·综 述·

早产儿巨细胞病毒感染治疗研究进展

欧阳珊[1]，周　伟[2*]
（1. 广州市妇女儿童医疗中心药学部，广东广州 510620；2. 广州市妇女儿童医疗中心新生儿科，广东广州 510620）

摘要：更昔洛韦（ganciclovir）及其前体药物缬更昔洛韦（valganciclovir）为新生儿巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）感染的一线用药，但针对早产儿 CMV 感染的治疗方案目前尚无统一标准。现针对近年来早产儿 CMV 感染的流行病学、感染筛查、高风险患儿早期识别、治疗指征评估、给药方案及疗程等进行综合分析，以期为临床实践提供参考。

关键词：早产儿；巨细胞病毒；更昔洛韦；缬更昔洛韦
中图分类号：R722.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）03-0201-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.03.002

Advances in the treatment of cytomegalovirus infection in premature infants

OUYANG Shan[1], ZHOU Wei[2*]
（*1. Department of Pharmacy, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510620, Guangdong Province, China;*
2. Department of Neonatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510620, Guangdong Province, China）

Abstract: Ganciclovir and its precursor valganciclovir are the first-line agents for cytomegalovirus（CMV）infection in neonates. However, there is no unified standard for the treatment of CMV infection in premature infants. This paper comprehensively analyzed the epidemiology, infection screening, early identification of high-risk children, evaluation of treatment indications, administration plan and course of treatment of CMV infection in premature infants in recent years, in order to provide reference for clinical practice.

Key words: premature infant; cytomegalovirus; ganciclovir; valganciclovir

巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）是一种重要的病原体，新生儿 CMV 感染可分为先天感染（宫内感染）和后天感染（获得性感染）。宫内感染通过胎盘传播，获得性感染指围产期或生后早期，通过分娩接触、母乳和输血等途径传播。早产儿免疫功能不完善，缺乏母亲经胎盘传播的保护性抗体，特别是极低出生体质量儿（出生体质量 1 000 ～ 1 500 g）（very low birth weight infant，VLBWI，出生体质量＜ 1 500 g），其重症疾病的发生风险极高[1]。CMV 感染临床表现多样，不同的表现主要取决于宿主的免疫状态，严重者可导致多器官功能衰竭（multiple organ failure），甚至死亡。

患儿出生 2 ～ 3 周内尿液、体液、血液或组织 CMV 病原检测阳性，可诊断先天 CMV 感染。若出生 3 周内 CMV 病原阴性而 3 周后阳性，属于后天感染[1]。症状性感染指不仅可从体液中检出病原体，且有相关临床表现和实验室检查结果异常。先天 CMV 感染可诱发严重的出生缺陷（birth defect）及远期后遗症，包括感音神经性聋（sensorineural hearing loss，SNHL）、脑性瘫痪（cerebral palsy）、智力障碍（intellectual disorder）、视力障碍（visual impairment）及癫痫发作（epileptic seizure）等听觉、视觉及神经发育损伤，其中 SNHL 最常见。CMV 感染的

收稿日期：2022-09-24
作者简介：欧阳珊，硕士研究生，主治医师，研究方向：临床药学。
通信作者：周伟，主任医师，研究方向：医院药学。

VLBWI 可出现严重脓毒症样综合征（severe sepsis-like symptom，SLS），伴广泛终末器官受累，甚至最终死亡。

更昔洛韦（ganciclovir）和缬更昔洛韦（valganciclovir）是 CMV 感染的一线治疗药物，但不良反应较明显，包括血液系统毒性和潜在致癌、致突变和生殖系统损伤等，故抗病毒治疗前需严格评估治疗指征[1]。

2021 年中国医师协会新生儿科医师协会出台新生儿 CMV 管理专家共识，明确对 VLBWI 需常规筛查 CMV 感染，并对早产儿感染临床特点、含 CMV 的母乳喂养等予以建议和关注[1]，但早产儿 CMV 管理仍存在较多不确定性。

1 流行病学

对于早产儿 CMV 感染发生率是否高于足月儿，目前未有定论。Cadena-Mota 等[2]研究显示，178 例早产儿先天 CMV 感染发生率为 1.7%，后天 CMV 感染发生率为 36.4%。Turner 等[3]研究显示，4 594 例 VLBWI 先天 CMV 感染发生率为 0.39%，后天 CMV 感染发生率为 0.35%。新生儿先天 CMV 感染发生率为 0.15% ～ 2.50%。Fowler 等[4]的研究显示，VLBWI CMV 感染发生率可为足月儿的 88 倍，但同一地区亦有更低发生率的报道。理论上，早产可减少胎儿经胎盘传播的机会。

