

· 临床研究 ·

小于胎龄儿临床分型及其与先天 HCMV 感染的相关性研究

肖作源¹, 唐新意¹, 陈裕明², 张雪华¹, 潘思年¹, 黄略峰¹

(中山大学 1. 附属第三医院儿科; 2. 公共卫生学院, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨先天人巨细胞病毒(HCMV)感染对胎儿宫内生长发育的影响。【方法】对 88 例小于胎龄儿(SGA)用酶联免疫吸附法和 PCR 法分别检测血 HCMV 特异性 IgM 抗体及尿 HCMV-DNA, 并对 SGA 及其不同临床分型与先天 HCMV 感染的相关性进行分析。【结果】① 88 例 SGA 中按体质量指数分匀称型占 89.77% (79/88), 按身长/头围比值分匀称型占 85.23% (75/88), 两种分型方法结果的符合率为 78.4%; 而按 SGA 定义分型, 其匀称型为 57.95% (51/88)。② SGA 的先天 HCMV 感染率与正常足月儿和早产适于胎龄儿相比, 差异有显著性统计学意义 ($P < 0.001$)。③ 按体质量指数和按身长/头围比值分型, 其匀称型与非匀称型 SGA 的先天 HCMV 感染率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。但按 SGA 定义分型, 其匀称型与非匀称型 SGA 的先天 HCMV 感染率差异有统计学意义 ($P = 0.022$)。【结论】本文结果提示: ① 该研究 SGA 的匀称型比率偏高; ② 先天性 HCMV 感染与 SGA 的发病密切相关。③ SGA 匀称型比率偏高的原因, 可能与我国孕妇孕早期感染发病率高有关。④ 与按 SGA 定义分型相比, 我国目前的体质量指数及身长/头围比值分型方法对匀称型诊断的正确率过低, 提示后者的分型标准值得进一步探讨。

关键词: 婴儿, 小于胎龄的; 巨细胞病毒属; 感染, 先天性

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

文章编号: 1000-257X(2003)02-0143-04

Association Between Classification of Small-for-Gestational Age Infants and Congenital Cytomegalovirus Infection

XIAO Zhuo-yuan¹, TANG Xin-yi¹, CHEN Yu-ming², ZHANG Xue-hua¹,
PAN Si-nian¹, HUANG Lue-feng¹(1. Department of Pediatrics, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510630 China;
2. College of Public Health, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】The study aims to examine the effects of congenital infection of human cytomegalovirus (HCMV) on the growth and development of fetus in uterus. 【Methods】The HCMV infection status of small for gestational age infants (SGA) with different gestational age was proved by testing urine HCMV-DNA and plasma HCMV-specific IgM using PCR and ELSIA respectively. The association of HCMV infection status with the gestational age and classification by different criteria was examined in 88 SGA. 【Results】① Of the 88 SGA, the percentage rate of symmetric SGA was 89.77% and 85.23% as classified by the ponderal index and crown-heel length-to-head circumference ratio (CHL/HC), respectively. The accordance rate of the two criteria was 78.4%. However, there was only 57.95% of SGA whose crown-heel length, birthweight and head circumference were less than 10 percentile. ② SGA had a significantly higher rate of HCMV infection than normal term infant and preterm infant AGA ($P < 0.001$). ③ There was no significant difference in HCMV infection rate between symmetric SGA and asymmetric SGA by the weight index and crown-heel length -to-head circumference ratio (CHL/HC) in SGA ($P < 0.05$). However, a higher infection rate was observed in SGA with crown-heel length, birthweight and head circumference below 10% percentile ($P = 0.022$).

收稿日期: 2002-09-03

基金项目: 广东省科委重点攻关基金资助项目 (B30502); 广州市科委重点攻关基金资助项目 (JB00000448149); 广东省卫生厅基金资助项目 (WST112000207)

作者简介: 肖作源, (1962-), 男, 广东河源人, 副主任医师.

【Conclusion】 Our findings suggest that ① the studied SGA children had a high symmetric rate; ② congenital infection of HCMV is closely correlated with the occurrence of SGA; ③ a higher rate of symmetric SGA may possibly be due to a higher HCMV infection rate among pregnant women at early pregnancy; ④ a low specificity in the diagnosis of symmetric children by body length-head circumference ratio and weight index currently used in China suggests these criteria might not be appropriate for such classifications.

