美国儿科学会临床报告：先天性巨细胞病毒感染婴儿的照护

Brenda L. Tesini, MD,[1] Mary T. Caserta, MD,[2] Albert H. Park, MD, FAAP,[3] Karen M. Puopolo, MD, PhD, FAAP,[4] Brian K. Reilly, MD, FAAP,[5] Dennis Z. Kuo, MD, MHS, FAAP,[2] Christoph U. Lehmann, MD, FAAP, FACMI, FIAHSI,[6] and the Committee on Infectious Diseases; Section on Otolaryngology–Head and Neck Surgery; Committee on Fetus and Newborn; and Council on Children With Disabilities

[1]Departments of Medicine and Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York; [2]Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York; [3]Department of Otolaryngology- Head and Neck Surgery, University of Utah, Salt Lake City, Utah; [4]Division of Neonatology, Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; [5]George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Children's National Hospital, Washington, District of Columbia; and [6]Department of Pediatrics and Clinical Informatics Center, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

Address correspondence to Brenda L. Tesini, MD, FAAP. bltmd08@gmail.com

本临床报告阐述了关于婴儿先天性巨细胞病毒 (cCMV) 感染领域公认的知识空白，并在*“Red Book：2024–2027”*已有信息的基础上加以扩展。本临床报告综述了 cCMV 的流行病学、cCMV 疾病以及 cCMV 伴孤立性感音神经性听力损失 (SNHL) 的临床表现、cCMV 诊断以及 cCMV 疾病和 cCMV 伴孤立性 SNHL 的治疗。本文回顾了当前不同 cCMV 感染筛查方法的优缺点，并推荐听力靶向 (HT) 筛查联合扩大检测的组合方案。此外，还讨论了 cCMV 患儿的初步评估及当前预防措施的知识。

引　言

人类 CMV 感染很常见。在健康儿童和成人身上，原发性感染通常只是轻度的自限性疾病。然而，免疫功能低下宿主、先天性感染新生儿以及出生后感染的早产儿可能发生严重疾病。无论医务人员还是普通公众，对 CMV 感染的认识普遍不足[1–6]。本临床报告综述了婴儿 cCMV 的流行病学、临床表现、长期临床影响和治疗；本报告不涉及出生后获得的 CMV。本报告更新了关于 cCMV 的知识，以填补诊断、筛查策略、干预和预防时机以及推荐随访照护方面的空白。文中纳入关于 cCMV 对医疗系统影响、健康公平性以及这些信息与特殊健康照护需求儿童和青少年照护相关性的信息。本临床报告扩展但并未取代*“Red Book：2024–2027”*中关于 CMV 的信息[7]。

为了清晰、准确以及一致性，本文将定义若干术语和概念，并在文件其余部分始终采纳。术语“cCMV”用于指代所有出生时即感染 CMV 的婴儿，无论是否存在该感染的临床体征。术语“cCMV 疾病”定义为婴儿确诊 cCMV，且存在可归因于 cCMV 的临床体征或后遗症，可通过体格检查或诊断性检查（影像学、实验室或听力学评估）发现，取代旧术语“有症状 cCMV”。该术语与近期发布的标准化病例定义基本一致[8]。对于已识别 cCMV 但无疾病相关临床体征或后遗症的婴儿，使用术语“cCMV 感染”代替“无症状 cCMV”。以 SNHL 为唯一可归因临床体征的 cCMV 患儿，在本报告中定义为第三独立组，即“cCMV 伴孤立性 SNHL”。伴有包括 SNHL 在内的多种后遗症的 cCMV 疾病患儿将被称为“cCMV 疾病伴 SNHL”（见术语表）[9–11]。

本临床报告力求在新旧医学术语之间取得平衡。本报告同时使用了历史悠久的医学术语 SNHL 和

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™
苏州大学附属儿童医院 苏州大学

The article(s) originally appeared in English in the 2026, Volume 158 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

关键行动声明

“cCMV”指所有先天性 CMV 感染的婴儿，无论是否存在临床表现。cCMV 患儿分为以下 4 类：		
新术语	旧术语	描述
cCMV 感染	无症状 cCMV	婴儿存在 cCMV，但无与疾病相关的临床体征或后遗症
cCMV 疾病	有症状 cCMV	婴儿存在 cCMV，且有可归因于 cCMV 的临床体征或后遗症，可通过体格检查或诊断性检查（影像学、实验室或听力学评估）发现
cCMV 伴孤立性 SNHL	cCMV 伴孤立性 SNHL	婴儿存在 cCMV，以孤立性感音神经性听力损失 (SNHL) 为唯一可归因的感染临床体征
cCMV 疾病伴 SNHL	有症状 cCMV	cCMV 疾病伴多种后遗症，包括感音神经性听力损失 (SNHL)
cCMV 可对听觉功能产生不同程度的影响。 这表现为听力测试所测得的听力阈值变化。		
听力变化		
听力听阈升高（听力恶化）	听力损失加重	与需要更高声级才能听到相关（更高的 dB 听力阈值）
听力阈值改善	听力改善	与在更低声级下即可感知声音相关（更低的 dB 听力阈值）

听力损失。这些术语与医学文献一致，并强调 CMV 对听力水平的有害影响。同时，引入缺陷色彩较淡的语言（听力阈值偏移、听力变化），以更好地契合美国儿科学会 (AAP) 对“语言很重要”理念的承诺，该理念倡导使用包容性、反偏见、反能力歧视的语言 [12]。具体而言，在本报告中，“听力变化”被描述为听力阈值的下降或改善，听阈升高（听力恶化）与需要更高声级才能听到相关（既往描述为“听力损失加重”），阈值改善与在更低声级下感知声音或“听力更好”相关 [13]。术语“聋”用于描述双耳听力阈值 ⩾ 91 dB 的个体，而“听力困难”用于描述听力阈值为 21 ～ 90 dB 的个体。一耳听力阈值 ⩾ 91 dB 而另一耳阈值 ⩽ 20 dB 的个体被描述为单侧聋。SNHL 可能导致个体成为聋或听力困难 (D / HH)。

美国儿童的听力健康照护面临诸多挑战，即社会经济障碍、医学界和公众认知不足、医疗服务可及性有限以及保险覆盖不足。将语言从“听力损失”转变为“听力变化”“听力阈值偏移”并非意在混淆读者、家庭和医疗服务提供者，而是旨在更具包容性，并为许多 D / HH 权益倡导者及其社群所接受。AAP 支持在本报告中纳入新的听力术语，并强烈主张这一变化不应阻碍支付方和合作方提供适当的医疗照护、康复服务或助听器、人工耳蜗等辅助技术。

种族和族裔只是社会建构的概念，并没有生物学基础，且与其他社会人口学因素交织在一起。本临床报告中所有种族和（或）族裔的报告均旨在突出不平等以及结构性种族主义对 cCMV 负担的影响。

cCMV 的流行病学

人类 CMV 感染在世界范围内普遍存在且呈地方性流行，无季节性。CMV 具有高度物种特异性，人类是唯一已知的储存宿主 [14]。CMV 在原发（初次）感染后建立终身潜伏。CMV 感染的亚临床再激活很常见。新毒株再感染也会发生。再激活和再感染均称为非原发感染 [14]。

基于主要在美国和其他高收入国家 (HIC) 进行的荟萃分析，cCMV 的患病率为活产儿的 0.2% ～ 2%，平均估计值为 0.67% (95% CI：0.54% ～ 0.83%)。该比率在过去 60 年中保持相当稳定 [15–19]。关于低中等收入国家 (LMIC) cCMV 疾病负担的数据有限。然而，LMIC 中 cCMV 患病率是 HIC 的 3 倍，最高记录达 6.1% (95% CI：4.9 ～ 7.7) [19,20]。人群中孕妇 CMV 血清阳性

率的差异约占出生时 cCMV 患病率变异的 30%[16]。其他与 cCMV 患病率增加相关的人群层面风险因素包括较高的 HIV 患病率和较低的妊娠平均年龄 [19]。早产、极低出生体重 [VLBW（出生体重＜ 1 500 g)] 婴儿中 cCMV 的发病率与一般新生儿人群相似。一个中心在 16 年间对所有收治的 VLBW 婴儿进行了 cCMV 检测，在 4 594 名婴儿中识别出 18 名 cCMV 患儿 (0.39%；95% CI：0.25% ～ 0.62%) [21]。

生育 cCMV 患儿的个体风险因素包括较年轻的年龄和较高的产次，反映了 CMV 获得的方式和可能性。例如，年龄小和较高的产次均与婴儿和幼儿接触增加相关，而婴儿和幼儿可能是孕妇原发感染和再感染的来源 [17,19,22,23]。首次妊娠时血清阴性的个体，其后续生育 cCMV 患儿的风险是一般妊娠人群的 24 倍。如果第 2 次妊娠发生在第 1 次妊娠后 2 年内，这种风险增加尤为明显，提示 CMV 原发感染发生在后续妊娠前不久或期间 [24]。这一发现强调了家庭中年幼儿向孕妇传播的高发生率。垂直 HIV 感染婴儿中 cCMV 感染风险也增加 [25]。

社会人口学因素，包括孕妇的出生国家，在原发感染与非原发感染之间也可能存在差异。法国的一项研究发现，在 HIC 出生和较高的社会经济地位是原发感染后发生 cCMV 的额外风险因素 [17]。年龄小、在 LMIC 出生以及缺少家庭外就业是非原发感染的额外风险因素 [17]。在美国，有证据表明 cCMV 患病率存在种族和族裔差异。美国 CMV 与听力多中心筛查 (CHIMES) 研究发现，在调整分娩者年龄和作为社会经济地位替代指标的保险状态后，由母亲自认黑人的婴儿患 cCMV 的可能性几乎是母亲自认非西班牙裔白人的婴儿的 2 倍；但是该研究未校正其他影响健康的社会决定因素，包括与系统性种族主义相关的因素 [26]。

尽管多项研究涉及 CMV 感染的流行病学，但对于孕妇原发感染被识别后预测新生儿 cCMV 疾病后续风险的因素知之甚少。在一项单中心回顾性研究中，预测因素包括较年轻的围产期年龄、从事 CMV 暴露高风险职业（如儿童照护提供者或日常接触幼儿）、妊娠期间记录的 CMV IgG 血清转换以及 MRI 发现的胎儿异常 [27]。相比之下，妊娠期间有无发热性疾病和发热时机、胎儿超声检查是否发现异常以及低 CMV-IgG 亲和力（通常与近期感染相关）在该研究中不是新生儿 cCMV 疾病的预测因素 [27]。此外，母体原发感染后 cCMV 疾病的诊断与种族、族裔或其他社会人口学因素无关 [26]。目前尚无经过验证的生物标志物可用于临床预测原发感染后的 cCMV 疾病。研究已使用羊水全局蛋白质组评估来识别特定蛋白质 [28] 以及测量针对 CMV 的细胞介导免疫来预测新生儿 cCMV 疾病 [29]；但是这 2 种检测都尚未用于临床。美国和其他 HIC 中 cCMV 的流行情况是复杂的，既包括孕期原发感染的风险，也包括非原发感染的各种影响因素。为了制定有效的预防措施，需要更多研究来确定宫内感染后发生 cCMV 疾病的风险决定因素。

CMV 的传播方式

CMV 感染的水平传播主要通过密切人际接触发生。具有传染性的病毒随唾液、尿液、人乳和生殖道分泌物等体液从黏膜部位排出，性活动是获得原发感染的公认危险因素 [30–32]。较少见的情况下，也可以通过移植或输血发生血源性传播。人乳是 CMV 传播的来源之一，可在其他方面健康的足月儿中导致无症状感染 [33]。幼儿在原发感染后长时间排出高浓度病毒。在家庭、工作场所或社区中接触这些儿童是感染的主要来源，对孕妇尤为重要 [34–36]。CMV 的水平传播可在托儿所的婴幼儿之间发生 [37,38]。托儿所儿童 CMV 排毒率因研究人群和地点而异 [39]。在法国 2009—2012 年进行的一项全国性调查中，约 40% (95% CI：34.6 ～ 46.1) 的托儿所儿童正在活跃排毒 [40]。已通过病毒分离、血清学检测和分子流行病学证实 CMV 从儿童传播给其父母 [41–44]。家中有幼儿在托儿所或自己在托儿所工作的孕妇获得 CMV 感染

的风险更高[39,43,45,46]。

CMV 的垂直传播可能来自原发感染、潜伏感染再激活或新毒株再感染。在美国和其他 HIC 中，血清阴性个体妊娠期间 CMV 原发感染率约为 1% ～ 2%[47]。非原发感染的CMV垂直传播风险显著低于原发感染，推测是由于母体具有部分保护性免疫[17,48–50]。流行病学研究提示，孕前免疫可将未来妊娠中 cCMV 风险降低 69%[49]。尽管缺乏关于妊娠期间非原发感染率及非原发感染向胎儿传播的可靠数据，但认为非原发感染的垂直传播在个体层面是罕见的。因此，非原发感染对人群中 cCMV 的相对贡献取决于人群血清阳性率。换言之，尽管非原发感染导致垂直传播的可能性较低，但在高血清阳性率环境中，非原发感染对 cCMV 人群负担的贡献更高。事实上，人群层面 cCMV 发生率与孕妇所在社区血清阳性率相关，突显了非原发感染对全球 cCMV 感染负担的实质性贡献[16]。

原发感染的胎儿传播率随妊娠进展而增加[18,22,51]。一项纳入 10 项研究、2 942 名参与者的荟萃分析报告了原发感染后的垂直传播率：孕前期 [5.5% (95% CI，0.1 ～ 10.8)]、围受孕期 [21% (95% CI，8.4 ～ 33.60)]、孕早期 [36.8% (95% CI：31.9 ～ 41.6)]、孕中期 [40.3% (95% CI：35.5 ～ 45.1)] 和孕晚期 [66.2% (95% CI：58.2 ～ 74.1)]，表明风险随妊娠时间延长而增加[51]。尽管胎儿感染率随孕龄增加，但疾病的风险和严重程度随妊娠进展而降低（表 1 和表 2）[51–55]。一项对 248 例已知原发 CMV 感染时间的妊娠的前瞻性研究发现，所有 26 名母体原发感染发生在孕晚期的新生儿均被发现患有 cCMV 感染但无疾病体征[52]。所有重症新生儿均出生于孕中期之前原发感染后，这与孕早期感染时 25% 至 30% 发生严重后遗症的发现一致[53,56]。早期研究提示，分娩者原发感染所致感染的婴儿结局更差[48,57,58]。然而，新近的研究和荟萃分析提示，cCMV 的结局似乎与原发感染还是非原发感染无关。具体而言，妊娠期原发或非原发感染后感染婴儿的听力影响和神经系统后遗症相似[18,50,59,60]。综合这些研究支持以下观点：免疫力对胎儿提供针对 CMV 宫内传播的实质性保护，但无法阻止胎儿感染后的疾病发生。

育龄人群 CMV 血清阳性率

育龄人群血清阳性率因地域而异，全球范围为 45% 至 100%，最低者通常见于美国、加拿大和西欧[16,19,61]。在美国，16 至 49 岁人群的 CMV IgG 血清阳性率约为 50%。过去 30 年美国血清阳性率保持相对稳定，但可能因地域、社会经济地位和其他人口学因素而在 30% 至 70% 之间变化[62–64]。女性血清阳性率高于男性，在育龄人群中，性接触次数增加和产

表 1　与母体原发感染发病时间相关的宫内 CMV 传播和妊娠结局 (248 例)[52]

母体感染时间	孕龄	宫内传播			妊娠结局 (94 例)				
		先天感染 / 总数	率 %	95% CI	TOP (gw ≤ 15)	TOP 异常 US (gw ＞ 15)	新生儿体征		
							严重	轻微或短暂	无
孕前	LMP 前 1 ～ 10 周	4 / 24	16.7	4.7 ～ 37.4	1	0	0	0	3
围受孕期	LMP 前 1 周～ gw 4+6	10 / 29	34.3	17.9 ～ 54.3	3	4	1	0	2
孕早期	gw 5+0 至 13+6	25 / 83	30.1	20.5 ～ 41.2	3	2	1	6	13
孕中期	gw 14+0 至 25+6	29 / 76	38.2	27.3 ～ 50.0	0	1	0	4	24
孕晚期	gw 26+0 至分娩	26 / 36	72.2	54.8 ～ 85.8	0	0	0	0	26
总计		94 / 248	37.9	31.8 ～ 44.3	7	7	2	10	68

