

更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染患儿的系统评价

胡劲涛 陈平洋 谢宗德 党西强 王涛 贺晓日 李雯 薄涛

(中南大学湘雅二医院新生儿科,湖南长沙 410011)

【摘要】 目的 评价更昔洛韦(GCV)治疗先天性巨细胞病毒(CMV)感染的疗效及安全性。方法 计算机检索 PubMed(1988.1~2009.1)、EMbase(1988.1~2009.1)、Cochrane 图书馆(2003年第3期和2009年第1期)、中国学术期刊全文数据库(1994.1~2009.1)、中国生物医学文献数据库(1994.1~2009.1)、中文生物医学期刊全文数据库(1994.1~2009.1),纳入用 GCV 治疗及未用 GCV 治疗先天性 CMV 感染的随机及半随机对照试验。对研究人群的干预措施及结果进行分析评价及 meta 分析。结果 共纳入 10 篇文献。meta 分析结果表明,GCV 治疗后在先天性 CMV 感染患儿的病情好转率(91.4% vs 34.0%, $P < 0.01$)及病毒感染指标转阴率(87.6% vs 15.3%, $P < 0.01$)这两方面均明显高于未治疗的对照组。GCV 治疗后还可明显降低 CMV 感染患者的听力障碍发生率(4.7% vs 37.2%, $P < 0.01$)。GCV 治疗组的不良反应发生率低。结论 本系统评价提示,对先天性 CMV 感染的婴儿,使用 GCV 治疗可以增加患儿的治疗好转率,增加 CMV 感染指标的转阴率,减少听力障碍的发生率,而 GCV 的不良反应发生率低。但因纳入研究的总样本量较小,证据强度有限,需更多高质量研究证实。[中国当代儿科杂志,2010,12(1):35-39]

【关键词】 先天性巨细胞病毒感染;更昔洛韦;新生儿

【中图分类号】 R722.13;R195.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2010)01-0035-05

Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in newborn infants: a meta analysis

HU Jin-Tao, CHEN Ping-Yang, XIE Zong-De, DANG Xi-Qiang, WANG Tao, HE Xiao-Ri, LI Wen, BO Tao. Department of Neonatology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Email: hjt7210@sina.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus (CMV) infection in newborn infants. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs on ganciclovir therapy for congenital CMV were reviewed in the following electronic databases: PubMed (January 1988 to January 2009), EMbase (January 1988 to January 2009), the Cochrane library (Issue 3, 2003 and Issue 1, 2009), the Chinese Journals Full-text Database (January 1994 to January 2009), the Chinese Biological Medical Disc (January 1994 to January 2009) and the Chinese Medical Current Contents (January 1994 to January 2009). Quality assessment, data extraction, and meta analysis were performed. **Results** Ten papers were included. Meta analysis showed that the ganciclovir therapy increased the improvement rate (91.4% vs 34.0%; $P < 0.01$) and led CMV infection indexes to become negative in more patients (87.6% vs 15.3%; $P < 0.01$) and decreased incidence of hearing disturbance (4.7% vs 37.2%; $P < 0.01$) as compared with the non-ganciclovir therapy control group. The incidence of the ganciclovir-therapy-related side effects was low. **Conclusions** Ganciclovir treatment may increase the improvement rate and the rate of CMV infection indexes becoming negative, and decrease incidence of hearing disturbance, with few side effects, in newborn infants with CMV infection. However the supporting evidence is not strong due to few trials and more high-quality research is needed.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(1):35-39]

Key words: Congenital cytomegalovirus infection; Ganciclovir; Newborn infant

先天性巨细胞病毒感染是由人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV, 简称 CMV)感染所致,是目前新生儿期最常见的先天感染,也是导致婴幼儿智力低下和非遗传性先天性耳聋的最常见原因^[1-2]。对于 CMV 感染目前比较公认的抗病毒药物是更昔洛韦(GCV)^[3-5]。GCV 对先天性 CMV 感

