

# 患病人群巨细胞病毒感染的血清学研究\*

陈恩中<sup>1</sup>, 王颖<sup>2</sup>, 陈慕璇<sup>1</sup>, 倪艳丽<sup>1</sup>, 潘石蕾<sup>2</sup>, 胡冬梅<sup>2△</sup>

南方医科大学珠江医院<sup>1</sup>检验科,<sup>2</sup>妇产科(广东广州 510280)

**【摘要】** 目的 探讨巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)在患者中的感染情况及与共患疾病的关系。方法 分析广州市某三甲医院门诊和住院患者的CMV血清学资料。化学发光法检测CMV的IgM和IgG抗体。 $\chi^2$ 检验比较不同性别、不同年龄和不同科室患者之间IgM和IgG检出率的统计学差异。结果 在这些患病人群中,IgM总的检出率是2.01%。其中,出生后15d~6岁者检出率最高,为8.59%,其他年龄组的IgM检出率波动在0.37%~1.00%之间。不同科室中,儿科和呼吸科患者的IgM检出率最高,分别为3.31%和2.67%。IgG在患病人群中总的检出率是87.11%,且随着年龄的增长而增长。出生后15d~6岁患儿的IgG检出率最低,为69.23%。50岁以后患者的检出率最高,为93.91%。器官移植科患者具有最高的IgG检出率,为96.75%,重症监护病房和呼吸科次之,均为91.91%。IgM和IgG的检出率在男女之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 患病人群高CMV的感染率提示,在临床上需着重密切关注儿科、呼吸科、器官移植和重症监护室患者的CMV感染情况,以及时采取相应的治疗措施,改善患者的预后。

**【关键词】** 巨细胞病毒感染;血清学诊断;患病率;患者

**【中图分类号】** R373.9;R446.1

**【文献标志码】** A

DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20181292

**Serological study of cytomegalovirus infection among patient population.** CHEN En-zhong<sup>\*</sup>, WANG Yi, CHEN Mu-xuan, NI Yan-li, PAN Shi-lei, HU Dong-mei. <sup>\*</sup>Department of Obstetrics and Gynecology and Clinical Laboratory Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong, China  
Corresponding author: HU Dong-mei, E-mail: zjyhd@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the infection of cytomegalovirus (CMV) in patient population. **Methods** The serological data of CMV infection among out-patients and in-patients in a university teaching hospital in Guangzhou were investigate. Chemiluminescence was applied in testing CMV specific IgM and IgG. Statistical significance of positive detection of IgM and IgG among genders, ages and clinical departments were compared using chis-square test. **Results** Among patient population, the total detection rate of IgM was 2.01%, which was the highest in patients of the age between 15 days and 6 years (8.59%). The IgM detection rate in the other age groups ranged from 0.37% to 1.00%. Patients from Department of Pediatrics and Pneumology demonstrated the highest positive rates (3.31% and 2.67%, respectively). The total detection rate of IgG among patient population was 87.11%, and increased with age. Child patients of 15 days to 6 years showed the lowest IgG detection rate of 69.23%, and patients beyond 50 years showed the highest rate of 93.91%. Patients from the Department of Organ Transplantation presented the highest IgG detection rate of 96.75%. Intensive Care Unit and Pneumology department presented the second highest IgG detection rate, and both were 91.91%. No significant difference in IgM or IgG detection rate was shown between males and females. **Conclusion** High prevalence of CMV infection among patient population indicates that clinicians should pay more attention on CMV infection in patients from Department of Pediatric, Pneumology, Organ Transplantation and Intensive Care Unit.

**【Key words】** cytomegalovirus infection; serodiagnosis; prevalence; patient

人类感染巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)后,体内出现持续存在的IgG抗体。通过IgG抗体的检测,人们发现,CMV在人群中的流行非常普遍。越是经济落后的国家和地区,CMV感染率就越高。全球范围内人群中CMV的感染率大致为60%~100%。普通人群感染CMV后一般没有症状或者症

