

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 17. 005

中山市 4 370 例新生儿耳聋基因筛查联合听力筛查结果分析^{*}

张艳芳, 谢丰华, 李闪闪, 钟裕恒, 黄 湘[△]

(南方医科大学附属中山市博爱医院产期诊断中心, 广东中山 528403)

摘 要:目的 综合分析耳聋基因和听力筛查, 评估耳聋基因筛查在新生儿听力缺损中的临床应用价值。方法 收集 2015 年 11 月至 2017 年 10 月该院出生的 4 370 例新生儿脐带血耳聋基因筛查结果, 结合听力筛查结果对其中 159 例阳性病例统计分析耳聋基因突变情况及其对听力临床表型的影响, 同时对耳聋基因初筛阳性的 49 例接受耳聋基因测序的结果进行分析, 明确耳聋基因初筛的准确率, 探讨其临床应用价值。结果 4 370 例新生儿进行耳聋基因突变筛查显示, 159 例新生儿检验结果为阳性, 筛查总携带率为 3.64%, 其中 GJB2、SLC26A4、线粒体 12S rRNA、GJB3 基因突变百分率依次为 62.89%、29.56%、5.66%、1.89%, 各基因突变百分率差异有统计学意义($P<0.05$); 159 例基因筛查阳性新生儿进行听力学筛查分析显示, 两耳均通过率为 85.50%, 未通过率 14.46%; 耳聋基因初筛阳性者进行耳聋基因测序 30.82% (49/159), 其中与初筛结果符合率为 98.00% (48/49)。结论 耳聋基因筛查可作为临床大规模筛查和辅助诊断非综合征型耳聋患者的有效方法, 为临床医师对非综合征型耳聋患儿的早期诊疗提供科学依据和支持, 有效降低新生儿耳聋缺陷。

关键词: 耳聋防治; 非综合征型耳聋; 基因筛查; 新生儿

中图法分类号: R722.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)17-2538-05

Analysis of 4 370 deafness gene screening and hearing screening results in Zhongshan City^{*}

ZHANG Yanfang, XIE Fenghua, LI Shanshan, HUANG Xiang[△]

(Prenatal Diagnosis Center, Boai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract: Objective To analyze the results of deafness gene and hearing screening for evaluating the clinical value of deafness gene screening in neonatal hearing impairment. **Methods** Analysis of deafness genes screening results of 4 370 neonates born from November 2015 to October 2017, combined with audiological screening, 159 positive and its effect to hearing loss were statistically analyzed, meanwhile, 49 deafness gene sequencing results of gene positive screening were analyzed to determine the accuracy and clinical value of deafness gene screening. **Results** The result of 4 370 neonates receiving deafness gene detection suggested that 159 cases carried deafness gene and the positive rate was 3.64%, among them, the proportions of GJB2, SLC26A4, mitochondrial 12S rRNA and GJB3 gene mutations were 62.89%, 29.56%, 5.66% and 1.89%, respectively. The differences in the constituent ratios of the mutations were statistically significant ($P<0.05$). The audiological screening results of 159 neonates with deafness gene showed that both ears passed 85.50% (136/159) and failed 14.46% (23/159); 30.82% (49/159) of the screening positive neonates received deafness gene sequencing and 98.00% (48/49) were accordant with the screening results. **Conclusion** Deafness gene screening can be as an effective method for clinical large-scale screening and diagnosis of non-syndromic deafness. It provides scientific basis and supports for clinicians to diagnose and treat patients with non-syndromic deafness in early stage and reduce neonatal deafness.

Key words: prevention and treatment of deafness; non-syndromic hearing loss; genetic screening; neonate

耳聋是指听觉系统中各转导通路及神经功能发生病变引起的听力功能障碍, 对患者的工作、学习和生活产生明显影响^[1]。流行病学调查结果显示, 我国新生儿耳聋的发病率约为 0.8%~1.0%, 约 80% 的

患儿除耳聋症状外不合并其他临床症状, 此类为非综合征型耳聋^[2]。近年来大量临床研究证实, 基因突变是引起非综合征型耳聋的主要遗传因素, GJB2 基因、SLC26A4 基因、线粒体 12S rRNA 基因、GJB3 基因是

