

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103325

· 论著 ·

# 长沙市新生儿听力和聋病易感基因 联合筛查的临床分析

秦华丽<sup>1</sup>, 蔡岳祥<sup>2</sup>, 欧阳耿<sup>1</sup>

(1. 长沙市妇幼保健院 眼耳鼻咽喉科, 湖南 长沙 410007; 2. 南华大学附属长沙市中心医院 院办公室, 湖南 长沙 410018)

**摘要:** **目的** 探讨长沙市新生儿听力和聋病易感基因联合筛查的可行性和必要性。**方法** 对2017年5—12月出生长沙市妇幼保健院的5 526例新生儿进行听力与聋病易感基因的同步筛查。对未通过复筛和(或)聋病易感基因筛查的新生儿进行电话随访,指导其在3月龄内进行听力学和遗传学诊断及干预。**结果** 5 526例新生儿接受了听力与聋病易感基因的同步筛查,聋病易感基因筛查未通过率4.23% (234/5 526),听力初筛未通过率12.07% (667/5 526),听力初筛未通过的新生儿中聋病易感基因筛查未通过率15.44% (103/667)高于听力筛查通过者2.69% (131/4 859) ( $P < 0.000$ )。234例耳聋基因突变中,GJB2 235delC 纯合突变4例,SLC26A4 2168 A > G 纯合突变1例。GJB2 基因突变最常见2.55% (141/5 526),其次是 SLC26A4 基因突变1.21% (67/5 526),MTRNR1 基因突变0.36% (20/5 526),GJB3 基因突变0.11% (6/5 526)。最常见的突变为 GJB2 235del C 杂合突变和 SLC26A4 IVS 7 - 2A > G 杂合突变。对107例听力复筛未通过的患儿在3月龄时进行了听力学诊断,确诊感音神经性听力损失14例(23耳),随访8耳佩戴助听器,4耳人工耳蜗植入。**结论** 聋病易感基因和听力筛查未通过的互为随访的高危人群,新生儿听力和聋病易感基因联合筛查可行性强,相互裨益,是目前最佳的防聋筛查模式。

**关键词:** 听力筛查;聋病易感基因;新生儿;联合筛查

中图分类号:R764.43

## Correlation analysis of combined hearing screening and deafness susceptibility genes screening for newborn in Changsha

QIN Huali<sup>1</sup>, CAI Yuexiang<sup>2</sup>, OUYANG Geng<sup>1</sup>

(1. Department of Ophthalmology and Otolaryngology, Maternal and Child Health Hospital of Changsha, Changsha 410007, China; 2. Department of Hospital Office, Central Hospital of Changsha, Nanhua University, Changsha 410018, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the feasibility and necessity of combined hearing screening and deafness susceptibility genes in newborns. **Methods** From May 2017 to Dec 2017, 5526 newborns from Maternal and Child Health Hospital of Changsha were screened by simultaneous screening of deafness susceptibility genes and hearing. Newborns who did not pass hearing rescreening and/or genetic screening for deafness disease were followed up by telephone to guide their audiological and genetic diagnosis and intervention within 3 months of age. **Results** A total of 5526 newborns received combined hearing and deaf disease susceptibility genetic screenings. The failure rate of deaf disease susceptibility genetic screening was 4.23% (234/5526) and that of preliminary hearing screening was 12.07% (667/5526). The rate of deaf disease susceptibility genetic screening failure among the newborns who failed the hearing screening (15.44%, 103/667) was higher than that among those passing the hearing screening (2.69%, 131/4859) ( $P < 0.000$ ). Among the 234 newborns who failed the deaf disease susceptibility genetic screening, GJB2 235 homozygous mutation was found in 4 cases, and SLC26A4 2168 A > G homozygous mutation in one. GJB2 gene mutations were the most commonly seen (2.55%, 141/5526), followed by SLC26A4 gene mutations (1.21%, 67/5526), MTRNR1 gene mutations (0.36%,

