

## 更昔络韦治疗脑瘫患儿巨细胞病毒感染疗效

李瑞花,冯小伟,黄鸢

[摘要] 目的 观察更昔络韦治疗脑瘫患儿巨细胞病毒(CMV)感染的疗效。方法 36例感染CMV的脑瘫患儿随机分为治疗组和对照组各18例,治疗组应用更昔络韦,诱导期每次5 mg/kg 静滴,2次/d,持续14 d,维持期每次7.5 mg/kg,隔天1次,连用6周;对照组应用阿昔络韦,每次5 mg/kg 静滴,每8 h 1次,连用14 d后改为每次7.5 mg/kg 静滴,每12 h 1次,亦连用6周。检测两组患儿治疗前后尿中CMV-DNA含量的变化。结果 尿中的CMV-DNA含量两组患儿治疗前无显著性差异( $P > 0.05$ );治疗后,对照组与治疗前相比无显著性差异( $P > 0.05$ ),治疗组低于治疗前及对照组治疗后( $P < 0.05$ )。结论 更昔络韦治疗脑瘫患儿CMV感染安全有效。

[关键词] 更昔络韦;脑性瘫痪;治疗

Effect of Genciclovir on Cytomegalovirus Infection of Children with Cerebral Palsy LI Rui-hua, FENG Xiao-wei, HUANG Ying. The Department of Pediatric, Children Cerebral Palsy Convalescent Center, People's Hospital of Hainan Provincial, Haikou 570311, Hainan, China

[Abstract] Objective To investigate the therapeutic effect of genciclovir on cytomegalovirus (CMV) infection of children with cerebral palsy (CP). Methods 36 CP children with CMV infection were randomly divided into treatment group and control group with 18 cases in each group. Children of treatment group were treated by genciclovir with 5 mg/kg i.v. drip q 12 h for 14 days at inductive phase and 7.5 mg/kg i.v. drip qod for 6 weeks at maintain phase. Cases of control group were treated by acyclovir with 5 mg/kg i.v. drip q 8 h for 14 days at inductive phase and 7.5 mg/kg i.v. drip q 12 h for 6 weeks at maintain phase. CMV-DNA contents in urine of two groups were measured before and after treatment. Results CMV-DNA contents in urine of two groups were not different before treatment ( $P > 0.05$ ). For control group, CMV-DNA contents were also not different before and after treatment. For treatment group, CMV-DNA contents after treatment significantly decreased compared with pre-treatment and that of control group after treatment ( $P < 0.05$ ). Conclusion Genciclovir is effect and safety for CMV infection of CP children.

[Key words] genciclovir; cerebral palsy; treatment

中图分类号:R742.3 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2006)02-0099-02

[本文著录格式] 李瑞花,冯小伟,黄鸢.更昔络韦治疗脑瘫患儿巨细胞病毒感染疗效[J].中国康复理论与实践,2006,12(2):99-100.

小儿脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)是指出生前至出生后1个月内由各种原因引起的非进行性脑损伤,是一种以运动障碍和姿势异常为主要表现的综合征。大量研究表明,宫内感染和新生儿期的感染都能导致小儿CP的发生<sup>[1]</sup>,而巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是CP发生的高危因素之一<sup>[2]</sup>。有关治疗CP儿童CMV感染的报道不多,本研究观察更昔络韦治疗CP儿童CMV感染的疗效。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 2002年1月~2004年12月在我院儿童脑瘫康复中心治疗的36例CMV感染CP病例,CP诊断符合2004年全国小儿脑性瘫痪的定义、诊断条件及分型标准<sup>[3]</sup>,CMV感染诊断方案确认为CMV感染<sup>[4]</sup>。36例患儿中,男性19例、女性17例,年龄3个

月~1岁8个月;痉挛型24例、手足徐动型5例、混合型7例。随机将患儿分为治疗组和对照组各18例,两组患儿的年龄、性别、病情程度、CP分型均无显著性差异( $P > 0.05$ )。

1.2 方法 治疗组诱导期应用更昔络韦,每次5 mg/kg 静滴,2次/d,持续14 d;维持期每次7.5 mg/kg,隔天1次,连用6周。对照组诱导期应用阿昔络韦,每次5 mg/kg 静滴,每隔8 h 1次,连用14 d后改为维持期,每次7.5 mg/kg 静滴,每隔12 h 1次,连用6周。

1.3 疗效评定 对所有患儿在治疗前和治疗结束后查尿CMV-DNA、血常规、肝功能、肾功能。

CMV-DNA检测采用定量PCR-DNA检测,CMV-PCR荧光检测试剂盒购自达安基因诊断中心,荧光PCR系统采用PE7700全自动分析仪(美国PE公司)。引物序列为:P1: 5'-TTTAGATATC-CAGATAAGGTTCA-3', P2: 5'-TCTTAAAA-GATCTTCTTGGAATAAGTC-3',产物长度235 bps;荧光探针序列为:5'-AGCCATCCACATCTCCGGCT-

作者单位:海南省人民医院儿科,儿童脑瘫康复中心,海南海口市570311。作者简介:李瑞花(1954-),女,海南澄迈县人,副主任医师,主要研究方向:小儿神经系统疾病。

