

# SLC26A4 基因致聋突变患儿的基因型和听力学特点分析\*

赵雪雷<sup>1</sup> 黄丽辉<sup>1</sup> 王雪瑶<sup>1</sup> 杜亚婷<sup>2</sup>  
王现蕾<sup>1</sup> 程晓华<sup>1</sup> 赵丽萍<sup>1</sup> 李月<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨 SLC26A4 基因型和听力学特点。方法:研究对象为 0~7 岁儿童 70 例。所有受试者接受九项晶芯遗传性耳聋基因芯片和(或)SLC26A4 基因全编码区检测,确诊为纯合突变或复合杂合突变者;同时接受声导抗、听性脑干反应、听性稳态反应和小儿行为测听等听力学检测,接受新生儿听力筛查并有明确结果。根据基因型将受试者分为 2 组:SLC26A4 基因纯合突变(A 组)40 例(57.14%),SLC26A4 基因复合杂合突变(B 组)30 例(42.86%)。对 SLC26A4 基因位点突变频率、2 组基因型与听力筛查结果、听力损失程度及听力曲线类型进行统计学分析。结果:70 例患者中突变位点频率较高的前 4 位依次为 IVS7-2A>G(76.43%)、2168A>G(15.00%)、1226G>A(2.86%)及 2000T>C(2.16%)。34.29% 的新生儿单耳或双耳通过听力筛查,其中 A 组和 B 组分别为 32.50% 和 36.67%,2 组差异无统计学意义。听力损失程度 A 组(56.25%)与 B 组(48.33%)均以极重度为主,2 组差异无统计学意义。听力曲线类型 A 组以高频下降型为主(60.00%),B 组以平坦型为主(55.00%),2 组的差异有统计学意义。结论:SLC26A4 基因致聋突变患儿以 IVS7-2A>G 突变位点和极重度听力损失为主。听力曲线纯合突变者可能多为高频下降型,复合杂合突变者可能多为平坦型。34.29% 的患儿至少有一耳通过了新生儿听力筛查,提示 SLC26A4 基因突变可导致迟发性听力损失,临床应予以高度重视。

**[关键词]** SLC26A4 基因;听力筛查;听力损失

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.11.009

**[中图分类号]** R764.3 **[文献标志码]** A

## Analysis of genotypes and audiological characteristics of children with SLC26A4 gene pathogenic mutations

ZHAO Xuelei<sup>1</sup> HUANG Lihui<sup>1</sup> WANG Xueyao<sup>1</sup> DU Yating<sup>2</sup>  
WANG Xianlei<sup>1</sup> CHENG Xiaohua<sup>1</sup> ZHAO Liping<sup>1</sup> LI Yue<sup>1</sup>

[<sup>1</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Otolaryngology, Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery (Capital Medical University), Ministry of Education, Beijing, 100005, China;<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Peking University First Hospital]

Corresponding author: HUANG Lihui, E-mail: huangpub@126.com

**Abstract Objective:** To explore the correlation of SLC26A4 genotype and audiology. **Method:** The subjects were 70 children aged 0 to 7 years old, who were admitted to otological outpatient department. All subjects received nine crystal hereditary deafness gene chip and confirmed by (or) SLC26A4 gene full coding region detection. The patients were diagnosed as homozygous or compound heterozygous mutations. At the same time, acoustic immittance, auditory brainstem response, auditory steady-state response and pediatric behavior audiometry, newborn hearing screening and other audiological tests were displayed. According to the genotype, the subjects were divided into two groups: group A (SLC26A4 gene homozygous mutation) in 40 cases, group B (SLC26A4 gene compound heterozygous mutation) in 30 cases. The frequency of SLC26A4 gene mutation, the two groups of genotypes and hearing screening results, the degree of hearing loss and audiometric configurations were analyzed statistically. **Result:** In 70 patients, the top 4 of the 70 patients with high frequency of mutations were IVS7-2A>G(76.43%), 2168A>G(15.00%), 1226G>A(2.86%) and 2000T>C(2.16%), respectively. 34.29% of newborns passed hearing screening with single or double ears, among which group A and group B were 32.50% and 36.67%, respectively. There was no statistically significant difference between two groups in hearing screening. The degree of hearing loss in group A(56.25%) and group B(48.33%) were mainly profound and there was no

