

艾滋病期 HIV 感染患者巨细胞病毒感染的病毒学和血清学特点

王立洋 唐诗 周莹 刘沛 李明准 闻颖

〔关键词〕 HIV; 艾滋病期; 巨细胞病毒; 病毒学特点; 血清学特点

获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 又称艾滋病, 是由 HIV 感染引起的严重威胁人类健康的疾病, 当疾病进展至艾滋病期时, 常因严重免疫缺陷而合并多种机会性感染。巨细胞病毒 (CMV) 的感染率通常以筛查 CMV IgG 的阳性率表示, HIV 感染者中其阳性率高达 90% ~ 100%。人群中 CMV 感染较常见, 在发达国家, CMV IgG 阳性率为 36% ~ 77%^[1]; 而在发展中国家, 特别是在撒哈拉以南的非洲国家, 成人 CMV IgG 阳性率高达 100%^[2-4], 中国成人阳性率高达 95% 以上^[5-6]。CMV 感染是影响 HIV 感染者预后的一个重要因素^[7], 可增加其远期非 AIDS 相关的死亡率^[8-9]。CMV 感染可导致持续免疫活化和免疫衰老。Lichtner 等^[10]的研究结果显示, CMV IgG 阳性人群较阴性人群更容易发生心脑血管事件。CMV 感染与 HIV 储存库的维持、HIV 感染疾病进展、免疫系统不能控制的感染有关^[11]。目前大多数研究中 CMV 的感染率采用 CMV IgG 的阳性率来衡量, 但这在严重免疫缺陷人群可能导致漏诊。本研究通过分析艾滋病期 HIV 感染患者 CMV 感染的病毒学和血清学特点, 旨在为制订合理的 CMV 筛查策略和减少漏诊提供依据。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2009 年 1 月 1 日 ~ 2018 年 9 月 30 日于中国医科大学附属第一医院传染科住院且 CMV 感染的病毒学和血清学资料完整的艾滋病期 HIV 感染患者 369 例。AIDS 诊断符合中华人民共和国卫生部制定的 HIV 感染诊断标准; 经酶联免疫吸附试验 (ELISA) 及蛋白质印迹法 (Western blot) 检测证实 HIV 抗体阳性。本研究经我伦理委员会审核批准 [伦理审批号: (2011)36], 所有患者均签署知情同意书。

2. 方法: 收集所有患者的临床资料, 包括性别、年龄、BMI、基线 CD4⁺T 淋巴细胞 (简称 T 细胞) 计数、HBsAg、HCV RNA 水平、WHO 临床分期及 CMV 视网膜炎、结核病、卡氏肺孢子虫肺炎、HIV 脑病、真菌感染、弓形虫感染、卡波西肉瘤的发生情况等。艾滋病期 HIV 感染的定义: WHO 临床分期为 IV 期或 CD4⁺T 细胞计数 < 200 个/μl 的 HIV 感染。CMV 感染的定义: CMV DNA (CMV DNA > 1 000 copies/ml)、CMV IgG (CMV IgG > 12 AU/ml)、

CMV IgM (CMV IgM > 18 U/ml) 其中 1 项阳性。隐匿性 CMV 感染的定义: CMV DNA (+) 且 CMV IgG (-) 且 CMV IgM (-)。CMV 血症的定义: 通过聚合酶链反应方法检测到外周血 CMV DNA > 1 000 copies/ml (CMV 核酸测定试剂盒检测线)。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料以例数和百分比表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料: 369 例患者中, 男 346 例 (93.77%), 女 23 例 (6.23%), 年龄 ≥ 50 岁者 77 例 (20.87%), BMI < 18.5 kg/m² 者 23 例 (15.03%), 基线 CD4⁺T 细胞计数 < 100 个/μl 者 224 例 (82.05%), WHO 临床分期为 IV 期的 HIV 感染 347 例 (96.39%), 卡氏肺孢子菌肺炎 177 例 (47.97%), 结核病 160 例 (43.36%), CMV 视网膜炎 18 例 (4.88%), HIV 脑病 7 例 (1.90%), 真菌感染 110 例 (29.81%), 弓形虫感染 2 例 (0.54%), 卡波西肉瘤 2 例 (0.54%), HBsAg 阳性 29 例 (7.86%), HCV RNA 阳性 4 例 (1.08%)。

