

海南省新生儿耳聋基因携带情况分析

范霞林,樊利春*,黄垂灿,吴维佳,吴西静

海南省妇女儿童医学中心,海南 海口 570000

摘要:目的 了解海南省新生儿4种常见耳聋基因及10个位点突变的检出情况,分析耳聋基因及其位点的分子流行病学特征,为海南省制定新生儿耳聋基因筛查策略,促进儿童听力健康水平提供科学依据。**方法** 选取2020年1月至2021年12月在海南出生的新生儿,收集研究对象的人口学特征,同时采集新生儿足底血,应用多重PCR扩增和导流杂交技术联合高通量测序技术,对常见的4个耳聋基因10个突变位点进行检测,采用 t 检验或 χ^2 检验对数据进行处理。**结果** 7 124名新生儿通过知情同意并被列为研究对象,检测到耳聋基因突变219例,耳聋基因检出率为3.07%。4个常见耳聋基因 *GJB2*、*SLC26A4*、*MT-RNR1*、*GJB3* 的检出率分别为 1.56% (111/7 124)、1.18% (84/7 124)、0.21% (15/7 124)、0.11% (8/7 124)。4个基因10个位点中,*GJB2*的c.235delC位点检出率最高,为1.38% (98/7 124),其次是*SLC26A4*的c.919-2A>G (0.87%, 62/7 124);听力初筛通过的新生儿有2.63% (113/4 289)检出耳聋基因;在基因类型方面,*GJB2*基因在听力筛查未通过新生儿中检出率大于听力筛查通过的新生儿[2.23% (63/7 124) vs 1.12% (48/7 124), $P<0.01$];在基因位点方面,未通过听力筛查新生儿的c.235delC位点检出率大于通过的新生儿[2.09% (59/7 124) vs 0.91% (39/7 124), $P<0.01$]。**结论** 海南省新生儿最常见的耳聋基因类型为*GJB2*和*SLC26A4*;最常见的基因突变位点为c.235delC和c.919-2A>G;听力初筛通过的新生儿仍有2.63%检出耳聋基因,其中检出携带*MT-RNR1*和*GJB3*基因的耳聋高危新生儿。因此,听力筛查应联合耳聋基因筛查,以提高听力损失高危儿童检出率。

关键词: 新生儿;耳聋基因;听力筛查;海南

中图分类号:R764.43 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2022)12-1147-07

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.12.08

Analysis of genetic carrier of neonatal deafness in Hainan

FAN Xia-lin, FAN Li-chun, HUANG Chui-can, WU Wei-jia, WU Xi-jing
Hainan Women and Children Medical Center, Haikou, Hainan 570000, China
Corresponding author: FAN Li-chun, E-mail: 285562830@qq.com

Abstract: Objective To explore the carrying status of four common deafness genes and mutations on 10 loci in newborns in Hainan, and to analyze the molecular epidemiological characteristics of deafness genes and their loci, so as to provide scientific basis for formulating neonatal deafness gene screening strategy and promoting children's hearing health in Hainan. **Methods** Newborns born in Hainan from January 2020 to December 2021 were selected as the research objects. The demographic characteristics of the research objects were collected. At the same time, the plantar blood of newborns was collected, and multiplex PCR amplification and directed hybridization combined with high-throughput sequencing technology were applied to detect 10 mutation loci on 4 common deafness genes. T-test or chi square test was used to process the data. **Results** A total of 7 124 newborns were included in the study through informed consent, 219 cases of deafness gene mutation were detected with the detection rate of deafness gene of 3.07%. The detection rates of *GJB2*, *SLC26A4*, *MT-RNR1* and *GJB3* were 1.56% (111/7 124), 1.18% (84/7 124), 0.21% (15/7 124) and 0.11% (8/7 124) respectively. Among the 10 loci of the four genes, the positive detection rate of c.235delC locus of *GJB2* was the highest, which was 1.38% (98/7 124), followed by c.919-2A>G of *SLC26A4* (0.87%, 62/7 124); 2.63% (113/4 289) of the newborns who passed the preliminary hearing screening still carried the deafness gene; in terms of gene type, the detection rate of *GJB2* gene in newborns who failed the hearing screening was higher than that in newborns who passed the hearing screening [2.23% (63/7 124) vs 1.12% (48/7 124), $P<0.01$]; in terms of gene loci, the detection rate of c.235delC locus in newborns who failed hearing screening was higher than that in newborns who passed hearing screening [2.09% (59/7 124) vs 0.91% (39/7 124), $P<0.01$]. **Conclusion** The most common deafness genes types in Hainan were *GJB2* and *SLC26A4*; The most common gene mutation sites were c.235delC and c.919-2A>G; 2.63% of the newborns who passed the preliminary hearing screening still carried the deafness gene, among which the high-risk newborns with *MT-RNR1* and *GJB3* genes were found. Therefore, hearing screening should be combined with deafness gene

基金项目:海南省卫生健康委科研项目(No.19A200106)

作者简介:范霞林(1987—),女,硕士,主治医师,研究方向:妇女儿童保健。

*通信作者:樊利春, E-mail: 285562830@qq.com

screening to improve the detection rate of children at high risk of hearing loss.

