

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.02.004

· 论 著 ·

口服缬更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染 1 例

杨利丽, 潘兆军, 王静, 卢秀丽 (淮安市妇幼保健院, 江苏淮安 223002)

[摘要]目的:探讨口服缬更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染新生儿的疗效。方法:口服缬更昔洛韦 16 mg/kg, 每日 2 次, 治疗 1 例先天性巨细胞病毒感染新生儿 6 周, 监测新生儿体质量、头围、中性粒细胞、血小板、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶及病毒载量, 随访头颅超声、脑干听性诱发电位和头颅磁共振成像(MRI)。结果:缬更昔洛韦治疗后尿液中和血液中病毒载量转阴, 听力和发育结果改善, 患儿治疗期间出现粒细胞减少症, 治疗结束后好转。结论:口服缬更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染疗效较显著, 需进一步研究确定最佳剂量、疗程以达到更好的疗效和安全性。

[关键词]先天性; 巨细胞病毒; 缬更昔洛韦; 新生儿

[中图分类号]R725.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)02-0012-03

Oral Valganciclovir in the Treatment of Neonatal Congenital Cytomegalovirus Infection: a Case Report

Yang Lili, Pan Zhaojun, Wang Jing, Lu Xiuli (Huai'an Maternity and Child Healthcare Hospital, Jiangsu Huai'an 223002, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the efficacy of oral valganciclovir in the treatment of a case of neonatal congenital cytomegalovirus infection. **Methods:** A newborn with congenital cytomegalovirus infection was treated with oral administration of 16 mg/kg bid valganciclovir for 6 weeks. Body weight, head circumference, neutrophils, platelets, direct bilirubin, alanine aminotransferase and viral load were monitored; and follow-up was performed on cranial ultrasound, brainstem auditory evoked potential and head magnetic resonance imaging (MRI). **Results:** At the end of therapy, the newborn was negative for cytomegalovirus in urine and plasma, the hearing and developmental results were improved. Granulocytopenia that occurred during treatment were improved after treatment. **Conclusion:** Oral valganciclovir is effective in the treatment of congenital cytomegalovirus infection, and further research is needed to determine the optimal dose and course of treatment to achieve better efficacy and safety.

[Keywords] congenital; cytomegalovirus; valganciclovir; newborn

先天性巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是胎儿主要宫内感染之一, 活产儿中感染率达 0.6%~0.7%^[1-2]。CMV 宫内感染可导致胎儿畸形、智力低下和发育迟缓等, 严重者可引起全身性感染, 可并发先天性或迟发性非遗传性感音神经性耳聋。研究显示, 更昔洛韦可以减少 CMV 感染引起的感觉性神经性耳聋及其他中枢神经系统损害^[3]。目前国内多应用更昔洛韦静脉给药治疗先天性巨细胞病毒感染。静脉用药需要长期住院, 存在长期建立静脉通道不方便的缺点, 对新生儿患者更是如此。已有缬更昔洛韦(valganciclovir)口服作为先天性巨细胞病毒感染的经验性治疗^[4], 而国内很少有应用缬更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染的报道。本研究对 1 例先天性巨细胞病毒感染新生儿使用缬更昔洛韦口服治疗, 取得较好疗效, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患儿, 女, 出生 13 h, 因纳差伴反应差半天入院, G2P1 孕 40 周经阴道分娩, Apgar 评分 8~9 分, 羊水清。入院查体: T 36.6 °C, P 123 次/分, R 45 次/分, 血压