由于通常症状较轻微或短暂，早产儿后天 CMV 感染的发生率较难统计[5]。Lanzieri 等[5]的研究提示，以未经处理的母乳喂养 VLBWI，后天 CMV 感染发生率为 19%，SLS 发生率为 4%，喂养冷冻母乳 VLBWI CMV 感染发生率为 13%，CMV-SLS 发生率为 1.7%。巴氏消毒是灭活母乳中 CMV 最可靠的方法[6]。

2 后遗症风险评估

CMV 感染长期后遗症主要为对患儿听觉、视觉和神经发育的影响。抗病毒治疗对 CMV 感染导致的长期后遗症的作用目前尚存争议[7]。研究表明，早产、低出生体质量与先天 CMV 感染迟发性 SNHL 显著相关[8]。与先天 CMV 感染不同，早产儿后天 CMV 感染后遗症总体较轻微，尚未证实存在 SNHL 等永久性听觉损伤，在运动或语言发育方面也无明显后遗症[9]。Mehler 等[9]报道，有 55% 的 VLBW 出院时通过耳声发射和自动听性脑干反应，明确存在听觉损伤。Takemoto 等[10]纳入 24 例有症状的后天 CMV 感染早产儿，结果显示，住院时间和需家庭氧疗比例显著高于存在脑室内出血（intraventricular hemorrhage）和脑室周围白质软化（periventricular leukomalacia）的同胎龄对照组，此外还存在脑干诱发电位异常、视网膜病变（retinopathy）等，提示对神经发育有不良影响。早产儿后天 CMV 感染与支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia，BPD）是否有关联尚无定论。研究表明，VLBWI 的后天 CMV 感染与 BPD 发生风险增加有关，且易被临床忽视[11—12]，但 Neuberger 等[13]研究结果则提示早产儿后天 CMV 感染与 BPD 的发生无关。

3 筛查和实验室检查

3.1 筛查

Botet 等[14]研究提示，85% 宫内感染的早产儿生后 6 周无症状，若 3 周内缺失 CMV 病原检测结果，难以判断先天或后天感染，影响后续治疗方案的制定。Huang 等[15]的队列研究结果提示，可应用唾液加尿液对先天 CMV 感染进行普筛。Hernandez-Alvarado 等[11]纳入 200 例 VLBWI 的研究结果提示，母乳 CMV 病毒的高载量与早产儿感染相关。Kadambari 等[16]建议孕周＜32 周的早产儿定期接受唾液 CMV-DNA 筛查，有利于早期识别后天感染，需要注意是，需在母乳喂养 1 h 后取唾液标本以避免假阳性。

3.2 临床表现

CMV 感染的临床症状包括神经系统异常体征、眼部异常表现、听觉测试及神经影像学异常等。按症状严重程度划分为中重度、轻度、仅存在感音性耳聋及无症状[17—19]。早产儿 CMV 感染最常见临床表现为瘀点、肝脾肿大和黄疸（jaundice），重症

者常伴肺炎（pneumonia）、肝炎（hepatitis）或脑炎（encephalitis），小头畸形（microcephaly）及颅内钙化较足月儿少见。神经系统异常体征提示中枢神经系统受累，眼部异常表现与远期神经发育结局不良相关[18]。

Kirilochev 等[20]研究提示，出生体质量是新生儿 CMV 感染临床表现和预后的独立预测因素。先天 CMV 感染超低出生体质量儿（出生体质量＜1 000 g）和 VLBWI 的脑积水（hydrocephalus）及间质性肺炎的发生率显著高于低出生体质量早产儿，体质量大于 2.5 kg 的足月儿溶血性贫血（hemolytic anemia）、脑钙化和先天性心脏缺陷的发生率明显高于早产儿。早产儿其他症状还包括呼吸暂停（apnea）、心动过缓（bradycardia）及皮肤灰白等脓毒症症状，以及肝炎、肺炎、血小板减少（thrombopenia）、中性粒细胞减少（neutropenia）和 C 反应蛋白水平升高[21]。

