

• 论 著 •

淮安地区婴幼儿人巨细胞病毒感染回顾性分析

李 芬,张 振[△]

(江苏省淮安市淮阴医院检验科,江苏淮安 223300)

摘 要:目的 了解淮安地区人巨细胞病毒(HCMV)感染婴幼儿的临床特征。方法 对 2013 年 11 月至 2015 年 2 月确诊的 HCMV 感染患儿 72 例进行回顾性分析,包括荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)法尿 HCMV DNA 检测结果,以及合并症及临床指标分布特征。结果 72 例患儿尿 HCMV DNA 检测阳性率为 90.3%(65/72);72 例患儿中,合并肺炎 60 例(83.3%),合并肝炎 34 例(47.2%),合并血液系统损伤 14 例(19.4%),合并神经系统损伤 3 例(4.2%),合并两种及其以上并发症 28 例(38.9%)。结论 FQ-PCR 是检测 HCMV 感染的良好方法。HCMV 感染患儿易出现肺炎、肝炎、血液系统损伤等临床表现。采用 FQ-PCR 对疑似 HCMV 感染患儿进行 HCMV DNA 检测有助于疾病的早期诊治。

关键词:人巨细胞病毒; 荧光定量-聚合酶链反应; 诊断; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)21-3115-02

Retrospective analysis of infants with human cytomegalovirus infection in Huai'an

Li Fen, Zhang Zhen[△]

(Department of Laboratory, Huaiyin Hospital of Huai'an, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract:Objective To investigate the infection characteristics of human cytomegalovirus(HCMV)in infants of Huai'an area. **Methods** Clinical data of 72 infants with HCMV infection,diagnosed from Nov.2013 to Feb.2015,were retrospectively analyzed,including HCMV DNA level of urine samples,detected by using fluorescent quantitative-polymerase chain reaction (FQ-PCR),and complications and clinical characteristics. **Results** The positive rate of HCMV DNA was 90.3%(65/72). Among all of the infected infants,60 cases (83.3%) were with pneumonia,34 cases(47.2%) were with hepatitis,14 cases(19.4%) were with hematological diseases,3 cases(4.2%) were with neurological diseases,and 28 cases(38.9%) were with two or more than two types of complications. **Conclusion** FQ-PCR might be useful for the detection of HCMV infection. Clinical manifestation of pneumonia,hepatitis,hematological diseases,and so on might be common in HCMV infected infants. FQ-PCR,used to detect HCMV DNA,could be helpful for the early diagnosis and treatment of HCMV infection.

Key words:human cytomegalovirus; fluorescent quantitative-polymerase chain reaction; diagnosis; treatment

人巨细胞病毒(HCMV)为疱疹病毒科 β 属双链 DNA 病毒,具有典型的疱疹病毒结构及潜伏-再激活的生物学特征,受感染细胞常产生典型的巨细胞包涵体^[1]。免疫系统功能正常者感染 HCMV 后常无明显症状,但婴幼儿(包括新生儿)等免疫功能发育不全的个体及器官移植患者等免疫功能抑制人群,因免疫系统功能异常,可使潜伏的病毒被激活,引起相应的临床症状^[2-3]。HCMV 感染可分为原发性感染、潜伏性感染和激活性感染。婴幼儿 HCMV 感染多为原发性感染,主要感染机制是母婴垂直传播^[4]。婴幼儿 HCMV 感染早期症状缺乏特异性,难以确诊,影响了治疗。因此,早期确诊对婴幼儿 HCMV 感染的临床治疗至关重要^[5]。荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)是定量检测 HCMV DNA 的常用方法,具有灵敏度高、特异性强的优点^[6]。本研究采用 FQ-PCR 检测 HCMV 患儿尿液 HCMV DNA 水平,旨在分析 HCMV 感染与相关疾病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 11 月至 2015 年 2 月于本院确诊的 HCMV 感染患儿 72 例,年龄 0~3 岁,男 43 例、女 29 例,均符合中华医学会儿科学分会感染消化组制定的《巨细胞病毒感染诊断方案》中的 HCMV 感染诊断标准^[7]。

1.2 方法 以无菌干燥管留取患儿新鲜晨尿标本 3 mL。采用广州达安基因诊断有限公司 DA-7600 型 PCR 扩增仪及配套 FQ-PCR 法检测试剂盒进行尿 HCMV DNA 检测。所有操

