

# 儿童听力损失的遗传学研究进展\*

张娇<sup>1</sup> 关静<sup>2</sup> 王秋菊<sup>1</sup>

**[摘要]** 随着遗传学检测技术的不断进步及生物信息学的快速发展,儿童听力损失的遗传学研究及相关临床实践也取得了重大发展。本文对儿童听力损失的遗传学病因及相关诊断和筛查的研究进展进行综述,旨在为儿童听力损失的早期诊断与干预治疗等相关研究提供参考。

**[关键词]** 听力损失;儿童;遗传学;基因测序

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2023.03.005

**[中图分类号]** R764.43 **[文献标志码]** A

## Genetics of pediatric hearing loss

ZHANG Jiao<sup>1</sup> GUAN Jing<sup>2</sup> WANG Qiuju<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Audiology and Vestibular Medicine, Institute of Otolaryngology, Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases, Beijing, 100048, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital)

Corresponding author: WANG Qiuju, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

**Abstract** With the rapid development of sequencing technology and bioinformatics, the genetic research and related clinical practice of pediatric hearing loss have also made significant progress. This review summarized and analyzed the genetic causes of hearing impairment in children and the research progress of related genetic diagnosis and screening, in order to provide reference for the prevention and treatment of pediatric hearing loss and related research.

**Key words** hearing loss; child; genetics; genetic screening

听力损失是人类最常见的感觉功能障碍性疾病,也是最常见的出生缺陷之一,影响全球超过 15 亿人。儿童期涵盖新生儿期、婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期及青春期,不仅是言语发育的最关键期,也是个体心智及社交能力等成形的重要时期。然而在儿童期听力损失的患病率较常见,其中在新生儿期为 0.1%~0.3%,青春期增至 1.5%~1.7%<sup>[1-4]</sup>。听力损失会严重影响患者的日常生活和工作,给家庭和社会带来沉重负担,尤其是在儿童语言发展的关键期,会极大地影响儿童的语言发展,导致言语发育迟缓或聋哑<sup>[5-7]</sup>。儿童期听力损失还会对患儿的智力发展、性格形成、社会适应等方面产生负面影响。而早期诊断、早期明确病因并

根据病因给予适宜的干预,对儿童听力损失的防控具有重要意义<sup>[8-9]</sup>。

儿童听力损失的病因多样,主要包括遗传因素和环境因素,约 60%与遗传因素有关<sup>[10]</sup>。近年来随着遗传学检测技术的不断发展、检测成本的持续下降以及生物信息学的快速发展,听力损失的遗传学研究及相关临床实践也取得了可喜的进展<sup>[11]</sup>。本文对儿童听力损失的遗传学病因及其研究进展进行综述,旨在为儿童听力损失的防治及相关研究提供参考。

### 1 儿童听力损失的表型特征及遗传方式

世界卫生组织在最新发布的《世界听力报告》中更新了听力损失的定义及其分级标准,指出 500、1000、2000、4000 Hz 的纯音听阈平均值 (PTA) 超过 20 dB HL 即可认为有听力损失<sup>[1]</sup>。儿童正处于在语言发展的关键时期,听力健康尤为重要。因此,有学者认为儿童 PTA 超过 15 dB HL 即可认为存在听力损失<sup>[3]</sup>,并按照严重程度分为轻微(16~25 dB HL)、轻度(26~40 dB HL)、中度(41~55 dB HL)、中重度(56~70 dB HL)、重度

\*基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:81830028);军队后勤科研计生专项(No:19JSZ14);国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(No:82222016);国家自然科学基金面上项目(No:82271189,82271171,82171130)

<sup>1</sup>解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科 耳鼻咽喉研究所 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心(北京,100048)

<sup>2</sup>解放军总医院第一医学中心耳鼻咽喉头颈外科  
通信作者:王秋菊, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

