

# 合并感音神经性耳聋的遗传性内分泌代谢病 研究进展\*

陈芳<sup>1</sup> 张勤颖<sup>1</sup> 张秋静<sup>2</sup> 王秋菊<sup>2</sup>

**[摘要]** 遗传性内分泌代谢病是遗传因素所致的内分泌代谢紊乱疾病,患者症状表现复杂多样,可合并感音神经性耳聋。目前临床上对合并感音神经性耳聋的遗传性内分泌代谢疾病认识十分有限,发病机制仍不明确,尚缺乏有效的诊治方法。本文从发病机制、临床表型、诊断和治疗等方面,对合并感音神经性耳聋的遗传性内分泌代谢疾病研究进展进行总结,并结合临床特征和相关基因分析,为其临床诊治、疗效评估及遗传咨询提供指导。

**[关键词]** 遗传代谢病;内分泌疾病;耳聋;基因

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.010

**[中图分类号]** R764.43 **[文献标志码]** A

## Research progress on hereditary endocrine and metabolic diseases associated with sensorineural hearing loss

CHEN Fang<sup>1</sup> ZHANG Qinying<sup>1</sup> ZHANG Qiuqing<sup>2</sup> WANG Qiuju<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Traditional Chinese Medicine Endocrinology Department of the 985th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army, Taiyuan, 030001, China; <sup>2</sup>Department of Audiology and Vestibular Medicine, Institute of Otolaryngology, Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases)

Corresponding author: ZHANG Qiuqing, E-mail: zqj99@163.com

**Abstract** Hereditary endocrine and metabolic diseases, caused by genetic factors, exhibit complex and diverse symptoms, including the possibility of concurrent sensorineural deafness. Currently, there is a limited clinical understanding of hereditary endocrine and metabolic diseases that manifest with deafness, the pathogenesis remains unclear, and there is a lack of effective diagnostic and treatment methods. This article summarizes the research progress of hereditary endocrine and metabolic diseases complicated with deafness from the pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis and treatment. Understanding the current research progress and integrating genetic analysis into clinical practice are crucial for accurate diagnosis and treatment, evaluating clinical efficacy, and providing effective genetic counseling for these diseases.

**Key words** inherited metabolic disease; endocrinology disease; hearing impairment; gene

目前,耳聋的内科药物治疗取得了显著效果,而以人工耳蜗和听觉脑干植入等为代表的新一代耳外科学术的临床应用和普及也使耳聋患者听觉功能得以恢复和重建。分子遗传学研究的突破也从病因和病理生理学机制上解析了耳聋的发生机制,推动了耳聋防治的进程,由此,耳聋特别是单纯性听力损失的诊断和治疗有了全面的提升并形成了诊疗流程和规范。与此同时,一些复杂性、综合

征型耳聋疾病的诊治逐渐成为临床多学科协作集中攻关的重要方向。

遗传性内分泌代谢疾病是遗传因素所致的内分泌代谢紊乱疾病,涉及糖代谢紊乱疾病、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、肾上腺疾病、下丘脑垂体疾病、性腺疾病、离子代谢紊乱疾病、骨代谢疾病等,患者症状表现复杂多样,可合并感音神经性耳聋。目前临床上对合并耳聋的遗传性内分泌代谢疾病认识十分有限,发病机制仍不明确,尚缺乏有效的诊治方法。本文从发病机制、临床表型、诊断和治疗等方面,对合并感音神经性耳聋的遗传性内分泌代谢疾病研究进展进行了总结,旨在为这类患者的诊断、治疗和干预、预防提供参考,并努力推进多学科的协作攻关。

\*基金项目:国家重点研发计划(No:2023YFF1203503、2023YFC2508400);国家自然科学基金(No:82371136)

<sup>1</sup>解放军联勤保障部队第985医院中医内分泌科(太原,030001)

