

抗病毒治疗对儿童传染性单核细胞增多症的价值探讨

朱美华 梁敏 王志坚 温红艳

(广州医学院第二附属医院儿科, 广东 广州 510260)

[摘要] **目的** 比较抗病毒治疗与未抗病毒治疗对儿童传染性单核细胞增多症(IM)的近期疗效及远期随访结果,以探讨抗病毒治疗对儿童IM的价值。**方法** 回顾性复习1999~2009年住院IM患儿病历,符合纳入条件并随访1年以上的病例共172例。根据患儿治疗方案,分为更昔洛韦组(49例)、阿昔洛韦组(72例)和对照组(51例)。更昔洛韦组予静脉滴注更昔洛韦每日10 mg/kg,分2次给予;7 d后改为每日5 mg/kg,每日1次;总疗程10~14 d。阿昔洛韦组予口服阿昔洛韦片,每日20 mg/kg,分3次口服;总疗程10~14 d。对照组仅使用对症治疗。观察各组热程、咽峡炎症状改善、肝脾淋巴结回缩时间、异型淋巴细胞数回降时间及用药后粒细胞数改变等指标。远期随访包括复查血常规、肝功能、肝脾B超,并统计治愈率、复发率和死亡率。**结果** 急性期3组在热程、咽峡炎的改善、肝脾淋巴结开始回缩时间、异型淋巴细胞数降至10%以下的时间等指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访1年至8年10个月,3组间治愈率、复发率、死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 抗病毒治疗与非抗病毒治疗对儿童IM的疗效无明显差异,抗病毒治疗未能使IM患儿获益。

[中国当代儿科杂志,2012,14(3):198-201]

[关键词] 传染性单核细胞增多症;更昔洛韦;阿昔洛韦;儿童
[中图分类号] R72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)03-0198-04

Value of antiviral therapy for infectious monocyctosis in children

ZHU Mei-Hua, LIANG Min, WANG Zhi-Jian, WEN Hong-Yan. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China (Email: liangmin2273@sohu.com)

Abstract: Objective To study the value of antiviral therapy for infectious monocyctosis (IM) in children by comparing the near-term therapeutic efficacies and long-term follow-up results in children with this disorder between receiving antiviral therapy or not. **Methods** The medical data of IM children between 1999 and 2009 were retrospectively reviewed. A total of 172 cases with a follow-up visit period of 1 year and more were eligible. The children were classified into three groups according to the treatment protocol: ganciclovir treatment ($n=49$), acyclovir treatment ($n=72$) and symptomatic treatment (control; $n=51$). The children in the ganciclovir group received an intravenous drip of 10 mg/kg per day of ganciclovir, administered in twice-daily doses; Seven days later the drip volume was changed to 5 mg/kg, administered once each day; the total course lasting 10-14 days. The children in the acyclovir group received acyclovir orally at 20 mg/kg per day, administered in three times daily doses; the total course lasting 10-14 days. The children in the control group received symptomatic treatment only. In the three groups, indicators including fever course, improvement of isthmitis symptoms, lymph node retraction, hepatic and splenic lymph node retraction time, atypical lymphocyte fallback time and alteration of granulocyte amount after drug use were observed. The long-term follow-up visits covered such indicators as blood routine reexamination, hepatic function, liver and spleen B-ultrasonography, recovery rate, recurrence rate and mortality rate. **Results** In the acute phase, there were no differences in terms of fever course, isthmitis improvement, hepatic and splenic lymph node retraction time and the time of atypical lymphocyte falling back to below 10% among the three groups ($P>0.05$). During the period of follow-up visits between 1 year and 8 years and 10 months, no significant differences were observed in the recovery rate, the recurrence rate and the mortality rate among the three groups ($P>0.05$). **Conclusions** The efficacies of antiviral therapy for IM children appear to be similar to non-antiviral therapy, suggesting that antiviral therapy fails to be beneficial for IM children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (3):198-201]

