

非综合征型聋患儿及其家庭成员常见 耳聋基因变异分析

柴 福¹, 马世博¹, 沈 璐²

(1. 深圳市龙岗区耳鼻咽喉医院 耳鼻咽喉科 深圳市耳鼻咽喉研究所, 广东 深圳 518172; 2. 哈佛医学院布列根和妇女医院 病理科, 马萨诸塞州 波士顿 02115)

摘 要: **目的** 分析深圳地区非综合征型耳聋患者及其相关高危人群中常见耳聋基因变异位点的分布, 为分子诊断、遗传咨询及流行病学研究提供依据。**方法** 应用基质辅助激光解析电离飞行质谱方法, 对深圳地区 1 ~ 6 岁语前聋患儿 71 例及其听力正常的家庭成员 (耳聋高危人群) 145 例, 和作为对照听力的正常人群 200 例进行 GJB2、SLC26A4、GJB3 及 MT-RNR1 基因的 20 个变异位点的检测。**结果** 常见耳聋基因热点变异的检出率在语前聋患儿中为 37% (26/71), 在高危人群中为 28% (40/145), 在正常健康人群中为 4.5% (9/200); GJB2 热点变异检出率在语前聋患儿中为 18% (13/71), 在高危人群中为 12% (17/145), 在正常人群中为 2% (4/200); SLC26A4 检出率在语前聋患儿中为 18% (13/71), 在高危人群中为 16% (23/145), 在正常人群中为 2.5% (5/200)。语前聋患儿组和耳聋高危人群组之间 GJB2 和 SLC26A4 变异检出率没有统计学意义 ($P=0.209$), 但两者都显著比正常人群高 (P 均 <0.0001); 语前聋患儿中 GJB2 和 SLC26A4 变异纯合子和复合杂合子占 18% (13/71), 耳聋高危人群和正常人群中均未发现纯合子和复合杂合子, 与语前聋患儿组比较有统计学意义 ($P<0.0001$)。GJB3 和 MT-RNR1 变异在语前聋患儿、高危人群和正常人群中均未发现。**结论** GJB2 和 SLC26A4 纯合和复合杂合变异是深圳地区语前聋患儿的重要致病原因, 其中最常见的变异位点是 GJB2:c.235delC 和 SLC26A4:c.919-2A>G。对于仅检出单杂合变异的耳聋患儿, 可进行相应基因的测序, 进一步明确分子诊断。

关 键 词: 非综合征型听力损失; 变异; 遗传; 基因
中图分类号: Q31; R764.43 **文献标识码:** A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(5): 459-464]

Analysis of common pathogenic variants for hearing loss in children with nonsyndromic hearing loss and their family members

CHAI Fu¹, MA Shi-bo¹, SHEN Jun²

(1. Department of Otolaryngology, Longgang ENT Hospital, ENT Institute of Shenzhen City, Shenzhen 518172, China; 2. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston MA 02115, USA)

Abstract: **Objective** To analyze the distribution of common pathogenic variants for hearing loss in children with nonsyndromic hearing loss and relevant high risk population in Shenzhen so as to provide evidence for molecular diagnosis, genetic counseling and epidemiologic study. **Methods** Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) technology was used to detect twenty genetic variants in GJB2, GJB3, SLC26A4, and MT-RNR1 in 71 children with pre-lingual hearing loss aged one to six years (hearing loss group), 145 hearing family members as the high-risk population (high-risk group), and 200 irrelevant individuals with normal hearing as controls (control group). **Results** Common pathogenic variants for hearing loss were detected in 37% (26/71) of children in the hearing loss group, 28% (40/145) of the high-risk group, and 4.5% (9/200) of the control group. The detection rates of GJB2 variants were 18% (13/71) of children in the hearing loss group, 12% (17/145) of the high-risk group, and 2% (4/200) of the control group, while those of SLC26A4 variants were 18% (13/71), 16% (23/145), and 2.5%

基金项目: 深圳市科技计划项目 (JCYJ20170302165836389)。
作者简介: 柴 福, 女, 硕士, 副主任医师。
通信作者: 柴 福, Email: chaifusx@126.com

