

非综合征型耳聋患儿十六项遗传性 耳聋基因突变检测分析*

满荣军¹ 张增¹ 路荣忠¹ 王孝¹ 孙士平¹ 王丹¹ 许晓松¹ 王卫国¹ 王惠忠¹

[摘要] 目的:通过对山东省淄博市 135 例非综合征型耳聋患儿进行 GJB2、GJB3、SLC26A4、WFS1 和线粒体 DNA 12S rRNA 共 5 个基因 16 个突变位点检测,研究该地区耳聋基因突变情况。方法:采集 135 例非综合征型耳聋患儿外周血,以聚合酶链反应对 16 个突变位点进行目的片段扩增并直接测序。结果:在 135 例非综合征型耳聋患儿中,62 例检测出基因突变,检出率 45.9%(62/135),其中双等位基因突变(纯合突变+复合杂合突变)24 例,检出率 17.8%(24/135);38 例仅检测到 1 个等位基因突变,检出率 28.1%(38/135)。30 例患儿检测出 SLC26A4 基因突变,检出率最高,为 22.2%(30/135);其次是 GJB2 基因突变,19 例患儿检测出 GJB2 基因突变,检出率 14.1%(19/135)。共检测出突变等位基因 86 个,突变等位基因频率(突变等位基因数/等位基因总数)为 31.9%(86/270),SLC26A4 c.766_2A>G 是最常见的突变,为 11.11%(30/270);其次是 GJB2 c.235delC 突变 8.5%(23/270);SLC26A4 c.2168A>G 和 WFS1 c.2158A>G 均有较高的突变检出率(2.6%)。结论:SLC26A4 基因突变是导致本研究患儿非综合征型耳聋最常见的原因,其次是 GJB2 基因突变;SLC26A4 c.766_2A>G 是最常见的突变形式,其次是 GJB2 c.235delC 突变;本研究检测出 GJB3 和 WFS1 基因突变,没有检测出线粒体 DNA12SrRNA 基因突变。

[关键词] 聋;GJB2 基因;GJB3 基因;SLC26A4 基因;WFS1 基因;线粒体 12S rRNA

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.04.007

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Mutation analysis of 16 mutation spots related to children patients with non-syndromic sensorineural hearing loss

MAN Rongjun ZHANG Zeng LU Rongzhong WANG Xiao SUN Shi ping
WANG Dan XU Xiaosong WANG Weiguo WANG Huizhong

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Zibo Central Hospital, Zibo, 255000, China)

Corresponding author: WANG Huizhong, E-mail: zbwzh1216@163.com

Abstract Objective: To explore the clinical significance of screening 16 target deafness mutations in GJB2, GJB3, SLC26A4, WFS1 and mitochondrial DNA 12S rRNA in 135 children patients with non-syndromic sensorineural hearing loss (NSHL) in Zibo City, Shandong province. **Method:** Peripheral blood samples of 135 subjects in the study diagnosed as NSHL were collected; Polymerase chain reaction (PCR) and direct sequencing were used to analyze the 16 mutation spots. **Result:** Sixty-two cases of 135 patients (45.9%, 62/135) were found out to be carriers of at least one pathogenic gene mutation. Among them, 24 cases (17.8%, 24/135) had two mutated alleles (homozygote and compound heterozygote), and 38 cases (28.1%, 38/135) were single mutant carriers. Among all the children patients, 30 cases (22.2%, 30/135) had SLC26A4 mutations, and 19 cases (14.1%, 19/135) had GJB2 mutations. In the study 86 Mutant alleles were detected, and the allele frequency of SLC26A4 c.766_2A>G and GJB2 c.235delC was 11.11%(30/270) and 8.5%(23/270), respectively. The allele frequency of SLC26A4 c.2168A>G and WFS1 c.2158A>G is 2.6%(7/270). **Conclusion:** SLC26A4 mutation is the primary cause of the patients with NSHL in this study, and GJB2 mutation is the secondary. The most common mutant form is c.766_2A>G of SLC26A4, and the second is c.235delC of GJB2. GJB3 and WFS1 mutations were detected, whereas mtDNA mutations were not found out in this study.

