

论著·临床研究

## 巨细胞病毒感染引起听力损害的相关因素分析

张梅娟<sup>1,2</sup> 袁天明<sup>1</sup> 王丽珍<sup>2</sup>

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科, 浙江 杭州 310003;  
2. 浙江省台州医院新生儿科, 浙江 台州 317000)

**[摘要]** **目的** 探讨引起巨细胞病毒(CMV)感染患儿听力损害的相关因素分析。**方法** 依据脑干听觉诱发电位(BAEP)检测结果将158例CMV感染患儿分为听力正常组( $n=117$ ,  $BAEP \leq 35$ )和听力异常组( $n=41$ ,  $BAEP > 35$ )。收集两组患儿一般资料、血常规、肝功能、尿液及乳汁病毒拷贝数等进行回顾性分析;绘制受试者工作特征曲线(ROC)预测导致BAEP异常的CMV-DNA病毒载量;采用Spearman秩相关分析对尿CMV-DNA拷贝数与听力损害程度、血小板计数间进行相关性分析。**结果** 听力异常组血小板异常率、肝功能异常率和尿CMV-DNA拷贝数均高于听力正常组( $P < 0.01$ )。ROC分析结果显示,当尿CMV-DNA拷贝数为 $1.415 \times 10^6/\text{mL}$ 时,预测病毒载量导致听力损伤的敏感性为46.3%,特异性为93.2%。相关性分析结果显示,听力损害的程度随着CMV-DNA拷贝数的增加而增高( $r=0.382$ ,  $P < 0.01$ );血小板计数和尿CMV-DNA拷贝数之间存在负相关( $r=-0.233$ ,  $P=0.003$ )。**结论** 尿CMV-DNA病毒载量可能与CMV感染导致神经性听力障碍相关;当CMV-DNA载量达到 $1.415 \times 10^6/\text{mL}$ 时,更易出现听力损害。存在血小板减少的CMV感染患儿,应加强听力监测。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 224-228]

**[关键词]** 巨细胞病毒感染;脑干听觉诱发电位;听力损伤;儿童

### Risk factors for hearing impairment induced by cytomegalovirus infection

ZHANG Mei-Juan, YUAN Tian-Ming, WANG Li-Zhen. Department of Neonatology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Yuan T-M, Email: yuantm@hotmail.com)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors for hearing impairment induced by cytomegalovirus (CMV) infection in children. **Methods** One hundred and fifty-eight children diagnosed with CMV infection were enrolled as subjects. Based on the results of the brainstem auditory evoked potential (BAEP) test, patients were classified into normal hearing group ( $n=117$ ;  $BAEP \leq 35$ ) and abnormal hearing group ( $n=41$ ;  $BAEP > 35$ ). A retrospective analysis was performed on the general information, routine blood indices, liver function, copy number of CMV-DNA in urine and breast milk. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to predict the copy number of CMV-DNA resulting in abnormal BAEP. The Spearman rank correlation analysis was used to test the correlations of the copy number of CMV-DNA in urine with the degree of hearing impairment and platelet count. **Results** The incidence rates of platelet abnormality and abnormal liver function and the copy number of CMV-DNA in urine were significantly higher in the abnormal hearing group than in the normal hearing group ( $P < 0.01$ ). According to the ROC curve, the copy number of CMV-DNA in urine had a sensitivity of 46.3% and a specificity of 93.2% in predicting hearing impairment when it reached  $1.415 \times 10^6$  per mL. The results of correlation analysis showed that the degree of hearing impairment was positively correlated with the copy number of CMV-DNA ( $r=0.382$ ,  $P < 0.01$ ); the platelet count was negatively correlated with the copy number of CMV-DNA in urine ( $r=-0.233$ ,  $P=0.003$ ). **Conclusions** An increased copy number of CMV-DNA in urine might be a risk factor for hearing impairment induced by CMV infection. Children are likely to have hearing impairment when the copy number of CMV-DNA reaches  $1.415 \times 10^6$  per mL. The monitoring of hearing should be strengthened in CMV-infected children with a decreased platelet count.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(3): 224-228]

**Key words:** Cytomegalovirus infection; Brainstem auditory evoked potential; Hearing impairment; Child

[收稿日期] 2015-11-05; [接受日期] 2016-01-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81170601; 81571466); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目。