(5/200) respectively. The detection rates of GJB2 and SLC26A4 in both the hearing loss group and high-risk group were markedly higher than those in the control group (all $P < 0.0001$), while their differences between the hearing loss group and high-risk group were statistically insignificant ($P = 0.209$). GJB2 and SLC26A4 homozygotes and compound heterozygotes constituted 18% (13/71) of children in the hearing loss group. Homozygotes and compound heterozygotes were not detected in the high-risk population or in controls, which was statistically different from children of the hearing loss group ($P < 0.0001$). GJB3 and MT-RNR1 variants were not found in any individuals tested. **Conclusions** Homozygosity and compound heterozygosity of common pathogenic variants in GJB2 and SLC26A4 are significant causes of the pre-lingual hearing loss in Shenzhen, and GJB2:c.235delC and SLC26A4:c.919-2A>G are the most frequently detected variants. If only one heterozygous pathogenic variant is detected in a child with hearing loss, full gene sequencing should be recommended to establish the molecular etiology.

Key words: Non-syndromic hearing loss (NSHL); Variation; Inheritance; Gene

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(5):459-464]

耳聋是人类常见的致残性疾病。重度感音神经性聋 (sensorineural hearing loss, SNHL) 多表现为语前聋, 语前聋约 60% 与遗传有关, 在新生儿中的发病率约为 1/800 ~ 1/1 000。遗传性耳聋中 70% 为非综合征性耳聋 (non-syndromic sensorineural hearing loss, NSHL), 其定义为除了听力下降外没有其他疾病特征^[1]。目前已发现的非综合征耳聋基因接近 170 个 (<http://hereditaryhearingloss.org/main.aspx?c=.HHH&n=86307>), 其中 GJB2、SLC26A4、GJB3 和线粒体 MT-RNR1 为我国常见耳聋基因。基因的致病变异位点呈现热点高发的特点。国内常见基因芯片技术检测耳聋基因的 8 或 9 个热点变异^[2-3], 基质辅助激光解吸电离飞行质谱技术也已成功应用于耳聋基因热点变异的检测^[4-5]。本文应用基质辅助激光解吸电离飞行质谱技术针对以上 4 个常见耳聋基因的 20 个位点对深圳地区 1~6 岁的语前聋患儿及耳聋患儿的近亲进行基因检测, 分析其耳聋致病变异位点的分布, 建立耳聋基因变异评估平台。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象为深圳市聋儿康复中心 71 例语前聋患儿, 其中男 39 例, 女 32 例, 年龄 1~6 岁。所有患儿均为双侧感音神经性聋, 无其他异常。通过家属询问一般资料信息、听筛情况、母亲怀孕史、家族史、病毒感染史等, 并签订耳聋基因检测知情同意书。

其余耳聋高危人群 145 例, 为耳聋患儿的父母及兄弟姐妹, 听力均正常。其中男 74 例, 女 71 例, 年龄 2~45 岁。

听力正常人群 200 例作为对照。其中男 105 例,

女 95 例, 年龄 7~26 岁。

1.2 耳聋基因变异位点检测

3 组受检者均进行 4 个耳聋基因 20 个位点的检测, 包括: GJB2 (NM_004004.5) 的 c.35delG、c.167delT、c.176_191del16、c.235delC、c.299_300delAT、GJB3 (NM_024009.2) 的 c.538C>T、c.547G>A、SLC26A4 (NM_000441.1) 的 c.281C>T、c.589G>A、c.919-2A>G、c.1174A>T、c.1226G>A、c.1229C>T、c.1707+5G>A、c.1975G>C、c.2027T>A、c.2162C>T、c.2168A>G, 及线粒体 MT-RNR1 (NR_137294.1) 的 m.1494C>T、m.1555A>G。

1.3 DNA 的制备

用含有 EDTA 抗凝剂的采血管, 采集受检者外周静脉血 4ml, 应用全基因组 DNA 提取试剂盒提取, 具体方法根据试剂盒说明。并采用紫外分光光度计测定 DNA 的纯度和浓度。

1.4 基因检测方法

参考曾云等^[4]的方法, 运用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS) 技术, 对本组标本进行检测, 本组标本在华大基因临床检测中心完成。试验所用设备和试剂: Mass ARRAY DNA 质谱基因阵列分析系统 (美国 Sequenom 公司)、ABI 3730XL 测序仪, Mass ARRAY 微量点样系统以及试剂盒, ABI 9700 PCR 仪。阳性检测结果均经一代测序桑格法验证。

