

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.013

联合检测 CMV-IgM 及 CMV-DNA 对婴幼儿巨细胞病毒肝炎的诊断价值*

谢付静¹, 陈大力², 杨亚培³, 刘洪波^{1△}

(1. 山东省聊城市人民医院儿科 252000; 2. 山东省潍坊市益都中心医院检验科 262500; 3. 山东省聊城市人民医院中心实验室 252000)

[摘要] **目的** 探讨联合检测巨细胞病毒(CMV)-IgM 及 CMV-DNA 对婴幼儿巨细胞病毒肝炎的诊断意义。**方法** 采用化学发光法检测聊城市人民医院 122 例确诊巨细胞病毒肝炎患儿(病例组)的血清 CMV-IgM, 同时用荧光探针 PCR 法检测患儿血清与尿液的 CMV-DNA; 另选择该院同期 186 例无感染症状健康儿童为对照组。分析各组肝炎患儿 CMV-IgM 和 CMV-DNA 的阳性率差异, 并通过受试者工作特征(ROC)曲线比较单独及联合检测 CMV-IgM、CMV-DNA 在诊断婴幼儿巨细胞病毒肝炎中的价值。**结果** 病例组 CMV-IgM 和 CMV-DNA 的阳性率均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。根据年龄分组, 1 d 至 6 个月组 CMV-IgM 及 CMV-DNA 联合检测的总阳性率最高; 在以临床特征分组中, 黄疸组 CMV-IgM 及 CMV-DNA 联合检测的总阳性率最高, 以上差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经 ROC 曲线分析病例组 CMV-IgM 及 CMV-DNA 联合检测的曲线下面积最大, 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均最大, 诊断价值最高。**结论** 联合检测 CMV-IgM、CMV-DNA 比单独检测对婴幼儿巨细胞病毒肝炎有更好的诊断价值。

[关键词] 肝炎, 病毒性, 人; 巨细胞病毒; IgM; DNA**[中图分类号]** R725.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)11-1485-03

The diagnostic value of combined detection of CMV-IgM and CMV-DNA in infantile cytomegalovirus hepatitis*

XIE Fujing¹, CHEN Dali², YANG Yapei³, LIU Hongbo^{1△}

(1. Department of Pediatrics, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Weifang Yidu Central Hospital, Weifang, Shandong 262500, China; 3. Central Laboratory, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of combined detection of CMV-IgM and CMV-DNA in infantile cytomegalovirus hepatitis. **Methods** The serum CMV virus antibodies of 122 children diagnosed of cytomegalovirus hepatitis in Liaocheng People's Hospital was detected by chemiluminescence, while using fluorescent Probe PCR assay with serum and urine CMV-DNA, The other patients from the health examination center with no infection in children were subject to control group. The differences of CMV antibody and CMV-DNA positive rate were analyzed in infant of cytomegalovirus hepatitis. The diagnostic value of single and combined CMV-IgM and CMV-DNA in infant cytomegalovirus hepatitis was compared by ROC curve. **Results** Compared with the control group, There were significant differences in the positive rates of CMV-IgM and CMV-DNA ($P < 0.01$). According to the age group, the total positive rate of 1 days to 6 months group combined with CMV-IgM and CMV-DNA in the highest; clinical features of grouping, the total positive rate of CMV-IgM and CMV-DNA the highest jaundice group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Through the ROC curve analysis, the curve of the joint detection of CMV-IgM and CMV-DNA in the hepatitis group was the largest, and the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were the highest, and the diagnostic value was the highest. **Conclusion** Combined with CMV-IgM and CMV-DNA detection in infant of cytomegalovirus hepatitis has a better diagnostic value.