基金项目:湖南省卫生计生委科研计划课题项目(B2017213)。

第一作者简介:秦华丽,女,硕士,主治医师。

通信作者:蔡岳祥,Email:782763788@qq.com

20/5526), and *GJB3* gene mutations (0.11%, 6/5526). The most common mutations were *GJB2* 235delC heterozygous mutation and *SLC26A4* IVS 7-2 A>G heterozygous mutation. At the age of 3 months, 14 newborns (23 ears) from 107 of hearing screening failure were diagnosed sensorineural hearing loss. Follow-up intervention included hearing aid for 8 ears and cochlear implantation for 4 ears. **Conclusions** For follow-up high-risk groups with deafness susceptibility genes and hearing screening failure, combined screening of hearing and deafness susceptibility genes in neonates is feasible and mutually beneficial. The combined screening is the best screening model for preventing deafness.

**Keywords:** Hearing screening; Susceptibility gene for deafness; Newborn; Combined screening

2006年全国第二次残疾人抽样调查结果发现,我国听力残疾人数高达2 780万,未残疾注册而存在的听障人数远多于此。小于7岁的达80万,每年新增6~8万,数量巨大<sup>[1]</sup>。因此,耳聋的防治一直受到我国政府及各级主管部门的高度重视。我国已经形成了非常成熟完善的新生儿听力筛查流程<sup>[2]</sup>,但对潜在的耳聋高危儿及迟发性聋存在着些局限性<sup>[3]</sup>,据已知的流行病学研究显示,大约60%的耳聋患者与遗传因素有关,还有40%为环境或未知因素。根据全国聋病分子调查,在遗传性耳聋中*GJB2*,*SLC26A4*,*MTRNR1*和*GJB3*这4个最高发的基因,各自有着最高发的突变热点<sup>[4]</sup>,随着聋病基因诊断技术的开展应用,2007年提出了听力和聋病易感基因联合筛查的理念<sup>[5]</sup>,为优化聋病防控提供了新的模式。我国诸多地区对新生儿进行了听力和耳聋基因联合筛查,北京<sup>[6]</sup>、天津<sup>[7]</sup>、广东<sup>[8]</sup>、广西<sup>[9]</sup>、云南<sup>[10]</sup>等地分析了新生儿听力和耳聋基因联合筛查结果,目前尚缺乏长沙市新生儿的联合筛查大数据,本研究对长沙市5 526例新生儿听力筛查和聋病易感基因检测结果分析,为全国的联合筛查提供新的支持数据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2017年5—12月在长沙市出生的新生儿为研究对象,出生3~7 d采集足跟血检测耳聋基因。所有参与新生儿耳聋基因筛查的新生儿家长均认真阅读并签署知情同意书。共收集样本5 526例,其中3 708例母婴同室新生儿,1 818例住进新生儿科。

### 1.2 听力筛查方法

采用Accuscreen听力筛查仪(丹麦产)进行新生儿耳声发射(otoacoustic emission, OAE)检查。接受初筛的年龄为出生后2~3 d(48~72 h),出生后转新生儿科住院的患儿出院前完成筛查。初筛显示未通过的新生儿,出生后42 d(早产儿则在修正月的

36~44 d)复查OAE并进行快速听性脑干反应(rapid auditory brainstem response, AABR)检查。以上测试环境及操作要求:噪声控制于45~50 dB(A)以下,新生儿耳道尽量保持干燥干净无异物,选择与新生儿耳道大小合适且清洁的耳塞,在安静、睡眠状态下进行操作。AABR以V波反应阈(正常听力级)<35 dB为通过。初筛、复筛均未通过的婴幼儿满3个月时做诊断性听力学检查。

听力诊断,以听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)反应阈作为高频听力损失的参考指标:轻度为31~50 dBnHL,中度为51~70 dBnHL,重度为71~90 dBnHL,极重度为>90 dBnHL。

