

• 论 著 •

人巨细胞病毒抗体筛查预防输血性人巨细胞病毒感染的 Meta 分析^{*}

毕昊¹, 李刚^{1△}, 余琴¹, 姚妍怡², 裴皓³

(1. 武汉血液中心血液筛查实验室, 武汉 430030; 2. 湖北省妇幼保健院优生遗传中心, 武汉 430070; 3. 湖北省新华医院麻醉科, 武汉 430015)

摘要:目的 明确输注人巨细胞病毒(CMV)血液抗体筛查阴性血在减少免疫低下人群输血性 CMV 感染的作用, 为 CMV 抗体血液筛查的实施提供依据。方法 计算机检索 PubMed、MEDLINE、Ovid、ProQuest、EBSCO、Cochrane Library、EMbase、CNKI、VIP、CBM 和 WanFang 数据库, 检索比较输入 CMV 血液抗体筛查阴性血与输入未经筛查且为非去白细胞处理血对输血性 CMV 感染率差异的文献, 同时辅以手检纳入文献的参考文献。按照纳入排除标准进行筛选、资料提取和质量评价后, 使用 Rev Man5.1 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 项研究, 430 例患者。Meta 分析结果显示输入经 CMV 血液抗体筛查阴性血与输入未经筛查且为非去白细胞处理血后, 受血者的输血性 CMV 感染率差异具有统计学意义($OR=0.07, 95\% CI: 0.03 \sim 0.18, P < 0.01$)。结论 进行 CMV 抗体血液筛查能有效减少免疫低下受血者输血性 CMV 感染率, 特别对器官移植和新生儿输血患者作用明显。

关键词:人巨细胞病毒; 感染; 输血; 抗体筛查; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)15-2036-04

A Meta-analysis on effect of antibody blood screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion^{*}

BI Hao¹, LI Gang^{1△}, YU Qin¹, YAO Yanyi², PEI Hao³

(1. Blood Screening Laboratory, Wuhan Blood Center, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. Center of Prepotency and Heredity, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan, Hubei 430070, China;

3. Department of Anesthesia, Hubei Xinhua Hospital, Wuhan, Hubei 430015, China)

Abstract: Objective To determine the effect of using cytomegalovirus-seronegative blood components in preventing transfusion-acquired cytomegalovirus infection, which laid foundation for the application of blood antibody screening of cytomegalovirus.

Methods The documents of studies about the comparison in transfusion-acquired cytomegalovirus ratio between using cytomegalovirus-seronegative blood components with using cytomegalovirus-unscreened/non-WBC-reduced blood were retrieved from the databases of PubMed, MEDLINE, Ovid, ProQuest, EBSCO, Cochrane Library, EMbase, CNKI, VIP, CBM and WanFang Library, and the reference in studies were retrieved by hands at the same time. The documents were screened, extracted and evaluated according to inclusion and exclusion criteria, and then given a Meta-analysis by using Rev Man 5.1 software. **Results** There were totally 7 controlled studies (430 patients) included. The results of Meta-analysis showed that compared with using cytomegalovirus-unscreened/non-WBC-reduced blood, the effect of using cytomegalovirus-seronegative blood components in preventing transfusion-acquired cytomegalovirus infection had a statistical difference ($OR=0.07, 95\% CI: 0.03 \sim 0.18, P < 0.01$). **Conclusion** Application of blood antibody screening of cytomegalovirus is effective in preventing transfusion-acquired cytomegalovirus infection, especially organ transplantation and neonate patients.

Key words: cytomegalovirus; infection; transfusion; antibody screening; Meta-analysis

人巨细胞病毒(CMV)在人群中的感染非常普遍。输血为 CMV 感染的主要途径, 如果将含有 CMV 的血液或血制品输给早产儿, 移植、恶性肿瘤、血液病、艾滋病患者等免疫功能紊乱或缺陷的受血者, 很容易引起输血性 CMV 感染, 甚至有致命的危险^[1]。早在 90 年代初, 欧洲部分国家及加拿大率先开展给免疫低下患者输注 CMV 血清学阴性的血液或血制品, 期望减少输血性 CMV 感染, 然而已有的研究对其效果的报道存在矛盾^[2-7], 干预措施的效果目前仍无定论。为此, 本研究通

