

人微小病毒 B19 感染与自然流产的关系

刘元元, 简子娟, 高 骞, 彭婉婵, 谷秀梅, 刘文恩

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 通过分析自然流产与正常妊娠晚期待产孕妇人微小病毒 B19(HPV B19) DNA 及 IgM 抗体检测情况, 探讨 HPV B19 与自然流产的关系。**方法** 采集自然流产孕妇(观察组, 28 例)与正常待产孕妇(对照组, 33 例)的静脉血, 以聚合酶链反应(PCR)法检测 HPV B19 DNA, 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 HPV B19 IgM 抗体。**结果** 观察组 HPV B19 DNA 阳性率为 28.57%(8/28), 对照组为 9.09%(3/33), 两组 HPV B19 DNA 阳性率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 3.98, P < 0.05$)。观察组检测出 1 例(3.57%, 1/28) HPV B19 IgM 抗体阳性, 对照组未检测到阳性者(0.00%)。**结论** 自然流产孕妇 HPV B19 感染率高于妊娠晚期待产孕妇, 推测 HPV B19 感染可能是导致自然流产的原因之一。

[关键词] 人微小病毒 B19; 妊娠; 流产; 自然

[中图分类号] R714.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)03-0198-04

Relationship between human parvovirus B19 and spontaneous abortion

LIU Yuan-yuan, JIAN Zi-juan, GAO Qian, PENG Wan-chan, GU Xiu-mei, LIU Wen-en
(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between human parvovirus B19 and spontaneous abortion by detecting human parvovirus B19 DNA and IgM of women in normal pregnancy and spontaneous abortion. **Methods** The blood of women in abortion (observation group, 28 cases) and normal pregnancy (control group, 33 cases) were collected, human parvovirus B19 DNA and IgM were detected with PCR and ELISA. **Results** The positive rate of human parvovirus B19 DNA was 28.57% (8/28) in observation group and 9.09% (3/33) in control group, there was significant difference between two groups ($\chi^2 = 3.98, P < 0.05$); human parvovirus B19 IgM was detected in one sample of observation group (3.57%, 1/28), positive samples were not detected in the control group (0.00%). **Conclusion** Human parvovirus B19 infection rate is higher in women of spontaneous abortion than in normal pregnant women, suggesting that human parvovirus B19 infection may be one of the causes leading to abortion.

[Key words] human parvovirus B19; pregnancy; spontaneous abortion

[Chin Infect Control, 2011, 10(3): 198-201]

人微小病毒 B19(human parvovirus B19, HPV B19)是 Cossart 等于 1975 年首次在献血者血液中发现并命名的一类 DNA 病毒, 是微小病毒属中唯一导致人类疾病的病毒。其感染好发于冬末和春初^[1], 以呼吸道传播为主, 也可以通过血制品传播, 母婴垂直传播发生率高低各报道不一^[2-4]。已证实该病毒感染与人类多种疾病发生有关, 如传染性红斑、关节炎、血小板减少性紫癜、心肌炎、流产、胎儿水肿、死亡等^[5-6]。近年来, 国内外研究多集中在探

讨 HPV B19 与孕妇不良妊娠结局^[7-9]、小儿血液系统疾病、骨关节病等的关系以及致病机制、实验诊断方法^[10]等方面。但人们对此病毒认识仍不充分, 尤其是国内, 对 HPV B19 的流行病学调查仅在郑州、武汉、广州、山东^[11]等部分地区有所开展, 湖南地区尚未见 HPV B19 的研究报道, 且人们通常仅从 HPV B19 DNA 或抗体单方面对病毒进行检测。为了解本院就诊患者 HPV B19 感染情况, 我们收集了流产孕妇及正常孕妇的血清标本, 同时应用 2 种

[收稿日期] 2011-01-06

[作者简介] 刘元元(1987-), 女(汉族), 山东省泰安市人, 检验师, 主要从事微生物检验及细菌耐药研究。

[通讯作者] 刘文恩 E-mail: liuwenen@gmail.com

方法进行 HPV B19 检测,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2010 年 7—9 月,于中南大学湘雅医院妇产科门诊选择 28 例自然流产孕妇作为观察组, TORCH(弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 I/II 型)检测均为阴性;同期随机选择 33 例正常妊娠晚期待产孕妇作对照组。