Keywords: Neonate; deafness gene; hearing screening; Hainan

耳聋被认为是世界上最困扰人类的感觉类障碍之一^[1]。据《2012年中国出生缺陷预防报告》报道,听力损失已成为中国第二大出生缺陷,发病率为1%~3%^[2]。全国每年新增听力障碍儿童约3万人,不同原因所引起的听力残疾人数总计达到0.3亿^[3]。根据其是否合并其他系统疾病分为综合征性耳聋(syndromic forms of hearing loss, SHL)和非综合征性耳聋(non-syndromic forms of hearing loss, NSHL),其中NSHL占全部耳聋的70%,是耳聋的重点防控对象,NSHL耳聋患儿中60%~70%是由遗传因素引起^[4]。目前国内最常见的导致NSHL耳聋的4个耳聋基因是*GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4*和线粒体基因*MT-RNR1*^[5-11]。本研究通过对海南省新生儿4种常见耳聋基因及其10个位点进行分析,初步了解海南省耳聋基因突变谱,为海南省开展耳聋基因筛查提供一定的理论、实践及数据参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象为2020年1月至2021年12月在海南出生的新生儿,通过知情同意后符合纳入、排除标准者列为研究对象,共计7 124例。纳入标准:海南省出生,经过听力筛查知情同意后的新生儿。排除标准:经过充分的知情同意法定监护人不同意参加本研究的新生儿。本研究经海南省妇女儿童医学中

心伦理委员会审查通过[临床项目审批件(2021)伦审第(037)号]。

1.2 研究方法 本研究使用新生儿足底血干血斑片,应用多重PCR扩增和导流杂交技术联合高通量测序技术,检测新生儿干血斑基因组DNA中与遗传性耳聋相关的4个常见遗传性耳聋基因的10个位点,包括*GJB2*(c.176del16、c.235delC、c.299delAT、c.35delG)、*GJB3*(c.538C>T)、线粒体*MT-RNR1*基因(m.1494C>T、m.1555A>G)、*SLC26A4*(c.1229C>T、c.2168A>G、c.919-2A>G)。

1.3 统计学分析 运用SAS 9.4软件进行数据统计分析,取检验水准 $\alpha=0.05$;P值取双侧概率, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。根据耳聋基因检出分组对基本资料的分布进行描述;对出生体质量、母亲分娩年龄等连续型变量,采用均数和标准差($\bar{x}\pm s$)描述其分布特征;对性别、分娩方式、是否通过听力筛查等分类变量,采用百分比的形式描述其分布特征。采用t检验或 χ^2 检验比较研究对象基本特征组间差异、耳聋基因检出率在耳聋初筛通过与否、人群中的分布情况。

2 结果

2.1 新生儿人口学基本特征 从表1中可知,7 124例新生儿中男性3 996例,女性3 128例;新生儿出生体质量小于2 500 g的有584例;非足月新生儿有624

表1 7 124名新生儿人口学基本特征分析表

Table 1 Analysis of basic demographic characteristics of 7 124 newborns

基本特征 Basic feature	合计 Total(n=7 124)	检出者 Detection(n=219)	非检出者 Not detected(n=6 905)	P
性别 Gender				0.15
男 Male	3 996(56.09)	112(51.14)	3 884(56.25)	
女 Female	3 128(43.91)	107(48.86)	3 021(43.75)	
出生体质量 Birth weight /g	3 121.48±494.20	3 130.21±470.64	3 121.20±494.96	0.79
<2 500	584(8.20)	19(8.68)	565(8.18)	0.79
≥2 500	6 540(91.8)	200(91.32)	6 340(91.82)	
出生身长 Birth length /cm	49.34±2.10	49.38±1.98	49.34±2.10	0.78
分娩方式 Mode of delivery				0.38
顺产 Natural childbirth	4 515(63.38)	145(66.21)	4 370(63.29)	
剖宫产 Cesarean section	2 609(36.62)	74(33.79)	2 535(36.71)	
是否为足月儿 Full term or not				0.96
<37周 <37 weeks	624(8.76)	19(8.68)	605(8.76)	
≥37周 ≥37 weeks	6 500(91.24)	200(91.32)	6 300(91.24)	
是否有新生儿窒息史				0.30
History of asphyxia neonatorum or not				
是 Yes	32(0.45)	2(0.91)	30(0.43)	
否 No	7 092(99.55)	217(99.09)	6 875(99.57)	

