

儿童听力损失诊治思考*

王秋菊¹

[摘要] 随着基因组学研究的不断深入,影像学检测技术的不断提升,听力学技术的广泛应用,基因编辑技术的飞速发展,儿童听力损失的实践应用和临床研究也取得了重要的突破和进展。本文主要阐述儿童听力损失的重要概念、流行病学、听力筛查、听力学诊断、基因学应用、影像学评估及干预策略的现状和新进展,助力儿童听力损失的临床实践。

[关键词] 听力损失;儿童;基因筛查;听力筛查;基因治疗

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.03.001

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** C

The critical thoughts on diagnosis and treatment of childhood hearing loss

WANG Qiuju

(Department of Audiology and Vestibular Medicine, Institute of Otolaryngology, Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases, Beijing, 100048, China)

Corresponding author: WANG Qiuju, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

Abstract With the rapid development of genomics, imaging detection, audiology technology, and gene therapy, the clinical practice of childhood hearing loss has also made significant progress. This paper summarized and analyzed the important concepts, epidemiology, hearing screening, hearing diagnosis, genetic evaluation, imaging detection and intervention strategies of pediatric hearing loss, especially the current situation and new progress, to facilitate the clinical practice of diagnosis and treatment of childhood hearing loss.

Key words hearing loss; child; genetic screening; hearing screening; gene therapy



专家简介:王秋菊,主任医师,教授,博士/博士后导师,解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科主任,全军耳鼻咽喉研究所所长,求是杰出青年奖获得者,全军科技领军人才,中国医促会优秀学科带头人,耳内科学分会主任委员,中国医师协会耳内科学组组长,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会耳科学组副组长,耳内科学及聋病遗传学知名专家。创立我国我军耳内科学亚专科,担任国际耳内科学协会主席,曾受邀在德国哥廷根听觉神经科学研究所、意大利罗马大学、英国国王学院、英国皇家内科学院、美国纽约州立大学、瑞典卡罗林斯卡学院及Nobel Forum进行主题报告。主持国家863、973、国自然重点、国际合作重点、军队重点项目等30余项。建立了军事噪声性耳聋干预救治链,获2020年军队科技进步一等奖(2020-1);解决了我国遗传性耳聋一级预防的瓶颈难题,诞生我国第一例阻断遗传性耳聋的第三代试管婴儿,获中国出生缺陷救助基金会杰出贡献奖(2016-1);提出新生儿听力与基因联合筛查新理念,实践了355万例次新生儿联合筛查,获中国科协优秀论文一等奖(2008-1)、中国出生缺陷救助基金会科技进步一等奖(2020-1);发现了国际上第一个Y连锁遗传性耳聋FoSTeS新机制,开展了遗传性听神经病的系列研究,牵头制定了我国首部听神经病

*基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:81830028)、国家自然科学基金优秀青年基金项目(No:82222016)、国家自然科学基金面上项目(No:82271189、82271171、82171130)联合资助

¹解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科 耳鼻咽喉研究所 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心(北京,100048)

通信作者:王秋菊, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

临床实践指南,获中华医学科技一等奖(2014-1)。享受国务院政府津贴(2018)、荣立个人二等功(2018)。培养博硕士研究生 50 余名,其中 1 名获国家优青,6 名获全军优博、优硕,1 名获北京市优秀博士毕业生。获授权专利及著作权 30 余项,发表论文 300 余篇。

联合国《儿童权利公约》规定:儿童系指 18 岁以下的任何人。在 18 岁成年之前,几乎每 5 名儿童中就有 1 名存在不同程度不同类型的听力损失^[1]。儿童听力损失在言语、语言、教育、社会功能、认知能力和生活质量方面均产生不良后果。儿童听力损失可以是先天性、迟发性或获得性的,其病因主要为遗传与环境。自 20 世纪 60 年代开始实施新生儿听力筛查以来,全球致力于儿童听力诊断与干预的专家学者历经 60 余年的努力,在儿童听力损失的早发现、早诊断和早干预方面形成系统流程和临床实践指南^[2-8]。在针对儿童听力损失的定义、筛查方法、诊断流程、基因检测、影像学评估的时间点和必要性以及干预方法与策略方面均有持续的更新与完善。2022 年在 *Genetics in Medicine* 发表了来自美国医学遗传学和基因组学学会(the American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)《听力损失临床评估和病因学诊断临床实践指南》,强调指出针对儿童听力损失早期病因学诊断的重要性,尤其是明确听力损失的病因将会影响临床治疗,提高预后的准确性,并将有助于完善对听力损失患者亲属的遗传咨询及复发可能性的评估^[8]。近 20 年来,儿童听力损失诊治的进展较为迅速,通过本文梳理和思考其发展历程,与各位同仁厘清诸多重要概念与策略,以助临床实践。

