

先天性梅毒并发巨细胞病毒感染患儿的临床特征

何树新 张慧敏 王彩英 杨洪玲 庞琳

【摘要】目的 分析先天性梅毒并发巨细胞病毒感染患儿的临床特征。**方法** 收集自2013年8月至2017年3月于首都医科大学附属北京地坛医院儿科住院的先天性梅毒患儿共128例,根据是否合并巨细胞病毒感染分为单纯先天性梅毒组(113例)和合并巨细胞病毒感染梅毒组(15例)。比较两组患儿的一般临床资料、有无肝脾肿大、肝功能损伤严重程度及持续时间、有无血液系统受累及肺部病变。**结果** 两组患儿年龄和性别等一般临床资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。15例并发巨细胞病毒感染的患儿中,2~12周者9例(60.0%),与常见巨细胞病毒感染年龄相符。113例单纯梅毒患儿中肝功能损伤者56例(49.6%),15例合并巨细胞病毒(CMV)感染的梅毒患儿中伴肝功能损伤者12例(80%)。单纯梅毒感染组与合并巨细胞病毒感染组患儿的血红蛋白(HGB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和总胆汁酸(TBA)水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);而两组患儿肺部病变、有无肝脾肿大、血小板减低(PLT)、总胆红素(TBil)、接胆红素(DBil)升高以及白蛋白(ALB)降低水平等差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 合并巨细胞病毒感染的先天性梅毒患儿肝功能损伤及血液系统病变更严重,应早期诊断、早期治疗。

【关键词】 先天性梅毒;巨细胞病毒;肝功能损伤;血液系统病变;肝脾肿大

Clinical characteristics of children of congenital syphilis complicated with cytomegalovirus infection He Shuxin, Zhang Huimin, Wang Caiying, Yang Hongling, Pan Lin. Department of Pediatrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Pang Lin, Email: panglin306@sina.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of children of Congenital syphilis (CS) combined with cytomegalovirus (CMV) infection. **Methods** Total of 128 cases diagnosed as CS in Department of Pediatrics of Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from August 2013 to March 2017 were enrolled. The patients were divided into pure CS group (113 cases) and CS combined with CMV group (15 cases) according to whether or not with cytomegalovirus infection. The severity and duration of liver function damage, hepatosplenomegaly, blood system damage and lung infection were evaluated and compared between the two groups, respectively. **Results** General data, such as onset age or gender of patients in the two groups had no significant difference (all $P > 0.05$). Among the 15 CS patients complicated with CMV infection, 9 cases (60.0%) aged 2-12 weeks, similar to the pure CS patients. Among the 113 patients with pure CS, 56 cases (49.6%) had liver function damage, while 12 cases (80%) had liver function damage among the 15 cases of CS combined with CMV infection. The severity of liver function damage and blood system damage had significant difference of patients in the two groups (all $P < 0.05$). While there were no significant difference of lung infection, hepatosplenomegaly, thrombopenia, increased bilirubin and hypoalbuminemia between patients in the two groups. **Conclusions** CS patients combined with CMV infection had more serious liver function damage and blood system damage, who need early diagnosis and treatment.

【Key words】 Congenital syphilis; Cytomegalovirus; Liver function damage; Blood system damage; Hepatosplenomegaly

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.04.013

基金项目:首都医科大学附属北京地坛医院内科研基金“启航计划”项目(No. DTQH201608)

作者单位:100015 北京;首都医科大学附属北京地坛医院儿科

通信作者:庞琳, Email: panglin306@sina.com

近年来,随着成人梅毒发病率的升高,小儿先天性梅毒(congenital syphilis, CS)发病率亦显著上升^[1],临床资料显示,先天性梅毒病情严重,可造成多脏器、多系统损伤,但若能得到及时诊断及治疗,其疗效及预后均较好^[2-3]。先天性梅毒并发巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染,可加重其病情,延长病程,且预后较差。现分析2013年8月至2017年3月首都医科大学附属北京地坛医院儿科收集的128例先天性梅毒患儿的临床资料,其中并发巨细胞病毒感染15例,比较单纯先天性梅毒与合并CMV感染的梅毒患儿的一般资料以及病情严重程度等,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

