

# 两种疗程更昔洛韦对婴儿巨细胞病毒性肝炎疗效的对比研究

顾小海, 孙海平

【关键词】 更昔洛韦; 巨细胞病毒; 婴儿; 安全性

【中图分类号】 R 725.7

【文献标识码】 B

doi: 10.3969/j.issn.1009-2595.2014.08.040

婴儿巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)性肝炎(简称婴儿 CMV 肝炎)是指在婴儿期(包括新生儿期)发生,由人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染引起的小儿肝脏疾病。主要临床表现为:黄疸,肝脾病理体征,肝功能受损[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高],可引起胆道闭锁、肝脏衰竭等,甚至导致患儿死亡。我国是 CMV 感染的高发区。在婴幼儿期, HCMV 抗体阳性率高达 60%~80%,且多为原发感染<sup>[1-2]</sup>。目前对此病,主要是对症、对因治疗。对症治疗是通过保肝降酶、退黄及能量支持等方法使临床症状缓解,减轻病毒感染对器官、组织的损伤。对因治疗是通过更昔洛韦(ganciclovir, GCV)行抗病毒感染治疗<sup>[3]</sup>。但此药存在骨髓抑制及肝肾功能损害等毒副作用,且尚无统一的治疗剂量及疗程。本文回顾性分析 2010-1/2012-12 月在作者科室住院的 95 例 CMV 肝炎患儿的治疗情况,并比较两种疗程更昔洛韦治疗后观察指标的变化及其不良反应,为临床用药提供参考,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

研究对象 95 例,符合 HCMV 感染诊断方案<sup>[4]</sup>,伴有黄疸、肝脏肿大,部分合并肺炎、腹泻病及癫痫等。血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、ALT、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、谷氨酰转肽酶(glutamyltranspeptidase, GTP)及巨细胞病毒脱氧核糖核酸(cytomegalovirus deoxyribonucleic acid, CMV-DNA)拷贝数异常升高。所有病例均予抗风疹病毒 IgM、抗弓形体 IgM 及甲、乙、丙型肝炎病毒血清学标志检测,排除其他感染性肝脏疾病;予肝胆 B 超检查,

排除胆道畸形等外科疾病。19 例因胆管畸形、不配合治疗等因素退出,余 76 例患儿完成研究。其中男 47 例,女 29 例,月龄 1~11 个月,平均 3.2 个月。随机分为治疗 1 组和治疗 2 组各 38 例,两组患儿月龄、性别、血清胆红素、ALT 水平、CMV-DNA 拷贝数等临床资料,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。患儿家长均签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

所有治疗对象均常规给予能量合剂、葡萄糖注射液、茵栀黄注射液、维生素、支链氨基酸等药物行保肝、退黄治疗,并在此基础上予更昔洛韦抗病毒治疗。治疗 1 组诱导期给予 GCV 5 mg/kg,每日 2 次,连用 2 周,维持期给予 GCV 5 mg/kg,每日 1 次,连用 2 周。治疗 2 组给予 GCV 5 mg/kg,每日 2 次,连用 2 周。

### 1.3 观察指标及疗效标准

观察黄疸消退、肝脾回缩情况,并检测治疗前后血常规、肝肾功能、尿定量 CMV-DNA 水平,记载药物不良反应。患儿出院后随访 2 个月,监测其血 CMV-IgM 水平。治愈:黄疸完全消退,肝功能及尿 CMV-DNA 水平恢复正常,肝脾形态正常,CMV-IgM 转阴;好转:黄疸基本消退,ALT 或尿 CMV-DNA 水平正常,肝脾较前缩小;无效:临床症状及体征无变化。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.4 统计学处理

所有数据使用 SPSS 17.0 软件处理,计量资料以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后指标比较

治疗后,治疗 1 组与 2 组血清 ALT、尿 CMV-DNA 水平显著下降,与治疗前比较有统计学意义。治疗 1 组优于 2 组( $P<0.05$ )。详见表 1。

【作者单位】 223001 江苏淮安,淮安市妇幼保健院儿科(顾小海、孙海平)

【通讯作者】 孙海平, Tel: 0517-83617120

表 1 治疗前后两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	ALT(U/L)	尿 CMV-DNA ( $\times 10^3$ 拷贝/ml)
治疗 1 组	治疗前	156.75 $\pm$ 52.45	1699.47 $\pm$ 122.57
	治疗后	40.23 $\pm$ 15.38	18.66 $\pm$ 8.27
治疗 2 组	治疗前	142.53 $\pm$ 71.18	2045.56 $\pm$ 243.18
	治疗后	71.14 $\pm$ 18.33	64.70 $\pm$ 22.45
$t_1/P_1$ 值		2.16/ $<0.05$	3.16/ $<0.01$
$t_2/P_2$ 值		2.12/ $<0.05$	3.03/ $<0.01$
$t_3/P_3$ 值		2.04/ $<0.05$	2.17/ $<0.05$

注: $t_1/P_1$ :治疗 1 组治疗前后结果比较; $t_2/P_2$ :治疗 2 组治疗前后结果比较; $t_3/P_3$ :治疗 1 组与治疗 2 组治疗后结果比较