1 儿童听力损失的定义、分级和分类

听力损失通常指听觉系统的外耳、中耳、内耳、听神经和听觉中枢任一部位发生器质性或功能性异常而导致听力出现不同程度的减退。WHO 最新发布的《世界听力报告》指出,在 0.5 kHz、1 kHz、2 kHz、4 kHz 频率上的平均听阈超过 20 dB HL 即视为听力损失,并按照严重程度分为轻度(20~<35 dB HL)、中度(35~<50 dB HL)、中重度(50~<65 dB HL)、重度(65~<80 dB HL)、极重度(80~<95 dB HL)和全聋(≥ 95 dB HL)。此外,临床上也常见到其他与听力损失相关的词汇:重听和耳聋等。其中,重听(hard of hearing)描述的是以部分听力损失为特征的听力学表型,多指患有轻度至重度听力损失,该类人群通常能对话交流,以口语为主要交流语言,并可受益于助听器、人工耳蜗和其他辅助器械等;耳聋(deaf)则基本或完全听不见,多指患有极重度听力损失,这类患者以手语为主要交流语言^[9-10]。

对于儿童听力损失,有学者认为儿童正常听力阈值应降低至 15 dB HL,即儿童纯音听阈 PTA 超

过 15 dB HL 即可被认为听力损失^[11-12]。儿童听力损失依据严重程度分为轻微(16~25 dB HL)、轻度(26~40 dB HL)、中度(41~55 dB HL)、中重度(56~70 dB HL)、重度(71~90 dB HL)和极重度(>90 dB HL)。

儿童听力损失按照出现的时间可分为先天性听力损失(congenital hearing loss)、迟发性听力损失(delayed-onset hearing loss)和获得性听力损失(acquired hearing loss),这三个概念具有不同的内涵和相应的机制:先天性听力损失是指在新生儿期即出现的听力损失;迟发性听力损失是指在新生儿期后发现的但归因于出生时就已存在的致病因素的听力损失;而获得性听力损失指的是在新生儿期之后发现的且归因于出生时不存在病因的听力损失^[11]。

儿童听力损失根据性质可分为传导性听力损失(conductive hearing loss)、感音神经性听力损失(sensorineural hearing loss)、混合性听力损失(mixed hearing loss)、听神经病(auditory neuropathy)和中枢性听力损失(central hearing loss)。其中,传导性听力损失是由于外耳及中耳病变引起的听力损失,使外界声波传入内耳受到障碍;感音神经性听力损失指的是由于内耳病变引起的听力损失;混合性听力损失系传导性和感音神经性听力损失同时存在的听力损失^[12];听神经病是一种累及听觉微环路功能的听觉障碍性疾病,即以内毛细胞、突触、螺旋神经节细胞和/或听神经本身功能不良所致的听觉信息处理障碍性疾病^[13-15];中枢性听力损失系中枢神经系统听觉通路紊乱导致的听力损失,多由中枢神经系统的双侧病变引起。研究发现病变越靠近听觉皮层,越容易引起中枢性听力损失^[16]。

听力损失根据是否伴有其他系统的病变分为综合征型听力损失(syndromic hearing loss)和非综合征型听力损失(non syndromic hearing loss)。非综合征型听力损失根据遗传模式进一步分为常染色体显性遗传性听力损失(DFNA)、常染色体隐性遗传性听力损失(DFNB)、X 染色体连锁遗传性听力损失(DFNX)、Y 染色体连锁非综合征型听力损失(DFNY)和线粒体遗传性听力损失(<https://hereditaryhearingloss.org/>)。此外,听力损失根据侧别分为单侧听力损失(unilateral hearing loss)和双侧听力损失(bilateral hearing loss)。根据听力损失与语言习得的相对时间分为语前听力损失(pre-lingual hearing loss)和语后听力损失(post-

lingual hearing loss)。根据双侧听力的对称情况分为对称性听力损失(symmetrical hearing loss)和不对称性听力损失(asymmetrical hearing loss)。根据听力损失随时间的变化分为波动性听力损失(fluctuating hearing loss)和稳定性听力损失(stable hearing loss)。根据其随时间的恶化速度又可分为突发性听力损失(sudden hearing loss)和渐进性听力损失(progressive hearing loss)。值得注意的是,部分儿童还存在功能性听力损失(functional hearing loss),临床上也称为非器质性听力损失(non-organic hearing loss)或伪聋(pseudohypacusis),即未发生器质性疾病的情况下患儿从内心感觉到听力下降,临床主要表现为发病相对突然,主客观听力测试不相符,重复测听结果不均一等,高发年龄在8~9岁和12岁左右,长期发展可能会出现慢性躯体化症状而导致残疾。因此,临床需要重视并加以鉴别功能性听力损失,早期给予适宜的心理疏导和康复干预,以防慢性躯体化的发生^[17]。

2 儿童听力损失的流行病学

据中国出生缺陷监测中心报告,我国2016年出生的儿童中听力损失的患病率为0.23%,不同省份因听力筛查的覆盖率和经济条件不同而略有差别,如东部地区儿童听力损失的患病率为0.28%,中部地区为0.22%,而西部地区为0.17%^[18]。此外,还有研究发现上海新生儿永久性听力损失发病率仅为0.166%,柳州市儿童永久性听力损失的发病率为0.225%,其中新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)新生儿听力损失发病率约为0.273%,远高于普通新生儿的0.198%^[19-20]。此外,日本一项研究报道双侧先天性听力损失的发病率为0.14%,其中双侧中重度听力损失发病率为0.12%,单侧先天性听力损失发病率仅为0.10%^[21]。韩国的一项研究发现12~19岁的青少年单侧听力损失的患病率高达8.56%,双侧听力损失的患病率为1.03%^[22]。

