

听神经病患者中 *GJB2* 基因变异分布特征 及相关性分析

李溢铭^{1,2} 王洪阳^{1,2} 李丹阳^{1,2} 王秋菊^{1,2}

[摘要] 目的:探究 *GJB2* 基因与听神经病之间的关系,为此类患者及家庭的遗传咨询提供参考。方法:对 117 例听神经病患者的基本信息、听力学资料(包括纯音测听、畸变耳声发射、听性脑干反应、耳蜗电图)、影像学资料、遗传学检测等数据进行收集,并筛选出携带 *GJB2* 基因变异的患者对其进行听神经病相关分析。结果:共计 16 例患者检出 *GJB2* 基因变异,变异位点致病性均为致病的或可能致病的,其中 1 例为 *GJB2*[c. 427C>T][c. 358_360del]复合杂合变异,听力学表现为全聋,1 例为 *GJB2*[c. 299_300delAT][c. 35_36insG]复合杂合变异,听力学表现为重度听力损失,其余 14 例携带 *GJB2* 基因变异患者听力学表现均为典型听神经病。结论:本研究初步分析了 *GJB2* 基因与听神经病的相关性,并阐述了 *GJB2* 基因变异可能与听神经病表型相关的致病机制。

[关键词] 听神经病; *GJB2*; 遗传因素

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.004

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Distribution characteristics and correlation analysis of *GJB2* variation in patients with auditory neuropathy

LI Yiming^{1,2} WANG Hongyang^{1,2} LI Danyang^{1,2} WANG Qiuju^{1,2}

(¹Department of Audiology and Vestibular Medicine, College of Otolaryngology Head and Neck Surgery Department of Otolaryngology, the Sixth Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Medical School of Chinese PLA, Beijing, 100048, China; ²National Clinical Medical Center for Otolaryngology)

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

Abstract Objective: To elucidate the correlation between the *GJB2* gene and auditory neuropathy, aiming to provide valuable insights for genetic counseling of affected individuals and their families. **Methods:** The general information, audiological data(including pure tone audiometry, distorted otoacoustic emission, auditory brainstem response, electrocochlography), imaging data and genetic test data of 117 auditory neuropathy patients, and the patients with *GJB2* gene mutation were screened out for the correlation analysis of auditory neuropathy. **Results:** Total of 16 patients were found to have *GJB2* gene mutations, all of which were pathogenic or likely pathogenic. Among them, one patient had compound heterozygous variants *GJB2*[c. 427C>T][c. 358_360del], exhibiting total deafness. One was *GJB2*[c. 299_300delAT][c. 35_36insG]compound heterozygous variants, the audiological findings were severe hearing loss. The remaining 14 patients with *GJB2* gene variants exhibited typical auditory neuropathy. **Conclusion:** In this study, the relationship between *GJB2* gene and auditory neuropathy was preliminarily analyzed, and explained the possible pathogenic mechanism of *GJB2* gene variants that may be related to auditory neuropathy.

Key words auditory neuropathy; *GJB2*; genetic factors

听神经病(auditory neuropathy, AN)是一种特殊的听觉功能障碍疾病,一般其听力表现为听性

脑干反应(auditory brainstem response, ABR)引不出或严重异常、耳声发射(otoacoustic emissions, OAE)和(或)耳蜗微音器电位(CM)正常。表示其外毛细胞存在功能但听觉通路传导出现异常。引起听神经病的病因有很多,包括环境因素、遗传因素等,现已发现与遗传性听神经病有关的基因 20 余种,最常见的基因如 *OTOF*、*AIFM1* 等,这些基因变异所致病变可位累及内毛细胞、突触、螺

*基金项目:国家自然科学基金优秀青年基金项目(No: 82222016);国家自然科学基金重点项目(No: 81830028);国家自然科学基金面上项目(No: 82171130、82271189、82271171)

¹中国人民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学解放军医学院(北京,100048)

²国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心
通信作者:王秋菊, E-mail:wqcr301@vip.sina.com

引用本文:李溢铭,王洪阳,李丹阳,等. 听神经病患者中 *GJB2* 基因变异分布特征及相关性分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38(1): 23-29. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.004.

