

## 81 例儿童患者 EB 病毒感染用药分析

王健康 董晓莉 陈孝果 丁志强 王力宏

解放军空军总医院药学部 (北京 100142)

**【摘要】目的：**分析我院儿童患者 EB 病毒感染用药特点，并对反映出的问题进行探讨。**方法：**采用回顾性研究方法，主要对 2009-2010 年度我院确诊的 EB 病毒感染患儿抗病毒药物和抗生素药物的种类、剂量、疗程及联合用药等指标进行分析。**结果：**患儿主要在血液科和儿科收治，多达 86.4% 的患者并发多系统感染。抗病毒药物主要采用更昔洛韦、阿昔洛韦和利巴韦林；抗生素主要采用第二代或第三代头孢菌素。对于 EB 病毒感染患儿，存在首诊确诊率低、更昔洛韦用药时间较长等现象。**结论：**对于儿童 EB 病毒感染，抗病毒用药仍需规范并须循证医学证据支持；同时应提高首诊确诊率。

**【关键词】** 临床药学；EB 病毒感染；抗生素；抗病毒药物；合理用药

**【中图分类号】** R537.4;R734.1

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.06.009

**Investigation of drugs use in 81 EB virus infection pediatric patients** Wang Jian-kang, Dong Xiao-li, Chen Xiao-guo, Ding Zhi-qiang, Wang Li-Hong. Dept of Pharmacology, PLA Air Force General Hospital, Beijing 100142, China

**【Abstract】Objective:** To study the status quo and characteristics of drugs use in EB virus infection pediatric patients in our hospital, and to discuss the problems occurred in the drugs use. **Methods:** The use of antibiotics and antiviral drugs in EB virus infection pediatric patients in our hospital in 2009-2010 were collected, and category, dosage, treatment time and combination of antibiotics were retrospectively analyzed. **Results:** Most of pediatric patients were treated in department of hematology and pediatrics. Multisystemic concurrent infection occurred in over 86.4% pediatric patients. The antiviral drugs such as ganciclovir, acyclovir, ribavirin and the antibiotics such as II or III generation cephalosporin were adopted. But there were the phenomenon of too long treatment time using ganciclovir and exists low rate of final diagnosis at first time. **Conclusion:** For children patients with EB virus infection, Use of antiviral drugs should be standard and get the support of further clinical evidences. The final diagnosis rate at first time also should be promoted.

**【Key words】** Clinical pharmacy; EB Virus; Antibiotics; Antiviral drugs; Rational drug use

EB 病毒又称人类疱疹病毒 (HHV-4)。EB 病毒感染人体后可感染 B 淋巴细胞，涉及全身各个系统，开始主要表现以呼吸道感染症状为主，经 B 淋巴细胞把病毒带到身体的其他部位，会发展成其他疾病。EB 病毒感染在儿科非常普遍，与欧美多发于年长儿和青年不同，我国 EB 病毒感染多见于学龄前儿童，小于 6 岁者占 80% 以上，男孩多于女孩；全年均有发生，但不同地域间呈现季节差异。在儿科临床

中，EB 病毒感染患者所涉及到的疾病谱较为广泛<sup>[1]</sup>，尤其以上呼吸道感染居多，EB 病毒所涉及的疾病的临床症状易掩盖 EB 病毒感染病情，首诊时往往以上呼吸道感染收治，进行抗菌治疗而耽误抗病毒治疗。本文目的是分析 2009-2010 年我院确诊的 EB 病毒感染及并发其他感染的儿童患者的抗病毒药物和抗生素用药情况，探讨 EB 病毒感染应用抗生素的特点，并对其反映出的问题进行探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取 2009–2010 年我院确诊感染 EB 病毒感染的儿童患者 81 例。其中血液科 10 例 (12.34%)；儿科 71 例 (87.65%)。81 例患者中，男性 56 例，女性 25 例，男女性别比 2.24:1。患者年龄从 8 个月至 14 岁，平均年龄为  $(5.8 \pm 3.35)$  岁。