Key words: Infectious mononucleosis; Ganciclovir; Acyclovir; Child

[收稿日期]2011-09-22;[修回日期]2011-10-17
[作者简介]朱美华,女,本科,主任医师。

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis,IM)是一种单核-巨噬细胞系统急性增生性疾病,主要由 EB 病毒感染引起。一般认为 IM 为自限性疾病,以对症治疗为主。但近年对 IM 患儿的追踪研究发现,小部分患儿病情反复、迁延,预后不佳^[1]。目前国内外对 IM 的抗病毒治疗及药物选择仍有争议。我科 IM 患儿曾均使用更昔洛韦抗病毒治疗。然而,部分患儿出现白细胞数下降、粒细胞减少、甚至粒细胞缺乏等明显副作用。随后改用阿昔洛韦口服抗病毒治疗,上述现象亦较常见。同时,也发现部分没有使用任何抗病毒药物的 IM 患儿,仅予常规对症处理,其病程可呈自限过程。为了探究抗病毒药物对 IM 患儿的治疗价值,本研究对使用这三种不同治疗方案患儿的临床资料进行回顾性复习,并随访、总结,以期对 IM 患儿是否使用抗病毒治疗提供客观的临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1999 年 1 月至 2009 年 12 月在我院儿科住院期间资料齐全并随访 1 年以上的 IM 患儿,使用免疫抑制剂、化疗、或合并免疫缺陷病的患儿被剔除。共 172 例(男 92 例,女 80 例)纳入本研究,平均年龄 4.1±2.6 岁(7 个月~14 岁)。1999~2004 年的 IM 患儿均使用更昔洛韦治疗(49 例),2005~2009 年的 IM 患儿随机使用阿昔洛韦治疗(72 例)或单纯的对症治疗(对照组,51 例)。不同治疗方案的 3 组在治疗前年龄、性别、病程、临床症状差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。

1.2 IM 的诊断标准

IM 的诊断标准参见文献^[2]:①临床表现有发热,咽峡炎、扁桃体炎,淋巴结肿大,肝大,脾大(其中 3 项以上阳性);②外周血异形淋巴细胞>10%或总数>10×10⁹/L;③EB 病毒抗体测定(急性期 VCA-IgM 阳性,双份血清 VCA-IgG 滴度 4 倍以上升高);④血清嗜异性抗体测定阳性。具有 IM 的临床表现,且实验室检查符合 2~4 项中 1 项或多项可确诊 IM^[2]。

表 1 治疗前各组临床资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,d)	入院前发热 n (%)	咽峡炎 n (%)	颈淋巴结肿大 n (%)	肝大 n (%)	脾大 n (%)	异淋>10% n (%)	肝功能异常 n (%)	PLT 减少 n (%)	贫血 n (%)
对照组	51	4.0±3.2	5.1±2.2	46(94)	33(65)	34(67)	35(69)	29(57)	40(78)	28(55)	3(6)	5(10)
更昔洛韦组	49	4.5±2.8	5.4±3.1	44(90)	35(71)	30(61)	34(69)	26(53)	38(78)	28(57)	5(10)	4(8)
阿昔洛韦组	72	3.9±2.0	4.4±1.9	65(90)	49(68)	47(63)	51(71)	42(58)	52(72)	40(56)	3(4)	7(10)
F 值		0.81	2.53	0.99	0.09	1.94	2.26	1.47	1.76	2.37	1.34	2.31
P 值		0.45	0.08	0.47	0.96	0.28	0.07	0.48	0.42	0.71	0.53	0.69

注:异淋为异型淋巴细胞数。

1.3 治疗方案

3 组均给予相同的对症治疗,如高热者补充液量和使用退热剂,有肝损害者进行护肝治疗,合并感染者予抗生素治疗,重症病例同时给予大剂量静脉丙种球蛋白、激素治疗,有脏器功能损害者同时给予相应保护脏器功能治疗。在此基础上,更昔洛韦组给予更昔洛韦注射液(湖北潜龙药业有限公司生产,商品名荷普欣)静脉滴注,每日 10 mg/kg,q12 h;7 d 后改为每日 5 mg/kg,每天 1 次;总疗程 10~14 d。阿昔洛韦组给予阿昔洛韦片(上海医药有限公司信宜制药总厂),每日 20 mg/kg,分 3 次口服;总疗程 10~14 d。对照组仅给予对症治疗,不予任何抗病毒药物。

1.4 观察指标

包括急性期热程、咽峡炎改善时间、肝、脾、淋巴结开始回缩时间及异型淋巴细胞数恢复至<10%的

时间。

1.5 随访

通过电话访问或返院复诊等方式,复查血常规、肝功能和肝脾 B 超等,了解有无慢性活动性病毒感染(CAEBV)、EB 病毒相关性噬血细胞综合征(EBV-AHS)、肿瘤的发生,或者 IM 复发或死亡。

1.6 统计学分析

所有资料采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)或率(%)表示,计量资料采用单因素方差分析,计数资料采用卡方检验。

2 结果

2.1 急性期各组的疗效比较

急性期更昔洛韦组、阿昔洛韦组及对照组在热

程,咽峡炎的改善,淋巴结、肝脾开始缩小及异型淋巴细胞计数恢复至 <10% 的时间方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 急性期各组疗效比较 ($\bar{x}\pm s, d$)