旋神经节或听神经病本身功能病变^[1]。

GJB2 基因是现阶段引起感音神经性耳聋最常见的基因之一,其编码的缝隙连接蛋白 26 可在耳蜗的支持细胞和毛细胞表达,并与缝隙连接蛋白 30 共同构成缝隙连接通道用于物质交换^[2]。编码缝隙连接蛋白的基因是引起听力损失最常见的基因,现已发现人类的 21 种缝隙连接蛋白,这些蛋白之间的组合可以形成缝隙连接通道 GJC(gap junction channels),该通道可用于细胞间物质交换^[3-4]。*GJB2* 基因突变多引起中度、重度听力损失,然而目前尚无 *GJB2* 导致听神经病的相关报道。本文在听神经病患者中进行了包含 *GJB2* 基因的遗传学检测,并对检出 *GJB2* 基因变异位点听神经病患者的临床及遗传资料进行分析,以期探究 *GJB2* 基因与听神经病之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究基于中国聋病基因组计划(Chinese Deafness Genome Project, ChiCTR2000033193)的 117 例 AN 患者,将检出 *GJB2* 基因变异的 16 例患者纳入本研究。所有研究参与者均签署知情同意书,其中未成年人由监护人签署。

1.2 研究方法

1.2.1 资料采集 收集患者病史、家系信息进行调查并绘制家系图谱。对患者进行听力学检查,其中包括纯音测听、ASSR、声导抗、畸变耳声发射、听性脑干反应、耳蜗电图检查。根据 2021 年 WHO 听力报告,将听力损失程度以 500、1 k、2 k、4 k Hz 听阈的平均值进行分级,共分为 6 级:轻度听力下降(20~34 dB HL)、中度听力下降(35~49 dB HL)、中重度听力下降(50~64 dB HL)、重度听力下降(65~79 dB HL)、极重度听力下降(80~94 dB HL)、全聋(≥ 95 dB HL)。同时对患者进行影像学检查,包括颞骨 CT 及内听道水成像检查。

1.2.2 遗传学检测 所有纳入本研究患者均行二代测序(next generation sequencing),并对其父母进行检出变异位点 sanger 验证。

二代测序方法如下:以受检者血液来源的基因组 DNA 为检测材料,首先将 DNA 打断并制备文库,然后通过 Roche KAPA HyperExome 芯片对目标基因外显子及临近剪切区的 DNA 进行捕获和富集,最后使用 MGISEQ-2000 测序平台进行变异检测。测序片段通过 BWA 与 UCSC hg19 人类参考基因组进行比较,去除重复。使用 GATK 进行碱基质量值校正 SNV、INDEL 和基因型检测。使用 ExomeDepth 进行外显子水平的拷贝数变异检测。

二代测序检出变异位点后,根据 ACMG 指南将变异分为致病的、可能致病的、临床意义未明、可

能良性的、良性的^[5]。

1.2.3 预后评价量表 人工耳蜗术后评价量表听觉行为分析标准(CAP)评分^[6-7],评分为 0~7 级。0 级:不能察觉到环境声;1 级:能察觉到环境声;2 级:对言语声有反应;3 级:能识别出环境声;4 级:不借助唇读能辨别一些言语声;5 级:不借助唇读能理解常用短语;6 级:不借助唇读能理解交流内容;7 级:能和认识的人打电话。

人工耳蜗术后评价量表言语可懂度分级标准(SIR)评分^[6,8],分别评分为 1~5 级。1 级:其连贯的言语(短语或句子)不能被听懂。其口语中的词汇不易被识别,日常交流的主要方式为手势;2 级:其连贯的言语不能被听懂。当结合上下文和唇读线索时,其言语的单个词汇可逐渐被听懂;3 级:当集中注意力并结合唇读线索时,其连贯的言语能被听懂;4 级:其连贯的言语能被不熟悉的人听懂;5 级:其连贯的言语能被所有人听懂,日常语境下,儿童的言语能被轻易听懂。

2 结果

在 117 例听神经病患者中,16 例(7.3%)患者检出 *GJB2* 基因变异,其中 1007131 先证者为 *GJB2*[c.427C>T][c.358_360del]变异,表现为双耳全聋(图 1~3);2108924 先证者为 *GJB2*[c.299_300delAT][c.35_36insG]复合杂合变异,表现为重度听力损失(图 4),其他 14 例患者为 *GJB2* 基因变异携带,见表 1。

2.1 一般情况

1007131 先证者为 25 岁男性(图 1a),为足月剖宫产,出生时体重 3.4 kg,新生儿时期高胆红素血症病史。2 岁半时发现患者言语发育迟缓,对声音反应弱,适配助听器后疗效可,现无全身其他系统发育障碍。耳部检查鼓膜完整,听力进行性下降,无眩晕、耳鸣、及头部外伤史,既往有庆大霉素药物接触史。

2108924 先证者为 10 岁男性(图 4a),出生时无高胆红素血症、新生儿缺氧等听神经病高危因素,6 岁时曾患病毒性脑炎,治疗后家长发现患者双耳听力下降,无眩晕、耳鸣、及头部外伤史,无耳毒性药物服用史。