<sup>2</sup>解放军总医院第一医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心

通信作者:张秋静, E-mail: zqj99@163.com

## 1 合并感音神经性耳聋的遗传性糖代谢紊乱相关疾病

### 1.1 线粒体遗传糖尿病伴耳聋

为线粒体 DNA 突变引起的特殊类型糖尿病,常合并感音神经性耳聋。与线粒体遗传糖尿病伴耳聋(MIDD)相关的线粒体突变位点较多,以 m. 3243A>G 突变最常见,约占 85%;MIDD 多在 30~40 岁时发病,其中 85.4% 的患者出现双侧感音神经性耳聋<sup>[1]</sup>。该型糖尿病特征包括:母系遗传、非肥胖体型、发病早、胰岛  $\beta$  细胞分泌功能进行性减退、胰岛素抵抗不显著。其听力损失以迟发性感音神经性耳聋为主,高频听力损失明显,听力损失进行性加重,平均每年下降 1.5~7.9 dB<sup>[2]</sup>。目前,MIDD 的确切发病机制仍不十分明确,推测原因:①内耳毛细胞与胰岛  $\beta$  细胞之间存在类似的  $K^+$  通道和  $Ca^{2+}$  通道,均受 m. 3243A>G 突变影响;②突变导致了受损 mtDNA 的比例超过线粒体蛋白合成和耗氧量不足的表达阈值,ATP 水平减少,可能造成耳蜗细胞凋亡<sup>[2]</sup>。

该病以对症治疗糖尿病及缓解并发症为主。针对其听力损失,中度到中重度听力损失时可以考虑助听器辅助,严重听力损失时可考虑植入人工耳蜗,有助于听力的康复<sup>[2]</sup>。

### 1.2 Wolfram 综合征

Wolfram 综合征(WS),又称 DIDMOAD 综合征,是一种罕见的常染色体隐性遗传性神经退行性疾病,由 Wolfram 和 Wagener 于 1938 年首次提出。主要症状(患病率)包括糖尿病(98.2%)、尿崩症(37.8%)、视神经萎缩(82.1%)、耳聋(48.2%)、泌尿道异常(19.4%)<sup>[3-4]</sup>。早发糖尿病和进行性视神经萎缩是该病的典型表现。糖尿病多为首发症状,平均发病年龄为 6~8 岁,为胰岛素依赖性,但 WS 患者较少发生微血管并发症,病情进展要较 I 型糖尿病缓慢。视神经萎缩平均发病年龄在 11 岁左右。中枢性尿崩症平均发病年龄为 14 岁(3 个月~40 岁),对去氨加压素反应良好;感音神经性耳聋的平均发病年龄为 12.5 岁(5~39 岁),起病隐匿,轻度听力减退时常被忽视,以高频段听力受损为主,且进展相对缓慢,助听器和人工耳蜗是主要的治疗手段<sup>[5]</sup>。WS 患者尚无有效的治疗方法,预后较差,病死率高,临床上以对症治疗为主。

研究显示,90% 的 WS 患者为 *WFS1* 基因突变所致,称为 Wolfram 综合征 1 型(WS1);少数病例与 *CISD2* 基因突变有关,称为 Wolfram 综合征 2 型(WS2)。WS2 型具有不同于 WS1 型的特征性表现,包括上消化道溃疡出血、血小板聚集障碍等。*WFS1* 基因编码一种内质网跨膜蛋白 Wolfram,参与细胞膜运输、分泌、加工等生理功能或调节内质网  $Ca^{2+}$  稳态<sup>[3]</sup>。*CISD2* 基因编码的锌指蛋白 Miner1,定位于线粒体相关内质网膜,参与调节未

折叠蛋白反应、细胞内  $Ca^{2+}$  稳态及自体吞噬等<sup>[3]</sup>。

### 1.3 线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作综合征

线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作综合征(MELAS)是最常见的母系遗传线粒体疾病之一,1984 年由 Pavlakis 等首次报道;以线粒体肌病、脑病、乳酸酸中毒和反复卒中样脑损害为主要临床表现。目前有 30 余种与该病相关的线粒体 DNA 基因突变,其中,*MT-TL1* 基因 m. 3243A>G 突变是 MELAS 最常见的致病性突变,约 80% 的 MELAS 患者系此突变所致,另 10% 左右的患者由 m. 3271T>C 突变引起<sup>[6]</sup>。在我国 MELAS 患者中,m. 3243A>G 突变占 76.39%,m. 3271T>C 突变占 6.21%<sup>[7]</sup>。

