

# MYO15A 基因罕见突变导致常染色体隐性遗传性耳聋的遗传学及听力表型分析\*

林斌<sup>1,2,3</sup> 许军<sup>1,2,3</sup> 杨涛<sup>1,2,3</sup>

**[摘要]** 目的:分析 MYO15A 基因突变导致的常染色体隐性遗传性耳聋的表型及基因型特点,为基因诊断提供依据,为患者及家庭提供遗传咨询。方法:对上海交通大学医学院附属第九人民医院经二代测序检测诊断为 MYO15A 基因突变导致耳聋的 2 例散发病例进行基因的突变分析,并在家系内行 Sanger 测序验证分析。结合临床资料,依据美国医学遗传学和基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)变异分类指南对突变位点进行致病性判定。结果:2 个散发耳聋家系的先证者表型分别为双侧重度听力损失与完全听力损失。鉴定了 MYO15A 基因 4 个变异,其中致病变异 1 个,可能致病变异 2 个,临床意义未明的剪切位点变异 1 个。患者 I 携带的 c. 3524dup(p. Ser1176Valfs \* 14)变异为已报道致病变异;携带的 c. 10082+3G>A 剪切位点变异,根据 ACMG 指南判定为临床意义未明。患者双侧佩戴助听器后,右耳平均听阈 37.50 dB,左耳平均听阈 33.75 dB。患者 II 携带 c. 7441\_7442del(p. Leu2481Glufs \* 86)、c. 10250\_10252del(p. Ser3417del),根据 ACMG 指南判定为可能致病的。患者右侧人工耳蜗植入术后 8 年,听觉行为分级-II (categorical auditory performance, CAP-II) 9 分,言语可懂度分级(speech intelligibility rating, SIR) 5 分。结论:本研究新发现的 MYO15A 基因罕见的 c. 7441\_7442del 突变与剪切位点突变 c. 10082+3G>A 与常染色体隐性遗传性耳聋密切相关,丰富了 MYO15A 基因突变谱,为遗传性耳聋的遗传咨询提供依据。其次剪切位点致病性评估的应用为相关位点的分类提供参考。

**[关键词]** 遗传性耳聋;MYO15A 基因;基因型;表型;遗传咨询

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.006

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

## Genetic and phenotypic analysis of MYO15A rare variants associated with autosomal recessive hearing loss

LIN Yun<sup>1,2,3</sup> XU Jun<sup>1,2,3</sup> YANG Tao<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200125, China; <sup>2</sup>Ear Institute, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; <sup>3</sup>Shanghai Key Laboratory of Translational Medicine on Ear and Nose Diseases)

**Abstract Objective:** To analyze the phenotype and genotype characteristics of autosomal recessive hearing loss caused by MYO15A gene variants, and to provide genetic diagnosis and genetic counseling for patients and their families. **Methods:** Identification of MYO15A gene variants by next generation sequencing in two sporadic cases of hearing loss at Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. The sequence variants were verified by Sanger sequencing. The pathogenicity of these variants was determined according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) variant classification guidelines, in conjunction with clinical data. **Results:** The probands of the two families have bilateral, severe or complete hearing loss. Four variants of MYO15A were identified, including one pathogenic variant that has been reported, two likely pathogenic variants, and one splicing variant of uncertain significance. Patient I carries c. 3524dupA (p. Ser1176Valfs \* 14), a reported pathogenic variant, and a splicing variant c. 10082+3G>A of uncertain significance according to the ACMG guidelines. Patient I was treated with bilateral hearing aids with satisfactory effect, demonstrated average hearing thresholds of 37.5 dB in the right ear and 33.75 dB in the left ear. Patient II carries c. 7441\_7442del(p. Leu2481Glufs \* 86) and c. 10250\_10252del(p. Ser3417del), a pair of as likely pathogenic va-

\*基金项目:国家自然科学基金(No:82271157);上海市重点实验室建设项目(No:14DZ2260300)

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属第九人民医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200125)

<sup>2</sup>上海交通大学医学院耳科学研究所

<sup>3</sup>上海市耳鼻咽喉疾病转化医学重点实验室

引用本文:林斌,许军,杨涛. MYO15A 基因罕见突变导致常染色体隐性遗传性耳聋的遗传学及听力表型分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2024,38(1):38-43. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.006.

