

不同矫正胎龄早产儿使用更昔洛韦的安全性观察

李欣^{1,2}, 朱琳¹, 蓝江儿¹, 张迅捷¹, 朱逸清¹, 蒋思远³, 曹云³, 顾侃茹², 李智平¹

1. 国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院临床药理学部 (上海 201102)

2. 银川市妇幼保健院药剂科 (银川 750000)

3. 国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院新生儿科 (上海 201102)

【摘要】目的 观察早产儿使用更昔洛韦治疗巨细胞病毒感染的安全性。**方法** 回顾分析 2017 年 10 月 1 日—2021 年 10 月 1 日在复旦大学附属儿科医院新生儿科住院且使用更昔洛韦治疗巨细胞病毒感染的早产儿临床资料, 比较矫正胎龄 (PMA) < 37 周或 ≥ 37 周患儿使用更昔洛韦后中性粒细胞绝对值、血小板数、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、血清肌酐 (SCr) 等安全性指标的变化。**结果** 共纳入 40 例患儿, 开始治疗时 PMA < 37 周的 25 例, PMA ≥ 37 周的 15 例。23 例更昔洛韦剂量为 6 mg · kg⁻¹, q12h, 17 例更昔洛韦剂量为 5 mg · kg⁻¹, q12h。不同 PMA 组患儿中性粒细胞减少发生风险差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 3~4 级中性粒细胞减少症发生风险差异显著 [发生率分别为 24.0% (6/25) 和 0% (0/15), $P < 0.05$]。不同 PMA 组患儿血小板减少发生风险无明显差异 ($P > 0.05$), 但 PMA < 37 周的患儿发生 1 例严重血小板减少, 而 PMA ≥ 37 周组无; PMA < 37 周的患儿, 更昔洛韦剂量 6 mg · kg⁻¹ 发生血小板下降风险更高。不同 PMA 患儿肝酶升高发生风险无显著差异 ($P > 0.05$)。1 例 PMA < 37 周患儿 SCr 明显上升, 但可能由合并的失血性休克引起。不同 PMA 患儿 SCr 上升发生风险差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 不同 PMA 的早产儿使用更昔洛韦过程中, 发生中性粒细胞减少、血小板降低和肝酶升高的风险无显著差异。开始治疗时, PMA < 37 周患儿重度及以上中性粒细胞减少发生风险高于 PMA ≥ 37 周者。且 PMA < 37 周患儿给予 6 mg · kg⁻¹ 剂量相比 5 mg · kg⁻¹ 发生血小板降低的风险更高。因此, 在密切监测不良反应的同时, 仍需优化更昔洛韦在不同 PMA 早产儿中的给药方案, 以确保用药的安全性。

【关键词】 巨细胞病毒; 更昔洛韦; 早产儿; 安全性

Safety observation of ganciclovir in premature infants at different postmenstrual age

Xin LI^{1,2}, Lin ZHU¹, Jiang-Er LAN¹, Xun-Jie ZHANG¹, Yi-Qing ZHU¹, Si-Yuan JIANG³, Yun CAO³, Kan-Ru GU², Zhi-Ping LI¹

1. Department of Clinical Pharmacy, Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202306002

基金项目: 上海市优秀学术带头人项目 (19XD1400900); 复旦大学附属儿科医院重点发展项目疑难重症诊治中心项目 (EK2022ZX01)

通信作者: 李智平, 博士, 主任药师, 博士研究生导师, Email: zpili@fudan.edu.cn

2. Department of Pharmacy, Child Health Care Hospital of Yinchuan City, Yinchuan 750000, China

3. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Zhi-Ping LI, Email: zpli@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective To observe the safety of ganciclovir on congenital cytomegalovirus (CMV) infected premature infants. **Methods** We reviewed the data of premature infants with congenital CMV infection hospitalized in the department of neonatology, Children's Hospital of Fudan University and treated with ganciclovir from October 1st 2017 to October 1st 2021. The safety differences were compared, including absolute neutrophil count, platelet, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and serum creatinine (SCr). **Results** Forty children were included in this study, 25 of them with PMA<37 weeks and 15 with PMA≥37 weeks at the start of treatment. 23 had ganciclovir at a dose of 6 mg·kg⁻¹, q12h and 17 had ganciclovir at a dose of 5 mg·kg⁻¹, q12h. There was no significant difference in neutropenia, but the incidence of Grade 3-4 neutropenia were significantly different between the two PMA groups (24.0% vs. 0%, *P*<0.05). There was no significant difference in thrombocytopenia between two groups (*P*>0.05). There was 1 case of severe thrombocytopenia with PMA<37 weeks and none in the group with PMA≥37 weeks. Meanwhile, in the group of children with PMA<37 weeks, the risk of thrombocytopenia was higher with ganciclovir doses of 6 mg·kg⁻¹. There was no significant difference in the incidence of liver function abnormalities among children with different PMA (*P*>0.05). One case of SCr increase occurred in the group with PMA<37 weeks considering about hemorrhagic shock. There was no difference in SCr increase between two group (*P*>0.05). **Conclusion** There was no significant difference in the risk of neutropenia, thrombocytopenia and abnormal liver function during the use of ganciclovir in preterm infants with different PMAs. At the start of treatment, the incidence of severe and above neutropenia was significantly higher in children with PMA<37 weeks than in those with PMA ≥37 weeks, and the risk of thrombocytopenia was also higher in children with PMA<37 weeks with the ganciclovir dose of 6 mg·kg⁻¹ compared to 5 mg·kg⁻¹. Therefore, it is suggested that preterm neonates with ganciclovir treatment should be closely monitored, and optimal dosing regimens of ganciclovir in preterm infants need to be further studied to guarantee safety of medication.

