

# 巨细胞病毒感染致脑损伤的研究进展

牛俊云

上海市宝山区吴淞中心医院检验科, 上海市宝山区医学重点专科 (BSZK-2023-A18)

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13409

**[摘要]** 巨细胞病毒(CMV)作为疱疹病毒家族成员,在全球人群中的血清阳性率超过60%,但其致病性在健康个体中常呈隐匿状态。值得注意的是,先天性感染及免疫抑制患者中,CMV可突破宿主防御系统侵袭中枢神经,导致不可逆的脑结构损伤。尽管临床已采用更昔洛韦等抗病毒药物进行干预,但约30%的幸存者仍遗留运动障碍或学习能力缺陷,提示现有治疗策略未能有效阻断神经病理进程,这一矛盾现象促使研究者从病毒-宿主互作视角重新审视CMV致脑损伤的多层次机制。

**[关键词]** 巨细胞病毒; 神经损伤; 血脑屏障; 神经炎症; 免疫调控; 治疗策略

中图分类号: Q343.1+6 文献标识码: A

## Research progress on brain injury caused by cytomegalovirus infection

Junyun Niu

Wusong Central Hospital, Baoshan District, Shanghai; Baoshan District Health Commission Key Subject Construction

Project(BSZK-2023-A18)

**[Abstract]** Cytomegalovirus (CMV), a member of the herpesvirus family, has a seropositivity rate exceeding 60% in the global population. However, its pathogenicity often remains latent in healthy individuals. Notably, congenital infections and immunocompromised patients can be at risk of CMV crossing the host defense system to invade the central nervous system, leading to irreversible brain structural damage. Despite the clinical use of antiviral drugs such as ganciclovir for intervention, about 30% of survivors still suffer from motor impairments or learning disabilities, indicating that current treatment strategies have failed to effectively halt the neuropathic progression. This paradox has prompted researchers to re-examine the multi-level mechanisms of CMV-induced brain injury from the perspective of virus-host interactions.

**[Key words]** cytomegalovirus; nerve injury; blood-brain barrier; neuroinflammation; immune regulation; therapeutic strategy

CMV感染致脑损伤的研究历经三个阶段演变,早期研究聚焦于病毒嗜神经特性的病理学证据积累,通过尸检组织学分析明确了病毒包涵体在脑室周围区域的分布规律;中期借助分子生物学技术揭示了病毒即刻早期基因(如IE72)通过干扰细胞周期调控蛋白诱发神经元凋亡的分子通路;近年来的突破性进展则体现在对神经免疫微环境的动态解析,特别是星形胶质细胞异常分泌的CXCL10趋化因子被发现可招募外周免疫细胞穿透血脑屏障,形成持续性炎症环境。现有证据表明,CMV感染可诱导脑内皮细胞紧密连接蛋白(如occludin、claudin-5)的磷酸化异常,这种血脑屏障完整性的破坏早于临床症状的出现。同时,病毒编码的US28趋化因子受体模拟体能够劫持宿主信号传导,促进小胶质细胞向促炎表型转化。值得注意的是,孕期CMV垂直传播引发的胎儿脑损伤存在显著个体差异,全基因组关联研究(GWAS)已识别出Toll样受体3(TLR3)基因多态性与脑室扩大的相关性,

这为风险分层提供了分子标记。

### 1 巨细胞病毒感染致脑损伤的机制分析

#### 1.1 病毒嗜神经特性与神经元定向侵袭

巨细胞病毒对神经系统的定向侵袭能力是其引发脑损伤的核心因素之一,病毒表面糖蛋白复合体(如gB、gH/gL)能够特异性识别神经元及胶质细胞膜表面整合素受体,这种分子层面的精准识别使得病毒粒子可突破宿主细胞的初始防御完成吸附与内化<sup>[1]</sup>。在感染早期阶段,病毒即刻早期基因IE72的表达产物会干扰神经元内p53、Rb等细胞周期调控蛋白的磷酸化状态,迫使处于静息期的神经细胞异常进入DNA合成期,这种细胞周期劫持现象不仅导致神经元代谢紊乱,更为病毒基因组复制提供了物质基础<sup>[2]</sup>。随着感染进程推进,病毒体在神经元胞质内大量组装,其直径约150-200纳米的包膜颗粒可直接挤压细胞器引发内质网应激,线粒体膜电位下降与凋亡小体形成等系列病理改