Key words: infant, small for gestational age; cytomegalovirus; infection, congenital

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(2): 143-146]

小于胎龄儿 (small for gestational age infants, SGA) 是指出生体质量低于同胎龄正常平均体质量的第 10 百分位者, 根据体质量指数和(或)身长/头围比值分为匀称型和非匀称型^[1,2]。不同类型的 SGA 其病因、预后各不相同。匀称型和孕早期的宫内感染关系密切, 而人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 是母婴宫内感染最常见的病原^[3], 二者是否存在密切关系, 目前尚不清楚。为探讨先天 HCMV 感染与 SGA 及其临床分型的关系, 对 1999 年 11 月至 2002 年 4 月本院新生儿室收治的 88 例单胎活产 SGA 进行了血 HCMV-IgM 和尿 HCMV-PCR 的检测, 并对胎龄、出生体质量、身长及体质量指数与先天 HCMV 感染的关系进行分析。

1 对象和方法

1.1 观察对象

1999 年 11 月至 2002 年 4 月本院新生儿室收治的 88 例单胎活产 SGA 为观察对象, 其中足月 SGA(37~42 周) 64 例, 男 19 例, 女 45 例; 早产 SGA(32~36 周) 24 例, 男女各 12 例。同时按 SGA 患儿在各年中的比例抽取同期收治的正常足月儿和早产适于胎龄儿各 120 例为对照(在同年中按住院的顺序抽取), 所有观察对象均于出生 2 周内作 HCMV 感染标志物的检测。

1.2 观察方法

采用病例一对照研究方法, 统计、观察、分析患儿出生时胎龄、体质量、身长、头围及体质量指数, 身长/头围比值, HCMV 感染标志物。

1.3 检测方法

1.3.1 HCMV 感染标志物 抗 HCMV-IgG, IgM; 采用固相酶联免疫吸附分析 (ELISA) 技术检测, 试剂盒采用深圳科润达生物工程有限公司产品, 芬兰 Dragon 的 Wellscan MK3 酶标仪, 严格按药盒说明书操作和质控。

HCMV-DNA 检测: 采用中山大学达安基因诊

断中心的巨细胞病毒 PCR 检测试剂盒。扩增仪采用美国 PE 公司的 9600 型 DNA 扩增仪, 严格按药盒说明书进行操作。

1.3.2 新生儿测量 新生儿出生体质量在生后 30 min 内在产房内完成, 头围及身长在生后 24 h 内完成。体质量测量采用上海医用激光仪器厂生产的电子婴儿秤, 精确度为 g。身长测量采用商丘市卷尺厂改装的婴儿专用量尺, 精确度为 0.1 cm。头围测量从额部眉间, 沿眉上缘绕过枕骨隆凸测量。

1.4 诊断标准

先天 HCMV 感染诊断依据中华医学会儿科学分会感染消化组修订的巨细胞病毒感染诊断方案^[4], 出生 2 周内血 HCMV-IgM 和(或)尿 HCMV-PCR 阳性均诊断为先天 HCMV 感染。

SGA 诊断标准按照 1988 年我国 15 个城市不同胎龄新生儿的正常体质量标准^[5], 低于同胎龄正常平均体质量的第 10 百分位者为 SGA。SGA 的分型依据中华儿科杂志 1988 年制定的 SGA 诊疗常规中的临床分型方法^[1]: ①体质量指数分型法: 出生体质量(g) × 100 / 身高(cm)³ > 2.00 (胎龄 ≤ 37 周) 或 > 2.20 (胎龄 > 37 周) 为均称型 SGA, 反之则为非均称型 SGA; ②身长/头围比值分型法: 按身长/头围 > 1.36 为匀称型 SGA, 身长/头围 < 1.36 为非匀称型 SGA; ③按 SGA 定义分型: 头围、身高及体质量均在该胎龄值的第 10 百分位以下。

1.5 统计方法

用 SPSS for Windows (10.1) 进行资料统计。采用 Pearson χ^2 检验方法比较各发生率之间的差异。采用 Logistic 回归分析方法计算比例比 (Odds ratio) (95% CI) 并进行统计显著性检验。

2 结果

2.1 SGA 临床分型结果

88 例 SGA 儿中男 31 例 (35%), 女 57 例 (65%)。按体质量指数分匀称型 79 例 (90%), 非匀称型 9 例 (10%), 按身长/头围比值分匀称型 75 例

(85%), 非匀称型 13 例(15%), 按体质量指数及身长/头围比值两种分型方法的要求计算, 均符合 SGA 的 69 例, 不符合的 19 例, 两种分型方法结果的符合率为 78.4%。但本组匀称型中(按体质量指数分) 头围和身长在该胎龄值的第 10 百分位以上者分别为 22 例(25%)和 23 例(26.1%), 按 SGA 定义分型, 其匀称型为 51 例(58%)。