其余 14 例先证者 1 例既往巨细胞病毒感染史,1 例既往新生儿高胆红素血症病史,均无耳毒性药物接触史。伴随症状有耳鸣、言语发育差、在嘈杂环境中听不清声音。

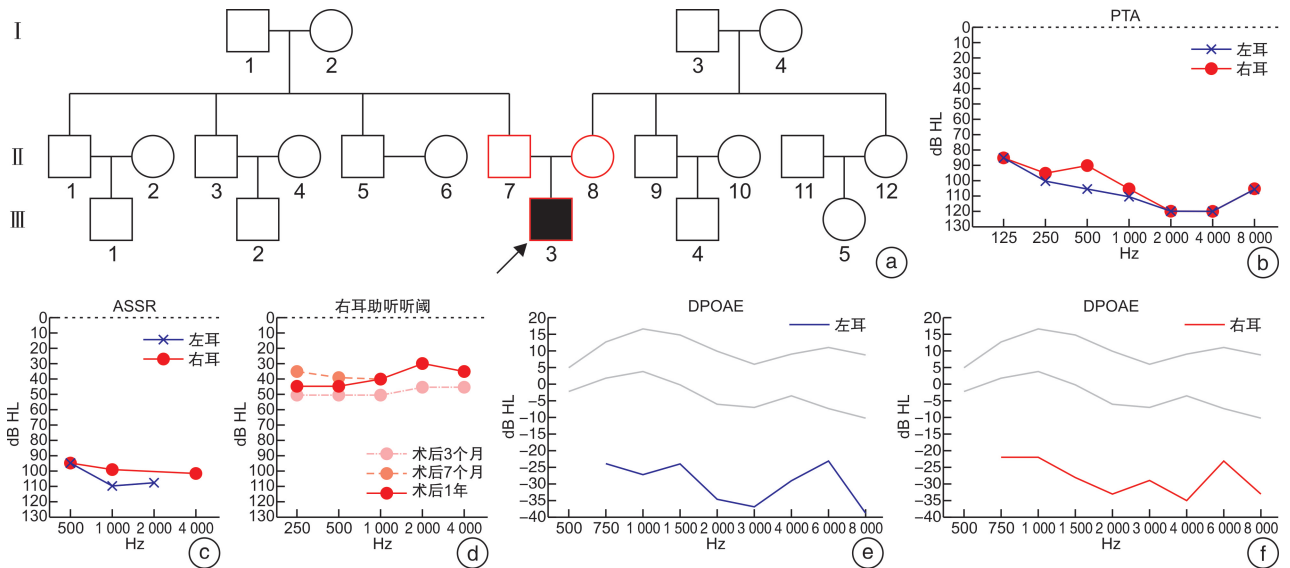
2.2 听力学及影像特征

1007131 先证者 16 岁行纯音听阈检测(图 1b),为双耳全聋,耳蜗电图检查右侧可记录到 CM 波(图 2a),ABR 显示双耳 100 dBnHL 未引出(图 2b),DPOAE 双耳 0.5~8.0 kHz 均可引出;ASSR 结果显示左耳 4.0 kHz 最大强度未引出反应,右耳

2.0 kHz 最大强度未引出反应(图 1c)。根据上述听力学检查结果,该患者被诊断为听神经病。该患者 1 年后复查结果显示双耳 DPOAE 未引出(图 1e、f)。颞骨 CT 显示耳部发育正常,无其他解剖异常,且患者无其他神经肌肉疾病,患者父母听力检