MELAS 主要诊断依据<sup>[8]</sup>:①母系遗传,通常 10~40 岁发病;②典型临床表现有卒中样发作、脑病、癫痫、偏头痛、智力身高发育迟缓、肌无力,可伴有肌阵挛、共济失调、听力损害、糖尿病、周围神经病、视神经萎缩、色素性视网膜病、进行性眼外肌瘫痪或心肌病等;③运动前后血乳酸、丙酮酸水平增加;④颅脑 MRI 检查显示双侧基底节区钙化,颞、顶、枕叶脑皮质或皮质下多发与血管分布不一致的梗死灶;MRS 检查可见乳酸双峰;⑤发现致病基因。

耳聋是 MELAS 的主要临床表现之一,Sue 等<sup>[9]</sup>报道在 18 例携带 m. 3243A>G 突变的患者中,14 例(78.0%)有感音神经性耳聋,8 例(44.4%)确诊糖尿病;耳聋往往起病较早,其中 4 例出现在 25 岁之前,4 例在 35 岁之前;听力损失程度从短暂的可恢复的听力损失到极重度聋不等;听力损失多为渐进性下降,并且高频听力损失更为明显。该病以对症支持治疗为主,严重听力损失患者可植入人工耳蜗。

### 1.4 肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维综合征

肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维综合征(MERRF)为母系遗传疾病,以肌阵挛癫痫及肌肉活检可见破碎红纤维特征而得名<sup>[10]</sup>。多在儿童及青少年时期发病,典型临床表现是肌阵挛、癫痫、共济失调及肌病;此外,可累及全身多系统:上睑下垂、视网膜病变、视神经萎缩、神经性耳聋、心肌病、心律失常、周围神经病、糖尿病、身材矮小、脂肪瘤等;其中,感音神经性耳聋患病率在 35%~91%。该类患者血清和脑脊液乳酸较高,运动后乳酸水平更高。80% 以上患者为线粒体基因 *MT-TK* 中 m. 8344A>G 突变所致,约 10% 的患者由 *MT-TK* 基因中其他位点突变(m. 8356T>C, m. 8363G>A, m. 8361G>A)所致。92% 以上的患者骨骼肌病理检查发现特征性破碎红纤维。该病对症治疗为主,听力障碍者可辅助助听器或植入人工耳蜗等<sup>[11]</sup>。

## 2 合并感音神经性耳聋的遗传性甲状腺疾病

### 2.1 耳聋-甲状腺肿综合征

耳聋-甲状腺肿综合征,又称 Pendred 综合征(PS),是一种常染色体隐性遗传性疾病,1986年由 Pendred 首次报道,以先天性感音神经性耳聋、甲状腺肿大、碘有机化障碍为特征,患病率估计为 7.5~10.0 : 100 000,占先天性耳聋的 10%<sup>[12]</sup>。该综合征的典型耳部表现是伴有前庭水管扩大和 Mondini 畸形的双侧感音神经性耳聋。2014年,袁永一等<sup>[13]</sup>报道在 1 745 例前庭水管扩大患者中,共诊断 Pendred 综合征 4 例,提示 Pendred 综合征和大前庭水管综合征致病机制相似而表型不同。PS 患者听力多于发热或外伤后明显下降,呈渐进性;典型听力曲线为双耳高频重度感音神经性聋,低频有残余听力且可见骨气导差,ABR 检查可见负波。典型的甲状腺肿多在耳聋之后出现,但也有出生时就合并的,初期通常为弥漫性甲状腺肿,逐渐发展为多发结节性甲状腺肿;一般 20~30 岁时最明显。PS 患者甲状腺功能检查一般 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、TSH 正常,但甲状腺球蛋白升高,极少数患者出现甲状腺功能减低;此外,过氯酸盐排泌试验呈阳性<sup>[13]</sup>。

