

# 更昔洛韦对防治肾移植后巨细胞病毒感染 预防性治疗的系统评价

张李峰<sup>1,2</sup> 田金徽<sup>1</sup> 移康<sup>1</sup> 贾文琴<sup>1</sup> 杨克虎<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>兰州大学循证医学中心, <sup>2</sup>兰州大学基础医学院免疫学研究所 甘肃 兰州 730000)

**【摘要】** 目的 系统评价更昔洛韦防治肾移植后巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染的有效性。方法 计算机检索 PubMed、SCI、EMBASE、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和中华医学会数字化期刊群,并辅手工检索和其他检索,收集肾移植后给予更昔洛韦防治 CMV 感染的随机对照试验,检索时间截止到 2009 年 6 月。按照纳入标准由 2 名研究者独立筛选文献并提取资料,采用 Cochrane Handbook 推荐评价标准评价纳入研究质量,采用 RevMan 5.0 软件进行统计处理。结果 共纳入 12 个随机对照试验。Meta 分析结果显示:(1)与不服用抗病毒药相比,更昔洛韦并不能降低术后 3 个月和 6 个月 CMV 感染率和 CMV 发病率,但可降低 12 个月 CMV 发病率,可以延缓术后发生 CMV 感染的时间;(2)与伐昔洛韦相比,两者降低 CMV 感染率和发病率的差别不大;(3)与阿昔洛韦比较,更昔洛韦可降低 6 个月 CMV 发病率;(4)与抗 CMV-IgG 和缙更昔洛韦比较,在降低 CMV 发病率方面在统计学上无显著性差异( $P = 0.93$ ;  $P = 0.14$ )。结论 对肾移植患者给予长时间更昔洛韦可以预防 CMV 感染,其疗效与伐昔洛韦、抗 CMV-IgG、缙更昔洛韦无区别,较阿昔洛韦好。

**【关键词】** 肾移植; 巨细胞病毒; 更昔洛韦; 系统评价; 预防性

**【中图分类号】** R 692; G 252.7 **【文献标志码】** B

## Prophylactic treatment of ganciclovir to prevent and cure cytomegalovirus infection after renal transplantation: a systematic review

ZHANG Li-feng<sup>1,2</sup>, TIAN Jin-hui<sup>1</sup>, YI Kang<sup>1</sup>, JIA Wen-qin<sup>1</sup>, YANG Ke-hu<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>The Evidence-Based Medicine Center of Lanzhou University, <sup>2</sup>Immunologic Institute, School of Basic Medical Science, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

**【Abstract】 Objective** To assess the efficacy of ganciclovir to prevent and cure cytomegalovirus (CMV) infection after renal transplantation. **Methods** We searched PubMed, EMBASE, Cochrane Library, SCI, China Academic Journals Full-text Databases, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Scientific Journals Databases and Chinese Medical Association Journals to collect randomized controlled trials of ganciclovir to prevent and cure CMV infection after renal transplantation (up to June, 2009). Two reviewers extracted data independently using a designed extraction form. The quality of included trials was evaluated according to the Cochrane Handbook. RevMan 5.0 software was used for data analysis. **Results** Twelve randomized controlled trials were included. The results of meta-analysis showed that: ① Compared with no receive antiviral agents, ganciclovir couldn't lower CMV infection rate and disease rate in 3 months and 6 months after renal transplantation, but could lower CMV disease rate in 12 months. The delay between transplantation and CMV infection was significantly longer. ② Either valaciclovir or ganciclovir could lower CMV infection rate and disease rate after renal transplantation, without statistical difference. ③ Compared with acyclovir, ganciclovir could lower CMV disease rate in 6 months after renal transplantation. ④ Compared with CMV-IgG and valganciclovir, ganciclovir didn't have statistical difference in decreasing CMV disease rate ( $P = 0.93$ ;  $P = 0.14$ ). **Conclusions** Longer prophylaxis by ganciclovir may prevent

CMV infection after renal transplantation. Its curative effect is similar to valganciclovir, CMV-IgG and valganciclovir, but better than acyclovir.

**【Key words】** renal transplantation; cytomegalovirus; ganciclovir; systematic review; prophylactic

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是疱疹病毒科 $\beta$ 属的双链DNA病毒,广泛存在于自然界中。人群普遍易感,随感染者的年龄和免疫功能状态而发病或呈长期潜伏状态,发达国家人群血清CMV抗体检出率为40%~60%,发展中国家则高达95%~100%<sup>[1]</sup>。肾移植患者由于长期应用免疫抑制剂,致免疫力低下,特别是细胞免疫受损,增加了移植受者感染、淋巴系统肿瘤等免疫缺陷并发症的风险。其中病毒感染以CMV多见,是肾移植术后常见并发症之一,多发生在术后第1~4个月内。受体的CMV感染率为50%~75%,发病率约为23%<sup>[2]</sup>,其中以CMV肺炎最常见。一旦发生严重的CMV感染,特别是肺间质性炎症,病死率高达25%<sup>[3]</sup>,是肾移植术后早期主要的死亡原因。早期诊断和及时预防性抗病毒治疗是降低肾移植术后CMV病发病率和病死率的关键。

目前临床上常用的预防性抗CMV的药物主要有更昔洛韦(Ganciclovir)、阿昔洛韦(Acyclovir)、伐昔洛韦(Valaciclovir)和缬更昔洛韦(Valganciclovir)等,这些药物都是抗病毒制剂,可直接抑制DNA多聚酶和逆转录酶,阻抑病毒的复制和活性。此外还有抗CMV免疫球蛋白。其中更昔洛韦是一种新型核苷类抗病毒药,是目前首选的抗CMV治疗的药物。有试验证实更昔洛韦是进行器官移植术后预防CMV感染的有效药物<sup>[4-6]</sup>。但不同的研究有不同的结果,而且各研究的样本量有限、质量良莠不齐,影响临床医生决策。2008年,Cochrane图书馆虽发表了有关抗病毒药预防实体瘤CMV系统评价,但该系统评价研究的是所有实体器官移植后CMV感染的预防或优先治疗的评价,并未对某一具体器官移植后CMV感染的预防进行评价,同时也未纳入在中国实施的研究。而本研究主要着眼于肾移植后CMV感染的预防,并且纳入了在中国实施的研究,以全面评价肾移植后CMV感染的预防措施的效果和安全性。采用Cochrane系统评价的方法,按预先制订的纳入和排除标准检索和评价更昔洛韦的疗效和安全性,同时比较更昔洛韦和其他抗病毒药物的疗效,为临床提供有价值的循证证据。

