

左卡尼汀联合葡醛内酯治疗巨细胞病毒感染致小儿肝损伤的临床观察

艾 奇, 佟若菲, 乔丽津

天津市儿童医院, 天津 300074

摘要: **目的** 观察左卡尼汀联合葡醛内酯治疗巨细胞病毒感染所致小儿肝损伤的临床疗效和安全性。**方法** 选取2010年3月—2014年3月天津市儿童医院内科收治的巨细胞病毒感染致肝功能损伤患儿84例, 回顾性的分为治疗组(40例)和对照组(44例)。两组患儿均静脉滴注更昔洛韦注射液5 mg/(kg·次), 2次/d作为基础治疗, 同时给予对症支持治疗。对照组加服葡醛内酯片1片/次, 3次/d。治疗组在对照组基础上加用左卡尼汀口服溶液, 1 g/次, 1次/d。两组均连续治疗7 d以上。比较两组的临床疗效, 同时观察两组患者治疗7 d时, 肝功能主要指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、血清 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总蛋白(TP)的变化。**结果** 治疗后, 治疗组和对照组的总有效率分别为95.00%、72.73%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿治疗7 d后, 肝功能主要指标ALT、AST、TBIL、ALP、GGT均较治疗前显著降低, TP水平较治疗前显著增高, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组ALT、AST、ALP、GGT水平均低于对照组, TP高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 左卡尼汀联合葡醛内酯治疗巨细胞病毒感染致小儿肝损伤具有较好的临床疗效, 可降低肝功能主要指标水平, 其保护肝脏、降酶的作用明显优于单用葡醛内酯。

关键词: 左卡尼汀口服溶液; 葡醛内酯片; 更昔洛韦注射液; 巨细胞病毒; 肝损伤

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)12-1399-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.017

Clinical observation of levocarnitine combined with glucuro lactone in treatment of infantile liver injury induced by cytomegalovirus

AI Qi, TONG Ruo-fei, QIAO Li-jin

Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of levocarnitine combined with glucuro lactone in treatment of infantile liver injury induced by cytomegalovirus. **Methods** Patients (84 cases) with infantile liver injury induced by cytomegalovirus from Tianjin Children's Hospital from March 2010 to August 2013 were retrospectively divided into treatment ($n=40$) and control ($n=44$) groups. The patients in the two groups were iv administered with Ganciclovir Injection as foundation treatment, 5 mg/(kg·time), twice daily, and they were given support therapy. The patients in the control group were po administered with Glucuro lactone Tablets, 1 tablet/time, three times daily. The patients in the treatment group were po administered with Levocarnitine Oral Solution at the basis of the control group, 1 g/time, once daily. The patients in the two groups were treated for more than 7 d. After the treatment, the efficacy was evaluated, while the changes of main indicators of liver function including ALT, AST, TBIL, ALP, GGT, and TP in two groups were compared. **Results** The efficacies in the treatment and control groups were 95.00% and 72.73%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After the treatment, ALT, AST, TBIL, ALP, and GGT in two groups were significantly reduced, while TP was increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After the treatment, the levels of ALT, AST, ALP, and GGT in the treatment group were lower than those in the control group, and TP was higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Levocarnitine combined with glucuro lactone has good clinical effect in treatment of infantile liver injury induced by cytomegalovirus, can reduce the levels of main indicators of liver function, and its liver protective and declining enzyme actions are superior to glucuro lactone lonely.