3.3 实验室检查

提示早产儿 CMV 感染的实验室异常指标和足月儿基本相同，主要为血小板减少及肝脏氨基转移酶、血清胆红素直接和间接胆红素以及脑脊液蛋白水平升高等。考虑重度 CMV 感染者，如发生脓毒症、坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis）、肝炎、肺炎或血小板减少，建议行血 CMV 定量聚合酶链式反应检查，血清标本阳性提示活动性 CMV 感染[22]。早产儿有 2 项以上实验室检查结果异常或有多重临床表现时，CMV 检出率高[23]。对有脓毒症早产儿，若细菌、真菌和单纯疱疹病毒的诊断性检查结果为阴性，建议行 CMV 检测。Teng 等[24]研究提示，胆汁淤积（cholestasis）早产儿中 CMV 检出率高。在 60% 胆汁淤积的早产儿中可检测到 CMV-DNA，远高于无胆汁淤积的对照组。

4 治疗人群和启动指征

4.1 先天 CMV 感染

早产儿先天 CMV 感染不推荐常规抗病毒治疗，具体需依据患儿免疫功能和疾病严重程度进行个体化决策[25]。有治疗指征者出生 1 个月内即开始治疗，严重感染者应尽早开始治疗[1]。提示感染的临床表现包括神经系统异常体征、眼部异常表现、感音性耳聋及神经影像学异常等。

有 2 ～ 3 周内的 CMV 病毒学证据且有以下终末器官疾病之一即可启动抗病毒治疗[15]；神经系统异常体征：小头畸形、精神萎靡、肌张力低下、吸吮无力、惊厥发作、听觉障碍和颅内钙化灶等；超声、CT 或 MRI 等神经影像学检查提示中枢神经系统受累：颅内钙化、豆状核纹状体血管病变、白质病变、脑室扩张、移行异常、脑室周围白质软化和囊性病变等；眼部异常：脉络膜视网膜炎（chorioretinitis）、视网膜出血（retinal hemorrhage）、视神经萎缩（optic atrophy）、斜视（strabismus）及白内障（cataract）等；听力筛查异常：感音神经性聋、进行性或迟发性、单侧或双侧听力损失等；此外，危及生命的疾病还包括 SLS、噬血细胞综合征（hemophagocytic syndrome）、肺炎、肝功能衰竭（liver failure）、重度和难治性血小板减少、小肠结肠炎及心肌炎（myocarditis）。

以下非重症疾病的临床特征，若仅 1 或 2 项轻微短暂异常，通常无需治疗，2 项以上症状或异常持续 2 周需个体化决策，并咨询感染科专家建议，包括血小板减少、贫血、白细胞减少、瘀点、肝脾肿大但无氨基转移酶或胆红素明显升高等[15]。

决定先天 CMV 感染严重程度的因素目前尚未完全清楚，先天 CMV 感染的生物学和临床预测因子研究仍是当前的巨大挑战[26]，有学者提出脑脊液 β_2-微球蛋白和 NMRI 结果可帮助判断[27]。

4.2 后天 CMV 感染

早产儿后天 CMV 感染治疗指征目前无统一标准，类似先天 CMV 感染，诊断为重症终末器官疾病，特别是有脓毒症样表现，需启动抗病毒治疗[28—29]。体质量＜ 1 500 g、胎龄＜ 32 周、CMV 血清阳性母乳喂养人群，CMV 感染导致疾病的风险高[5]。胎龄＜ 26 周、生后早期感染、母乳病毒载量大是后天 CMV 重症感染的预测因子[21]。Takemoto 等[10]的研

究显示，后天 CMV 感染常见临床表现包括肝炎、骨髓抑制（bone marrow supression）、结肠炎及肺炎等，有胆汁淤积、胃肠道穿孔和后天反复脓毒症等也要考虑 CMV 感染可能。与先天 CMV 感染类似，对轻症和无症状感染，包括仅有感音神经性耳聋的新生儿，不建议进行常规抗病毒治疗，但需监测病毒载量和脏器损伤进展情况，损伤进行性加重时应考虑药物治疗[7]。

