

## • 综述 •

## 新生儿先天性巨细胞病毒感染的研究进展

喻欢, 黄悦, 卫飞雪, 宋巧巧, 苏迎盈, 吴婷 厦门大学公共卫生学院分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 福建 厦门 361102

关键词: 巨细胞病毒; 先天性感染; 新生儿

中国图书分类号: R722.1 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2018)14-3345-05; doi: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.14.74

巨细胞病毒 (CMV) 是全球最常见、危害最大且严重被忽视的新生儿先天性感染病原体, 是新生儿中枢神经性耳聋和神经发育迟缓最主要的原因, 全球新生儿先天性 CMV 感染的流行率总体为 0.2%~2%<sup>[1]</sup>。新生儿发生先天性 CMV 感染后, 约有 15%~20% 将出现永久性的生理缺陷, 给社会带来较大的疾病负担。本文对先天性 CMV 感染的病原学、流行现状、临床表现、疾病负担和防治措施进行综合概述, 旨在提高对新生儿先天性 CMV 感染的社会关注度。先天性 CMV 感染是指母亲在妊娠期内通过胎盘或脐血将病毒传给胎儿而导致的 CMV 感染<sup>[2-3]</sup>, 是宫内胎儿最常见的病毒感染, 可导致新生儿中枢神经性耳聋和神经发育迟缓, 甚至死亡。然而, 过去先天性 CMV 感染的危害在世界范围内一直被忽视, Ross 等<sup>[4]</sup>对美国 643 名女性进行调查, 仅 22% 的人听说过先天性 CMV 感染, 而在 800 名法国医护人员中, 仅有 9% 的人准确回答出了 CMV 的传播途径。但近年来, 随着 CMV 研究的深入, 尤其是在预防措施、抗病毒疗法、CMV 疫苗及听力障碍儿童早期干预等领域取得了较大进展。

### 1 病原学

巨细胞病毒属疱疹病毒 β 亚科, 是目前已知最大的人感染病毒, 其核衣壳是由 162 个壳微粒组成的对称 20 面体, 包裹了大小约 235 kb 的双链线性 DNA 基因组, 内含 200 多个开放阅读框。CMV 对人群普遍易感, 与其他疱疹科病毒 (HSV-1、HSV-2、EBV、VZV) 类似, 感染后病毒终生潜伏于人体的唾液腺或肾脏等器官内<sup>[5]</sup>。CMV 感染可分为原发性感染和继发性感染。人体初次接触 CMV 引起的感染为原发性感染。当机体免疫力下降时, 潜伏在体内的病毒可再次被激活或机体感染其他 CMV 型别, 为继发性感染<sup>[3, 6]</sup>。

### 2 流行病学特征

CMV 感染呈全球性分布, 不同地区、社会经济

状况、种族的感染特征存在显著差异。流行病学研究显示: 在南美、非洲、亚洲的发展中国家, 育龄女性 CMV 血清流行率高达 80%~100%, 其中巴西、印度、智利均高于 90%, 而西欧、北美发达国家育龄女性血清流行率较低, 约为 40%~70%, 其中法国为 41.9%<sup>[7]</sup>, 美国为 66%<sup>[8]</sup>, 英国为 60%, 澳大利亚为 58%<sup>[9-10]</sup>。过去一直认为, 孕妇通过自然感染产生的免疫保护效力能够有效地抵御新生儿先天性 CMV 感染, 然而流行病学数据却显示: 在育龄女性血清流行率高的国家, 新生儿先天性 CMV 感染率也较高。在发展中国家, 感染率为 0.6%~6.1%, 而在发达国家感染率仅为 0.2%~1%, 先天性 CMV 感染的世界流行情况见图 1, 其中印度、南非、尼日利亚的感染率较高<sup>[10-12]</sup>。

