

GJB2 相关非综合征性感音神经性聋 人工耳蜗植入后的疗效观察

蔡超婵¹ 黄莎莎¹ 高雪¹ 黄邦清¹ 袁永一¹ 王国建¹ 康东洋¹ 韩东一¹ 戴朴¹

[摘要] 目的:评价携带 GJB2 基因突变的儿童人工耳蜗植入后的疗效。方法:对 40 例携带 GJB2 基因突变的人工耳蜗植入患儿进行疗效评估,测试内容包括:声场助听听阈测试、(婴幼儿)有意义听觉整合量表、听觉行为分级标准评分、言语可懂度分级标准评分及普通话早期言语感知测试。以 80 例未检出已知热点突变者为对照组。结果:携带 GJB2 基因突变的患儿术后声场助听听阈优于对照组,其余测试与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:携带 GJB2 基因突变的非综合征性感音神经性聋患儿适于行人工耳蜗植入手术,术后效果满意。

[关键词] GJB2 基因;人工耳蜗植入

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.13.015

[中图分类号] R318.18 **[文献标志码]** A

Assessment of the curative effective of cochlear implantation in childer with GJB2-associated NSSNHL

CAI Chaochan HUANG Shasha GAO Xue HUANG Bangqing YUAN Yongyi
WANG Guojian KANG Dongyang HAN Dongyi DAI Pu

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

Corresponding author: DAI Pu, E-mail: daipu301@vip.sina.com; HAN Dongyi, E-mail: hdy301@263.net

Abstract Objective: To analyze the curative effect of CI in children with GJB2-associated NSSNHL. **Method:** The evaluations of curative effect with CI include auditory threshold, IT-MAIS/MAIS, CAP, SIR, MESP. The outcomes of 40 cases with GJB2-associated NSSNHL were compared 80 patients with negative results of screening of gene mutation (control group). **Result:** In comparison with control group, the auditory threshold in children with GJB2-associated NSSNH is better, however had no significant difference in other tests ($P>0.05$). **Conclusion:** CI could be performed on children with GJB2-associated NSSNHL. Postoperative outcomes of hearing and speech were satisfied.

Key words GJB2 gene; cochlear implantation

人工耳蜗植入(cochlear implantation, CI)作为当前重度-极重度双侧感音神经性聋患者重建听力的主流手段,在临床实践中收效显著,是仿生科学与现代医学结合的成功范例。随着病例的累积,植入术后的疗效也逐渐引起关注。除残余听力水平、植入年龄等因素外,致聋原因也是影响患者术后康复效果的重要因素之一。在过去的 10 余年中,分子遗传学研究取得了极大突破,聋病基因的鉴定和筛查工作也取得了诸多成果。流行病学研究显示,中国聋病人群的主要遗传性基因是 GJB2、SLC26A4 和 mtDNA 12srRNA 突变。其中约 20% 为 GJB2 基因突变^[1]。本研究基于 GJB2 相关非综合征性遗传性聋患者 CI 后的疗效,探讨 CI 的疗效与致聋突变的相关性,为通过聋病基因诊断来预测 CI 的效果提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2010-09—2012-07 期间在我科行单侧 CI、携带 GJB2 基因突变的语前聋儿童为研究对象。纳入标准:植入时年龄 1~6 岁,植入后 18~30 个月,术前残余听力、术后康复条件相近,无手术并发症;电极植入深度和可用电极数目达标。排除:伴有严重耳蜗畸形、心肺功能不良、体重过低、营养状况不佳、大脑发育不良,精力不集中及消极行为。

GJB2 突变组 40 例,男 23 例,女 17 例;对照组(未发现 GJB2 基因突变组)80 例,男 39 例,女 41 例。2 组间性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

植入时年龄分布及评估时年龄分布见图 1、2。统计学分析显示 2 组间均差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。植入体种类分布见表 1,2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

¹解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,1008530)