### 1.3 聋病易感基因筛查

出生3~7 d采集足跟血斑,共2枚,用于筛查和验证。所有参与新生儿耳聋基因筛查的新生儿家长均认真阅读并签署知情同意书,共收集样本5 526例,应用北京博奥晶典生物公司的9项遗传性耳聋基因检测试剂盒,试剂盒采用多重等位基因特异性PCR结合通用芯片技术对检测4种耳聋常见遗传基因9个位点,包括*GJB2*基因(35delG、176-191del16、235delC、299-300del AT4);*SLC26A4*基因(IVS7-2A>G、2168 A>G);*MTRNR1*基因(1555A>G、1494C>T);*GJB3*基因538C>T。

### 1.4 随访

听力筛查结果当面告知家长,耳聋基因筛查结果以电话及短信方式告知家长,不能回院检查者电话随访,对未通过的新生儿重点随访,定期随访其听力、言语发育及干预情况和防聋指导。

### 1.5 统计学方法

应用SPSS 25.0软件,用频数、百分比和 $\chi^2$ 检验进行数据统计分析,组间 $\chi^2$ 检验采用双侧检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 听力筛查情况

5 526例中,初筛未通过667例(12.07%, 667/

5 526),其中 631 例(94.60%,631/667)接受复筛,结果 107 例未通过,复筛未通过率为 16.95%(107/631),复筛未通过的 107 例在 3 月龄时进行了听力学诊断,最终确诊听力损失患儿 14 例(23 耳),其中双耳极重度 3 例,重度 2 例,中度 2 例,轻度 1 例,单耳听力损失极重度 3 例,中度 1 例,轻度 1 例,还有 1 例左耳极重度右耳轻度听力损失。其中 7 例(10 耳)听力异常者,耳聋基因筛查正常。随访 8 耳佩戴助听器,4 耳人工耳蜗植入。见表 1。

## 2.2 聋病易感基因筛查情况

5 526 例中,筛查未通过 234 例,其中纯合突变 5 例,包括 *GJB2* 235delC 纯合突变 4 例,*SLC26A4* 2168A > G 纯合突变 1 例;单位点杂合突变 229 例(累计多位点杂合突变计数为 233 例),包括 *GJB2* 235delC 杂合/*MTRNR1* 1555 均质 1 例,*GJB2*

235delC/*SLC26A4* 2168A > G 双杂合 1 例,*GJB2* 235delC/*SLC26A4* IVS 7-2A > G 双杂合突变 2 例。*GJB2* 235delC 杂合突变 118 例,176-191del16 单杂合突变 5 例,299-300 del AT 单杂合突变 14 例,*SLC26A4* 单杂合突变 66 例,*MTRNR1* 基因突变 20 例,*GJB3* 538C > T 单杂合突变 6 例。见表 2。

## 2.3 听力和聋病易感基因联合筛查情况

5 526 例受检者中听力初筛和基因筛查均通过 4 728 例,听力初筛和基因筛查均未通过 103 例,听力初筛通过 4 859 例中,耳聋基因筛查未通过 131 例,未通过率为 2.69%(131/4 859);听力初筛未通过的 667 例中,耳聋基因筛查未通过 103 例,未通过率 15.44%(103/667),经  $\chi^2$  检验,两者差异具有统计学意义( $\chi^2 = 234.97, P = 0.000$ )。见表 3。

