

- 中后吞咽障碍的效果和安全性 [J]. 中国当代医药, 2021, 28 (21): 168-170.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52 (4): 252-265.
- [6] 刘超宇, 胡继红, 何金华, 等. 早期康复对重度颅脑外伤吞咽困难患儿神经发育及吞咽功能的影响 [J]. 中国医药导报, 2023, 20 (22): 97-100.
- [7] 陈运红, 王志. 虚拟现实生物反馈训练联合重复经颅磁刺激在急性脑梗死后吞咽困难患者康复治疗中的应用 [J]. 中国医学物理学杂志, 2023, 40 (7): 904-908.
- [8] 田智, 武昌, 严静怡. 项丛刺联合表面肌电生物反馈治疗脑卒中后吞咽困难的效果 [J]. 中国医药导报, 2023, 20 (4): 100-103.
- [9] 王燕, 梁海云. 涤痰汤联合康复疗法治疗脑卒中后吞咽障碍效果观察 [J]. 海南医学, 2023, 34 (12): 1683-1686.
- [10] 何思锦, 陈小霞, 陈奇刚等. 基于“中枢-外周-中枢”闭环康复理论运用头针联合吞咽治疗仪治疗脑卒中后吞咽困难的临床疗效研究 [J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44 (8): 105-109.
- [11] ZHONG K, AN X, KONG Y, et al. Predictive model for the risk of hemorrhagic transformation after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2024, 239, 108-225.
- [12] SATO K, OGAWA T. Impact of increased trunk muscle mass on trunk function and activities of daily living in older individuals with cerebral infarction [J]. Clinical Nutrition ESPEN, 2024, 60, 203-209.
- [13] MITTAL M A, NOWICKI W K, MANTENA R, et al. Advances in biomarkers for vasospasm—Towards a future blood-based diagnostic test [J]. World Neurosurgery: X, 2024, 22, 100343.
- [14] SINA A, HUMAIN B, BABAK G, et al. 403 Malignant Cerebral Venous Infarction: Decompressive Craniectomy Versus Medical Treatment [J]. Neurosurgery, 2024, 70 (Supplement 1): 122.
- [15] 陈枫, 亚·娜仁, 甄作睿, 等. 早期综合康复治疗对脑卒中后吞咽障碍的效果及临床价值 [J]. 中国医学创新, 2023, 20 (8): 143-146.

[文章编号] 1007-0893(2024)07-0094-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.07.027

## 不同剂量更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的疗效

郭佳佳 霍婉莹 雷冰 张彦华

(郑州大学第三附属医院, 河南 郑州 450052)

**[摘要]** 目的: 比较不同剂量更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的疗效及安全性。方法: 选取郑州大学第三附属医院 2019 年 2 月至 2022 年 2 月期间收治的 50 例新生儿先天性巨细胞病毒感染患儿, 依据不同剂量更昔洛韦用药分为小剂量组 ( $6.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、大剂量组 ( $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 各 25 例, 比较两组患儿临床症状评分、肝功能、病毒学检查结果、临床疗效、副作用发生情况。结果: 两组患儿治疗后发热、呕吐腹泻、黄疸、肝大、原始反射异常评分均低于治疗前, 血清谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL) 水平及人类巨细胞病毒的脱氧核糖核酸 (CMV-DNA)、基因拷贝数变异的免疫球蛋白 G (CNV-IgG)、基因拷贝数变异的免疫球蛋白 M (CNV-IgM) 阳性率均低于治疗前, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但两组组间比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 小剂量组患儿的副作用发生率低于大剂量组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患儿总有效率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 大剂量和小剂量更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的疗效相当, 但小剂量安全性更高。