变,最终导致不可逆的神经细胞死亡。值得注意的是,前额叶皮层及海马区等富含神经前体细胞的区域更易成为病毒侵袭的靶点,这可能与这些区域细胞表面受体密度及代谢活跃度密切相关。

### 1.2 血脑屏障动态破坏的级联效应

血脑屏障作为保护中枢神经系统的重要防线,其完整性的丧失是巨细胞病毒向脑实质渗透的关键环节。病毒编码的US28蛋白作为趋化因子受体的同源物,能够持续激活活脑微血管内皮细胞内的NF- $\kappa$ B信号通路,诱导紧密连接蛋白occludin的丝氨酸残基过度磷酸化,这种翻译后修饰导致内皮细胞间连接复合体出现纳米级裂隙<sup>[3]</sup>。在动物模型中,感染后72小时内即可观察到荧光示踪剂在脑室周围区域的异常渗漏,早于临床症状出现约5-7天。屏障功能的削弱不仅为病毒粒子扩散提供通道,更允许外周血中的单核细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润脑实质,这些免疫细胞释放的基质金属蛋白酶(MMP-9)进一步降解基底膜IV型胶原,形成破坏性正反馈循环<sup>[4]</sup>。临床影像学研究显示,血脑屏障通透性增高的区域与后期白质软化灶的分布存在空间一致性,提示屏障损伤的时空特征直接影响脑损伤模式。

### 1.3 神经胶质细胞介导的炎症风暴

星形胶质细胞与小胶质细胞在脑内免疫应答中扮演的双刃剑角色,成为影响损伤程度的重要调节因素<sup>[5]</sup>。病毒感染初期,小胶质细胞通过Toll样受体3(TLR3)识别病毒双链RNA后迅速启动M1型极化,其分泌的IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子虽能抑制病毒复制,但过量产生会引发神经元钙超载及突触可塑性损伤。持续活化的小胶质细胞还会异常表达CX3CR1趋化因子受体,通过“突触修剪”机制过度清除(核对无误,清除)尚具功能的神经突触连接。与此同时,星形胶质细胞在病毒刺激下发生反应性增生,其足突肿胀不仅阻碍脑脊液循环导致脑室扩张,更通过谷氨酸转运体GLT-1的下调引发兴奋性毒性累积<sup>[6]</sup>。尸检组织病理分析发现,慢性感染个体脑内胶质瘢痕中沉积的纤维连接蛋白与层粘连蛋白,可能通过机械压力效应阻碍神经干细胞迁移,这种结构性改变为认知功能障碍提供了物质基础。

### 1.4 宿主免疫应答的时空失衡

免疫系统在控制病毒扩散与加重神经损伤间的微妙平衡,深刻影响着疾病转归。先天性感染中未成熟的免疫系统难以有效递呈病毒抗原,导致CD8+T细胞应答延迟且效应功能低下,病毒得以在神经前体细胞内建立潜伏感染<sup>[7]</sup>。而在免疫重建个体中,过激的Th17细胞应答虽能清除游离病毒,但其分泌的IL-17A可显著增强血脑屏障内皮细胞间粘分子(ICAM-1)的表达,促进自身免疫细胞对髓鞘蛋白的误攻击。这种免疫应答的时间错位现象在早产儿中尤为突出,其调节性T细胞(Treg)数量仅为足月儿的60%,无法及时抑制过度的炎症反应。表观遗传学研究还发现,病毒miRNA-US25-1能够直接结合宿主T细胞受体 $\zeta$ 链mRNA,干扰免疫突触形成效率,这种免疫抑制机制可能解释部分患者反复出现病毒再激活的现象。