【Keywords】 Cytomegalovirus infection; Ganciclovir; Premature infants; Safety

巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染是最常见、危害最大的新生儿感染之一, 是导致新生儿中枢性神经性耳聋、视力障碍和神经发育异常的主要原因之一, 严重者可能导致新生儿死亡^[1], 新生儿 CMV 感染率约为 0.2%~2.4%^[2], 约 5%~10% 感染者出现症状。《孕妇及新生儿先天性巨细胞病毒感染预防、诊断与治疗专家共识》建议对于中-重度症状的先天性 CMV 感染新生儿, 应在出生后 1 个月内开始治疗, 治疗方法推荐口服缙更昔洛韦 16 mg·kg⁻¹ bid^[3]。目前缙更昔洛韦口服制剂较为昂贵, 在我国, 静脉输注更昔

洛韦是更为常用的抗 CMV 药物治疗手段。早期、足量的更昔洛韦对 CMV 感染具有显著的临床疗效^[4]。根据我国指南^[5-6], 新生儿静脉注射更昔洛韦的推荐剂量为 5 mg·kg⁻¹ 或 6 mg·kg⁻¹ bid。其中, 5 mg·kg⁻¹ 是参考成人及儿童治疗方案^[6-7], 6 mg·kg⁻¹ 是基于一个小样本的新生儿药动学试验结果, 但相关研究^[8-9]未说明研究人群为早产儿还是足月儿, 且其数据可靠性受到了一些质疑。

国外关于新生儿使用更昔洛韦剂量及药动学的研究^[10]显示 12 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 连续 6 周比 8 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 对听力的稳定性及改善作用更

佳。文献^[11]报道, 1例极低出生体重儿, 在生后49 d[矫正胎龄 (postmenstrual age, PMA) 31周]给予更昔洛韦 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, bid后, 血浆谷浓度显著增高, 给药间隔延长至 qd后, 血浆谷浓度降低到正常值。目前早产儿更昔洛韦的最佳给药剂量尚未完全明确, 大多参照足月儿的标准^[12]。更昔洛韦作为一种脱氧鸟苷类似物, 主要以原型从肾脏排泄, 故用于肾功能不全的成人患者需要调整剂量, 而早产儿肾功能发育尚不完全, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, bid的剂量对早产儿是否安全值得进一步研究。一项纳入167例新生儿(其中18例为早产儿)研究^[13]表明, 更昔洛韦大剂量($7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)与小剂量($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的有效性相当, 但呕吐、贫血及中性粒细胞减少等不良反应发生率明显增高。叶颖子等^[14]回顾了19例中-重度症状先天性CMV感染患儿(含早产儿9例)使用更昔洛韦或缬更昔洛韦的有效性与安全性, 均未观察到相关的粒细胞减少与肝功能异常。本研究收集使用更昔洛韦治疗CMV感染的早产儿病例进行回顾性分析, 着重探讨不同PMA及不同剂量对安全性的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经复旦大学附属儿科医院伦理委员会审核批准(编号: 复儿伦审[2022]347号), 已获得患儿监护人关于信息将用于科研的泛知情同意。

1.1.1 纳入标准

2017年10月1日—2021年10月1日收入我院新生儿科住院, 使用过更昔洛韦治疗的出生胎龄(孕周) < 37周的早产儿(均为中-重度CMV感染症状^[5], 如出生3周内从新生儿尿液或血液标本分离到CMV者, 判断为先天性CMV感染, 反之则判断为围产期或出生后感染)。更昔洛韦 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q12h, 静脉滴注时间 > 1h。如发生骨髓抑制情况如中性粒细胞显著下降, 是否停药或更换用药方案均经过感染科会诊评估。更昔洛韦治疗疗程为2~6周, 出院时根据患儿具体情况, 决定是否序贯口服缬更昔洛韦抗病毒治疗。

1.1.2 排除标准

静脉使用更昔洛韦疗程不足两周或血常规和肝肾功能未按每周1次常规检测的患儿。

1.1.3 分组

将纳入病例分为更昔洛韦治疗开始时PMA < 37周早产儿和PMA ≥ 37周早产儿。不同PMA的早产儿按照用药剂量分为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。PMA = 出生胎龄 + 出生后年龄^[15]。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

从病史中提取: ①出生胎龄、性别、用药时的年龄、出生体重、开始用药时体重、出生身高、用药前血清肌酐(SCr); ②更昔洛韦剂量和疗程、更昔洛韦治疗前后血和尿中CMV-DNA阳性情况; ③治疗期间安全性指标, 包括外周血中性粒细胞计数、血小板计数、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、SCr。