riants according to the ACMG guidelines. Patient II, who underwent right cochlear implantation eight years ago, achieved scores of 9 on the Categorical Auditory Performance- II (CAP- II) and 5 on the Speech Intelligibility Rating (SIR). **Conclusion:** This study's discovery of the rare c. 7441\_7442del variant and the splicing variant c. 10082+3G>A in the *MYO15A* gene is closely associated with autosomal recessive hearing loss, expanding the *MYO15A* variant spectrum. Additionally, the pathogenicity assessment of the splicing variant facilitates classification of splicing variations.

**Key words** Hereditary hearing loss facilitates; *MYO15A*; Genotype; Phenotype; Genetic counseling

*MYO15A* 基因突变是遗传性听力损失的常见原因,可导致常染色体隐性遗传非综合征型耳聋 3 型(DFNB3 型)(OMIM 600316)。非综合征型耳聋常见的致病基因包括 *GJB2*、*SLC26A4*、*CDH23*、*MYO15A* 和 *OTOF*,而 *MYO15A* 基因变异频率被认为位于第 3 或 4 位<sup>[1]</sup>,在我国的一项儿童耳聋患者队列研究显示,*MYO15A* 基因致病变异检出率仅次于 *GJB2*、*SLC26A4*<sup>[2]</sup>。*MYO15A* 基因编码的肌球蛋白 XVa 是肌球蛋白超家族中的一员,促进内耳毛细胞静纤毛的延长及静纤毛特征性阶梯结构的形成,在维持人类听觉系统的正常功能起着十分重要的作用<sup>[3]</sup>。*Myosin15a* 缺陷小鼠 (shaker-2) 表现为异常短的立体纤毛束和阶梯结构大部分减少<sup>[4-5]</sup>。早期的研究,*MYO15A* 突变会导致人类严重的听力损失表型,即先天性全频重度、极重度感音神经性耳聋,然而,随着高通量测序技术的不断发展,*MYO15A* 基因突变仅导致较为轻度听力损失表型的报道也相继出现,提示 *MYO15A* 基因型-表型之间存在一定的相关性<sup>[6-7]</sup>。本研究对 2 个 *MYO15A* 基因突变的耳聋患者基因型与表型进行分析,探讨 *MYO15A* 基因变异在人群中的异质性,为患者及家庭提供可靠的遗传咨询。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究纳入的是上海交通大学医学院附属第九人民医院耳聋遗传专病门诊的 2 个散发耳聋家系。研究参与者签署知情同意书(未成年人由监护人签署知情同意)后进行临床资料采集与评估,并进行基因检测。临床资源采集获得我院科研伦理委员会批准(No:沪九院伦审 2017-411-T308 号)。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床数据采集** 收集患者及家庭成员基本信息,包括家族史,既往史,耳聋病史,包括发病年龄、听力损伤程度、进展程度、相关影像学检查、其他临床症状等,及其他需要说明的情况,包括有无近亲结婚等。听力损失程度分级采用 2021 年世界听力报告<sup>[8]</sup>标准,根据 0.5、1.0、2.0、4.0 kHz 平均听力阈值,分为轻度( $\geq 20 \sim < 35$  dB)、中度( $\geq 35 \sim < 50$  dB)、中重度( $\geq 50 \sim < 65$  dB)、重度( $\geq 65$

$\sim < 80$  dB)、极重度( $\geq 80 \sim < 95$  dB)、全聋( $\geq 95$  dB)。扩展版听觉行为分级-II (Categorical Auditory Performance-II, CAP-II)<sup>[9]</sup>以及言语可懂度分级(Speech Intelligibility Rating, SIR)<sup>[10]</sup>问卷评估听觉言语效果。

**1.2.2 高通量测序及生物信息分析** 采集患者及其父母外周静脉血 2 mL,提取基因组 DNA,并使用 Nanodrop OneC 微量紫外-可见分光光度计(Thermo Fisher Scientific 公司)对提取 DNA 质控与浓度测定。取质控合格的 DNA 样本( $1.7 \leq 260/280 \leq 2.0$ ,浓度 $\geq 30$  ng/ $\mu$ L)外送北京迈基诺基因科技股份有限公司进行二代测序。