续表1

基本特征 Basic feature	合计 Total(n=7 124)	检出者 Detection(n=219)	非检出者 Not detected(n=6 905)	P
是否通过听力初筛 Whether passes the preliminary hearing screening or not				<0.01
是 Yes	4 289(60.30)	113(51.60)	4 176(60.57)	
否 No	2 824(39.70)	106(48.40)	2 718(39.43)	
母亲分娩年龄/岁 Maternal delivery age /years	28.19±5.54	28.21±5.94	28.19±5.53	0.950
父亲分娩年龄/岁 Father's delivery age /years	30.51±6.15	30.76±6.34	30.50±6.15	0.548

注:()内为构成比/%;11人未进行听力初筛,且不携带相关筛查耳聋基因,实际进行听力筛查人数为7 113。

Note: Prototion is in parentheses /%; 11 people didn't undergo initial hearing screening and didn't carry relevant screening deafness genes. The actual number of people undergoing hearing screening was 7 113.

例;有新生儿窒息史的新生儿有32例;听力初筛不通过的新生儿2 824例(39.70%),通过的为4 289例(60.30%);7 124例新生儿中有219人检出耳聋基因,总体检出率为3.07%,其中听力初筛不通过的耳聋基因检出率为3.75%(106/2 824),初筛通过的检出率为2.63%(113/4 289),初筛不通过的检出率高于初筛通过的检出率,差异有统计学意义(P<0.01);其余特征在两组间的分布差异均无统计学意义。

2.2 新生儿耳聋基因检出情况 由表2可见,7 124例新生儿中,耳聋基因检出率为3.07%(219/7 124)。4个最常见的耳聋基因GJB2、SLC26A4、线粒体MT-RNR1、GJB3检出率由高到低分别为1.56%(111/7 124)、1.18%(84/7 124)、0.21%(15/7 124)、0.11%(8/7 124)。还检出1例多个等位基因突变,为MT-RNR1(m.1555A>G)均质突变+SLC26A4(c.919-2A>G)杂合突变。

共检出GJB2基因突变新生儿111例,其中110例为杂合突变,1例复合杂合突变,未检测到纯合突变,c.235delC位点是本次筛查中检出率最高的突变位点(1.38%,98/7 124)(含1例复合杂合突变)。其余GJB2突变位点检出率由高到低分别为c.299delAT(0.17%,12/7 124)、c.176del16(0.01%,1/7 124)、c.35delG(0.01%,1/7 124);为c.235delC+c.35delG复合杂合突变1例)。

共检出SLC26A4基因突变新生儿84例,其中杂合突变82例,纯合突变2例。SLC26A4突变位点检出率分别为c.919-2A>G 0.87%(杂合:0.84%,60/7 124;纯合:0.03%,2/7 124)、c.2168A>G 0.21%(15/7 124)、c.1229C>T 0.10%(7/7 124)。

共检出线粒体MT-RNR1基因突变新生儿15例,其中均质突变11例,异质突变4例。其中m.1555A>G异质和均质突变的检出率分别为0.06%(4/7 124)、0.13%(9/7 124);m.1494C>T均质突变的检出率均为

表2 耳聋基因的基因位点检出情况

Table 2 Detection of deafness gene loci

基因类型 Gene type	基因位点 Gene locus	例数 n	基因位点检出率 Detection rate of gene loci /%
GJB2			
杂合突变 Heterozygous mutation	c.176del16	1	0.01
	c.235delC	97	1.36
	c.299delAT	12	0.17
纯合突变 Homozygous mutation	c.35delG	0	0
	c.176del16	0	0
	c.235delC	0	0
	c.299delAT	0	0
复合杂合突变 Compound heterozygous mutation	c.235delC + c.35delG	1	0.01
SLC26A4			
杂合突变 Heterozygous mutation	c.1229C>T	7	0.10
	c.2168A>G	15	0.21
	c.919-2A>G	60	0.84
纯合突变 Homozygous mutation	c.1229C>T	0	0
	c.2168A>G	0	0
	c.919-2A>G	2	0.03
MT-RNR1			
异质突变 Heterogeneous mutation	m.1555A>G	4	0.06
	m.1494C>T	0	0
均质突变 Homogeneous mutation	m.1555A>G	9	0.13
	m.1494C>T	2	0.03
GJB3			
杂合突变 Heterozygous mutation	c.538C>T	8	0.11
纯合突变 Homozygous mutation	c.538C>T	0	0
MT-RNR1+SLC26A4			
多个等位基因突变 Multiple allele mutations	m.1555A>G均质突变+c.919-2A>G	1	0.01

