

# 新生儿听力及基因联合筛查—— 中国模式与未来发展\*

## Newborn hearing combined gene screening—— China model and future development

王秋菊<sup>1</sup>

[关键词] 新生儿听力筛查;耳聋基因筛查;联合筛查

Key words newborn hearing screening; deafness genetic screening; concurrent-screening

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.22.002

[中图分类号] R764.43;R722.11 [文献标志码] C



**专家简介:**王秋菊,主任医师,教授,博士生导师。现任解放军总医院解放军耳鼻咽喉研究所所长,耳鼻咽喉头颈外科行政副主任。973 项目首席科学家,“求是”杰出青年奖获得者,总政创新人才工程“拔尖人才”,国际耳内科医师协会执委及中国会员首任主席。中国遗传学会国际交流委员会副主任委员。中国听力医学发展基金会副主任委员。为耳内科临床专家,专注于耳聋耳鸣的内科诊治,以及听觉障碍发生的分子遗传机制的基础研究与转化应用等。在国内率先提出建立和发展耳内科学的新理念,建立了规范的耳内科亚专科病房。在基础研究与转化应用方面,建立了中国听觉障碍遗传资源库,国际上首次报道了 Y 连锁遗传耳聋,是迄今为止唯一被证实的 Y 连锁孟德尔遗传疾病。获 30 项国家发明专利,实现成果转化 800 余万元。发表论文 170 余篇,SCI 40 余篇。先后获国家科技进步、中华医学进步二等奖各 1 项、北京市科技进步二等奖 2 项,全国百篇优秀博士论文(2004),中国科协期刊优秀论文一等奖等。

新生儿听力及基因联合筛查是指在广泛开展的新生儿听力筛查的基础上融入聋病易感基因分子水平筛查的理念,即除了实施常规的新生儿听力筛查,在新生儿出生时或出生后 3 d 内采集脐带血或足跟血筛查聋病易感和常见基因,策略上亦包括普遍人群筛查和目标人群筛查<sup>[1-2]</sup>。这一联合筛查的模式是作者在 2007 年首先提出和倡导的一种具有我国特色的联合筛查模式,目标是第一时间筛查出听力异常新生儿、第一时间发现患儿的病因、第一时间发现迟发型听力损失高危儿。我国是首先普遍实施新生儿听力及基因联合的国家,也可以认为是临床开展联合筛查最广泛的国家,由此形成了具有中国特色的联合筛查新型聋病预警模式。

### 1 新生儿听力及基因联合筛查的研究理论与临床实践

早在 20 世纪 80 年代,我国开始实施新生儿听

力筛查,经历 30 余年的临床实践,日趋成熟。该筛查策略有效地帮助我们做到了早期发现先天性耳聋患儿。然而随着新生儿听力筛查工作的逐步开展,我们发现,并非所有的听力损失都会在新生儿期立即表现出来,有些新生儿可以通过常规的听力筛查,但在以后的岁月中表现为迟发性听力损失,而且随着新生儿年龄的增长,永久性听力损失的发病率持续增加<sup>[3-4]</sup>。根据既往研究显示,4 岁以内儿童的致聋原因,遗传因素所占比例已高达 61%~66%<sup>[5-10]</sup>。这些存在遗传缺陷,表现为迟发型耳聋或潜在耳聋的新生儿,只有同步进行分子水平的筛查,否则很难早期发现并得到有效干预,这种迫切的临床需求促生了联合筛查理念的出现。解放军总医院首先于 2007 年提出新生儿听力及基因联合筛查的新理念和策略,并在国内首创了联合筛查的整体实施流程和技术规范标准化体系,首次在 441 例新生儿中实施该策略,除听力筛查检出 19 例未通过者外,还发现基因突变者 23 例,突变检出率高达 4.08%<sup>[2]</sup>。由此提出,广泛开展新生儿的听力及基因联合筛查模式,以期实现靶向预警和干预。

