

middle ear epithelial cells; a methodological study using an ELISA [J]. *Acta Otolaryngol*, 2003, 123: 306-309.

[16] HISCOTT J, KWON H, GENIN P. Hostile takeovers: viral appropriation of the NF- κ B pathway[J].

J Clin Invest, 2001, 107: 143-151.

[17] 刘卫红, 崔永华, 刘争, 等, 核因子- κ B 在分泌性中耳炎动物模型鼓室黏膜中的表达[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2006, 14(6): 439-441.

(收稿日期: 2012-10-18)

GJB2 基因突变与听力损失的关系*

崔庆佳¹ 黄丽辉¹

[关键词] GJB2 基因; 突变; 听力损失

[中图分类号] R764.4 [文献标志码] A [文章编号] 1001-1781(2013)19-1099-04

Hearing loss associated with GJB2 gene mutation

Summary Deafness refers to different degrees of hearing loss(HI). The factors leading to HI are complex, among which heredity is a major one. Nonsyndromic hearing loss(NSHL) accounts for 80% of hereditary deafness. More than 140 genes have been regarded to be closely related to NSHL. The mutation of GJB2(gap junction protein, beta 2)gene accounts for 80% of NSHL and more than 50% of children NSHL, playing the most important role in deafness genes. This paper reviewed the studies on the association between GJB2 gene mutation and HI to provide reference for genetic diagnosis and counseling.

Key words GJB2 gene; mutation; hearing loss

耳聋泛指不同程度的听力损失,其病因复杂,遗传因素占重要地位。遗传性耳聋一般分为两种:一种为综合征型耳聋(syndromic hearing loss, SHL);另一种为非综合征型耳聋(nonsyndromic hearing loss, NSHL)。临床上,NSHL 约占遗传性耳聋的 80%^[1]。迄今为止,已有 140 多个基因位点被认为与 NSHL 有密切关系,其中 GJB2 基因是目前已知的最主要的致聋基因,约占 NSHL 患者的 50% 以上;GJB2 突变在儿童 NSHL 中约占 40%^[2]。本文将 GJB2 基因突变与听力损失的关系做一综述,以此对临床的基因诊断和咨询提供借鉴。

1 GJB2 基因常见突变位点

至今已发现 GJB2 基因有 111 种突变方式,其中显性突变 9 种,隐性突变 92 种。国内外报道 GJB2 基因突变的致病率不完全一致,纪育斌等^[3]报道在 NSHL 患者中 GJB2 基因突变的致病率约为 12.88%,携带率约为 19.41%。欧洲地区

NSHL 患者中,GJB2 基因突变占 17%~71.4%;中东地区占 11%~39%;美国 NSHL 患者中约占 24.3%^[4]。

在 GJB2 基因所有突变中,国外有学者报道 35 delG 为目前最为常见的突变位点,尤其是地中海地区。而在犹太地区,167 delT 为最常见的突变位点。235 delC 则是亚裔最为常见的突变位点。纪育斌等^[3]对中国 NSHL 患者 GJB2 基因突变流行病学文献进行分析,证实我国耳聋患者中 GJB2 基因最为常见的突变类型是 c. 235delC,其次是 c. 299_300 delAT, c. 176_191 del6 和 c. 35 delG,这 4 个位点在我国耳聋人群中的等位基因突变率分别约为 11.90%、2.22%、0.65% 和 0.27%。而在我国正常人群中,235 delC 突变频率为 0~1%,299_300 delAT 为 0~0.5%,35 delG 为 0~0.2%^[5-10]。

2 GJB2 基因突变致病机制

GJB2 基因编码的 Cx26 属于缝隙连接蛋白基因家族,与相邻细胞的缝隙连接蛋白组成一个完整的缝隙连接通道,是完成电解质、第二信使和代谢产物在细胞间转换的重要通道^[11]。Todt 等^[11]研究表明,当 GJB2 基因的编码区发生突变可以产生无功能的缝隙连接蛋白,该缝隙连接蛋白与相邻细胞的缝隙连接蛋白组成一个完整的缝隙连接通道,突变后的蛋白丧失对缝隙连接通道 pH 值的调控

