

膦甲酸钠氯化钠注射液在血液病合并 EBV 感染中的疗效和安全性分析

叶敬伟¹ 郭晓玲² 李焱¹

【摘要】 目的:探讨膦甲酸钠氯化钠注射液治疗血液病合并 EBV 感染的疗效和安全性。**方法:**回顾分析 86 例应用膦甲酸钠氯化钠注射液治疗的血液病合并 EBV 感染的患者情况,记录患者治疗前后 EBV-DNA 拷贝数变化,观察临床症状变化。**疗效评价参数:**转阴率、显效率、总体有效率、无效率,以及不良事件发生率等。**结果:**86 例患者治疗前后 EBV-DNA 拷贝数比较差异有统计学意义($P=0.039$)。其中 EBV-DNA 拷贝数转阴 52 例,转阴率 60.47%;显效 6 例,显效率 6.98%;总体有效率 67.44%(58/86);无效 28 例,无效率 32.56%。不良反应发生率 30.23%(26/86),无严重不良反应。**结论:**膦甲酸钠可以明显降低血液病患者 EBV 感染的病毒载量,对发热、肝脾肿大等有明显治疗作用,无严重不良反应,可以安全应用于临床。

【关键词】 EB 病毒;血液病;膦甲酸钠;治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.010

【中图分类号】 R733 **【文献标志码】** A

Efficacy and safety of foscarnet sodium in the treatment of EBV infection in hematopathy patients

YE Jingwei¹ GUO Xiaoling² LI Yan¹

(¹Department of Hematology, the First Hospital of Handan City, Handan, 056002, China; ²Department of Hematology, the Second Hospital of Hebei Medical University)

Corresponding author: LI Yan, E-mail: handanliyan68@sohu.com

Abstract Objective: To investigate the clinical effect and safety of foscarnet sodium in treatment of hematopathy patients combined with EBV-infection. **Method:** We retrospectively analyzed 86 inpatients of hematopathy combined with EBV-infection treated with foscarnet sodium. We recorded the changes of EBV-DNA copy number before and after treatment, and observed the treatment effect. Evaluation parameters included the negative rate, significant efficiency, overall efficiency, inefficiency, and the incidence of adverse events. **Result:** Among 86 cases, there was significant difference in EBV-DNA copy numbers before and after treatment ($P=0.039$). There were 52 patients with EBV-DNA copy number of negative, the negative rate was 60.47%, 6 patients had a significant effect and the significant efficiency was 6.98%, the total effective rate was 67.44%(58/86), invalid number of cases was 28 and invalid rate was 32.56%. The incidence of adverse reactions was 30.23%(26/86), no serious adverse reactions were observed. **Conclusion:** Foscarnet sodium and sodium chloride injection can significantly reduce viral load in hematopathy patients combined with EBV-infection, it has significant therapeutic effects on fever, liver and spleen enlargement, with no serious adverse reactions. It can be safely used in clinic.

Key words EBV; hematopathy; foscarnet; treatment

EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV), 又称人类疱疹病毒 4 型, 是 Epstein 和 Barr 于 1964 年首次在体外建株, 并在建株细胞涂片中用电镜观察到疱疹病毒颗粒, 故得名。EBV 属于疱疹病毒科 γ 亚科, 原发感染多位于口咽部, 可在口咽上皮细胞内大量复制, 并且可裂解细胞释放病毒颗粒。此时细胞免疫功能发挥作用, 可清除被 EBV 感染的细胞。未被清除的少量 EBV 可潜伏在 B 淋巴细胞, 随淋巴细胞复制而复制^[1-2]。对于血液病患者, EBV 的感染可与传染性单核细胞增多症以及部分淋巴瘤

有直接关系, 而且在白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤等患者中, 由于疾病本身和放疗后免疫功能低下, 合并 EBV 感染也很常见。EBV 为 DNA 病毒, 属疱疹病毒科, 理论上可给予利巴韦林、阿昔洛韦或更昔洛韦治疗。但是应用这些药物很难彻底清除 EBV, 临床疗效欠佳。膦甲酸钠具有广谱的抗病毒作用, 它属于非核苷类抗病毒药物, 除了非竞争性抑制病毒的 DNA 聚合酶, 还可以抑制 RNA 聚合酶和逆转录酶的活性, 不同于核苷类似物, 它不需被细胞或病毒激酶激活, 故对阿昔洛韦等核苷类似物耐药的病毒株仍有抑制作用^[3-4]。膦甲酸钠的抗病毒谱包括人单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EBV、人乙型肝炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、人 A

¹邯郸市第一医院血液内科(河北邯郸, 056002)

²河北医科大学第二医院血液内科

通信作者: 李焱, E-mail: handanliyan68@sohu.com

型流感病毒、人免疫缺陷病毒等。本研究以我科 86 例确诊为血液病合并 EBV 感染的患者为研究对象,以荧光定量 PCR 法测定患者外周血单个核细胞(PBMC)中 EBV-DNA 拷贝数,应用膦甲酸钠氯化钠注射液治疗后复测 EBV-DNA 拷贝数,对比治疗前后拷贝数的变化情况,并观察其不良反应。