(71~90 dB HL)和极重度(>90 dB HL)。临床上根据听力损失的性质将其分为感音神经性听力损失、传导性听力损失和混合性听力损失三类,同时也可分为暂时性听力损失和永久性听力损失。根据听力损失发生的时间及病因又可分为先天性听力损失、迟发性听力损失和获得性听力损失。而遗传性听力损失根据是否伴有其他系统的病变分为综合征型听力损失(syndromic hearing loss,SHL)和非综合征型听力损失(non syndromic hearing loss,NSHL)。SHL除耳聋的表型外,还伴有其他系统的病变,约占遗传性听力损失的30%,迄今已发现400多种SHL<sup>[12-13]</sup>。NSHL约占遗传性听力损失的70%,迄今为止,已发现124个NSHL的致病基因,揭示了不同耳聋相关疾病的遗传基础,最常见的遗传模式是常染色体隐性遗传,至少占先天性遗传性听力损失的80%。值得注意的是,一些基因既能导致SHL,又能导致NSHL。此外,还有部分基因既可表现为常染色体显性遗传模式,也可表现为常染色体隐性遗传模式<sup>[14]</sup>。

### 1.1 SHL

SHL除表现为听力损失外,还伴随眼、肾、肌肉、骨骼、皮肤和神经等系统的异常,约占遗传性听力损失的30%,迄今已发现400多种SHL,包括Pendred综合征、Usher综合征、Waardenburg综合征、Alport综合征、Treacher Collins综合征、Branchio-Oto-Renal综合征、CHARGE综合征、Jervell & Lange-Nielsen综合征、Norrie病、Perrault综合征和Stickler综合征等。其中,Pendred综合征是最常见的常染色体隐性遗传性SHL,发病率为0.75%~1%,其听力表型多样,听力损失程度从轻度到重度不等,可表现为先天性听力损失,也可表现为迟发性听力损失,还可以是渐进性听力损失,其代表性的特征为前庭导水管扩大。患有该综合征的患者还表现出颞骨发育异常、甲状腺肿和甲状腺功能障碍等<sup>[15-17]</sup>。目前已发现Pendred综合征的3个致病基因:SLC26A4、FOXI1和KCNJ10。

此外,Usher综合征是一种常见的常染色体隐性遗传性SHL,发病率为4/100 000~17/100 000。该病主要临床特征为先天性双侧耳聋和渐进性视网膜色素变性导致的视力障碍,部分患者还可能出现前庭功能障碍,其临床表型多样,不同患者的发病时间及症状严重程度可表现出较大的差异。根据患者的发病时间和疾病严重程度,Usher综合征被分为三种临床亚型:Usher综合征I型、II型和III型<sup>[18-20]</sup>。目前已发现Usher综合征的16个致病基因(座),包括Usher综合征I型的USH1A、MYO7A、USH1C、CDH23、USH1E、PCDH15、SANS、USH1H、USH1J和USH1K,Usher综合征II型的USH2A、USH2B、ADGRV1/VLGR1/

GPR98和WHRN,以及Usher综合征III型的CLRN1和HARS基因。

### 1.2 NSHL

NSHL根据疾病的遗传模式进一步分为常染色体显性遗传性听力损失(DFNA)、常染色体隐性遗传性听力损失(DFNB)、X染色体连锁遗传性听力损失、Y染色体连锁遗传性听力损失(DFNY)和线粒体遗传性听力损失。目前已经鉴定了常染色体显性遗传性NSHL基因51个,常染色体隐性遗传性NSHL基因77个,X染色体连锁NSHL基因5个,此外,还有Y染色体连锁NSHL基因座位1个(DFNY1)。这些听力损失的致病基因主要通过改变毛细胞粘附、细胞内运输、神经递质释放、离子性血液淤积和毛细胞骨架功能导致内耳功能紊乱进而出现听力损失<sup>[21-22]</sup>。

DFNB是最常见的NSHL,占NSHL的75%~80%。常染色体隐性NSHL多表现为先天性的语前聋,出现重度至极重度听力损失<sup>[21]</sup>。目前已发现77个与常染色体隐性遗传性NSHL相关的基因,其中,DFNB最常见的致病基因为GJB2基因(DFNB1),尤其是在重度至极重度听力损失儿童中。值得注意的是,GJB2的热点变异在不同人群中差异较大:欧美人群中GJB2基因最常见的变异为c.35delG,德系犹太人群中GJB2基因最常见的变异为c.167delT,而在包括中国、日本在内的东亚人群中GJB2基因最常见的变异为c.235delC<sup>[23-24]</sup>。此外,随着近年来研究的不断深入,STRC基因(DFNB16)在儿童轻度听力损失的重要性愈发显现出来,在多个以轻中度听力损失儿童为研究对象的队列中发现STRC基因突变是最常见的致病原因<sup>[25-26]</sup>。

