

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

贺晓日,陈平洋,王涛,谢宗德,胡劲涛,薄涛,盖建芳

(中南大学湘雅二医院新生儿科,湖南 长沙 410011)

[摘要] **目的** 更昔洛韦(GCV)是治疗先天性巨细胞病毒(CMV)感染的首选药物,临床疗效是肯定的,但有一定的副作用。该文旨在评价不同剂量 GCV 治疗先天性 CMV 感染新生儿的临床疗效和副作用。**方法** 先天性 CMV 感染新生儿 167 例分为大剂量治疗组($n=79$)和小剂量治疗组($n=88$),均给予 GCV 治疗和其他对症支持治疗。大剂量治疗组给予 GCV 的剂量为:诱导治疗每次 7.5 mg/kg,维持治疗每次 10 mg/kg;小剂量治疗组给予 GCV 的剂量:诱导治疗每次 5 mg/kg,维持治疗每次 5 mg/kg,观察两组的临床疗效和副作用。**结果** ①两种剂量的 GCV 治疗先天性 CMV 感染有相同疗效,临床症状明显好转,大剂量治疗组 CMV-IgM 转阴率 93.8%,CMV-DNA 转阴率 80.8%;小剂量治疗组 CMV-IgM 转阴率 93.1%,CMV-DNA 转阴率为 86.7%,两组比较差异无显著性($P>0.05$);②小剂量 GCV 治疗先天性 CMV 感染新生儿的副作用低于大剂量 GCV,大剂量治疗组呕吐发生率 11.4%,贫血发生率 20.3%,中性粒细胞减少发生率 16.5%,血小板增加发生率 18.9%;小剂量治疗组呕吐发生率 2.3%,贫血发生率 8.0%,中性粒细胞减少发生率 5.7%,血小板增加发生率 8.0%,两组比较差异有显著性($P<0.05$)。**结论** 小剂量 GCV 治疗新生儿先天性 CMV 感染与大剂量有同样的临床疗效,且副作用低于大剂量 GCV,更安全,值得临床推广使用。
[中国当代儿科杂志,2009,11(8):641-644]

[关键词] 更昔洛韦;剂量;巨细胞病毒;疗效;副作用;新生儿
[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)08-0641-04

Comparison of therapeutic effect of different doses of ganciclovir for neonatal congenital cytomegalovirus infection

HE Xiao-Ri, CHEN Ping-Yang, WANG Tao, XIE Zong-De, HU Jin-Tao, BO Tao, GE Jian-Fang. Division of Neonatology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Email: chenly9102@126.com)

Abstract: Objective Ganciclovir is a first-line drug for treatment of cytomegalovirus (CMV) infection. However, some ganciclovir treatment-related side-effects can be found. This study aimed to compare the efficacy and side effects of relatively low and high doses of ganciclovir in the treatment of neonatal congenital CMV infection. **Methods** One hundred and sixty-seven neonates with congenital CMV infection were randomly assigned to high-dose ($n=79$) and low-dose ganciclovir groups ($n=88$). The high-dose ganciclovir group was injected with ganciclovir of 7.5 mg/kg in the inducement phase and of 10 mg/kg in the maintaining phase. The low-dose ganciclovir group was injected with ganciclovir of 5 mg/kg in the inducement and the maintaining phases. The efficacy and side effects were observed in the two groups. **Results** After treatment the clinical symptoms and signs were obviously improved in both groups. CMV-IgM became negative in 93.8% of neonates in the high-dose ganciclovir group and 93.1% of neonates in the low-dose ganciclovir group ($P>0.05$). CMV-DNA became negative in 80.8% of neonates in the high-dose ganciclovir group and in 86.7% in the low-dose ganciclovir group ($P>0.05$). The low-dose ganciclovir group had lower incidence of side effects than the high-dose ganciclovir group; vomiting 2.3% vs 11.4%; anemia 8.0% vs 20.3%; reduction of neutrophilic granulocytes 5.7% vs 16.5%; increase in platelet count 8.0% vs 18.9% ($P<0.05$). **Conclusions** Low-dose ganciclovir has the same clinical efficacy to high-dose ganciclovir for treatment of neonatal congenital CMV infection, but fewer side effects occur in the low-dose group.
[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (8):641-644]

