

婴幼儿肝移植术后免疫抑制剂的有效性安全性观察

廖音, 程晟, 罗晓, 温爱萍, 张杨, 史丽敏*

(首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050)

【摘要】 目的: 评价婴幼儿在肝移植术后使用免疫抑制剂的有效性和安全性。 **方法:** 回顾性查阅北京友谊医院2013年6月—2015年6月住院的婴幼儿肝移植84例, 对免疫抑制剂使用情况及不良反应等进行统计分析。 **结果:** 肝移植术后初始他克莫司(FK506)给药剂量为 $(0.18 \pm 0.08) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 经调整出院时有70例患儿沿用二联方案, 其中FK506给药剂量为 $(0.24 \pm 0.17) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, FK506血药浓度范围控制在 $6 \sim 11 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。住院期间术后患儿生存率89.3%, 感染发生率71.43%, 急性排斥反应发生率14.29%, 发生急性排斥反应时FK506平均血药浓度为 $(5.69 \pm 2.38) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 12例次中10例次(83.3%) $< 8 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。FK506相关不良反应39例次, 涉及患儿31人, 发生率36.9%(31/84), 其中胃肠道不良反应发生率15.48%, 7.14%有中枢神经系统不良反应, 8.3%出现转移酶升高, 3.57%出现肾功能损害; 发生不良反应时FK506平均血药浓度为 $(12.77 \pm 4.98) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 39例次中有31例次(79.5%) $> 8.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。 **结论:** 本研究中婴幼儿肝移植术后的免疫抑制剂使用较为安全有效, FK506初始给药剂量及血药浓度范围与成人有较大差异。

【关键词】 婴幼儿; 肝移植; 免疫抑制剂; 他克莫司; 有效性

【中图分类号】 R969.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)02-0027-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.007

Efficacy and Safety of Immunosuppressant in Infants after Liver Transplantation

LIAO Yin, CHENG Sheng, LUO Xiao, WEN Ai-ping, ZHANG Yang, SHI Li-min*

(Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy and safety of immunosuppressant for infants after liver transplantation. **Methods:** A retrospective analysis was performed in 84 infants undergoing liver transplantation in our hospital during 2013.6~2015.6, and application and adverse reaction of immunosuppressant were analyzed. **Results:** All the infants have received tacrolimus combined with methylprednisolone, the initial dose of FK506 was $(0.18 \pm 0.08) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. 70 patients kept using the same bigeminy immunosuppressant therapy at discharge, and the discharge dose of FK506 was $(0.24 \pm 0.17) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. The range of effective plasma concentration of FK506 was $6 \sim 11 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. Patient survival, infection rate and acute rejection were 89.3%, 71.43% and 14.29% respectively during the hospitalization period. The average blood concentration of FK506 was $(5.69 \pm 2.38) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ when acute rejection occurred, and 10 in 12 cases (83.3%) were below $8 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. There were 39 cases drug adverse reaction which involved 31 infants, and the incidence of adverse reaction was 36.9% (31/84). The incidence of gastrointestinal tract reaction, CNS reaction, transaminase elevation and renal dysfunction were 15.48%, 7.14%, 8.3% and 33.57%, respectively. The average blood concentration of FK506 was $(12.77 \pm 4.98) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ when adverse reaction occurred, and 31 in 39 cases (79.5%) were over $8.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. **Conclusion:** The bigeminy immunosuppressant protocol based on tacrolimus is effective and safe in infants after liver transplantation, and there are some differences of the dosage and the effective plasma concentration of FK506 between infants and adults.

