

· 流行病学研究 ·

山东省 5 664 例听力障碍患者听力检测联合失聪基因检测结果分析

孙毅, 潘持国, 孙丽丽, 李猛, 张娣, 张凯齐, 李超*



扫描二维码
查看原文

【摘要】 背景 失聪是影响人类健康和造成人类残疾的常见疾病,其发病率一直在各类残疾中高居首位。引起失聪的原因很多,其中遗传因素约占 60%,通过失聪基因筛查和家系分析明确是否为遗传性失聪,为失聪患者提供相应的遗传咨询服务,以阻断失聪的代代相传。**目的** 了解山东省听力障碍患者听力损失情况和失聪基因突变频率,明确听力障碍致病原因。**方法** 对 2016—2020 年参加山东省听力障碍人士失聪基因检测项目的 5 664 例持听力残疾证或持听力诊断证明的听力障碍患者进行遗传性失聪基因筛查检测,通过纯音测听检测听力障碍患者听力损失情况,应用常见的 4 个基因 15 位点遗传性失聪基因芯片进行基因检测。**结果** 5 664 例听力障碍患者中,听力残疾一级 3 891 例,听力残疾二级 1 463 例,听力残疾三级 188 例,听力残疾四级 73 例,其余 49 例(小耳畸形 38 例,外耳道封闭 11 例)。5 664 例听力障碍患者检测出失聪基因突变者 2 503 例,其中 GJB2 基因突变 1 227 例(携带率为 21.66%),SLC26A4 基因突变 975 例(携带率为 17.21%),线粒体 12SrRNA 基因突变 97 例(携带率为 1.71%);GJB3 基因突变 158 例(携带率为 2.79%);双基因杂合突变 46 例(携带率为 0.81%)。GJB2、SLC26A4 基因突变在听力等级中比较一致,属于热点突变。携带 GJB2 基因、SLC26A4 基因突变患者听力一级比例高于听力二级($P<0.05$)。**结论** 山东省听力障碍患者中常见的 4 个遗传性失聪基因热点突变主要集中在 GJB2 基因和 SLC26A4 基因上;失聪相关基因尚存有许多未知的领域,有待于进一步研究。通过对不同基因型个体进行婚育指导,可以降低聋-聋婚配中聋病的垂直传递,减少本地区新生听力障碍儿童的出生。

【关键词】 听力障碍;聋;基因检测;听力检查;遗传咨询

【中图分类号】 R 764.5 R 764.43 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.052

孙毅,潘持国,孙丽丽,等.山东省 5 664 例听力障碍患者听力检测联合失聪基因检测结果分析[J].中国全科医学,2022,25(5):614-619.[www.chinagp.net]

SUN Y, PAN C G, SUN L L, et al. Results of hearing test combined with Gene test for deafness in patients with hearing impairment: an analysis of 5 664 cases from shandong province [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(5): 614-619.

250109 山东省济南市,山东省康复研究中心 山东省康复医院

*通信作者:李超,副主任医师;E-mail:3291886966@qq.com

本文数字出版日期:2022-01-04

publications/i/item/9789241565639.

[34] 陈文杰,王斌全,高伟,等.喉癌流行病学特征及影响因素分析[J].中国当代医药,2015,22(12):43-46.

CHEN W J, WANG B Q, GAO W, et al. Analysis of epidemiologic features and influence factors of carcinoma of larynx [J]. China Mod Med, 2015, 22(12): 43-46.

[35] YOUNG R J, URBAN D, ANGEL C, et al. Frequency and prognostic significance of p16 (INK4A) protein overexpression and transcriptionally active human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Br J Cancer, 2015, 112(6): 1098-1104. DOI: 10.1038/bjc.2015.59.

[36] 陈滨,王吉喆,李巍,等.雄激素受体和雌激素受体在喉癌中的表达[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2006,20(14):649-651.

CHEN B, WANG J Z, LI W, et al. Expression of androgen receptor and estrogen receptor in carcinoma of larynx [J]. J Clin

Otorhinolaryngol, 2006, 20(14): 649-651.

[37] 宫亮,李里,王雪峰.1990—2005 年间 604 例喉癌病例的动态分析[J].锦州医学院学报,2006,27(5):18-19,26.