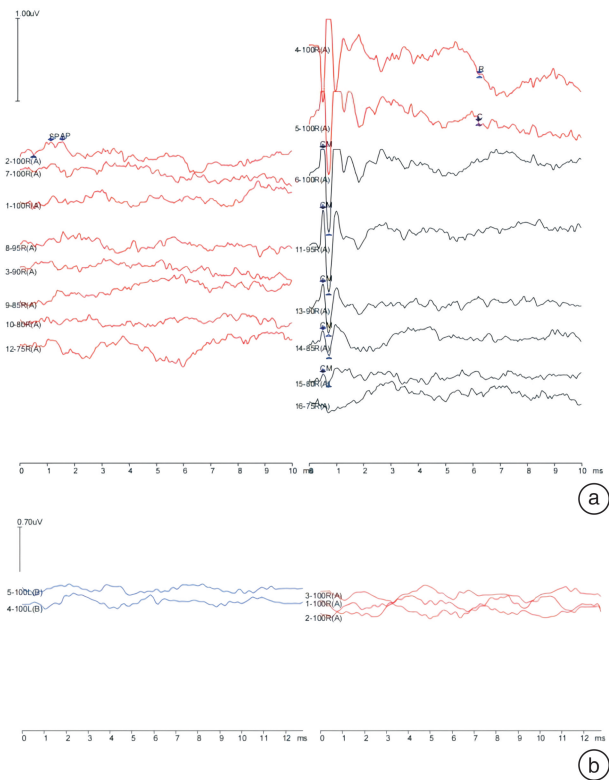
查均正常。

2108924 先证者 10 岁时行纯音听阈检测(图 4b),结果显示双耳重度听力损失,双耳 ABR 在 96 dBnHL 未引出反映,DPOAE 左耳 0.5、4.0 kHz 未引出,右耳 2.0 kHz 未引出,其余频率均可引出。



a:1007131 先证者家系图谱,黑色填充代表有听力损失的个体,红色框代表行基因检测个体,箭头所指为先证者; b:1007131 先证者纯音听阈测试图,横坐标为声音刺激频率,纵坐标为声反射阈值;c:1007131 先证者 ASSR 图; d:1007131 先证者右耳接受人工耳蜗植入术后助听听阈测试图;e:1007131 先证者左耳 DPOAE 图,灰色线区域代表可引出部分;f:1007131 先证者右耳 DPOAE 图,灰色线区域代表可引出部分。

图 1 先证者 1007131



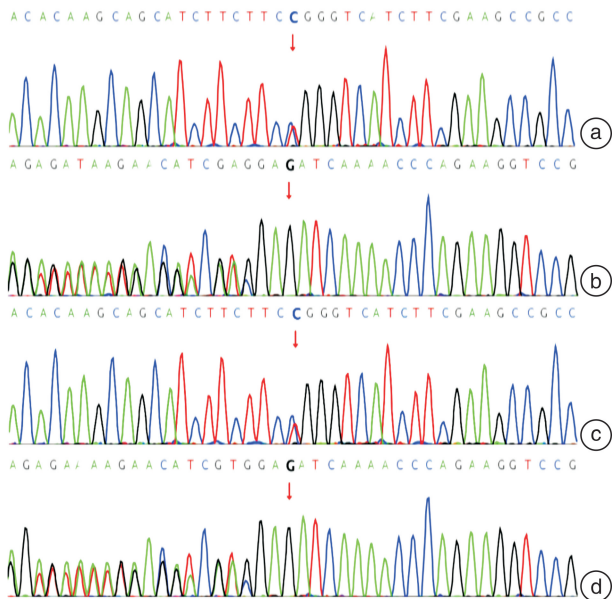
a:1007131 先证者右耳耳蜗电图波形图;b:1007131 先证者双耳 ABR 波形图。

图 2 先证者 1007131 耳蜗电图波形图

其余 14 例先证者听力学检查结果均提示听神经病,表现为 ABR 引不出或严重异常,DPOAE 或 CM 可引出,纯音测听结果显示表现为中度及以上听力损失。其中 1908250 先证者 MRI 结果显示双侧内耳神经纤细,蜗神经显示欠清,考虑发育所致;双侧颞部蛛网膜下腔宽,其余患者影像学检查无明显异常。

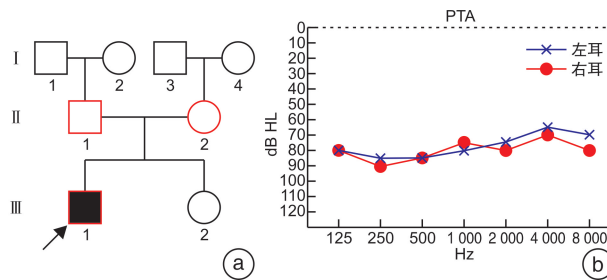
2.3 遗传学检测

通过遗传学检测,本研究共计检出 16 例 *GJB2* 变异位点患者。其中 1007131 先证者为 *GJB2*[c. 427C>T][c. 358_360del]复合杂合变异,根据 ACMG 指南将 *GJB2*c. 427C>T 位点评定为致病(PM2-Supporting+PM3-Verystrong+PP1+PP3),*GJB2*c. 358_360del 位点评定为致病性(PVS1+PM2+PP1)。2108924 先证者为 *GJB2* [c. 299_300delAT][c. 35_36insG]复合杂合变异,根据 ACMG 指南将 *GJB2*c. 299_300delAT 位点评定为致病性(PVS1+PM2+PS3+PM3-Strong),*GJB2*c. 35_36insG 位点评定为致病性(PVS1+PM2+PP1+PM3-Strong),且该变异位点分别在父母中被检测到(图 3)。其余 14 例患者遗传学检测结果提示为 *GJB2* 杂合携带(表 1)。



