

· 论 著 ·

# HCMV-DNA 载量与婴儿巨细胞病毒性肝炎的关系

李 迪, 李 艳<sup>△</sup>

(武汉大学人民医院检验医学中心, 武汉 430060)

**摘要:**目的 探讨人巨细胞病毒(HCMV)的 DNA 载量与肝损伤的关系。方法 收集 2016 年 3—7 月该院儿科的 HCMV-DNA 载量阳性的患儿 128 例, 将其分为低载量组 44 例、中载量组 56 例和高载量组 28 例; 收集符合条件的 80 例婴儿作为对照组。比较各组患儿肝功能检查结果并使用 SPSS 19.0 软件分析。结果 128 例患儿中有 109 例(85.16%)发生肝损伤; 对照组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆汁酸(TBA)、亮氨酸氨酶(LAP)分别为(14.74±4.66)U/L, (29.76±4.96)U/L, (11.09±3.15)U/L, (5.01±2.42) $\mu$ mol/L, (58.51±5.29)mg/dL; 患者组 ALT、AST、GGT、TBA、LAP 分别为(29.48±22.82)U/L, (53.38±3.97)U/L, (17.67±18.64)U/L, (13.23±20.00) $\mu$ mol/L, (64.84±10.12)mg/dL, 均高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组总胆红素(TBil)为(6.31±3.30) $\mu$ mol/L, 患者组 TBil 为(6.96±5.74) $\mu$ mol/L, 两者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。低载量、中载量、高载量 3 组的肝损害比例分别为 84.09%, 83.93%, 89.29%, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。HCMV-DNA 载量与 ALT、AST、TBA、LAP 无相关性( $P>0.05$ ), 而与 GGT 有相关性( $r=0.203, P<0.05$ )。结论 HCMV-DNA 载量升高的患儿肝损害发生率极高, 但 HCMV-DNA 载量的高低与肝损害发生率、肝损害的程度无相关性。

**关键词:**人巨细胞病毒; 病毒性肝炎; 婴儿

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.017 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)18-2700-03

## Significance of HCMV-DNA in the diagnosis of HCMV hepatitis

LI Di, LI Yan<sup>△</sup>

(Department of Laboratory, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

**Abstract:** Objective To study the relationship between HCMV-DNA load and liver damage. Methods 128 cases of infant whose HCMV-DNA load were positive were collected in People's Hospital of Wuhan University from March 2016 to July 2016. All of them were divided to three groups-including 44 cases of low DNA load group, 56 cases of middle load group and 28 cases of high load group. The result was analyzed according to their liver function tests. SPSS 19.0 software was use to analyze the statistic. Results 109 cases of patients(85.16%) had Liver damage. The levels of ALT, AST, GGT, TBA, LAP in control group were (14.74±4.66)U/L, (29.76±4.96)U/L, (11.09±3.15)U/L, (5.01±2.42) $\mu$ mol/L, (58.51±5.29)mg/dL respectively, and those in control group which were (29.48±22.82)U/L, (53.38±3.97)U/L, (17.67±18.64)U/L, (13.23±20.00) $\mu$ mol/L, (64.84±10.12)mg/dL respectively were significantly lower ( $P<0.05$ ). The levels of TBil in control group was (6.31±3.30) $\mu$ mol/L. The levels of TBil in patient group were (6.96±5.74) $\mu$ mol/L, and there was no different between control group and patient group( $P<0.05$ ). Liver damage rate in low load group, middle load group and high load group was 84.09%, 83.93%, 89.29% respectively. There was no significant difference between each load group( $P>0.05$ ). HCMV-DNA load had no correlation with ALT, AST, TBA, LAP( $P>0.05$ ), but GGT had a correlation with HCMV-DNA( $r=0.203, P<0.05$ ). Conclusion The Infant whose HCMV-DNA load is high has an extremely high risk of liver damage, but the levels of HCMV-DNA load have no correlation with liver damage rate and liver conditions.

**Key words:** human cytomegalovirus; virus hepatitis; infant

在引起患儿肝炎的病因中, 以病原体感染多见, 而病原体中以人巨细胞病毒(HCMV)多见<sup>[1]</sup>。HCMV 属 B 疱疹病毒亚科, 是一种在人群中普遍感染的双链 DNA 病毒, 也是胎儿先天性及围生期感染的病原体之一, 可感染多个组织器官。肝脏是 HCMV 侵犯的重要靶器官之一, 临床上患儿表现为不同程度肝损害, 常以肝脾肿大或黄疸起病, 轻者多为自限性, 重者可发生肝衰竭甚至死亡。本文旨在探讨 HCMV-DNA 载量与肝损害发生率及肝损害的程度之间的关系。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 在 2016 年 3—7 月入住的患儿中, 选取 128 例 HCMV-DNA 升高的患儿作为研究对象, 并将其分为低载