状轻微,但是对于免疫功能不全或免疫受抑的患者,如艾滋病患者、器官移植以及重症监护室(intensive care unit, ICU)的患者<sup>[1]</sup>等,CMV感染后可能导致严重终末器官疾病,譬如白细胞减少、肝炎、肾炎、间质性肺炎、胃肠道疾病,甚至死亡<sup>[2-3]</sup>。免疫功能不成熟的胎儿感染CMV后可发生流产、早产、胎儿生长受限、出生缺陷或长期的神经系统后遗症(如智力障碍、听力受损)等<sup>[4]</sup>。对于免疫功能健全的人群,虽然CMV感染后无明显的临床症状,但是还是

\* 广东省自然科学基金项目(编号:2015A030313290)

△通信作者。E-mail: zjyhd@163.com

有可能导致严重的远期后遗症 如心脑血管疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、糖尿病、认知损害等等<sup>[5-11]</sup>。与普通人群不同,罹患各种疾病的患者在感染 CMV 后,CMV 与患者共存的疾病发生相互作用,有可能影响疾病的进程或增加患者的死亡率<sup>[1]</sup>。然而,迄今为止,有关患病人群 CMV 感染的流行病学情况报道极少。对于这些患病的特殊人群的 CMV 感染情况的研究,可能为其治疗、预防及疾病监控提供有益的帮助。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 分析 2012 年 1 月至 2018 年 7 月南方医科大学珠江医院门诊患者和住院患者的 CMV 血清学检测的资料。根据患者的年龄、性别和临床科室分成不同的组别。其中最小时为出生当天,最大者 98 岁。被分成 7 个年龄组,分别是 ≤14 d, 15 d~6 岁,7~19 岁,20~29 岁,30~39 岁,40~49 岁和 ≥50 岁组。<14 d 的新生儿被单独列为一组,是因为这个时期 IgM 抗体的检出可以被认做是先天性 CMV 感染的一个指标。为进一步分析 CMV 感染与年龄的相关性,将患者进一步分成低龄组(<20 岁)和高龄组(>20 岁)。另外,为分析 CMV 感染在育龄期女性中分布的情况,将 15~44 岁的女性患者划分为育龄期组,尽管实际上绝大部分妊娠妇女的年龄为 20~40 岁。患者疾病的模式和严重程度可以通过其就医的临床科室来进行粗略地区分。本研究总共纳入了共 34 个临床科室。由于一些临床科室提供的样本量非常小,不适合进行统计学分析,因此,我们将这部分科室的数据整合形成其他科室组。

1.2 CMV 特异性 IgM 和 IgG 的检测 本研究采用化学发光法定量检测血清中 CMV 特异性的 IgM 和 IgG 抗体。抗体检测选用商品化的试剂盒,分别是意大利 DiaSorin S. P. A 公司出品的 LIASON® CMV IgM II 和 LIASON® CMV IgG II。所有的检测均在

本院医学检验中心完成。实验步骤严格地按照产品说明书来进行。化学发光分析仪最终给出 IgM 和 IgG 的抗体滴度。按照试剂盒说明书,IgM 的滴度 >22.0 U/mL 者为阳性,<18.0 U/mL 者为阴性,18.0 U/mL 和 22.0 U/mL 之间者为弱阳性;IgG 的抗体滴度超过 14.0 U/mL 者为阳性,<12.0 U/mL 者为阴性,居于两者之间者为弱阳性。由于无法获取足够的序列血清标本对弱阳性的结果做最后的确诊实验,在本研究中,那些检测结果为弱阳性的标本被删除,未纳入最后的统计分析步骤。

1.3 统计学方法 选用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析。 $\chi^2$  检验用于比较不同组别,包括年龄、性别和科室组之间的统计学差异。用双变量相关分析法中的非参数相关分析法用于评估 IgG 阳性率与年龄的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 人群标本情况 共收集了 19 962 份血清标本,其中检测 IgM 的标本有 14 957 份,检测 IgG 的标本有 5 005 份。IgM 标本中有 48.58% (7 226/14 957) 来自男性患者,51.42% (7 691/14 958) 来自女性患者;IgG 标本中的 50.73% (2 539/5 005) 来自男性患者,49.27% (2 446/5 005) 来自女性患者。