### 2 新生儿听力及基因联合筛查的策略及模式

60%以上的耳聋是由遗传因素导致的,并具有

\* 基金项目:国家重大科学研究计划项目(No:2014CB943001);国家自然科学基金重大国际合作项目(No:81120108009);全军“十二五”重点项目(No:BWS11J026)联合资助。

<sup>1</sup>解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科 解放军耳鼻咽喉研究所(北京,100853)

通信作者:王秋菊,E-mail:wqcr@263.net

明显的遗传异质性。因此,各国各地区选择聋病易感基因筛查靶点都是基于对各国耳聋人群所进行的大规模分子流行病学调查。而选取的筛查位点则需要根据筛查项目设计、经济条件及筛查技术方法而调整,既要提高效益,也要保证效率。目前,对我国新生儿进行聋病易感基因筛查研究的候选基因一般有 GJB2、SLC26A4、MTRNR1,这 3 个基因的致病突变分别会导致先天性耳聋、大前庭水管综合征或 Pendred 综合征、氨基糖苷类抗生素敏感性耳聋。根据流行病学研究,中国人群中 GJB2 c.235delC、SLC26A4 c.919-2A > G、MTRNR1 m.1555 A > G 的总体突变检出率为 2.05% ~ 2.37%<sup>[11-15]</sup>。新生儿听力筛查结果和基因筛查结果联合分析,保证了传统听力筛查检出耳聋患者的优势,也增加了重要的遗传信息,如:可以指导临床上抗生素(氨基糖苷类)的应用,尽量避免“一针致聋”;指导部分耳聋患者如 SLC26A4 基因突变导致大前庭水管综合征患儿,减缓耳聋的发展;可预测人工耳蜗植入的疗效;并为耳聋患者及家庭进行遗传咨询,评价再次生育子女出现耳聋的几率;指导耳聋产前基因诊断,尽早采取有效措施避免聋儿出生。为了使联合筛查项目得以顺利广泛开展,在临床实践中应该根据不同的需要选择合理的筛查目标。如在中国人群中,在最普遍的范围內可以选择高效的 4 点筛查(GJB2 c.235delC; SLC26A4 c.919-2A > G; MTRNR1 mt.1555A > G 及 mt.1494C > T);在经济条件比较好的区域可以选择 9 ~ 20 点筛查(覆盖 GJB2, GJB3, SLC26A4, MTRNR1 四个基因);对耳聋高危人群或聋病人群,结合实施条件,应尽量选择覆盖位点最广的筛查,筛查策略则从包括数百个筛查位点的基因芯片直至全基因组测序方法。

在我国开展新生儿听力与基因联合筛查,应该因时、因地制宜,在保证符合联合筛查标准的前提下,可以采取不同方式。在进行新生儿聋病易感基因的筛查时,策略方面最为重要的是强调在新生儿听力筛查的基础上进行的聋病易感基因的普遍筛查。因此,在开展此项工作中涉及到广泛的宣教工作;系统的筛查流程的建立和运行;熟练的技术操作人员的培训;样品输送和申请报表的填写、筛查结果的上传和统计、汇报、汇总;筛查结果的遗传咨询;人员的培训;行业标准与规范的制定等一系列工作。

根据目前的研究结果,我们推荐的新生儿听力和基因联合筛查模式为:①所有新生儿在出生 3 d 内进行听力初筛,NICU 住院新生儿则可以在病情稳定或出院前进行筛查,在出生 42 d 进行听力复筛。听力筛查人员负责填写临床信息和听力筛查结果。②所有新生儿在出生时采集脐带血或足跟