5 药物选择和给药方案

CMV 感染的治疗药物包括更昔洛韦、缬更昔洛韦、膦甲酸（foscarnet）和西多福韦（cidofovir），后两者暂无新生儿临床研究数据[30]。

5.1 先天 CMV 感染

Fatema 等[31]的研究纳入 60 例症状性先天 CMV 感染新生儿，其中 23 例为 VLBWI，结果提示口服缬更昔洛韦与静脉应用更昔洛韦疗效相当，且不良反应少。初始治疗首选静脉应用更昔洛韦，2 ～ 6 周后，病情稳定且可接受口服药物，则更换为口服缬更昔洛韦，治疗建议在出生后 1 个月内开始。与静脉应用更昔洛韦相比，口服缬更昔洛韦更有利于缩短住院时间、降低医疗费用及控制导管相关感染风险。原则上，存在危及生命的重症感染或胃肠道功能障碍，初始应选择静脉应用更昔洛韦以确保疗效。若预计更昔洛韦治疗时间＜ 2 周，可通过外周静脉导管给药，并在输注期间密切监测静脉插管部位情况，避免药物外渗引发其他不良反应。

5.2 后天 CMV 感染

参考先天 CMV 感染的治疗方案，具备口服给药条件的早产儿可首选缬更昔洛韦治疗。初始静脉应用更昔洛韦者，可在病情稳定且能耐受经口喂养后改为缬更昔洛韦治疗[32—33]。

6 剂量和药代动力学

先天 CMV 感染和后天 CMV 感染的新生儿推荐用药剂量相同。缬更昔洛韦口服建议每 12 h 1 次，每次 16 mg/kg；更昔洛韦建议静脉给药，每 12 h 1 次，每次 6 mg/kg[34]。Kimberlin 等[35]研究表明，推荐剂量的缬更昔洛韦与更昔洛韦的全身暴露量及血浆浓度相似。成人研究表明，更昔洛韦剂量不足可导致耐药性和治疗失败[36]，可作一定参考。Müller 等[37]研究显示，VLBWI 在更昔洛韦静脉给药 35 d 后，予缬更昔洛韦联合口服，临床症状消失，病毒载量缓慢下降，出院时脑干听觉诱发电位检查正常，提示 VLBWI 口服治疗有效，且耐受性良好，无明显不良反应。

7 疗程

7.1 先天 CMV 感染

国内专家共识指出，先天 CMV 重症感染总疗程可持续 6 个月，需监测病毒载量，并根据其结果决定疗程。病情严重者初始治疗选择静脉应用更昔洛韦，原则上疗程不少于 4 ～ 6 周。Lanzieri 等[38]研究提示，大多数有症状的先天 CMV 感染者，仅接受 6 周更昔洛韦治疗者易出现严重听力损失，而 6 个月疗程对远期听觉、视觉和神经发育有较好改善作用。

7.2 后天 CMV 感染

早产儿后天 CMV 感染初始疗程为 2 周，部分患儿需更长疗程才能治愈终末器官疾病和 CMV 病毒血症，故需每周监测病毒载量以判断是否继续下一疗程。抗病毒药物耐药并不常见，通常与低剂量或长疗程（＞ 6 周）相关。研究显示，先天 CMV 感染者若治疗期间 CMV-DNA 水平明显升高，则应考虑出现耐药[39]。避免疗程超过 8 周以减少耐药风险，在治疗最初 2 周病毒载量增加或未降低通常不考虑耐药。接受静脉应用更昔洛韦或口服缬更昔洛韦长期治疗可能会导致耐药，疗程需考虑后遗症及耐药风险。

8 监测随访和预后评估

先天 CMV 重症感染并接受更昔洛韦治疗者，治疗初始每周监测 1 次 CMV-DNA 水平，稳定后每 2 ～ 4 周监测 1 次；接受口服缬更昔洛韦治疗者，可在治疗初始、3 个月龄及 6 个月龄时监测 CMV-DNA 水平。病毒载量较低与听力结局改善相关。治疗过程中主要监测的不良反应为中性粒细胞减少、血小板减少

及肝肾功能异常。

更昔洛韦在治疗先天 CMV 感染过程中中性粒细胞减少发生率约为 50%，肝功能损伤、血小板减少约为 30%，大部分症状轻微 [40]。Kimberlin 等 [35] 在有症状的先天 CMV 感染新生儿中展开的药动学、药效学评估结果提示，与静脉应用更昔洛韦相比，口服缬更昔洛韦导致严重中性粒细胞减少的风险较低。开始治疗时，全血细胞计数及中性粒细胞每周监测 1 次，连续 6 周，后于治疗第 8 周监测 1 次，再者每月监测 1 次直至治疗结束；肌酐和氨基转移酶水平初始每周监测 1 次，整个治疗过程中保证每月监测 1 次，如血清氨基转移酶＞ 250 U/L、中性粒细胞绝对值＜ 0.5×10^9/L、血小板＜ 5×10^7/L 通常需停药 1 周。中性粒细胞绝对计数恢复到＞ 0.75×10^9/L 可重新给予相同剂量治疗，其他干预方法还有调整剂量或使用粒细胞集落刺激因子 [17]。

