

# 婴儿肝炎综合征、胆道闭锁、胆总管囊肿与巨细胞病毒感染的关系

王宝香, 朱润庆

王宝香, 朱润庆, 武汉大学医学院, 武汉市儿童医院消化内科 湖北省武汉市 430015

通讯作者: 王宝香, 430015, 湖北省武汉市, 武汉市儿童医院消化内科. deying-lu@163.com

电话: 027-62775984

收稿日期: 2006-03-30 接受日期: 2006-04-22

## Relationship between human cytomegalovirus infection and three diseases including infantile hepatitis syndrome, biliary atresia, and choledochal cyst

Bao-Xiang Wang, Ren-Qing Zhu

Bao-Xiang Wang, Ren-Qing Zhu, Medical College of Wuhan University; Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430015, Hubei Province, China

Correspondence to: Bao-Xiang Wang, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430015, Hubei Province, China. deying-lu@163.com

Received: 2006-03-30 Accepted: 2006-04-22

### Abstract

**Aim:** To explore the relationship between human cytomegalovirus (HCMV) infection and infantile hepatitis syndrome (IHS), biliary atresia, and choledochal cyst.

**METHODS:** The blood and urine samples from children with IHS ( $n = 98$ ), biliary atresia ( $n = 50$ ) and choledochal cyst ( $n = 50$ ), and the blood and breast milk from their mothers were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Sixty-two subjects without hepatobiliary diseases and their mothers served as controls.

**RESULTS:** The positive rates of blood CMV-IgM were 61.2% and 33.7% in IHS children and their mothers, 56.0% and 36.0% in biliary atresia children and their mothers, 22.0% and 6.0% in choledochal cyst children and their mothers, and 22.6% and 8.1% in the controls and their mothers, respectively. The positive rates of urine HCMV antigen were 71.4%, 62.0%, 20.0% and

24.2% in IHS, biliary atresia, and choledochal cyst, and control children, while the rates were 91.8%, 82.0%, 54.0% and 56.5%, respectively. The positive rates of CMV-IgM and HCMV antigen in IHS and biliary atresia group were higher than those in the controls ( $P < 0.01$ ), while the rates in choledochal cyst group had no significant differences with the controls ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** HCMV infection is associated with IHS and biliary atresia, but not with choledochal cyst.

**Key Words:** Human cytomegalovirus; Infantile hepatitis syndrome; Biliary atresia; Choledochal cyst

Wang BX, Zhu RQ. Relationship between human cytomegalovirus infection and three diseases including infantile hepatitis syndrome, biliary atresia, and choledochal cyst. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(17):1745-1747

### 摘要

**目的:** 探讨人巨细胞病毒(HCMV)感染与婴儿肝炎综合征(IHS)、胆道闭锁、胆总管囊肿的关系。

**方法:** 采用ELISA法和免疫组化法对IHS患儿98例、胆道闭锁患儿50例、胆总管囊肿患儿50例血尿及其母亲血和乳汁进行检测, 同时检测62例非肝胆疾病患儿及其母亲。

**结果:** 血CMV-IgM阳性率IHS组61.2%, 其母亲33.7%; 胆道闭锁组56.0%, 其母亲36.0%; 胆总管囊肿组22.0%, 其母亲6.0%。对照组阳性率22.6%, 其母亲8.1%。患儿尿HCMV抗原阳性率IHS组71.4%, 其母亲乳汁HCMV抗原91.8%; 胆道闭锁组62.0%, 其母亲82.0%; 胆总管囊肿组20.0%, 其母亲54.0%。对照组阳性率24.2%, 其母亲乳汁56.5%。IHS组及胆道闭锁组患儿及其母亲阳性率分别高于对照组患儿及其母亲( $P < 0.01$ ), 胆总管囊肿组患儿及其母亲阳性率均不高于对照组患儿及其母亲( $P > 0.05$ )。