^{*} 基金项目: 广东省中山市科技计划重大项目(2016B1009)。

作者简介: 张艳芳, 女, 副主任技师, 主要从事分子生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail: 340382761@qq.com。

非综合征型耳聋的主要致聋基因^[3-4]。现探讨中山市耳聋基因的携带情况及其与听力筛查的相关性,为新生儿听力筛查的方案选择和听力障碍的防治提供科学依据,分析中山市非综合征型耳聋新生儿常见耳聋基因突变状况及耳聋基因突变致病性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 11 月至 2017 年 10 月该院分娩并做耳聋基因筛查的 4 370 例新生儿,男 2 256 例,女 2 114 例,年龄 0~45 d。纳入标准:(1)孕周:38~41 周,足月分娩。(2)出生时体质量≥2 500 g。(3)出生后 3 min 新生儿阿氏(Apgar)评分>8 分。(4)未合并耳聋外其他临床症状。本研究获得该院伦理委员会批准,且患儿家属知情同意。

1.2 仪器与试剂 基因扩增采用东胜 ETC811 PCR 仪,浓度和纯度检测使用博奥晶芯 NanoQ 微型分光光度计,芯片杂交采用 CapitalBio BioMixerTM II 杂交仪,应用 CapitalBio LuxScan-10K/B 微阵列芯片扫描仪分析杂交结果。采用自动听性脑干反应(AABR)听力筛查仪完成新生儿听力学筛查。DNA 提取试剂盒购自厦门致善生物全血提取试剂盒;遗传性耳聋基因初筛试剂盒购自北京博奥生物(晶芯九项,微阵列芯片法),筛查 4 个耳聋基因最常见的 9 个突变位点;基因初筛阳性标本送至北京博奥生物有限公司进行耳聋相关基因测序(毛细管电泳法)。

1.3 方法

1.3.1 听力学筛查 由中山市博爱医院儿保科或耳鼻喉科在新生儿出生 2 d 内进行。听力筛查双耳均通过记为“均通过”;左耳通过右耳未通过、左耳未通过右耳通过均记为“单侧通过”;双耳均未通过记为“均未通过”;“单侧通过”“均未通过”者合记为“未通过”。对初筛“未通过”者在出生 30~42 d 内进行“复筛”。听力学筛查环境条件和标准均符合国家相关规定。

1.3.2 耳聋基因的分子学筛查 本研究共检测 4 个基因 9 个位点,包括 GJB2 基因位点(35delG、176 del16、235 delC、299 delAT)、SLC26A4 基因位点(2168A>G、IVS7-2A>G)、线粒体 12S rRNA 基因位点(1494C>T、1555A>G)、GJB3 基因位点(538C>T),检测过程遵守试剂盒相关操作要求及国家关于分子实验室相关规定。具体操作:(1)DNA 提取:采集新生儿脐带血 2~3 mL EDTA 抗凝,24 h 内按照使用说明书步骤提取 DNA。提取 DNA 浓度和纯度,4 ℃ 保存 24 h 内用于下游耳聋基因的筛查。(2)耳聋基因筛查:取适量已提取的 DNA 稀释至浓度为 100~200 ng/μL,纯度为 OD 260/280=1.7~2.0,剩余标本-80 ℃ 保存。PCR 扩增、杂交、芯片的洗涤、干燥、读片均依照晶芯九项遗传性耳聋基因检测试剂盒和相关仪器使用要求进行。

1.4 耳聋相关基因突变确诊 耳聋相关基因测序分析(毛细管电泳法)。对初筛阳性或听筛未通过的新

生儿根据突变基因和监护人意愿选择性进行耳聋相关基因的毛细管电泳法测序分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数、百分率表示,使用 χ^2 检验和秩和转换的非参数检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿脐血标本耳聋基因筛查结果 4 370 例新生儿有 159 例检测到耳聋基因突变,检出率为 3.64%(159/4 370),其中 GJB2、SLC26A4、线粒体 12S rRNA、GJB3 基因突变检出率分别为 2.29%、1.08%、0.21%、0.07%。男性检出率为 4.03%(90/2 256),女性检出率 3.26%(69/2 114),差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 159 例新生儿耳聋基因筛查突变类型及百分率结果比较