血,滴于采集卡血片指定区域,风干后统一送实验室行基因筛查,对所有阳性结果行测序验证并确认。③根据听力筛查和基因筛查结果相结合,提出不同的临床指导和干预策略。对于听力筛查通过而基因筛查未通过的个体要进行进一步的基因诊断和遗传咨询以及听力学监控和随访;对于听力筛查未通过而目前常见的易感基因筛查通过的则仍然要进行进一步的听力学诊断和基因诊断;对于听力筛查和基因筛查均通过者进入目前成熟的听力筛查流程,但是不排除其他基因导致的迟发性听力减退的情况。随着经验的积累和技术的进步,新生儿听力和基因同步筛查的流程还要不断的完善。

### 3 新生儿听力及基因联合筛查在中国的实施现状

听力及基因联合筛查的理念从提出开始,经历了质疑、争议、实践、逐步接受和临床推广实施的各个阶段。目前在中国大陆地区,越来越多的医疗单位和机构接受了这个理念并以不同的方式在临床付诸实施。

2007 年,王秋菊等在 441 例新生儿中首次实施该策略,实践证明,听力及基因联合筛查结合定期的随访及监测,是目前早期发现处于语前听力损失或迟发型高危患儿或者是致聋基因的携带者最有力的筛查策略。2011 年,王秋菊等<sup>[7]</sup>对中国 11 个省市 14 913 例新生儿进行了听力和基因的联合筛查,GJB2 c.235delC、SLC26A4 c.919-2A > G、MTRNR1 m.1555 A > G 的突变检出率分别为 1.11%、0.82%、0.12%,合计 2.05% (306/14,913)。同时,通过筛查明确致聋病因 7 例(GJB2 或 SLC26A4 纯合或复合杂合突变),在听力初筛通过者中检出 18 例药物敏感致聋新生儿(MTRNR1 m.1555A > G 突变)。Wu 等<sup>[16]</sup>在 2011 年也报道了新生儿听力和基因联合筛查 1 017 例结果,发现 GJB2 c.235delC 检出率为 1.9%,c.109G > A 为 17.0%,SLC26A4 c.919-2A > G 为 0.6%,MTRNR1 m.1555 A > G 为 0.1%,突变检出率共计 19.6%。同年,Chen 等<sup>[11]</sup>报道了在武汉 865 例新生儿单独进行 MTRNR1 m.1555 A > G 的筛查,其突变率达 0.7%。2012 年,Zhang 等<sup>[12]</sup>报道了甘肃省 10 043 例的新生儿联合筛查结果,聋病易感基因突变检出率为 2.29%,其中 83.5%的携带者听力筛查未检出。2013 年,Han 等<sup>[13]</sup>对 1 181 例新生儿的联合筛查,发现聋病易感基因突变检出率为 2.37%。张俊卿等合作增加 GJB3 基因并将筛查位点扩增至 20 个,发现其基因突变率达到 4.63%,较之前的 3 个基因 4 个位点检出率明显提高<sup>[17]</sup>。2014 年,Chen 等<sup>[14]</sup>在新生儿中对 GJB2 c.109G > A 进行了单独筛查,发现其突变率高达 8.87%;同年,Yao 等<sup>[15]</sup>报道联合筛查将 3 个常见基因筛查位点扩增至 16 个,筛查突变率为 2.1%,

与之前 4 个位点比较,并未增加检出率。

在我国,解放军总医院耳鼻咽喉研究所在全国推广实施新生儿听力及基因联合筛查的技术策略。截止目前,该策略已推广实施近 8 年,共完成了全国 13 个省市自治区 118 106 例新生儿听力及基因联合筛查,并将全部数据与样本纳入中国聋病基因库。通过对该 11 万余例的新生儿听力及基因筛查结果进行分析,旨在获得全国总体及各地区的新生儿中听力与基因联合筛查以及耳聋高危因素的流行病学特点,并分析研究环境和遗传因素与筛查结果的相关性与差异,为建立基于新生儿听力及基因联合筛查的中国模式奠定了理论基础。

