

先天性巨细胞病毒感染致 connexin26 基因突变新生儿听力随访及干预

林海龙 林开春 刘学军 周 建 陈益平

摘 要 **目的** 调查先天性巨细胞病毒感染新生儿 connexin26 基因突变,分析其与听力损害的关系,并对新生儿进行听力随访及听力干预。**方法** 筛选温州医科大学附属第二医院及金华永康市第一人民医院 60 例 CMV - DNA 阳性新生儿,留取脐血行 RT - PCR 法检测其 connexin26 基因 mRNA 表达情况,对 PCR 结果送检进行碱基测序,追踪新生儿听力情况,对 connexin26 基因变异情况及听力检测结果进行相关性分析,并对发生感音性神经性聋(sensorineural hearing loss, SNHL)者进行听力干预,1 周岁时评估干预效果。**结果** 在入试新生儿中,总计有 39 例发生 235delC 突变,突变者中 11 例发展为 SNHL。相关分析结果显示基因突变和 SNHL 之间均存在相关性。对发生 SNHL 婴儿进行听力干预后,仍有少数婴儿听力损害加重,但 Gesell 评估发现,其语言、社交、适应等能力与正常儿童差异无统计学意义。**结论** 巨细胞病毒感染会新生儿导致 connexin26 基因突变,并可能进一步导致听力损害,在发生 SNHL 以后,积极进行听力干预可以保证其正常语言、社交等能力的发展。

关键词 巨细胞病毒 新生儿 connexin26 基因 感音性神经性聋

中图分类号 R2 R72 R76

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.020

Hearing Follow - up and Intervention for Congenital Cytomegalovirus Infected Neonates with Connexin26 Gene Mutation. Lin Hailong, Lin Kaichun, Liu Xuejun, et al. Department of Pediatric Infection, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective Investigate congenital cytomegalovirus infection in neonates with Connexin26 gene mutation, and analyze its relationship with hearing impairment, implemented hearing follow - up and intervention on SNHL infants. **Methods** Sixty CMV - DNA positive newborn from The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University and The first people's Hospital of Yongkang were included in this study, remained the umbilical cord blood to detect the connexin26 gene expression of mRNA with RT - PCR, PCR results for sequencing, tracked the newborn hearing, analyze the correlations between the mutation of connexin26 gene and listening test results. Hearing intervention was proceeded on the occurrence of sensorineural hearing loss infants, evaluated the intervention effect of 1 years old. **Results** In all of the newborns, a total of 39 cases had 235delC mutation, 11 cases in the mutations for the development of SNHL. The results of correlation analysis showed that there was correlation between gene mutation and hearing impairment. On the occurrence of SNHL infant hearing intervention, there were still a few infants hearing impairment aggravating, but Gesell assessment found that its language, social contact and adaptation ability compare to normal children with no significant difference in statistics. **Conclusion** Cytomegalovirus infection in neonates can lead to mutations in the connexin26 gene, and may further lead to hearing loss, in the event of SNHL, active listening intervention can guarantee the normal development of the language and social ability.

Key words Cytomegalovirus; Neonate; Connexin26 gene; Sensorineural hearing loss

先天性巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染指由 CMV 感染的母亲,将病毒经胎盘传给其所生育的子女,引起他们发生先天感染^[1]。近年来,由于先

天性巨细胞病毒感染所致的感音性神经性聋(sensorineural hearing loss, SNHL)引起临床广泛关注^[2],同时由于诊断、治疗技术的进展和对预防由于耳聋而导致的发育障碍的关注,使得先天性 CMV 感染引起的耳聋备受关注。听力损害被认为与 connexin26 基因突变有关^[3]。本研究对已产生 connexin26 基因突变的先天性巨细胞病毒感染新生儿听力进行随访,并根据听力随访结果给予干预治疗。

基金项目:浙江省医药卫生科技项目(2013RCB011);温州市科技计划项目(20140242, Y20140055)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院儿童感染科(林海龙、陈益平),耳鼻咽喉科(刘学军);321300 永康市第一人民医院耳鼻咽喉科(林开春),儿科(周建)