在我国, CMV 感染极具普遍性, 感染主要发生于婴幼儿时期, 育龄女性 CMV 的血清阳性率高于 90%<sup>[13-15]</sup>。大部分研究显示: 我国先天性 CMV 感染率高于 1.5%, 但不同地区差异较大, 北京市、山东省和广东省的先天性感染率分别为 0.23%<sup>[16]</sup>、0.7% 和 3.5%<sup>[17]</sup>。



图 1 世界先天性 CMV 感染流行情况<sup>[2, 10, 18]</sup>

### 3 临床表现与疾病负担

CMV 临床发病及转归受机体免疫力影响很大, 正常人群在初次感染 CMV 后大部分呈现无症状隐性感染, 约 10% 会出现单核巨噬细胞增多症、持续性发热、肌肉痛、颈部淋巴结炎等较温和的症状<sup>[18]</sup>。然而, 在免疫力比较低的人群中, 感染 CMV 会影响

基金项目: 国家自然科学基金 (81472015, 31670927)

通讯作者: 苏迎盈, E-mail: yingyingsu@xmu.edu.cn

眼、肺、肝、食管、胃、肠等多个器官,从而出现严重的临床表现。在先天性 CMV 感染的胎儿或婴幼儿中同样具有较大危害,可能引起由神经损害造成的各种疾病。

在先天性 CMV 感染中,5%~10%可能造成流产或死胎。感染的胎儿分娩后,约 10%在出生时就表现出临床症状,即症状性先天性 CMV 感染,主要临床表现为听力障碍、视力障碍、黄疸、肝脾肿大、出血、小头畸形、大脑钙化等,偶见眼畸形、心脏畸形和心肌炎等<sup>[19-21]</sup>。然而,无论出生时是否出现临床症状,部分先天性 CMV 感染的新生儿在随访过程中会出现迟发性后遗症,主要包括进行性听力损伤、视力损伤、肝脾损伤及智力发育迟缓等。先天性 CMV 感染对新生儿的听力损害最为广泛和严重,单侧或双侧感音神经性耳聋(SNHL)是其中最主要的表现形式。发达国家语前耳聋的筛查显示:在有听力损伤的新生儿及 4 岁儿童中,分别有 21%和 25%由 CMV 感染引起,为非遗传因素中最主要的病因<sup>[22]</sup>。症状性先天性 CMV 感染新生儿中约 35%发生 SNHL,66%可能发生认知障碍,22%~58%可能出现视力损伤,4%可能发生死亡<sup>[12 23]</sup>;在无症性先天性 CMV 感染的新生儿中,迟发性后遗症主要发生于 6 岁前(约 10%~15%),其中 7%~10%可能发生 SNHL,约 18%可能发生神经系统后遗症<sup>[12 24-25]</sup>。然而,目前已有的研究多存在筛查不及时、随访时间不足、监测症状不全面等缺陷,从而低估了先天性 CMV 感染引起的疾病负担。

后遗症的发生与新生儿出生时 CMV 载量密切相关。Gabriella 等<sup>[26]</sup>对 32 例先天性 CMV 感染的新生儿进行为期 6 年的随访,结果显示出生时 CMV 载量高于 12 000 copies/ml 的新生儿更易发生后遗症,高于 17 000 copies/ml 的新生儿更易发生听力损伤。对 135 例先天性 CMV 感染新生儿的研究显示:当 CMV 载量低于 3 500 copies/ml 时,出生时无症状新生儿发生听力损伤的危险度较低<sup>[27]</sup>。

#### 4 母婴传播

CMV 可通过直接接触感染者的体液如尿液、唾液、血液、母乳和生殖道分泌物等进行传播<sup>[3 5]</sup>,也可通过性接触、器官移植和输血等途径传播。新生儿先天性 CMV 感染则是由母婴垂直传播引起的,无论是原发性感染还是继发性感染,无论是孕早期、孕中期还是孕晚期引起的感染均可通过垂直传播引起先天性 CMV 感染。

4.1 孕期不同类型感染的传播 在发展中国家,育龄女性大部分为血清学阳性,因而孕期 CMV 感染主要为继发性感染;而在发达国家,育龄女性血清学阳性者和阴性者比例相当,因而造成孕期感染的原因包

