

### 先天性风疹综合征一例

娄水平<sup>1</sup>, 陶萍<sup>2</sup>, 唐婷<sup>3</sup>, 曾发<sup>3</sup>, 刘新红<sup>3</sup>, 高莹莹<sup>3</sup>, 胡其芳<sup>4</sup>

1. 深圳市龙华区妇幼保健院产科, 广东 深圳 518000;

2. 深圳市龙华区妇幼保健院医务科, 广东 深圳 518000;

3. 深圳市龙华区妇幼保健院产前诊断科, 广东 深圳 518000;

4. 南方医科大学深圳医院医务科, 广东 深圳 518000

**【摘要】** 通过收集先天性风疹综合征患儿及母亲的临床资料、实验室结果、流行病学资料, 分析先天性风疹综合征患儿的病因、诊断及预防策略。结合文献复习, 孕妇孕期容易感染风疹病毒, 导致胎儿先天性风疹综合征的风险较高, 孕期开展风疹病毒筛查非常重要, 必要时行介入性产前诊断确诊, 同时对育龄妇女开展病毒筛查及疫苗接种也很重要。

**【关键词】** 风疹病毒; 先天性风疹综合征; 干预; 预防

**【中图分类号】** R511.2 **【文献标识码】** D **【文章编号】** 1003-6350(2024)13-1940-03

**Congenital rubella syndrome: a case report.** LOU Shui-ping<sup>1</sup>, TAO Ping<sup>2</sup>, TANG Ting<sup>3</sup>, ZENG Fa<sup>3</sup>, LIU Xin-hong<sup>3</sup>, GAO Ying-ying<sup>3</sup>, HU Qi-fang<sup>4</sup>. 1. Department of Obstetrics, Shenzhen Longhua Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA; 2. Department of Medical Affairs, Shenzhen Longhua Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA; 3. Department of Prenatal Diagnosis, Shenzhen Longhua Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA; 4. Department of Medical Affairs, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** By collecting the clinical data, laboratory results, and epidemiological data of children with congenital rubella syndrome and their mothers, the etiology, diagnosis, and prevention strategies of children with congenital rubella syndrome were analyzed. Based on literature review, pregnant women are prone to contracting rubella virus during pregnancy, which increases the risk of congenital rubella syndrome in fetuses. Therefore, it is important to conduct rubella virus screening during pregnancy, and if necessary, interventional prenatal diagnosis should be performed. It is also important to conduct virus screening and vaccination for women of childbearing age.

**【Key words】** Rubella virus; Congenital rubella syndrome; Intervention; Prevention

基金项目: 广东省深圳市龙华区医疗卫生机构项目(编号: 2022061)。

第一作者: 娄水平(1977—), 女, 硕士, 主任医师, 主要研究方向: 围生期保健、早产。

通讯作者: 胡其芳(1992—), 女, 硕士, 主要研究方向: 妇幼健康管理, E-mail: 1527593395@qq.com。

\*\*\*\*\*

ic acid intoxication [J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(3): 359-362.

[9] Jiang ZL. The safety study of sodium valproate combined with carbapenem [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2018.

蒋正立. 丙戊酸钠与碳青霉烯类药物联用的安全性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.

[10] Wen ZP, Fan SS, Du C, et al. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients [J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(2): 221-227.

[11] Ogawa K, Yumoto R, Hamada N, et al. Interaction of valproic acid and carbapenem antibiotics with multidrug resistance-associated proteins in rat erythrocyte membranes [J]. Epilepsy Res, 2006, 71(1): 76-87.

[12] Omoda K, Murakami T, Yumoto R, et al. Increased erythrocyte distribution of valproic acid in pharmacokinetic interaction with carbapenem antibiotics in rat and human [J]. J Pharm Sci, 2005, 94(8): 1685-1693.

[13] Suzuki E, Nakai D, Yamamura N, et al. Inhibition mechanism of carbapenem antibiotics on acylpeptide hydrolase, a key enzyme in the in-

teraction with valproic acid [J]. Xenobiotica, 2011, 41(11): 958-963.

[14] Chen L, Guo J, He C, et al. Chinese expert consensus on neurorestorative with cerebrospinal fluid administration (2022) [J]. J Clin Rehabil Tis Eng Res, 2023, 27(17): 2780-2788.

陈琳, 郭俭, 何超, 等. 脑脊液途径给药神经修复治疗的中国专家共识(2022版)[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(17): 2780-2788.

