

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.008

更昔洛韦与阿奇霉素联合治疗 EB 病毒合并肺炎支原体感染的疗效分析

胡桂凤, 高爱梅

复旦大学附属上海市第五人民医院药剂科, 上海 200240

摘要:目的 探讨更昔洛韦与阿奇霉素联合治疗 EB 病毒(EBV)合并肺炎支原体(MP)感染的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 8 月该院收治的 80 例 EBV 合并 MP 感染患儿作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组各 40 例。两组均给予常规治疗,对照组在常规治疗基础上给予更昔洛韦注射液 5 mg/kg 静脉注射(2 次/天)+红霉素 10 mg/kg 静脉注射(1 次/天),观察组在常规治疗基础上给予更昔洛韦注射液 5 mg/kg 静脉注射(2 次/天)+阿奇霉素 10 mg/kg 静脉注射(1 次/天)。比较两组临床疗效、治疗过程中临床症状改善时间及治疗前后炎症因子[白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 C 反应蛋白(CRP)]水平;观察两组治疗后 EBV-DNA、抗 EBV 衣壳蛋白的 IgM(EBV-CA-IgM)、抗 EBV 抗原的 IgG(EBV-NA-IgG)阴性表达情况及不良反应发生情况。**结果** 观察组临床总有效率为 95.00%,明显高于对照组的 77.50%,差异有统计学意义($\chi^2=5.165, P<0.05$);观察组退热时间、肺部啰音消失时间、咳嗽消失时间及住院时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义($t=8.911, 8.677, 6.473, 9.907, P<0.05$);观察组治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($t=2.947, 2.535, 2.083, 2.723, P<0.05$);观察组治疗后 EBV-DNA 和抗 EBV-CA-IgM 阴性比例均明显高于对照组,差异均有统计学意义($\chi^2=6.275, 7.500, P<0.05$);观察组不良反应发生率为 5.00%,明显低于对照组的 20.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.114, P<0.05$)。**结论** 更昔洛韦与阿奇霉素联合使用可有效控制 EBV 合并 MP 感染患儿疾病症状,改善免疫炎症反应,并有效促进 EBV 清除及疾病痊愈,是一种具有较高安全性的治疗方案。

关键词:阿奇霉素; 更昔洛韦; EB 病毒感染; 肺炎支原体感染; 临床疗效

中图分类号:R725.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)20-2978-04

Analysis of the efficacy of ganciclovir combined with azithromycin in the treatment of Epstein-Barr virus complicated with Mycoplasma pneumoniae infection

HU Gui Feng, GAO Aimei

Department of Pharmacy, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of ganciclovir combined with azithromycin in the treatment of Epstein-Barr virus (EBV) complicated with Mycoplasma pneumoniae (MP) infection. **Methods** A total of 80 children with EBV infection combined with MP infection admitted to the hospital from January 2021 to August 2022 were selected as research objects and randomly divided into observation group and control group, with 40 cases in each group. Both groups were given conventional treatment, and control group was given ganciclovir injection 5 mg/kg intravenous injection (2 times/day) + erythromycin 10 mg/kg intravenous injection (1 time/day) on the basis of conventional treatment. The observation group was given ganciclovir injection 5 mg/kg intravenous injection (2 times/day) and azithromycin injection 10 mg/kg intravenous injection (1 time/day) on the basis of conventional treatment. The clinical efficacy, the improvement time of clinical symptoms during treatment and the levels of inflammatory factors [interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C reactive protein (CRP)] before and after treatment were compared between the 2 groups. The negative expression of EBV-DNA, IgM against the EBV capsid protein (anti-EBV-CA-IgM), IgG against EBV antigens (anti-EBV-NA-IgG) and adverse reactions were observed after treatment in the 2 groups. **Results** The total effective rate of observation group was 95.00%, which was significantly higher than 77.50% of control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=5.165, P<0.05$). The antipyretic time, pulmonary rales disappearance time, cough disappearance time and hospitalization time of observation group were significantly shorter than those of control group, the differences were statistically signifi-