#### 2.2 IgM 抗体检测

2.2.1 IgM 抗体总体检出情况 在本研究中,患病人群总的 IgM 阳性率为 2.01%。不同年龄和性别组 IgM 抗体检测的详细情况见表 1。结果显示:在同一个年龄组中,男女患者之间 IgM 的检出率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但是从整体上进行比较,男女患者之间 IgM 的检出率差异还是有统计学意义( $P = 0.000$ ),其原因主要是由于 20~39 岁之间年龄组中的女性数量要比男性更多。

表 1 CMV 特异性 IgM 抗体在不同年龄和性别的患者人群中的检出情况

例(%)

年龄组	受试者数量		阳性		P 值
	男性	女性	男性	女性	
≤14 d	2 738	1 587	10(0.37)	6(0.38)	0.947
15 d~6 岁	1 627	945	144(8.85)	77(8.15)	0.540
7~19 岁	339	260	5(1.47)	1(0.38)	0.423
20~29 岁	447	2 274	6(1.34)	16(0.70)	0.168
30~39 岁	548	1 518	6(1.09)	8(0.53)	0.431
40~49 岁	633	474	5(0.79)	3(0.63)	0.165
≥50 岁	933	634	4(0.43)	10(1.58)	0.018
总数	7 265	7 692	180(2.48)	121(1.57)	0.000

2.2.2 先天性 CMV 检出情况 出生 14 d 之内的新生儿 IgM 抗体阳性提示先天性 CMV 感染。在本研究中,所有的新生儿都来自新生儿重症监护室 (NICU)。这些患儿往往罹患各种各样新生儿疾病,例如早产、低出生体重、先天性畸形、高胆红素血症、肝炎综合征等。结果显示,新生儿 IgM 的检出率是 0.37%。由于他们都存在各种症状,因此,也可以认为 0.37% 指的是本院 NICU 新生儿症状性先天性 CMV 的感染率。

2.2.3 年龄相关的 IgM 检出情况 我们将年龄相关的 IgM 检出情况归纳到图 1。结果显示:除了 15 d ~ 6 岁的年龄组,其他年龄组的 IgM 检出率普遍较低。15 d ~ 6 岁年龄组 IgM 的检出率为 8.59%,显著高于其他年龄组 ( $P = 0.000$ )。很明显,这是 CMV 感染的一个特殊时期。为进一步说明这一时期的特殊性,我们将这一年龄组进一步分为 9 个亚组,分别是  $\geq 15$  d ~ 且  $< 1$  月、 $\geq 1$  且  $< 2$  月、 $\geq 2$  且  $< 3$  月、 $\geq 3$  月且  $< 1$  岁、 $\geq 1$  且  $< 2$  岁、 $\geq 2$  且  $< 3$  岁、 $\geq 3$  且  $< 4$  岁、 $\geq 4$  且  $< 5$  岁和  $\geq 5$  且  $\leq 6$  岁。这些亚组人群的 IgM 检出情况详见图 2。从图 2 中可以看出,IgM 的检出率最高的亚组是 2 ~ 3 个月,为 26.49%;其次是 3 个月到 1 岁,1 ~ 2 个月,其检出率分别是 13.88% 和 10.13%。1 个月到 1 岁总的 IgM 检出的阳性率为 14.44% (205/1420)。7 岁以内患儿的总的 IgM 检出率为 8.05%,明显高于其他的年龄组。而其他年龄组 IgM 的检出率仅仅波动在 0.37% (出生 14 d 以内的新生儿) 到 1.00% (7 ~ 19 岁) 之间。

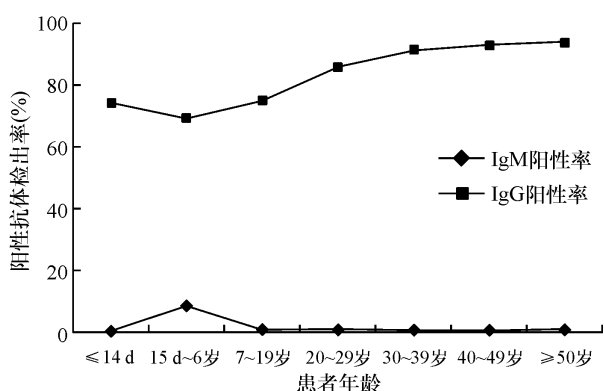


图 1 不同年龄组患者的 CMV 特异性 IgM 和 IgG 的检出率

2.2.4 科室相关的 IgM 检出情况 不同临床科室 IgM 的检出情况也显示出明显不同(表 2)。IgM 检出率最高的是儿科为 3.31%,显著高于检出率次高的呼吸科 ( $P = 0.000$ ),为 2.67%。