组别	例数	热程	咽峡炎改善时间	淋巴结开始缩小时间	肝开始缩小时间	脾开始缩小时间	异淋 <10% 时间
对照组	51	7.4±3.3	3.9±2.4	4.5±2.0	6.5±2.9	6.4±3.7	7.8±3.0
更昔洛韦组	49	8.6±6.4	4.6±2.8	5.7±7.3	7.1±4.6	6.8±3.7	8.7±6.8
阿昔洛韦组	72	6.7±2.4	4.2±1.8	3.9±1.7	6.9±3.3	8.2±5.1	6.9±2.8
F 值		2.951	1.172	2.823	3.005	1.816	2.830
P 值		0.068	0.312	0.062	0.056	0.166	0.065

注:异淋为异型淋巴细胞数。

2.2 随访结果

172 例患儿进行了 1 年至 8 年 10 个月的随访,平均随访 5±4 年。3 组病人随访中均未发现并发肿瘤,3 组间 CAEBV、EBV-AHS 发生率以及 IM 复发率、死亡率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 各组随访结果 [例(%)]

组别	例数	复发	CAEBV	EBV-AHS	死亡
对照组	51	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)
更昔洛韦组	49	4(8)	1(2)	3(6)	2(4)
阿昔洛韦组	72	2(3)	0(0)	1(1)	1(1)
χ^2 值		0.41	1.58	4.60	2.52
P 值		0.82	0.48	0.10	0.28

3 讨论

IM 由 EB 病毒感染引起,主要发生于儿童和青少年,中国发病高峰年龄在 2~4 岁^[3]。临床表现轻重不一,因呈自限性,预后多良好。

对于 IM 是否需要抗病毒治疗,目前国内外仍有争议^[4]。国内外有文献报道使用更昔洛韦或阿昔洛韦治疗 EBV 感染有一定疗效。Balfour 等^[5]在一项随机对照研究中提出,早期用抗病毒药伐昔洛韦治疗可以减少 EBV 的体内拷贝数,并且因此使 IM 的临床症状得到缓解。国内亦有 Meta 分析显示抗病毒治疗有效,且更昔洛韦疗效优于干扰素、病毒唑^[6]。然而贾劬等^[7]研究认为使用阿昔洛韦、更昔洛韦或病毒唑、干扰素等治疗 IM 并不能有效缩短患者的病程。另一项涉及 5 个中心 339 例随机对照试验发现^[8],病人用阿昔洛韦治疗 1 周后,EB 病毒的口咽脱落率显著降低,但继续观察 3 周,EB 病毒在口咽的脱落与对照组没有差别。Ozçay 等^[9]则认为伐昔洛韦治疗不能减低血液中 EBV 的载量,因此不建议临床使用。本研究显示,对于免疫功能正常

儿童发生的 IM,只采用对症支持治疗的患儿与加用阿昔洛韦或更昔洛韦治疗的患儿比较,急性期热程、咽峡炎的改善、淋巴结、肝、脾开始缩小的时间及异型淋巴细胞计数恢复至小于 10% 的时间等无明显差异。

IM 继发 CAEBV 感染、血液系统的病变、肿瘤等是其预后不良的主要原因。本研究中,有 7 例患儿出现病情反复,其中更昔洛韦组 4 例,阿昔洛韦组 2 例,对照组 1 例。更昔洛韦组中 3 例并发 EBV-AHS,其中 2 例死亡,这 2 例患儿入院后持续高热,使用激素后,热峰稍下降,但肝、脾进行性肿大,转氨酶进行性升高,停用激素后又持续高热,1 例病程 1 个半月、1 例病程两个月时出现 EBV-AHS,发生噬血 1 个月后死亡;该组另 1 例转为 CAEBV 感染,治疗 1 年后痊愈,至今 6 年无复发。阿昔洛韦组中 1 例入院 3 d 后并发 EBV-AHS 后死亡,另 1 例临床症状反复出现,治疗半年后痊愈。对照组 1 例病情反复,始终未用抗病毒药物治疗,仅用护肝、对症治疗,持续 9 个月后症状逐渐消失,至今随访 5 年 2 个月,无复发。其余 165 例患儿在 1~8 年随访中,病情无反复,无出现肿瘤、血液系统、淋巴系统等相关疾病并发症,预后良好,3 组患儿并发症的发生率、复发率和死亡率差异均无统计学意义。提示抗病毒治疗未能使患儿获益。IM 出现并发症的主要原因是在某些患儿中,EB 病毒除感染 B 细胞外,还感染 T 细胞及 NK 细胞,造成其克隆增殖,活化的 T/NK 细胞不能及时凋亡,异常增殖的 T 细胞释放大细胞因子,形成高细胞因子血症、高丙种球蛋白血症和自身抗体而出现上述并发症^[10-11]。可见 IM 并发症的多数症状、体征并不是由于病毒对感染组织的直接毒性作用,而是由于机体对 EBV 感染细胞的异常免疫反应所致,因此有学者提出 IM 继发 CAEBV、血液系统的病变、肿瘤时,要及早化疗,以改善预后^[12-13]。

本研究观察结果提示,对于基础免疫功能正常

的IM患儿,抗病毒治疗与常规对症治疗的近期及远期疗效均无明显差异,无需使用抗病毒治疗。对于重症病例,有学者认为可能与特定的遗传基因背景及免疫缺陷个体有关^[14-15],应开展有关基因如穿孔素基因检测,以早期发现重症EBV感染的易感因素并给予相应治疗。

[参 考 文 献]

[1] Jarrett RF. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2003, 44(suppl 3): S27-S32.