患者 I 样本采用全外显子组测序;患者 II 样本采用致病基因集的全外显子捕获(Panel)测序,包括 415 个耳聋相关基因。选用合格 DNA 样本构建基因组文库,通过酶切打断,纯化后的 DNA 片段经过末端修复和加“A”尾后连接测序接头,制备所得 DNA 文库。制备好的文库与生物素标记的探针进行杂交,再使用带链霉素的磁珠捕获目标区域 DNA。质检合格后,采用桥式测序、循环、荧光采集,Illumina NextSeq 500 高通量测序。

Illumina 二代测序最初的下机数据是图像文件(BCL),使用 bcl2fastq 软件将 BCL 文件转化成 Fastq 文本格式。使用 fastqc 软件对测序原始数据进行质控,并使用 Cutadapt 对原始数据进行清洗过滤,使用 Sentieon-bwa 软件将过滤后的测序数据与参考基因组(hg19)进行比对,得到比对 sam 文件;samtools 将 sam 文件转为 bam 文件并排序;bamtools 对 bam 文件进行过滤,将未比对上的序列进行局部重比对,使用 Picard 及 samtools 对比对文件进行排序并去重,形成比对结果文件。使用 Sentieon-GATK 进行短序列变异(SNV+indel)检测,生产标准的变异位点文件(VCF 格式),变异结果过滤低质量及高人群频率的变异,使用 annovar 软件对过滤后的变异结果进行多维度权威数据库注释,通过 HGMD, Clinvar, OMIM, Orphanet 等数据库对位点进行二次注释,鉴定已发表的报道中的致病性变异。进一步 DVD 网站查阅变异位点相关信息,SpliceAI, SpliceAI-visual 软件预测剪切位点影响。

**1.2.3 Sanger 测序分析** 根据患者 I 与患者 II 的二代测序检测结果,筛查出的 4 个 *MYO15A* 基因变异,使用 Sanger 测序技术在患者及其父母样本中验证。设计了 4 对特异性引物,引物序列如下:c. 3524dup 位点引物,上游 5'-CAACCCTGAAGC-CTCAAGTC-3',下游 5'-CCTCCGTGTAATCTGTGCCT-3';c. 10082+3G>A 位点引物,上游 5'-TCCTGCCTGACTACCTGAAG-3',下游 5'-TGGTATAAGAGGGGAGCCTG-3';c. 7441\_7442del 位点引物,上游 5'-CCTTCATCCACAAACAGGCC-3',下游 5'-TGTGGAGAACAGGACGTGAG-3';c. 10250\_10252del 位点引物,上游 5'-CTATGCAGTTCAGGGCCAT-3',下游 5'-CTGAGAAAGTTGAGGCCATT-3'。采用 PCR 技术对研究对象及其父母的 DNA 样本进行序列扩增,使用 ABI 3130XL 测序仪对扩增产物测序,测序为基于毛细管电泳仪技术的 Sanger 测序。将参考序列与原始测序数据的 *abl* 文件在 Sequencher 软件中进行分析。

**1.2.4 致病性分析** 依据美国医学遗传学和基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)变异分类指南对突变位点进行致病性判定,将变异分为致病的(pathogenic, P);可能致病的(likely pathogenic, LP);良性的(benign, B);可能良性的(likely benign, LB);意义未明的(variant of uncertain significance, VUS)<sup>[11-12]</sup>。

**1.2.5 遗传咨询** 根据患者及其家属的基因检测结果,临床表型,家族史等,提供疾病诊断评估,治疗干预建议,遗传风险评估等帮助与咨询。

## 2 结果

### 2.1 临床表型

纳入来自 2 个散发耳聋家系的先证者为研究对象,父母听力均正常(图 1、2)。

患者 I,男,3 岁,诊断为听神经病。患者听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)双耳各频率最大给声强度未引出反应;畸变耳声发射(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)右耳各频率均未引出有意义的 DPOAE,左耳 1、2 kHz 引出 DPOAE,其余频率未引出;耳蜗微音电位(cochlear microphonic, CM)双耳均引出;视觉强化测听(visual reinforcement audiometry, VRA)右耳平均听阈 72.50 dB,左耳平均听阈 71.25 dB,听力曲线呈高频下降型。双侧佩戴助听器, VRA 评估助听听阈,右耳平均听阈 37.50 dB,左耳平均听阈 33.75 dB(图 1b)。