## 资料和方法

**纳入标准** ①研究类型:随机对照试验,无论是

否采用分配隐藏或盲法;②研究对象:18岁以上的同种异体肾移植患者,其活体或尸体供肾、供受者CMV-IgG状态、种族、国籍、性别、肾移植术后免疫抑制剂的使用方法和随访时期不限;③干预措施:肾移植后常规口服更昔洛韦3个月或静脉给更昔洛韦2周与未服用任何抗病毒药物或移植后常规给予其他抗病毒药物比较研究,包括抗CMV-IgG比较治疗研究;④结局指标:CMV感染率、CMV发病率和移植后至CMV感染发生的平均时间。

**排除标准** 肾移植在内的多器官移植和联合移植;肾移植后出现CMV感染才给予抗病毒药物。

**检索策略** 以“(肾移植 or 肾脏移植 or 肾移植术 or 肾再移植) and (巨细胞病毒 or CMV) and 更昔洛韦”检索中国期刊全文数据库(CNKI, 1994—2009. 6),中国生物医学文献数据库(CBM, 1978—2009. 6),中文科技期刊数据库(VIP, 1989—2009. 6),中华医学会数字化期刊群(1997—2009. 6);检索策略如下:以{“kidney transplant \*” [MeSH] or “renal transplant \*” or “kidney transplant \*” or “kidney allograft transplant \*” or “kidney allotransplant \*” or “kidney cadaver transplant \*” or “kidney grafting” or “kidney homotransplant \*” or “kidney retransplant \*” or “renal homotransplant \*”} and {“cytomegalovirus” [MeSH] or cytomegalovirus or CMV} and ganciclovir 检索PubMed (1966—2009. 6), Cochrane library (2009年第1期), EMBASE (1974—2009. 6), SCI (1974—2009. 6)。所有检索采用主题词 [MEDLINE (MeSH), EMBASE (EMTREE)]与自由词相结合的方式,所有检索策略通过多次预检索后确定。手工检索未发表的研究和会议资料,同时追查已纳入文献的参考文献,与本领域专家、通讯作者等联系以获取以上检索未发现的相关信息。

**文献筛选和资料提取** 2位研究者独立阅读文献题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,以确定是否符合纳入标准。制订资料提取表,获得下述信息:试验的基本情况,纳入人群、人数,受试者的基线,研究的随机方法、分配隐藏方法、盲法,失访和/或退出情况、是否使用意向性分析等,干预措施和测量指标。对同一试验发表的不同方面的报告,根据研究内容或研究指标纳入所需的相关文献,如为重复发表的报告,只纳入最新的或最全面的那篇报道。

**质量评价** 纳入文献的方法学质量依据 Cochrane 评价手册随机对照试验的质量评价标准进行评价;采用何种随机分配方法,方法是否正确;是否进行分配隐藏,方法是否正确;是否对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;结果数据是否完整,有无失访和退出,是否采用意向性分析(ITT)。同时对纳入研究按照 Jadad 评分标准对随机对照试验进行评分,总分为 1~5 分,1~2 分为低质量研究,3~5 分为高质量研究。

**资料合成** 采用国际 Cochrane 协作组提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(RR)为疗效分析统计量;计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD)。各效应量均以 95%可信区间(CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验。当各研究间在统计学上显示同质性( $P > 0.1, I^2 < 50\%$ )时,采用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析;如各研究间在统计学上显示异质性( $P < 0.1, I^2 > 50\%$ ),则分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析;若两个研究组之间存在统计学异质性的而无临床异质性,或在统计学上无显著性差异时,采用随机效应模型进行分析。异质性源于低质量研究,进行敏感性分析,如两组间异质性过大或无法找寻数据来源时,采用描述性分析。

## 结 果

**纳入研究的概述及资料分析** 初检有关文献 469 篇,阅读标题、摘要,排除重复文献、非随机对照试验、重复发表、实验研究文献 412 篇,余 57 篇查找原文,进

一步阅读全文,排除 22 篇非随机对照试验、16 篇未达纳入标准的文献、6 篇重复发表,1 篇 Reischig 等<sup>[7]</sup>(2005 年)数据包含在 Reischig 等<sup>[12]</sup>(2005 年)文献中,故排除,最终纳入 12 篇随机对照试验。在纳入的 12 篇研究中,Reischig 等<sup>[12]</sup>(2005 年)的研究包括 Reischig 等<sup>[11]</sup>(2002 年)的研究,2002 年报道了 1999 年 4 月至 2000 年 12 月的 38 个病例(随机分为更昔洛韦组、伐昔洛韦组和无抗病毒对照组),2005 年将 2001 年 1 月至 2003 年 1 月的 45 个病例(随机分为更昔洛韦组、伐昔洛韦组)与前面的 38 个病例组合,而且所采用的终点指标不完全相同,所以这 2 篇文章均纳入,但资料提取时不重复使用。纳入研究的基本特征见表 1。纳入研究均提及采用随机化分组,仅有 1 个研究<sup>[9]</sup>采用了计算机随机法。所有研究均未提及分配隐藏。1 个研究<sup>[16]</sup>提及单盲,但未描述施盲对象,3 个研究<sup>[8,9,13]</sup>未采用盲法。3 个研究<sup>[9,11,12]</sup>提及有病例排除,Ahsan 等<sup>[9]</sup>的研究报道 1 例由于发生了严重的中性粒细胞减少而退出;Reischig 等<sup>[11,12]</sup>的研究报道 2 例发生了移植肾失败而撤出,并采用了 ITT 分析。纳入研究的方法学质量和 Jadad 评分见表 2。

### CMV 感染率

**更昔洛韦与未服用抗病毒药物研究比较** 2 项研究<sup>[8,11]</sup>比较了肾移植后 3 个月 CMV 感染率,各研究间在统计学上显示异质性,故采用随机效应模型。结果显示,2 组间在统计学上无显著性差异 [RR = 0.32, 95%CI (0.02, 6.40),  $P = 0.45$ ]。

