

to control circulating lipoprotein levels [J]. Nat Med, 2015, 21(11):1280-1289.

[21] Zhong D, Huang G, Zhang Y, et al. MicroRNA-1 and microRNA-206 suppress LXR α -induced lipogenesis in hepatocytes[J]. Cell Signal, 2013, 25(6):1429-1437.

[22] Vinod M, Chennamsetty I, Colin S, et al. miR-206 controls LXR α expression and promotes LXR-mediated cholesterol efflux in macrophages[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1841(6):827-835.

[23] Ou Z, Wada T, Gramignoli R, et al. MicroRNA hsa-miR-613 targets the human LXR α gene and mediates a feedback loop of LXR α autoregulation[J]. Mol Endocrinol, 2011, 25(4):584-596.

[24] Wang L, Jia XJ, Jiang HJ, et al. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition[J]. Mol Cell Biol, 2013, 33(10):1956-1964.

[25] Hu Z, Shen WJ, Kraemer FB, et al. MicroRNAs 125a and 455 repress lipoprotein-supported steroidogenesis by targeting scavenger receptor class B type I in steroidogenic cells[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(24):5035-5045.

[26] Elmén J, Lindow M, Schütz S, et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates [J]. Nature, 2008, 452(7189):896-899.

[27] Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis[J]. Science, 2010, 328(5985):1566-1569.

(收稿日期:2016-04-07 修回日期:2016-06-05)

• 综 述 •

新兴肿瘤标志物及其临床应用的研究进展

申绯翡¹综述,李姣锋¹,吕会茹¹,王玉霞¹,郜乐乐¹,马雷雷^{2△}审校

(1. 洛阳职业技术学院,河南洛阳 471000;2. 北京中医药大学东直门医院 100700)

关键词:肿瘤标志物; 临床应用; 诊断

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 20. 026 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2016)20-2870-04

根据最新数据显示,我国 2015 年癌症新发病例数及病死例数分别为 429.2 万例和 281.4 万例^[1]。治疗癌症所花费的医疗支出给家庭和社会造成沉重的公共卫生负担。中国人确诊癌症时,往往病情已进展至中晚期,预后均较差,生存期较短。因此,癌症的早期诊断和早期治疗对提高临床治疗疗效及降低癌症病死率非常重要。目前实验室多用肿瘤标志物检测,以期能更早发现和诊断。近年来,随着对肿瘤的研究及检测手段的提高,更多的新兴肿瘤标志物被应用于临床,提高了肿瘤诊断的准确性。现对该研究进展综述如下。

1 肾癌标志物

肾癌属于较沉默且预后较差的一种泌尿系统癌症,由于缺乏早期检测手段,大约 80% 的肾癌患者多数是在腹部影像学检查时偶然发现。肾癌病理类型中,透明细胞癌和乳突状癌占了 90%。新近研究发现,水通道蛋白-1 (AQP-1) 和 PLIN2 可作为早期诊断肾脏透明细胞癌和乳突状细胞癌的肿瘤标志物^[2-6]。AQP-1 存在于细胞膜上的一种内在膜蛋白,是对水专一的通道蛋白,是体内自由水快速跨生物膜转运进出细胞的主要途径。现已明确 AQP-1 主要存在于肾脏肾小管细胞,参与肾脏对水重吸收及浓缩尿液等功能,对于维持机体水平衡起着至关重要的作用。脂滴包被蛋白(perilipin)包被在脂肪细胞和甾体生成细胞脂滴表面。主要参与人体内脂肪分解的病理生理过程。有研究者研究 AQP-1 和 PLIN2 在肾细胞癌患者中的表达,720 例患者进行 CT 筛查,分为 80 例正常对照组及 19 例肾细胞癌患者组,通过 ELISA 方法和 Western-blot 检测患