cant ($t=8.911, 8.677, 6.473, 9.907, P<0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α and CRP in observation group were significantly lower than those in the control group ($t=2.947, 2.535, 2.083, 2.723, P<0.05$). After treatment, the negative proportions of EBV-DNA and anti-EBV-CA-IgM in observation group were significantly higher than those in control group, the differences were statistically significant ($\chi^2=6.275, 7.500, P<0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group was 5.00%, which was significantly lower than 20.00% in control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.114, P<0.05$). **Conclusion** The combination of ganciclovir and azithromycin can effectively control the symptoms of EBV in children with MP infection, improve the immune inflammatory response, and effectively promote the elimination of EBV, and promote the recovery of the disease, which is a relatively safe treatment.

Key words: azithromycin; ganciclovir; EB virus infection; mycoplasma pneumoniae infection; clinical efficacy

EB 病毒(EBV)合并肺炎支原体(MP)感染在临床较为普遍,多见于儿童,临床表现多样化,比单纯支原体感染导致的肺部与肺外损伤严重,两种病原体影响患者的免疫系统,并且可累及全身多个系统,对患者的危害较大,若治疗不及时病死率较高^[1-2]。临床上一般多使用抗菌药物及抗病毒类药物进行治疗,更昔洛韦是治疗 EBV 感染的常用药物,疗效明显^[3]。阿奇霉素是临床上常用的大环内酯类抗菌药物,对多种病原体诱发的呼吸道疾病有较好的疗效^[4]。目前,临床上常采用更昔洛韦治疗 EBV 感染患儿,能有效缓解患儿的临床症状,但相关研究表明,与单纯支原体感染比较,EBV 合并 MP 感染对患儿机体造成的损伤程度更大,使临床治疗难度加大,对其单独应用阿奇霉素等大环内酯类抗菌药物疗效较差^[5],因此,需与其他药物联合使用提高临床疗效。目前,关于更昔洛韦、阿奇霉素联合使用在 EBV 合并 MP 感染治疗的研究鲜有报道,鉴于此,本研究拟比较更昔洛韦分别与红霉素、阿奇霉素联合治疗对 EBV 合并 MP 感染患者的临床疗效,旨在进一步完善 EBV 合并 MP 感染的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 8 月本院收治的 80 例 EBV 合并 MP 感染患儿作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 3~16 岁;(2)临床确诊为 EBV 合并 MP 感染,满足相关诊断标准^[6],抗 MP-IgM 阳性,抗 EBV 衣壳蛋白的 IgM(EBV-CA-IgM)及 IgG 阳性、抗 EBV 抗原的 IgG(EBV-NA-IgG)阴性或抗 EBV-CA-IgM 阴性,但 IgG 阳性,并且是低亲和力抗体;(3)患儿能坚持用药;(4)病程小于 1 个月。排除标准:(1)合并其他病毒感染;(2)严重心、肾、脑功能障碍;(3)继发严重循环系统或神经系统障碍;(4)入组前半个月内进行过抗菌药物或其他抗病毒治疗;(5)药物过敏者;(6)严重器质性疾病者。采用随机数字表法分为观察组(40 例)和对照组(40 例)。观察组女 16 例,男 24 例;年龄 3~16 岁,平均(6.08 \pm 2.46)岁;病程 2~10 d,平均(4.38 \pm 2.10)d;EBV 阳性 37 例,抗 EBV-NA-IgG 阳性 3 例,抗 EBV-CA-IgM