量组 44 例、中载量组 56 例、高载量组 28 例; 年龄 1 个月至 1 岁, 女 50 例, 男 78 例。选取 80 例健康婴儿为对照组。患儿组以 1999 年中华医学会儿科分会制定的 HCMV 感染诊断方案作为纳入标准, 患儿组和对照组排除包括 EB 病毒、支原体、流感病毒等在内的其他病原体感染, 排除自身免疫性疾病, 排除遗传代谢性疾病, 排除近期服用过损害肝脏的药物者等。本次收集的 128 例患儿中, 诊断为上呼吸道感染者 32 例(25.00%); 急性支气管炎 25 例(19.53%); 喘息性支气管炎 22 例(17.19%); 支气管肺炎 15 例(11.72%); 热性惊厥 10 例(7.81%); 腹泻病 9 例(7.03%); 疱疹性咽峡炎 8 例(6.25%); 粒细胞减少 7 例(5.47%); 毛细支气管炎 6 例(4.69%); 病毒

性肝炎 5 例(3.91%);血小板减少性紫癜 4 例(3.13%);急性扁桃腺炎 4 例(3.13%);胃肠型上呼吸道感染 3 例(2.34%);病毒性肠炎 3 例(2.34%);其他 1.56%。

**1.2 方法** 患儿入院后抽取 5 mL 静脉血,置于 EDTA 抗凝管内,室温下平衡 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,使用 9700 型 PCR 仪检测血清中 HCMV 病毒 DNA 载量。采用西门子 Advia2400 全自动生化分析仪及配套试剂检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBil)、亮氨酸氨基酶(LAP),严格按照试剂说明书操作。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS19.0 软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。表格中,理论频数大于 5 的格子数超过 20% 的交叉表使用 Pearson  $\chi^2$  法分析;偏态分布的两独立样本比较使用 Mann-Whitney U 检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 各项生化结果** 经 Mann-Whitney U 检验,两组间 ALT、AST、GGT、TBA、LAP 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );组间 TBil 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 患者组与对照组生化结果的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组	患儿组	Z	P
ALT(U/L)	14.74±4.66	29.48±22.82	-8.86	<0.001
AST(U/L)	29.76±4.96	53.38±27.97	-10.60	<0.001
GGT(U/L)	11.09±3.15	17.67±18.64	-3.35	<0.001
TBA( $\mu$ mol/L)	5.01±2.42	13.23±20.00	-7.23	<0.001
TBil( $\mu$ mol/L)	6.31±3.30	6.96±5.74	-0.72	>0.05
LAP(mg/dL)	58.51±5.29	64.84±10.12	-4.97	<0.001

**2.2 HCMV-DNA 载量与肝损害发生率的关系** 经 Pearson  $\chi^2$  检验,3 组的肝损害率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.484, P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同载量肝损害发生率的比较

组别	n	肝功能	
		正常(n=19)	损伤(n=109)
低载量组	44	7	37
中载量组	56	9	47
高载量组	28	3	25

**2.3 HCMV-DNA 载量与各生化结果的相关性** 对 HCMV-DNA 取对数后进行偏相关分析。ALT、AST、GGT、TBA、TBil、LAP 与 HCMV-DNA 无相关性( $P > 0.05$ )。HCMV 与 GGT 具有相关性( $r = 0.203, P = 0.028$ )。

**3 讨 论**

HCMV 具有种属特异性,是一种以人为感染对象的 DNA 病毒,人群中感染 HCMV 者极为普遍,但多呈潜伏性感染<sup>[2-3]</sup>;其潜伏感染的机制可能与 HCMV 的启动子沉默、干扰细胞凋亡、免疫逃逸及非编码区调控有关<sup>[4]</sup>。HCMV 的发病及预后受机体免疫力影响,在使用免疫抑制剂、感染免疫缺陷病毒、器官移植,或是当机体免疫系统尚未发育成熟时,病毒可被激活,引起产毒型感染。另外,当感染了 HCMV 的孕妇免疫力下降时,HCMV 可被激活而变为显性感染,并可通过母乳