【Keywords】 Infants; Liver transplantation; Immunosuppressant; Tacrolimus; efficacy

影响肝移植预后的因素中很重要的一环就是免疫抑制剂的使用, 环孢素A(CsA)和他克莫

司(FK506)均为钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI), 是器官移植术后常用的免疫抑制,

[收稿日期] 2015-11-09

[基金项目] 北京药学会临床药学2014年基金项目

[作者简介] 廖音, 男, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 13810604110; E-mail: noyaliao@163.com

[通讯作者] *史丽敏, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学, 医院药学; Tel: (010)63138511; E-mail: shilimin0430@sina.com

二者治疗窗窄,给药剂量应遵循个体化原则,用药过程中应监测血药浓度^[1]。但儿童尤其是婴幼儿其药代动力学特征明显有别于成人,对影响生长发育的药物毒性更加敏感,发生感染的风险更高,因此怎样更加安全有效地抑制排斥反应的发生,还需要更多的探索。本试验对北京友谊医院2013年6月—2015年6月收治入院行肝移植术的婴幼儿进行了回顾性分析,以了解婴幼儿使用免疫抑制剂的有效性和安全性,为临床合理用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

北京友谊医院2013年6月—2015年6月行肝移植手术且患者年龄<2岁(不含2岁)病历,共84例,原发病全部为胆道闭锁,其中34例为葛西术后,50例未行葛西手术。

1.2 统计方法

对84例肝移植患儿的病历资料通过院病案系统进行回顾性分析。记录并统计患儿的一般情况、移植后人/肝存活情况、是否出现并发症。记录免疫抑制剂的给药方案、给药剂量、排斥反应发生率,采用微粒子酶免疫分析法(MEIA)检测他克莫司全血谷浓度,记录用药后第3、7、15天和1个月时患儿FK506全血谷浓度^[2],记录患儿出现排斥反应或不良反应时的FK506全血谷浓度。

按照药品不良反应报告和监测工作手册^[3]规定的标准,对用药后出现的不良反应与免疫抑制剂进行关联性评价,记录患儿发生不良反应与FK506之间的关系为“肯定”、“很可能”或“可能”的例数;并按严重程度将不良反应分为严重和一般不良反应。

采用Microsoft Excel软件进行统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 一般情况

北京友谊医院2013年6月—2015年6月行肝移植术且年龄<2岁(不含2岁)的84例患儿病历资料纳入本研究。男女各42例,年龄4~19个月,年龄中位数为8个月;身高50~85 cm,平均身高 (67.3 ± 6.7) cm,体重3.5~12.0 kg,平均体重 (7.5 ± 1.6) kg,住院时间13~173 d,平均

(48.9 ± 27.8) d。65例为亲体活体肝移植,18例为尸体原位肝移植,1例为劈离式肝移植。

2.2 免疫抑制剂使用情况

2.2.1 免疫抑制方案及剂量 84例患儿在肝移植术后的初始免疫抑制方案均采用了他克莫司+甲泼尼龙(MP)的二联给药方案,甲泼尼龙的给药方案为术后第1天:MP 10 mg/6 h、静脉滴注,第2天:MP 8 mg/6 h、静脉滴注,第3天:MP 10 mg/8 h、静脉滴注,第4天:MP 8 mg/8 h、静脉滴注,第5天:MP 10 mg/12 h、静脉滴注,第6天:MP 8 mg/12 h、静脉滴注,第7天:MP 10 mg·d⁻¹、静脉滴注,第8天口服MP 8 mg,此后经口服MP 4~8 mg·d⁻¹至术后3个月,其后再酌情减量。

FK506平均初始剂量为 (1.29 ± 0.48) mg·d⁻¹,按公斤体重计算为 (0.18 ± 0.08) /mg·kg⁻¹·d⁻¹。

出院时除9例死亡患儿外,70例患儿继续使用MP+FK506二联免疫抑制方案,FK506平均出院剂量为 (1.69 ± 1.06) mg·d⁻¹,按公斤体重计算为 (0.24 ± 0.17) /mg·kg⁻¹·d⁻¹;2例患儿因出现中枢神经系统症状改用CsA+MP二联方案,MP给药剂量同前,CsA用药剂量为100 mg/12 h;3例患儿因将FK506剂量较大仍不能达到目标血药浓度或因已经出现不良反应不能再加大FK506的剂量,故改用MP(剂量同前)+FK506(剂量同前)+吗替麦考酚酯(MMF)250 mg/12 h三联方案。

