

更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎的不良反观察

于四景,李双杰,刘朝宙,张劲松,李清华

(湖南省儿童医院,湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 观察更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎的不良反及其影响因素。**方法** 对某儿童医院 2005 年 1 月—2009 年 12 月使用更昔洛韦治疗的婴儿巨细胞病毒肝炎患儿进行观察总结,记录不良反的种类和发生率,并分析其影响因素。**结果** 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎的不良反发生率为 29.46%(71/241, 95%CI:23.70%~35.21%),其中骨髓抑制发生率为 22.08%(51/231, 95%CI:16.73%~27.43%),肝损害发生率为 9.71%(20/206, 95%CI:5.67%~13.75%)。71 例发生不良反并完成疗程的患儿,治疗有效 46 例(64.79%);170 例未发生不良反的患儿,治疗有效 120 例(70.59%),两组治疗有效率差异无显著性($\chi^2 = 0.79, P = 0.38$)。患儿性别,入院时是否有黄疸,是否早产、剖宫产,是否伴有感染等因素与不良反的发生无相关性(均 $P > 0.05$)。**结论** 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎有骨髓抑制和肝损害的不良反,但不影响治疗效果。其不良反无明显相关影响因素,在治疗过程中需加强监测。

[关键词] 巨细胞病毒;肝炎;婴儿;更昔洛韦;不良反

[中图分类号] R722.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)06-0400-05

Adverse drug reactions of ganciclovir in treating infants with cytomegalovirus hepatitis

YU Si-jing, LI Shuang-jie, LIU Zhao-yu, ZHANG Jin-song, LI Qing-hua (Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective** To observe the adverse drug reactions of ganciclovir in treating infants with cytomegalovirus (CMV) hepatitis, and to analyse the influencing factors. **Methods** Information of the infants who suffered from CMV hepatitis and administered with ganciclovir from January, 2005 to December, 2009 was collected, and the incidence of adverse reactions was calculated. The SPSS statistical software was used to analyse the influencing factors. **Results** The total incidence of adverse reactions during the treatment of ganciclovir was 29.46%(71/241, 95%CI: 23.70% - 35.21%), the incidence of bone marrow suppression was 22.08%(51/231, 95%CI: 16.73% - 27.43%), and the incidence of liver damage was 9.71%(20/206, 95%CI: 5.67% - 13.75%). Among 71 infants with adverse reaction, 46(64.79%) had effective treatment of ganciclovir; among 170 infants without adverse reaction, 120 (70.59%) had effective treatment of ganciclovir, there was no significant difference in effective rate between two groups ($\chi^2 = 0.79, P = 0.38$). There was no correlation between adverse reaction and infants' genders, jaundice, premature delivery, cesarean section, and infection (all $P > 0.05$). **Conclusion** Ganciclovir can induce the bone suppression and liver damage, but the treatment effect is not affected, there is no correlated influencing factor with adverse reaction.

[Key words] cytomegalovirus; hepatitis; infant; ganciclovir; adverse drug reaction

[Chin Infect Control, 2010, 9(6): 400-404]

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是广泛存在于自然界中的一种机会致病性 DNA 病毒,属于疱疹病毒科 β 疱疹亚科,是胎儿及免疫力低下婴儿病毒感染中最常见的病原体。先天性 CMV 感染常

造成异常妊娠和严重的先天性畸形^[1]。其中,CMV 婴儿肝炎是最常见的疾病之一,以淤胆、肝大、转氨酶升高为主要表现,特别是合并先天性胆道闭锁的患儿,常导致肝硬化等不良结局,预后较差^[2]。

[收稿日期] 2010-07-09

[作者简介] 于四景(1972-),男(汉族),湖南省浏阳市人,副主任医师,主要从事小儿感染病诊治研究。

[通讯作者] 李双杰 E-mail:lesjie62@vip.sina.com

更昔洛韦(ganciclovir,GCV)是目前治疗 CMV 感染的首选药物。它是阿昔洛韦的衍生物之一,是一种广谱抗 DNA 病毒药物,对患儿血 CMV IgM 阴转,转氨酶下降,肝脏缩小及退黄等症状有较好的疗效,但同时也发现使用 GCV 后可能会出现骨髓抑制以及肝功能的损害^[3-4]。由于现有的报道样本少,故不良反应的判断标准不一,特别是缺少了婴儿期使用 GCV 发生不良反应的结果。我们在长期的工作中收治了大样本的婴儿 CMV 肝炎病例,并收集了这些患儿的基本和治疗信息,对在婴儿期使用 GCV 的不良反应进行了观察分析,现总结报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2005 年 1 月—2009 年 12 月湖南省儿童医院感染科收治的婴儿肝炎综合征患儿,结合 CMV IgG、CMV IgM 和 CMV DNA 荧光定量,PP65 的检查结果,符合“巨细胞病毒活动性感染”诊断标准^[5],并排除其他病因,如乙型肝炎、胆道畸形等。