本研究回顾性分析2013年8月至2017年3月于首都医科大学附属北京地坛医院儿科住院的先天性梅毒患者128例的临床资料,于本院首次行青霉素治疗的先天性梅毒患儿及在外院经非青霉素治疗后于本院给予青霉素治疗的患儿为首次治疗,在外院已给予青霉素治疗后于本院再次治疗者为复治患儿。入选患者均符合2010年美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)诊疗指南诊断标准^[4]及我国卫生部颁布的先天性梅毒诊断标准^[5],且年龄均<2岁。其中15例患儿合并CMV感染,CMV感染诊断标准参照文献^[6]。

本研究入组早期先天性梅毒患儿128例中于本院应用青霉素初治患儿114例,包括部分在当地医院应用阿奇霉素、红霉素、头孢曲松等非青霉素治疗及不规则治疗(即疗程不足的治疗,如水剂青霉素驱梅治疗不满14 d或长效青霉素肌注低于3次)和复治患儿14例(指在外院已给予青霉素规律治疗的患者)。

二、方法

分析先天性梅毒患儿及并发CMV感染的患儿发病年龄、肝脾肿大、肝功能损伤的严重程度及持续时间、血液系统受累及有无肺部病变等因素,并进行统计学处理。肝功能损伤的严重程度参照《门静脉高压肝功能分级试行标准》^[7]分级;梅毒血清学检验为本院实验室采用的梅毒甲苯胺红不加热血清试验(toluidine red unheated serum test, TRUST),梅毒螺旋体明胶凝集试验(treponema

pallidum particle assay, TPPA)及梅毒荧光抗体吸附试验,本组资料中诊断先天性梅毒的依据为:TRUST滴度 $\geq 1:32$,TPPA阳性,梅毒荧光抗体IgM阳性;巨细胞病毒感染的血清学检测采用本院检验科常规方法,核酸采用PCR法,抗体IgM采用光化学法,诊断巨细胞病毒感染的依据为巨细胞病毒IgM抗体阳性,本研究中巨细胞病毒核酸检测阳性的患儿较少,考虑与血液检出率较低有关。

三、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。患者年龄、血常规指标(血红蛋白、血小板)水平、肝功能指标(转氨酶、胆红素、总胆汁酸和白蛋白)水平为计量资料,其中血红蛋白、血小板与白蛋白水平呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组设计资料的 t 检验;肝功能指标为非正态分布,以中位数表示,两组间比较采用非参数检验;其余资料为计数资料,统计描述采用例数、百分比,统计分析采用Fisher精确检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、巨细胞病毒IgM检测

128例患儿均行CMV IgM检测,对部分病情重、疗效差的患儿进行复测,并再次行巨细胞病毒核酸检测,确诊并发CMV感染患儿共15例。15例患儿均为初治患儿,感染均发生于出生后6个月以内。其中年龄<2周者1例(6.7%),2~12周者9例(60.0%),>12周者5例(33.3%),与一般婴幼儿CMV感染的好发年龄相符。单纯梅毒感染患儿与合并CMV感染患儿年龄、性别等基础临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、入组患儿并发症

113例单纯先天性梅毒患儿中35例(31%)出现肝脾肿大,26例(23%)并发肺部病变;而合并CMV感染的梅毒患儿,出现肝脾肿大者5例(33%),并发肺部病变者4例(27%),两组差异无统计学意义。

三、入组患儿肝功能损伤的严重程度

按照武汉会议分级标准对128例患儿肝功能损伤的严重程度进行分级。其中,113例单纯梅毒患儿中57例(50.4%)无肝功能损伤,而15例合并感染的梅毒患儿中无肝功能损伤者仅占20%(3例),差

表 1 有无并发 CMV 感染梅毒患儿肝功能损伤的严重程度 [例 (%)]

组别	例数	肝功能损伤	I级异常	II级异常	III级异常
单纯CS组	113	56 (49.6)	30 (26.5)	11 (9.7)	15 (13.3)
合并CMV组	15	12 (80.0)	2 (13.3)	5 (33.3)	5 (33.3)
合计	128	68 (53.1)	32 (25.0)	16 (12.5)	20 (15.6)