2.2 血药浓度范围

用药第3天为 (10.22 ± 6.46) μg·L⁻¹(84例),第7天为 (8.94 ± 4.99) μg·L⁻¹(84例),因用药第15天后有患儿死亡或更换为CsA方案,故FK506血药谷浓度采样数目出现变化,第15天为 (9.25 ± 4.47) μg·L⁻¹(82例),30 d时为 (8.09 ± 3.57) μg·L⁻¹(74例)。

2.3 有效性

2.3.1 肝移植术总体预后 ①人受体、/移植肝存活率:肝移植术后13~45 d内有9例患儿死亡,受体存活率为89.3%,移植肝存活率为89.3%,2例死于严重感染所致呼吸衰竭,2例死于误吸,2例应移植术后发生门静脉血栓继发肝衰竭死亡,1例死于癫痫合并呼吸衰竭,1例因代谢性酸中毒、室性心动过速死亡,1例因肾衰竭致休克、恶性心律失常死亡。②移植物并发症:84例肝移植患儿术后

共发生 11 例 (13.1%) 移植物并发症。1 例术后 7 d 出现胆漏,经引流及胆肠吻合术治疗后好转;1 例在术后 10 d 发生肝静脉血栓,恢复良好;9 例于术后 1~9 d 出现肝动脉血栓,给予保肝及抗凝治疗后 1 例因继发肝内坏死导致住院时间延长,1 例因合并严重肺部感染及心力衰竭于术后 16 d 死亡,2 例应继发肝衰竭死亡,其余 5 例经对症处理后恢复良好。

2.3.2 急性排斥反应 有 12 例患儿在肝移植术后 4~17、平均 (7.8 ± 3.8) d 出现急性排斥反应,发生率为 14.29%,发生急性排斥反应时 FK506 平均血药浓度为 $(5.69 \pm 2.38) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,其中有 10 例次 (83.3%) $< 8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。经激素冲击治疗及调整 FK506 剂量后,8 例患儿肝功能恢复正常,1 例合并中枢神经症状换用 CsA 3 d 后肝功能恢复正常;1 例加用 MMF 5 d 后肝功能恢复正常;1 例肝功能恢复但因感染加重死亡;1 例肝功能恢复后因癫痫合并呼吸衰竭死亡。

2.4 免疫抑制剂的安全性

住院期间肝移植患儿于术后 3~35 d,平均 (12.6 ± 8.4) d,84 例患儿有 60 例在术后围手术期发生感染 (发生率 71.43%),其余共出现 39 例次与 FK506 相关的不良反应,涉及患儿 31 人,不良反应发生率为 36.9% (31/84)。关联性评价中“很可能”与 FK506 相关者 17 例次,“可能”与 FK506 相关者 22 例次;发生不良反应时 FK506 平均血药浓度为 $(12.77 \pm 4.98) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,其中 80% (31/39 例次) $> 8.5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;除 2 例患儿在出现中枢神经系统反应后将 FK506 换为 CsA 外,其余患儿仅根据血药浓度对 FK506 剂量进行了调整,使其血药浓度均维持在 $6\sim 11 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,未作停药或换药处理。39 例次不良反应中,严重不良反应 6 例次,一般不良反应 33 例次。6 例严重不良反应中 1 例患儿用药 12 d 时出现癫痫,症状自行缓解后出现呼吸衰竭,当日死亡;3 例患儿用药后 ALT 升高,导致住院时间延长,于保肝治疗 2~3 周后好转;1 例患儿用药 13 d 时肾功能衰竭,继而发生休克、心律失常,抢救无效死亡;1 例用药 2 d 后心率升高,对症治疗未见明显好转,9 d 后患儿死于心力衰竭、呼吸衰竭。其余 20 例次一般不良反应发生在用药后 1~23 d,经对症处理后均好转 (表 1)。