2 项研究<sup>[10,11]</sup>比较了肾移植后 6 个月 CMV 感染率,各研究间在统计学上显示异质性,故采用随机效应模型。结果显示,2 组间在统计学上无显著性差异 [RR = 0.71, 95%CI (0.16, 3.05),  $P = 0.64$ ](图 1)。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 The characteristics of included studies

Studies	Intervention study		No. (I/C)	Average age (years) (I/C)	living/cadaveric (I vs C)	D/R state (I/C)	Immunosuppressive regimen (I/C)	Follow up (mo)	Survey index
	Intervention group	Control group							
Rondeau 1993 <sup>[8]</sup>	Ganciclovir	No receive antiviral agents	17/15	43.8 ± 2.9/ 43.5 ± 3.3	0/17 vs 0/15	D+ /R- 17/15	St. + AZA + CsA ATG 14/14;OKT <sub>3</sub> 2/0 Anti-CD <sub>7</sub> Ab1/1	6	CMV infection, CMV disease, Delay between transplantation and diagnosis of CMV infection, CMV recurrence, Graft failure, Acute rejection, Delay between grafting and rejection, Serum creatinine
Ahsan 1997 <sup>[9]</sup>	Ganciclovir	No receive antiviral agents	21/22	50.4 ± 12.3/ 47.6 ± 2.1	3/18 vs 7/15	D+ /R- 4/4 D- /R+ 4/6 D+ /R+ 7/6 D- /R- 6/6	St. + AZA + CsA OKT318/15	6	CMV infection, CMV disease, Delay between transplantation and diagnosis of CMV infection, Acute rejection, Survival rate, Leukopenia
Zhang 2006 <sup>[10]</sup>	Ganciclovir	No receive antiviral agents	27/28	43.4 ± 11.1/ 40.5 ± 9.8	Not mentioned	D+ /R- 10/10 D- /R+ 7/8 D+ /R+ 10/10	BAS12/14 CsA + MMF + St.	6	CMV infection, CMV disease, Delay between transplantation and diagnosis of CMV infection, Delay between diagnosis of CMV infection and CMV disease, Acute rejection

续表 1

Reischig 2002 <sup>[11]</sup>	Ganciclovir	No receive antiviral agents	14/12	44.5 ± 11.6/ 46.0 ± 13.1	2/12 vs 0/12	D+ /R- 1/0/1 D+ /R+ 11/9/8	St. + CsA + MMF13/11/12 St. + CsA + AZA1/1/0 OKT3/ATG6/3/4 TAC2/0/2	12	CMV infection, CMV disease, Acute rejection, Treatment failure, Serum creatinine, Leukopenia, Thrombocytopenia, Anemia, Other infection, mean costs
		Valaciclovir	14/12	44.5 ± 11.6/ 47.8 ± 12.4/	2/12 vs 1/11	D+ /R- 1/0/1 D- /R+ 2/3/3			
Reischig 2005 <sup>[12]</sup>	Ganciclovir	No receive antiviral agents	36/12	48 ± 11/ 46 ± 13	2/34 vs 0/12	D+ /R- 5/4/1 D+ /R+ 27/25/8	CsA34/32/12, TAC2/3/ MMF32/31/12, SIR3/3/0 AZA1/1/0	24	CMV infection, CMV disease, Acute rejection, Serum creatinine, GFR, Treatment failure, Survival rate, Leukopenia, Thrombocyto- penia, Anemia, mean costs
		Valaciclovir	36/35	48 ± 11/ 45 ± 12	2/34 vs 2/33	D+ /R- 5/4/1 D- /R+ 4/6/3	OKT3/ATG5/4/2		
Pavlopoulou 2005 <sup>[13]</sup>	Ganciclovir	Valaciclovir	40/43	43.1 ± 15/ 40.7 ± 12	23/17 vs 28/15	D+ /R- 6/6 D- /R+ 7/9 D+ /R+ 23/24 D- /R- 4/4	BAS+ MMF+ CsA+ MP23/19 DAC+ MMF+ TAC+ MP 2/4 SIR+ CsA+ MP2/9 MMF+ TAC+ MP 13/11 ALG2/4	6	CMV infection, CMV disease, Acute rejection, Treatment failure, Serum creatinine, Other infection, Costs of antiviral agents
Qi 2005 <sup>[14]</sup>	Ganciclovir	Valaciclovir	30/30	38 ± 11/ 38 ± 12	Not mentioned	Not mentioned	CsA + MMF + St.	6	CMV infection, CMV disease, Acute rejection
Brennan 1997 <sup>[15]</sup>	Ganciclovir	Acyclovir	19/23	50.6 ± 2.8/ 44.2 ± 3.0	8/11 vs 9/14	D+ /R- 2/3 D- /R+ 6/7 D+ /R+ 11/13	St. + CsA + AZA/MMF/ATG	6	CMV infection, CMV disease, delayed the onset of CMV disease, Acute rejection, Serum creatinine, Leukopenia, Thrombocytopenia
Flechner 1998 <sup>[16]</sup>	Ganciclovir	Acyclovir	40/39	47.9/50.2	6/34 vs 5/34	D+ /R- 14/13 D- /R+ 11/12 D+ /R+ 15/14	OKT3 CsSA+ St. + MMF28/27/12 CsA+ St. + AZA 12/12/10 D+ /R- CMVIG	14.4	CMV infection, CMV disease, Delay between transplantation and diagnosis of CMV infection, Acute rejection, Other infection
Conti 1994 <sup>[17]</sup>	Ganciclovir	CMV-IgG	24/27	34/36	4/23 vs 2/25	D+ /R-	CsA + St. + AZA ALG	12	CMV disease, hospitalization duration, Survival rate, Serum creatinine, Costs of antiviral agents
Morales 2002 <sup>[18]</sup>	Ganciclovir	CMV-IgG	22/22	48.2 ± 10.8/ 46 ± 12	Not mentioned	D+ /R-	ATG/OKT3 CsA + St. + MMF	18	CMV disease, delayed the onset of CMV disease, Acute rejection, Survival rate, Serum creatinine
Said 2007 <sup>[19]</sup>	Ganciclovir	Valganciclovir	41/46	38.2 ± 20.3/ 42.5 ± 15.4	34/7 vs 15/8	D+ /R+	ATG41/22/19 BAS0/1/27 CsA + St. + MMF16/13/10 TAC + St + MMF 19/6/27 St + MMF + SIR 6/4/9	6	CMV disease, Graft failure, Acute rejection, Serum creatinine

I; Intervention group; C; Control group; CMV; Cytomegalovirus; CsA; Cyclosporine; MMF; Mycophenolate mofetil; St; Steroid; mo; Month; AZA; Azathioprine; ATG; Antithymocyte globulin; OKT3; Anti-CD3 monoclonal antibody; TAC; Tacrolimus; SIR; Sirolimus; BAS; Basiliximab; DAC; Daclirumab; ALG; Antilymphoblastic globulin; CMVIG; Cytomegalovirus immune globulin; MP; Methylprednisolone.

