论著

文章编号:1000-5404(2011)04-0422-04

先天性巨细胞病毒感染婴儿脑干听觉诱发电位变化及其临床意义

李彦莉[1],熊 菀[1],蒋 莉[2] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院:感染消化科[1],神经内科[2])

【摘要】 **目的** 观察先天性人巨细胞病毒感染婴儿脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential,BAEP)的变化及其临床价值。**方法** 收集本院2007年5月至2010年5月经病原学诊断为先天性人巨细胞病毒(human cytomegalovirus,HCMV)感染的新生儿及婴儿296例进行BAEP测定,并对BAEP结果进行分析。**结果** 本组先天性HCMV感染婴儿BAEP异常率为25.3%,多为周围段听路损害,新生儿期HCMV感染患儿BAEP异常率高于其他组,BAEP异常患儿性别、居住环境、年龄间差异无统计学意义(χ^2=0.831、0.313、3.976,P>0.05)。**结论** 新生儿期HCMV感染更易导致听力损害,因此,对先天性HCMV感染婴儿进行早期BAEP检测能早期评估婴儿听神经系统的感觉功能,及时发现听力损害,有利于指导早期系统干预治疗。

【关键词】 先天性人巨细胞病毒感染;婴儿;听力损害;脑干听觉诱发电位
【中图法分类号】 R725.11;R741.044;R742.8 【文献标志码】 A

Brainstem auditory evoked potential of neonate and infants with cytomegalovirus infection and clinical significance

Li Yanli[1], Xiong Wan[1], Jiang Li[2] ([1]Department of Infectious Gastroenterology, [2]Department of Neurology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the relationship between among neonates and infants with congenital human cytomegalovirus infection and their abnormal brainstem auditory evoked potential (BAEP) and explore the clinical significance. **Methods** A total of 296 neonates and infants with etiologically identified human cytomegalovirus (HCMV) received BAEP examination in our hospital from May, 2007 to May, 2010. The results of BAEP were analyzed with their gender, inhabited environment and ages. **Results** The rate of abnormal BAEP was 25.3% in the subjected 296 HCMV patients. Most of them showed peripheral auditory pathway impairment. The abnormal rate was higher in the neonates than in the infants. The rate of abnormal BAEP had no relationship with the sex, inhabited environment and age in congenital HCMV infection (Chi sqaure=0.831, 0.313, 3.976, P>0.05). **Conclusion** It is valuable to evaluate BAEP for neonates and infants with congenital HCMV infection as early as possible. It will be helpful to carry out a therapeutic intervention earlier in clinic.

【**Key words**】 congenital congenital human cytomegalovirus infection; infants; hearing deficit; brainstem auditory evoked potential

Corresponding author: Xiong Wan, E-mail: xiongwan1962@yahoo.com.cn

巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)CMV是发达国家最常见的先天性感染,美国每年有30 000~40 000例先天性CMV感染儿童,占所有存活的婴儿的1%[1]。我国是人巨细胞病毒(HCMV)感染高发地区,1~3岁组抗体阳性率83.2%,3~7岁组83.7%,7~l4岁组87.3%,同期成人则高达95%[2]。HCMV感染多在婴幼儿期发生,其靶器官与宿主年龄密切相关。先天性HCMV感染是导致小儿神经系统异常的主要原因,可导致该系统严重的后遗症,如感音神经性耳聋(sensorineural hearing loss,SNHL)等。HCMV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,是人类非遗传性感音性耳聋的主要原因之一[3]。而脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential,BAEP)为婴幼儿提供一种无创、客观的方法来评估听神经功能,以早期发现神经性耳聋或脑干神经损害。本研究检测婴儿期HCMV感染患儿的BAEP变化及其

【通信作者】 熊 菀,E-mail:xiongwan1962@yahoo.com.cn

临床价值,为临床早期系统干预积累资料。

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据中华医学会儿科学分会感染消化学组制定的诊断标准[4],收集2007年5月至2010年5月经病原学诊断[4]为HCMV感染的患儿296例,临床表现分别为肝炎、肺炎、先天性心脏病、贫血、先天性胆道畸形等。HCMV感染的证据:应用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清HCMV-IgM或聚合酶链反应(PCR)检测患儿血、尿HCMV-DNA,若上述两种检测结果中有1项阳性诊断患儿近期感染HCMV,即作为本组研究对象,并进行BAEP测定。BAEP采用Keypiont多功能神经诱发电位仪(丹麦Medtronic公司)。本组系新生儿或婴儿,其中男性181例,女性115例,城市(本市主城区及近郊)154例,农村(本市县、乡镇及以下地区)142例,年龄为生后1 h至12个月(1 h至1个月42例,1~3个月140例,3~6个月91例,6~12个月23例)。