1.5 统计学方法

检查结果采用 GraphPad 统计软件网上快速计算器 (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>) 进行分析。组间差异用费舍尔精确检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 耳聋高危人群常见耳聋基因检测结果

145 例听力正常家庭成员(耳聋高危人群)被检测出 GJB2、GJB3、SLC26A4、MT-RNR1 基因变异位点及方式、发生例数见表 1。基因变异质谱图及直接测序峰图见图 1 和图 2。耳聋基因变异检出者为 40 例占 28% (40/145), GJB2 变异检出者 17 例占 12% (17/145), c. 235delC 检出 16 例占 11% (16/145); SLC26A4 变异检出者 23 例占 16% (23/145), c. 919-2A>G 检出 14 例占 9.7% (14/145)。GJB3 和 MT-RNR1 变异在耳聋患儿中为 0 例(0%,0/145)。

2.2 语前聋患儿常见耳聋基因检测结果

71 例语前聋患儿的 GJB2、GJB3、SLC26A4、线粒体 MT-RNR1 基因变异检测结果见表 2。

表 1 145 例耳聋高危人群常见耳聋基因变异检测结果(例)

基因名称	变异位点	变异方式			
		纯合变异	单杂合变异	复合杂变异	均质变异
GJB2	c. 35delG	0	0	-	-
	c. 167delT	0	0	-	-
	c. 176_191del16	0	1	-	-
	c. 235delC	0	16	-	-
	c. 299_300delAT	0	0	-	-
GJB3	c. 538C>T	0	0	-	-
	c. 547G>A	0	0	-	-
SLC26A4	c. 281C>T	0	0	-	-
	c. 589G>A	0	0	-	-
	c. 919-2A>G	0	14	-	-
	c. 1174A>T	0	1	-	-
	c. 1226G>A	0	1	-	-
	c. 1229C>T	0	4	-	-
	c. 1707+5G>A	0	0	-	-
	c. 1975G>C	0	1	-	-
	c. 2027T>A	0	0	-	-
	c. 2162C>T	0	0	-	-
	c. 2168A>G	0	2	-	-
MT-RNR1	m. 1494C>G	-	-	-	0
	m. 1555A>G	-	-	-	0

注:变异位点命名按国际标准(varnomen. hgvs. org/)。参考序列编号: GJB2, NM_004004. 5; GJB3, NM_024009. 2; SLC26A4, NM_000441. 1; MT-RNR1, NC_012920. 1

71 例语前聋患儿中,26 例检测到不同程度的基因检测位点的变异,占 37% (26/71),语前聋患儿中检出 GJB2 和 SLC26A4 变异纯合子和复合杂合子共 13 例(18%,13/71),在基因水平明确诊断遗传性耳聋病因。另检出遗传性耳聋基因单杂合变异 13 例(18%,13/71)。