Key words: Ganciclovir; Dose; Cytomegalovirus; Efficacy; Side effect; Neonate

[收稿日期]2008-12-19;[修回日期]2009-02-20
[基金项目]湖南省科技厅项目资助(04SK3045-1)。
[作者简介]贺晓日,女,硕士,主治医师。主攻方向:新生儿疾病的诊治。

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是疱疹病毒科 β 属的DNA病毒,在自然界中广泛存在,但CMV具有高度的种属特异性,人是其唯一宿主,仅在人与人之间传播。CMV感染是新生儿感染的重要病原之一,在美国,150例活产婴儿中就有1例先天性CMV感染^[1];在法国,其感染率为1%^[2];在我国新生儿先天性CMV感染率为1%~2%^[3]。CMV感染的新生儿如果未得到及时治疗,严重者可死亡,存活者则可能留有不同程度的后遗症,如智力障碍、迟发性听力障碍等,严重影响人口素质^[4,5]。抗巨细胞病毒治疗是治疗CMV感染的唯一有效办法,更昔洛韦(ganciclovir, GCV)是作为CMV感染的一线用药,但关于儿童用药的治疗方案尚未统一^[6]。GCV对CMV具有极强的抗病毒活性,其临床疗效是肯定的,但由于GCV还有一定的副作用,如何选择一个合适的剂量,使其发挥最大的临床疗效而使药物的副作用降到最低程度是目前临床工作中有待解决的问题。本研究对167例确诊为先天性CMV感染的新生儿给予不同剂量GCV治疗,比较不同剂量GCV治疗的临床疗效及副作用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1997年7月至2008年7月本院住院治疗的先天性CMV感染新生儿167例。根据家长意愿签字同意分为GCV大剂量治疗组和GCV小剂量治疗组。大剂量治疗组79例,男42例,女37例,其中早产儿18例(22.8%),小于胎龄儿(SGA)11例(13.9%),年龄1~28 d(10.3 ± 3.14 d),出生体重1 350~4 120 g($2 658 \pm 654$ g);小剂量治疗组88例,男45例,女43例,其中早产儿21例(23.9%),小于胎龄儿(SGA)14例(15.9%),年龄1~27 d(11.8 ± 4.27 d),出生体重1 470~3 975($2 850 \pm 572$ g)。两组患儿的性别、年龄、出生体重、早产儿及小于胎龄儿所占比例比较差异均无显著性($P>0.05$)。两组治疗前的临床表现及肝功能:大剂量治疗组黄疸72例(91.1%),肝脏大59例(74.7%),脾脏大2例(2.5%),原始反射异常31例(39.2%),新生儿行为神经测定(NBNA)评分<36分18例(22.8%),听力筛查未通过32例(40.5%),肝功能受损15例(19%);小剂量治疗组黄疸79例(89.8%),肝脏大67例(76.1%),脾脏大3例(3.4%),原始反射异常34例(38.6%),NBNA评分<36分23例(26.1%),听力筛查未通过

38例(43.2%),肝功能受损18例(20.5%)。两组患儿在治疗前的黄疸、肝脾肿大、神经系统受损、肝功能受损方面比较差异无显著性($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

采用中华医学会儿科学分会感染消化组1998年11月制定的《CMV感染诊断方案》^[7],即生后两周内采集标本查血清CMV-IgM(+)或血/尿CMV-DNA(+)者诊断为先天性CMV感染。