突变基因	例数 (n)	检出率 (%)	百分率 (%)	突变方式[n(%)]	
				杂合突变	纯合突变或复合突变
GJB2	100	2.29	62.89	98(61.64)	2(1.26)
SLC26A4	47	1.08	29.56	45(28.30)	2(1.26)
12S rRNA	9	0.21	5.66	8(5.03)	1(0.63)
GJB3	3	0.07	1.89	3(1.89)	—
合计	159	3.64	100.00	154(96.86)	5(3.14)

注:—表示无数据

2.2 非综合征型耳聋患儿耳聋基因突变

2.2.1 非综合征型耳聋基因阳性患儿一般资料 159 例非综合征型耳聋患儿男性占 56.60%(90/159),女性 43.30%(69/159),差异无统计学意义($P>0.05$);初筛阳性患儿选择测序 49 例(30.82%,49/159),未测序 110 例(69.18%,110/159),测序和初筛结果符合率为 98.00%(48/49)、不符率 2.00%(1/49);159 例均接受 AABR,其中“均通过”率 85.53%(136/159),“单侧通过”率 6.92%(11/159),“均未通过”率 7.55%(12/159),合并“未通过”率 14.46%(23/159)。4 例复合杂合突变或纯合突变,1 例均质突变“均未通过”。

2.2.2 非综合征型耳聋患儿耳聋基因突变筛查阳性结果 耳聋基因突变的 GJB2、SLC26A4、线粒体 12S rRNA、GJB3 基因突变百分率依次为 62.89%、29.56%、5.66%、1.89%。GJB2 基因和 SLC26A4 基因为主要突变基因,其中 GJB2 基因突变患儿 62.89%(100/159),主要突变位点为 235delC,主要突变形式为杂合突变,复合杂合突变 2 例;SLC26A4 基因突变患儿 29.56%(47/159),主要突变位点为 IVS7-2A>G,主要突变形式为杂合突变,纯合突变、2168A>G/IVS7-2A>G 复合杂合突变各 1 例;线粒体 12S rRNA 基因突变 5.66%(9/159),主要突变形式为均质突变,异质突变型 1 例。GJB3 538C>T 杂合突变

1.88%(3/159)。耳聋基因突变百分率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2 和图 1。

2.2.3 耳聋基因筛查突变阳性患儿的听力学筛查结果 159 例耳聋基因初筛突变阳性患儿的听力学筛查结果显示,听力学筛查“均通过”“单侧通过”“均未通过”分别为 85.53%(136/159)、6.92%(11/159)、7.55%(12/159),合并未通过为 14.47%(23/159);GJB2 基因突变患儿听力学筛查通过率为 84.00%(84/100)、未通过率为 16.00%(16/100);SLC26A4 基因突变患儿通过率为 87.23%(41/47)、未通过率为 12.77%(6/47);线粒体 12S rRNA 基因突变患儿通过率为 88.89%(8/9)、未通过率为 11.11%(1/9)。3 例 GJB3 基因突变患儿均通过。共 18 例杂合突变、1 例 IVS7-2 纯合子突变、3 例 235delC/299delAT、35delG/235delC、2168A>G/IVS7-2A>G 复合突变听力学筛查双耳均未通过。4 个基因突变对听力的影响进行比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.839, P=$

0.840)。见表 2。

2.4 耳聋相关基因测序分析(毛细管电泳法) 49 例阳性筛查患儿的耳聋相关基因的毛细管电泳法测序结果和初筛结果符合率为 98.00%(48/49),不符率为 2.00%(1/49);不符 1 例是初筛为 SLC26A4 2168A>G 杂合突变而测序未检出突变,其余测序结果均和初筛芯片检测覆盖基因位点的检测结果相符合。但耳聋基因测序检出初筛未覆盖的位点 14 例,其中位点 109G>A 异常 4 例,79G>A、341A>G、299-300delAT 异常各 2 例,608A>G、608T>C、426A>T、176-191delI16 异常各 1 例,109G>A、341A>G、299-300delAT 位点异常共 4 例,为听力学筛查“未通过”。共 5 例耳聋基因筛查突变阳性且“未通过”听力学筛查的患儿选择耳聋相关基因测序确诊,测序证实 2 例 GJB2 235delC 为 235delC 复合 109G>A 突变,2 例 GJB2 235delC 和 1 例 SLC26A4 IVS7-2 杂合突变与初筛结果一致。见表 3。