1 资料与方法

1.1 资料

全部病例为 2016-06—2017-06 期间,于我科室住院治疗的血液病患者,应用荧光定量 PCR 方法测定 PBMC 中 EBV-DNA 拷贝数,出现 EBV 拷贝数大于 1×10^3 ,诊断为 EBV 感染,继而接受膦甲酸钠氯化钠注射液规范治疗的患者共 86 例。其中男 44 例,女 42 例;年龄 15~76 岁,平均 44.27 岁,中位 45.00 岁;治疗前出现发热 24 例,淋巴结肿大 38 例,肝脾肿大 26 例,肝功能转氨酶异常 18 例,无症状 48 例;急性髓系白血病 18 例,骨髓增生异常综合征 14 例,淋巴瘤 24 例,传染性单核细胞增多症 12 例,急性淋巴细胞白血病 4 例,免疫性血小板减少症 4 例,华氏巨球蛋白血症 2 例,慢性淋巴细胞白血病 2 例,高嗜酸细胞增多症 2 例,Evans 综合征 2 例,坏死性淋巴结炎 2 例。患者治疗前均进行体检:有无发热、浅表淋巴结肿大、肝脾肿大等,检测血常规,肝肾功能等指标,治疗后复查以上项目。

1.2 治疗方法

86 例患者均使用膦甲酸钠氯化钠注射液, $2 \times 60 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2 次静脉滴注,滴注时间不少于 2 h,治疗时间 7~21 d,于第 7、14、21 天复查 EBV-DNA,转阴患者停止用药,未转阴患者继续应用膦甲酸钠最长为 21 d。有肝功能异常者加用异甘草酸镁保肝治疗。

1.3 主要疗效评价指标

使用膦甲酸钠治疗前应用荧光定量 PCR 方法测定 PBMC 中 EBV-DNA 拷贝数。仪器采用 QIAGEN 实时荧光定量 PCR 仪,EBV-DNA 荧光定量检测试剂盒为中山大学达安基因股份公司生产,对标本的灵敏度为 5×10^3 基因拷贝,线性范围为 $5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^7$ 基因拷贝,以病毒拷贝数 $> 10^3$ 计为阳性。以使用膦甲酸钠之日为第 1 日,每 7 日测定 EBV-DNA 拷贝数,比较治疗前后 EBV-DNA 拷贝数的变化情况。相关评价指标包括转阴:指复测 EBV-DNA 拷贝数小于 1×10^3 ;显效:指应用膦甲酸钠治疗大于 14 d,复测 EBV-DNA 拷贝数较前有所减少,拷贝值减少大于 $2 \log$ 值;无效:指应用膦甲酸钠大于 14 d,复测 EBV-DNA 拷贝数较前减少小于 $2 \log$ 值,或较前无明显变化;总体有效率:即转阴例数与显效例数之和与总例数之比。

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 处理相关数据。治疗前后

EBV-DNA 拷贝数比较采用 t 检验,不同性别及年龄组间有效率比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 不良事件监测

每周检查肝、肾功能及血常规,以及注意其他不良事件的监测和记录。

2 结果

2.1 膦甲酸钠对 EBV 感染患者病毒载量的作用

86 例患者治疗前 EBV 拷贝数为 $(636\ 930.6 \pm 1\ 795\ 532.0)$,治疗第 7 天为 $(181\ 929.5 \pm 662\ 019.5)$,治疗第 14 天为 $(70\ 827.9 \pm 340\ 795.1)$,治疗第 21 天为 $(67\ 631.40 \pm 338\ 988.2)$,治疗前后 EBV 拷贝数比较差异有统计学意义($P=0.039$)。

所有患者均规范应用膦甲酸钠治疗,其中治疗 7 天 EBV-DNA 拷贝数即转为阴性 28 例,占 32.56%;治疗 14 天 EBV-DNA 拷贝数转为阴性 20 例,占 23.26%;治疗 21 天 EBV-DNA 拷贝数转为阴性 4 例,占 4.65%。总转阴例数为 52 例,转阴率为 60.47%;显效 6 例,占 6.98%;总体有效率为 67.44%(58/86);无效 28 例,占 32.56%。

2.2 膦甲酸钠对 EBV 感染患者的临床疗效

应用膦甲酸钠治疗后,24 例发热患者均达到体温正常;38 例淋巴结肿大的患者有 14 例完全回缩,有 10 例部分回缩;26 例肝脾肿大的患者有 16 例明显回缩;18 例肝功能异常的患者复查后均恢复正常。

2.3 膦甲酸钠对 EBV 感染患者不良反应的评价

应用膦甲酸钠治疗期间,出现消化道反应(恶心、胃部不适等)患者 10 例(11.63%),应用减慢静脉滴注速度、对症抑酸止吐等治疗后可继续耐受治疗;治疗前肝功能异常的患者经对症治疗均恢复正常,治疗前肝功能正常的患者,治疗后均未出现新的转氨酶和胆红素异常。86 例患者治疗后肾功能检测均未见异常。

