

论著·临床研究

巨细胞病毒感染新生儿听力损害与尿液病毒负荷量的相关性研究

李霄 陈贻骥 李禄全

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心,重庆 400014)

[摘要] 目的 研究新生儿巨细胞病毒(CMV)负荷量与听力损害的关系。方法 分析我院2006年4月至2010年1月确诊的22例CMV感染新生儿的尿液中CMV病毒含量及其听力损失情况,并对其中20例进行为期3~6月的随访,复查脑干听觉诱发电位,分析病毒负荷量与听力损害的相关性并绘制受试者工作曲线(ROC),确定诊断听力损害的病毒负荷界点。结果 CMV感染新生儿脑干听觉诱发电位(BAEP)异常组尿液病毒负荷量平均值显著高于BAEP正常组(5.06 ± 1.50 vs 3.73 ± 0.86 , $P < 0.05$),建立的ROC曲线下面积为0.752,界点为5.1时(即CMV DNA指数为 1.27×10^5 拷贝/mL)预测病毒负荷量导致听力损伤的灵敏度为54.5%,特异度100%,5.1以上组听力损害率显著高于5.1以下组($P < 0.05$)。听力损伤类型与病毒含量的高低(以病毒负荷量5.1为界点)无相关性($P > 0.05$)。随访的20例中6例出现听阈损失,与病毒含量在5.1以下组相比,5.1以上组听力损害更严重($P < 0.05$)。结论 新生儿尿液CMV负荷量的水平可提示导致听力损伤的几率大小;当病毒负荷量达 1.27×10^5 拷贝/mL时,更容易出现听力损害。 [中国当代儿科杂志,2011,13(8):617-620]

[关键词] 巨细胞病毒;病毒负荷量;脑干听觉诱发电位;新生儿

[中图分类号] R722.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)08-0617-04

Relationship between viral burden in urine and hearing loss in neonates with cytomegalovirus infection

Li Xiao, CHEN Yi-Ji, LI Lu-Quan. Neonatal Diagnosis and Treatment Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Chen Y-J, Email: chenylji55@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To determine the relationship between viral burden in urine and hearing loss in neonates with cytomegalovirus (CMV) infection. **Methods** Twenty-two neonates with CMV infection between April 2006 and January 2010 were enrolled. Their viral burden in urine and hearing loss information were studied. The receiver operating characteristic curve (ROC) was constructed and the cutoff was determined based on their medical information. The hearing levels were evaluated by brain stem auditory evoked potential (BAEP) during the age of 3 to 6 months in 20 patients.

Results The viral burden in urine in neonates with abnormal BAEP was higher than that in neonates with normal BAEP (5.06 ± 1.50 vs 3.73 ± 0.86 , $P < 0.05$). Hearing loss was predicted with a sensitivity of 0.545 and a specificity of 1.0 by using ROC at the cutoff point of 5.1 which were defined after logarithmic conversion at 1.27×10^5 copies/mL of CMV burden in urine. The incidence of hearing loss during the age of 3 to 6 months was strikingly higher in high viral burden group than that in low viral load group ($P < 0.05$). **Conclusions** The viral burden in urine can predict the possibility of hearing loss in neonates with CMV infection. Hearing loss is likely to be developed when viral burden in urine $\geq 1.27 \times 10^5$ copies/mL in neonates with CMV infection. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (8):617-620]

Key words: Cytomegalovirus; Viral burden; Brain stem auditory evoked potential; Neonate

新生儿巨细胞病毒(CMV)感染所致的听力障碍具有隐匿性、进行性恶化、波动性等特点^[1],是导致新生儿非遗传性感音性耳聋的主要原因之一^[2]。尿液中CMV病毒含量增高与进行性感觉神经性听

力丧失(sensorineural hearing loss, SNHL)发生风险增高有关。Rivera等^[3]的研究证实了尿液中高CMV病毒负荷量是导致听力损害的独立危险因素;而Boppa等^[4]进一步说明了CMV负荷量的高低