**[关键词]** 先天性巨细胞病毒感染; 更昔洛韦; 用药剂量; 新生儿

**[中图分类号]** R 722.13 **[文献标识码]** B

**[收稿日期]** 2024-01-26

**[作者简介]** 郭佳佳, 女, 主治医师, 主要研究方向是儿科新生儿疾病。

## Comparison of Efficacy and Safety of Different Doses of Ganciclovir in the Treatment of Neonatal Congenital Cytomegalovirus Infection

GUO Jiajia, HUO Wanying, LEI Bing, ZHANG Yanhua

(The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450052)

**[Abstract]** **Objective** To compare the efficacy and safety of different doses of ganciclovir in the treatment of congenital cytomegalovirus infection in newborns. **Methods** Fifty newborns with congenital cytomegalovirus infection admitted to the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from February 2019 to February 2022 were selected. According to different doses of ganciclovir, they were divided into a low-dose group ( $6.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and a high-dose group ( $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), with 25 cases in each group. Clinical symptom scores, liver function, virological examination results, clinical efficacy, and incidence of side effects were compared between the two groups. **Results** After treatment, the scores of fever, vomiting, diarrhea, jaundice, hepatomegaly, and abnormal primitive reflex of the two groups of children were lower than before treatment. The levels of serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), human cytomegalovirus deoxyribonucleic acid (CMV-DNA), copy number variant immunoglobulin G (CNV-IgG), and copy number variant immunoglobulin M (CNV-IgM) were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). However, there was no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ); The incidence of side effects in the low-dose group was lower than that in the high-dose group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the total effective rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The therapeutic effects of high-dose and low-dose ganciclovir in the treatment of congenital cytomegalovirus infection in newborns are comparable, but the safety of low-dose is higher.

**[Keywords]** Congenital cytomegalovirus infection; Ganciclovir; Dosage of medication; Neonate

巨细胞病毒是一种新生儿先天性感染病毒,在临床较为常见<sup>[1]</sup>,会损伤多器官,引发间质性肺炎等并发症,同时还可能引发听力障碍等后遗症,严重危害着婴幼儿的健康<sup>[2]</sup>。近年来,在巨细胞病毒感染的控制中,抗病毒药物更昔洛韦的使用获得了显著的疗效<sup>[3]</sup>,但是目前临床仍然没有统一其适宜的剂量<sup>[4]</sup>。对此,本研究分析了 50 例先天性巨细胞病毒感染新生儿的临床资料,比较不同剂量更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的疗效及安全性,具体如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取郑州大学第三附属医院 2019 年 2 月至 2022 年 2 月期间收治的 50 例先天性巨细胞病毒感染患儿,依据不同剂量更昔洛韦分为小剂量组和大剂量组,各 25 例。(1)小剂量组患儿年龄 1~28 d,平均( $10.25 \pm 1.13$ )d;女 12 例,男 13 例;出生体质量:1470~2850 g 9 例,2851~3975 g 16 例;新生儿类型:早产儿 3 例,足月儿 20 例,过期产儿 2 例;感染类型:症状性感染 20 例,无症状性感染 5 例;临床表现:黄疸 26 例,肝脏大 21 例,听力筛查未通过 11 例,原始反射异常 11 例,肝功能受损 5 例,脾脏大 1 例。(2)大剂量组患儿年龄 1~28 d,平均( $10.52 \pm 1.23$ )d;女 11 例,男 14 例;出生体质量:1470~2850 g 10 例,2851~3975 g 15 例;新生儿类型:早产儿 4 例,足月儿 18 例,过期产儿 3 例;感染类型:症状性感染 19 例,无症状性感染 6 例;临床表现:黄疸

25 例,肝脏大 22 例,听力筛查未通过 12 例,原始反射异常 10 例,肝功能受损 4 例,脾脏大 2 例。两组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

#### 1.2 纳入与排除标准

(1)纳入标准:临床资料完整;符合新生儿先天性巨细胞病毒感染的诊断标准<sup>[5]</sup>;患儿家属均知情同意本研究。(2)排除标准:有先天畸形史;有围生期窒息史。