而传播给婴幼儿<sup>[5]</sup>。故免疫系统尚未成熟的新生儿、婴幼儿是 HCMV 侵害的主要对象之一。HCMV 以多种细胞(白细胞、上皮细胞、内皮细胞、肝细胞,胃肠平滑肌等)为靶细胞,可造成多个组织器官感染和损害。Quddus 等<sup>[6]</sup>报道肝脏是婴幼儿感染 HCMV 后的主要靶器官之一,常可引起 HCMV 相关性肝炎,造成肝功能损害。Andrade 等<sup>[7]</sup>发现,被诊断为胆道闭锁的患儿中,HCMV 的感染率较高,提示其可能是造成胆道闭锁的病因之一。石静怡等<sup>[8]</sup>发现在 HCMV 感染的患儿中,ALT、AST、GGT、TBil 均有不同程度的升高。

从收集的临床资料来看,感染 HCMV 的患儿多以呼吸道感染为主要症状,其他表现还包括热性惊厥、腹泻、疱疹性咽峡炎、粒细胞减少、血小板减少性紫癜、病毒性肠炎、心肌受损等。生化结果与对照组相比,除了 TBil 外,其他各项指标(ALT、AST、GGT、TBA、LAP)差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中 ALT、AST 升高者占 85.16%,提示 HCMV 感染的患儿极易发生肝损害。由此进一步探讨 HCMV-DNA 载量与肝损害发生率的关系。HCMV-DNA 是病毒复制活跃的标志,异常升高代表病毒处于活动期。将 DNA 载量按高低分为 3 个组,低载量组肝损害率为 84.09%,中载量组为 93.93%、高载量组为 89.29%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示 HCMV 对肝的损害与其复制的活跃程度无线性相关关系。为了研究 HCMV 的活动性与肝损害程度的关系,将各生化指标与 HCMV-DNA 对数进行偏相关分析,发现 GGT 与 HCMV-DNA 具有线性关系( $r = 0.203$ )。这与谢而付等<sup>[9]</sup>的研究结果一致,其可能的原因为 HCMV 侵犯网状内皮系统使胆管内皮细胞和肝细胞水肿而阻塞胆道。谢辉等<sup>[10]</sup>对 38 例 HCMV 性肝炎患儿进行研究发现,GGT 可以灵敏地反应患儿胆汁淤积情况,也是能判断 HCMV 性肝炎预后的良好指标。而 ALT、AST、TBA、TBil、LAP 与 HCMV-DNA 无相关性( $P > 0.05$ ),提示复制的活跃程度与肝损害的程度无关,这与谢而付等<sup>[9]</sup>、张智<sup>[11]</sup>的研究结果一致。

综上所述,感染 HCMV 的患儿极易发生肝损害,大多数肝功能指标均明显升高,但 HCMV 复制的活跃程度与肝损害的发生率、肝损害的程度均无明显线性关系,故临床上检测 HCMV-DNA 可协助诊断 HCMV 相关性肝炎,但不应以 HCMV-DNA 载量来协助评估患者的病情<sup>[12]</sup>。

**参考文献**

[1] 龙梅,朱莉,刘文莉,等. 婴儿肝炎综合征肝脏巨细胞病毒低基质磷酸化蛋白的检测意义[J]. 贵阳医学院学报, 2014,39(1):64-66.  
 [2] 裴蕴鋒. 小儿巨细胞病毒感染状况分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(8):980-981.  
 [3] 刘聪,戴薇,肖德俊,等. 巨细胞病毒感染诊断方法的研究进展[J]. 实验与检验医学,2014(6):703-704.  
 [4] 高慧慧,陶然,尚世强,等. 人巨细胞病毒潜伏感染机制的研究进展[J]. 病毒学报,2016,32(1):82-87.  
 [5] Hayashi S, Kimura H, Oshiro M, et al. Transmission of cytomegalovirus via breast milk in extremely premature infants[J]. J Perinatol,2011,31(6):440-450.  
 [6] Quddus MR, Manna P, Sung CJ, et al. (下转第 2704 页)

避免有创通气概率及降低 24 h 病死率<sup>[13]</sup>。本研究中,观察组患者治疗后血乳酸和 NT-proBNP 水平均显著低于对照组、治疗前( $P < 0.05$ ),观察组患者治疗后 PaO<sub>2</sub> 和 PaCO<sub>2</sub> 水平均显著优于对照组、治疗前( $P < 0.05$ ),提示无创正压通气应用于慢性心肺功能衰竭继发高乳酸血症患者有助于同步降低血乳酸和 NT-proBNP 水平,改善血气分析指标,笔者认为这可能是其在临床预后改善方面效果更佳重要机制之一;无创正压通气实施过程中呼气末正压、压力支持模式与内源性呼气末正压间对抗关系,能够加快大小气道持续均匀开放,在改善低氧血症同时降低 CO<sub>2</sub> 堆积程度;已有研究显示,无创正压通气应用能够有效降低肺循环血流量,调节通气/血流比例,进而达到提高组织灌注水平和纠正酸中毒的目的<sup>[14]</sup>。此外两组患者治疗后白细胞计数、肌酐、清蛋白等指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明两种通气方式用于慢性心肺功能衰竭继发高乳酸血症患者对于以上指标影响基本一致,笔者认为这可能与本次研究样本量不足,观察时间过短等因素有关,还有大更大规模随机对照研究证实。

