

·临床研究报道·

# 更昔洛韦治疗小儿巨细胞病毒性肝炎

黄杰,杨菱芳,吴中匡

**[摘要]** 目的 了解更昔洛韦对小儿巨细胞病毒性肝炎(CMV 肝炎)的疗效。方法 将巨细胞病毒性肝炎患儿 47 例分为更昔洛韦治疗组 27 例及病毒唑对照组 20 例进行比较。结果 治疗组和对照组血 CMV - IgM 或尿 CMV - DNA 转阴率分别为 81.5 % 和 35 % ,  $P < 0.01$  ;总有效率分别为 88.9 % 和 25 % ,  $P < 0.01$  。且治疗组血清胆红素(SB)复常时间及谷丙转氨酶(ALT)复常时间均较对照组明显缩短。两组治疗过程中部分病例有消化道反应,但不严重,未观察到对肾脏的毒性反应。结论 更昔洛韦治疗小儿 CMV 肝炎疗效较好,值得在临床进一步推广应用。

**[关键词]** 更昔洛韦;巨细胞病毒;肝炎;小儿

**[中图分类号]** R512.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008 - 8830(2000)03 - 0208 - 03

婴儿肝炎综合征是小儿常见病,多发病。多数由病毒引起,其中 48.1 % ~ 78.3 % 由巨细胞病毒(CMV)感染所致,病初多数表现为亚临床肝炎或单纯肝肿大、黄疸或肝脾肿大伴质地异常,特别是先天感染的 CMV 性婴儿黄疸型肝炎病死率可高达 20 %<sup>[1]</sup>。目前,对于 CMV 肝炎尚无特效的治疗方法,过去用过无环鸟苷、干扰素和丙种球蛋白效果不太理想,有些患儿因得不到控制,发展为危及生命的肝功能衰竭或继发感染而死亡。我院采用更昔洛韦治疗小儿巨细胞病毒性肝炎(CMV 肝炎),取得较满意效果,现总结如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

1996 年 6 月至 1999 年 6 月巨细胞病毒性肝炎住院患儿 47 例,其中男 25 例,女 22 例;年龄 < 15 d 5 例,3 个月 35 例,> 3 个月 7 例。病程 7 d 至 5 个月不等,平均约 2 个月。

### 1.2 临床表现及实验室检查

1.2.1 临床表现 所有患儿均有黄疸,肝脏增大 47 例,脾脏增大 28 例;同时伴有出生时低体重 2 例;早产儿 1 例;视网膜炎 8 例;小头畸形 2 例;皮肤瘀点、瘀斑 7 例;合并肺炎 1 例;脑积水 2 例。

1.2.2 实验室检查 血清总胆红素(SB)均升高,最高 561  $\mu\text{mol/L}$ ;最低 90.1  $\mu\text{mol/L}$ ,平均(147.9  $\pm$

18.7)  $\mu\text{mol/L}$ 。肝功能异常 47 例,其中谷丙转氨酶(ALT)升高明显,最高 1033 u/L,最低 75.3 u/L,平均为(101.3  $\pm$  25.7) u/L。所有病例晨尿 HCMV - DNA PCR (+) 和/或血清 HCMV - IgM (+)。CT 示脑组织钙化(脑室旁)3 例。所有病例乙肝二对半及丙肝抗体均阴性,并排除代谢性肝病、药物和中毒性肝炎、胆道闭锁等畸形。根据巨细胞病毒感染诊断方案<sup>[2]</sup>,全部 47 例患儿均诊断为巨细胞病毒性肝炎。

### 1.3 治疗方法

患儿随机选用更昔洛韦、病毒唑治疗并分为更昔洛韦治疗组,病毒唑对照组,两组临床资料经统计学处理  $P > 0.05$ ,差异无显著性。见表 1。

表 1 两组病例治疗前临床资料比较

分组 例数	项 目				
	年龄(月)	SB( $\mu\text{mol/L}$ )	ALT(u/L)	HCMV - DNA(+)	HCMV - IgM(+)
对照组 20	3.0 $\pm$ 2.4	139.6 $\pm$ 20.7	95.4 $\pm$ 28.9	20	20
治疗组 27	2.8 $\pm$ 1.9	151.3 $\pm$ 17.8	108.6 $\pm$ 21.3	27	27

1.3.1 治疗组 共 27 例,更昔洛韦(1996 年 6 月至 1998 年 10 月 15 例为进口药赛美维;1998 年 11 月至 1999 年 6 月 12 例为丽珠集团湖北科益药业有限公司生产的丽科伟)诱导期:每次 5 mg/kg,溶于 10 % 葡萄糖液 100 ml,静脉滴注,2 次/d,每次滴注