患者 II,男,11 岁,双耳完全听力损失(图 2b),患者右耳人工耳蜗植入术后 8 年。听觉行为分级-II (categorical auditory performance, CAP-II)以

及言语可懂度分级(speech intelligibility rating, SIR)问卷评估, CAP-II 9 分, SIR 5 分。

### 2.2 基因检测结果

患者样本二代测序检测结果提示 *MYO15A* 基因突变,并在父母样本中 Sanger 测序验证。患者 I 经全外显子测序分析,提示 *MYO15A* 基因 c. 3524dup 杂合突变, c. 10082+3G>A 杂合突变;经验证, c. 3524dup 变异遗传自母亲, c. 10082+3G>A 变异遗传自父亲(图 1a、c、d)。患者 II 经耳聋基因 Panel 检测,提示 *MYO15A* 基因 c. 7441\_7442del 杂合突变,以及 c. 10250\_10252del 杂合突变;经验证, c. 7441\_7442del 变异遗传自父亲, c. 10250\_10252del 变异遗传自母亲(图 2a、c、d)。

### 2.3 变异致病性分析

依据 ACMG 变异分类指南对本研究突变位点进行致病性分析(表 1)。患者 I 的 *MYO15A* 基因突变位点 c. 3524dup(p. Ser1176Valfs \* 14)判定为致病性变异 P,据报道,该变异的下游有多种致病变异<sup>[13]</sup>,且该变异已报道在临床病例中具有致病性<sup>[7,13-14]</sup>,与语后感音神经性听力障碍高度相关。*MYO15A* 基因突变位点 c. 10082+3G>A 判定为临床意义未明 VUS。Findlay 等<sup>[15]</sup>评估了 11 种剪切预测工具,认为 SpliceAI 在敏感性和特异性方面优于其他 10 种。对于非经典的剪切位点变异, SpliceAI 评分最佳阈值为  $\geq 0.2$ ,应用 PP3 证据,对于位于标准剪切区域内的非经典的剪切位点变异,灵敏度可提高至 91%<sup>[16]</sup>;而应用 BP4 证据时, SpliceAI 评分最佳阈值为  $\leq 0.1$ ,特异性为 73%。随着生信分析工具不断的更新与应用, SpliceAI-visual 工具的开发能够辅助 SpliceAI 的预测,提高预测的灵敏性,消除部分假阴性或假阳性<sup>[17]</sup>。本研究中, c. 10082+3G>A 变异的 SpliceAI DL = 0.17(-5), SpliceAI-visual 定义的参考位点评分 D = 0.18(-5),变异后位点评分 D = 0.015(-5)(表 1),参考位点评分处于临界值,变异后位点评分明显低于 BP4 阈值,该位点变异可能影响剪切,但是仍需进一步功能实验等验证其致病性。

患者 II 的 *MYO15A* 基因突变位点 c. 7441\_7442del(p. Leu2481Glufs \* 86)判定为可能致病性变异 LP。*MYO15A* 基因突变位点 c. 10250\_10252del(p. Ser3417del)判定为可能致病性变异 LP,该位置缺失的丝氨酸位于 FERM 结构域(图 3),应用 UCSC 数据库分析了其在人、黑猩猩、鼠、猪、鸡、热带爪蟾等物种中具有高度保守性。这 2 种变异的存在提示一种复合杂合遗传模式,这与耳聋常染色体隐性遗传相一致。