a:先证者 1007131sanger 测序峰图, NM_004004.6 (*GJB2*): c. 427C > T, 杂合变异; b: 先证者 1007131sanger 测序峰图, NM_004004.6 (*GJB2*): c. 358_360del, 杂合变异; c: 先证者 1007131 父亲 sanger 测序峰图, NM_004004.6 (*GJB2*): c. 427C>T, 杂合变异; d: 先证者 1007131 母亲 sanger 测序峰图, NM_004004.6 (*GJB2*): c. 358_360del, 杂合变异。

图 3 先证者 1007131 相关 sanger 测序峰图



a:2108924 先证者家系图谱, 黑色框代表有听力损失, 红色框代表行基因检测个体, 箭头所致为先证者; b:2108924 先证者纯音听阈测试图, 横坐标为声音刺激频率, 纵坐标为声反射阈值。

图 4 先证者 2108924

2.4 干预及预后

1007131 先证者接受右侧人工耳蜗植入手术, 术后 3、7 个月及 1 年均行助听阈测试(图 1 d); 患者术后人工耳蜗效果可, 语言感知和交流能力较术前改善。术后 CAP 6 级、SIR 4 级。其余患者中有 1 例佩戴双侧人工耳蜗 CAP 评分 5 级、SIR 评分 1 级, 1 例佩戴双耳助听器。

3 讨论

本文中 16 例携带 *GJB2* 基因变异的患者均表现为中度及以上听力损失, 这些患者听力学检查结果均表现为典型听神经病。

表 1 *GJB2* 基因变异携带或复合杂合患者基因信息

编号	国家	性别	发病年龄 / 岁	检测年龄 / 岁	<i>GJB2</i> 变异		
					核苷酸	氨基酸	致病性
1006855	中国	男	2.5	2.5	c. 88A>G	p. Ile30Val	VUS
1007131	中国	男	2.5	14.0	c. 427C>T	p. Arg143Trp	P
					c. 358_360del	p. Glu120del	P
1507400	中国	男	25.0	26.0	c. 416G>A	p. Ser139Asn	LP
1607577	中国	男	25.0	25.0	c. 416G>A	p. Ser139Asn	P
1707823	中国	男	0	65.0	c. 416G>A	p. Ser139Asn	P
1808071	中国	女	13.0	15.0	c. 235delC	p. Leu79CysfsTer3	P
1908250	中国	男	0	0.5	c. 235delC	p. Leu79CysfsTer3	P
1908462	中国	女	0	2.0	c. 299_300delAT	p. His100ArgfsTer14	P
2008588	中国	男	0	3.0	c. 235delC	p. Leu79Cysfs * 3	P
2108673	中国	男	5.0	5.0	c. 109G>A	p. Val37Ile	P
2108924	中国	男	6.0	10.0	c. 299_300delAT	p. His100Argfs * 14	P
					c. 35_36insG	p. Val13Cysfs * 35	P
2209055	中国	男	0	1.0	c. 109G>A	p. Val37Ile	P
2209171	中国	男	0	6.0	c. -23+1G>A	/	P
2209213	中国	男	29.0	36.0	c. 109G>A	p. Val37Ile	P
2309264	中国	女	3.0	4.0	c. 109G>A	p. Val37Ile	P
2309270	中国	女	0	3.0	c. 571T>C	p. Phe191Leu	VUS

P 为致病性, LP 为可能致病, VUS 为意义未明。

本研究在 2 例临床诊断为听神经病患者 (1007131 先证者、2108924 先证者) 中发现 *GJB2* 复合杂合变异, 1007131 先证者首次测试时纯音听力表现为全聋、双耳 DPOAE 存在、CM 波存在, 证明外毛细胞功能正常, 患者耳蜗电图中听神经复合动作电位缺失提示内毛细胞功能存在异常, ABR 波形的异常说明听觉传导通路受到损害。该患者一年后复查发现双耳 DPOAE 消失表明外毛细胞还是受到了破坏, 这说明可能存在某种保护毛细胞的机制使其在一定时间段内毛细胞功能正常, 该患者致病原因可能与内毛细胞功能异常、突出信号传递以及听神经本身功能异常有关。1007131 先证者通过遗传学检测到的 *GJB2*[c. 427C>T][c. 358_360del] 复合杂合突变位点。 *GJB2*c. 427C>T 位点和 *GJB2*c. 358_360del 目前研究相对较少,