1.2 治疗方法 采用 GCV(湖北科益药业有限公司产品)治疗 CMV 病毒性肝炎,疗程为 6 周。其中,诱导阶段 2 周,5 mg/(kg·次),1 次/12 h,加入 5%葡萄糖溶液中静脉滴注,每次不少于 1 h;2 周后改为 5 mg/(kg·次),1 次/d。治疗期间如发现有不良反应,给予相应处理,并继续治疗;如不良反应严重则停药 1 周,恢复后继续抗病毒治疗。

1.3 研究内容 采用自行设计的调查表收集所有患儿的基本情况、治疗情况和结局。患儿基本情况包括一般情况(患儿年龄、性别、体重)、入院时情况(大便颜色、形状,是否伴有黄疸、感染、听力损伤,是否合并先天畸形,是否伴有脑损伤等);患儿母亲孕期和生产情况,包括是否伴有孕期感染、是否早产、生产方式等;入院时实验室检查,主要包括血清 CMV IgG、CMV IgM 和 CMV DNA 荧光定量,PP65 检查,血、尿、粪常规检查和血生化检查[包括血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)];治疗情况和结局:包括详细的用药剂量、疗程及用药时的配伍情况等信息。每隔 1 周复查实验室检查结果,评价治疗效果和是否有不良反应产生。

1.4 疗效和不良反应判定 6 周治疗结束后,患儿黄疸消退,肝脾回缩至正常,血清丙氨酸转氨酶(ALT)下降至 200 IU/L 以下,巨细胞抗体由阳性转变为阴性,同时黄疸指数下降至正常值 2 倍以下,

达到临床出院标准即被判断为有效。

由于目前还无统一的关于不良反应产生的定量的指标,本研究根据实际情况将不良反应定义为:(1)骨髓抑制:在治疗的过程中,任何一周出现粒细胞计数 $<1 \times 10^9/L$ 或者血小板 $<80 \times 10^9/L$;(2)肝功能损害:在治疗初始 ALT $<200 IU/L$,而在疗程的任何一周出现 ALT $>200 IU/L$ 。本研究对治疗过程中是否出现不良反应、不良反应出现的种类和时间进行记录。

1.5 资料分析 上述所有资料在患儿入院后由专人收集并进行记录、核查和录入。利用 EPI 建立数据库并录入计算机,以 SPSS13.0 统计软件进行分析。采用均数和标准差描述研究对象的临床情况;发生率及其 95%可信限描述不良反应发生的危险;RR 描述不同特征与不良反应之间的关系;检验比较 GCV 治疗有效和无效者不良反应率的差异。

2 结果

2.1 患儿的一般情况及实验室指标 274 例“CMV 婴儿肝炎综合征”患儿中,男性 195 例(71.17%),女性 79 例(28.83%);年龄 (2.70 ± 1.56) 个月(0.5~12 月龄);体重 (5.49 ± 1.21) kg。患儿入院时一般情况及各种实验室检查指标见表 1、2。其中,CMV DNA 定量的数量级平均为 10^4 拷贝/mL,最大至 10^7 拷贝/mL。

表 1 CMV 婴儿肝炎综合征患儿入院时一般情况(例)

Table 1 General information of subjects at the time of admission (case)

一般情况	有	无	检查人数	%
黄疸	174	65	239	72.80
入院合并感染	73	163	236	30.93
听力损伤	19	101	120	15.83
眼底改变	9	123	132	6.82
合并先天畸形	14	105	119	11.76
母孕期感染	17	212	229	7.42
头颅 CT 改变	66	59	125	52.80
早产	11	225	236	4.66
剖宫产	62	170	232	26.72
肌张力增高	17	42	59	28.81
Vojta 姿势反射异常	37	25	62	59.68
胆囊收缩功能异常	62	77	139	44.60
肝脏增大(B 超下)	137	25	162	84.57
CMV IgM 阳性	205	69	274	74.82
CMV IgG 阳性	246	28	274	89.78
PP65 阳性	125	12	137	91.24