0.03%(2/7 124)。GJB3只检测了c.538C>T位点,共检出8例,均为杂合突变,检出率为0.11%(8/7124)。

2.3 耳聋基因及位点在听力筛查中的分布情况 在基因类型方面,GJB2基因在听力筛查未通过新生儿中,其检出率(3.75%)大于听力筛查通过的新生儿(2.63%),差异有统计学意义(P<0.01);在基因位点方面,未通过听力筛查新生儿的c.235delC位点检出率(2.09%)大于通过的新生儿(0.91%),差异有统计学意义(P<0.01)。其他基因类型及基因位点检出率在听力筛查通过与否中的分布差异无统计学意义。在听力初筛未通过的新生儿中GJB2检出率为2.23%,SLC26A4检出率为1.31%,MT-RNR1检出率为0.11%,GJB3的检出率为0.07%;在听力初筛通过的新生儿中GJB2检出率为1.12%,SLC26A4检出率为1.10%,MT-RNR1检出率为0.28%,GJB3检出率为0.14%。见表3~表4。

表3 不同听力初筛结果新生儿耳聋基因检出率

Table 3 Detection rate of deafness genes under different hearing screening results

基因及位点 Genes and loci	通过 Adopt	未通过 Ailed	χ^2	P
基因类型 Gene type				
GJB2	48(1.12)	63(2.23)	13.70	<0.01
GJB3	6(0.14)	2(0.07)	0.72	0.40
MT-RNR1	12(0.28)	3(0.11)	2.44	0.12
SLC26A4	47(1.10)	37(1.31)	0.67	0.42
MT-RNR1+SLC26A4	0(0.00)	1(0.04)	/	/
合计 Total	113(2.63)	106(3.75)	7.14	<0.01
基因位点 Gene locus				
c.176del16	0(0.00)	1(0.04)	/	/
c.235delC	39(0.91)	59(2.09)	16.97	<0.01
c.299delAT	9(0.21)	3(0.11)	1.08	0.29
c.35delG	0(0.00)	1(0.04)	/	/
c.538C>T	6(0.14)	2(0.07)	0.72	0.40
m.1494C>T	1(0.02)	1(0.04)	/	/
m.1555A>G	11(0.26)	3(0.11)	1.96	0.16
c.1229C>T	5(0.12)	2(0.07)	0.36	0.55
c.2168A>G	7(0.16)	8(0.28)	1.67	0.28
c.919-2A>G	35(0.82)	28(0.99)	0.60	0.44
合计 Total	113(2.63)	108(3.82)	8.01	<0.01

注:1例c.235delC+c.35delG复合杂合突变、1例m.1555A>G均质突变+c.919-2A>G多个等位基因突变,故基因携带人数为219人,总基因位点数为221;/:无数值;括号内为检出率/%。

Note: 1 case c.235delC+c.35delG compound heterozygous mutation, 1 case m.1555A>G homogeneous mutation+c.919-2A>G multiple allele mutations, so the number of gene carriers is 219, and the total number of gene loci is 221; /: no value; detection rate is in parentheses %.

表4 听力初筛结果与基因及位点检出情况

Table 4 preliminary hearing screening results and detection of genes and loci

基因类型 Gene type	基因位点 Gene locus	初筛通过 Passing primary screening		初筛未通过 Fail to pass the primary screening	
		例数	Rrate	例数	Rate
		n	%	n	%
GJB2					
杂合突变 Heterozygous mutation	c.35delG	0	0.00	0	0.00
	c.176del16	0	0.00	1	0.04
	c.235delC	39	0.89	59	2.09
纯合突变 Homozygous mutation	c.299delAT	9	0.21	3	0.11
	c.35delG	0	0.00	0	0.00
	c.176del16	0	0.00	0	0.00
复合杂合突变 Compound heterozygous mutation	c.235delC	0	0.00	0	0.00
	c.299delAT	0	0.00	0	0.00
	c.235delC + c.35delG	0	0.00	1	0.04
SLC26A4					
杂合突变 Heterozygous mutation	c.1229C>T	5	0.12	2	0.07
	c.2168A>G	7	0.16	8	0.28
	c.919-2A>G	35	0.82	25	0.89
纯合突变 Homozygous mutation	c.1229C>T	0	0.00	0	0.00
	c.2168A>G	0	0.00	0	0.00
	c.919-2A>G	0	0.00	2	0.07
MT-RNR1					
异质突变 Heterogeneous mutation	m.1555A>G	4	0.09	0	0.00
	m.1494C>T	0	0.00	0	0.00
均质突变 Homogeneous mutation	m.1555A>G	7	0.16	2	0.07
	m.1494C>T	1	0.04	1	0.04
GJB3					
杂合突变 Heterozygous mutation	c.538C>T	6	0.14	2	0.07
纯合突变 Homozygous mutation	c.538C>T	0	0.00	0	0.00
MT-RNR1+SLC26A4					
多个等位基因突变 Multiple allele mutations	m.1555A>G均质突变+c.919-2A>G	0	0.00	1	0.04
总计 Total		113	2.63	106	3.75