[作者简介] 张梅娟,女,本科,主治医师。

[通信作者] 袁天明,男,主任医师。

巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 是  $\beta$ -疱疹病毒家族的成员, 先天性 CMV 感染是一种常见的宫内感染, 是感音神经性耳聋 (sensorineural hearing loss, SNHL)、视力损伤、神经发育障碍、肝脏疾病及生长发育障碍的常见原因<sup>[1]</sup>。在世界范围活产新生儿中, CMV 感染占 0.2%~2.5%<sup>[2]</sup>, 其中工业化国家, 平均为 0.64%~0.7%, 发展中国家最高, 达 1%~5%。CMV 感染的流行带来越来越多的母亲血清型阳性率。欧洲国家母亲 CMV 血清阳性率范围大概为 40%~60%, 发展中国家 >90%<sup>[3]</sup>。CMV 感染引起听力损害首先被发现在 1964 年, 现在, CMV 感染已经是公认的儿童最常见的非遗传性 SNHL 的原因<sup>[4]</sup>。国外有研究表明<sup>[5]</sup>, 婴儿血液中、尿液中 CMV 载量与随后发生的神经性耳聋存在统计学关联, Boppana 等<sup>[6]</sup>研究更是证实, 尿 CMV 载量与听力损害的发生存在线性关系。为了探讨婴幼儿 CMV 感染与听力损害发生的相关性, 本研究回顾性分析了浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科经病原学诊断为 CMV 感染的 158 例住院患儿的临床特点和脑干听觉诱发电位 (brainstem auditory evoked potential, BAEP) 检测结果等, 旨在探讨婴幼儿 CMV 感染与发生听力损害的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象和分组

选取 2014 年 7 月至 2015 年 7 月于浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科就诊并诊断为 CMV 感染的新生儿及婴幼儿 158 例为研究对象, 其中男 85 例, 女 73 例, 就诊年龄为 1 d 至 3 个月, 均无先天性耳聋家族史。诊断 CMV 感染的标准参考文献<sup>[7]</sup>, 以尿病毒拷贝数  $>1.0 \times 10^3/\text{mL}$  为阳性标准。按照有无听力损害分为两组: BAEP 检测结果  $\leq 35$  为听力正常组 ( $n=117$ ),  $>35$  为听力异常组 ( $n=41$ ), 分别对两组患儿胎龄、出生体重、尿液病毒拷贝数、乳汁病毒拷贝数、血小板、肝功能、白细胞数及磁共振结果等进行分析。

### 1.2 方法

BAEP 的检查步骤: (1) 受检患儿的准备: 所有患儿在实验前 30 min 给予口服 10% 水合氯

醛, 按 0.5 mL/kg 诱导入眠后检测。(2) 电极安放: 记录电极、参考电极及地极分别位于前额、同侧乳突和眉心。(3) 采用美国智听公司 Smart EP 听觉诱发电位仪记录听性脑干反应 (ABR): 刺激信号为短声, 极间电阻小于 10 k $\Omega$ ; 滤波带通 100~1500 Hz; 分析时间窗为 12.8 ms; 给声速率 19.3 次/s, 信号叠加 1024 次; 测试 ABR 反应域及 75 dB 强度下波 I 潜伏期; 均从刺激强度 75 dB nHL 开始, 以后 10 dB 为一档递减刺激强度, 直至 V 波反应阈值  $\leq 35$  dB nHL 为正常诊断标准。

BAEP 异常的判断标准: BAEP 正常参考值参照本院 BAEP 室正常值资料, 一项指标超过  $\bar{x} \pm 2s$  为可疑, 两项及以上指标超过  $\bar{x} \pm 2s$  或一项及以上指标超过  $\bar{x} \pm 3s$  为异常。反应阈值 35 dB nHL 以上为阈值提高 (异常)。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析, 正态分布计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 非正态分布计量资料以中位数 (四分位间距) [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 计数资料以例数表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 预测导致 BAEP 异常的 CMV-DNA 病毒载量。尿 CMV-DNA 拷贝数与听力损害阈值、血小板计数及肝功能 ALT 值间进行 Spearman 秩相关分析。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿临床资料比较

158 例患儿尿 CMV-DNA 拷贝数为  $1.0 \times 10^3 \sim 5.99 \times 10^7/\text{mL}$ , 均进行 BAEP 检测, 其中听力异常组血小板异常率 (血小板计数  $<150 \times 10^9/\text{L}$ )、肝功能异常率 (谷丙转氨酶  $>50 \text{ U/L}$ )、尿 CMV-DNA 拷贝数均高于听力正常组 ( $P < 0.01$ ); 两组年龄、胎龄、出生体重、磁共振结果、白细胞计数及母乳 CMV-DNA 拷贝数比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表1 两组患儿临床资料比较分析