1.2 方法

1.2.1 临床观察 296例巨细胞病毒感染者中228例肺炎[77.0%,其中131例表现为单纯肺炎,97例有肝损害(以肝功能谷丙转氨酶增高超过正常值倍以上诊断)],66例(22.3%)患儿有黄疸(12例为重度,即超过总胆红素正常值10倍以上,其余为轻~中度),31例(10.5%)患儿合并先天性心脏病(其中室间隔缺损6例,房间隔缺损21例,动脉导管未闭3例,肺动脉瓣狭窄1例),脐疝9例(3.0%),贫血8例(2.7%),鞘膜积液3例(1.0%)。神经系统异常表现者共19例(6.4%),其中原始反射减弱8例,前囟膨隆、张力增高4例,脑瘫2例,继发性癫痫6例,外部性脑积水1例(其中1例同时表现原始反射减弱及前囟张力增高,3例同时为脑瘫及继发性癫痫)。

1.2.2 实验室检查 19例有神经系统异常表现的患儿中16例行头颅CT检查,其中9例结果异常,表现为脑外间隙增宽3例,颅内出血3例,缺氧缺血性脑病2例,脑白质密度降低1例;16例行头颅B超检查,其中9例结果异常,表现为透明隔未闭2例,双侧脑室测值增宽3例,缺氧缺血性脑病2例,室管膜下出血1例,硬膜下积液1例;头颅B超或CT异常患儿中9例行头颅MRI检查,其中7例结果异常,表现为脑外侧间隙增宽4例,左侧基底节及额颞叶脑软化灶并脑萎缩3例。

1.2.3 BAEP检查 检测前医师向患儿家长详细询问病史,说明检测目的及意义,婴儿均在诱导入睡后检测。用磨砂膏轻轻摩擦电极安放处皮肤,用75%酒精棉球擦拭以除去皮肤表面污物,将银盘状电极涂满导电膏置于头顶中央。参考电极置于双侧乳突,地极置于前额中央,电极阻抗<5 kΩ。采用Keypoint多功能神经诱发电位仪检测,室内环境保持安静,室温20~25 ℃。让受试患儿头戴TDH39耳机,对睡眠不深、易惊及头围过小的患儿由助手扶持耳机。检测中使患儿体位舒适,特别保持颈部肌肉呈放松状态,从而避免颈部肌电的干扰。取10 Hz短声单耳膨胀刺激,刺激强度分别按相应年龄段的正常值、$\bar{x}+2s$、$\bar{x}+3s$贝峰等值压强度(dB),具体见表1。120 dB无波时加测132 dB刺激,对侧以低于刺激强度40 dB的白噪声掩蔽。每级声强至少测试2遍,每遍叠加2 000~4 000次,以重复性好的2次图像测量Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波潜伏期及Ⅴ~Ⅰ、Ⅲ~Ⅰ和Ⅴ~Ⅲ波间期。

表1 各月龄组BAEP的听阈阈值(dB)

年龄	$\bar{x}\pm s$	$\bar{x}+2s$	$\bar{x}+3s$
足月新生儿	81±15	110	123
1个月组	59±11	79	90
2个月	50±9	65	73
3个月	54±7	73	84
6个月	55±6	66	73
12个月	52±7	66	76

1.2.4 BAEP异常判断标准 包括两方面:BAEP波形、听阈阈值。

1.2.4.1 BAEP波形 主要观察波Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ各波的潜伏期、波间期、波形、波幅及Ⅴ/Ⅰ率。采用本实验室相同测试条件下各年龄正常值作为结果的判断标准[5]。如有下列任何一种情况均为异常:①Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波潜伏期与波间期延长大于$\bar{x}+3s$(大于$\bar{x}+2s$,而小于$\bar{x}+3s$为可疑异常);②Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波任一波消失;③V/I率≤0.5;④两耳间潜伏期或(和)波间期之差>0.4 ms。根据上述情况,归纳为以下两种情况:①周围段听路受损:主要指Ⅰ波缺失或潜伏期延长。②中枢段听路受损:主要指Ⅰ~Ⅴ波间期延长,伴Ⅰ~Ⅲ或Ⅲ~Ⅴ波间期延长;Ⅲ、Ⅴ波缺失;Ⅴ/Ⅰ率≤0.5。

1.2.4.2 听阈阈值判断 依据Ⅴ波反应阈值的显示结果,采用本实验室相同测试条件下各年龄正常值作为结果的判断标准:大于$\bar{x}+3s$为异常增高(大于$\bar{x}+2s$,而小于$\bar{x}+3s$为可疑增高)。