过收集相关文献进行 Meta 分析, 以明确输注 CMV 血清学阴性的血液或血制品对预防输血性 CMV 感染的效果, 为输血性 CMV 感染的防治提供指导意见。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究类型为对照试验和队列研究。文种限中、英文。(2)研究对象为需要输血治疗, 且输血前行 CMV 检测, 结果阴性的患者, 其种族、国籍、病程不限。(3)试验组输入经 CMV 检测阴性的血液或血液成分, 对

* 基金项目:武汉市卫生和计划生育委员会重点科研项目(WG14A04);武汉中青年医学骨干人才培养工程资助项目[武卫计(2013)35号]。

作者简介:毕昊,副主任技师,主要从事临床输血及血液安全的研究。 △ 通信作者,E-mail:lgwuhanbloodcenter@163.com。

照组输入未经 CMV 检测且非去白细胞处理的血液或血液成分。(4)输血后进行跟踪、随访。定期进行 CMV 感染检测,统计输血性 CMV 的感染率。排除标准:(1)对重复发表文献,仅纳入数据最全或最新的研究;(2)原始文献数据不全而无法利用的文献;(3)输血前未进行 CMV 检测的受血者;(4)输血前进行了 CMV 检测,结果阳性的受血患者。

1.2 文献检索策略 计算机检索 PubMed、MEDLINE、Ovid、ProQuest、EBSCO、The Cochrane Library、EMbase、CNKI、VIP、CBM 和 WanFang Data 数据库,搜集比较输入经 CMV 检测阴性的血液或血液成分与输入未经 CMV 检测且非去白细胞处理的血液或血液成分对输血性 CMV 感染的影响文献。英文检索词包括:cytomegalovirus, infection, blood; 中文检索词包括:巨细胞病毒、感染、血液。检索时限均从建库至 2016 年 1 月。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。

1.3 文献筛选及资料提取 由 2 位评价员按纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,并交叉核对,如遇分歧,则咨询第三方协助判断,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选流程:首先阅读文题,如符合纳入标准,则进一步阅读摘要、全文,符合纳入标准后纳入。资料提取内容主要包括:(1)纳入研究的基本信息,即作者、发表年份、术前资料;(2)研究设计类型及质量评价的关键要素;(3)研究时间、随访时间、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价 由 2 位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对,如遇分歧,则咨询第三方协助判断。纳入研究的偏倚风险采用 Cochrane 系统评价员手册提供的风险评价工具进行评价。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行统计分析。二分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,各效应量均给出其 95% 置信区间(CI)。纳入研究结果间的异质性通过 χ^2 检验确定,若 $P \geq 0.1, I^2 < 50\%$ 可认为多

个同类研究具有同质性,可选用固定效应模型进行 Meta 分析;如果 $P < 0.1, I^2 \geq 50\%$,但临幊上判断各组间具有一致性需要进行合并时,则选择随机效应模型;如 $P < 0.1$ 且无法判断异质性的来源,不宜进行 Meta 分析,采用描述性分析。以平均数(MD)为效应量,对多个研究结果进行合并,计算 95% CI。若研究间具有异质性,则对其异质性来源进行分析。偏倚评估通过绘制漏斗图进行。

2 结 果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 191 篇,经逐层筛选后,最终纳入 7 项研究,包括 4 项前瞻性随机试验,3 项回顾性观察试验。文献筛选流程及结果见图 1,纳入研究的一般情况见表 1。