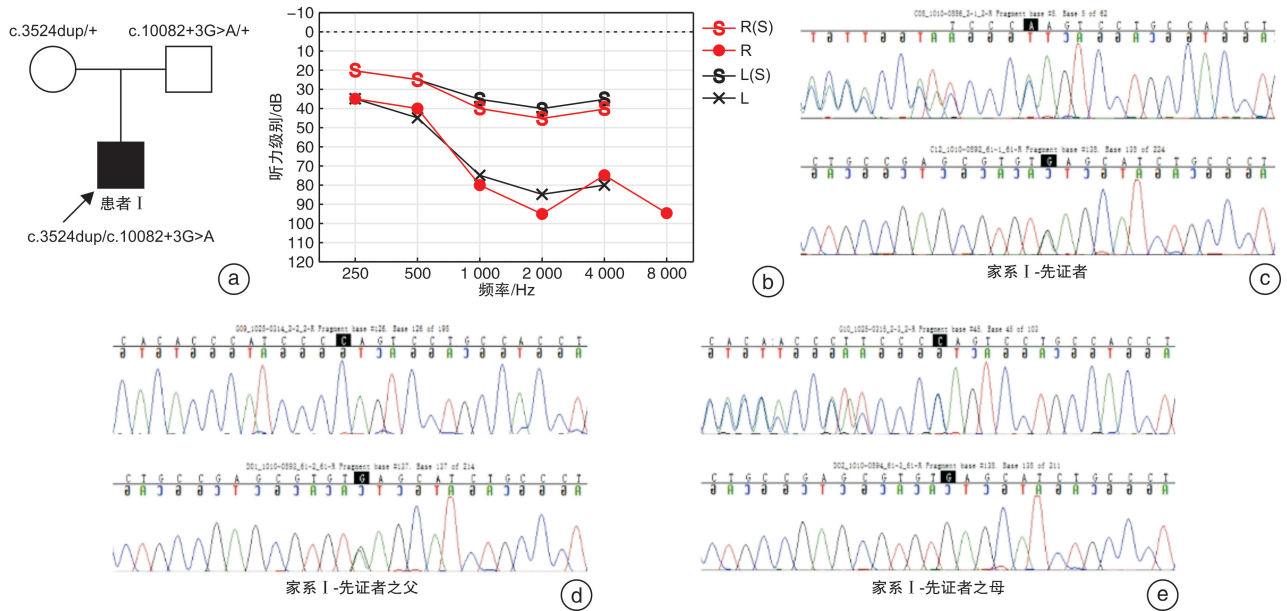
### 2.4 遗传咨询

患者 I,已鉴定的 *MYO15A* 基因 c. 3524dup

(p. Ser1176Valfs \* 14)与 c. 10082+3G>A 复合杂合突变,与患儿的听力减退有高度的相关性。建议密切关注患儿听觉和言语情况,定期复诊。对于此类遗传病包括意义未明结果的家庭,不建议进行产前诊断和(或)胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD),产前诊断和