在欧美人群中,新生儿永久性双侧重度至极重度听力损失的患病率约为0.11%。此外,每1000名新生儿中还有1至2名患有双侧轻度至中度听力损失或任何程度的单侧听力损失^[1,23]。2021年11月美国疾病控制预防中心报道了2019年出生的新生儿的听力随访数据(<https://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/2019-data/12-type-and-severity.html>),即美国2岁左右儿童的听力损失发生情况,共发现5511例不同性质不同程度的永久性听力损失儿童,基于其报道当年出生的新生儿总数3 604 761,则美国2岁左右儿童听力损失的患病率为0.153%,其中感音神经性听力损失患病率为0.093%,传导性听力损失的患病率为0.022%,混合性听力损失的患病率为0.012%,听

神经病的患病率为0.009%,此外,还有一部分儿童听力损失的性质不明。而依据听力损失的侧别分析,则发现双侧听力损失的患病率为0.090%,单侧听力损失的患病率为0.059%。英国学者基于169 487例新生儿听力筛查及随访数据发现中度及中度以上听力损失的患病率为0.100%,其中感音神经性听力损失患病率为0.082%,传导性听力损失的患病率为0.003%,混合性听力损失的患病率为0.004%,听神经病的患病率为0.010%^[24]。比利时的一项研究发现0~6岁儿童听力损失的患病率为0.141%,双侧先天性听力损失的患病率约0.087%^[25]。本课题组基于中国新生儿听力与基因联合筛查队列的3 555 336例新生儿的最新数据分析发现常见耳聋基因GJB2和SLC26A4纯合变异与复合杂合变异儿童3674例(0.103%)。按照60%的听力损失由遗传因素所致,其中40%为常见的耳聋基因变异,则可推测儿童听力损失的患病率约为0.43%^[26]。

WHO在最新发布的《世界听力报告》指出,听力损失发生率在新生儿期为0.2%,1~4岁时增至1.0%,10~14岁时增至1.7%,而15~19岁时则高达1.9%,提示儿童听力损失的患病率随年龄增加不断上升。此外,儿童随着年龄增长,受环境与遗传的双重影响,其迟发性听力损失及获得性听力损失的发生率也逐年增加,尤其是创伤、感染、耳毒性药物暴露、自身免疫性疾病以及部分遗传因素的迟发性渐进性属性等均可导致听力损失患病率的增加,据报道听力损失在18岁儿童中的患病率预计高达18%。还有研究发现儿童听力损失的流行很大程度也可由后天获得性病因所致^[1],但其对全球儿童听力损失的具体贡献目前尚不清楚,未来需要开展更多的流行病学研究来确定这一比例,以及进一步明确不同地区不同人群的儿童听力损失的实际患病率,为今后儿童听力损失的防控工作提供流行病学依据。

3 儿童听力损失的综合评估

3.1 新生儿听力筛查

普遍的新生儿听力筛查(universal newborn hearing screening)始于20世纪60年代,最早由Downs提出,并率先在美国科罗拉多州开展了婴幼儿听力筛查项目,倡导进行广泛的新生儿听力筛查,促成了后来的美国国家计划,使新生儿听力筛查在每个州和地区都成为现实,并在多个国家中得到了推广。在我国,2000年政府以中华人民共和国母婴保健法的形式肯定了进行新生儿听力筛查的意义和必要性,在全国范围内广泛开展了新生儿的听力筛查。

目前不同国家和地区筛查的时间和技术略有差异,但主要的听力筛查方法包括耳声发射(otoc-

oustic emission, OAE)和自动判别听性脑干诱发电位(automated auditory brainstem response, AABR),这是新生儿听力筛查项目中常用的两种无创客观听力测试方法。OAE 测试反映耳蜗外毛细胞状态,对外毛细胞以上病变引起的听力损失,如听神经病,敏感度较低;而 AABR 可以反映耳蜗及听觉上行通路的功能。以上两种测试方法均具有测试时间短、操作简单的优势。针对出生后在产科病房接受照护的普通新生儿和转入 NICU 进行治疗的高危新生儿,采用两种不同的听力筛查方法。