Key words: Levocarnitine Oral Solution; Glucuro lactone Tablets; Ganciclovir Injection; cytomegalovirus; liver injury

收稿日期: 2014-05-11

作者简介: 艾 奇, 男, 工作于天津市儿童医院。Tel: 13342015729 E-mail: aqiemail@163.com

巨细胞病毒是临床导致小儿肝功能损害的非嗜肝类病毒中最常见的病原体^[1]，在应用更昔洛韦抗病毒的同时，保肝治疗也起到重要作用。葡醛内酯等传统的保肝药仍是临床最常应用的治疗药物，但多数病例存在肝酶水平恢复正常慢、住院周期长、医疗费用负担重等问题。

近些年，随着一些较新的保肝药物应用到临床，医师有了更多的选择。左卡尼汀有多种生物活性，在保肝方面的治疗作用也日益为临床医生认可。天津市儿童医院采用左卡尼汀联合葡醛内酯治疗巨细胞病毒感染所致小儿肝功能损伤取得了较好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 3 月—2014 年 3 月天津市儿童医院内科收治的巨细胞病毒感染致肝功能损伤患儿 84 例，其中男 45 例，女 39 例；年龄 1~38 月，平均年龄 (18.3±11.5) 月，病程 2~11 d，平均病程 (4.7±2.9) d。巨细胞病毒感染诊断标准符合中华医学会儿科分会感染消化组《巨细胞病毒感染诊断方案》^[2]，同时肝损伤诊断参照恙虫病合并肝损害标准^[3]，所有患者均为巨细胞病毒 Ig M (+) 和/或巨细胞病毒 DNA>1×10³ copies/mL，并且丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平平均高于正常值 2 倍以上。伴有其他病原感染者，治疗不足 7 d 者不纳入范围。治疗开始前均由其监护人签订治疗知情同意书。

1.2 药物

左卡尼汀口服溶液由东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产，规格 10 mL:1 g，产品批号 100124、101219、110733、121206、130237；葡醛内酯片由天津力生制药股份有限公司生产，规格 50 mg/片，产品批号 1002003、1106021、1205012、1301005。

1.3 分组和治疗方法

84 例患儿回顾性的分为治疗组 (40 例) 和对照组 (44 例)，其中，治疗组男 22 例，女 18 例，年龄 1~36 月，平均年龄 (16.9±10.8) 月，对照组男 23 例，女 21 例，年龄 1~38 月，平均年龄 (19.4±13.2) 月。两组患儿性别组成、年龄等一般情况差异无统计学意义，具有可比性。

两组患儿均静脉滴注更昔洛韦注射液 5 mg/(kg·次)，2 次/d 作为基础治疗，同时给予对症支持治疗。对照组患儿加服葡醛内酯片 50 mg/次，3

次/d。治疗组在对照组基础上加用左卡尼汀口服溶液，1 g/次，1 次/d。两组均连续治疗 7 d 以上。

1.4 临床疗效判定标准^[4]

显效：疗程结束时，患儿临床症状完全消失或明显改善；肝脾肿大体征消失；ALT、门冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、碱性磷酸酶 (ALP)、血清 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、总蛋白 (TP) 等肝功能异常指标恢复至正常水平。有效：疗程结束时，临床症状部分好转；肝脾触诊回缩至肋缘下 1 cm 以内；ALT、AST、TBIL、ALP、GGT 等肝功能异常指标较治疗前下降 50% 以上，或正常上限值 2 倍以内。无效：疗程结束时达不到上述标准或病情加重者。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

分别记录并比较两组患儿治疗 7 d 时肝功能主要指标，包括 ALT、AST、TBIL 等。各项肝酶指标测定采用速率法，应用德国罗氏公司试剂盒。

1.6 不良反应

记录两组患儿在治疗过程中有无皮疹、腹泻、恶心及呕吐等不良反应发生。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 19.0 统计学软件包对研究数据进行统计学分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 7 d，治疗组显效 24 例，有效 14 例，无效 2 例，总有效率 95.00%；对照组显效 20 例，有效 12 例，无效 12 例，总有效率 72.73%。治疗组患儿总有效率显著高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组观察指标比较

两组患儿治疗 7 d 后，肝功能主要指标 ALT、AST、TBIL、ALP、GGT 均较治疗前显著降低，TP 水平较治疗前显著增高，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后，治疗组 ALT、AST、ALP、GGT 水平均低于对照组，TP 高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组不良反应比较

