

• 论著——临床研究 •

巨细胞病毒感染对婴幼儿听力及言语发育的影响

王影¹ 耿曼英¹ 张慧¹ 平凯歌²

[摘要] 目的:探讨巨细胞病毒(CMV)感染对婴幼儿听力及言语发育的影响。方法:选取 192 例 CMV 感染婴幼儿为研究对象(CMV 组),选取同期于郑州大学第二附属医院门诊体检的 320 例正常婴幼儿作为对照组。采用瞬态诱发性耳声发射听力初筛,与自动听性脑干反应联合筛查对 CMV 感染婴幼儿进行听力随访,未通过者行听性脑干反应、声导抗等检查。两组婴幼儿分别于 12、24、36 月龄时采用 Gesell 发育量表进行言语发育评估。结果:CMV 组听力筛查(初筛和 42 d 复筛)未通过率分别为 28.65%(55/192)、31.77%(61/192),对照组未通过率分别为 9.06%(29/320)、4.06%(13/320),两组初筛和复筛结果差异有统计学意义($P < 0.05$)。CMV 组未通过者 3 月龄时听力诊断发现听力异常 48 例,其中分泌性中耳炎 11 例,先天性感音神经性聋 37 例。随访至 36 月龄,CMV 组共确诊 SNHL 58 例(30.21%),其中先天性 SNHL 37 例(19.27%),迟发性 SNHL 21 例(10.94%)。CMV 组发育商(DQ)12、24、36 月龄分别为 92.05 ± 4.68 、 86.53 ± 4.46 、 85.92 ± 4.82 ,对照组 DQ 值分别为 93.10 ± 4.56 、 94.35 ± 4.52 、 95.03 ± 4.16 ,24、36 月龄 DQ 值差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:CMV 感染是婴幼儿听力损失的高危因素,且听力损失具有波动性、迟发性和渐进性等特点,应加强其听力及言语发育随访。

[关键词] 巨细胞病毒;言语发育;听觉丧失,感音神经性;中耳炎,伴渗出液

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.03.001

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Effects of cytomegalovirus infection on infants' hearing and speech development

WANG Ying¹ GENG Manying¹ ZHANG Hui¹ PING Kaige²

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450014, China; ²ICU, Xinxiang Central Hospital)

Corresponding author: GENG Manying, E-mail: manying66@126.com

Abstract Objective: To investigate the effects of cytomegalovirus (CMV) infection on infants' hearing and speech development. **Methods:** A total of 192 infants with cytomegalovirus infection were selected as research objects (CMV group). Among 320 normal infants who received physical examinations in the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University during the same period were selected as the control group. Using transiently evoked otoacoustic emission to conduct initial hearing screening. Jointing automatic auditory brainstem response screening method to follow up for infants infected with cytomegalovirus. Those who failed to pass the screening were diagnosed with auditory brainstem response and acoustic immittance examination. The two groups of infants were evaluated for follow-up at the age of 12, 24, 36 months using the Gesell Development scale. **Results:** Hearing screening (initial hearing screening and 42 d hearing re-screening): CMV group retrospectively failed rates 28.65% (55/192), 31.77% (61/192), normal control group retrospectively failed rates 9.06% (29/320), 4.06% (13/320), the results of the two groups' hearing screening showed statistically significant differences ($P < 0.05$). 48 cases of diagnostic ABR were abnormal in CMV group in 3 month's hearing diagnosis, including 11 cases of secretory otitis media, 37 cases of sensorineural hearing loss. Follow-up for 36 months, 192 infants with CMV infection were confirmed congenital SNHL 37 cases (19.27%), 21 cases of delayed SNHL (10.94%), a total of diagnosis with SNHL 58 cases (30.21%). The development quotient (DQ) of CMV group were respectively 92.05 ± 4.68 , 86.53 ± 4.46 , 85.92 ± 4.82 in 12, 24, 36 months, and the DQ value of the normal control group were respectively 93.10 ± 4.56 , 94.35 ± 4.52 , 95.03 ± 4.16 . At the age of 24, 36 months, the DQ value of two groups' differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** CMV infection is hearing loss' risk factors. It had the characteristics of volatility, delay and progressive decline. Follow-up should be strengthened for hearing and speech development.