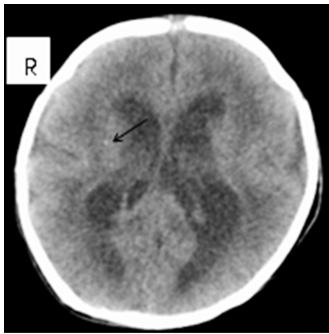
90/52 mm Hg, 体质量 2.86 kg, 头围 34 cm, 胸围 32 cm, 身长 49 cm, 神志清, 反应差, 呼吸平稳, 面部可见少许出血点, 前囟平、软, 两肺呼吸音粗, 未闻及啰音, 心音有力, 律齐, 未闻及明显杂音, 腹平软, 肝肋下 1.5 cm, 软, 无压痛, 脾肋下未及, 四肢肌张力减弱, 原始反射减弱。孕 33 周起多次胎儿超声提示双侧侧脑室增宽。孕母未进行巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒及弓形虫感染等相关检查(Torch 检查)。患儿入院后头颅超声: 双侧侧脑室裂隙状, 脑中线居中, 脑沟回显示清晰, 双侧脉络丛呈“双头征”, 左侧侧脑室后角宽约 2.0 cm, 右侧侧脑室后角宽约 2.3 cm, 左侧室管膜下见 1.1 cm×0.7 cm 无回声区。血常规: 血红蛋白 159 g/L, 红细胞 $4.47 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $15.2 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 53.3%, 淋巴细胞百分比 40.0%, 血小板 $335 \times 10^9/L$ 。C 反应蛋白 0.9 mg/L。输血相关四项检测均阴性。Torch 检查: CMV-IgM、IgG 均阳性, 余均阴性。血培养: 无菌生长。脑脊液常规: 糖 2.0 mmol/L, 氯 119.4 mmol/L, 潘氏试验+++ , 有核细胞 $5 \times 10^9/L$, 红细胞 $2.533 \times 10^{12}/L$ 。脑脊液培养: 无菌生长。脑脊液 CMV-DNA PCR <500 copies/L。尿 CMV-DNA PCR 3.52×10^7 copies/L。听力筛查: 瞬态诱发性耳声

基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目, 编号 F201609。

作者简介: 杨利丽(1984.06-), 女, 大学本科, 主治医师, 主要从事新生儿疾病临床工作, E-mail: 15061210902@139.com。

通讯作者: 潘兆军(1977.10-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: 1276684451@qq.com。

发射(transient evoked otoacoustic emission, TEOAE)、自动听性脑干反应(automated auditory brainstem response, AABR)均未通过。头颅 CT 平扫:双侧大脑半球髓质密度稍减低,大脑皮髓质分界欠清,局部脑皮质稍增厚,两侧侧脑室旁见点状高密度影,右侧明显,见图 1。侧脑室明显增大,以后角明显。眼底筛查:未见脉络膜视网膜炎。患儿母亲分娩后检查血清 CMV-IgM、IgG 均阳性。患儿诊断为先天性巨细胞病毒感染。



注:箭头处为钙化点

图 1 出生后头颅 CT

1.2 治疗方法

家长签署口服缙更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染同意书,并经过医院伦理委员会通过。缙更昔洛韦(万赛维,罗氏药业)根据文献^[5]调制混悬液,

每次 16 mg/kg 口服,每 12 h 一次,并根据体质量调整药量,门诊随访每周 1 次。治疗期间每周监测体质量、头围、血常规、每 1~2 周监测肝功能、尿 CMV 载量,间断监测血清 CMV 载量。6 月龄时检查头颅磁共振成像(MRI)和脑干听性诱发电位。

2 结果

2.1 临床转归

患儿治疗期间未出现明显不良反应,纳乳好(配方奶喂养),无明显呕吐,体质量和头围增长良好(在同胎龄、同性别的 25~50 百分位)。患儿 6 个月时体检抬头好,扶物能独坐,对声音有反应。治疗前后体质量、头围变化情况见表 1。