表 2 纳入研究的方法学质量

Tab 2 Quality of methodology

Literatures	Randomization procedure	Allocation concealment	Blinding	Incomplete data	ITT analysis	Jadad score
Rondeau 1993 <sup>[8]</sup>	Unclear	Open-labeled	Unclear	No	No	1
Ahsan 1997 <sup>[9]</sup>	Computerized generated code	Open-labeled	Unclear	Yes	No	3
Zhang 2006 <sup>[10]</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	No	No	2
Reischig 2002 <sup>[11]</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	3
Reischig 2005 <sup>[12]</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	3
Pavlopoulou 2005 <sup>[13]</sup>	Unclear	Open-labeled	Unclear	No	No	1
Qi 2005 <sup>[14]</sup>	Block random	Unclear	Blind	No	No	4
Brennan 1997 <sup>[15]</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	No	No	2
Flechner 1998 <sup>[16]</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	No	Yes	2
Conti 1994 <sup>[17]</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	No	No	2
Morales 2002 <sup>[18]</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	No	No	2
Said 2007 <sup>[19]</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	No	No	2

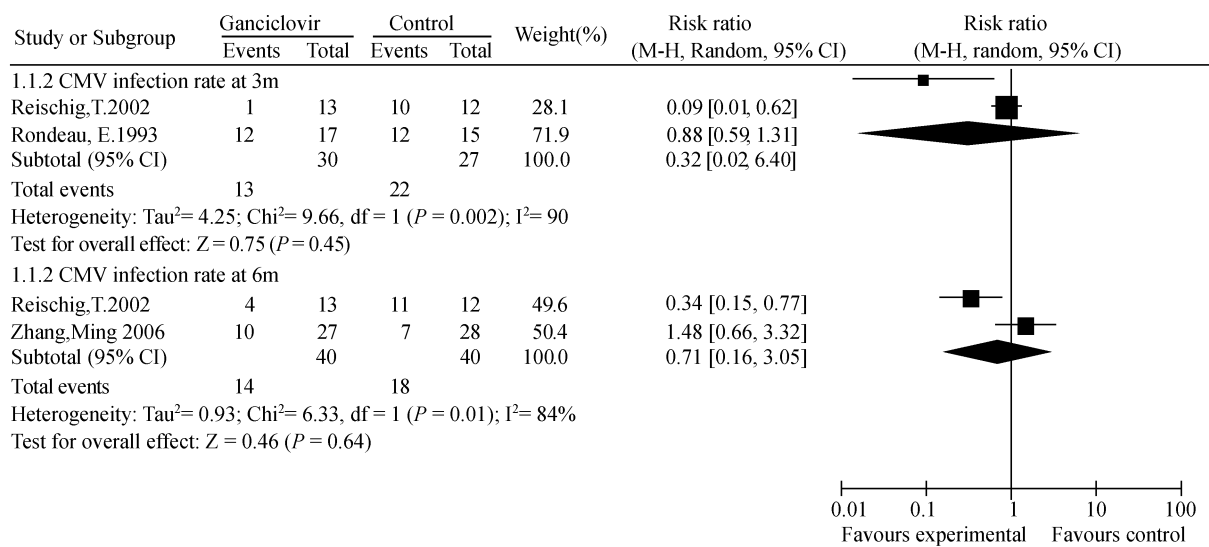


图 1 更昔洛韦与未服用抗病毒药物对预防肾移植后 CMV 感染率的影响

Fig 1 CMV infection after renal transplantation with ganciclovir and without antiviral agents

更昔洛韦与伐昔洛韦研究比较 3 项研究<sup>[11,13,14]</sup>比较了移植后 3 个月 CMV 感染率。各研究间在统计学上显示异质性,故采用随机效应模型。结果显示,2 组间在统计学上无显著性差异[RR = 0.43, 95% CI (0.18, 1.03), P = 0.06]。3 项研究<sup>[12-14]</sup>比较了肾移植后 6 个月 CMV 感染率。各研究间在统计学上显示异质性,采用随机效应模型。结果显示,2 组间在统计学上无显著性差异[RR = 0.53, 95% CI (0.27, 6.87), P = 1.06](图 2)。

更昔洛韦与阿昔洛韦研究比较 1 项研究<sup>[15]</sup>比较了肾移植后 3 个月 CMV 感染率。结果显示,2 组间在统计学上有显著性差异[RR = 0.13, 95% CI (0.04, 0.41), P = 0.0005]。

2 项研究<sup>[15,16]</sup>比较了肾移植后 6 个月 CMV 感

染率。各研究间在统计学上显示异质性,故采用随机效应模型。结果显示,2 组间在统计学上无显著性差异[RR = 0.24, 95% CI (0.01, 6.87), P = 0.41](图 3)。

CMV 发病率

更昔洛韦与未服用抗病毒药物研究比较 1 项研究<sup>[8]</sup>比较了肾移植后 3 个月 CMV 发病率。结果显示,2 组间在统计学上无显著性差异[RR = 0.64, 95% CI (0.36, 1.16), P = 0.14]。2 项研究<sup>[10,11]</sup>比较了肾移植后 6 个月 CMV 发病率。各研究间在统计学上显示异质性,采用随机效应模型。结果显示,2 组间在统计学上无显著性差异[RR = 0.35, 95% CI (0.01, 13.66), P = 0.58](图 4)。