2. CMV 感染的病毒学和血清学特点: 369 例患者中, CMV 感染者 330 例 (89.43%), 其中 CMV IgG (+) 者 313 例 (84.82%), CMV DNA (+) 者 127 例 (34.42%), CMV IgM (+) 者 21 例 (5.69%), 具体分布见表 1。

表 1 369 例患者 CMV 感染病毒学和血清学特点

分类	例数 (%)
CMV IgG (+)/CMV IgM (-)/CMV DNA (-)	188 (50.95)
CMV IgG (+)/CMV IgM (-)/CMV DNA (+)	107 (29.00)
CMV IgG (+)/CMV IgM (+)/CMV DNA (-)	13 (3.52)
CMV IgG (+)/CMV IgM (+)/CMV DNA (+)	5 (1.36)
CMV IgG (-)/CMV IgM (-)/CMV DNA (-)	39 (10.57)
CMV IgG (-)/CMV IgM (-)/CMV DNA (+)	14 (3.79)
CMV IgG (-)/CMV IgM (+)/CMV DNA (-)	2 (0.54)
CMV IgG (-)/CMV IgM (+)/CMV DNA (+)	1 (0.27)

讨 论

本研究中, CMV 感染患者比例为 89.43%, 而 CMV IgG 的阳性率为 84.82%。如仅筛查 CMV IgG 会导致 4.6% 的患者漏诊; 如仅筛查 CMV 血清学 (CMV IgG 和 CMV IgM) 而不筛查 CMV 病毒学 (CMV DNA), 3.79% 的患者会因隐匿性感染导致漏诊; 约 1/3 艾滋病期 HIV 感染患者的 CMV DNA > 10³ copies/ml, 即具有 CMV 血症, 这是 CMV 终末期器官损害的高危因素。既往文献报道的成人 CMV IgG 阳性率高达 100%^[2-4], CMV 感染率大多是以 CMV IgG 阳性率来衡量。本研究结果与之不同的

DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.019

作者单位: 110001 辽宁沈阳, 中国医科大学附属第一医院传染科 (王立洋、唐诗、周莹、刘沛、闻颖); 朝鲜金日成综合大学平壤医科大学 (李明准)

通讯作者: 闻颖, E-mail: wenying666466@163.com

注: 第一作者现在辽宁省传染病医院消化科工作

原因可能在于本研究纳入的是艾滋病期 HIV 感染患者,由于存在严重的免疫缺陷,导致隐性感染而漏诊。

本研究中 3.79% 的患者尽管存在 CMV 血症,但缺乏 CMV 的血清学抗体,考虑可能与患者处于急性 CMV 感染血清学转换期、存在严重的特异性体液免疫缺陷、CMV 抗体检测试剂盒敏感性有关^[12-13]。本研究中少部分患者 CMV IgM(+) ,但 CMV IgG(-) ,考虑原因可能为存在 CMV 急性感染或潜伏性感染再活化。本研究中 CMV IgG 的阳性率为 84.82% ,与既往文献报道一致^[5-6]。对于 HIV 感染合并 CMV 感染者,CMV 感染是一个需要长期关注的问题,因其对 HIV 感染者抗反转录病毒治疗(ART)前及 ART 后预后均有不同的影响。

本研究的创新之处在于针对严重免疫缺陷人群,且发现了隐性 CMV 感染患者,有一定临床指导意义,但缺乏对 CMV 感染各项指标的动态变化监测,有待进一步深入探讨。

综上所述,艾滋病期 HIV 感染患者的 CMV 感染率高,HIV 合并 CMV 感染患者存在严重的免疫缺陷,部分患者虽存在 CMV 血症,却缺乏 CMV 的血清学抗体,因此,应在 HIV 感染人群中全面的 CMV 病毒学与血清学筛查,以提高诊断率、减少漏诊率。

参 考 文 献

- [1] Chakraborty R, Rees G, Bourbouliou D, et al. Viral coinfections among African children infected with human immunodeficiency virus type 1 [J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(7):922.
- [2] Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention [J]. Lancet, 2014, 384(9939):258-271.
- [3] Shapira Y, Poratkat BS, Gilburd B, et al. Geographical differences in autoantibodies and anti-infectious agents antibodies among healthy adults [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 42(2):154-163.
- [4] Luchsinger V, Luzoro A, Martínez MJ. High seroprevalence of cytomega-

lovirus, herpes simplex type 1 virus and Epstein Barr virus infection among human immunodeficiency virus-infected adults [J]. Rev Med Chil, 2010, 138(7):809-814.