表 1 与他克莫司相关的不良反应

不良反应	例次	发生率/%	血药浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
转移酶升高	7	8.33	10.9 ± 3.1
肾损伤	3	3.57	17.0 ± 4.9
中枢神经系统反应	6	7.14	11.1 ± 1.7
胃肠道反应	13	15.48	12.5 ± 4.5
白细胞下降	2	2.38	12.1 ± 5.7
心率异常	4	4.76	16.2 ± 5.4
皮疹	4	4.76	13.6 ± 4.2

3 讨论

应用免疫抑制剂是肝移植围术期的重要治疗方法之一。

目前国内常用的免疫抑制方案为 FK506/CsA+ (霉酚酸酯, MMF) + 激素三联方案或 FK506/CsA+ 激素二联方案^[1]。有文献报道,FK506 预防和治疗排斥反应的作用优于 CsA^[1],故近年很多移植中心选择 FK506 作为初始免疫方案用药^[4],只有约 1/3 的儿童最初采用三联疗法^[5]。有研究^[6]认为,加入 MMF 的三联疗法能减少 FK506 使用剂量,同时降低排斥反应和不良反应发生率,但目前鲜见 MMF 用于婴幼儿的临床经验,且 MMF 有增加骨髓抑制和胃肠道反应的风险^[7]。友谊医院对 < 2 岁肝移植患儿初始免疫抑制疗法均采用 FK506+ 激素的二联方案。

成人肝移植术后 1 个月 FK506 血药浓度通常应控制在 $10\sim 15 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[11],本试验患儿移植术后 FK506 血药浓度控制目标为 $6\sim 11 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,低于成人控制目标。一项对成人肝移植术后的 meta 分析中报道^[8],FK506 二联给药方案在移植术后 3 个月内的急性排斥反应约为 30%~40%,儿童急性排斥反应发生率约 17.1%^[9],一项对婴幼儿肝移植术后使用 FK506/CsA+ MMF + 激素三联方案的研究结果显示,急性排斥反应发生率为 15.4%^[10],本试验急性排斥反应发生率为 14.29%,略低于文献报道,说明血药浓度控制在 $6\sim 11 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 能有效减少排斥反应发生。本试验患儿发生急性排斥反应时 FK506 血药谷浓度为 $(5.69 \pm 2.38) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,80% $< 8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;发生不良反应时 FK506 血药浓度为 $(12.77 \pm 4.98) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,近 80% $> 8.5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,提示 $8\sim 8.5 \mu\text{g/L}$ 可能是平衡 FK506 有效性和安全性的最佳浓度,而将移植术后 FK506 血药浓度目标定在 $6\sim 11 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 有效且合理。术后 1 个月内

记录的4次FK506血药浓度结果显示,各时间点FK506平均血药浓度均在 $8\sim 10\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,提示本院应用免疫制剂的剂量基本合理。本试验出现的急性排斥反应均发生在术后4~17 d,提示移植术后1~2周时应更加关注FK506血药浓度。

有报道^[7,11]称在达到相同的血药浓度时,儿童的FK506剂量是成人的3倍左右,因为相比成人儿童胃肠道的吸收功能较差,清除更快,分布容积更大,所需药物剂量更大。而纳入本研究中患儿FK506初始平均日剂量约 $0.18\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,出院时每天平均给药剂量约为 $0.24\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,约是成人日剂量($0.1\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的2倍左右,与文献^[10]报道的婴幼儿剂量相近,低于儿童所需剂量。这是因为本试验中血药浓度控制范围低于成人和儿童的血药浓度范围,因此所需剂量较小;同时另有研究^[12]认为FK506的药代动力学特征与供体年龄有关,接受来自于成人的部分活体肝移植的患儿所需剂量比接受儿童原位肝移植的要低。本研究中患儿年龄小,尸体肝源不足,77.4%患儿移植物来自于成人的活体部分肝移植,可能也会降低FK506所需剂量。