#### 1.3 方法

(1)给予大剂量组患儿静脉滴注  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  更昔洛韦(上海上药新亚药业有限公司,国药准字 H20043751)+100 mL 5% 葡萄糖溶液,每 12 h 1 次,每次 1 h 以上,1 周为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程。(2)给予小剂量组患儿静脉滴注  $6.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  更昔洛韦+100 mL 5% 葡萄糖溶液,每 12 h 1 次,每次 1 h 以上,1 周为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程。

#### 1.4 观察指标

比较两组患儿治疗前后的以下指标:(1)临床症状评分,包括:发热、呕吐腹泻、黄疸、肝大、原始反射异常 5 项,每项 0~25 分,表示从无到严重<sup>[6]</sup>;(2)肝功能,包括:谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL),采集患儿 3 mL 清晨空腹静脉血,采用安徽中科中佳 KDC-1044 低速离心机离心 10 min,速率为  $3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,将血清分离出来,

采用全自动生化分析仪测定；(3)病毒学检查结果，包括：人类巨细胞病毒的脱氧核糖核酸 (human cytomegalovirus deoxyribonucleic acid, CMV-DNA)、基因拷贝数变异的免疫球蛋白 G (copy number variant immunoglobulin G, CNV-IgG)、基因拷贝数变异的免疫球蛋白 M (copy number variant immunoglobulin M, CNV-IgM) [7]，采集患儿 5 mL 清晨空腹静脉血，离心 10 min，速率为 3500 r·min<sup>-1</sup>，将血清分离出来，运用免疫学方法测定；

(4) 药物副作用发生情况，包括：呕吐、贫血、皮疹、血小板增加、中性粒细胞减少；(5) 临床疗效。①痊愈：治疗后患儿具有正常的体征，无临床症状表现，并具有正常的实验室检查、病毒学检查结果；②显效：治疗后患儿具有基本正常的体征，基本无临床症状表现，具有基本正常的实验室检查、病毒学检查结果；③有效：治疗后患儿具有较好的体征、较轻的临床症状表现、较好的实验室检查、病毒学检查结果；④无效：治疗后患儿

的体征没有改善或恶化，临床症状表现没有减轻或加重，实验室检查、病毒学检查结果改变不明显 [8]。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100 %。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿治疗前后临床症状评分比较

治疗前，两组患儿的发热、呕吐腹泻、黄疸、肝大、原始反射异常评分比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；两组患儿治疗后发热、呕吐腹泻、黄疸、肝大、原始反射异常评分均低于治疗前，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，但两组患儿组间比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后临床症状评分比较 (n = 25,  $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间	发热	呕吐腹泻	黄疸	肝大	原始反射异常
大剂量组	治疗前	10.50 ± 1.45	9.90 ± 1.42	18.33 ± 2.65	19.25 ± 1.74	21.23 ± 2.85
	治疗后	5.15 ± 1.74 <sup>a</sup>	4.50 ± 1.25 <sup>a</sup>	8.00 ± 1.28 <sup>a</sup>	9.50 ± 1.27 <sup>a</sup>	11.33 ± 1.69 <sup>a</sup>
小剂量组	治疗前	10.62 ± 1.63	9.86 ± 1.32	18.35 ± 2.62	19.32 ± 1.65	21.42 ± 2.56
	治疗后	5.14 ± 1.75 <sup>a</sup>	4.62 ± 1.23 <sup>a</sup>	8.02 ± 1.21 <sup>a</sup>	9.52 ± 1.23 <sup>a</sup>	11.32 ± 1.65 <sup>a</sup>