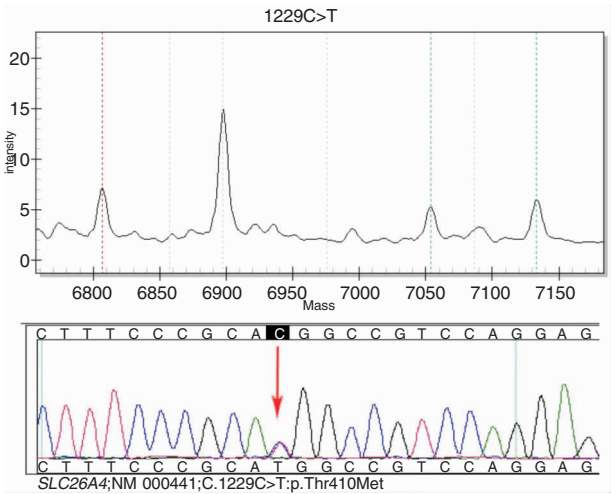


图 1 SLC26A4:c. 1229C>T 杂合变异飞行质谱图和测序峰图

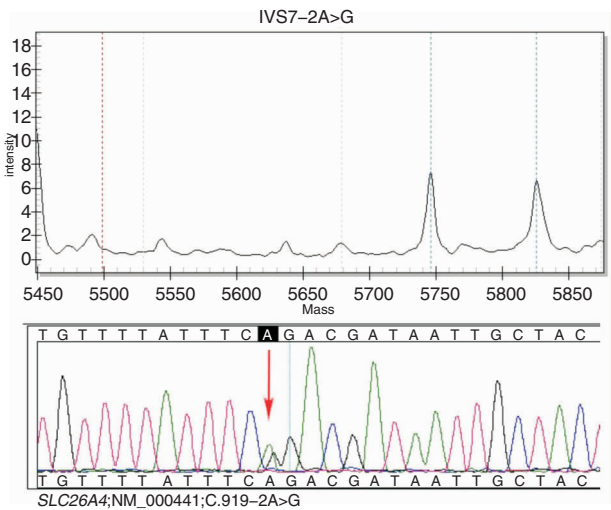


图 2 SLC26A4:c. 919-2A>G (IVS7-2A>G) 杂合变异质谱图和测序峰图

71 例语前聋患儿 13 例检测到 GJB2 变异(18%,13/71),其中 GJB2 双等位基因 c. [235delC];[176_191del16]复合杂合子 1 例, c. 235delC 纯合子 4 例, c. 235delC 单杂合 8 例。5 例先天性耳聋患者被明确诊断为 GJB2 变异所导致。

71 例语前聋患儿中 13 例检测到 SLC26A4 基因变异(18%,13/71),SLC26A4 双等位基因 c. [919-2A>G];[1229C>T]、c. [919-2A>G];[1174A>T]、c. [919-2A>G];[1975G>C]复合杂合子各 1 例, c. 919-2A>G 纯合子 5 例。这 8 例结合影像学 CT 检查,均为前庭导水管扩大综合征(large vestibular aqueduct syndrome,LVAS),其诊断标准为:颞骨 CT 取轴位,层厚为 1mm,在半规管总脚至前庭水

表 2 71 例语前聋患儿常见耳聋基因序列检测结果(例)

基因名称	变异位点	变异方式			
		纯合变异	单杂合变异	复合杂变异	均质变异
GJB2	c. 35delG	0	0	-	-
	c. 167delT	0	0	-	-
	c. 176_191del16	0	0	-	-
	c. 235delC	4	8	-	-
	c. 299_300delAT	0	0	-	-
	c. [235delC]; [176_191del16]	-	-	1	-
GJB3	c. 538C > T	0	0	-	-
	c. 547G > A	0	0	-	-
SLC26A4	c. 581C > T	0	0	-	-
	c. 589G > A	0	0	-	-
	c. 919 - 2A > G	5	5	-	-
	c. 1174A > T	0	0	-	-
	c. 1226G > A	0	0	-	-
	c. 1229C > T	0	0	-	-
	c. 1707 + 5G > A	0	0	-	-
	c. 1975G > C	0	0	-	-
	c. 2027T > A	0	0	-	-
	c. 2162C > T	0	0	-	-
	c. 2168A > G	0	0	-	-
	c. [919 - 2A > G]; [1229C > T]	-	-	1	-
	c. [919 - 2A > G]; [1174A > T]	-	-	1	-
	c. [919 - 2A > G]; [1975G > C]	-	-	1	-
MT-RNR1	m. 1494C > G	-	-	-	0
	m. 1555A > G	-	-	-	0

注:变异位点命名按国际标准(varnomen. hgvs. org/)。参考序列编号: GJB2, NM_004004. 5; GJB3, NM_024009. 2; SLC26A4, NM_000441. 1; MT-RNR1, NC_012920. 1

管外口总长度的 1/2 处,其内径≥1.5 mm(图 3)。

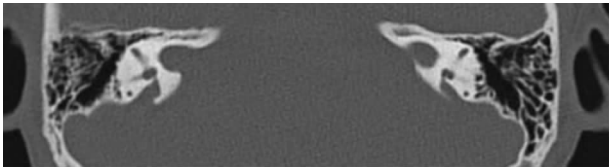


图 3 前庭导水管扩大

GJB3 和 MT-RNR1 变异在耳聋患儿中为 0 例(0%,0/71)。

2.3 健康对照人群常见耳聋基因检测结果

200 例健康对照人群常见耳聋基因变异检出率为 4.5% (9/200)。其中 GJB2 变异的检出率为 2% (4/200), c. 235delC 的检出率为 1.5% (3/200)。SLC26A4 变异的检出率为 2.5% (5/200)。见表 3。

表 3 200 例健康对照人群基因序列检测结果(例)