LMP：末次月经；gw：孕周（完整周 + 天）；TOP，终止妊娠；US：超声。

表 2　根据母体巨细胞病毒原发感染孕周的随访后遗症 [53]

	孕早期（＜ 14 周）(119 例）	孕中期（＞ 14 且＜ 28 周）(64 例）	孕晚期（＞ 28 周）(32 例）	P (1)	P (2)
神经系统后遗症 [a]	15 / 119 (12.6%)	0 / 64	0 / 32	0.007	0.041
	95% CI (7.23 ～ 19.64)	95% CI (0 ～ 5.6)	95% CI (0 ～ 10.89)		
SNHL	30 / 108 (27.7%)	0 / 55 (0%)	0 / 29 (0%)	＜ 0.0001	0.003
	95% CI (19.59 ～ 37.22)	95% CI (0 ～ 6.49)	95% CI (0 ～ 11.94)		
任何后遗症 [b]	35 / 108 (32.4%)	0 / 55 (0%)	0 / 29 (0%)	＜ 0.0001	0.001
	95% CI (23.72 ～ 42.09)	95% CI (0 ～ 6.49)	95% CI (0 ～ 11.95)		

P (1) 为孕早期与孕中期比较。P (2) 为孕早期与孕晚期比较。

[a] 有 11 例前庭功能障碍，1 例严重全面发育迟缓，1 例单臂瘫，1 例严重孤独症表现，1 例痉挛性双瘫。[b] 孕早期组、孕中期组和孕晚期组分别有 11、9 和 3 例儿童在末次访视时因中耳炎无法判读听力学测试结果。

次增加与 CMV 血清阳性率增加相关 [65]。年龄和血清转换率因社会人口学因素而异。与其他种族和族裔者相比，非西班牙裔白人的血清阳性率最低。根据美国国家健康与营养调查 (NHANES) 推断，12 至 49 岁血清阴性者中，每年约每 60 人中有 1 人发生血清转换，感染时的平均年龄为 28.6 岁 [47]。社会经济地位标志，如较低家庭收入和较低教育水平以及住房拥挤，与 CMV 血清阳性相关 [62,63]。相比之下，日本、台湾和瑞典等其他一些 HIC 血清阳性率较高 [62,66,67]。

美国育龄女性中 CMV IgM 血清阳性率范围为 2.3% 至 4.5%[68]。CMV IgM 血清阳性可能与活动性或近期感染（原发或非原发）相关，也可能与既往感染后持续阳性相关。IgM 假阳性可能源于非 CMV 特异性原因，如抗体交叉反应或非特异性多克隆免疫刺激。几乎所有 CMV IgM 血清阳性女性的 CMV IgG 也呈现阳性。IgM 和 IgG 同时存在可能归因于复发或再次感染，而非初次原发感染，但由于 IgM 产生的生物学特性和 IgM 检测的局限性，仅通过血清学检测难以诊断 CMV 感染状态 [68,69]。目前尚无商业可用的检测能可靠诊断非原发 CMV 感染。低 IgG 亲和力的患病率估计提示，CMV IgM 阳性者中 14% 至 18% 是原发 CMV 感染，该比率随年龄增长而下降 [70]。CMV IgG 血清阳性率与美国相似的国家也有相似的 IgM 血清阳性率，而在高 IgG 血清阳性率国家观察到较低的 IgM 血清阳性率 [71,72]。美国约一半育龄人群 CMV 血清阴性，因此有原发感染风险。

cCMV 的临床表现

大多数 cCMV 新生儿出生时无疾病体征。仅 10% 至 15% 的 cCMV 新生儿在新生儿期有可识别的体格检查发现和（或）提示疾病的异常实验室、听力学或影像学检查 [19,73,74]。一项纳入 2 098 名 cCMV 婴儿的系统综述和荟萃分析发现疾病率为 10.8% (95% CI：7.40% ～ 15.85%) [19]。cCMV 可引起中枢神经系统 (CNS) 疾病和主要与网状内皮系统相关的疾病。当存在疾病时，新生儿常见表现包括瘀点、肝脾肿大、小头畸形、小于胎龄 (SGA) 和 SNHL[75]。脉络膜视网膜炎、小头畸形和癫痫发作通常与 CNS 影像学异常相关，是新生儿主要的 CNS 发现 [2,60,73,75,76]。cCMV 相关的 CNS 影像学异常包括颅内钙化、神经元迁移异常（多小脑回和无脑回）、脑室扩大、脑室周围和室管膜下囊肿、颞叶异常或囊肿、小脑发育不全、豆纹血管病和白质异常 [77–79]。

肝炎、伴直接胆红素升高的胆汁淤积、血小板减少、瘀点和紫癜以及胃肠道疾病（如狭窄、穿孔、腹泻和结肠炎）是 cCMV 疾病的其他主要临床特征 [2,75,80–82]。肺炎也偶有报道 [2]。cCMV 疾病婴儿的死

亡率（包括院内死亡率、新生儿死亡率和婴儿死亡率）范围为 0.5% ～ 12%[55,73,75,83–85]。

因临床怀疑 cCMV 疾病而在出生时接受评估的婴儿，其异常发现数量多于通过普遍新生儿 cCMV 筛查项目首次识别出 cCMV 疾病临床体征的婴儿（表 3）[75]。这些数据提示，临床医生更容易识别出严重 cCMV 疾病而非中度或轻度疾病，这可能有助于解释已注意到的诊断差距 [75]。在一项围受孕期或妊娠期间原发感染的前瞻性研究中，10.3% 的 cCMV 新生儿有严重疾病表现，22.8% 有至少一项表现，包括轻微或短暂实验室异常 [52]。已发表的轻度和中度至重度 cCMV 疾病定义各不相同，导致了报告疾病表现的差异。准确一致的 cCMV 分类对于正确评估、诊断和治疗 cCMV 疾病至关重要。为此，基于对已发表数据和既往分类方案的回顾，表 4 提出了轻度、中度和重度疾病的修改分类 [5,86]。

该表比较了通过普遍新生儿 cCMV 筛查项目首次识别出 cCMV 疾病临床体征的婴儿（筛查组）的异常发现与因临床怀疑 cCMV 疾病而在新生儿期首次转诊进一步评估的婴儿（转诊组）的异常发现。

cCMV 的长期临床后果

SNHL 是 cCMV 最常见的长期后遗症，cCMV 是非遗传性儿童 SNHL 最常见的病因 [87,88]。听力变化可为早发型，即在出生时或出生后 3 个月内首次诊断性听性脑干反应 (ABR) 时发现，或迟发型，即在首次诊断性 ABR 之后发现。CNS 影像学异常与听力变化风险增加相关。出生时识别出 cCMV 疾病的婴儿 SNHL 发生率为 38.1% (95% CI：23.6% ～ 54.4%)，高于出生时无 cCMV 疾病体征的婴儿 [4.7% (95% CI：2.9% ～ 7.3%)][89]。出生时识别出 cCMV 疾病的婴儿在婴儿期和儿童期发生听力变化的风险 (40.7% ～ 44%) 也显著高于出生时无 cCMV 疾病体征的 cCMV 婴儿 (7.4% ～ 11%) [54,90,74]。伴有听力变化的 cCMV 疾病婴儿比 cCMV 伴孤立性 SNHL 婴儿更常见中重度 SNHL，后者更常见单侧 SNHL[89–91]。迟发型 SNHL 既可发生在 cCMV 疾病儿童也可发生在 cCMV 感染儿童中，但与早发型 SNHL 相比通常听力变化较轻（即听力阈值升高较少，需要较少声音即可听到）[60,92,93]。听力变化可能不对称，通常在初始听力阈值较高的耳中进展更快，需要更多声音才能听到 [94]。单侧听力阈值变化可能被听力师常用的声场行为听力测试遗漏。监测每只耳的个体听力阈值对听力监测很重要。

cCMV 可引起波动性听力阈值，可能改善，但更常见随时间下降并导致永久性 SNHL[54,90,93,95–97]。在一项对出生时无 cCMV 相关临床体征的 cCMV 感染儿童的前瞻性研究中，7% 在 3 月龄时发现听力变化，14% 在 5 岁时，25% 在 18 岁时 [92]。重要的是，6 至 18 岁发生听力变化的比率在 cCMV 病例和无 cCMV 对照之间无显著差异，提示 5 岁后听力变化有其他原因。系统综述发现，最初未诊断 cCMV 疾病的儿童在整个幼儿期发生听力变化的风险为 7% 至 11%，而在 cCMV 疾病患儿中，纵向随访检查中 SNHL 报告率为 27% 至 74%[54,73–75,90,93,96,98]。前庭功能障碍是 cCMV 疾病或 cCMV 感染儿童的常见发现 [99,100]。前庭功能障碍可能进行性加重，并可能影响头部控制、姿势控制和

表 3　基于新生儿筛查（筛查组）或临床怀疑（转诊组）识别的 cCMV 疾病新生儿的临床发现 [75]

临床发现，n (%)	筛查组 (78 例)	转诊组 (100 例)	*P* 值
黄疸	31 (40)	59 (59)	0.009
瘀点	43 (55)	74 (74)	0.006
肝脾肿大	13 (17)	57 (57)	＜ 0.001
紫癜	2 (3)	17 (17)	0.002
小头畸形	27 (35)	53 (53)	0.01
癫痫发作	1 (1)	7 (7)	NS
小于胎龄 *	21 (27)	48 (48)	0.004
1 项临床发现	33 (42)	8 (8)	＜ 0.001
≥ 2 项临床发现	45 (58)	91 (91)	＜ 0.001

* 体重＜同胎龄第 10 百分位。

表 4　cCMV 疾病严重程度分类和治疗建议（草案）

cCMV 类别	临床、实验室、听力学和神经影像学发现	治疗
中度至重度 cCMV 疾病	以下一项或多项（伴或不伴 SNHL）：单一严重或多器官疾病（如显著肝酶异常和明显肝脾肿大）或危及生命的器官功能障碍；多项持续性（如＞ 2 种表现持续≥ 2 周）可归因于 cCMV 感染的表现：血小板减少、瘀点、肝肿大、脾肿大、肝炎（转氨酶或直接胆红素升高）；中枢神经系统受累，如小头畸形、影像学异常（脑室扩大、脑内钙化、白质改变、脑室周围回声增强、皮质或小脑畸形、神经元迁移异常）、与年龄不符的异常脑脊液指标、脉络膜视网膜炎或脑脊液中检测到 CMV DNA；超过 2 项轻度疾病表现	口服缬更昔洛韦 [a,b] 治疗 6 个月，在出生后 13 周内开始
轻度 cCMV 疾病	两项或更少短暂（如＜ 2 周）或临床不显著的发现（如瘀点、轻度肝肿大、血小板减少、丙氨酸氨基转移酶轻度升高）	数据不足以推荐常规治疗。可在与儿科感染病专家协商下逐例考虑缬更昔洛韦治疗。
cCMV 伴孤立性感音神经性听力损失	除感音神经性听力损失外，无提示 cCMV 疾病的明显体征	可提供缬更昔洛韦 [a,b] 口服治疗 6 周，在出生后 13 周内开始
cCMV 感染	无提示 cCMV 疾病的明显体征，且听力正常	除研究外不推荐治疗

修改自 Rawlinson W 等，2017[5]；Luck S 等，2017[86]；及 Red Book，2024[7]。

[a] 如果婴儿无法可靠地从胃肠道吸收药物（如因坏死性小肠结肠炎或其他肠道疾病），可先使用静脉更昔洛韦。更昔洛韦剂量为 12 mg / kg / 天，分 2 次静脉给药。使用更昔洛韦无额外获益，全部或大部分治疗应使用缬更昔洛韦完成。[b] 缬更昔洛韦剂量为 32 mg / kg / 天，分 2 次口服给药。

整体运动发育的建立 [101,102]。

终身残疾，定义为认知缺陷、运动缺陷或听力变化中的一种或组合，在 40% 至 58% 的 cCMV 疾病新生儿中观察到 [73]。此外，出生时最初诊断为 cCMV 感染的婴儿中约 10% 至 15% 会发生后遗症 [73]。cCMV 疾病儿童有迟发性眼科疾病风险，包括脉络膜视网膜炎和视神经萎缩（表 5），但 cCMV 感染儿童的视力障碍可能性显著较低 [76,103–107]。癫痫发生率在 cCMV 儿童中为 1.5% 至 37%，cCMV 疾病儿童高于 cCMV 感染或 cCMV 伴孤立性 SNHL 儿童 [75,104,108]。在一项因 cCMV 疾病转诊进行神经发育评估的儿童研究中，19 名中有 7 名在平均 20 月龄时发生癫痫，且这 7 名均同时被诊断为脑瘫 (CP) [108]。一项基于澳大利亚国家 CP 登记系统的研究发现，CP 合并 cCMV 的儿童中癫痫显著多于非 cCMV 相关 CP 儿童 [109]。该研究发现，9.6% (95% CI：6.8% ～ 13.3%) 的 CP 儿童有 cCMV，显著高于一般人群 [109]。在一项荷兰全国性研究中，通过新生儿干血斑 (DBS) 筛查回顾性识别的 5 岁 cCMV 儿童中约 1.5% 患有脑瘫 [104]。荷兰全国性研究还发现，25% 的 cCMV 儿童在儿童期有一个或多个领域功能损害（如听力、视觉、神经、运动、认知或言语和语言），而 DBS 检测 CMV 阴性的儿童为 12%[104]。在纵向随访中，29% 至 43% 的 cCMV 疾病儿童报告了智力功能（智商 ＜ 70）和适应行为的显著受限 [75,110,111]。

在最初识别为 cCMV 感染且直至 12 或 24 月龄仍无任何 cCMV 疾病体征的婴儿中，至 18 岁的发育测试显示 cCMV 组与对照组之间无差异，提示无早期疾病体征的婴儿预后良好 [112,113]。一项对 cCMV 感染儿童的系统综述也得出结论，总体神经发育评估（不包括 SNHL）与无 cCMV 儿童相当 [96]。最初诊断为 cCMV 感染且在 2 岁时发现 SNHL 的婴儿，其总智商和接受性词汇评分低于对照儿童 [113]。然而，这一发现可能归因于继发性语言延迟，因为非言语智力未受影响 [113]。此外，该队列中的儿童出生于新生儿听力筛查项目（如早期听力检测干预 [EHDI]）实施之前，限制了结果推广至当前实践的能力。

cCMV 的经济影响

表 5　cCMV 疾病儿童按有无 SNHL 分层的长期视力结局

	N (%)					
	SNHL				总计	
	无		有			
眼科异常 (76 例)	**20 例**	**(%)**	**56 例**	**(%)**	**76 例**	**(%)**
散光	3	(15)	19	(34)	22	(29)
斜视	1	(5)	18	(32)	19	(25)
眼球震颤	1	(5)	10	(18)	11	(14)
弱视	0	(0)	3	(5)	3	(4)
脉络膜视网膜炎	3	(15)	16	(29)	19	(25)
视神经萎缩	0	(0)	9	(16)	9	(12)
任何眼科异常	5	(25)	34	(61)	39	(51)
视力结局 (66 例)	**14 例**		**52 例**		**66 例**	
正常视力	12	(86)	32	(62)	44	(67)
轻 / 中度视力障碍	2	(14)	6	(12)	8	(12)
低视力	0	(0)	4	(8)	4	(6)
法定失明	0	(0)	10	(19)	10	(15)

