

## 今日聋病遗传咨询\*

王秋菊<sup>1</sup> 贺林<sup>2</sup>



**专家简介:**王秋菊,主任医师,教授,博士/博士后导师,第十四届全国政协委员,解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科主任,国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心副主任;中国医促会常务理事,华夏医学科技奖理事,中国医促会耳内科学分会主委,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会耳科组副组长,耳内科知名专家。创立我国我军耳内科学亚专科,临床擅长耳聋耳鸣的内科诊治、聋病遗传咨询、聋病三级预防体系建立;基础研究侧重于聋病分子遗传机制与临床转化应用。主持国自然重点、国家重点研发、军队重点、国防科技、973、863 等课题 30 余项。建立了含量丰富的中国聋病资源库和临床听力学 MCCA 信息化系统;发现国际唯一被证实的 Y 连锁遗传性耳聋;率先提出新生儿听力基因联合筛查新模式并推广至全国;完成我国首例重度遗传性耳聋第三代试管婴儿,实现了一级预防瓶颈的突破。为军队科技领军人才、科技部重点研发计划、973 项目首席科学家、“中国出生缺陷干预救助基金会科学技术奖”杰出贡献奖获得者、享受国务院政府特殊津贴等。获国家科技进步二等奖、中华医学科技进步一等奖、军队科技进步一等奖、中国出生缺陷救助基金会科技进步一等奖等,发表论文 300 余篇,专利 30 余项。

**[摘要]** 今日聋病遗传咨询来自对遗传性耳聋基因密码的破译,作为诊疗体系的重要组成部分在聋病防控中发挥重要作用。本文阐述了聋病遗传咨询的主要原则及内容、不同遗传模式下的咨询要点和在聋病三级预防中的应用;介绍了 AI 辅助聋病遗传咨询决策系统的应用前景,并对通过聋病遗传咨询实现遗传性耳聋的可防可诊可治进行了展望。今日聋病遗传咨询具有新时代特征,与科学技术进步密不可分,必将助力精准基因干预!

**[关键词]** 听力损失;遗传咨询;中国聋病基因组计划;人工智能

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.001

**[中图分类号]** R764.43 **[文献标志码]** C

### Genetic counseling for hearing loss today

WANG Qiuju<sup>1</sup> HE Lin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Audiology and Vestibular Medicine, Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, 100853, China; <sup>2</sup>Bio-X Institutes, Shanghai Jiao Tong University)

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

**Abstract** Genetic counseling for hearing loss today originated from decoding the genetic code of hereditary hearing loss, which serves as an effective strategy for preventing hearing loss and constitutes a crucial component of the diagnostic and therapeutic framework. This paper described the main principles and contents of genetic counseling for hearing loss, the key points of counseling across various genetic models and its application in tertiary-

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82271171,82271189,82171130);国家自然科学基金优秀青年基金项目(No:82222016);国家自然科学基金原创探索项目(No:82350005)

<sup>1</sup>解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心 解放军耳鼻咽喉研究所(北京,100853)

<sup>2</sup>上海交通大学 Bio-X 研究院

通信作者:王秋菊, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

引用本文:王秋菊,贺林. 今日聋病遗传咨询[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38(1): 1-7. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.001.

ry prevention strategies targeting hearing impairment. The prospects of an AI-assisted genetic counseling decision system and the envisions of genetic counseling in preventing hereditary hearing loss were introduced. Genetic counseling for hearing loss today embodies the hallmark of a new era, which is inseparable from the advancements in science and technology, and will undoubtedly contribute to precise gene intervention!

**Key words** hearing loss; genetic counseling; chinese deafness genome project; artificial intelligence

遗传咨询(genetic counseling, GC)是运用人类基因组技术及遗传学知识,开展咨询指导、基因诊断、疾病诊疗等医学服务的过程。遗传咨询的概念,最早于 1941 年被提出,1975 年美国人类遗传学学会(ASHG)对其赋予定义,简言之,是帮助咨询者了解遗传因素对疾病的影响,解释检测结果对于疾病诊断、治疗和预后的意义,告知疾病遗传方式和预测遗传风险,指导再生育方法选择的交流沟通过程(communication process)<sup>[1-2]</sup>。