者尿液 AQP-1 和 PLIN2 蛋白水平,提示肾细胞癌患者组尿液内 2 种蛋白比正常对照组高出 12 倍,AQP-1 和 PLIN2 蛋白的 ROC 曲线下面积大于或等于 0.92,诊断肾细胞癌的敏感性大于或等于 85%,特异性大于或等于 87%^[2]。另一项研究对比健康者、肾癌、泌尿系感染、糖尿病肾病及肾小球肾炎尿液 AQP-1 和 PLIN2 的蛋白水平,与健康者比较,肾癌患者 AQP-1 蛋白平均高出 23 倍,PLIN2 蛋白高出 4 倍,与其他肾脏病患者比较,AQP-1 蛋白高出 11~23 倍,PLIN2 蛋白高出 17~25 倍,且当肾脏肿瘤切除后,两者较基线下降 83%~84%,统计结果表明,2 种蛋白水平与肿瘤大小呈线性相关,而与肿瘤的分级无关^[3]。目前关于 AQP-1 和 PLIN2 是否可以监测肿瘤的复发仍无相关研究报道。但上述研究提示,AQP-1 和 PLIN2 作为早期非侵入性诊断肾细胞癌肿瘤标志物具有重要的临床价值,可作为常规筛查肾癌的一种检测手段。

2 非小细胞肺癌标志物

非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总数的 80%。NSCLC 主要包括腺癌、鳞状细胞癌即肺鳞癌、大细胞未分化癌 3 类,传统化疗敏感性较差,预后不良。早期发现和诊断可以通过手术切除治疗。目前认为 Cyfra21-1 是 NSCLC 的首选标志物,对诊断和预测 NSCLC 的治疗预后都具有重要价值。

Cyfra21-1 是细胞角质蛋白 19 的片段物质,CK-19 广泛分布在正常组织表面,如支气管树、肺泡的层状或鳞状上皮细胞胞质中,当上皮细胞恶化时,激活的蛋白酶加速细胞降解,使大量细胞角蛋白片段释放入血,其可溶性片段可与 2 株单克隆抗

△ 通讯作者,E-mail:maleilei0606@126.com。

体(KS19.1 和 BM19.21)特异性结合,故称为 Cyfra21-1^[7]。

Cyfra21-1 在 NSCLC 早期即可升高,在疾病晚期升高更加明显,且高水平 Cyfra21-1 是 NSCLC 预后不良的独立预测指标^[8-11]。Fiala 等^[10]对 114 例晚期 NSCLC 患者采取厄洛替尼治疗,同时使用肿瘤标志物评价治疗效果,研究者评估治疗前患者血清细胞角蛋白标志物(Cyfra21-1)水平,结果显示,细胞角蛋白-19 片段水平较高的患者,中位无进展生存期和总体生存期分别为 1.9 个月和 6.1 个月,而低水平患者分别为 3.4 个月和 23.8 个月。提示 NSCLC 患者接受治疗前,如果患者体内 Cyfra21-1 水平较高,那么其治疗预后较差。另一项研究进行格拉斯哥预后评分(GPS)与 NSCLC 晚期患者血清 Cyfra21-1 水平的关系,结果证实,GPS 得分与血清 Cyfra21-1 水平呈正比,且能够预测患者生存预后,两者结合能更好地对 NSCLC 晚期患者进行预后评估^[11]。一篇纳入 1 990 例 NSCLC 患者的 Meta 分析结果表明,Cyfra21-1 与 CEA 联合检测可提高诊断 NSCLC 的准确性,且高水平 Cyfra21-1 和 CEA 提示预后较差^[12]。众多研究显示,Cyfra21-1 诊断和预测 NSCLC 的治疗预后都具有重要价值,且联合多种肿瘤标志物检测可进一步提高诊断的敏感性和准确性^[13]。