#### 4 新生儿听力及基因联合筛查面临的机遇和未来发展

我国人口众多,这对于新生儿听力及基因联合筛查工作的开展既是机遇也是挑战。新生儿听力及基因联合筛查工作的高效开展需要一支专业的队伍,主要有耳科医师、听力学家、遗传学家、生物信息人员、分子生物学技术人员、临床听力师等。目前我国,听力学还没有作为一门独立的学科存在,还没有与听力学医师相关的从业资格认证,而且大量临床听力学从业人员缺乏专业而系统的培训,素质良莠不齐。我国幅员辽阔,各地区之间经济、教育、文化发展不均衡,很多基层医疗单位的工作人员感觉遗传学或分子生物学艰涩高深,避之唯恐不及,所以要让联合筛查工作为更多人群及地域所接受,不仅离不开先行者们自身的辛勤努力,还需要为不同层次和需求的联合筛查项目提供相对应的宣教及培训方案。

目前,如何加强听力及基因联合筛查后的随访问题已成为业界关注的重点,而且随着联合筛查数据的积累,随访工作显得越来越重要。失访问题一方面反映了我国普通民众对听力障碍及其危害认识不足,另一方面也反映了业内人士对联合筛查理念和临床意义的宣教不够。在技术上,我们也要在有条件地区加快新生儿听力及基因联合筛查信息网络体系的建设,从而有效提高随诊率。针对听力筛查和基因筛查的结果相组合后需要不同随诊策略的新生儿,要制订相对应且分级别的随诊方案,对未发病的聋病高危新生儿要做到长期密切随诊,这是评估新生儿听力及基因联合筛查效率和效益的最重要指标之一。

新生儿聋病易感基因联合筛查目的在于通过出生后的听力与基因联合筛查可以达到上述二级预防目的。大力推行新生儿听力及基因联合筛查,可以在第一时间发现耳聋患者并明确病因、发现大量聋病易感基因携带者,并做到早期个性化靶向预防,为每一个新生儿建立聋病易感预警档案,形成控制我国聋病高发的新型聋病预警模式。

我国拥有庞大的新生儿群体,这决定了开展新生儿听力及基因联合筛查的重要性和必要性,也预示着拥有广阔的发展前景。随着业内人士和政府部门对新生儿听力及基因联合筛查理念的接受和重视,为在我国进一步推广联合筛查创造了良好的条件。我们相信在各方的共同努力下,在我国推广实施新生儿听力及基因联合筛查一定能够为更多人所接受,根据联合筛查的结果,从个人、家庭、社会三个层面对患儿及其家属进行有针对性的医疗咨询及干预,努力在未来的 20~30 年后真正实现聋哑发病率和发病人群大幅度降低的目标。

#### 参考文献

- [1] 王秋菊. 新生儿聋病基因筛查——悄然的革命[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2008, 16(2): 10, 83-88.
- [2] 王秋菊, 赵亚丽, 兰兰, 等. 新生儿聋病基因筛查实施方案与策略研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(11): 809-813.
- [3] PTOK M. Early detection of hearing impairment in newborns and infants[J]. Dtsch Arztebl Int, 2011, 108: 426-431.
- [4] KORVER A M, ADMIRAAL R J, Kant S G, et al. Causes of permanent childhood hearing impairment [J]. Laryngoscope, 2011, 121: 409-416.
- [5] DONWNS M P, STERRITT G M. Identification audiometry for neonates: a preliminary report[J]. J Aud Res, 1964, 4: 69-80.
- [6] NORRIS V W, ARNOS K S, HANKS W D, et al. Does universal newborn hearing screening identify all children with GJB2 (Connexin 26) deafness? Penetration of GJB2 deafness[J]. Ear Hear, 2006, 27: 732-741.
- [7] WANG Q J, ZHAO Y L, RAO S Q, et al. Newborn hearing concurrent gene screening can improve care for hearing loss: a study on 14,913 Chinese newborns[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011, 75: 535-542.
- [8] MORTON C C, NANCE W E. Newborn hearing screening—a silent revolution [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 2151-2164.
- [9] VAN DOMMELEN P, MOHANGOO A D, VERKERK P H, et al. Risk indicators for hearing loss in infants treated in different neonatal intensive care units[J]. Acta Paediatr, 2010, 99: 344-349.
- [10] DAUMAN R, ROUSSEY M, BELOT V, et al. Screening to detect permanent childhood hearing impairment in neonates transferred from the newborn nursery[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009, 73: 457-465.
- [11] CHEN G, WANG X, FU S. Prevalence of A1555G mitochondrial mutation in Chinese newborns and the correlation with neonatal hearing screening [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011, 75: 532-534.