表 1 14 例听力损失者聋病易感基因筛查和听力诊断

编号	聋病易感基因筛查结果	听力诊断结果	ABR 反应阈(L/R, dBnHL)	随访
1	<i>GJB2</i> 235delC 杂合突变	双耳轻度听力损失	40/40	家长反映对声音反应良好
2	<i>GJB2</i> 235delC 纯合突变	双耳中度听力损失合并中耳炎	60/60	家长反映对声音反应稍差
3	<i>GJB2</i> 235delC 杂合突变	左耳轻度听力损失	40/30	家长反映对声音反应良好
4	<i>SLC26A4</i> 2168A > G 纯合突变	双耳重度听力损失	75/80	双耳佩戴助听器
5	<i>GJB2</i> 235delC 纯合突变	双耳中度听力损失	60/70	家长反映对声音反应稍差
6	<i>GJB2</i> 235delC 纯合突变	左耳极重度听力损失,右耳轻度听力损失	90/50	左耳佩戴助听器
7	<i>GJB2</i> 235delC 纯合突变	双耳极重度听力损失	R/R	一耳人工耳蜗,一耳助听器
8	耳聋基因正常	右耳极重度听力损失	30/R	家长反映右耳对声音反应差
9	耳聋基因正常	右耳极重度听力损失	30/R	家长反映右耳对声音反应差
10	耳聋基因正常	双耳极重度听力损失	97/R	一耳人工耳蜗,一耳助听器
11	耳聋基因正常	双耳极重度听力损失	97/97	一耳人工耳蜗,一耳助听器
12	耳聋基因正常	右耳极重度听力损失	30/R	右耳佩戴助听器
13	耳聋基因正常	右耳中度听力损失	30/70	家长反映对声音反应良好
14	耳聋基因正常	双耳重度听力损失	90/80	一耳人工耳蜗,一耳助听器

注:编号 8、9 为双胞胎。

表 2 5 526 例新生儿聋病易感基因突变情况 [例(%)]

基因	突变	例数(%)	听力初筛	
			通过	未通过
<i>GJB2</i>	35delG 单杂合突变	0(0.00)	0	0
	176-191del16 单杂合突变	5(0.91)	5	0
	235delC 杂合突变	118(21.35)	65	53
	235delC 纯和突变	4(0.72)	0	4
	299-300del AT 单杂合突变	14(2.53)	8	6
<i>SLC26A4</i>	2168A > G 单杂合突变	28(5.07)	15	13
	2168A > G 纯和突变	1(0.18)	0	1
线粒体 <i>12SrRNA</i>	IVS7-2A > G 单杂合突变	38(6.88)	21	17
	1555A > G 均质突变	12(2.17)	7	5
	155A > G 异质突变	4(0.54)	3	1
	1494 均质突变	3(0.72)	2	1
	1494 异质突变	1(0.18)	1	0
<i>GJB3</i>	538C > T 单杂合突变	6(1.09)	4	2
合计		234(42.34)	131	103

表3 5 526例听力初筛与聋病易感基因筛查结果 (例)

听力筛查	基因筛查		合计
	正常	异常	
通过	4 728	131	4 859
未通过	564	103	667
合计	5 292	234	5 526

### 3 讨论

本研究分析显示,听力初筛未通过的新生儿中聋病易感基因筛查未通过率 15.44% (103/667) 高于听力筛查通过者 2.69% (131/4 859),且差异有统计学意义 ( $P < 0.000$ ),验证了聋病易感基因异常与听力筛查未通过的相关性,提示联合筛查未通过的互为随访的高危人群。本研究中4个聋病易感基因的异常率 4.23% (234/5 526),后者比 Chen 等<sup>[11]</sup>分析的异常率 4.38% 稍低,可能与样本量少有关。从研究结果来看,5.40% (36/667) 听力初筛未通过的父母自觉孩子对声音反应良好,还有耳聋基因筛查异常不愿随访的,要利于家长的理解接受及随访工作的开展,联合筛查结果必须由遗传优生科与耳鼻喉科等多专业学科共同解读。