[作者简介] 黄杰,男,1965 年出生,本科,主治医师。  
[作者单位] 210011 南京医科大学第二附属儿科

时间不少于 1 h,持续 14 d。维持期:每次 6 mg/kg,1 周 5 次,持续 14~60 d 不等,平均(31 ±3.5) d。更昔洛韦滴注液中不得加入其它药物。

1.3.2 对照组 20 例,病毒唑每日 15 mg/kg,亦稀释于 10%葡萄糖液中静脉滴注,持续 14 d,重症患儿持续 28 d,后改为口服每日(10~15) mg/kg,维持(30~60) d,平均(45 ±5.6) d。

1.3.3 其它治疗方法 两组相同均用苦黄注射液 10 ml/d 及能量合剂 100 ml/d,静脉滴注(2~3)周。

1.4 疗效判断

活动性 CMV 感染,卫生部 1988 年颁发的《抗菌药物研究指导原则》以四级标准判断疗效<sup>[3]</sup>。

1.5 用药监测

血常规、尿常规每周(1~2)次;肝、肾功能每(1~2)周 1 次;血 CMV-IgM 和(或)尿 CMV-DNA。

2 结果

两组 47 例患儿分别经更昔洛韦、病毒唑治疗,4 周后复查 CMV-IgM,CMV-DNA,复查时平均病程为(43 ±9.8) d,结果显示治疗组 CMV-IgM,CMV-DNA 转阴例数及总阴转率与对照组比较有显著性差异, P < 0.01。见表 2。

表 2 巨细胞病毒性肝炎治疗前后 CMV 病毒检测

分组	例数	治疗前阳性		治疗后转阴		总转阴率(%)
		CMV-IgM	CMV-DNA	CMV-IgM	CMV-DNA	
对照组	20	20	20	10	4	35.0
治疗组	27	27	27	23	21	81.5

注:总转阴率两组比较 P < 0.01

两组 CMV 肝炎治疗前 SB(μmol/L)分别为 151.3 ±17.8,139.6 ±20.7;ALT(u/L)分别为 108.6 ±21.3,95.4 ±28.9。治疗后 SB,ALT 复常时间治疗组分别较对照组提前 9.54 d(P < 0.05)和 14.4 d(P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组患儿 SB 及 ALT 复常时间比较 (x̄ ± s, d)

分组	SB 复常时间	ALT 复常时间
对照组	22.1 ±7.6	49.5 ±8.4
治疗组	12.6 ±4.3	35.1 ±10.8

注:两组 SB,ALT 复常时间比较 P < 0.05

更昔洛韦治疗组总有效率(88.9%)明显高于病毒唑对照组(25.0%),两组比较 P < 0.01。见表 4。

表 4 更昔洛韦治疗巨细胞病毒性肝炎疗效分析

组别	例数	巨细胞病毒性肝炎			有效率(%)
		显效	进步	无效	
对照组	20	5	0	15	25.0
治疗组	27	24	0	0	88.9

注:两组疗效比较 P < 0.05

两组患儿在治疗过程中均有部分病例出现消化道反应,白细胞下降,血小板下降,转氨酶升高等不良反应,两组比较无明显差异 P > 0.05。见表 5。

表 5 不良反应

分组	例数	消化道反应	白细胞下降	血小板下降	转氨酶升高	肾功能损害
对照组	20	5 (25)	4 (20)	2 (10)	2 (10)	0
治疗组	27	6 (22)	5 (19)	3 (11)	2 (14)	0

3 讨论

巨细胞病毒是婴儿肝炎综合征的常见病原。CMV 同 HIV,HBV 一样是一种慢病毒,体内有逆转录酶,能将 RNA 转变为 DNA,自身得以繁殖,而不易被消灭,一旦侵入人体,将长期或终身存在于体内,在绝大多数免疫正常个体,常呈无症状感染;但在免疫抑制个体,胎儿和幼小婴儿可出现明显病症。婴幼儿以肝炎、肺炎多见<sup>[2]</sup>,年长儿可出现慢性间质性肺炎及类似传染性单核细胞增多症的表现。本文选择 1996 年 6 月至 1999 年 6 月诊断为 CMV 的肝炎患儿 47 例,分为更昔洛韦治疗组及病毒唑对照组进行比较,结果治疗组总有效率为 88.9%,对照组总有效率为 25%,经统计学处理 P < 0.01。提示更昔洛韦抗 CMV 作用明显优于病毒唑。