修改自 Lanzieri T 等，2017[111]。

cCMV 新生儿的照护产生显著经济成本 [114]。在一项利用 2000—2012 年儿童住院数据库 (KID) [115] 全国代表性数据的回顾性研究中，cCMV 疾病或 cCMV 伴孤立性 SNHL 的新生儿 (通过国际疾病分类第九版临床修改版 [ICD-9-CM] 代码 [116] 识别) 出生后住院 15 ～ 27 d，而无 cCMV 新生儿为 2 d[83]。2012 年每例住院费用为 45 771 至 89 846 美元，而无 cCMV 婴儿为 2 284 至 3 813 美元。约 50% 的 cCMV 新生儿出生胎龄 ＜ 37 周，进一步增加了住院费用和住院时间。这些数据的可推广性受病例确定方法、缺乏按胎龄分层比较，以及缺乏 cCMV 可归因费用信息的限制 [83,117]。

cCMV 的长期经济影响尚未得到充分量化，但可能相当大。在荷兰一项全国性研究中，cCMV 儿童的平均医疗费用是无 cCMV 儿童的两倍 [118]。

诊 断 检 测

cCMV 的诊断通过出生后 21 d 内检测到新生儿中的病毒来确认，表明为宫内感染。标本可在出生后最长 21 d 内采集，因为 cCMV 婴儿的尿液和唾液病毒排毒持续较长时间。出生 3 周后病毒检测不能区分 cCMV 婴儿与出生时或出生后获得 CMV 感染的婴儿 (即非宫内感染)。

新生儿期 cCMV 可通过尿液或唾液的病毒培养诊断，使用传统细胞培养或早期抗原表达检测 (快速培养)。更新的、经过验证的分子诊断方法已在很大程度上取代了较旧的基于培养的技术。这些检测利用实时聚合酶链反应 (PCR) 检测尿液、唾液、血液、DBS、脑脊液 (CSF)、干燥脐带或胎盘中的病毒核酸，敏感性和特异性各异 [119–126]。应注意，21 日龄前通过尿液检测 CMV (培养或 PCR) 是 cCMV 诊断的金标准。然而，唾液具有易于从新生儿随时获取以及易于处理和运输的优势。在一项大型多中心新生儿 CMV 筛查研究中，液体唾液样本 CMV PCR 检测与同类型样本快速培养相比的敏感性为 100% (95% CI：95.8 ～ 100)，特异性为 99.9% (95% CI：99.9 ～ 100) [119,123]。干燥唾液样本与液体唾液样本检测结果 100% 一致。然而，在 5 周龄时重复进行唾液 PCR 检测，7.5% 的检测为阴性，与初始假阳性结果一致，最可能是由于检测时含 CMV 人乳污染婴儿口腔 [127]。在足月和晚期早产儿中，尿液或唾液均可用于 cCMV 筛查。然而，由于唾液假阳性风险，任何阳性唾液 CMV 结果应通过 21 日龄内获取的尿液样本检测确认。相比之下，在早产 VLBW 婴儿中，液体唾液 PCR 不如尿液 PCR 准确；唾液可能产生假阴性和较低比例的假阳性结果 [敏感性 89.4% (95% CI：76.9 ～ 96.5)；特异性 99.5% (95% CI：97.4 ～ 99.9)][128,129]。通过 PCR 检测 DBS 的研究发现，与尿液或唾液检测相比，其特异性高但敏感性降低 (敏感性 34.4% ～ 77%) [126,130–132]。回顾性 DBS 分析已用于且可用于寻找后来发现为 D / HH 儿童的病因，但需认识到该方法的敏感性较低 [97,133–135]。

cCMV 的产前诊断可通过羊水病毒培养或 PCR 阳性确认。该方法的特异性高 [136–141]。然而，报告的敏感性在 72% 至 95.5% 之间变化，较高敏感性与母体

原发感染至羊膜穿刺术之间间隔时间较长以及孕周较晚相关[136–138,140,141]。一些产科建议应在疑似原发感染后至少 6 周以及妊娠 20 至 21 周后进行羊水 CMV 检测[136,137,140]。欧洲先天性巨细胞病毒倡议近期发布的一项共识声明指出，有数据支持从妊娠 17 周开始且原发感染后至少 8 周进行羊水检测诊断[142,143]。如果考虑羊膜穿刺术进行 CMV 诊断，建议转诊至高危妊娠专家处。

cCMV 的治疗选择

cCMV 的管理包括抗病毒治疗和多学科方法监测和处理潜在后遗症，重点关注早期语言发育。多项研究显示早期干预对 cCMV 相关 SNHL 有益。综合照护包括医疗之家（初级保健提供者）和根据需要的专科照护（表 6；见“cCMV 新生儿的评估和随访”部分）。在整个强化监测期间，家庭和照护者的支持很重要[89]。

更昔洛韦 (GCV，静脉给药）和缬更昔洛韦 (VGCV，口服给药）是已被研究用于治疗 cCMV 疾病的抗病毒药物（表 7）。更昔洛韦是鸟嘌呤核苷类似物，抑制 CMV DNA 合成[144]。缬更昔洛韦是更昔洛韦的缬氨酸酯前药，口服吸收后经肠道和肝脏酯酶在肝脏首过效应中转化为更昔洛韦。cCMV 疾病抗病毒治疗建议主要基于 2 项随机临床试验[145,146]。美国国家过敏和传染病研究所合作抗病毒研究组 (CASG) 进行了一项随机对照研究，比较 6 周 GCV 与不治疗在 30 日龄或以下且有 CNS 受累的 cCMV 婴儿中的效果[146]。接受 GCV 治疗的婴儿更可能保持听力阈值稳定甚至改善[146]。治疗组无一例在 6 个月时听力听阈升高（听力恶化），而未治疗组为 41%[146]。1 年随访时，治疗组 21% 的婴儿较好耳出现听力听阈升高（听力恶化），而未治疗组为 68%。更近期的一项研究中，CASG 比较了 30 日龄或以下 cCMV 疾病婴儿接受 VGCV 治疗 6 周后随机分配接受安慰剂或 VGCV 额外 4.5 个月（共 6 个月治疗）后的神经认知和听力结局[145]。两组在 6 个月时较好耳听力这一主要终点结局无差异。该研究报告中接受 6 个月 VGCV 疗程的儿童在 12 个月时维持正常听力阈值或总耳听力改善的百分比更高，并维持至 24 个月。治疗儿童在 24 个月随访时语言综合评分和接受性沟通评分也更高。最近一项研究表明，在出生后 13 周内开始治疗对听力阈值有积极反应[147,148]。鉴于这些数据，应给予所有中度至重度 cCMV 疾病婴儿 VGCV 治疗 (32 mg / kg / d，分 2 次），治疗应尽早开始，且应在出生后 13 周内（出生后 12

表 6　推荐的 cCMV 识别儿童纵向随访

纵向随访	cCMV 疾病和 cCMV 伴孤立性 SNHL	cCMV 感染
儿科感染科	至 2 岁每年 1 次	根据初级保健医生要求
眼科	每年一次	如初步评估中已经完成，则根据眼科意见按需随访
听力筛查 / 听力学评估[a,b]	3 月龄前初始听力学评估，然后在 4、6、9、12、15、18、24 和 30 月龄筛查直至 3 岁，4 至 6 岁每年一次，以及 8 岁和 10 岁各一次	3 月龄前初始听力学评估，然后在 4、6、9、12、15、15、18、24 和 30 月龄筛查直至 3 岁，4 至 6 岁每年一次，以及 8 岁和 10 岁各一次
神经发育	常规监测和筛查，加上 12 月龄时神经发育评估（如接受治疗，24 月龄时再评估）	常规监测和筛查
额外支持服务	根据指征转诊至早期干预服务	根据指征

[a] 推荐的听力学或听力筛查适用于既往尚未识别听力变化的 cCMV 婴儿和儿童。已识别 SNHL 的婴儿和儿童应按照听力学 / 儿科耳鼻喉科 / 耳鼻喉科建议随访。[b] 尚未识别听力变化的 cCMV 婴儿和儿童可在诊室通过耳声发射 (OAE) 测试完成听力筛查。自动听性脑干反应 (A-ABR) 测试是另一种适当方法。应完成双耳测试，单耳或双耳未通过的儿童应由听力师进行诊断性听力测试。由于 cCMV 疾病婴儿和儿童发生听力变化的风险较高，儿科医生如资源允许，可选择用听力学测试替代全部或部分诊室筛查。

表 7　cCMV 治疗研究汇总

疾病类型	年份	研究类型	纳入标准	N（治疗组 vs 对照组）	治疗	随访	结局
cCMV 疾病 - 中度至重度（既往有症状 cCMV）							
Kimberlin[146]	2003	RCT	通过尿液检测诊断 cCMV 且有 CNS 疾病证据。≤ 30 日龄，胎龄≥ 32 周，出生体重≥ 1 200 g	100（研究结束时 42 例可评估，25 例治疗 vs 17 例未治疗）	IV GCV，6 周 vs 不治疗	≥ 1 年	治疗婴儿听力阈值稳定至改善
Kimberlin[145]	2015	RCT	通过尿液或咽拭子标本诊断 cCMV，且有以下一项或多项：血小板减少、瘀点、肝肿大、脾肿大、宫内生长受限、肝炎、SNHL 或 CNS 受累（小头畸形、颅内钙化、脑脊液指标异常、脉络膜视网膜炎或脑脊液中检测到 CMV DNA）。≤ 30 日龄，胎龄≥ 32 周，治疗开始时体重≥ 1 800 g	96 (49 例 6 周 vs 47 例 6 个月）	VGCV，6 周 vs 6 个月	2 年	6 个月组更可能维持正常听力或听力阈值改善。24 个月时语言综合评分和接受性沟通评分更高。
McCrary[155]（听力恶化）；	2019	回顾性	生命最初几天通过尿液或唾液标本或干血斑检测发现 CMV，且有以下一项或多项：血小板减少、瘀点、肝肿大、脾肿大、宫内生长受限、肝炎、小头畸形、颅内钙化、脑脊液指标异常或脉络膜视网膜炎	16（全部治疗）	VGCV，不同治疗时间和治疗开始时间	平均 3.2 年	16 例中 14 例临床听力听阈升高、无统计学意义
Lanzieri[95]	2022	纵向，治疗和未治疗组	通过尿液检测 CMV 及小头畸形、不明原因神经系统异常（即癫痫发作、易激惹、吸吮差、肌张力低下或增高）或紫癜 / 瘀点、黄疸、肝肿大、脾肿大、丙氨酸转氨酶升高（＞ 100 IU）、高胆红素血症（总胆红素＞ 3 mg / dL）、溶血性贫血或血小板减少（血小板计数＜ 75 000 / mm³）。治疗入组标准按 Kimberlin 2003	76 (17 例治疗 vs 59 例未治疗）	IV GCV，平均 6 周	至 18 岁	所有组随年龄进展性 SNHL
cCMV 伴孤立性 SNHL（既往无症状 cCMV 伴 SNHL）							
Pastemack[158]	2018	回顾性	出生时通过脑干诱发听力测定 (BAER) 发现单侧或双侧听力变化，随访至少 1 年，并在生命最初 12 周内开始抗病毒治疗。排除符合 Kimberlin 等 [145] 定义的疾病体征者	59（全部治疗）	IV GCV 6 周后 VGCV 至 12 个月或 VGCV 12 个月	≥ 1 年	69% 的耳听力阈值改善。进展性 SNHL 2.5%。
Chung / CONCERT[148]	2024	非随机对照试验	＜ 13 周龄足月婴儿，出生体重正常，单侧或双侧听力阈值升高（≥ 21 dB），诊断为 cCMV 且既往无临床怀疑。历史对照组。	37 (25 例治疗 vs 12 例未治疗）	VGCV 6 周 vs 不治疗	18 ～ 22 个月	治疗儿童比对照儿童在 18 ～ 22 月龄时听力听阈升高（听力恶化）更少。治疗儿童平均听力阈值改善 3.3 dB。
cCMV 感染（既往无症状 cCMV）							
Lackner[163]	2009	回顾性	“记录的无症状先天性 CMV 感染”，未另行描述	23 (12 例治疗 vs 11 例未治疗）	GCV 3 周 vs 不治疗	4 ～ 10 年	11 例未治疗中 2 例在 1 岁后发生 SNHL。治疗儿童无一例 (0 / 10) 发生 SNHL。差异无统计学意义。18 名儿童随访＞ 1 年
cCMV 感染和 SNHL，治疗在 1 月龄后开始							
Kimberlin[162]	2024	RCT	1 月龄至 3 岁婴儿 / 幼儿，DBS 检测 cCMV，研究入组 12 周内单耳或双耳听力阈值＞ 21 dB。排除双耳听力阈值＞ 91 dB、既往抗病毒治疗、听力变化有其他原因的参与者。	35 (17 例治疗 vs 18 例未治疗）	VGCV 6 周 vs 不治疗	6 个月	无参与者听力阈值改善。治疗组和安慰剂组听力结局无显著差异。

周 6 天以内）开始，并持续 6 个月（表 4）。对于无法可靠地从胃肠道吸收药物的婴儿（如因坏死性小肠结肠炎或其他肠道疾病），可初始使用 GCV。数据不足以推荐轻度 cCMV 疾病患者的常规治疗，但可在与儿科感染病专家会诊后逐例考虑。

进行抗病毒治疗的决定必须平衡潜在疗效与治疗的风险和局限性。在啮齿动物中报告了 GCV 暴露后的生育力受损和致癌特性，但在人类研究中未报告，尽管在儿科移植受者中广泛使用 [149–151]。在 6 周治疗与不治疗的 GCV CASG 临床试验中，46 名 GCV 治疗患者中 29 名 (63%) 发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少 [146]。在 29 名发生中性粒细胞减少的 GCV 治疗患者中，14 名调整了 GCV 剂量，4 名停药。中性粒细胞减少可由 CMV 感染本身和 VGCV 治疗引起。在 6 周与 6 个月 VGCV 治疗的临床试验中，21 名 (19%) 参与者在治疗前 6 周发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少 [145]。在接下来的 4.5 个月中，21% 的 VGCV 治疗参与者发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少，而安慰剂组为 27%。在新生儿患者中，与 GCV 联合使用潜在肾毒性药物时可能发生肾毒性 [152]。CASG 还注意到接受 VGCV 的参与者在 4 和 5 个月时丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平出现无统计学意义的升高 [153]。基于这些发现，建议对接受 GCV 或 VGCV 治疗的患者进行与 CASG 试验相似的实验室监测 [5,86]。中性粒细胞绝对计数应每周监测 1 次共计 6 周，第 8 周时再查 1 次，然后每月监测 1 次直至治疗结束 [154]。中性粒细胞减少如果发生，更常见于 GCV 或 VGCV 治疗的前 4 至 6 周；如果中性粒细胞绝对计数反复降至 500 细胞 / mm^3 以下，可暂停治疗直至计数恢复至 750 细胞 / mm^3 以上，或可给予粒细胞集落刺激因子每日 1 次，连用 1 至 3 天。转氨酶水平应每月测量直至治疗结束 [5]。一项 2023 年儿科感染病医生调查结果显示，56% 的受访者推荐采用这种方法进行中性粒细胞绝对计数监测 [154]。

早期 GCV 和 VGCV 临床试验的局限性包括浆液性中耳炎可能的混杂效应以及获得听力和神经认知结局的随访期较短（约 2 年）[153]。16 名 cCMV 疾病儿童接受不同时间 VGCV 治疗并随访超过 3 年的结局已发表 [155]。16 名患者中 14 名 (87.5%；$P < 0.001$) 发现听力阈值临床显著下降，平均进展时间为 2.6±0.2 年。另一项研究报告了 76 名 cCMV 疾病儿童的结局，这些儿童未治疗或新生儿期接受 6 周 GCV 治疗，随访至中位年龄 11 至 13 岁 [95]。大多数 cCMV 疾病伴先天性或早发型 SNHL 的患者无论治疗状态如何都发展为重度至极重度听力变化，提示 6 周早期抗病毒治疗的持久听力获益似乎缺乏。这两项研究均未报告听力阈值以外的结局。目前尚不清楚 6 个月疗程是否提供更好的长期结局，或抗病毒治疗是否诱导听力结局的短暂改善，从而可能在语言发育关键期产生影响。cCMV 疾病婴儿和重度至极重度孤立性 SNHL 婴儿可能是人工耳蜗植入的候选者，早期植入与口语获得改善相关 [156]。