\* 基金项目:北京市自然科学基金面上项目(No:7172052)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 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(北京,100005)

<sup>2</sup>北京大学第一医院麻醉科

通信作者:黄丽辉, E-mail: huangpub@126.com

significant difference between them. The audiometric configurations: group A(60.00%) was mainly high frequency loss type, while group B(55.00%) was mainly flat type. The difference between them was statistically significant. Conclusion: The mutation sites of SLC26A4 gene were mainly IVS7-2A>G, and the degree of hearing loss was mostly profound. To the audiometric configurations, SLC26A4 gene homozygous mutant were mainly high frequency loss type, while SLC26A4 gene compound heterozygous mutant were mainly flat type. 34.29% children passed universal newborn hearing screening with one ear at least, which indicates SLC26A4 gene mutations can result in late-onset hearing loss, so those patients should be attached great importance.

**Key words** SLC26A4 gene; hearing screening; hearing loss

耳聋是影响人类健康和正常生活的常见疾病,在新生儿中发病率为 0.1%~0.3%<sup>[1]</sup>,其可分为综合征性耳聋和非综合征性耳聋(nonsyndromic hearing loss, NSHL)。SLC26A4 基因突变是引起 NSHL 的第 2 常见基因,也是导致前庭导水管扩大(enlarged vestibular aqueduct, EVA)的责任基因<sup>[2]</sup>。SLC26A4 基因常见的突变位点在地域和种族中表现出明显差异性,截止到 2017 年 2 月,已经发现 SLC26A4 基因突变位点 527 种。本研究针对耳聋基因筛查和(或)SLC26A4 基因全编码区检测检出的 SLC26A4 双等位基因突变患儿,进行基因型及听力学特点分析,为临床耳聋基因诊断和遗传咨询提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

研究对象为 2011-10-2018-01 在北京同仁医院耳科门诊就诊的 0~7 岁患儿 70 例,其中男 33 例,女 37 例;年龄 2~84 个月,平均(14.58±8.42)个月,中位年龄 11.20 个月。年龄分布:婴儿期(<1 岁)37 例(52.86%)、幼儿期(1~3 岁)22 例(31.43%)、学龄前期(>3~6 岁)6 例(8.57%)和学龄期(>6 岁)5 例(7.14%)。所有对象确诊为感音神经性聋,其中极重度 37 例、重度 21 例、中度 8 例和轻度 4 例。54 例有影像学结果,均表现为双侧前庭水管扩大,基因型与影像学表型吻合。其中仅颞骨 CT 结果提示 20 例、仅内耳 MRI 结果提示 22 例、颞骨 CT 和内耳 MRI 结果均提示 12 例。

入组标准为:①9 项晶芯遗传性耳聋基因芯片和(或)SLC26A4 基因全编码区检测为 SLC26A4 基因纯合突变或复合杂合突变者;②已进行听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)、听性稳态反应(auditory steady-state response, ASSR)、耳声发射(otoacoustic emission)、声导抗(acoustic immittance)和小儿行为测听等听力学检测确诊为听力损失;③已接受新生儿听力筛查并有明确结果。

根据基因型将研究对象分为 2 组:SLC26A4 基因纯合突变(A 组)40 例,SLC26A4 基因复合杂合突变(B 组)30 例。

### 1.2 测试方法

**1.2.1 耳聋基因筛查** 由助产机构专业人员采集新生儿足跟血,制成滤纸干血片,要求采集 2 个血斑,每个血斑直径不小于 8 mm。或采取静脉血 2 ml,采用打孔器得到 3 mm 直径的干血斑,应用口腔拭子基因组 DNA 提取试剂盒(天根 DP322,北京)提取,用紫外分光光度计检测 DNA 浓度与纯度,其最低浓度应满足工作浓度 2 ng/μl。应用晶芯九项遗传性聋基因检测试剂盒及芯片(博奥生物 300065,北京)检测 4 个遗传性聋基因及 9 个突变位点:GJB2 (235delC、299delAT、176del16、35delG),SLC26A4 (IVS7-2A>G、2168A>G),GJB3(538C>T),线粒体 12SrRNA(1555A>G、1494C>T)。