Key words cytomegalovirus; speech development; hearing loss, sensorineural; otitis media with effusion

¹郑州大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科(郑州,450014)

²新乡市中心医院重症监护室

通信作者:耿曼英, E-mail: manying66@126.com

听力障碍是新生儿最常见的出生缺陷之一,据 WHO 最新报道,全球大约有 3400 万听力障碍儿童^[1]。正常听力是语言学习顺利进行的前提,儿童如果长时间缺乏有效声刺激,则会影响他们的语言和智力发育,严重者可导致聋哑,因此听力障碍须在语言发育的关键时期得到确诊及干预^[2]。据统计,0.1%~0.3%的正常新生儿会出现听力障碍,而具有高危因素的新生儿其发病率明显比正常新生儿高^[1]。巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是新生儿发生听力障碍的高危因素之一,其感染的病变部位与宿主年龄有关,是婴幼儿时期非遗传性感音神经性聋(sensorineural hearing loss, SNHL)最常见的原因之一^[3]。据国外研究报道,30%~65%的有症状感染患儿以及 7%~15%的无症状感染患儿可发生先天性或迟发性 SNHL,且听力损失程度从轻度至极重度不等,部分患儿可表现为波动性 SNHL,而大多数则呈进行性加重^[4]。本研究通过分析 192 例 CMV 感染婴幼儿听力筛查及诊断结果和听力与言语发育的随访情况,并与 320 例同期体检正常新生儿比较,以期 CMV 感染婴幼儿的听力保健提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2017 年 2 月—2019 年 1 月期间于郑州大学第二附属医院住院的 192 例 CMV 感染患儿为研究对象(CMV 组),男 93 例,女 99 例,年龄 5~21 d。选取对象均符合《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》的诊断标准^[5];对出生 3 周内的新生儿唾液或尿液样本采用 PCR 技术进行分析,或对两种样本同时进行分析来确诊。选取同期于郑州大学第二附属医院门诊体检的 320 例正常婴幼儿作为对照组,男 156 例,女 164 例,年龄 10~21 d,均为足月儿。

排除标准:两组婴幼儿均排除听力障碍家族史、新生儿在重症监护室住院>5 d、颅面部畸形、低体重、胆红素升高达到了换血要求、细菌性或病毒性脑膜炎、新生儿出现窒息史、体外膜氧、机械通气>48 h、母亲怀孕期间使用耳毒性药物、临床上怀疑或存在与听力障碍密切相关的遗传病或综合征。对照组均进行唾液样本检测排除 CMV 感染。本研究经郑州大学第二附属医院伦理委员会审查批准,并征得家长知情同意,已签订知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 听力筛查 听力初筛采用瞬态诱发性耳声发射(TEOAE),仪器为丹麦 MADSEN,结果判定:双耳通过为通过,否则,均判定为未通过。CMV 组和对照组中未通过听力初筛者于生后 42 d 内行听力复筛,复筛采用 TEOAE 与自动听性脑干反应(AABR)联合筛查,AABR 选用德国 MAICO 公司

