

黄芪注射液联合更昔洛韦对小儿巨细胞病毒性肝炎的疗效分析

孙元杰, 杜学丽, 牛银萍, 孙培卓, 尹 航

南阳市第二人民医院 儿科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 观察并分析黄芪注射液联合更昔洛韦对小儿巨细胞病毒性肝炎的临床疗效。**方法** 选取南阳市第二人民医院2013年1月—2017年6月收治的小儿巨细胞病毒性肝炎患者44例,按照治疗方法分成对照组、观察组,各22例。对照组进行更昔洛韦治疗,观察组在对照组的基础上进行黄芪注射液治疗,两组均治疗4周。比较两组临床疗效的总有效率、血清CMV-IgM转阴率、不良反应发生率。**结果** 观察组的临床疗效总有效率是86.36%,显著高于对照组的63.63%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组血清CMV-IgM转阴率是81.82%,显著高于对照组的40.91%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患儿的不良反应发生率是13.64%,明显低于对照组的54.55%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 黄芪注射液联合更昔洛韦对小儿巨细胞病毒性肝炎的疗效好,安全、可靠,值得临床应用和推广。

关键词: 黄芪注射液;更昔洛韦;巨细胞病毒;肝炎

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)04-0635-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.027

Effects of astragalus injection combined with ganciclovir in children with cytomegalovirus hepatitis

SUN Yuanjie, DU Xueli, NIU Yinping, SUN Peizhuo, YIN Hang

Pediatric Department, Nanyang General Second Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To observe and analyze the clinical efficacy of astragalus injection combined with ganciclovir in children with cytomegalovirus hepatitis. **Methods** Selected 44 patients with cytomegalovirus hepatitis in our hospital from January 2013 to June 2017. All patients were divided into the control group and observation group by treatment methods, each group of 22 cases. The control group was treated with ganciclovir. The observation group was treated with astragalus injection on the basis of the control group. The total effective rate of clinical efficacy, serum CMV-IgM negative rate and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of clinical efficacy of the observation group (86.36%) was significantly higher than that of the control group (63.63%) ($P < 0.05$). The serum CMV-IgM negative rate of observation group (81.82%) was significantly higher than that in the control group (40.91%) ($P < 0.05$). The incidence of adverse events in the observation group (13.64%) was significantly lower than that in the control group (54.55%) ($P < 0.05$). **Conclusions** The clinical efficacy of astragalus injection combined with ganciclovir in children with cytomegalovirus hepatitis is fine, safe and reliable, worthy of clinical application and promotion.

Key words: astragalus injection; ganciclovir; cytomegalovirus; hepatitis

婴幼儿巨细胞病毒性肝炎是由巨细胞病毒感染引起的,其发病率占小儿肝炎综合征超过50%,是婴幼儿的常见病、多发病,其中1~3月龄患儿占比高达90%^[1]。该病起病隐匿,临床表现多样,皮肤及巩膜黄疸,尿色深黄而大便色浅,常累及肝、脊髓、脑、肺等,若不及时治疗致使感染加剧,可导致肝硬化,严重情况下会危及生命^[2]。目前抗病毒

治疗巨细胞病毒感染是唯一的有效方法,国内外尚无相关的特效药^[3]。更昔洛韦用作抗病毒药物的中间体,适用于巨细胞病毒感染的免疫受损病人,如进行器官移植、肿瘤化疗有关的外源性免疫抑制病人,以及肺炎、胃肠炎、肝脏和中枢神经系统巨细胞病毒感染^[4]。南阳市第二人民医院对收治的44例巨细胞病毒感染患儿采用黄芪注射液联合更昔洛韦

收稿日期: 2017-11-22

第一作者: 孙元杰(1985—),男,河南省南阳市人,本科,住院医师,主要从事儿科临床工作。E-mail: sunyuanjie_1985@sina.cn

进行治疗,取得较好疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市第二人民医院 2013 年 1 月—2017

年 6 月收治的小儿巨细胞病毒性肝炎患者 44 例,按照治疗方法分成对照组、观察组,各 22 例。两组一般资料比较无显著差异,见表 1。本研究已通过本院伦理委员会审核和批准。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	n/例	性别/(男/女)	年龄/月	体质量/kg	病程/月
对照	22	14/8	2.7±0.9	4.6±0.6	1.2±0.3
观察	22	13/9	2.6±0.8	4.5±0.7	1.1±0.3