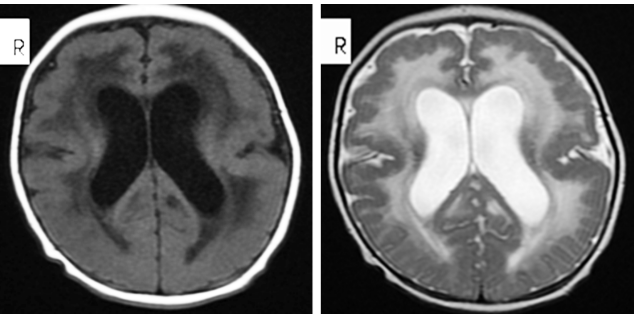
2.2 辅助检查

2.2.1 实验室检查 患儿治疗前 5 周粒细胞均在正常范围,第 6 周时出现粒细胞减少症($450 \times 10^6/L$),治疗结束 1 周后复查恢复正常。血小板和血清直接胆红素一直在正常范围。丙氨酸氨基转移酶(ALT)在第 2 周时略高于正常范围(50 U/L),其他时间在正常范围。缙更昔洛韦治疗后尿液中和血液中病毒载量均明显下降,到 6 周疗程结束时尿液中和血液中 CMV-DNA 均未检出。6 月龄时尿液病毒载量为 $3.25 \times 10^3/L$ 。治疗前后中性粒细胞、血小板、直接胆红素、ALT 及病毒载量变化情况见表 1。

表 1 治疗前后体质量、头围、检验指标及病毒载量变化情况

日龄/d	体质量/kg	头围/cm	中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)	结合胆红素/ ($\mu\text{mol/L}$)	ALT / (U/L)	尿 CMV-DNA/ (copies/mL)	血 CMV-DNA/ (copies/mL)
7	3.0	34.0	5.24	439	3.4	34.0	352×10^5	600
14	3.2	34.0	2.16	439	2.6	50.0	442×10^4	
21	3.6	34.0	2.30	443	2.4	37.0	929×10^2	
35	4.0	35.0	3.86	695				
49	4.7	36.4	0.45	690	2.2	22.0	600	<500
56	5.0	36.7	3.25	423				
180	7.3	40.0	1.09	234	1.9	10.7	3 250	<500

2.2.2 头颅超声及核磁共振 2 月龄时头颅超声示双侧脑室裂隙状,脑中线居中,脑沟回显示清晰,双侧脉络丛形态回声未见异常,左侧宽约 2.0 cm,右侧宽约 1.2 cm,第 3、4 脑室不扩张。6 月龄时头颅 MRI 提示脑室增大,脑皮质发育不良,大脑白质髓鞘化延迟,见图 2。



A:T1 加权像 B:T2 加权像

图 2 6 月龄头颅 MRI

2.2.3 脑干听性诱发电位 6 月龄时脑干听性诱发电位,左耳阈值 50 db,右耳 97 db 下未见明显分化 v 波。

3 讨论

有症状的先天性巨细胞病毒感染新生儿静脉使用更昔洛韦治疗可改善其听力和发育结局^[6]。更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染治疗时需要 6 周以上的疗程,住院时间长,费用高,长期用药往往需要留置中心静脉置管,患儿易出现继发中心静脉置管相关性感染,增加了治疗风险。由于生物利用度低,口服更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染效果欠佳。口服缙更昔洛韦已用于预防和治疗移植患者的巨细胞病毒感染^[7]。在口服吸收过程中,缙更昔洛韦转化为更昔洛韦,药代动力学研究显示,静脉注射更昔洛韦 6 mg/kg 和口服缙更昔洛韦 16 mg/kg,每日 2 次,新生儿的血浆浓度相似^[8-9]。

本例患儿缙更昔洛韦治疗后尿液中和血液中病毒载量均明显下降,到 6 周疗程结束时尿液中和血液中 CMV-DNA 均未检出。每天 2 次口服 16 mg/kg 的缙更昔洛韦对先天性巨细胞病毒感染新生儿有抑制病毒复制的作用,与既往静脉使用更昔洛韦的疗效相似。由于费