染的近期疗效已有诸多报道,并在临床中广泛应用^[6-7]。为探讨本药的疗效与安全性,本研究以使用 GCV 为试验组、未使用 GCV 为对照组,在现有证据的基础上,对 GCV 治疗先天性 CMV 感染的效果及其安全性进行系统评价,以便为先天性 CMV 感染的治疗提供更客观的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验或半随机对照试验。

1.1.2 研究对象 确诊为先天性CMV感染的婴儿。国内文献诊断标准为中华医学会儿科学分会感染消化学组制定的CMV感染诊断方案^[8],国外文献诊断标准参照文献^[9-10]。

1.1.3 干预措施 使用GCV与未使用GCV比较,或GCV+常规治疗与单纯常规治疗比较。

1.1.4 结局指标 ①治疗好转情况;②CMV感染指标转阴情况;③药物副作用观察:包括血常规改变、肝功能损害、肾功能损害及皮疹等。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed(1988.1~2009.1)、EM-base(1988.1~2009.1)、Cochrane图书馆(2003年第3期和2009年第1期)、中国学术期刊全文数据库(CNKI,1994.1~2009.1)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc,1994.1~2009.1)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC,1994.1~2009.1)。以“先天性,巨细胞病毒,更昔洛韦”(英文congenital,cytomegalovirus,ganciclovir)作为主题词和自由词进行检索。

1.3 评价方法

1.3.1 文献筛选 由两名研究者独立对初次检索出的文献进行筛选。首先阅读文章题目,再阅读相关文献的摘要,如果为随机对照试验及半随机对照试验则阅读全文,纳入符合标准的文献。

1.3.2 质量评价 对纳入研究的方法学质量评价采用Cochrane Reviewer Handbook 4.2.3中随机对照试验的4条质量评价标准。

1.3.3 资料数据提取和分析 计数资料采用相对危险度(RR)和95%CI;连续性变量资料采用加权均数差(WMD)和95%CI。若纳入研究具有足够一致性时,采用固定效应模型进行meta分析;若纳入研究存在异质性时,分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析。若各研究间存在统计学的异质性而无临床异质性时,采用随机效应模型。如各组间异质性过大,则采用描述性分析。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网制定的RevMan 4.2软件进行meta分析。计数资料用比值比(OR)或相对危险度(RR)作为疗效分析统计量,两者均以95%CI表示。计量资料采用加权均数差值(WMD)作为疗

效分析统计量。使用检验进行异质性检验(检验水准为 $\alpha=0.1$)。经检验无异质性,采用固定效应模型进行数据合并分析,计算总的OR或WMD值和95%CI。如研究间存在异质性,则采用随机效应模型进行meta分析。

2 结果

2.1 各纳入研究的一般情况

最初共检索出455篇文献。经阅读标题、摘要,排除非随机对照试验、非临床研究及重复发表文献共432篇后,还剩23篇文献。查找这23篇文献的全文,排除未达到纳入标准的文献13篇,最终纳入10篇文献^[6-7,11-18],其中中文文献8篇,英文文献2篇。文献质量评价均为B级。各纳入研究的基本情况见表1。

所有研究均纳入患有先天性CMV感染的新生儿。有9篇文献研究的是症状性先天性CMV感染患儿,有1篇文献研究的是无症状性先天性CMV感染的患儿。

2.2 疗效

2.2.1 治疗好转率 共有4篇文献报道了治疗好转率(其中有1篇文献以黄疸消退率表示)^[7,11-12,16]。GCV组的治疗好转率为91.4%(95/104),对照组的治疗好转率为34.0%(36/106)。GCV治疗组的好转率明显高于对照组,两者之间差异有显著性[OR=16.52,95%CI(7.60,35.89), $P<0.01$]。见图1。