* 基金项目:卫生公益性行业科研专项基金(No: 201202005);首都医学发展科研基金项目(No: 2009-1049);首都医科大学基础临床合作基金(No: 12JL07)

¹ 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市耳鼻咽喉科研究所 耳鼻咽喉头颈外科学教育部重点实验室(首都医科大学)(北京,100005)

通信作者:黄丽辉, E-mail: huangpub@126.com

能力,降低了缝隙连接的通透性,影响通道的正常开闭,使钾离子回流进入内淋巴液的循环受到影响,导致 Corti 器的钾中毒,从而引起感音神经性聋。Denoyelle 等^[12]通过临床资料也证明,GJB2 基因突变导致的耳聋主要表现为先天性或语前的感音神经性聋。但国内有文献报道^[13],1 例 235 delC 纯合性突变表现为混合性聋,考虑为该患者 GJB2 基因发生 235 delC 纯合突变导致感音系统受损,并在妊娠期或出生后受到外界因素影响致使双耳传音结构损伤,最终引起混合性聋。提示对耳聋患者进行临床基因检测时,除感音神经性聋患者外,混合性聋患者也应列为检查对象中。综上所述,GJB2 基因突变导致的听力损失性质主要为感音神经性聋,也包括少数混合性聋。

3 GJB2 基因突变与听力损失

3.1 与听力损失程度的关系

按 WHO 1997 年耳聋分级标准^[14],将 0.5、1.0、2.0、4.0 kHz 的平均语言频率的听阈分为 4 级:轻度聋为 26~40 dB;中度聋为 41~60 dB;重度聋为 61~80 dB;极度聋为听阈超过 81 dB。Lynne 等对 106 例先天性耳聋患儿进行基因检测和相关听力检查,24 例为 GJB2 纯合突变,在 24 例中 88% 为重度-极重度,同时也提示,临床上 40% 重度-极重度耳聋为 GJB2 突变^[15]。Liu 等^[16]对 399 例非综合征型耳聋(non-syndromichearingimpairment, NSSI)患者中 77 例 GJB2 双等位基因突变患者进行听力学检查,约有 81.6% 表现为重度、极重度耳聋,高于非 GJB2 相关性耳聋的 65.2%,并且其听力损害主要集中在以 70 dB 和 >95 dB 为中心的 2 个区域。陶峥等^[17]对 205 例先天性 NSHL 患儿进行 GJB2 基因分析,发现其中 GJB2 基因突变 49 例(23.90%),听力损失程度多为中度至极重度。综上所述,GJB2 基因突变引起的听力损失大多表现为重度或极重度耳聋。

3.2 纯音听阈曲线

GJB2 基因突变所致的 NSHL 多为双侧对称性,根据文献报道,Murgia 等^[18]对 53 例散发 NSHL 进行 GJB2 基因检测,发现其中 GJB2 基因突变的阳性检出率为 52.8%(28/53),听力学检查发现 77% 的听力图(以下均为气导值)为平坦型和斜坡下降型。Iliadou 等^[19]对 27 例 GJB2 基因突变的感音神经性患儿进行听力学检查,其中 14.8%(4/27)为双侧非对称性聋,85.2%(23/27)为双侧对称性聋;同时还指出,GJB2 基因突变主要是高频下降。Fabrizio 等的随机研究发现,64 例 NSHL 患者听力表型与 35 delG 突变有关,35 delG 突变的阳性检出率为 34.4%(22/64),且听力均为双侧对称性;听力曲线 36.3% 为残余型,31.8% 为斜坡型,18.2% 为平坦型,13.6% 为 U 型。另外,35

delG 纯合突变中 50% 以上的听力图为残余型^[20]。Liu 等^[21]对 399 例 NHSI 中 77 例 GJB2 双等位基因突变患者进行听力学检查,发现 83.1%(64/77)的听力曲线为斜坡型或残余型,9.1%(7/77)为平坦型,7.8%(6/77)为 U 型,无上升型;其中 235 delC 占总突变的 24.68%(19/77),听力曲线主要为斜坡型或残余型(72.7%)和平坦型(23.4%)。因此,由 GJB2 基因突变导致的纯音听阈曲线主要为残余型、斜坡型和平坦型,极少数为 U 型,但少有以低频下降为主的上升型曲线。