括原发性感染和继发性感染。与继发性感染相比,孕期发生原发性感染引起的新生儿感染率及临床症状发生率更高。在血清学阴性的孕妇中,约 2%发生原发性 CMV 感染,其中约 30%~40%可通过胎盘或脐血导致新生儿 CMV 感染,在感染的新生儿中,10%~15%在出生时出现临床症状,在无临床症状的新生儿中,5%~15%在发育过程中将发生迟发性后遗症;在孕前血清学阳性的孕妇中,仅 1%左右可导致新生儿发生先天性感染(由孕妇继发性感染引起),其中约 1%感染的新生儿在出生时出现临床症状,在无临床症状者中,5%~10%可能发生迟发性后遗症<sup>[18 28]</sup>。母亲孕期原发性或继发性感染引起的后遗症发生率相近,尤其是听力损伤发生率。

4.2 孕期不同阶段感染的传播 孕妇在孕期不同阶段发生 CMV 感染对新生儿是否发生先天性感染及感染的临床表现有不同影响。在原发性感染中,随着感染发生孕周的增加,母婴传播的风险增大,孕早期感染母婴传播概率约为 35%,孕中期约为 40%,孕晚期约为 72%<sup>[29-31]</sup>。然而,虽然孕早期感染导致的母婴传播风险小,但新生儿临床症状发生率显著高于孕中晚期,孕早期感染新生儿中 20%~25%可能发生 SNHL,30%~35%可能引起中枢神经系统后遗症<sup>[29-32]</sup>。

#### 5 危险因素

新生儿先天性 CMV 感染主要来源于母婴垂直传播,因而母体孕期感染的危险因素即为新生儿发生先天性 CMV 感染的危险因素。

5.1 孕妇的社会环境因素 居住在 CMV 高流行区的孕妇发生 CMV 感染的风险较大。孕妇 CMV 血清阳性率每增加 10%,新生儿 CMV 阳性率会增加 0.26%。女性 CMV 血清阳性率受该地区经济状况的影响,发达国家育龄期女性 CMV 血清阳性率约为 50%,而不发达地区则高达 84%~100%,且血清阳转一般发生在 5 岁前,可能是高流行区的母亲通过哺乳将体内潜伏的病毒传给孩子,导致女性在很小的年龄就感染 CMV,发生血清阳转<sup>[24 33-37]</sup>。

除经济发展水平外,育龄女性的生活居住环境也与 CMV 感染相关。孕妇在孕期密切接触儿童,尤其是 1~2 岁的儿童,是孕期发生感染的危险因素。Michael 等<sup>[38]</sup>研究发现:2 岁以下的 CMV 感染者的唾液和尿液排毒量大且持续,是孕妇原发性感染和继发性感染的重要传染源。因此,生活环境较拥挤或者从事的职业可能经常接触到儿童的女性,如幼教、保姆、妇产科和儿科医护人员等,均是发生 CMV 感染的高危人群。

5.2 孕妇的人口学因素 母亲种族与新生儿先天性 CMV 感染的危险性相关。Paul 等<sup>[39]</sup>研究显示:非裔美国人 CMV 抗体阳性率(73%)显著高于白人

(42%)。美国第三次全国健康和营养调查<sup>[40]</sup>数据显示:黑人比白人更易发生CMV感染(5.7/100人年 vs. 1.4/100人年)。孕妇年龄与先天性CMV感染的关系尚不明确,Zhao等<sup>[41]</sup>在中国东部地区的研究发现两者呈正相关,而张顺先等<sup>[42]</sup>在山东省进行的研究发现两者呈负相关,即早孕者(年龄小于23岁)所生的女孩发生先天性CMV感染的概率较高。Murph等<sup>[43]</sup>和Fowler等<sup>[44]</sup>均调查发现女性初次性生活与分娩时间间隔小于2年是先天性CMV感染的危险因素。也有研究<sup>[45]</sup>表明母亲每次妊娠时间间隔越长,新生儿患先天性CMV感染的概率越低。此外,有研究<sup>[46]</sup>认为先天性CMV感染与胎次呈负相关。