Key words deafness;GJB2;GJB3;SLC26A4;WFS1;mtDNA 12S rRNA

耳聋是导致人类言语交流障碍的重大疾病。

每年出生的新生儿中,重度听力障碍者占 0.1%~0.3%,其中一半以上的先天性耳聋与遗传基因有关,尤以 GJB2、SLC26A4 基因和线粒体 DNA12SrRNA m.1555A>G 突变导致的非综合征型耳聋最常见^[1]。我国学者针对上述 3 个基因在

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No:2011HZ120)

¹ 淄博市中心医院耳鼻咽喉头颈外科(山东淄博,255000)
通信作者:王惠忠,E-mail: zbwzh1216@163.com

中国人群中进行了广泛、深入的分子流行病学研究,结果表明,不同基因突变在不同的地区和民族中有不同的发生率^[2]。淄博市地处齐鲁大地腹地,是中华文明的发源地之一,由于生活习惯、文化背景、传统观念的影响,人群中存在一些相对封闭的群体,拥有丰富的聋病病种资源,具有极高的研究价值。本研究试图在国内研究的基础上,立足于鲁中地区,依托丰富的聋病资源,除对上述 3 个基因进行突变检测外,扩大了耳聋基因突变位点检测数目,增加 GJB3、WFS1 共 5 个基因 16 个位点进行突变检测,以明确这些耳聋基因突变在该地区的流行特点,为防聋治聋工作提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究收集 2009—2012 年淄博市中心医院就诊的非综合征型感音神经性聋患儿 135 例,其中男 72 例,女 63 例;年龄 6 个月~12 岁,平均 2.3 岁。根据受试者听力较好耳的 500、1 000、2 000 及 4 000 Hz 纯音听阈平均值进行听力学评估,无法配合主观听力检查的幼儿以 ABR、40 Hz AERP 和 ASSR 综合情况来评估听力损失情况。详细收集每例患儿的病史资料,包括家族史,外伤史,母孕期有无病毒感染史及用药史,出生时有无早产、是否缺氧,外耳及中耳是否有疾病史及耳毒性药物使用

情况等,绘制家系图谱,建立详实的病历档案。该研究经淄博市中心医院伦理委员会论证认可,并与患儿监护人签写知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血样采集 采用长春市博坤生物科技有限公司生产的血样采集卡,严格无菌操作,按摩被采样指尖,75%乙醇棉签消毒,用采血针刺破指尖,轻轻挤压采血部位,使血液流出成滴,将滤纸片指定位置接触血滴,使血液自然浸透至滤纸背面,采集足够的血斑,血滴自然晾干后放置-20℃冰箱保存。

1.2.2 基因组 DNA 提取 使用全血基因组 DNA 快速提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司,中国)从血样采集卡中提取基因组 DNA,严格按说明书进行操作,DNA 样本置-20℃保存。

1.2.3 引物设计与合成 根据标准序列和有关文献,Primer3 软件设计引物,共对 16 个靶点进行检测,分别是 mtDNA12S rRNA m. 1494C>T、m. 1555A>G,GJB2 c. 30_35del/insG、c. 235delC、c. 299_300delAT、c. 176_191del16,GJB3 c. 538C>T、c. 547G>A,SLC26A4 c. 1975G>C、c. 2027T>A、c. 1174A>T、c. 1226G>A、c. 766_2A>G(IVS 7_2A>G)、c. 2168A>G,WFS1 c. 2158A>G、c. 2596G>A。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列见表 1。

