

阿昔洛韦治疗儿童肝移植受者EB病毒血症的安全性评价

陈凡^{1*}, 朱立勤^{1#}, 刘洋²(1.天津市第一中心医院, 天津 300192; 2.天津医科大学临床医学院, 天津 300270)

中图分类号 R725 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0313-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.09

摘要 目的:评价阿昔洛韦治疗儿童肝移植受者EB病毒(EBV)血症的安全性。方法:回顾性分析10例接受肝移植术后并发EBV血症患儿基本资料,术前供、受体EBV感染情况及治疗情况,干预前后他克莫司血药浓度,治疗前后血小板、血肌酐、白细胞水平,并随访复发情况。结果:所有患儿原发病均为胆道闭锁,EBV聚合酶链反应(EBV-PCR)呈阳性,供体均未常规检测EBV感染情况;有6例减少他克莫司的用药剂量,4例用药剂量维持不变,经干预后9例血药浓度降低;经治疗后9例转阴;治疗前后血小板、血肌酐、白细胞水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。长期随访中发现2例复发。结论:阿昔洛韦用于治疗儿童肝移植受者EBV血症安全性较好。

关键词 阿昔洛韦;肝移植;儿童;EB病毒血症

Safety Evaluation of Acyclovir in the Treatment of Liver-transplanted Children with EB-viremia

CHEN Fan¹, ZHU Liqin¹, LIU Yang²(1.Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 2.School of Clinical Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300270, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the safety of acyclovir in the treatment of liver-transplanted children with EB-viremia. METHODS: Retrospectively analysis was conducted for the general information of 10 liver-transplanted children with EB-viremia, preoperative donor and recipient EBV infection and treatment, tacrolimus dose and plasma concentration before and after intervention, platelets, serum creatinine and white blood cell levels before and after treatment, and the recurrence were followed-up. RESULTS: Biliary atresia was the primary disease for all the children, EB virus polymerase chain reaction (EBV-PCR) was positive, and there was no routine testing for donor HBV infection; 6 cases reduced the tacrolimus dose, 4 remained unchanged, and 9 cases of plasma concentrations reduced after intervention, 9 were negative and 2 recovered. There were no significant differences in the platelets, serum creatinine and white blood cells before and after treatment ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Acyclovir can be used in the treatment of liver-transplanted children with EB-viremia, with good safety.

KEYWORDS Acyclovir; Liver transplantation; Children; EBV-viremia

小,选择患者的时间较久,时效性较差,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] 唐文昌,邹素姣,李信安,等.罗哌卡因不同浓度及容量在硬膜外术后镇痛的临床研究[J].中国药物经济学,2014(4):28.
- [2] Griffiths JD, Le NV, Grant S, et al. Symptomatic local anaesthetic toxicity and plasma ropivacaine concentrations after transversus abdominis plane block for Caesarean section[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(6):996.
- [3] 闫梅英.不同浓度罗哌卡因用于臂丛神经阻滞的效果观察[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(3):68.
- [4] 王婧瑶,蒋维,田发明.罗哌卡因与布比卡因在分娩镇痛中的应用进展[J].中国综合临床,2012,28(9):1 006.
- [5] 金军,任生录,李娟.低浓度低容量罗哌卡因和利多卡因混合液肌间沟联合腋路臂丛阻滞的临床观察[J].中国社

区医师:医学专业,2010(32):105.

- [6] 宁贤友,尹学军.不同浓度的甲磺酸罗哌卡因复合舒芬太尼在连续肌间沟臂丛神经阻滞术后镇痛临床观察[J].中国医师杂志,2013,15(2):178.
- [7] Liu X, Zhao X, Lou J, et al. Parecoxib added to ropivacaine prolongs duration of axillary brachial plexus blockade and relieves postoperative pain[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(2):562.
- [8] Trifa M, Ben Khalifa S, Jendoubi A, et al. Clonidine does not improve quality of ropivacaine axillary brachial plexus block in children[J]. *Pediatric Anesth*, 2012, 22(5):425.
- [9] Senel AC, Ukinc O, Timurkaynak A. Does the addition of tramadol and ketamine to ropivacaine prolong the axillary brachial plexus block?[J]. *Biomed Res Int*, 2014:686 287.
- [10] 高琳琳,董有静,李国福.芬太尼与曲马多复合罗哌卡因骶管注入用于小儿术后镇痛的临床比较[J].实用药物与临床,2012,15(7):396.