3 原发性肝癌标志物

既往诊断肝癌的指标主要为甲胎蛋白(AFP),但 AFP 在 30%~40%的患者中呈阴性结果,且影响因素较多^[1]。近年来国内外学者报道 AFU (alpha-L-fucosidase)对原发性肝癌,特别是对 AFP 阴性和(或)水平较低的原发性肝癌具有较大的诊断价值^[14-18]。AFU 广泛存在于所有哺乳动物细胞溶酶体内催化糖苷键水解的酸性水解酶,分类名为 α -L-岩藻糖苷岩藻糖水解酶,参与含岩藻糖的各种糖脂和糖蛋白等生物大分子的分解代谢,AFU 在人体内呈多形性,有 3 个类型同工酶,包括 α -L-岩藻糖苷酶、 β -D-岩藻糖苷酶、1,2- α -L-岩藻糖苷酶,分别水解不同形式糖苷键的非还原末端的 L-岩藻糖残基。目前发现当肝脏癌变伴随大量肿瘤蛋白质合成,导致 AFU 合成增加并分泌进入血液,因此检测 AFU 对早期发现原发性肝癌具有重要的临床意义。赵亚静等^[15]对 70 例原发性肝癌患者、72 例肝外恶性肿瘤患者、75 例肝脏良性疾病患者和 90 例体检健康者,分别检测血清 AFU 和 AFP 水平对原发性肝癌的诊断价值,结果发现 AFU 和 AFP 的敏感性分别为 77.5%和 69.2%,特异性分别为 87.2%和 96.7%,两者联合检测的敏感性和特异性分别为 92.4%和 83.1%。有研究报道 AFU 对诊断原发性肝癌具有较好的敏感性和特异性,AFU 可作为 AFP 的良好补充指标^[19]。Wang 等^[20]对 699 例原发性肝癌患者分析 AFU 与预后的关系,结果显示,术前 AFU 水平是术后整体生存率的独立预测因子($P < 0.008$; HR: 2.333; 95% CI: 1.249 ~ 4.369),且 $AFU > 35$ U/L 应作为判断临床预后的临界值,术前 $AFU > 35$ U/L 与 $AFU \leq 35$ U/L 比较,无瘤生存率和整体生存率较低。同时 $AFU > 35$ U/L 的预测意义也同样适用于 $AFP \leq 400$ ng/mL 的患者。

4 头颈部鳞状细胞癌标志物

头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)进入晚期或转移后平均生存率大约 6~12 个月,早期诊断较困难。近年来研究发现中介体复合物(Mediator Complex)似乎有望成为 HNSCC 的特异性

标志物。中介体复合物是一个高度保守的多蛋白质组成的复合物,是 RNA 聚合酶 II 转录装置中的一个重要辅助因子,是介于转录因子与 RNA 聚合酶 II 之间传递信息的桥梁,是基础转录的重要组成部分,直接参与特定基因表达调控。中介体复合物包含 33 个亚基,可分为 4 个模块:头、中、尾、激酶模块。其中 MED15 是中介体复合物的尾部亚基。最近研究报道,癌细胞基因改变、异常表达谱和不同亚基活动,与恶性肿瘤细胞活动相关^[21]。尾部亚基 MED15 被认为是 HNSCC 的敏感标志物^[22-24]。MED15 在 HNSCC 内高表达,尤其是具有侵袭性表型的复发性肿瘤表达更高。体外试验表明,MED15 可促进癌细胞恶性增殖及调节 TGF- β 活动^[23]。复发的肿瘤组织内 MED15 的高表达与高病死率相关,因此 MED15 可作为 HNSCC 复发和预后的标志物及潜在的治疗靶点。另一项研究表明,113 例原发性 HNSCC 组织、30 例复发性 HNSCC 组织、85 例淋巴结转移及 20 例正常鳞状上皮组织进行对比分析,35%的原发性 HNSCC 组织、30%的淋巴结转移及 70%的复发性 HNSCC 组织中发现 MED15 过表达,而正常鳞状上皮组织中没有或者表达较低^[24]。研究者还发现 HNSCC 复发的患者组织内 MED15 表达较高,病死率升高,且更多伴有口腔及咽喉部肿瘤。MED15 与癌细胞增殖有关,敲除 MED15 基因可降低细胞的增殖及迁移。

5 膀胱癌标志物

据估计,2015 年我国新发膀胱癌病例数为 80.5/100 000^[1]。目前临床主要依靠膀胱镜检查 and 尿细胞学检查诊断膀胱癌,但费用昂贵且肿瘤敏感性较低。核基质蛋白(NMP)有望成为新的膀胱癌肿瘤标志物而应用于临床。NMP 是细胞核内的三维网状结构蛋白,主要作用是维持细胞核的结构和功能,同时参与细胞核内 DNA 复制、转录、RNA 合成及基因表达,NMP 具有较强的组织器官特异性。NMP22 是 NMP 的一种,主要存在于尿路及膀胱上皮细胞中。NMP22 是细胞核有丝分裂器蛋白的亚单位,主要协调细胞核有丝分裂时准确的分配染色体。当上皮细胞恶性增殖时,核有丝分裂器蛋白合成激增,NMP22 在细胞凋亡后,以可溶性形式存在于尿液中,因此 NMP22 主要用于筛查和诊断膀胱癌。目前研究认为 NMP22 对膀胱癌诊断具有较好的敏感性和特异性。有学者研究报道 62 例膀胱癌患者的随访发现,12 例复发患者中,尿 NMP22 检测敏感性高达 91.7%^[25]。NMP22 也可用于评估膀胱癌的分期和分级^[26]。毕长富等^[27]报道尿 NMP22 的敏感性随病变分期、分级升高而增加。NMP22 对中国人膀胱癌诊断价值的结果表明,与膀胱肿瘤抗原(BTA stat)比较,NMP22 的敏感性和特异性均稍高^[28]。Todenhofer 等^[29]对 114 例非肌层浸润性膀胱癌且无复发证据的患者进行长达 24 个月的临床随访,发现 NMP22 阳性患者肿瘤复发率为 43.8%,阴性肿瘤复发率为 16.7%。当尿液肿瘤细胞学检测呈阴性,NMP22 检测阳性与短时间肿瘤复发高度相关。NMP22 检测应注意泌尿系感染、良性前列腺增生可能会导致假阳性^[30]。