3 讨论

3.1 基因筛查及基因位点筛查检出率 本次研究选取2020年1月至2021年12月在海南出生的新生儿,应用多重PCR扩增和导流杂交技术联合高通量测序技术进行耳聋基因筛查,共统计分析了7 124例新生儿最常见的4个基因10个位点的突变情况。研究结

果显示7 124例新生儿中,耳聋基因检出率为3.07%,这与佛山地区^[9]47 538例新生儿检出率2.98%,成都地区^[12]17 000例检出率3.19%结果相近。但明显低于我国山东地区^[13]7 875例新生儿7.01%的检出率,可能是与本研究所检测的耳聋基因突变位点数较山东少有关。山东检测的位点为18个耳聋基因的100个位点,明显超过了本研究的基因及位点检测范围。由于检测位点数的增加,检出者的检出率也随之增高。

综合国内外不同国家耳聋基因筛查结果,发现*GJB2*基因是检出率最高的耳聋基因。本研究也同样发现这一结果,*GJB2*为海南地区检出率最高的耳聋基因(1.56%),但海南地区*GJB2*的检出率低于我国成都(1.91%)^[12]、山东(3.07%)^[13]检出率。这可能与采用的是导流杂交技术进行基因筛查有关,其他地区采用的为Sanger测序或高通量技术,其检测更全面,发现的突变位点更多,技术敏感度及准确度更高。其次可能由于人群的种族遗传异质性造成。此外,可能与样本代表性有关。不同地区和人群的*GJB2*基因突变位点差别也很大,日本人以c.235delC位点突变为主^[14],高加索人和欧洲白种人中以c.35delG最为常见^[15]。我国最常见的突变位点则为c.235delC,全国研究显示c.235delC位点检出率为2.06%^[16]。在本研究中,*GJB2*基因最常见突变位点同全国调查结果相一致,也为c.235delC位点,检出率为1.38%,较全国水平低。*GJB2*基因中c.235delC杂合突变在相关耳聋突变患者中检出率为44.75%(98/219),与山东地区29.07%^[17]、湖北地区19.23%^[18]、南京地区20.31%^[19]不同,差异原因可能不同地区遗传群体不同有关。

*SLC26A4*基因是导致非综合性耳聋的第二大因素,本研究结果发现*SLC26A4*耳聋基因检出率为1.18%,低于全国(2.36%)^[20]和温州地区(6.52%)^[21]水平,但高于中山(0.40%)^[22]、深圳(1.50%)^[23]和南宁(1.026%)^[24]的检出率。*SLC26A4*突变位点在不同地区和人群中存在差异,北欧^[25]人群中最常见*SLC26A4*突变谱为p.T416P和IVS8+1G,日本^[26]人群中则以P.H723R占突变基因位点的比例最高。韩国^[27]人群中,P.H723R和c.919-2A>G占突变基因位点的53%。我国^[28]以c.919-2A>G突变最常见,占本基因位点突变频率57.63%,这与本研究结果c.919-2A>G为最常见突变相一致,但突变频率低于本研究73.81%(62/84)。

*MT-RNR1*基因被认为是母系遗传基因,其基因突变与耳毒性药物有关,特别是氨基糖苷类药物。本研究m.1555A>G总突变人数13例占全部线粒体基因突变总数的86.67%,是线粒体基因本次筛查最常见基因位点突变类型,与国内外大部分地区一致^[29-32]。

*GJB3*基因突变被认为与高频听力下降有关,本研究突变频率为0.11%,与南宁(0.11%)^[33]水平相当,低于全国(0.4%)^[34]和深圳地区(0.324%)^[35]突变水平。全国研究显示此基因最常见突变位点为c.538C>T,检出率0.31%^[36],本研究只检测了*GJB3*的c.538C>T位点,检出率为0.11%,亦低于全国水平。