3.3 突变类型及突变位点与听力损失程度的关系

GJB2 基因突变引起的听力损失程度与基因突变类型相关。基因突变类型主要为杂合突变、纯合突变和复合杂合突变。一般认为双等位基因突变(纯合突变和复合杂合突变)较单杂合突变导致的听力损失重^[22]。但双等位基因突变的情况较为复杂。Denoyelle 等^[12]发现 35 delG 纯合者的听力与复合杂合者相比有显著不同,35 delG 纯合者听力损失明显严重。而 Cryns 等^[22]在 166 例 35 delG 突变者中发现一些复合杂合突变(如 35 delG/delE120 等基因型)与 35 delG 纯合突变相比较,35 delG 纯合突变者的听力损失较轻,而另外一些复合杂合突变(如 35 delG/R143 w 等基因型)与 35 delG 纯合突变相比听力则无明显差异;另外,有学者还指出:35 delG/non-35 delG 复合突变与轻度聋、中度聋关系较大。一项多中心研究发现:在 GJB2 突变基因型中,有 48 种不同的复合杂合突变者的听力损失程度明显重于 35 delG 纯合者的听力损失程度;其中值得注意的是,35 delG/R143 w (平均听力损失 105 dB)和 35 delG/dela(GJ136-D13S1830)(平均听力损失为 108 dB)两种基因型的听力损失程度较 35 delG 纯合突变更为严重^[23]。Zhao 等^[24]在我国 7 个省份的 295 例 GJB2 等位基因突变 NSHL 患者中发现,235 delC 纯合突变较复合杂合突变引起的重度聋较多,另外发现 235 delC/176_191 del16 比 235 delC 纯合突变听力损失更重。综上所述,纯合突变、复合杂合突变较杂合突变听力损失更严重,而纯合突变与复合杂合突变引起的听力损失程度,由于突变位点的复杂性,各文献表述不一,有待进一步探究。

GJB2 基因的位点突变不同所致的听力损失程度也不一致,该基因的突变部位具有群体差异性^[25-27]。有研究显示,即使在同一个家庭中,携带相同突变的个体间也有相当大的差异性^[26]。在我国常见的突变位点引起的听力损失程度如表 1,35 delG 突变大多数出现极重度聋,但仍有部分患者为中度聋,极少数为轻度聋^[23]。而 235 delC 突变常为重度耳聋^[21]。

表 1 GJB2 常见致病突变位点的听力损失程度

| 常见致病突变位点 | 听力损失程度 |
|--------------|---------------------------|
| 235 del C | 常为重度耳聋,极少数为中度耳聋,大多数出现极重度聋 |
| 35 del G | 但仍有部分患者为中度聋,极少数为轻度聋 |
| 176_191del16 | 常伴有极重度聋 |
| 299 delAT | 集中在重度至极重度聋 |
| 79G>A+341A>G | 多数集中在重度至极重度,极少数为轻中度聋 |
| 504 insG | 多为极重度聋 |

3.4 GJB2 基因突变与干预效果

GJB2 突变导致的耳聋多为先天性重度或极重度耳聋,佩戴助听器难以起到满意的语言康复和训练效果。Karamert 等^[28]研究证明,此类耳聋患者的听神经和听觉中枢多无异常,电子耳蜗植入在此类患者中通常具有良好的效果;该研究对 65 例 NSHL 患儿进行人工耳蜗植入手术,22 例 GJB2 基因突变和 43 例非 GJB2 基因突变;经术后 1 年的随访和评估发现,2 组人工耳蜗植入术后疗效基本一致。徐洁等^[29]对 10 例 GJB2 基因突变和 27 例非 GJB2 基因突变患者进行人工耳蜗植入手术,术后随访 0.5~2 年,术后的听阈、言语识别率及言语能力评估,认为人工耳蜗植入是 GJB2 基因突变致聋患儿的有效治疗手段。Liu 等^[30]报道 7 岁以下 GJB2 基因突变耳聋患者行人工耳蜗植入术,术后听觉及语言康复效果满意。