[收稿日期]2010-09-30;[修回日期]2011-05-01

[基金项目]重庆市科委基金项目(CSTC,2009BB5269);重庆医科大学科研基金(XBYB2008040);重庆市医学重点学科建设经费资助(2010-53)。

[作者简介]李霄,女,硕士研究生。现工作单位:江西省儿童医院新生儿科,邮编330006。

[通信作者]陈贻骥,教授。

与听力损害程度发生呈线性相关,当尿液中病毒负荷量 $< 3.5 \times 10^3$ 拷贝/mL 时无 SNHL 的发生, $3.5 \times 10^3 \sim 2.5 \times 10^4$ 拷贝/mL 时仅 8% 儿童发生 SNHL,而当尿液 CMV 负荷量 $> 2.5 \times 10^4$ 拷贝/mL 时,超过 40% 的儿童发生 SNHL。发生于新生儿期的听力障碍可影响患儿的言语-语言、认知及情感的发育,因此早期诊断及早期干预,可使患儿获得与其发育年龄相当的言语能力。而不同种族,不同地区病毒负荷量与 SNHL 的发生率是否有差异,国内尚无相关报道。为了解国内儿童尿液中 CMV 病毒量与听力损害发生率的相关性,本研究分析重庆医科大学儿童医院 33 例 CMV 感染患儿听力损害情况及其尿液中病毒负荷量的关系,探讨病毒含量与听力损害严重性是否存在相关性,以期为临床加强密切随访提供相关证据。

1 资料与方法

1.1 资料收集

收集重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心 2006 年 4 月至 2010 年 1 月诊治的 33 例 CMV 感染病例。纳入指标包括患儿入院时日龄、初诊主诉、胎龄、生产史、家族史、临床表现、体征、CMV-IgM 及 CMV DNA 检测、头颅 B 超、脑干听觉诱发电位 (brain stem auditory evoked potential, BAEP)。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:尿液 CMV DNA 证实 CMV 感染的患儿^[5],并在住院期间行 BAEP 检测。排除标准:早产儿;低出生体重儿;新生儿窒息及机械通气病史;产伤,颅内出血患儿;合并弓形体、风疹病毒、单纯疱疹病毒、肝炎病毒、梅毒感染。有家族性耳聋病史及外耳道畸形者也排除在本研究之外。

1.3 CMV 检测方法

以荧光定量 PCR 法检测尿 CMV DNA 含量,由我院临床分子医学中心完成。

1.4 BAEP 检测

采用 Keypiont IV 型肌电图诱发电位仪,记录各耳主要波 (I、III、V 波) 的潜伏期 (latent period, PL)、波间期 (inter-peak latencies, IPL),双耳波对应的 PL 及 IPL 的差值由我院电生理实验室完成。

BAEP 的判断标准参考潘氏判断标准^[6]。听力损害包括:①周围性听路损害:I 波/全部波缺失或 I 波 PL 延长,III、V 波 PL 被动延长。②脑干中枢性听路损害:III 波、V 波 PL 延长和(或) I-III、III-V、I-V 波的 IPL 延长,或 V 波缺失。按 WHO

(2005)听力损失的分级标准^[7],取 0.5、1、2、4 KHz 等 4 个频率的行为听阈的平均值,耳聋分级为: < 25 dBHL (decibel hearing loss, 听力损失分贝数) 为正常, $26 \sim 40$ dBHL 为轻度异常; $41 \sim 60$ dBHL 为中度异常; $61 \sim 80$ dBHL 为重度异常; > 81 dBHL 为极重度异常。患儿在 3~6 月龄时复查 BAEP。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料以例数或百分率表示,将病毒负荷量进行对数转换。统计学分析方法包括 χ^2 检验、 t 检验和 ROC 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