VGCV 在 cCMV 伴孤立性 SNHL 儿童中的作用尚不明确。许多研究未明确界定疾病严重程度，特别是 cCMV 伴孤立性 SNHL。例如，在一份共识声明中，国际 cCMV 建议组将孤立性 SNHL 定义为与轻度或更严重疾病不同 [5]。相比之下，欧洲共识组大多数认为 cCMV 伴孤立性 SNHL 患者有 CNS 疾病 [86]。此外，相当比例的 cCMV 无疾病临床体征的婴儿可能在影像学上有中枢神经系统异常，提示应该进入更严重的疾病类别 [157]。然而，很少有研究说明是否进行了神经影像学检查。考虑到这些局限性，以色列进行了一项对 59 名 cCMV 伴孤立性 SNHL 婴儿的回顾性观察研究报告，这些婴儿在出生后 4 周内接受治疗并持续治疗 1 年 [158]。治疗后，80 只受累耳中 69% 的听力阈值较基线改善；但是缺乏对照组限制了这些结果的可解释性 [159]。一项 2022 年系统综述检查了 VGCV 对 cCMV 儿童听力影响的现有证据，发现证据不足以支持 VGCV 治疗 cCMV 伴孤立性 SNHL 儿童 [160]。在最近报告的非随机对照 CONCERT 研究中，36 名入组时 cCMV 伴孤立性 SNHL（即无其他临床明显 cCMV 疾病

证据）的婴儿在出生后 13 周内（出生后 12 周 6 d 以内）开始接受 6 周 VGCV 或不治疗 [147,148]。线性回归分析显示，对照组听力阈值平均下降 13.7 dB，治疗组平均改善 3.3 dB。根据较好耳和总耳分析，治疗组在 18 至 22 月龄时听力听阈升高（听力恶化）的参与者少于未治疗组。值得注意的是，CONCERT 研究中大多数参与者在入组后发现存在神经影像学异常。根据当前分类系统，其中几名婴儿因存在神经影像学异常和 SNHL 会被分类为中度至重度 cCMV 疾病，但他们以 cCMV 伴孤立性 SNHL 入组。这一发现可能限制研究的解释，并突显 cCMV 疾病连续谱的潜在微妙性 [161]。

一项美国国立卫生研究院 (NIH) 资助的双盲、安慰剂对照临床试验 (ValEAR[NCT03107871]) 旨在确定 6 个月 VGCV 治疗在 1 至 12 月龄 cCMV 伴孤立性 SNHL 婴儿中的疗效和安全性，最近因入组不足而关闭。CASG 进行了一项随机、安慰剂对照研究，比较 6 周 VGCV 与安慰剂，治疗从 1 月龄至 3 岁开始，发现两组之间无差异，但入组人群异质性非常大 [162]。未来需要针对该问题进行前瞻性随机临床试验，但鉴于父母不愿将新生儿纳入抗病毒治疗与不治疗的随机试验，此类试验不太可能实现。鉴于所有可用数据及已注意到的局限性，可向 cCMV 伴孤立性 SNHL 患者提供 VGCV 治疗 (32 mg / kg / d，分 2 次）6 周。在出生后 13 周内（出生后 12 周 6 d 以内）开始治疗已显示对听力结局有益。数据不足以推荐常规治疗，但可在与儿科感染病专家协商下逐例考虑。

很少有研究涉及 cCMV 感染儿童抗病毒治疗。已有一项研究报告了 23 名 cCMV 感染儿童随机接受 GCV 或不治疗的长期听力结局 [163]。12 名在出生后 10 d 内开始接受 21 d GCV 疗程。12 名接受 GCV 治疗的婴儿中 2 名发生中性粒细胞减少 (16.6%)。所有婴儿在 12 月龄时听力结果正常。研究中剩余 18 名儿童的平均随访期为 8.1 年 (4.2 ～ 11.2 年）。8 名未治疗儿童中 2 名发生 SNHL：1 名在 8 岁时发现，另 1 名在 10 岁时发现。GCV 治疗组 10 名儿童中无一例听力变化。一项 NIH 资助的 II 期开放标签试验评估 VGCV 作为预防 cCMV 感染婴儿听力变化发生的治疗，因前 7 名治疗参与者中 3 名发生中性粒细胞减少而停止（个人通信，D. Kimberlin，2022 年 2 月）。目前，除临床试验外，不推荐对 cCMV 感染婴儿进行抗病毒治疗。

VGCV 在新生儿期后发现听力变化或 SNHL 加重的 cCMV 儿童中的作用尚不明确。由于估计 20% 的 cCMV 儿童会发生 SNHL，抗病毒治疗的问题仍然重要。以色列报告了一项对 21 名 cCMV 和迟发型 SNHL 婴儿接受 GCV 或 VGCV 治疗的回顾性研究 [164]。婴儿接受 2 种方案之一的治疗：GCV 6 周后 VGCV 每日 2 次再 6 周，然后每日 1 次至 1 岁；或 VGCV 每日 2 次 12 周，然后每日 1 次 9 个月。抗病毒药物开始的时间平均在 10.3±7.8 月龄。没有参与者出现后续听力听阈升高（听力恶化），42 只耳中 29 只 (69%) 听力阈值改善。没有参与者达到人工耳蜗植入标准。缺乏对照组使结果难以解释。一项 II 期国际、多中心、双盲、安慰剂对照临床试验最近比较了 6 周 VGCV 与 6 周安慰剂在 35 名 3 岁前成为 D / HH 的 cCMV 婴幼儿中的效果。结果显示 VGCV 治疗组和安慰剂组听力结局无差异 [162]。

cCMV 新生儿的评估和随访

已提出几种对确诊 cCMV 新生儿的初步评估和管理方法 [86,165,166]。大多数包括全面体格检查，重点关注生长参数（包括头围）、完整神经系统检查、皮肤检查瘀点和黄疸、腹部检查肝脾肿大（图 1)。建议进行肝功能实验室检查和全血细胞计数，以识别提示 cCMV 疾病的器官功能障碍体征。建议进行 CNS 影像学检查，大多数专家主张首选头颅超声检查。如果神经系统检查或头颅超声发现异常，建议进行头部 MRI（非增强），一些专家主张对所有 cCMV 疾病新生儿进行头部 MRI [86,165]。应根据 2019 年婴幼儿听力联合委员会立场声明在 12 周龄前完成听力学



图 1　cCMV 婴儿的初步评估。

评估 [167]。建议对所有 cCMV 疾病或 cCMV 伴孤立性 SNHL 婴儿进行眼科评估。已报告在无其他 cCMV 疾病体征或 cCMV 伴孤立性 SNHL 的婴儿中存在孤立性视觉受累，但不常见 [76,107]。眼科检查通常包括在所有 cCMV 婴儿的初步评估中；然而，许多专家不建议对无 cCMV 疾病或 cCMV 伴孤立性 SNHL 的婴儿进行眼科检查，因为诊断率低且在某些环境中获得儿科眼科服务存在实际困难。建议所有 cCMV 疾病或 cCMV 伴孤立性 SNHL 婴儿咨询儿科感染病专家以评估抗病毒治疗。可能需要咨询其他亚专科专家以获取对检查结果（如 CNS 影像学）解读的专家意见。在难以亲自获得儿科感染病或其他亚专科咨询的地区，远程（电话或网络）会诊可以作为替代方案。

对于早产儿，cCMV 实验室诊断后的大多数评估内容本来就是 ＜ 32 周胎龄婴儿常规照护的一部分。此类婴儿常规进行体格检查、全血细胞计数、肝功能检查和头颅超声。对于 cCMV 早产儿且头颅超声异常者，可进行头部 MRI，但在纠正胎龄足月时进行可能获得的信息量最大。建议对所有出生 ＜ 30^{+6} 周者，以及出生体重 ＜ 1 500g 者，均应筛查早产儿视网膜病变，无论出生时胎龄如何。这些检查建议在出生后 4 至 9 周进行，取决于出生时胎龄 [168,169]。然而，cCMV 早产儿可能需要更早的眼科检查。极早产儿眼科检查的重要性应根据个体情况决定，需考虑：已安排的早产儿视网膜病变检查时间、cCMV 感染与 cCMV 疾病的临床关注程度以及单纯早产所致疾病的总体严重程度。初始听力筛查应按照各中心对早产儿的常规方案进行。

所有 cCMV 疾病、感染或孤立性 SNHL 新生儿的长期随访包括持续的听力学 / 听力评估，监测每只耳的个体听力阈值（表 6）。所有州都有协调普遍新生儿听力筛查的早期听力检测干预 (EHDI) 项目：现已覆盖全部新生儿的 98%；目标是 3 月龄前诊断 D / HH；6 月龄前入组早期干预项目。新生儿听力筛查识别为 D / HH 风险的婴儿中，目前有 1 / 3 失访，且存在社会经济和地理因素差异 [170]。 应注意避免因增加听力筛查随访的婴儿数量，而进一步拉长那些本就面临结构性就医障碍的婴儿的等待时间，从而加剧这些健康不公平现象 [171]。

此外，还建议进行发育筛查以及针对已识别问题进行标准干预和咨询，如眼科、耳鼻喉科 / 儿科耳鼻喉科、发育行为儿科、儿科心理学、物理治疗、职业治疗、言语和语言治疗、平衡 / 前庭照护或特殊教育服务（表 6）。可归因于 cCMV 的眼部异常在 D / HH 儿童中更常见 [76]。因此，cCMV 感染儿童如发生迟发性听力变化应转诊至眼科。并非所有有眼部异常的儿童都会发展为低视力 [76]。

采用发育评估和干预方法对于所有 cCMV 疾病和 cCMV 伴孤立性 SNHL 儿童至关重要，因为他们可能有认知、言语和语言障碍（见补充文件，了解与 cCMV 感染儿童照护相关的其他政策和指南）。应向所有 cCMV 疾病和 cCMV 伴孤立性 SNHL 患者提供早期干预项目转诊，因为后遗症和发育障碍的可能性增加。当按种族、族裔、收入水平和功能状态分析照护可及性时，有特殊健康照护需求儿童和青少年中存在差异，提供者应认识到一些 cCMV 儿童家庭可能需要倡导支持以克服获得适当照护的结构性障碍。认识和讨论患者和家庭在医疗系统中面临的照护障碍经历以及个人和结构性歧视，可为服务提供者创造理解和潜在减轻这些影响的机会。

cCMV 筛查

cCMV 的流行病学和自然史使其有理由被纳入新生儿筛查项目。即使在 cCMV 疾病婴儿中，该病的诊断也被低估，可能因为大多数 cCMV 早期临床表现是非特异性的、短暂的或可能仅表现为单一异常发现 [172–174]。对有非特异性异常的婴儿进行早期准确诊断 cCMV 可减少冗长的诊断性检测和不适当的非 cCMV 治疗。及时识别 cCMV 还允许及时对父母和家庭进行 cCMV 教育，以促进治疗、获得适当服务、获取社会支持并减少未知诊断的压力 [4,172,175,176]。

由于 80% 至 90% 的 cCMV 婴儿出生时无临床体征，且没有预测疾病发生的替代标志物，因此形成了不同的 cCMV 筛查方法。新生儿筛查可通过各州基于卫生与公众服务部提供的推荐统一筛查包 (RUSP) 的项目完成，或通过基于循证指南和医院规程开展的常规临床实践来完成。以下关于新生儿筛查的讨论和建议可在未纳入州项目或 RUSP 的情况下实施。

一项改善 cCMV 婴儿识别的建议包括将常规检测扩展到有 cCMV 疾病相关风险因素或临床体征的新生儿。这种方法称为“扩大检测”，在欧洲共识报告中被推荐 [86]。扩大检测包括足月和早产新生儿的 cCMV 检测 [173,176]。提示进行 CMV 检测的风险因素包括母体 HIV 感染、妊娠期间记录的 CMV 感染或同胞患 cCMV[176]。一项纳入具有 cCMV 相关非特异性临床体征新生儿的检测方案已被证明可增加 cCMV 检测 [173]。一项州级项目的初步报告包括检测有 cCMV 风险因素或相关体征（母体 CMV 感染、SGA、小头畸形、不明原因肝肿大、脾肿大或瘀点性皮疹）以及异常检测结果（异常 CNS 影像学、首次影像学检查发现腹内钙化、血小板减少、肝酶或结合胆红素升高或未通过新生儿听力筛查）的新生儿，在 18 个月内将检测量增加了近 10 倍 [177]。初步数据显示，该项目中 cCMV 疾病的检出率与普遍筛查方法预期相当，从而识别出所有或几乎所有符合抗病毒治疗条件的新生儿 [177]。

扩大检测做法的一个缺点是 cCMV 体征与特定类型早产所致体征之间存在重叠（如母体先兆子痫可能导致早产以及新生儿血小板减少和胎儿生长受限）。无法区分这些发现的病因将导致早产儿 cCMV 检测率高。扩大检测的另一个缺点是可能进一步加剧照护差异，因为纳入检测的风险因素依赖于产前照护质量和提供者识别 cCMV 体征的敏锐度。上述报告中未提供照护差异信息。由于扩大检测已被证明可大幅增加 cCMV 检测，与不筛查相比，这种方法也有可能缩小照护差异。将教育和循证指南 / 方案纳入其中，减少对个体医疗服务提供者识别 cCMV 体征和风险因素的依赖，是可用于减少扩大检测项目中

差异的一种策略，且被强烈推荐[178]。一旦实施，监测其对健康差异的影响对于维持和改进项目成效至关重要。

听力靶向 (HT) cCMV 筛查是对所有在新生儿期未通过初始新生儿听力筛查的婴儿进行 cCMV 检测的做法。该人群患 cCMV 的可能性是一般人群的 4 倍[89]。HT 筛查的优势包括对诊断为 cCMV 者更早进行诊断性 ABR 测试以及更早评价和评估抗病毒治疗[179]。HT 筛查可能导致更早识别出生即为 D / HH 的婴儿。犹他州一项州级项目发现，引入 cCMV 检测立法后，3 月龄前完成诊断性听力评估的婴儿百分比显著改善[179]。出生即为 D / HH 并在出生后不久识别的婴儿可以通过口语和手语干预更早获得语言而受益[180,181]。此外，HT 筛查结合头部影像学可能改善严重 CMV 疾病的检出，从而支持抗病毒治疗[182]。尽管 HT 筛查识别出 cCMV 感染但最终全面评估后未发现 SNHL 的婴儿仍有进一步听力变化和进展为 D / HH 的风险，他们同样可能在 cCMV 儿童的推荐随访中获益[4]。最后，与普遍筛查方法相比，HT 筛查减少了健康 cCMV 感染婴儿的识别，因为大多数婴儿新生儿听力筛查是通过的，因此不会接受 cCMV 检测。

HT 筛查的缺点包括该方法可能无法识别近一半 cCMV 相关 SNHL 婴儿[89,177]。特别是，大多数早产 VLBW 婴儿无法在 21 日龄前进行 HT 筛查。因此，使用 HT 方法，未通过新生儿听力筛查的早产儿可能无法及时确认 cCMV 诊断。因此，早产儿可能受益于在 21 日龄前常规 cCMV 检测以补充后期听力测试结果。HT 筛查还可能高估 cCMV 风险，因为大多数未通过初始新生儿听力筛查的 cCMV 感染婴儿最终被发现在儿童期听力正常且无其他 cCMV 后遗症[7,183]。HT 筛查并非对所有 D / HH 婴儿具有决定性诊断意义。遗传性耳聋和 cCMV 可能同时发生，因此 cCMV 诊断不能排除遗传学评估[175,184]。目前，约 1 / 3 的通过新生儿听力筛查识别需进一步听力学诊断测试的儿童失访[170]。HT 筛查 cCMV 的一个潜在缺点是因需要听力学测试的婴儿群体扩大而增加失访儿童数。然而，如上所述，犹他州一项州级项目发现，引入 cCMV 检测立法后，所有婴儿在 3 月龄前完成诊断性听力评估的百分比显著改善[179]。在美国因州立法强制 HT 筛查以及作为评估抗病毒治疗的临床试验的一部分的推动下，HT 筛查项目变得更加普遍。尽管有一项研究报告了稳健的 cCMV 检出率[179]，但是其他研究发现阳性率低于预测[185,186]。一些人认为 HT 筛查是一种实用的折衷方案，与普遍 cCMV 筛查相比具有一些优势但风险和成本较低[187]。截至本文撰写时，几个州已采用了 HT 筛查项目，至少 20 个州和哥伦比亚特区在 1 个或多个地点提供此筛查服务[188,189]。