1.3 检测方法

①用ELISA法定性检测患儿血清CMV-IgM;②用聚合酶链反应技术(PCR)检测患儿血/尿CMV-DNA。

1.4 治疗方案

大剂量治疗组和小剂量治疗组均予GCV治疗及其他对症支持治疗,对NBNA小于36分或/和头颅磁共振有异常的患儿给予脑康复治疗。大剂量治疗组给予GCV的治疗方案为:诱导治疗阶段剂量每次7.5 mg/kg,静脉滴注,每12 h 1次,共14 d,每次静脉滴注时间不少于1 h;停药7 d后给予维持治疗,剂量每次10 mg/kg,静脉滴注,每日1次,共3 d,每次静脉滴注时间不少于1 h,每周用3 d,总疗程2~3月。小剂量治疗组给予GCV的治疗方案为:诱导治疗阶段剂量每次5 mg/kg,静脉滴注,每12 h 1次,共14 d,每次静脉滴注时间不少于1 h;停药7 d后给予维持治疗,剂量每次5 mg/kg,静脉滴注,每日1次,共5 d,每次静脉滴注时间不少于1 h,每周用5 d,总疗程2~3月。

1.5 药物副作用监测

诱导治疗阶段每周复查2次血常规,每周复查1次肝肾功能;维持治疗每周复查1次血常规,每2~4周复查1次肝肾功能。

1.6 疗效评判

临床症状及体征消失和实验室结果恢复正常表示疗效良好,病毒学检查结果用CMV-IgM和CMV-DNA转阴率表示病毒复制得到控制。

1.7 统计学处理

采用SPSS 13.0统计学软件,计量资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料的比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 临床表现转归比较

疗程结束后大剂量治疗组和小剂量治疗组患儿的临床症状及体征均明显好转,大剂量治疗组98.6%(71/72)、小剂量治疗组97.5%(77/79)患儿

黄疸消退;大剂量治疗组 94.9% (56/59)、小剂量治疗组 95.5% (64/67) 患儿肝回缩正常;两组患儿脾脏大小及肝功能均恢复正常;大剂量治疗组 90.3% (28/31)、小剂量治疗组 94.1% (32/34) 患儿原始反射恢复正常;大剂量治疗组 55.6% (10/18)、小剂量治疗组 52.2% (12/23) 患儿神经行为测试恢复正

常;大剂量治疗组 84.3% (27/32)、小剂量治疗组 78.9% (30/38) 患儿听力筛查恢复正常。大剂量治疗组治疗前后比较和小剂量治疗组治疗前后比较差异均有显著性($P < 0.05$)。大剂量治疗组治疗后与小剂量治疗组治疗后差异无显著性($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同剂量 GCV 治疗 CMV 感染患儿疗程结束后临床表现转归比较 例(%)

组别	例数	黄疸	肝脏大	脾脏大	原始反射异常	NBNA < 36 分	听力受损
大剂量治疗组	79	1(1.3)	3(3.8)	0	3(3.8)	8(10.1)	5(6.3)
小剂量治疗组	88	2(2.3)	3(3.4)	0	2(2.3)	11(12.5)	7(8.0)
χ^2 值		0.239	0.018	—	0.333	0.233	0.165
P 值		>0.05	>0.05	—	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 病毒学结果转归比较

疗程结束后复查 CMV-IgM 和 CMV-DNA 转阴情况。大剂量治疗组 CMV-IgM 转阴率 93.8% ,

CMV-DNA 转阴率 80.8% ;小剂量治疗组 CMV-IgM 转阴率 93.1% ,CMV-DNA 转阴率为 86.7% ,两组比较差异无显著性($P > 0.05$) ,见表 2。

表 2 不同剂量 GCV 治疗 CMV 感染患儿病毒学转阴比较

组别	例数	治疗前阳性(例)		治疗后转阴(例)		转阴率(%)	
		CMV-IgM	CMV-DNA	CMV-IgM	CMV-DNA	CMV-IgM	CMV-DNA
大剂量治疗组	79	65	26	61	21	93.8	80.8
小剂量治疗组	88	72	30	67	26	93.1	86.7
χ^2 值		0.006	0.026	0.035	0.359	0.082	1.339
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 GCV 副作用监测