表 1 耳聋基因检测位点引物序列及退火温度

基因	位点	引物序列	长度/bp	退火温度
mtDNA	m. 1555A>G	F:AACCCTGATGAAGGCTACAAAGT	653	53℃
12s rRNA	m. 1494C>T	R:TCTTAGGTAGCTCGTCTGGTTTC		
GJB2	c. 30_35del/insG			
	c. 235delC	F:GTTTTGGTGAGGTTGTGTAAGAG	578	53℃
	c. 299_300delAT	R:GATGCTGCTTGTGTAGGTCACC		
	c. 176_191del16			
GJB3	c. 538C>T	F:GGCTGTCCGTGGTGTTCGTCTT	718	53℃
		R:AGCCCCTGTAGGACCTCTCCA		
	c. 547G>A	F:GGCTGTCCGTGGTGTTCGTCTT	718	53℃
		R:AGCCCCTGTAGGACCTCTCCA		
WFS1	c. 2158A>G	F:CACGGCCATCGTGCTGTTCTGC	412	53℃
		R:AATCTCAAACCTGTAGCGGTCGA		
	c. 2596G>A	F:TCGAGTTCAGCACCATCCTGGA	404	53℃
		R:ATTCAGAGTGGACAGAGCTACAC		
SLC26A4	c. 1975G>C	F:ACCAAGGAACAGTGTGTAGGTCT	536	53℃
		R:TAAGTGGTGAAGCCAGTATCTCCC		
	c. 2027T>A	F:ACCAAGGAACAGTGTGTAGGTCT	536	53℃
		R:TAAGTGGTGAAGCCAGTATCTCCC		
	c. 1174A>T	F:CCACGCAGAGTAGGCATGGGAGT	380	53℃
		R:GAGTGGAACAAGAGGAATAGGCCT		
	c. 1226G>A	F:CCACGCAGAGTAGGCATGGGAGT	380	53℃
		R:GAGTGGAACAAGAGGAATAGGCCT		
	c. IVS7_2 A>G	F:AGACACAAAATCCCAGTCCCTAT	365	53℃
		R:TGTTTCTTCAAGATCACACACAAA		
	c. 2168A>G	F:GGTTGACTACGACCAGTTATGGGA	567	53℃
		R:CTAGACTAGACTTGTGTAATGTTT		

1.2.4 PCR 扩增及产物测序 30 μl 反应的体系包括:2×Power Taq PCR MasterMix(北京百泰克生物技术有限公司)15 μl,10 μmol/L 引物各 1 μl,模板 DNA 1 μl,ddH₂O 5 μl。PCR 反应过程如下:95℃预变性 5 min;95℃变性 40 s,53℃退火 30 s,72℃延伸 1 min,进行 30 个循环,再进行 72℃延伸 10 min,最后 4℃保存。将 PCR 扩增后的目的片段在 ABI 3130xl 测序仪上直接测序,将结果与 NCBI 上的标准序列(GJB2:NG_008358.1;GJB3:NG_008309.1,SLC26A4:NG_008489.1,WFS1:NG_011700.1,mtDNA:NC_012920.1)在 Sequencher4.9 上进行序列比对分析,明确基因突变位点。

2 结果

2.1 听力学检查结果

全部受试者听力损失程度均达到重度或极重度,其中重度听力损失 24 例,极重度听力损失 111 例。

2.2 基因突变检测结果

在 135 例非综合征型耳聋患儿中,62 例检测出基因突变,检出率 45.9%(62/135),其中双等位基因突变(纯合突变+复合杂合突变)24 例,检出率 17.8%(24/135);38 例仅检测到 1 个等位基因突变,检出率 28.1%(38/135)。30 例患儿检测出 SLC26A4 基因突变,检出率最高,为 22.2%(30/135);其次是 GJB2 基因突变,19 例患儿检测出 GJB2 基因突变,检出率 14.1%(19/135)。共检测到突变等位基因 86 个,突变等位基因频率(突变等位基因数/等位基因总数)为 31.9%(86/270),SLC26A4 c.766_2A>G 是最常见的突变,为 11.1%(30/270);其次是 GJB2 c.235delC 突变 8.5%(23/270);SLC26A4 c.2168A>G 和 WFS1 c.2158A>G 均有较高的突变检出率(2.6%)。突变等位基因频率统计见表 2。

2.2.1 GJB2 基因突变 135 例耳聋患儿中有 2 例 c.235delC/c.299_300delAT 复合杂合突变;7 例为

纯合突变,其中 6 例为 c.235del 纯合突变,1 例为 c.299_300delAT 纯合突变;10 例为单个 GJB2 杂合突变携带者,其中 9 例为 c.235delC 杂合突变,1 例为 c.299_300delAT 杂合突变。未检测出 c.30_35del/insG 和 c.176_191del16 突变。

2.2.2 GJB3 基因突变 在 135 例患儿中检测到 1 例 c.538C>T 纯合突变,1 例 c.547G>A 纯合突变,3 例 c.538C>T 杂合突变。

2.2.3 SLC26A4 基因突变 通过对该基因 6 个位点进行检测,发现 11 例患儿为双等位基因突变,其中 5 例 c.766_2A>G 纯合突变,1 例 c.2027T>A 纯合突变,3 例 c.766_2A>G/c.2168A>G 复合杂合突变,1 例 c.766_2A>G/c.1226G>A 复合杂合突变,1 例 c.2168A>G/c.1226G>A 复合杂合突变;19 例患儿携带 SLC26A4 单等位基因突变,其中 16 例 c.766_2A>G 杂合突变,3 例 c.2168A>G 杂合突变。未检测出 c.1975G>C 和 c.1174A>T 突变。

