

小剂量红霉素口服辅助治疗巨细胞病毒感染的疗效观察

谢露 罗分平 张秀亚 张丽

(北京军区总医院附属八一儿童医院,北京 100700)

[中图分类号] R373.9 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)02-0151-03

巨细胞病毒感染(cytomegalovirus infection)是由人巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)所引起的。大多数人感染后没有症状,但在免疫力低下或缺陷的特殊人群如胎儿、新生儿、婴幼儿、先天性免疫缺陷病、器官移植和艾滋病患者则可发生致命性感染;它也是引起先天性缺陷的主要原因。据报道,婴儿先天CMV感染率0.23%,生后CMV感染率则为58.3%,1岁时66.9%,成为引发小儿肺炎、肝炎的主要原因^[1]。已有愈来愈多的证据表明,CMV感染与某些肿瘤、动脉粥样硬化的发生有关。更昔洛韦是目前治疗症状性CMV感染的有效方法,但停药后临床复发率高达^[2-3]。有文献报道红霉素及其衍生物在呼吸疾病具有免疫调节作用^[4]。本研究报道小剂量红霉素预防CMV感染治疗后复发的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2008年12月至2009年2月我院收治的33例CMV感染患儿,所有病例均符合产毒型症状性CMV感染的诊断标准^[5],所有病例酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血CMV-IgM阳性(北京军区总医院肝病实验室检查结果),荧光定量PCR法检测尿CMV复制指数(CMV-DNA定量检测)阳性(北京大学第一医院病毒研究室检查结果,参考值小于500 copies/mL),所有病例均常规行痰液细菌培养、咽拭子支原体培养及呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒(ADV)等快速检测,并尽可能地排除其他疾病。根据随机数字表法随机分为小剂量红霉素治疗组17例,男8例,女9例;对照组16例,男7例,女9例;年龄1~12月,平均7月,发病时间3~10 d,两

组均有发热、咳嗽、喘息等呼吸道感染症状,胸片呈间质性肺炎或支气管肺炎改变,伴有谷丙转氨酶升高(ALT,大于42 IU/L)30例,肌酸激酶同工酶升高(CK-MB,大于25 IU/L)28例,伴有肝脾肿大及黄疸3例,无中枢神经系统受累表现,所有病例均无恶性疾病化疗史,均行IgA、IgD、IgG和总T细胞CD3⁺、T辅助/诱导细胞CD4⁺、T抑制/细胞毒细胞CD8⁺、CD4/CD8比值、B淋巴细胞、NK细胞检查排除先天性免疫缺陷病。两组在性别、年龄、发病时间、临床特征比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组均常规给予更昔洛韦5 mg/kg, q12 h 静脉滴注,连续2周诱导治疗后,改为每天5 mg/kg,静脉滴注,维持治疗2周。伴有ALT、总胆红素和CK-MB升高者,分别予以还原性谷胱甘肽和果糖二磷酸钠、维生素C治疗。治疗组在常规治疗的基础上加用小剂量红霉素每天3~5 mg/kg口服,治疗12周。

1.3 观察指标

分别于治疗前及治疗开始后2周、4周、6周、8周、12周观察以下指标:①临床指标:发热、咳嗽、喘息、黄疸等症状及肺部、肝脾肿大体征完全消失时间。②实验室指标:血常规:HGB、WBC、PLT;血生化:ALT、CK-MB、TBIL;免疫球蛋白3项:IgA、IgD、IgG;T细胞亚群:总T细胞CD3⁺、T辅助/诱导细胞CD4⁺、T抑制/细胞毒细胞CD8⁺、CD4/CD8比值;血CMV-IgM;PCR监测尿CMV复制指数(HCMV-DNA量)。

1.4 疗效评价

显效:2周临床症状、体征消失,ALT、CK-MB、TBIL恢复正常,血CMV-IgM转阴和(或)尿巨细胞

[收稿日期]2009-08-10;[修回日期]2009-10-12
[作者简介]谢露,男,硕士研究生,主治医师。

病毒复制指数小于 500 copies/mL。有效:4 周临床症状、体征消失, ALT、CK-MB、TBIL 恢复正常, 尿 CMV 复制指数较治疗前减少; 无效: 用药后 4~6 周病情无改善或加重。复发: 更昔洛韦停药后(观察期内)临床症状、体征及实验室检查显示有复发。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 采用 *t* 检验和方差分析比较用药前后两组尿 CMV 复制指数以及 T 细胞亚群的变化情况, 采用 χ^2 检验和 *t* 检验比较两组在观察期内和观察期末疗效情况。

2 结果

2.1 用药前后两组尿 CMV 复制指数的变化

表 1 两组各观察时间点尿 CMV 复制指数的变化 ($\bar{x} \pm s$, copies/mL)