5.3 孕妇及胎儿的免疫状况 对母体而言,感染HIV或发生器官移植后,因机体免疫力下降而更易发生CMV原发性或继发性感染。对胎儿而言,感染HIV后,也更易发生CMV感染。Doyle等<sup>[47]</sup>随访4797例法国HIV阳性孕妇分娩的新生儿,发现与HIV阴性者相比,阳性新生儿患先天性CMV感染的概率更高(10.3% vs. 2.2%),且在CMV阳性者中,HIV阳性新生儿更易表现出先天性感染的症状,大约是HIV未感染者的3倍。

除以上母体因素外,Gelemanovic等<sup>[48]</sup>发现:先天性CMV感染可能与胎儿Toll样受体的多态性和甘露糖结合凝集素的水平有关,但目前证据不充分,尚待进一步研究证明。

## 6 防治措施

6.1 治疗 迄今为止,CMV感染尚无特效治疗药物,对有严重症状的CMV患儿,多采用抗病毒药物进行对症治疗,更昔洛韦(GCV)是目前最常用的抗病毒药物,早期、足量的更昔洛韦治疗对先天性CMV感染具有显著的近期临床疗效,且不良反应少。缙更昔洛韦(V-GCV)是更昔洛韦的前体药物,口服或静脉注射6周缙更昔洛韦是治疗症状性CMV感染的普遍疗法<sup>[49]</sup>。2015年,Kimberlin等<sup>[50]</sup>报道与使用6周比较,使用缙更昔洛韦治疗6个月在长期随访中对改善患儿听力和发育状况有更好的效果。另外,膦甲酸和西多福韦等抗病毒药物在更昔洛韦应用不耐受或耐药时可替换使用,但这些抗病毒药物的毒性显著,尚需要更多的临床数据支持以推广。2015年,国际先天性CMV感染专家组提出:对于无症状的先天性CMV感染的新生儿不建议进行抗病毒治疗,此外不建议妊娠期间使用抗病毒疗法预防新生儿先天性感染。

6.2 预防 预防CMV感染最有效的措施为接种疫苗。1999年美国医学研究所将研制预防先天性CMV感染疫苗列为最高优先级研究对象,但目前正在研制的疫苗仍处于临床试验阶段,尚未获批。CMV疫苗主要以减毒活疫苗和亚单位疫苗为主。减毒活疫苗的

主要代表为20世纪八九十年代研发的Towne毒株减毒活疫苗,其被证实在器官移植患者中有一定的免疫保护作用<sup>[51]</sup>,但产生的抗体水平低且不持久,对病毒的中和作用弱,无法有效诱导细胞免疫应答,且在正常人群中抗感染效果不佳<sup>[52]</sup>。亚单位疫苗为目前CMV疫苗研制的主流方向,其中用于健康人群的gB/MF59疫苗和用于免疫功能低下的器官和骨髓移植患者的TransVax疫苗均已成功进入二期临床试验<sup>[53]</sup>。gB/MF59疫苗二期临床试验中期分析显示:疫苗预防感染的效力为50%,对于降低母婴传播风险具有一定的潜力<sup>[54]</sup>,但仍需在三期临床试验中进一步证明其安全性和有效性。

通过筛查的方式改善先天性CMV感染的疾病结局,也是有效预防策略之一,先天性CMV感染筛查能够显著改善迟发性听力损伤的结局。此外,听力损伤的早期诊断对婴幼儿言语能力的掌握具有较大帮助。近几年,关于先天性CMV感染筛查的研究焦点主要为针对性的新生儿感染筛查(如针对听力初筛不通过者)、新生儿CMV感染普查两种方式。2015年Bergevin等<sup>[55]</sup>开展的一项成本-效益研究显示:对听力损伤新生儿针对性地进行CMV感染筛查能够获得广泛的社会效益。对于新生儿先天性CMV的感染普查及针对性的筛查均能够有效降低成本。因此,需提高对先天性CMV感染筛查的关注,通过早期诊断进而提早对听力损伤及发育迟缓进行干预。