6 结 语

肿瘤仍是目前全世界导致病死的主要原因,也是目前研究的热点和难点。肿瘤最好的治疗方法就是早期发现、早期诊断,才能给治疗留下充足的时间保证。肿瘤标志物的应用极大

提高了临床对肿瘤的早期诊断,且随着研究的进一步深入,可能会有更多新的、更加特异性的肿瘤标志物被发现。但肿瘤标志物毕竟只是一项实验室检查,不能将该指标的异常与肿瘤划等号,同时在现有基础上开展更多的联合标志物检测可能会提高肿瘤诊断的准确性。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Morrissey JJ, Mellnick VM, Luo J, et al. Evaluation of urine aquaporin-1 and perilipin-2 concentrations as biomarkers to screen for renal cell carcinoma: a prospective cohort study[J]. JAMA Oncology, 2015, 1(2):204-212.
- [3] Morrissey JJ, Kharasch ED. The specificity of urinary aquaporin 1 and perilipin 2 to screen for renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2013, 189(5):1913-1920.
- [4] Morrissey JJ, London AN, Luo J, et al. Urinary biomarkers for the early diagnosis of kidney cancer. Mayo Clinic proceedings[J]. Mayo Clinic, 2010, 85(5):413-421.
- [5] Morrissey JJ, Mobley J, Song J, et al. Urinary concentrations of aquaporin-1 and perilipin-2 in patients with renal cell carcinoma correlate with tumor size and stage but not grade[J]. Urology, 2014, 83(1):256-259.
- [6] Morrissey JJ, Mobley J, Figenschau RS, et al. Urine aquaporin 1 and perilipin 2 differentiate renal carcinomas from other imaged renal masses and bladder and prostate cancer[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2015, 90(1):35-42.
- [7] 张宝秋, 丁湘璇, 王雪玉, 等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(4):388-390.
- [8] Lin XF, Wang XD, Sun DQ, et al. High serum CEA and Cyfra21-1 levels after a Two-Cycle adjuvant chemotherapy for NSCLC: possible poor prognostic factors[J]. Cancer Biol Med, 2012, 9(4):270-273.
- [9] Chen F, Wang XY, Han XH, et al. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7):11295-11300.
- [10] Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. Predictive role of CEA and Cyfra21-1 in patients with advanced-stage NSCLC treated with erlotinib[J]. Anticancer Res, 2014, 34(6):3205-3210.
- [11] Jiang AG, Chen HL, Lu HY. The relationship between Glasgow Prognostic Score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2015, 15(9):386-389.
- [12] Zhang ZH, Han YW, Hui L, et al. Prognostic value of serum Cyfra21-1 and CEA for non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2015, 4(11):1633-1638.
- [13] 杜红心, 罗海峰, 彭必江, 等. 联合检测 CEA、NSE 和 Cyfra21-1 在肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5):447-448.
- [14] 张瑞, 李静. 血清 5 项指标在肝病诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(3):379-380.
- [15] 赵亚静, 卢英. 血清 AFU 和 AFP 联合检测对原发性肝癌诊断的价值[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(1):53-55.
- [16] Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera MA, et al. Hepatocellular carcinoma serum markers[J]. Semin Oncol, 2012, 39(4):410-433.
- [17] Fawzy-Montaser M, Amin Sakr M, Omar Khalifa M. Alpha-L-fucosidase as a tumour marker of hepatocellular carcinoma[J]. Arab J Gastroenterol, 2012, 13(1):9-13.
- [18] Mossad NA, Mahmoud EH, Osman EA, et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen-immunoglobulin M complex (SCCA-IGM) and alpha-L-fucosidase (AFU) as novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2014, 35(11):11559-11564.
- [19] Gan Y, Liang Q, Song X. Diagnostic value of alpha-L-fucosidase for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Tumour Biol, 2014, 35(5):3953-3960.
- [20] Wang K, Guo W, Li N, et al. Alpha-1-fucosidase as a prognostic indicator for hepatocellular carcinoma following hepatectomy: a large-scale, long-term study[J]. Br J Cancer, 2014, 110(7):1811-1819.
- [21] Schiano C, Casamassimi A, Rienzo M, et al. Involvement of mediator complex in malignancy[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1845(1):66-83.
- [22] Ovchinnikov DA, Wan Y, Coman WB, et al. DNA methylation at the novel CpG sites in the promoter of Med15/PCQAP gene as a biomarker for head and neck cancers[J]. Biomark Insights, 2014, 9(6):53-60.
- [23] Offermann A, Shaikhibrahim Z, Perner S. Med15: a potential biomarker for head and neck squamous cell carcinoma? [J]. Biomark Med, 2015, 9(10):939-941.
- [24] Shaikhibrahim Z, Offermann A, Halbach R, et al. Clinical and molecular implications of Med15 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Am J Pathol, 2015, 185(4):1114-1122.
- [25] Liotta RF, Mangiapia F, Tarantino ML, et al. Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 as urinary marker of transitional cell carcinoma of bladder[J]. Urologia, 2010, 75(1):20-23.
- [26] Jamshidian H, Kor K, Djalali M. Urine concentration of nuclear matrix protein 22 for diagnosis of transitional cell carcinoma of bladder[J]. Urol J, 2008, 5(4):243-247.
- [27] 毕长富, 张克荣, 董浩, 等. 尿核基质蛋白 22 测定在膀胱癌诊断中的应用价值[J]. 河北医药, 2010, 32(14):1847-1848.
- [28] 郝晓明, 刘光明, 徐子强, 等. 核基质蛋白 22 和膀胱肿瘤抗原对国人膀胱癌诊断价值的系统评价[J]. 临床泌尿外