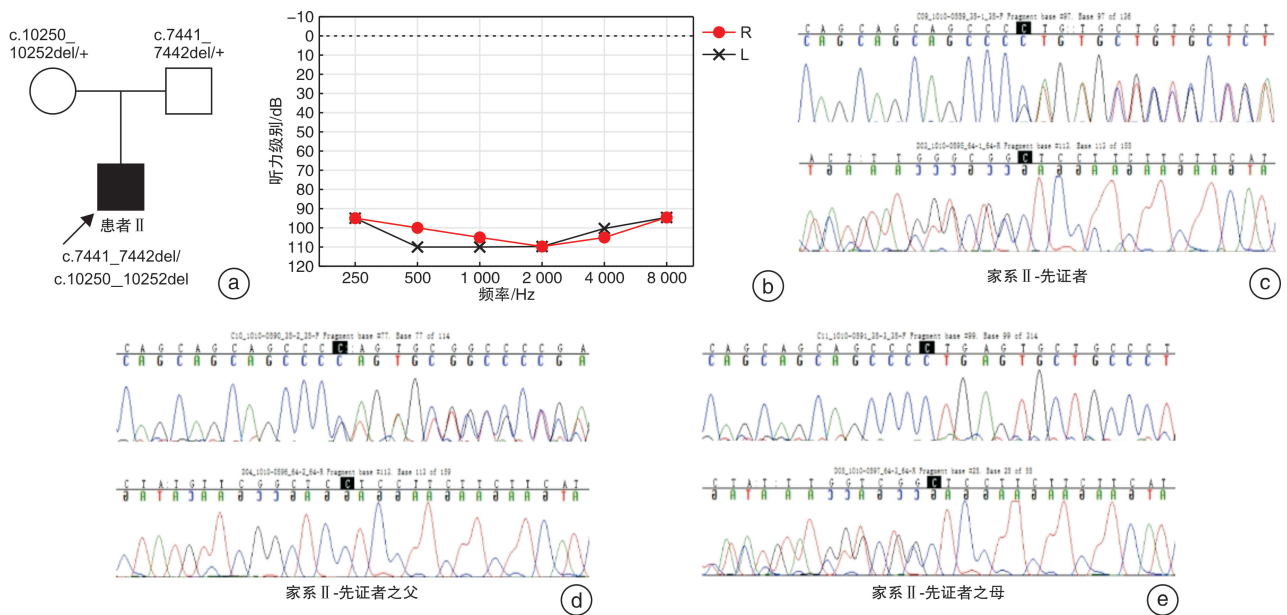
PGD 必须严格遵循规范化流程和伦理审批<sup>[18]</sup>。

患者 II,已鉴定的 *MYO15A* 基因 c. 7441\_7442del (p. Leu2481Glufs \* 86)与 c. 10250\_10252del(p. Ser3417del)复合杂合突变为其致病病因,建议父母再生育行产前诊断或 PGD,先证者婚育建议配偶行相关基因筛查。



a:患者 I 家系图;b:患者 I 听力图;c:患者 I *MYO15A* 基因变异位点测序峰图, c. 3524dup(p. Ser1176Valfs \* 14)杂合突变, c. 10082+3G>A 杂合突变;d:先证者之父 *MYO15A* 基因变异位点测序峰图, c. 10082+3G>A 杂合突变;e:先证者之母 *MYO15A* 基因变异位点测序峰图, c. 3524dup(p. Ser1176Valfs \* 14)杂合突变。

图 1 患者 I 家系图、听力图及 *MYO15A* 基因检测结果



a:患者 II 家系图;b:患者 II 听力图;c:患者 II *MYO15A* 基因变异位点测序峰图, c. 7441\_7442del(p. Leu2481Glufs \* 86)杂合突变, c. 10250\_10252del(p. Ser3417del)杂合突变;d:先证者之父 *MYO15A* 基因变异位点测序峰图, c. 7441\_7442del(p. Leu2481Glufs \* 86)杂合突变;e:先证者之母 *MYO15A* 基因变异位点测序峰图, c. 10250\_10252del(p. Ser3417del)杂合突变。

图 2 患者 II 家系图、听力图及 *MYO15A* 基因检测结果

表 1 本研究 MYO15A 基因变异位点致病性分析

RS 编号	染色体位置	核苷酸氨基酸	转录本外显子	病例编号	听力分级	变异类型	MAF	ACMG 分级标准	ACMG 分类	Clivar	DVD	SpliceAI DS (DP)*	SpliceAI-visual RS(DP)
rs766187994	chr17: 18025638	c. 3524 dup (p. Ser1176 Valfs * 14)	NM_016239.4; exon2	I	重度	移码突变	0.000142 (gnomAD_ Exomes in total)	PVS1, PM2, PM3	P	P/LP	—	—	—
rs1555548136	chr17: 18071040	c. 10082+3G>A	NM_016239.4; exon 61	I	重度	剪切突变	0.00011 (3/28258, 14KJPN)	PM2, PM3	VUS	—	—	AG= 0.00(-37) AL= 0.00(-5) DG= 0.01(-3) DL= 0.17(-5)	Ref;D= 0.992(-3) D= 0.18(-5) Var;D= 0.998(-3) D= 0.015(-5)
rs1213371923	chr17: 18054195 — 18054196	c. 7441_7442 del(p. Leu2481 Glufs * 86)	NM_016239.4; exon 38	II	完全听力损失	移码突变	0.000014 (gnomAD_ Exomes in total)	PVS1, PM2	LP	—	—	—	—
rs760069953	chr17: 18075504 — 18075506	c. 10250_10252 del(p. Ser3417 del)	NM_016239.4; exon 64	II	完全听力损失	整码突变	0.000028 (GnomAD_ exome in total)	PM2, PM3, PM4	LP LP/ VUS	—	—	—	—