1.2.2 安全性评价指标

本次回顾的病例患儿均在开始治疗后每周监测血常规(血中性粒细胞、血小板)1~2次及肝生化指标(AST、ALT)1次。选取开始用药后3周内的数据进行回顾。使用NIAID Division of AIDS Toxicity Tables对毒性反应进行量化评估^[16-17]。

(1) 中性粒细胞减少判定标准(以用药期间最低值计): 1级为轻度: $(0.8 \sim 1) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 2级为中度: $(0.6 \sim 0.799) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 3级为重度: $(0.4 \sim 0.599) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 4级为可能危及生命: $< 0.4 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ^[16-18]。

(2) 血小板减少判定标准: 1级为轻度: $(100 \sim 124.9) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 2级为中度: $(50 \sim 99.9) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 3级为重度: $(25 \sim 49.9) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 4级为潜在危及生命: $< 25 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ^[16-18]。

(3) ALT/AST上升严重程度判定标准: 1级为轻度: 正常值上限(ULN)的1.25~2.4倍; 2级为中度: ULN的2.5~4.9倍; 3级为重度: ULN的5~10倍; 4级为潜在危及生命: 大于ULN的10倍。新生儿AST正常值: $22 \sim 71 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 新生儿ALT正常值: 男 $10 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 女 $8 \sim 32 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[16-17, 19]。

(4) SCr上升判定标准: 回顾患儿用药前及用药后的SCr值, 如SCr > $176.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 认为SCr上升, 提示可能存在肾毒性^[20]。

1.2.3 更昔洛韦不良反应关联性评价

参考国家药品不良反应监测中心的评价方法^[21]: ①时间相关性: 用药与不良反应的出现有无合理的时间关系; ②是否已知: 不良反应是否符合该药已知的不良反应类型; ③去激发: 停

药或减量后，不良反应是否消失或减轻；④再激发：再次使用可疑药品是否再次出现同样的不良反应；⑤其他解释：不良反应是否可用并用药品的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价6级。本研究纳入的所有病例包括以上6个等级。

1.3 统计学分析

应用SPSS 21.0软件对数据进行分析处理。除非特殊说明者，计量资料以中位数（最小值，最大值）表示；计数资料以例数（*n*）和/或百分率（%）表示。基于不良反应发生例数及比例采用Fisher精确概率单尾检测，*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般资料

共纳入40例患儿，出生胎龄均 < 37周。患儿基本信息见表1。开始治疗时PMA < 37周的25例，PMA ≥ 37周的15例。其中，PMA < 37周组，15例更昔洛韦剂量为5 mg · kg⁻¹，q12h，10例更昔洛韦剂量为6 mg · kg⁻¹，q12h。PMA ≥ 37周组，2例更昔洛韦剂量为5 mg · kg⁻¹，q12h，13例更昔洛韦剂量为6 mg · kg⁻¹，q12h。PMA < 37周的患儿，起源于围产期的支气管肺发育不良（BPD）发病率明显高于PMA ≥ 37周的患儿（52.0% vs. 13.3%，*P* < 0.05），其他基础疾病、合并用药及输血/血液制品情况在不同组别，即同一PMA不

同剂量组间差异无统计学意义（*P* > 0.05）。

2.2 不良反应及关联性评价

2.2.1 中性粒细胞减少

表2总结了药物治疗期间发生中性粒细胞减少的情况。40例患儿中有18例（45.0%）发生中性粒细胞减少，不良反应关联性评价为可能（16例，严重程度1~3级）和很可能（2例，严重程度为4级）。PMA < 37周的患儿（25例中13例发生中性粒细胞减少）与PMA ≥ 37周的患儿（15例中5例发生中性粒细胞减少）的发生风险差异无统计学意义（*P* > 0.05）。但PMA < 37周的患儿中，发生3~4级中性粒细胞减少的有6例（24.0%），其中2例为4级中性粒细胞减少，而PMA ≥ 37周的患儿中未观察到，差异有统计学意义（*P* = 0.046）。发生4级中性粒细胞减少的2例患儿，1例给予剂量减半，另1例停用更昔洛韦，中性粒细胞计数恢复正常后再次开始治疗。相同PMA使用不同更昔洛韦剂量的患儿，中性粒细胞减少发生风险差异无统计学意义（*P* > 0.05）。

2.2.2 血小板下降

40例患儿中3例发生血小板计数降低（7.5%），均为给予6 mg · kg⁻¹的PMA < 37周组患儿，其中2例为2级（中度减少），1例为3级（重度减少）。关联性评价结果，3例均为“可能”。PMA ≥ 37周患儿中未发现血小板计数降低，不同PMA组及相同PMA不同剂量组发生血小板计数下降比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）。见表3。

表1 患儿基本情况[*n*，中位数(最小值，最大值)]

Table1. Basic Information of Infants[*n*, median (maximum, minimum)]