### ■背景资料

巨细胞病毒严重危害胎儿、新生儿、婴幼儿的健康, 可导致多器官多系统的损害。目前巨细胞病毒感染与肝胆疾病之间的关系虽有报道, 但尚未明确。

### ■应用要点

本研究旨在揭示HCMV与IHS、胆道闭锁、胆总管囊肿的关系,为临床在治疗上述三种肝胆疾病时选用抗病毒药物阐明其理论依据,及早研制减毒活疫苗、必要时终止妊娠或停止母乳喂养对降低IHS及胆道闭锁的发病率具有重要意义。

**结论:** IHS及胆道闭锁的发病与HCMV感染有关,胆总管囊肿的发病与HCMV感染无明显相关性。

**关键词:** 巨细胞病毒感染; 婴儿肝炎综合征; 胆道闭锁; 胆总管囊肿

王宝香, 朱润庆. 婴儿肝炎综合征、胆道闭锁、胆总管囊肿与巨细胞病毒感染的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(17):1745-1747

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1745.asp>

## 0 引言

人巨细胞病毒(HCMV)是人类先天性感染的主要病原,其传递方式多为母婴垂直传播,孕妇发生原发性或复发性HCMV感染时,病毒可通过胎盘侵袭胎儿引起宫内感染,可导致流产、胎儿宫内生长迟缓、死胎、生后夭折等,肝胆、血液系统疾病及不同程度的神经系统损害,甚至造成婴幼儿智力低下、精神运动发育迟缓等严重后果<sup>[1]</sup>。在此,我们采用ELISA法检测血CMV-IgM和免疫组化法检测抗CMV<sup>SP</sup>阳性细胞,探讨HCMV与婴儿肝炎综合征、胆道闭锁、胆总管囊肿的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2004-01/2006-01住院IHS患儿98例(男65例,女33例),年龄30-78 d,临床表现为黄疸、肝脏质地变硬(右锁骨中线肋下 $\geq 2.5$  cm)、肝脏总胆红素及直接胆红素均增高(直接胆红素/总胆红素 $\geq 50\%$ -60%)、血清丙氨酸转氨酶(ALT)值增高<sup>[2]</sup>。2001-01/2006-01住院胆道闭锁患儿50例(男22例,女28例),年龄1-3 mo,临床表现为生后1-2 wk黄疸进行性加重,伴陶土色大便、肝脾肿大,肝脏质地变硬(右锁骨中线肋下 $\geq 2.5$  cm)、肝脏总胆红素及直接胆红素均增高(直接胆红素/总胆红素 $\geq 60\%$ )、血清ALT值增高,B超示胆囊不显像或缩小,放射性核素显像示排泄受阻,其中12例接受手术治疗,3例术后病理检查毛细胆管中见巨细胞病毒包涵体;胆总管囊肿患儿50例(男18例,女32例),年龄0.25-7岁,临床表现为黄疸、腹痛、右上腹肿块,B超及CT、磁共振检查确诊,且手术进一步确诊,术后病理检查均未发现巨细胞病毒包涵体。清晨07:00抽取母子不抗凝的新鲜静脉血1 mL立即送检;患儿12 h新鲜尿液及母亲新鲜乳汁( $\geq 100$  mL)留于清洁容器中,立即送检。

表 1 IHS、胆道闭锁、胆总管囊肿与HCMV感染的关系

分组	n	阳性率 n (%)			
		血CMV-IgM		CMV-SP <sup>TM</sup>	
		患儿	患儿母血	患儿尿	患儿母乳汁
IHS组	98	60(61.2)	33(33.7)	70(71.4)	90(91.8)
胆道闭锁组	50	28(56.0)	18(36.0)	31(62.0)	41(82.0)
胆总管囊肿组	50	11(22.0)	3(6.0)	10(20.0)	27(54.0)
对照组	62	14(22.6)	5(8.1)	15(24.2)	35(56.5)

**1.2 方法** CMV-IgM检测试剂盒(Zeus公司生产);鼠抗CMV(1:50 PBS稀释,北京中山有限公司生产);过氧化物酶标记的链霉卵白素染色试剂盒(简称SP<sup>TM</sup>,美国ZYMED公司生产)。操作方法:见试剂盒说明书。