GONG L, LI L, WANG X F. Dynamic analysis of 604 laryngeal cancer cases from 1990 to 2005 [J]. J Jinzhou Med Coll, 2006, 27(5): 18-19, 26.

[38] IGISSINOV N, ZATOSKIKH V, MOORE M A, et al. Epidemiological evaluation of laryngeal cancer incidence in Kazakhstan for the years 1999—2009 [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6): 3969-3974. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.6.3969.

[39] LICITRA L, BERNIER J, GRANDI C, et al. Cancer of the larynx [J]. Crit Rev Oncol, 2003, 47(1): 65-80. DOI: 10.1016/s1040-8428(03)00017-9.

(收稿日期:2021-10-14;修回日期:2021-12-08)

(本文编辑:崔莎)

Results of Hearing Test Combined with Gene Test for Deafness in Patients with Hearing Impairment: an Analysis of 5 664 Cases from Shandong Province

SUN Yi, PAN Chiguo, SUN Lili, LI Meng, ZHANG Di, ZHANG Kaiqi, LI Chao*
Shandong Rehabilitation Research Center/Shandong Rehabilitation Hospital, Ji'nan 250109, China

*Corresponding author: LI Chao, Associate chief physician; E-mail: 3291886966@qq.com

【Abstract】 Background As a common disease causing human health impairment and disability, deafness has a leading morbidity among all the disabling diseases. Many factors could lead to deafness, among which genetic factors account for about 60%. Gene screening and pedigree analysis can be used to determine whether one has hereditary deafness, so as to provide corresponding genetic counseling services for hereditary deafness patients to stop the transmission of deafness from one generation to the next. **Objective** To investigate the hearing loss status and prevalence of mutations in genes associated with deafness in deafness patients from Shandong, to identify pathogenic causes of hearing impairment. **Methods** Our study included a total of 5 664 hearing-impaired patients with a hearing disability certificate or a diagnosis of hearing loss, who participated in the genetic testing program for hereditary hearing loss in Shandong Province from 2016 to 2020. Hearing loss was tested by pure-tone audiometry. Genetic testing was carried out with DNA microarray to detect mutations at 15 loci in four common hereditary deafness-related genes. **Results** Among the 5 664 cases, 3 891 had grade 1 (mild) hearing disability, 1 463 had grade 2 (moderate) hearing disability, 188 had grade 3 (severe) hearing disability, 73 had grade 4 (profound) hearing disability, and the remaining 49 consisting of 38 cases of microtia and 11 cases of external auditory canal closure. In terms of deafness-related gene mutations, 2 503 cases were detected with mutations, 1 227 of them (21.66%) carrying GJB2 gene mutations, 975 (17.21%) carrying SLC26A4 gene mutations, 97 (1.71%) carrying mitochondrial 12S rRNA gene mutations, 158 (2.79%) carrying GJB3 gene mutations, and 46 (0.81%) carrying double heterozygous mutations. Both GJB2 and SLC26A4 gene mutations were hotspot mutations in patients with grades 1–4 hearing disability. The prevalence of mutations in GJB2 and SLC26A4 genes was higher in those with grade 1 hearing disability than in those with grade 2 hearing disability ($P < 0.05$). **Conclusion** Of four common genes related to hereditary deafness, mutations in GJB2 and SLC26A4 genes have been found to be major hotspot mutations in these participants from Shandong. Further research needs to be carried out in many unknown areas for deafness-related genes. Besides, marriage and childbirth guidance for individuals of different genotypes could reduce the vertical transmission of deafness in deaf-to-deaf marriages and subsequently control the birth of new hearing-impaired children in the region.