2.3 IgG 检测情况

2.3.1 年龄相关的 IgG 检测情况 不同年龄和性

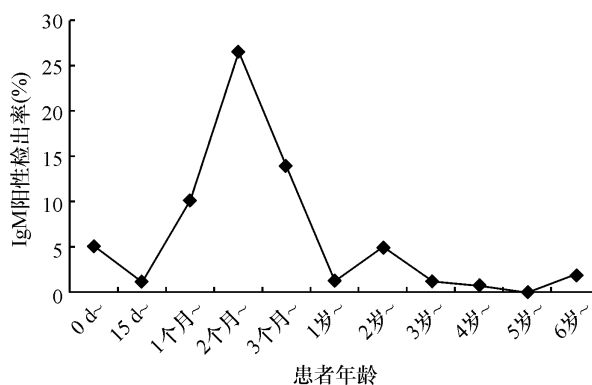


图 2 <7 岁患儿 CMV 特异性 IgM 的检出情况

表 2 来自医院不同临床科室患者的 CMV 特异性 IgM 的阳性率例 (%)

科室	总数	IgM 阴性	IgM 阳性
儿科	6 499	6 284 (96.69)	215 (3.31)
呼吸科	375	365 (97.33)	10 (2.67)
消化科	322	319 (99.07)	3 (0.93)
器官移植科	1 309	1 296 (99.01)	13 (0.99)
血液科	971	965 (99.38)	6 (0.62)
神经科	553	551 (99.64)	2 (0.36)
妇产科	2 968	2 953 (99.49)	15 (0.51)
重症医学科	779	771 (98.97)	8 (1.03)
心血管科	138	137 (99.28)	1 (0.72)
其他科室	1 043	1 035 (98.12)	8 (1.88)

别组 IgG 抗体的检出情况详见表 3。和 IgM 检测一样,在同一年龄组中,男女患者的 IgG 检出率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在本研究中,患病人群总的 IgG 血清学阳性率是 87.11% (4 360/5 005)。这个结果包括出生 14 d 及以内的新生儿数据。由于 IgG 抗体可以通过胎盘从母亲传播给孩子。新生儿的 IgG 检出情况仅能反映母亲的免疫状态,因此,出生 14 d 及以内新生儿 IgG 抗体的阳性率 74.29% 可以被认为是孕龄期女性 CMV 的感染率。在本研究中,1 岁以内的婴儿是 69.97% (254/363)。15 d 到 6 岁组患儿的 IgG 阳性率为 69.23% (405/585),但是这里有一部分是母源性的 IgG 抗体。1 ~ 6 岁时,母源性的 IgG 抗体基本消失,这时患儿的 IgG 阳性率达到最低,为 67.61% (167/247)。随后,血清学阳性率随年龄的增长而上升,在 50 岁以后的年龄组中达到最高,为 93.91%。双变量相关分析的非参数相关分析显示,IgG 的检出率与年龄呈正相关 (Spearman's  $r = 0.218, P = 0.000$ )。低龄组 ( $< 20$  岁)的 IgG 的血清学阳性率显著低于高龄组 ( $> 20$  岁) (72.38% vs 90.98%) ( $P = 0.000$ )。

2.3.2 育龄期女性的 IgG 检测情况 育龄期的女性

表 3 不同年龄和性别患者中 CMV 特异性 IgG 的检出情况 例(%)

年龄组	患者数量		阳性		P 值
	男性	女性	男性	女性	
14 d 以内	45	25	34(75.56)	18(72.00)	0.744
15 d~6 岁	371	214	256(69.00)	149(69.63)	0.875
7~19 岁	204	134	153(75.00)	100(74.63)	0.938
20~29 岁	301	756	254(84.39)	655(86.64)	0.340
30~39 岁	414	616	384(92.75)	557(90.42)	0.192
40~49 岁	494	298	460(93.12)	276(92.62)	0.790
≥50 岁	710	423	666(93.80)	398(94.09)	0.845
总数	2 539	2 466	2 207(86.92)	2 153(87.31)	0.686