表 2 两组患者的实验室检查结果

组别	例数	HGB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	PLT ($\bar{x} \pm s$, g/L)	ALT (M, U/L)	AST (M, U/L)
单纯CS组	113	109.4 \pm 28.5	294.1 \pm 161.0	26.3	42.9
合并CMV组	15	96.4 \pm 20.4	309.1 \pm 173.0	120.0	152.4
F值		2.090	0.315	—	—
P值		0.038	0.737	0.001	0.002

组别	例数	TBil (M, μ mol/L)	DBil (M, μ mol/L)	TBA (M, μ mol/L)	ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)
单纯CS组	113	5.2	2.1	8.7	34.4 \pm 7.3
合并CMV组	15	6.5	2.7	13.2	32.7 \pm 7.4
F值		—	—	—	0.676
P值		0.717	0.371	0.015	0.407

注：“—”：数据中位数表示，呈非正态分布，两组间比较采用非参数检验，无相关数值

表 3 有无并发 CMV 感染患儿肝功能转归 [例 (%)]

组别	例数	肝功能损伤	肝功能复常时间节点			
			< 2周	2周~1月	1月~2月	> 2个月
单纯CS组	113	56 (49.6)	32 (28.3)	9 (8.0)	10 (8.8)	5 (4.4)
合并CMV组	15	12 (80.0)	3 (20.0)	4 (26.7)	2 (13.3)	3 (20.0)

注：两组间比较采用 Fisher 精确检验， $\chi^2 = 5.893$ 、 $P = 0.086$

异具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.925$ 、 $P = 0.046$)，见表 1。

四、两组患儿血液系统指标及肝功能指标

单纯梅毒感染组与合并CMV感染组患儿血红蛋白 (hemoglobin, HGB)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 水平差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)；而两组患儿血小板 (platelet, PLT)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBil) 和白蛋白 (albumin, ALB) 水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)，见表2。

五、入组患儿肝功能转归时间

113例单纯梅毒患儿中56例存在肝功能损伤，15例合并CMV感染的梅毒患儿中12例存在肝功能损伤。本研究应用还原性谷胱甘肽、复方甘草酸苷行保肝降酶治疗。以2周、1个月和2个月为时间节点，评估肝功能转归，其中单纯梅毒患儿中32

例 (28.3%) 于治疗2周内肝功能完全复常；而合并巨细胞病毒感染的梅毒患儿，经保肝降酶治疗后仅有3例 (20.0%) 患儿肝功能在2周内恢复，且有3例 (20.0%) 患儿超过2个月肝功能尚未完全恢复，但两组患儿差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表3。

讨 论

先天性梅毒是患有梅毒的妊娠妇女梅毒螺旋体经胎盘感染胎儿所致^[8-10]，近年来随着成人梅毒发病率的升高，先天性梅毒的发病率亦显著上升^[1, 11]。先天性梅毒的发病年龄和严重程度与妊娠妇女梅毒感染的时间、严重程度及妊娠期是否经规律治疗密切相关^[12-13]，妊娠妇女合并早期未经治疗的梅毒，其胎儿先天性感染发生率为75%~95%；若母亲患有梅毒超过2年，则胎儿感染发生率可降低至35%；如在妊娠早期和晚期分别对妊娠期妇女进行两个疗程的青霉素规律治疗，则可避免胎儿感染。

根据妊娠期妇女梅毒感染严重程度,胎儿感染后可在宫内发病,表现为死胎、早产,亦可于出生后起病,临床表现为发热、皮疹、肝脾肿大、贫血、肝功能异常、肾功能损伤及梅毒骨病等^[14-16]。先天性梅毒只要治疗及时,其预后较好^[17],尤其是发热、皮疹、贫血以及肝功能异常等临床症状经治疗后2~4周可逐渐恢复,仅少数肾功能损伤的患儿恢复较慢。