### 1.2 方法

采用回顾性研究方法，分析患者所接受的抗感染药物的种类、剂量、疗程及联合用药等指标，并评价患者应用抗病毒药物和抗生药的情况。

EB 病毒感染诊断指标包括：EB 病毒抗体检测呈阳性；异常淋巴细胞增多 10% 以上或其绝对值超过  $1.0 \times 10^9 L^{-1}$ ；白细胞计数增高；同时结合临床症状进行综合判断<sup>[2]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 EB 病毒感染及并发其他感染

在确诊 EB 病毒感染的 81 例患者中，仅 11 例患儿 (13.58%) 确诊为单纯性 EB 病毒感染，进行抗病毒治疗；其余 70 例患儿 (86.42%) 多同时表现为各系统感染，其中上呼吸道感染 44 例 (62.86%)，血液系统感染 16 例 (22.86%)，心肌损害 13 例 (18.57%)，皮肤疾病 9 例 (12.86%)，脑炎 4 例 (5.71%)，其他感染 2 例 (2.86%)，嗜血综合征 1 例和川崎病 1 例。

### 2.2 首诊确诊的 EB 病毒感染

在 81 例确诊 EB 病毒感染的病例中，首诊确诊的 EB 病毒感染患者 23 例 (28.4%)。在随后治疗中确诊 EB 病毒感染共计 58 例 (71.60%)。

### 2.3 抗微生物药物应用

2.3.1 抗病毒药物应用 81 例患儿药物治疗中，涉及抗病毒药物共 3 种。更昔洛韦使用频率显著高于其他药物。抗病毒药物使用情况详见表 1。

2.3.2 抗生素应用 81 例患儿药物治疗中，涉及抗生素 20 余种。合并应用的抗生素以第二代和第三代头孢菌素占绝大多数。抗生素药物使用情况见表 2。

### 2.5 用药方案

对于确诊的 EB 病毒感染患者，应当选择抗病毒药物进行治疗，若是其他病原微生物的感染，还必须采用抗生素对症治疗。本文 81 例患儿，临床应用抗病毒药物主要有更昔洛韦、阿昔洛韦和利巴韦林 3 种；表现为其他系统感染的抗生素应用多为第二代、第三代头孢菌素。但也出现更昔洛韦和利巴韦林合用、更昔洛韦和阿昔洛韦合用等现象。

药物单独使用治疗方案共有 3 种，医嘱 129 频次，占 50.39%。药物二联使用治疗方案共有 26 种，医嘱 114 频次，占 44.53%。其中含更昔洛韦方案医嘱 82 频次，占 32.03%；含阿昔洛韦方案医嘱 14 频次，占 5.47%；含利巴韦林方案医嘱 18 频次，占 7.03%。药物三联使用治疗方案医嘱 11 频次，占 4.30%。其中含更昔洛韦方案医嘱 5 频次，占 1.95%；含阿昔洛韦方案医嘱共 6 频次，占 2.34%。药物四联使用治疗方案医嘱 2 频次，占 0.78%，其中含更昔洛韦方案医嘱 1 频次，占 0.39%；含阿昔洛韦方案医嘱 1 频次，占 0.39%。

从用药方案可见，药物单独使用和两联使用为临床最常见的用药方案，高达 94.92%。

### 2.6 治疗与转归

在 81 例患儿中，4 例为骨髓移植术后继发

表 1 抗病毒药物使用情况

药品	医嘱频次	构成比 /%	日均剂量 /g	剂量极值 /g	平均疗程 /d	天数极值 /d
更昔洛韦	129	71.27	$0.10 \pm 0.05$	0.04, 0.25	$10.70 \pm 4.73$	1, 28
阿昔洛韦	29	16.02	$0.30 \pm 0.10$	0.03, 0.4	$14.31 \pm 10.31$	3, 41
利巴韦林	23	12.71	$0.18 \pm 0.09$	0.05, 0.5	$2.96 \pm 1.02$	1, 5

表 2 抗生素使用情况

药品	医嘱频次	构成比 /%	日均剂量 /g	平均疗程 /d
哌拉西林 / 舒巴坦	35	26.12	1.44 ± 0.58	8.29 ± 5.35
五水头孢唑啉钠	20	14.93	0.97 ± 0.39	7.65 ± 3.47
头孢美唑钠	16	11.94	1.32 ± 0.43	8.19 ± 2.14
头孢唑肟钠	16	11.94	1.03 ± 0.47	8.31 ± 4.59
头孢曲松钠	10	7.46	1.62 ± 0.40	7.3 ± 3.40
头孢替安	8	5.97	1.28 ± 0.20	10.63 ± 6.91
阿奇霉素	5	3.73	0.21 ± 0.10	5 ± 2.24
头孢呋辛钠	4	2.99	0.81 ± 0.55	9.5 ± 4.2
其他	20	14.93	—	—