患者 IgG 抗体的阳性率,15 岁~44 岁组为 88.40% (1 517/1 603),20~40 岁组为 88.32% (1 249/1 413),两者 IgG 检出率差异无统计学意义 ( $P = 0.950$ )。

2.3.3 科室相关的 IgG 检测情况 在不同临床科室的患者 IgG 检出率存在差异(表 4)。其中,IgG 检出率最高的科室为重症医学科(96.75%),显著高于检出率次高的,为 91.91% 器官移植科 ( $P = 0.001$ ) 和呼吸科 ( $P = 0.005$ );检出率最低的是儿科,为 66.86%。

表 4 医院不同临床科室的患者 CMV 特异性 IgG 抗体检出情况 例(%)

科室	总数	IgG 阴性	IgG 阳性
器官移植科	1 261	41(3.25)	1 220(96.97)
重症医学科	235	19(8.09)	216(91.91)
呼吸科	136	11(8.09)	125(91.91)
心血管内科	111	17(15.32)	94(84.68)
神经科	540	76(14.07)	464(85.93)
血液科	563	79(14.03)	484(85.97)
妇产科	883	115(13.02)	768(86.98)
儿科	679	225(33.14)	454(66.86)
其他科室	597	62(10.39)	535(89.61)

### 3 讨论

CMV 感染是一种容易被忽略,但是又很常见的感染性疾病。近年来,CMV 感染的普遍性和危害性已经被越来越多的研究者和临床医生所重视。1999 年美国医学会将 CMV 疫苗列为了各种疫苗研究的重中之重<sup>[12]</sup>。遗憾的是,虽然已经研发了多种 CMV 疫苗,有的甚至进入了临床 3 期研究阶段,但是,迄今仍没有安全有效的 CMV 疫苗被批准使用。

作为一种所有人群都易感的病毒,可以推测:普通人群和患病人群应该具有相似的 CMV 感染率。考虑到患病人群所处的病理状态,我们初步假设:患

病人群 CMV 的感染率可能要高于普通人群。然而,本研究的结果却给出了一个有趣的结果。遗憾的是,由于无法同时检测普通人群的 CMV 特异性 IgM 和 IgG 抗体,因此,本研究只能与已报道的普通人群的 CMV 感染的数据进行粗略地比较。在 Lanzieri 等<sup>[13]</sup>的研究中,发展中国家青少年 CMV 的流行率一般超过 90%;到了成年期早期,流行率超过了 95%;孕妇的 CMV 流行率大致为 84%~100%。同样是发展中国家的数据,本研究中患病人群总的 IgG 血清阳性率是 87.11%。其中,低龄组病患者(<20 岁)是 72.38%,高龄组(>20 岁)是 90.98%;育龄期女性患者(15~44 岁) IgG 抗体的阳性率仅有 88.40%。20~40 岁的育龄期女性患者的阳性率为 88.32%。据报道,新生儿从母亲获得的 IgG 抗体在生后 8 个月的时候得到清除<sup>[14]</sup>。有学者认为,出生 1 岁以内婴儿的 IgG 抗体还是来自母亲的<sup>[15-16]</sup>。在本研究中,1 岁以内的婴儿是 69.97% (254/363)。由此,69.97% 可被当做孕妇的 CMV 感染率。从各个层面进行比较,本研究中的患病人群的 CMV 感染率似乎要低于普通人群。

然而,即使是发展中国家,经济水平也是参差不齐。作为经济发达地区,广州与发展中国家的数据可能没有太大的可比性。但是,与同样是来自经济发达的中国其他地区相比,结果亦是如此。譬如,Fang 等<sup>[17]</sup>的研究指出,上海 20~25 岁的普通人群的 CMV 流行率高达 97.03%,而育龄期女性的感染率几乎是 100%。而本研究中,即使是 CMV 感染率最高的高龄组(年龄>50 岁)患者,CMV 特异性的 IgG 抗体的检出率也仅仅约为 93.91%;山东的一个研究通过检测出生 4 d 内新生儿 CMV IgG 抗体,发现孕妇 CMV 的感染率已高达 96.2%<sup>[18]</sup>。很显然,与这些报道相比,本研究中患病人群的 CMV 发病率也明显更低。