*主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail:franchen_cn@yahoo.com

#通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail:zlq0713@aliyun.com

(收稿日期:2015-10-10 修回日期:2015-12-08)

(编辑:陈宏)

表2 患儿术前供、受体EBV感染情况

Tab 2 Preoperative EBV infection of donors and recipients

编号	供体	受体	
		EBV壳抗原IgM	EBV衣壳抗原IgG
1	不详	不详	不详
2	不详	阴性	阳性
3	不详	阴性	阳性
4	不详	阴性	阳性
5	不详	不详	不详
6	不详	不详	不详
7	不详	不详	不详
8	不详	阴性	阳性
9	不详	阳性	阳性
10	不详	阳性	阳性

2.4 干预前后他克莫司剂量及血药浓度比较

6例患儿减少了他克莫司的用药剂量,4例用药剂量维持不变;经干预后9例患儿血药浓度降低,1例略高于干预之前,干预前后他克莫司血药浓度比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 干预前后他克莫司剂量及血药浓度比较

Tab 3 Comparison of dose and serum concentration of tacrolimus before and after intervention

病例编号	干预前剂量, mg/kg	干预前血药浓度, ng/ml	干预后剂量, mg/kg	干预后血药浓度, ng/ml
1	0.03	8.8	0.03	7.6*
2	0.04	6.6	0.02	6.1*
3	0.05	7.7	0.03	6.8*
4	0.05	8.7	0.03	5.7*
5	0.08	7.9	0.02	4.2*
6	0.03	3.0	0.03	2.3*
7	0.08	8.7	0.03	7.3*
8	0.10	8.7	0.10	8.8*
9	0.03	7.8	0.03	7.2*
10	0.30	10.7	0.20	6.3*

注:与干预前血药浓度比较,* $P < 0.05$

Note: vs. plasma concentration before intervention, * $P < 0.05$

2.5 阿昔洛韦给药剂量及治疗情况

给予阿昔洛韦治疗后,9例患儿转阴;1例患儿40d后病毒复制仍未转阴,需出院继续治疗,详见表4。

表4 阿昔洛韦给药剂量及治疗情况

Tab 4 Dose of acyclovir and treatment

病例编号	体质量,kg	平均日剂量,mg/kg	给药频次	EBV-DNA转阴时间,d	DNA
1	8	24	每日3次	29	阴性
2	10	30	每日3次	32	阴性
3	8	32	每日3次	30	阴性
4	11	36	每日3次	14	阴性
5	5	15	每日3次		4.24×10^4 copies/ml
6	6	20	每日3次	26	阴性
7	9	30	每日3次	18	阴性
8	7	42	每日4次	16	阴性
9	9	42	每日3次	17	阴性
10	8	42	每日3次	2	阴性

2.6 治疗前后血肌酐、血小板、白细胞水平比较

治疗前后血肌酐、血小板、白细胞水平比较,差异均无统

肝移植术可显著改善儿童终末期肝病的预后。有研究显示,因原发病为慢性肝病而进行的手术患儿,术后5年的生存率可超过90%^[1]。虽然手术是否成功对患儿术后生存情况起着决定性的作用,但术后管理也是非常重要的。长期的免疫抑制治疗,使感染成为常见的并发症之一,包括细菌、病毒、真菌等各种微生物引起的感染。其中,EB病毒(Epstein-barr virus, EBV)所致的移植后淋巴组织增殖性疾病(Post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLN)是一种比较严重的感染并发症。一旦发现小儿肝移植术后感染EBV血症,特别是近期感染,及时早期的治疗显得尤为重要。为此,在本研究中笔者探讨了阿昔洛韦辅助治疗儿童肝移植受者EBV血症的安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过天津市第一中心医院医疗集成终端系统调取2010年5月—2015年4月该院143例接受肝移植患儿的资料。纳入标准:(1)符合EBV血症的诊断标准,即EBV聚合酶链反应(EBV-PCR)≥400 copies/ml或≥1 000 U/ml;(2)年龄≤18岁;(3)在我院进行手术并随访;(4)使用阿昔洛韦进行抗EBV治疗。依据纳入标准最终纳入10例接受肝移植术后并发EBV血症患儿资料,并进行回顾性分析。

1.2 治疗方法

10例EBV血症患儿均给予阿昔洛韦片(湖北科益药业股份有限公司,规格:0.1 g/片)15~30 mg/(kg·d),每日3~4次。

1.3 观察指标

分析10例EBV血症患儿的基本资料,术前供、受体EBV感染情况及治疗情况,干预前后他克莫司剂量及血药浓度,治疗前后血小板、血肌酐、白细胞水平,并随访复发情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以数值表示,采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本资料

患儿基本资料见表1。

表1 患儿基本资料(n=10)

Tab 1 Basic information of children with EBV(n=10)

项目	内容
男性/女性,例	3/7
原发疾病类型	胆道闭锁
手术时年龄,月	8.9±4.6
免疫抑制剂方案	他克莫司+甲泼尼龙
术后相关预防用药	更昔洛韦预防巨细胞病毒感染
术后发生EBV血症时间,月	5.7±2.9