[15] Nau R, Seele J, Djukic M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections [J]. Curr Opin Infect Dis, 2018, 31(1): 57-68.

[16] Jiang D, Wang L. Population pharmacokinetics of valproate [J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2004, 10(3): 7-9.

姜德春, 王丽. 丙戊酸钠的群体药代动力学[J]. 儿科药理学杂志, 2004, 10(3): 7-9.

[17] Jin Y, Sun Q, Pei Y, et al. A high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method for simultaneous determination of vancomycin, meropenem, and valproate in patients with post-craniotomy infection [J]. Molecules, 2023, 28(6): 2439.

(收稿日期: 2024-01-09)

风疹是由风疹病毒(rubella virus, RV)感染引起的急性呼吸道传染性疾病,以斑丘疹、淋巴结肿大和发热为主要临床表现,大部分患者症状轻微<sup>[1]</sup>。先天性风疹综合征(congenital rubella syndrome, CRS)患者排毒可长达3年,风疹病毒可存在于患者的血液、尿液及粪便等各种体液中,因此3岁以内患者是重要的传染源之一<sup>[2]</sup>。虽然人类普遍易感风疹病毒,但是由于发达国家风疹病毒疫苗的普及,CRS已成为罕见病<sup>[3]</sup>。孕妇感染风疹病毒后可通过胎盘传染胎儿,尤其孕11周前感染风疹病毒可引起胎儿CRS,胎儿可出现白内障、耳聋及先天性心脏病、发育迟缓、畸形等,同时也可导致流产、早产、死胎、新生儿器官畸形和功能障碍等,多数功能障碍一般分娩后逐渐出现。孕20周后宫内感染一般不会导致先天畸形,但可以导致胎儿生长发育迟缓<sup>[4]</sup>。现将本院一例CRS病例报道如下:

### 1 病例简介

患者,男性,2岁1个月,因“2岁1个月不会说话,独走不稳”于2022年10月11日入院。孕期孕妇2020年3月3日孕12<sup>+</sup>周查优生三项:巨细胞病毒IgM 0.71 IU/L,风疹病毒IgM 60.2 IU/L,弓形体抗体IgM 0.1 IU/L。2020年5月14日孕22<sup>+</sup>周我院再次复查风疹病毒IgM 3.54 IU/L,风疹病毒IgG 390.5 IU/L。晚孕期超声提示胎儿生长发育迟缓、头围偏小。2020年9月6日于本院足月顺产,羊水Ⅱ度,出生体质量:2 500 g, Apgar评分:10-10-10分。新生儿听力筛查双耳未通过,生后因黄疸于本院住院治疗。2020年9月13日新生儿因血小板降低往香港大学深圳医院住院治疗,完善相关检查:风疹病毒IgM、IgG均阳性,巨细胞病毒IgM阴性、巨细胞病毒IgG阳性,巨细胞DNA定量阴性,风疹病毒RNA定量阴性。肝胆脾超声、颅内彩超未见异常。心脏超声提示心房水平左向右分流,左室收缩功能正常。阴囊超声:双侧睾丸鞘膜积液。颅脑MRI:双侧大脑半球脑白质含水量普遍增高,双侧大脑半球检查示右侧颞叶皮质下白质异常信号,脑白质髓鞘化水平未达足月新生儿水平,考虑先天性风疹综合征。6月龄于北京大学深圳医院复诊查听觉脑干诱发电位(ARB)并诊断为“左耳极重度神经性耳聋,右耳重度聋”。2021年3月26日北京大学深圳医院复查:右耳听阈65 dB,左耳听阈65 dB。2021年4月13日香港大学深圳医院复查颅脑MRI:双侧大脑半球多发白质异常信号,考虑感染病毒相关的脑白质损伤。患儿自幼发育落后,1岁方可爬,1岁3个月会坐,1岁半扶站,对声音无反应,不理人,不会说话;1岁9个月在深圳市儿童医院行“左侧电子耳蜗植入术”及右耳佩戴助听器并在院外机构康复治疗(具体不详);现患儿2岁1个月因“全面发育迟缓”,收入院。