合并感染:指合并其他病毒或细菌感染;听力损伤:指出现单侧或双侧听阈上升,或出现听力丧失;眼底改变:主要指出现视网膜

炎、眼底出血等炎症反应的表现;头颅 CT 改变:指出现脑白质软化、颅内钙化灶等

表 2 CMV 婴儿肝炎综合征患儿入院时实验室检查情况

Table 2 Laboratory test results of the subjects at the time of admission

实验室指标	患儿例数	均数±标准差	极差
LDH(IU/L)	93	376.4±139.0	37~796
CK(IU/L)	93	98.1±74.4	32~637
CK-MB(IU/L)	94	14.8±14.0	1.1~95
BUN(mmol/L)	170	5.3±23.7	0.54~243
Cr(μ mol/L)	164	39.4±38.3	4.50~446

2.2 疗程完成情况和疗效 274 例“婴儿 CMV 肝炎”患儿中,259 例使用 GCV 治疗,18 例开始治疗后放弃;放弃治疗的原因包括:经济困难(13 例),疗效不确定(4 例),合并其他严重感染(1 例),最终有 241 例完成 6 周的疗程并进行疗效和不良反应评价。按照治疗的疗效判断标准,241 例患儿中,166 例治疗有效,75 例无效,使用 GCV 治疗患儿(完成 6 周疗程)有效率为 68.88%(166/241,95%CI 为 63.06%~74.74%)。

2.3 不良反应的发生情况 241 例“婴儿 CMV 肝炎”患儿使用 GCV 治疗后,总不良反应发生率为 29.46%(71/241,95%CI 为 23.70%~35.21%)。各种不良反应发生的时间主要集中在治疗开始后的第 1~2 周,发生不良反应的例数占总不良反应数的 70.42%(50/71)。骨髓抑制所占比例较大,肝脏损

害所占比例在疗程各期较为稳定。见表 3。

2.3.1 骨髓抑制发生情况 使用 GCV 治疗并完成疗程的 241 例患儿,10 例入院时就有病毒导致的骨髓抑制,其余 231 例在治疗 6 周内发生粒细胞下降 41 例(17.75%,95%CI 为 12.82%~22.68%);血小板下降 10 例(4.33%,95%CI 为 1.71%~6.95%);总的骨髓抑制发生率为 22.08%(51/231,95%CI 为 16.73%~27.43%)。

2.3.2 肝损害发生情况 241 例患儿入院时有 206 例 ALT \leq 200 IU/L(其余 35 例存在病毒导致的肝损害),治疗 6 周内发生肝损害 20 例,发生率 9.71%(20/206,95%CI 为 5.67%~13.75%)。

2.3.3 发生与未发生不良反应患儿的疗效 71 例发生不良反应并完成疗程的患儿,治疗有效 46 例,有效率 64.79%;170 例未发生不良反应的患儿,治疗有效 120 例,有效率 70.59%;经检验,在水平上,两组差异无显著性($\chi^2 = 0.79, P = 0.38$),即不良反应的发生不会影响 GCV 治疗 CMV 感染的疗效。

2.4 发生不良反应的影响因素 以在治疗过程中是否发生不良反应为因变量,分析入院时是否有黄疸,是否是早产、剖宫产,是否伴有感染等因素与不良反应发生的关系。计算各组发生不良反应的危险,估计相对危险度。见表 4。不同因素患儿使用 GCV 治疗,发生不良反应的危险无差异,说明这些因素与不良反应的发生无关系。

表 3 使用 GCV 治疗过程中不良反应的发生时间(例)

Table 3 The time of occurrence of adverse reaction during ganciclovir treatment (case)

不良反应	不良反应的发生时间						合计
	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 5 周	第 6 周	
粒细胞下降	20	15	2	1	4	0	42
血小板下降	3	3	0	2	0	1	9
肝脏损害	4	5	4	2	4	1	20
合计	27	23	6	5	8	2	71

表 4 不同因素患儿 GCV 治疗不良反应的发生情况

Table 4 Adverse drug reactions of ganciclovir therapy in infants with CMV hepatitis