通讯作者:陈益平,主任医师,电子信箱:windflake@aliyun.com

材料与方法

1. 材料和仪器:材料有 Trizol (Invitrogen 公司)、100bp、250bp Marker (宝生物工程(大连)有限公司)、Roche High Pure RNA Kit 试剂盒、PCR 试剂盒(宝生物工程(大连)有限公司)、Connexin26 引物(上海基康公司合成)、GAPDH 引物(上海基康公司合成)等。仪器有低温高速离心机(Universal-32R,德国 Hettich 公司)、紫外分光光度计(上海光学仪器厂)、PCR 仪(BIO-RAD 公司)、凝胶电泳成相系统(ImagMater VDS, Pharmacia Biotech)、凝胶照相分析软件(Tolallab V101, Liscap Capture)、丹麦 Madsen Capella 耳声发射仪、美国 Nicolet Bravo 听觉诱发电位仪等。血液生化检查由新生儿出生医院化验室检测,血尿 CMV-DNA 由温州医科大学附属第二医院化验室检测。相关操作均属课题内容,已经两所医院伦理委员会批准,家属签署知情同意书。

2. 研究对象:从温州医科大学附属第二医院及金华永康市第一人民医院筛选出生胎龄 32 周以上无重大系统并发症的 60 例脐血和尿液 CMV-DNA 阳性新生儿作为研究对象,于出生第 21 天时检测其血液生化情况,根据血生化结果是否异常,即是否丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)和血清总胆红素(TBil)同时升高,将先天性巨细胞病毒感染新生儿分为有症状型和无症状型。对有症状新生儿进行更昔洛韦针抗 CMV 治疗 2~4 周,并给予保肝等对症治疗。

3. RT-PCR 检测 connexin26 基因:采用 Roche High Pure RNA Kit 试剂盒对脐血进行总 RNA 的提取。检索 Pubmed 上人 connexin26 编码区核苷酸全序列,采用软件 primer5.0 分析设计引物序列,由上海基康公司合成引物如下:上游引物:5'-TCTTTTCCAGAGCAAACCGC-3',下游引物:5'-TGGGCAATGCGTTAACTGGC-3',产物长度 681bp。以 GAPDH 为内参,引物如下:上游引物:5'-CCATCACCATCTTC-CAGGAG-3',下游引物:5'-CCTGCTCACCACCTTCTTG-3',产物长度 452bp。RT-PCR 法扩增基因片段。将 PCR 扩增产物,在 1% 琼脂糖凝胶上电泳,确定特异性的扩增条带后,用 DNA 片段纯化试剂盒进行 PCR 产物的纯化回收。

4. 测序及结果分析:纯化后的 PCR 产物送上海基康生物技术有限公司测序。测序结果使用 DNAMAN 软件与 NCBI 上人类 connexin26 基因序列(GenBank: KF638275.1, GI: 559148899)进行比对,发现变异位点后用 Chromas 软件读取相应峰图文件,进行确认或排除,由此统计先天性巨细胞病毒感染新生儿 connexin26 基因突变的主要形式。

5. 听力随访:分别对入试足月新生儿在生后 48~72h 进行听力初筛,早产儿在 3~14 天内进行听力初筛(耳声发射仪),未通过者,42 天时进行听力复筛(耳声发射仪),仍未通过者在 3、6、9 个月及 1 周岁时进行脑干诱发电位检查(ABR)追踪听力变化。ABR 听阈对听力损失的分级:听力正常:≤25dB nHL;轻度听力损失:26~40dB nHL;中度听力损失:41~70dB nHL;重度听力损失:71~90dB nHL;极重度听力损失:>90dB nHL。

6. 相关性分析:将 connexin26 基因突变的情况与入组新生儿听力变化进行相关性分析,以了解 connexin26 基因改变与听力损害程度的相关性。

7. 听力检查方法:初筛采用瞬态耳声检测(TEOAE)方法,患儿测试均在睡眠或安静状态下完成,检测地点噪音<40dB。采用丹麦 Madsen Capella 耳声发射仪,将带有弹性耳塞的探头,放于外耳道。刺激声为短声(click),叠加 80 次/秒,刺激声强度 85dB,信号叠加 50~260 次。诊断性听觉脑干诱发电位(ABR)测试,采用美国 Nicolet Bravo 听觉诱发电位仪,使用钮扣式电极,分别置于前额正中、鼻根部、同侧和对侧乳突,电极阻抗均<5k,用短音刺激重复率为 11.1 次/秒,叠加 1024 次,带通滤波为 100~3000Hz,扫描时间 10ms,测试以 80、60、40、20dB 为刺激强度,依次递进至反应阈值。