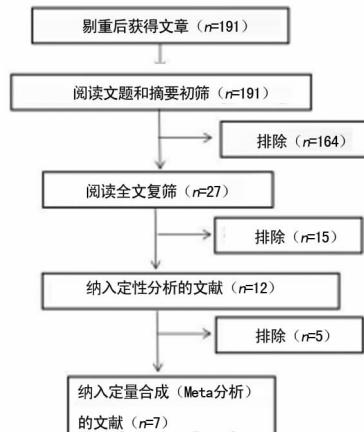


图 1 选择纳入文献的过程

2.2 方法学质量评价 所有研究均未报道盲法及分配方案隐藏情况。所有研究数据完整,无选择性报告结果,无其他偏倚来源。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	发表时间 (年)	研究设计	患者病例	CMV 检测方法	样本量 (n)	输血性 CMV 感染比例[% (n/n)]	
						输入 CMV 检测阴性血	输入未行 CMV 检测血
Luthardt 等 ^[8]	1971	回顾性	新生儿换血	补体结合反应	35	0.0(0/20)	53.5(8/15)
Kumar 等 ^[9]	1980	回顾性	新生儿换血	补体结合反应	10	14.3(1/7)	33.3(1/3)
Yeager 等 ^[10]	1981	随机性	低体质量新生儿	间接血凝实验	164	0.0(0/90)	13.5(10/74)
Preiksaits 等 ^[11]	1983	回顾性	心脏移植	间接血凝实验	13	0.0(0/8)	20.0(1/5)
Bowden 等 ^[12]	1986	随机性	骨髓移植	乳胶凝集反应	57	3.1(1/32)	32.0(8/25)
Miller 等 ^[3]	1991	随机性	骨髓移植	乳胶凝集间接血凝	89	4.4(2/45)	31.8(14/44)
Preiksaits 等 ^[13]	1997	随机性	儿科肿瘤	乳胶凝集反应	62	0.0(0/30)	0.0(0/32)

2.3 纳入文献 Meta 分析的结果 1971—1997 年 7 个受控研究比较了输入经 CMV 检测阴性的血液或血液成分与输入未经 CMV 检测且非去白细胞处理的血液或血液的输血性 CMV 感染的比例。共纳入 430 例患者,研究间无异质性($\chi^2 = 2.24, P = 0.81, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析显示,输入经 CMV 检测阴性的血液或血液成分与输入未经 CMV 检测且非去白细胞处理的血液或血液成分后,受血者的输血性 CMV

感染率差异具有统计学意义($OR = 0.07, 95\% CI: 0.03 \sim 0.18, P < 0.01$)。

2.4 发表偏倚评价和敏感性分析 纳入研究的偏倚分析的漏斗图,左右对称,提示无明显发表性偏倚。敏感性分析逐一删除各项研究重新合并数据,结果仍具有统计学意义($P < 0.05$)。并改用随机效应模型进行再分析,结局并未发生改变,说明结果稳定性好。见图 2。

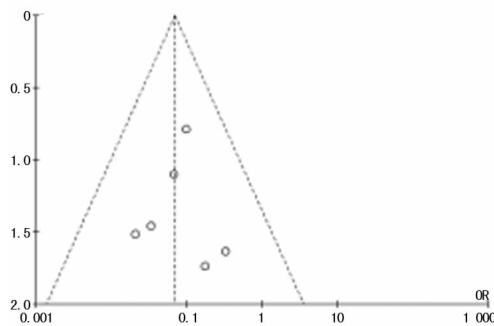


图 2 纳入研究的偏倚分析的漏斗图

2.5 分层分析 将纳入的文献按照病例种类进行分层分析,结果见表 2、3。

表 2 不同病种的分层 Meta 分析

亚组类别	纳入文献数(篇)	P	OR	95%CI
骨髓移植	2	<0.01	0.09	0.02~0.31
新生儿输血	3	0.01	0.06	0.01~0.32
心脏移植	1	N/A	0.18	0.01~5.28
小儿肿瘤	1	N/A	—	—

注:—为无法统计。

表 3 不同病种输血性 CMV 感染率的比较[n(%)]

亚组类别	干预组的输血性	未干预组的输血性
	CMV 感染率	CMV 感染率
骨髓移植	77(3.90)	69(31.88)
新生儿输血	117(0.86)	92(20.65)
心脏移植	80(0.00)	5(20.00)
小儿肿瘤	30(0.00)	32(0.00)

3 讨 论

理论上对免疫能力低下受血者输注 CMV 血清学筛查阴性或者去白细胞的血液或血液成分能降低输血性 CMV 感染率的发生风险。然而,目前仅欧美等几个国家在上世纪 90 年代初开展了以上干预措施,全世界其余大多数国家,包括我国并未开展。干预措施的效果如何,目前尚未有定论。已有的一些结果显示干预措施的实施有效地降低了输血性 CMV 感染率^[2-5,8-12],但也有部分结果报道,实施干预措施后部分病种患者与未进行干预组无明显变化^[6-7,13],因此,结果存在矛盾,有必要对已有的文献进行分析。

本研究采用 Meta 分析的方法对 7 项受控研究进行了分析。结果显示对免疫低下人群输注未经 CMV 检测,且非去白细胞处理的血液或血液成分具有较高的输血性 CMV 感染发生风险。7 项受控研究中除 1 项儿科肿瘤受血患者群体(1997 年)对照组未发生输血性 CMV 感染(试验组和对照组的发生率均为 0%)^[13],其余 6 项研究对照组均发生了输血性 CMV 感染,如在两项新生儿换血群体的研究中,输血性 CMV 感染的发生率分别为 53.5%(1971 年)和 33.3%(1980 年)^[8-9]。在一项低体质量新生儿群体的研究(1981 年)中有 13.5% 的发生率^[10]。在一项心脏移植患者群体的研究中,发生率为 20.