因素	不良反应(例)	发生率(%)	RR	χ^2	P
性别	男(n=181)	54	29.83	1.05	1.88
	女(n=60)	17	28.33		
黄疸	是(n=174)	48	27.59	0.85	0.04
	否(n=65)	21	32.31		
入院合并感染	是(n=73)	21	28.77	1.04	2.08
	否(n=163)	45	27.61		
听力损伤	是(n=19)	5	26.32	0.85	0.33
	否(n=101)	31	30.69		

续表 4

因素	不良反应(例)	发生率(%)	RR	χ^2	P	
眼底改变	是(n=9)	3	33.33	1.58	0.73	0.39
	否(n=123)	26	21.14			
合并先天畸形	是(n=14)	4	28.57	1.15	0.10	0.76
	否(n=105)	26	24.76			
母孕期感染	是(n=17)	5	29.41	1.17	0.97	0.32
	否(n=212)	53	25.00			
头颅 CT 改变	是(n=66)	20	30.30	1.04	0.11	0.74
	否(n=59)	17	28.81			
早产	是(n=11)	5	45.45	1.83	2.31	0.13
	否(n=225)	56	24.89			
剖宫产	是(n=62)	14	22.58	0.94	0.87	0.35
	否(n=170)	41	24.12			
肌张力增高	是(n=17)	6	35.29	1.35	0.26	0.61
	否(n=42)	11	26.19			
Vojta 姿势反射异常	是(n=37)	16	43.24	0.98	0.003	0.95
	否(n=25)	11	44.00			
胆囊收缩异常	是(n=62)	13	20.97	0.73	1.05	0.31
	否(n=77)	22	28.57			
肝脏增大	是(n=137)	39	28.47	1.02	0.002	0.96
	否(n=25)	7	28.00			

除性别之外的各因素数据未能收集齐全

3 讨论

由于 CMV 具有亲肝特性,故先天性 CMV 感染中,肝脏是最容易受累的脏器之一。CMV 感染人体细胞后释放花生四烯酸,通过环氧合酶催化产生反应性氧物质(ROS)激活 B 细胞,后者引起质内非活性状态的核因子——与免疫和炎症反应有关的多种细胞基因、病毒基因的表达,从而引起细胞炎症反应,损害肝及胆管上皮细胞。CMV 感染引起肝细胞凋亡的发生率明显比非 CMV 感染肝炎更严重^[6]。因此,有效的抗病毒治疗对于 CMV 婴儿肝炎综合征的治疗至关重要。

GCV 是一种合成的核苷类抗病毒药,治疗 CMV 感染的效果肯定。其主要作用机制是进入宿主细胞后,由敏感病毒诱导的一种或多种细胞激酶磷酸化为更昔洛韦二磷酸,其在病毒感染细胞内的浓度可以高于非感染细胞 100 倍,并通过竞争性抑制和直接进入病毒 DNA 2 种方式终止病毒 DNA 链延长,抑制病毒复制。但与此同时,体内增生活跃的骨髓也可能同时被抑制,所以临床常表现为粒细胞和血小板减少等不良反应。除了骨髓抑制,肝脏功能也可能受到影响^[3]。

本研究中使用 GCV 治疗的 241 例 CMV 肝炎患儿,总不良反应发生率为 29.46%,骨髓抑制发生

率为 22.08%,肝损害发生率为 9.71%。总不良反应发生率低于郭云霞等^[4]报道(37.5%),但骨髓抑制的发生率稍高于郭云霞等^[4]报道(17.5%)和赵庆卫等^[7]报道(18.2%),肝损害发生率低于许玲芬等^[8]报道(15.0%)。

上述观察结果存在差异的原因主要有两方面。(1)对不良反应的定义不同:目前尚无标准的关于使用 GCV 过程中出现不良反应的定义,我们根据临床是否需要骨髓营养治疗的经验,定义在治疗的过程中,任何一周出现粒细胞计数 $<1 \times 10^9/L$ 或血小板计数 $<80 \times 10^9/L$ 为出现骨髓抑制;在治疗初始,ALT <200 IU/L,而在疗程的任何一周出现 ALT >200 IU/L,定义为肝功能损害。而郭云霞等定义骨髓抑制为白细胞计数 $<2 \times 10^9/L$ 和血小板计数 $<10 \times 10^9/L$ 。(2)样本大小不一:本次研究纳入了 241 例患儿进行分析,而郭云霞等仅纳入 40 例患儿,样本量不一样,特别是排除了一些不能完成治疗的样本后,必然影响不良反应的发生率。