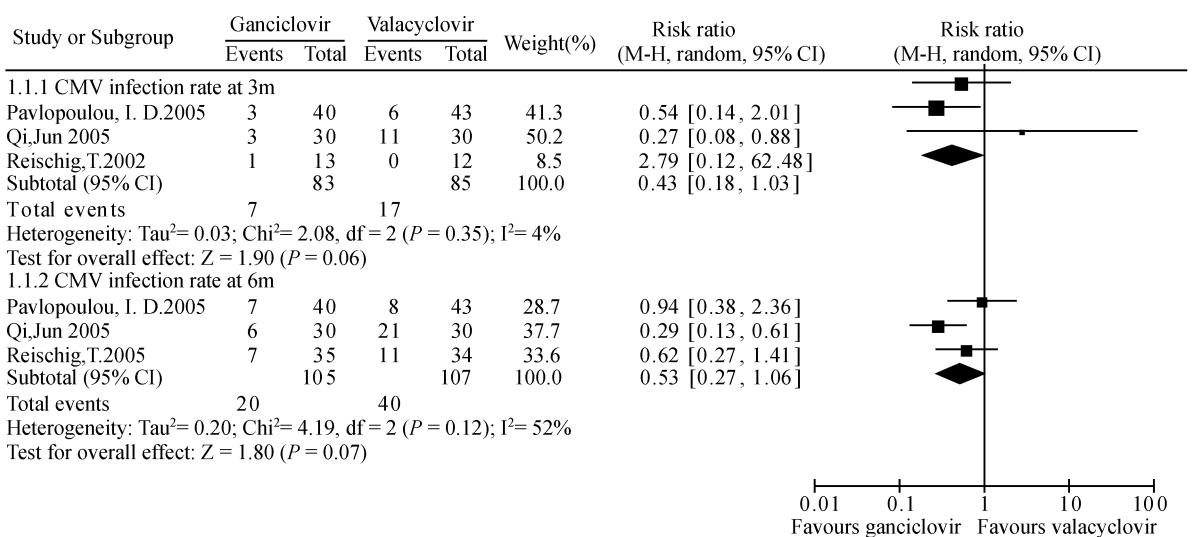


图 2 更昔洛韦与伐昔洛韦对预防肾移植后 CMV 感染率的影响

Fig 2 CMV infection after renal transplantation with ganciclovir and valaciclovir

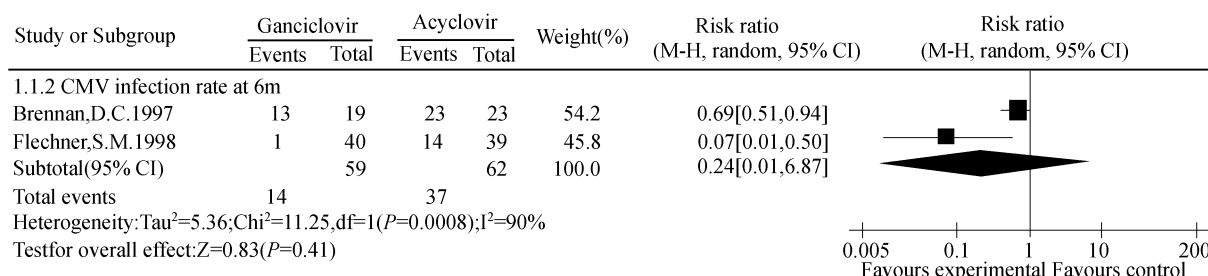


图3 比较更昔洛韦与阿昔洛韦对预防肾移植后CMV感染率的影响

Fig 3 CMV infection after renal transplantation with ganciclovir and acyclovir

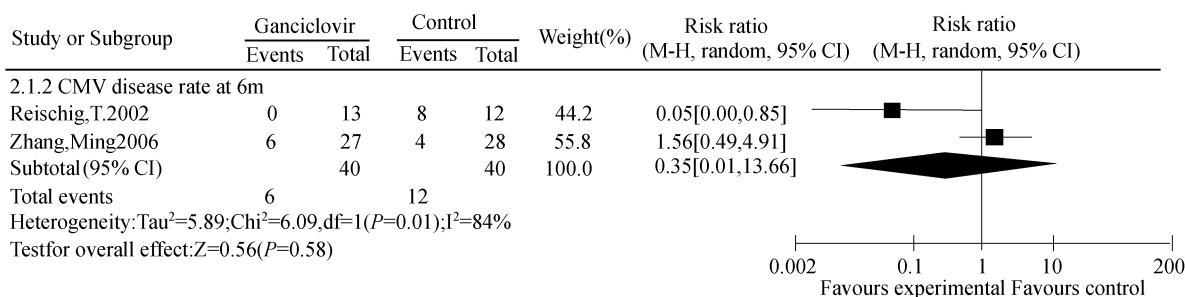


图4 比较预防性更昔洛韦治疗与未服用抗病毒药物对肾移植后6个月CMV发病率的影响

Fig 4 CMV disease in 6 months after renal transplantation with ganciclovir and without antiviral agents

2项研究<sup>[9,11]</sup>比较了肾移植后12个月CMV发病率。各研究间在统计学上显示同质性,故采用固定效应模型。结果显示,2组间在统计学上有显著性差异[RR=0.21, 95%CI(0.07, 0.64), P=0.008](图5)。

更昔洛韦与伐昔洛韦研究比较 3项研究<sup>[11,13,14]</sup>比较了肾移植后6个月CMV发病率。各研究间在统计学上显示异质性,采用随机效应模型。结果显示,2组间在统计学上无显著性差异[RR=0.60, 95%CI(0.06, 5.70), P=0.65](图6)。

1项研究<sup>[14]</sup>比较了肾移植后12个月CMV发病率。结果显示,2组间在统计学上无显著性差异[RR=1.94, 95%CI(0.18, 20.49), P=0.58]。

更昔洛韦与阿昔洛韦研究比较 2项研究<sup>[15,16]</sup>比较了肾移植后6个月CMV发病率。各研究间在

统计学上显示同质性,故采用固定效应模型。结果显示,2组间在统计学上有显著性差异[RR=0.25, 95%CI(0.11, 0.58), P=0.001](图7)。

更昔洛韦与抗CMV-IgG研究比较 2项研究<sup>[17,18]</sup>比较了肾移植后CMV发病率。各研究间在统计学上显示同质性(P=0.94, I<sup>2</sup>=0%),故采用固定效应模型。Meta分析结果显示,2组间在统计学上无显著性差异[RR=0.96, 95%CI(0.43, 2.16), P=0.93](图8)。