基因名称	变异位点	变异方式			
		纯合变异	单杂合变异	复合杂变异	均质变异
GJB2	c. 35delG	0	0	-	-
	c. 167delT	0	0	-	-
	c. 176_191del16	0	1	-	-
	c. 235delC	0	3	-	-
	c. 299_300delAT	0	0	-	-
GJB3	c. 538C > T	0	0	-	-
	c. 547G > A	0	0	-	-
SLC26A4	c. 281C > T	0	0	-	-
	c. 589G > A	0	0	-	-
	c. 919 - 2A > G	0	2	-	-
	c. 1174A > T	0	0	-	-
	c. 1226G > A	0	0	-	-
	c. 1229C > T	0	1	-	-
	c. 1707 + 5G > A	0	0	-	-
	c. 1975G > C	0	1	-	-
	c. 2027T > A	0	0	-	-
	c. 2162C > T	0	0	-	-
MT-RNR1	c. 2168A > G	0	1	-	-
	m. 1494C > G	-	-	-	0
	m. 1555A > G	-	-	-	0

注:变异位点命名按国际标准(varnomen. hgvs. org/)。参考序列编号: GJB2, NM_004004. 5; GJB3, NM_024009. 2; SLC26A4, NM_000441. 1; MT-RNR1, NC_012920. 1

语前聋患儿组和耳聋高危人群组之间 GJB2 和 SLC26A4 变异检出率没有统计学意义($P=0.209$),但两者都显著比正常人群高(P 均 <0.0001)。耳聋高危人群和正常人群中均未发现 GJB2 和 SLC26A4 纯合子和复合杂合子,与语前聋患儿组比较有统计学意义($P<0.0001$)。

3 讨论

表现为耳聋的非综合征语前聋患者,60% 由遗传因素所致。GJB2(编码 connexin 26, Cx26 蛋白), GJB3, SLC26A4 和 MT-RNR14 个基因的致病变异被认为是我国遗传性非综合征型耳聋最常见的病因^[5-7]。本研究显示深圳地区正常人群的耳聋基因的热点变异检出率为 4.5% (9/200),与孟培等研究结果 4.62% (49/1 060) 相似^[8]。耳聋高危人群的变异检出率为 28% (40/145),与刘璟等^[3]的报告结果 28% (99/362) 一致。因此高危人群的耳聋基因变异的检出率远高于正常人群。耳聋高危人群中的

耳聋基因致病变异携带者与携带相同基因的致病变异者婚配,有可能导致遗传性耳聋患儿的出生。

本研究显示,语前聋患儿中 GJB2、SLC26A4 变异的检出率为 37%,包括 GJB2 变异检出率为 18%、SLC26A4 变异检出率为 18%。而 GJB3 和 MT-RNR1 变异在耳聋患儿中为 0%。本研究结果与王栋等^[7-9]的研究结果基本一致。因此,GJB2、SLC26A4 的致病变异均为 1~6 岁聋儿重要的耳聋原因。

GJB2 基因变异致聋表现为语前聋,双侧对称,听力损失程度异质性明显,多数为重度或极重度聋。GJB2 基因编码的 Cx26 蛋白分布于内耳非感觉细胞和结缔组织细胞,Cx26 蛋白调控内淋巴液钾离子循环。GJB2 基因发生变异后,内淋巴液钾离子循环紊乱而致聋^[10]。GJB2 基因变异多数为常染色体隐性遗传性耳聋^[11]。GJB2 基因变异引起的耳聋患者,螺旋神经节细胞的数量基本正常,神经末端正常,该类患者适合人工耳蜗植入^[12]。本研究显示语前聋患儿 GJB2 变异检出率 18%,与我国王强等^[9]报道相近。71 例患儿中 GJB2: c. [235delC]; [176_191del16] 复合杂合 1 例, GJB2: c. 235delC 纯合 4 例,单杂合 8 例。其中,c. 235delC 纯合子的父母亲双方同时为 c. 235delC 单杂合;c. 235delC 单杂合患儿的父亲或母亲一方为 c. 235delC 单杂合;患儿的听力正常的兄弟姐妹则为 c. 235delC 单杂合或无变异。GJB2: c. [235delC]; [176_191del16] 复合杂合子的母亲为 c. 235delC 单杂合而父亲为 c. 176_191del16 单杂合。患儿检出 GJB2 基因单杂合变异,其父母必有一方有相同变异;若对患儿进行 GJB2 全序列测序,可进一步明确是否由于 GJB2 变异致聋。