8. 听力损害干预:对于听力初筛与复筛未通过者,考虑到新生儿存在巨细胞病毒感染,是发生 SNHL 的高危因素,且其听力系统在 1 个月时发育已完善,因此在 3 个月以内婴儿,要求家长对婴儿进行循声训练,多与婴儿进行有声交流,可以适当的播放一些音乐以促进婴儿的感知觉,并记录婴儿对此类声音的反应,以配合进一步的评估。4~6 个月的儿童则可进行看图说话训练,选择一些常见事物的图片,用语言教导其辨别事物,并且用语言表达出正确的意思,这类训练需多次进行,持续数次便可。早期鼓励新生儿家长寻求儿童保健及早教专家的指导意见,尽早予以视听觉上的锻炼。3 个月时经 ABR 检测听力损失达中度及以上者,建议至听力康复中心适配助听器,6 个月以上听力损失进行性加重达重度以上者,则建议选择人工耳蜗植入。

9. 干预效果评估:在该类婴儿 1 周岁时,经过听力随访及听力干预处理,将其分为 SNHL 先天性 CMV 感染婴儿(SNHL 组,11 例)和非 SNHL 先天性 CMV 感染婴儿(非 SNHL 组,39 例),对婴儿进行 Gesell 量表评估,并与同期温州医科大学附属第二医院儿童保健检查的正常儿童(正常组,86 例)Gesell 量表进行比较,以评估其语言及运动等功能。

10. 统计学方法:数据处理及统计学分析采用 SPSS 12.0 统计软件包,样本比较采用单因素方差分析,相关分析采用 Spearman 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

结 果

1. 入试新生儿血液生化指标检测:CMV-DNA 阳性新生儿有 26 例出现指标明显异常,主要表现为丙氨酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST)高于正常值,血清总胆红素(TBil)明显升高,将此 26 例归为有症状型先天性巨细胞病毒感染新生儿,余下 34 例归为无症状型先天性巨细胞病毒感染新生儿。

2. PCR 检测:connexin26 mRNA 表达稳定,PCR 产物长度 681bp,与预期符合(图 1)。

3. connexin26 基因突变分析:测序结果经 DNAMAN 软件与 NCBI 上人类 connexin26 基因序列(Gen-

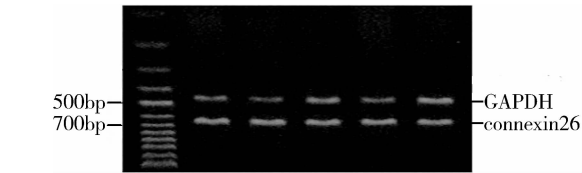


图 1 connexin26 mRNA 表达

Bank: KF638275.1, GI: 559148899) 进行比对确认, 总计发现 235delC 突变 37 例(包括纯合突变和杂合突变), 另发现多态性改变 79 G - A 1 例。其中有症状 CMV - DNA 阳性出现 235delC 突变 18 例; 无症状 CMV - DNA 阳性出现 235delC 突变 21 例, 多态性改变 79 G - A 1 例(235delC 突变测序图见图 2 ~ 4)。

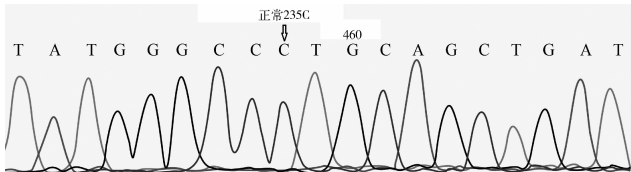


图 2 connexin26 基因测序结果(正常 235C)