普通新生儿常采用二阶段法进行听力筛查,即在新生儿生后 48~72 h 住院期间进行 OAE/AABR 听力初筛;对于未能通过听力初筛的新生儿,需要在 42 d 时进行 OAE+AABR 联合听力复筛;仍未通过的新生儿将在 3 月龄时转诊至有资质的听力诊断中心行听力学诊断,以北京市为例,转诊至北京市 6 家听力诊断中心,并持续随访。生后转入 NICU 进行治疗的高危新生儿,一般在病情稳定后出院前进行听力初筛。该人群不仅听力损失的发病率较高,而且存在高胆红素血症病史及抗生素药物史的新生儿患听神经病的风险也较高,因此需使用 AABR+OAE 联合筛查确保轻中度听力损失或听神经病的患儿不会在听力筛查中被遗漏。对于未能通过听力初筛的新生儿,需要在矫正月龄 42 d 时进行 OAE+AABR 联合听力复筛;仍未通过的新生儿将在 3 月龄时转诊至有资质的听力诊断中心行听力学诊断,并定期随访。

3.2 儿童听力学诊断

儿童听力学诊断的时间与标准,国际上有所不同,但趋于应用 2007 年婴儿听力联合委员会(Joint Committee on Infant Hearing, JCIH)提出的儿童听力诊断的 1-3-6 标准,即建议在 1 月龄完成听力筛查,3 月龄前进行听力诊断,6 月龄前进行早期干预^[27]。2019 年 JCIH 建议已经达成 1-3-6 诊断程序的地区,可以将时间表进一步缩短至 1-2-3 流程,即 1 月龄完成听力筛查,2 月龄前进行听力诊断,3 月龄前进行早期干预^[6]。考虑到在大多数国家地区,由于诊断后失访率较高,且 1-3-6 的覆盖率极低^[28],因此缩短时间表的条件不成熟,目前仍多沿用 1-3-6 标准。新生儿听力筛查未通过的婴儿,应在 3 月龄时转诊至当地有资质的听力诊断中心进行听力学诊断,确诊存在听力损失的儿童,应维持至少每半年 1 次的随访频率。我国《婴幼儿听力损失诊断与干预指南》指出,所有听力筛查未通过的婴儿应在 3 月龄内接受全面的听力学及医学评估,确诊为永久性听力损失的婴儿应该在 6 月龄内尽快接受干预,以实现促使听障婴儿最大限度地获得听觉及言语交流能力以及良好的认知发育的

目标^[29]。

在评估婴幼儿听觉功能时,须采用多种测试方法进行交叉验证。常用的测试方法包括声导抗测试、听性脑干反应(ABR)阈值测试、ABR 潜伏期测试、40 Hz 听觉相关电位(40 Hz auditory event related potential, 40 Hz AERP)测试、OAE、稳态听觉诱发电位检查以及行为听力测试。声导抗测试是婴幼儿听力诊断过程中必不可少的一部分。鼓室图和声反射测试能够反映中耳功能和听觉脑干通路完整性。对于无法配合行为测听的婴幼儿,ABR 是评估听力阈值的金标准。ABR 测试具有频率特异性,高频 ABR 阈值和行为测听阈值之间存在良好的相关性^[30],可以准确地反映听力损失的耳别、类型以及程度。相比于 ABR, 40 Hz AERP 测试在中低频率具有更高的诱发电位引出率,可以更精准地发现残余听力,因此常用于与 ABR 交叉验证。OAE 测试提供了耳蜗外毛细胞完整性的信息,是鉴别诊断听神经病和感音神经性听力损失的关键检测方法^[31]。行为测听是评估听觉水平的金标准,可以全面地评估言语频率的听阈及阈上言语感知能力,从而有针对性地对患儿进行干预(https://www.audiology.org/wp-content/uploads/2021/05/Clin-Guid-Doc_Assess_Hear_Infants_Children_1.23.20.pdf)。随着儿童发育水平的提高,可以选择不同的行为测听方法,如针对 6~24 月龄婴幼儿的视觉强化测听(visual reinforcement audiometry)和 24 月龄以上儿童的游戏测听(conditioned play audiometry)。为明确儿童听力损失的类型和程度,应将行为测听及电生理测试的结果进行主客观相结合的评估。对于年龄太小的婴幼儿或存在严重发育障碍无法配合行为测听的儿童,应至少完成相应的客观电生理测试,并根据婴幼儿的发育状况,及时完善行为听力测试。

儿童听力诊断中,需要注意鉴别是否存在听神经病。在婴幼儿中,发现 ABR 严重异常,但可记录到 OAE 和/或 CM 者,考虑存在听神经病;如果 OAE 和 CM 均未记录到,有证据显示患儿存在中耳炎,这时亦不能排除听神经病,后续应通过随访和反复评估加以鉴别;对于伴有早产、低体重的婴幼儿,初次评估提示听神经病,应持续跟踪听觉言语发育评估以鉴别是否为暂时性听神经病;对迟发型听神经病,特别注意伴有毛细胞损伤导致 OAE 异常时的鉴别诊断。同时,部分蜗后占位和中枢病变可表现出与听神经病类似的主诉或症状,需根据制定的测试组合和诊断标准精准定位和鉴别^[7]。