[Key words] hepatitis, viral, human; cytomegalovirus; IgM; DNA

人巨细胞病毒(HCMV)属于双链 DNA 疱疹病毒, 成人大多属于隐性感染, 婴幼儿由于免疫系统不

完善,常出现明显症状,严重者可出现多脏器损害^[1]。大多数巨细胞病毒(CMV)感染的患儿因黄疸持续不退或黄疸持续加重前来就诊^[2],可见肝脏是 CMV 感染的主要靶器官^[3-4]。本研究选用对早期诊断价值较大的 CMV-IgM 及 CMV-DNA 这两项指标进行筛查,拟探讨单独及联合检测这两项指标对婴幼儿巨细胞病毒肝炎的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将聊城市人民医院儿科 2013 年 1 月至 2017 年 1 月确诊的巨细胞病毒肝炎患儿 122 例作为病例组,其中男 71 例,女 51 例,年龄 1 d 到 3 岁,无其他影响 CMV-IgM 及 CMV-DNA 的并发症。另取同期健康查体儿童 186 例作为对照组,其中男 90 例,女 96 例,年龄 1 个月至 3 岁,查体儿童无感染症状。两组之间性别及年龄的差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究由聊城市人民医院伦理委员会审核通过且患儿家属知情同意。

1.2 仪器与试剂 CMV-IgM 采用意大利索灵化学发光仪及配套试剂检测,CMV-DNA 采用 ABI Prism 7500 实时荧光 PCR 仪检测,试剂由上海之江生物科技公司提供。上述检测均严格按照说明书进行。

1.3 方法 清晨空腹抽取两组婴幼儿静脉血 3 mL,放入促凝管,混匀后静置半小时,室温 3 000 r/min 离心 10 min 进行 CMV-IgM 及 CMV-DNA 检测;另外留取两组婴幼儿中段晨尿 10 mL 进行尿液 CMV-DNA 检测。CMV-IgM >22 U/mL 为阳性,CMV-DNA $>1 000$ copies/mL 为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析或 t 检验,单独及联合检测的诊断效能用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 CMV-IgM、CMV-DNA 比较 CMV-IgM 与 CMV-DNA 任意一项指标阳性加上具备肝脏损伤症状判定为肝炎确诊阳性。病例组与对照组比较,CMV-IgM 与 CMV-DNA 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 病例组与对照组 CMV-IgM、CMV-DNA 比较[n(%)]

组别	n	血 CMV-IgM 阳性	血/尿 CMV-DNA 阳性
病例组	122	106(86.9)	82(67.2)
对照组	186	10(5.4)	0(0)

2.2 不同年龄分组巨细胞病毒肝炎患儿 CMV-IgM、CMV-DNA 比较 将患儿组根据年龄分为 4 组,分别为 1 d 至 6 个月(53 例),6 个月至小于 1 岁(39 例),1~<2 岁(18 例),2~3 岁(12 例)。不同年龄分组巨细胞病毒肝炎患儿 CMV-IgM、CMV-DNA 的总阳性

率差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 不同症状巨细胞病毒肝炎患儿 CMV-IgM、CMV-DNA 本研究 122 例患儿中黄疸 82 例、大便色浅 36 例、肝脾肿大 60 例、发热咳嗽 37 例、先天畸形及发育不良 7 例。根据上述症状将患儿分组进行 CMV-IgM 与 CMV-DNA 的检测,各组总阳性率之间的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 不同年龄组患儿 CMV-IgM、CMV-DNA 检测[n(%)]

年龄	n	血 CMV-IgM 阳性	血/尿 CMV-DNA 阳性	P	总阳性率 (%)
1 d 至 6 个月	53	44(36.1)	41(33.6)	0.314	43.4
6 个月至小于 1 岁	39	34(27.9)	29(23.8)	0.252	32.0
1~<2 岁	18	17(13.9)	7(5.7)	0.001	14.8
2~3 岁	12	11(9.0)	5(4.1)	0.001	9.8

表 3 不同症状巨细胞病毒肝炎患儿 CMV-IgM、CMV-DNA 检测[n(%)]