**1.2.2 耳聋基因测序** 首先进行血液基因组 DNA 提取,然后根据样本量计算需配制的 PCR 扩增体系,选自目的片段扩增程序进行扩增,纯化 PCR 扩增产物后,进行电泳实验。根据 Big Dye v3.1 测序试剂说明书配置测序体系,并按特定测序程序进行测序反应,然后按 3730xl DNA 分析仪标准上机操作进行毛细管电泳检测。最后将测序峰图文件导入 SMD 软件,使用软件识别测序结果(包括杂合位点),去除峰图两端的低质量序列,并将高质量序列与目的基因的参考序列进行比对分析,找出突变位点并进行注释。

**1.2.3 听力测试** ①声导抗:应用美国 GSI-Tympstar 中耳分析仪。采用 226 Hz 和 1 kHz、85 dB SPL 探测音,外耳道压力从+200 daPa 向-400 daPa 方向变化,压力变化速率为 50daPa/s。测试时选择合适的探头,使其与耳道口密闭良好。226 Hz 探测音鼓室图根据 Li den-Jerger 分型对鼓室图进行分类:A 型(包括 As 和 Ad 两个亚型)、B 型和 C 型。1 kHz 根据有无峰及峰的数目对图形进行分类:单峰型、双峰型、平坦型。②ABR 测试:采用美国 Nicolet 公司生产的 Spirit 诱发电位仪,于符合国家标准的电屏蔽隔声室进行。根据小儿体重服用一定量 6.5%水合氯醛溶液,于睡眠状态下测试。刺激声为交替极性的短声(click),脉宽 0.1 ms,刺激声起始强度 80 dB nHL,刺激重复率 19.9 次/s,分析时间 12 ms,带通滤波 100~3000 Hz,叠加次

数 1000 次。电极:前额为记录电极,声刺激侧乳突为参考电极,眉间为接地电极。③DPOAE 测试:使用英国 Otodynamics 公司生产的 IL092 型耳声发射仪,测试条件:同时使用 2 个刺激纯音 f1、f2,强度 f1=f2=70 dB,f2 : f1=1. 22;刺激声岔的频率点为 696、1001、1501、2002、3003、4004、5005 和 6006 Hz。DPOAE 的正常标准:每个分析频率点畸变产物(distortion product, DP)的值在正常范围内,同时该频率点的幅值大于该点噪声 6 dB。④ASSR 测试:应用丹麦 Eclipse ASSR 诱发电位仪,于符合国家标准的电屏蔽隔声室进行。采用 ASSR 常规参数设置,刺激声频率为 0. 5、1. 0、2. 0 及 4. 0 kHz。根据小儿体重服用一定量 6. 5%水合氯醛溶液,于睡眠状态下测试。⑤小儿行为测听:应用丹麦尔听美 Conera 纯音听力计,插入式耳机 ER-3A。在符合国家标准即环境噪声<20 dB(A)的隔声室进行。根据婴幼儿年龄及发育状况选择行为观察测听(behavioral observation audiometry)、视觉强化测听(visual reinforcement audiometry)、游戏测听(play audiometry)。测试中测试者和诱导观察者相互配合,使小儿建立良好的条件反射,获得小儿行为听阈。

1.3 分级及分类标准

1.3.1 听力损失程度分级 按照 WHO(1997)制定标准<sup>[3]</sup>,以小儿行为测听气导 0. 5、1. 0、2. 0、4. 0 kHz 平均听阈评估听力损失程度分级。听力损失分级标准:26~40 dB HL 为轻度,41~60 dB HL 为中度,61~80 dB HL 为重度,>81 dBHL 为极重度听力损失。

本研究将无法配合小儿行为测听的患儿,运用 ASSR 听反应阈与行为测听预估听阈听敏度校正因子将正常听力级(nHL)换算为预估听力级(eHL)。eHL 为依据电生理测试的听反应阈所预估的纯音听阈(HL)。eHL=nHL-校正因子。例如:ASSR 测试 500 Hz 听反应阈为 60 dB,则预估听力为 60-5=55(dB eHL)。ASSR 听反应阈与行为测听预估听阈的校正因子见表 1<sup>[4]</sup>。

表 1 ASSR 听反应阈与小儿行为测听听敏度校正因子

阈值/dB nHL	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
20~25	15	10	5	15
30~35	10	10	5	10
40~45	10	5	5	10
50~55	10	5	5	10
60~65	5	5	0	5
70~75	5	5	0	5
80~85	5	0	0	5
90~95	0	0	0	0
100	0	0	0	0

1.3.2 听力曲线分型 根据 Mazzoli 等<sup>[5]</sup>提出的对听力曲线描述,将其分为高频下降型(包括缓降型和陡降型)、平坦型、上升型和 U 型。且当最大声输出无反应时,默认为听力图无法判别。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 20. 0 对 2 组听力筛查结果、听力曲线类型进行  $\chi^2$  检验,对 2 组听力损失程度进行秩和检验(Mann-Whitney U 检验),显著性检验水准均定为 P=0. 05。

2 结果

2.1 基因检测结果

通过 9 项晶芯遗传性耳聋基因芯片检测,检出 SLC26A4 基因纯合突变 40 例、复合杂合突变 19 例,共 59 例(84. 29%);通过 SLC26A4 基因全编码区检测,检出复合杂合突变 11 例(15. 71%)。70 例中,A 组 40 例(57. 14%)突变类型均为 IVS7-2A>G 纯合突变,B 组 30 例(42. 86%)。2 组基因型分布见表 2。

表 2 2 组基因型分布

基因型	例数(%)	基因检测方式
A 组		
IVS7-2A>G/IVS7-2A>G	40(57. 14)	耳聋基因筛查
B 组		
IVS7-2A>G/2168A>G	19(27. 14)	耳聋基因筛查
IVS7-2A>G/1226G>A	4(5. 71)	耳聋基因测序
IVS7-2A>G/2000T>C	3(4. 29)	耳聋基因测序
IVS7-2A>G/1489G>A	1(1. 43)	耳聋基因测序
2168A>G/1336C>T	1(1. 43)	耳聋基因测序
2168A>G/589G>A	1(1. 43)	耳聋基因测序
1174A>T /279T>A	1(1. 43)	耳聋基因测序

SLC26A4 基因突变频率最高的位点为 IVS7-2A>G(76. 43%),其次为 2168A>G(15. 00%)、1226G>A(2. 86%)、2000T>C(2. 16%)。共检出 9 种 SLC26A4 基因突变位点,见表 3。

2.2 2 组听力筛查结果比较

70 例中,新生儿听力筛查单耳或双耳通过 24 例(34. 29%),其中 A 组 13 例、B 组 11 例;听力筛查双耳未通过 46 例(65. 71%),其中 A 组 27 例、B 组 19 例。2 组听力筛查结果比较见表 4,2 组听力筛查结果比较差异无统计学意义。

2.3 2 组听力损失程度比较

70 例(140 耳)中,极重度、重度、中度和轻度听力损失分别为 74、42、15 和 9 耳。2 组听力损失程度比较见表 5。A 组与 B 组听力损失程度均以极重度为主,分别占 56. 25%和 48. 33%;其次为重度,均占 30. 00%。2 组听力损失程度的差异无统计学意义。

表 3 SLC26A4 基因位点突变情况

核苷酸改变	密码子改变	突变类型	类别	突变数量(%)
IVS7-2A>G (c.919-2A>G)	剪接位点突变	剪接位点突变	致病	107(76.43)
c.2168A>G	p.H723R	错义突变	致病	21(15.00)
c.1226G>A	p.R409H	错义突变	致病	4(2.86)
c.2000T>C	p.F667S	错义突变	致病	3(2.16)
c.1489G>A	p.G497C	错义突变	致病	1(0.71)
c.1336C>T	p.Q446X	无义突变	致病	1(0.71)
c.589G>A	p.G197R	错义突变	致病	1(0.71)
c.1174A>T	p.N392Y	错义突变	致病	1(0.71)
c.279T>A	p.S93R	错义突变	致病	1(0.71)
合计				140(100.00)

表 4 2 组听力筛查结果比较 例

组别	例数	听力筛查		
		双耳未通过	单耳通过	双耳通过
A 组	40	27	4	9
B 组	30	19	4	7
合计	70	46	8	16

表 5 2 组听力损失程度比较

组别	耳数	听力损失程度/耳			
		轻度	中度	重度	极重度
A 组	80	4	7	24	45
B 组	60	5	8	18	29
合计	140	9	15	42	74

2.4 2 组听力曲线类型比较

70 例(140 耳)中,听力曲线类型分布为:高频下降型 64 耳(45.71%)、平坦型 49 耳(35.00%)、无法判别 12 耳(8.57%)、上升型 9 耳(6.43%)和 U 型 6 耳(4.29%)。2 组听力曲线类型比较见表 6。听力曲线类型 A 组以高频下降型为主(60.00%)、B 组以平坦型为主(55.00%),2 组听力曲线类型的差异有统计学意义。

表 6 2 组听力曲线类型比较

组别	耳数	听力曲线类型/耳				
		平坦型	高频下降型	无法判别	上升型	U 型
A 组	80	16	48	5	7	4
B 组	60	33 <sup>1)</sup>	16 <sup>1)</sup>	7 <sup>1)</sup>	2 <sup>1)</sup>	2 <sup>1)</sup>
合计	140	49	64	12	9	6

与 A 组比较,<sup>1)</sup>P<0.05。

3 讨论

SLC26A4 基因突变类型多样,本研究拟通过分析 SLC26A4 基因致聋突变患儿的基因型及听力学特点,为临床遗传咨询提供依据。SLC26A4 基

因突变导致的听力损失,其特点、性质、程度和听力曲线等方面在个体间表现出明显的差异性。

3.1 SLC26A4 基因致聋突变儿童特点

3.1.1 SLC26A4 基因致聋突变位点 IVS7-2A>G 为我国 SLC26A4 基因突变最常见位点。燕志强等(2017)研究发现,在 57 例年龄分布为 11~21 岁、具有 SLC26A4 基因突变的感音神经性聋患者中,IVS7-2A>G 突变频率为 62.3%(71/114)。本研究为 76.43%,高于上述报道。本研究共检出 9 种 SLC26A4 基因致聋突变位点,突变频率较高的前 4 位为 IVS7-2A>G (76.43%)、2168A>G (15.00%)、1226G>A (2.86%) 和 2000T>C (2.16%)。而肖彩霞等(2017)对 94 例非综合征性耳聋患儿进行基因突变结果分析,显示 SLC26A4 基因突变频率较高的位点为 IVS7-2A>G (53.34%)和 1226G>A (6.67%)。本研究通过九项晶芯遗传性耳聋基因芯片检出 59 例(84.29%);通过 SLC26A4 基因全编码区检测,检出 11 例(15.71%)。以上结果提示,部分患儿可以通过 9 项晶芯遗传性耳聋基因芯片检测进行确诊,而有些患儿需要通过 SLC26A4 基因测序进行确诊。增加耳聋基因芯片检测位点,可提高耳聋基因筛查检出率。同时,对于新生儿耳聋基因筛查,检测结果为 SLC26A4 基因单杂合突变者,进行 SLC26A4 基因测序,对临床遗传咨询具有重要意义。

3.1.2 听力筛查情况 本研究显示 2 组听力筛查结果的差异无统计学意义,提示 SLC26A4 基因致聋突变位点的组合差异对听力筛查结果无明显影响。本研究中,24.29%(17/70)的患儿通过了新生儿听力筛查(universal newborn hearing screening, UNHS),此结果略低于 Kim 等<sup>[6]</sup>报道的 28.6%(4/14)SLC26A4 双等位基因突变患儿通过了 UNHS。提示 SLC26A4 基因致聋突变儿童不一定在出生时出现听力损失,因此开展新生儿听力与基因联合筛查是十分必要的。Iwata 等<sup>[7]</sup>报道 1 例 SLC26A4 基因复合杂合突变(G316X/918-2A>G)的儿童,出生时通过了听力筛查,在 13 个月时进行听力诊断,结果显示为双侧极重度听力损失。上述研究结果均提示,部分 SLC26A4 基因突变患者可表现为迟发性听力损失,此类患者不容易被及时发现,应给予高度重视。

3.1.3 发病年龄 崔庆佳等<sup>[8]</sup>对 279 例 SLC26A4 基因突变儿童进行研究,表明发病年龄主要集中在婴儿及幼儿期(0~3 岁),占 70.25%(196/279)。本研究也显示,确诊年龄主要集中在婴儿期和幼儿期,占 84.29%(59/70),高于崔庆佳的报道,原因可能为本研究样本量较小。根据美国婴幼儿听力联合委员会推荐<sup>[9]</sup>,对于具有高危因素并且通过新生儿听力筛查的儿童,应该在 24~30