组别	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	$(6.5 \pm 3.0) \times 10^6$	$(3.5 \pm 3.0) \times 10^5$	$(5.5 \pm 5.1) \times 10^3$	$(5.3 \pm 5.1) \times 10^3$	$(5.5 \pm 3.2) \times 10^4$	$(6.6 \pm 6.2) \times 10^4$
治疗组	$(6.6 \pm 2.7) \times 10^6$	$(3.3 \pm 2.9) \times 10^5$	$(5.4 \pm 5.2) \times 10^3$	$(5.1 \pm 5.0) \times 10^3$	$(5.5 \pm 2.9) \times 10^3$	$(3.5 \pm 2.1) \times 10^2^a$

a: 与对照组比较, $P < 0.01$

2.2 用药前后两组 T 细胞亚群的变化

治疗组治疗 12 周后 CD4⁺ T 细胞和 CD4/CD8 比值与治疗前比较差异有统计学意义 ($t = 2.763$, $P < 0.01$; $t = 2.010$, $P < 0.05$), CD3⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组治疗 12 周后 CD3⁺ T 细胞及 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4/CD8 比值与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗 12 周前后 T 细胞亚群的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4/CD8 比值
对照组	16				
治疗前		68.7 ± 8.3	26.9 ± 8.0	31.2 ± 4.9	1.2 ± 0.2
治疗后		67.5 ± 8.4	25.9 ± 8.0	30.0 ± 5.0	1.2 ± 0.2
治疗组	17				
治疗前		67.6 ± 7.4	25.5 ± 7.2	30.5 ± 4.8	1.2 ± 0.3
治疗后		68.5 ± 8.1	39.0 ± 5.7 ^a	28.3 ± 5.6	2.0 ± 0.5 ^b

与治疗前比较, a: $P < 0.01$, b: $P < 0.05$

2.3 疗效

观察期内(治疗开始至第 6 周末)两组显效率和有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察期末(治疗第 12 周末)两组复发率和总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。发热、咳嗽、喘息、黄疸等症状及肺部、肝脾肿大体征完全消失时间治疗

用药前尿 CMV 复制指数治疗组为 $(2.36 \times 10^3 \sim 3.17 \times 10^7)$ copies/mL, 对照组为 $(1.99 \times 10^3 \sim 3.88 \times 10^7)$ copies/mL, 两组尿 CMV 复制指数差异无统计学意义 ($t = 1.820$, $P = 0.082$)。在治疗开始后治疗组组内各时间点间(治疗前、治疗 2 周、4 周、6 周、8 周、12 周)比较尿 CMV 复制指数差异有统计学意义 ($F = 3.23$, $P < 0.05$), 而对照组组内仅在治疗前、治疗后 2 周、4 周、6 周比较差异有统计学意义 ($F = 5.18$, $P < 0.05$), 在其他时间点间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 在治疗 12 周后两组组间尿 CMV 复制指数比较差异有统计学意义 ($t = 2.980$, $P < 0.01$), 在其他各时间点间两组组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

组为 (7.9 ± 1.4) d, 对照组为 (8.0 ± 1.6) d, 两组比较差异无统计学意义 ($t = 1.432$, $P > 0.05$)。血常规、免疫球蛋白 3 项在各时间点两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组组内生化指标 (ALT、CK-MB、TBIL) 在各时间点间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 而对照组组内生化指标 (ALT、CK-MB、TBIL) 仅在治疗前、治疗后 2 周、4 周、6 周比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 在其他时间点组内生化指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 12 周后两组组间生化指标 (ALT、CK-MB、TBIL) 比较差异有统计学意义 ($t = 2.55$, $P < 0.05$), 其他各时间点间两组组间生化指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 副作用的观察

长期口服小剂量红霉素未见恶心、呕吐、腹痛及肝功能损害等不良反应。

表 3 两组在观察期内和观察期末疗效对比 [例(%)]

组别	例数	显效率	有效率	无效率	复发率	总有效率
对照组	16	12(75)	3(19)	1(6)	8(50)	7(44)
治疗组	17	13(76)	3(18)	2(12)	4(24)	12(71)
χ^2 值		9.92	8.22	24.87	34.13	35.06
<i>P</i> 值		0.916	0.963	0.920	0.009	0.008