【Key words】 Hearing disorders; Deafness; Genetic testing; Hearing tests; Genetic counseling

失聪——人和人之间一道无声的墙，是困扰生活最常见的疾病之一。我国失聪患者超过3 000万^[1]，其中遗传因素占60%以上^[2-3]。近些年，基因检测技术的发展对遗传性失聪分子病因的阐明起了巨大推动作用，使早诊断、早发现成为现实，通过对听力障碍患者进行基因检测、分析病因，可预估下一代患病风险。但不断改进的分子诊断技术一方面可提高检出率，另一方面也面临着新检测技术带来的数据分析困难和变异解读的不确定性等问题。因此在听力障碍患者中开展能明确病因的基因检测和遗传咨询十分必要。研究表明我国失聪患者致病热点基因有4个^[4-5]。本研究利用基因芯片技术对山东省听力障碍患者进行4种常见致聋基因的15个突变位点基因检测，进一步了解山东地区失聪患者基因突变情况、完善山东省聋病的分子流行病学资料，为听力残疾预防提供参考，进而实现防聋减残、提高人口素质的目的。

1 对象与方法

1.1 研究对象 对2016—2020年参加山东省听力障碍人士失聪基因检测项目的5 664例持听力残疾证或持听力诊断证明的听力障碍患者进行遗传性失聪基因筛查检测，<18岁2 527例，18~30岁2 036例，>30岁1 101例；男2 106例，女3 558例；持听力残疾二级及以上证件者4 429例，持听力残疾三级及以

本研究发现及改进：

通过针对听力障碍患者进行遗传性失聪基因检测，发现在山东地区GJB2基因235delC位点和SLC26A4基因IVS7-2A>G位点是遗传性失聪基因发病率最高的突变位点；按本研究所采用的4个常见致聋基因的15个热点突变位点的微阵列芯片的检测方法相对落后，不能提供准确的临床基因诊断；因此，后续研究中应系统进行失聪相关基因的全序列分析，为本地区失聪基因突变图谱的绘制提供依据。

下证件者1 183例，余52例持多重残疾证件。样本采集前相关专业医护人员向研究对象简单介绍听力检测及失聪基因检测，并指导其填写《检测人员信息登记表》，包括基本信息、失聪发病年龄、家族史、耳毒性药物应用史、创伤史等，签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会同意〔伦理审批编号：2021-（3）〕。

1.2 听力检测 使用纯音测听法检测患者听力，根据我国2006年第二次全国残疾人抽样调查诊断标准中的0.5、1、2、4 kHz的听阈均值进行计算。听力残疾一级，平均听阈≥91 dB HL；听力残疾二级，平均听阈81~90 dB HL；听力残疾三级，平均听阈61~80 dB HL；听力残疾四级，平均听阈

41~60 dB HL。

1.3 失聪基因检测方法 对听力障碍人士进行 15 项遗传性失聪检测, 采用博奥晶典核酸提取试剂盒 (货号: 360100-01) 提取外周血基因组 DNA, 使用扩增仪对目的基因片段进行扩增, 最后使用博奥晶典技术有限公司 LuxScan™ 10K-A 微阵列芯片扫描仪对检测结果进行自动判读。每次检测均包含阴性和阳性对照, 以验证芯片检测结果的可靠性。检测结束后, 对所有芯片阳性结果进行 Sanger 测序复核, 同时随机抽取 5% 的阴性结果样本进行 Sanger 测序。

1.4 遗传咨询方案 通过基因检测结果对已知的遗传方式和突变位点进行相应的解读说明, 并给予患者生活指导卡和用药指导卡; 对于有生育需求的患者给予生育风险指导卡, 告知生育风险或再生育风险, 开展遗传咨询, 从而减少失聪儿出生。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析, 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 听力检测情况 5 664 例听力障碍患者中, 听力残疾一级 3 891 例, 听力残疾二级 1 463 例, 听力残疾三级 188 例, 听力残疾四级 73 例, 其余 49 例 (小耳畸形 38 例, 外耳道封闭 11 例)。

2.2 失聪基因检测情况 5 664 例听力障碍患者检测出失聪基因突变 2 503 例 (44.19%), 分别为 GJB2 基因突变 1 227 例 (21.66%), 确诊致病突变 691 例 (12.20%); SLC26A4 基因突变 975 例 (17.21%), 确诊致病 404 例 (7.13%); 线粒体 12SrRNA 基因突变 97 例 (1.71%); GJB3 基因突变 158 例 (2.79%); 双基因杂合突变 46 例 (0.81%)。显示基因结果正常 3 161 例, 未发现携带致聋基因, 详见表 1~3。