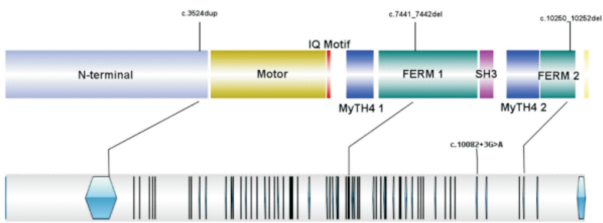


图 3 MYO15A 结构域及外显子示意图及本研究报道的位点

3 讨论

MYO15A 基因变异可导致 DFNB3 型,在耳聋人群中主要以复合杂合变异形式致病,临床表型多为一种先天性的重度至极重度耳聋的感音神经性耳聋,无明显的前庭异常或畸形特征。1995 年, Friedman 等<sup>[19]</sup>通过连锁分析,在印度尼西亚偏远村庄的 2 个多代非近亲大家族中首次将 DFNB3 基因座定位到染色体 17p-17q12 上,该村庄约 2.2% 的人(47/2 185)患有重度至极重度听力损失。该位点随后被进一步细化为染色体 17p11.2,并支持与小鼠模型 shaker-2 的同源性<sup>[20]</sup>。目前国内外已经报道了 300 余个与非综合征耳聋相关的 MYO15A 基因突变位点。根据一项 meta 分析显示,MYO15A 基因的全球人群突变频率达到 6.3%<sup>[1]</sup>。在中国非综合征耳聋人群中,有 3.58% 与 MYO15A 变异相关,MYO15A 变异类型以错义突变最常见,占检出 MYO15A 总变异的 43.14%,其次为移码突变 26.47%、无义突变 13.72%、剪接位点突变 9.80%、整码突变 3.92%、非编码突

1.96% 和同义突变 0.98%<sup>[13]</sup>。

MYO15A 基因包括 66 个外显子,编码 3530 个氨基酸,它包括 N-末端结构域, Motor 结构域, IQ 结构域,以及 MyTH4 结构域, FERM 结构域, SH3 结构域和 C 末端的 PDZ 配体结合基序<sup>[21]</sup>。MYO15A 的大多数隐性突变与先天性、重度、极重度耳聋有关,但在 2007 年,首次提出 MYO15A N-末端结构域的突变可能导致轻度听力损失,并伴有低频残余听力<sup>[5]</sup>。在本研究 MYO15A 基因突变导致 DFNB3 型遗传性耳聋的 2 例患者中,患者 I 携带 MYO15A 基因 c. 3524dup(p. Ser1176Valfs \* 14) 突变,位于 N-末端结构域,既往 Li 等<sup>[14]</sup>报道的患者表型为重度听力损失,伴残存低频听力,与本研究病例表型高度相一致,均表现为高频下降型耳聋;患者 II 携带的 c. 7441\_7442del(p. Leu2481Glufs \* 86)与 c. 10250\_10252del(p. Ser3417del)复合杂合突变,突变位点均位于 N-末端结构域以外区域,其听力表型为完全听力损失,与常见的 MYO15A 基因变异导致 DFNB3 的表型一致。随着高通量测序的广泛应用,中小型非近亲结婚家庭分子诊断率不断增加,越来越多的致聋性 MYO15A 突变被发现, MYO15A 基因突变患者表型异质性的也被关注与研究。Chang 等<sup>[6]</sup>报道了 Motor 和 FERM 结构域的 MYO15A 致病变异导致的耳聋,在低频时也有明显的残余听力。而这些致病变异以前被认为会导致严重的听力损失,说明 MYO15A 相关的听力损失表型除了受突变所在结构域的影响,遗传修饰因子或环境因素可能对 MYO15A 变异体复杂的基因型-表型相关性有影响。这些潜在的影响因素,有

待进一步研究。本研究报道的患者 I 为非综合征型听神经病患者,与大多数具有稳定听觉表型的 MYO15A 变异病例不同,可能是受其他潜在的因素影响。本研究在收集与听觉测试相关的充分历史数据外,还需要长期随访建立特定基因型-表型的相关性。