更昔洛韦与缙更昔洛韦研究比较 只有1项研究<sup>[19]</sup>比较了肾移植后给予2周更昔洛韦与缙更昔洛韦后CMV发病率,分别是14.6%和30.4%,更昔洛韦与缙更昔洛韦比较在统计学上无显著性差异。

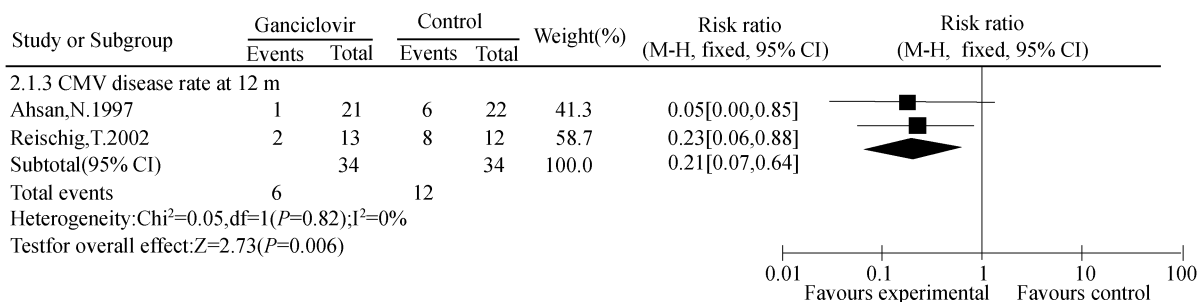


图5 比较预防性更昔洛韦治疗与未服用抗病毒药物对肾移植后12个月CMV发病率的影响

Fig 5 CMV disease in 12 months after renal transplantation with ganciclovir and without antiviral agents

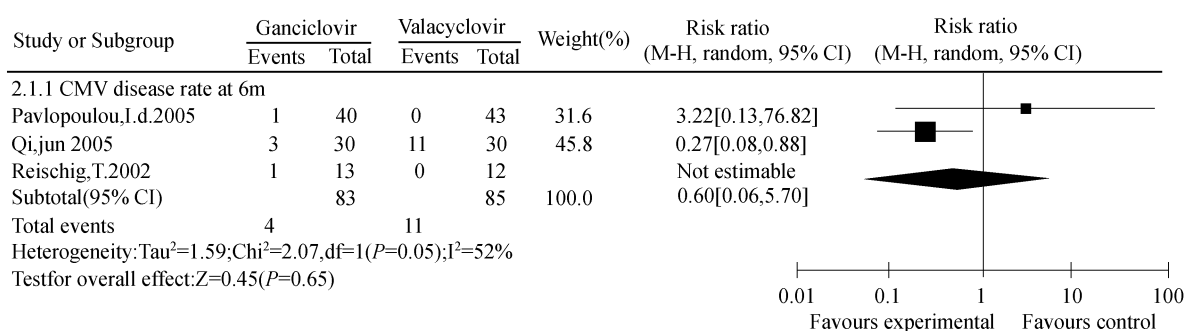


图 6 比较更昔洛韦与伐昔洛韦预防性治疗对肾移植后 CMV 发病率的影响

Fig 6 CMV disease after renal transplantation on ganciclovir and valacyclovir

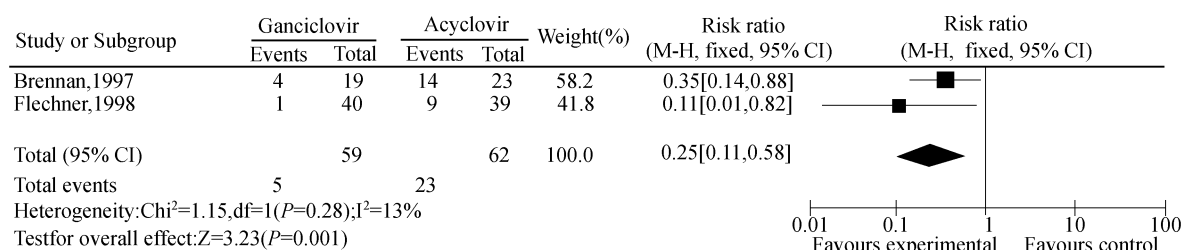


图 7 比较预防性更昔洛韦与阿昔洛韦治疗对肾移植后 CMV 发病率的影响

Fig 7 CMV disease after renal transplantation with ganciclovir and acyclovir

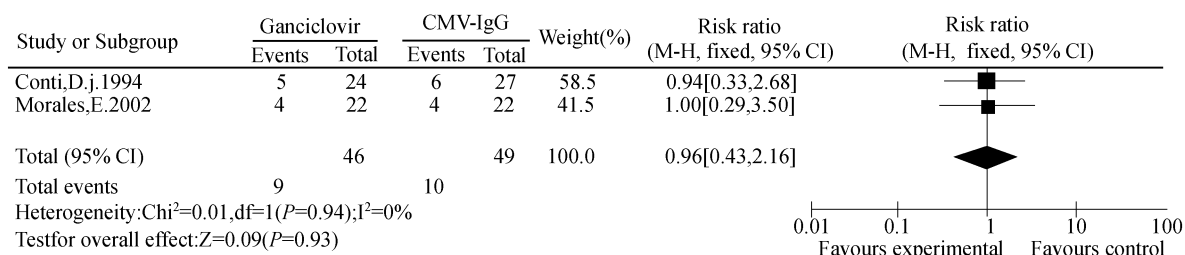


图 8 比较预防性更昔洛韦与抗 CMV-IgG 对肾移植后 CMV 发病率的影响

Fig 8 CMV disease after renal transplantation with ganciclovir and CMV-IgG

CMV 感染发生时间

更昔洛韦与未服用抗病毒药物研究比较 3 项研究<sup>[8-10]</sup>比较了肾移植后 CMV 感染发生时间。各研究间在统计学上显示同质性,故采用固定效应模型。结果显示 2 组间在统计学上有显著性差异,更昔洛韦可以延迟肾移植后发生 CMV 感染的时间(图 9)。