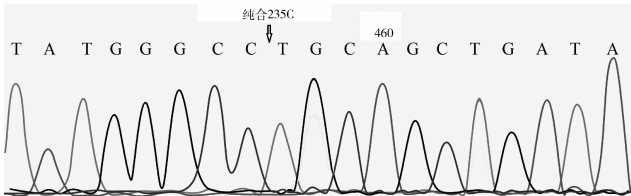


图 3 connexin26 基因测序结果(纯合 235delC)

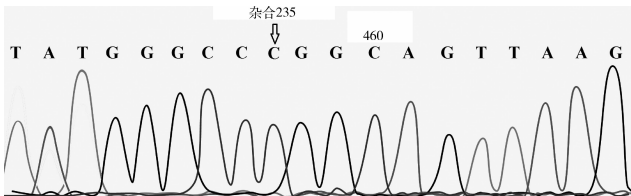


图 4 connexin26 基因测序结果(杂合 235delC)

4. 听力随访情况: 通过听力初筛发现, 无症状 CMV - DNA 阳性新生儿未通过者 11 例, 有症状 CMV - DNA 阳性新生儿未通过者 19 例。未通过者于 42 天复筛, 结果显示无症状 CMV - DNA 阳性新生儿剩余 7 例未通过, 有症状 CMV - DNA 阳性新生儿剩余 13 例未通过。仍未通过者于 3 个月龄大时进行脑干诱发电位测试, 发现无症状 CMV - DNA 阳性新生儿仍有 3 例未通过, 双耳听力反应阈 25 ~ 50dB nHL, 有症状 CMV - DNA 阳性新生儿未通过者仍有 8 例未通过, 其中 6 例双耳听力反应阈 25 ~ 40dB nHL, 2 例

双耳听力反应阈 41 ~ 70dB nHL。通过样本信息比对, 总计脑干诱发电位异常 11 例均为 connexin26 基因 235delC 突变者。1 例基因多态性改变者未发现听力损害。以 ABR 结果即双耳听力反应阈 > 25dB nHL 为听力损害的依据。6 个月复测 ABR, 有 3 位由轻度异常进展为中度异常, 听阈在 41 ~ 70dB nHL, 建议适配了助听器, 1 例由中度异常进展为重度异常, 听阈在 71 ~ 90dB nHL, 建议植入了人工耳蜗。9 个月及 1 周岁时的 ABR 测试均未见恶化病例, 但也未见好转病例, 包括 4 个中度异常适配助听器婴儿 ABR 测试同前。

5. connexin26 基因突变与听力损害之间的关系: 经 Spearman 相关分析, connexin26 基因突变与听力损害间的相关系数 $r = 0.217$, 相关性检验 $P = 0.031$, 提示 connexin26 基因突变与听力损害之间存在相关性(表 1)。

表 1 先天性 CMV 感染新生儿 connexin26 基因突变与听力损害

CMV - DNA 阳性	connexin26 基因突变(n)	听力损害(n)
无症状	21/34	3/34
有症状	18/26	8/26

6. Gesell 量表评估结果: Gesell 量表评估结果显示, 在精细动作、大动作、语言能力、社交能力、适应能力 5 项上, SNHL 组、非 SNHL 组、正常组之间差异无统计学意义(表 2)。

表 2 3 组婴儿 Gesell 量表评测结果 ($\bar{x} \pm s$)

项目	SNHL 组 (n = 11)	非 SNHL 组 (n = 39)	正常组 (n = 86)	F	P
精细动作	108.8 ± 12.1	110.6 ± 10.5	113.1 ± 15.7	0.73	0.483
大动作	105.9 ± 9.6	107.3 ± 10.2	106.1 ± 8.8	0.24	0.784
社交能力	105.4 ± 12.4	104.8 ± 13.3	106.4 ± 13.7	0.20	0.823
语言能力	102.0 ± 7.4	104.3 ± 8.6	106.3 ± 12.3	1.00	0.371
适应能力	98.8 ± 8.5	98.6 ± 10.1	101.9 ± 9.4	1.84	0.162