本试验结果显示,免疫抑制剂相关不良反应发生率最高的是胃肠道反应(15.48%, 13/84例),其次是ALT升高(8.33%, 7/84例)和中枢神经系统反应(7.14%, 6/84例)。一项对成人移植术后应用免疫抑制剂不良反应的研究表明,术后1~5年内使用以他克莫司为基础免疫抑制方案者中出现胃肠道不良反应、肝功能损伤和肾功能损伤者分别占>8%、8%和5%^[13];还有研究^[14-15]表明,成人移植术后使用他克莫司致中枢神经系统不良反应的发生率为8%~47%,多在术后2周左右出现。本试验结果显示,患儿胃肠道不良反应发生率明显高于成人,可能与婴幼儿消化功能较弱受外界因素影响大有关;有报道^[16]认为儿童发生病毒性肠炎时,FK506血药浓度升高,可能与P糖蛋白丢失有关,腹泻可导致CsA血药浓度降低,增加发生排斥反应的风险^[7],因此患儿腹泻时也应关注他克莫司的血药浓度并适当调整药物剂量。中枢神经系统不良反应发生率较成人偏低,可能由于婴幼儿尚无主诉能力,从而无法观察到程度较轻的中枢神经系统不良反应。

本试验结果显示,多数不良反应在给予对症治疗并调整免疫抑制剂剂量后都有良好的转归;但也

有3例患儿因严重不良反应(肾损伤、心动过速和癫痫)最终死亡。其中发生肾功能损伤的患儿FK506平均血药浓度达 $17.03\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。有文献^[17]报道FK506血药浓度 $>20\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时发生肾毒性的几率增加,提示在婴幼儿中FK506血药谷浓度较高时(尽管不到 $20\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),应监测患儿的肾功能并及时调整用药剂量。FK506血药谷浓度在正常范围内也可导致中枢神经系统不良反应^[7],可通过调整药物剂量或在短期内换用神经毒性较小的CsA予以纠正。

本试验中感染发生率较高,达到71.43%。肝移植术后1个月内是感染发生率最高的时期,绝大多数细菌和真菌感染在此期间发生,这恰好也是免疫抑制最强的时期。据文献报道^[18]移植术后25%~50%的患者有感染史,病死率约为10%~20%。但在儿童有着更高的感染发生率^[19]。同时应注意的是肝移植术后因预防或治疗真菌感染常需使用抗真菌药物(如伏立康唑、伊曲康唑及氟康唑),上述药物通过抑制细胞色素P4503A4酶代谢,可使FK506血药浓度升高^[20],应及时调整药物剂量。

综上所述,北京友谊医院对肝移植术后患儿应用MP + FK506二联免疫抑制方案较合理且安全,术后FK506血药浓度控制在 $6\sim 11\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、FK506初始平均给药日剂量为 $0.18\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或可作为临床安全有效用药的参考。

【参考文献】

- [1] 中华医学会器官移植学分会. 他克莫司在临床肝移植中的应用指南[J]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(3): 129-133.
- [2] 杨俏容, 肖佩玉, 吴雄梅, 等. 他克莫司二联与三联用药对肝移植术后患者的有效性和安全性观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(5): 489-491.
- [3] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应中心编. 药品不良反应报告和监测工作手册[S]. 2005: 46.
- [4] 华相伟, 夏强, 张建军. 不同时期婴幼儿胆道闭锁活体肝移植的预后情况: 单中心101例经验分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(1): 18-22.
- [5] McDiarmid S V, Anand R, Lindblad A S, et al. Studies of pediatric liver transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada[J]. Pediatr Transplant, 2004, 8(3): 284-294.