临床资料	听力正常组 (n=117)	听力异常组 (n=41)	$t(\chi^2)[Z]$ 值	P 值
年龄 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	25.00(18.50~32.50)	25.00(16.00~31.50)	[-0.413]	0.680
胎龄 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	273.00(259.00~273.00)	266.00(241.50~273.50)	[-1.315]	0.189
出生体重 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), kg]	3.10(2.62~3.40)	3.00(2.10~3.30)	[-1.283]	0.199
血小板 (正常 / 异常, 例)	115/2	35/6	(10.551)	0.001
肝功能 (正常 / 异常, 例)	104/13	23/18	(20.700)	<0.001
MR(正常 / 异常, 例)*	50/21	14/10	(1.192)	0.275
白细胞计数 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), × 10 <sup>9</sup> /L]	11.58(9.04~14.99)	12.72(9.38~15.94)	[-1.128]	0.259
尿 CMV-DNA 拷贝数* [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	4.31(3.45~5.59)	5.88(4.32~6.85)	[-4.786]	<0.001
母乳 CMV-DNA 拷贝数* ( $\bar{x} \pm s$ )	4.6 ± 1.2	5.4 ± 1.5	3.886	0.073

注: \* 示病毒负荷量进行对数转换; \* 示部分患儿进行了该项检查。血小板异常: 血小板计数 <150 × 10<sup>9</sup>/L; 肝功能异常: 谷丙转氨酶 >50 U/L。MR [磁共振]; CMV-DNA [巨细胞病毒 DNA 载量]。

### 2.2 CMV 病毒载量与听力损害的相关性分析

158 例患儿中, 听力损害的程度随着尿 CMV-DNA 拷贝数的增高而增高 ( $r=0.382, P<0.001$ ); 血小板计数和尿 CMV-DNA 拷贝数之间存在负相关 ( $r=-0.233, P=0.003$ ); 肝功能 ALT 与尿 CMV-DNA 拷贝数之间不相关 ( $r=0.052, P=0.520$ )。见图 1~2。

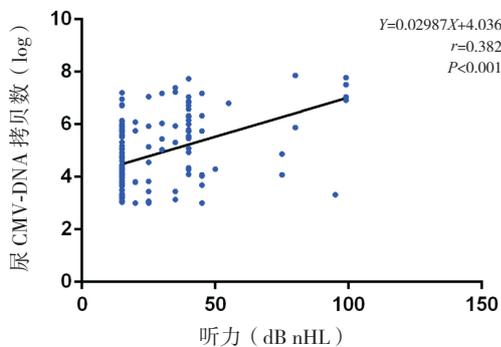


图1 尿 CMV-DNA 拷贝数与听力损害阈值的相关性分析图

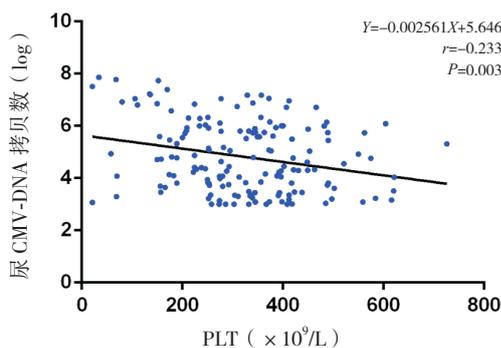


图2 尿 CMV-DNA 拷贝数与血小板计数的相关性分析图

### 2.3 CMV 病毒载量诊断听力损害的 ROC 分析

为了解尿液中病毒载量与听力损伤关系, 预测导致 BAEP 异常的 CMV-DNA 病毒载量, 本研究绘制了 ROC, 结果显示曲线下面积 (AUC) 为 0.752, 当 DNA 拷贝数为  $1.415 \times 10^6/\text{mL}$  时, 敏感性为 46.3%, 特异性为 93.2%, 约登指数为 0.395。见图 3。