*GJB2* 基因突变有地域性,在亚洲该基因最常见的突变位点是 235delC<sup>[12]</sup>。*GJB2* 基因突变常见于双耳感音神经性耳聋,表型多样,与 *GJB2* 基因突变的类型和位点有关<sup>[13-14]</sup>。本研究中,*GJB2* 基因杂合突变率 2.48% (137/5 526),与 2019 年北京<sup>[15]</sup> 新生儿 *GJB2* 基因突变率 2.419% 稍高;4 例 *GJB2* 235delC 纯合突变全部出现不同程度的听力损失,2 例为双耳中度听力损失,1 例双耳极重度听力损失,1 例左耳极重度,右耳轻度听力损失,其听力表型多样化,与多项研究结果一致<sup>[13]</sup>;其中 1 例 *GJB2* 235delC 纯合突变患儿,双耳极重度听力损失,6 月龄时双耳佩戴助听器,1 岁时,1 耳植入人工耳蜗,1 耳佩戴助听器,目前言语发育尚可,与多项研究表明 *GJB2* 基因导致的极重度感音神经性耳聋患儿接受人工耳蜗植入后听力语言康复效果好的结果一致<sup>[16]</sup>。还有 1 例 *GJB2* 235delC 纯合突变患儿,左耳极重度听力损失右耳轻度听力损失,左耳佩戴助听器,目前言语发育尚可。可见通过听力学检查评估了听功能,结合耳聋基因筛查明确了病因,有利于精准治疗,避免聋哑。另外,本研究中的 78 例 *GJB2* 杂合突变通过了听力初筛,听力复筛未通过的,3 月龄听力诊断发现了 1 例双耳轻度听力损失,1 例左耳轻度听力损失,这与研究者发现大约 3.8% ~

6.9% 的 *GJB2* 基因突变儿童能够通过新生儿听力筛查,但是会发生迟发性听力损失的结果是相符的<sup>[17-18]</sup>,本研究概率略低 (2.56% ,2/78),可能与本研究样本量少有关,同时也很好地说明了耳聋基因筛查可以及早发现迟发性耳聋,是对听力筛查的有效补充。贺骏等<sup>[19]</sup> 对 *GJB2* 或 *SLC26A4* 基因单杂合变异进行测序,发现同时携带其他突变位点的概率较高,强烈建议完善 *GJB2* 基因的 Sanger 全测序。

有研究表明,大前庭导水管综合征起病隐匿,33.15% 的患儿至少有一耳通过了新生儿听力筛查<sup>[20]</sup>,多数在出生后 1~3 岁内发病<sup>[21]</sup>。本研究中发现 *SLC26A4* 2168A > G 纯合突变 1 例,该患儿出生时听力筛查双耳未通过,3 月龄听力学诊断为双耳重度听力损失 (左耳 75 dBnHL,右耳 80 dBnHL),行影像学提示大前庭导水管扩张,随访 6 月龄时双耳佩戴助听器,摔跤或感冒后出现听力损失加重 (左耳 90 dBnHL,右耳 95 dBnHL),及时就医治疗后又恢复到以前的听力水平,提示耳聋基因筛查可较早发现耳聋的病因,早期发现听力波动性下降,及时干预,可使大前庭导水管综合征患者的听力维持在一定的水平或使之听力下降的速度明显减缓,与此前大部分研究结果相符<sup>[21-22]</sup>;肖彩霞等<sup>[23]</sup> 研究发现 *SLC26A4* 杂合突变者也有可能出现耳聋,于晓宇等<sup>[24]</sup> 研究发现非综合征性大前庭导水管耳聋患者有相当一部分患者未检出 *SLC26A4* 双等位基因突变,建议本研究发现的 66 例 *SLC26A4* 杂合突变者完善 *SLC26A4* 基因全序列检测,并告知家长定期听力检测及保护听力的注意事项,避免使颅内压增高的诱因,保存听力,提高生存质量及获得较多的教育学习机会。

*MTRNR1* 基因由于核修饰基因的存在<sup>[25]</sup>、遗传异质性、阈值效应等线粒体“遗传瓶颈效应”,导致该基因异常者接触或未接触耳毒性药物听力表型差异较大<sup>[26]</sup>,刘日渊等<sup>[27]</sup> 研究发现 *MTRNR1* 基因阳性家系中,存在对氨基糖苷类药物不敏感的个体。本研究中母系遗传 *MTRNR1* 基因阳性检出率 0.36% (20/5 526),比 2019 年北京<sup>[15]</sup> 的 0.18% 高,随访中发现 1 例 1555A > G 均质突变者,其母亲服用过氨基糖苷类药物,但是目前听力及言语交流无异常,与以往研究结果一致<sup>[27]</sup>。亦有观点认为<sup>[28]</sup> m. A1555G 可能存在低异质率的突变,故下一代测序的发展有可能检测出更多的假阴性个体,提高检测灵敏度。随访发放患儿听能管理注意事项卡片,谨防出现“一针致聋”。本研究中,*GJB3* 538 C > T