项目	总队列(<i>n</i> =40)			PMA < 37周(<i>n</i> =25)			PMA ≥ 37周(<i>n</i> =15)		
	PMA < 37周 (<i>n</i> =25)	PMA ≥ 37周 (<i>n</i> =15)	<i>P</i>	5mg · kg ⁻¹ (<i>n</i> =15)	6mg · kg ⁻¹ (<i>n</i> =10)	<i>P</i>	5mg · kg ⁻¹ (<i>n</i> =2)	6mg · kg ⁻¹ (<i>n</i> =13)	<i>P</i>
男性	17	9	0.5	12	5	0.1	2	7	0.3
出生胎龄(周)			0.2			0.1			0.1
<30	21	9		11	10		2	7	
30~33	4	5		4	0		0	5	
34~36	0	1		0	0		0	1	
出生体重 ≤ 1.5kg	19	6	0.03	12	7	0.5	1	5	0.7
开始治疗时的PMA(周)	34 ⁺³ (31 ⁺⁶ , 35 ⁺²)	38 ⁺⁶ (37 ⁺⁴ , 39 ⁺⁴)	-	34 ⁺⁶ (32 ⁺⁵ , 35 ⁺²)	34 (29 ⁺⁵ , 34 ⁺⁴)	-	38 ⁺⁵ , 37 ⁺²	39 (37 ⁺⁶ , 39 ⁺⁴)	-
开始治疗时的年龄(d)	43(35, 57)	65(53, 72)	-	39(35, 52)	49(10, 56)	-	54, 65	68(40, 77)	-

续表1

项目	总队列(n=40)			PMA<37周(n=25)			PMA≥37周(n=15)		
	PMA<37周	PMA≥37周	P	5mg·kg ⁻¹	6mg·kg ⁻¹	P	5mg·kg ⁻¹	6mg·kg ⁻¹	P
	(n=25)	(n=15)		(n=15)	(n=10)		(n=2)	(n=13)	
先天性感染	3	0	-	1	2	-	0	0	-
开始治疗时中性粒细胞绝对值($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	2(1.2,3.0)	1.3(0.9,2.1)	-	2(1.1,2.4)	2.4(1.6,4)	-	0.8,3.6	1.3(0.8,2.14)	-
开始治疗时血小板计数($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	172(107,200)	243(189,354)	-	172(118,196)	148(107,200)	-	200,274	243(101,334)	-
静脉更昔洛韦疗程(d)	21(14,28)	14(14,25)	-	21(14,28)	17(14,24)	-	14,14	14(14,23)	-
基础疾病									
新生儿败血症或化脓性脑膜炎或肺炎	24	12	0.1	14	10	0.6	1	11	0.4
遗传代谢性疾病	1	0	0.6	1	0	0.6	0	0	-
新生儿坏死性小肠结肠炎	3	3	0.6	1	2	0.5	0	3	0.6
新生儿贫血	15	7	0.3	10	5	0.3	2	5	0.2
起源于围产期的支气管肺发育不良	13	2	0.02	10	3	0.08	0	2	0.7
用药期间进行过手术	1	1	0.6	1	0	0.6	0	1	0.9
其他基础疾病 ^a	25	15	-	15	10	-	2	13	-
合并用药									
美罗培南	5	2	0.5	1	4	0.06	0	2	0.7
万古霉素	0	0	-	0	0	-	0	0	-
利奈唑胺	1	0	0.6	0	1	0.4	0	0	-
头孢吡肟	6	0	0.05	3	3	0.5	0	0	-
头孢他啶	11	3	0.1	7	4	0.5	0	3	0.6
青霉素	1	0	0.6	1	0	0.6	0	0	-
氨苄西林舒巴坦	15	5	0.1	7	8	0.1	0	5	0.4
哌拉西林他唑巴坦	4	2	0.6	1	3	0.2	0	2	0.7
头孢哌酮舒巴坦	1	0	0.6	0	1	0.4	0	0	-
阿莫西林克拉维酸	0	1	0.4	0	0	-	0	1	0.9
甲硝唑	1	4	0.06	1	0	0.6	0	4	0.5
阿奇霉素	0	1	0.4	0	0	-	1	0	0.1
红霉素	2	0	0.4	2	0	0.4	0	0	-
氟康唑	5	7	0.08	2	3	0.3	0	7	0.3
咖啡因	6	1	0.2	3	3	0.5	0	1	0.9
奥美拉唑	2	0	0.4	1	1	0.7	0	0	-
熊去氧胆酸	4	2	0.6	1	3	0.2	0	2	0.7
维生素AD和维生素D	9	2	0.1	5	4	0.5	0	2	0.7

注：^a其他基础疾病包括新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿高胆红素血症、新生儿胆汁淤积症、动脉导管未闭等

表2 用药后发生中性粒细胞减少例数 (n)

Table 2. Number and Percentage of Infants With Neutropenia after drug administration (n)

严重程度	总队列 (n=40)			PMA<37周 (n=25)			PMA≥37周 (n=15)		
	PMA<37周	PMA≥37周	P	5 mg · kg ⁻¹	6 mg · kg ⁻¹	P	5 mg · kg ⁻¹	6 mg · kg ⁻¹	P
	(n=25)	(n=15)		(n=15)	(n=10)		(n=2)	(n=13)	
1级	5	3	0.7	3	2	0.7	1	2	0.4
2级	2	2	0.5	1	1	0.7	0	2	0.7
3级	4	0	0.1	2	2	0.5	0	0	-
4级	2	0	0.4	1	1	0.7	0	0	-
合计	13	5	0.2	7	6	0.4	1	4	0.6