2.2.2 CMV感染指标转阴情况 共有5篇文献报道了CMV感染指标转阴情况^[6-7,11,13,16]。GCV组的CMV感染指标转阴率为87.6%(148/169),对照组的CMV感染指标转阴率为15.3%(25/163)。GCV治疗组的CMV感染指标转阴率明显高于对照组,两者之间差异有显著性[OR=23.75,95%CI(13.50,41.78), $P<0.01$]。见图2。

2.2.3 死亡事件发生率 10篇文献均未报道死亡事件发生率,故无法进行统计分析。

2.3 随访情况

2.3.1 听力障碍发生率 共有4篇文献报道了对患儿进行听力学随访^[14-15,17-18]。GCV治疗组患儿出现迟发性听力障碍的发生率为4.7%(4/86),对照组患儿出现迟发性听力障碍的发生率为37.2%(32/86)。GCV治疗组患儿发生迟发性听力障碍的几率明显低于对照组,两者之间差异有显著性[OR=0.12,95%CI(0.05,0.30), $P<0.01$]。见图3。

表1 纳入研究的10篇文献的基本情况

纳入研究	研究例数 治疗组/ 对照组	研究对象 临床表现	治疗组干预	对照组干预	结局指标
陈平洋 ^[6]	18/22	黄疸、肝脾大、瘀点、发热	GCV 7.5 mg/kg 静滴, 2次/d × 14 d; 10 mg/kg, 3次/周 × 2~3个月	一般对症支持治疗	血 CMV-IgM 及尿 CMV-DNA 转阴情况; 不良反应发生率
董淮富 ^[11]	27/26	黄疸、肝脾大	GCV 7.5 mg/kg 静滴, 2次/d × 14 d; 10 mg/kg, 1次/d × 2~3个月	一般对症支持治疗; 病毒唑 10~15 mg/kg 口服 2~3个月	血 CMV-IgM 及尿 CMV-DNA 转阴情况; 不良反应发生率
邓学灵 ^[12]	13/11	黄疸、肝脾大、小头畸形	GCV 5 mg/kg 静滴, 2次/d × 10 d	一般对症支持治疗	治愈好转率
杨晶 ^[13]	33/33	黄疸、肝脾大、贫血	GCV 7.5 mg/kg 静滴, 2次/d × 14 d; 10 mg/kg, 3次/周 × 3个月	一般对症治疗; 利巴韦林 10 mg/kg 静滴 × 7 d	血 CMV-IgM 转阴情况
王崇伟 ^[14]	44/53	脑损伤症状	GCV 5 mg/kg 静滴, 2次/d × 14 d; 2.5 mg/kg 静滴, 2次/d × 7 d	一般对症支持治疗	随访听力障碍及智力低下、运动落后的发生率; 不良反应发生率
陈平洋 ^[7]	32/41	黄疸、肝脾大、消化道出血、发热	GCV 7.5 mg/kg 静滴, 2次/d × 14 d; 10 mg/kg, 3次/周 × 2~3个月	一般对症支持治疗	病毒学指标转阴率; 不良反应发生率
郑忠实 ^[15]	8/9	黄疸、肝脾大、小头畸形、颅内钙化	GCV 5 mg/kg 静滴, 2次/d × 14 d	一般对症支持治疗	随访听力障碍发生率
高成菊 ^[16]	32/28	黄疸、肝脾大	GCV 5 mg/kg 静滴, 2次/d × 14 d; 5 mg/kg 静滴, 1次/d × 14 d	一般对症支持治疗	治疗有效率; 血或尿 CMV-DNA 转阴率; 不良反应发生率
Kimberlin ^[17]	25/17	脑损伤症状	GCV 静滴 × 6周	观察	随访听力改善情况及恶化情况
Lackner ^[18]	12/11	无症状	GCV 10 mg/kg 静滴 × 21 d	观察	随访听力障碍发生率; 不良反应发生率