今日聋病遗传咨询来自对遗传性耳聋基因密码的破译,使得医学模式不断的创新。1986 年,第一个综合征型耳聋基因 *COL1A2* 被定位克隆,随后通过基因连锁和基因鉴定技术以及国际人类基因组计划、人类基因组单体型图计划、千人基因组计划所产生的成果与成就,使我们对遗传性耳聋的认识逐渐深入。遗传性耳聋相关基因及其致病机制的研究也经历了一个从缓慢到快速发展的过程。目前已知的遗传性耳聋相关基因超 200 个,其遗传方式可以分为常染色体显性、常染色体隐性、X 连锁、Y 连锁和线粒体遗传。如今临床上以耳聋分子遗传学为依托的遗传咨询已成为聋病防控诊疗体系中的重要组成部分<sup>[3-6]</sup>。

## 1 聋病遗传咨询的主要原则和内容

聋病遗传咨询核心内容是对遗传检测结果的分析与解读,应由经过医学遗传学专业训练的专科医师担任。实践过程中应遵守 WHO 提出的“关于医学遗传和遗传咨询中伦理问题的国际规范”主要原则,即“尊重个人自主权、有利、无害、公平”。聋病遗传咨询的主要对象包括:夫妻双方或家系成员患有遗传性耳聋或先天耳部畸形者;曾生育过耳聋患儿的夫妇;常见遗传病筛查发现携带致病耳聋基因变异者等。

接受遗传检测之前,需进行“检测前遗传咨询”,主要内容包括:①基因检测的目的;②检测的项目种类、技术原理及应用范围;③检测可能出现的结果及临床意义;④是否告知次要发现和意外发现;⑤明确知晓受检者基因信息人员的范围;⑥检测结果可能对有血缘关系亲属产生的影响;⑦可利用的有效资源及是否愿意参与科学研究。遗传咨询师应在充分客观告知的前提下,让受检者经权衡后自行作出决定。根据受检者的选择及检测结果,制定下一步的诊疗计划。

经遗传咨询后,需进行基因检测的人员由本人或其监护人签署知情同意书,在建立临床病历档案、填写检测申请单后采集样本进行送检。遗传检测结果可为阳性、阴性或不确定。对于遗传病因明确的患者,临床医生应使用简洁易懂的语言对基因检测报告做出精准的解释,包括疾病的演变进展过程及遗传风险、基因型与表型的关系、健康管理措施和干预手段等。由于一些致病基因不完全外显,患者的表型差异较大,应通过进一步详细询问家族史明确检测结果是否与疾病表型相符。意义未明的检测结果可能会对受检者及其家庭造成困扰,应考虑使用不同的检测方法或获得更多的证据来进一步明确检测结果的临床意义<sup>[7]</sup>。

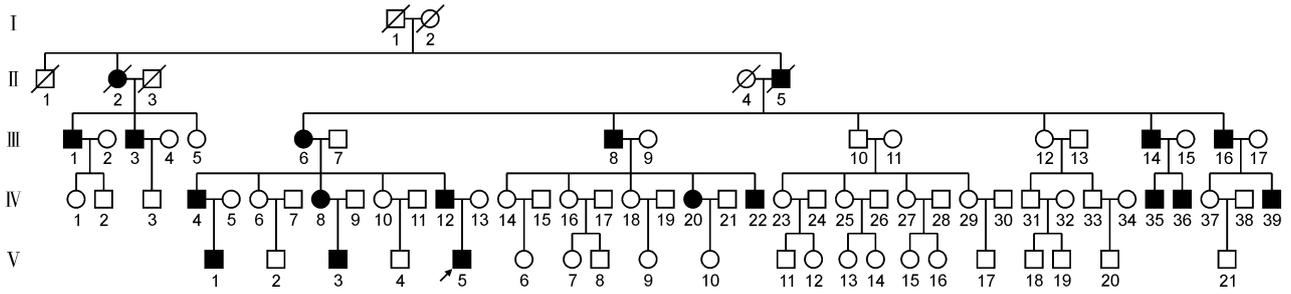
## 2 不同遗传模式下的聋病遗传咨询要点

### 2.1 常染色体显性遗传模式

常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance, AD)是指与某种性状有关的基因位于常染色体上,而且控制其遗传性状的为显性基因。人类基因组命名委员会规定常染色体显性遗传性耳聋以“DFNA”表示。AD 谱系特点:①致病基因位于常染色体上,患者常为杂合,先证者父母一方也为患者;②男女发病机会均等,患者同胞中约有 1/2 为患者;③系谱中存在连续传递的现象;④如果双亲非患者,则子女一般不是患者;⑤双亲无病而子女患病,一般为新发突变引起,在散发患者中更为常见。收录“中国聋病基因组计划(CDGP)”遗传咨询案例,见图 1、2。