2.2.4 WFS1 基因突变 在 135 例患儿中检测出 8 例 WFS1 基因突变,其中 2 例为 c.2158A>G/c.2596G>A 复合杂合突变,5 例为 c.2158A>G 杂合突变,1 例为 c.2596G>A 杂合突变。

2.2.5 mtDNA12S rRNA 基因突变 本组未检出 m.1494C>T 和 m.1555A>G 突变。

3 讨论

目前,已经克隆出 46 个非综合征型遗传性耳聋基因(<http://hereditaryhearingloss.org/>),在这些耳聋基因中,有的较小,如 GJB2 基因只有 2 个外显子,编码序列只有 681 个碱基对,已经明确 GJB2 基因突变位点有 220 多个;而有的基因较大,比如 TM1C 基因,全基因组有 314 551 个碱基对,有 24 个外显子,编码区分布在 5~24 外显子,mRNA 含 3201 个碱基对,已经明确的突变位点有 20 多个。因此,在众多的耳聋基因及突变位点中,明确哪些耳聋基因有较高的突变阳性检出率及其突变形式

表 2 135 例非综合征型耳聋患儿基因突变等位基因频率统计

基因	突变名称	氨基酸改变	等位基因数	等位基因频率
GJB2	c.235delC	移码突变	23	8.52
	c.299_300delAT	移码突变	5	1.85
GJB3	c.538C>T	p.R180X	5	1.85
	c.547G>A	p.E183K	2	0.74
SLC26A4	c.1226G>A	p.R409H	2	0.74
	c.766_2A>G(IVS7_2A>G)	剪接位点突变	30	11.11
	c.2027T>A	p.L676Q	2	0.74
	c.2168A>G	p.H723R	7	2.59
WFS1	c.2158A>G	p.I720V	7	2.59
	c.2596G>A	p.D866N	3	1.11

极为重要,选择一部分突变位点有针对性地进行检测,以提高效率,节约成本,并且尽可能地获得较高的阳性检出率,获得这些信息依赖于基因突变的流行病学研究。基于已经获得的研究资料,国外学者主要针对高加索人种进行常见耳聋基因突变的排序工作^[1],已经有 8 个耳聋基因(GJB2、SLC26A4、WFS1、OTOF、MT-RNR1、TECTA、COCH、POU3F4)应用于临床开展遗传性耳聋的基因诊断。近年来,我国学者针对 GJB2、SLC26A4 和线粒体 DNA A1555G 突变在中国人群中进行了广泛、深入的分子流行病学研究,取得了重要成果^[3-5]。根据我国人群耳聋基因突变流行情况,我国开发的耳聋基因突变检测芯片可以用 GJB2、GJB3、MT-RNR1、SLC26A4 四个基因针对中国人群常见的 9 个突变位点进行检测,并获得国家食品药品监督管理局的注册认证(<http://www.capitalbia.com/zh-hans>),突变检测率 42.41%^[6]。为了进一步探索更加合理、有效的耳聋基因突变检测策略,本研究将检测位点增加到 5 个基因 16 个位点,突变检出率达到 45.9%。

在美国、欧洲、澳大利亚及以色列,30%~50%的极重度非综合征型听力损失患者是由于 GJB2 基因突变所致^[7],中国人群低于这个数字,为 15%~20%^[3,8-9]。c.35delG 在欧美的高加索人种中占有 GJB2 基因突变的 70%^[10]。根据 GJB2 基因突变流行病学资料,本研究对 GJB2 基因在中国人群中常见的 4 个位点进行突变检测,进一步证实 c.235delC 是最常见的突变形式,其次是 c.299_300delAT。本研究没有检测到 c.30_35del/insG 和 c.176_191del16 突变,我们分析认为与研究对象的构成有关,本研究的非综合征型耳聋患儿来自我国东部的淄博市。根据我国近年已有的研究资料,我国幅员辽阔,人口众多,耳聋基因突变在不同地域、民族存在一定差异,我国西北地区耳聋患者 GJB2 基因突变兼有高加索人种和东亚人群的特点^[11],因此,在制定基因突变位点检测策略或基因芯片开发中应考虑我国的实际情况,根据不同区域、人群制定相应的突变检测策略。