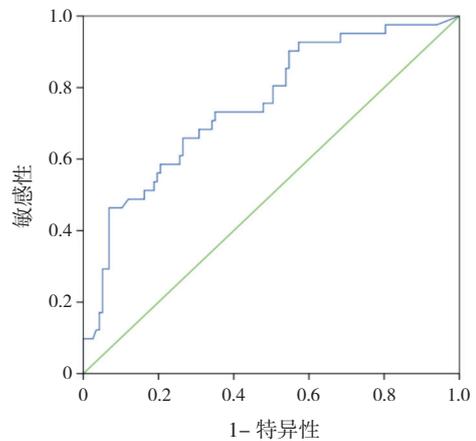


图3 尿 CMV-DNA 病毒载量预测发生听力损害的 ROC 曲线

## 3 讨论

CMV 传播途径主要有 3 种: 通过胎盘感染胎儿; 分娩时接触产道内含有 CMV 的分泌物或产后经母乳排毒而感染; 少部分系输入带 CMV 的血液或血制品所致的医源性感染。发展中国家 CMV 感染非常普遍, 可导致儿童广泛的脑发育畸形 (如

小头畸形,脑室周钙化,脑积水及多小脑回畸形),以及肝脾肿大、血小板减少、BAEP异常<sup>[8]</sup>。感染CMV的患儿中约15%~20%出现不同程度听力丧失和其他神经系统异常,其中3%~5%听力异常者可发展为中至重度双耳感音性听力障碍<sup>[9]</sup>。出生时没有表现出症状的感染CMV患儿,可能出现迟发性听力损害<sup>[10]</sup>。CMV感染引起SNHL的发病机制尚不是很清楚,目前大部分研究认为,病毒可能导致内耳淋巴和耳蜗血管纹的损害,引起钾离子失衡,随后出现感觉结构功能退化<sup>[11]</sup>。有研究表明,CMV可到达内耳、第8对脑神经及前庭等部位,通过宿主内耳的免疫反应与CMV致细胞变性损伤两种机制相互作用,引起听神经损伤和内耳结构损伤,导致广泛的听力损失<sup>[12]</sup>。CMV感染引起听力损害的一些相关因素,目前仍存在争议。本研究对CMV感染引起听力损害的各项相关因素进行分析,发现听力损害的发生与尿CMV-DNA病毒载量之间存在相关性,且听力损害的阈值随着尿CMV-DNA病毒拷贝数的增高而增高。高病毒载量可能使受感染器官出现持续的病毒复制,导致内耳毛细胞、螺旋神经节出现再生障碍,从而使婴儿尿CMV载量与听力损害发生相关。国外有研究表明,CMV感染患儿,其中症状性感染,浸染性疾病,特别是有出血点、肝炎、血小板减少症、宫内发育迟缓和出生时高病毒载量与听力损害发生相关<sup>[6,13]</sup>。本研究发现血小板减少、肝功能异常可能与CMV感染患儿听力损害有关,相关性分析显示,血小板计数与尿CMV-DNA病毒载量存在一定相关性,最后结果表明CMV-DNA病毒载量在CMV感染导致听力损害中才是关键,但存在血小板减少的CMV感染患儿,仍需得到重视。而为判断不同尿液病毒拷贝数与听力损害的关系,本研究进行了不同拷贝数与听力损害的特异性与敏感性分析,并比较不同拷贝数之间的约登指数值,当CMV-DNA载量达到 $1.415 \times 10^6/\text{mL}$ ,敏感性为46.3%,特异性为93.2%,约登指数最高为0.395;当CMV-DNA载量为 $10^5/\text{mL}$ 时,敏感性为65.9%,特异性为73.5%,约登指数为0.394;根据统计学分析的结果,当CMV-DNA载量为 $10^5/\text{mL}$ 时,敏感性增高,但特异性下降,当CMV-DNA载量为 $10^6/\text{mL}$ 时,敏感性偏低,但约登指数最高,说明这个数值预测听力损害最有意义。当CMV-DNA

载量达到 $1.415 \times 10^6/\text{mL}$ ,发生听力损害的几率较高,需密切随访检测BAEP结果,以期早期发现患儿听力损害,并及时进行积极的干预。本研究所做ROC分析得出AUC为0.752,属于中等,敏感性偏低,可能与样本量较小,部分区域重叠有关,希望以后可以有大量样本量、多中心的研究,提供更多科学依据。国内李霄等<sup>[14]</sup>做过类似研究,发现当尿液中CMV负荷量达 $1.27 \times 10^5/\text{mL}$ ,易出现听力损害。