Review: 更昔洛韦治疗组与对照组治疗好转率的比较
Comparison: 01 更昔洛韦治疗组
Outcome: 01 更昔洛韦治疗组

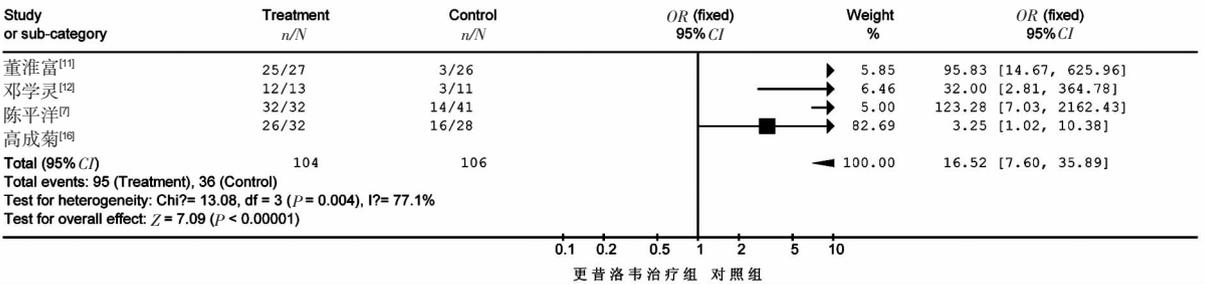


图1 GCV 治疗组与对照组治疗好转率的比较

Review: 更昔洛韦治疗组与对照组治疗好转率的比较
Comparison: 01 更昔洛韦治疗组
Outcome: 01 更昔洛韦治疗组

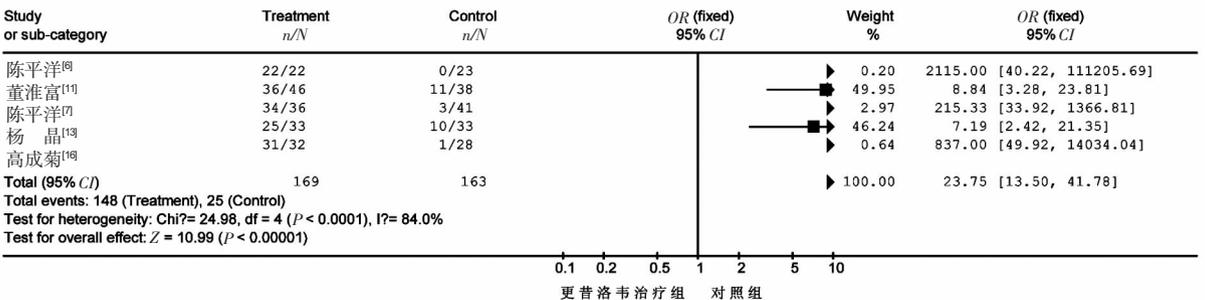


图2 GCV 治疗组与对照组 CMV 感染指标好转率的比较

2.3.2 其他 有1篇文献报道了先天性CMV感染患儿不管是否用GCV治疗,随访4~10年期间,所有患儿的言语及生长发育均正常^[18]。有1篇文

献^[17]报道随访GCV治疗组患儿其智力低下与运动落后发生率均低于对照组(4.5% vs 96.2%)。

Review: 更昔洛韦治疗组与对照组听力障碍发生率的比较
Comparison: 01更昔洛韦治疗组
Outcome: 01更昔洛韦治疗组

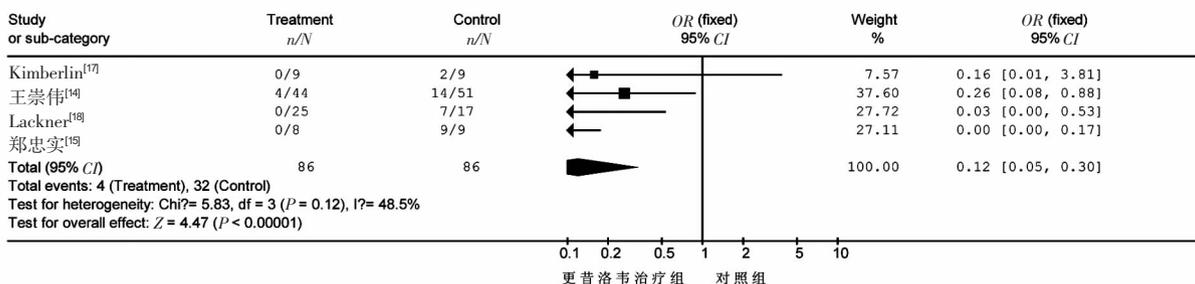


图3 GCV 治疗组与对照组听力障碍发生率的比较

2.4 不良反应

2.4.1 血常规异常发生率 共有6个研究报道了GCV对血常规的影响^[6-7,11,14,16,18]。其中中性粒细胞减少的发生率为18.3% (30/164),血小板减少的发生率为7.7% (2/26),全血细胞减少的发生率为7.7% (1/31)。在这6篇文献中,对GCV所导致的血常规异常均未采取特殊治疗,一般在停用GCV 1周左右血象可恢复正常。

2.4.2 肝肾功能异常发生率 共有4个研究报道了GCV对肝肾功能的影响^[6-7,11,16]。在这4篇文献中,使用GCV导致肝肾功能损害的发生率为0 (0/108)。

2.4.3 皮疹发生率 共有3个研究报道了使用GCV后皮疹的发生情况^[6-7,16]。使用GCV导致皮疹的发生率为8.5% (7/82),停药后可自行好转。

3 讨论