符合纳入标准者共 33 例患儿。其中男性 25 例,女性 8 例,就诊平均年龄 15 d,最大年龄 45 d,最小年龄 1 h 34 min (中位年龄 16.4 ± 11.1 d)。男性患儿平均发病年龄为 14.7 ± 11.6 d,女性患儿为 16.2 ± 9.8 d,男女发病年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。33 例均表现为尿 CMV DNA 阳性。合并先天畸形 39% (13/33)、肝脾肿大 39% (13/33)、血小板减少 6.1% (2/33)。先天畸形中,先天性心脏病 8 例、消化道畸形 2 例,先天性角膜白斑、脑血管畸形、泌尿道畸形、先天性支气管发育不良各 1 例。

2.2 CMV 病毒负荷量与听力损害的分析

33 例患儿中行 BAEP 检测者 22 例,其中 11 例结果异常。BAEP 异常组 (11 例) CMV 病毒滴度为 $6.69 \times 10^2 \sim 1.67 \times 10^7$ 拷贝/mL,经对数转换,病毒负荷量平均值为 5.06 ± 1.50 ,BAEP 正常组 (11 例) 病毒负荷量平均值 3.73 ± 0.86 ,两组比较差异有统计学意义 ($t = 2.563, P = 0.019$),提示 BAEP 异常患儿尿液中病毒负荷量均值明显高于 BAEP 正常患儿。

2.3 听力损害阈值的确定

为进一步了解尿液中病毒负荷量对听力损伤的关系,预测导致 BAEP 异常的 CMV 含量,本研究绘制了受试者工作曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) (图 1)。曲线下面积 (area under curves, AUC) 为 0.752, AUC 标准误为 0.108 (95% CI: 0.541 ~ 0.963), $P = 0.045$,综合判断各病毒负荷点灵敏度 + 特异度之和,筛选 5.1 为界点时两者之和达最大值 1.545,此时病毒负荷量对听力损伤的预测灵敏 54.5%,特异度 100%。将病毒负荷量

对听力损害预测分为 5.1 以下(低病毒负荷量组)及 5.1 以上(高病毒负荷量组),两组听力损害率分别为 31.3% (5/16) 及 100% (6/6), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.25, P = 0.004$)。

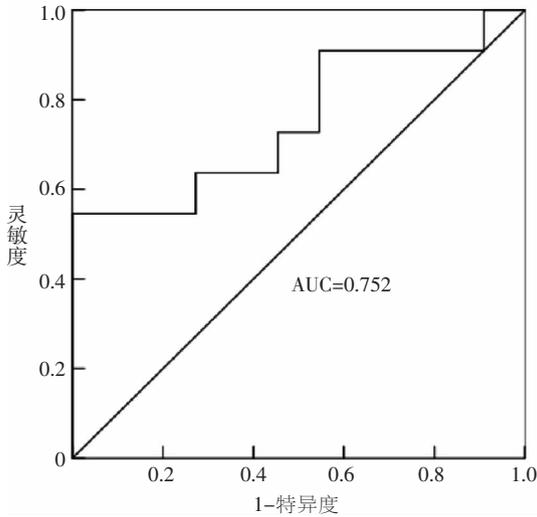


图1 尿液 CMV 含量预测听力损害发生的 ROC 曲线

2.4 BAEP 波形分析

BAEP 异常者波形见表 1, 各波形之间进行组内 χ^2 检验, 其中 III 波 PL 延长或消失, 组内比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步将 11 例 BAEP 异常者根据病毒负荷量 5.1 为界点分为高病毒负荷量组(6 例)与低病毒负荷量组(5 例), 对两组 BAEP 异常波形分析, 高低病毒负荷量组各异常波形差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表1 CMV 感染者 BAEP 异常波形分析 [耳(%)]