GJB3 基因由我国科学家夏家辉在浙江的一个耳聋家系中克隆并明确了 2 个位点 c.538C>T、c.547G>A 突变导致常染色体显性遗传非综合征型耳聋,杜瑞莉等^[12]和陈垵钿等^[13]分别对 50 例和 200 例非综合征型耳聋患者进行 GJB3 基因突变检测,均未检测到这 2 个位点突变,但是本研究中有 5 例患儿检测出 GJB3 基因突变,其中 c.538C>T 等位基因频率达到 1.85%(5/270),这说明仍有必要在我国非综合征型耳聋患者中进行这 2 个位点的突变检测。

在耳聋人群中研究发现,伴有 SLC26A4 基因

突变的前庭导水管扩大患者在遗传性耳聋中的发生率高达 1%~8%^[14]。SLC26A4 基因具有 21 个外显子,目前已报道的突变类型达 200 余种,分布在除外显子 20 以外的外显子上^[4],在欧美耳聋人群的研究中 c.707T>C(p.L236P)、c.1246A>C(p.T416P)和 c.IVS8+1G>A 是最常见的 3 个突变类型,而在日本和韩国,尤以 c.2168A>G(p.H723R)最为常见^[4,14]。根据国内对明确诊断为大前庭水管患者进行 SLC26A4 基因突变检测的结果^[4,15],本研究选择 SLC26A4 基因 6 个位点进行突变检测,发现 SLC26A4 基因突变检出率达到 22.2%(30/135),超过 GJB2 基因突变检出率(14.1%),成为突变检出率最高的耳聋基因,其中,双等位基因突变(纯合突变和复合杂合突变)检出率 8.15%(11/135),c.766-2A>G(IVS7-2A>G)等位基因频率达 11.11%(30/270)。本研究 135 例患儿全部进行了 SLC26A4 基因 6 个突变位点的检测,但未全部常规进行颞骨 CT 或核磁共振成像影像学检查,SLC26A4 基因突变检出阳性者仅部分患儿进行了影像学检查,因此,还需要对 SLC26A4 基因突变检出阳性耳聋患儿跟踪随访,获得更加全面的影像学等临床资料,进一步深入研究 SLC26A4 基因突变与影像学、听力学检查结果等临床表现的相应关系。

目前对线粒体 DNA 12S rRNA m.1555A>G 突变在我国的流行情况已有比较清楚的认识,一项对我国 14913 例新生儿 m.1555A>G 普遍筛查显示,有 18 例新生儿检出 m.1555A>G 突变,检出率为 0.12%(18/14913)^[16],汇总在我国非综合征型耳聋患者中进行 m.1555A>G 突变研究的文献资料显示 m.1555A>G 突变检出率为 0.67%~14.6%^[5],但是在本研究中没有检测 mtDNA12S rRNA m.1494C>T 和 m.1555A>G。我们分析认为,一方面与研究对象的地域差异有关;另一方面与研究的时机有关,由于单纯的 m.1555A>G 并不能导致耳聋,比如前文提到的 18 例 1555A>G 突变阳性新生儿均通过听力筛查,m.1555A>G 突变携带者对氨基糖甙类抗生素敏感,当应用氨基糖甙类抗生素后可能会导致耳聋发病,随着医学知识的宣传,以及医疗工作人员及大众认识的提高,氨基糖甙类抗生素导致的非综合征型耳聋减少,本研究是在近年完成的,所以在本组非综合征型患儿中没有检测到该突变。线粒体突变有其特殊的母性遗传方式,目前检测到 m.1555A>G 突变都是均质性突变,这是发生于母性生殖细胞线粒体内的突变经过遗传漂变形成的,每发现一个突变携带者,意味着背后一个较大的家系群体,每一个先证者背后,意味着与先证者同代的所有子代、先证者的母亲及其母亲的所有同代、女性先证者的所有子代均

会携带该突变。发生在母性的线粒体突变会稳定地向后代传递,不遵循孟德尔遗传定律,不能够像核染色体突变那样通过遗传咨询诊断而终止向后代传递,而且,携带该突变并不一定会导致耳聋发病,还需要环境因素的影响,因此,尽管检出率不高,还是应高度重视该突变位点的检测。