先天性CMV感染是新生儿最常见的一种宫内病毒感染,CMV感染可累及患儿身体的多个组织器官,导致一系列严重的临床表现或后遗症如黄疸、肝脾肿大、肺炎、血小板减少、小头畸形、颅内钙化、感觉神经性耳聋及智力低下等。CMV感染导致多脏器损伤的致病机制主要是由于病毒在细胞内大量复制、播散引起的直接损伤以及免疫病理损伤所致。GCV是一种广谱抗DNA病毒药物,对CMV具有极强的抗病毒活性,在细胞内它被转化为三磷酸活性物,通过抑制DNA链延长而抑制病毒复制。

对纳入研究的4篇文献进行分析后可以看见:先天性CMV感染患儿经GCV治疗后的病情好转率明显高于未治疗的对照组。CMV感染指标包括血/尿CMV-DNA及血CMV-IgG、IgM。对纳入研究的5篇文献进行分析后发现,GCV治疗后患儿血/尿CMV-DNA及血CMV-IgG、IgM的转阴率均明显高于

未治疗者。

CMV感染可导致患儿迟发性听力障碍。对纳入研究的4篇文献进行分析后发现,GCV治疗后可以降低CMV感染患儿的听力障碍发生率。

GCV治疗的不良反应包括外周血白细胞、血小板减少,肝功能损害,恶心呕吐及皮疹等^[19]。从文献分析中可以看出:GCV导致中性粒细胞减少的发生率较高(18.3%),其次为血小板减少(7.7%);但GCV所导致的血常规异常于停药1周左右可恢复正常。GCV可导致少数患儿出现皮疹(8.5%),停药后可自行好转。GCV对肝肾功能的不良影响小(发生率为0)。这些文献分析结果均提示GCV的使用是安全的。

本系统评价的结果表明,对先天性CMV感染的婴儿,使用GCV治疗可以增加患儿的治疗好转率,增加CMV感染指标的转阴率,而且不良反应发生率降低。CMV感染对患儿一个很大的危害是导致迟发性听力障碍。有文献报道,CMV感染导致患儿听力障碍的发生率高达7.69%,明显高于正常新生儿^[20]。Fowler等^[21]研究发现CMV感染所致的感音神经性耳聋可以发生于出生时或儿童期,曾经感染过CMV的患儿即使无症状也有6%~23%的几率发生听力损伤。从本系统评价可以看出很重要的一点是:对不管有无症状的先天性CMV感染患儿,GCV治疗后均可减少患儿迟发性听力障碍的发生率。此结论对先天性CMV感染患儿的治疗具有参考指导价值。