PS 是由 *SLC26A4* 基因(又称 PDS 基因)的纯合或复合杂合突变引起的,该基因编码含 780 个氨基酸的蛋白质,即 pendrin 蛋白,是一种高度疏水性的跨膜碘/氯转运蛋白<sup>[12]</sup>。与欧洲和其他混合种群具有相对广泛的突变分布特征相比,东亚和巴基斯坦人群的 *SLC26A4* 基因突变分布较为集中,每个种群中只有一个或几个高度流行的始祖等位基因。c. 919-2A>G, p. H723R 和 p. V239D 是分别在中国、日本/韩国和巴基斯坦人群中流行的始祖突变<sup>[14]</sup>。

该病的治疗主要针对听力下降及甲状腺功能异常的对症治疗。轻中度听力损失可予以助听装置,严重听力损失可考虑人工耳蜗植入。针对该病的防治,目前临床上已经开展了孕前遗传咨询、产前诊断等。

### 2.2 甲状腺激素抵抗综合征

甲状腺激素抵抗综合征(RTH)是由于编码甲状腺激素受体的基因突变导致靶组织对甲状腺激素敏感性下降的一种罕见的常染色体显性遗传疾病,发病率估计为 1/40 000<sup>[15]</sup>。根据甲状腺素(TH)不敏感的组织可分为全身型、垂体型、周围型,临床以全身型居多,单纯周围型少见。RTH 患者临床表现多样,可有甲状腺功能亢进和(或)甲状腺功能减退的症状,也可以无明显症状;其他临床表现:甲状腺弥漫性肿大、甲状腺结节、智力身高发育迟缓、多动症、色盲、骨量减少、耳部及咽喉反复感染、听力受损、颜面以及身体其他部位畸形、中枢神经系统损害等。甲状腺功能检查示 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 明显升高,但 TSH 不被抑制,可正常或升高<sup>[16]</sup>。

85%~90%的 RTH 患者是由甲状腺激素受体  $\beta$  基因(*THR $\beta$* )突变导致,多为杂合突变,突变位点有 170 多种<sup>[16]</sup>。因 THR 在耳蜗有分布,突变可以直接导致耳蜗功能障碍而出现感音神经性耳聋,约 20%的 RTH 患者伴随听力损失<sup>[17]</sup>。

RTH 治疗较为困难,因生化与临床表现不一致、不同组织对甲状腺激素敏感性差异又较大。对于无明显甲亢与甲减的患者,可不予处理;对于有甲减表现患者,应给予甲状腺激素替代治疗,剂量需个体化,密切监测;对于有甲亢表现患者,可予以  $\beta$  受体阻滞剂,联合多巴胺能药物或生长抑素类药物等。

### 2.3 先天性甲状腺功能减退症

先天性甲状腺功能减退症(CH)是指在某些病因作用下,胚胎期下丘脑-垂体-甲状腺轴的发生、发育和功能代谢出现异常,导致患儿血液循环中甲状腺激素水平下降,是引起儿童生长和神经发育障碍最常见的内分泌疾病之一;原发性 CH 发病率为 1/3 000~1/2 000,中枢性 CH 发病率为 1/16 000<sup>[18]</sup>。甲状腺激素在耳蜗和听觉功能发育中起作用,即便早期给予充分的 LT<sub>4</sub> 治疗,20%~25%的 CH 青少年仍存在轻度和亚临床听力障碍,且与 CH 的严重程度密切相关<sup>[18]</sup>。动物实验研究显示 CH 合并感音神经性耳聋可能与甲状腺激素受体基因突变或 Pax8 基因失活有关<sup>[19]</sup>。当发现听力障碍时,需要通过言语治疗和使用助听器进行干预<sup>[20]</sup>。