1.2 实验方法

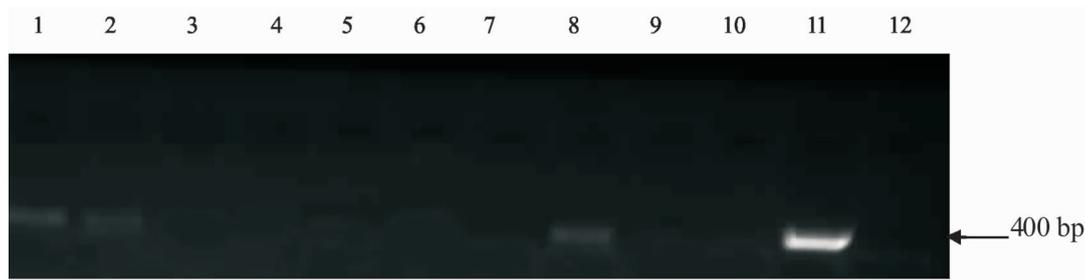
1.2.1 HPV B19 DNA 检测 采用 HPV B19-PCR 检测试剂盒(华美生物工程有限公司),标本经处理后,取上清为反应模板,经聚合酶链反应(PCR)体系制作(30 μ L)、PCR 扩增(预变性 95 $^{\circ}$ C 300 s; PCR 反应条件 94 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 共 35 个循环;终延伸 72 $^{\circ}$ C 300 s)、扩增产物琼脂糖凝胶电泳以及溴化乙锭染色、紫外检测等步骤,样品出现和阳性对照在同一水平位置上的电泳条带即为阳性,否则为阴性。

1.2.2 HPV B19 IgM 抗体检测 静脉采血 2 mL, 无菌条件下分离血清, -20 $^{\circ}$ C 保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(ADL 公司)检测血清标本中 HPV B19 IgM。操作按说明书进行;结果判定,采用酶标仪在 450 nm 处测吸光度,阴(阳)性依据说明书判断。

1.3 统计方法 应用 SPSS 13.0 软件对数据进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 HPV B19 DNA 检测 HPV B19 PCR 电泳结果显示,阳性标本产物大小与阳性对照相符,见图 1。观察组 28 例中有 8 例检出 HPV B19 DNA,阳性率 28.57%;对照组 33 例中有 3 例检出 HPV B19 DNA,阳性率 9.09%;两组 HPV B19 DNA 检测阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.98, P < 0.05$)。观察组 HPV B19 DNA 检测结果详见表 1。



1-2,8: HPV B19 扩增阳性标本(positive serum of HPV B19);3-7,9-10: HPV B19 扩增阴性标本(negative serum of HPV B19);11:阳性对照(positive control);12:阴性对照(negative control)

图 1 HPV B19 PCR 扩增产物电泳图

Figure 1 HPV B19 PCR product

2.2 HPV B19 IgM 抗体检测 观察组 28 例中有 1 例检测到 HPV B19 IgM 抗体,检出率 3.57%;对照组 33 例中均未检测到 HPV B19 IgM 抗体,检出率 0.00%;两组 HPV B19 IgM 抗体检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.46, P > 0.05$)。观察组 HPV B19 IgM 抗体检测结果详见表 1。

3 讨论

HPV B19 感染在全球范围普遍存在,且随年龄的增长,血清抗体 IgM 阳性率渐增^[12]。孕妇和儿童易感,一般表现为自限性。孕妇由于免疫力下降,

感染 HPV B19 的概率比同龄未孕组高^[13],且易引起不良妊娠结局,尤其是妊娠早期感染常引起自然流产^[14]。国内外已有此方面的报道。广西袁梦岚^[15]报道,自然流产孕妇 HPV B19 DNA 阳性率为 21.43%,明显高于正常妊娠者(2%);蔡文勤等^[16]报道,早期流产者 HPV B19 DNA 阳性率为 12.50%。对于抗体检测,国外近年研究^[2,17]显示,育龄期妇女 HPV B19 IgG 阳性率为 29%~84%,IgM 阳性率为 2%~5%;在 HPV B19 感染流行期,3%~20%的孕妇可出现急性感染。国内报道^[18-19]正常育龄妇女 HPV B19 IgG 阳性率约为 30%,与国外情况基本一致。

表 1 自然流产孕妇资料及 HPV B19 DNA 和 HPV B19 IgM 抗体检测结果

Table 1 Information of pregnant women with spontaneous abortion and detection results of HPV B19 DNA and HPV B19 IgM