更昔洛韦和缬更昔洛韦可增强两性霉素 (amphotericin) B 肾毒性 [40]，增加亚胺培南 (imipenem) 相关癫痫发作风险，尽量避免同时使用。先天 CMV 感染早产儿和生后获得性 CMV 感染 VLBWI 的长期随访内容包括听力复查、神经发育评估和眼科检查等，其中听觉和神经发育评估建议持续至学龄期 [41]。

9 结语与展望

早产儿 CMV 感染有潜在重症及不良预后的风险，目前研究多关注 VLBWI 母乳喂养的建议及随访，抗病毒药物疗效和安全性仍缺乏大型临床研究数据支持。大部分早产儿 CMV 感染无需抗病毒治疗，启动前应严格评估治疗指征。中枢系统受累或重症者初始予以静脉应用更昔洛韦 2 ～ 6 周，病情稳定且具备胃肠吸收条件则更换治疗方案为缬更昔洛韦口服。早产儿口服缬更昔洛韦疗效确定，总疗程通常为 6 个月，通常可减少进一步听力损伤。后天 CMV 感染重症疾病的多为 VLBWI，治疗指征评估可参考先天 CMV 感染，尽可能选择口服缬更昔洛韦治疗，疗程通常 2 ～ 4 周，原则上不超过 8 周。早产儿药物不良反应发生风险高，治疗过程需密切监测，并予远期随访。关于早产儿先天 CMV 感染细胞免疫应答的研究正在进行中，有望为抗病毒治疗提供新的思路。

参考文献：

[1] 中华新生儿科杂志编辑委员会, 中国医师协会新生儿科医师分会, 中国医师协会新生儿科医师分会, 等. 新生儿巨细胞病毒感染管理专家共识[J]. 中华新生儿科杂志, 2021, 36: 1-7.

[2] Cadena-Mota S, Muñoz-Escalante JC, Martínez-Rodríguez LE, *et al*. Incidence of congenital and postnatal cytomegalovirus infection during the first year of life in Mexican preterm infants[J]. J Med Virol, 2022, 94(7): 3349-3358.

[3] Turner KM, Lee HC, Boppana SB, *et al*. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2014, 133(3): e609-e615.

[4] Fowler KB, Ross SA. Congenital viral infections continue to affect neonates[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(2): 152-153.

[5] Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, *et al*. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants[J]. Pediatrics, 2013, 131(6): e1937-e1945.

[6] Resch B. How to provide breast milk for the preterm infant and avoid symptomatic cytomegalovirus infection with possible long-term sequelae[J]. Life (Basel), 2022, 12(4): 504.

[7] Schleiss MR. Antiviral therapy and its long-term impact on hearing loss caused by congenital cytomegalovirus: much remains to be learned![J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2022, 11(5): 186-189.

[8] Wu PH, Lee CY, Huang JY, *et al*. The correlation between neonatal parameters and late-onset inner ear disorders in congenital cytomegalovirus infection: an 10-year population-based cohort study[J]. Clin Otolaryngol All, 2021, 47(1): 107-114.

[9] Mehler K, Oberthuer A, Lang-Roth R, *et al*. High rate of symptomatic cytomegalovirus infection in extremely low gestational age preterm infants of 22 – 24 weeks' gestation after transmission via breast milk[J]. Neonatology, 2014, 105(1): 27-32.

[10] Takemoto K, Oshiro M, Sato Y, *et al*. Outcomes in symptomatic preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection[J]. Nagoya J Med Sci, 2021, 83(2): 311-319.

[11] Hernandez-Alvarado N, Shanley R, Schleiss MR, *et al*.

Clinical, virologic and immunologic correlates of breast milk acquired cytomegalovirus (CMV) Infections in very low birth weight (VLBW) infants in a newborn intensive care unit (NICU) setting[J]. Viruses, 2021, 13(10): 1897.

[12] Kelly MS, Benjamin DK, Puopolo KM, *et al*. Postnatal cytomegalovirus infection and the risk for bronchopulmonary dysplasia[J]. J Am Med Assoc Pediatr, 2015, 169(12): e153785.

[13] Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, *et al*. Case-control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted cytomegalovirus infection in premature infants[J]. J Pediatr, 2006, 148(3): 326-331.