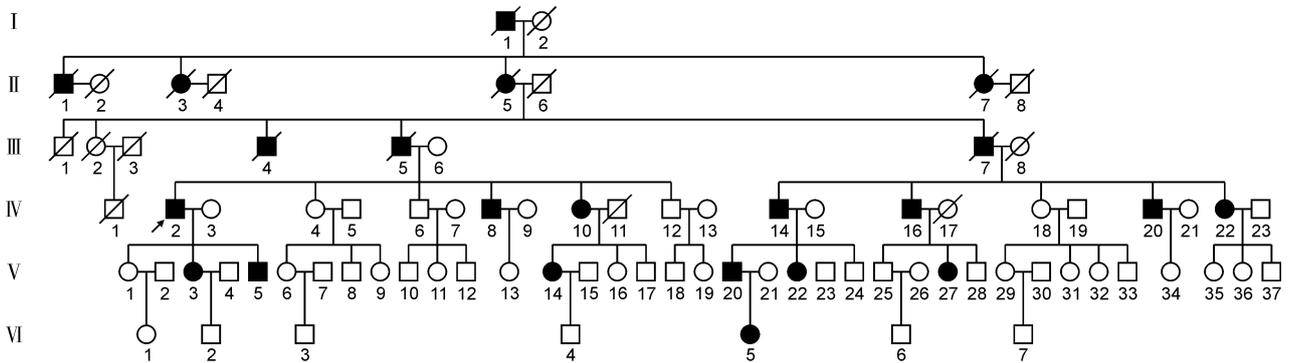
### 2.2 常染色体隐性遗传模式

常染色体隐性遗传(autosomal recessive inheritance, AR)是指决定一种性状的基因在常染色体上,控制其遗传性状的为隐性基因,即杂合状态不表现出性状,只有纯合状态或复合杂合时才显现相应性状。与常染色体显性遗传性耳聋相对应,常染色体隐性遗传性耳聋用“DFNB”表示。非综合征型遗传性耳聋中 77% 为常染色体隐性遗传。AR 谱系特点:①男女发病机会均等,发病与性别无关;②系谱图中的病例常为散发;③患者父母一般表型正常但携带致病基因;④患者同胞有 1/4 的概率患病,表型正常则有 2/3 的概率携带致病基因;⑤患者后代一定为携带者,通常不发病;⑥患者近亲婚配,子女患病的风险将显著提高。收录“中国聋病基因组计划(CDGP)”遗传咨询案例,见图 3、4。



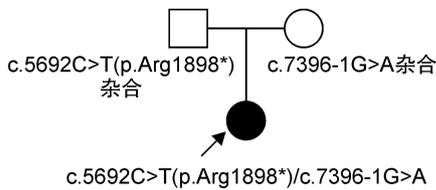
致病基因: *KCNQ4* c. 853G>A 杂合; 家系特征: 5 代 84 人, 19 个耳聋患者, 迟发型高频听力损失, 逐渐累及全频; 发病年龄: 5~30 岁。

图 1 常染色体显性遗传 DFNA2A 耳聋家系(致病基因 *KCNQ4*)



致病基因: *MYH14* c. 5893\_5902del 杂合; 家系特征: 6 代 85 人, 22 个耳聋患者, 迟发型高频听力损失, 逐渐累及全频; 发病年龄: 22~61 岁。

图 2 常染色体显性遗传 DFNA4A 耳聋家系(致病基因 *MYH14*)



致病基因: *MYO15A* c. 5692C>T/C. 7396-1G>A 复合杂合; 先证者: 女, 5 岁, 先天性重度感音神经性耳聋; 父母听力正常, 无耳聋家族史。