由于目前无商品化的CMV疫苗,开展感染筛查的难度较大,现阶段最可行的预防措施主要是对育龄期女性进行健康宣传与教育,帮助其认识CMV的危害性,并改善卫生习惯,避免接触危险因素,加强体育锻炼,提高自身免疫力,指导其在孕前及孕早期进行有效的CMV筛查,从而预防CMV感染或者对感染者进行早发现、早诊断、早治疗。

## 参考文献

- [1] Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (6): e177-e188.
- [2] Naing ZW, Scott GM, Shand A, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2016, 56 (1): 9-18.
- [3] Ison MG. Diagnosis of gastrointestinal cytomegalovirus infections: an imperfect science [J]. *Clin Infect Dis* 2013, 57(11): 1560-1561.
- [4] Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, et al. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France [J]. *J Clin Virol*, 2012, 55 (2): 158-163.
- [5] Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (5): 1673-1680.
- [6] Hamada Y, Nagata N, Shimbo T, et al. Assessment of antigenemia assay for the diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal diseases in

- HIV-infected patients [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2013, 27 (7): 387-391.
- [7] Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010 [J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145 (7): 1471-1478.
- [8] Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Gambhir M, et al. Influence of parity and sexual history on cytomegalovirus seroprevalence among women aged 20-49 years in the USA [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 135 (1): 82-85.
- [9] Munro SC, Hall B, Whybin LR, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women [J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43 (9): 4713-4718.
- [10] Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection [J]. *Rev Med Virol*, 2007, 17 (4): 253-276.
- [11] Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, et al. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 22 (1): 44-48.
- [12] 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, 17 (5): 355-363.
- [13] Jin QE, Su JR, Wu SN. Cytomegalovirus infection among pregnant women in Beijing: seroepidemiological survey and intrauterine transmissions [J]. *J Microbiol Biotechnol* 2017 27(5): 1005-1009.
- [14] Li TD, Li JJ, Huang X, et al. Baseline antibody level may help predict the risk of active human cytomegalovirus infection in a HCMV seropositive population [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36 (5): 863-868.
- [15] Wang S, Wang T, Zhang W, et al. Cohort study on maternal cytomegalovirus seroprevalence and prevalence and clinical manifestations of congenital infection in China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (5): e6007.
- [16] 李莉, 米荣, 李铁耕, 等. 北京地区新生儿先天巨细胞病毒感染状况研究 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27 (1): 5-9.
- [17] 饶美兰, 郑瑛, 张畅斌, 等. 孕妇巨细胞病毒感染及其母婴垂直传播 [J]. *中国生育健康杂志*, 2008, 19 (2): 91-94.
- [18] Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, et al. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2002, 57 (4): 245-256.
- [19] McMullan BJ, Palasanthiran P, Jones CA, et al. Congenital cytomegalovirus--time to diagnosis, management and clinical sequelae in Australia: opportunities for earlier identification [J]. *Med J Aust*, 2011, 194 (12): 625-629.
- [20] Munro SC, Trincado D, Hall B, et al. Symptomatic infant characteristics of congenital cytomegalovirus disease in Australia [J]. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41 (8): 449-452.
- [21] Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection [J]. *Eur J Pediatr* 2006 165(11): 773-778.
- [22] Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (20): 2151-2164.
- [23] Ghekiere S, Allegaert K, Cossey V, et al. Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat? [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012 49(5): 274-282.
- [24] Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, et al. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56 (9): 1232-1239.
- [25] Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (4): 522-528.
- [26] Forner G, Abate D, Mengoli C, et al. High cytomegalovirus (CMV) DNAemia predicts CMV sequelae in asymptomatic congenitally infected newborns born to women with primary infection during pregnancy [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212 (1): 67-71.
- [27] Ross SA, Novak Z, Fowler KB, et al. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28 (7): 588-592.
- [28] Raynor BD. Cytomegalovirus infection in pregnancy [J]. *Semin Perinatol*, 1993, 17 (6): 394-402.
- [29] Bodéus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation [J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 93 (5 Pt 1): 658-660.
- [30] Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Zech F, et al. Human cytomegalovirus in utero transmission: follow-up of 524 maternal seroconversions [J]. *J Clin Virol*, 2010, 47 (2): 201-202.
- [31] Enders G, Daiminger A, Bäder U, et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age [J]. *J Clin Virol*, 2011, 52 (3): 244-246.
- [32] Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26 (1): 86-102.
- [33] Hamdan HZ, Abdelbagi IE, Nasser NM, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus and rubella among pregnant women in western Sudan [J]. *Virol J*, 2011, 8 (1): 217.
- [34] Kourí V, Correa CB, Verdasquera D, et al. Diagnosis and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women in Cuba as prognostic markers of congenital infection in newborns: 2007-2008 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29 (12): 1105-1110.
- [35] Saraswathy TS, Az-Ulhusna A, Asshikin RN, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in pregnant women and associated role in obstetric complications: a preliminary study [J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011, 42 (2): 320-322.
- [36] Seo S, Cho Y, Park J. Serologic screening of pregnant Korean women for primary human cytomegalovirus infection using IgG avidity test [J]. *Korean J Lab Med*, 2009, 29 (6): 557-562.
- [37] Wong A, Tan KH, Tee CS, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus, toxoplasma and parvovirus in pregnancy [J]. *Singapore Med J*, 2000, 41 (4): 151-155.
- [38] Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection [J]. *Rev Med Virol*, 2011, 21 (4): 240-255.
- [39] Lantos PM, Permar SR, Hoffman K, et al. The excess burden of cytomegalovirus in African American communities: a geospatial analysis [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2 (4): ofv180.
- [40] Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, et al. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States [J]. *BMC Infect Dis*, 2007, 7 (1): 71.
- [41] Zhao P, Ma D, Xue F, et al. Seroprevalence and risk factors of human cytomegalovirus infection in the eastern Chinese population [J]. *Arch Virol*, 2009, 154 (4): 561-564.
- [42] 张顺先. 先天性巨细胞病毒感染状况及随访研究 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2013.
- [43] Murph JR, Baron JC, Brown CK, et al. The occupational risk of