表 2 159 例新生儿耳聋基因初筛突变的听力学筛查结果

基因	突变类型	基因位点	听力筛查(<i>n</i>)			分计(<i>n</i>)	合计[<i>n</i> (%)]
			均通过	单侧通过	均未通过		
GJB2	杂合突变	35delG	3	—	—	3	100(62.89)
		176delI16	3	—	—	3	
		235delC	68	6	6	80	
		299delAT	10	2	—	12	
	复合突变	235/299	—	—	1	1	
		235 /35	—	—	1	1	
SLC26A4	杂合突变	2168A>G	5	—	1	6	47(29.56)
		IVS7-2A>G	36	3	—	39	
	复合或纯合突变	2168/IVS7-2	—	—	1	1	
		IVS7-2 纯合	—	—	1	1	
线粒体 12S rRNA	均质突变	1494C>T	3	—	1	4	9(5.66)
		1555A>G	4	—	—	4	
	异质突变	1555A>G	1	—	—	1	
GJB3	杂合突变	538 C>T	3	—	—	3	3(1.89)
合计			136(85.53)	11(6.92)	12(7.55)	159(100.0)	159(100.00)

注:—表示无数据



注:1 表示 235delC/299delAT 双重杂合突变;2 表示 235delC 杂合突变;3 表示 235delC 纯和突变

图 1 筛查阳性芯片扫描示意图

表 3 49 例耳聋基因测序检出初筛未覆盖的位点及其听力结果(*n*)

测序结果	基因初筛	听力筛查			合计
		均通过	单侧通过	均未通过	
235delC/109G>A	235delC	1	1	1	3
79G>A/235delC/341A>G	235delC	2	—	—	2
299-300delIAT	299delAT	2	—	—	2
235delC/299-300delAT	235delC/299delAT	—	—	1	1
235delC/608T>C	235delC	1	—	—	1
299delAT/608A>G	299delAT	1	—	—	1
176-191del16/109G>A	176del16	1	—	—	1
35delG/235delC	35delG/235delC	—	—	1	1
2168A>G/426A>T	2168A>G	1	—	—	1
未检出突变	2168A>G	1	—	—	1
合计		10	1	3	14

注:—表示无数据

3 讨 论

本研究对中山市 4 370 例新生儿进行耳聋基因筛查表明,耳聋基因突变检出率为 3. 64%(159/4 370),与湖北省(实时荧光定量 PCR 法)和佛山市[基质辅助激光解吸附/电离飞行时间质谱法(MALDI-TOF MS)]报道的一致^[5-6];低于石家庄(实时荧光定量 PCR 法)和 2016 年中山市(微阵列芯片法)对 906 例新生儿进行耳聋基因筛查的检出突变率^[7-8];高于武汉市(实时荧光定量 PCR 法)检出的 3. 00% 突变率。本研究结果显示, GJB2、SLC26A4、线粒体 12S rRNA、GJB3 基因突变检出率分别为 2. 29%、1. 08%、0. 21%、0. 07%, 基因突变百分率依次为 62. 89%、29. 56%、5. 66%、1. 89%, 与佛山市的结果一致,与中山市 2016 年的 906 例新生儿结果有差异。比较中山市与湖北、合肥(微阵列芯片法)、深圳(MALDI-TOF MS)、广州(微阵列芯片法)、石家庄、中国西北地区(耳聋相关基因测序法)等地的筛查结果,差异有统计学意义($P<0. 05$)^[9-10]。提示各个地区、单个地区不同时期扩大研究样本数后检出率、基因构成百分率存在差异,各个地区建立合适的研究模型、定期更新分析该地区的耳聋基因谱有助于为当地临床开展非综合征型耳聋的相关诊疗活动提供指导和支持。