治疗过程中，治疗组发生皮疹 1 例，腹泻 3 例，恶心呕吐 1 例，对照组发生皮疹 2 例，发生腹泻 3 例，恶心呕吐 3 例，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	40	24	14	2	95.00*
对照	44	20	12	12	72.73

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)	TP/(g·L ⁻¹)
治疗	40	治疗前	224.1±101.5	237.6±107.9	26.5±11.7	473.3±99.1	136.4±22.5	52.2±13.5
		治疗后	27.8±12.7* [▲]	26.9±12.4* [▲]	9.8±5.3*	183.2±65.0* [▲]	49.7±14.8* [▲]	68.4±15.2* [▲]
对照	44	治疗前	218.8±98.7	229.7±116.6	27.8±14.9	460.8±112.9	132.0±17.9	53.7±11.9
		治疗后	58.4±21.4*	62.3±28.9*	11.2±6.5*	292.7±89.2*	78.3±13.4*	59.8±12.6*

与同组治疗前比较: *P<0.05 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment [▲]P<0.05 vs control group after treatment

3 讨论

巨细胞病毒的感染率较高,其造成的肝损害于免疫正常的人而言,一般认为是较轻微且为自限性^[5]。多数患儿家长选择住院输注更昔洛韦注射液进行治疗。但是更昔洛韦治疗的疗程目前尚有争议,除病原学检查外,肝功能指标往往是影响临床医师判定治疗疗程的重要指征。

葡醛内酯可结合含有羟基或羧基的毒素,使其变为低毒或无毒的结合物,从尿中排出体外,此外还可转化为葡萄糖醛酸,使肝糖原增加,减少脂类贮积^[6]。左卡尼汀是脂肪酸代谢的必需因子,若缺少左卡尼汀则体内的长链脂肪酸无法转运进入线粒体进行 β 氧化^[7]。已有研究证实,其具有减少酒精性脂肪肝、降血脂等功效。最近的研究则证实,左卡尼汀可通过抑制肝脏枯否细胞产生肿瘤坏死因子及抑制其他细胞因子的作用而发挥减少肝细胞损伤、脂肪肝形成的作用^[8]。而依据目前的动物实验结果认为,巨细胞病毒导致肝损害主要是通过肿瘤坏死因子介导的肝细胞坏死及其激发的炎症反应发生作用^[9]。

综上所述,左卡尼汀联合葡醛内酯治疗巨细胞病毒感染致小儿肝损伤具有较好的临床疗效,可降低肝功能主要指标水平,其保护肝脏、降酶的作用明显优于单用葡醛内酯。

参考文献

[1] 蔡莹,周晓霞,方静,等. 86例小儿非嗜肝病毒感

染所致肝功能损害的临床分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(2): 148-150.

[2] 方峰. 巨细胞病毒感染诊断方案 [J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(7): 441.

[3] 林志强,符春茹. 恙虫病并发肝损害的临床特征 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(2): 237-238.

[4] Hayashi P H, Fontana R J. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury [J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 134-144.

[5] Paya C V, Hermans P E, Wiesner R H, et al. Cytomegalovirus hepatitis in liver transplantation: prospective analysis of 93 consecutive orthotopic liver transplantations [J]. *J Infect Dis*, 1989, 160(5): 752-758.

[6] 袁华,孙炎彬,闫志国,等. 葡醛内酯的研究与开发 [J]. 化学与生物工程, 2006, 23(2): 53-54.

[7] Bonner C M, DeBrie K L, Hug G, et al. Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates [J]. *J pediatr*, 1995, 126(2): 287-292.

[8] Bykov I, Järveläinen H, Lindros K. L-carnitine alleviates alcohol-induced liver damage in rats: role of tumour necrosis factor-alpha [J]. *Alcohol and Alcoholism*, 2003, 38(5): 400-406.

[9] Orange J S, Salazar-Mather T P, Opal S M, et al. Mechanisms for virus-induced liver disease: tumor necrosis factor-mediated pathology independent of natural killer and T cells during murine cytomegalovirus infection [J]. *J Virol*, 1997, 71(12): 9248-9258.