DFNA占NSHL的15%~20%,多表现为迟发性的双侧对称的高频首先受累,逐渐累及全频的渐进性的听力损失,听力损失程度较DFNB更温和。目前已发现51个与DFNA相关的基因。不同基因导致的DFNA可呈现出特征性的听力学表型,例如WFS1(DFNA6/14/38)是最常见的导致非综合征型常染色体显性遗传性低频听力下降的致病基因,而TECTA(DFNA8/12)和COL11A2(DFNA13)基因突变则导致中频听力下降,KCNQ4(DFNA2)、DFNA5和COCH(DFNA9)等基因突变所致听力损失多表现为迟发性渐进性高频听力下降表型<sup>[21-22]</sup>。

X连锁NSHL占NSHL的1%~5%。目前已发现5个与X连锁遗传NSHL相关的基因,其中POU3F4基因是首个发现的导致X染色体连锁NSHL的基因。该基因突变导致先天性镫骨固定、耳蜗发育不全和内听道外侧末端膨大等,临床多表现为混合性听力损失,镫骨手术可能出现外淋巴液

“井喷”,甚至眩晕<sup>[27-28]</sup>。迄今为止,只发现1个Y-连锁听力损失的基因座(DFNY1),由王秋菊教授于2004年在我国的一个耳聋大家系中发现,该DFNY1家系的发现,补全了遗传性耳聋关于孟德尔遗传的所有遗传方式。该家系中所有直系男性均患有双侧迟发性感音神经性听力损失,主要表现为高频缓降型或平坦型听力曲线,发病年龄在5~27岁<sup>[29-30]</sup>。此外,线粒体基因突变也是导致遗传性听力损失的重要原因,目前报道的与非综合征型聋相关的mtDNA点突变包括MT-RNR1基因的A1555G、C1494T、A827G、T1095C和MT-TS1基因的A7445G等。线粒体基因突变的外显率个体差异较大,可表现为听力正常到极重度耳聋,线粒体基因的表达和核基因的调节和环境因素(有无耳毒性药物接触)密切相关<sup>[10]</sup>。

值得注意的是,许多SHL在出生时或儿童早期只表现为非综合征型,包括Pendred综合征、Usher综合征以及Jervell & Lange-Nielsen综合征等,如不进行基因检测,则可能会被漏诊,延误治疗干预的最佳时机。此外,还有部分基因既可表现为常染色体显性遗传模式,也可表现为常染色体隐性遗传模式,还有部分基因既可导致SHL,也可导致NSHL<sup>[31]</sup>。这种遗传异质性使得儿童听力损失的遗传学研究变得复杂和充满挑战。

## 2 儿童听力损失遗传学诊断研究

随着遗传学诊断技术的进步以及生物信息学的发展,儿童听力损失的遗传学诊断也在越来越普及的应用中得到了不断完善和发展。目前已报道的文献中,儿童听力损失的遗传学诊断率为25.6%~64.3%<sup>[32-34]</sup>。值得注意的是,由于所选研究人群、检测技术以及检测范围的不同,不同研究报道的儿童听力损失的遗传学诊断率差异较大<sup>[35-39]</sup>。Jung等<sup>[40]</sup>对韩国28例无家族史的双侧重度至重度NSHL儿童开展基于全外显子测序的遗传学诊断,结果发现儿童听力损失的遗传学诊断率为64.3%,而该队列若只基于单纯的Sanger测序,其遗传学诊断率仅为37%,基于此提出了应用全外显子测序技术进行儿童听力损失遗传学检测的优势和重要性。Downie等<sup>[41]</sup>对澳大利亚维多利亚州的106例小于2岁的中重度双侧听力损失的婴儿进行基于HiSeq4000或NextSeq500平台的全外显子组测序,结果发现其遗传学诊断率为56%(59/106),建议为听力损失儿童开展基于基因组学的遗传学诊断。Elizabeth等基于加利福尼亚大学旧金山贝尼奥夫儿童医院进行基因检测的517例听力损失儿童,发现儿童听力损失的遗传学诊断率为25.6%,进一步按照社会人口学和患者临床特征分组分析不同听力损失儿童群体中基因检测的诊断率,发现有较多的医学合并症、来自代