综上所述,无创正压通气用于慢性心肺功能衰竭继发高乳酸血症患者可有效降低血乳酸水平,改善血气分析指标,并有助于下调 NT-proBNP 水平,价值优于常规吸氧。

#### 参考文献

- [1] Anjos CF, Schettino GP, Park M, et al. A randomized trial of noninvasive positive end expiratory pressure in patients with acquired immune deficiency syndrome and hypoxemic respiratory failure[J]. *Respir Care*, 2012, 57(2): 211-220.
- [2] Ko BS, Ahn S, Lim KS, et al. Early failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute hypercapnic respiratory failure [J]. *Intern Emerg Med*, 2015, 10(7): 855-860.
- [3] Yu KY, Zhao L, Chen Z, et al. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of acute respiratory distress syndrome following esophagectomy for esophageal cancer; a clinical comparative study [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(6): 777-782.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1658.

- [5] Nicolini A, Piroddi IM, Barlascini C, et al. Predictors of non-invasive ventilation failure in severe respiratory failure due to community acquired pneumonia[J]. *Tanaffos*, 2014, 13(4): 20-28.
- [6] Kovács LG, Nyolczas N, Habon T, et al. Measurement of natriuretic peptides in heart failure: the good laboratory and clinical practice[J]. *Orv Hetil*, 2015, 156(31): 1235-4125.
- [7] Singh P, Idowu O, Malik I, et al. Acute Respiratory Failure Induced by Magnesium Replacement in a 62-Year-Old Woman with Myasthenia Gravis[J]. *Tex Heart Inst J*, 2015, 42(5): 495-497.
- [8] Luo Z, Zhan Q, Wang C. Noninvasive positive pressure ventilation is required following extubation at the pulmonary infection control window: a prospective observational study[J]. *Clin Respir J*, 2014, 8(3): 338-349.
- [9] 庞剑, 王扬, 张勇胜. 慢性阻塞性肺疾病机械通气早期血乳酸测定的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 32(24): 4943-4944.
- [10] 鲍滨, 李志刚, 孙晓琳. 老年危重患者血乳酸水平与 A-PACHE II 评分和预后的相关研究[J]. *中华流行病杂志*, 2012, 33(4): 428-430.
- [11] Zhang Z, Xu X, Chen K, et al. Lactate clearance as a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review study protocol [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(5): e004752-e004752.
- [12] 高慧, 胡晓峰, 陈庆青, 等. 无创双水平正压通气纠正急性心源性肺水肿缺氧在综合救治中的价值[J]. *中国急救医学*, 2013, 33(4): 318-321.
- [13] 陈素芹, 程改存, 陈晨, 等. 6 h 乳酸清除率评估慢性阻塞性肺疾病急性加重合并 II 型呼吸衰竭患者预后的临床意义[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(5): 519-521.
- [14] Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(10): 1127-1140.

(收稿日期: 2017-03-07 修回日期: 2017-05-15)

(上接第 2701 页)

- Prevalence, distribution, and viral burden of all 15 high-risk human papillomavirus types in adenosquamous carcinoma of the uterine cervix; a multiplex real-time polymerase chain reaction-based study[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(2): 303-309.
- [7] Andrade PD, Tommaso AM, Costa SC, et al. High frequency of human cytomegalovirus DNA in the liver of infants with extrahepatic neonatal cholestasis[J]. *BMC Infect Dis*, 2005, 5(1): 108.
  - [8] 石静怡, 蒋久怡. 巨细胞病毒感染婴幼儿肝功能相关指标分析探讨[J]. *中国民康医学*, 2014, 26(19): 10-11.
  - [9] 谢而付, 黄珮珺, 赵中建, 等. HCMV 感染婴儿尿液病毒

载量与肝脏损伤指标的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(1): 25-27.

- [10] 谢辉, 傅美娇.  $\gamma$ -GGT 对婴儿巨细胞病毒性肝炎预后判断的临床价值[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(27): 103-105.
- [11] 张智. 巨细胞病毒活动性感染与婴儿肝功能损害的相关性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [12] 赖源, 朱纯华, 刘娜, 等. 肝功能相关酶检测在婴儿 HCMV 感染中的意义[J]. *实用预防医学*, 2013, 20(3): 362-363.

(收稿日期: 2017-03-20 修回日期: 2017-05-28)