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合巨细胞病毒性肝炎诊断标准^[5];②表现出与巨细胞病毒感染相关的肝炎症状;③血清 CMV-IgM 阳性;④患儿监护人知晓本研究并已签署知情同意书。排除标准:①合并严重心、肝等器官疾病者;②更昔洛韦等相关药物禁忌者;③治疗中断、资料不全等无法评价疗效者。

1.3 方法

所有患儿实施保肝、补充维生素、退黄等常规治疗。对照组在此基础上,诱导期使用更昔洛韦注射液(安徽丰源药业有限公司马鞍山药厂,国药准字 H20059014,规格 5 mL:0.25 g,生产批号:130718、140802、150925、160819、170604),10 mg/kg,2 次/d,静脉滴注维持 2 周,维持治疗期应用 5 mg/kg,1 次/d,静脉滴注维持 2 周。观察组在对照组的基础上联合应用黄芪注射液(成都地奥九泓制药厂生产,规格 10 mL,国药准字 Z51021776 公司,生产批号:1304153、1408261、1507246、160911254、1703272)1 mL/kg,1 次/d,连续静脉滴注 4 周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效^[6] 显效,血清 CMV-IgM 转阴,肝功能恢复正常,黄疸消退;好转,血清 CMV-IgM 仍是阴性,黄疸和肝功能改善,总胆红素下降 50% 以上;无效,血清 CMV-IgM 仍是阴性,肝功能未恢复,总胆红素下降少于 50%,黄疸未消退。

总有效率=(显效+好转)/总例数

1.4.2 血清 CMV-IgM 转阴率 记录患儿血清 CMV-IgM 阳性和阴性例数,计算转阴率。

1.4.3 不良反应 观察患儿不良反应的发生情况,计算不良反应发生率。

1.5 统计学分析

用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验,计数资料以百分率表示,进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效的比较

观察组临床疗效的总有效率(86.36%)显著高于对照组(63.63%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患儿血清 CMV-IgM 转阴率

观察组血清 CMV-IgM 转阴率(81.82%)显著高于对照组(40.91%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患儿不良反应的发生情况

两组患儿在治疗期间均无严重不良反应的发生。治疗期间,对照组有 4 例患儿出现消化道反应,3 例患儿出现白细胞下降,3 例出现血小板下降,2 例出现转氨酶升高;观察组有 2 例出现消化道反应,1 例出现白细胞下降。以上患儿给予对症治疗后不良症状消失。观察组患儿的不良反应发生率是 13.64%,明显低于对照组的 54.55%,差异有统计学意义($\chi^2 = 37.194$, $P = 0.000$)。

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	22	9	5	8	63.63
观察	22	18	1	3	86.36*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组患儿血清 CMV-IgM 转阴率比较

Table 3 Comparison on negative conversion ratio of serum CMV-IgM between two groups

组别	n/例	治疗前阳性/例	治疗后转阴数/例	总转阴率/%
对照	22	22	9	40.91
观察	22	22	18	81.82*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

巨细胞病毒是线形双链 DNA 病毒,侵入机体后通过逆转录酶将 RNA 转变为 DNA 在细胞内大量增殖,造成组织病变,引起肝、肺、中枢神经系统等的多脏器损伤^[7],在免疫正常个体中常表现出无感染症状,在婴幼儿等免疫抑制个体中症状明显,以肺炎、肝炎为主,是婴儿肝炎综合征的常见病原^[8]。目前临床上尚无针对巨细胞感染的特效药,国内主要常规使用更昔洛韦,对于抗巨细胞病毒取得一定的效果^[9]。

更昔洛韦是一种广谱抗 DNA 病毒性药物,属于无环鸟苷的衍生物,在目前发现的抗病毒药物中活性最强^[10]。更昔洛韦的抗病毒作用机制是通过细胞内被诱导的多种激酶磷酸化在细胞内转化为更昔洛韦三磷酸^[11],此种三磷酸型活化物一方面可以直接渗入病毒 DNA,抑制巨细胞病毒的复制,另一方面通过竞争性抑制巨细胞病毒 DNA 多聚酶与脱氧鸟苷三磷酸结合,抑制病毒 DNA 的形成从而阻止病毒 DNA 链延伸^[12]。更昔洛韦具有较强的选择性,对正常细胞 DNA 的作用很弱,而抗巨细胞病毒的活性较强^[13]。黄芪中含有多糖类、黄酮类、皂苷类等成分,是以补虚为主的补气良药,常用于体衰日久、脉细无力者^[14-15]。现代医学研究表明,黄芪具有增强机体免疫功能、抗应激、抗菌、抗病毒等较广泛的作用,近期有研究显示黄芪具有保肝、改善肝功能、防止肝纤维化的作用^[16]。