科杂志, 2016, 31(1): 53-58.

[29] Todenhfer T, Hennenlotter J, Guttenberg P, et al. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer [J]. BMC Cancer, 2015, 15(8): 155-156.

[30] Chou R, Gore JL, Buckley D, et al. Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2015, 163(12): 922-931.

(收稿日期: 2016-02-18 修回日期: 2016-04-13)

• 综 述 •

巨细胞病毒感染的诊断进展和预后分类

嘎勒登玛 综述, 董海荣 审校

(内蒙古自治区呼和浩特市第一医院 010030)

关键词: 巨细胞病毒; 感染; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.20.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)20-2873-02

巨细胞病毒(CMV)感染在我国流行广泛, 易侵袭胎儿及免疫力低下的婴儿。儿童 CMV 感染发生很早, 1 岁时 CMV 抗体阳性率高达 80%^[1-2]。CMV 是先天性感染最常见的病毒。90% 的先天性 CMV 感染患儿在出生时无症状, 但部分可引起急性症状、病死及后遗中枢神经系统、听力障碍等^[3]。陈平洋等^[4]研究报道, 先天性 CMV 感染儿占新生儿 0.15%~2.00%, 发达国家为 0.30%~2.00%。孕期 CMV 感染者胎儿发生先天性 CMV 的感染率国外为 23.0%, 国内为 27.7%^[5]。现就其诊断进展及症状分类作一综述。

1 CMV 诊断进展

1.1 胎儿 CMV 感染诊断 CMV 感染诊断主要是通过超声波检测异常, 或在怀孕期间通过血清学实验进行诊断。据报道, 该方法可被应用到大城市怀孕女性的筛查, 筛查率可达 20%~40%。