- [6] 杨俏容, 肖佩玉, 吴雄梅, 等. 他克莫司二联与三联用药对肝移植术后患者的有效性和安全性观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(5):489-491.
- [7] Busuttil R W, Klintmalm G K. 肝移植 [M]. 2 版. 上海: 第二军医大学出版社, 2009:919-945.
- [8] 杜思倩, 王文, 周颖, 等. 他克莫司二联与三联用药对肝移植术后患者有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2012, 23(10): 918-922.
- [9] Imanieh M H, Erjaee A, Dehghani S M, et al. Early postoperative complications of pediatric liver transplantation[J]. Indian Pediatr, 2009, 46(12):1088-1090.
- [10] 孙晓叶, 朱志军, 饶伟, 等. 婴幼儿肝移植术后 FK506 的合理应用 [J]. 天津医药, 2010, 38(7):621-622.
- [11] 张弋, 白帼珍, 薛芳菁, 等. 他克莫司在儿童肝移植患者中的血药浓度及影响因素 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(19):1650-1652.
- [12] Staatz C E, Taylor P J, Lynch S V, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children who receive cut-down of full liver transplants[J]. Transplantation, 2001, 72(6):1056-1061.
- [13] 王福利, 秦卫军, 刘贺亮, 等. 肾移植术后三种免疫抑制方案不良反应的对比研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2010, 25(7):507-513.
- [14] 史天陆, 孙言才, 沈爱宗, 等. 他克莫司临床不良反应与防治 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(1):67-69.
- [15] 孙雨平, 史国兵, 樊蓉, 等. 他克莫司致不良反应 67 例文献分析 [J]. 医药导报, 2014, 33(11):1535-1537.
- [16] Berengue J I, Lopez-Espinoza J A, Ortega-Lopez J, et al. Two-to-three-fold increase in blood tacrolimus (FK506) levels during diarrhea in liver-transplanted children[J]. Clin Transplant, 2003, 17(3):249-253.
- [17] 史天陆, 孙言才, 沈爱宗, 等. 他克莫司临床不良反应与防治 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(1):67-69.
- [18] 张群, 吕一刚, 席淑华, 等. 肝移植术后早期医院感染 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(11):1643-1646.
- [19] 蒲从伦, 李英存, 张明满, 等. 儿童活体肝移植术后细菌感染及药物敏感性分析 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(4):384-386.
- [20] Piscitelli S C, Rodvold K A, Pai M P. 感染性疾病治疗中的药物相互作用 [M]. 第 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2014:371-388.

更昔洛韦联合丙种免疫球蛋白治疗婴儿巨细胞病毒感染的系统评价

吴晓波, 吕贞燕, 何勇

(无锡市儿童医院, 江苏 无锡 214023)

【摘要】 目的: 查系统评价更昔洛韦联用丙种免疫球蛋白治疗婴儿巨细胞病毒感染的临床疗效和安全性。方法: 计算机检索 PubMed、Medline、CNKI、CBM、VIP 和万方数据库, 同时辅助手工检索相关文献, 检索主题为以常规治疗的空白治疗和以在常规治疗基础上加用更昔洛韦为对照组, 以更昔洛韦联用丙种人免疫球蛋白为试验组的治疗婴儿 CMV 感染的随机对照研究, 检索年限均为建库开始至 2015 年 5 月, 对纳入研究进行文献质量评价, 采用 Rev Man 5.2 统计软件对同质性结果进行合并分析。结果: 共纳入 11 项研究, 合计 617 例患者。Meta 分析显示, 与对照组相比, 试验组能显著提高临床疗效 ($RR=1.50, 95\%CI: 1.34\sim1.68, P<0.01$) 和 CMV 转阴率 ($RR=1.81, 95\%CI: 1.59\sim2.05, P<0.01$)。ADR 发生率大于以常规治疗的空白治疗 ($RR=9.25, 95\%CI: 3.19\sim26.83, P<0.01$), 但显著小于在常规治疗基础上加用更昔洛韦 ($RR=0.40, 95\%CI: 0.22\sim0.72, P<0.01$)。倒漏斗图提示本研究偏倚性较小。结论: 更昔洛韦联用丙种球蛋白治疗婴儿 CMV 感染疗效显著, 安全性较好。鉴于纳入研究文献质量偏低, 准确结果尚需大样本、高质量随机对照研究进一步验证。

【关键词】 更昔洛韦; 丙种免疫球蛋白; 巨细胞病毒; 婴儿; meta 分析

【中图分类号】 R969.3; R978.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)02-0031-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.008

[收稿日期] 2016-01-19

[作者简介] 吴晓波, 男, 本科, 副主任医师; 研究方向: 儿科急诊; Tel: 13961780266; E-mail: wxbwuxi@163.com