0%^[11]。在两项同种异体骨髓移植血者群体的研究中(1986 年,1991 年),发生率分别为 32.0% 和 31.8%^[3,12]。在 7 项受控研究中,4 项研究显示对免疫低下人群输注 CMV 血清学阴性的血液后未出现输血性 CMV 感染,但是余下的 3 项研究仍然出现了输血性 CMV 感染,如 Kumer^[9]的研究(1980 年)显示在给予干预措施后,新生儿换血的受血者群体中仍出现了输血性 CMV 感染,感染率为 14.3%。在同种异体骨髓移植血者群体中,有 2 项研究(1986 年,1991 年)报道在给予干预后,仍出现了输血性 CMV 感染,感染率分别为 3.1% 和 4.4%^[3,12]。对这 7 个受控研究进行 Meta 分析后,结果显示输入经 CMV 检测阴性的血液或血液成分相对输入未经 CMV 检测且非去白细胞处理的血液或血液成分能有效地减少输血性 CMV 感染。汇总的 OR 值为 0.07, $P < 0.01$, 提示可以减少超过 90% 的输血性 CMV 感染风险。

此外,7 项研究按病种进行分层分析显示:除 1 例小儿儿科肿瘤受血者群体的 OR 值无法统计外,心脏移植输血的 $OR < 0.2$, 提示可以减少超过 80% 的输血性 CMV 感染风险,骨髓移植与新生儿输血的 $OR < 0.1$, 提示可以减少超过 90% 的输血性 CMV 感染风险。可以看出除小儿科肿瘤以外,其他病种的干预措施效果明显。同时发现若未进行干预,实体器官移植与新生儿输血相对小儿肿瘤而言具有较高的输血性 CMV 感染风险,可能与病种患者免疫低下的严重程度相关,然而鉴于本研究纳入的文献数有限,该结论需要更多的研究结果进行统计确证。另外仍需注意的是尽管血清学抗体筛查技术的实施能明显降低输血性 CMV 感染风险,但是仍存在输血性 CMV 感染病例的报道,这说明 CMV 血清学抗体筛查技术存在残余风险,特别是在同种异体骨髓移植血者群体中仍有超过 3% 的感染率,为此需要寻找更好的血液 CMV 感染筛查策略^[14],或是结合其他病毒灭活新技术,使输血性 CMV 感染的风险进一步降低。

本次 Meta 分析的结果显示,输入经 CMV 检测阴性的血液或血液成分能有效地减少免疫功能紊乱或缺陷的受血者输血性 CMV 感染发生,特别是在预防器官移植和新生儿输血的患者群体内作用明显。本次 Meta 分析的局限与不足主要在于纳入文献数较少,且缺乏中文文献。鉴于中国人群 CMV 感染率与欧美人群具有差异,今后应提倡国内开展相关研究,以进一步明确输入经 CMV 检测阴性的血液或血液成分在预防我国免疫功能紊乱或缺陷的受血者输血性 CMV 感染的作用。

参考文献

- [1] 万华,都莉. 免疫低下状态群体感染人巨细胞病毒的研究进展[J]. 实验与检验医学, 2012, 30(6): 573-575.
- [2] Mac Kinnon S, Burnett AK, Crawford RJ, et al. Seronegative blood products prevent primary cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation [J]. J Clin Pathol, 1988, 41(9): 948-950.
- [3] Miller WJ, McCullough J, Balfour HH, et al. Prevention of cytomegalovirus-infection following bone marrow transplantation: A randomized trial of blood product screening[J]. Bone Marrow Transplant, 1991, 7(3): 227-

234.