2.2 患儿术前供、受体EBV感染情况

所有患儿术前供体均未常规检测EBV感染情况,详见表2。

2.3 患儿感染情况及临床症状

所有患儿EBV-PCR均呈阳性,其中5例无明显临床症状,5例入院时有腹泻和/或发热等症状。

计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 治疗前后血肌酐、血小板、白细胞水平比较

Tab 5 Comparison of serum creatinine, platelets, white blood cells before and after treatment

病例编号	血肌酐, $\mu\text{mol/L}$		血小板, $\times 10^9 \text{L}^{-1}$		白细胞, $\times 10^9 \text{L}^{-1}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1	23.2	13.0	170.0	170.0	7.6	8.4
2	22.6	18.3	169.0	160.0	5.9	6.3
3	22.6	5.0	274.0	208.0	15.4	8.9
4	5.9	7.5	160.0	96.0	7.7	13.1
5	22.9	21.0	127.0	115.0	10.7	7.1
6	21.1	20.0	334.0	279.0	14.5	5.5
7	18.4	19.5	303.0	227.0	14.0	13.4
8	10.3	21.3	182.0	255.0	12.3	12.1
9	23.3	19.4	203.0	81.0	10.7	8.1
10	10.0	10.0	257.0	257.0	16.7	16.7

2.7 随访

长期随访中发现,2例患儿复发(3号患儿在治愈后的第5个月再次发生EBV血症,5号患儿出院后继续治疗至病毒感染清除后于术后第12个月再次发生EBV血症),复发率为20.0%。

3 讨论

本研究中需要进行肝移植手术的患儿,原发病均为胆道闭锁,术后常规使用他克莫司和糖皮质激素进行抗排斥治疗,均于术后使用更昔洛韦预防巨细胞病毒感染。

在肝移植受体中,EBV感染是仅次于巨细胞病毒感染的第二大常见的病毒感染,主要累及儿童受体^[2]。据报道,约17%~80%患儿在肝移植术后发生过感染^[3]。感染EBV血症的高危因素包括血型不匹配、使用单或多克隆抗体等因素。EBV血症导致的PTLD死亡率较高,常常发生在术后1年内。EBV-DNA高水平是PTLD的预测因子,通过检测外周血的病毒载量可以鉴别发生PTLD的风险。因此,术后应定期复查外周血中的病毒载量。

术前应了解供体与受体的EBV的血清学状况,用以识别高危人群,从而采取相应的预防手段。但本研究中对供体与部分受体术前的EBV感染情况未进行常规监测,特别是供体。本研究中有5例患儿入院时出现腹泻和/或发热症状,但该症状的出现不一定与EBV感染相关。国际上治疗EBV血症的意见尚未统一,但一致认为应减少免疫抑制剂的剂量。可以采用或不采用一些特异性的治疗,包括使用抗病毒药物(缙更昔洛韦、更昔洛韦、阿昔洛韦等),此外还可以考虑使用抗CD20单克隆抗体等。

国产阿昔洛韦说明书中没有具体描写抗EBV的适应证和治疗剂量。相关文献报道^[4-5],加大阿昔洛韦剂量对治疗EBV感染是有效的,参照剂量为30~60 mg/(kg·d),而治疗单纯疱疹病毒感染的剂量是15 mg/(kg·d)。对于肝移植受体来说,往往许多用药都属于非适应证用药,特别是国产药品说明书中没有相应的适应证和用药剂量。故在进行治疗时,需查阅文献及参考国内外的经验用药方法。

阿昔洛韦治疗EBV血症的剂量是说明书规定剂量的至少2倍,因此评价该药的安全性是十分必要的。阿昔洛韦常见的不良反应包括骨髓抑制和肾毒性。本研究结果显示,治疗前后血肌酐、血小板、白细胞水平比较,差异均无统计学意义。提示阿昔洛韦安全性较好。

从阿昔洛韦的剂量选择上可以看出,对于一些非适应证用药,只能参考文献报道的经验用药方法,不能参考说明书,但超剂量使用时需注意用药安全。对于儿童患者,特别是肝移植患儿,国内的很多药物都没有适合的剂型和剂量,因此临床药师可以针对性地开展一些临床研究为儿童用药安全保驾护航。

参考文献

- [1] Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome[J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(5):622.
- [2] Green M, Mazariegos GV. persistent detection of epstein-barr virus DNA after pediatric liver transplantation: unclear risks and uncertain responses[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(8):1077.
- [3] Hierro L, Díez-Dorado R, Díaz C, et al. efficacy and safety of valganciclovir in liver-transplanted children infected with epstein-barr virus[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(8):1085.
- [4] Gotoh K, Ito Y, Ohta R, et al. Immunologic and virologic analyses in pediatric liver transplant recipients with chronic high epstein-barr virus loads[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(3):461.
- [5] Pflieger A, Eber E, Popper H, et al. Chronic interstitial lung disease due to epstein-barr virus infection in two infants[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(4):803.

(收稿日期:2015-05-14 修回日期:2015-11-25)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