本研究对耳聋基因筛查阳性的 159 例患儿进行听力学筛查,结果显示双耳均通过率为 85. 53%、未通过率为 14. 47%,与湖南的研究结果一致;高于武汉市耳聋基因突变患儿的听力学筛查未通过率(8. 75%)。听力学筛查通过率为未通过率的 6 倍,其中 SLC26A4 (PDS)、线粒体 12S rRNA 基因突变患儿的听力学通过率为 87. 50%(49/56),表明仅从听力学筛查对耳聋基因突变患儿的早期防治不准确,而耳聋基因筛查能及早发现突变患儿,及时采取指导和预防治疗措施减少患儿听力损失。对各个基因的既往研究报道, SLC26A4(PDS)基因突变主要与大前庭导水管综合征有关,使大前庭导水管或内淋巴囊扩大,患儿头部碰撞和感冒等颅内压变化引起听力下降^[11];线粒体

12S rRNA 基因为母系遗传,主要与氨基糖苷类药物性耳聋有关,低剂量的氨基糖苷类药物即可引起严重的听力减退。对 SLC26A4(PDS)、线粒体 12S rRNA 基因突变患儿做好指导和防护,减少外界因素所致的患儿耳聋加重,发药物性卡片提醒患儿及母系家庭成员终生禁止服用氨基糖苷类药物,可避免患儿成长中因未进行耳聋基因筛查造成漏诊而未采取防护措施导致的一针致聋及耳聋加重。GJB2 基因为隐性遗传,与重度、极重度感音神经性耳聋有关,发病年龄主要在婴、幼儿期,随发病年龄的增大,听力损失比例下降;GJB3 为常染色体显性和隐性遗传,与后天高频感音神经性耳聋有关。本研究 GJB3 基因突变患儿听力学筛查通过率为 100. 00%(3/3),对 GJB3 突变患儿定期检查,注意高频听力损失可减少后天耳聋或耳聋加重^[12]。本研究 GJB2 基因突变患儿的听力学筛查通过率为 84. 00%(84/100),患儿早期使用助听器和电子耳蜗植入治疗,可减少患儿成长过程中因发现较晚导致的不可挽回的耳聋加重。

筛查阳性测序和初筛符合率为 98. 00%。1 例初筛阳性而测序未发现突变患儿提示本研究耳聋基因初筛实验方法存在假阳性;其余 48 例测序结果均包括初筛阳性检出位点,共 14 例测序检测到阳性突变而初筛未覆盖的耳聋基因位点,其中 109G>A、341A>G、299-300delIAT 共 4 例为听力学筛查“未通过”,其他地区如北京、深圳、广东、天津、石家庄、广西、宁夏等地开展耳聋基因筛查研究覆盖位点较多,包括 299-300delAT 检测位点,但无 109G>A、341A>G 基因突变初筛位点报道。除本研究外,中国西北地区也报道耳聋基因测序发现 109G>A、341A>G、299-300delIAT 阳性病例^[13]。结合本研究耳聋基因初筛位点的局限性和筛查阳性的测序结果,提示可将 109G>A、341A>G、299-300delIAT 纳入中山市新生儿耳聋基因筛查位点,以提高耳聋基因初筛的敏感性。因本研究该类阳性例数较少,有待于进一步扩大研究证实该位点的突变对听力损失的影响。

综上所述,中山市耳聋基因检出率处于全国耳聋基因检出率中等水平,对比各地耳聋基因突变检出率和构成百分率,表明进行该地区耳聋基因筛查结果可指导临床合理使用耳聋基因筛查,对各个基因突变患儿采取相应的指导和防护措施,可有效避免耳聋及耳聋加重。本研究测序和筛查结果显示初筛准确率高,可早期筛查携带耳聋基因患儿,为临床早期发现、早期诊断、早期治疗非综合征型耳聋提供参考依据和医学咨询,减少耳聋的发生及加重,提高患儿的社会适应能力和生活质量。

参考文献

[1] 唐向荣,严提珍,林墨菊,等. 广西 84 例非综合征型耳聋患者遗传性聋基因芯片检测结果分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2014,22(4):344-347.

[2] 赵连爽,陈昕,代娣,等. 沈阳地区非综合征性耳聋患者的基因芯片检测结果分析[J]. 检验医学与临床,2014,8(8):1018-1019.