WFS1 基因突变可以导致 Wolfram 综合征、低频感音神经性聋、糖尿病和一些精神疾病,目前已发现 WFS1 基因突变有 200 余种,国外已将 WFS1 c.424_425ins16 和 c.1362_1377del16 两个位点突变检测应用于 Wolfram 综合征和低频感音神经性聋的临床诊断^[1]。我国学者分别在听神经病散发和家系患者中检测到 c.2158A>G(p.1720V)和 c.2596G>A(p.D866N)突变^[17-18],本研究试图在非综合征型耳聋患儿中检测这两种突变的流行情况,结果显示有 8 例患儿检测出突变,检出率达 5.9%(8/135)。进一步分析这 8 例散发非综合征型耳聋患儿,年龄较小,无法配合主观测听,耳声发射和脑干诱发电位检查提示重度感音神经性聋,但是还需要随访检测,以进一步观察 WFS1 基因突变与患儿听力损失类型的关系。

目前应用于临床遗传性耳聋基因诊断的检测技术主要有三大类:DNA 测序法、基因芯片和荧光定量 PCR。这些技术在基因检测上各有优缺点,传统 Sanger 测序法的准确度最高,是基因检测的金标准;荧光定量 PCR 次之;基因芯片最低。经过 40 年的发展和完善,Sanger 测序法是最精确的方法,是目前公认的“金标准”^[19]。从检测的速度上看,荧光定量 PCR 速度最快,而基因芯片和 DNA 测序法相对较慢。基因芯片和荧光定量 PCR 的缺点,就在于它是一个“封闭系统”,它只能检测人们已知序列的特征(或有限的变异)。而深度测序的强项,就在于它是一个“开放系统”,它的发现能力和寻找新信息的能力,从本质上高于芯片和荧光定量 PCR 技术。此外,近年来新一代测序技术获得迅猛发展并在临床中应用,具有覆盖率高、信息量大的优势,但是,目前仍存在一些问题^[20]:测序结果可获得大量的序列改变,但很难确定这些序列改变与疾病的相关性;测序结果没有统一的质量控制标准;基因组数据的大量积累导致伦理学问题;测序结果存在大量的假阳性情况,部分检测内容仍需传统测序技术进行验证;目前建立的二代测序系统,多数研究报道的测序所应用的标记物对临床应用没有充分的预测,不能将测序结果直接应用于临床分子诊断。因此,对于已知常见遗传性耳聋基因的检测,传统基因测序仍具有较高的应用价值。

综上所述,我国人口众多,民族成分复杂,针对不同人群设计相应的耳聋基因突变检测策略,或者涵盖足够多的位点,以提高耳聋基因突变检出率,

不但可以在分子水平上明确诊断,给予患者及其家族成员积极有效的遗传咨询和指导,同时还可以为相关部门制定合理科学的防聋治聋策略提供参考。本研究立足于鲁中地区针对聋病患儿进行 5 个耳聋基因 16 项位点突变检测,反映了该地区非综合征型耳聋患者基因突变流行情况,具有一定的地域局限性,因此还需要在不同地域、不同人群进行更加广泛的研究,以充分揭示耳聋基因突变流行分布情况。

参考文献

- [1] HILGERT N, SMITH R J, VAN CAMP G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment; which ones should be analyzed in DNA diagnostics[J]? *Mutat Res*, 2009, 681:189-196.
- [2] 李海波,李琼,李红,等.非综合征性聋突变热点的流行病学分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012,26(13): 589-594.
- [3] 戴朴,刘新,于飞,等.18个省市聋校学生非综合征性聋病分子流行病学研究(D-GJB2 235delC 和线粒体 DNA12SrRNA A1555G 突变筛查报告[J]. *中华耳科学杂志*, 2006, 4(1): 1-5.
- [4] 赵亚丽,李庆忠,翟所强等.国人前庭水管扩大患者 SLC26A4 基因的特异性突变[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2006, 14(2): 93-96.
- [5] 纪育斌,王秋菊,兰兰,等.国内线粒体 DNA12SrRNA+A1555G 突变的流行病学文献分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2010, 18(1):6-10.
- [6] 王国建,戴朴,韩东一,等.基因芯片技术在非综合征性耳聋快速基因诊断中的应用研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2008, 6(1):61-66.
- [7] 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.
- [8] 王秋菊,韩东一,郭玉芬,等.遗传性耳聋资源收集保存及基因定位克隆[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2006, 13(1): 661-665.
- [9] LIU X Z, XIA X J, KE X M, et al. The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the Chinese population[J]. *Hum Genet*, 2002, 111: 394-397.
- [10] PANDYA A, ARNOS K S, XIA X J, et al. Frequency and distribution of GJB2 (connexin 26) and GJB6 (connexin 30) mutations in a large North American repository of deaf probands[J]. *Genet Med*, 2003, 5: 295-303.
- [11] 满荣军,郭玉芬,刘晓雯,等.新疆少数民族和汉族聋哑学生 GJB2 基因和线粒体 DNA 12SrRNA A1555G 突变研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2009,16(4): 190-193.
- [12] 杜瑞莉,李惠武,李卉,等.新疆地区汉族遗传非综合征型耳聋人群 GJB3 基因突变分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2009, 32(7):921-923.