表性不足的少数民族、有迟发性听力损失(通过新生儿听力筛查后续发现有听力损失)和/或单侧听力损失的儿童与较低的遗传诊断率相关<sup>[42-43]</sup>。此外,还发现明确的遗传诊断有助于听力损失儿童的临床决策。研究还发现基因检测在改善听力损失儿童的临床管理方面具有重要作用。听力损失的遗传学诊断可以为父母提供有关儿童听力损失进展、合并症和生育决策等方面的额外信息。此外,获得明确的基因诊断可能会增加父母对听力损失的接受程度,并对随后的干预决策产生重要影响,因此有学者提出听力损失的遗传学诊断对儿童听力损失的后续转归发展有重要的预测价值,而且有助于听力损失儿童的临床决策。

## 3 儿童听力损失早期基因筛查研究

此外,听力损失的基因筛查研究及临床实践也在飞速发展<sup>[44]</sup>。2007年,王秋菊等<sup>[45]</sup>提出在广泛开展的新生儿听力筛查中进行聋病基因筛查,并以460例新生儿为研究对象开展了预实验研究,探讨其实施方案与策略。历经15年的临床实践,新生儿听力筛查与耳聋基因联合筛查的应用越来越广泛<sup>[46-47]</sup>。2019年王秋菊等对1 172 234例新生儿进行听力与基因联合筛查,后续随访发现了107例听力损失患儿,其中95例听力筛查和基因筛查均未通过,而基因筛查额外检出12例听力异常患儿,但其听力筛查通过,新生儿听力与基因联合筛查可额外检出13%的听力异常患儿<sup>[44]</sup>。同年,戴朴等对北京出生的180 469例已行听力与基因联合筛查的新生儿进行随访,发现GJB2和SLC26A4基因突变阳性率为0.022%,MT-RNR1基因突变阳性率为0.227%,证实新生儿听力与基因联合筛查具有较高的应用价值<sup>[48]</sup>。2020年,张娇等基于循证医学meta分析研究了434 498例新生儿,探讨新生儿听力与基因联合筛查的优势,发现听力筛查通过而基因筛查未通过率为0.22%,提示新生儿听力与基因联合筛查较单纯的听力筛查还可额外检出0.22%携带致聋基因突变的新生儿<sup>[49]</sup>。2022年,周文浩等基于复旦大学儿童医院NICU收治的8078例新生儿分析了NICU儿童扩大基因组测序联合听力筛查与听力损失检测的相关性,发现扩展的基因组测序可额外检出15.6%听力损失儿童,并改变了这些患儿的临床管理策略,在52例被诊断为听力损失的患儿中,39例(75%)有遗传发现,并表现为更严重的听力损失,进而提出扩展基因组测序结合听力筛查可能是诊断NICU环境中听力损失儿童的有效方法<sup>[50]</sup>。2022年蒋银华等完成了南通市35 930例新生儿的新生儿听力与基因联合筛查,研究将有限和扩展的基因检测整合到常规新生儿听力筛查中,发现在新生儿中进行改良的遗传学筛查和听力筛查有利于识别单纯听力筛查遗漏

的听力损失儿童,也可提供重要的病因学信息<sup>[51]</sup>。2023年,王秋菊等基于3 555 336例新生儿听力损失基因筛查的数据绘制了我国儿童常见的耳聋基因变异的频谱图,并与世界多种族人群的富集变异做比较,为下一步基于不同特征人群设计更有针对性的筛查面板提供了参考<sup>[23]</sup>。随着精准医学的快速发展和不断深入,针对不同民族不同地域不同临床特征的儿童进行精准筛查,提高听力损失基因筛查效能可能成为未来研究的重要方向。