1.3 统计学分析

实验结果以$\bar{x}\pm s$或率表示,应用SPSS 10.0统计软件进行统计学处理,组间采用单因素方差分析,用LSD检验进行两两比较,率采用χ^2检验。

2 结果

2.1 BAEP异常结果分析

296例HCMV感染患儿中221例(74.7%)BAEP正常,余75例BAEP检查异常,听力损伤率为25.3%。75例BAEP异常患儿中22例(29.3%)双耳检测均异常,53例(70.7%)单侧异常;单耳Ⅰ波潜伏期可疑延长13例(17.3%),异常延长13例(17.3%),Ⅰ~Ⅲ波间期延长3例(4.0%),Ⅲ~Ⅴ波间期延长5例(6.7%);双耳Ⅰ波潜伏期可疑延长5例(6.7%),异常延长6例(8.0%),Ⅰ~Ⅲ波间期延长1例,Ⅲ~Ⅴ波间期延长1例。在75例有听力损害患儿中周围性听力损害37例(49.3%),中枢段听力损害7例(9.3%)。75例BAEP异常患儿中,单耳听阈可疑增高26例(34.7%),异常增高11例(14.7%);双耳听阈可疑增高10例(13.3%),异常增高5例(6.7%)。

2.2 BAEP异常与性别、居住环境及年龄的相关性

BAEP检测296例中75例异常,其中男性50例(50/181,27.6%),女性25例(25/115,21.7%);城市42例(42/154,27.3%),农村33例(33/142,23.2%)。不同年龄段BAEP检测结果见表2,新生儿期(0~1个月)BAEP异常率明显高于其他年龄段。χ^2检验结果:HCMV感染患儿BAEP异常性别、居住环境、

年龄间差异无统计学意义(χ^2 =0.831、0.313、3.976,P >0.05)。

表2 236例患儿年龄与BAEP异常的关系

年龄	总测值	BAEP正常	BAEP异常	异常率(%)
0~1个月	42	25	17	40.5
1~3个月	140	103	37	26.4
3~6个月	91	75	16	17.6
6~12个月	23	17	6	26.1
合计	296	221	75	25.3

3 讨论

巨细胞病毒感染已成为严重威胁儿童健康的常见病,围产期胎儿及婴儿是感染该病毒的高发期,可导致多器官系统损害[6]。HCMV为双链DNA病毒,属疱疹病毒科,具有增殖缓慢和潜伏-活化的生物学特性,同时还具有潜在致肿瘤性,一旦感染将终身存在于体内。神经干细胞、神经元及神经胶质细胞对CMV普遍易感,故胚胎期CMV感染常导致严重中枢神经系统(central nervous system,CNS)畸形发生[7]。先天性HCMV感染是导致小儿神经系统异常的主要原因[8-10],可导致严重的后遗症,如感音神经性耳聋(sensorineural hearing loss,SNHL)、神经发育迟滞或失明等[8]。先天性HCMV感染是导致人类非遗传性先天性耳聋的常见原因[11-12],但具体它在导致耳聋方面有多大作用目前还不确定。近期Grosse等[8]报道大概有14%的先天性HCMV感染患儿发生不同类型的SNHL,其中严重损害者3%~5%系双侧中度耳聋,在所有双侧中度耳聋患儿中估计有15%~20%是先天性HCMV感染所致。SNHL可发生于出生数年内,通常是生后第1年[13],且大多出现渐进性恶化。研究[9]发现:在388例先天性HCMV感染的小儿中,出生时感音性听力损伤占5.2%,到1岁时增加至8.4%,6岁时听力损伤的比率为15.4%。新生儿不同程度的听力障碍,可直接影响语言发育,导致幼儿、学龄前及学龄期出现言语交流失调、情感异常、社会行为能力低下及学习困难等问题。大多数听力障碍患儿有残余听力,可通过及时佩戴助听器,早期接受声音刺激,坚持进行听力言语康复训练,可在学龄前获得正常语言能力。沈晓明[14]发现,由各种原因引起的听力损害,不论其损害程度轻或重,只要在6个月前发现,且患儿的认知能力正常,经过上述系统有效干预后患儿的语言能力基本达到正常水平。因此早期发现HCMV感染患儿听力损害并对其进行系统有效干预就显得尤为重要。本研究对确认有HCMV感染的296例患儿进行BAEP检查,发现本组HCMV感染患儿BAEP异常率为25.3%,其中大多表现为Ⅰ波潜伏期延长。HCMV感染BAEP的改变以Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波PI及Ⅲ~Ⅴ、Ⅰ~Ⅴ波IPI延长为主,由于BAEP各波起源明确,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HCMV感染患儿耳蜗、听神经及其传导通路受累的概率较大。先天性HCMV感染后耳聋程度分为轻、中、重度,可呈单侧或双侧听力损伤。研究[13]显示10%~15% HCMV宫内感染无症状患儿会出现先天性或迟发性非遗传性感音性耳聋,而且大多会出现渐进性恶化。本组296例HCMV感染患儿中,虽然男性多于女性(男/女为181/115),但对感染后发现BAEP异常者(男/女为50/25)进行分析发现二者男女患儿的BAEP异常率无明显统计学差异。提示HCMV感染后导致听力损害的发生率在男性和女性患儿中相似。