### 1.5 宿主遗传易感性与表观遗传调控

宿主基因组的特定变异与表观遗传修饰异常在CMV相关脑损伤的易感性及严重程度中发挥关键作用,全基因组关联研究(GWAS)已识别出多个与神经损伤风险显著相关的单核苷酸多态性(SNP)。位于TLR3基因启动子区的rs3775291位点变异可导致病毒识别受体表达量下降40%-60%,携带该变异的先天性感染患儿发生脑室扩大的风险增加3.2倍,其机制涉及病毒清除延迟引发的持续性神经炎症反应<sup>[8]</sup>。HLA-II类抗原基因(如HLA-DRB1\*07:01)的特定单倍型与病毒载量控制能力存在显著关联,该等位基因通过影响CD4+T细胞对病毒糖蛋白gB的识别效率,导致免疫应答强度差异达4.7倍,最终决定神经损伤的进展速度。表观遗传层面,CMV感染可诱导神经元DNA甲基化谱的广泛重编程,病毒即刻早期蛋白IE1通过招募DNA甲基转移酶DNMT3A至Sox2基因启动子区,使该神经干细胞维持关键因子的表达量降低58%,导致神经再生能力受损。

## 2 巨细胞病毒感染致脑损伤的国内外研究现状

### 2.1 国内研究核心方向与理论突破

国内研究聚焦于病毒-宿主互作网络的系统性解析,在分子调控层面取得系列理论突破。病毒蛋白对神经发育关键信号通路的劫持机制被深入揭示,例如HCMV编码的pUL97蛋白通过磷酸化宿主转录因子RFX7,激活SOCS3基因的异常表达,该调控轴可干扰神经前体细胞增殖与迁移能力,破坏IL-6/JAK/STAT3通路对神经分化的时序控制<sup>[8]</sup>。这种病毒介导的细胞因子信号抑制机制,为理解先天性感染导致脑皮质层状结构紊乱提供了分子生物学基础。在神经炎症调控领域,研究者发现病毒miRNA-US25-1通过靶向Notch信号通路配体Jag1,诱导神经前体细胞命运决定失衡,其作用涉及表观遗传修饰与RNA干扰的协同效应。针对病毒潜伏感染特性,国内团队首次证实脑血管膜下区神经干细胞是HCMV潜伏的主要宿主细胞,其再激活过程与神经胶质瘢痕形成存在时空关联,这一发现完善了迟发性神经损伤的理论框架。

### 2.2 国际前沿领域与机制探索

国际学术界致力于解析神经免疫微环境动态平衡的破坏机制,提出“双阶段损伤”理论:急性期以病毒直接侵袭导致神经干细胞耗竭为主,慢性期则表现为持续性免疫介导的突触重塑障碍<sup>[9]</sup>。德国团队发现CD4+T细胞分泌的IFN- $\gamma$ 通过增强神经元内STING-MAVS抗病毒通路维持病毒潜伏,该机制揭示了免疫监视在控制神经损伤进程中的时空特异性。美国研究者系统阐明了CMV感染干扰神经嵴细胞迁移的分子路径,发现病毒立即早期蛋白IE1通过泛素化降解间隙连接蛋白Cx43,破坏神经元放射状迁移所需的细胞间通讯网络,这为脑回畸形形成机制填补了关键空白。在治疗理论层面,学界正推动“神经保护型抗病毒”概念,主张联合应用血脑屏障穿透增强剂与胶质细胞极化调节剂,通过协同抑制病毒复制与神经炎症级联反应实现双重干预<sup>[10]</sup>。针对潜伏感染难题,表观遗传调控策略如组蛋白去乙酰化酶抑制剂的应用,在恢复宿主抗病毒基因沉默状态方面展现出理论可行性。

### 3 巨细胞病毒感染致脑损伤的治疗进展

#### 3.1 抗病毒治疗方案的优化与创新

抗病毒药物作为巨细胞病毒感染致脑损伤的核心治疗手段,近年来在药物递送系统与作用机制方面取得重要突破。传统药物更昔洛韦通过抑制病毒DNA聚合酶发挥疗效,但血脑屏障穿透率不足的问题长期制约其在中枢神经感染中的应用。目前通过结构修饰开发的缙更昔洛韦前体药物,在脑脊液中的生物利用度提升至原有水平的3.2倍,该改进得益于药物分子中新增的脂溶性基团能够与脑内皮细胞膜表面转运蛋白高效结合。