新生儿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,CMV亦可引起迟发性听力损害,因此经病原学诊断为CMV感染的患儿尤其是病毒载量较高、有血小板降低的患儿,均应进行BAEP的测定,3岁以内应该每3~6个月进行一次听力评估,然后每年进行一次评估直到18周岁<sup>[15]</sup>。系统的检查和听力评估能够确定哪些患儿需要进行抗病毒治疗。当前抗病毒药物更昔洛韦及缬更昔洛韦被推荐用于有症状的新生儿,如严重特定器官受累或中枢神经系统受累的患儿<sup>[16]</sup>。目前接种CMV疫苗或被动免疫接种高价球蛋白已经在进行临床试验,但还没投入临床使用,行为和教育干预是最有效的预防措施,预防产妇CMV感染<sup>[17]</sup>。总之,CMV感染的患儿,需做到早发现、早诊断、早干预,对于减少听力损伤发生及降低听力损伤程度至关重要。

#### [参 考 文 献]

- [1] Engman ML, Malm G, Engstrom L, et al. Congenital CMV infection: prevalence in newborns and the impact on hearing deficit[J]. Scand J Infect Dis, 2008, 40(11-12): 935-942.
- [2] Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, et al. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution[J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 174(1 Pt 1): 241-245.
- [3] Dollard SC, Schleiss MR, Grosse SD. Public health and laboratory considerations regarding newborn screening for congenital cytomegalovirus[J]. J Inher Metab Dis, 2010, 33(Suppl 2): S249-S254.
- [4] Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment[J]. J Clin Virol, 2008, 41(2): 57-62.
- [5] Ross SA, Novak Z, Fowler KB, et al. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection[J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(7): 588-592.
- [6] Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss[J]. J Pediatr, 2005, 146(6): 817-823.

- [7] 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.
- [8] Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57 Suppl 4: S178-S181.
- [9] Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, et al. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 36(6): 709-717.
- [10] Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection[J]. J Pediatr, 1997, 130(4): 624-630.
- [11] Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, et al. Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection[J]. Acta Neuropathol Commun, 2013, 1: 63.
- [12] Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns[J]. Pediatrics, 2006, 117(1): e76-e83.
- [13] Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, et al. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection[J]. Pediatrics, 2002, 110(4): 762-767.
- [14] 李霄, 陈贻骥, 李禄全. 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 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(8): 617-620.
- [15] Harrison GJ. Current controversies in diagnosis, management, and prevention of congenital cytomegalovirus: updates for the pediatric practitioner[J]. Pediatr Ann, 2015, 44(5): e115-e125.
- [16] Stronati M, Lombardi G, Garofoli F, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of valganciclovir in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection[J]. Curr Drug Metab, 2013, 14(2): 208-215.
- [17] Bate SL, Cannon MJ. A social marketing approach to building a behavioral intervention for congenital cytomegalovirus[J]. Health Promot Pract, 2011, 12(3): 349-360.

( 本文编辑: 万静 )

· 消息 ·

## “新生儿高级生命支持与呼吸机应用培训班” 通知

广州市医学会新生儿科分会、广州市妇女儿童医疗中心（广州市儿童医院）拟于 2016 年 7 月 21~24 日（21 日报到，24 日下午结束）在广州市联合举办“新生儿高级生命支持与呼吸机应用培训班”，为期 3 天。本项目系国家级继续教育项目（2016-06-03-065），学习结束授予 I 类学分 10 分。

本项目拟采用理论讲授与技能站培训的方法使学员掌握新生儿呼吸衰竭、新生儿休克、急性肾功能衰竭、心律失常、DIC、胃肠功能衰竭、脑功能衰竭和脑死亡的基本理论；掌握新生儿常频机械通气和高频振荡通气的临床应用；掌握新生儿危重症的诊断处理程序和评估方法；系统掌握新生儿复苏和新生儿高级生命支持技术；掌握除颤仪的使用以及心电图的解读等，并模拟 NICU 常见典型病例，借助智能模拟人、呼吸机等进行实例演练、分析和讨论，提高学员解决临床实际问题的能力。

报名办法及注意事项：学费（含资料费）900 元，食宿统一安排，费用自理。由于要分组进行技能培训，故限招 80 人（分 4 个技能站，每组 20 人）。有意参加者请来信、电话或电子邮件联系，并注明联系方式以便发送报到通知。主办方联系地址：广州市人民中路 318 号 广州市儿童医院新生儿科，邮编 510120；联系人和联系方式：尧杰，15521191236，E-mail: yaojie125034@163.com；周伟，13928737378，E-mail: zhouwei\_pu002@126.com）。

广州市妇女儿童医疗中心 / 广州市儿童医院

2016 年 2 月 28 日