综上所述,GJB2 基因突变引起的听力损失大多表现为重度或极重度双侧对称性感音神经性聋,然而由于 GJB2 基因具有种族特异性,且突变方式、突变位点复杂多样,同时受环境、修饰基因影响,因此对 GJB2 基因与听力损失关系的研究还有待进一步深入。希望随着对 GJB2 基因的基因型与听力损失关系理解的不断加深,听力表型可以和基因型结合起来共同服务于临床,将大大提高耳聋人群的生活质量。

参考文献

- [1] HILGERT N, SMITH R J, VAN CAMP G. Function and expression pattern of nonsyndromic deafness genes[J]. *Curr Mol Med*,2009,9:546-564.
- [2] BARASHKOV N A, DZHEMILEVA L U, FEDOROVA S A, et al. [Connexin gene 26 (GJB2) mutations in patients with hereditary non-syndromic sensorineural loss of hearing in the Republic of Sakha (Yakutia)][J]. *Vestn Otorinolaringol*,2008,5:23-28.
- [3] 纪育斌,兰兰,王大勇,等. 中国非综合征型聋患者 GJB2 基因突变流行病学文献荟萃分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*,2011,19(4):323-327.
- [4] ENGEL-YEGER B, ZAAROURA S, ZLOTOGORA J, et al. Otoacoustic emissions and brainstem evoked potentials in compound carriers of connexin 26 mutations[J]. *Hear Res*,2003,175:140-151.
- [5] 于飞,韩东一,戴朴,等. 1190 例非综合征性耳聋患者 GJB2 基因突变序列分析[J]. *中华医学杂志*,2007,87(40):2814-2819.
- [6] 于飞,戴朴,韩东一,等. 中国部分地区非综合征型耳聋患者 GJB2 基因 233~235 delC 突变频率分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*,2006,13(4):223-226.
- [7] 李建瑞,刘涛,严江伟,等. 散发性耳聋 GJB2 基因突变分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*,2011,25(6):33-36.
- [8] 郝津生,张亚梅,戴朴,等. 非综合征型感音神经性聋儿 GJB2 基因突变分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*,2011,18(9):487-490.
- [9] 郭玉芬,刘晓雯,关静. 西北地区非综合征型耳聋患者 GJB2、SLC26A4 基因突变的分子流行病学研究[J]. *听力学及言语疾病杂志*,2008,9(4):263-266.
- [10] LIU X, XIA X, KE X, et al. The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the Chinese population [J]. *Human genetics*,2002,111:394-397.
- [11] TODT I, HENNIES H C, BASTA D, et al. Vestibular dysfunction of patients with mutations of Connexin 26[J]. *Neuroreport*,2005,16:1179-1181.
- [12] DENOYELLE F, MARLIN S, WEIL D, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling[J]. *Lancet*,1999,353:1298-1303.
- [13] 徐志勇,高国凤,刘畅,等. 耳聋患者及正常人 GJB2 基因的突变筛查[J]. *中华医学遗传学杂志*,2009,26(2):144-146.
- [14] 卜行宽,刘颢. 世界卫生组织预防聋和听力减退工作情况介绍[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*,2000,35(3):237-237.
- [15] LIM L H, BRADSHAW J K, GUO Y, et al. Genotypic and phenotypic correlations of DFNB1-related hearing impairment in the Midwestern United States [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*,2003,129:836-840.
- [16] LIU X Z, PANDYA A, ANGELI S, et al. Audiological features of GJB2 (connexin 26) deafness[J]. *Ear Hear*,2005,26:361-369.
- [17] 陶峥,马衍,欧阳治国,等. 205 例先天性非综合征型聋患儿 GJB2 基因突变分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*,2010,18(1):67-68.
- [18] MURGIA A, ORZAN E, POLLI R, et al. Cx26 deafness; mutation analysis and clinical variability [J]. *J Med Genet*,1999,36:829-832.
- [19] ILIADOU V, ELEFTHERIADES N, METAXAS A S, et al. Audiological profile of the prevalent genetic form of childhood sensorineural hearing loss due to