2.3 不同基因在失聪听力等级中例数的分布情况 GJB2、SLC26A4 基因突变在听力等级中比较一致, 属于热点突变, 而 12rRNA、GJB3 和双基因突变在听力等级中分布差别很大, 见表 4。携带 GJB2 基因、携带 SLC26A4 基因突变患者听力一级、二级分布情况比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

失聪是最常见的出生缺陷之一, 发病率高, 异质性明显, 在我国听力残疾患者数量位居各类残疾之首^[6], 约占残疾人群的 33.5%^[7]。遗传性失聪分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 或者 Y 连锁和线粒体突变母系遗传 4 种遗传方式, 70% 的遗传性失聪是以失聪为唯一的症状, 不伴有其他临床表现或疾病的非综合征性失聪^[8-10]。

本研究中的 5 664 例听力残疾患者经本院听力检测定级结果存在差异, 经讨论交流发现可能是因为检测设备, 检测环境和操作人理论知识储备不足造成的^[11]。因此基层听力设备更新换代、听力测试环境标准化建设、听力评估方法统一、听力评估人才规范化培养等急需国家统筹解决。

本研究使用 15 项遗传性失聪基因筛查微阵列芯片, 对山东 5 664 例持证听力障碍患者进行基因检测。微阵列基因芯片技术, 其基本原理是分子杂交, 即通过特定的基因片段或

表 1 5 664 例听力障碍患者的 GJB2 基因检测情况 ($n=5 664$)

Table 1 Genetic testing for GJB2 gene mutations in 5 664 hearing-impaired patients

基因突变类型	例数	突变个体检出率 (%)
235delC 纯合	463	8.17
299_300delAT 纯合	43	0.76
176del16 纯合	1	0.02
235delC/299_300delAT 复合杂合	136	2.40
176del16/235delC 复合杂合	43	0.76
176del16/299_300delAT 复合杂合	2	0.04
35delG/235delC 复合杂合	3	0.05
235delC 杂合	401	7.08
299_300delAT 杂合	103	1.82
176del16 杂合	28	0.49
35delG 杂合	4	0.07
合计	1 227	21.66

表 2 5 664 例听力障碍患者 SLC26A4 基因检测情况 ($n=5 664$)

Table 2 Genetic testing for SLC26A4 gene mutations in 5 664 hearing-impaired patients

基因突变类型	例数	突变个体检出率 (%)
IVS7-2A>G 纯合	227	4.01
2168A>G 纯合	23	0.41
1174A>T 纯合	7	0.12
1226G>A 纯合	5	0.09
1229C>T 纯合	4	0.07
1975G> 纯合	3	0.05
2027T>A 纯合	4	0.07
IVS7-2A>G/2168A>G 复合杂合	83	1.47
IVS7-2A>G/1226G>A 复合杂合	8	0.14
IVS7-2A>G/1229C>T 复合杂合	11	0.19
IVS7-2A>G/1174A>T 复合杂合	5	0.09
IVS7-2A>G/1975G>C 复合杂合	4	0.07
IVS7-2A>G/IVS15+5G>A 复合杂合	5	0.09
IVS7-2A>G 杂合 /2027T>A 复合杂合	6	0.11
1226G>A/1229C> 复合杂合	2	0.04
1229C>T/1174A>T 复合杂合	2	0.04
1226G>A/2027T>A 复合杂合	1	0.02
2168A>G/1174A>T 复合杂合	1	0.02
2168A>G/IVS15+5G>A 复合杂合	1	0.02
2027T>A/IVS15+5G>A 复合杂合	2	0.04
IVS7-2A>G 杂合	417	7.36
2168A>G 杂合	92	1.62
1226G>A 杂合	12	0.21
1229C>T 杂合	15	0.26
1174A>T 杂合	11	0.19
1975G>C 杂合	8	0.14
2027T>A 杂合	9	0.16
IVS15+5G>A 杂合	7	0.12
合计	975	17.21

表3 5 664例听力障碍患者其他基因检测情况 (n=5 664)

Table 3 Genetic testing for mutations in mitochondrial 12S rRNA gene, GJB2+ SLC26A4 genes, and GJB3 gene in 5 664 hearing-impaired patients