3.2 听力筛查结果联合耳聋基因筛查的优势分析
听力筛查作为海南省新生儿出生以后听力健康监测主要方法,因其检测简便、快速、价格低廉等优点得到广泛应用。然而听力筛查具有一定的局限性,只能检测出先天性听力损失的患儿,不能诊断出听力障碍的病因。而耳聋基因筛查能弥补听力筛查的不足。本研究中通过新生儿听力筛查的人群中,仍有2.63%的新生儿检出耳聋基因,且初筛通过的新生儿中,我们发现了携带*MT-RNR1*基因和*GJB3*基因(此基因可能为显性遗传)的新生儿,属于耳聋患儿的高危人群。这些耳聋风险人群将很可能无法被现有的新生儿听力筛查体系发现,从而没能得到及时、针对性的指导,有听力损失的风险。早在1964年听力学家MORTON^[37]就证明听力筛查可以检测到重度先天性听力损失,但是存在2%~4%的漏诊率。PENG等^[38]在东莞地区联合筛查项目中发现,听力筛查未通过的高危儿童更容易被检测出来,与本研究结果一致。

本次研究中,在耳聋基因检出者中,未通过听力筛查的新生儿检出比例(3.75%)要高于通过听力筛查的新生儿(2.63%),说明听力筛查能够有效提高耳聋基因检出率。本研究结果显示,听力筛查通过,但耳聋基因筛查阳性的新生儿在海南省现有的听力筛查模式中被检出,说明现有的听力筛查模式将可能会遗漏每年大约2.63%的耳聋基因检出者。联合耳聋基因筛查,将会提高听力损失高危新生儿的检出率,有效对耳聋基因检出者进行遗传指导,预防迟发性、药物性耳聋的发生和发展。

耳聋基因筛查的另一优势在于发现人群中耳聋基因携带者。本研究中共检出*GJB2*杂合突变111例,*SLC26A4*杂合突变82例,*GJB3*杂合突变8例,多个等位基因突变1例,这些杂合突变的携带者及其家属(也有可能携带)为生育耳聋患儿的高危人群,通过对其进行耳聋遗传咨询和后期婚育指导、孕前或产前干预,可预防其生育耳聋后代。

本研究共检出1例*GJB2*复合杂合突变,其听力初筛结果正常,未进行听力诊断。2例为*SLC26A4*-c.919-2A>G的纯合突变,且2例新生儿均为听力诊断异常者,*SLC26A4*基因c.919-2A>G位点突变为典型的“一巴掌致聋”。表明耳聋基因筛查能检测出听力