本研究结果显示,黄芪注射液联合更昔洛韦治疗小儿巨细胞病毒性肝炎临床疗效的总有效率是 86.36%,显著高于单纯使用更昔洛韦,说明黄芪注射液能协同更昔洛韦共同促进患儿的康复,可能与黄芪中的保肝等相关成分相关。观察组血清 CMV-IgM 转阴率 (81.82%) 显著高于对照组 (40.91%) 更印证了二者联合使用的相互促进作用。在两组不良反应的发生情况方面,对照组有 4 例患儿出现消化道反应、3 例患儿出现白细胞下降、3 例出现血小板下降、2 例出现转氨酶升高,观察组

有 2 例出现消化道反应、1 例出现白细胞下降,两组的差异具有显著性。有研究显示使用更昔洛韦会出现一些不良反应,最常见的是白细胞及血小板减少,还会引起恶心、呕吐、腹泻等胃肠道不适症状,以及其他一些症状。本研究结果显示,对照组不良反应的发生率超过 50%,可以看出更昔洛韦的副作用较明显,与以上研究一致,而联合黄芪注射液之后不良反应的发生率明显下降,说明黄芪对治疗的副作用较少,能更有效降低不良反应的发生。

综上所述,黄芪注射液联合更昔洛韦对小儿巨细胞病毒性肝炎的疗效好,安全、可靠,值得临床应用和推广。

参考文献

- [1] Tezer H, Kanık Y S, Gülhan B, et al. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity [J]. Turk J Med Sci, 2016, 46(6): 1629-1633.
- [2] Jun Y Q, Xiao Y B, Yun L F, et al. Cholestasis, ascites and pancytopenia in an immunocompetent adult with severe cytomegalovirus hepatitis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(43): 12505-12509.
- [3] Natale F, Bizzarri B, Cardi V, et al. Ganciclovir penetrates into the cerebrospinal fluid of an infant with congenital cytomegalovirus infection [J]. Italian J Pediatr, 2015, 41(1): 1-3.
- [4] Sunada M, Kinoshita D, Furukawa N, et al. Therapeutic drug monitoring of ganciclovir for postnatal cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant: a case report [J]. BMC Pediatr, 2016, 16(1): 141.
- [5] 中华医学会儿科学分会感染消化组. 巨细胞病毒感染诊疗方案 [J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(7): 441.
- [6] 刘艳红, 贾美云, 梁桂娟, 等. 双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒感染性肝炎的临床效果 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(10): 1505-1507.
- [7] Francis S S, Wallace A D, Wendt G A, et al. In utero cytomegalovirus infection and development of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2017, 129(12): 1680-1684.

- [8] Boeckh M, Stevens A T, Travi G, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in bronchoalveolar lavage fluid from hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV pneumonia [J]. Journal of Infectious Diseases, 2017, 215(10): 1514-1522.
- [9] Kim T, Park S Y, Lee H J, et al. Assessment of cytomegalovirus and cell-mediated immunity for predicting outcomes in non-HIV-infected patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia [J]. Medicine, 2017, 96(30): e7243.
- [10] Morillogutierrez B, Waugh S, Pickering A, et al. Emerging (val) ganciclovir resistance during treatment of congenital CMV infection: a case report and review of the literature [J]. BMC Pediatrics, 2017, 17(1): 181.
- [11] 廖凤明. 更昔洛韦分次给药与一次给药治疗小儿巨细胞病毒性肝炎疗效比较 [J]. 肝脏, 2016, 21(2): 156-157.
- [12] 封洁, 庄丽丽, 朱亮华, 等. 婴儿巨细胞病毒性肝炎36例临床分析 [J]. 江苏医药, 2015 (14): 1646-1648.
- [13] 黄丽. 更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒感染相关胆汁淤积性肝炎的疗效分析 [J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(4): 636-638.
- [14] 刘海涛, 施家希, 罗丹, 等. 中医药辨证治疗慢性乙型肝炎用药规律文献研究 [J]. 中医杂志, 2016, 57(16): 1421-1425.
- [15] 陈倩, 季旭明, 阚东方, 等. 黄芪及其有效成分对上焦水饮内停大鼠的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5186-5193.
- [16] 何强, 杨燕, 穆静. 中西医结合治疗对巨细胞病毒感染导致婴儿胆汁淤积性肝病的疗效分析 [J]. 北京医学, 2015, 37(6): 596-597.