- [5] 董永绥. 继续深入进行巨细胞病毒感染研究 [J]. 中华儿科杂志, 1995, 33(1):3-4.
- [6] Berry NJ, Macdonald BD, Wannamethee G, et al. Seroepidemiologic studies on the acquisition of antibodies to cytomegalovirus, herpes simplex virus, and human immunodeficiency virus among general hospital patients and those attending a clinic for sexually transmitted diseases [J]. J Med Virol, 1988, 24(4):385-393.
- [7] Erice A, Tierney C, Hirsch M, et al. Cytomegalovirus (CMV) and human immunodeficiency virus (HIV) burden, CMV end-organ disease, and survival in subjects with advanced HIV infection (AIDS Clinical Trials Group Protocol 360) [J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(4):567-578.
- [8] Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness in Patients With HIV Infection [J]. Circulation, 2004, 109(13):1603-1608.
- [9] Appay V, Fastenackels S, Katlama C, et al. Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients [J]. AIDS, 2011, 25(15):1813-1822.
- [10] Lichtner M, Cicconi P, Vita S, et al. Cytomegalovirus Coinfection Is Associated With an Increased Risk of Severe Non-AIDS-Defining Events in a Large Cohort of HIV-Infected Patients [J]. J Infect Dis, 2015, 211(2):178-186.
- [11] Cockerham LR, Jain V, Sinclair E, et al. Programmed death-1 expression on CD4⁺ and CD8⁺ T cells in treated and untreated HIV disease [J]. AIDS, 2014, 28(12):1749-1758.
- [12] Brunt SJ, Lee S, D'Orsogna L, et al. The Use of Humoral Responses as a Marker of CMV Burden in HIV Patients on ART Requires Consideration of T-Cell Recovery and Persistent B-Cell Activation [J]. Disease Markers, 2014, 2014:947432.
- [13] Grønberg HL, Jespersen S, Egedal JH, et al. Prevalence and clinical characteristics of CMV coinfection among HIV infected individuals in Guinea-Bissau: a cross-sectional study [J]. Trop Med Int Health, 2018, 23(8):896-904.

(收稿日期:2018-12-21)

(本文编辑:周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2019 年 11 期《临床内科杂志》综述与讲座——“结核病的诊治进展”栏目导读

作为全球致死病例数最多的单一病原体,结核分枝杆菌给人们带来了巨大的健康威胁和沉重的疾病负担。据 2018 年世界卫生组织报告,全球结核病估算新发病例约 1 010 万例,死亡病例约 160 万例。尽管结核病具有明确的诊断路径和治疗方案,但结核病疫情防控和临床病例诊治中依然存在诸多困难和挑战。为了增进学习交流、提升结核病防治能力,本期“综述与讲座”栏目特邀复旦大学附属上海市公共卫生临床中心卢洪洲教授为“结核病的诊治进展”专栏组稿及撰稿,并邀请该领域的知名专家撰稿。其中,苏州大学附属传染病医院王霞芳教授团队及首都医科大学附属北京胸科医院唐神结教授的《长链非编码 RNA 在结核病中的研究进展》一文论述了长链非编码 RNA 在活动性结核诊断、临床免疫治疗领域的研究进展和应用潜力;上海市肺科医院沙巍教授团队撰稿《结核病治疗疗效评定进展》,对近几年广泛开展的与疗效评定相关的新技术及研究内容进行了综述;复旦大学附属上海市公共卫生临床中心卢水华教授团队的《儿童结核病的治疗进展》则对儿童结核病的治疗进展进行阐述,建议诊治中适当参照 WHO 用药指南,以期优化治疗效果;复旦大学附属华山医院张文宏教授团队则在《HIV 感染人群潜伏性结核感染筛查与预防性治疗》中阐述了 HIV 感染人群作为潜伏结核的高危人群,其潜伏结核的筛查与预防性治疗的重要性;此外,复旦大学附属上海市公共卫生临床中心卢洪洲教授团队将该院 2006~2015 年收治的艾滋病患者的分枝杆菌感染及耐药情况进行回顾分析,发现在分枝杆菌培养结果阳性的艾滋病患者中,非结核分枝杆菌比例明显高于普通人群,建议对于分枝杆菌感染的艾滋病患者,治疗上需根据药物敏感试验结果适当调整用药。限于篇幅,更多精彩内容请读者参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。

您可登陆万方数据库知识服务平台搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部