注：与同组治疗前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05。

### 2.2 两组患儿治疗前后肝功能水平比较

治疗前，两组患儿的血清 AST、ALT、TBIL 水平比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗后，两组患儿的血清 AST、ALT、TBIL 水平均低于治疗前，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，但两组患儿的血清 AST、ALT、TBIL 水平组间比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后肝功能水平比较 (n = 25,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	AST/U·L <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>	TBIL/μmol·L <sup>-1</sup>
大剂量组	治疗前	320.42 ± 9.85	164.85 ± 9.38	154.23 ± 9.65
	治疗后	39.03 ± 2.45 <sup>b</sup>	39.56 ± 6.03 <sup>b</sup>	20.56 ± 3.34 <sup>b</sup>
小剂量组	治疗前	321.23 ± 9.25	165.32 ± 9.36	155.12 ± 9.42
	治疗后	38.02 ± 7.41 <sup>b</sup>	37.02 ± 5.75 <sup>b</sup>	19.23 ± 3.04 <sup>b</sup>

注：AST—谷草转氨酶；ALT—谷丙转氨酶；TBIL—总胆红素。

与同组治疗前比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

### 2.3 两组患儿治疗前后病毒学检查结果比较

治疗前，两组患儿的血清 CMV-DNA、CNV-IgG、CNV-IgM 阳性率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；两组患儿治疗后的血清 CMV-DNA、CNV-IgG、CNV-IgM 阳性率均低于治疗前，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，但两组患儿组间比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后病毒学检查结果比较 [n = 25, n (%)]

组别	时间	CMV-DNA 阳性	CNV-IgG 阳性	CNV-IgM 阳性
大剂量组	治疗前	18(72.00)	19(76.00)	20(80.00)
	治疗后	8(32.00) <sup>c</sup>	3(12.00) <sup>c</sup>	6(24.00) <sup>c</sup>
小剂量组	治疗前	19(76.00)	18(72.00)	21(84.00)
	治疗后	9(36.00) <sup>c</sup>	4(16.00) <sup>c</sup>	5(20.00) <sup>c</sup>

注：CMV-DNA—人类巨细胞病毒的脱氧核糖核酸；CNV-IgG—基因拷贝数变异的免疫球蛋白 G；CNV-IgM—基因拷贝数变异的免疫球蛋白 M。

与同组治疗前比较，<sup>c</sup>*P* < 0.05。

### 2.4 两组患儿副作用发生情况比较

小剂量组患儿的副作用发生率为 36.00%，低于大剂量组的 88.00%，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患儿副作用发生情况比较 [n = 25, n (%)]

组别	呕吐	贫血	皮疹	血小板增加	中性粒细胞减少	总发生
大剂量组	4(16.00)	8(32.00)	2(8.00)	4(16.00)	4(16.00)	22(88.00)
小剂量组	1(4.00)	2(8.00)	2(8.00)	2(8.00)	2(8.00)	9(36.00) <sup>d</sup>

注：与大剂量组比较，<sup>d</sup>*P* < 0.05。

### 2.5 两组患儿临床疗效比较

大剂量组和小剂量组患儿的总有效率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 5。

表 5 两组患儿临床疗效比较 [n = 25, n (%)]

组 别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
大剂量组	21(84.00)	2(8.00)	1(4.00)	1(4.00)	24(96.00)
小剂量组	20(80.00)	2(8.00)	2(8.00)	1(4.00)	24(96.00)

### 3 讨 论

巨细胞病毒是一种脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 病毒, 归属于疱疹病毒科 B 属, 广泛存在于自然界, 但是巨细胞病毒的种属特异性高, 只传播于人和人之间<sup>[9]</sup>。在新生儿感染中, 巨细胞病毒是一种重要病原菌, 如果没有及时治疗新生儿巨细胞病毒感染, 则可能造成患儿死亡, 即便患儿存活, 也可能有一定程度的后遗症, 如迟发性听力障碍、智力障碍等, 对其未来造成不良影响<sup>[10-11]</sup>。在巨细胞病毒感染的治疗方法中, 抗巨细胞病毒治疗是唯一有效的方法, 更昔洛韦是一线治疗药物, 但是目前临床还没有统一儿童治疗的剂量, 因该药物具有一定的副作用, 因此需要寻找合适剂量将临床疗效最大限度地发挥, 同时最大限度地减少药物副作用<sup>[12-13]</sup>。