- cytomegalovirus infection among day-care providers [J]. *JAMA*, 1991, 265 (5): 603-608.
- [44] Fowler KB, Pass RF. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection in the offspring of young women: exposure to young children and recent onset of sexual activity [J]. *Pediatrics*, 2006, 118 (2): e286-e292.
- [45] van Der Sande MA, Kaye S, Miles DJC, et al. Risk factors for and clinical outcome of congenital cytomegalovirus infection in a peri-urban west-African birth cohort [J]. *PLoS One*, 2007, 2(6): e492.
- [46] Cannon MJ, Pellett PE. Risk of congenital cytomegalovirus infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(11): 1701-1702; author reply 1702-1703.
- [47] Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos IR. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type 1 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15 (12): 1102-1106.
- [48] Gelemanović A, Dobberpuhl K, Krakar G, et al. Host genetics and susceptibility to congenital and childhood cytomegalovirus infection: a systematic review [J]. *Croat Med J*, 2016, 57(4): 321-330.
- [49] Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197 (6): 836-845.
- [50] Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (10): 933-943.
- [51] Jacobson MA, Sinclair E, Bredt B, et al. Safety and immunogenicity of Towne cytomegalovirus vaccine with or without adjuvant recombinant interleukin-12 [J]. *Vaccine*, 2006, 24(25): 5311-5319.
- [52] Fu TM, An Z, Wang D. Progress on pursuit of human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease [J]. *Vaccine*, 2014, 32 (22): 2525-2533.
- [53] Rieder F, Steininger C. Cytomegalovirus vaccine: phase II clinical trial results [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(Suppl 5): 95-102.
- [54] Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (12): 1191-1199.
- [55] Bergevin A, Zick CD, McVicar SB, et al. Cost-benefit analysis of targeted hearing directed early testing for congenital cytomegalovirus infection [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79 (12): 2090-2093.