BAEP 异常波形	耳数	无异常	异常	χ^2 值	P 值
I 波 PL 延长或 I 波消失	22	10(45)	12(55)	0.182	0.670
III 波 PL 延长或 III 波消失	22	18(82)	4(18)	8.909	0.003
V 波 PL 延长或 V 波消失	22	15(68)	7(32)	2.909	0.088

2.5 随访

33 例患儿中有 20 例在 3 ~ 6 月到门诊复测 BAEP。听力损害比例为 30% (6/20), 其中单耳听阈下降 3 例, 双耳听阈下降 3 例, 轻度耳聋 3 例, 中重度耳聋者 3 例。20 例患儿在住院期间仅 1 例双耳出现听阈损害, 月龄 5 月时随访检测为左耳重度耳聋, 右耳正常。本研究发现, 高病毒负荷组在 3 ~ 6 个月复查 BAEP 出现听力损害的比例为 80% (4/5), 明显高于低病毒负荷组的 15% (2/13) ($\chi^2 = 11.492, P = 0.003$), 提示尿液中病毒含量的高低与

听力损害密切相关。

3 讨论

发展中国家 CMV 感染非常普遍, 可导致儿童先天畸形、肝脾肿大、血小板减少及 BAEP 异常。据报道约有 25% ~ 50% 有症状的先天性 CMV 感染患儿和 15% 的无症状患儿于出生时就出现耳聋, 其中至少 2/3 的 CMV 感染儿童进行性加重, 可持续至学龄儿童或成人^[8]。本研究中, CMV 感染患儿 BAEP 异常的比例为 50% (11/22), 与上述报道相符。

Rivera 等^[3]和 Boppana 等^[4]研究均证实 CMV 病毒负荷量与听力损害存在正性线性关系。本研究也发现 BAEP 异常患儿尿液中病毒负荷量明显高于 BAEP 正常患儿, 提示 BAEP 异常与尿液 CMV 病毒负荷量存在相关性。为了早期发现 CMV 感染患儿听力损害, 本研究进一步采用 ROC 曲线检验病毒负荷量对听力损害诊断的预测价值。发现以病毒负荷量对听力损害预测分为 5.1 以下的低病毒负荷量组的听力损害比例明显低于预测分 5.1 以上的高病毒负荷量组。在随访的 20 病例中也发现 6 例出现听阈损失, 听力损害发生率达 30%, 其中 4 例为高病毒负荷量组, 提示病毒负荷量的增加可能导致听力损害发生率相应增加, 这可能与 CMV 感染所致的听力障碍具有进行性恶化波动性特点有关^[9]。提示当尿液中 CMV 病毒负荷量在 5.1 时(即 CMV DNA 指数为 1.27×10^5 拷贝/mL)应引起高度重视, 需密切动态检测 BAEP 以早期发现患儿听力损害。

本研究发现 BAEP 波形异常主要表现为 PL 延迟或消失, 波形分化偏差, 其中 III 波 PL 延长或 III 波消失较显著。而病毒负荷量与听力损害类型无相关联系。I 波主要代表听神经颅外段的电位变化, III 波为上橄榄核, V 波代表中脑下丘的电位变化, 由此可推测 CMV 感染患儿耳蜗听神经、脑干上段(中脑)及其传导通路受累的机率较大。该病变确切的病理机制尚未阐明, 细胞病理学提示可能是宿主内耳的免疫反应与 CMV 致细胞变性损伤这两种机制相互作用而导致听力的损伤^[10]。另有研究表明, CMV 对脑室内层的室管膜细胞和第八对听神经的神经细胞及血管内皮细胞有特殊的亲和力, 可直接侵袭耳蜗内结构, 如 Corti 氏器细胞和螺旋神经节等, 导致耳蜗、听神经及血管内皮细胞以及内耳内淋巴迷路炎所致结构上的不同程度损伤^[11]。