作严格按照仪器及试剂盒说明书进行。阴性结果判定标准:扩增曲线为非典型 S 曲线,HCMV DNA<500 IU/mL;阳性结果判定标准:扩增曲线为典型 S 曲线,HCMV DNA ≥ 500 IU/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行数据处理及统计学参数计算。

2 结 果

2.1 尿 HCMV DNA 水平检测结果 72 例 HCMV 感染患儿中,65 例 HCMV DNA 检测结果呈阳性,阳性率为 90.3%(65/72),HCMV DNA 拷贝数为 $2.17 \times 10^3 \sim 9.25 \times 10^5$ IU/mL,均值为 8.43×10^4 IU/mL。

2.2 HCMV 感染患儿不同合并症及临床指标分布特征 72 例 HCMV 感染患儿中,合并肺炎 60 例(83.3%),合并肝炎 34 例(47.2%),合并血液系统损伤 14 例(19.4%),合并神经系统损伤 3 例(4.2%),合并两种及其以上合并症 28 例(38.9%)。HCMV 感染患儿不同临床指标分布特征见表 1。

表 1 HCMV 感染患儿不同临床指标分布特征[n=72,n(%)]

临床指标	构成比	临床指标	构成比
咳嗽、气促	49(68.1)	Hcy>15.4 mol/L	8(11.1)
发热(体温大于 37℃)	9(12.5)	Hb<110 g/L	10(13.9)
ALT>40 U/L	34(47.2)	PLT<100×10 ⁹ /L	3(4.2)
AST>40 U/L	12(16.7)	WBC>10×10 ⁹ /L	5(6.9)

续表 1 HCMV 感染患儿不同临床指标分布特征[n=72,n(%)]

临床指标	构成比	临床指标	构成比
GGT>50 U/L	5(6.9)	惊厥	1(1.4)
TBIL>20.5 mol/L	6(8.3)	CT、MRI 或脑电图检查结果异常	3(4.2)
DBIL>6.84 mol/L	13(18.1)	—	—

ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;GGT:谷氨酰转肽酶;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素;Hcy:同型半胱氨酸;Hb:血红蛋白;PLT:血小板;WBC:白细胞;—:无数据。

3 讨 论

巨细胞病毒(CMV)感染具有高度的宿主特异性,其中只有 HCMV 感染人。HCMV 感染途径主要为接触被病毒感染的尿液、唾液、分泌物,以及母婴垂直传播。儿童是 HCMV 感染高发人群,尤其是出生 3 个月以内的婴幼儿^[8-9]。早期发现、早期治疗是降低疾病损伤的主要方法。

目前,用于 HCMV 检测的方法主要包括病毒分离、血清学检测、病毒基因检测等,其中病毒基因检测敏感性 & 特异性较强,是较好的 HCMV 基因检测方法^[10]。HCMV 易侵犯肾脏上皮细胞,并在细胞内复制,最后经尿液排出,故尿液是检测 HCMV 感染的较好标本^[11]。已有研究证实尿液是 HCMV DNA 定量检测的较好标本^[12-13]。本研究采用 FQ-PCR 对 HCMV 感染婴幼儿进行尿 HCMV DNA 检测,结果显示 HCMV 感染患儿尿 HCMV DNA 定量检测阳性率为 90.3%(65/72),HCMV DNA 平均拷贝数为 8.43×10⁴ IU/mL,表明 FQ-PCR 是检测尿 HCMV DNA 拷贝数的有效方法,在 HCMV 感染患儿中有较高的检出率,与徐新艳等^[14]的研究结果一致。本研究中,7 例患儿尿 HCMV DNA 定量检测结果为阴性,可能与肾脏间歇性排毒、尿液稀释、DNA 抽提质量、操作误差等因素有关。

HCMV 感染可累及不同器官和组织,如呼吸系统、消化系统、血液系统、神经系统等^[15]。本研究中,HCMV 感染合并肺炎患儿多出现咳嗽、气促、伴或不伴发热等临床症状,且部分患儿白细胞水平并不升高,难以和其他病毒性感染疾病相鉴别,影响诊治效果。本研究中的 HCMV 感染合并肺炎患儿均存在 TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT 和 Hcy 等指标水平的变化。由于 HCMV 感染合并肺炎患儿早期症状不明显,缺乏特异性,因此对疑似 HCMV 感染患儿早期进行肝功能检查有助于疾病的诊治。HCMV 感染合并肺炎患儿 Hcy 水平升高,可能与肝损伤导致 Hcy 代谢障碍,Hcy 在体内积聚,外周血 Hcy 水平升高有关。而且,部分 HCMV 感染患儿同时存在合并肺炎与肝炎的临床表现。本研究结果提示,当婴幼儿同时出现肺炎、肝炎相关临床症状时,可考虑 HCMV 感染的可能,应及时进行相关检查,明确诊断并给予及时治疗,可从很大程度上降低 HCMV 感染造成的损伤。