患者编号	年龄(岁)	自然流产情况	标本采集时间	流产时孕周	HPV B19 DNA	IgM
1	25	孕 2 流 1	流产后 1 个月	53 d	阴性	阴性
2	30	孕 1 流 1	-	-	阴性	阴性
3	34	孕 3 流 3	流产后 7 个月	30 d	阴性	阴性
4	29	孕 2 流 2	流产后 6 个月	60 d	阴性	阴性
5	40	孕 1 流 1	-	-	阳性	阴性
6	25	孕 2 流 2	-	-	阴性	阴性
7	21	孕 2 流 2	流产后 12 个月	90 d	阳性	阴性
8	30	孕 2 流 2	流产后 12 个月	50 d	阳性	阴性
9	35	孕 3 流 3	流产后 24 个月	30 余 d	阴性	阴性
10	30	孕 5 流 5	流产后 15 个月	-	阳性	阴性
11	28	孕 1 流 1	-	-	阴性	阴性
12	30	孕 2 流 2	-	-	阴性	阴性
13	40	孕 3 流 3	-	-	阴性	阴性
14	27	孕 1 流 1	-	10 余 d	阴性	阴性
15	32	孕 1 流 1	-	-	阳性	阳性
16	31	孕 1 流 1	流产后 5 个月	-	阴性	阴性
17	31	孕 5 流 5	-	-	阳性	阴性
18	27	孕 1 流 1	流产后 12 个月	70 d	阴性	阴性
19	26	孕 3 流 3	-	-	阳性	阴性
20	27	孕 3 流 2	流产后 7 个月	50 d	阴性	阴性
21	27	孕 4 流 4	流产后 2 个月	约 30 d	阴性	阴性
22	34	孕 3 流 2	流产后 3 个月	约 70 d	阴性	阴性
23	34	孕 4 流 3	流产后 12 个月	40 d	阴性	阴性
24	24	孕 3 流 3	流产后 8 个月	约 120 d	阴性	阴性
25	39	孕 1 流 1	流产后 6 个月	30 d	阴性	阴性
26	34	孕 1 流 1	-	-	阳性	阴性
27	32	孕 2 流 2	流产后 8 个月	30 余 d	阴性	阴性
28	42	孕 2 流 2	流产后 3 个月	60 余 d	阴性	阴性

- 为不详

本研究结果中, 观察组 HPV B19 DNA 检测阳性率明显高于对照组, 说明本院就诊孕妇中存在 HPV B19 感染, 且观察组中有 1 例血清 HPV B19 IgM 检测阳性, 表明存在急性感染。有研究^[17]已发现血清 HPV B19 IgM 阳性与后期流产和死胎有关。本研究结果表明, HPV B19 感染可能是引起流产的原因之一。本研究中观察组 HPV B19 DNA 检测阳性率明显高于国内同类研究^[11, 15-16], 推测可能与地域差异、季节差异、检测方法以及标本量不充足有关。

目前为止, HPV B19 引起流产等不良妊娠结局的致病机制尚未十分清楚, 现多解释为红系祖细胞上的 P 抗原是 HPV B19 的受体, 该抗原还存在于巨核细胞、内皮细胞等非红系细胞。孕妇感染后, 病毒通过胎盘扩散至胎儿全身, HPV B19 与 P 抗原结合后进入细胞内, 病毒开始复制, 由于病毒的直接感染和所介导的细胞毒作用, 导致细胞溶解而引起病理过程, 从而导致胎儿贫血、缺氧、器官功能障碍, 形

成胎儿水肿、流产、死亡等。完全阐明致病机制仍需进一步研究。

为尽量减少母婴损伤, 有必要及早了解母婴 HPV B19 的感染情况。目前一般是对 HPV B19 抗原、抗体、核酸进行检测, 如常采用免疫学方法检测 HPV B19 IgG、IgM, PCR 或核酸分子杂交法检测 HPV B19 DNA 等。PCR 检测 HPV B19 DNA, 在感染早期乃至整个病程都可以检测出, 敏感性高; 检测 HPV B19 IgM, 对病毒早期感染有确定价值, 但很多临床实验室对该病毒还不够重视, 未对其进行检测。可能是由于 HPV B19 感染孕妇后多无临床症状, 其对胎儿的影响常被忽视, 以致最终产生不良结局。

积极开展孕妇 HPV B19 的检测, 可及时采取相应措施防治, 对母婴健康有着重大意义。本研究的不足是样本量不多, 研究结论仅供参考。相信随着大样本量的研究及认识的不断深入, 孕前进行 HPV B19 检测会越来越引起人们的关注。

[参 考 文 献]