文献[15-16]报道HCMV感染与环境因素有关,贫困地区更易发生此病毒感染,且感染程度更重。本研究对HCMV感染患儿进行地区分类即城市和农村,数据显示城市与农村的HCMV感染率无明显差异,考虑为与研究样本量不大及区域选择存在一定关系;在对感染后发生BAEP异常者地区进行分析时发现感染后BAEP异常与环境因素无关。提示HCMV感染后在本地区不同的环境下发生听力损害的概率是相同的。本研究对婴儿期各个月龄段感染者BAEP异常率进行分析,发现新生儿期HCMV感染患儿BAEP异常率明显高于其他组,尽管各月龄间BAEP异常率无统计学差异,也提示可能新生儿期HCMV感染更易导致听力损害,有待于进一步扩大样本进行研究。通过对小鼠巨细胞病毒(murine cytomegalovirus,MCMV)感染造成小鼠脑损伤模型的观察发现脑室下区和皮质边缘区的神经干细胞、神经祖细胞和未成熟神经胶质细胞对MCMV最具敏感性,并且这种敏感性随着脑组织的发育而逐渐衰退[17],提示MCMV对发育期脑的损伤更大。研究[13]认为HCMV宫内感染的发生可导致患儿智能发育低下及听力减低。因此,对HCMV感染的新生儿均应常规进行BAEP检查,以早期发现有无异常。

综上所述,鉴于HCMV是我国婴儿常见的病毒感染性疾病,本研究提示至少在1岁以内婴儿中有25.3%存在听力损害,且新生儿具有更高听力异常的趋势。BAEP是一种无创伤、客观的检测方法,能在临床上评估婴幼儿听神经系统的感觉功能,以早期发现神经性耳聋,协助脑干神经损害的诊断。临床上已诊断HCMV感染婴儿,特别是6个月以下婴儿应积极行BAEP检查,早期发现听力损害并进行早期系统有效干预,减少并阻断听力损害进一步恶化,以保证患儿良好的语言发育及正常智力开发。

参考文献：

[1] Cannon M J. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness [J]. J Clin Virol, 2009, 46(Suppl 4): S6 - S10.
[2] 方峰. 关于儿童巨细胞病毒感染性疾病诊断与防治的几点认识[J]. 国际儿科学杂志, 2006, 33(2): 143 - 145.
[3] Dahle A J, Fowler K B, Wright J D, *et al*. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus [J]. J Am Acad Audiol, 2000, 11(5): 283 - 290.
[4] 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.
[5] 蔡方成, 王琳, 郑惠连. 脑干听觉诱发电位的发育规律[J]. 中华儿科杂志, 1991, 29(5): 272 - 274.
[6] 熊莞, 刘瑜, 陈琼, 等. 细胞因子水平改变在婴儿巨细胞病毒感染中的临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(7): 623 - 625.
[7] 戴橄, 陈利玉, 李太存, 等. HCMV 感染人神经胶质瘤细胞的光镜、电镜及免疫组化研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2007, 21(2): 143.
[8] Grosse S D, Ross D S, Dollard S C. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment[J]. J Clin Virol, 2008, 41(2): 57 - 62.
[9] Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe [J]. Euro Surveill, 2009, 14(9): 26 - 32.
[10] Zhang X W, Li F, Yu X W, *et al*. Physical and intellectual development in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a longitudinal cohort study in Qinba mountain area, China[J]. J Clin Virol, 2007, 40(3): 180 - 185.
[11] Barbi M, Binda S, Caroppo S, *et al*. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss [J]. J Clin Virol, 2006, 35(2): 206 - 209.
[12] Nance W E, Lim B G, Dodson K M. Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for pre - lingual hearing loss[J]. J Clin Virol, 2006, 35(2): 221 - 225.
[13] 张欣文, 李芬, 史晓薇, 等. 先天性巨细胞病毒感染对无症状患儿生长发育的影响[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(24): 2475 - 2477.
[14] 沈晓明. 新生儿听力筛查[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40 (1): 56 - 58.
[15] 饶伟. 肾移植受者的巨细胞病毒和多瘤病毒感染[J]. 国外医学情报, 2006, 27(5): 11 - 12, 15.
[16] Kawasaki H, Kosugi I, Arai Y, *et al*. The amount of immature glial cells in organotypic brain slices determines the susceptibility to murine cytomegalovirus infection[J]. Lab Invest, 2002, 82(10): 1347 - 1358.
[17] Stamos J K, Rowley A H. Timely diagnosis of congenital infections [J]. Pediatr Clin North Am, 1994, 41(5): 1017 - 1033.