本研究中,部分 HCMV 感染患儿出现血液及神经系统相关指标水平的改变,表现为 Hb、PLT 降低,WBC 升高,CT、MRI 或脑电图检查结果异常等。由于 HCMV 感染可影响造血祖细胞、造血微环境等,导致血液系统的改变,表现为贫血、PLT 减少,甚至骨髓增殖性疾病^[16]。HCMV 感染患儿合并神经系统损伤,多由宫内感染及免疫抑制所致,且神经系统损伤可引起多种并发症,造成严重的后遗症,预后差^[17-20]。HCMV 感染引起的血液、神经系统损伤后果较重,及时进行 HCMV 检测可以明确诊断、降低损伤,具有积极的临床意义。

本研究通过回顾性分析淮安地区 HCMV 感染婴幼儿的临床资料,发现 HCMV 感染可引起一系列的症状及临床表现,用 FQ-PCR 进行早期诊断具有重要意义。对婴幼儿进行 HCMV 感染早期检测,在疾病早期诊治、改善患儿预后等方面具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 金怡汶. 荧光定量 PCR 在婴儿巨细胞病毒感染诊断和治疗监测中的价值[J]. 国际儿科学杂志, 2011, 38(5): 481-483.

[2] 焦嘉, 罗敏, 陈利玉. 巨细胞病毒 microRNA 研究进展[J]. 国际病毒学杂志, 2010, 17(2): 38-43.

[3] 郑志龙, 陆击修, 郝俐. 小儿反复呼吸道感染与巨细胞病毒肺炎支原体感染相互关系的临床研究[J]. 吉林医学, 2011, 32(33): 6984-6985.

[4] 周君霞, 何林. 荧光定量 PCR 技术在小儿尿液巨细胞病毒检测中的应用[J]. 中国热带医学, 2007, 7(5): 717-718.

[5] 王淑贞, 王静, 张琳. 尿、乳汁 HCMV 定量检测在婴幼儿 HCMV 感染诊治中的意义[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(3): 361-362.

[6] 夏宇. 人巨细胞病毒实验室诊断进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(8): 991-994.

[7] 中华医学会儿科学分会感染化学组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(7): 441.

[8] 刘邈玮. 巨细胞病毒感染免疫逃避机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(2): 131-134.

[9] Ivanov IS, Popov NI, Moshe RI, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in hospitalized infants[J]. Folia Med(Plovdiv), 2012, 54(4): 45-52.

[10] 张书红. 人巨细胞病毒感染检测方法的研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(22): 3495-3497.

[11] 李云, 王惠莹, 姜昌丽, 等. 荧光定量 PCR 检测婴幼儿巨细胞病毒感染情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(16): 1841-1844.

[12] 翁玉英, 倪琛, 林秀凤. 不同标本巨细胞病毒检测在诊断小儿人巨细胞病毒感染中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2014, 6(6): 410-414.

[13] 赵巍松, 刘伶, 杨飞, 等. 母乳及婴儿血液、尿液人巨细胞病毒 DNA 检测在婴儿 HCMV 感染中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(6): 1059-1061.

[14] 徐新艳, 赵艳丰. 人巨细胞病毒感染的检测及临床表现分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(21): 2848-2849.

[15] 许莉莉. 小儿巨细胞病毒感染的研究进展[J]. 医学信息, 2014, 27(5): 606-607.

[16] 高赛君. 母婴传播 HCMV 感染致胎/婴儿造血系统疾病的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(5): 512-514.

[17] 王金明. 以神经系统症状为主的儿童巨细胞病毒感染临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(7): 41-43.

[18] Dorn M, Lidzba K, Bevot A, et al. Long-term neurobiological consequences of early postnatal hCMV-infection in former pretermers: a functional MRI study[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(6): 2594-2606.

[19] Barry PA, Lockridge KM, Salamat S, et al. Nonhuman primate models of intrauterine cytomegalovirus infection[J]. ILAR J, 2006, 47(1): 49-64.

[20] Dzierzanowska D, Augustynowicz E, Gzyl A, et al. Application of polymerase chain reaction (PCR) for the detection of DNA-HCMV in cerebrospinal fluid of neonates and infants with cytomegalovirus infection[J]. Neurol Neurochir Pol, 1997, 31(3): 447-462.