膦甲酸钠对血常规的影响:86 例患者经过 7~21 d 膦甲酸钠治疗,其中 8 例(9.30%)出现白细胞降低(0 度,WHO 血液学毒性分级标准,下同),治疗前白细胞 $(8.35 \pm 2.49) \times 10^9/\text{L}$,治疗后白细胞 $(5.13 \pm 2.00) \times 10^9/\text{L}$;4 例(4.65%)出现血小板减低(I 度),治疗前血小板 $(136.00 \pm 68.17) \times 10^9/\text{L}$,治疗后血小板 $(89.60 \pm 34.58) \times 10^9/\text{L}$,与治疗前比较略有降低;患者血红蛋白未见显著变化。治疗中 2 例(2.33%)于用药第 4 天在输注过程中出现头痛不适,调慢静脉滴注速度后头痛缓解;2 例(2.33%)于用药第 7 天出现腹泻,使用止泻药后症状好转。

3 讨论

EBV 感染可致传染性单核细胞增多症、免疫

性血小板减少症、噬血细胞综合征以及淋巴瘤等血液系统疾病,在恶性血液病如急性白血病、骨髓增生异常综合征等的化疗过程中合并 EBV 感染,临床上经常见到,以往针对 EBV 并没有特异性的抗病毒药物,常用的药物有利巴韦林、阿昔洛韦或更昔洛韦治疗。但应用这些药物很难彻底清除 EBV,临床疗效欠佳。

膦甲酸钠是无机焦磷酸盐的有机类似物,为非核苷类广谱抗病毒药,其作用机制是通过抑制胸腺嘧啶激酶和病毒 DNA 多聚酶活性来干扰病毒 DNA 的复制和表达^[5]。由于膦甲酸钠发挥作用不需要细胞或病毒的胸苷磷酸激酶激活,因此对于阿昔洛韦等核苷类似物耐药的病毒株,使用膦甲酸钠治疗依然有效。由于膦甲酸钠主要是抑制 DNA 的合成,故其对 DNA 病毒的抑制作用较 RNA 病毒明显^[6]。郑志坚等(1993)研究表明,膦甲酸钠在体外实验中对 EBV 具有较强的抑制作用。

本研究收集了我科 86 例有 EBV 感染的血液病患者,应用膦甲酸钠规范治疗,检测治疗前后 EBV-DNA 拷贝数变化情况,以了解膦甲酸钠的治疗效果。结果发现,EBV 的病毒载量从治疗前(636 930.6 ± 1 795 532.0)降低到治疗后的(67 631.4 ± 338 988.2),前后比较差异有统计学意义($P=0.039$);总体有效率为 67.44%,EBV-DNA 拷贝数转阴率为 60.47%,无效率为 32.56%。从转阴的时间看,大多数的病毒清除发生在治疗的 14 d 以内,继续延长治疗,可能仅对少数患者有作用,这部分患者可能需要合并应用其他的抗病毒药物来进一步提高疗效。

从膦甲酸钠对 EBV 感染患者的临床疗效看,随着 EBV 病毒载量的降低,由于病毒感染而引起的发热可以得到控制。同时病毒感染相关的淋巴结和肝脾肿大均有回缩,当然由于本组研究对象多为血液系统的恶性肿瘤或免疫相关疾病,常同时应用化疗和糖皮质激素,这也是患者的淋巴结、肝脾回缩的原因之一。

膦甲酸钠的不良反应包括恶心、呕吐、乏力、血

细胞减少、低钙血症、肾功能损害等。本研究 86 例患者应用膦甲酸钠治疗期间,最主要的不良反应是消化道反应(恶心、胃部不适等),这 10 例(11.63%)患者应用减慢静脉滴注速度、对症抑酸止吐等治疗后可继续耐受治疗;膦甲酸钠对血常规的影响:可以造成白细胞降低(0 度)和血小板降低(I 度),对血红蛋白未见显著影响。膦甲酸钠的应用对肝肾功能未见不良反应发生。

综上所述,膦甲酸钠可以明显降低血液病患者 EBV 感染的病毒载量,总体有效率为 67.44%,60.47% 的患者可以达到病毒转阴,大部分患者可以在 2 周内取得疗效,同时无严重不良反应,可以安全应用于临床。

参考文献

- [1] Cohen JI. Epstein-Barr virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2012, 343: 481-492.
- [2] Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, et al. Long-term shedding of infectious epstein-barr virus after infectious mononucleosis[J]. *J Infect Dis*, 2015, 191: 985-989.
- [3] Karoline B, Jindrich C, Jonas SC. Phenotypic and genetic characterization of varicella-zoster virus mutants resistant to acyclovir, brivudine and/or foscarnet[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2011, 200: 193-202.
- [4] Safrin S, Crumpacker C, Chatis P, et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 325: 551-555.
- [5] Wagstaff AJ, Bryson HM. Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections[J]. *Drugs*, 1994, 48: 199-226.
- [6] Mao JC, Robishaw EE, Overby LR. Inhibition of DNA polymerase from herpes simplex virus infected wi-38 cells by phosphonoacetic acid[J]. *J Virol*, 2014, 15: 1281-1283.

(收稿日期:2017-08-24)