巨细胞病毒是婴幼儿较常感染的一种病原体,其侵入人体后定居、增殖,从而引起局部组织病变^[18]。CMV的嗜组织性与宿主年龄和免疫状况有关。婴幼儿因免疫功能低下成为巨细胞病毒感染对象的主要人群之一^[19],本研究中合并巨细胞病毒感染者均为出生6个月以内的婴儿,与文献^[20-21]报道的CMV感染致病主要人群一致。CMV感染分为先天性感染(出生2周内检测到CMV)、围产期感染(出生2~12周内检测到CMV)、生后获得性CMV感染(出生12周后检测到CMV)^[22],在本研究中围生期感染者占60%,对患儿影响较大。CMV感染可侵犯机体多种器官^[23-24],婴幼儿感染后易罹患肺炎、高胆红素血症及肝功能异常等^[19]。其中,CMV对肝脏更具有靶向性^[25-27]。CMV在肝细胞内繁殖,导致肝细胞广泛坏死,且还可侵犯胆管上皮细胞,引起胆管周围纤维变性致胆管狭窄或闭锁,最终造成后天性胆道闭锁及胆汁淤积性肝硬化^[28]。有研究表明,巨细胞病毒是婴幼儿肝炎综合征的主要病原体^[29]。但婴幼儿CMV感染早期缺乏特异性症状易被掩盖,易导致误诊。

临床可观察到一些先天性梅毒患儿肝功能损伤严重,经过足疗程青霉素驱梅治疗及对症支持治疗,其肝功能损伤恢复较慢。本研究对先天性梅毒患儿进行相关病原复测,发现部分患儿并发CMV感染,经统计分析发现,合并CMV感染患儿与单纯先天性梅毒患儿相比,血液系统改变及肝功能损伤更为显著,尤其体现在贫血、转氨酶及胆汁酸增高。在血小板减少、胆红素升高及白蛋白降低方面的差异无统计学意义,考虑与样本量少有一定相关性;且在数据统计过程中未进行年龄分层,部分患儿年龄低于2周,存在生理性黄疸,一定程度上影响了胆红素升高的判读。两组患儿均经过积极的保肝降酶治疗,合并CMV感染患儿同时应用更昔洛韦足疗程抗病毒治疗。两组患儿肝功能复常时间点差异无统计学意义,但2周以内肝功能恢复正常

的单纯先天性梅毒患儿比例显著高于合并CMV感染患儿,有待于扩大样本量进一步研究。

分析先天性梅毒患儿并发CMV感染发生率高可能与患梅毒的母亲CMV感染发生率高相关。据文献报道^[30],患梅毒、淋病、非淋菌性宫颈炎及生殖器疱疹等性病患者CMV感染发生率较高,其中又以梅毒并发CMV感染的发生率最高,可达46.6%。CMV具有与先天性梅毒相似的传播途径及致病方式^[31],二者均可通过宫内、分娩时及生后哺乳等垂直途径及水平途径传染给胎儿及婴儿,故梅毒及CMV同时感染的母亲易将这两种病毒传染给婴儿,导致婴儿先天性梅毒并发CMV感染的发生率升高。故临床中对先天性梅毒患儿常规筛查CMV有重要意义,可做到早期诊断,早期治疗,以减少患儿的不良预后。

参 考 文 献

- [1] 何青,张爱珍. 新生儿先天性梅毒78例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(17):1873-1875.
- [2] Mc Clean H, Carne CA, Sullivan AK, et al. Chlamydial partner notification in the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) 2011 UK national audit against the BASHH Medical Foundation for AIDS and Sexual Health Sexually Transmitted Infections Management Standards[J]. Int J STD AIDS,2012,23(10):748-752.
- [3] 王小永,魏艳. 新生儿先天性梅毒36例临床分析[J]. 四川医学,2013,34(1):137-139.
- [4] Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010[J]. MMWR Recomm Rep,2010,17,59(RR-12):1-110.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 梅毒诊断标准(WS268-2007)[S]. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [6] 方峰. 巨细胞病毒诊断方案[J]. 中华儿科杂志,1999,7(33):441.
- [7] 中华医学会外科学会. 门静脉高压症肝功能分级试行标准[J]. 中华外科杂志,1983,21:433.
- [8] 樊尚荣,梁丽芬. 2015年美国疾病预防控制中心性传播疾病诊断和治疗指南(续)--梅毒的诊断和治疗指南[J]. 中国全科医学,2015,18(27):3260-3264.
- [9] 庞琳,曾慧慧,何明. 妊娠合并梅毒孕期规范治疗后新生儿梅毒血清学的变化特点及转归[J]. 中国围产医学杂志,2010,13(4):282-285.
- [10] 张学军主编. 皮肤性病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:221-223.
- [11] Zhang X, Zhang T, Pei J, et al. Time series modelling of syphilis incidence in China from 2005 to 2012[J]. PLoS One,2016,11(2):e0149401.
- [12] 吴小明,张美珍,姜新华,等. 不同检测方法对新生儿期先天性梅毒的诊断价值比较研究[J]. 中国性科学,2013,22(10):65-68.
- [13] 樊尚荣. 妊娠合并梅毒的诊断和处理专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2012(47):158-160.
- [14] 崔静. 183例先天性梅毒临床资料分析[D]. 吉林:吉林大学,2012:11,22.
- [15] 胡旭红,杜逸婷,罗晓红. 72例新生儿早期先天性梅毒临床分析[J].