临床症状	n	血 CMV-IgM 阳性	血/尿 CMV-DNA 阳性	P	总阳性率 (%)
黄疸	82	75(61.5)	61(50.0)	0.207	65.4
大便色浅	36	30(24.6)	24(19.7)	0.252	27.7
肝脾肿大	60	52(42.6)	44(36.1)	0.191	44.5
发热咳嗽	37	29(23.8)	26(21.3)	0.298	24.6
先天发育不良	7	7(5.7)	1(0.8)	0.001	5.7

2.4 CMV-IgM、CMV-DNA 单独及联合检测的 ROC 曲线分析 CMV-DNA 曲线下面积为 0.406,CMV-IgM 曲线下面积为 0.665,联合检测两项指标的曲线下面积为 0.872,见图 1、表 4。

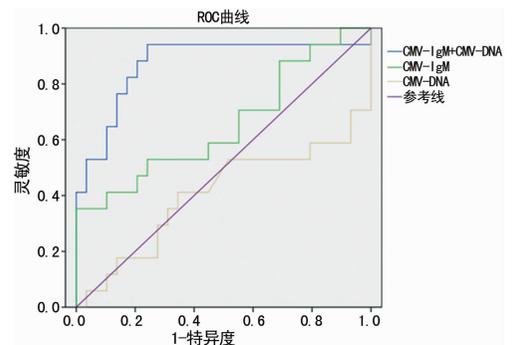


图 1 单独及联合检测 CMV-IgM 与 CMV-DNA 的 ROC 曲线

表 4 CMV-IgM、CMV-DNA 对巨细胞病毒肝炎患儿的诊断效能

项目	曲线下面积	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CMV-DNA	0.406	48.2	54.6	45.3	52.8
CMV-IgM	0.665	62.3	45.3	69.9	41.7
联合检测	0.872	71.8	66.7	82.2	75.6

3 讨 论

婴幼儿病毒性肝炎的病原体多种多样,常见的有乙型肝炎病毒、CMV、EB 病毒、柯萨奇病毒等,如何明确病原体对诊断及治疗至关重要^[5]。婴幼儿 CMV 感染与传播主要通过胎盘、产道、母乳,根据感染的时间可分为先天性、围生期及获得性感染。肝脏是 CMV 最常侵犯的靶器官^[6],感染人体后可分为 4 种临床类型:亚临床、无黄疸、黄疸及淤胆型。其中以黄疸型肝炎最为多见^[7],临床表现为黄疸持续不退或退而复现,肝脾肿大质地硬,部分伴有陶土样浅色便。有研究^[8]表明:CMV 也可侵犯其他器官如肺脏、神经系统导致患儿肺炎、先天发育异常等,个别患儿甚至出现多脏器综合征。本研究收集了 CMV 感染肝炎患儿(临床表现多为黄疸、肝脾肿大、肝功能受损)122 例及健康儿童 186 例进行 CMV-IgM 及 CMV-DNA 检测,结果显示:病例组与对照组 CMV-IgM、CMV-DNA 的阳性率比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),这种结果说明在病毒感染早期 CMV-IgM 与 CMV-DNA 对疾病的鉴别诊断起到了重要作用,对疾病的早期诊断帮助甚大。