阳性 35 例。对照组女 18 例,男 22 例;年龄 3~15 岁,平均(6.15 \pm 2.23)岁;病程 2~10 d,平均(4.47 \pm 2.29)d;EBV 阳性 33 例,抗 EBV-CA-IgM 阳性 37 例。两组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 治疗方法 两组均给予常规治疗,包括止咳、祛痰、平喘等对症治疗。对照组在常规治疗基础上给予更昔洛韦注射液 5 mg/kg 静脉注射(2 次/天)+红霉素 10 mg/kg 静脉注射(1 次/天)。观察组在常规治疗基础上给予更昔洛韦注射液 5 mg/kg 静脉注射(2 次/天)+阿奇霉素 10 mg/kg 静脉注射(1 次/天)。连续治疗 7 d 为 1 个疗程,两组均治疗 2 个疗程,其中痊愈患儿在痊愈后停止治疗。

1.3 观察指标 (1)记录两组治疗过程中住院时间、退热时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间;(2)分别在入院后第 1 天及出院前采集所有患儿空腹静脉血 3 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素(IL)-8、C 反应蛋白(CRP)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,ELISA 试剂盒购自武汉博士德公司,具体操作按照试剂盒说明书进行;(3)观察并比较两组治疗后 EBV-DNA、抗 EBV-NA-IgG 及抗 EBV-CA-IgM 阴性表达情况,采用 EB 病毒核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)检测,检测仪器为 TIAN-LONG TL988,选择 FAM 通道检测 EBV-DNA,EBV-DNA 试剂盒购自湖南圣湘生物科技有限公司,抗 EBV-NA-IgG 及抗 EBV-CA-IgM 诊断试剂盒购自欧蒙医学实验诊断股份有限公司;(4)记录两组不良反应发生情况。

1.4 疗效评价标准 (1)痊愈:相关临床症状与体征完全消失,其血常规检查恢复正常,没有其他并发症发生;(2)显效:相关临床症状与体征、血常规检查均明显改善,没有其他并发症发生;(3)有效:相关临床症状与体征减轻,其血常规检查改善,没有其他并发症发生;(4)无效:相关临床症状与体征、血常规检查没有改善甚至是加重,继发并发症。总有效率=(有

效例数+显效例数+痊愈例数)/总例数×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床总有效率为 95.00%,明显高于对照组的 77.50%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较 观察组住院时间、退热时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后炎症因子水平比较 两组治疗后血清 IL-8、IL-6、CRP、TNF- α 水平均明显低于治疗

前,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	5(12.50)	10(25.00)	16(40.00)	9(22.50)	31(77.50)
观察组	40	10(25.00)	15(37.50)	13(32.50)	2(5.00)	38(95.00)
Z/ χ^2			2.560			5.165
P			0.010			0.023

表 2 两组临床症状改善时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	退热时间	肺部啰音消失时间	咳嗽消失时间	住院时间
对照组	40	5.41±2.07	10.56±2.29	13.52±3.84	23.20±4.38
观察组	40	2.34±0.68	6.92±1.34	8.88±2.41	15.30±2.50
t		8.911	8.677	6.473	9.907
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(pg/mL)				IL-8(pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	40	99.24±24.27	28.77±5.29	17.943	<0.001	172.24±28.72	37.66±11.20	27.611	<0.001
观察组	40	97.88±23.60	25.30±5.24	18.988	<0.001	168.55±29.80	31.92±8.97	27.780	<0.001
t		0.254	2.947			0.564	2.535		
P		0.800	0.004			0.574	0.013		

组别	n	TNF- α (pg/mL)				CRP(mg/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	40	247.80±35.66	104.33±21.40	21.818	<0.001	4.10±1.20	1.24±0.68	13.114	<0.001
观察组	40	256.23±32.45	95.60±15.64	28.202	<0.001	4.18±1.17	0.92±0.30	17.070	<0.001
t		-1.106	2.083			-0.302	2.723		
P		0.272	0.041			0.764	0.008		

2.4 两组治疗后病毒阴性表达情况比较 观察组治疗后 EBV-DNA、抗 EBV-CA-IgM 阴性比例均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗后病毒阴性表达情况比较[n(%)]