本研究结果表明, 两组患儿治疗后发热、呕吐腹泻、黄疸、肝大、原始反射异常评分均低于治疗前, 血清 AST、ALT、TBIL 水平及 CMV-DNA、CNV-IgG、CNV-IgM 阳性率均低于治疗前, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组患儿总有效率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 原因为更昔洛韦进入宿主细胞后, 一种或多种细胞激酶 (敏感病毒诱导) 将其磷酸化为更昔洛韦三磷酸, 与非感染细胞相比, 其在病毒感染细胞中具有明显较高的浓度, 二者比例达到了 1:100, 同时通过对病毒 DNA 聚合酶进行竞争性抑制、向病毒 DNA 直接渗入将病毒 DNA 链延长终止来对病毒复制进行抑制, 且不易有耐药产生<sup>[14]</sup>。另有研究表明<sup>[15]</sup>, 血小板、中性粒细胞下降等骨髓抑制是更昔洛韦的主要副作用, 恶心呕吐等消化道反应、肾功能受损等也较为常见, 一些患者还会有发热、皮疹、神经系统症状等出现。本研究结果表明, 小剂量组患儿的副作用发生率低于大剂量组, 说明与大剂量相比, 小剂量具有较少的副作用。

综上所述, 大剂量和小剂量更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的疗效相当, 但小剂量安全性更高。

### [参考文献]

[1] 杨丽丽, 潘兆军, 王静, 等. 口服缬更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染 1 例 [J]. 儿科药学杂志, 2021, 27 (2): 12-14.

[2] 杨丽丽, 卢秀丽, 王静, 等. 缬更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染临床观察 [J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40 (9): 682-686.

[3] 孙丽丽. 神经节苷脂与更昔洛韦治疗先天性巨细胞病毒感染新生儿的疗效比较 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20 (15): 113-114.

[4] 胡秀明, 董续艳. 神经保护因子对巨细胞病毒感染新生儿听力影响的研究 [J]. 河北医学, 2019, 25 (7): 1120-1122.

[5] 张小娇, 姜毅. 2017 国际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 [J]. 中华新生儿科杂志 (中英文), 2018, 33 (2): 159-160.

[6] 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.

[7] 徐雯芳. 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): 870-875.

[8] 周利, 杨丽丽, 王静, 等. 缬更昔洛韦治疗早产儿先天性巨细胞病毒感染的临床研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32 (6): 905-908.

[9] 吴洛诚, 蔡文红. 早产儿先天性巨细胞病毒感染近期临床预后 [J]. 中国医药科学, 2020, 10 (24): 14-17.

[10] 吴春美, 辛毅. 更昔洛韦联合腺苷蛋氨酸治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎对 IL-8、INF- $\gamma$ 、vWF 及 D-D 水平的影响 [J]. 肝脏, 2019, 24 (7): 833-835.

[11] 何金华, 王益梅, 覃蓉, 等. 鼠神经生长因子联合早期康复干预治疗巨细胞病毒感染听力损伤的疗效 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21 (8): 1177-1180.

[12] 刘爽, 齐娜, 李春焕. 更昔洛韦治疗先天性婴幼儿巨细胞病毒感染的效果分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9 (11): 64-66.

[13] 李佐军, 杨新良, 陈也君, 等. 超剂量使用更昔洛韦致全血细胞减少 [J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23 (8): 440-442.

[14] 张璋, 赵瑞, 王江涛. 人巨细胞病毒感染与新生儿血小板减少的相关性分析 [J]. 中国医学创新, 2012, 9 (16): 144-145.

[15] 黄涛. 不同剂量更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染的疗效对比 [J]. 中国医学创新, 2013, 10 (29): 21-22.