## 3 合并感音神经性耳聋的遗传性生长发育迟缓相关疾病

### 3.1 CHARGE 综合征

是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,新生儿发病率为 1/8 500~12 000,临床表现包括:眼组织病变(C)、先天性心脏病(H)、后鼻孔闭锁(A)、生长发育迟缓(R)、生殖器发育不全(G)及耳部畸形或耳聋(E)等<sup>[21]</sup>。80%以上的 CHARGE 综合征患者有不同表型的听力损失,包括不同程度的传导性聋、感音神经性聋或混合性聋。耳部常伴发育畸形:杯状外耳、猿耳畸形、听骨链畸形、面神经异常、卵圆窗和圆窗畸形、乳突导静脉异常、半规管发育不良、耳蜗畸形、内听道异常、蜗神经发育不良等<sup>[22]</sup>。约 90%以上该综合征患者为 *CHD7* 基因突变所致。*CHD7* 单倍剂量不足除了导致后半规管和外侧半规管发生严重畸形,还通过调节内耳的前神经基因表达和神经发育,导致内耳神经减少<sup>[21]</sup>。

CHARGE 综合征患者需接受多种对症和矫正手术治疗。助听器、人工耳蜗、BAHA(骨锚式助听器)设备、听觉放大设备等可改善患者听力。针对基因靶点的治疗仍处于临床前研究阶段<sup>[23]</sup>。

### 3.2 黏多糖贮积症

黏多糖贮积症(MPS)是罕见遗传代谢性疾病,是由于降解糖胺聚糖(GAGs)的酶缺乏所致。根据临床表现及酶缺陷类型,分为七型。MPS在新生儿中发病率为3.4~4.5/100 000。患者大多数身材矮小或稍矮,听力损失是MPS患者主要临床症状之一,占有病例的80%以上<sup>[24]</sup>。各型MPS代谢基础相似,但遗传类型和临床表现各不相同。其中,MPS II型和MPS IV A型可同时出现发育迟缓和听力损失。

MPS II型(也称为Hunter综合征)为亚洲人群常见亚型,占MPS病例的50%,为X-连锁的单基因遗传病,主要由位于Xq28的IDS基因缺陷所致;中国报道男性活产儿发病率约为1/132 000<sup>[25]</sup>。疾病表现存在异质性,包括面部粗陋、心脏病、骨骼畸形、肝脾大、发育落后、耳聋、神经系统受累等<sup>[21]</sup>。发病机制是位于Xq28的IDS基因缺陷。感音神经性耳聋和混合性耳聋是最常见的听力损失类型。患者通常在幼年时出现传导性听力损失。在儿童时期,感音神经性病变出现,并导致严重的感音神经性耳聋或混合性耳聋。听力损失程度各不相同,从轻度到重度不等<sup>[26]</sup>。助听器、人工耳蜗植入可帮助患者改善听力。早期酶替代疗法为MPS II型患者的一种安全有效的治疗选择,且可能对听力改善有一定效果。

MPS IV型又分为IV a和IV b亚型,其中IV a型约占95%<sup>[26]</sup>。MPS IV a型又称Morquio A综合征,是极罕见的常染色体隐性遗传疾病,新生儿患病率为1/76 000~1/640 000。对我国100例MPS IV a患者临床分析显示,短躯干侏儒、骨骼畸形是最常见表现,少数患者有特殊面容及视听异常。GALNS基因突变为该型致病原因,p. M318R、p. G340D、p. P125 L和p. L366P是我国患者的高频突变<sup>[27]</sup>。67%~94%的患者呈渐进性听力损失,严重程度可以从轻微到严重,表现为传导性和(或)感音神经性<sup>[26]</sup>。与其他类型的MPS相似,患者较早(8岁以前)出现传导性耳聋,逐渐发生感音神经性或混合性耳聋。目前洛硫酸酯酶 $\alpha$ 替代疗法可能对听力改善有效,也有病例报告了造血干细胞移植治疗,但该疗法对听力的影响未进行分析。

## 4 合并感音神经性耳聋的遗传性性腺功能减退相关疾病

### 4.1 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(IHH)由遗传缺陷引起下丘脑合成和分泌促性腺激素释放激素(GnRH)功能丧失导致的疾病。IHH总体发病率为1/100 000~10/100 000,男性发病率高于女性(5:1)<sup>[28]</sup>。伴嗅觉障碍的IHH又称为Kallmann综合征(KS),约占IHH患者的10%,发病率约为1/48 000。患者常因青春期无