组别	n	EBV-DNA	抗 EBV-CA-IgM	抗 EBV-NA-IgG
		阴性	阴性	阴性
对照组	40	30(75.00)	10(25.00)	37(92.50)
观察组	40	38(95.00)	22(55.00)	39(97.50)
χ^2		6.275	7.500	0.240
P		0.012	0.006	0.624

2.5 两组不良反应发生情况比较 观察组发生腹痛腹泻 1 例,恶心呕吐 1 例;对照组发生肝功能异常 1 例,腹痛腹泻 3 例,恶心呕吐 4 例。观察组不良反应发生率为 5.00%,明显低于对照组的 20.00%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.114, P = 0.043$)。

3 讨 论

MP 是儿童肺炎和其他呼吸道感染的重要病原体,近年来 MP 感染发病率明显上升,临床表现除常见的咳嗽、喘息、发热外,还会引起皮肤、消化系统、血液系统、中枢神经系统及心血管系统等多系统损害^[7-8]。EB 病毒无症状感染多见于婴幼儿,其病情严重程度不一,但大多数会导致多个器官功能障碍,严重影响患儿的身体健康,已引起临床普遍关注^[9]。本研究结果显示,观察组临床总有效率明显高于对照组,提示更昔洛韦与阿奇霉素联合治疗比更昔洛韦联合红霉素治疗更有助于患儿康复。本研究还发现,观察组退热时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间、住院时间均明显短于对照组,进一步说明观察组两种药物联合使用有助于加快患儿的康复进程,可在用药短时间内解除患儿的症状。主要原因在于更昔洛韦是核苷类的广谱抗 DNA 病毒药物,主要用于预防和治疗免疫功能缺陷患者的巨细胞病毒感染,是当前临床

上治疗 EBV 感染的特效药物,其主要作用机制在于进入宿主细胞后,由敏感病毒所诱导的细胞激酶磷酸化转化成更昔洛韦三磷酸,其在病毒感染细胞内的水平可达到非感染细胞的 100 倍左右,并通过竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶及直接渗入病毒 DNA 的方式来抑制病毒复制,并且不产生耐药性。有研究已证实,更昔洛韦能改善病毒感染导致的多种临床症状,促进患儿身体康复^[10-11]。此外,阿奇霉素对多种致病菌均有明显的抑制作用,其功效主要与可结合 50s 核糖体亚单位、抑制细菌转肽等有关,即通过阻碍致病菌的蛋白质合成来缓解临床症状。更昔洛韦与阿奇霉素联合使用可进一步改善并促进 EBV 合并 MP 感染患儿康复。目前,临床对于 EBV 合并 MP 感染的发病机制还不十分清楚,且儿童作为特殊群体,限制了一些抗菌药物的应用^[12]。

观察组治疗后血清 IL-8、IL-6、CRP、TNF- α 水平均明显低于对照组,提示更昔洛韦联合阿奇霉素使用能有效调节患儿体内的免疫炎症反应,与成亚渝等^[13]、周利华等^[14] 研究结果具有一致性。这是因为大环内酯类抗菌药物与细菌核糖体形成可逆性结合后,能阻断 tRNA 的传递,遏制细菌蛋白质合成,进而起到较强的杀菌效果。阿奇霉素还具有较高组织渗透性及组织中药物利用度,可经血液循环渗透到各组织器官单核细胞及巨噬细胞中,存积在溶酶体中并被传到感染部位,其耐胃酸性好,作用时间长,可以有效抑制炎症因子分泌,保护患儿气道,并且对肝脏无不良反应^[15]。本研究结果显示,观察组 EBV-DNA 与抗 EBV-CA-IgM 阴性比例均明显高于对照组,提示更昔洛韦与阿奇霉素联合使用可有效促进 EBV 清除,加快疾病痊愈,其原因在于口服药物后会出现“首过效应”,即药物经过胃肠道吸收后会部分清除口服药物剂量,导致进入血液中的血药浓度偏低,药效大打折扣;而静脉注射多用于病情和感染较重的患儿,是直接使药物进入静脉进行血液循环,起效更快。观察组不良反应发生率明显低于对照组,提示更昔洛韦加阿奇霉素静脉注射可明显提高其疗效,主要原因在于阿奇霉素与红霉素比较,对患儿肝肾及肠道功能影响较小,因此,观察组不良反应发生率更低。