**统计学处理** 采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

巨细胞病毒与婴儿肝炎综合征及胆道闭锁的关系密切,分别与对照组相比,经 $\chi^2$ 检验,前二者与对照组的差异有非常显著意义( $P < 0.01$ ,表1),胆总管囊肿组与对照组的差异无显著意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

CMV是一种DNA病毒,HCMV是人体最常见的机会性感染病毒之一,用检测抗体方法调查HCMV感染率,发达国家人群感染率40%-60%,发展中国家为95%-100%。HCMV可在人体内许多细胞尤其是血液中的单核细胞中长期潜伏,抑制机体的免疫系统。当人体免疫功能低下时导致多种疾患。其中危害最大的人群是婴儿和免疫缺陷者。人们发现HCMV感染是常见的母婴传播性疾病<sup>[3-4]</sup>。孕妇HCMV感染可在宫内经胎盘传给胎儿,分娩过程中婴儿吸入母血或生后吮入奶汁而得病。许多文献报道HCMV感染是引起小儿先天性畸形的主要原因之一<sup>[5-6]</sup>。随着人们对HCMV的逐渐认识,HCMV感染引起肝胆疾病的报道也日益增多<sup>[7-8]</sup>,其中关于HCMV感染引起胆道闭锁的报道也日益增多<sup>[9-10]</sup>。

近年,通过对流行病学调查及病理学观察,多数学者认为,IHS与胆道闭锁组织学检查极为相似,应归属于同一病理过程。只是一种炎症病变的不同阶段的表现,且可同时存在。IHS是炎症过程的早期阶段,胆道闭锁炎症过程的终末阶段,是炎症性破坏的结局,致使胆管纤维疤痕化闭塞,肝脏发生巨细胞变性,胆管上皮细胞损

坏致胆腔闭塞, 最终至胆汁排泄通路梗阻, 出现梗阻性黄疸. 而胆总管囊肿是先天性胆道囊性扩张症, 主要由胚胎期胆道或胰胆管发育异常引起, 也有报道与病毒感染有关<sup>[11-12]</sup>. 我们采用ELISA法检测母子血CMV-IgM及免疫组化试管法检测抗CMVSP<sup>TM</sup>阳性细胞. 结果表明IHS及胆道闭锁组HCMV感染率高于对照组, 胆总管囊肿与对照组无明显差别, 说明IHS、胆道闭锁的发病与HCMV感染有关. 目前, 国外也有报道肝脏CMV感染破坏肝脏胆管系统可导致严重的胆汁淤积及完全缺乏毛细胆管系统<sup>[13]</sup>. 其机制尚须进一步探讨. IHS及胆道闭锁组患儿母亲HCMV感染率也高于对照组母亲, 表明HCMV引起IHS及胆道闭锁可能与母孕期HCMV活动性感染垂直传播给胎儿或围产期分娩过程中婴儿吸入母血感染或婴儿生后吸吮奶汁的接触传染有关. 通过上述检测, 我们发现HCMV感染是IHS及胆道闭锁发病的一个重要的原因. HCMV感染破坏肝脏胆管系统, 肝脏是炎症性变化, 如门脉区炎性细胞浸润、肝小叶发生微小脓肿或局限性坏死, 闭塞胆管引起胆管炎, 致胆汁淤积引起婴儿肝炎综合征; HCMV感染进一步发展, 产生胆管周围纤维变性, 使胆管逐渐闭塞, 导致胆管闭锁<sup>[14]</sup>. 董兆文 *et al*<sup>[15]</sup>曾对孕妇血清中HCMV抗体(IgM)与其流产的绒毛中HCMV抗原检测进行了对照, 其结果显示二者之间有高度的一致性, 说明母婴之间存在垂直传播. 国内报道HCMV孕期活动性感染给予代的危险性为22.4%, 国外报道孕早期宫内HCMV感染率为20%<sup>[16]</sup>, 两数值相近. 由此可见, 一旦发生孕期HCMV感染很容易引起胎儿损害. 孕妇较普通妇女的HCMV活动性感染的机会更多一些, 可能由于孕期内分泌的机能和代谢的改变, 以及孕期母体为保护胎儿而呈暂时性的免疫低下状态, 可以激活潜伏在孕妇体内的HCMV, 从而成为活动性感染. 因此, 在妇幼卫生保健工作中, 必须加强防治HCMV感染的各种措施, 开展孕期及哺乳期血清流行病学监测, 尽快研制HCMV减毒活疫苗, 必要时终止妊娠或停止母乳喂养, 对降低IHS及

胆道闭锁的发病率具有重要意义. 此外, 及早治疗IHS的HCMV感染, 尽可能减少胆道闭锁的发病率.