突变基因	基因突变类型	人数	突变个体检出率 (%)
线粒体 12SrRNA	1555A>G 均质	54	1.71
	1494C>T 均质	9	
	1555 A>G 异质	29	
	1494C>T 异质	5	
GJB2+ SLC26A4	235delC 纯合突变、IVS7-2A>G 杂合突变	7	0.81
	235delC 杂合突变、IVS7-2A>G 杂合突变	9	
	235delC 杂合突变、2168A>G 杂合突变	2	
	235delC 杂合突变、1174A>T 杂合突变	1	
	299_300delAT 纯合突变、IVS7-2A>G 杂合突变	1	
	299_300delAT 杂合突变、IVS7-2A>G 杂合突变	1	
	176del16 杂合突变、IVS7-2A>G 杂合突变	1	
	IVS7-2A>G 纯合突变、235delC 纯合突变、	2	
	IVS7-2A>G 纯合突变、235delC 杂合突变、	6	
	IVS7-2A>G 杂合突变、299_300delAT 杂合突变、	2	
IVS7-2A>G 杂合突变、235delC 杂合突变、	12		
IVS7-2A>G 杂合突变、235delC 杂合突变、1555A>G 均质	2		
GJB3	538C>T 杂合突变	158	2.79
正常		3 161	55.81

表4 不同失聪基因在失聪听力等级中例数分布情况

Table 4 Number of hearing-impaired patients carrying mutations in each of the four common genes related to hereditary deafness or double heterozygous mutations by the grade of hearing disability

基因名称	听力一级	听力二级	听力三级	听力四级	合计
GJB2	1 179	48	0	0	1 227
SLC26A4	879	96	0	0	975
12rRNA	97	0	0	0	97
GJB3	35	33	81	9	158
双基因突变	46	0	0	0	46
合计	2 236	177	81	9	2 503

表5 GJB2、SLC26A4 基因变异患者听力一、二级分布 [n (%)]

Table 5 Prevalence of GJB2 and SLC26A4 gene mutations in hearing-impaired patients by the grade of hearing disability

基因	例数	听力一级	听力二级
GJB2	1 227	1 179 (96.09)	48 (3.91)
SLC26A4	975	879 (90.15)	96 (9.85)
χ^2 值		31.303	
P 值		<0.05	

寡核苷酸片段作为探针,将样本通过 PCR 扩增进行荧光标记,然后与芯片探针按碱基配对的原则进行杂交,最后通过自动化仪器检测杂交或反应信号的强度,从而得出基因表达或突变的信息。本研究使用博奥晶典生物技术有限公司生产的中国人人群中高发致病的4个基因15个突变位点检测芯片,这种芯片每次可以同时检测四个患者,可同时平行检测多张芯片,具有通量高、检测速度快、自动化程度快等优势。本研究的检出率为44.19%,可满足听力障碍患者临床失聪基因检测的

需求。但是本方法只能检测已知的致病基因,无法发现未知的遗传性失聪突变个体,易造成漏诊,应谨慎解释检测结果^[12]。本研究中检测到2 503例携带失聪相关致聋基因突变,其中1 227例发生GJB2基因突变,975例发生SLC26A4基因突变,而这两个基因也是最主要的致病基因,与全国失聪人群检测统计一致^[13-15]。GJB2基因位于人类13号染色体上,含有2个外显子,其中,235delC突变位点在GJB2基因的携带率为85.00%,是本研究听力障碍患者中最常见的致病突变位点,与国内相关研究结果一致^[16]。SLC26A4基因又称PDS基因,位于人类7号染色体,含有21个外显子,IVS7-2A>G位点突变在SLC26A4基因,携带率为78.56%,亦是本研究听力障碍患者中仅次于GJB2基因235delC位点的第二热点致病突变,是SLC26A4基因的最高致病突变^[17]。线粒体12SrRNA基因突变97例,只要检测到该突变存在,不论均质还是异质突变,均提示患者对氨基糖苷类抗生素敏感,需防止“一针致聋”的悲剧发生^[18-19]。研究中还检测到GJB3基因c.538C>T位点突变158例,其遗传方式可为常染色体隐性遗传或显性遗传,在不同性别表现异质性^[20-21]。对于显性遗传性失聪检测,还要注意失聪发生存在迟发性和失聪外显不全等情况^[22]。