本研究发现不良反应多在疗程的前 2 周出现,治疗 2 周之后不良反应出现的比率不足 30%。另外,不同临床特征(因素)的患儿使用 GCV 治疗,发生不良反应的危险无差异,提示所有患儿在治疗初期均应密切进行血和肝功能的监测,同时应增强患儿家属对不良反应的意识,才能更好地完成 GCV 疗程。必要时,同时使用恢复和刺激骨髓功能的药

物以及进行护肝治疗。为避免和应对不良反应的产生,用药前应详细了解病情,规范用药剂量、浓度、配伍,加强血常规和肝功能的监测(特别是中性粒细胞计数 $<1 \times 10^9/L$ 者,应每天进行白细胞计数检测),这样也可以有效减少不良反应的发生,保证抗病毒治疗的效果。

[参考文献]

- [1] Preece P M, Pearl K N, Peckham C S. Congenital cytomegalovirus infection [J]. Arch Dis Child, 1984, 59(12): 1120 - 1126.
- [2] 方峰,董永绥,魏晴,等. 巨细胞病毒所致婴儿肝脏损害的前瞻性研究[J]. 中华儿科杂志,1995,33(6): 13 - 15.

- [3] Griffiths P D. The 2001 Garrod Lecture, the treatment of cytomegalovirus infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 49(1): 243 - 253.
- [4] 郭云霞,孙玉红. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志,2004, 19(10):605 - 606.
- [5] 中华医学会儿科学会感染消化组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(7): 441.
- [6] 叶传武. 婴儿肝炎综合征肝脏病理及临床分析[J]. 国际卫生导报,2004, 10(16):54 - 55.
- [7] 赵庆卫,李学娟. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎的疗效评价[J]. 儿科药学杂志, 2003, 9(5):27 - 28.
- [8] 许玲芬,孙梅,毛志芹,等. 婴儿巨细胞病毒性肝炎临床分析及更昔洛韦疗效评价[J]. 中国实用儿科杂志,2002, 17(8):472 - 474.

· 学术动态 ·

局部使用庆大霉素胶原海绵预防结肠、直肠术后手术部位感染无效

付陈超 译 吴安华 审校

(中南大学湘雅医院,湖南 长沙 410008)

摘要:

背景 尽管常规全身预防性使用抗菌药物,但结肠、直肠术后手术部位感染的高发生率及高额费用问题依然存在。已有 54 个国家批准庆大霉素胶原海绵作为一种局部抗生素植入剂应用于外科手术,自 1985 年以来有超过 100 万患者接受此种治疗方式。

方法 在一个 3 期临床试验中,将美国 39 个医疗中心的 602 例接受开腹或腹腔镜下行结肠、直肠手术的患者随机分配为 2 组,一组患者在关闭手术切口前,在筋膜上层植入 2 片庆大霉素胶原海绵(胶原海绵组);另一组不植入(对照组)。对所有患者采用标准治疗,包括全身预防性使用抗菌药物。首要观察终点是术后 60 天以内是否发生手术部位感染,该结果由一个临床事件判断委员会判定,并且他们不知道评定对象的分组情况。

结果 胶原海绵组的手术部位感染率(30%)高于未用庆大霉素胶原海绵的对照组(20.9%),且差异有统计学意义($P = 0.01$)。胶原海绵组表浅手术切口的感染率(20.3%)高于对照组(13.6%),差异有统计学意义($P = 0.03$);胶原海绵组和对照组深部手术切口的感染率分别为 8.3%和 6.0%,差异无统计学意义($P = 0.26$)。胶原海绵组患者由于手术切口感染有关的症状或体征去急诊室或外科诊室的就诊率高于对照组(19.7% vs 11.0%, $P = 0.004$),并且胶原海绵组由于手术切口感染再次入院率高于对照组(7.0% vs 4.3%, $P = 0.15$)。两组间不良反应事件的发生率无统计学差异。

结论 大样本、多中心试验结果显示,局部使用庆大霉素胶原海绵对预防结肠、直肠术后手术部位感染无作用;相反,庆大霉素胶原海绵的使用更容易导致手术切口的感染。

[参考文献]

- [1] Bennett-Guerrero E, Pappas T N, Koltun W A, et al. Gentamicin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery[J]. N Engl J Med, 2010, 363(11):1038 - 1049.