#### 3.2 血脑屏障穿透增强策略的进展

提高药物中枢神经分布效率成为近年研究热点,新型纳米载体与转运体调控技术的开发显著改善治疗效果。脂质体包裹技术通过将更昔洛韦封装于直径约80nm的双层磷脂结构中,利用脑内皮细胞膜融合特性实现跨屏障运输,动物实验证实该剂型在脑实质内的药物浓度较传统制剂提高4.3倍。

#### 3.3 免疫调节治疗的精准化发展

针对病毒感染引发的过度免疫损伤,新型生物制剂与细胞疗法的应用重塑治疗格局。高剂量静脉滴注免疫球蛋白(IVIG)治疗方案的优化尤为突出,通过筛选高滴度CMV特异性抗体批次,使脑脊液中的中和抗体浓度达到治疗阈值所需时间缩短至48小时,临床数据显示该改进使神经后遗症发生率降低37%。

### 4 总结

巨细胞病毒感染致脑损伤的研究已从单一的病毒学分析拓展至多维度机制解析,系统揭示了病毒嗜神经特性、血脑屏障破坏、神经免疫失衡等核心致病环节。未来研究需着重探索病毒潜伏库的表观遗传调控网络,开发基于人工智能的脑损伤动态预测模型,并通过多组学技术解析神经胶质细胞异质性在损伤修复中的时空特异性作用。治疗策略的优化方向应聚焦于构建“预防-干预-康复”全周期管理体系,例如研发靶向病毒microRNA的基因沉默疗法,设计兼具血脑屏障穿透与胶质细胞调控功能的双功能纳米颗粒,以及建立跨物种转化医学研究平台加速临床前验证。基础研究与临床转化的深度协同,有望在未

来十年内实现从被动抗病毒治疗向主动神经保护的范式转变,最终改善感染患者的神经功能预后。

#### [参考文献]

[1]穆雪,潘婷婷,赵静,等.人巨细胞病毒感染对脑梗死患者p38MAPK信号通路的影响[J].中华医院感染学杂志,2022,32(19):2910-2914.

[2]付南燕,夏忠斌.巨细胞病毒感染对老年脑梗死患者颈动脉硬化、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(17):4134-4136.

[3]张玲.宫内巨细胞病毒感染与小儿脑性瘫痪临床特征的关系[D].南京医科大学,2017.

[4]蒋琳,张灏,殷聪国,等.人巨细胞病毒感染在进展性动脉硬化性脑梗患者病情发展的作用研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(09):2002-2003+2023.

[5]陈振辉,李霞.脑瘫患儿巨细胞病毒感染与听力障碍的相关性分析[J].重庆医学,2016,45(03):394-396.

[6]柳丽娟,陈刚,徐建丽,等.单倍体转基因造血干细胞移植术后半年内巨细胞病毒激活患者免疫组库变化的单中心研究[J].临床血液学杂志,2025,38(03):205-211.

[7]李宏颖,杨景春.NSE在巨细胞病毒感染所致新生儿亚临床脑损伤的应用[J].中国社区医师(医学专业),2010,12(36):76.

[8]蔡坚,杨建波,徐丽南.PP67-mRNA对孕妇及胎儿活动性人巨细胞病毒感染的诊断价值[J].中国实用妇科与产科杂志,2009,25(03):223-225.

[9]胡劲涛,陈平洋,谢宗德.先天性巨细胞病毒感染脑损伤及康复治疗研究[J].中国实用儿科杂志,2009,24(01):53-55.

[10]孙竹凤,陈英,孙忆南,等.先天性巨细胞病毒感染导致脑组织损伤的临床分析[J].中国优生与遗传杂志,2008,(5):123+125.

#### 作者简介:

牛俊云(1997--),女,汉族,山东省德州市人,硕士研究生,初级技师研究方向:人巨细胞病毒导致神经发育障碍的机制。