1.2 怀孕女性 CMV 感染诊断 检测特异性免疫球蛋白 G (IgG) 和免疫球蛋白 M (IgM), 初次感染在缺乏任何可用的孕前血清标本的情况下很难确诊。特异性 IgM 的检测并不总是表明一个近期的原发感染, 原因如下: (1) 原发感染之后持续数月。(2) 继发感染期间被检测。(3) 其他病毒引起的原发感染与 IgM 发生交叉反应。(4) 通过免疫系统的多克隆刺激而被观察。因此怀孕期间检测呈 IgM 阳性, 务必慎重解释。IgG 亲和力和检测广泛用于识别 IgM 阳性的原发性感染^[6]。一个低亲和力和指数检测表明在过去的 3 个月内发生急性原发性感染, 而高亲和力和指数则排除了 3 个月前的原发感染。因此, 亲和力和结果应根据孕龄而解释, 且亲和力和指数取决于所采用的技术, 因为 CMV IgG 抗体试剂盒并未进行标准化^[7]。

当前不借助侵入性实验进行继发性 CMV 的诊断几乎不可能。单纯 IgG 抗体活性的增加并不能确定是继发性感染, 因为可能是非特异多克隆抗体刺激免疫系统而导致。

1.3 胎儿感染的诊断方法新进展 胎儿感染的诊断可考虑从羊水中分离病毒或病毒 DNA。羊水中 CMV 可被检测, 通过病毒分离、快速培养、分子检测。病毒分离较聚合酶链反应 (PCR) 有较高的特异性但敏感性较低。Revello 等^[8]研究显示, 核酸杂交技术检测 CMV-mRNA 的敏感性、特异性及阳性和阴性预测率均超过 90%。近几年, PCR 已成为很多实验室的可靠技术, 尤其是最新的实时 PCR 技术。特异性和敏感性

分别为 67.3%~100.0%、75.0%~100.0%^[9-13]。假阴性结果通常是因为未在合适的时间进行羊膜腔穿刺。CMV 在胎儿尿中排泄时间为 6~8 周, 以避免假阴性^[14]。一旦胎儿排尿再进行羊膜腔穿刺, 在前 20 周不进行此项操作。当采样条件达到理想状态时, 通过 PCR 进行产前诊断的敏感性将接近 100%。新生儿未感染时的假阳性报道罕见。如果母亲 CMV DNA 在采样时阳性, 进行羊膜腔穿刺时会造成污染, 导致假阳性结果。Revello 等^[15]研究显示, 原发性 CMV 感染后 3 个月, 病毒 DNA 的免疫活性接近 50%。但是更有可能的原因是进行 PCR 实验时造成污染。半自动实时 PCR 的普及将有助于克服这种污染危险, 且对产前诊断 CMV 感染有绝对的特异性^[16]。大约 8% 的新生儿产前诊断呈阴性, 出生时会有病毒排泄物。但到目前为止, 这些婴儿未显示文献报道的任何症状^[17]。因此在任何情况下, 产前诊断必须是通过检测新生儿尿中有病毒或病毒基因组而证实。最近的研究证实唾液中病毒检测是新生儿 CMV 原发性感染检测的可靠方法^[18-19]。血斑的实时 PCR 技术也可用于出生时 CMV 的筛查, 但相比于唾液的快速培养, 其敏感性较低, 不适合作为筛查实验和诊断工具^[20]。血清特异抗体检查对新生儿和小于 3 岁的婴幼儿检测存在缺陷, 对免疫低下患儿, 可缺乏抗体或抗体延迟出现, 因而血清学早期诊断意义不大^[21]。

1.4 最新的诊断研究 Gandhoke 等^[22]建立一种新的微量 CMV 检测技术, 即快速增强组织培养免疫荧光技术, 该法适用于大量临床标本的 CMV 检测, 具快速、灵敏、高分离率、省时等特点。

2 巨细胞病毒感染的分类

CMV 感染胎儿根据症状分为 3 类: (1) 无症状的胎儿定义为胎儿血中有正常生物学参数和正常大脑核磁共振成像, 无异常超声波图像。这种情况被认为较好, 仅有部分听力丧失。(2) 有严重症状的胎儿表现为超声波异常 (积水、小头畸形、脑室扩大到 115 mm、白质异常、实质空洞、脑出血、延迟皮质发育等) 与血小板减少相关。这种情况应要求孕妇终止妊娠, 可以得到允许。(3) 轻微或中度症状的胎儿定义有以下特征: 有孤立的生物学异常但是无大脑超声波异常; 或有孤立的超声波异常 (如肠管强回声、侧脑室轻度扩张或分离钙化)。预后不确定, 预后将得到持续改善。