生产的 MB11 型机器,结果判定:TEOAE 或 AABR 一项未通过则为未通过。

1.2.2 听力诊断 复筛未通过者于 3 月龄时行听性脑干反应(ABR)、声导抗等检查进行确诊。ABR 采用美国智听 SmartEP 听觉诱发电位仪,患儿佩戴 ER-3A 插入式耳机,接地电极放置眉间,记录电极放置前额发际皮肤上,参考电极放置同侧耳垂,刺激声是短声,最大输出强度 100 dBnHL,刺激速率为 11.1 次/s,叠加 1024 次^[6]。听力损失程度的分级标准^[7]如下:正常听力(波 V 的反应阈≤30 dB),轻度损失(波 V 的反应阈 31~50 dB),中度损失(波 V 的反应阈 51~70 dB),重度损失(波 V 的反应阈 71~90 dB),极重度损失(波 V 的反应阈≥91 dB)。若患儿双耳听力损失所属的分级不同,则以较好耳的分级视为该患儿的听力分级^[4]。声导抗测试:1 岁内患儿采用 1000 Hz 探测音测试,1 岁以上患儿采用 1000 Hz 和 226 Hz 探测音联合进行测试。

1.2.3 听力随访 对 192 例 CMV 感染婴幼儿分别于 6、12、18、24、30、36 月龄采用 TEOAE 与 AABR 联合筛查进行听力随访,未通过者及时行听力诊断。

1.2.4 言语发育能力评估 由专业儿童保健人员对两组婴幼儿进行 Gesell 发育量表测评^[8],内容包括大运动、精细运动、适应性、语言及个人-社会行为五个分区,结果用发育商(developmental quotient, DQ)表示,DQ<25 为极重度智力低下、25~39 为重度智力低下、40~54 为中度智力低下、55~75 为轻度智力低下、>85 为正常。

1.3 统计学方法

本研究数据均采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理,服从正态分布的计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 描述,两组间的均数差异比较则采用独立样本 *t* 检验,计数资料以频数(*n*)、百分比(%)表示,采用卡方检验法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 听力筛查及诊断结果

听力初筛:CMV 组未通过率为 28.65%(55/192),对照组为 9.06%(29/320),差异有统计学意义($\chi^2 = 33.556, P < 0.05$)。听力复筛:CMV 组未通过率为 31.77%(61/192),对照组为 4.06%(13/320),差异有统计学意义($\chi^2 = 74.514, P < 0.05$)。3 月龄时,CMV 组确诊听力异常者 48 例,其中分泌性中耳炎(otitis media with effusion, OME)11 例,先天性 SNHL 37 例(轻度 12 例,中度 16 例,重度 8 例,极重度 1 例)。

2.2 听力及言语发育随访结果

36 月龄时,CMV 组共确诊 SNHL 58 例(30.21%),其中先天性 SNHL 37 例(19.27%),迟

发性 SNHL 21 例 (10.94%); 单耳 36 例 (18.75%), 双耳 22 例 (11.46%); 轻、中度听力损失 40 例 (20.83%), 重度及以上听力损失 18 例 (9.38%)。见表 1。

波动性 SNHL 15 例 (15/58, 25.86%), 其中 5 例患儿的听力分别于 12、18、18、24、36 月龄恢复至正常阈值, 在后期随访中听力均正常。5 例轻度听力损失患儿的听力在正常、中度、重度听力损失间波动, 3 例正常听力者的听力在中度、重度听力损失间波动, 1 例中度和 1 例重度听力损失患儿的听力在轻度、中度、重度听力损失间波动。渐进性 SNHL 36 例 (36/58, 62.07%), 其中 7 例轻度听力损失患儿的听力于 18 月龄时加重为中度听力损

失, 而 2 例患儿的听力于 30 月龄时又进一步加重为重度听力损失; 17 例患儿的听力于 24 月龄时由中度加重为重度听力损失, 而 1 例患儿的听力于 36 月龄时又进展为极重度听力损失; 12 例重度听力损失患儿听力阈值提高但未达到极重度水平。余 7 例 (7/58, 12.07%) 为平稳性 SNHL。