表3 患儿血小板下降情况 (n)

Table 3. Number of Infants With thrombocytopenia (n)

血小板下降程度	总队列 (n=40)			PMA<37周 (n=25)			PMA≥37周 (n=15)		
	PMA<37周	PMA≥37周	P	5 mg · kg ⁻¹	6 mg · kg ⁻¹	P	5 mg · kg ⁻¹	6 mg · kg ⁻¹	P
	(n=25)	(n=15)		(n=15)	(n=10)		(n=2)	(n=13)	
1级	0	0	-	0	0	-	0	0	-
2级	2	0	0.4	0	2	0.2	0	0	-
3级	1	0	0.6	0	1	0.4	0	0	-
4级	0	0	-	0	0	-	0	0	-
合计	3	0	0.2	0	3	0.05	0	0	-

2.2.3 肝酶升高

PMA < 37周与 PMA ≥ 37周的患儿 ALT 和 AST 升高比例差异无统计学意义 (P > 0.05)；不同剂量更昔洛韦治疗导致 ALT 和 AST 升高的比例差异也无统计学意义 (P > 0.05)。见表4。3例患儿在更昔洛韦治疗期间发生 AST 和 (或) ALT 异常升高，关联性评价结果均为可能。

2.2.4 SCr升高

1例患儿因失血性休克导致 SCr 突然增高 (用药前为 31 μmol · L⁻¹, 用药第 21 天时为 86.6 μmol · L⁻¹)，评价其与更昔洛韦的关联性为可能无关。所有患儿在使用更昔洛韦后 SCr 未高于 176.8 μmol · L⁻¹。PMA < 37周与 PMA ≥ 37

周的患儿用药后发生 SCr 升高发生风险差异无统计学意义 (P > 0.05)；不同剂量更昔洛韦治疗导致 SCr 升高的发生风险差异也无统计学意义 (P > 0.05)。

2.3 有效性

用药开始时, PMA < 37周的患儿中, 22例 (88.0%)尿 CMV-DNA 阳性 (≥ 10⁴ copies · mL⁻¹), 治疗 14 d 后仅 2例 (8.0%) 阳性; 10例 (40.0%) 血 CMV-DNA 阳性 (≥ 10⁴ copies · mL⁻¹), 治疗 14 d 后全部低于检测下限。用药开始时, PMA ≥ 37周的患儿中, 15例 (100%) 尿 CMV-DNA 阳性, 治疗 14 d 后仅 2例 (13.3%) 阳性; 8例 (53.3%) 血 CMV-DNA 阳性, 治疗 14 d 后全部低于检测下限。

表4 ALT、AST升高的情况 (n)

Table 4 . Number of Infants with increased AST and ALT (n)

肝功能异常程度	总队列 (n=40)			PMA<37周 (n=25)			PMA≥37周 (n=15)		
	PMA<37周	PMA≥37周	P	5 mg · kg ⁻¹	6 mg · kg ⁻¹	P	5 mg · kg ⁻¹	6 mg · kg ⁻¹	P
	(n=25)	(n=15)		(n=15)	(n=10)		(n=2)	(n=13)	
ALT升高 2级	1	1	0.6	1	0	0.6	0	1	0.3
AST升高 1级	1	1		0	1		0	1	
	3级	1	0	1	0		0	0	
合计	2	1	0.7	1	1	0.7	0	1	0.3

3 讨论

相对于足月儿, CMV 感染的早产儿发生神经发育异常、听力障碍、生长发育迟缓等方面不良预后的概率更高^[22-23]。针对中-重度症状的感染给予抗病毒治疗是减轻患儿症状、降低病死率的关键^[3,5], 更昔洛韦是治疗的首选药物^[24]。有研究^[16]提示口服缙更昔洛韦 6 个月相较于静脉更昔洛韦 6 周的有效性及其依从性更佳, 因此国际指南推荐缙更昔洛韦^[3], 鉴于缙更昔洛韦的给药便利性, 对于可口服的 CMV 感染患儿是一种好的治疗选择。

更昔洛韦在改善 CMV 感染新生儿的症状和促进远期神经系统发育方面存在显著疗效, 但其不良反应明显, 可能会导致中性粒细胞减少、血小板降低、肝毒性等^[25-26]。国内指南^[5-6]对新生儿 CMV 感染推荐的剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv, q12h。考虑到早产儿肾功能发育不完全, 药物代谢减慢, 可能造成药物在体内的蓄积, 发生不良结果的风险较高。但目前针对早产儿这一特殊人群的更昔洛韦安全性研究极少。本研究对比了 PMA < 37 周和 ≥ 37 周的新生儿使用更昔洛韦的情况后发现, 早产儿更容易发生骨髓抑制, 主要表现为严重的中性粒细胞和血小板的降低, 其中在 PMA < 37 周的新生儿中, 使用 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的更昔洛韦, 发生血小板降低的比例更高。此外, 有文献^[27-29]表明, 中性粒细胞的减少与更昔洛韦浓度增加相关, 这可能提示高浓度的更昔洛韦存在毒性。