障碍儿童的耳聋病因,若能早期发现,早期进行耳聋基因诊断,针对于耳聋基因突变进行临床预防,可以早期进行干预治疗。现有的研究早已证实了听力障碍早期发现并采取有效的预防措施是听力损失的有效干预手段,能够预防耳聋的发生和发展。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] MATSUNAGA T. Value of genetic testing in the otological approach for sensorineural hearing loss[J]. Keio J Med, 2009, 58(4): 216-222.
- [2] DAI J F, WANG S Y, WANG C, et al. Epidemiological study on disability caused by injury in the Chinese population[J]. Chin J Epidemiol, 2010(10): 1107-1110.(in Chinese)
代金芳,王声湧,王畅,等. 中国因伤害导致残疾的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2010(10): 1107-1110.
- [3] XIN F, YUAN Y Y, DENG X M, et al. Genetic mutations in nonsyndromic deafness patients of Chinese minority and Han ethnicities in Yunnan, China[J]. J Transl Med, 2013, 11: 312.
- [4] GATES G A, COUROPITREE N N, MYERS R H. Genetic associations in age-related hearing thresholds[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999, 125(6): 654-659.
- [5] MEENA R, AYUB M. Genetics of human hereditary hearing impairment[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2017, 29(4): 671-676.
- [6] DUAN S H, GUO Y F, CHEN X J, et al. Genetic mutations in patients with nonsyndromic hearing impairment of minority and Han Chinese ethnicities in Qinghai, China[J]. J Int Med Res, 2021, 49(4). DOI: 10.1177/03000605211000892.
- [7] XIONG Y, ZHONG M, CHEN J, et al. Effect of *GJB2* 235delC and 30-35delG genetic polymorphisms on risk of congenital deafness in a Chinese population[J]. Genet Mol Res, 2017, 16(1). DOI: 10.4238/gmr16019165.
- [8] TOMS M, PAGARKAR W, MOOSAJEE M. Usher syndrome: clinical features, molecular genetics and advancing therapeutics[J]. Ther Adv Ophthalmol, 2020, 12. DOI: 10.1177/2515841420952194.
- [9] CAO S W, SHA Y H, KE P F, et al. Deafness gene mutations in newborns in the Foshan area of South China with bloodspot-based genetic screening tests[J]. Am J Audiol, 2020, 29(2): 165-169.
- [10] PETIT C, LEVILLIERS J, HARDELIN J P. Molecular genetics of hearing loss[J]. Annu Rev Genet, 2001, 35: 589-646.
- [11] BANJARA H, MUNGUTWAR V, SWARNKAR N, et al. Detection of connexin 26 GENE (*GJB2*) mutations in cases of congenital non syndromic deafness[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 68(2): 248-253.
- [12] LYU K M, XIONG Y H, YU H, et al. Screening of common deafness gene mutations in 17 000 Chinese newborns from Chengdu based on microarray analysis[J]. Chin J Med Genet, 2014(5): 547-552.(in Chinese)
吕康模,熊业华,俞皓,等. 17 000名新生儿遗传性耳聋基因突变筛查[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014(5): 547-552
- [13] TIAN M Z, CAO Y H, CHEN Z T, et al. Analysis of deafness gene variant screening of 7 875 neonatal cases in Dongying area of Shandong[J]. Chin J Med Genet, 2020, 37(9): 962-967.
田明忠,曹燕华,陈振婷,等. 山东东营地区7 875例新生儿耳聋基因筛查的结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(9): 962-967.
- [14] USAMI S I, WAGATSUMA M, FUKUOKA H, et al. The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay[J]. Acta Otolaryngol, 2008, 128(4): 446-454.
- [15] HILGERT N, SMITH R J H, VAN CAMP G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? [J]. Mutat Res, 2009, 681(2-3): 189-196.
- [16] LIU M T. Screening and analysis of mutation in deafness-associated genes among newborns of ethnic groups in Dali area[D]. Dali: Dali University, 2021. (in Chinese).
刘梦婷. 大理地区不同民族新生儿耳聋基因筛查及突变位点分析[D]. 大理: 大理大学, 2021.
- [17] SUN Y, SUN L L, PAN C G, et al. Analysis of genetic screening results of 918 hearing-impaired people in Shandong Province[J]. Chin Sci J Hear Speech Rehabilitation, 2019, 17(6): 426-429.(in Chinese)
孙毅,孙丽丽,潘持国,等. 918例听障人群耳聋基因筛查结果分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2019, 17(6): 426-429.
- [18] WANG H M, LI B, ZHOU J. Analysis of the results of the deafness gene in 52 deaf children from special school in Hubei Province[J]. Chin J Child Heal Care, 2019, 27(2): 190-193.(in Chinese).
王红梅,李斌,周娇. 湖北某特殊教育学校52例耳聋患儿耳聋基因检测结果分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(2): 190-193.
- [19] XU L N, GAO Y H, HE S B. Analysis of common deafness genes for hearing loss in Nanjing[J]. J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ, 2019, 33(6): 45-48.(in Chinese)
徐丽娜,高艳慧,何双八. 南京地区耳聋患者常见耳聋基因突变的分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(6): 45-48.
- [20] CHAI F, ZHAO H L, QIU S Q. An analysis of the mutation in *GJB2*, *GJB3*, *SLC26A4* and mtDNA12SrRNA in new born[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2017, 31(9): 664-666.(in Chinese).
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.
- [21] XIANG Y B, TANG S H, LI H Z, et al. Mutation analysis of common deafness-causing genes among 506 patients with nonsyndromic hearing loss from Wenzhou City, China[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 122: 185-190.
- [22] LIANG H Y, KONG Z J, MAI B Y, et al. Combined screening of hearing and deafness genes in 25 472 newborns in Zhongshan City [J]. J Trop Med, 2019, 19(3): 360-363.(in Chinese)
梁焕瑜,孔紫靖,麦碧荧,等. 中山市25 472例新生儿听力及耳聋基因联合筛查的临床分析[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(3): 360-363.
- [23] LIU L L. Analysis of 58 363 cases of deafness gene screening in Shenzhen City and discussion on technology development[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2020: 15. (in Chinese).
刘莉莉. 深圳市耳聋基因筛查58 363例结果分析与技术开发讨论[D]. 广州: 华南理工大学, 2020: 15.
- [24] DU J, XU J J, HUANG P L, et al. Screening results of deafness gene mutations in 4 679 newborns in Nanning[J]. Shandong Med J, 2015, 55(43): 17-19.(in Chinese)
杜娟,许涓涓,黄萍丽,等. 南宁市4 679例新生儿突变耳聋基因