21 例迟发性 SNHL 确诊时间分别为: 6 月龄 4 例, 12 月龄 8 例, 18 月龄 3 例, 24 月龄 1 例, 30 月龄 3 例, 36 月龄 2 例。两组 Gesell 发育量表评估, 12 月龄时两组 DQ 值比较无明显差异, 24、36 月龄时 CMV 组 DQ 值明显低于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 CMV 组先天性和迟发性 SNHL 及单双耳在不同听力损失程度中所占的比例 例 (%)

听力损失程度	SNHL		侧别	
	先天性	迟发性	单耳	双耳
轻度	12(32.43)	3(14.29)	9(25.00)	6(27.27)
中度	16(43.24)	9(42.86)	15(41.67)	10(45.45)
重度	8(21.62)	7(33.33)	11(30.56)	4(18.18)
极重度	1(2.70)	2(9.52)	1(2.78)	2(9.09)
合计	37(100.00)	21(100.00)	36(100.00)	22(100.00)

表 2 两组不同月龄时 DQ 值比较

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	12 月龄	24 月龄	36 月龄
CMV 组	192	92.05 ± 4.68	86.53 ± 4.46 ¹⁾	85.92 ± 4.82 ¹⁾
对照组	320	93.10 ± 4.56	94.35 ± 4.52	95.03 ± 4.16

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

CMV 隶属疱疹病毒科 β 亚型, 是其基因组中最大的病毒。在美国、加拿大、澳大利亚等一些发达国家, 其感染率占有所有新生儿的 0.5%~0.7%, 而在发展中国家的感染率更高, 可达 1%~2%^[9]。它可对机体多个系统造成损伤, 且具有潜伏-活化的特性^[3], 是导致婴幼儿听力损失最常见的非遗传因素, 是婴幼儿听力保健重点关注的高危因素之一。

本研究发现 CMV 感染的患儿 SNHL 发病率较高, 可能的发病机制与宿主内耳中的 CMV 致细胞发生变性损伤及免疫反应相互作用有关^[10]。Bradford 等^[11]对 CMV 感染小鼠模型进行研究认为, 感染所致听力损失可能和病毒诱导内耳耳蜗产生炎症反应及螺旋神经节细胞的数量减少密切相关。Schleiss^[12]的研究认为 CMV 可使 1 号染色体上的 1q42 和 1q21 两个特定位点基因发生断裂, 在断裂点周围发现有 DFNA7 和 USH2A 这两段基

因, CMV 对 DFNA7 基因诱导破坏所形成的影响与非遗传性的听力障碍相关。CMV 感染引起 SNHL 的程度文献报道并不一致, 本研究发现 SNHL 主要以轻、中度听力损失为主, 单耳多见, 与许晓芬 (2016) 的研究结果相符。亦有文献报道 CMV 感染引起的 SNHL 主要以重度、极重度听力损失为主。这一差异可能与尿液中 CMV-DNA 病毒载量、血清 CMV-IgM 水平、随访时间长短、家长重视程度等因素有关。单耳和轻度听力损失患儿在婴幼儿时期可对大部分环境声刺激做出反应, 不易被家长发现, 但研究已证实即便是轻微的听力损失也会对患儿的言语发育、智力及社会适应能力造成很大的影响。该研究还发现 CMV 感染患儿较易出现 OME, 其原因可能为: CMV 是一种机会致病菌, 当患儿机体免疫功能低下时, 则有罹患 CMV 性肺炎的风险, 而 OME 多继发于上呼吸道感染, 婴幼儿免疫系统尚未完全发育成熟, 且咽鼓管具有短、平、宽的解剖学特点, 易使鼻咽部的感染扩散至