- [4] Brady MT, Milam JD, Anderson DC, et al. Use of deglycerolized red blood cells to prevent posttransfusion infection with cytomegalovirus in neonates [J]. J Infect Dis, 1984, 150(3): 334-339.
- [5] Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, et al. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant [J]. Blood, 1991, 78(1): 246-250.
- [6] Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, et al. A comparison of filtered leukocyte reduced and cytomegalovirus(CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion associated CMV infection after marrow transplant [J]. Blood, 1995, 86(9): 3598-3606.
- [7] Nichols WG, Price TH, Gooley T, et al. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products [J]. Blood, 2003, 101(10): 4195-4200.
- [8] Luthardt T, Siebert H, Losel I, et al. Cytomegalovirus infections in infants with blood exchange transfusions after birth [J]. Klin Wochenschr, 1971, 49(2): 81-86.
- [9] Kumar A, Nankervis GA, Cooper RA, et al. Acquisition of cytomegalovirus infection in infants following exchange
- transfusion: A prospective study [J]. Transfusion, 1980, 20(3): 327-331.
- [10] Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants [J]. J Pediatr, 1981, 98(2): 281-287.
- [11] Preiksaitis JK, Rosno S, Grumet C, et al. Infections due to herpes viruses in cardiac transplant recipients: Role of the donor heart and immunosuppressive therapy [J]. J Infect Dis, 1983, 147(6): 974-981.
- [12] Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, et al. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation [J]. N Engl J Med, 1986, 314(16): 1006-1010.
- [13] Preiksaitis JK, Desai S, Vaudry W, et al. Transfusion and community-acquired cytomegalovirus infection in children with malignant disease: A prospective study [J]. Transfusion, 1997, 37(9): 941-946.
- [14] 毕昊, 余谨, 王志辉, 等. 一种定量 PCR 试剂盒通过血液诊断 HCMV 感染效能的 Meta 分析 [J]. 中国输血杂志, 2015, 28(8): 1040-1043.

(收稿日期: 2017-02-18 修回日期: 2017-04-18)

(上接第 2035 页)

抗菌药物是治疗产 ESBLs 和 AmpC 菌株的强效抗菌药物^[1]。但近年来,由于该类抗菌药物的大量、不科学使用加速了临床上肠杆菌科耐药菌株的产生,其耐药的主要机制之一就是产碳青霉烯酶。因此快速而准确地检测出碳青霉烯酶显得非常重要。

目前检测碳青霉烯酶的方法较多, MHT 就是其中一种。有文献报道 MHT 对产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的检测具有很高的敏感度、特异度和准确性, MHT 是检测产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌准确而且简便的方法^[4]。但是近年来, MHT 受到很多研究者的质疑。目前国内把 PCR 作为检测产碳青霉烯酶的金标准。但细菌可产生碳青霉烯酶的基因有多种,通常 PCR 法一种引物只能检测对应的一种基因,导致 PCR 检测碳青霉烯酶比较单一,且 PCR 步骤较复杂,价格昂贵,不适合作为临床实验室的常规检测技术^[5-6]。

本研究就是对比 MHT 和 PCR 的结果,分析 MHT 作为筛查肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶的效率。研究发现对碳青霉烯酶抗菌药物敏感性降低的 24 株肠杆菌科细菌应用 MHT 检测碳青霉烯酶的阳性菌株共为 13 株,而 PCR 检测出碳青霉烯酶基因的只有 5 株。且 PCR 产物测序结果经比对后证实 1 株为 KPC-2 和 4 株为 IMP-4。对比分析 MHT 和 PCR 的检测结果可知有 4 株肠杆菌科细菌的 MHT 和 PCR 同时检测出碳青霉烯酶;有 9 株肠杆菌科细菌的 MHT 为阳性,但 PCR 没检测出碳青霉烯酶的基因;有 1 株肠杆菌科细菌 MHT 为阴性但

PCR 检测出碳青霉烯酶的基因。这说明 MHT 也会产生假阳性结果^[6]。可见 MHT 作为筛查碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的准确性值得继续探讨。

参考文献

- [1] 解春宝, 喻华, 肖代雯, 等. 一株对 3 种碳青霉烯类抗菌药物均耐药的肺炎克雷伯菌耐药机制研究 [J]. 检验医学, 2014, 29(4): 369-374.
- [2] 解春宝, 喻华, 肖代雯, 等. 应用 EDTA 协同法检测肠杆菌科细菌产金属 β -内酰胺酶的研究 [J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(3): 445-448.
- [3] 解春宝, 黄文芳. 肠杆菌科细菌产金属 β -内酰胺酶的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(4): 491-495.
- [4] 张成宪, 金凤玲. 改良 Hodge 试验检测产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的诊断价值的系统评价 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(22): 2710-2711.
- [5] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(10): 1791-1798.
- [6] 姚慧琳. 改良 Hodge 试验检测 KPC 型碳青霉烯酶的临床应用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(24): 5318-5320.

(收稿日期: 2017-02-06 修回日期: 2017-04-06)