[3] RODRIGUES F, PANEQUE M, REIS C, et al. Non-syndromic sensorineural prelingual deafness: The importance of genetic counseling in demystifying parents' beliefs about the cause of their children's deafness[J]. J Gene Couns, 2013, 22(4):448-454.

[4] 陈鑫苹,符征,符生苗,等. 海南地区非综合征遗传性耳聋四个常见基因突变的分析[J]. 现代检验医学杂志,2014,17(5):34-37.

[5] 王智楠,李隽,胡艳玲,等. 湖北地区新生儿听力与基因筛查模式的转变与发展[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科

学), 2015, 30(4):208-211.

[6] 胡海利,李卫东,邵子瑜,等. 未通过新生儿听力筛查的婴幼儿耳聋基因与 AABR 联合筛查结果分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2017, 25(6):579-582.

[7] 柴福,赵海亮,邱书奇. 新生儿 GJB2、GJB3、SLC26A4 和线粒体 DNA12SrRNA 基因突变筛查结果分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(9):664-666.

[8] 刘畅,张彦,杨杰,等. 新生儿听力筛查联合聋病易感基因检测的临床应用价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(9):884-886.

[9] 马建鹏,徐百成,边盼盼,等. 中国西北地区回族非综合征型聋患者耳聋相关基因研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 10(5):451-455.

[10] 崔庆佳,王国建,张媛,等. GJB2、SLC26A4 基因相关耳聋儿童的听力损失特点分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(2):120-123.

[11] FISCHER-GHODSIAN N, PREZANT T R, CHALTRAW W E, et al. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity[J]. Am J Otolaryngol, 2007, 18(3):173-178.

[12] 李彦琼,刘德胜,吕超绍,等. 云南 337 名非综合征型聋患者 GJB3 基因 C538T 和 G547A 突变分析[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(12):2024-2026.

[13] XIA J H, LIU C Y, TANG B S, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment[J]. Nat Genet, 2008, 20(4):370-373.

(收稿日期:2017-12-29 修回日期:2018-03-28)

(上接第 2537 页)

感染了 HCMV 的孕妇免疫力下降时, HCMV 可被激活而变为显性感染,并通过母乳传播给婴儿^[10]。但也有研究认为,虽然新生儿产后通过母乳喂养 HCMV 感染率较高,但症状性感染率无明显升高^[11-12]。因此,母乳 HCMV DNA 检测对婴儿 HCMV 感染及相关疾病诊断的应用价值,还有待进一步的探讨和临床验证。

参考文献

[1] 李淑娟,曹云. 早产儿经母乳获得性巨细胞病毒感染的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(11):773-777.

[2] 宋丹,梅花. 新生儿先天性巨细胞病毒感染的诊断、预防及治疗进展[J]. 医学综述, 2017, 23(22):4453-4457.

[3] LI X, SHI X, QIAO Y. Observation of permeability of blood-labyrinth barrier during cytomegalvirus-induced hearing loss[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2014, 78(7):995-999.

[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]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(2):121.

[5] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿科临床病毒感

染协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(4):290-292.

[6] 阮强,何蓉. 人巨细胞病毒感染的实验室检测与诊断[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(10):729-731.

[7] 谢而付,黄珮珩,陈丹,等. 母乳及婴儿尿液人巨细胞病毒 DNA 检测在婴儿人巨细胞病毒感染中的应用[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(3):477-479.

[8] 唐华. 人巨细胞病毒感染的实验室诊断技术研究进展[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(3):383-386.

[9] 徐莉莉,牟文凤,杨丽,等. 婴儿血液、尿液及母乳病毒 DNA 检测在诊断人巨细胞病毒感染中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(9):748-750.

[10] 宋春兰,杜开先. 巨细胞病毒感染婴儿母亲携带病毒检测的意义[J]. 中国医药科学, 2012, 2(17):120.

[11] 李迪,李艳. HCMV-DNA 载量与婴儿巨细胞病毒性肝炎的关系[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(18):2700-2704.

[12] 朱晓琴,陈丽平,刘兰华,等. 不同喂养和分娩方式对婴儿巨细胞病毒感染的影响及其结局[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(8):571-576.

(收稿日期:2018-02-09 修回日期:2018-05-10)