中耳,从而引起 OME。婴幼儿 OME 较为隐匿,不易发现,延误治疗可致中耳腔粘连,亦提示对 CMV 感染患儿听力随访的重要性。

CMV 感染导致的听力损失具有迟发性、波动性和渐进性的特点,本研究共发现 21 例(10.94%)迟发性 SNHL,其中 12 例(57.14%)于 12 月龄内出现,4 例(19.05%)于 24 月龄内出现,这与 Goderis 等^[13]的观点一致。Goderis 等^[13]认为约 50% 的 CMV 感染婴幼儿于 14 月龄内出现迟发性 SNHL,而约 75% 的患儿于 24 月龄内出现,61 月龄后不再出现迟发性 SNHL。因此,以 24 月龄为界,24 月龄前应加强随访频率,至少每半年进行一次听力随访,24 月龄后直至 6 岁前应每半年或 1 年进行一次听力随访。本研究中 36 例(62.07%) SNHL 患儿听力出现渐进性下降和 15 例(25.86%) SNHL 患儿听力出现波动,可能的发病机制为听神经不断遭受病毒的侵袭,经过抗病毒治疗后,其排毒量明显减少,听力有所好转,但不少患儿在停药后不久会恢复排毒,从而导致听力进一步加重。目前的抗病毒药物只是一种病毒抑制剂,并不能彻底消灭病毒^[10],所以进行听力随访至关重要。

Gesell 发育量表用于评估儿童的神经系统发育情况,本研究主要关注其言语发育分区,反映患儿的理解及言语表达能力。结果显示,12 月龄时 CMV 组 DQ 值与对照组无明显差异,24 月龄时 DQ 值明显低于对照组,分析原因:12 月龄前,听力障碍儿童与听力正常儿童在言语发育上无明显差别,且月龄越小,差异越小,随着月龄的增长,特别是在 16~18 月龄婴幼儿语言发育的爆发期,听力损失对其言语发育的影响变得尤为明显。

综上,CMV 感染引起的听力障碍具有波动性、迟发性、渐进性等特点。对新生儿进行 CMV 筛查的提议已经得到广泛认同,但此项筛查还未普遍实施,目前对该类患儿进行听力随访仍是最重要的举措。该类患儿往往可以通过听力初筛,后期的听力随访亦至关重要,可提高早期确诊率,做到早发现、早诊断、早干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 文斌,黄丽辉,解舒婷,等. 中国部分地区新生儿耳聋

基因筛查现况调查[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020,34(11):972-977.

- [2] 谢筱妮,唐向荣. 0-1 岁听力障碍婴幼儿亲子康复教学方法探究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(27):176-177.
- [3] 高墨梅,尹德佩,窦训武,等. 儿童单侧听力损失的临床常见病因及听力学表现[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020,34(5):398-401.
- [4] Kim JH, Roh KJ, Nam GS, et al. Audiologic Status of Children with Confirmed Cytomegalovirus Infection: a Case Series [J]. J Korean Med Sci, 2020, 35 (30): e244.
- [5] 张小娇,姜毅,Rawlinson WD,等. 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] 张慧,耿曼英,米彦芳,等. 听性脑干反应消失婴幼儿 252 例听力学结果分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019,54(7):540-543.
- [7] 刘梅华,张兰. 33 例听力损失儿童随访结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2020,35(12):2247-2249.
- [8] 孔娟,梁少珍,陈海凤,等. 出生早期体重增长速率对早产儿矫正 12 月龄时神经发育的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2021,23(3):236-241.
- [9] Martí-Carreras J, Maes P. Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges[J]. Virus Genes, 2019,55(2):138-164.
- [10] 李彦莉,熊苑. 巨细胞病毒感染致神经系统损害及其防治进展[J]. 儿科药理学杂志, 2009,15(6):53-56.
- [11] Bradford RD, Yoo YG, Golemac M, et al. Murine CMV-induced hearing loss is associated with inner ear inflammation and loss of spiral ganglia neurons[J]. PLoS Pathog, 2015,11(4):e1004774.
- [12] Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis [J]. Infect Disord Drug Targets, 2011, 11 (5): 449-465.
- [13] Goderis J, Keymeulen A, Smets K, et al. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study[J]. J Pediatr, 2016, 172:110-115. e2.

(收稿日期:2021-11-21)