不同途径激素给药治疗突发性聋的疗效分析

屈永涛¹ 陈红耀¹ 张慧平¹ 郭明丽¹

[摘要] 目的:探讨不同途径激素给药治疗突发性聋的疗效。方法:选取 188 例突发性聋患者,采用随机数字表法分为 3 组,依据激素给药途径不同分为全身给药组、鼓室内给药组及耳后给药组,观察和分析各组疗效。结果:全身给药组、鼓室内给药组及耳后给药组治疗总有效率分别为 78.26%、80.70%和 80.65%,各组疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:激素不同途径给药治疗突发性聋均能取得较好的疗效,各种治疗方法的疗效没有明显差异。

[关键词] 听觉丧失,突发性;糖皮质激素;治疗结果

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.04.008

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Analysis the treatment of sudden sensorineural hearing loss with steroid from different administration routes

QU Yongtao CHEN Hongyao ZHANG Hui ping GUO Mingli

(Department of Otorhinolaryngology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, 050051, China)

Corresponding author: GUO Mingli, E-mail:Guoml6622@aliyun.com

Abstract Objective: To explore the treatment of sudden sensorineural hearing loss with steroid from different administration routes. **Method:** One hundred and eighty-eight patients with diagnosis of sudden sensorineural hearing loss were selected, in accordance with the random number table, and all patients were divided into three groups. With different administration routes, they were divided into systemic steroid therapy group, intratympanic steroid therapy group and postauricular steroid therapy group, and the curative effects were collected and analyzed. **Result:** The total effective rate was 78.26% in systemic steroid therapy group, 80.70% in intratympanic steroid therapy group and 80.65% in postauricular steroid therapy group, and no statistical difference was detected among these three groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The treatment of sudden sensorineural hearing loss with steroid from different administration routes all can achieve a relatively favorable prognosis, and there were no obvious different among those different treatments.

Key words hearing loss, sudden; glucocorticoid; treatment outcome

突发性聋是指不明原因、突然发生的感音神经性听力下降,其具体发病原因及病理生理机制还不清楚。目前针对突发性聋的治疗方法众多,无论单

独用药或联合用药,糖皮质激素被认为是最有效的治疗药物^[1]。然而全身应用糖皮质激素具有很大的局限性,应用的同时可能会带来一定的毒副作用,所以有学者尝试通过激素鼓室内及耳后途径给药来治疗突发性聋^[2-3],但其具体疗效还存在较多

¹ 河北省人民医院耳鼻咽喉科(石家庄,050051)
通信作者:郭明丽, E-mail:Guoml6622@aliyun.com

[13] 陈培钿,宗凌,周蔚,等. 200 例非综合征型聋患者 GJB3 和 GJB6 基因突变分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2012, 20(3):198-200.

[14] USAMI S, ABE S, WESTON M D, et al. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations[J]. Hum Genet, 1999, 104: 188-192.

[15] 袁永一,王国建,黄德亮,等. 大前庭水管相关 SLC26A4 基因热点突变区域筛查方案探讨[J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(3): 292-295.

[16] 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.

[17] 王秋菊,李庆忠,刘穹,等. 遗传性听神经病的基因定位及候选基因筛查研究[J]. 中华耳科学杂志, 2005, 3(4): 245-252.

[18] 刘穹,王秋菊,王荣光,等. WFS1 基因在听神经病家系中的突变筛查[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15(1): 43-45.

[19] SHENDURE J, JI H. Next-generation DNA sequencing[J]. Nat Biotechnol, 2008, 26: 1135-1145.

[20] XUAN J, YU Y, QING T, et al. Next-generation sequencing in the clinic: promises and challenges[J]. Cancer Lett, 2013, 340: 284-295.

(收稿日期:2014-08-31)