2.2 足月 SGA 和早产 SGA 匀称型发生率对比

按体质量指数进行匀称型与非匀称型分类后, 足月 SGA 与早产 SGA 的匀称型发生率分别为 92.8% (59/64)及 83.3% (20/24)。两者差异无统计学意义($P > 0.05$)。对 SGA 按身长/头围比值进

行匀称型与非匀称型分类, 足月与早产 SGA 者的匀称型发生率分别为 84% (54/64)和 88% (21/24), 两者差异无统计学意义。

2.3 不同类型新生儿的先天 HCMV 感染率

如表 1 所示, SGA、正常足月儿及早产适于胎龄儿的 HCMV 先天感染率分别为: 26.1% (23/88)、2.5% (3/120)及 5.8% (7/120)。其中 SGA 的先天 HCMV 感染率与正常足月儿和早产适于胎龄儿比差异有显著性统计学意义($P < 0.001$)。正常足月儿与早产适于胎龄儿 HCMV 感染率差异无统计学意义($P = 0.209$)。

表 1 SGA 和正常足月儿、早产适于胎龄儿 HCMV 先天感染率的比较

Table 1 Incidence rate of congenital cytomegalovirus infection in SGA, normal term infant and premature infants n(%)

Classifications	HCMV +	HCMV -	Total	(HCMV +)	P ¹⁾
				Odds ratio(95 CI)	
SGA	23(26.1)	65(73.9)	88	1(reference group)	
Normal term infant	3(2.5)	117(97.5)	120	0.07(0.02 ~ 0.25)	< 0.001
Preterm infant AGA	7(5.8)	113(94.2)	120	0.17(0.07 ~ 0.43)	< 0.001

1): Logistic regression (LR)

2.4 不同分型标准匀称型与非匀称型 SGA 先天 HCMV 感染率比较

按 SGA 不同分型标准的匀称型与非匀称型 SGA 的先天 HCMV 感染率见表 2, 按体质量指数和按身长/头围比值分型, 匀称型与非匀称型比较, 先天 HCMV 感染率较高, 但差异无显著性统计学意义($P > 0.05$)。而按 SGA 定义分型, 其匀称型与非匀称型 SGA 的先天 HCMV 感染率差异有统计学意义($P = 0.022$)。

表 2 不同分型标准匀称型与非匀称型 SGA 的先天性 HCMV 感染率的比较

Table 2 Comparison of the ratio of congenital cytomegalovirus infection rate between the symmetric SGA and asymmetric SGA classified by difference criteria n(%)

	Positive	Negative	Total	P ¹⁾
Criteria I:				
symmetric SGA	22(27.8)	57(72.2)	79(100)	0.279
asymmetric SGA	1(11.1)	8(88.9)	9(100)	
Criteria II:				
symmetric SGA	21(28.0)	54(72.0)	75(100)	0.339
asymmetric SGA	2(15.4)	11(84.6)	13(100)	
Criteria III:				
symmetric SGA	18(35.3)	33(64.7)	51(100)	0.022
asymmetric SGA	5(13.5)	32(86.5)	37(100)	

1): χ^2 -test; Criteria I: classified by the ponderal index (PI); Criteria II: classified by the ratio of crown - heel length/head circumference(CHL/HC); Criteria III: SGA with crown - heel length(CHL), birthweight(BW) and head circumference(HC) all below 10% percentile

3 讨 论

3.1 小于胎龄儿的临床分型

临床常根据体质量指数 (PI) 和身长与头围比值而将 SGA 分为匀称型和非匀称型^[1, 2], 不同类型的 SGA 其病因、预后各不相同。目前认为匀称型 SGA 发生在妊娠早期, 约占 SGA 总数的 20% ~ 30%, 胎儿在妊娠早期即发育受损, 和宫内早期感

染关系密切,出生时其头围、身长和体质量成比例减少,均小于同胎龄儿的第10百分位,全身各重要器官细胞数目减少,体积变小,预后较差。非匀称型SGA一般发生在妊娠后期,约占SGA总数的70%~80%,其头围、身高与胎龄相符,体质量明显不足,低于该胎龄儿的第10百分位,全身各器官细胞数基本正常,但体积小,预后较好。依据1987年制定的SGA诊疗常规中的临床分型方案^[1],本文88例SGA中按体质量指数分匀称型79例(90%),非匀称型9例(10%),按身长/头围比值分匀称型75例(85%),非匀称型13例(15%),按体质量指数及身长/头围比值两种分型方法的要求计算,均符合匀称型SGA的69例,不符合匀称型的19例,两种分型方法结果的符合率为78.4%。而按SGA定义分型,其匀称型为51例(58%),与国内学者所观察资料相近^[6-8],均提示我国的SGA匀称型比例高。但与国外Brar报道不同^[2]。

