.95) for lower than 5 IU/mL) and fetus numbers (compared with singleton pregnancy, OR = 10.40 (95% CI: 3.83-28.21) for the twin pregnancy). Pregnant women's age, residence, previous pregnancy history, complications during pregnancy, HBV infection, mode of delivery and neonatal body weight, length were showed no significant effects on the cCMV infection. Most of the cCMV infection were no clinical symptoms at birth, and only 5.26% (2 / 38, 95% CI: 1.46-17.28) showed congenital heart disease and neonatal infection. There was no significant difference on clinical manifestation between cCMV infection and uninfected newborns.

**Conclusions** The cCMV infection was common in high seroprevalence areas. The presence of maternal antibody, therefore, appeared no protection for the intrauterine infection. Women with the lower baseline antibody level (<5.00IU / mL) and the twin pregnancy had the higher risk for their newborns with cCMV infection. Testing of baseline antibody levels of pregnant women may be an effective screening method. In addition, more attention should be paid for the twin pregnancy.

**Key words:** cytomegalovirus ; infection ; CMV IgG antibody

## 缩略词

AABR	Automated auditory Brainstem Response	自动听性脑干发育
CMV	Cytomegalovirus	巨细胞病毒
HCMV	Human Cytomegalovirus	人巨细胞病毒
CMV-IgG	CMV-Immunoglobulin G	巨细胞病毒 IgG 抗体
CMV-IgM	CMV-Immunoglobulin M	巨细胞病毒 IgM 抗体
CMV PP150-IgG	CMV PP150-Immunoglobulin G	巨细胞病毒 PP150-IgG 抗体
Ct	Ct Value	Ct 值
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbant Assay	酶联免疫吸附测定
EP	Eppendorf	离心管
GCV	Ganciclovir	更昔洛韦
HIV	Human Immunodeficiency Virus	人类免疫缺陷病毒
HBV	Hepadnaviridae	乙肝病毒
HCV	Hepatitis C virus	丙肝病毒
IRB	Institutional Review Board	伦理审查委员会
ID	Identification	识别号
OAE	Otoacoustic Emissions	耳声发射
MEM	Minima Essential Medium	低限基本培养基
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁共振成像
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生儿重症监护治疗病房
NIDVD	National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases	国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心
OR	Odds Ratio	比值比
PBS	Phosphate Buffer Solution	磷酸盐缓冲液
real-time PCR	real-time Fluorescent Quantitative	实时荧光定量 PCR

## 缩略词

	PCR	
SNHL	Sensorineural hearing loss	感音神经性听力损伤
TORCH	Toxoplasma, Rubellavirus, cytomegalovirus, Herpes simplex virus, Others	弓形虫, 单纯疱疹病毒, 巨细胞病毒, 风疹病毒, 其他病原微生物 (如梅毒螺旋体、带状疱疹病毒等)
V-GCV	Valganciclovir	缬更昔洛韦
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
95%CI	95% Confidence Interval	95%置信区间

### 相关定义

1. **基线抗体** 孕妇入组时 (V1) 血清中的 CMV PP150-IgG 抗体。
2. **随访** 研究对象入组或入组后参与的按照研究设计进行的阶段性标本/相关信息的收集过程。
3. **V1/2/3/4/5** V 表示 Visit 随访 (访视), 数字表示第 X 次, 即按照研究设计对入组对象进行的阶段性随访名称。如, V1 表示第 1 次访视, 即妊娠早期阶段的访视 (入组), V2 表示第 2 次随访, 即妊娠中期阶段的随访, V3 表示第 3 次随访, 即妊娠晚期阶段的随访, V4 表示第 4 次随访, 即新生儿的第 1 次随访, V5 表示第 5 次随访, 即新生儿的第 2 次随访。
4. **失访** 研究对象在入组且参与首次调查后, 未能按照研究设计进行后续的标本和/相关信息的收集, 称为失访。
5. **抗体浓度四倍及以上升高** 随访过程中检测出的血清最高 CMV PP150-IgG 抗体浓度比检测出的最低浓度, 比值大于等于 4, 称为抗体浓度四倍及以上升高。
6. **CMV 原发感染** 血清中 CMV PP150-IgG 抗体出现阴转阳, 则为原发感染。
7. **CMV 活动性感染** 血清中 CMV PP150-IgG 抗体浓度出现阴转阳或四倍及以上升高, 则为发生 CMV 活动性感染。
8. **先天性 CMV 感染** 出生后 3 天内的 V4 唾液或尿液的 real-time PCR 提示 CMV DNA 阳性, 且出生后 21 天内的 V5 唾液或尿液 CMV DNA 阳性, 判

断为先天性 CMV 感染。

9. **高危孕妇** 患有各种急慢性疾病或妊娠并发症等可能导致难产或增加围产期发病率和死亡率的孕妇。包括年龄 $<16$ 岁或 $>35$ 岁,过去不良生育史,合并心脏病、慢性肾炎、糖尿病、高血压等疾病。
10. **混合喂养** 母乳不足需其他代乳食品,辅以牛奶或奶粉,以维持正常的生长发育,称为混合喂养。
11. **人工喂养** 当母亲因各种原因不能喂哺婴儿时,选用牛、羊乳等兽乳或奶粉等代乳品喂养婴儿,称为人工喂养。
12. **外院分娩** 本研究为前瞻性队列研究,故入组后孕妇在分娩时会因各种原因选择除合作单位(新密市妇幼保健院、中牟县妇幼保健院、邙县妇幼保健院)外的其他医院进行分娩,称为外院分娩。
13. **工作疏忽** 本研究定义研究对象于医院进行常规产检或分娩时,医护人员未能识别对象或错过标本收集时间而造成失访的原因称为工作疏忽。
14. **转诊** 本研究定义新生儿出生时或后因各种原因造成的立即前往上一级医院进行治疗的过程称为转诊。
15. **临床症状** 本研究定义出生 21 天内的新生儿出现高胆红素血症、肺炎、先天性心脏病而转入 NICU 等的病症统称为临床症状。
16. **早产儿** 胎龄在 37 周以前出生的活产婴儿称为早产儿,也叫未成熟儿。
17. **足月儿** 胎龄在 37~42 周内出生的活产婴儿称为足月儿。
18. **过期产儿** 胎龄在 42 周及以上出生的活产婴儿称为过期产儿。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库