3.3 基因学应用进展

自 2003 年完成人类基因组计划以来,基因组学研究取得了长足的发展,引发了生命科学根本性变革,带动了医学科学的飞速发展。近期, T2T

联盟在 Science 发表论文报告了最新的人类参考基因组(T2T-CHM13),为已经广泛使用的人类参考基因组序列 GRCh38 增加了近 2 亿个碱基对,2000 多个新基因^[32]。这是迄今为止全球最完整的人类基因组序列,将为大健康的精准医学管理提供强大助力,尤其是在遗传相关疾病的预防、诊断和治疗方面^[33]。随着基因组学研究的不断深入,测序技术的不断提升,基因学在儿童听力损失领域的实践应用和临床研究也获得了越来越多的关注,特别是在儿童听力损失的基因筛查和遗传诊断方面。

儿童听力损失的基因筛查,尤其是在广泛开展的新生儿听力筛查的基础上融入聋病易感基因分子水平筛查,即新生儿听力与基因联合筛查,2007 年笔者最先以本院出生的 460 例新生儿为研究对象开展了预实验研究,并基于此研究探讨了其具体的实施方案与策略^[34]。随后,新生儿听力与基因联合筛查在不断的应用和实践中取得了很好的进展^[35-39],基于常见耳聋基因变异的筛查在自然出生人群和有高危因素的新生儿中均得到了很好的应用。新生儿听力与基因联合筛查结合定期的随诊及监测,是早期发现语前听力损失、药物敏感个体、迟发型高危患儿或者致聋基因携带者的有效的联合筛查策略,并可提供重要的病因学信息,有利于实现聋病的早期发现、精准诊断和靶向干预。美国国家协调中心区域遗传学网络的新生儿听力筛查工作组建议将耳聋基因筛查及巨细胞病毒筛查纳入普遍开展的新生儿耳聋基因筛查,以提高儿童听力损失的筛查效能^[40]。此外,基于扩大的耳聋基因筛查 panel 的新生儿听力与基因联合筛查的研究也发现了重要的临床价值,研究发现该策略有利于进一步检出听力损失的儿童^[41]。基于自然人群的大型临床队列研究也为精准医学在儿童听力损失的应用提供了新的方向^[26],为下一步针对不同民族不同地域不同临床特征的儿童进行精准筛查提供了参考,进一步助力儿童听力损失的早发现和早诊断。

儿童听力损失的遗传学诊断也在越来越普及的应用中得到了不断完善和发展。国际小儿耳鼻喉科组(IPOG)共识建议将基因诊断作为先天性、渐进性和迟发性感音神经性听力损失儿童重要的评估项目^[2]。据估计 50%~60%的感音神经性听力损失儿童具有潜在的遗传病因学^[42]。迄今为止,已发现 8000 多个与听力损失相关的致病性或可能致病基因变异。据报道,儿童听力损失的遗传学诊断率为 25.6%~64.3%^[43]。目前文献报道的研究人群多来自欧洲、美洲、非洲和东亚人群,且研究对象的临床特征多样,从轻度到极重度听力损失均有涉猎。此外,检测技术也涵盖了包括常见耳聋基因变异的 panel 检测(panel approach)、临床全外

显子测序(clinical exome sequencing)和全外显子测序(whole exome sequencing)等。值得注意的是,由于所选研究人群的种族和临床特征不同,所用基因检测技术的不同,儿童听力损失的遗传学诊断率的变异也较大。儿童听力损失的遗传学诊断不仅有助于明确病因、临床预测和基因咨询,还有助于改善听力损失儿童的临床管理决策。比如儿童听力损失的遗传学诊断可帮助提供有关儿童听力损失进展和人工耳蜗植入术预后的信息,还可以在早期发现以听力损失为首发症状或唯一症状的综合征型听力损失,并指导早期给予适宜的临床干预。此外,明确的遗传学诊断可能会增加父母对儿童听力损失的接受程度,并对随后的临床干预决策产生重要的影响。

3.4 影像学应用进展

近年来随着影像学检测技术的飞速发展,儿童听力损失的影像学评估也有了新的突破和进展。儿童作为一个特殊群体,自控力较差,难以配合检查操作,尤其是婴幼儿更难实现与医师默契配合,需在检查前服用镇静剂并进入深度睡眠。这对完成检查提出了更高的要求,因此适宜的影像学评估和规范检查对于儿童听力损失的临床管理至关重要^[44]。

磁共振成像(MRI)正在成为评估各种儿科疾病的首选影像学诊断方法^[44]。MRI 因其无辐射伤害、高解剖分辨率和高软组织对比度等优势在儿科被广泛应用,是评估儿童多种疾病的理想选择。澳大利亚儿童听力医学专家网《儿童听力损失的评估和临床管理的共识指南》指出,MRI 可作为评估内耳结构的首选影像学检查,认为 MRI 检查优于计算机断层扫描(CT),因为它可以提供有关脑和蜗神经的优质图像,并且避免了辐射暴露^[45]。该指南建议所有感音神经性听力损失儿童在资源允许的情况下均进行 MRI 检查。至于何时进行检查要根据当地的医疗资源而定,但理想情况下应在出生后的第一年内完成,一些机构在新生儿自然睡眠时进行 MRI 检查,但大多数要等到 6 个月大时才使用镇静或全身麻醉^[2]。对于没有条件进行早期 MRI 检查的感音神经性听力损失儿童,应在入学前后进行 MRI 检查^[5]。此外还提出,在医疗资源有限的条件下,优先考虑 MRI 的几种情况:用于人工耳蜗植入的术前评估、进行性听力损失的儿童以及感音神经性听力损失伴有发育迟缓或神经症状等^[46]。