本次系统评价的局限性:本研究纳入文献的总样本量较小,故研究结论的证据强度有限。因此为得到更可靠的证据,有必要进一步开展大样本、高质量、高针对性的临床试验。

从试验设计方面来讲,GCV治疗先天性CMV感染的国内研究在随机、双盲、分配隐藏方面尚存在一定缺陷。在以后的临床研究中应注意采用随机方

法正确、分配隐藏充分、双盲的大样本设计,并采用统一的疗效判定标准。另外,在今后的临床研究中,应对患先天性CMV感染的患儿进行随访,以便更好地对药物的安全性、疗效及耐受性进行评价,对临床用药起到更好的指导作用。

[参 考 文 献]

[1] Lagasse N, Dhooge I, Govaert P. Congenital CMV-infection and hearing loss[J]. Acta Otorhinolaryngol Belg, 2000, 54(4):431-436.

[2] Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection[J]. Pediatrics, 1997, 99(3):409-414.

[3] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2003:320-323.

[4] 贺晓日,陈平洋,王涛,谢宗德,胡劲涛,薄涛,等. 不同剂量更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的临床观察[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(8):641-644.

[5] 吴婉芳. 围产期巨细胞病毒感染的诊断和治疗[J]. 中华儿科杂志,2001,39(11):698-699.

[6] 陈平洋,谢宗德,王涛. 更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的临床研究[J]. 中国医师杂志,2003,5(4):502-504.

[7] 陈平洋,贺晓日,王涛,邱梅冰,闫淑媛,杨成华,等. 新生儿先天性巨细胞病毒感染的临床研究[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(22):1697-1698.

[8] 中华医学会儿科学分会感染消化学组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志,1999,37(7):441.

[9] Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, Engele H, Rosegger H, Fölsch B, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection; a 5-y study[J]. Scand J Infect Dis, 2000, 32(2):137-142.

[10] Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection; outcome and diagnosis[J]. Semin Pediatr Infect Dis, 2005, 16(1):44-49.

[11] 董淮富,潘家华,李莉,李兴武. 更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染疗效观察[J]. 蚌埠医学院学报,2004,29(3):228-230.

[12] 邓学灵,石少连,何彩云. 更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染临床分析[J]. 现代医药卫生,2005,21(14):1805.

[13] 杨晶,史湘英,骆萍. 更昔洛韦治疗新生儿巨细胞病毒感染66例[J]. 航空航天医药,2007,18(2):79-80.

[14] 王崇伟,许植之,周晓玉,赵卫华,蒋小镛,毛红霞. 更昔洛韦联合丙种球蛋白治疗加早期干预对新生儿巨细胞病毒感染脑损伤的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2007,27(4):326-328.

[15] 郑忠实,黄恩娥. 先天性巨细胞病毒感染35例临床分析[J]. 中国新生儿科杂志,2008,23(2):109-110.

[16] 高成菊. 更昔洛韦联合丙种球蛋白治疗先天性巨细胞病毒感染[J]. 吉林医学,2008,29(3):194-195.

[17] Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system; a randomized, controlled trial[J]. J Pediatr, 2003, 143(1):16-25.

[18] Lackner A, Acham A, Alborno T, Moser M, Engele H, Raggam RB, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up[J]. J Laryngol Otol, 2009, 123(4):391-396.

[19] Bueno J, Ramil C, Green M. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients[J]. Paediatr Drugs, 2002, 4(5):279-290.

[20] 胡劲涛,谢宗德,陈平洋,曹甜,刘嘉,贺晓日,等. 先天性巨细胞病毒感染患儿听力障碍研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(19):897-898.

[21] Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit[J]. J Clin Virol, 2006, 35(2):226-231.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

欢迎订阅 2010 年《中国当代儿科杂志》

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行。中国标准刊号:ISSN 1008-8830, CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元,全年144元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期4~6周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编:410008

电话:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email:ddek7402@163.com

网址: [http:// www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)