治疗中观察患儿呕吐、皮疹情况,并定期监测血常规、肝肾功能。两组均未见明显的肝肾功能损伤及血小板减少,两组均有不同程度的呕吐、皮疹、贫血、中粒细胞减少及血小板增加,大剂量治疗组患儿呕吐、贫血、中性粒细胞减少及血小板增加的发生率

明显高于小剂量治疗组,两组比较差异有显著性($P < 0.05$) ,而皮疹发生率无明显差别,两组比较差异无显著性($P > 0.05$) (见表 3)。两组患儿所出现的 GCV 副作用表现如呕吐、皮疹、中粒细胞减少经过对症处理和停药后 7~10 d 均恢复正常,而贫血、血小板恢复正常的时间稍长,约 2~3 周。

表 3 不同剂量 GCV 治疗 CMV 感染患儿副作用比较 例(%)

组别	例数	呕吐	皮疹	贫血	中性粒细胞减少	血小板减少	血小板增加	肝肾功能损伤
大剂量治疗组	79	9(11.4)	5(6.3)	16(20.3)	13(16.5)	0	15(18.9)	0
小剂量治疗组	88	2(2.3)	6(6.8)	7(8.0)	5(5.7)	0	7(8.0)	0
χ^2 值		5.627	0.016	5.302	5.025	—	4.430	—
P 值		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	—	<0.05	—

3 讨论

先天性 CMV 感染分为无症状性感染和症状性感染,本研究报道的 167 例先天性 CMV 感染患儿均为症状性感染,占同期住院病人的 2.4%。CMV 感染可以累及多个器官,以消化系统最常见,常表现为

黄疸、肝脾大,严重者可表现为胃肠穿孔,其他系统如神经系统、泌尿系统、血液系统、呼吸系统也常受累。本研究 167 例患儿绝大多数以消化系统受累为主要表现,如病理性黄疸最多见(90.4%) ,同时发现不少患儿有不同程度的神经系统受累如原始反射的异常(38.9%)、NBNA 评分小于 36 分(24.6%)、听力受损(7.2%) ,与国内外文献报道基本相

符^[8,9]。在美国约 0.13% 先天性 CMV 感染存活儿有永久性听力丧失、视力丧失和先天性损害^[1],因此对于在产前检查有 CMV 感染孕妇所生产的新生儿或每例病理性黄疸的患儿均应常规行 CMV 的筛查,以便早期诊断,从而及时、有效地控制病毒的复制,缓解临床症状,降低新生儿 CMV 感染的病死率和减少其并发症的发生。