入院专科查体:生命体征平稳。社会沟通和社会

交往:唤名有目光对视,会对人笑,主动发音少,偶可用肢体语言表达简单想法。言语与语言:无有意义语言,咿呀发音,语调较丰富。认知与理解:能听极少数动作指令,如“给我、拿过来”等,不认识常见物品、颜色、形状,不会分辨大小、左右。行为和感知觉:未见明显异常。运动能力:站立时双下肢支撑欠佳,膝关节稍屈曲,可独走数步;手眼协调性差,四肢肌力偏低、肌张力未见明显异常。情绪及睡眠:情绪尚可;睡眠正常。生活自理能力:会拿杯子喝水,需要喂饭,吞咽可,常流涎,二便不能自理。

入院后完善相关辅助检查,脑电图:界限脑电图,睡眠期见额中央区、前颞区高幅尖波偶发。脑地形图未见明显异常。吞咽评估:口腔内敏感性偏低敏,口部肌肉运动能力欠佳。S-S评估:交流态度不良,语言理解处于2-2阶段,理解及表达相当于1岁半以下水平,动作性课题操作相当于1岁半至1岁11个月。儿心量表评估:大运动47分,精细动作59分,适应能力77分,语言24分,社交39分,综合49分。儿童适应行为评定:8分。Peabody评估:GMQ 61分,FMQ 76分,TMQ 87分。血尿遗传代谢回报未见异常。血常规、粪常规、肝肾功能、心肌酶、电解质七项、甲功三项未见明显异常。

临床诊断:(1)全面发育迟缓;(2)听力损害;(3)功能诊断:①运动障碍,②语言障碍,③认知障碍。入院后因患儿有人工耳蜗植入不适宜物理因子治疗,予以听力干预后患儿主动发音增多,治疗方面予语言治疗加强语言输入促进患儿语言、认知发展,予手功、作业治疗提高抓握力量,予运动治疗提高患儿下肢力量等后好转出院。

### 2 讨论

此病例孕妇孕早期筛查风疹病毒IgM阳性(60.2 IU/L),未行风疹病毒IgG检查,2<sup>+</sup>个月后复查风疹病毒IgM阴性,风疹病毒IgG强阳性(390.5 IU/L),晚孕期超声提示胎儿生长发育迟缓、头围偏小,未行介入性产前诊断。新生儿听力筛查双耳未通过,因黄疸、血小板降低住院治疗,完善风疹病毒IgM、IgG均阳性,超声提示房间隔缺损,颅脑MRI提示双侧大脑半球脑白质含水量普遍增高,双侧大脑半球检查显示右侧颞叶皮质下白质异常信号,脑白质髓鞘化水平未达足月新生儿水平,后续听觉脑干诱发电位(ARB)提示“左耳极重度神经性耳聋,右耳重度聋”,行“左侧电子耳蜗植入术”及右耳佩戴助听器,诊断先天性风疹综合征明确。患儿自幼发育落后,多次于康复机构及住院治疗,对症康复治疗效果欠佳。所以需要孕期筛查风疹病毒引起足够的重视,对可疑先天性RV感染的胎儿需行介入性产前诊断。确诊胎儿RV感染者,应充分告知胎儿预后,尊重孕妇妊娠去留意愿,优生优育,避免出生缺陷。

风疹病毒属于 RNA 病毒中的披膜病毒科病毒,只有一个血清型,可引起急性呼吸道传染病。宫内感染、产道感染和母乳感染是风疹病毒母婴垂直感染的主要途径,可导致 CRS、流产、死胎、胎儿畸形和各器官功能障碍等。产前超声检查可发现以心脏、眼部为主的多发异常。

风疹病毒导致胎儿畸形可能原因:(1)病毒导致炎症病变;(2)病毒抑制细胞有丝分裂,干扰胚胎组织器官发育<sup>[5]</sup>。病毒可侵犯人体各个器官,其中晶状体、耳蜗、大脑等器官对病毒敏感性高,因此容易受到侵犯且危害更大。据文献报道,大多数 CRS 发生孕 13 周前感染风疹病毒,宫内垂直传播率约为 90%<sup>[6]</sup>,胎儿感染后导致胎儿出生缺陷率约 80%,随着孕龄增加,畸形发生率反而降低。

CRS 的诊断主要靠典型的临床表现及实验室证据。典型的临床表现包括白内障、耳聋、先天性心脏病(动脉导管未闭和室间隔缺损最多见)、血小板减少、脑损害(小头畸形、智力和运动发育方面障碍、脑脊液有脑炎样改变等)。实验室证据包括血液检出风疹病毒, RV-IgM 阳性及 RV-IgG 升高 4 倍及以上。