TATCCTC-3;反应条件为:93℃预变性 2 min,按 93℃ 45 s,55℃ 120 s 共 40 个循环。结果表达:CMV-DNA 定量范围为  $10^2 \sim 10^6$  copies/ml,结果以 Log copies/ml 表示。

1.4 统计学处理 定量数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,应用 SPSS 10.0 for Windows 软件进行组间均数秩和检验。

## 2 结果

CMV-DNA 含量:治疗组治疗前为( $5.10 \pm 1.29$ ) copies/ml,治疗后为( $3.98 \pm 0.92$ ) copies/ml;对照组治疗前为( $5.29 \pm 1.19$ ) copies/ml,治疗后为( $5.02 \pm 1.21$ ) copies/ml。统计学检验显示,治疗前两组患儿的尿 CMV-DNA 含量无显著性差异( $P > 0.05$ );治疗组治疗后的 CMV-DNA 含量低于治疗前及对照组治疗后( $P < 0.05$ );对照组治疗前后的 CMV-DNA 含量无显著性差异( $P > 0.05$ )。治疗组有 2 例,对照组有 3 例患儿在治疗结束后血象检查白细胞计数比正常偏低,停药 2 周后复查正常,全部患儿治疗期间未发现肝、肾功能异常。

## 3 讨论

CMV 属疱疹病毒科,具有潜伏-活化的生物学特征,由于其自身的 DNA 序列中存在免疫逃避基因,侵入机体后可通过多种机制逃避宿主免疫系统的识别,能长期潜伏在宿主细胞内<sup>[5]</sup>。国内人群对 CMV 普遍易感。研究表明,中枢神经系统是 CMV 最易侵袭的器官,先天性的 CMV 感染引起的后遗症以神经系统最为严重。动物实验观察到,CMV 确能通过胎盘垂直传播给子代,并能引起子代鼠脑神经细胞变性水肿、结构破坏和凋亡等病理改变<sup>[6]</sup>。目前认为,导致 CP 的病因和危险因素是多方面的,妊娠母体感染和/或新生儿期的感染都是 CP 的危险因素。CMV 是引起人类先天性中枢神经系统畸形的主要病原体之一,常可引起 CP 或认知障碍<sup>[7]</sup>。

更昔络韦是核苷类抗病毒药物,可在 CMV 感染的细胞内与病毒编码的特异性胸腺苷激酶结合,迅速转化为单磷酸,细胞鸟苷激酶再使之转化为二磷酸,并由其他细胞酶再转化为三磷酸与鸟苷三磷酸竞争,抑制 CMV-DNA 聚合酶,终止病毒 DNA 链合成<sup>[8]</sup>。有研究显示,更昔络韦 8~12 mg/kg/d 分 2 次给药,连续用 6 周,可减少尿的排毒量,改善先天性 CMV 感染患

儿的听力障碍,但中断治疗后患儿的病毒数会恢复到治疗前的水平<sup>[9]</sup>。有关更昔络韦治疗 CP 患儿 CMV 感染的报道不多,本研究采用诱导期更昔络韦每次 5 mg/kg 静滴,2 次/d,持续 14 d,维持期每次 7.5 mg/kg,隔天 1 次,连用 6 周。结果治疗后 CP 患儿尿中的 CMV-DNA 含量较治疗前减少( $P < 0.05$ ),表明更昔络韦可抑制 CMV 复制,减少病毒从尿中的排出;而对照组患儿应用阿昔络韦后,尿中的 CMV-DNA 含量较治疗前无明显减少( $P > 0.05$ )。本组患儿仅有 5 例(治疗组 2 例,对照组 3 例)出现血白细胞计数减少,停药后均能恢复至正常,未发现肝、肾功能损害。对于 CMV 感染的治疗疗程,国内、外文献的报道不同,我们初选为诱导 14 d 后,再维持 6 周,主要是综合考虑 CMV 的特性和更昔络韦的效果及副作用。我们认为 6 周疗程是有效、安全的,但对 CP 患儿的康复效果仍有待进一步观察。

## [参考文献]

- [1]李志军,郭晖 编译,谭维溢 校. 宫内感染与脑瘫[J]. 国外医学:物理医学与康复学分册,2004,24(4):148—149.
- [2]李瑞花,冯小伟,黄鸢,等. 巨细胞病毒感染导致儿童脑性瘫痪危险性分析[J]. 中国家庭医学研究,2005,5(3):187—189.
- [3]林庆. 小儿脑性瘫痪的定义、诊断条件及分型[J]. 中华儿科杂志,2005,43(4):262.
- [4]方峰,董永绥. 巨细胞病毒和巨细胞病毒感染的诊断[J]. 中华儿科杂志,1999,37(5):397—399.
- [5]李红,吴建贤,王明丽. 人巨细胞病毒感染状态与免疫[J]. 中国康复理论与实践,2005,11(8):636—637.
- [6]唐久来,王明丽,胡闻,等. 人巨细胞病毒中枢神经系统先天性感染小鼠模型的电镜研究[J]. 中国微生态学杂志,2000,12(4):217—222.
- [7]Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection[J]. JAMA,2003,289(8):613—615.
- [8]李家泰. 临床药理学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1998:744—745.
- [9]Whitley RJ, Cloud G, Grube W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study[J]. J Infect Dis,1997,175:1080—1086.

(收稿日期:2005-12-14)