讨 论

在发展中国家, 80% 的 CMV 感染者在 3 岁前感染, 至成人期几乎所在人群均已感染。而在我国成人感染率达 95% 以上^[1]。由于胎盘缺乏对 CMV 的屏障作用, 能使 CMV 通过胎盘转运给胎儿。国外报道, 孕妇原发感染时, 约 40% 的胎儿发生先天感染, 且显性感染的概率也很高^[4]。故可知, 先天性 CMV 感染已是我国新生儿所面临的严重威胁。

先天性 CMV 感染会导致脑病,出现认知、运动、听力或视力损害,SNHL 是其最常见的后遗症。研究显示有 CMV 感染症状的患儿听力障碍的发生率明显高于无症状患儿,且有症状患儿听力障碍出现的更早、更严重^[5]。有症状的先天性 CMV 感染的新生儿 SNHL 的发生率为 35% ~ 65%,无症状的先天性 CMV 感染的新生儿 SNHL 的发生率为 7% ~ 15%。国外研究认为无论是在出生时或出生后发病的听力损害,在儿童时期均有可能出现症状加重的表现,并且发现听力损害是引起语言发育障碍和学习成绩下降的重要原因^[6]。在本次的研究中,有症状性 CMV 感染者,其 SNHL 达到 30.72%,其比例远高于无症状 CMV 感染者的 8.82%,数据也提示,在新生儿中进行巨细胞病毒的筛查并对巨细胞病毒感染者的听力随访是儿科及耳鼻喉科医师需要高度重视的。

缝隙连接是完成细胞间通讯的结构基础,而 connexin26 蛋白参与这种连接中的离子通道的形成。基因突变可以导致 connexin26 蛋白正常结构的破坏,上皮细胞间连接通道完整性的破坏及通道开关的异常,使细胞间信息传递受阻或紊乱,而细胞内外的离子浓度是毛细胞能量转换的基础,异常的缝隙连接导致 K⁺ 回流受阻,最终引起感音神经性耳聋^[7]。听力损害被认为是与 connexin26 基因突变有关。connexin26 基因是第 1 个被克隆的与 NSHL 相关的核基因,其定位于人类染色体 13q11 ~ 12,全长 4804bp,编码区 678bp,含有 1 个非编码的外显子及 1 个编码蛋白质的外显子,目前在 connexin26 基因已检出至少与非综合征性耳聋相关的致病突变 40 余种^[8]。近年来世界各国对本国的耳聋患者进行了大规模的 connexin26 基因的研究调查,结果表明该基因突变为 NSHL 患者的主要致病原因,其中 235delC 突变是东亚人种的主要突变形式,日本人此突变频率为 73%^[9,10]。本次研究中,发现所出现的 connexin26 基因突变基本上为 235delC 突变,与周边国家相关流行病学调查的结果相符。connexin26 基因突变与听力损害之间亦存在相关性,提示了 235delC 突变是本研究中导致听力损害的直接原因。目前,无论是巨细胞病毒感染,还是 connexin26 基因突变,都已被公认为导致 SNHL 的高危因素,同时已有证据表明了之间的关联性,故加强先天性 CMV 感染患儿的 connexin26 基因突变的检测,是判断发生 SNHL 的重要指标。

新生儿不同程度的听力障碍,可直接影响语言发育,导致语言交流失调、情感异常、社会行为能力低下

及学习困难等问题^[11]。进行新生儿听力筛查已使早期发现先天性聋成为可能,但迟发性聋的可能性亦不排除,且可出现渐进性恶化。因此,对先天性 CMV 感染患儿不仅要在新生儿期进行听力筛查,还要进行长期的听力随访。在本次研究中,有 3 例在 3 个月时脑干诱发电位检测显示听阈为轻度损害,但 6 个月时再次检测则进展为中度异常,有 1 例中度异常进展为重度异常,此后并未进一步加重,而其他在 3 个月时表现为 SNHL 的婴儿,此后的听力损失也未进一步加重,这是否与早期进行听力的干预有关不得而知。另外,有研究认为对有症状的 CMV 感染婴幼儿进行更昔洛韦等抗病毒治疗,能使 NSHL 的症状减轻^[12,13]。本研究中这一点难以体现,主要在于笔者不可能设立不进行抗病毒治疗的有症状的巨细胞感染新生儿组,从而也无从了解其是否真的对听力障碍有改善作用;另外一旦发现有症状的 CMV 感染新生儿,立即进行抗病毒治疗是改善肝炎等预后的必需治疗手段,但此时尚难以准确检查 ABR,故也无从进行时间上的对比。