初次筛查阳性后建议 2~4 周复查,根据抗体变化水平判断感染类型<sup>[7]</sup>:(1)孕妇既往感染风疹病毒感染史或 RV-IgG 阳性、RV-IgM 阴性,考虑既往感染。(2)初次筛查 RV-IgG 阴性,后续出现感染症状,复查 RV-IgG 阳性,考虑初次感染。(3)初次筛查 RV-IgG 阳性,后续出现感染症状,复查 RV-IgG 升高 4 倍以上,无论 RV-IgM 结果如何,均考虑复发感染。(4)首次筛查 RV-IgM 阳性,复查 RV-IgG 及 RV-IgM 水平变化不大,可考虑假阳性,若既往有感染史则判断为 RV-IgM 长期携带。

对可疑胎儿 RV 感染者建议行介入性产前诊断,检测羊水或脐血中 RV-RNA 含量,或者脐血 RV-IgM 滴度,可作为宫内感染的证据。感染 RV 后胎儿免疫系统可产生特异性 IgM,因 IgM 分子量较大无法通过胎盘屏障,如果脐血 RV-IgM 升高可诊断胎儿宫内感染。但由于胎儿免疫应答较弱, RV-IgM 抗体检测存在假阴性可能(尤其 22 周前),因此脐血 IgM 阴性,不能排除宫内感染。母体 RV-IgG 可以通过胎盘屏障,所以脐血一般不检测 RV-IgG。

遗传咨询需要根据孕妇感染类型(原发性感染或复发感染)、感染孕周、介入性产前诊断检测结果,以及

是否合并超声异常等进行详细的综合评估,不能根据 1 次或多次血清学检测结果建议终止妊娠。

目前先天性风疹综合征缺乏有效的治疗方法,除了通过手术矫正某些畸形外,一般只能对症支持治疗,预后较差,花费高昂,关键在于预防,阻断母体垂直传播。人感染 RV 或接种 RV 疫苗产生 RV-IgG 后有强力保护作用,大部分可阻断母婴传播。2017 年周琼洁教授发表的全国性横断面研究显示,我国 58.4% 的育龄妇女 RV-IgG 阳性,剩余 41.6% 的育龄妇女易感 RV,但是只有 4.6% 的妇女接种了 RV 疫苗<sup>[7]</sup>,因此需要有针对性的科学筛查和疫苗接种策略。建议孕前检查均行 RV-IgG 和 RV-IgM 筛查,如果 RV-IgG、RV-IgM 均阴性,建议注射麻风腮三联疫苗,并避孕 1~3 个月后再计划妊娠,以降低孕妇感染风疹引起 CRS 的风险。

#### 参考文献

- [1] Zhang N, Li QY, Li W, et al. Expert consensus on TORCH screening before pregnancy [J]. Journal of Developmental Medicine (Electronic Version), 2019, 7(2): 81-85.  
张宁,李奇玉,李文,等. 孕前 TORCH 筛查专家共识[J]. 发育医学电子杂志, 2019, 7(2): 81-85.
- [2] Wang JL, Li L. A case of congenital rubella syndrome [J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2004, 7(2): 70.  
王京晶,李丽. 先天性风疹综合征一例[J]. 中华围产医学杂志, 2004, 7(2): 70.
- [3] Seppälä EM, López-Perea N, de Mier María de Viarce Torres, et al. Last cases of rubella and congenital rubella syndrome in Spain, 1997-2016: The success of a vaccination program [J]. Vaccine, 2019, 37(1): 169-175.
- [4] Zhang JM, Ruan Q, Zhang N, et al. Expert consensus on TORCH infection screening, diagnosis, and intervention principles and workflow [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2016, 32(6): 535-540.  
章锦曼,阮强,张宁,等. TORCH 感染筛查、诊断与干预原则和工作流程专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(6): 535-540.
- [5] Plotkin S. Vaccinology [M]. 5<sup>th</sup> edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2011: 803-842.  
Plotkin S. 疫苗学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 803-842.
- [6] Stamos JK, Rowley AH. Timely diagnosis of congenital infections [J]. Pediatr Clin North Am, 1994, 41(5): 1017-1033.
- [7] Zhou QJ, Wang QM, Shen HP, et al. Rubella virus immunization status in preconception period among Chinese women of reproductive age: a nation-wide, cross-sectional study [J]. Vaccine, 2017, 35(23): 3076-3081.

(收稿日期:2024-02-06)