由上可知,与普通人群相比,患病人群的CMV的感染率并非相似或更高,反而是更低。出现这种情况的确切原因不明。我们推测,这可能是由于CMV感染后,由于CMV无法被被人体的免疫系统彻底清除而在宿主体内长期潜伏,并导致低水平感染或周期性被激活,由此造成的慢性炎症反应刺激宿主的免疫系统维持于一个较为活跃的免疫监视和免疫防御状态。这种积极的免疫反应提高了宿主的免疫功能,从而降低了宿主罹患其他疾病的风险。这就是说,在某种程度上,我们的研究暗示,CMV导致的慢性感染可能对健康是有益的。但是,这种情况也可能导致免疫能力的消耗,引起宿主的免疫衰老<sup>[19-20]</sup>。一旦宿主发生严重的疾病,出现免疫了功能抑制或减退,CMV感染,即便是潜伏的低滴度的CMV,也可能成为压垮宿主的最后一根稻草。在本研究中,CMV感染率最高的是ICU和器官移植科的患者,在一定程度上也说明了这一点<sup>[21]</sup>。

其实,在临床上,医生们更想知道的不是患者是否曾经感染过CMV,而是在他们发病近期有没有感染CMV,以判断他们所患疾病是否可能与CMV感染相关。所以,临床医生更喜欢开CMV IgM抗体而不是IgG抗体的检查单。这是因为IgM代表的是近期及初次感染。阳性的IgM提示了CMV感染与患者现患疾病的密切关系。尤其是产科医生,因为孕妇阳性的CMV IgM往往提示孕期初次感染,与先天性的有症状的CMV感染相关,具有更强的临床意义<sup>[4]</sup>。

在本研究中,绝大多数患者的IgM检出率较低。这说明,由于疾病导致CMV感染,或者CMV感染导致患者罹患疾病的情况并不多见。不过,我们同时也注意到,在本研究中,儿科患者和呼吸科患者IgM抗体的检出率是最高的,这与其他研究结果是相似的:Chen等<sup>[14]</sup>的研究就发现,中国1岁小孩以内的IgM检出率为15.6%。儿童在患病期容易感染CMV的原因,可能是由于儿童对CMV感染的免疫力普遍低下所致(表现为儿童CMV IgG抗体阳性率更低)。这说明,今后如果有CMV疫苗问世,最佳的接种人群应该是儿童,而最佳接种时机是学龄前。

令人不解的是,除儿科患者外,为何呼吸科患者有着更高的CMV IgM抗体检出率。来自温州的研究也发现,呼吸系统感染,尤其是肺炎的儿科患者具有更高的CMV IgM检出率<sup>[18]</sup>;武汉的研究提示CMV感染的疾病以肺炎为主<sup>[22]</sup>。已知CMV的主要传播途径接触传播,尤其是接触患者的唾液和尿

液。因此,最佳预防CMV感染的手段是简单的洗手。呼吸科患者高CMV IgM检出率是否可提示CMV也可通过呼吸道传播,并导致呼吸系统疾病,或者是呼吸系统疾病可以引发非常规途径的CMV传播,这仍然需要进一步的研究来得到证实。不过,本研究及结果提示在临床上,对于呼吸道症状为主的患者,尤其是年老体弱,病情危重者进行常规的CMV感染的检查具有较大的实际意义。尽管CMV感染可能并非呼吸道疾病的病因,而仅仅是一种共患的疾病,考虑到CMV与共患疾病的机制不明的相互作用关系,以及CMV感染对免疫力低下患者的严重不良影响,及时发现这些患者的CMV感染,并尽早使用针对性的抗病毒药物,可能有助于改善这些患者的预后。