*GJB2*c. 427C>T 首次于 2012 年在日本人群中报道^[9], *GJB2*c. 358_360del 位点首次于 2018 年在伊朗人群被报道^[10], 均无后续致病相关机制研究。

另 1 例复合杂合变异先证者 2108924 的纯音听阈检查结果显示为重度听力损失, 双耳 DPOAE 存在但 ABR 波形严重异常。遗传学检测显示患者 *GJB2*[c. 299_300delAT][c. 35_36insG] 复合杂合变异, 两位点根据 ACMG 指南均评定为致病性, 且分别来源于父母。

既往文献中也报道了 *GJB2* 基因纯合或复合杂合变异患者被诊断为听神经病, 本文总结了报道过的纯合或携带 *GJB2* 听神经病患者的位点信息 (表 2)^[11-12], 并对 *GJB2* 基因相关突变是否是导致其表现为听神经病的原因进行讨论。

表 2 文献报道过的 *GJB2* 纯合及复合杂合患者听神经病致病位点

参考文献	致病位点	OAE (左)	OAE (右)	ABR (左)	ABR (右)	临床表现	ECochG (CM 左)	ECochG (CM 右)	ECochG (CAP 左)	ECochG (CAP 右)
本文	c. 427C>T/ c. 358_360del	Y	Y	N	N	双耳全聋	Y	N	N	N
本文	c. 299_300delAT/ c. 35_36insG	Y	Y	N	N	双耳重度听力损失	/	/	/	/
Cheng X 等 ^[11]	35delG/V95M	Y	Y	N	N	双耳中度听力损失	/	/	/	/
Santarelli R 等 ^[12]	35delG/ 35delG	Y	N	N	N	右耳重度听力损失 左耳中度听力损失	Y	Y	Y	N
Santarelli R 等 ^[12]	35delG/ 35delG	Y	Y	N	N	双耳重度听力损失	Y	Y	N	Y

关于 *GJB2* 基因的致病机制研究有很多, 由于 *GJB2* 基因小鼠具有纯合致死性^[13-14], 故目前 *GJB2* 基因致病因素尚不明确。已知与 *GJB2* 的致病可能相关的机制有: 钾离子的循环、Corti 器发育障碍、营养传递、氧化应激及 ATP-Ca²⁺ 信号等^[15]。

既往研究多认为内耳 K⁺ 浓度升高是导致 *GJB2* 基因突变患者出现听力下降的主要原因, 而对于内毛细胞的损伤可能与 K⁺ 的选择性损伤有关。K⁺ 是维持细胞电位的重要呢离子之一, 一般情况下内淋巴中的 K⁺ 通过毛细胞的机械转导通道将 K⁺ 进入毛细胞, 产生细胞电位, 随后毛细胞中的 K⁺ 可通过 K⁺ 通道穿过毛细胞的基底外侧膜释放出来^[16-17]。随后通过链接蛋白 26 和链接蛋白 30 构成的 GJC 进入内淋巴。当 *GJB2* 基因发生致病变异时, 链接蛋白 26 发生变异, 导致 GJC 无法将 K⁺ 转运至内淋巴, K⁺ 大量聚集于毛细胞, 毛细胞坏死或功能丧失导致出现听力下降。但既往研究表明 *GJB2* 基因突变的小鼠内淋巴电位仍处于正常范围^[18], 且 *GJB2* 突变引起的听力损

失发生在毛细胞变性之前, 这表明 K⁺ 循环不是 *GJB2* 相关听力损失的主要致病机制^[19], 更可能是一种伴随症状。

GJB2 基因的变异会导致缝隙连接蛋白的破坏, 目前已报道的听神经病相关基因中, TMEM43 基因变异亦可导致链接蛋白功能发生破坏。在小鼠模型中神经胶质细胞样支持细胞中发现了 TMEM43 表达, TMEM43 的表达会导致连接蛋白连稳定性降低, 胶质细胞样支持细胞出现功能和形态异常^[20], 缝隙连接的破坏使神经胶质细胞样支持细胞的被动电导电流异常, 其可能致病机制是破坏了细胞内 K⁺ 稳态并使毛细胞更难去极化, 从而导致言语辨别能力的破坏^[21]。 *GJB2* 基因变异可能会存在与 TMEM43 变异相似的致病机制。此外, 支持细胞间的缝隙连接可以将营养物质从血管输送到毛细胞及远端神经元^[22], 且支持细胞在耳蜗感觉上皮 (毛细胞、支持细胞) 的能量供应中发挥着重要作用, 营养缺乏会影响 ATP 的产生和细胞的正常功能, 并导致氧化应激等其他损伤, 氧化应激在 *GJB2* 基因致病过程中亦发挥了重要