- [1] 邵明明,李萍,金春子. 孕妇人微小病毒 B19 与城乡和季节的关系[J]. 中国优生与遗传杂志,2003,11(4):77.
- [2] Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy[J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 21(4):421-435.
- [3] Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, *et al.* Human parvovirus B19 infection and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 8(2): 116-120.
- [4] 王净,许桦,窦骏. 母婴血细胞人微小病毒 B19 感染的检测[J]. 实用妇产科杂志,2004,20(4):218-219.
- [5] 曹虹,贡树基,赵卫. 人微小病毒 B19 感染的研究进展[J]. 微生物学通报,2007,34(2):334-338.
- [6] Serveg J T, Reamy B V, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection[J]. *Am Fam Physician*, 2007, 75(3): 373-376.
- [7] Sarfraz A A, Samuelsen S O, Bruu A L, *et al.* Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women[J]. *BJOG*, 2009, 116(11): 1492-1498.
- [8] 袁梦岚,韦业平. 人细小病毒 B19 与不良妊娠结局的相关性研究[J]. 医学研究与教育,2010,27(1):89-91.

- [9] 童顺桃,黄旭君,雷慧中. 人微小病毒 B19 宫内感染对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2005,20(20):2689-2691.
- [10] 李娅娜,杨丽亚. 人类微小病毒 B19 的检测方法及进展[J]. 现代检验医学杂志,2006,21(5):89-90.
- [11] 张念华,杜振兰,赵英会. 山东鲁西地区部分献血员人细小病毒 B19 流行病学调查[J]. 现代预防医学,2009,36(1):17-18.
- [12] Florea A V, Ionescu D N, Melhem M F. Parvovirus B19 infection in the immunocompromised host[J]. *Arch Pathol Lab Med*,2007,131(5):799-804.
- [13] 张晓坤. 孕产妇微小病毒 B19 的基因检测与感染情况分析[J]. 实用医学杂志,2006,22(16):1885-1886.
- [14] Syridou G, Skevaki C, Kafetzis D A, *et al.* Intrauterine infection with parvovirus B19 and CMV; implications in early and late gestation fetal demise[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005,3(4):651-653.
- [15] 袁梦岚. 人微小病毒 B19 与自然流产的关系研究[D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库,2010.
- [16] 蔡文勤,张元珍. 微小病毒 B19 与早期自然流产关系的研究[J]. 武汉大学学报,2007,28(1):109-112.
- [17] Elnifro E, Nisha A K, Almabsoot M, *et al.* Seroprevalence of parvovirus B19 among pregnant women in Tripoli, Libya[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2009, 3(3): 218-220.

(上接第 180 页)

要原因,故深静脉导管护理至关重要。应尽可能使用透明敷料以便于观察。敷料更换时间可根据厂商建议或敷料大小决定,不主张每天频繁更换敷料,但一旦发现敷料有卷边、局部渗出、污染等情况,应及时更换。深静脉穿刺时尽可能选择锁骨下静脉,避免选择股静脉,因为股静脉靠近会阴部,细菌容易入侵定植。深静脉插管留置期间,应定期评估能否拔管。本调查结果显示,深静脉插管相关性血流感染平均于导管使用第(20.64±18.39)d 开始发生,故导管使用时间应尽可能<20 d。

3.4 合理使用抗菌药物 长期大量应用抗菌药物,一方面使许多感染性疾病得到预防和治疗,使术后感染得到控制;另一方面,大量抗菌药物的应用,破坏了人体正常的生态平衡,使菌群失调,耐药菌得以大量繁殖,甚至引起真菌感染^[4]。SICU 的感染患者多为重症感染,使用的抗菌药物级别高,时间长,极易引起菌群失调。日常工作中及时准确地留取标本送微生物检验非常重要,便于临床医生及时根据检验结果选择合适的抗菌药物进行治疗。在取得病原学培养结果前,经验性用药必不可少,作为 SICU 的医生,应了解常见感染部位细菌的检出状况。

3.5 积极治疗原发疾病与原发感染灶,预防内源性感染 本院 SICU 患者多为重症胰腺炎患者,长期存在原发感染灶,易发生细菌移位。在合理使用抗菌药物的同时,术后应积极正确换药,避免手术部位感染及感染灶细菌移位。

SICU 收治的患者病情重,住院时间长,侵入性操作多,是医院感染发生的高危科室。加强医院感染监测,及时预防和控制医院感染暴发流行的发生,降低患者病死率,对提高医疗护理质量具有十分重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] 孙瑞珍. 重症监护病房的医院感染临床研究[J]. 东南国防医药,2008,10(1):13-15.
- [2] 蔡奕娟,陈志群,徐建婷,等. ICU 呼吸机相关性肺炎预防控制对策研究[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(5):522-523.
- [3] 徐敏,徐榕,张优琴,等. 留置导尿与医院泌尿系感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2001,11(5):369-370.
- [4] 林小聪,詹永忠,谢扬,等. 医院感染现患率调查与监控研究[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(3):265-268.