中性粒细胞减少是更昔洛韦最常见的不良反应, 既往研究^[24,28-30]显示接受静脉用更昔洛韦的新生儿中性粒细胞减少发生率为 25%~60%。在一项随机对照研究^[29]中, 46 例接受更昔洛韦的新生儿 ($6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ bid, 其中早产儿 24 例) 中有 63% 发生 3~4 级的中性粒细胞减少, 其中 14 例患儿需要进行剂量调整, 2 例需要使用粒细胞集落刺激因子, 4 例患儿暂停使用更昔洛韦。本研究显示, 接受更昔洛韦治疗的 PMA < 37 周的早产儿严重的中性粒细胞减少 (3~4 级) 发生率显著高于 PMA ≥ 37 周的早产儿 ($P < 0.05$)。2 例发生 4 级中性粒细胞减少的患儿, 1 例剂量减半, 5 d 后复查血常规, 中性粒细胞绝对值恢复到 $1.06 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 后继续以减半后的剂量治

疗。另 1 例停药后, 2 周后复查血常规, 中性粒细胞绝对值恢复到 $3.4 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。与正常新生儿相比, 小于胎龄儿或低出生体重新生儿中性粒细胞减少症 (中性粒细胞绝对计数 $< 1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) 的发生率增加^[31-32], 其中出生体重 $> 2.5 \text{ kg}$ 的足月儿发生率为 3%, 出生体重 $< 2.5 \text{ kg}$ 的婴儿发生率为 13%, 出生体重 $< 1.0 \text{ kg}$ 的婴儿发生率高达 38%^[32-33], 但通常多发生在出生后第 1 周。本研究同时评估了不同剂量更昔洛韦对中性粒细胞减少发生的影响, 两种剂量的更昔洛韦治疗期间, 对于同一胎龄的患儿, 其中性粒细胞减少的发生风险无显著差异 ($P > 0.05$)。

约 6.2% 新生儿在接受更昔洛韦治疗时发生血小板减少^[34]。然而, 血小板减少症在新生儿尤其是小于胎龄儿中本身就较为常见^[35], 小于胎龄儿在出生后第 1 周血小板减少症发生率为 31%, 正常新生儿则为 10%^[35]。且 CMV 感染的新生儿出生时血小板计数通常较低, 因此尚不明确更昔洛韦对血小板计数的相对作用。如果在抗 CMV 期间, 血小板计数减少加重同时 CMV 的 DNA 病毒载量水平降低, 应考虑此时血小板减少可能与病毒感染无关。本研究显示, 开始使用更昔洛韦时 PMA < 37 周患儿发生血小板减少风险较 PMA ≥ 37 周的患儿更高。同时, 对于 PMA < 37 周的患儿, $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 相较 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 发生的比例更高。本研究中 2 例患儿治疗期间出现了 3 级 (重度) 血小板下降, 对这 2 例不良反应的关联性进行评价, 其中 1 例由失血性休克引起血小板降低, 与更昔洛韦可能无关, 故未纳入分析, 另 1 例出现了 3 级 (重度) 中性粒细胞减少。该患儿孕 28⁺⁵ 周早产, 出生后第 4 天诊断先天性 CMV 感染, 给予更昔洛韦静脉滴注共 21 d。治疗前血小板计数 $60 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 治疗第 2 d, 血小板计数降为 $49 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 第 14 天后逐渐恢复到 $98 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 第 21 天恢复到 $277 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。抗病毒治疗第 21 天, 中性粒细胞计数下降为 $0.64 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 第 35 天恢复到 $1.09 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。由于该患儿属于先天性感染, 且 PMA 较小, 不能排除由于其他原因导致的血小板降低。另 1 例患儿孕 23⁺⁵ 周早产, 出生第 45 天诊断为 CMV 感染并给予更昔洛韦抗病毒治疗, 在使用更昔洛韦的第 21 天, 患儿血小板计数减少为 $30 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ (该患儿 1 周前的血小板计数为 $208 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$), 同时 SCr 升

高为 $86.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。回顾该患儿病例,发现该患儿在血小板计数降至 $30 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 的当天出现失血性休克,给予新鲜冰冻血浆支持,去白悬浮红细胞输注纠正贫血,血小板改善凝血功能等对症支持。在用药第 25 天,患儿血小板计数升高为 $59 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, SCr 降为 $21.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。该患儿不排除失血性休克导致的 3 级血小板下降。

有综述回顾,约 6.2% 接受更昔洛韦治疗的新生儿出现肝酶升高,轻度升高最为常见^[34]。本研究回顾的病例在治疗时也定期监测了肝功能,不同 PMA 及不同剂量同一 PMA 肝功能异常的发生率无明显差异。本研究也回顾了治疗期间患儿的肾功能,所有患儿在使用更昔洛韦后未出现 SCr 高于 $176.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的情况。文献^[36]提示,上述不良反应是可逆的,在停药一段时间后均能恢复到正常,无需永久停用药物。