至于先天性CMV的感染率,本研究中来自NICU的出生14d内的患儿的IgM阳性率仅为0.37%。根据Lanzieri等<sup>[13]</sup>报道,在发达国家,先天性CMV的感染率为0.2%~2.0%(平均0.65%),在发展中国家,这一阳性率高达0.6%~6.1%。Kenneson等<sup>[23]</sup>调查发现,全球活产新生儿CMV的感染率是0.64%,但是如果新生儿在出生时就有症状的,这一感染率可上升至11%。上海的一个研究显示,先天性CMV感染的比例是0.9%;一份山东研究报告则显示,先天性CMV感染率是0.7%<sup>[18]</sup>。导致本研究中新生儿先天性CMV感染率低的原因,可能与IgM抗体检测这种检测方法的敏感性较低有关。采用标准的聚合酶链式反应(PCR)技术可能大大提高NICU患儿先天性CMV感染的检测率<sup>[24]</sup>。

综上所述,尽管患病人群同样具有较高的CMV感染率,但是并不会高于普通人群,甚至低于普通人群,而危重症患者CMV的感染率较一般患者更高。在患病人群中,儿科和呼吸科患者更发生CMV的初次感染。建议临床上对这些特殊患病人群尽早进行CMV感染的相关检测,这对于揭示CMV感染与共患疾病相互关系,改善患者的预后可能会有一定的帮助。

#### 参考文献

- [1] Chiche L, Forel JM, Roch A, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients[J]. Crit Care Med, 2009, 37(6): 1850-1857.
- [2] Grahame-Clarke C, Chan NN, Andrew D, et al. Human cytomegalovirus seropositivity is associated with impaired vascular function[J]. Circulation, 2003, 108(6): 678-683.
- [3] Limaye AP, Boeckh M. CMV in critically ill patients: pathogen or bystander? [J]. Rev Med Virol, 2010, 20(6): 372-379.

- [4] 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.
- [5] Carlson JW, Radestad AF, Soderberg-Naucler C, et al. Human cytomegalovirus in high grade serous ovarian cancer possible implications for patients survival [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(4): e9685.
- [6] Yoneda S, Imagawa A, Fukui K, et al. A Histological Study of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Related to Human Cytomegalovirus Reactivation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(7): 2394-2400.
- [7] Smieja M, Gnarpe J, Lonn E, et al. Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 251-257.
- [8] Muhlestein JB, Home BD, Carlquist JF, et al. Cytomegalovirus seropositivity and C-reactive protein have independent and combined predictive value for mortality in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2000, 102(16): 1917-1923.
- [9] Tarter KD, Simanek AM, Dowd JB, et al. Persistent viral pathogens and cognitive impairment across the life course in the third national health and nutrition examination survey [J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(6): 837-844.
- [10] Gkrania-Klotsas E, Langenberg C, Sharp SJ, et al. Higher immunoglobulin G antibody levels against cytomegalovirus are associated with incident ischemic heart disease in the population-based EPIC-Norfolk cohort [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(12): 1897-1903.
- [11] Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus [J]. *J Pathol*, 2015, 235(2): 288-297.
- [12] Arvin AM, Fast P, Myers M, et al. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2): 233-239.
- [13] 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: 44-48.
- [14] Chen J, Hu L, Wu M, et al. Kinetics of IgG antibody to cytomegalovirus (CMV) after birth and seroprevalence of anti-CMV IgG in Chinese children [J]. *Virology*, 2012, 9: 304.
- [15] Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Amin MM, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States from the National Health and Nutrition Examination Survey of 2011 to 2012 [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2015, 22(2): 245-247.
- [16] Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection [J]. *Rev Med Virol*, 2010, 20(4): 202-213.
- [17] Fang FQ, Fan QS, Yang ZJ, et al. Incidence of cytomegalovirus infection in Shanghai, China [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2009, 16(11): 1700-1703.
- [18] 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.
- [19] Savva GM, Pachnio A, Kaul B, et al. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(3): 381-387.
- [20] Spyridopoulos I, Martin-Ruiz C, Hilkens C, et al. CMV seropositivity and T-cell senescence predict increased cardiovascular mortality in octogenarians: results from the Newcastle 85+ study [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(2): 389-392.
- [21] Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(8): 2350-2358.
- [22] 润袁敏, 管建, 徐春芬. 武汉地区儿童感染巨细胞病毒状况 [J]. *广东医学*, 2013, 34(18): 2849-2851.
- [23] 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.
- [24] Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens [J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(9): 1415-1418.

(收稿日期: 2018-03-14 编辑: 朱绍煜)