用、可能的致癌性、致畸性和人类生育能力受损等原因, 缙更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染的疗程尚未统一, 大部分文献报道疗程为 6 周, 也有研究提示缙更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染 6 个月与 6 周相比, 短期内听力改善差异无统计学意义, 但长期听力和发育结果略有改善^[4], 因此缙更昔洛韦治疗的疗程仍需进一步的研究。缙更昔洛韦的不良反应与更昔洛韦类似, 其中最常见的是中性粒细胞减少症, 20%~60% 的患者会出现, 且在停药后或暂时中断治疗后可恢复正常^[4,10]。有研究显示在治疗的前 6 周中, 接受口服缙更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染者中 3 或 4 级中性粒细胞减少的发生率低于接受静脉注射更昔洛韦 6 周的先天性巨细胞病毒感染者, 可能是口服缙更昔洛韦治疗与更昔洛韦静脉内给药相比, 静脉内给药的更昔洛韦最大药物浓度更高^[4]。本例患者在治疗的最后 1 周出现粒细胞减少症($450 \times 10^6/L$), 治疗结束 1 周后复查恢复正常。本例患者治疗 6 个月后左耳听力有恢复, 临床随访患儿对声音反应尚好, 神经与体格发育与同龄儿相似。用口服缙更昔洛韦替代新生儿静脉注射更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染是可行的, 大部分治疗在门诊即可完成, 且缙更昔洛韦抑制 CMV 病毒血症能节省成本, 但由于总体研究样本量少, 因此需要进一步的研究确定最佳剂量、疗程, 以达到最好的疗效和安全性。另外更昔洛韦对性腺有毒性作用, 在动物模型中具有致癌作用, 尽管尚未在人体中观察到这些毒性作用, 但在使用缙更昔洛韦治疗前需要明确告知。

参考文献:

[1] VAN ZUYLEN W J, HAMILTON S T, NAING Z, et al. Clinical

- and epidemiological features of congenital cytomegalovirus infection globally [J]. *Obstet Med*, 2014, 7(4): 140-146.
- [2] 徐雯芳, 袁天明. 先天性巨细胞病毒感染的母婴防治进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(10): 92-97.
- [3] DIETRICH M L, SCHIEFFELIN J S. Congenital cytomegalovirus infection [J]. *Ochsner J*, 2019, 19(2): 123-130.
- [4] KIMBERLIN D W, JESTER P M, SÁNCHEZ P J, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 933-943.
- [5] HENKIN C C, GREYER J C, TEN EICK A P. Stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2003, 60(7): 687-690.
- [6] OLIVER S E, CLOUD G A, DEMMLER G J, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system [J]. *J Clin Virol*, 2009, 46(Suppl 4): S22-S26.
- [7] MEESING A, RAZONABLE R R. New developments in the management of cytomegalovirus infection after transplantation [J]. *Drugs*, 2018, 78(11): 1085-1103.
- [8] ACOSTA E P, BRUNDAGE R C, KING J R, et al. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(6): 867-872.
- [9] KIMBERLIN D W, ACOSTA E P, SÁNCHEZ P J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(6): 836-845.
- [10] 何莉梅, 王婷, 李静, 等. 注射用更昔洛韦致儿童不良反应 33 例 [J]. *儿科药理学杂志*, 2019, 25(11): 45-47.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2019-11-27 修回日期: 2019-12-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.02.005

· 论著 ·

某儿童医院 2012-2017 年极低/超低出生体质量儿败血症病原学及危险因素分析

秦贵阳, 余加林 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要]目的: 分析我院极低/超低出生体质量儿早发败血症 (EOS) 及晚发败血症 (LOS) 的病原分布情况, 探讨其危险因素。方法: 收集我院 2012-2017 年收治的极低/超低出生体质量儿临床资料, 分为 EOS 组、LOS 组及未发生败血症的对照组, 回顾性分析败血症发病率、病原谱及危险因素。结果: 共纳入 777 例极低/超低出生体质量儿, 其中 EOS 106 例 (13.6%), LOS 245 例 (31.5%)。共培养出 9 株 EOS 病原菌, 大肠埃希菌占 44.4%; 130 株 LOS 病原菌, 肺炎克雷伯菌占 39.2%。EOS 患儿胎膜早破、产后心肺复苏、生后第 1 天机械通气概率高于对照组 (P 均 < 0.05)。LOS 患儿机械通气概率高于对照组, 剖宫产概率低于对照组 (P 均 < 0.05)。结论: 胎膜早破、产后心肺复苏、生后第 1 天机械通气的增加增加 EOS 发生风险, 机械通气的增加增加 LOS 发生风险。

[关键词] 极低出生体质量儿; 超低出生体质量儿; 败血症; 病原菌; 危险因素

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2021)02-0014-04

作者简介: 秦贵阳 (1991.07-), 女, 硕士, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: 597844762@qq.com。

通讯作者: 余加林 (1962.05-), 男, 博士, 教授, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: yujialin486486@126.com。