

小儿巨细胞病毒感染 与晚发维生素 K 缺乏性颅内出血关系临床观察

王文杰 朱洪峰 岳屹因

(济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

摘要 **目的** 探讨小儿巨细胞病毒感染与晚发维生素 K 缺乏性颅内出血的关系。**方法** 80 例晚发维生素 K 缺乏性颅内出血患儿进行血巨细胞病毒-IgM、肝功能检查, 其中, 阳性患儿 50 例; 同期入院的其他疾病患儿 80 例作为对照组。**结果** 晚发维生素 K 缺乏性颅内出血患儿巨细胞病毒-IgM 阳性率明显高于对照组, 50 例阳性患儿中, 谷丙转氨酶、总胆红素、直接胆红素较 30 例阴性患儿显著异常; 差异具有显著统计学意义。**结论** 巨细胞病毒感染与晚发维生素 K 缺乏性颅内出血关系密切, 其机制之一是巨细胞病毒引起肝功能损害, 导致维生素 K 吸收不足、凝血因子合成障碍, 从而诱发颅内出血。保肝及抗巨细胞病毒治疗有效。但巨细胞病毒对颅内血管的直接损伤机制及对维生素 K 合成有无直接影响, 尚需进一步研究证实。

关键词 巨细胞病毒; 维生素 K 缺乏性颅内出血

中图分类号: R725 **文献标志码**: B **文章编号**: 1000-9760(2012)12-415-02

巨细胞病毒(CMV)感染导致颅内出血的报道少见。晚发维生素 K 缺乏性颅内出血起病多较急, 病死率、致残率高, 幸存者多遗留有中枢神经系统后遗症, 预后差。现将我院儿童抢救室 2010 年 9 月至 2012 年 9 月收治的 80 例晚发维生素 K 缺乏性颅内出血患儿进行回顾性临床资料分析, 报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

80 例患儿均符合 CMV 感染诊断标准^[2]及晚发维生素 K 缺乏性颅内出血诊断标准^[3], 并排除颅脑外伤及血小板减少症、血友病等引起颅内出血的疾病, 年龄 1~3 月, 其中男 61 例, 女 19 例, 纯母乳喂养儿 54 例, 混合喂养儿 26 例。对照组 80 例为同期收入院的其他疾病患儿, 无明显年龄差异, 纯母乳喂养儿 49 例, 混合喂养儿 31 例。

1.2 临床表现

发病前 45 例表现为不同程度的烦躁哭闹, 黄疸 38 例, 抽搐 24 例, 呕吐、拒乳 18 例, 嗜睡 15 例, 双瞳孔不等大 5 例, 贫血 28 例, 慢性腹泻 10 例, 呼吸道疾病长期应用抗生素 7 例, 针刺部位出血不止 20 例, 肝大 29 例, 脾大 8 例。

1.3 辅助检查

1.3.1 颅脑 CT 检查证实存在颅内出血; 包括蛛网膜下腔出血、硬膜下出血、脑室内出血、脑实质出血等。

1.3.2 凝血功能检测 凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)均延长, 其中, PT 最长大于 140s, APTT 最长大于 230s, 出血时间正常。

1.3.3 血 CMV-IgM、尿 HCMV-DNA 检测 抽静脉血 2ml, 采用 ELISA 方法检测血清 CMV-IgM, 其中, 阳性者 50 例, 均采用 PCR 技术检测尿 HCMV-DNA, 28 例大于正常值。同时, 对 50 例 CMV-IgM 阳性患儿中, 纯母乳喂养 32 例母亲采用 ELISA 方法测血清 CMV-IgM、IgG, 其中 23 例血 CMV-IgG 阳性, 合并 IgM 阳性者 18 例。对照组采用上述同样方法检测患儿血清 CMV-IgM, 阳性者 8 例, 同样方法检测尿 HCMV-DNA, 2 例大于正常值。见表 1。

表 1 2 组患儿 CMV 感染例数比较

	血 CMV-IgM(+)	尿 HCMV-DNA(> 正常)
病例组	50	28
对照组	8	2
χ^2	56.2	27.7
P	0.000	0.000

$P_{均} < 0.05$, 差异具有显著统计学意义, 表明晚发维生素 K 缺乏性颅内出血患儿 CMV-IgM 阳性率明显高于对照组。参考:

1.3.4 肝功能检测 空腹采集静脉血对晚发维生素 K 缺乏性颅内出血患儿进行肝功能检查, 其中 IgM 阳性患儿谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)较 IgM 阴性患儿显著升高; 见表 2。

表2 病例组 CMV 与非 CMV 感染患儿

肝功异常例数比较

组别	ALT (>60U/L)	TBIL (>34Ummol/L)	DBIL (>20Ummol/L)
CMV-IgM(+)组	42	35	30
CMV-IgM(-)组	8	6	4
χ^2	13.9	23.1	19.6
P	0.001	0.000	0.000