普遍 cCMV 筛查项目对每个新生儿进行检测，旨在识别所有 cCMV 新生儿。这些项目对 cCMV 疾病婴儿和有后期后遗症风险的 cCMV 感染婴儿具有潜在价值。普遍筛查可能使符合抗病毒治疗标准但可能被遗漏的 cCMV 疾病儿童受益[190]。有后期后遗症风险的 cCMV 感染婴儿可能受益于定期神经发育和听力学评估，从而在更年轻时更早识别和干预[5,7,86,165,171]。在美国普遍筛查中，约 0.03% 至 0.09% 的筛查新生儿可能因早期识别迟发型 SNHL 而潜在受益。仅包括根据中等或良好质量证据判断受益的 ＜ 24 月龄婴儿，该受益率为 0.03%，即每年约 1 200 名儿童 (1 / 3 500)[172]。普遍筛查不依赖产前照护质量或提供者对 cCMV 临床体征的识别，因此有可能确保 cCMV 诊断的公平性。

普遍新生儿 cCMV 筛查可利用基于 PCR 的方法完成。使用 CMV PCR 唾液检测并随访尿液检测或初始尿液检测的大规模研究已证明这种方法筛查的准确性和可行性[119,190–195]。技术进步持续改善检测的便利性[131]。基于 DBS 检测的普遍 cCMV 筛查于 2019 年在加拿大安大略省开始，2022 年在萨斯喀彻温省开始。明尼苏达州成为第一个实施基于 DBS 普遍 cCMV 筛查的州，随后纽约州试点项目于 2023 年秋季开始。对常见遗传性耳聋原因的检测也可以通过 DBS 完成，

如安大略省所做。然而，如前所述，DBS PCR 检测 cCMV 与唾液或尿液检测相比敏感性较低 [130–132]。

普遍筛查也存在缺点。关于最佳筛查方法、cCMV 管理、医疗系统成本以及对家庭的心理社会影响（包括反复参与医疗系统进行额外检测和亚专科评估的时间、精力和成本）的知识空白仍然存在。主要关注点是大多数 cCMV 感染婴儿 (75% ～ 85%) 不会发生 SNHL[172]。鉴于大多数被识别的婴儿永远不会发生临床表现，且相关资源消耗可能很大，关于如何应对普遍筛查 cCMV 的影响证据不足 [4,175,190,186]。在资源有限的社区，将资源转向大规模筛查项目以对有限数量婴儿提供潜在益处可能不可接受或不可行 [197]。此外，缺乏 FDA 批准用于大规模检测的实验室检测方法也是另一个限制。

关于早期检出 cCMV 儿童 SNHL 潜在获益的估计，均假设筛查在及时识别儿童以进行进一步评估和早期干预方面优于初级儿科诊室内的发育风险评估和感觉筛查 (aap.org/periodicityschedule)。支持该假设的潜在证据包括一项研究报告：诊室内听力筛查未使超过半数未通过筛查的儿童获得转诊 [198]。 然而，对比经 cCMV 筛查与经常规诊室听力筛查检出 SNHL 的比率或时机的数据是缺乏的。

HT 和普遍 cCMV 筛查的成本效益已被研究。在一项研究中，普遍新生儿唾液筛查成本估计约为 50 美元 / 婴儿，检测阳性者单次随访评估估计为 150 美元 / 婴儿，通过普遍筛查检测出的每名 cCMV 感染新生儿总成本为 2 000 至 10 000 美元 (2016 年美元计价）[199]。识别成为 D / HH 的 cCMV 儿童的成本估计为 975 至 90 038 美元，取决于所用筛查类型和检测成本 [199, 200]。英国一项研究估计通过 HT 筛查识别单个 cCMV 相关 SNHL 婴儿的总成本为 6 683 英镑 (2011 年美元计价 10 693 美元）[201]。这些模型中的成本也因是否包括 cCMV 伴孤立性 SNHL 儿童并接受 VGCV 治疗而异 [199–201]。采用若干关于早期识别和治疗可能益处的假设，普遍唾液筛查的初始成本估计可被获益抵消或超过，从而实现成本中性或具有成本效益 [5,175,199]。HT 筛查 cCMV 的成本效益分析发现成本低于其他报告，具有成本节约的潜力 [201]。目前没有基于 DBS 检测的普遍筛查项目的成本估计。所有这些分析的一个显著局限是每项研究中假设的准确性或可靠性 [117]。

目前，识别 cCMV 新生儿的最佳方法仍无定论。一个专家共识小组推荐考虑普遍筛查，证据来自队列或病例对照研究 [5]。第二份共识声明未直接讨论筛查，但建议根据疾病体征和母体病史对新生儿分组进行检测，其最佳证据评级为中等或低质量 [5,86]。美国听力学学会 2023 年立场声明回顾了可用项目类型，支持通过新生儿筛查早期识别 cCMV，但未推荐特定筛查类型 [202]。美国耳鼻咽喉头颈外科学会 2024 年立场声明支持普遍新生儿 cCMV 筛查 [203]。美国设有基于证据的审查流程，用以考虑各州对 RUSP 的变更。2022 年，cCMV 被提出加入筛查包，但提名被认定未达到证据标准 [204]。

cCMV 诊断对个体患者和家庭影响的伦理考量必须纳入决策 [196]。研究表明家庭可能对 cCMV 筛查项目持接受态度。英国一项研究发现 cCMV 儿童父母对该病先前知之甚少，对妊娠期间提供的信息不足以及缺乏协调统一的诊断方法均不满意 [205]。一项 cCMV 筛查的纵向研究发现，尽管最初会有压力和焦虑，但如果纳入专业专家支持且随访监测可及，cCMV 疾病和 cCMV 感染儿童家庭对筛查项目持积极态度 [183]。一项对 726 名参加州博览会的育龄女性的便利抽样调查发现，大多数人对 CMV 感染知之甚少 [6]。在简短教育干预后，约 80% 表示如果怀孕会选择产前筛查，82% 会选择让新生儿接受 cCMV 筛查。

cCMV 筛查能否被广泛接受，可能取决于一种保护 cCMV 感染婴儿听力的治疗方法获得批准 [196] 和（或）将 cCMV 纳入 RUSP[175]。一些人指出，cCMV 家庭

和婴儿或儿童的照护不限于抗病毒治疗，而应包括旨在改善早期诊断、功能结局和生活质量的整体方法[4]。

需要来自越来越多 cCMV 筛查项目的数据来为未来指南提供依据。无论采用何种方法，儿科医生和其他医疗服务提供者都可以向育龄个体提供高质量和一致的 cCMV 风险、cCMV 预防策略教育，以及为 cCMV 家庭和儿童提供支持和随访照护。基于所审查的数据，AAP 推荐 HT 加扩大检测项目作为目前可用的识别新生儿 cCMV 的最佳循证方法[177]。该推荐支持对足月和早产新生儿进行 cCMV 检测，如果存在以下任何情况：妊娠期间 HIV 感染或 CMV 感染、未通过新生儿听力筛查、与 cCMV 相符的异常 CNS 影像学、产前或产后影像学发现腹内钙化和（或）其他无法解释的肝肿大、脾肿大、瘀点性皮疹、肝酶升高和（或）结合胆红素升高、血小板减少、出生体重 ＜同胎龄第 10 百分位或头围 ＜同胎龄第 10 百分位。尽管目前有 2 个州有普遍筛查项目，但目前数据不足以推荐普遍筛查 cCMV。进一步考量可能需要参考现有普遍筛查项目实施的表现和效果。

cCMV 的预防

一级预防措施可针对分娩父母获得病毒或经胎盘传播给胎儿这两个途径。预防感染的策略侧重于限制与可能感染者分泌物的直接黏膜接触。对许多孕妇而言，家庭中的幼儿是 CMV 暴露的主要来源，因为他们可在尿液和唾液中长时间排出高载量病毒。在一项美国 1 至 5 岁儿童的全国代表性样本中，2017—2020 年 CMV 血清阳性率为 29% (95% CI：24.4 ～ 33.9)，表明了孕妇所面临的暴露风险程度[206]。

具体预防措施已经确定（表 8)。尽管针对这些行为措施的研究异质性较大，但提示它们可能对某些特定孕妇人群的获得感染能有效预防。这些措施的采纳情况和对发病率的潜在影响需要进一步研究[207,208]。基于行为的预防策略特别有吸引力，因为与基于实验室筛查的方法相比，它更容易在相对资源有限的环境中实施。医疗提供者和围受孕期人群对 cCMV 及预防缺乏认识限制了此类策略的成功[209]。然而，对其他疾病的研究表明，孕妇在意识到对胎儿的影响时，改变行为的意愿会非常高。针对孕妇的教育广受欢迎，并可成功增加预防 CMV 感染行为的知识和实践[208, 210–213]。

表 8　孕妇预防 CMV 感染的行为措施[46,207]

接触唾液或尿液污染的物品（如尿布和安抚奶嘴）后执行手卫生
喂食或擦拭婴幼儿鼻子 / 面部后执行手卫生
不要共用幼儿使用的杯子、餐具或牙刷
不要将安抚奶嘴放入自己口中
避免亲吻幼儿的嘴

旨在阻断经胎盘 CMV 传播的潜在药物预防策略包括预防性或抢先被动免疫治疗、抗病毒治疗和疫苗接种。药物预防方法的主要障碍是 CMV 感染的亚临床性质以及与最严重后遗症相关的早期胎儿传播通常发生在产检之前。妊娠期原发感染的检测通常依赖血清学筛查，可能不够及时，难以支持成功的干预。美国妇产科医师学会和加拿大妇产科医师学会的北美指南目前不推荐普遍产前筛查[5, 214]。2009 年一项分析确定，常规筛查只有在相应的预防策略可使经胎盘传播减少超过47%时才具有成本效益[215]。非原发感染传播的预防研究不足，因为非原发感染更难识别且不太可能导致胎儿传播。CMV 高价免疫球蛋白已在若干观察性和非随机研究中被用于预防母体 CMV 原发感染的传播。虽然 2005 年一项研究显示传播和后续临床疾病显著减少，但这些结果未被重复[216–219]。两项多中心双盲随机对照试验 (RCT) 和一项开放标签 RCT 在确认早期妊娠原发感染后使用 CMV 高价免疫球蛋白治疗未能证实起到预防垂直传播的作用，且可能增加不良产科结局[220–222]。在预防病毒传播方面，抗病毒治疗的运用十分有限，因为 FDA 对通常用于出生后治疗 CMV 感染的药物（如 GCV

和 VGCV) 发出了关于孕期胎儿毒性的警告。然而，高剂量伐昔洛韦被认为在妊娠期安全，且在肾移植受者中作为 CMV 预防的替代药物有效。该药物已被研究用于确诊 cCMV 感染的宫内治疗，最近在一项小型双盲 RCT 中用于预防围受孕期或妊娠早期原发感染后的 cCMV。该研究发现产前伐昔洛韦治疗将 CMV 传播给胎儿的比率从 30% (14 / 47) 降至 11% (5 / 45)，并注意到治疗失败与原发感染到治疗开始的时间相关 [223]。最近一项系统综述和荟萃分析得出结论，产前伐昔洛韦治疗降低了先天性 CMV 传播风险。此外，当识别出 cCMV 时，cCMV 感染但无临床后遗症的可能性更大 [224]。伐昔洛韦使用相关不良事件的合并发生率为 3.17% (95% CI，1.24–5.93)，其中可逆性急性肾衰竭为 1.71% (95% CI：0.41 ～ 3.39)。目前，美国不常规推荐伐昔洛韦用于预防母胎 cCMV 传播，且未获 FDA 批准用于该适应症 [225]。

目前尚无 FDA 批准的 CMV 疫苗。如果有疫苗，怀孕前的青少年或年轻成人，甚至婴幼儿，都可接种疫苗以降低其感染或排出病毒的风险。预防经胎盘传播的保护性免疫反应的确切性质以及 CMV 保护相关因素仍在阐明中。诱导中和抗体和 T 淋巴细胞免疫可能是预防血清阳性孕妇发生非原发感染所致胎儿传播所必需的。然而，预防原发感染可能更容易实现，因此可能成为疫苗接种的初始目标。几种候选疫苗目前处于研发后期，其中一种正在进行 3 期试验 [226–228]。

关键行动声明

cCMV 教育

1. 儿科医生和其他医疗服务提供者应向育龄人群提供高质量教育，涉及 cCMV 风险、cCMV 预防策略以及对 cCMV 家庭和儿童的支持和随访照护。

cCMV 诊断和治疗

2. AAP 推荐采用听力靶向 (HT) 加扩大检测项目识别新生儿 cCMV。如果存在以下任何情况，推荐检测：妊娠期间 HIV 感染或 CMV 感染、未通过新生儿听力筛查、与 cCMV 相符的异常 CNS 影像学 (如能获得)、产前或产后影像学发现腹内钙化和 (或) 其他无法解释的肝肿大、脾肿大、瘀点性皮疹、肝酶升高和 (或) 结合胆红素升高、血小板减少、出生体重 ＜同胎龄第 10 百分位或头围 ＜同胎龄第 10 百分位。

3. 推荐用于减少 cCMV HT 加扩大检测项目差异的策略包括提供工作人员教育和循证指南 / 方案，减少对个体提供者识别 cCMV 体征和风险因素的依赖。监测其对健康差异的影响对于维持和改进项目成效至关重要。

4. 许多早产儿无法在 21 日龄前进行听力筛查。在这种情况下，考虑在 21 日龄前检测 cCMV。检测早产儿 cCMV 还有助于准确诊断出生后获得的 CMV。

5. 尿液中检测到 CMV 是诊断的金标准。用初始唾液检测筛查足月和晚期早产新生儿是替代策略。阳性唾液 CMV 检测结果应通过 21 日龄内获取的尿液样本检测确认。对于 21 日龄以上既往未检测的婴儿，如可用，应使用 DBS 的 PCR 检测进行诊断，但需认识到该方法的敏感性较低。

6. 所有 cCMV 婴儿的初步评估包括全面体格检查 (生长参数包括头围、完整神经系统检查、皮肤检查瘀点和黄疸以及腹部检查肝脾肿大)。AAP 推荐进行肝功能实验室检查和全血细胞计数以识别提示 cCMV 疾病的器官功能障碍体征。推荐头颅超声和诊断性听力学评估。如果神经系统检查或头颅超声发现异常，推荐头部 MRI (非增强)。推荐所有 cCMV 疾病或 cCMV 伴孤立性 SNHL 婴儿咨询儿科感染病专家以评估抗病毒治疗 (图 1)。如果给予抗病毒治疗，儿科医生应与儿科感染专家共同管理儿童。可能需要咨询其他亚专科专家以获取对检查结果 (如 CNS 影像学) 解读的专家意见。

7. 推荐所有中度至重度 cCMV 疾病婴儿接受缬更昔洛韦 (VGCV) 治疗 (32 mg / kg / d，分 2 次)。治疗应尽早开始，在出生后 13 周内 (出生后 12 周 6 d 以内)，并持续 6 个月 (表 4)。