第二性征发育就诊,除性腺功能减退外,还可伴先天性躯体或内脏发育异常:青春期前身高一般正常,骨龄落后、嗅觉障碍、神经性耳聋、面中线发育畸形、红绿色盲、眼球运动障碍、小脑共济失调、肾发育不全或畸形、心血管畸形等。实验室检查血清睾酮、雌二醇水平、促性腺激素水平低下,少数患者促性腺激素水平可在正常值低限<sup>[28]</sup>。目前已经明确可导致IHH的基因突变有40多种<sup>[29]</sup>。与KS有关的基因突变多达19种以上<sup>[30]</sup>。

目前报道的与IHH或KS耳聋相关的基因包括CHD7、SOX10、FGFR1、FGF8、FGF17、OTUD4<sup>[31-34]</sup>。其中,CHD7突变约占10.2%;而在CHD7突变的IHH患者中,33.3%可出现轻度到极重度听力损失,同时一部分患者还合并外耳发育缺陷<sup>[32]</sup>。FGFR1-FGF8突变的KS患者中,耳聋比例占16%<sup>[33]</sup>。2013年,Pingault等<sup>[34]</sup>发现伴耳聋的KS患者中SOX10有较高的突变率,其耳聋表型以极重度或全聋的感音神经性耳聋为主,也有一例患者为轻度感音神经性耳聋。

IHH患者治疗包括性激素、促性腺激素替代疗法或者GnRH脉冲泵(垂体泵)给予促性腺激素释放激素,合并症听力损失以对症治疗为主。

### 4.2 特纳综合征

特纳综合征(TS)又称先天性卵巢发育不全综合征,通常与嵌合核型中一条X染色体部分或完全缺失有关,其发病率在活产女婴中为1/4 000~1/2 500<sup>[35]</sup>。身材矮小和性幼稚为其主要临床表现,常伴躯体发育异常,如颈蹼、盾状胸、后发际线低、肘外翻、皮肤黑痣、内眦赘皮、颞弓高尖等,心脏畸形,脊柱侧凸或后凸,先天性泌尿系统畸形,自身免疫性疾病,糖代谢异常、听力障碍等<sup>[35]</sup>。确诊该病有赖于遗传学检查,约半数TS为X单体型(45,XO),20%~30%为嵌合型(45,XO/46,XX),其余多为另一条X染色体结构异常。此外,5%的TS患者存在Y染色体物质,3%的患者存在染色体标志物(来源于X或Y染色体的片段)。

感音神经性耳聋是TS患者听力障碍的最常见类型,50%以上的成年TS患者出现感音神经性耳聋,以高频和(或)中频听力下降为主,听力损失随年龄增长逐渐加重,研究认为雌激素缺乏、细胞周期延迟、IGF-1(胰岛素样生长因子)缺乏和KDM6A基因突变等可能与感音神经性性耳聋有一定关系<sup>[36-37]</sup>。

## 5 合并感音神经性耳聋的遗传性代谢性骨病

### 5.1 成骨不全症

成骨不全症(OI)又称脆骨症,骨骼畸形和骨脆性增加是该病特征性临床表现,可伴有灰蓝色巩膜、听力下降、牙质发育不全、关节韧带松弛和心脏瓣膜病变等骨骼外表现;在新生儿中发病率为1/15 000~1/20 000<sup>[38]</sup>。OI的发病机制是基因突

变导致 I 型胶原代谢异常,其数量减少或结构异常,引起骨皮质变薄、骨小梁纤细或形态异常,使骨密度和骨强度显著降低,最终引发反复骨折和进行性骨畸形。遗传方式包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 染色体连锁遗传,90% 的病例是由 I 型胶原  $\alpha 1$ (COL1A1)链或  $\alpha 2$ (COL1A2)链基因突变所致<sup>[38]</sup>。