本研究除外 1 例患儿可能因为失血性休克导致 3 级血小板降低,其不良反应的发生考虑与更昔洛韦可能无关,其余不良反应发生与更昔洛韦的使用存在时间关联,其中 2 例患儿停药或减量后症状减轻,故评价的其余不良反应发生与更昔洛韦存在相关性。研究表明,使用更昔洛韦期间, PMA < 37 周的早产儿发生严重的中性粒细胞降低的风险明显高于 PMA \geq 37 周的早产儿 ($P < 0.05$),而不同剂量同一胎龄早产儿发生中性粒细胞降低的风险并无差异性。在 PMA < 37 周的早产儿中,给予 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, bid 发生血小板下降的比例明显更高。本回顾性研究中未获取患儿的更昔洛韦血药浓度,但仍提示现有的剂量尤其是 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可能并不适于较小的早产儿。在现有给药剂量下,除了对 PMA 较小的患儿的血细胞计数监测外,考虑应密切注意对患儿进行治疗药物浓度监测,及时调整用量,避免严重不良反应。更昔洛韦治疗 CMV 的治疗窗未明确,目前通常基于专家意见和更昔洛韦的半抑制浓度 (IC_{50}),建议更昔洛韦治疗 CMV 感染的目标血浆谷浓度为 $2\sim 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $\text{AUC}_{24\text{h}}$ $80\sim 120 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[37-38]。当血药浓度较高但疗效欠佳时应考虑耐药性,提示换药。更昔洛韦血浆蛋白结合率低,分布与体液含水量相关,大部分以原型经过肾脏排泄,大量药理学研究^[8-9]显示,婴儿的更昔洛韦清除率与估测血清 SCr 值线性相关,分布容积与体重线性相关;有研究^[39]通过模型模拟,认为在大多数

儿科患者中,在整个儿科年龄范围内,更昔洛韦静脉给药时,结合体表面积 (BSA) 和 SCr 清除率 (CrCLS) 的计算公式 [$\text{dose}(\text{mg})=3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$, qd] 可有效达到预防 CMV 的目标 AUC,而常用的基于体重的剂量在较小儿童中会导致暴露不足。早产儿的药理学可能受到肾功能发育不全早产儿的特征性体液组成的双重影响,从极早产儿到足月儿对于相同剂量更昔洛韦的处置将可能有较大的差异。

本研究系单中心研究,纳入的病例总体样本量小,故检验效能低;本研究以 PMA 分组可能存在选择偏倚,因为不同 PMA 下,基础疾病、合并用药、自身发育程度不同,可影响不良事件的发生。PMA 为胎龄与出生后日龄之和,相同 PMA 下,较低胎龄是否安全性风险更高,本研究由于例数有限未进一步分层分析。需要更大规模的前瞻性研究,阐释更昔洛韦在早产儿体内暴露量与有效性、安全性的关系,探寻最佳剂量及药理学监护方案,避免更昔洛韦在体内蓄积,提升安全性并保障疗效。

参考文献

- 1 Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, et al. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries[J]. Int J Infect Dis, 2014, 22(5): 44-48. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.010.
- 2 Yamaguchi A, Oh-Ishi T, Arai T, et al. Screening for seemingly healthy newborns with congenital cytomegalovirus infection by quantitative real-time polymerase chain reaction using newborn urine: an observational study[J]. BMJ Open, 2017, 7(1): e013810. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013810.
- 3 Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: Consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(6): e177-e188. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
- 4 Dong Q, Leroux S, Shi HY, et al. Pilot study of model-based dosage individualization of ganciclovir in neonates and young infants with congenital cytomegalovirus infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(5): e00075-18. DOI: 10.1128/AAC.00075-18.
- 5 中华医学会围产医学分会, 中华医学会儿科学分会,

- 中华医学会医学病毒学分会, 等. 先天性巨细胞病毒感染筛查与临床干预指南 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(4): 417-423. DOI: 10.19538/j.fk2019040112.
- 6 方峰. 新生儿巨细胞病毒感染及疾病的诊治 [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(1): 6-8. [Fang F. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection and diseases in neonates[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2011, 26(1): 6-8.] DOI: CNKI:SUN:ZSEK.0.2011-01-007.
 - 7 Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics[J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR11): 1-166. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5811a1.htm>.
 - 8 Trang JM, Kidd L, Gruber W, et al. Linear single-dose pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. NIAID Collaborative Antiviral Study Group[J]. Clin Pharmacol Ther, 1993, 53(1): 15-21. DOI: 10.1038/clpt.1993.4.
 - 9 Zhou XJ, Gruber W, Demmler G, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. NIAID Collaborative Antiviral Study Group[J]. Clin Pharmacol Ther, 1996, 59(2): 2202-2205. DOI: 10.1038/sj.clpt.1996.236.
 - 10 Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study[J]. J Infect Dis, 1997, 175(5): 1080-1086. DOI: 10.1086/516445.
 - 11 Sunada M, Kinoshita D, Furukawa N, et al. Therapeutic drug monitoring of ganciclovir for postnatal cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant: a case report[J]. BMC Pediatr, 2016, 16(1): 1-4. DOI: 10.1186/s12887-016-0683-x.
 - 12 Fischer C, Meylan P, Graz MB, et al. Severe postnatally acquired cytomegalovirus infection presenting with colitis, pneumonitis and sepsis-like syndrome in an extremely low birthweight infant[J]. Neonatology, 2010, 97(4): 339-345. DOI: 10.1159/000260137.
 - 13 贺晓日, 陈平洋, 王涛, 等. 不同剂量更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的临床观察 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(8): 641-644. [He XR, Chen PY, Wang T, et al. Comparison of therapeutic effect of different doses of ganciclovir for neonatal congenital cytomegalovirus infection[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2009, 11(8): 641-644.] DOI: CNKI:SUN:DDKZ.0.2009-08-001.
 - 14 叶颖子, 叶丽静, 董姐姐, 等. 先天性巨细胞病毒感染抗病毒治疗的效果和安全性观察 [J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(2): 97-101. [Ye YZ, Ye LJ, Dong NN, et al. The antiviral therapy research in neonates with congenital CMV infection[J]. Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics, 2018, 13(2): 97-101.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2018.02.004.
 - 15 Fierson WM, Chiang MF, Good W, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity[J]. Pediatrics, 2018, 142(6): 189-195. DOI: 10.1542/peds.2018-3061.
 - 16 Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease[J]. N Engl J Med, 2015, 372(10): 933-943. DOI: 10.1056/NEJMoa1404599.
 - 17 U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1[EB/OL]. (2017-07) [2023-01-17]. <https://rsc.niaid.nih.gov/clinical-research-sites/daids-adverse-event-grading-tables>.
 - 18 Ziv L, Yacobovich J, Pardo J, et al. Hematologic adverse events associated with prolonged valganciclovir treatment in congenital cytomegalovirus infection[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(2): 127-130. DOI: 10.1097/INF.0000000000002079.
 - 19 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕, 主编. 实用新生儿学, 第5版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 1078.
 - 20 Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group[J]. J Infect Dis, 1997, 175(5): 1080-1086.