对失聪患者的基因检测,可以使患者或家属了解遗传性失聪的发病情况,采取针对性的婚育指导,降低聋病对家庭的影响^[23-25]。失聪基因检测一般包括检测前的咨询问诊和检测后的遗传咨询,通过检测前的咨询问诊可以判定聋病的性质、听力损失变化情况、遗传家族史、致聋因素及发生时间等^[20, 26],而通过基因检测可以明确致聋原因。

聋-聋同证婚配是我国失聪人群最常见的婚配方式,目前我国婚龄段听力残疾人群在残疾人相关企业中呈同证聚集

状态或与其他类残疾人聚集状态,对失聪者及其配偶进行聋病易感基因检测和干预可减少下一代聋儿的出生,提升人口素质^[27]。在失聪患者基因检测病因分析过程中,临床表型必须与基因检测结果一同分析。对于单纯进行婚育指导的患者务必明确其是否有家族史、是否有相同临床症状和相同致聋基因突变。对于常见的GJB2或者SLC26A4基因检查未通过者,配偶应进行基因检测以及进一步的产前诊断或植入前诊断,以预防新生儿听力残疾发生^[28-29]。通过对未婚听力障碍人群失聪基因的检测,明确遗传性失聪发病情况,可避免因两人携带相同致聋基因突变而增加生育听力障碍患儿的风险。本研究使用的芯片法失聪基因检测覆盖基因点位少,确诊率低。因此,建议未明确病因的患者通过高通量测序检测,尽可能地明确病因,进而有效阻断遗传性失聪基因在失聪家庭中的传递^[30]。

根据“健康中国2030”规划纲要指示精神及《残疾预防和残疾人康复条例》要求,各级残疾人联合会和各级康复医院,运用专业手段定期对听力损失人群检测调查,判定聋病发展情况,分析致残原因,实施动态监测,为临床诊断提供依据。本研究通过规范开展遗传性失聪基因检测、遗传咨询和婚育指导,尽可能揭示山东省听力残疾人群病因的同时,积极开展失聪三级疾病预防,降低失聪患儿的出生率^[31]。

综上所述,随着医疗水平的提高,残疾预防理念深入人心,经过一定周期的遗传干预,听力障碍患者在人群中的比例或许会有很大改善,从根本上降低遗传性失聪的发病率,将会产生极大的社会和经济效益。

作者贡献:孙毅进行研究设计和实施、资料收集整理、撰写论文并对论文负责;潘持国、孙丽丽、李猛、张娣、张凯齐进行试验实施、评估、材料收集;李超进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 高儒真,陈晓巍.耳聋基因检测:适合4类人群警惕6个误区[J].健康世界,2018,25(3):16-18. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1005-4596.2018.03.106.
GAO R Z, CHEN X W. Deafness genetic testing: Suitable for 4 types of people, be wary of 6 misunderstandings [J]. Healthy World, 2018, 25 (3): 16-18. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1005-4596.2018.03.106.

[2] WILLEMS P J. Genetic causes of hearing loss [J]. N Engl J Med, 2000, 342 (15): 1101-1109. DOI: 10.1056/nejm200004133421506.

[3] 梁鹏飞,王淑娟,王剑,等.陕西省800例非综合征型聋患者常见致聋基因突变分析[J].听力学及言语疾病杂志,2015,23(1):11-15.
LIANG P F, WANG S J, WANG J, et al. A genetic analysis of 800 non-syndromic deafness patients from Shanxi Province [J]. J Audiol Speech Pathol, 2015, 23 (1): 11-15.

[4] WEN X H, HONG Q, YANG K, et al. Analysis of the rate of common genetic mutations of deaf in pregnant women [J]. China Med

Univ, 2015, 44 (2): 152-155.

[5] 韩冰,李倩,纵亮,等.新生儿听力及基因联合筛查临床实践及筛查模式研究[J].中华耳科学杂志,2013,11(3):380-383.
HAN B, LI Q, ZONG L, et al. An clinical research on newborn hearing concurrent genetic screening in 106, 513 neonates [J]. Chin J Otol, 2013, 11 (3): 380-383.