进行听力的早期干预,尽管不可能使 NSHL 的症状得到改善,也可能无法阻止听力的进一步损失,但在早期接受声音刺激,坚持进行听力言语康复训练,则是获得正常语言能力的重要手段。有研究表明,不论轻度或重度听力损害,只要及时发现,且患儿的认知能力正常,经过干预后患儿的语言能力基本上能达到正常水平^[14]。在我国没有研究资料显示先天性 CMV 感染的婴幼儿发生 SNHL 以后其语言能力与智力水平如何,从成年人的 CMV 高感染率及其 SNHL 的高发率、进而导致聋哑以及一系列的社会问题来看,对先天性 CMV 感染伴 SNHL 的婴幼儿早期进行听力干预是避免此类儿童丧失语言能力的唯一办法^[1]。本研究是采用对 1 周岁婴儿进行 Gesell 量表对入试婴儿进行语言、社交、运动等能力的测评,结果显示,各项指标均与正常同龄儿童保持一致,且入试的 SNHL 和非 SNHL 婴儿之间差异无统计学意义,也就是说,尽管有部分先天性 CMV 感染婴儿已经表现出了 SNHL,但经过持续的听力干预后,其语言与智商仍保持正常发育,这也正是早期干预的目的。

总之,对新生儿进行 CMV 的检测,一旦发现先天性 CMV 感染,有必要对其 connexin26 基因进行检测,并了解是否存在基因突变,同时进行长期听力的随访,通过早期发现、早期干预,能够最大限度地减少 SNHL 病残率,提高婴幼儿的语言、社交及智商水平。

(转第 54 页)

再狭窄的独立标志物,其水平越高,患者发生再狭窄的可能性越大。因此,对于曾行 PCI 术的患者,可在其入院后复查冠状动脉造影前检测患者血清中 IL-17A 的水平从而对患者进行危险分层。不过,应该指出的是目前相当多的研究认为患者的年龄、吸烟史、酗酒史、糖尿病史、高血压病史、高脂血症病史等均为再狭窄的危险因素,本实验可能由于样本量偏小,未能得出这一结论。

综上所述,本研究结果表明 IL-17 与 PCI 术后的炎症反应有关,而 IL-17A 对 PCI 术后再狭窄有一定的预测价值,是术后再狭窄的独立危险因素,这意味着 PCI 术后患者血清中 IL-17A 水平越高,再狭窄风险越大,所以,IL-17A 的检测可能会在以后的临床应用中发挥重要作用。由于本研究样本量少,而且未能阐明 IL-17A 参与再狭窄的机制,所以还有待于今后扩大样本量开展进一步的研究。

参考文献

- 1 Chyu KY, Shah PK. The role of inflammation in plaque disruption and thrombosis[J]. Rev Cardiovasc Med, 2001, 2(2):82-91
- 2 Sato T, Ono T, Morimoto Y, et al. Differences in clinical and angiographic outcomes with different drug-eluting stents in Japanese patients with and without diabetes mellitus[J]. J Cardiol, 2012, 60(5):361-366
- 3 胡桃花,马会利,靳志涛,等. 炎症因子对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后支架再狭窄的影响[J]. 中国医药, 2013, 8(1):12-14
- 4 王茹,王冬梅. 白细胞介素 17 与疾病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2013,19(23):4261-4264
- 5 Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2006,17(8):699-706
- 6 蒋志明,雷长城. 白细胞介素-17 与冠心病[J]. 社区医学杂志,