CT 不作为儿童听力损失影像学评估的首选方案,但是在一些特定的情况下也是必要的。CT 能够更好地评估内耳的骨质结构,还可以清晰显示外耳道、中耳结构、面神经管的走向,以及对制定手术方案有重要作用的解剖变异和标志。但是考虑到

CT 存在辐射相关的风险,尤其是检查对象为婴幼儿时,临床医生的决策尤为重要。有学者建议将 CT 检查限制在若干种特定的情况:如拟行人工耳蜗植入术的儿童初始完成的 MRI 发现重大结构异常的情况下,CT 仅在手术前作为描绘复杂解剖结构的选项,为临床诊断和手术方案制定提供更多的信息^[5]。这时 CT 检查则是必要的,因为其有助于疾病的确诊和手术方案的制定,此时应优先考虑疾病诊治的需求。再比如包括中耳炎、先天性胆脂瘤和耳发育畸形在内的儿童传导性听力损失,依然是 CT 检查的重要适应证。

值得注意的是,虽然 MRI 和 CT 双重成像可以提供影像学方面最大的信息量,然而多个学者认为这种双重成像的模式会使儿童受到不必要的辐射和麻醉暴露^[2,47]。因此,在绝大多数情况下,以 MRI 为主的影像学评估策略可保持较高诊断准确度,并避免辐射和麻醉暴露^[47-48]。

4 儿童听力损失的干预策略

越来越多的证据表明儿童听力损失的早期识别和早期干预具有重要的意义,尤其是早期给予适宜的临床干预有利于儿童言语、语言、教育和社会功能的发展。目前,常用的干预治疗策略主要包括基于听力补偿的助听器和人工耳蜗植入。此外,新兴的遗传咨询和基因治疗也开始在儿童听力损失领域逐渐展露出其重要的临床应用价值。

4.1 助听器

儿童听力损失一旦诊断后,建议尽快配备助听装置。感音神经性听力损失的儿童多建议根据临床听力特征配备传统助听器。对于有永久性传导性听力损失的婴幼儿来说,尤其是在不具备手术条件的情况下,助听器也是非常重要的干预手段,建议尽早配备软带式骨传导助听器,待 5 岁左右可以考虑植入骨传导助听器。随着助听器不断趋向智能化、小型化和个性化,助听器的性能也在不断优化中得到患者及家属的认可^[49]。

4.2 人工耳蜗植入

对于重度及极重度听力损失儿童,传统的助听器可能已经无法补偿听力损失,可考虑人工耳蜗植入技术。有研究发现与传统助听器相比,植入人工耳蜗对重度听力损失中程度相对较轻的儿童的语音感知和语言效果有明显改善^[50]。人工耳蜗植入的年龄范围和适应证也在逐步扩大,美国食品和药物管理局(FDA)目前已批准为 9 月龄及以上儿童植入人工耳蜗,而且进一步降低年龄的临床试验也在进行中。此外,有研究表明早期接受人工耳蜗植入术是安全的,并且与较好的口语和学业成绩

相关^[51]。

4.3 遗传咨询

遗传咨询不但是聋病防控的有效手段,也日益成为临床诊疗体系的重要组成部分。遗传咨询主要通过向咨询者解释基因检测结果及其在疾病诊断、治疗和预后上的意义,帮助其认识听力损失的遗传方式,预测听力损失的遗传风险,还可为患者和/或亲属提供合适的降低风险的策略信息,并帮助咨询者认识和理解遗传因素对疾病和健康的作用,有利于减少遗传性耳聋的发生与延续。随着基因医学的飞速发展,有关儿童听力损失的遗传咨询应用也日渐广泛,越来越多地在聋病三级防控中发挥着重要的作用^[52-53]。

4.4 基因治疗

针对儿童听力损失中由 OTOF 基因变异导致的遗传性听神经病的基因治疗正在迈向临床。应用 CRISPR/Cas9 的基因编辑技术,通过靶向切割突变等位基因的方法仅适用于常染色体显性遗传性疾病的听力恢复;而对于隐性遗传性疾病,则需要修复突变等位基因,目前有报道使用基于同源介导的末端连接技术,对纯合 *K1h118^{lowf}* 隐性遗传性耳聋小鼠模型进行在体基因治疗,部分恢复了听力及毛细胞纤毛形态^[54]。另外,利用 iPS 技术建立相关基因突变 iPSC 模型并利用基因编辑技术对疾病来源的 iPSC 进行疾病研究已成为近年来的研究热点。

综上,历经 60 余年的全球学者的努力,儿童听力损失已有诸多措施可实现从新生儿期的早期筛查到婴幼儿、儿童期的精准诊断,从早期发现与鉴别到早期干预与遗传咨询。目前的可喜进展使我们拥有了一些发现疾病本质的能力,但也同样面临着针对各类综合征型、代谢性和迟发性听力损失患儿的个性化干预难题。因此,儿童听力损失的诊治仍然任重而道远。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lieu J, Kenna M, Anne S, et al. Hearing Loss in Children: A Review [J]. JAMA, 2020, 324 (21): 2195-2205.
- [2] Liming BJ, Carter J, Cheng A, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Hearing loss in the pediatric patient [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 90: 251-258.
- [3] Farinetti A, Raji A, Wu H, et al. International consensus (ICON) on audiological assessment of hearing loss in children [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2018, 135(1S): S41-S48.