[6] 第二次全国残疾人抽样调查小组,中华人民共和国国家统计局.2006年第二次全国残疾人抽样主要数据公报[J].中国康复理论与实践,2006,12(12):1013-1015.
The Second National Sample Survey Team for Persons with Disabilities, the National Bureau of Statistics of the People's Republic of China. Communiqué on Major Data of the Second National Sampling of Disabled Persons in 2006 [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2006 (12): 1013-1015.

[7] 凌寒.卫生部发布中国出生缺陷防治报告(2012)[J].中国当代医药,2012,19(28):1.
LING H. China Report on prevention and treatment of birth defects (2012) [J]. Modern medicine in China. 2012, 19 (28): 1.

[8] MAHBOUBI H, DWABE S, FRADKIN M, et al. Genetics of hearing loss: where are we standing now? [J]. Eur Arch Oto - Rhino - Laryngol, 2012, 269 (7): 1733-1745. DOI: 10.1007/s00405-011-1910-6.

[9] OUYANG X M, YAN D, YUAN H J, et al. The genetic bases for non-syndromic hearing loss among Chinese [J]. J Hum Genet, 2009, 54 (3): 131-140. DOI: 10.1038/jhg.2009.4.

[10] YAN D, TEKIN D, BADEMCI G, et al. Spectrum of DNA variants for non-syndromic deafness in a large cohort from multiple continents [J]. Hum Genet, 2016, 135 (8): 953-961. DOI: 10.1007/s00439-016-1697-z.

[11] 李松,曹永茂,冯清源,等.基层听力师规范化培训方法的研究[J].听力学及言语疾病杂志,2021,29(2):135-139.
LI S, CAO Y M, FENG Q Y, et al. Research on the standardized training method of primary audiologist [J]. J Audiol Speech Pathol, 2021, 29 (2): 135-139.

[12] 江凌晓,凌月仙,蔡桂君,等.遗传性耳聋基因芯片检测的临床应用研究[J].分子诊断与治疗杂志,2011,3(3):170-172. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2011.03.006.
JIANG L X, LING Y X, CAI G J, et al. Research on the clinical application of DNA microarray on deafness gene mutations [J]. J Mol Diagn Ther, 2011, 3 (3): 170-172. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2011.03.006.

[13] YUAN Y Y, GUO W W, TANG J, et al. Molecular epidemiology and functional assessment of novel allelic variants of SLC26A4 in non-syndromic hearing loss patients with enlarged vestibular aqueduct in China [J]. PLoS One, 2012, 7 (11): e49984. DOI: 10.1371/journal.pone.0049984.

[14] SI Y M, LI S S, ZHANG M, et al. Application of common deaf-associated gene mutations screening in pregnant women [J]. Chinese Journal of Birth Health and Heredity, 2017, 25 (7):