的作用^[23]。

活性氧(reactive oxygen species, ROS)在氧化磷酸化、离子通道、转录因子氧化还原等过程中发挥着重要作用,但高浓度的 ROS 会导致细胞功能丧失或破坏^[24]。大脑中的星形胶质释放的谷胱甘肽(glutathione, GSH)可以帮助神经元细胞抗氧化,同时耳蜗支持细胞间形成的 GJC 也对 GSH 的释放和抗氧化具有重要意义^[25]。通过小鼠模型观察到在 *GJB2*35delG/-小鼠模型中谷胱甘肽化蛋白总量在螺旋神经节细胞(spiral ganglion neurons, SGNs)、外毛细胞(OHC)以及血管纹中的表达减少,表明连接蛋白 26 缺乏的小鼠耳蜗抗氧化防御系统功能受损。

抗氧化应激信号通路 Nrf2/ARE 被氧化应激激活,在中枢神经系统小胶质细胞和大胶质细胞高度表达,抗氧化、血红素生成、重金属解毒作用和蛋白质调节相关基因表达增加,同时抑制促炎因子。Nrf2/ARE 通路激活可以通过增强对氧化应激等不利因素的抵抗力,同时促进适应性保护性免疫细胞对 OHC 的保护作用,并限制有害的炎症信号传导^[26]。血红素加氧酶 1(HO-1)和血红素加氧酶 2(HO-2)是抗氧化应激信号通路 Nrf2/ARE 的反应产物,存在于豚鼠的 OHC 中,但在 IHC 中没有被观测到^[27]。抗氧化应激的信号通路 Nrf2/ARE 在 *GJB2* 35delG/-小鼠耳蜗中被激活^[22],可观察到反应产物 HO-1,证明 Nrf2/ARE 通路在听力的维持过程中发挥重要作用。

氧化应激会损伤耳蜗上皮细胞功能,抗氧化应激通路 Nrf2/ARE 及其产物保护了外毛细胞的功能,使其受外界刺激减少,而内毛细胞没有 Nrf2/ARE 通路的保护作用。从而出现内毛细胞先受损,外毛细胞受损延迟。另外 Nrf2/ARE 通路激活的转录应答会随年龄增长而减弱^[28-29],即对耳蜗外毛细胞的保护作用随年龄增长逐渐降低,可进一步佐证外毛细胞受损的可能机制。

本研究中的 2 例 *GJB2* 基因复合杂合患者中,先证者 1007131 接受人工耳蜗植入治疗,且术后疗效较好。听神经病患者的耳蜗植入治疗对听力及言语发育有较好的疗效^[30],但在 MRI 发现蜗神经发育不良患者术后疗效较差^[31]。

本研究分析了 *GJB2* 基因变异听神经病患者的分布及表型特征,并初步阐述了 *GJB2* 基因变异可能与听神经病表型相关的可能致病机制是支持细胞功能改变、抗氧化应激通路 Nrf2/ARE 激活,氧化应激产物血红素加氧酶及胆红素保护了外毛细胞功能,从而导致听神经病表现。在未来为 *GJB2* 患者进行临床诊治及遗传咨询时,不能排除听神经病的可能性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国听神经病临床诊断与干预多中心研究协作组,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会,等.中国听神经病临床实践指南(2022 版)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(3):241-262.
- [2] Kamiya K, Yum SW, Kurebayashi N, et al. Assembly of the cochlear gap junction macromolecular complex requires connexin 26[J]. J Clin Invest, 2014, 124(4): 1598-1607.
- [3] He Z, Guo L, Shu Y, et al. Autophagy protects auditory hair cells against neomycin-induced damage[J]. Autophagy, 2017, 13(11):1884-1904.
- [4] Chai R, Li H, Yang T, et al. Editorial: Hearing Loss: Mechanisms and Prevention[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:838271.
- [5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [6] Nikolopoulos TP, Archbold SM, Gregory S. Young deaf children with hearing aids or cochlear implants: early assessment package for monitoring progress[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2005, 69(2):175-186.
- [7] 王大华,周慧芳,张静.中文版听觉行为分级对话前聋儿童人工耳蜗植入术后汉语听觉行为评估的研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(5):441-444.
- [8] 王宇,潘滔,米思,等.中文版言语可懂度分级标准的建立及其信度检验[J].听力学及言语疾病杂志,2013,21(5):465-468.
- [9] Minami SB, Masuda S, Usui S, et al. Comorbidity of *GJB2* and *WFS1* mutations in one family[J]. Gene, 2012, 501(2):193-197.
- [10] Koohiyani M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi M, et al. *GJB2* mutations causing autosomal recessive non-syndromic hearing loss(ARNSHL) in two Iranian populations: Report of two novel variants[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018, 107:121-126.
- [11] Cheng X, Li L, Brashears S, et al. Connexin 26 variants and auditory neuropathy/dys-synchrony among children in schools for the deaf[J]. Am J Med Genet A, 2005, 139(1):13-18.
- [12] Santarelli R, Cama E, Scimemi P, et al. Audiological and electrocochleography findings in hearing-impaired children with connexin 26 mutations and otoacoustic emissions[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2008, 265(1):43-51.
- [13] Huang J, Deng K, Wu H, et al. Efficient production of mice from embryonic stem cells injected into four-or eight-cell embryos by piezo micromanipulation[J]. Stem Cells, 2008, 26(7):1883-1890.