通信作者:戴朴, E-mail: danpu301@vip.sina.com; 韩东一, E-mail: hdy301@263.net

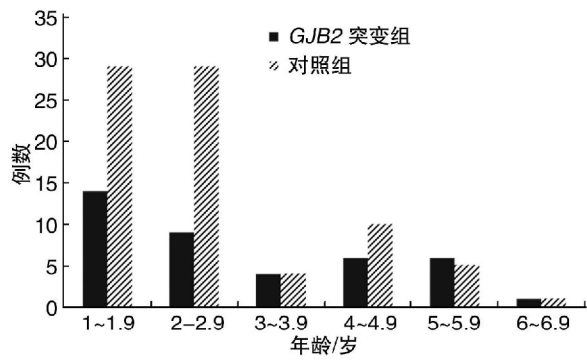


图 1 植入时年龄

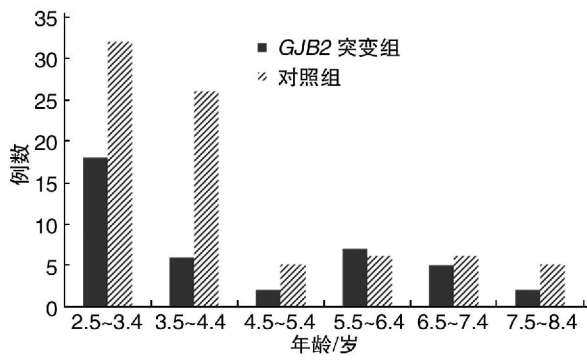


图 2 评估时年龄

表 1 植入体种类分布

植入体种类	GJB2 突变组	对照组
奥地利 SONAT	5	7
奥地利 C40+	3	9
奥地利 pulsar	5	18
澳大利亚 freedom	3	10
澳大利亚 Contour Advance	18	25
澳大利亚直电极	2	0
美国 90K	1	4
国产诺尔康	3	7
合计	40	80

1.2 方法

基因检测:采患者外周静脉血,使用 QIAGEN 试剂盒进行基因组 DNA 提取。所有耳聋基因检测均由解放军总医院聋病分子诊断中心完成。

听觉和言语评估:评估测试包括以下 5 项:①声场助听听阈测试:采用美国 GSI 61 型听力计,以扬声器播放 250~4 000 Hz 噪音,由专业人员在隔声室内测试。患者言语处理器设置为日常使用的模式。②(婴幼儿)有意义听觉整合量表(IT-MAIS/MAIS):用于评估学龄前儿童的听觉能力发展情况。问卷共分 10 个问题,依次用于调查患者使用人工耳蜗的情况、对声音的觉察能力,总结患者对声音的理解能力。③听觉行为分级标准(CAP):将患者在日常环境中的听觉水平分为 1~

8 级,由与患者密切接触者根据其对外界声音的行为反应程度进行直观评价。④言语可懂度分级标准(SIR):将患者自发言语可以被理解的程度分为 1~5 级,用于评估患者的言语产生能力。⑤普通话早期言语感知测试(mandarin early speech perception test,MESP):测试含有言语察觉、节律分辨、扬扬格词分辨、韵母分辨、声母分辨、声调分辨 6 项亚测试,难度逐级增加,评估患者的言语感知能力。

1.3 统计方法

符合正态分布且方差齐的定量数据计算均数和标准差,使用 t 检验;偏态分布的定量数据和等级数据使用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

声场听阈测试: $GJB2$ 突变组和对照组平均助听听阈分别为 30.1 ± 4.2 、 32.1 ± 3.7 , $GJB2$ 突变组优于对照组($P<0.05$)。IT-MAIS/MAIS 评分情况: $GJB2$ 突变组和对照组几何均数(0—40 分)分别为 35.7、35.4,中位数分别为 37、37,2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

CAP 分级和 SIR 分级得分: $GJB2$ 突变组和对照组 CAP 得分分别为 7.2 ± 0.6 、 7.2 ± 0.7 ,SIR 得分分别为 4.2 ± 0.6 、 4.1 ± 0.5 ,2 组间均差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。MESP 分级情况: $GJB2$ 突变组 3、4、5、6 级分别为 2、9、26、3 例,对照组分别为 7、24、43、6 例,2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

非综合征性感音神经性聋是临床常见的遗传性疾病,致聋原因是影响人工耳蜗植入术后听觉和言语康复效果的主要因素之一。约 50% 的聋病患者有遗传学的改变^[1]。耳聋基因的研究是分析聋病原因的有用工具,比较不同基因改变致聋患儿的术后疗效,建立病因与预后的相关性,有益于更好地指导聋病预防、治疗和预测预后。

3.1 评估方法的选择

CI 的最终目标是帮助听障患者在听觉康复的基础上,促进其言语理解、言语表达和语言应用能力的发展。新版的 CI 工作指南^[1]将康复评估的内容分为植入耳声场评估、言语听觉能力评估、语言能力评估和调查问卷评估 4 个部分。本研究采用了与之相符的评估策略。通过助听听阈测试,了解术后各频率的听敏度,为人工耳蜗调试提供了依据;言语听觉评估内容包含了声调识别、声母识别、韵母识别、双音节词识别、短句识别等测试,用于判定术后汉语语音的识别能力和听中枢处理能力;语言能力评估可获知听障儿童的语言年龄;问卷评估可作为听觉言语康复评估的重要组成部分,通过采