注: 显效率、有效率、无效率及复发率根据疗效评价标准判定, 总有效率 (%) = (显效例数 + 有效例数 - 复发例数) / 总例数 × 100%。

3 讨论

本研究结果表明在更昔洛韦治疗基础上辅以长期(12周)口服小剂量红霉素治疗CMV感染优于单纯使用更昔洛韦治疗,并能减少复发率。细胞介导的免疫反应,被认为是宿主对抗CMV感染的主要机制。在感染早期,机体就有NK细胞效应和干扰素产生,但均不足以清除病毒。细胞毒性T细胞(CTL)是机体对抗CMV感染的主要免疫细胞。有文献报道干细胞移植患者适当输入CMV特异性CD8+CTL重建细胞免疫,能防止移植后发生严重CMV感染^[6]。用CMV感染有免疫缺陷的成年小鼠模型,结果显示CMV特异性CD4⁺T细胞能够通过小鼠血脑屏障,聚集在CMV感染部位,有效地减少或清除脑内CMV^[7]。更昔洛韦的作用机制主要是抑制CMV复制,减少机体排毒,但不能完全杀灭病毒。杀灭病毒重要是依靠机体自身T细胞免疫效应。有关红霉素的抗炎和免疫调节作用国内外文献均有报道,但详细机制还不清楚^[8]。有报道小剂量红霉素、卡介苗素注射液具有改善哮喘患儿免疫功能的作用,两种药物联合应用效果更加显著。口服6个月小剂量罗红霉素干预可明显提高绿脓杆菌下呼吸道感染患者外周血T淋巴细胞CD4⁺亚群数量及CD4⁺/CD8⁺比值,下调CD8⁺亚群数量^[9-10]。本研究结果提示小剂量红霉素能够调节细胞免疫,使CD4⁺T细胞增殖,加强细胞免疫功能,尽可能杀灭CMV或使产毒型感染转化为潜伏型感染。在CMV活动期,细胞免疫以CD8⁺T细胞为主,经更昔洛韦诱导治疗2周和维持治疗2周后CMV复制被明显抑制,机体排毒明显减少,所以监测尿CMV复制指数明显减少或转为阴性。当体内CD8⁺T细胞被大量消耗后,细胞毒性免疫机制功能下降,若停止更昔洛韦治疗,CMV感染可再复发^[11]。尤其当出现上呼吸道感染时CMV再次被激活,临床表现为产毒型症状性感染,出现发热、咳嗽等肺部损害症状,伴有肝酶、心酶等异常。若长期持续给予更昔洛韦治疗,更昔洛韦的肝损害、骨髓抑制等不良反应明显增加。在更昔洛韦治疗的同时辅以小剂量红霉素口服治疗,通过提高CD4⁺T细胞水平,调节细胞免疫,与更

昔洛韦抑制CMV的复制有协同作用,疗效更确切。因此治疗组在停用更昔洛韦治疗后继续给予小剂量红霉素,治疗后CD4⁺T细胞水平继续升高,监测尿CMV复制指数下降或转阴,疗效提高,复发减少。对照组在停用更昔洛韦后,部分患者尿CMV复制指数增加或由阴转阳,提示复发。

综上所述,长期口服小剂量红霉素辅助治疗CMV感染能调节细胞免疫,提高CD4⁺T细胞免疫水平,抑制CMV的复制,减少复发。未见恶心、呕吐、腹痛及肝功能损害等不良反应,值得推广。鉴于样本量小,下一步我们将增加观察例数,延长观察时间做进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 李莉. 北京地区母婴巨细胞病毒感染状况调查[C]//北京医学会儿科学术年会论文汇编. 北京:北京医学会,2009.
- [2] Vancikova Z, Kucerova T, Pelikan L, Zikmundova L, Priglova M. Perinatal cytomegalovirus hepatitis; to treat or not to treat with ganciclovir[J]. J Paediatr Child Health, 2004, 40(8):444-448.
- [3] Busca A, de Fabritius P, Ghisetti V, Alice T, Mirabile M, Gentile G, et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation[J]. Transpl Infect Dis, 2007, 9(2):102-107.
- [4] 程书权,孔淑敏. 红霉素及其衍生物在呼吸疾病中的免疫调节作用[J]. 国外医学内科学分册,2005,32(4):163-166.
- [5] 胡亚美,江载芳. 巨细胞病毒感染[M]. 诸福棠实用儿科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:816-821.
- [6] Biljana H, Lei B, Kimberly D. Infusion of cytomegalovirus specific cytotoxic T lymphocytes from A sero-negative donor can facilitate resolution of infection and immune reconstitution[J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(1):65-66.
- [7] Reuter JD, Wilson JH, Idoko KE. CD4⁺T-cell reconstitution reduces cytomegalovirus in the immunocompromised brain[J]. J Virol, 2005, 79(15):9527-9539.
- [8] 宋红转,何庆. 红霉素的非抗菌机制研究进展[J]. 实用医药杂志,2005,22(9):844-846.
- [9] 盛文彬,卢忠,郑绪阳. 小剂量红霉素和卡介苗素对儿童哮喘的免疫调节作用[J]. 中国现代应用药学杂志,2007,24(6):512-513.
- [10] 王雪梅,袁小亮,俞银枝,宋军福,杨蓉美. 小剂量罗红霉素对下呼吸道感染绿脓杆菌感染患者的免疫调节作用[J]. 临床医药实践杂志,2008,17(10):969-967.
- [11] Tanaka-Kitajima N, Sugaya N. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2005, 24(9):782-784.

(本文编辑:黄 榕)