上海新华医院有学者认为目前采用的SGA分型方法欠合理,有进一步评价的必要^[6]。因为在他们研究的匀称型SGA中,头围和身高在该胎龄值的第10百分位以上者分别占53.48%和39.53%,与匀称型SGA的定义不符。且匀称型的精神发育指数(MDI)和心理运动发育指数(PDI)均高于非匀称型。本组匀称型中(按体质量指数分)头围和身长在该胎龄值的第10百分位以上者分别为22例(25%)和23例(26.1%),头围、身高及体质量均在该胎龄值的第10百分位以下者51例,其发生率为57.9%,与新华医院的研究有相近之处。说明目前我国SGA的体质量指数及身长/头围分型方法与按SGA定义分型相比,对匀称型诊断的正确率过低,有进一步探讨的必要。

3.2 SGA的临床分型与先天HCMV感染的相关性

先天HCMV是人类中最常见的先天性病毒感染,国内有关文献报告提示先天HCMV感染与SGA存在高度相关性^[9,10]。本文中SGA、正常足月儿及早产适于胎龄儿的HCMV先天感染率分别为:26.1%(23/88)、2.5%(3/120)及5.8%(7/120)。其中SGA的先天HCMV感染率与正常足月儿和早产适于胎龄儿比差异有显著性统计学意义($P < 0.001$)。说明先天HCMV感染与SGA的发生密切相关。

检索国内有关文献,我国SGA的临床分型以匀称型为主^[6-8]。本文SGA中按体质量指数分匀称型占79例(90%),先天HCMV感染率达26.1%

(23/88),按体质量指数和按身长/头围比值分型,匀称型与非匀称型比较,其先天HCMV感染率较高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。但按SGA定义分型,其匀称型先天性HCMV感染率明显高于非匀称型,差异有统计学意义($P = 0.022$)。因为我国育龄妇女的HCMV感染率高达96%^[11]。本文按体质量指数和按身长/头围比值分型,其匀称型与非匀称型SGA的先天HCMV感染率差异均无统计学意义($P > 0.05$),是否与目前我国采用的SGA分型方法欠合理有关,有进一步探讨的必要。但按SGA定义分型,其匀称型与非匀称型SGA的先天HCMV感染率差异有统计学意义($P = 0.022$),并且按SGA定义分型,其匀称型发生率亦占SGA总数的57.9%,比外国报道的20%~30%高^[2]。提示我国SGA匀称型多见的的原因,与目前我国采用的SGA分型方法欠合理有关外,亦与我国妊娠妇女孕早期感染率高密切相关。

参考文献:

- [1] 邵宵梅. 小于胎龄儿诊疗常规试行草案[J]. 中华儿科杂志, 1988, 26(3):164.
- [2] Brar H S, Rutherford S E. Classification of intrauterine growth retardation[J]. Semin Perinatal, 1988, 12(1):2.
- [3] Demmler G J. Viral disease during pregnancy[M]. New York: Springer Verlag, 1994. 69~91.
- [4] 方峰,董永绥. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(7):441.
- [5] 张宝林,冯泽康,张丽辉,等. 中国15城市不同胎龄新生儿体格发育调查研究[J]. 中华儿科杂志, 1988, 26(4):206.
- [6] 张卫利,翁梅倩,吴圣楣,等. 匀称型和非匀称型婴儿智能发育观察[J]. 实用儿科临床杂志, 2000, 15(1):46.
- [7] 高平明,林卫江. 小于胎龄儿1987例病例分析[J]. 广东医学, 1999, 20(7):556.
- [8] 屠文娟,刘素云,沈书韵. 小于胎龄儿发生因素分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 1996, (4):2:49.
- [9] 陈玮琪,沈振宇,李易娟,等. 巨细胞病毒先天性感染与低出生体重儿关系的研究[J]. 新医学, 2001, 31(1):25.
- [10] 赵敏利,王妮,赵孟陶,等. 妊娠晚期三种病毒活性感染与低出生体重儿先天性感染率调查研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1999, 15(7):430.
- [11] 闻良珍,吴圣楣,吕绳敏,等. 三城市孕妇产巨细胞病毒感染及母婴传播的流行病学调查[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(16):714.

(编辑 张恩健)