# 遗传性聋基因诊断与预防:进展与关注

## Diagnosis and prevention of genetic deafness: progress and attention

杨涛<sup>1</sup>

[关键词] 遗传性聋;基因诊断

**Key words** genetic deafness; gene diagnosis

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.22.003

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] C



**专家介绍:**杨涛,男,1974 年出生,上海交通大学医学院附属新华医院研究员,博士生导师,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会青年委员,上海市高校“东方学者”特聘教授,上海市教委曙光学者,受国家优秀青年科学基金、教育部新世纪优秀人才支持计划资助。主要研究方向为聋病分子生物学,1998—2009 年于美国爱荷华大学从事博士、博士后研究,2009 年归国任上海交通大学医学院附属新华医院聋病分子生物学实验室主任,近年来承担国家自然科学基金(三项)、上海市重大基础研究项目等多项科研课题,在遗传性聋基因克隆、基因功能研究及基因型-表型关联研究等领域取得了多项具有国际影响力的研究成果,以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 22 篇,影响因子 82.4 分,参与工作于 2013 年分别获得教育部科技进步一等奖和上海医学科技奖一等奖(第 6 完成人),获 2013 年上海市卫生系统优秀青年人才“银蛇奖”三等奖,美国人类遗传学会(American Society of Human Genetics, ASHG)2009 年度 C. W. Cotterman 青年科学家人类遗传学杰出贡献奖。

由耳聋基因突变所引起的遗传性聋可占先天性耳聋发病原因的半数以上<sup>[1-2]</sup>,并和迟发性耳聋、渐行性耳聋、药物性耳聋、老年性耳聋等后天性耳聋疾病也有着紧密的联系。自上世纪 90 年代以

来,耳聋基因研究取得了一系列卓有成效的进展,一方面在分子层面不断推动对听觉功能途径及聋病发病机制的深入理解,另一方面也使耳聋在基因水平上的诊断和预防成为可能。本文将对我国现阶段遗传性聋基因诊断和一级预防的进展做简要介绍,并对值得关注的一些难点问题及应用前景进行相关探讨。

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科  
上海交通大学医学院耳科学研究所(上海,200092)  
通信作者:杨涛,E-mail:yangtfxl@sina.com

[12] ZHANG Z, DING W, LIU X, et al. Auditory screening concurrent deafness predisposing genes screening in 10,043 neonates in Gansu province, China[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76: 984—988.

[13] HAN B, ZONG L, LI Q, et al. Newborn genetic screening for high risk deafness-associated mutations with a new tetra-primer ARMS PCR kit[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77: 1440—1445.

[14] CHEN Y, LI L, SUN L H, et al. Newborn dried blood-spot screening of the p. V37I variant of GJB2 by high-resolution melting analysis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78: 1080—1083.

[15] YAO G D, LI S X, CHEN D L, et al. Combination

of hearing screening and genetic screening for deafness-susceptibility genes in newborns [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7: 218—222.

[16] WU C C, HUNG C C, LIN S Y, et al. Newborn genetic screening for hearing impairment: a preliminary study at a tertiary center [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e22314.

[17] ZHANG J, WANG P, HAN B, et al. Newborn hearing concurrent genetic screening for hearing impairment—a clinical practice in 58,397 neonates in Tianjin, China[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77: 1929—1935.

(收稿日期:2014-09-01)