 $P_{均} < 0.05$, 差异具有显著统计学意义。

1.3.5 血常规检测 HGB60-90g/L 占 24 例, HGB30-60g/L 占 15 例, 其余 HGB 正常。

1.4 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 治疗与转归

入院后均给予维生素 K1 1mg/kg 肌注(嘱肌注后按压针刺部位 5~10min), 每日 1 次, 连用 3d, 贫血严重者给予输血浆、悬浮红细胞, 肝功损害者予还原性谷胱甘肽保肝, CMV 阳性者给予更昔洛韦抗病毒, 并给予地塞米松减轻炎症反应、甘露醇减轻脑水肿、镇静止惊、营养支持等综合治疗。

4 例因出血量多、频繁抽搐, 患儿家长放弃治疗, 3 例因脑疝抢救无效死亡。2 例复查 CT 出现新发出血灶, 家长到上级医院治疗。余经上述治疗 5~7d 复查凝血功能, PT、APTT 均恢复正常。7~14d 复查肝功能、CT, ALT、胆红素均不同程度的下降, CT 显示出血灶逐渐吸收。治愈 42 例, 好转 71 例。

2 讨论

CMV 感染是由人巨细胞病毒引起。我国是 CMV 感染的高发地区, 孕妇抗体阳性率高达 95% 左右^[4]。CMV 主要通过胎盘、产道、母乳、唾液等方式传染给婴儿。本文 50 例 CMV 感染合并晚发型维生素 K 缺乏性颅内出血患儿(年龄均在 1~3 个月), 32 例为纯母乳喂养儿, 其中 23 例患儿母亲 CMV-IgG 阳性(71.9%), 18 例患儿母亲 CMV IgM 抗体阳性(56.3%), 表明母乳传播与婴儿 CMV 感染密切相关。CMV 感染可导致多脏器功能损害, 其中, 肝脏损害最多见, 病变可累及肝细胞, 导致肝细胞广泛坏死, 还可累及肝内胆管, 导致胆汁淤积^[5]。

晚发型维生素 K 缺乏性颅内出血是指生后 2 周~3 月发病, 由于维生素 K 缺乏导致维生素 K 依赖凝血因子活性降低而导致的出血。II、VII、IX、X

等凝血因子主要在肝微粒体内合成, 此过程需维生素 K 参与。

本文通过对上述 80 例病例的临床分析, 并通过对照组对照得出显著统计学差异, 认为 CMV 感染与晚发型维生素 K 缺乏性颅内出血关系密切。表现在以下几方面: 1) 维生素 K 的吸收需要胆汁的参与, 而 CMV 感染可导致胆汁淤积、排泄障碍, 影响维生素 K 吸收; 2) II、VII、IX、X 等凝血因子主要在肝脏合成, CMV 感染导致肝脏损害、肝功能异常, 影响上述凝血因子的合成; 3) 纯母乳中维生素 K 含量少, 且母乳传播增加了纯母乳喂养儿患 CMV 感染的风险。4) 王凤等^[6]报道 CMV 可以导致血管内皮细胞炎症改变, 导致血管通透性增加, 增加了颅内出血的风险。但 CMV 对颅内血管的具体损伤机制及对维生素 K 的合成有无直接影响, 尚需进一步研究证实。

胎儿出生时大都常规注射维生素 K1, 维生素 K 缺乏性颅内出血发病率已明显下降, 但对于合并有肝功能损害及 CMV 感染者, 单纯补充维生素 K1 效果差, 应同时进行保肝及抗 CMV 治疗。我院 50 例 CMV 感染患儿, 给予更昔洛韦(5mg/kg/次, 每日 2 次), 连续应用 2 周, 取得良好治疗效果。因颅内出血预后差, 幸存者可能遗留有不同程度的神经系统后遗症。故笔者认为早期预防更为重要。应加强孕孕期及哺乳期保健, 可把 CMV 筛查作为常规保健措施之一, 对 CMV-IgM 阳性的母亲应暂停哺乳; 对于新生儿、1~3 月纯母乳喂养儿、黄疸持续不退或退而复升、肝功能损害及胆红素升高的小婴儿亦应检测血 CMV-IgM 抗体、凝血功能, 做到疾病早发现、早预防、早诊断, 早治疗, 避免严重后果发生。

参考文献:

- [1] 赵继顺, 阮强, 孙梅. 小儿巨细胞病毒感染 142 例临床分析[J], 小儿急救医学, 2003, 10(3): 149-150.
- [2] 中华医学会儿科分会感染学组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J], 中华儿科杂志, 1999, 37(7): 441.
- [3] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 481.
- [4] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 127.
- [5] 方峰. 巨细胞病毒感染与肝脏损害[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(10): 582-583.
- [6] 王凤, 吴建敏, 周亚滨, 等. 人巨细胞病毒感染致血管内皮细胞损伤机制的研究[J]. 山东大学学报, 2007, 45(11): 1083.

(收稿日期 2012-11-15)