- 筛查结果[J]. 山东医药, 2015, 55(43): 17-19.
- [25] CAMPBELL C, CUCCI R A, PRASAD S, et al. Pendred syndrome, DFNB4, and *PDS/SLC26A4* identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations[J]. Hum Mutat, 2001, 17(5): 403-411.
- [26] TSUKAMOTO K, SUZUKI H, HARADA D, et al. Distribution and frequencies of *PDS (SLC26A4)* mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese[J]. Eur J Hum Genet, 2003, 11(12): 916-922.
- [27] PARK H J, SHAKAT S, LIU X Z, et al. Origins and frequencies of *SLC26A4 (PDS)* mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness[J]. J Med Genet, 2003, 40(4): 242-248.
- [28] WANG Q J, ZHAO Y L, RAO S Q, et al. A distinct spectrum of *SLC26A4* mutations in patients with enlarged vestibular aqueduct in China[J]. Clin Genet, 2007, 72(3): 245-254.
- [29] MENG F L, HE Z Y, TANG X W, et al. Contribution of the tRNA^{Leu} 4317A→G mutation to the phenotypic manifestation of the deafness-associated mitochondrial 12S rRNA 1555 A→G mutation[J]. J Biol Chem, 2018, 293(9): 3321-3334.
- [30] YU H, LIU D, YANG J Q, et al. Prevalence of mutations in the *GJB2, SLC26A4, GJB3*, and *MT-RNR1* genes in 103 children with sensorineural hearing loss in Shaoxing, China[J]. Ear Nose Throat J, 2018, 97(6): E33-E38.
- [31] LI H F, QIU J G, ZHU J P, et al. Gene mutation analysis and genetic counseling for patients with non-syndromic hearing loss in Linyi region[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 413-417.
- [32] IGUMNOVA V, VEIDEMANE L, VĪKSNA A, et al. The prevalence of mitochondrial mutations associated with aminoglycoside-induced deafness in ethnic Latvian population: the appraisal of the evidence[J]. J Hum Genet, 2019, 64(3): 199-206.
- [33] YU X Y, LIN Y, XU J, et al. Molecular epidemiology of Chinese Han deaf patients with bi-allelic and mono-allelic *GJB2* mutations[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 29.
- [34] MING L, WANG Y X, LU W, et al. A mutational analysis of *GJB2, SLC26A4, MT-RNA1*, and *GJB3* in children with nonsyndromic hearing loss in the Henan Province of China[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2019, 23(1): 51-56.
- [35] LEI J, HAN L H, DENG X, et al. Analysis of results of concurrent hearing and deafness genetic screening and follow up of 33 911 newborns[J]. Chin J Med Genet, 2021, 38(1): 32-36.
雷洁, 韩璐好, 邓茜, 等. 33 911例新生儿听力联合耳聋基因筛查及随访结果的分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(1): 32-36.
- [36] HUANG S S, HUANG B Q, WANG G J, et al. The relationship between the *GJB3* c.538C>T variant and hearing phenotype in the Chinese population[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 102: 67-70.
- [37] MORTON C C, NANCE W E. Newborn hearing screening: a silent revolution[J]. N Engl J Med, 2006, 354(20): 2151-2164.
- [38] PENG Q, HUANG S R, LIANG Y, et al. Concurrent genetic and standard screening for hearing impairment in 9 317 southern Chinese newborns[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20(10): 603-608.

收稿日期:2022-09-02 编辑:朱学义 王佳燕

《中国热带医学》关于征集病原体诱导的肝脏疾病研究专栏的通知

客座编辑:何兴,中国人民解放军海军军医大学副教授。

征文背景:传染病是严重威胁我国人民生命健康的主要疾病类型之一,多种肝脏疾病为病原体诱导所致的传染病,如病毒性肝炎、血吸虫病、肝吸虫病等,临床特征表现为肝脏损伤、炎症、纤维化、硬化、甚至癌症,目前这些类型的肝脏病变仍缺乏有效的治疗措施。病原体与宿主肝脏内常驻细胞或募集的炎症细胞之间的相互作用是病原体诱导的肝脏疾病病理发生的基础,深入理解上述肝脏病理的发生、发展和转归机制及特征是病原体诱导的肝脏疾病开发新型诊断方法和治疗措施的关键。为充分展示近年来我国学者在该领域研究的新成果,深入了解该领域发展现状及面临困境,中华预防医学会系列杂志《中国热带医学》杂志社将于2023年第6期(2023年6月)刊登病原体诱导的肝脏疾病研究专栏,现在全国范围内开展征稿活动。

征文内容:围绕“病原体诱导的肝脏疾病”相关的基础研究和临床研究,论著、综述、病例报道等均可。

投稿方式:征稿请按《中国热带医学》稿约要求撰写及投稿。在线投稿请登录《中国热带医学》官方网址:<http://www.cntropmed.com>。作者请在来稿标注“病原体诱导的肝脏疾病研究专栏”。来稿经《中国热带医学》编委会专家评审后录用。

投稿截止日期:2023年3月31日

咨询电话:0898-65377298,65326675,65316083

《中国热带医学》编辑部