2009,7(1):53-54

- 7 Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling[J]. Cytokine, 2013, 64(2):477-485
- 8 Yu XH, Jiang N, Zheng XH, et al. Interleukin-17A in lipid metabolism and atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2014,431(2):33-39
- 9 Seán P, Barry, Samir Ounzain, et al. Enhanced IL-17 signalling following myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. Int J Cardiol, 2013,163(3):326-334
- 10 Sheth SD, Giugliano RP. Coronary artery stents: advances in technology[J]. Hosp Pract, 2014, 42(4):83-91
- 11 郭瑞光,王磊琨,苗吉国. 冠状动脉支架内再狭窄的研究进展[J]. 中国当代医药, 2013,20(23):29-31
- 12 刘文卫,刘永胜,江华,等. 急性冠脉综合征患者血清白细胞介素 10、18 及肿瘤坏死因子 α 水平及其临床意义[J]. 临床心血管病杂志, 2006,22(12):727-729
- 13 Yip HK, Sun CK, Chang LT, et al. Strong correlation between serum levels of inflammatory mediators and their distribution in infarct-related coronary artery[J]. Circ J, 2006,70(7):838-845
- 14 Kalra DK, Zhu X, Ramchandani MK, et al. Increased myocardial gene expression of tumor necrosis factor-α and nitric oxide synthase-2: a potential mechanism for depressed myocardial function in hibernating myocardium in humans[J]. Circulation, 2002, 105(13):1537-1540
- 15 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(16):1685-1695
- 16 Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker and risk prediction[J]. Clin Chem, 2008, 54(1):24-38
- 17 Zereck A, Shagdarsuren E, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: an update[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(11):1897-1908
- 18 腾素玲,邵悦,郑世民. Th17 细胞及其与疾病的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(9):179-182
- 19 朱慧萌,李德山. 白细胞介素 17 及其家族[J]. 东北农业大学学报, 2009, 40(11):137-140
- 20 杨帆,伍伟峰. 白细胞介素 17 与心血管疾病[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(24):4246-4247

(收稿日期:2015-04-16)

(修回日期:2015-05-08)

(接第 78 页)

参考文献

- 1 刘聪,戴薇,肖德俊,等. 巨细胞病毒感染诊断方法的研究进展[J]. 实验与检验医学, 2014, 37(6):703-704
- 2 Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review[J]. Pediatrics, 2014, 134(5):972-982
- 3 Yilmaz A. Bioinformatic Analysis of GJB2 Gene Missense Mutations[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 4(3):2219-2222
- 4 Nigro G, Adler SP. Hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(4):193-195
- 5 Kim HJ, Park CH, Kim HJ, et al. Sequence Variations and Haplotypes of the GJB2 Gene Revealed by Resequencing of 192 Chromosomes from the General Population in Korea[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2010, 3(2):65-69
- 6 Silva DP, Lopez PS, Montovani JC. Auditory steady state response in hearing assessment in infants with cytomegalovirus[J]. Rev Paul Pediatr, 2013, 31(4):550-553
- 7 Zhang J, Scherer SS, Yum SW. Dominant Cx26 mutants associated with hearing loss have dominant-negative effects on wild type Cx26[J]. Mol Cell Neurosci, 2011, 47(2):71-78
- 8 Choi SY, Lee KY, Kim HJ, et al. Functional evaluation of GJB2 va-

riants in nonsyndromic hearing loss[J]. Mol Med, 2011, 17(5):550-556

- 9 Duman D, Tekin M. Autosomal recessive nonsyndromic deafness genes: a review[J]. Front Biosci, 2012, 17(2):2213-2236
- 10 Ito T, Noguchi Y, Yashima T, et al. Hereditary hearing loss and deafness genes in Japan[J]. J Med Dent Sci, 2010, 57(1):1-10
- 11 Farkas N, Lev D, Schweiger A, et al. The importance of prenatal neuroimaging in prediction of developmental outcome of fetuses infected with cytomegalovirus[J]. Harefuah, 2010, 149(1):45-48
- 12 Wagner N, Kagan KO, Haen S, et al. Effective management and intrauterine treatment of congenital cytomegalovirus infection: review article and case series[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(2):209-214
- 13 Williams EJ, Kadambari S, Berrington JE, et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014, 99(3):230-236
- 14 Deltenre P, Van Maldergem L. Hearing loss and deafness in the pediatric population: causes, diagnosis, and rehabilitation[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 113:1527-1538

(收稿日期:2015-03-30)

(修回日期:2015-04-20)