CMV 感染人体后,由于患儿的年龄及免疫状态不同,首发症状也不尽相同,容易导致误诊和漏诊,国内学者黄玉玲^[9]根据患儿的年龄进行了细致的分组,结果显示 0~6 个月组的感染率最高。邝辉等^[10]同样发现 1~6 个月组的感染率最高,此外该学者根据患儿的症状和体征进行了分组,结果表明以肝功异常、黄疸、肺炎最常见,其他还包括先天畸形、营养不良等。从表 2 可见 1 d 至 6 个月患儿组为 CMV-IgM 及 CMV-DNA 阳性率最高的组,同时也是 CMV 筛查指标联合检测总阳性率最高的组,总阳性率在各组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$),这和以上两位学者的研究相符。由表 3 可见在以临床特征的分组中,黄疸组为各指标阳性率及总阳性率最高的组,联合检测两项指标的总阳性率在各组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。朱艳萍等^[11]的研究指出联合检测尿 CMV-DNA 与血 CMV-IgM 诊断价值最大。本研究表明联合检测 CMV-IgM 与 CMV-DNA 的曲线下面积最大为 0.872,灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 71.8%、66.7%、82.2%、75.6%,均高于各单项检测,上述数值与各单项检测之间的差异均有统计学意义,这说明联合 CMV-IgM 与 CMV-DNA 比单项筛查的意义更大,选用指标的联合检测对肝炎患儿的筛查效率更高。

综上所述,联合检测 CMV-IgM 与 CMV-DNA 可以很好地筛选出婴幼儿肝炎中的 CMV 病毒感染,对于患儿的早期诊断、早期治疗、预防并发症意义重大。

本研究采用的化学发光法测定 CMV-IgM 也比传统的酶联免疫吸附试验(ELISA)法灵敏度、特异度都高^[12-13],因患儿均为婴幼儿,并未对 3 岁以上患儿进行检测,也未对患儿的治疗用药及预后随访进行评估,以上这些工作还有待进一步的探讨完善。

参考文献

- [1] 葛存兴,赵晶,王宏志,等.比较婴儿血液和母乳中人巨细胞病毒检测在诊断婴儿感染中的价值[J].中国实用医药,2016,16(2):101-102.
- [2] NAING Z, RAYNER B, KILLIKULANGARA A, et al. Prevalence of viruses in stool of premature neonates at a neonatal intensive care unit[J]. J Paediatr Child Health, 2013, 49(3): E221-E226.
- [3] 浮苗,田可港,郑晓群.人巨细胞病毒潜伏感染相关基因研究进展[J].中国病原生物学杂志,2014,9(12):1134-1138.
- [4] 白华,李汶静,梁丽俊.婴儿巨细胞病毒肝炎 130 例临床特点及预后分析[J].宁夏医科大学学报,2015,37(9):1065-1068.
- [5] YASUDA K, SUGIURA K, ISHIKAWA R, et al. Perinatal cytomegalovirus-associated bullae in an immunocompetent infant[J]. Arch Dermatol, 2012, 148(6): 770-772.
- [6] PEREIRA L, PETITT M, FONG A, et al. Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection[J]. J Infect Dis, 2014, 209(10): 1573-1584.
- [7] WATERS A, JENNINGS K, FITZPATRICK E, et al. Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: implications for screening and diagnosis[J]. J Clin Virol, 2014, 59(3): 156-160.
- [8] 赵兴艳.小儿巨细胞感染 92 例临床分析[J].中国社区医师,2015,31(3):66-67.
- [9] 黄玉玲.不同年龄阶段儿童巨细胞病毒感染临床表现差异探讨[J].临床医学工程,2016,23(6):729-730.
- [10] 邝辉,周瑾,张媛,等.婴幼儿巨细胞病毒 IgM 抗体阳性结果分析及临床应用意义[J].国际检验医学杂志,2016,37(13):1840-1841.
- [11] 朱艳萍,于珍,布月青,等.尿液 CMV-DNA 联合血清 CMV-IgM 检测对婴幼儿巨细胞病毒感染的诊断价值[J].中国妇幼保健,2015,30(18):2960-2962.
- [12] 袁浩,唐曾,周毅峰.巨细胞病毒的 3 种检测方法在诊断小儿巨细胞病毒感染中的评价[J].现代预防医学,2014,41(14):2607-2610.
- [13] 吴晓波,吕贞燕,何勇.更昔洛韦联合丙种免疫球蛋白治疗婴儿巨细胞病毒感染的系统评价[J].临床药物治疗杂志,2016,14(2):31-36.