8. 可向 cCMV 伴孤立性 SNHL 新生儿提供 VGCV 治疗 (32 mg / kg / d，分 2 次) 6 周。在出生后 13 周内 (出生后 12 周 6 d 以内) 开始治疗已显示对听力结局有益。数据不足以推荐常规治疗，但可在与儿科感染病专家协商下逐例考虑 (表 4)。

9. 数据不足以推荐轻度 cCMV 疾病患者的常规抗病毒治疗，但可在与儿科感染病专家协商下逐例考虑 (表 4)。

10. 除临床试验外，不推荐对 cCMV 感染婴儿进行抗病毒治疗 (表 4)。

11. 推荐对所有接受更昔洛韦 (GCV) 或 VGCV 治疗的患者进行实验室检测。中性粒细胞绝对计数应每周监测 1 次共计 6 周，第 8 周时再查 1 次，然后每月监测 1 次直至治疗结束。转氨酶水平应每月测量直至治疗结束。

12. 如发生显著中性粒细胞减少 (定义为中性粒细胞绝对计数反复低于 500 个细胞 / mm^3)，应暂停 GCV 或 VGCV 治疗，并在计数恢复至 750 细胞 / mm^3 以上时恢复。或者，可给予粒细胞集落刺激因子每日 1 次，连用 1 ～ 3 d。

cCMV 婴儿的随访

13. 推荐监测所有 cCMV 婴儿双耳各自的听力阈值。监测详情见本报告表 6。cCMV 婴儿的长期随访包括医疗之家按推荐间隔进行的听力和发育监测及筛查，以及针对已识别问题的标准干预和会诊。可能需要转诊至发育行为儿科、儿科心理学、眼科、耳鼻喉科 / 儿科耳鼻喉科、物理治疗、作业治疗、听力学、言语和语言治疗、平衡 / 前庭护理或特殊教育服务专业人员。

14. 儿科医生应及时将患者转诊至听力学和儿科耳鼻喉科 / 耳鼻喉科，原因包括：(1) 初级保健机构听力筛查阳性；(2) 照护者担心听力异常；(3) 听觉语言里程碑延迟；或 (4) 临床医生担忧。

15. 儿科医生应将发生迟发型 SNHL 的 cCMV 感染儿童转诊至眼科，即使他们早年已接受过眼科检查，因为 D / HH 儿童中眼部异常更常见。

16. 应向所有 cCMV 疾病和 cCMV 伴孤立性 SNHL 患者提供早期干预项目转诊。

知识空白和研究问题

存在多个知识空白，妨碍了诊断、管理和预防的循证指导。

- *母体感染的诊断工具*：需要标准化检测算法和 FDA 批准的、价格合理的诊断性实验室检测方法，可用于多种标本类型，以准确识别有 CMV 传播风险的原发和非原发感染孕妇，为保护发育中胎儿的管理决策提供依据。
- *生物标志物识别*：识别可预测宫内 cCMV 疾病发生的生物标志物将为判断预后和可能的早期干预提供依据。需要可识别有后期 SNHL 高风险的 cCMV 感染新生儿的标志物，以确定谁可能受益于早期治疗。
- *治疗*：在抗病毒治疗用于预防和治疗 cCMV 感染和疾病方面存在多个知识空白。需要具有充分检验效能的对照研究，评估对存在将 CMV 传播胎儿风险的孕妇的治疗、治疗对胎儿感染的影响，以及 cCMV 疾病的发展。需要研究阐明治疗的作用以及所有 cCMV 表现程度婴儿所需的抗病毒治疗剂量和持续时间。需要定义新生儿神经影像学异常的临床相关性，以帮助正确选择婴儿进行治疗和随访。需要长期随访以确定治疗对保护听力和语言发展的有效性，并进一步确定治疗的风险 - 获益比。
- *免疫学和疾病机制*：了解预防 CMV 感染的免疫基础以及胎儿传播的免疫学是疫苗成功开发的关键。持续研究 cCMV 疾病的免疫生物学和病理生理学对于推动新型预防和治疗模式的发现是必要的。
- *筛查*：随着 cCMV 筛查不同方法的开发，需要更多研究检查这些项目的成本及其对患者结局、家庭、医疗系统和健康差异的影响，为政策提供依据。开发敏感、高通量的 cCMV 检测平台将克服目前被认为是普遍新生儿筛查障碍的可行性不足问题。
- *教育*：迫切需要创新方法提高产科、儿科和家庭

医生对 cCMV 的认知。减少孕妇原发 CMV 感染风险的行为干预已初见成效。包括针对青少年和年轻成人定向宣传的广泛教育宣传活动，并结合旨在衡量这些方法成效的研究，是一种必要的补充手段。

缩略词

AAP：美国儿科学会

ABR：听性脑干反应

CASG：合作抗病毒研究组

cCMV：先天性巨细胞病毒

CDC：疾病控制与预防中心

CMV：巨细胞病毒

CNS：中枢神经系统

CP：脑瘫

CSF：脑脊液

DBS：干血斑

D / HH：聋或听力困难

EI：早期干预

GCV：更昔洛韦

HIC：高收入国家

HT：听力靶向

ICD-9-CM：国际疾病分类第九版临床修改版

LMIC：低中等收入国家

RCT：随机对照试验

RUSP：推荐统一筛查包

SGA：小于胎龄

SNHL：感音神经性听力损失

VGCV：缬更昔洛韦

（缪珀 译　丁欣 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. Semin Perinatol. 2018;42(3):149–154. PubMed doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.002
2. McMullan BJ, Palasanthiran P, Jones CA, et al. Congenital cytomegalovirus–time to diagnosis, management and clinical sequelae in Australia: opportunities for earlier identification. Med J Aust. 2011;194(12):625–629. PubMed doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb03144.x
3. Pesch MH, Anderson C, Mowers E. Improving Obstetric Provider Congenital Cytomegalovirus Knowledge and Practices. Infect Dis Obstet Gynecol. 2020;2020:8875494. PubMed doi: 10.1155/2020/8875494
4. Pesch MH, Danziger P, Ross LF, Antommaria AHM. An Ethical Analysis of Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening. Pediatrics. 2022;149(6):e2021055368. PubMed doi: 10.1542/peds.2021-055368
5. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17(6):e177–e188. PubMed doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3
6. Tastad KJ, Schleiss MR, Lammert SM, Basta NE. Awareness of congenital cytomegalovirus and acceptance of maternal and newborn screening. PLoS One. 2019;14(8):e0221725. PubMed doi: 10.1371/journal.pone.0221725
7. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Cytomegalovirus Infection. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2024 Rport of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. American Academy of Pediatrics; 2024:344–352.
8. Standardized Surveillance Case Definition for Congenital Cytomegalovirus (cCMV). Infect Dis (Lond). 2023;•••:23–ID-02.
9. World Health Organization. Deafness and hearing loss. Accessed 25 July 2024, 2024. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss
10. American Speech-Language-Hearing Association. Hearing-Related Topics: Terminology Guidance. American Speech-Language-Hearing Association. Accessed 29 July, 2024, 2024. https://www.asha.org/practice-portal/hearing-related-topics-terminologyguidance/
11. Dimitrov LGW. Pediatric Hearing Loss. [Updated 2023 Jun 2]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2024.
12. Words Matter. AAP Guidance on Inclusive, Anti-biased Language. American Academy of Pediatrics. Updated May 14, 2021.Accessed 24 Sept 2024, https://www.aap.org/en/about-the-aap/american-academy-of-pediatrics-equity-and-inclusion-efforts/words-matter-aap-guidance-on-inclusive-anti-biased-language/?srsltid=AfmBOoqDBeg-mpxgkpBlG1wgJpzxQLBZetBb9CZD_aYRnzlNi5d5MiCy
13. Bower C, Reilly BK, Richerson J, et al; COMMITTEE ON PRACTICE & AMBULATORY MEDICINE; SECTION ON OTOLARYNGOLOGY–HEAD

AND NECK SURGERY. Hearing Assessment in Infants, Children, and Adolescents: Recommendations Beyond Neonatal Screening. Pediatrics. 2023;152(3):e2023063288. PubMed doi: 10.1542/peds.2023-063288

14. Britt W. Cytomegalovirus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser JM, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020:1857–1871:chap 137.
15. Kaye T, Dufort EM, Rosendahl SD, et al. Notes from the Field: Universal Newborn Screening and Surveillance for Congenital Cytomegalovirus - Minnesota, 2023–2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024;73(32):703–705. PubMed doi: 10.15585/mmwr.mm7332a2
16. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol. 2007;17(4):253–276. PubMed doi: 10.1002/rmv.535
17. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. Clin Infect Dis. 2017;65(3):398–404. PubMed doi: 10.1093/cid/cix337
18. Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, et al. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. J Clin Virol. 2020;129:104518. PubMed doi: 10.1016/j.jcv.2020.104518
19. Ssentongo P, Hehnly C, Birungi P, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2120736. PubMed doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20736
20. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. Int J Infect Dis. 2014;22:44–48. PubMed doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.010
21. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. Pediatrics. 2014;133(3):e609–e615. PubMed doi: 10.1542/peds.2013-2217
22. Shimada K, Toriyabe K, Kitamura A, et al. Primary cytomegalovirus infection during pregnancy and congenital infection: a populationbased, mother-child, prospective cohort study. J Perinatol. 2021;41(10):2474–2481. PubMed doi: 10.1038/s41372-021-01157-9
23. Fowler KB, Pass RF. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection in the offspring of young women: exposure to young children and recent onset of sexual activity. Pediatrics. 2006;118(2):e286–e292. PubMed doi: 10.1542/peds.2005-1142
24. Leruez-Ville M, Guilleminot T, Stirnemann J, et al. Quantifying the Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection With Long-term Sequelae in Subsequent Pregnancies of Women Seronegative at Their First Pregnancy. Clin Infect Dis. 2020;71(7):1598–1603. PubMed doi: 10.1093/cid/ciz1067
25. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children With and Exposed to HIV. Clinical Info HIV.gov. Accessed 14 February, 2025, 2025. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-pediatric-opportunisticinfections/cytomegalovirus?view=full
26. Fowler KB, Ross SA, Shimamura M, et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection. J Pediatr. 2018;200:196–201.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2018.04.043
27. Hadar E, Salzer L, Dorfman E, Amir J, Pardo J. Antenatal risk factors for symptomatic congenital CMV disease following primary maternal CMV infection. J Perinat Med. 2016;44(3):339–344. PubMed doi: 10.1515/jpm-2014-0322
28. Vorontsov O, Levitt L, Lilleri D, et al. Amniotic fluid biomarkers predict the severity of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Invest. 2022;132(11):e157415. PubMed doi: 10.1172/JCI157415
29. Capretti MG, Marsico C, Chiereghin A, Gabrielli L, Aceti A, Lazzarotto T. Immune Monitoring Using QuantiFERON®-CMV Assay in Congenital Cytomegalovirus Infection: Correlation With Clinical Presentation and CMV DNA Load. Clin Infect Dis. 2021;73(3):367–373. PubMed doi: 10.1093/cid/ciaa704
30. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2011;21(4):240–255. PubMed doi: 10.1002/rmv.695
31. Forbes BA. Acquisition of cytomegalovirus infection: an update. Clin Microbiol Rev. 1989;2(2):204–216. PubMed doi: 10.1128/CMR.2.2.204
32. Staras SA, Flanders WD, Dollard SC, Pass RF, McGowan JE Jr, Cannon MJ. Influence of sexual activity on cytomegalovirus seroprevalence in the United States, 1988–1994. Sex Transm Dis. 2008;35(5):472–479. PubMed doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181644b70
33. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 1980;302(19):1073–1076. PubMed doi: 10.1056/NEJM198005083021908
34. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two diverse newborn populations, 1980–1990. J Infect Dis. 1993;168(3):552–556. PubMed doi: 10.1093/infdis/168.3.552
35. Murph JR, Souza IE, Dawson JD, et al. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection: maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains. Am J Epidemiol.

1998;147(10):940–947. PubMed doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009384

36. Cannon MJ, Stowell JD, Clark R, et al. Repeated measures study of weekly and daily cytomegalovirus shedding patterns in saliva and urine of healthy cytomegalovirus-seropositive children. BMC Infect Dis. 2014;14(1):569. PubMed doi: 10.1186/s12879-014-0569-1
37. Adler SP. Cytomegalovirus infection in parents of children at daycare centers. N Engl J Med. 1986;315(18):1164–1165. PubMed doi: 10.1056/NEJM198610303151814
38. Adler SP. Cytomegalovirus transmission among children in day care, their mothers and caretakers. Pediatr Infect Dis J. 1988;7(4):279–285. PubMed doi: 10.1097/00006454-198804000-00009
39. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. Rev Med Virol. 2010;20(5):311–326. PubMed doi: 10.1002/rmv.659
40. Alain S, Garnier-Geoffroy F, Labrunie A, et al. Cytomegalovirus (CMV) Shedding in French Day-Care Centers: A Nationwide Study of Epidemiology, Risk Factors, Centers' Practices, and Parents' Awareness of CMV. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(6):686–694. PubMed doi: 10.1093/jpids/piz097
41. Adler SP. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: evidence for viral transmission to parents from children infected at a day care center. Pediatr Infect Dis. 1986;5(3):315–318. PubMed doi: 10.1097/00006454-198605000-00008
42. Adler SP. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: viral transmission among children attending a day care center, their parents, and caretakers. J Pediatr. 1988;112(3):366–372. PubMed doi: 10.1016/S0022-3476(88)80314-7
43. Joseph SA, Béliveau C, Muecke CJ, et al. Cytomegalovirus as an occupational risk in daycare educators. Paediatr Child Health. 2006;11(7):401–407. PubMed doi: 10.1093/pch/11.7.401
44. Revello MG, Campanini G, Piralla A, et al. Molecular epidemiology of primary human cytomegalovirus infection in pregnant women and their families. J Med Virol. 2008;80(8):1415–1425. PubMed doi: 10.1002/jmv.21243
45. Pass RF, Hutto C, Lyon MD, Cloud G. Increased rate of cytomegalovirus infection among day care center workers. Pediatr Infect Dis J. 1990;9(7):465–470. PubMed doi: 10.1097/00006454-199007000-00003
46. Pass RF, Hutto C, Ricks R, Cloud GA. Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day-care centers. N Engl J Med. 1986;314(22):1414–1418. PubMed doi: 10.1056/NEJM198605293142204
47. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. BMC Infect Dis. 2007;7(1):71. PubMed doi: 10.1186/1471-2334-7-71
48. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med. 1992;326(10):663–667. PubMed doi: 10.1056/NEJM199203053261003
49. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA. 2003;289(8):1008–1011. PubMed doi: 10.1001/jama.289.8.1008
50. Simonazzi G, Curti A, Cervi F, et al. Perinatal Outcomes of Non-Primary Maternal Cytomegalovirus Infection: A 15-Year Experience. Fetal Diagn Ther. 2018;43(2):138–142. PubMed doi: 10.1159/000477168
51. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(6):870–883.e11. PubMed doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.038
52. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. J Clin Virol. 2011;52(3):244–246. PubMed doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005
53. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. Clin Infect Dis. 2019;69(9):1526–1532. PubMed doi: 10.1093/cid/ciy1128
54. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, et al. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. 2019;144(2):e20183095. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-3095
55. Minsart AF, Rypens F, Smiljkovic M, et al. Prenatal findings, neonatal symptoms and neurodevelopmental outcome of congenital cytomegalovirus infection in a university hospital in Montreal, Quebec. J Perinat Med. 2020;48(3):234–241. PubMed doi: 10.1515/jpm-2019-0331
56. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. J Clin Virol. 2006;35(2):216–220. PubMed doi: 10.1016/j.jcv.2005.09.015
57. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. N Engl J Med. 1982;306(16):945–949. PubMed doi: 10.1056/NEJM198204223061601
58. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. JAMA. 1986;256(14):1904–1908. PubMed doi: 10.1001/jama.1986.03380140074025