- [14] Ramirez MA, Fernández-González R, Pérez-Crespo M, et al. Effect of stem cell activation, culture media of manipulated embryos, and site of embryo transfer in the production of F0 embryonic stem cell mice[J]. *Biol Reprod*, 2009, 80(6):1216-1222.
- [15] Wang Y, Jin Y, Zhang Q, et al. Research progress in delineating the pathological mechanisms of *GJB2*-related hearing loss[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1208406.
- [16] Zhao HB. Hypothesis of K⁺-Recycling Defect Is Not a Primary Deafness Mechanism for *Cx26*(*GJB2*) Deficiency[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:162.
- [17] Chai R, Li GL, Wang J, et al. Hearing Loss; Reestablish the Neural Plasticity in Regenerated Spiral Ganglion Neurons and Sensory Hair Cells 2018[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018:4759135.
- [18] Inoshita A, Iizuka T, Okamura HO, et al. Postnatal development of the organ of Corti in dominant-negative *Gjb2* transgenic mice[J]. *Neuroscience*, 2008, 156(4):1039-1047.
- [19] Liang C, Zhu Y, Zong L, et al. Cell degeneration is not a primary causer for *Connexin26*(*GJB2*) deficiency associated hearing loss[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 528(1): 36-41.
- [20] Manchaiah VK, Zhao F, Danesh AA, et al. The genetic basis of auditory neuropathy spectrum disorder (ANSO)[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(2):151-158.
- [21] Jang MW, Oh DY, Yi E, et al. A nonsense *TMEM43* variant leads to disruption of connexin-linked function and autosomal dominant auditory neuropathy spectrum disorder[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(22):e2019681118.
- [22] Fetoni AR, Zorzi V, Paciello F, et al. *Cx26* partial loss causes accelerated presbycusis by redox imbalance and dysregulation of *Nrf2* pathway[J]. *Redox Biol*, 2018, 19:301-317.
- [23] Liu W, Xu L, Wang X, et al. *PRDX1* activates autophagy via the *PTEN-AKT* signaling pathway to protect against cisplatin-induced spiral ganglion neuron damage[J]. *Autophagy*, 2021, 17(12):4159-4181.
- [24] Wang M, Dong Y, Gao S, et al. Hippo/YAP signaling pathway protects against neomycin-induced hair cell damage in the mouse cochlea[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(2):79.
- [25] Loan J, Al-Shahi Salman R, McColl BW, et al. Activation of *Nrf2* to Optimise Immune Responses to Intracerebral Haemorrhage[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10):1438.
- [26] Watanabe K, Oshima T, Kobayashi T, et al. The expression and localization of heme oxygenase in the adult guinea pig cochlea[J]. *Brain Res*, 2003, 966(1): 162-166.
- [27] Zhang H, Davies K, Forman HJ. Oxidative stress response and *Nrf2* signaling in aging[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B):314-336.
- [28] Androvic P, Kirdajova D, Tureckova J, et al. Decoding the Transcriptional Response to Ischemic Stroke in Young and Aged Mouse Brain[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(11):107777.
- [29] Lin PH, Wu HP, Wu CM, et al. Cochlear Implantation Outcomes in Patients with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder of Genetic and Non-Genetic Etiologies: A Multicenter Study[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7):1523.
- [30] Bernardes M, Costa C, Ramos H, et al. Cochlear Implantation in Children with Auditory Neuropathy: Meta-Analysis[J]. *Audiol Neurootol*, 2023;1-14.
- [31] Lin PH, Wu HP, Wu CM, et al. Cochlear Implantation Outcomes in Patients with Auditory Neuropathy Spectrum Disorder of Genetic and Non-Genetic Etiologies: A Multicenter Study[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7):1523.

(收稿日期:2023-10-15)