- DOI: 10.1086/516445.
- 21 国家药品监督管理局药品评价中心, 主编. 《药品不良反应报告和监测管理办法》培训教材 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 47-49.
- 22 陈露燕, 李伟, 徐佳露, 等. 先天性巨细胞病毒感染 gH 基因分型与临床特征的关系 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(8): 597-602. [Chen LY, Li W, Xu JL, et al. Relationship between gH genotyping and clinical characteristics of children with congenital cytomegalovirus infection[J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(8): 597-602.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.057810.2019.08.005.
- 23 Kyriakopoulou A, Serghiou S, Dimopoulou D, et al. Antenatal imaging and clinical outcome in congenital CMV infection: a field-wide systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2020, 80(4): 407-418. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.012.
- 24 Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system[J]. J Clin Virol, 2009, 46(suppl-S4): S22-S26. DOI: 10.1016/j.jcv.2009.08.012.
- 25 Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63: 862-867. DOI: 10.1093/jac/dkp083.
- 26 Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease[J]. J Infect Dis, 2008, 197: 836-845. DOI: 10.1086/528376.
- 27 Märtson AG, Edwina AE, Burgerhof JGM, et al. Ganciclovir therapeutic drug monitoring in transplant recipients[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(9): 2356-2363. DOI: 10.1093/jac/dkab195.
- 28 Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients[J]. Transplantation, 2005, 79(11): 1477-1483. DOI: 10.1097/01.tp.0000164512.99703.ad.
- 29 Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial[J]. J Pediatr, 2003, 143(1): 16-25. DOI: 10.1016/s0022-3476(03)00192-6.
- 30 Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blázquez D, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period[J]. J Clin Virol, 2012, 55(1): 72-74. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.06.001.
- 31 Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, et al. Early-onset neutropenia in small-for-gestational-age infants[J]. Pediatrics, 2015, 136(5): e1259-e1267. DOI: 10.1542/peds.2015-1638.
- 32 Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Low blood neutrophil concentrations among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health-care system[J]. J Perinatol, 2006, 26(11): 682-687. DOI: 10.1038/sj.jp.7211603.
- 33 Baley JE, Stork EK, Warkentin PI, et al. Neonatal neutropenia: clinical manifestations, cause, and outcome[J]. Am J Dis Child, 1988, 142(11): 1161-1166. DOI: 10.1001/archpedi.1988.02150110039016.
- 34 Wang Y, Smith KP. Safety of alternative antiviral agents for neonatal herpes simplex virus encephalitis and disseminated infection[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2014, 19(2): 72-82. DOI: 10.5863/1551-6776-19.2.72.
- 35 Christensen RD, Baer VL, Henry E, et al. Thrombocytopenia in small-for-gestational-age infants[J]. Pediatrics, 2015, 136(2): e361-e370. DOI: 10.1542/peds.2014-4182.
- 36 Whitley RJ. The use of antiviral drugs during the neonatal period[J]. Clin Perinatol, 2012, 39(1): 69-81. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.004.
- 37 Märtson AG, Touw D, Damman K, et al. Ganciclovir therapeutic drug monitoring: a case series[J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(2): 107. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000598.
- 38 Märtson AG, Edwina AE, Kim HY, et al. Therapeutic drug monitoring of ganciclovir: where are we?[J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(1): 138-147. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000925.
- 39 Jorga K, Reigner B, Chavanne C. Pediatric dosing of ganciclovir and valganciclovir: how model-based simulations can prevent underexposure and potential treatment failure[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2019, 8(3): 167-176. DOI: 10.1002/psp4.12363.

收稿日期: 2022 年 08 月 12 日 修回日期: 2023 年 01 月 18 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