- [4] Gustafson SJ, Corbin NE. Pediatric Hearing Loss Guidelines and Consensus Statements-Where Do We Stand? [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2021, 54(6):1129-1142.
- [5] Sung V, Downie L, Paxton GA, et al. Childhood Hearing Australasian Medical Professionals network; Consensus guidelines on investigation and clinical management of childhood hearing loss[J]. *J Paediatr Child Health*, 2019, 55(9):1013-1022.
- [6] Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement; Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs [J]. *J Early Hear Detect Interv*, 2019, 4(2):1-44.
- [7] 中国听神经病临床诊断与干预多中心研究协作组, 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会, 等. 中国听神经病临床实践指南(2022版)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(3):241-262.
- [8] Li MM, Tayoun AA, DiStefano M, et al. Clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2022, 24(7):1392-1406.
- [9] Shearer AE, Shen J, Amr S, et al. A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of-hearing children [J]. *Genet Med*, 2019, 21(11):2614-2630.
- [10] Mitchell RE, Young TA. How Many People Use Sign Language? A National Health Survey-Based Estimate [J]. *J Deaf Stud Deaf Educ*, 2022, 28(1):1-6.
- [11] Lieu J, Kenna M, Anne S, et al. Hearing Loss in Children: A Review [J]. *JAMA*, 2020, 324(21):2195-2205.
- [12] Sekhar DL, Zalewski TR, Beiler JS, et al. The Sensitivity of Adolescent Hearing Screens Significantly Improves by Adding High Frequencies [J]. *J Adolesc Health*, 2016, 59(3):362-364.
- [13] Zanin J, Dhollander T, Rance G, et al. Fiber-Specific Changes in White Matter Microstructure in Individuals With X-Linked Auditory Neuropathy [J]. *Ear Hear*, 2020, 41(6):1703-1714.
- [14] 王秋菊, Tobias Moser. 听神经病及亚型听突触病: 声音编码与突触研究进展 [J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(1):1-8.
- [15] 王秋菊, Arnold Starr. 听神经病: 从发现到渐入精准 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(3):161-171.
- [16] Musiek FE, Chermak GD, Cone B. Central deafness: a review of past and current perspectives [J]. *Int J Audiol*, 2019, 58(10):605-617.
- [17] Parodi M, Rouillon I, Rebours C, et al. Childhood psychogenic hearing loss: Identification and diagnosis [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2017, 134(6):415-418.
- [18] Yuan X, Deng K, Zhu J, et al. Newborn hearing screening coverage and detection rates of hearing impairment across China from 2008-2016 [J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1):360.
- [19] Chen X, Yuan M, Lu J, et al. ASSESSMENT OF UNIVERSAL NEWBORN HEARING SCREENING AND INTERVENTION IN SHANGHAI, CHINA [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2017, 33(2):206-214.
- [20] Wenjin W, Xiangrong T, Yun L, et al. Neonatal hearing screening in remote areas of China: a comparison between rural and urban populations [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(2):637-651.
- [21] Sato T, Nakazawa M, Takahashi S, et al. Outcomes of regional-based newborn hearing screening for 35,461 newborns for 5 years in Akita, Japan [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 131:109870.
- [22] Kim SH, Cha ES, Cha HE, et al. Prevalence and clinical aspects of hearing loss among the South Korean adolescent: Data from a population-based study [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 128:109698.
- [23] Butcher E, Dezateux C, Cortina-Borja M, et al. Prevalence of permanent childhood hearing loss detected at the universal newborn hearing screen: Systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7):e0219600.
- [24] Uus K, Bamford J. Effectiveness of population-based newborn hearing screening in England: ages of interventions and profile of cases [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5):e887-893.
- [25] Vos B, Lagasse R, Levêque A. Main outcomes of a newborn hearing screening program in Belgium over six years [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(9):1496-1502.
- [26] Zhang J, Wang H, Yan C, et al. The Frequency of Common Deafness-Associated Variants Among 3,555,336 Newborns in China and 141,456 Individuals Across Seven Populations Worldwide [J]. *Ear Hear*, 2023, 44(1):232-241.
- [27] American Academy of Pediatrics. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(4):898-921.
- [28] Tang J, Ng PG, Loo J. Do all infants with congenital hearing loss meet the 1-3-6 criteria? A study of a 10-year cohort from a universal newborn hearing screening programme in Singapore [J]. *Int J Audiol*, 2022:1-10.