个月至少进行一次听力诊断,据此可以发现大部分通过听力筛查后出现的听力损失患儿。值得注意的是,崔庆佳的研究显示,仍存在部分患儿在 3 岁之后发病,如果不进行进一步听力随访,很难发现轻度的、隐匿的听力损失。对于此类儿童,应充分告知其父母,密切关注小儿听觉行为及言语发育,定期进行听力检测。以上结果均提示,长期、持续进行听力随访对及时发现 *SLC26A4* 基因突变儿童的听力损失尤为重要。

### 3.2 基因型与听力损失程度

本研究中,A组与B组听力损失程度均以极重度为主,2组听力损失程度的差异无统计学意义。王国建等<sup>[10]</sup>对 1 448 例 NSHL、年龄分布在 1 个月~86 岁的患者进行耳聋基因检测,发现 *SLC26A4* 基因突变在重度(48.67%)和极重度(28.42%)耳聋患者中的检出率最高。王斌等(2017)对 95 例 *SLC26A4* 双等位基因突变患者进行分析,表明 90.52% 的患者具有重度或极重度的听力损失。本研究重度听力损失患儿占 30.00%,极重度听力损失患儿占 52.86%,与王国建的报道存在差异。原因可能是本研究对象均为儿童,而王国建报道的研究对象为 1 个月~86 岁,年龄跨度较大;同时,入组标准、样本量比较也存在差异。总之,*SLC26A4* 基因突变引起的听力损失程度主要为重度及以上是共同特点。

### 3.3 基因型与听力曲线类型

本研究结果显示听力曲线类型 A 组以高频下降型为主,B组以平坦型为主,2组听力曲线类型的差异具有统计学意义,提示听力曲线类型与基因型可能有一定相关性,因本研究样本量较少,需扩大样本量进一步探讨。*SLC26A4* 基因突变的 LVAS 患者听力曲线较为多样,Bartel-Friedrich 等<sup>[11]</sup>研究指出,LVAS 患者的纯音听力曲线可表现为斜坡形、W 型及岛型。刘佳星等<sup>[4]</sup>对 124 例 LVAS 患者进行临床听力学特点分析,显示听力曲线以高频下降型为主,占 44.8%(111/248),其次为平坦型和无法判别,均占 19.0%(47/248)。本研究显示患儿听力曲线多为高频下降型,占 45.71%(64/140),其次为平坦型,占 35.71%(50/140),均高于刘佳星等的报道,分析原因

可能为入组人数及年龄分布不同。

### 参考文献

- [1] OLUSANYA B O. Neonatal hearing screening and intervention in resource-limited settings: an overview [J]. Arch Dis Child, 2012,97:654-659.
- [2] AZAIEZ H, YANG T, PRASAD S, et al. Genotype-phenotype correlations for *SLC26A4*-related deafness [J]. Hum Genet, 2007,122:451-457.
- [3] 卜行宽,刘铤.世界卫生组织预防聋和听力减退工作情况介绍[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2000,35(3):237-239.
- [4] 刘佳星,黄丽辉,傅新星,等.大前庭水管综合征患儿听力学检测特点分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(21):1702-1705.
- [5] MAZZOLI M, CAMP G V, NEWTON V, et al. Recommendations for the Description of Genetic and Audiological Data for Families with Nonsyndromic Hereditary Hearing Impairment [J]. Audiol Med, 2009,1:148-150.
- [6] KIM B G, SHIN J W, PARK H J, et al. Limitations of hearing screening in newborns with PDS mutations [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2013, 77: 833-837.
- [7] IWATA A J, DUNNELL J, NORTON S J, et al. Prenatal diagnosis of *SLC26A4* mutation and delayed onset of hearing loss [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 148:705-706.
- [8] 崔庆佳,王国建,张媛,等. *GJB2*、*SLC26A4* 基因相关耳聋儿童的听力损失特点分析[J].听力学及言语疾病杂志,2014,22(2):120-123.
- [9] JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs [J]. Pediatrics, 2007,120:898-898.
- [10] 王国建,袁永一,李荣,等.不同听力学表型人群中常见耳聋基因突变检出率的分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(10):445-448.
- [11] BARTEL-FRIEDRICH S, FUCHS M, AMAYA B, et al. Large endolymphatic duct and sac syndrome: part 2: clinical manifestations [J]. HNO, 2008, 56: 225-225.

(收稿日期:2018-04-09)