[2] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2002:821-825.

[3] Chan CW, Chiang AK, Chan KH, Lau AS. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(11): 974-978.

[4] 李中跃. EB病毒相关传染性单核细胞增多症的诊治及常见并发症[J]. 中国小儿急救医学,2010,17(2):97-99.

[5] Balfour HH Jr, Hokanson KM, Schacherer RM, Fietzer CM, Schmeling DO, Holman CJ, et al. A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis[J]. J Clin Virol, 2007, 39(1): 16-21.

[6] 何英,孙广超. 更昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症有效性的Meta分析[J]. 广州医学院学报,2008,36(5):46-51.

[7] 贾劬,周玲,杨跃煌. 传染性单核细胞增多症 121 例[J]. 中华

传染病杂志,2001,19(2):122.

[8] Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis[J]. Scand J Infect Dis, 1999, 31(6): 543-547.

[9] Ozçay F, Arslan H, Bilezikçi B, Sevmiş S, Moray G, Haberal M. The role of valacyclovir on Epstein-Barr virus viral loads in pediatric liver transplantalation patients[J]. Transplant Proc, 2009, 41(7): 2878-2880.

[10] 郭霞,李强,周晨燕. 儿童噬血细胞综合征 41 例临床分析[J]. 中华血液学杂志,2007,28(7):449-453.

[11] Jin YK, Xie ZD, Yang S, Lu G, Shen KL. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective study of 78 pediatric cases in mainland of China[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(11): 1426-1430.

[12] Imashuku S. Systemic type Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases in children and young adults: challenges for pediatric hemato-oncologists and infectious disease specialists[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2007, 24(8):563-568.

[13] Gershburg E, Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment[J]. J Amimicrob Chemother, 2005, 56(2): 277-281.

[14] Yamashita N, Kimurs H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections[J]. Acta Med Okayama, 2005, 59(6): 239-246.

[15] Nourse JP, Jones K, Dua U, Runnegar N, Looke D, Schmidt C, et al. Fulminant infectious mononucleosis and recurrent Epstein-Barr virus reactivation in an adolescent[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(6): e34-e37.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

中华医学会第十二届全国儿科危重症大会征文通知

中华医学会儿科分会急救学组、中华医学会急诊分会儿科学组暨《中国小儿急救医学》杂志将于2012年11月2~5日在重庆市召开“中华医学会第十二届全国儿科危重症大会”,届时将由我国从事儿科危重症工作的知名专家就儿科危重症领域的最新研究热点、前沿问题做专题报告,介绍危重症诊治方面的最新进展,并安排热点问题讨论或专家答疑时间,参会者将获得国家级I类继续教育学分,通知如下。

1. 征文内容:本次征文内容覆盖儿科危重症领域的相关实验研究和临床研究,包括小儿心肺复苏的临床和基础研究;多器官功能不全、心力衰竭、呼吸衰竭、肝、肾等器官衰竭的救治经验及临床或基础研究;各种中毒的救治基础和临床研究;各种重症感染性疾病的基础与临床研究或诊治经验;人工气道、呼吸机的应用研究;院前急救、现场救治及转运;猝死、脑死亡、溺水、触电、中暑等急诊抢救经验;急、危重病各种检测技术的应用经验;急、危重病救治的新技术、新药物及新方法的应用;复苏与中毒抢救中的组织管理及救治体会;灾难医学有关内容;急危重病救治护理经验。尤其欢迎多中心联合的前瞻性对照研究,大样本临床流行病学研究的报告。
2. 征文要求:(1)凡未在国内刊物上公开发表的论文均可投稿,优秀论文将在《中国小儿急救医学》杂志上优先发表;(2)请寄1000字以内结构式摘要,应包括目的、方法、结果、结论四部分。
3. 投稿方式:征文请发至《中国小儿急救医学》杂志编辑部电子邮箱(xejjyxzzh@yahoo.com.cn),邮件主题为“儿科危重症大会征文”字样。联系电话:024-23926295,联系人:吴繁。截稿日期:2012年8月31日。稿件经审稿会审查通过后将于2012年10月1日前发出最后一轮参会通知。