更昔洛韦是一种新的广谱抗 DNA 病毒药物,其对 CMV 的抑制作用是至今发现的抗病毒药中活性最强的药物之一<sup>[3]</sup>。虽然病毒唑可在细胞内被腺苷激酶磷酸化,形成病毒唑单磷酸,干扰肌苷磷酸脱氢酶活性影响鸟苷酸合成,从而阻断 DNA 病毒复制,病毒唑三磷酸亦可抑制病毒 DNA 聚合酶活性,起到抗病毒作用;但其对病毒腺苷激酶依赖性太强,且易产生耐药性,使其临床疗效受到限制<sup>[4]</sup>,而更昔洛韦的应用,较好的解决了这一问题。其主要

作用机制是在 CMV 感染的细胞中被脱氧鸟苷激酶转化为单磷酸盐,然后被鸟苷激酶和磷酸甘油激酶等转化为活性形式的三磷酸更昔洛韦,从而竞争性抑制脱氧鸟苷三磷酸与 CMV 病毒 DNA 多聚酶结合,抑制病毒 DNA 合成,阻止 DNA 链延伸,且此作用通过三磷酸更昔洛韦在 CMV 感染细胞中的积聚而得到增强。更昔洛韦对正常细胞 DNA 的作用极弱,因此有较高的选择性,其抗 CMV 的活性较强<sup>[5,6]</sup>。

本文分析结果可以看出更昔洛韦治疗组血 CMV - IgM 和尿 CMV - DNA 总转阴率为 81.5%,病毒唑对照组血 CMV - IgM 和尿 CMV - DNA 总转阴率为 35%,两组比较  $P < 0.01$ ,差异有显著意义,提示更昔洛韦能有效地抑制 CMV 的活性,使血 CMV - IgM 和尿 CMV - DNA 转阴。据文献资料报道 CMV 原发感染后 CMV - IgM 可持续(12~18)周,其阴转与治疗关系不大而与病程有关。因此我们在监测 CMV - IgM 的同时观察 SB 及 ALT 的变化。本组资料显示更昔洛韦治疗组 SB 和 ALT 复常时间较对照组分别提前 9.54 d ( $P < 0.05$ ) 和 14.4 d ( $P < 0.05$ )。说明更昔洛韦在抑制 CMV 复制的同时,肝损害得到明显缓解和修复,临床症状好转(黄疸消退、肝脾缩小、肝功恢复),治疗效果显著。

作者观察到,治疗组 6 例患儿在滴注更昔洛韦过程中,有较明显消化道反应,表现为食欲减退、进食量减少、烦躁不安和恶心呕吐等,通过减慢滴速和对症处理,随着黄疸消退、肝脾缩小、肝功能好转这些症状逐步减轻缓解,没有观察到因副作用过大而需停药者。对照组亦有 5 例出现消化道反应但较治疗组为轻。

另外,在临床用药过程中监测血常规,肝、肾功

能,治疗组及对照组皆发现少数病例出现白细胞下降,血小板下降,转氨酶升高,停药后皆迅速恢复,未发现明显肾功能损害者。在更昔洛韦临床应用过程中,我们发现 5 例输液过程中静滴局部出现疼痛,经减慢滴速后症状皆消失,考虑更昔洛韦系强碱性溶液,对局部组织刺激性较大,在今后的临床工作中应注意输液速度及浓度,并避免药液渗漏至血管外组织中。

综上所述,作者认为更昔洛韦对 CMV 肝炎的疗效肯定,使用安全,虽有一定副作用,但不严重,是一种值得推广的抗 CMV 病毒新药。同时我们在临床工作中运用了两种更昔洛韦制剂进口药赛美维及国产药丽科伟,两者在疗效及安全性方面未发现明显差异,但丽科伟价格远较赛美维便宜。丽科伟 50 mg 的安瓿,更适合儿科应用。

#### [参 考 文 献]

- [1] 中华儿科学会消化组,中华儿科杂志编委会. 全国小儿巨细胞感染学术会议纪要 [J]. 中华儿科杂志,1995; 33(1): 7-8.
- [2] 中华医学儿科学分会感染消化组. 巨细胞病毒感染诊断方案 [J]. 中华儿科杂志,1999, 37(7): 441.
- [3] 徐叔云. 现代实用临床药理学 [M]. 北京:华夏出版社,1996: 1010.
- [4] 李文汉,胡仪吉. 小儿临床药理学 [M]. 北京:人民卫生出版社,1998: 339.
- [5] Faulds D, Heal RC. Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections [J]. Drugs 1990, 39(4): 597-638.
- [6] Markham A, Faulds D. Ganciclovir: an update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection [J]. Drugs 1994, 48(3): 455-484.

(收稿日期:2000-01-24 修回日期:2000-04-11)

(本文编辑:吉耕中)