访密切接触行 CI 儿童的家长、康复专业人员等,获得儿童在自然环境中的听觉言语康复效果信息。这些评估测试的结果都可以为个性化康复方案制定和康复教育指导提供依据。

3.2 GJB2 相关性聋与 CI

GJB2 基因突变相关性聋为常染色体隐性遗传,在正常人群中的携带率为 2.8%,是导致遗传性聋的主要因素之一。GJB2 基因定位于 13q11-12, DNA 全长 4 804 bp, 编码区为 678 bp。GJB2 基因编码的连接蛋白 Connexin 26 (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,负责细胞间信号介导和离子传递,发挥信息传导和物质交换的重要作用。当毛细胞受到外界刺激后,钾离子经内耳毛细胞循环回流进入耳蜗内淋巴液,缝隙连接蛋白通道在此过程中具有调控作用, Cx26 在人类的耳蜗毛细胞中高表达,因此 GJB2 基因突变与耳聋密切相关。大部分 GJB2 基因编码区的突变导致蛋白质翻译过程中的移码突变,产生无功能的蛋白质,影响了缝隙连接的结构,从而影响通道的正常开闭,引起内耳钾离子回收障碍而致聋。颞骨病理切片证实: GJB2 突变患者的外毛细胞和 Corti's 器的血管纹发生退行性改变,螺旋神经节细胞则表现正常^[2]。人工耳蜗装置可以将声信号转换为电信号,直接刺激耳蜗的螺旋神经节细胞,借听神经完成大脑皮层事件,产生听觉。CI 术后的电生理测试显示, GJB2 相关性聋患者的毛细胞顶端和基底部的听觉神经损伤模式统一,这是 GJB2 基因突变相关性聋患者 CI 术后能够获得满意听觉和言语康复效果的基础。

本研究通过术后评估测试证实,携带 GJB2 基因突变的受试者在完成植入手术并开机 18~30 个月后,听觉识别能力明显提高,与对照组水平相当。声场助听听阈测试结果甚至略优于对照组。

MESP 言语测试中,受试患儿多数可以辨别韵母,达到 5 级水平,而声调的辨别较为困难,这与以往报道的儿童 CI 术后康复效果的总体趋势一致^[3],但与其他组别相比差异无统计学意义,分析可能存在 3 个方面的原因:① GJB2 相关性聋患者与其他组别患者的康复效果确无差异;② 各项评估指标在 CI 后初期增幅明显,随着术后康复时间的延长,各组别的康复效果均已逐渐趋于稳定,增幅减小,消除了组间的统计学差异,单一的横断面研究未能体现康复效果的变化过程;③ 从语言相对年龄的增长趋势来看,受试患儿的语言能力康复在初期阶段一般要滞后于听觉能力康复,言语康复时间将会比听觉康复时间长很多,因本研究中患儿生理年龄较小,仍然处于言语发育阶段,所选时间窗尚未达到差异产生的节点。因此,在后续研究中有必要结合纵向随访观察以及其他时间窗的横向观察,综合分析后进一步完善研究结论。

GJB2 相关性非综合征性感音神经性聋的儿童 CI 术后康复效果与重度-极重度感音神经性聋群体效果一致,此类患儿适合行 CI 手术。在以后的研究中,需要进一步积累和扩大样本量,横向与纵向随访相结合,以便总结出更有意义的规律。

参考文献

- [1] 华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会,中国残疾人康复协会听力语言康复专业委员会-人工耳蜗植入工作指南(2013)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(2): 89-95.
- [2] JUN A I. Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss[J]. Laryngoscope, 2000, 110: 269-269.
- [3] 周丽君. 语前聋儿童人工耳蜗植入术后听觉言语识别能力发展水平评估[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(2): 165-167.

(收稿日期:2013-12-21)

声 明

近来本刊发现部分作者一稿两投,扰乱了学风。敬请作者遵守有关规定,凡来稿在接到本刊回执后 3 个月内未收到稿件通知者,系仍在审阅研究中,作者如欲投他刊,请来信与本刊联系。今后本刊再发现一稿两投现象,将对作者做出严肃处理。特此声明。

《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑部