

GJB2 基因致聋突变婴儿基因型与听力表型分析*

王现蕾¹ 赵雪雷¹ 黄丽辉¹ 文斌¹ 王雪瑶¹ 程晓华¹

[摘要] 目的:探讨GJB2基因致聋突变婴儿的基因型与听力表型。方法:研究对象为就诊的121例GJB2基因致聋突变婴儿。受试者均接受新生儿听力筛查并有明确结果;接受声导抗、多频稳态反应等听力学检测;接受品芯九项遗传性聋基因芯片或GJB2基因全编码区检测,确诊为GJB2基因致聋突变者。总体分析GJB2基因致聋突变婴儿基因型与听力表型;根据突变位点类型将受试者分为2个组:T/T组(截断/截断突变,89例),T/NT组(截断/非截断突变,32例),分析2组新生儿听力筛查结果、听力程度、听力曲线类型和双耳听力表型对称/非对称性。结果:截断突变中检出率最高的位点为c.235delC(64.88%,157/242),非截断突变中检出率最高的位点为c.109G>A(11.16%,27/242)。基因型T/T组以c.235delC/c.235delC纯合突变为主(38.84%,47/121),T/NT组以c.235delC/c.109G>A复合杂合突变为主(18.18%,22/121)。121例受试者中,新生儿听力筛查未通过占81.82%(99/121);T/T组听力筛查未通过占86.52%(77/89),T/NT组听力筛查未通过占68.75%(22/32),2组差异有统计学意义($P<0.05$)。听力程度:听力正常14.05%(17/121),听力损失85.95%(104/121),其中极重度、重度、中度和轻度分别为31.40%(38/121),24.79%(30/121),19.01%(23/121)和10.74%(13/121)。T/T组89例均确诊为听力损失,其中以重度和极重度听力损失为主,占65.17%(58/89);T/NT组听力正常占53.13%(17/32),听力损失以轻度、中度听力损失为主,占37.5%(12/32),2组差异有统计学意义($P<0.05$)。104例(208耳)听力损失患儿中,听力曲线类型以平坦型为主(49.03%,102/208);T/T组平坦型检出率最高(47.19%,84/178),其次为其他(20.22%,36/178);T/NT组平坦型检出率为60.00%(18/30),其次为上升型(20.00%,6/30),2组差异有统计学意义($P<0.05$)。双耳听力表型对称50例(48.07%),非对称54例(51.93%);T/T组双耳非对称占53.93%(48/89),T/NT组双耳对称占60.00%(9/15),2组差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:该研究中T/T组以c.235delC/c.235delC纯合突变为主,T/NT组以c.235delC/c.109G>A复合杂合突变为主。听力表型具有多样性,不同基因型的听力表型存在差异,T/T组多为双耳非对称的极重度听力损失,T/NT组多为双耳对称的轻中度听力损失,遗传咨询时,应特别关注不同基因型的听力学特点。

[关键词] GJB2基因;婴儿;听力损失;基因型;听力表型

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2020.02.004

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

Analysis of genotypes and hearing phenotypes of mutation infants with deafness

WANG Xianlei ZHAO Xuelei HUANG Lihui WEN Cheng
WANG Xueyao CHENG Xiaohua

(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)

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

Abstract Objective: The aim of this study is to explore the genotype and hearing phenotype of deaf infants with mutation of GJB2 gene. **Method:** Subjects were 121 infants with GJB2 gene mutations who were treated in the Children's Hearing Diagnosis Center of Beijing Tongren hospital. All subjects were accepted to undertake the universal newborns hearing screening (UNHS) and series of objective audiometry, including auditory brainstem response, distortion product otoacoustic emission, auditory steady-state response and other audiological tests. All subjects were screened for nine pathogenic variants in four genes or all exons of the GJB2 gene, and then were diagnosed as infants with GJB2 gene mutations. Initially, analyzing their genotypes and hearing phenotypes generally. Then, the subjects were divided into two groups according to the genotypes: T/T group (truncated/truncated mutations, 89 cases) and T/NT group (truncated/non-truncated mutations, 32 cases). Chi-square test was used to analyze the results of UNHS, hearing degree, audiogram patterns and symmetry/asymmetry of binaural hearing phenotype. Eventually, analyzing the results of UNHS. **Result:** The most common truncated mutation was c.235delC (64.88%, 157/242) and the most common non-truncated mutation was c.109G>A (11.16%, 27/

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81870730)

¹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)

通信作者:黄丽辉,E-mail:huangpub@126.com

242). The homozygous mutation of c.235delC/c.235delC was the dominant in T/T group (38.84%, 47/121), and the compound heterozygous mutation of c.235delC/c.109G>A was the dominant in T/NT group (18.18%, 22/121). 81.82% (99/121) of subjects failed in UNHS, including 74.38% (90/121) with bilateral reference, 7.44% (9/121) with a single pass. The refer rate of UNHS of group T/T and T/NT were 86.52% (77/89) and 68.75%, respectively. There was a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). 85.95% (104/121) of subjects were diagnosed as hearing loss and 14.05% (17/121) of subjects were diagnosed as normal hearing. The degree of hearing loss: profound, severe, moderate and mild were 31.40% (38/121), 19.01% (23/121), 24.79% (30/121) and 10.74% (13/121), respectively. There was no subjects with normal hearing in T/T group and individuals with severe and profound hearing loss accounted for the highest proportion (65.17%, 58/89), while in T/NT group, normal hearing accounted for 53.13% (17/32) and mild and moderate hearing loss accounted for the highest proportion (37.5%, 12/32). There was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Of 104 patients (208 ears) with hearing loss, the audiogram patterns: flat, descending, ascending, residual, Valley and other types were 49.03% (102/208), 12.02% (25/208), 8.65% (18/208), 7.69% (16/204), 3.36% (7/204) and 19.23% (40/204), respectively. The two most common types in T/T group were flat (47.19%, 84/178) and other types (20.22%, 36/178), while in T/NT group were flat (60.00%, 18/30) and ascending (20.00%, 6/30). There was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). There were 50 cases (48.07%) with symmetrical hearing phenotype and 54 cases (51.93%) with asymmetrical hearing phenotype. Asymmetry was predominant in T/T group (53.93%, 48/89), and symmetry was predominant in T/NT group (60.00%, 9/15). There was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** In this study, c.235delC/c.235delC homozygous mutation was dominant in T/T group and c.235delC/c.109G>A heterozygous mutation was dominant in T/NT Group. The hearing phenotypes in T/T group were mostly bilateral asymmetric severe hearing loss, and those in T/NT Group were bilateral symmetric mild to moderate hearing loss, special attention should be paid to the audiological characteristics of different genotypes.

Key words *GJB2* gene; infants; hearing loss; hearing loss; genotype; phenotype

听力损失是常见的感觉障碍疾病之一,也是最常见的出生缺陷。听力损失病因复杂,遗传因素占 50%~60%^[1]。遗传性听力损失中,30%可同时合并外耳畸形或其他系统器官疾病,称为综合征型聋 (syndromic hearing loss, SHL),70%为非综合征型聋 (non-syndromic hearing loss, NSHL)。*GJB2* 基因是最常见的 NSHL 致病基因,约 50% NSHL 由 *GJB2* 基因突变导致^[2]。随着新生儿耳聋基因筛查的开展,*GJB2* 基因致聋突变患儿的发现年龄逐渐减小,分析 *GJB2* 基因致聋突变婴儿的基因型和听力表型,为遗传性聋的临床诊断和遗传咨询提供依据,对耳科医生尤为重要。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2012-04—2018-12 在我院儿童听力诊断中心就诊的 121 例 *GJB2* 基因致聋突变婴儿,其中男 64 例 (52.89%),女 57 例 (47.11%);年龄 2~12 个月,平均 (4.51±1.94) 个月,中位数年龄 4 个月。

根据突变位点类型将研究对象分为 T/T 组 (截断/截断突变者 89 例) 和 T/NT 组 (截断/非截断突变者 32 例)。

入组标准:接受晶芯九项遗传性聋基因芯片筛查 (*GJB2* 基因:c.235delC、c.299delAT、c.176del16、c.35delG,*SLC26A4* 基因:c.IVS7-2A>G、c.2168A

>G,*GJB3*:c.538C>T,线粒体 12SrRNA 基因:c.1555A>G、c.1494C>T),单杂合突变者接受 *GJB2* 基因全编码区测序,确诊为 *GJB2* 基因纯合或复合杂合突变者;接受新生儿听力筛查 (universal newborn hearing screening, UNHS) 有明确结果;接受声导抗 (acoustic immittance, AI)、多频稳态反应 (auditory steady-state response, ASSR) 等听力学检测有明确结果。

排除标准:合并其他基因致聋突变;合并 SHL 及其他致聋高危因素;传导性聋或混合性聋;资料不全。

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* (c.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 ASSR 测试:应用丹麦 Eclipse ASSR 诱发电位仪。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。

AI 测试:采用美国 GSI 公司生产的 GSI-33 型声导抗测试仪,探测音采用 226 Hz 和 1 000 Hz、85 dB SPL 探测音。测试时选择合适的探头,使其与耳道口密闭良好。

1.3 分级及分类标准

1.3.1 听力损失程度分级 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)。预估听力级是依据电生理测试的听反应阈所预估的纯音听阈(HL)。ASSR 听反应阈与行为测听预估听阈的校正因子见表 1^[3]。根据 ASSR 图分别计算双耳 0.5、1.0、2.0 及 4.0 kHz 的气导纯音反应阈平均值。如果在某一频率未引出,按照该频率听力计最大输出值计算。听力损失分级按照 WHO(1997 年)制定的标准,将听力分为:听力正常(≤ 25 dB HL)、轻度听力损失($>25 \sim 40$ dB HL)、中度听力损失($>40 \sim 60$ dB HL)、重度听力损失($>60 \sim 80$ dB HL)和极重度听力损失(>80 dB HL,包括全聋)。双侧聋的听力损失程度不同时以耳聋较轻侧的听力作为听力损失程度归类的依据。

1.3.2 听力曲线类型 本研究以耳统计听力损失曲线分布,参考 Mazzoli 等^[4]提出的对听力曲线描述,将听力曲线分为 6 种类型:下降型、平坦型、谷型、上升型、残余型、其他。

1.3.3 双耳听力表型对称/非对称性的判定标准

听力表型定义为听力曲线类型及听力损失程度,双耳听力表型对称指双耳听力曲线类型及听力损失程度均一致,参考郭畅等(2018)的研究,制定双耳听力表型非对称的判定标准如下:A 型:双耳听力曲线类型非对称,B 型:双耳听力损失程度非对称,C 型:双耳听力曲线类型与双耳听力损失程度均非对称。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计学软件,对 2 组新生儿听

力筛查通过率、听力损失程度、听力曲线类型、听力表型对称性进行 χ^2 检验,显著性检验水准均定为 $\alpha=0.05$ 。

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	频率/kHz			
	0.5	1.0	2.0	4.0
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

注: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)

2 结果

2.1 基因检测情况

2.1.1 突变位点情况 本研究共检出 7 个 *GJB2* 基因突变位点(表 2),其中截断突变 3 个,分别为 c.176del16、c.235delC 及 c.299delAT;非截断突变 4 个,分别为 c.109G>A、c.427C>T、c.583A>G 及 c.9G>A,截断突变检出频率最高的位点为 c.235delC(64.88%,157/204),其次为 c.299delAT(17.36%,42/242),非截断突变检出频率最高的位点为 c.109G>A(11.16%,27/242)。

表 2 *GJB2* 基因突变位点情况

突变类型	突变位点	检出方式	氨基酸改变	突变数量	突变频率/%
T	c.176del16	筛查	—	11	4.55
	c.235delC	筛查	—	157	64.88
	c.299delAT	筛查	—	42	17.36
NT	c.109G>A	测序	Val37Ile	27	11.16
	c.427C>T	测序	Arg143Trp	2	0.83
	c.583A>G	测序	Met195Val	2	0.83
	c.9G>A	测序	Trp3Ter	1	0.41

2.1.2 基因型分布 通过晶芯九项遗传性聋基因芯片检测,检出 *GJB2* 基因致聋突变 89 例,基因型均属于 T/T 组,占 73.55%(89/121);通过 *GJB2* 基因全编码区检测,检出 *GJB2* 基因致聋突 32 例,基因型均属于 T/NT 组,占 26.45%(32/121)。T/T 组最常见的基因型为 c.235delC/c.235delC 纯合突变(18.18%,47/121),T/NT 组最常见的基因型为 c.235delC/c.109G>A 复合杂合突变(11.76%,

22/121), 2 组基因型分布见表 3。

表 3 2 组基因型分布

组别	基因型	例数(%)
T/T	c. 176del16/c. 176del16	1(0.83)
	c. 176del16/c. 235delC	6(4.96)
	c. 176del16/c. 299delAT	1(0.83)
	c. 235delC/c. 235delC	47(38.84)
	c. 235delC/c. 299delAT	30(24.79)
	c. 299delAT/c. 299delAT	4(3.31)
T/NT	c. 109G>A/c. 176del16	2(1.65)
	c. 109G>A/c. 235delC	22(18.18)
	c. 109G>A/c. 299delAT	3(2.48)
	c. 427C>T/c. 235delC	2(1.65)
	c. 538A>G/c. 235delC	1(0.83)
	c. 9G>A/c. 235delC	2(1.65)

2.2 新生儿听力筛查

121 例患儿中, 新生儿听力筛查以未通过为主, 占 81.82% (99/121), 其中双耳未通过占 74.38% (90/121), 单耳未通过 7.44% (9/121)。2 组新生儿听力筛查结果比较见表 4, T/T 组听力筛查未通过占 86.52% (77/89), T/NT 组听力筛查未通过占 68.75% (22/32), 2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。听力筛查通过的 22 例婴儿, 其中听力诊断正常 7 例, 听力损失 15 例; 未通过的 99 例婴儿, 其中听力诊断正常 10 例, 听力损失 89 例。

2.3 听力诊断

2.3.1 听力程度 听力损失 104 例(85.95%), 正

常 17 例(14.05%), 听力损失程度极重度、重度、中度和轻度分别为 31.40% (38/121)、24.79% (30/121)、19.01% (23/121) 和 10.74% (13/121)。2 组听力程度比较见表 5, T/T 组 89 例均确诊为听力损失, 其中以重度和极重度听力损失为主 (65.17%, 58/89); T/NT 组听力正常占 53.13% (17/32), 听力损失以轻度、中度为主 (37.5%, 12/32), 2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3.2 听力曲线类型 104 例(208 耳)听力损失患者中, 听力曲线类型平坦型检出率最高 (49.03%, 102/208)。2 组听力曲线类型比较见表 6, T/T 组平坦型检出率最高 47.19% (84/176), 其他 20.22% (36/176); T/NT 组平坦型检出率为 60.00% (18/30), 上升型 20.00% (6/30), 未检出残余型听力曲线; 2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3.3 听力表型的对称/非对称性 本研究听力损失的 104 例中, 听力表型对称 50 例(48.07%)、非对称 54 例(51.93%)。54 例中, A 型占 17.31% (18/104), B 型占 14.42% (15/104), C 型占 20.19% (21/104)。2 组听力曲线类型对比见表 7, T/T 组以非对称为主, 占 53.93% (48/89); T/NT 组以对称为主, 占 60% (9/15), 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 2 组新生儿听力筛查比较 例(%)

组别	双耳通过	单耳未通过	双耳未通过	χ^2	P
T/T 组	12(13.48)	5(5.62)	72(80.90)	7.41	0.02
T/NT 组	10(31.25)	4(12.50)	18(56.25)		

表 5 2 组听力程度比较 例(%)

组别	例数	正常	轻度	中度	重度	极重度	χ^2	P
T/T 组	89	0(0)	7(7.87)	24(26.97)	22(24.72)	36(40.46)	62.35	0.00
T/NT 组	32	17(53.13)	6(18.75)	6(18.75)	1(3.12)	2(6.25)		

表 6 2 组听力曲线类型比较 耳(%)

组别	例数	下降型	平坦型	谷型	上升型	残余型	其他	χ^2	P
T/T 组	89	24(13.48)	84(47.19)	6(3.37)	12(6.74)	16(8.99)	36(20.22)	10.65	0.04
T/NT 组	32	1(3.33)	18(60.00)	1(3.33)	6(20.00)	0(0)	4(13.33)		

表 7 2 组听力表型对称/非对称性比较 例(%)

组别	例数	对称	非对称			χ^2	P
			A 型	B 型	C 型		
T/T 组	89	41(46.07)	17(19.10)	13(14.61)	18(20.22)	1.51	0.69
T/NT 组	32	9(60.00)	1(6.67)	2(13.33)	3(20.00)		

3 讨论

3.1 基因检测结果

GJB2 基因突变是感音神经性听力损失最常见的遗传因素,*GJB2* 基因突变具有明显的种族差异性。纪育斌等(2011)对中国 NSHL 患者进行*GJB2* 基因突变流行病学研究,发现中国人人群中 4 种热点突变 c.235delC、c.299delAT、c.176del16 和 c.35delG 的检出率分别为 11.90%、2.22%、0.65% 和 0.27%。近期研究发现,c.109G>A (p.V37I) 突变位点在我国人群中检出率也较高,耳聋人群的检出率为 6.7%^[5]。本研究中,最常见的突变位点为 c.235delC (64.88%),其次为 c.299delAT (17.36%)、c.109G>A (11.16%)、c.176del16 (4.55%),未检出 c.35delG 位点,结果与之前研究一致。关于*GJB2* 常见基因型,Dai 等^[6]报道,c.235delC/c.235delC 纯合突变检出率最高,其次为 c.235delC/c.299delAT 复合杂合突变,本组除上述基因型检出率较高外,c.109G>A/c.235delC 基因型检出率也很高。本研究常见的突变位点中,c.235delC、c.299delAT、c.176del16 均通过新生儿耳聋基因筛查检出,c.109G>A 突变位点只能通过*GJB2* 基因全编码区测序检出,是否将此位点列为新生儿耳聋基因筛查的常规位点值得深入探讨。

3.2 新生儿听力筛查

GJB2 基因致聋突变最初被认为是出生即外显的先天性听力损失^[7],随着研究的逐渐深入,学者们发现*GJB2* 基因致聋突变患儿在出生时新生儿听力筛查有一定通过率,为 3.8%~6.9%^[8-9]。本研究 18.18% 的新生儿听力筛查双耳通过,其中 T/NT 组为 31.25%,T/T 组为 13.48%,非外显率高于以往研究,T/NT 组患儿更容易通过新生儿听力筛查,可能与本研究 T/NT 组婴儿多为 c.109G>A 位点突变有关。研究报道,此位点与迟发性听力损失关系密切,新生儿听力筛查通过率高于 50%^[10]。本研究 22 例双耳通过了新生儿听力筛查的患儿中,15 例在听力诊断时出现了不同程度的听力损失,印证了*GJB2* 基因致聋突变婴儿听力损失可表现为迟发性。上述结果表明,新生儿听力筛查能检出大部分患儿,但仍有少数患儿无法被检出,提示遗传咨询过程中应提醒家长密切关注听力筛查通过者的听力变化。

3.3 听力损失程度

2005 年,Snoeckx 等^[11]从 16 个国家 1 500 余例感音神经性听力损失患者中收集*GJB2* 基因突变信息及听力损失程度,发现*GJB2* 基因致聋突变导致听力损失程度多为极重度、重度。代志瑶等(2014)*GJB2* 阳性患者仍以极重度听力下降阳性检

出率最高(26.07%),但重度(18.12%)和中度(17.40%)接近。本研究听力损失以极重度为主(31.40%),与之前研究结论相同,但轻、中度听力损失患者(35.53%)检出率高于以往报道,原因可能与以往研究入组对象年龄范围广、平均年龄较大有关。本研究入组对象均为婴儿,*GJB2* 基因致聋突变患儿在生长发育的过程中可出现听力进展^[12],因此,本组患儿的听力损失程度较轻。T/T 组无听力正常的婴儿,听力损失程度以极重度为主(40.46%),T/NT 组 53.13% 的患儿表现为听力正常,听力损失程度多为轻度、中度,这与突变类型对蛋白质翻译过程的影响不同有关,截断突变(如 c.235delc)一般无法形成蛋白质结构;非截断突变(NT,如 c.109G>A)只影响单个或多个氨基酸,可能表达一些功能低下但结构完整的通道蛋白,因此基因型为 T/NT 突变的患儿听力损失程度较基因型为 T/T 突变的患儿轻。提示*GJB2* 基因致聋突变婴儿,听力损失程度具有多样性,且与基因型密切相关,临床医生应予以重视。

3.4 听力曲线类型

关于*GJB2* 基因致聋突变听力曲线类型,Liu 等^[13]将听力图曲线分为上升型、平坦型、斜坡型、U 型和残余型 5 种,发现*GJB2* 听力图曲线主要为残余型、斜坡型和平坦型,U 型较少,无上升型曲线。代志瑶等(2014)对 297 例*GJB2* 基因致聋突变患者听力曲线类型分析中,发现了 14.93% 上升型听力曲线,但仍以高频下降型(26.27%)、平坦型(25.16%)常见。本研究中 2 组听力曲线类型均以平坦型(49.03%)最为常见,其次为下降型(12.02%),因本研究运用 ASSR 结果统计听力曲线类型,未对 8 kHz 听力阈值进行检查,因此下降型曲线检出率较以往研究低。除平坦型听力曲线外,T/T 组以其他类型最为常见;T/NT 组以上升型最为常见,提示*GJB2* 基因致聋突变婴儿听力曲线类型呈现多元化表现,且基因型不同可能导致听力曲线类型检出率存在差异。本研究平坦型曲线总检出率最高,提示对平坦型曲线的听力损失患儿行*GJB2* 基因检测,有利于明确病因。