2.2 疗效比较

治疗 1 组治疗有效率达 89.47%,而治疗 2 组有效率达 65.79%,两组间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 3.95, P < 0.05$ ),治疗 1 组疗效优于治疗 2 组,见表 2。

表 2 两组疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	治愈	好转	无效	总有效率 (%)
治疗 1 组( $n = 38$ )	18(47.37)	16(42.11)	4(10.53)	34(89.47)
治疗 2 组( $n = 38$ )	8(21.05)	17(44.74)	13(34.22)	25(65.79)

2.3 出院后随访结果比较

出院后随访两月,治疗 1 组的 CMV-IgM 转阴率优于治疗 2 组( $\chi^2 = 4.86, P < 0.05$ ),详见表 3。

表 3 出院后两组间 CMV-IgM 转阴率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	时间	CMV-IgM 阳性	CMV-IgM 阴性	转阴率 (%)
治疗 1 组	治疗前	38	0	0
	出院后随访 2 月	15	23	60.53
治疗 2 组	治疗前	38	0	0
	出院后随访 2 月	28	10	26.32

2.4 不良反应

治疗过程中出现中性粒细胞减少 17 例,血小板降低 8 例,血红蛋白下降 5 例,呕吐、腹泻及厌食等消化道症状 10 例,经对症处理或停药 3~5 d 后均恢复正常,尚未见药物所致的肝肾功能损害及其他副作用。

3 讨论

CMV 是一种弱致病力的病毒,在免疫力正常的个体常呈隐性感染,但在免疫抑制个体、胎儿或婴儿易引起单一器官损害或多系统疾病。婴儿因免疫功能发

育不完善而成为最大的易感人群。巨细胞病毒感染的靶器官损伤与患儿年龄密切相关<sup>[5]</sup>。本研究因为年龄跨度的原因,未进行血清总胆红素的统计。但是各年龄段感染均以肝功能损害最常见。所以在治疗婴儿 CMV 肝炎过程中,宜在护肝、利胆、退黄等治疗基础上,加用更昔洛韦进行抗病毒综合治疗。

GCV 是第一个通过美国 FDA 认证的抗 HCMV 药物<sup>[6]</sup>,属于广谱抗疱疹类病毒药物,可被宿主细胞激酶转化成二磷酸和三磷酸的形式。其中三磷酸更昔洛韦作为 DNA 聚合酶的底物,与脱氧鸟苷三磷酸竞争,使病毒 DNA 链的延伸变缓,终止病毒的复制和转录。转化型的三磷酸更昔洛韦在病毒感染细胞内的浓度高于非感染细胞的 100 倍<sup>[7]</sup>。作者进行体外抗巨细胞病毒研究证实 GCV 确能有效的抑制 CMV 感染<sup>[8]</sup>。

GCV 有诸多不良反应。最常见是骨髓抑制,依次为粒细胞减少、血小板减少和贫血,同时还可观察到胃肠道反应、皮疹,部分患儿出现肝肾功能损害。这与作者医院以前的统计结果基本类似<sup>[9]</sup>。目前 GCV 治疗新生儿和小婴儿的 CMV 肝炎的疗程尚无统一意见,与婴儿的生理特点、免疫状态、感染多样性有着密切关联。本研究提示,GCV 治疗婴儿 CMV 肝炎疗效肯定,4 周疗程相比 2 周疗程治疗方案能够获得较高的病毒转阴率。但是制定合理的治疗方案还需大样本统计,远期随访及长期观察药物不良反应。

参 考 文 献

[1] 方 峰.儿童巨细胞病毒性疾病的诊断与防治[J].实用儿科临床杂志,2010,25(10):701-703

[2] 郑佳佳,许红梅.婴儿肝炎综合征感染病因学研究进展[J].中华肝脏病杂志,2012,20(7):558-560

[3] 董永绥.婴儿巨细胞病毒性肝炎:上[J].临床儿科杂志,2006,24(1):74-77

[4] 中华医学会儿科学会感染消化学组.巨细胞病毒感染诊断方案[J].中国实用儿科杂志,2010,15(2):121

[5] 肖咏梅,胡志红.不同年龄阶段儿童巨细胞病毒感染的临床表现差异[J].临床儿科杂志,2010,12(1):21-23

[6] 徐放生.更昔洛韦治疗新生儿和婴儿巨细胞病毒感染的国内外现状及建议[J].中国新生儿杂志,2009,24(5):266-269

[7] 单庆文,王琳琳,云 翔,等.婴儿巨细胞病毒感染相关胆汁淤积性肝炎[J].实用儿科临床杂志,2007,22(10):749-750

[8] 顾小海,顾绍庆,陈慧娟,等.低分子肝素体外抗人巨细胞病毒的作用[J].实用儿科临床杂志,2010,25(10):760-763

[9] 孙佃军.更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎不良反应的临床观察[J].重庆医学,2011,40(13):1307-1308

(2013-10-23 收稿 2013-12-03 修回)