图 3 常染色体隐性遗传 DFNB3 耳聋家系(致病基因 *MYO15A*)

2.3 X-连锁遗传模式

X-连锁遗传可分为 X-连锁隐性遗传(X-linked recessive inheritance, XLR)和 X-连锁显性遗传(X-linked dominant inheritance, XLD)2 种, 其致病基因位于 X 染色体上。

XLR 是指遗传性状基因在 X 染色体上且为隐性基因, 女性基因型为纯合状态时才显示性状, 杂合状态不显示。因为男性只有 1 条 X 染色体, 所以只要 X 染色体上携带该基因致病突变就会表现出性状。其遗传特点: ①人群中男性患者多于女性患者; ②儿子患病, 双亲表型正常, 则母亲可能是携带

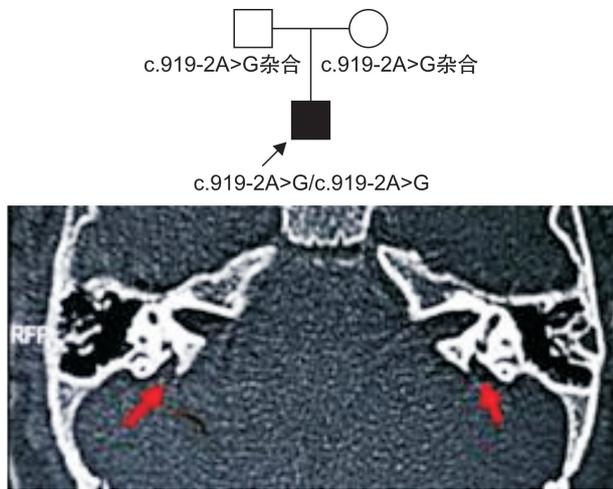
者, 女儿虽不会发病, 但也可能是携带者; ③交叉遗传现象, 即“父传女, 母传子”的遗传现象; ④如果家系中出现女性患者, 其父亲可能为患者, 母亲为患者或携带者。图 5 为本课题组定位的第一个 X-连锁遗传性听神经病家系, 将其命名为 AUNX1 基因座, 致病基因为 *AIFM1*, 该基因突变主要为 X-连锁隐性遗传, 但亦有表现为 X-连锁显性遗传的临床特征。

XLD 是指遗传性状基因在 X 染色体上且为显性基因。女性有 2 条 X 染色体, 任何一条存在这种基因突变都会表现出性状, 男性只有 1 条 X 染色体, 只要其 X 染色体上带有该基因变异位点就会显示该性状。其遗传特点: ①群体中女性患者多于男性, 但病情较男性轻; ②交叉遗传, 母亲正常则儿子一定正常, 儿子患病, 致病基因一定来自母亲, 父亲患病则女儿一定患病; ③表型多样, 可表现为语前聋或语后聋。

2.4 Y-连锁遗传模式

Y-连锁遗传(Y-linked inheritance): 是指遗传性状基因在 Y 染色体上, 随同 Y 染色体向后代传递的遗传方式。表现为男-男传递的现象, 即家系中所有男性患者的儿子均为患者, 女儿均为听力正

常人。典型的 Y-连锁遗传性耳聋的系谱见图 6, 表现为父传子, 子传孙的男性垂直传递的遗传方式<sup>[8]</sup>。通过人类基因组命名委员会的认可, 作者将该家系的致病基因座位命名为 DFNY1 基因座。



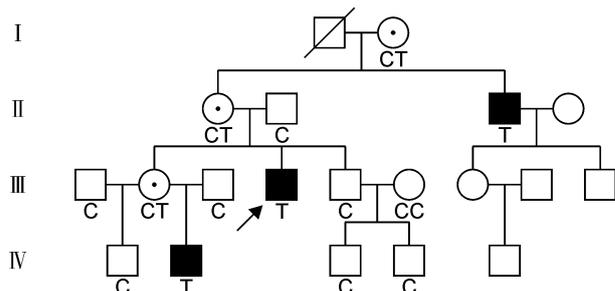
致病基因: *SLC26A4* c. 919-2A>G 纯合突变; 先证者: 男, 1 岁, 波动性渐进性听力下降(听力变化常与感冒、头外伤相关); 影像学特征: 双侧大前庭水管扩大(图中红色箭头)。

图 4 常染色体隐性遗传 DFNB4 耳聋家系(致病基因 *SLC26A4*)

### 2.5 线粒体遗传模式

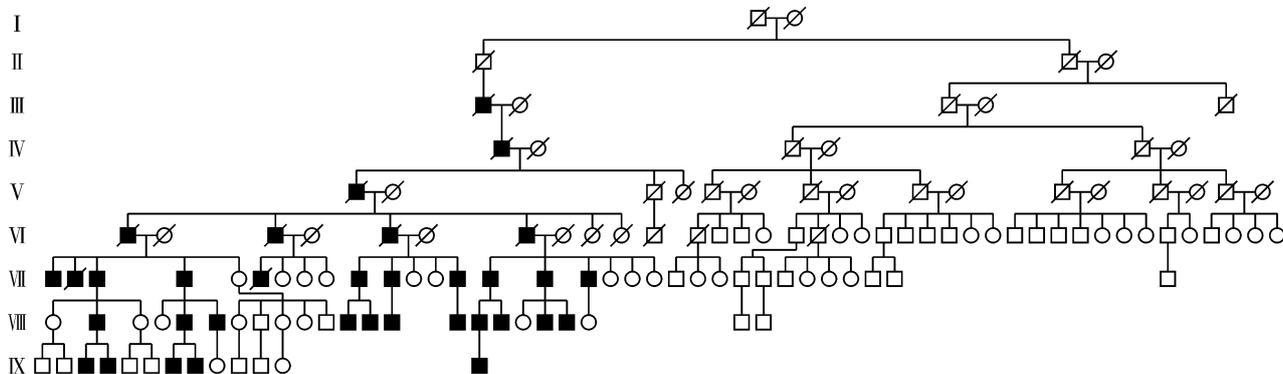
线粒体遗传(mitochondrial inheritance)是指由线粒体基因控制遗传的现象。线粒体 DNA(mt DNA)受核基因调控, 但它位于细胞质中, 独立于核基因, 也具有复制, 转录和表达等功能。人类 mt DNA 是一个长 16 569 bp 的双链闭环 DNA 分子, 含有 37 个基因, 编码 13 种蛋白质、22 种 tRNA 和 2 种 rRNA<sup>[9]</sup>。线粒体的遗传特性与核基因之间的遗传特性存在明显差异, 表现为: ①母系遗传特点,

即 mt DNA 由母亲传递给下一代, 且不与父亲的线粒体基因发生交换和重组。女性患者后代均有可能发病, 而男性患者后代正常。②mt DNA 基因内无内含子, 且各基因间存在部分重叠, 突变容易累及基因组中具有重要生理功能的区域。③mt DNA 突变率较高, 由于 mt DNA 突变暴露于高浓度氧自由基下, 无组蛋白保护且修复能力低, 其突变率是核 DNA 的 10 倍多。此外, 由于线粒体是母系遗传, 而且卵细胞线粒体的数目非常多, 线粒体突变并非涉及所有的线粒体。在一个线粒体疾病家族中, 由于突变型线粒体在线粒体总数中所占的比例不同, 家族成员的临床表型可以从正常表型到非常严重的综合征型并存, 并且患者的发病年龄也不尽相同。只有细胞中突变型线粒体达到一定比例, 线粒体产生能量的能力降到一定阈值时, 细胞才会丧失其正常的功能。携带线粒体基因突变的个体在使用氨基糖苷类药物后可能会出现“一针致聋”的现象<sup>[10]</sup>(图 7)。



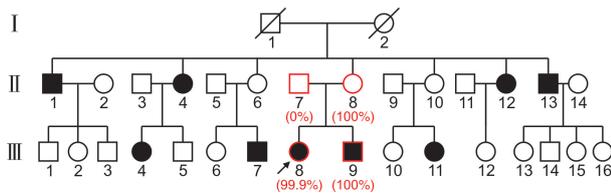
致病基因: *AIFM1* c. 1264C>T (p. Arg422Trp) 半合子; 家系特征: 4 代 20 人, 3 例耳聋患者均为男性; 听力特征: 迟发型听神经病; 发病年龄: 6~18 岁。

图 5 X 连锁隐性遗传 AUNXI 耳聋家系(致病基因 *AIFM1*)



致病机制: DFNY1-Yp11.2-FoSTeS; 家系特征: 连续 9 代相传, 34 例男性均为耳聋患者, 双侧对称性、缓降型或平坦型感音神经性耳聋; 发病年龄: 5~27 岁。

图 6 Y-连锁遗传 DFNY1 耳聋家系(作者于 2000 年首次发现并报道的新遗传模式)



致病机制: *MT-RNR1* m. 1555A>G(同质突变);家系特征:3代32人,9例耳聋患者,重度平坦型/斜坡下降型感音神经性耳聋;发病年龄:1~30岁;家系患者均有氨基糖甙类药物接触史。

图7 线粒体遗传耳聋家系(致病基因 *MT-RNR1* m. 1555A>G 同质突变)

### 3 遗传咨询在聋病三级预防中的应用

#### 3.1 新生儿聋病易感基因筛查

2007年,作者提出在新生儿听力筛查中融入聋病易感基因筛查,率先实施了“新生儿听力与基因联合筛查”的双筛模式,即对出生3d内的新生儿进行听力初筛(NICU患儿可待病情稳定或出院前再进行),出生42d进行听力复筛;采集新生儿出生时脐带血或足跟血,对聋病易感基因和常见基因进行筛查,筛查范围包括普通人群和目标人群<sup>[11]</sup>。2019年作者团队联合华大基因对国际首个超百万新生儿听力与基因联合筛查成果进行了报道。研究运用高通量测序技术对4个常见遗传性耳聋基因(*GJB2*、*SLC26A4*、*GJB3*、*MT-RNR1*)的20个高频突变位点进行了检测,117万余例新生儿的结果显示4.78%携带致聋基因变异,比单一使用听力筛查的检出率提高了约47倍,同时将先天性、遗传性耳聋的确诊时间由原来的出生后24周提前至2周<sup>[12]</sup>。

根据听力筛查和基因筛查的不同结果,构建相应的临床指导策略和干预措施,形成了完善的聋病防控预警模式。对于基因筛查未通过、听力筛查通过的新生儿除进一步基因诊断及遗传咨询外,还需密切关注听力学变化和定期随访;对于听力筛查未通过、基因筛查通过的新生儿,需对其进行听力学诊断和进一步查找遗传病因;双筛均通过者按正常听力随访流程进行。耳聋基因筛查不仅能够尽早发现先天性耳聋患者,还能有效筛选出迟发性耳聋患者和药物敏感性耳聋基因携带者。结合高质量遗传咨询服务和后期有效的干预措施,能最大程度地避免因聋致哑所造成的悲剧。目前该模式作为一种公共健康的保障措施,已在全国多地聋病规模化防控中推广应用<sup>[13-22]</sup>。

#### 3.2 孕期耳聋易感基因筛查

随着双筛模式的深入开展,大量证据表明新生儿的耳聋基因常遗传自父母<sup>[23]</sup>。因此孕期进行常

见耳聋基因筛查<sup>[24]</sup>是将耳聋预防关口前移,减少出生缺陷,保障人民福祉的措施。孕妇接受耳聋基因筛查需知情同意且自愿,建议孕妇在15<sup>+</sup>6周前进行,以便为后续诊断及干预留足充分时间。筛查工作不限于孕妇本人,还应包括其胎儿或配偶。若筛查结果提示孕妇携带常见耳聋基因致病位点,建议其配偶同时进行该基因的测序分析。如果夫妻双方携带的为同一隐性基因的突变,除建议孕妇行产前诊断外,还应密切关注高风险夫妇妊娠结局并给予有效干预指导<sup>[25-26]</sup>。若筛查结果为阴性,只能解读为未在检测范围内发现耳聋基因变异位点,不可断定胎儿无听力损失的风险。分娩后胎儿仍需行新生儿听力与耳聋基因联合筛查。近年来不断发展的无创产前技术对于非侵入性评估某些孕早期风险指标具有潜在应用价值。

2019年7月河北省在全国率先启动了孕妇无创产前基因和耳聋基因免费筛查项目,这两个项目之后统称为孕妇产前基因免费筛查。通过为全省建档孕妇提供免费的耳聋基因筛查服务,有效的对唐氏综合征和听力障碍等疾病进行了早发现、早诊断、早干预,降低了智力低下和聋哑儿的出生<sup>[27]</sup>。数据截止2023年11月30日,已有序完成1516508例次耳聋基因免费筛查,检出91487例携带者。项目整体孕妇满意度达99.78%,70.95%孕妇通过医务人员宣传获知免费筛查信息,主动前往医院进行筛查和结果咨询。实现目标人群应筛尽筛,全省全覆盖咨询指导。

#### 3.3 孕前期胚胎植入前遗传学检测的临床应用

胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT),也被称为胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD),是一种结合辅助生殖的遗传学诊断技术<sup>[28]</sup>,在胚胎着床前对胚胎进行遗传学诊断,筛选出可以发育为健康个体的胚胎来移植,避免遗传性耳聋的垂直传递,帮助携带耳聋基因的家庭孕育正常后代<sup>[29]</sup>。

从1990年国际上首次应用PGD技术诞生第1名健康女婴以来<sup>[30]</sup>,PGD已可用于阻断包括β-地中海贫血<sup>[31]</sup>、囊性纤维化<sup>[32]</sup>、亨廷顿舞蹈病<sup>[32]</sup>等在内的超过200种单基因遗传病的垂直传递。随着高通量测序技术的快速发展,可将与疾病有关的序列制成特异性探针进行测序,并将序列信息与人类基因组数据库进行对比。二代测序技术弥补了第一代测序技术通量低、检测周期长、成本高的缺点,促进了PGD技术在阻断遗传性耳聋基因垂直传递中的应用。2015年作者团队与陈子江教授团队应用体外受精辅助生殖技术,合力帮助一对分别携带*GJB2* c. 235delC杂合和*GJB2* c. 299\_

300delAT 杂合致病突变的夫妻孕育了 1 名健康男婴,这是首例成功预防 *GJB2* 基因突变致重度聋的第三代试管婴儿,实现了遗传性耳聋 PGD 的一级预防,同时建立了可复制的遗传性耳聋关键阻断措施<sup>[29]</sup>。PGD/PGT 能够在基因水平预防单基因遗传病的垂直传递,将聋病防控关口成功前移至“基因环节”,是遗传性耳聋家庭选择的一种重要的优生方式。

#### 4 AI 在聋病遗传咨询中的应用前景

聋病遗传咨询是一个助力患者及家庭理解和适应遗传因素对耳聋发生、发展的综合解读过程。临床医生如何解读基因检测报告是咨询的关键。随着检测技术的日新月异,产生了海量的生物信息和基因检测数据。这些数据的体量和更新速度已远超人类的学习记忆和整合分析能力。在决策过程中,缺乏部分新基因与疾病相关文献及生物信息数据库的支持,也给临床医生带来了巨大挑战<sup>[7]</sup>。人工智能(artificial intelligence, AI)是一种模仿人类智慧和通过计算机模拟的技术和方法,近年来在大数据挖掘、语言图像处理、临床辅助诊断等医学场景中发挥着巨大作用<sup>[33]</sup>。通过智能化决策系统,有望实现动态更新的聋病遗传咨询知识图谱,利用机器学习、神经网络、进化算法等建立预测疾病模型,辅助临床医生进行聋病遗传咨询并提高精准性<sup>[34-35]</sup>。伴随着新医学时代技术的蓬勃发展,全生命周期的聋病防控进入了崭新阶段。结合 AI 等新兴技术的聋病遗传咨询决策系统将融入全新的医疗模式,为未来临床实践服务,帮助众多聋病家庭走向“有声世界”。

#### 5 今日展望

今日聋病遗传咨询具有新时代特征,与科学技术的进步密不可分,临床诊治模式也随之不断创新。我们跟随时代的脚步,从对遗传学的懵懂摸索到发现遗传物质的结构本质;从破译遗传密码到尝试基因重组;从对基因进行测序与克隆到将基因治疗技术应用于人类疾病的治愈。多年的积累与进步,构建了以聋病遗传咨询新医学模式为牵引的新生儿听力及基因联合筛查、孕期易感基因筛查和产前诊断、胚胎植入前遗传学诊断、AI 辅助遗传咨询决策系统,实现了遗传性耳聋的可防可诊可治。未来,在不断破译耳聋的遗传密码的过程中,必将聋病分子遗传学的研究与应用推向高潮,指引着精准基因干预的前进方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Anderson VE, Sheldon C, Reed, Ph. D. (November 7, 1910-February 1, 2003): genetic counseling, behavioral

genetics[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(1):1-4.

- [2] 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;2021.
- [3] 贺林. 今日遗传咨询[M]. 北京:人民卫生出版社;2019.
- [4] 贺林. 解码生命:从多视角看生命[M]. 北京:科学出版社;2020.
- [5] 马端. 破解疾病的遗传密码[M]. 上海科学技术出版社;2018.
- [6] Van Camp G SR. Hereditary Hearing Loss Homepage. <https://hereditaryhearingloss.org>.
- [7] 关静,贺林,杨仕明,等. 聋病遗传咨询专家共识[J]. *中华耳科学杂志*, 2022, 20(2):222-226.
- [8] 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.
- [9] Cree LM, Samuels DC, de Sousa Lopes SC, et al. A reduction of mitochondrial DNA molecules during embryogenesis explains the rapid segregation of genotypes[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(2):249-254.
- [10] 关静,李进,吴萧男,等. 携带线粒体 DNA 致病突变家庭的聋病遗传咨询特征分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 58(11):1077-1085.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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(12):1929-1935.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Howell RR. We must now put in place an updated, comprehensive newborn screening program for deaf and hard-of-hearing infants [J]. *Genet Med*, 2019, 21

- (11):2439-2441.
- [19] 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.
- [20] Guan J, Li J, Chen G, et al. Family trio-based sequencing in 404 sporadic bilateral hearing loss patients discovers recessive and De novo genetic variants in multiple ways [J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64(10):104311.
- [21] Wang H, Gao Y, Guan J, et al. Phenotypic Heterogeneity of Post-lingual and/or Milder Hearing Loss for the Patients With the GJB2 c. 235delC Homozygous Mutation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:647240.
- [22] Tang X, Liu L, Liang S, et al. Concurrent Newborn Hearing and Genetic Screening in a Multi-Ethnic Population in South China [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:734300.
- [23] Sheffield AM, Smith RJH. The Epidemiology of Deafness[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(9):a033258.
- [24] 庄彩霞. 全国多中心早孕期 11 种单基因病携带者筛查[D]. 北京协和医学院, 2019.
- [25] 王秋菊, 关静. 耳聋的临床遗传咨询——走进基因组新医学时代[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2017, 15(4):241-246.
- [26] Patel MJ, DiStefano MT, Oza AM, et al. Disease-specific ACMG/AMP guidelines improve sequence variant interpretation for hearing loss [J]. *Genet Med*, 2021, 23(11):2208-2212.
- [27] 王秋菊, 陈晓巍, 翟晓梅, 等. 孕期耳聋基因筛查专家共识[J]. *中华耳科学杂志*, 2022, 20(2):217-221.
- [28] 高畅, 杨蕊, 王颖, 等. 植入前遗传学检测技术的现状及新进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(1):67-74.
- [29] Xiong W, Wang D, Gao Y, et al. Reproductive management through integration of PGD and MPS-based noninvasive prenatal screening/diagnosis for a family with GJB2-associated hearing impairment[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(9):829-838.
- [30] Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification[J]. *Nature*, 1990, 344(6268):768-770.
- [31] Wang J, Lu BM, Li R, et al. Karyomapping in preimplantation genetic testing for  $\beta$ -thalassemia combined with HLA matching: a systematic summary[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(12):2515-2523.
- [32] Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, et al. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(13):905-909.
- [33] Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, et al. A guide to deep learning in healthcare[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1):24-29.
- [34] Liang H, Tsui BY, Ni H, et al. Evaluation and accurate diagnoses of pediatric diseases using artificial intelligence[J]. *Nat Med*, 2019, 25(3):433-438.
- [35] Retson TA, Besser AH, Sall S, et al. Machine Learning and Deep Neural Networks in Thoracic and Cardiovascular Imaging [J]. *J Thorac Imaging*, 2019, 34(3):192-201.

(收稿日期:2023-12-10)