单杂合突变6例(0.11%,6/5 526),比东莞的0.14%稍低<sup>[29]</sup>,目前听力均通过,定期检测听力,提防迟发性耳聋。

在本研究中确诊的7例耳聋基因正常但听力损失的患儿,均有新生儿科住院史,有早产、低体重、高度高胆红素血症、病毒感染等与听力损失有关的高危因素,说明有些听力损失可能是非遗传因素引起的<sup>[30]</sup>,目前基因热点筛查不能发现所有的新生儿听力损失<sup>[12]</sup>。高胜利等<sup>[31]</sup>研究发现儿童单侧重度及极重度感音神经性聋患有内耳结构异常比例较高,本研究随访发现2例右耳极重度耳聋,还有1例右耳中度耳聋,患儿家长认为左耳听力正常,能听会说,不愿采取助听干预及影像学检查,建议完善家庭成员全外显子测序有助于明确造成听力损失的病因,注重单侧耳聋的中枢重塑<sup>[32]</sup>,达到双耳聆听的效果。所以听力筛查和耳聋基因筛查是不可互相取代,是互相弥补的,单一的检查结果是不能给家长全面准确的信息告知孩子的听力状况和预后的,两者结合具有早期发现听障儿童和潜在听障高危儿的优势和重要性,便于精准治疗的开展。

本研究的一些不足之处:此次研究样本量较少,研究对象来自长沙市妇幼保健院出生的新生儿,未能全覆盖长沙市全体人群样本,对研究基因只做了一代测序,但本研究结果仍可作为长沙地区耳聋基因型和听力表型的一个参照。

综上所述,聋病易感基因和听力筛查未通过的互为随访的高危人群,新生儿听力和聋病易感基因联合筛查可行性强,相互裨益,是目前最佳的防聋筛查模式。

#### 参考文献:

[1] 薛静. 第二次全国残疾人抽样调查最新数据公报[J]. 中国听力语言康复科学, 2007, (1): 36.

[2] 袁涛, 曾祥丽. 新生儿耳聋防控体系建设的历程与现状(1)——新生儿听力筛查[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2018, 26(2): 209-214.

[3] 黄丽辉, 韩德民. 新生儿耳聋基因筛查的质控体系建立[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(2): 60-62.

[4] 李倩, 王秋菊. 新生儿聋病易感基因筛查的研究进展[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2015, 23(1): 91-96.

[5] 王秋菊. 新生儿听力及基因联合筛查——中国模式与未来发展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(22): 1733-1736.

[6] 王川, 尚煜. 9 755 例新生儿听力与耳聋基因联合筛查结果分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2019, 27(1): 16-19.

[7] 潘蕾, 刘宏彦, 刘瑾, 等. 天津市 81 929 例新生儿听力和聋病易感基因联合筛查情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4): 754-756.

[8] Liu Y, Ye L, Zhu P, et al. Genetic screening involving 101 hot spots for neonates not passing newborn hearing screening and those random recruited in Dongguan[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 117: 82-87.

[9] 蒙金华, 彭远兰, 罗晓艳. 听力筛查联合遗传性耳聋基因检测诊断新生儿听力障碍的价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(2): 186-188.

[10] 廖桂, 母姣. 新生儿听力筛查联合遗传性耳聋基因检测在 NICU 新生儿听力障碍筛查中的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(6): 80-82.

[11] Chen S, Liang Z, Chen B, et al. The prevalence of deafness-associated mutations in neonates: A meta-analysis of clinical trials [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 121: 99-108.

[12] Li S, Peng Q, Liao S, et al. A reverse dot blot assay for the screening of twenty mutations in four genes associated with NSHL in a Chinese population[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177196.

[13] 余啸, 陈波蓓, 项海杰, 等. 221 例携带 GJB2 基因突变的非综合征型耳聋先证者及家系成员基因型与听力损失程度的相关分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(12): 991-995.