(收稿 2010-09-13 修回 2010-12-09)
(编辑　龙　亮)

文章编号 1000-5404(2011)04-0425-01

个案与短篇

子宫腺肌病恶变 1 例

李艳娟[1], 李　波[1], 周　赛[1], 袁　源[2], 徐大宝[1]　(410013 长沙, 中南大学湘雅三医院 妇科[1], 病理科[2])

【关键词】 子宫腺肌病 癌变 阴道流血 下腹痛
【中图法分类号】 R737.33　【文献标志码】 B

子宫腺肌病的恶变十分罕见[1], 其临床表现及病理特征尤其不典型。我院收治 1 例以“子宫肌瘤”诊断收入院患者, 现报道如下。

1　临床资料

患者, 女性, 55 岁, 因间歇性下腹胀痛 4 月, 发现盆腔内包块 4 d 于 2009 年 8 月入院。患者平时月经规律, 无痛经。自 2007 年开始无正常月经周期, 每年内 3 ~ 4 次月经, 经量、经期无变化。末次月经时间为 2009 年 6 月。妇科检查: 子宫后位, 增大如孕 3 月余大小, 质偏硬, 不活动, 无压痛, 双侧附件区未扪及明显异常。B 超示: 子宫 70 mm × 67 mm × 79 mm, 形态不规则, 实质回声不均匀, 子宫后壁可探及有一大小为 63 mm × 57 mm × 6 1mm 的低回声结节。右宫颈峡部可探及一大小为 19 mm × 22 mm × 23 mm 的低回声结节。盆腔未见明显液暗区。子宫后壁及宫颈峡部低回声结节, 考虑子宫肌瘤。血清肿瘤标志物: 糖链抗原 125(CA125) 164.8 U/ml, 癌胚抗原(CEA) 121.8 ng/ml。胃镜示: 平坦糜烂性胃炎。肠镜示: 直肠黏膜炎性改变。肝、胆、脾、胰、双肾、输尿管、膀胱、腹膜后、淋巴结 B 超示未见明显异常。于 2009 年 8 月 21 日行剖腹探查术中见: 子宫体如孕 3 月余大小, 形态不规则, 质偏硬, 子宫后下方 2/3 与直肠及结直肠致密粘连, 左侧附件完全被致密粘连在子宫侧壁和结肠及盆腔侧壁之间; 右侧附件被粘连在子宫右侧后方, 未见明显病变及肿块。探查肠管及肝脾胃未见明显肿块。分离子宫左侧与左侧盆壁的粘连后可扪及左侧闭孔淋巴结肿块约 4 cm × 3.5 cm × 3 cm, 尚活动, 与左侧髂外静脉稍粘连。行子宫全切 + 双侧附件切除(卵巢动静脉高位结扎) + 左侧闭孔淋巴结切除。术中快速病检: 子宫肌层腺癌、左侧闭孔淋巴转移性腺癌、左侧卵巢巧克力囊肿、子宫肌层有子宫腺肌病表现。术后病理报告(图 1): ①子宫肌层中分化腺癌(G3) 并腺肌病, 有坏死, 脉管内可见癌栓; 免疫组化: ER(-), PR 灶性(+)。②左闭孔淋巴结转移性中分化腺癌。③左侧卵巢考虑巧克力囊肿。④慢性宫颈炎, 有糜烂, 灶性鳞状上皮略有异型。⑤左右输卵管及右卵巢未见明显异常, 左右宫旁韧带未见特殊。⑥腹腔冲洗液未见肿瘤细胞。术后诊断: 子宫腺肌病腺癌变(G3) IIIc 期(FIG0 分期); 盆腔子宫内膜异位症。患者分别于 2009 年

【通信作者】 徐大宝, 电话: (0731) 88618019, E-mail: xudabao@ hotmail. com

(下转 430 页)