#### 4 参考文献

- 1 Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 Suppl 7: S745-753
- 2 董永绥. 婴儿肝胆疾病的现状和进展. *中华临床医生* 1999; 27: 7-9
- 3 方峰, 董永绥, 魏晴, 刘双又. 巨细胞病毒感染的母婴传播研究. *同济医科大学学报* 1995; 24: 474
- 4 杨学磊, 杜文慧, 刘晓红, 加娜尔, 孙荷. 母婴配对巨细胞病毒感染的研究. *中国实用儿科杂志* 2000; 15: 355-356
- 5 Wu TC, Hruban RH, Ambinder RF, Pizzorno M, Cameron DE, Baumgartner WA, Reitz BA, Hayward GS, Hutchins GM. Demonstration of cytomegalovirus nucleic acids in the coronary arteries of transplanted hearts. *Am J Pathol* 1992; 140: 739-747
- 6 Nuovo GJ, Gallery F, MacConnell P, Becker J, Bloch W. An improved technique for the in situ detection of DNA after polymerase chain reaction amplification. *Am J Pathol* 1991; 139: 1239-1244
- 7 王晓红, 郭红梅, 朱启镨, 王岱明. 婴儿巨细胞病毒感染与胆道闭锁的关系. *实用儿科临床杂志* 2005; 20: 274-275
- 8 黄志华, 龚四堂, 董永绥. 肝外胆道闭锁与巨细胞病毒感染相关性研究. *同济医科大学学报* 1998; 27: 306-308
- 9 Oliveira NL, Kanawaty FR, Costa SC, Hessel G. Infection by cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterol* 2002; 39: 132-136
- 10 Tarr PI, Haas JE, Christie DL. Biliary atresia, cytomegalovirus, and age at referral. *PEDIATRICS* 1996; 97: 828-831
- 11 王燕霞. 先天性胆总管囊肿的病因、病理及诊断研究现状. *中国实用儿科杂志* 1999; 14: 518-519
- 12 高世昌, 郭艳春. 先天性胆总管囊肿-附13例报告. *中国优生与遗传杂志* 2001; 9: 120-121
- 13 Kage M, Kosai K, Kojiro M, Nakamura Y, Fukuda S. Infantile cholestasis due to cytomegalovirus infection of the liver. A possible cause of paucity of interlobular bile ducts. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 942-944
- 14 Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatric Research* 2005; 57: 87R-94R
- 15 董兆文, 崔应琦, 王毅, 杨增全, 陈岩, 刘孙斌. 绒毛组织免疫组织化学技术检测早孕期人巨细胞病毒宫内感染的研究. *生殖医学杂志* 1994; 3: 118
- 16 Whitley RJ. Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology and treatment. *Adv Exp Med Biol* 2004; 549: 155-160

#### ■名词解释

巨细胞病毒: 是一种DNA病毒, 人巨细胞病毒(HCMV)是人体最常见的机会性感染病毒之一. 其特点是细胞肿胀、核变大, 形成巨大细胞, 核内有致密的嗜硷性包涵体, 其外有一晕轮围绕, 宛如“猫头鹰眼”.

#### ■同行评价

本文采用ELISA和免疫组化方法检测婴儿肝炎综合征、胆道闭锁、胆总管囊肿患儿及其母亲样品中的人巨细胞病毒抗原/抗体, 以此为依据探讨人巨细胞病毒感染与这些疾病的相关性, 其方法可靠, 分析讨论全面, 结论有说服力.

电编 张敏 编辑 潘伯荣