- 传染病信息,2014,27(3):173-175.
- [16] Kang SH, Lee JH, Choi SH, et al. Recent change in congenital syphilis in Korea: retrospective 10 year study[J]. *Pediatr Int*,2015,57(6):1112-1115.
- [17] Sanchez-Gomez A, Cevallos W, Grijalva MJ, et al. Social factors associated with use of prenatal care in Ecuador[J]. *Rev Panam Salud Publica*,2016,40(5):341-346.
- [18] Pinninti SG, Rodgers MD, Novak Z, et al. Clinical predictors of sensorineural hearing loss and cognitive outcome in infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2016,35(8):924-926.
- [19] Brecht KF, Goelz R, Bevo A, et al. Postnatal human cytomegalovirus infection in preterm infants has long-term neuropsychological sequelae[J]. *J Pediatr*,2015,166(4):834-839.
- [20] De Lonlay-Debeney P, von Kleist-Retzow JC, Hertz-Pannier L, et al. Cerebral white matter disease in children may be caused by mitochondrial respiratory chain deficiency[J]. *J Pediatr*,2000,136(2):209-214.
- [21] 覃小梅, 曾显媛, 秦丽容. 小儿巨细胞病毒感染59例临床分析[J]. *实用医技杂志*,2011,18(3):287-288.
- [22] 徐玉敏, 朱雪萍, 肖志辉, 等. 婴幼儿巨细胞病毒感染138例临床及治疗观察[J]. *东南大学学报(医学版)*,2013,32(5):587-590.
- [23] 袁慧, 高源. 婴幼儿1 200例巨细胞病毒感染临床分析[J]. *中国妇幼保健*,2016,31(5):981-982.
- [24] James SH, Hartline C, Kimberlin DW, et al. Genotypic resistance testing in infants with congenital cytomegalovirus disease receiving long-term oral valganciclovir therapy[C]. *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press,2015,2(Suppl 1):476.
- [25] 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.
- [26] 万方锐, 张江华, 吴凡, 等. 56例婴儿巨细胞病毒感染临床分析[J]. *当代医学*,2014,20(19):100-101.
- [27] 蒋卡丽, 曹清勇, 温勇晖, 等. 新生儿巨细胞病毒感染的临床特点分析[J]. *现代诊断与治疗*,2016,27(18):3491-3493.
- [28] Goedhals D, Kriel J, Hertzog ML, et al. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice[J]. *J Clin Virol*,2008,43(2):216-218.
- [29] Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection[J]. *Obstet Gynecol*,2001,97(3):443-448.
- [30] 陈斌, 何国产. 常见性病患者巨细胞病毒感染461例分析[J]. *浙江实用医学*,2002,7(4):239-240.
- [31] Chen ZQ, Zhang GC, Gong XD, et al. Syphilis in china: results of a nation surveillance programme[J]. *Lancet*,2007,369(9556):132-138.

(收稿日期: 2018-01-08)

(本文编辑: 孙荣华)

何树新, 张慧敏, 王彩英, 等. 先天性梅毒并发巨细胞病毒感染患儿的临床特征[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(4):381-385.