[14] 王芳, 陈小婉, 徐百, 等. 2 598 例非综合征型耳聋患者基因型与临床表型的分析[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(6): 747-752.

[15] 阮宇, 文斌, 赵雪雷, 等. 75 649 例新生儿耳聋基因筛查及确诊者随访结果分析[J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17(5): 661-669.

[16] 余莉亚, 费静, 郑红弟, 等. 43 例人工耳蜗植入患者基因检测及术后康复效果分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(5): 470-475.

[17] Koohiyani M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi M, et al. GJB2 mutations causing autosomal recessive non-syndromic hearing loss (ARNSHL) in two Iranian populations: Report of two novel variants [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018, 107: 121-126.

[18] 王现蕾, 黄丽辉, 杜亚婷, 等. GJB2 基因致聋突变与听力变化研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 41(6): 322-326.

[19] 贺骏, 纳洋, 刘激扬. 携带 GJB2 或 SLC26A4 基因单杂合变异新生儿的 Sanger 测序分析[J]. 中华医遗传学杂志, 2020, 37(11): 1213-1216.

[20] 杨亚利, 傅新星, 倪婷婷, 等. 前庭导水管扩大患儿的发现途径与首诊年龄[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(22): 1754-1758.

[21] 朱美婵, 周枫, 王蒙, 等. 广东省 59 例大前庭水管综合征患者 SLC26A4 基因突变及表型分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2016, 24(4): 335-339.

[22] 张波, 沈芳, 李萍, 等. 大前庭水管综合征患者听力随访观察[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2017, 25(5): 539-541.

[23] 肖彩霞, 陈亚秋, 刘爽, 等. 94 例非综合征性耳聋患儿基因突变结果分析[J]. 中华耳科学杂志, 2017, 15(1): 51-56.

- [24] 于晓宇, 林斌, 许军, 等. 135 例大前庭导水管耳聋患者 SLC26A4 基因突变分析[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(2): 160 - 164.
- [25] 洪文嘉, 郑斌娇, 钱进富, 等. 与母系遗传性非综合征型聋相关的修饰因子的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(6): 472 - 477.
- [26] Gao Z, Chen Y, Guan MX. Mitochondrial DNA mutations associated with aminoglycoside induced ototoxicity[J]. J Otol, 2017, 12(1): 1 - 8.
- [27] 刘日渊, 刘琪, 郝青青, 等. 核修饰基因与氨基糖甙类药物在母系遗传性聋发病机制及功能研究[J]. 中华耳科学杂志, 2013, 11(3): 345 - 352.
- [28] 刘丹, 余红, 杨晶群. 4 023 例新生儿耳聋基因线粒体 12S rRNA 突变的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(12): 76 - 77.
- [29] 巫静帆, 李小霞, 谭淑娟, 等. 东莞户籍 33 810 例新生儿听力筛查联合耳聋基因检测与分析[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(2): 176 - 180.
- [30] 肖志勇, 陈文倩, 苏雅妃, 等. 3 592 例新生儿听力筛查回顾性分析[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(2): 253 - 257.
- [31] 高胜利, 曾清香, 温瑞金, 等. 儿童单侧重度及极重度感音神经性耳聋 88 例资料分析[J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(2): 301 - 304.
- [32] 乔宇斐, 商莹莹, 徐春晓, 等. 单侧耳聋的基础研究及临床干预进展—京津冀地区儿童听力诊断中心 2018 年第二季度学术活动报道[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(4): 586 - 588.

(收稿日期:2020-12-16;网络首发:2021-09-08)

**本文引用格式:**秦华丽, 蔡岳祥, 欧阳耿. 长沙市新生儿听力和聋病易感基因联合筛查的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(5): 547 - 552. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202103325

**Cite this article as:** QIN Huali, CAI Yuexiang, OUYANG Geng. Correlation analysis of combined hearing screening and deafness susceptibility genes screening for newborn in Changsha[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021, 27(5): 547 - 552. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202103325