3.5 听力表型对称/非对称性

早期研究对*GJB2* 基因致聋突变听力表型不对称的定义不统一,非对称率报道差异较大(0~55.6%)^[14-17]。近期,郭畅等(2018)将听力表型分为双耳听力曲线类型非对称(A 型)、听力损失程度非对称(B 型)及听力曲线类型和听力损失程度均非对称(C 型),对 100 例*GJB2* 基因 c.235delC 纯合突变致聋患者的表型非对称性进行了详细分析,非对称性检出率达 61%,其中 A 型 36 例,B 型 18 例,C 型 7 例。本研究采用同样分类标准,非对称

性检出率为 51.93%，A 型 18 例，B 型 15 例，C 型 21 例，T/T 组以双侧听力表型非对称为主，T/NT 组以双侧听力表型对称为主。*GJB2* 基因突变所表现出的双侧听力非对称，可能是由遗传及环境等一种或多种因素的影响所致。本组非对称性检出率较郭畅等(2018)的研究结果低，可能由于本研究患儿年龄较小，环境对听力表型造成的影响有限，需进一步收集扩大研究样本，并对 *GJB2* 基因致聋者进行随访，了解听力表型是否会因环境因素的影响发生改变，为遗传性听力损失的精准干预提供更多证据。

参考文献

- [1] Mahboubi H, Dwabe S, Fradkin M, et al. Genetics of hearing loss: where are we standing now? [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269: 1733-1745.
- [2] Taniguchi M, Matsuo H, Shimizu S, et al. Carrier frequency of the *GJB2* mutations that cause hereditary hearing loss in the Japanese population [J]. J Hum Genet, 2015, 60: 613-617.
- [3] 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, 21(30): 1702-1705.
- [4] Mazzoli M, Camp GV, 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.
- [5] Li L, Lu J, Tao Z, et al. The p. V37I exclusive genotype of *GJB2*: a genetic risk-indicator of postnatal permanent childhood hearing impairment [J]. PLoS One, 2012, 7: e36221.
- [6] Dai P, Yu F, Han B, et al. *GJB2* mutation spectrum in 2063 Chinese patients with nonsyndromic hearing impairment [J]. J Transl Med, 2009, 7: 1-12.
- [7] Cohn ES, Kelley PM, Fowler TW, et al. Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene (*GJB2/DFNB1*) [J]. Pediatrics, 1999, 103: 546-550.
- [8] Norris VW, Arnos KS, Hanks WD, et al. Does universal newborn hearing screening identify all children with *GJB2* (Connexin 26) deafness? Penetrance of *GJB2* deafness [J]. Ear Hear, 2006, 27: 732-741.
- [9] Minami S B, Mutai H, Nakano A, et al. *GJB2*-associated hearing loss undetected by hearing screening of newborns [J]. Gene, 2013, 532: 41-45.
- [10] Wu CC, Tsai CH, Hung CC, et al. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study [J]. Genet Med, 2017, 19: 6-12.
- [11] Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, et al. *GJB2* mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. [J]. Am J Human Gene, 2005, 77: 945-957.
- [12] 文斌, 黄丽辉, 王雪瑶, 等. *GJB2* 基因致聋突变儿童听力进展的随访研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(23): 1798-1803.
- [13] Liu X Z, Pandya A, Angeli S, et al. Audiological Features of *GJB2* (Connexin 26) Deafness [J]. Ear Hear, 2005, 26: 361-369.
- [14] Lee K H, Larson DA, Shott G, et al. Audiologic and temporal bone imaging findings in patients with sensorineural hearing loss and *GJB2* mutations [J]. Laryngoscope, 2010, 119: 554-558.
- [15] Chinetti V, Lossa S, Auletta G, et al. Screening for *GJB2* and *GJB6* gene mutations in patients from Campania region with sensorineural hearing loss [J]. Int Audiol, 2010, 49: 325-331.
- [16] Zhang J, Wang Z, Dai W, et al. *GJB2* Allele Variants and the associated audiologic features identified in Chinese patients with less severe idiopathic hearing loss [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15: 313-318.
- [17] Lipan M, Ouyang X, Yan D, et al. Clinical comparison of hearing-impaired patients with *DFNB1* against heterozygote carriers of connexin 26 mutations [J]. Laryngoscope, 2011, 121: 811-814.

(收稿日期: 2019-05-11)