需要指出的是本研究采用单中心临床资料分析

所得的CMV病毒负荷量对新生儿听力损害的影响本身存在一定的资料偏倚,样本量也较小,界点的选择也尽量参考统计学最佳界点标准,界点的选择参考统计学依据成分多,而参考临床经验成分少,界点的选择是否还有其他更科学的方法,则有待进一步研究。相信随着大规模、多中心研究开展,将有望获得更为精确的CMV导致新生儿听力损害的病毒阈值。

综上所述,CMV感染新生儿容易出现听力损害,尿CMV DNA含量的高低能提示患儿出现听力损伤的可能性大小,但不能提示听力损伤类型;当尿液中CMV负荷量达 1.27×10^5 拷贝/mL时,更容易出现听力损害,需要密切随访。

[参 考 文 献]

[1] Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit[J]. J Clin Virol, 2006, 35(2): 226-231.
[2] Pass RF. Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss[J]. Herpes, 2005, 12(2): 50-55.
[3] Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic con-

genital cytomegalovirus infection[J]. Pediatrics, 2002, 110(4): 762-767.
[4] Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss[J]. J Pediatr, 2005, 146(6): 817-823.
[5] 中华医学会儿科学分会感染消化学组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(7): 441.
[6] 潘映福. 临床诱发电位学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2000:290-293.
[7] 黄选兆,汪吉宝. 实用耳鼻咽喉科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:1011.
[8] Lagass N, Dhooge I, Govaert P. Congenital CMV-infection and hearing loss[J]. Acta Otorhinolaryngol Belg, 2000, 54(4): 431-436.
[9] Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection [J]. J Pediatr, 1997, 130(4): 624-630.
[10] Sugiura S, Yoshikawa T, Nishiyama Y, Morishita Y, Sato E, Hattori T, et al. Detection of human cytomegalovirus DNA in perilymph of patients with sensorineural hearing loss using real-time PCR[J]. J Med Virol, 2003, 69(1): 72-75.
[11] Stamos JK, Rowley AH. Timely diagnosis of congenital infections [J]. Pediatr Clin North Am, 1994, 41(5): 1017-1033.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

《实用儿科临床杂志》征稿、征订启事

《实用儿科临床杂志》为儿科学类核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),RCCSE中国核心期刊,河南省一级期刊,美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、波兰《哥白尼索引》、美国《乌利希期刊指南》来源期刊,首批加入WHO西太平洋地区医学索引,被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》、万方数据库全文收录。本刊始终坚持突出实用为主,理论联系实际,注重基础与临床相结合。以贯彻党和国家的卫生工作方针、政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针为办刊宗旨,反映国内外儿科医疗、科研等方面的新技术、新成果、新进展,促进学术交流。本刊辟有专家论坛、学术争鸣、热点、论著、小儿神经基础与临床、中西医结合、实验研究、儿童保健、误诊分析、药物与临床、综述、小儿外科、病例(理)讨论、病例报告、临床应用研究、英文原著、诊断标准?治疗方案、继续教育等栏目。欢迎广大儿科医务工作者和医学科教研人员踊跃投稿,本刊对国家级、省部级科研课题和基金资助项目论文发表开辟绿色通道。本刊为半月刊,大16开本,80页,铜版纸印刷,每月5、20日出版。ISSN 1003-515X, CN 41-1106/R, CODEN SELZBJ, Dewey #:618.92。国内外公开发行,国内邮发代号:36-102,国外邮发代号:SM 1763。欢迎广大儿科医务工作者和医学科教研人员,各级图书馆(室)、科技情报研究院(所)通过全国各地邮局订阅,也可与本刊编辑部直接联系订阅邮购。国内定价:7.20元/期,172.80元/年。

联系地址:河南省新乡市新乡医学院《实用儿科临床杂志》编辑部,邮政编码453003。

联系电话:0373-3029144, 0373-3831456; 传真:0373-3029144;

E-mail:syqk@chinajournal.net.cn;syqk@xxmu.edu.cn。