感染, 1 例死亡。其余 80 例患者均痊愈出院, 平均住院  $17.34 \pm 6.76$ d。

### 3 讨论

#### 3.1 并发症

EB 病毒所致疾病非常广泛, 可累及全身各器官和系统, 并且临床表现多样, 容易造成漏诊和误诊<sup>[3]</sup>。从本次研究所收集的病例来看, 临床表现的感染可涉及呼吸道、血液、心肌、皮肤、脑炎等。其中以上呼吸道感染最多, 高达 62.86%。分析原因可能存在以下两种可能: 首先是 EB 病毒感染本身就具有发热、咽峡炎等症状, 这与细菌导致的上呼吸道症状相似, 易混淆; 其次是 EB 病毒感染累及淋巴细胞, 导致机体免疫力下降, 易继发上呼吸道感染<sup>[4]</sup>。

#### 3.2 首诊确诊率

EB 病毒感染往往表现为其他系统感染, 尤其是呼吸道感染, 易掩盖病毒感染的特征<sup>[1]</sup>。首诊时往往以上呼吸道感染收治, 在临床确诊的 81 例病例中, 首诊确诊 EB 病毒感染的病例仅为 23 例; 其余 58 例是在治疗过程中确诊。因此, 建议在常规接诊时, 尤其是不排除 EB 病毒感染时, 应进行淋巴结 B 超、血中异型淋巴细胞检查和 EB 病毒抗体检查, 尽早确诊并进行抗病毒治疗。

#### 3.3 治疗药物选择和联合用药方案

抗感染药物的选择主要依据是《抗菌药物

临床应用指导原则》, 针对 EB 病毒感染, 临床治疗目标主要抗病毒和感染。儿童患者主要考虑的是在控制感染的同时, 尽量避免使用对生长发育有影响或毒性较大的药物, 要充分考虑儿童个体代谢发育不完全的特点, 严格控制用药剂量和用药时程。由于 EB 病毒感染目前尚无特效治疗, 抗感染药物临床治疗原则主要是对症用药, 继发或并发的细菌感染可酌情选用抗菌药物治疗。

在抗病毒药物的选择上, 无环鸟苷、丙氧鸟苷、阿昔洛韦、 $\alpha$  干扰素、更昔洛韦和利巴韦林能抑制 EB 病毒的复制, 但对临床症状的改善并无明显作用。对儿童用药, 常选用更昔洛韦和阿昔洛韦<sup>[5]</sup>, 利巴韦林在病毒感染阶段初期也可选用。更昔洛韦为临床应用的主要抗病毒药物, 使用频次高达 71.27%, 其次为阿昔洛韦和利巴韦林, 分别占 16.02% 和 12.71%。需要特别注意的是此三类药物的共同毒性均为远期生殖毒性, 均可产生睾丸损害和精囊发育不全, 尤其是更昔洛韦。因此在使用这些药物时, 特别是针对男性患儿, 应充分权衡利弊后使用, 同时在用药时程上也应尽量控制。在用药过程中, 密切观察血液系统不良事件, 如中性粒细胞和血小板减少等; 消化系统的不良事件, 如腹泻、便秘、肝肾功能异常等, 这些症状往往先于其他的不良事件出现, 并且提示药物的毒性反应已经开始出现。治疗方案中出现更昔洛韦 + 阿昔洛韦方案。由于此两种药物作用机制

(下转 46 页)