- [29] 国家卫生和计划生育委员会新生儿疾病筛查听力诊断治疗组. 婴幼儿听力损失诊断与干预指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(3):181-188.
- [30] McCreery RW, Kaminski J, Beauchaine K, et al. The impact of degree of hearing loss on auditory brainstem response predictions of behavioral thresholds[J]. *Ear Hear*, 2015, 36(3):309-319.
- [31] Gorga MP, Norton SJ, Sininger YS, et al. Identification of neonatal hearing impairment: distortion product otoacoustic emissions during the perinatal period [J]. *Ear Hear*, 2000, 21(5):400-424.
- [32] Nurk S, Koren S, Rhie A, et al. The complete sequence of a human genome [J]. *Science*, 2022, 376 (6588): 44-53.
- [33] Manolio TA, Rowley R, Williams MS, et al. Opportunities, resources, and techniques for implementing genomics in clinical care [J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 511-520.
- [34] 王秋菊, 赵亚丽, 兰兰, 等. 新生儿聋病基因筛查实施方案与策略研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(11):809-813.
- [35] Wang Q, Xiang J, Sun J, et al. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China [J]. *Genet Med*, 2019, 21(10):2231-2238.
- [36] Wang QJ, Zhao YL, Rao SQ, et al. Newborn hearing concurrent gene screening can improve care for hearing loss: a study on 14,913 Chinese newborns [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(4):535-542.
- [37] Guo L, Xiang J, Sun L, et al. Concurrent hearing and genetic screening in a general newborn population [J]. *Hum Genet*, 2020, 139(4):521-530.
- [38] Dai P, Huang LH, Wang GJ, et al. Concurrent Hearing and Genetic Screening of 180,469 Neonates with Follow-up in Beijing, China [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(4):803-812.
- [39] Zhu Y, Hu L, Yang L, et al. Association Between Expanded Genomic Sequencing Combined With Hearing Screening and Detection of Hearing Loss Among Newborns in a Neonatal Intensive Care Unit [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(7):e2220986.
- [40] Shearer AE, Shen J, Amr S, et al. A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of-hearing children [J]. *Genet Med*, 2019, 21(11):2614-2630.
- [41] Zhu QW, Li MT, Zhuang X, et al. Assessment of Hearing Screening Combined With Limited and Expanded Genetic Screening for Newborns in Nantong, China [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9):e2125544.
- [42] Brodie KD, Liao EN, Florentine MM, et al. Impact of Genetic Testing on Hearing Interventions [J]. *Laryngoscope*, 2022.
- [43] Downie L, Halliday J, Lewis S, et al. Exome sequencing in newborns with congenital deafness as a model for genomic newborn screening: the Baby Beyond Hearing project [J]. *Genet Med*, 2020, 22 (5): 937-944.
- [44] D'Arco F, Mertiri L, de Graaf P, et al. Guidelines for magnetic resonance imaging in pediatric head and neck pathologies: a multicentre international consensus paper [J]. *Neuroradiology*, 2022, 64(6):1081-1100.
- [45] Quirk B, Youssef A, Ganau M, et al. Radiological diagnosis of the inner ear malformations in children with sensorineural hearing loss [J]. *BJR Open*, 2019, 1 (1):20180050.
- [46] Kraus MS, Coblenz AC, Deshpande VS, et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging sequences for pediatric body imaging [J]. *Pediatr Radiol*, 2022.
- [47] Siu JM, Blaser SI, Gordon KA, et al. Efficacy of a selective imaging paradigm prior to pediatric cochlear implantation [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129 (11): 2627-2633.
- [48] Connor S, Borri M, Pai I, et al. 'Black Bone' magnetic resonance imaging as a novel technique to aid the pre-operative planning of posterior tympanotomy for cochlear implantation [J]. *Cochlear Implants Int*, 2021, 22(1):35-41.
- [49] Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, et al. Congenital hearing loss [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:16094.
- [50] Leigh JR, Dettman SJ, Dowell RC. Evidence-based guidelines for recommending cochlear implantation for young children: Audiological criteria and optimizing age at implantation [J]. *Int J Audiol*, 2016, 55 Suppl 2:S9-S18.
- [51] de Kleijn JL, van Kalmthout L, van der Vossen M, et al. Identification of Pure-Tone Audiologic Thresholds for Pediatric Cochlear Implant Candidacy: A Systematic Review [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 144(7):630-638.
- [52] Wainstein T, Marshall SK, Ross C, et al. Experiences With Genetic Counseling, Testing, and Diagnosis Among Adolescents With a Genetic Condition: A Scoping Review [J]. *JAMA Pediatr*, 2022, 176(2):185-195.
- [53] 关静, 贺林, 杨仕明, 等. 聋病遗传咨询专家共识 [J]. 中华耳科学杂志, 2022, 20(2):222-226.
- [54] Xi G, Xinde H, Daqi W, et al. Treatment of autosomal recessive hearing loss via in vivo CRISPR/Cas9-mediated optimized homology-directed repair in mice [J]. *Cell Res*, 2022, 32(7):699-702.