综上所述,更昔洛韦与阿奇霉素联合治疗 EBV 合并 MP 感染的临床疗效明显,患儿症状消退快,其免疫炎症反应改善明显,并且能降低 EBV-DNA 水平,促使 EBV 转化,不良反应发生率较低,值得临床推广应用。本研究的局限性在于收治的样本量较小,且未对患儿进行长期随访,因此,后续可进行大样本的前瞻性多中心研究,进一步验证更昔洛韦联合阿奇霉素治疗 EBV 合并 MP 感染的临床疗效。

参考文献

[1] FALSAPERLA R, PIATTELLI G, MARINO S, et al.

Grisel's syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report and review of the literature[J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(3): 523-527.

[2] 孟希,郝佳,王洋,等. IBD 合并 EB 病毒感染患儿外周血 NF- κ B 与病情进展的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(19): 3017-3020.

[3] 马忠玉,孙莉,张晓军. 重组人干扰素 α -1b 联合更昔洛韦治疗小儿传染性单核细胞增生症疗效及对患儿免疫力影响分析[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(10): 1334-1336.

[4] 张辉,李虹媛,张建明. 匹多莫德联合重组人干扰素 α 1b 及更昔洛韦治疗 EB 病毒相关性传染性单核细胞增多症患儿的效果[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(3): 99-102.

[5] 赵卫华. 肺炎支原体的实验室检验及中西医结合治疗小儿支原体肺炎的临床疗效研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(2): 1603-1604.

[6] 吴邹钰,孟发财,张莉,等. 肺炎支原体合并 EB 病毒感染患儿血清 IL-2、IL-12 水平及其与患儿预后的相关性[J]. *医学临床研究*, 2022, 39(10): 1546-1549.

[7] 张建华,孙静怡,陈梦雪. 儿童 EB 病毒感染及呼吸系统相关性疾病[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(10): 725-729.

[8] 胡波飞,张丽,施丹,等. 儿童慢性活动性 EB 病毒感染 18 例病例系列报告[J]. *中国循证儿科杂志*, 2019, 14(6): 434-437.

[9] 刘瑞海,李晶,曲妮燕,等. 4 例 EB 病毒感染相关急性肝功能衰竭患儿的临床特点分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(12): 1030-1033.

[10] DROSU N C, EDELMAN E R, HOUSMAN D E. Tenofovir prodrugs potently inhibit Epstein-Barr virus lytic DNA replication by targeting the viral DNA polymerase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(22): 12368-12374.

[11] 姚艳青,孔玮晶,丁瑛雪,等. 合并肺炎支原体感染的儿童 EB 病毒传染性单核细胞增多症的临床特点及高危因素分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(7): 762-766.

[12] 陈煜,田维敏,陈琪,等. 耐大环内酯类药物的肺炎支原体肺炎患儿临床特征及治疗[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(8): 629-634.

[13] 成亚渝,高航. 更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂对病毒性脑炎伴精神行为异常患儿临床症状、神经营养因子及免疫功能的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(1): 96-102.

[14] 周利华,洪海玲,童童. 不同剂量氨溴索联合阿奇霉素对肺炎支原体肺炎患儿免疫功能和血清促炎因子水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(4): 657-660.

[15] HAN R, YU Q, ZHANG G, et al. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of mycoplasma pneumonia in children[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(2): 156-159.

(收稿日期:2023-03-17 修回日期:2023-07-05)