GCV 是一种广泛抗 DNA 病毒药物,其对 CMV 的抑制作用是至今发现的抗病毒药物中活性最强的药物之一。GCV 口服生物利用度为 6%,治疗需静脉用药,GCV 大部分以原尿形式从肾脏排除,脑脊液浓度通常为血浆浓度的 25%。GCV 为第一个通过美国 FDA 认可的抗 CMV 药物,是治疗 CMV 感染相关疾病的首选药物。GCV 的作用机制是进入宿主细胞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三磷酸,其在病毒感染细胞内的浓度可高于非感染细胞的 100 倍,并通过两种方式抑制病毒复制:①竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶;②直接掺入病毒 DNA,终止病毒 DNA 链延长,不易产生耐药^[10]。本研究采用两种不同剂量 GCV(7.5 mg/kg; 5 mg/kg)治疗先天性 CMV 感染患儿,结果发现两组治疗均有效。治疗后大剂量治疗组 98.6%、小剂量治疗组 97.5% 的患儿黄疸消退;大剂量治疗组仅 5.1%、小剂量治疗组仅 4.5% 的患儿肝脏大;两组患儿的脾脏均回缩正常;两组患儿原始反射、NBNA 评分及听力受损方面都恢复较好,两组患儿各自治疗前后比较差异均有显著性($P < 0.05$),说明两种剂量的 GCV 治疗都有效,两组患儿治疗前后在以上方面比较差异均无显著性($P > 0.05$),说明两种剂量的 GCV 治疗疗效在临床表现方面是没有明显差别的。在实验室资料病毒学检查方面如 CMV-IgM 和 CMV-DNA 转阴率,大剂量治疗组后 CMV-IgM 和 CMV-DNA 转阴率分别为 93.8% 及 80.8%,小剂量治疗组治疗后 CMV-IgM 和 CMV-DNA 转阴率分别为 93.1% 及 86.7%,说明 GCV 治疗 CMV 感染的临床疗效是肯定的,两组患儿 CMV-IgM 和 CMV-DNA 转阴率比较差异亦无显著性($P > 0.05$),说明两种剂量治疗疗效在实验室病毒学检查方面是相同的。GCV 治疗先天性 CMV 感染的临床疗效是肯定的,但停药后容易出现 CMV-IgM 和 CMV-DNA 反弹,因此需要随访监测相关指标。

研究表明 GCV 的副作用有骨髓的抑制,包括中性粒细胞、血小板和血红蛋白的下降,还有消化道的

反应,如恶心、呕吐、肝酶的增高和肾功能受损,少数可见神经系统症状和发热皮疹等^[6,11~13]。本研究未发现 GCV 对肝肾功能的损伤及引起血小板的减少,反而可见血小板增加,其原因有待进一步研究。在本研究的病例中可见 GCV 引起呕吐、皮疹、中性粒细胞减少、贫血等副作用。两种不同剂量的 GCV 引起的副作用中,呕吐、中性粒细胞减少、贫血等副作用两组比较差异有显著性($P < 0.05$),小剂量比大剂量副作用少。

本研究对不同剂量 GCV 治疗 167 例先天性 CMV 感染新生儿的临床观察结果表明,小剂量 GCV(每次 5 mg/kg)治疗先天性 CMV 感染与大剂量(每次 7.5 mg/kg)有同样的临床疗效,且副作用小,更安全,是值得临床推广使用的治疗方案。

[参 考 文 献]

[1]

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy-United States, 2007[J]. MM-WR Morb Mortal Wkly Rep, 2008, 57(3):65-68.

[2]

Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Kacet N, Dewilde A, Puech F. Routine CMV screening during pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 114(1):3-11.

[3]

赵萍,林素惠,郭秀冬,张伟忠. 新生儿先天性巨细胞病毒感染 15 例报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(2):101-102.

[4]

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观察[J]. 实用儿科杂志,2007,11(22):1697-1698.

[5]

张欣文,李芬,史晓薇,于学文,张剑萍,石建. 先天性巨细胞病毒感染对无症状患儿生长发育影响[J]. 第三军医大学学报, 2006, 26(24):2475-2477.

[6]

方峰. 抗巨细胞病毒药物的研究进展和临床应用[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(7):528-531.

[7]

中华医学会儿科学分会感染消化组. 巨细胞病毒感染的诊断方案[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(7):441-442.

[8]

韩丽萍,姜毅,陶源,乔彦霞. 婴幼儿巨细胞病毒感染的临床特点及转归[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(7):410-411.

[9]

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

[10]

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]. 实用全科医学, 2007, 5(5):396-397.

[11]

朱凤莲,李晶,赵军华. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎疗效评估[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 1(5):97-98.

[12]

黄杰,杨菱芳,吴中匡. 更昔洛韦治疗小儿巨细胞病毒性肝炎[J]. 中国当代儿科杂志,2000,2(3):208-210.

[13]

莫樱,沈振宇,陈述枚. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2000,2(6):406-407.

(本文编辑:吉耕中)