更昔洛韦与阿昔洛韦研究比较 1 项研究<sup>[15]</sup>报道了更昔洛韦组 13 例发生 CMV 感染,平均发生

时间为移植后第 6 个月,阿昔洛韦组 23 例发生 CMV 感染,平均发生时间为移植后第 63 天。更昔洛韦组 CMV 感染发生时间较阿昔洛韦组延迟。

1 项研究<sup>[16]</sup>报道了更昔洛韦组 3 例发生 CMV 感染,时间是移植后第 5 个月,第 9 个月和第 10 个月,阿昔洛韦组 14 例发生 CMV 感染,时间是移植后 2~3 个月。更昔洛韦组 CMV 感染发生时间较阿昔洛韦组延迟。

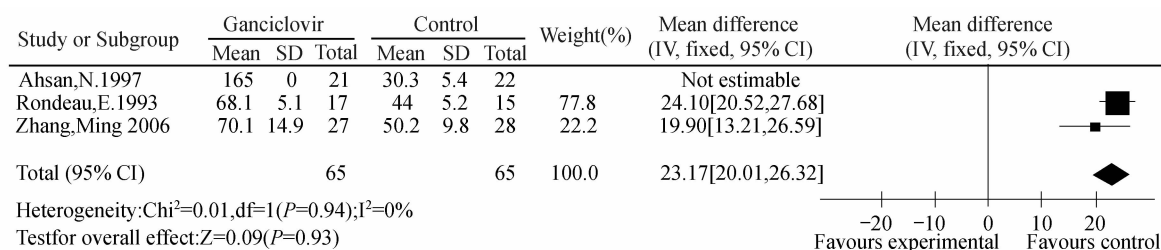


图 9 比较预防性更昔洛韦与未服用抗病毒药物对肾移植后 CMV 感染发生时间的影响

Fig 9 Delay between transplantation and CMV infection after renal transplantation with ganciclovir and without antiviral agent

**发表偏倚** “漏斗图”图形分析显示不对称(图 10),提示可能存在发表偏倚或质量低下,其原因可能与纳入研究数少和其中 1 个试验样本量较少有关。由于本研究未作进一步的统计分析,故本分析仅供参考。

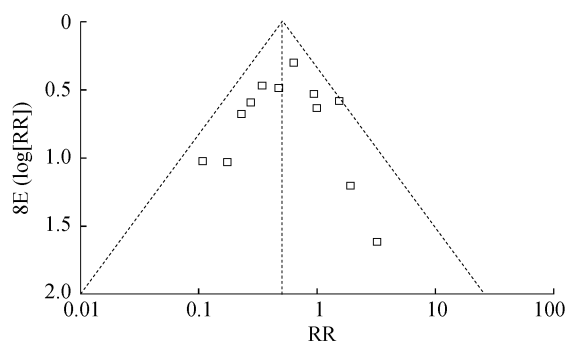


图 10 发表偏倚  
Fig 10 Publish bias

## 讨 论

2008年, Cochrane 图书馆发表了抗病毒药预防实体瘤 CMV 感染的系统评价,主要是对所有实体器官移植后 CMV 感染的预防或优先治疗的评价,而对某一具体器官移植后 CMV 感染的预防并没有进行详细分析,同时也未纳入在中国实施的研究。本研究主要针对肾移植后 CMV 感染的预防,且纳入了在中国实施的 2 个研究,在原样本量的基础上增加了 115 位患者,同时对所有数据库的检索结果更新至 2009 年,提高了研究结果的普适性,评价了国内外肾移植后 CMV 预防性治疗的效果。

更昔洛韦是一种合成的核苷类抗病毒药物,在 CMV 感染的细胞中转化为活性形式的三磷酸更昔洛韦,从而抑制 CMV DNA 聚合酶活性,而且能插入到病毒 DNA 中终止其复制与转录。这种活化物在 HCMV 感染的细胞内的浓度比正常细胞高 40~100 倍,对正常细胞 DNA 聚合酶的亲和力比病毒感染细胞低 90%~98.4%,具有很强的选择性作用,不影响正常宿主细胞的功能<sup>[20]</sup>。伐昔洛韦是阿昔洛韦的前体药物,可抑制病毒的 DNA 聚合酶,终止其 DNA 合成,显示抗病毒效力。近年来开始应用于临床抗巨细胞病毒治疗,不仅具有更有效的抗巨细胞病毒作用,而且在防止急性排斥反应和肾功能损害以及减少巨细胞病毒耐药产生等方面均表现出其优异的特性<sup>[21]</sup>。阿昔洛韦是病毒 DNA 多聚酶活性的强力抑制剂,但需在病毒胸腺嘧啶核苷激酶的作用下,通过磷酸化过程才能转化为有活性的药物(三磷酸无环鸟苷),而且人类 CMV 缺乏这种激酶,

故抗 CMV 疗效不能肯定<sup>[22]</sup>。缙更昔洛韦是更昔洛韦的前身,口服生物利用度将近 70%,是 GCV 的 10 倍<sup>[22]</sup>。

Meta 分析结果显示,与未服用抗病毒药相比,更昔洛韦并不能降低肾移植术后 3 个月和 6 个月 CMV 感染率和发病率,但可降低 12 个月 CMV 发病率,可以延缓肾移植后发生 CMV 感染的时间,本结果提示可能术后需要延长用药时间或需更大的剂量才能预防肾移植后 CMV 的感染。黄樱等<sup>[22]</sup>研究认为有效的预防性抗病毒治疗即保持血清学检查阴性,维持治疗至少应 3 个月,以避免疗程过短导致复发。陆敏强<sup>[23]</sup>在文中提到更昔洛韦是目前唯一最引人注目的预防 CMV 感染的抗病毒药物,它允许延长受者在移植术后的用药时间,并提到一 D+ /R- 组的肾移植研究中,更昔洛韦虽然能延迟 CMV 感染的发作和减轻 CMV 疾病的严重程度,但它不能改变 CMV 感染的发病率。由于纳入的样本较少,给药途径和时间不同,对结果的解释应慎重。与伐昔洛韦相比,两者降低肾移植后 CMV 感染率和发病率的差别不大,可能与不同研究给药途径不同有关;3 个研究<sup>[13-15]</sup>移植后口服 3 个月更昔洛韦或伐昔洛韦,而 1 个<sup>[16]</sup>研究移植后静脉注射 2 周更昔洛韦或口服伐昔洛韦。与阿昔洛韦比较,更昔洛韦可降低肾移植后 6 个月 CMV 发病率,能延长 CMV 感染发生时间。与抗 CMV-IgG 和缙更昔洛韦相比,在肾移植后 CMV 发病率方面无统计学显著性差异。亦有人提出联合用药,黄樱等<sup>[22]</sup>在文中提出用 2 周更昔洛韦加 10 周阿昔洛韦与高效价免疫球蛋白进行预防用药,结果显著降低了感染的发病率。