[14] Botet F, Figueras AJ, Álvarez E, *et al*. Universal cytomegalovirus infection screening in premature newborns less than 1 500 g[J]. An Pediatr (Barc), 2014, 81(4): 256.

[15] Huang Y, Wang H, Li T, *et al*. Comparison of detection strategies for screening and confirming congenital cytomegalovirus infection in newborns in a highly seroprevalent population: a mother-child cohort study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021, 12: 100182.

[16] Kadambari S, Luck S, Heath PT, *et al*. Preemptive screening strategies to identify postnatal CMV diseases on the neonatal unit[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(10): 1148-1150.

[17] Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, *et al*. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(12): 1205-1213.

[18] 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.

[19] 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, 2018, 33(2): 159-160.

[20] Kirilochev OK, Sergienko DF, Kibirova AI. Clinical features of the TORCH syndrome in newborns with congenital cytomegalovirus infection depending on birth body weight[J]. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii I Pediatrii, 2021, 66(1): 66-72.

[21] Gunkel J, Wolfs TF, de Vries LS, *et al*. Predictors of severity for postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants and implications for treatment[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(11): 1345-1355.

[22] Maldonado YA. Rubeola virus (measles and subacute sclerosing panencephalitis)[J]. Principles Pract of Pediat Infect Dis, 2012: 1120-1126.

[23] Martins-Celini FP, Yamamoto AY, Passos DM, *et al*. Incidence, risk factors, and morbidity of acquired postnatal cytomegalovirus infection among preterm infants Fed maternal milk in a highly seropositive population[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(7): 929-936.

[24] Teng J, Elwin A, Omarsdottir S, *et al*. High rate of cytomegalovirus detection in cholestatic preterm infants[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 754941.

[25] Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, *et al*. Congenital cytomegalovirus infection: update on diagnosis and treatment[J]. Microorganisms, 2020, 8(10): 1516.

[26] Tanimura K, Uchida A, Imafuku H, *et al*. The current challenges in developing biological and clinical predictors of congenital cytomegalovirus infection[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13487.

[27] Garrido-Barbero M, Arnaez J, Garcia-Alix A. Controversies in the therapeutic approach to congenital cytomegalovirus infection[J]. Infection, 2020, 48(3): 463-469.

[28] Okulu E, Akin IM, Atasay B, *et al*. Severe postnatal cytomegalovirus infection with multisystem involvement in an extremely low birth weight infant[J]. J Perinatol, 2012, 32(1): 72-74.

[29] Fischer C, Meylan P, Bickle Graz M, *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.

[30] Whitley RJ. Commentary: development of therapeutics for congenital cytomegalovirus infection[J]. Antivir Ther, 2022, 27(2): 13596535211060968.

[31] Fatema K, Rahman M, Akhtar S, *et al*. Efficacy of valganciclovir versus ganciclovir in treatment of symptomatic cytomegalovirus infection in infants: an open-labeled randomized controlled trial[J]. J International Child Neurol Association, 2020, doi: 10.17724/jicna.2019.133.

[32] Minihan L, Lee OJ, Bajuk B, *et al*. Postnatal cytomegalovirus infection: is it important? A 10-year retrospective case-control study of characteristics and outcomes in very preterm and very low birth weight infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2022, 41(7): 579-586.

[33] Kadambari S, Whittaker E, Lyall H. Postnatally acquired

cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage?[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2020, 105(3): 334-339.

[34] Acosta EP, Brundage RC, King JR, *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.

[35] Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, *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.

[36] 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.

[37] Müller A, Eis-Hübinger AM, Brandhorst G, *et al*. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant[J]. J Perinatol, 2008, 28(1): 74-76.

[38] Lanzieri TM, Caviness AC, Blum P, *et al*. Progressive, long-term hearing loss in congenital CMV disease after ganciclovir therapy[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2022, 11(1): 16-23.

[39] Garofoli F, Lombardi G, Angelini M, *et al*. Onset of valganciclovir resistance in two infants with congenital cytomegalovirus infection[J]. Int J Infect Dis, 2020, 98: 150-152.

[40] Gwee A, Curtis N, Connell TG, *et al*. Ganciclovir for the treatment of congenital cytomegalovirus: what are the side effects?[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(1): 115.

[41] Gabrani C, Mitsikas D, Giannakou K, *et al*. Congenital cytomegalovirus infection and ophthalmological disorders: a systematic review[J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2023, 60(2): 86-94.

（编辑：虞　瑛）