SLC26A4 基因变异临床可导致前庭导水管扩大。前庭导水管扩大患者,出生时可能听力正常,在头部外伤、感冒等因素诱发下,出现听力下降。听力下降可为波动性。影像学 CT 或 MRI 表现为前庭导水管或内淋巴囊扩大,称为大前庭水管综合征^[13]。SLC26A4 基因编码 Pendrin 蛋白,调节内淋巴液离子平衡,是常染色体隐性遗传性耳聋^[14]。Pendrin 蛋白主要表达于内耳、肾脏和甲状腺。本研究 71 例患儿,语前聋患儿 SLC26A4 变异检出率 18%,与王栋等^[7]的报道一致。71 例患儿中 SLC26A4: c. 919-2A > G 纯合 5 例,单杂合 5 例, c. [919-2A > G]; [1229C > T]、c. [919-2A > G]; [1174A > T]、c. [919-2A > G]; [1975G > C] 复合杂合各 1 例。

71 例患儿中,SLC26A4: c. 919-2A > G 纯合子的父母亲双方同时为 c. 919-2A > G 杂合;c. 919-2A > G 单杂合子的父亲或母亲单方为 c. 919-2A > G 单杂合;患儿的听力正常的兄弟姐妹则为 c. 919-2A > G 单杂合或无变异。c. [919-2A > G]; [1229C > T]、c. [919-2A > G]; [1174A > T]、c. [919-2A > G]; [1975G > C] 复合杂合子的父母一方为 c. 919-2A > G 单杂合而另一方为 c. 1229C > T、c. 1174A > T 或 c. 1975G > C 单杂合。患儿检出 SLC26A4 基因单杂合变异,其父母必有一方有相同变异;若对患儿进行 SLC26A4 基因测序,可进一步明确是否由于 SLC26A4 变异致聋。

检出耳聋基因变异的家庭,其后代携带致病基因变异的风险提高。耳聋基因变异携带者如果与携带同一个耳聋基因的致病变异的异性结合,耳聋患儿的出生几率增大。因此,根据耳聋基因的检测结果进行遗传咨询,对遗传性耳聋的二级预防有重要意义。

GJB3 基因变异被报道引起常染色体显性或隐性遗传性耳聋。GJB3 是第一个在中国克隆的耳聋基因^[15],两例引起显性遗传性高频听力下降的 GJB3 变异曾被报道。国内刘璟等^[3]报道 2 例 GJB3 基因变异携带者听力正常。本研究检测 1~6 岁患儿及家庭成员未发现 GJB3 基因变异,与王强^[9]等的结果一致。流行病学特征有待进一步阐明。

已有研究显示,含 MT-RNR1 基因 m. 1494C > G 或 m. 1555A > G 均质变异的个体,对氨基糖甙类抗生素致聋敏感,应用单次剂量的氨基糖甙类药物即可导致该个体重度听力损失^[16]。本研究检测 1~6 岁患儿及家庭成员未发现该基因变异。该基因的变异不是语前聋患儿的病因,但被检出有该基因变异者则应避免使用氨基糖甙类药物。

研究表明,GJB2 和 SLC26A4 复合杂合变异和纯合变异是深圳地区语前聋患儿发病的重要致病因素,其中 GJB2: c. 235delC 和 SLC26A4: c. 919-2A > G 最常见。对于检出有单杂合变异的耳聋患儿,应进行相应基因的测序,进一步明确分子诊断,明确基因型与表型的关系^[17],为耳聋家庭的基因治疗和遗传咨询提供依据。由于本次样本病例数较少,以后将进一步扩大检测人群,更好地提供本地区耳聋基因变异的情况。

参考文献:

- [1] Lazăr C, Popp R, Trifa A, et al. Prevalence of the c. 35delG and

- p. W24X mutation in the GJB2 gene in patients with nonsyndromic hearing loss from North-West Romania[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74(4): 351–355.
- [2] 胡煜, 孙敬武, 孙家强, 等. 非综合征型聋患者常见耳聋基因突变分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2013, 11(1): 121–125.
- Hu Y, Sun JW, Sun JQ, et al. Common deafness genes mutations in non-syndromic deafness patients[J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2013, 11(1): 121–125.
- [3] 刘景, 牟书瑜, 付敏, 等. 常见耳聋基因在大连地区语前聋患者与耳聋高危人群中的检测分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2016, 24(6): 545–548.
- Liu J, Mou SY, Fu M, et al. The distribution of common deafness genes in the deafness Patients and the high risk population in Dalian[J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2016, 24(6): 545–548.
- [4] 曾云, 姜丹, 冯大飞, 等. 飞行时间质谱检测技术在非综合征型耳聋基因检测中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(12): 985–990.
- Zeng Y, Jiang D, Feng DF, et al. Application of MALDI-TOF-MS in gene testing for non-syndromic hearing loss[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2013, 48(12): 985–990.
- [5] 马静, 林垦, 高映勤, 等. 云南地区非综合征性聋患儿 GJB2、SLC26A4 和线粒体 DNA12SrRNA 基因突变分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2015, 22(2): 71–75.
- Ma J, Lin K, Gao YQ, et al. Analysis of mutations in GJB2、SLC26A4 and mtDNA 12SrRNA gene in children with non-syndromic hearing loss from Yunnan province[J]. *Chinese Archives of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2015, 22(2): 71–75.
- [6] 孙捷, 陈俞, 张华, 等. 506 例新疆莎车县非综合征型耳聋患者常见耳聋基因调查研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2017, 23(2): 133–135.
- Sun J, Chen Y, Zhang H, et al. Investigation of common deafness genes in 506 patients with nonsyndromic hearing loss in Shache County of Xinjiang[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2017, 23(2): 133–135.
- [7] 王栋, 魏澄, 章雪芹, 等. 马鞍山地区耳聋相关基因变异分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2018, 16(1): 65–72.
- Wang D, Wei C, Zhang XQ, et al. Variations of deaf-associated genes in Maanshan[J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2018, 16(1): 65–72.
- [8] 孟培, 郝冬梅, 张金艳, 等. 正常人群中遗传性耳聋基因携带者筛查及结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2013, 21(7): 7, +20.
- Meng P, Hao DM, Zhang JY, et al. An analysis of the mutation in common deafness gene in normal[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2013, 21(7): 7, +20.
- [9] 王强, 尤易文, 张启成. 南通地区 150 例重度–极重度耳聋患者常见致聋基因突变分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(7): 366–370.
- Wang Q, You YW, Zhang QC. The molecular epidemiology analysis of heavy-profound hearing loss in Nantong[J]. *Journal of Clinical Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2013, 27(7): 366–370.
- [10] Kikuchi T, Adams JC, Miyabe Y, et al. Potassium ion recycling pathway via gap junction systems in the mammalian cochlea and its interruption in hereditary nonsyndromic deafness[J]. *Med Electron Microsc*, 2000, 33(2): 51–56.
- [11] Petersen MB, Willems PJ. Non-syndromic, autosomal-recessive deafness[J]. *Clin Genet*, 2006, 69(5): 371–392.
- [12] Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, et al. Mutation in the connexin-26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(21): 1500–1505.
- [13] 孙宝春, 代志瑶, 黄莎莎, 等. GJB2、SLC26A4 基因致病性突变与内耳 CT 表型关系的研究析[J]. *中华耳科学杂志*, 2014, 12(1): 30–33.
- Sun CB, Dai ZY, Huang SS, et al. Study on the relationship between the pathogenic mutations of GJB2、SLC26A4 and CT phenotypes of inner ear in patient with sensorineural hearing Loss[J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2014, 12(1): 30–33.
- [14] Van Laer L, Cryns K, Smith RJ, et al. Nonsyndromic hearing loss[J]. *Ear Hear*, 2003, 24(4): 275–288.
- [15] Xia JH, Liu CY, Tang BS, et al. Mutation in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment[J]. *Nat Genet*, 1998, 20(4): 370–373.
- [16] 李琦, 戴朴, 黄德亮, 等. 新疆药物性耳聋相关线粒体突变研究[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2008, 6(5): 28–30.
- Li Q, Dai P, Huang DL, et al. Mitochondrial mutations related to drug-induced hearing loss of patients in Xinjiang[J]. *Chinese Scientific Journal of Hearing and Speech Rehabilitation*, 2008, 6(5): 28–30.
- [17] 刘学忠, 桑树文, 刘亚兰. 精准医疗在耳聋治疗中的作用[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2018, 24(1): 1–6.
- Liu XZ, Sang SS, Liu YL. Precision medicine in the treatment of deafness[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2018, 24(1): 1–6.

(收稿日期: 2018–04–08)