- GJB2 mutations in northern Greece[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2004, 261: 259-261.
- [20] SALVINELLI F, CASALE M, D'ASCANIO L, et al. Hearing loss associated with 35delG mutation in Connexin-26 (GJB2) gene; audiogram analysis[J]. J Laryngol Otol, 2004, 118: 8-11.
- [21] LIU X Z, PANDYA A, ANGELI S, et al. Audiological features of GJB2 (connexin 26) deafness[J]. Ear Hear, 2005, 26: 361-369.
- [22] CRYNS K, ORZAN E, MURGIA A, et al. A genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness[J]. J Med Genet, 2004, 41: 147-154.
- [23] SNOECKX R L, HUYGEN P L, FELDMANN D, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study[J]. Am J Hum Genet, 2005, 77: 945-957.
- [24] ZHAO F F, JI Y B, WANG D Y, et al. Phenotype-genotype correlation in 295 Chinese deaf subjects with biallelic causative mutations in the GJB2 gene[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15: 619-625.
- [25] 杨晓林, 许政敏. GJB2 基因突变与 NSH 患者临床表现的相关性研究进展[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2010, 18(1): 90-93.
- [26] KENNESON A, BRAUN K V N, BOYLE C. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review[J]. Genetics in Medicine, 2002, 4(4): 258-274.
- [27] GUALANDI F, RAVANI A, BERTO A, et al. Exploring the clinical and epidemiological complexity of GJB2-linked deafness[J]. Am J Med Genet, 2002, 112: 38-45.
- [28] KARAMERT R, BAYAZIT Y A, ALTINYAY S, et al. Association of GJB2 gene mutation with cochlear implant performance in genetic non-syndromic hearing loss [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011, 75: 1572-1575.
- [29] 徐洁, 姚红兵, 周媛, 等. GJB2 基因突变致聋患儿人工耳蜗植入效果分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2011, 9(2): 25-28.
- [30] LIU J, YU F, DAI P, et al. [Mutation of Gap junction protein beta 2 gene and treatment outcome of cochlear implantation in cochlear implantation recipients][J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009, 89: 433-437.

(收稿日期: 2012-10-29)

读者 · 作者 · 编者

数字的用法(二)

2 汉字数字的用法

数字作为词素构成定型的词、词组、惯用语、缩略语或具有修辞色彩的词句, 应使用汉字。例如: 一律、一方面、二倍体、二尖瓣、三叶虫、四氧化三铁、星期五、“九五”计划、白发三千丈、七上八下、不管三七二十一、十滴水、相差十万八千里。

邻近的两个数字并列连用表示概数时, 应使用汉字, 连用的两个数字之间不加标点, 如: 七八公里, 不能写作七、八公里或 7、8 公里; 五十二三岁, 不能写作五十二、三岁或 52、3 岁; 一千七八百元不能写作一千七、八百元。但是“九”与“十”连用时应加顿号, 以免产生歧义。不是表示概数, 而是表示并列关系的 2 个数字, 中间应加顿号, 如一、二等奖(指一等奖和二等奖), 三、四年级(指三年级和四年级)。

我国清朝以前(含清朝)以及非公历的历史纪年要用汉字。例如: 清咸丰十年九月三十日、八月十五中秋节等。

星期几一律用汉字, 如星期三不要写成星期 3。

需竖排的数字(如书脊)用汉字。

并列的几个阿拉伯数字与其复指数相连时, 复指数要用汉字。例如: 共分 1、2、3 三个组。

“一”与量词组成数量词组做定语作泛指时, “一”必须用汉字。例如: 无一例死亡。