59. de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. Rev Med Virol. 2013;23(4):241–249. PubMed doi: 10.1002/rmv.1744
60. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. Clin Infect Dis. 2013;56(9):1232–1239. PubMed doi: 10.1093/cid/cit018
61. Balegamire SJ, Renaud C, Mâsse B, et al. Frequency, timing and risk factors for primary maternal cytomegalovirus infection during pregnancy in Quebec. PLoS One. 2021;16(6):e0252309. PubMed doi: 10.1371/journal.pone.0252309
62. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev Med Virol. 2010;20(4):202–213. PubMed doi: 10.1002/rmv.655
63. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. Clin Infect Dis. 2010;50(11):1439–1447. PubMed doi: 10.1086/652438
64. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. Clin Infect Dis. 2006;43(9):1143–1151. PubMed doi: 10.1086/508173
65. Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Gambhir M, Bialek SR. Influence of parity and sexual history on cytomegalovirus seroprevalence among women aged 20–49 years in the USA. Int J Gynaecol Obstet. 2016;135(1):82–85. PubMed doi: 10.1016/j.ijgo.2016.03.032
66. Kamada M, Komori A, Chiba S, Nakao T. A prospective study of congenital cytomegalovirus infection in Japan. Scand J Infect Dis. 1983;15(3):227–232. PubMed doi: 10.3109/inf.1983.15.issue-3.01
67. Ahlfors K. Epidemiological studies of congenital cytomegalovirus infection. Scand J Infect Dis Suppl. 1982;34(sup34):1–36. PubMed doi: 10.3109/inf.1982.14.suppl-34.01
68. Wang C, Dollard SC, Amin MM, Bialek SR. Cytomegalovirus IgM Seroprevalence among Women of Reproductive Age in the United States. PLoS One. 2016;11(3):e0151996. PubMed doi: 10.1371/journal.pone.0151996
69. Iijima S. Pitfalls in the Serological Evaluation of Maternal Cytomegalovirus Infection as a Potential Cause of Fetal and Neonatal Involvements: A Narrative Literature Review. J Clin Med. 2022;11(17):5006. PubMed doi: 10.3390/jcm11175006
70. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. Clin Vaccine Immunol. 2011;18(11):1895–1899. PubMed doi: 10.1128/CVI.05228-11
71. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. Clin Infect Dis. 2013;56(10):1428–1435. PubMed doi: 10.1093/cid/cit059
72. Fowler K, Mucha J, Neumann M, et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. BMC Public Health. 2022;22(1):1659. PubMed doi: 10.1186/s12889-022-13971-7
73. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007;17(5):355–363. PubMed doi: 10.1002/rmv.544
74. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. Pediatrics. 2014;134(5):972–982. PubMed doi: 10.1542/peds.2014-1173
75. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2014;164(4):855–859. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007
76. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, et al. Neonatal and longterm ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2017;97:59–63. PubMed doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.001
77. Capretti MG, Lanari M, Tani G, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. Brain Dev. 2014;36(3):203–211. PubMed doi: 10.1016/j.braindev.2013.04.001
78. Gaur P, Ffrench-Constant S, Kachramanoglou C, Lyall H, Jan W. Is it not time for international guidelines to combat congenital cytomegalovirus infection? A review of central nervous system manifestations. Clin Radiol. Aug 2020;75(8):644 e7–644 e16. doi: 10.1016/j.crad.2020.02.009
79. Kruc RM, Osterholm EA, Holm T, Nestrasil I, Lanzieri TM, Schleiss MR. Cranial Ultrasound Findings in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection in a Universal Newborn Screening Study in Minnesota. J Pediatric Infect Dis Soc. 2024;13(8):413–420. PubMed doi: 10.1093/jpids/piae059
80. Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, Pardo J, Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection – infrequent yet significant. J Viral Hepat. 2015;22(9):763–768. PubMed doi: 10.1111/jvh.12374
81. Goelz R, Hamprecht K, Klingel K, Poets CF. Intestinal manifestations of postnatal and congenital cytomegalovirus

infection in term and preterm infants. J Clin Virol. 2016;83:29–36. PubMed doi: 10.1016/j.jcv.2016.08.289

82. Porta A, Avanzini A, Bellini M, et al. Neonatal gastrointestinal involvement and congenital cytomegalovirus. Pediatr Med Chir. 2016;38(3):134. PubMed doi: 10.4081/pmc.2016.134
83. Inagaki K, Blackshear C, Palmer A, Hobbs CV. Risk Factors, Geographic Distribution, and Healthcare Burden of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection in the United States: Analysis of a Nationally Representative Database, 2000–2012. J Pediatr. 2018;199:118–123.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.036
84. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. Eur J Pediatr. 2006;165(11):773–778. PubMed doi: 10.1007/s00431-006-0172-6
85. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J. 1992;11(2):93–99. PubMed doi: 10.1097/00006454-199202000-00007
86. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(12):1205–1213. PubMed doi: 10.1097/INF.0000000000001763
87. Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. J Infect Dis. 2007;195(6):782–788. PubMed doi: 10.1086/511981
88. Satterfield-Nash A, Umrigar A, Lanzieri TM. Etiology of Prelingual Hearing Loss in the Universal Newborn Hearing Screening Era: A Scoping Review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163(4):662–670. PubMed doi: 10.1177/0194599820921870
89. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, et al; CHIMES Study. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. Pediatrics. 2017;139(2):e20162128. PubMed doi: 10.1542/peds.2016-2128
90. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. J Am Acad Audiol. 2000;11(5):283–290. PubMed doi: 10.1055/s-0042-1748054
91. Riga M, Korres G, Chouridis P, Naxakis S, Danielides V. Congenital cytomegalovirus infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018;115:156–164. PubMed doi: 10.1016/j.ijporl.2018.10.005
92. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, et al; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. 2017;139(3):e20162610. PubMed doi: 10.1542/peds.2016-2610
93. Lanzieri TM, Chung W, Leung J, et al; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing Trajectory in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;158(4):736–744. PubMed doi: 10.1177/0194599818758247
94. Torrecillas V, Allen CM, Greene T, et al. Should You Follow the Better-Hearing Ear for Congenital Cytomegalovirus Infection and Isolated Sensorineural Hearing Loss? Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162(1):114–120. PubMed doi: 10.1177/0194599819880348
95. Lanzieri TM, Caviness AC, Blum P, et al; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Progressive, Long-Term Hearing Loss in Congenital CMV Disease After Ganciclovir Therapy. J Pediatric Infect Dis Soc. 2022;11(1):16–23. PubMed doi: 10.1093/jpids/piab095
96. Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD, Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. Rev Med Virol. 2017;27(5):e1938. PubMed doi: 10.1002/rmv.1938
97. Lee ER, Chan DK. Implications of dried blood spot testing for congenital CMV on management of children with hearing loss: A preliminary report. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;119:10–14. PubMed doi: 10.1016/j.ijporl.2018.12.029
98. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, et al. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. J Pediatr. 2016;172:110–115.e2. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.024
99. Karltorp E, Löfkvist U, Lewensohn-Fuchs I, et al. Impaired balance and neurodevelopmental disabilities among children with congenital cytomegalovirus infection. Acta Paediatr. 2014;103(11):1165–1173. PubMed doi: 10.1111/apa.12745
100. Pinninti S, Christy J, Almutairi A, Cochrane G, Fowler KB, Boppana S. Vestibular, Gaze, and Balance Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. 2021;147(2):e20193945. PubMed doi: 10.1542/peds.2019-3945
101. Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Vestibular Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. 2015;136(4):e887–e895. PubMed doi: 10.1542/peds.2015-0908
102. Corazzi V, Hatzopoulos S, Bianchini C, et al. Vestibular and postural impairment in congenital Cytomegalovirus infection. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2022;152:111005. PubMed doi: 10.1016/j.ijporl.2021.111005
103. Coors LE, Spencer R. Delayed presentation of cytomegalovirus retinitis in an infant with severe congenital cytomegalovirus

infection. Retina. 2010;30(4)(suppl):S59–S62. PubMed doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c7018d

104. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. Dev Med Child Neurol. 2017;59(12):1261–1268. PubMed doi: 10.1111/dmcn.13556
105. Tuncer S, Oray M, Yildirim Y, Camcioglu Y, Tugal-Tutkun I. Bilateral intraocular calcification in necrotizing cytomegalovirus retinitis. Int Ophthalmol. 2014;34(5):1119–1122. PubMed doi: 10.1007/s10792-014-9917-9
106. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. J AAPOS. 2000;4(2):110–116. PubMed doi: 10.1067/mpa.2000.103870
107. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, et al; Congenital CMV Longitudinal Study Group. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(9):877–882. PubMed doi: 10.1097/INF.0000000000001599
108. Suzuki Y, Toribe Y, Mogami Y, Yanagihara K, Nishikawa M. Epilepsy in patients with congenital cytomegalovirus infection. Brain Dev. 2008;30(6):420–424. PubMed doi: 10.1016/j.braindev.2007.12.004
109. Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N, McIntyre S, Jones CA; Australian Cerebral Palsy Register Group. Congenital cytomegalovirus is associated with severe forms of cerebral palsy and female sex in a retrospective population-based study. Dev Med Child Neurol. 2014;56(9):846–852. PubMed doi: 10.1111/dmcn.12467
110. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. Pediatrics. 1999;104(1 Pt 1):55–60. PubMed doi: 10.1542/peds.104.1.55
111. Lanzieri TM, Leung J, Caviness AC, et al. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. J Perinatol. 2017;37(7):875–880. PubMed doi: 10.1038/jp.2017.41
112. Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. Pediatrics. 1997;99(6):800–803. PubMed doi: 10.1542/peds.99.6.800
113. Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, et al; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Intelligence and Academic Achievement With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. 2017;140(5):e20171517. PubMed doi: 10.1542/peds.2017-1517
114. Meyers J, Sinha A, Samant S, Candrilli S. The Economic Burden of Congenital Cytomegalovirus Disease in the First Year of Life: A Retrospective Analysis of Health Insurance Claims Data in the United States. Clin Ther. 2019;41(6):1040–1056.e3. PubMed doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.022
115. (AHRQ) AfHRaQ. Kid's Inpatient Database (KID). Accessed 10 February 2023. https://www.hcup-us.ahrq.gov/db/nation/kid/kiddbdocumentation.jsp
116. Center for Disease Control and Prevention. International Classification of Diseases,Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). 2024. https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm
117. Grosse SD, Dollard SC, Ortega-Sanchez IR. Economic assessments of the burden of congenital cytomegalovirus infection and the cost-effectiveness of prevention strategies. Semin Perinatol. 2021;45(3):151393. PubMed doi: 10.1016/j.semperi.2021.151393
118. Korndewal MJ, Weltevrede M, van den Akker-van Marle ME, Oudesluys-Murphy AM, de Melker HE, Vossen ACTM. Healthcare costs attributable to congenital cytomegalovirus infection. Arch Dis Child. 2018;103(5):452–457. PubMed doi: 10.1136/archdischild-2017-312805
119. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. N Engl J Med. 2011;364(22):2111–2118. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa1006561
120. Folkins AK, Chisholm KM, Guo FP, McDowell M, Aziz N, Pinsky BA. Diagnosis of congenital CMV using PCR performed on formalinfixed, paraffin-embedded placental tissue. Am J Surg Pathol. 2013;37(9):1413–1420. PubMed doi: 10.1097/PAS.0b013e318290f171
121. Koyano S, Inoue N, Nagamori T, et al. Dried umbilical cords in the retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection as a cause of developmental delays. Clin Infect Dis. 2009;48(10):e93–e95. PubMed doi: 10.1086/598506
122. Koyano S, Inoue N, Oka A, et al; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. BMJ Open. 2011;1(1):e000118. PubMed doi: 10.1136/bmjopen-2011-000118
123. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. J Infect Dis. 2014;210(9):1415–1418. PubMed doi: 10.1093/infdis/jiu263
124. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al; CMV and Hearing Multicenter Screening (CHIMES) Study Group. Newborn Dried Blood Spot Polymerase Chain Reaction to Identify Infants with Congenital Cytomegalovirus-Associated Sensorineural Hearing

Loss. J Pediatr. 2017;184:57–61.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.047

125. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Urine Collection Method for the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(8):903–905. PubMed doi: 10.1097/INF.0000000000000757

126. Wang S, Wang T, Zhang W, et al. Cohort study on maternal cytomegalovirus seroprevalence and prevalence and clinical manifestations of congenital infection in China. Medicine (Baltimore). 2017;96(5):e6007. PubMed doi: 10.1097/MD.0000000000006007

127. Ross SA, Michaels MG, Ahmed A, et al. Contribution of Breastfeeding to False-Positive Saliva Polymerase Chain Reaction for Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening. J Infect Dis. 2018;217(10):1612–1615. PubMed doi: 10.1093/infdis/jiy057

128. Gunkel J, Wolfs TF, Nijman J, et al. Urine is superior to saliva when screening for postnatal CMV infections in preterm infants. J Clin Virol. 2014;61(1):61–64. PubMed doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.002

129. Mukhopadhyay S, Itell HL, Hartman E, et al. Breast Milk and Saliva for Postnatal Cyto†megalovirus Screening among Very Low Birth Weight Infants. Pediatr Infect Dis J. 2022;41(11):904–910. PubMed doi: 10.1097/INF.0000000000003671

130. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, et al; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CMV and Hearing Multicenter Screening (CHIMES) Study. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. JAMA. 2010;303(14):1375–1382. PubMed doi: 10.1001/jama.2010.423

131. Dollard SC, Dreon M, Hernandez-Alvarado N, et al. Sensitivity of Dried Blood Spot Testing for Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection. JAMA Pediatr. 2021;175(3):e205441. PubMed doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5441

132. Soetens O, Vauloup-Fellous C, Foulon I, et al. Evaluation of different cytomegalovirus (CMV) DNA PCR protocols for analysis of dried blood spots from consecutive cases of neonates with congenital CMV infections. J Clin Microbiol. 2008;46(3):943–946. PubMed doi: 10.1128/JCM.01391-07

133. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(1):39–42. PubMed doi: 10.1097/00006454-200301000-00012

134. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. Virol J. 2015;12(1):60. PubMed doi: 10.1186/s12985-015-0281-9

135. Del Valle Penella A, Miller J, Rochat R, Demmler-Harrison G. Utility of Dried Blood Spots for the Diagnosis of Congenital Cytomegaloviruses within the First 21 Days of Life in a Single Center. Int J Neonatal Screen. 2023;9(3):44. PubMed doi: 10.3390/ijns9030044

136. Bodéus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. Prenat Diagn. 1999;19(4):314–317. PubMed doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(199904)19:4<314:AID-PD542>3.0.CO;2-H

137. Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselinck K, et al. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. J Clin Microbiol. 2009;47(3):660–665. PubMed doi: 10.1128/JCM.01576-08

138. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. J Clin Virol. 2001;21(1):47–55. PubMed doi: 10.1016/S1386-6532(00)00184-0

139. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2008;41(3):192–197. PubMed doi: 10.1016/j.jcv.2007.10.015

140. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(3):330–349. PubMed doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018

141. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. Semin Pediatr Infect Dis. 2005;16(1):44–49. PubMed doi: 10.1053/j.spid.2004.09.011

142. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. Prenat Diagn. 2017;37(9):940–942. PubMed doi: 10.1002/pd.5107

143. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). Lancet Reg Health Eur. 2024;40:100892. PubMed doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892

144. Crumpacker CS. Ganciclovir. N Engl J Med. 1996;335(10):721–729. PubMed doi: 10.1056/NEJM199609053351007

145. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med. 2015;372(10):933–943. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa1404599

146. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr.