综上,本研究报道的 2 例遗传性耳聋病例中,有与最初报道一致的双耳全频的完全听力损失,也报道了听力曲线表现为高频下降型听力损失,鉴定出 2 个既往无国内外文献报道的 MYO15A 突变,并进一步分析了 MYO15A 突变基因型-表型的相关性,为分子流行病学的研究,为开展高效、准确的遗传性耳聋诊断与咨询提供数据支持。并且,本研究中先天性完全听力损失的患者在人工耳蜗植入后听力有明显改善,这对其他 DFNB3 患者的类似手术预期提供良好的科学依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Farjami M, Assadi R, Afzal Javan F, et al. The worldwide frequency of MYO15A gene mutations in patients with non-syndromic hearing loss: A meta-analysis[J]. Iran J Basic Med Sci, 2020, 23(7): 841-848.
- [2] Ma J, Ma X, Lin K, et al. Genetic screening of a Chinese cohort of children with hearing loss using a next-generation sequencing panel [J]. Hum Genomics, 2023, 17(1): 1.
- [3] Redowicz MJ. Myosins and deafness[J]. J Muscle Res Cell Motil, 1999, 20(3): 241-248.
- [4] Probst FJ, Fridell RA, Raphael Y, et al. Correction of deafness in shaker-2 mice by an unconventional myosin in a BAC transgene[J]. Science, 1998, 280(5368): 1444-1447.
- [5] Nal N, Ahmed ZM, Erkal E, et al. Mutational spectrum of MYO15A; the large N-terminal extension of myosin XVA is required for hearing[J]. Hum Mutat, 2007, 28(10): 1014-1019.
- [6] Chang MY, Lee C, Han JH, et al. Expansion of phenotypic spectrum of MYO15A pathogenic variants to include postlingual onset of progressive partial deafness [J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 29.
- [7] Zhang J, Guan J, Wang H, et al. Genotype-phenotype correlation analysis of MYO15A variants in autosomal recessive non-syndromic hearing loss [J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 60.
- [8] World report on hearing[R]. Geneva: World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [9] 王丽燕, 申敏, 梁巍, 等. 扩展版 CAP 问卷的中文版开发及其信效度研究[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2020, 18(5): 367-369.
- [10] 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.
- [11] Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss [J]. Hum Mutat, 2018, 39(11): 1593-613.
- [12] 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.
- [13] Fu Y, Huang S, Gao X, et al. Analysis of the genotype-phenotype correlation of MYO15A variants in Chinese non-syndromic hearing loss patients [J]. BMC Med Genomics, 2022, 15(1): 71.
- [14] Li W, Guo L, Li Y, et al. A novel recessive truncating mutation in MYO15A causing prelingual sensorineural hearing loss [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 81: 92-95.
- [15] Findlay GM, Daza RM, Martin B, et al. Accurate classification of BRCA1 variants with saturation genome editing [J]. Nature, 2018, 562(7726): 217-222.
- [16] Walker LC, Hoya M, Wiggins GAR, et al. Using the ACMG/AMP framework to capture evidence related to predicted and observed impact on splicing: Recommendations from the ClinGen SVI Splicing Subgroup [J]. Am J Hum Genet, 2023, 110(7): 1046-1067.
- [17] de Sainte Agathe JM, Filser M, Isidor B, et al. SpliceAI-visual: a free online tool to improve SpliceAI splicing variant interpretation [J]. Hum Genomics, 2023, 17(1): 7.
- [18] 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.
- [19] Friedman TB, Liang Y, Weber JL, et al. A gene for congenital, recessive deafness DFNB3 maps to the pericentromeric region of chromosome 17 [J]. Nat Genet, 1995, 9(1): 86-91.
- [20] Liang Y, Wang A, Probst FJ, et al. Genetic mapping refines DFNB3 to 17p11. 2, suggests multiple alleles of DFNB3, and supports homology to the mouse model shaker-2 [J]. Am J Hum Genet, 1998, 62(4): 904-915.
- [21] Liang Y, Wang A, Belyantseva IA, et al. Characterization of the human and mouse unconventional myosin XV genes responsible for hereditary deafness DFNB3 and shaker 2 [J]. Genomics, 1999, 61(3): 243-258.

(收稿日期: 2023-10-13)