本系统评价纳入的 12 个研究, JADAD 评分值均不高,质量差异较大,存在一定的方法学缺陷:(1)3 个研究未采用盲法(公开标签),其余研究均未提及盲法,而这会导致实施偏倚及测量偏倚的高度可能性;(2)由于纳入研究中免疫抑制方案,供受者 CMV 和 IgG 状态等存在差异,这可能会影响结论的可靠性;(3)所有纳入研究中,只有 2 个研究详细描述了随机方法,其余研究虽标明“随机”,但未说明具体的随机方法。所有研究均未提及分配隐藏,因此存在选择性偏倚的高度可能性。今后的研究需严格采用随机分配方法及随机分配隐藏,以保证组间更好的可比性,减少偏倚的产生并加强对随访相关结局指标及生活质量评估。

相对于全球肾移植的数量,纳入研究的 RCT 数量偏少,代表性欠佳,存在选择性偏倚。当评价 CMV 感染和发病时,纳入的各个研究随访时间不



同,受原研究指标的限制,我们只能对关于 CMV 感染和发病的部分研究进行合并,作 Meta 分析,不能全面反映肾移植术后 CMV 感染的真实情况。本研究未纳入描述性研究结果,且因纳入的 RCT 作者大多在国外,经联系未果。加之纳入的 RCT 来自不同时期和不同的移植中心,受者的术前评估、免疫抑制剂剂量差异造成的临床异质性难以避免,今后临床研究更多关注不同给药途径前提下,尽量采用国际通用评价指标对临床疗效进行评价。

综上所述,当前证据表明,对肾移植患者给予长时间更昔洛韦可以预防 CMV 感染,其疗效与伐昔洛韦、抗 CMV-IgG、缙更昔洛韦相似,较阿昔洛韦好。但限于纳入研究在方法学方面的局限性,加之纳入各研究在判断观察指标的选择上不尽一致,在一定程度上降低了本系统评价结果的可靠性和全面性,期待今后的临床研究进一步验证。

#### 参 考 文 献

- [1] 许元文,梁艳冰,毛海萍,等.肾移植受者巨细胞病毒感染及免疫抑制剂对其的影响[J].中华器官移植杂志,2001,22:201-203.
- [2] Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(1): 329-337.
- [3] 陈劲松,唐政.肾移植后肺部巨细胞病毒感染[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2003,12:397-400.
- [4] Murray BM, Subramaniam S. Late cytomegalovirus infection after oral ganciclovir prophylaxis in renal transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2004, 6: 3-9.
- [5] Sagedal S, Nordal XP, Hartmann A. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomized, comparative study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 1 899-1 908.
- [6] Pascual J, Alarcon MC, Marcen R, et al. Cytomegalovirus infection after renal transplantation: selective prophylaxis and treatment[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35: 1 756-1 757.
- [7] Reischig T, Opatrny Jr. K, Treska V, et al. Prospective comparison of valganciclovir and oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients [J]. *Kidney Blood Pressure Res*, 2005, 4: 218-225.
- [8] Rondeau E, Bourgeon B, Peraldi MN, et al. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients[J]. *Nephrol Dial Transplantation*, 1993, 8: 858-862.
- [9] Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients[J]. *Clin Transplantation*, 1997, 25: 633-639.
- [10] 张明,钟建泳,瞿连喜,等.更昔洛韦预防肾移植术后巨细胞病毒感染的前瞻性随机对照研究[J].中华器官移植杂志,2006,27(8):452-455.
- [11] Reischig T, Opatrny Jr. K, Bouda M, et al. A randomized prospective controlled trial of oral ganciclovir versus oral valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease after renal transplantation[J]. *Transplant Int*, 2002, 15: 615-622.
- [12] Reischig T, Jindra P, Mares J, et al. Valganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection[J]. *Transplantation*, 2005, 79(3): 317-324.
- [13] Pavlopoulou ID, Syriopoulou VP, Chelioti H, et al. A comparative randomised study of valganciclovir vs oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11: 736-743.
- [14] 齐隽,郭义峰,闵志廉.更昔洛韦预防肾移植术后巨细胞病毒感染[J].中国新药与临床杂志,2005,24(1):47-49.
- [15] Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 1997, 64(12): 1 843-1 846.
- [16] Flechner SM, Avery RK, Fisher R, et al. A randomized prospective controlled trial of oral acyclovir versus oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients [J]. *Transplantation*, 1998, 66(12): 1 682-1 688.
- [17] Conti DJ, Freed BM, Gruber SA, et al. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin[J]. *Arch Surg*, 1994, 129: 443-447.
- [18] Morales E, Andres A, Gonzalez E, et al. Prophylaxis of cytomegalovirus disease with ganciclovir or anti-CMV immunoglobulin in renal transplant recipients who receive antilymphocytic antibodies as induction therapy [J]. *Transplantation Proc*, 2002, 34: 73-74.
- [19] Said T, Nampoory MR, Pacsa AS, et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients[J]. *Transplantation Proc*, 2007, 39: 997-999.
- [20] 周浩,王毅,王芳,等.肾移植术后巨细胞病毒感染的诊治进展[J].现代生物医学进展,2009,9(2):391-394.
- [21] Reddy SP, Handa A, Tan L, et al. Low-dose valganciclovir prophylaxis against cytomegalovirus disease in renal transplant recipients[J]. *Transpl Int*, 2003, 16(10): 726-729.
- [22] 黄樱,王红.肾移植术后巨细胞病毒感染的防治[J].中华器官移植杂志,2005,26(4):252-253.
- [23] 陆敏强.器官移植术后巨细胞病毒感染诊治新进展[J].肝胆外科杂志,1999,7(3):232-234.

(收稿日期:2009-07-25;编辑:张秀峰)