- 113.
- [15] FANG Y, GU M S, WANG C X, et al. GJB2 as well as SLC26A4 gene mutations are prominent causes for congenital deafness [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73 (1): 41-44. DOI: 10.1007/s12013-015-0562-3.
- [16] 赵雪雷, 黄丽辉, 王雪瑶, 等. SLC26A4 基因致聋突变患儿的基因型和听力学特点分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32 (11): 836-840. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.11.009.
- ZHAO X L, HUANG L H, WANG X Y, et al. Analysis of genotypes and audiological characteristics of children with SLC26A4 gene pathogenic mutations [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 32 (11): 836-840. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.11.009.
- [17] 张昊昱, 张宁, 张华, 等. 耳聋基因检测在遗传性耳聋诊断及遗传咨询中的应用 [J]. *中华耳科学杂志*, 2016, 14 (5): 639-643. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2016.05.017.
- ZHANG H Y, ZHANG N, ZHANG H, et al. The application of genetic testing of deafness genes in hereditary deafness diagnosis and genetic counseling [J]. *Chin J Otol*, 2016, 14 (5): 639-643. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2016.05.017.
- [18] DING Y, LENG J H, FAN F, et al. The role of mitochondrial DNA mutations in hearing loss [J]. *Biochem Genet*, 2013, 51 (7/8): 588-602. DOI: 10.1007/s10528-013-9589-6.
- [19] 李倩倩, 陈文丽, 苗艳, 等. 遗传性耳聋基因芯片检测在孕妇携带者筛查中的应用 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26 (6): 108-110, 118. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2018.06.043.
- LI Q Q, CHEN W L, MIAO Y, et al. The applied research of deafness-related gene mutations microarray detection in pregnant women carriers screening [J]. *Chin J Birth Heal Hered*, 2018, 26 (6): 108-110, 118. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2018.06.043.
- [20] WU C C, LIN S Y, SU Y N, et al. Preimplantation genetic diagnosis (embryo screening) for enlarged vestibular aqueduct due to SLC26A4 mutation [J]. *Audiol Neurootol*, 2010, 15 (5): 311-317. DOI: 10.1159/000284349.
- [21] GAO J, XUE J, CHEN L, et al. Whole exome sequencing identifies a novel DFNA9 mutation, C162Y [J]. *Clin Genet*, 2013, 83 (5): 477-481. DOI: 10.1111/cge.12006.
- [22] 袁永一, 戴朴. 遗传性聋的精准医疗 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30 (1): 1-5. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.01.001.
- YUAN Y Y, DAI P. Precise medicine of hereditary hearing loss [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 30 (1): 1-5. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.01.001.
- [23] 张致恺, 张燕梅, 宗亚静, 等. 耳聋相关基因诊断与遗传咨询的临床实践 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33 (1): 58-62, 66. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.01.012.
- ZHANG Z K, ZHANG Y M, ZONG Y J, et al. The clinical application of gene diagnosis and genetic counseling on hereditary hearing loss [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 33 (1): 58-62, 66. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.01.012.
- [24] ACMG. Genetics evaluation guidelines for the etiologic diagnosis of congenital hearing loss. genetic evaluation of congenital hearing loss expert panel. ACMG statement [J]. *Genet Med*, 2002, 4 (3): 162-171. DOI: 10.1097/00125817-200205000-00011.
- [25] 袁永一, 戴朴. 耳聋基因诊断——转化医学推动耳科学发展的范例 [J]. *中华耳科学杂志*, 2014, 12 (1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2014.01.001.
- YUAN Y Y, DAI P. Deafness genetic testing— an example of translational medicine accelerating the progress of otology [J]. *Chin J Otol*, 2014, 12 (1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2014.01.001.
- [26] 袁永一, 戴朴. 聋病基因筛查和耳聋防控新手段 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2015, 22 (2): 57-59. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2015.02.002.
- YUAN Y Y, DAI P. New methods for screening and prevention of rickets [J]. *Chin Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 2015, 22 (2): 57-59. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2015.02.002.
- [27] 韩明显, 卢彦平, 边旭明, 等. 213 个遗传性耳聋家庭的产前诊断和生育指导 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47 (2): 127-131. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.02.009.
- HAN M Y, LU Y P, BIAN X M, et al. Prenatal Genetic Test and Clinical Guidance for 213 Hereditary Deaf Families [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2012, 47 (2): 127-131. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.02.009.
- [28] WANG Q J, XIANG J L, SUN J, et al. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China [J]. *Genet Med*, 2019, 21 (10): 2231-2238. DOI: 10.1038/s41436-019-0481-6.
- [29] 戴朴, 袁永一. 基于基因筛查和诊断的耳聋出生缺陷三级预防 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48 (12): 973-977. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2013.12.009.
- DAI P, YUAN Y Y. Tertiary prevention of deafness and birth defects based on gene screening and diagnosis [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery*. 2013, 48 (12): 973-977. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2013.12.009.
- [30] 王荷溪, 潘蓉蓉, 戴晓云, 等. 165 例聋人耳聋基因诊断结果分析及婚配生育指导 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2014, 22 (11): 773-774.
- WANG H X, PAN R R, DAI X Y, et al. Analysis of the results of genetic diagnosis of deafness in 165 cases of deafness and guidance on marriage and childbirth [J]. *Chin J Fam Plan*, 2014, 22 (11): 773-774.
- [31] 储穆庭. 沈阳地区孕妇常见耳聋基因突变位点筛查及临床意义 [J]. *临床军医杂志*, 2019, 47 (3): 294-296. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.03.25.

(收稿日期: 2021-10-12; 修回日期: 2021-12-14)

(本文编辑: 崔莎)