2003;143(1):16–25. PubMed doi: 10.1016/S0022-3476(03)00192-6

147. Chung PKSF, Soede W, Kroes A, Oudesluys-Murphy A, Vossen A. The CONCERT Study: Treatment of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection and Isolated Hearing Loss, Detected Through Newborn Hearing Screening. presented at: 39th Annual ESPID meetings; May 24–28, 2021 2021; Geneva, Switzerland.
148. Chung PK, Schornagel FAJ, Soede W, et al. Valganciclovir in Infants with Hearing Loss and Clinically Inapparent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Nonrandomized Controlled Trial. J Pediatr. 2024;268:113945. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2024.113945
149. Faqi AS, Klug A, Merker HJ, Chahoud I. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short-term exposure. Hum Exp Toxicol. 1997;16(9):505–511. PubMed doi: 10.1177/096032719701600905
150. Marshall BC, Koch WC. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants: focus on pharmacokinetics, formulations, dosing, and adverse events. Paediatr Drugs. 2009;11(5):309–321. PubMed doi: 10.2165/11316080-000000000-00000
151. McLeroth P, Paduch DA, Abt M, Hughes R, Moore S, Mudie N. Effects of valganciclovir on spermatogenesis in renal transplant patients - results of a multicenter prospective nonrandomized study. Transpl Int. 2020;33(3):310–320. PubMed doi: 10.1111/tri.13558
152. Michaels MG. Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5(3):441–448. PubMed doi: 10.1586/14787210.5.3.441
153. Kimberlin DWJP, Sanchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R. Six months versus six weeks of oral valganciclovir for infants with symptomatic congenital cytomegalovirus (CMV) disease with and without central nervous system (CNS) involvement: Results of a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study. presented at: ID Week; 2013; San Francisco, California.
154. Hoki C, White M, Pesch MH, Melvin AJ, Park AH. A Cross-Sectional Survey of Pediatric Infectious Disease Physicians' Approach to Congenital Cytomegalovirus Infection. Int J Neonatal Screen. 2023;9(2):17. PubMed doi: 10.3390/ijns9020017
155. McCrary H, Sheng X, Greene T, Park A. Long-term hearing outcomes of children with symptomatic congenital CMV treated with valganciclovir. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;118:124–127. PubMed doi: 10.1016/j.ijporl.2018.12.027
156. Ganek H, McConkey Robbins A, Niparko JK. Language outcomes after cochlear implantation. Otolaryngol Clin North Am. 2012;45(1):173–185. PubMed doi: 10.1016/j.otc.2011.08.024
157. Ronchi A, Zeray F, Lee LE, et al. Evaluation of clinically asymptomatic high risk infants with congenital cytomegalovirus infection. J Perinatol. 2020;40(1):89–96. PubMed doi: 10.1038/s41372-019-0501-z
158. Pasternak Y, Ziv L, Attias J, Amir J, Bilavsky E. Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss. J Pediatr. 2018;199:166–170. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.028
159. Ross S, Long SS, Kimberlin DW. Closer to Universal Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection but Far Away from Antiviral Therapy in All Infected Infants. J Pediatr. 2018;199:7–9. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.062
160. De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, Dhooge I. The Effect of (Val) ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. Laryngoscope. 2022;132(11):2241–2250. PubMed doi: 10.1002/lary.30027
161. Chung PK, Schornagel F, Oudesluys-Murphy AM, et al. Targeted screening for congenital cytomegalovirus infection: clinical, audiological and neuroimaging findings. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023;108(3):302–308. PubMed doi: 10.1136/archdischild-2022-324699
162. Kimberlin DW, Aban I, Peri K, et al; Collaborative Antiviral Study Group (CASG). Oral Valganciclovir Initiated Beyond 1 Month of Age as Treatment of Sensorineural Hearing Loss Caused by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Randomized Clinical Trial. J Pediatr. 2024;268:113934. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2024.113934
163. Lackner A, Acham A, Alborno T, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. J Laryngol Rhinol Otol. 2009;123(4):391–396. PubMed doi: 10.1017/S0022215108003162
164. Amir J, Attias J, Pardo J. Treatment of late-onset hearing loss in infants with congenital cytomegalovirus infection. Clin Pediatr (Phila). 2014;53(5):444–448. PubMed doi: 10.1177/0009922813510204
165. Pesch MH, Kuboushek K, McKee MM, Thorne MC, Weinberg JB. Congenital cytomegalovirus infection. BMJ. 2021;373(1212):n1212. PubMed doi: 10.1136/bmj.n1212
166. Rawlinson W. Congenital CMV international guidelines are needed to guide diagnosis, prevention and management. Acta Paediatr. 2017;106(9):1389–1390. PubMed doi: 10.1111/apa.13959
167. The Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. J Early Hear Detect Interv. 2019;4(2):1–44.
168. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists.

Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics. 2018;142(6):e20183061. Pediatrics. 2019;143(3):e20183810. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-3810

169. Fierson WM, Chiang MF, Good W, et al; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on Ophthalmology; AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY; AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS; AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED ORTHOPTISTS. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics. 2018;142(6):e20183061. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-3061
170. CDC. 2022 Summary of Diagnostics Among Infants Not Passing Hearing Screening. CDC. Accessed 6 February 2025, https://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/2022-data/06-diagnostics.html
171. Muse C, Harrison J, Yoshinaga-Itano C, et al; Joint Committee on Infant Hearing of the American Academy of Pediatrics. Supplement to the JCIH 2007 position statement: principles and guidelines for early intervention after confirmation that a child is deaf or hard of hearing. Pediatrics. 2013;131(4):e1324–e1349. PubMed doi: 10.1542/peds.2013-0008
172. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? Rev Med Virol. 2014;24(5):291–307. PubMed doi: 10.1002/rmv.1790
173. Krishna S, Nemerofsky SL, Iyare A, Ramdhanie MA, Nassar M, Nafday S. Early Extended Neonatal Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection: A Quality Improvement Initiative. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2020;46(9):516–523. PubMed doi: 10.1016/j.jcjq.2020.06.002
174. Leung J, Cannon MJ, Grosse SD, Bialek SR. Laboratory testing and diagnostic coding for cytomegalovirus among privately insured infants in the United States: a retrospective study using administrative claims data. BMC Pediatr. 2013;13(1):90. PubMed doi: 10.1186/1471-2431-13-90
175. Demmler Harrison GJ. Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection...It Is Time. Clin Infect Dis. 2020;70(7):1385–1387. PubMed doi: 10.1093/cid/ciz415
176. Ronchi A, Shimamura M, Malhotra PS, Sánchez PJ. Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15(5):417–419. PubMed doi: 10.1080/14787210.2017.1303377
177. Suarez D, Nielson C, McVicar SB, et al. Analysis of an Expanded Targeted Early Cytomegalovirus Testing Program. Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;169(3):679–686. PubMed doi: 10.1002/ohn.320
178. Care CoUaERaEDiH. Unequal Treatment: Confronting Racial and Ethnic Disparities in Health Care. The National Academies Press; 2002:781.
179. Diener ML, Zick CD, McVicar SB, Boettger J, Park AH. Outcomes From a Hearing-Targeted Cytomegalovirus Screening Program. Pediatrics. 2017;139(2):e20160789. PubMed doi: 10.1542/peds.2016-0789
180. Caselli N, Pyers J, Lieberman AM. Deaf Children of Hearing Parents Have Age-Level Vocabulary Growth When Exposed to American Sign Language by 6 Months of Age. J Pediatr. 2021;232:229–236. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2021.01.029
181. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. Pediatrics. 1998;102(5):1161–1171. PubMed doi: 10.1542/peds.102.5.1161
182. Hranilovich JA, Park AH, Knackstedt ED, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging in Congenital Cytomegalovirus With Failed Newborn Hearing Screen. Pediatr Neurol. 2020;110:55–58. PubMed doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.05.006
183. Cannon MJ, Levis DM, McBride H, et al. Family Perceptions of Newborn Cytomegalovirus Screening: A Qualitative Study. Int J Neonatal Screen. 2021;7(4):80. PubMed doi: 10.3390/ijns7040080
184. Peterson J, Nishimura C, Smith RJH. Genetic Testing for Congenital Bilateral Hearing Loss in the Context of Targeted Cytomegalovirus Screening. Laryngoscope. 2020;130(11):2714–2718. PubMed doi: 10.1002/lary.28536
185. Martin JRKHW, Schimmenti LA, Cofer SA, Poling GL. Advancing Clinical Practice Through Integration of Congenital Cytomegalovirus (cCMV) Testing with Newborn Hearing Screening at Mayo Clinic. J Early Hear Detect Interv. 2021;6(2):28–38.
186. Vancor E, Shapiro ED, Loyal J. Results of a Targeted Screening Program for Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants Who Fail Newborn Hearing Screening. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019;8(1):55–59. PubMed doi: 10.1093/jpids/pix105
187. Haller T, Shoup A, Park AH. Should hearing targeted screening for congenital cytomegalovirus infection Be implemented? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020;134:110055. PubMed doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110055
188. National CMV. Foundation: Newborn Screening. 10 June 2024, 2024. https://www.nationalcmv.org/overview/newborn-screening
189. National CMV. Foundation: Advocacy in Action. Accessed January 29, 2025, https://www.nationalcmv.org/about-us/advocacy
190. Yamamoto AY, Anastasio ART, Massuda ET, et al. Contribution of congenital cytomegalovirus (cCMV) to permanent hearing loss in a highly seropositive population: "The BraCHS study". Clin Infect Dis. 2019. PubMed doi: 10.1093/cid/ciz413
191. Barkai G, Ari-Even Roth D, Barzilai A, et al. Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva - report of clinical experience. J Clin Virol. 2014;60(4):361–366. PubMed doi: 10.1016/j.jcv.2014.04.024
192. Chiereghin A, Pavia C, Turello G, et al. Universal Newborn

Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection - From Infant to Maternal Infection: A Prospective Multicenter Study. Front Pediatr. 2022;10:909646. PubMed doi: 10.3389/fped.2022.909646

193. Puhakka L, Lappalainen M, Lönnqvist T, et al. The Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study of 20 000 Infants in Finland. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019;8(3):205–212. PubMed doi: 10.1093/jpids/piy027
194. Paixão P, Almeida S, Videira PA, Ligeiro D, Marques T. Screening of congenital cytomegalovirus infection by real-time PCR in urine pools. Eur J Pediatr. 2012;171(1):125–129. PubMed doi: 10.1007/s00431-011-1496-4
195. Yamaguchi A, Oh-Ishi T, Arai T, et al. Screening for seemingly healthy newborns with congenital cytomegalovirus infection by quantitative real-time polymerase chain reaction using newborn urine: an observational study. BMJ Open. 2017;7(1):e013810. PubMed doi: 10.1136/bmjopen-2016-013810
196. Gievers LL, Holmes AV, Loyal J, et al. Ethical and Public Health Implications of Targeted Screening for Congenital Cytomegalovirus. Pediatrics. 2020;146(1):e20200617. PubMed doi: 10.1542/peds.2020-0617
197. Nelson W, Pomerantz A, Howard K, Bushy A. A proposed rural healthcare ethics agenda. J Med Ethics. 2007;33(3):136–139. PubMed doi: 10.1136/jme.2006.015966
198. Halloran DR, Wall TC, Evans HH, Hardin JM, Woolley AL. Hearing screening at well-child visits. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(10):949–955. PubMed doi: 10.1001/archpedi.159.10.949
199. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, et al. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. JAMA Pediatr. 2016;170(12):1173–1180. PubMed doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2016
200. Williams EJ, Gray J, Luck S, et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(6):F501–F506. PubMed doi: 10.1136/archdischild-2014-306756
201. Bergevin A, Zick CD, McVicar SB, Park AH. Cost-benefit analysis of targeted hearing directed early testing for congenital cytomegalovirus infection. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(12):2090–2093. PubMed doi: 10.1016/j.ijporl.2015.09.019
202. Kettler M, Shoup A, Moats S, et al. American Academy of Audiology Position Statement on Early Identification of Cytomegalovirus in Newborns. J Am Acad Audiol. 2023;34(3–04):84–89. PubMed doi: 10.1055/s-0043-1768036
203. Surgery AAoO-HaN. Universal newborn congenital cytomegalovirus (cCMV) screening. Position Statement. 2024. February 19, 2024. Accessed April 9, 2024.
204. Children ACoHDiNa. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children Decision Letter. HRSA. Accessed 6 February 2025, https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/chair-letter-ccmvnominators.pdf
205. Vandrevala T, Barber V, Mbire-Chigumba E, et al. Parenting a child with congenital cytomegalovirus infection: a qualitative study. BMJ Paediatr Open. 2020;4(1):e000844. PubMed doi: 10.1136/bmjpo-2020-000844
206. Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Dollard SM. Cytomegalovirus seroprevalence among U.S. children 1 to 5 years of age: The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 2017 – March 2020 Pre-pandemic dataset. Clin Infect Dis. 2021. PubMed doi: 10.1093/cid/ciab947
207. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. BMC Public Health. 2005;5(1):70. PubMed doi: 10.1186/1471-2458-5-70
208. Barber V, Calvert A, Vandrevala T, et al. Prevention of Acquisition of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Through Hygiene-based Behavioral Interventions: A Systematic Review and Gap Analysis. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(10):949–954. PubMed doi: 10.1097/INF.0000000000002763
209. Benou S, Dimitriou G, Papaevangelou V, Gkentzi D. Congenital cytomegalovirus infection: do pregnant women and healthcare providers know enough? A systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):6566–6575. PubMed doi: 10.1080/14767058.2021.1918088
210. Price SM, Bonilla E, Zador P, Levis DM, Kilgo CL, Cannon MJ. Educating women about congenital cytomegalovirus: assessment of health education materials through a web-based survey. BMC Womens Health. 2014;14(1):144. PubMed doi: 10.1186/s12905-014-0144-3
211. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of childto-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. J Pediatr. 2004;145(4):485–491. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2004.05.041
212. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of childto-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 1996;15(3):240–246. PubMed doi: 10.1097/00006454-199603000-00013
213. Finney JW, Miller KM, Adler SP. Changing protective and risky behaviors to prevent child-to-parent transmission of cytomegalovirus. J Appl Behav Anal. 1993;26(4):471–472. PubMed doi: 10.1901/jaba.1993.26-471
214. Beaudoin ML, Renaud C, Boucher M, Kakkar F, Gantt S, Boucoiran I. Perspectives of women on screening and prevention of CMV in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;258:409–413.

PubMed doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.035

215. Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. Am J Obstet Gynecol. Nov 2009;201(5):466 e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.056

216. Nigro G, La Torre R, Pentimalli H, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. Prenat Diagn. 2008;28(6):512–517. PubMed doi: 10.1002/pd.2013

217. Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(4):617–625. PubMed doi: 10.1080/14767058.2017.1387890

218. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, et al. Prevention of maternalfetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(3):383–389. PubMed doi: 10.1002/uog.19164

219. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating G; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 2005;353(13):1350–1362. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa043337

220. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. N Engl J Med. 2021;385(5):436–444. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa1913569

221. Devlieger R, Buxmann H, Nigro G, et al. Serial Monitoring and Hyperimmunoglobulin versus Standard of Care to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Phase III Randomized Trial. Fetal Diagn Ther. 2021;48(8):611–623. PubMed doi: 10.1159/000518508

222. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. N Engl J Med. 2014;370(14):1316–1326. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa1310214

223. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet. 2020;396(10253):779–785. PubMed doi: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7

224. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023;61(4):436–444. PubMed doi: 10.1002/uog.26136

225. Gynecologists ACoOa. Cytomegalovirus (CMV) in Pregnancy. ACoG. org. Accessed 17 March, 2025, https://www.acog.org/clinicalinformation/physician-faqs/cytomegalovirus-in-pregnancy

226. Plotkin SA. Preventing Infection by Human Cytomegalovirus. J Infect Dis. 2020;221(suppl 1):S123–S127. PubMed doi: 10.1093/infdis/jiz448

227. Plotkin SA, Wang D, Oualim A, et al. The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus. J Infect Dis. 2020;221(suppl 1):S113–S122. PubMed doi: 10.1093/infdis/jiz447

228. Esposito S, Chiopris G, Messina G, D'Alvano T, Perrone S, Principi N. Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection with Vaccines: State of the Art. Vaccines (Basel). 2021;9(5):523. PubMed doi: 10.3390/vaccines9050523

229. Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents. 4th ed. American Academy of Pediatrics; 2017.

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2026;158(4):e2026078595*】