#### 4 总结与展望

随着遗传学技术的进步、生物信息学的发展和民众健康意识的提高,儿童听力损失的遗传学研究领域已经取得了很大进展,但仍有许多问题亟待解决:许多听力损失的致病基因亟待发现,许多听力损失相关基因的致病机制尚不清楚,此外遗传与环境之间的交互作用也是未来研究的热点,基因型与表型的关联研究依然重要。随着基因疗法逐渐变得可行,听力损失的遗传学病因诊断更显示出其重要性,而临床遗传学检测领域常常面临的送检样本选择、送检时机选择以及具体检测技术选择也存在诸多争议和挑战。此外,受益于技术的驱动,未来更加全面地整合新生儿听力筛查、耳聋基因筛查及巨细胞病毒筛查的三联筛查将会为儿童听力损失的防控工作提供更加高效的医疗管理策略。综上,儿童听力损失的防控工作任重道远,在精准医学时代,仍需学界同仁持之以恒,致力于儿童听力损失的遗传学研究,为提高儿童听力损失的防控效能做出更多贡献。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening—a silent revolution[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(20): 2151-2164.
- [2] Lieu J, Kenna M, Anne S, et al. Hearing Loss in Children: A Review [J]. *JAMA*, 2020, 324(21): 2195-2205.
- [3] Hearing loss: an important global health concern[J]. *Lancet*, 2016, 387(10036): 2351.
- [4] Wilson BS, Tucci DL, O'Donoghue GM, et al. A Lancet Commission to address the global burden of hearing loss[J]. *Lancet*, 2019, 393(10186): 2106-2108.
- [5] Lancet T. Hearing loss; time for sound action[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2414.
- [6] Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Wiggin M, et al. Language Outcomes Improved Through Early Hearing Detection and Earlier Cochlear Implantation[J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(10): 1256-1263.
- [7] Kenna MA. Genetic testing for pediatric hearing loss: no time to waste[J]. *Hum Genet*, 2022, 141(3/4): 315-317.
- [8] Yoshinaga-Itano C, Manchaiah V, Hunnicutt C. Outcomes of Universal Newborn Screening Programs: Systematic Review [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2784.
- [9] Yoshinaga-Itano C, Mason CA, Wiggin M, et al. Reading Proficiency Trends Following Newborn Hearing Screening Implementation [J]. *Pediatrics*, 2021, 148(4): e2020048702.
- [10] Mitchell CO, Morton CC. Genetics of Childhood Hearing Loss [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2021, 54(6): 1081-1092.
- [11] Shearer AE, Shen J, Amr S, et al. A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of-hearing children [J]. *Genet Med*, 2019, 21(11): 2614-2630.
- [12] Azaiez H, Booth KT, Ephraim SS, et al. Genomic Landscape and Mutational Signatures of Deafness-Associated Genes [J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 103(4): 484-497.
- [13] Chang KW. Genetics of Hearing Loss—Nonsyndromic [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2015, 48(6): 1063-1072.
- [14] Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of Hearing Loss: Syndromic [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2015, 48(6): 1041-1061.
- [15] Mey K, Bille M, Rye Rasmussen SH, et al. The Natural History of Hearing Loss in Pendred Syndrome and Non-Syndromic Enlarged Vestibular Aqueduct [J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(3): e178-e185.
- [16] Li M, Nishio SY, Naruse C, et al. Digenic inheritance of mutations in EPHA2 and SLC26A4 in Pendred syndrome [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1343.
- [17] Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, et al. Congenital hearing loss [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 16094.
- [18] Jouret G, Poirsier C, Spodenkiewicz M, et al. Genetics of Usher Syndrome: New Insights From a Meta-analysis [J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(1): 121-129.
- [19] Whatley M, Francis A, Ng ZY, et al. Usher Syndrome: Genetics and Molecular Links of Hearing Loss and Directions for Therapy [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 565216.
- [20] Toms M, Pagarkar W, Moosajee M. Usher syndrome: clinical features, molecular genetics and advancing therapeutics [J]. *Ther Adv Ophthalmol*, 2020, 12: 2515841420952194.
- [21] Chang KW. Genetics of Hearing Loss—Nonsyndromic [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2015, 48(6): 1063-1072.
- [22] Egilmez OK, Kalcioğlu MT. Genetics of Nonsyndromic Congenital Hearing Loss [J]. *Scientifica (Cairo)*, 2016, 2016: 7576064.
- [23] Zhang J, Wang H, Yan C, et al. The Frequency of Common Deafness-Associated Variants Among 3,555,336 Newborns in China and 141,456 Individuals Across Seven Populations Worldwide [J]. *Ear Hear*,

- 2023,44(1):232-241.
- [24] 王现蕾,赵雪雷,黄丽辉,等. GJB2 基因致聋突变婴儿基因型与听力表型分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(2):113-118.
- [25] Kim BJ, Oh DY, Han JH, et al. Significant Mendelian genetic contribution to pediatric mild-to-moderate hearing loss and its comprehensive diagnostic approach[J]. *Genet Med*, 2020, 22(6): 1119-1128.
- [26] Back D, Shehata-Dieler W, Vona B, et al. Phenotypic Characterization of DFNB16-associated Hearing Loss [J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(1): e48-e55.
- [27] Corvino V, Apisa P, Malesci R, et al. X-Linked Sensorineural Hearing Loss: A Literature Review[J]. *Curr Genomics*, 2018, 19(5): 327-338.
- [28] Du W, Han MK, Wang DY, et al. A POU3F4 Mutation Causes Nonsyndromic Hearing Loss in a Chinese X-linked Recessive Family [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(1): 88-92.
- [29] Wang QJ, Lu CY, Li N, et al. Y-linked inheritance of non-syndromic hearing impairment in a large Chinese family[J]. *J Med Genet*, 2004, 41(6): e80.
- [30] Wang Q, Xue Y, Zhang Y, et al. Genetic basis of Y-linked hearing impairment [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(2): 301-306.
- [31] 王秋菊,杨仕明,赵立东,等. 遗传性听力损失及其综合征[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2022:1-708.
- [32] Morgan A, Lenarduzzi S, Spedicati B, et al. Lights and Shadows in the Genetics of Syndromic and Non-Syndromic Hearing Loss in the Italian Population [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(11): 1237.
- [33] Sun Y, Xiang J, Liu Y, et al. Increased diagnostic yield by reanalysis of data from a hearing loss gene panel [J]. *BMC Med Genomics*, 2019, 12(1): 76.
- [34] Zazo Seco C, Wesdorp M, Feenstra I, et al. The diagnostic yield of whole-exome sequencing targeting a gene panel for hearing impairment in The Netherlands [J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(3): 308-314.
- [35] Florentine MM, Rouse SL, Stephans J, et al. Racial and ethnic disparities in diagnostic efficacy of comprehensive genetic testing for sensorineural hearing loss [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(3/4): 495-504.
- [36] Tropitzsch A, Schade-Mann T, Gamedinger P, et al. Diagnostic Yield of Targeted Hearing Loss Gene Panel Sequencing in a Large German Cohort With a Balanced Age Distribution from a Single Diagnostic Center: An Eight-year Study [J]. *Ear Hear*, 2022, 43(3): 1049-1066.
- [37] Downie L, Halliday J, Lewis S, et al. Exome sequencing in newborns with congenital deafness as a model for genomic newborn screening: the Baby Beyond Hearing project [J]. *Genet Med*, 2020, 22(5): 937-944.
- [38] Downie L, Amor DJ, Halliday J, et al. Exome Sequencing for Isolated Congenital Hearing Loss: A Cost-Effectiveness Analysis [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(7): E2371-E2377.
- [39] Raymond M, Walker E, Dave I, et al. Genetic testing for congenital non-syndromic sensorineural hearing loss [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019, 124: 68-75.
- [40] Jung J, Lee JS, Cho KJ, et al. Genetic Predisposition to Sporadic Congenital Hearing Loss in a Pediatric Population [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45973.
- [41] Downie L, Halliday J, Burt R, et al. Exome sequencing in infants with congenital hearing impairment: a population-based cohort study [J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28(5): 587-596.
- [42] Liao EN, Taketa E, Mohamad NI, et al. Outcomes of Gene Panel Testing for Sensorineural Hearing Loss in a Diverse Patient Cohort [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(9): e2233441.
- [43] 高墨梅,尹德佩,窦训武,等. 儿童单侧听力损失的临床常见病因及听力学表现[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(5):398-401.
- [44] Wang Q, Xiang J, Sun J, et al. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China [J]. *Genet Med*, 2019, 21(10): 2231-2238.
- [45] 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.
- [46] Wang QJ, Zhao YL, Rao SQ, 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(4): 535-542.
- [47] Guo L, Xiang J, Sun L, et al. Concurrent hearing and genetic screening in a general newborn population [J]. *Hum Genet*, 2020, 139(4): 521-530.
- [48] Dai P, Huang LH, Wang GJ, et al. Concurrent Hearing and Genetic Screening of 180,469 Neonates with Follow-up in Beijing, China [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(4): 803-812.
- [49] 张娇,王大勇,韩冰,等. 新生儿听力与基因联合筛查的系统评价和 Meta 分析 [J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(2): 216-224.
- [50] Zhu QW, Li MT, Zhuang X, et al. Assessment of Hearing Screening Combined With Limited and Expanded Genetic Screening for Newborns in Nantong, China [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2125544.
- [51] Zhu Y, Hu L, Yang L, et al. Association Between Expanded Genomic Sequencing Combined With Hearing Screening and Detection of Hearing Loss Among Newborns in a Neonatal Intensive Care Unit [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(7): e2220986.

(收稿日期:2022-12-07)