- [2] 曹阳 贾怀玉 董骏武. 以肾病综合征为首表现的多发性骨髓瘤患者 1 例报告 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(5): 298.
- [3] Prakash J, Mandal AK, Vohra R, et al. Renal disease is a prodrome of multiple myeloma: an analysis of 50 patients from eastern India[J]. Ren Fail, 2009, 31(4): 267-271.
- [4] 章友康. 多发性骨髓瘤肾损害 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(3): 126-127.
- [5] Hernández-Reyes J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ, et al. Systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL) in Mexico: a single institution, 30-year experience[J]. Rev Invest Clin, 2012, 64(6 Pt 2): 604-608.
- [6] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. Am J Hematol, 2013, 88(5): 416-425.
- [7] Tazawa K, Matsuda M, Yoshida T, et al. Therapeutic outcome of cyclic VAD (vincristine, doxorubicin and dexamethasone) therapy in primary systemic AL amyloidosis patients[J]. Intern Med, 2008, 47(17): 1517-1522.
- [8] Suzuki K. Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(5): 659-671.
- [9] Okuyama H, Yamaya H, Fukusima T, et al. A patient with persistent renal AL amyloid deposition after clinical remission by HDM/SCT therapy[J]. Clin Nephrol, 2013, 79(3): 233-236.
- [10] Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in Multiple Myeloma. A case series of 190 patients with kidney biopsies[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(6): 786-794.
- [11] Ogawa K, Ikeda K, Furukawa M, et al. A long-term remission of renal amyloidosis with nephritic syndrome after autologous peripheral Blood stem-cell transplantation[J]. Fukushima J Med Sci, 2010, 56(2): 151-156.
- [12] Hsu JY, Shu KH, Chan LP, et al. The clinicopathological spectrum of renal amyloidosis[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1994, 54(4): 230-239.
- [13] Talamo G, Farooq U, Zangari M, et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10(6): 464-468.

(上接 37 页)

和靶点相同, 合用并不会提高疗效, 而毒副作用则可能增加, 因此不建议此两种药物联合应用。更昔洛韦 + 利巴韦林方案, 对于属于 DNA 类的 EB 病毒, 可以从不同环节实现其抗病毒作用, 理论上会产生协同作用, 但二者联合应用的毒性也会增加, 所以, 在儿童患者应用中, 更应该谨慎。二者联合应用治疗 EB 病毒感染, 目前并没有循证医学证据依据。对联合用药后远期生殖毒性, 也缺少大型临床研究的探讨, 故此种治疗方案仍有待商榷。

### 3.4 疗程

EB 病毒及并发其他系统感染时, 往往进行对症治疗。本次研究所收集的 81 例病例中, 表现为两种及以上其他系统感染的患者有 70 例。EB 病毒感染疗程长, 往往两周左右才能控制症状, 而敏感性细菌性感染疗程相对较短, 3 ~ 5d 即可显效。因此, 抗病毒药物 + 抗生素为最常见的治疗组合。《抗生素临床应用指导原则》中对于上呼吸道感染并发咽炎和扁桃体炎患者中描述“可选药第一代或第二代头孢菌素, 疗程 10 天”。本次回顾性研究联合应用抗生素频次较高的品种主要是第二代和第三代头孢菌素,

疗程 7 ~ 10d。其中以哌拉西林 / 舒巴坦钠的使用最具代表性, 其使用频次高居首位, 最长用药时间 23d, 医院用药等级明显高于指导原则所规定, 使用时间也有个别患者偏长, 这是今后医疗工作中需要改进的地方。

### 3.5 用药剂量

抗病毒和抗生素药物剂量选择上, 儿童患者主要是根据体重来确定给药剂量。由于本次研究所收集患儿年龄范围较大, 从 8 个月至 14 岁, 故此体重差异也较大, 文中所列出的日均给药剂量和给药剂量极值仅供参考。

### 【参考文献】

- [1] 刘勇, 姚苗苗, 黄晓雯, 等. 260 例儿童 EB 病毒感染的疾病谱及其临床特征 [J]. 微生物与感染, 2012, 7(4): 222-226.
- [2] 王群, 谢正德. 儿童 EB 病毒相关疾病的诊断标准和治疗原则 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(10): 706-708.
- [3] 潘延英. 儿童 EB 病毒感染情况分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(9): 18-19.
- [4] 时景伟, 刘彬, 魏成国, 等. EBV 引起人类相关疾病及其影响因素分析 [J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(2): 304-305.
- [5] 王丽娟. 更昔洛韦治疗小儿 EB 病毒感染 61 例效果临床观察 [J]. 中外医学研究, 2011, 9(12): 32-33.