收稿日期: 2017-06-19 责任编辑: 薛丽萍

## 多囊卵巢综合征与子宫内膜癌相关性的研究进展

赵立莹, 张嘉玲, 张肖肖, 韩丽英 吉林大学第二医院, 吉林 长春 130000

关键词: 子宫内膜癌; 多囊卵巢综合征; 性激素; 胰岛素抵抗; 肥胖

中国图书分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2018)14-3349-03; doi: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.14.75

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种多因性、多系统性、临床表现多态性的内分泌失调综合征,患病率在育龄女性中高达5%~10%<sup>[1]</sup>。病理学家对PCOS患者子宫内膜的研究<sup>[1]</sup>发现:其常表现为内膜增生过长、分泌反应不良甚至不典型增生等。子宫内膜癌(EC)分为雌激素依赖型和非雌激素依赖型。雌激素依赖型又称为I型EC,占EC患者的75%~85%,其发生、发展、转移与雌激素高水平关系密切;非激素依赖型又称为II型EC,临床不多见,侵袭性强,近期流行病学研究<sup>[2]</sup>表明:雌激素驱动的子宫内膜细胞增殖可能也参与了II型EC的发生发展。有研究<sup>[2]</sup>表明:PCOS患者EC的患病率是非PCOS患者的3倍多,EC患者中年纪较小者19%~25%患有PCOS,因此,内分泌及妇产科工作者需高度重视PCOS患者的子宫内膜病变。阐明PCOS患者子宫内膜的病理生理变化机制,制定有效的治疗方法,对预防EC的发展起到非常重要的作用。本综述旨在探究PCOS与EC的可能联系,包括以下方面:高雄激素血症、雌激素增高、孕激素缺乏、胰岛素抵抗和肥胖。

### 1 雌激素与EC

PCOS患者长期的稀发排卵甚至不排卵意味着雌

激素过度增加、孕激素缺乏,雌激素持续刺激且无孕激素抑制促进机体子宫内膜细胞的有丝分裂,显著增加机体细胞DNA突变的数量和风险,可造成内膜增生,而内膜增生是内膜癌发病的基础<sup>[3]</sup>。正常女性子宫内膜细胞增殖发生于月经周期的卵泡期(孕激素水平较低);绝经前雌二醇(E<sub>2</sub>)水平正常的女性服用外源性雌激素而不加用孕激素增加了EC发生的危险性,这两种迹象证实雌激素作为刺激增殖因子作用于子宫内膜组织,导致子宫内膜过度生长和增生<sup>[4-5]</sup>。

雌激素受体(ER)在EC的发生、发展过程中发挥着重要作用,研究<sup>[6-7]</sup>发现,ER分为ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 两种,其相互抑制,在正常子宫内膜及EC中的表达呈负相关,ER $\alpha$ 与雌激素水平呈正相关,其主要表达于子宫内膜腺上皮和间质细胞中,在增殖晚期达到高峰,E<sub>2</sub>与ER $\alpha$ 结合能激活子宫内膜细胞转录;ER $\beta$ 与雌激素水平呈负相关,在黄体中晚期的子宫内膜上皮细胞中相对高表达,E<sub>2</sub>与ER $\beta$ 结合则表现为抑制转录。PCOS患者内分泌失调,无周期性月经增殖期、分泌期的转变,从而ER $\alpha$ 相对高表达。当ER $\alpha$ 的促增生作用与ER $\beta$ 、PR抑制增生作用处于某种平衡状态时,子宫内膜处于相对稳定状态,一旦平衡打破,子宫内膜向病变方向发展<sup>[8]</sup>。ER $\alpha$ 可与相应激素结合形成复合物,通过活化的形式结合到染色体特定部位,造成基因活化,启动转录合成新MR-

通讯作者: 韩丽英, E-mail: zanghu@163.com