OI 患者常伴听力障碍,可表现为传导性耳聋、感音神经性耳聋和混合性耳聋;年轻患者多为传导性耳聋,年长患者多为混合或感音神经性耳聋;渐进性感音神经性耳聋发病年龄多在 20~40 岁,50 岁时有超过一半的患者会出现听力损失<sup>[39]</sup>。此外,听力损失的患病率与 OI 类型有关,根据临床症状 OI 分为 Sillence I-IV 型;I 型听力损失最常见,也是 OI 表型最轻的;II 型是最严重的围产期致命性表型;III 型是最严重的非致命性表型,成年患者中可有听力损失;IV 型严重程度介于 I 型和 III 型之间,很少合并听力损失<sup>[40-41]</sup>。与感音神经性听力损失或无听力损害的患者比较,传导性或混合性听力损失患者骨密度较低,伴有与镫骨底板固定有关的微骨折和骨重塑;在混合性耳聋中,其中感音神经性听力下降部分与病理骨重塑和脱矿影响内耳结构相关;而单纯的感音神经性耳聋,是由于耳蜗微骨折、耳蜗型耳硬化和血管纹、毛细胞萎缩所致<sup>[40]</sup>。

OI 治疗以改善生长、增加骨密度、康复治疗为重点。听力损失以对症治疗为主,如助听器使用、人工耳蜗植入。成骨不全症可能损害听骨链,必要时需要手术,抗骨质疏松治疗也是预防听力下降的必要手段。

## 5.2 先天性脊柱骨骺发育不良综合征

先天性脊柱骨骺发育不良综合征(SEDG)是一组主要累及脊柱骨骺和长骨末端骨骺的进行性骨软骨发育不全性疾病。SEDG 为常染色体显性遗传,多由 COL2A1 基因变异引起,COL2A1 相关疾病又被称为 II 型胶原病,至少可分为 5 大类 21 个临床亚型。SEDG 是主要涉及脊柱畸形的一种亚型,骨骼系统异常多在出生时就表现出来,并随年龄的增加逐渐加重,骨骺畸形、短躯干型矮小,扁平椎体和继发性骨关节炎为其特征表现,其他临床症状包括近视和(或)视网膜变性脱落、腭裂等。25%~30% 的 SEDG 患者可出现听力损失,目前报道的听力损失可表现为传导性耳聋和感音神经性耳聋,其听力损失程度由轻度到极重度不等<sup>[42]</sup>。2021 年, Wu 等<sup>[43]</sup>报道了一个 SEDG 家系,该家系成员听力损失表现为轻度感音神经性耳聋和极重度感音神经性耳聋。

COL2A1 基因编码 II 型胶原蛋白的  $\alpha 1$  肽链,3 条  $\alpha 1$  肽链折叠在一起,构成前胶原蛋白三聚体的三螺旋结构,经过剪切修饰等步骤在细胞外基质

中成熟并构成共价交联的纤维网络,为结缔组织提供抗拉强度。光镜和电镜 II 型胶原蛋白存在于沙鼠耳蜗 Corti 器骨性螺旋层、螺旋缘的结缔组织和盖膜中,结合辐射状纤维,与 V 型和 IX 型胶原共同形成一个高度结构化的基质,有助于增强盖膜的硬度,使其能够承受声音传导所相关的物理应力。目前报道的与听力下降相关的突变位点包括 c. 1510G>A, c. 1654G>A, c. 2917G>A, c. 1636G>A, c. 3455 G>A, c. 2537G>A, c. 3198\_3206del<sup>[43]</sup>。

## 5.3 Steel 综合征

Steel 综合征是一种累及多系统的罕见常染色体隐性遗传病,发病率非常低(<1/100 万),由 COL27A1 基因突变导致,其临床特征主要有面部畸形、身材矮小、腕骨融合、桡骨头和髌关节脱位、脊柱侧凸、弓形足、颈椎畸形、听力损失等。COL27A1 基因位于第 9 号染色体,包含 61 个外显子,参与软骨和其他组织的合成,在眼和耳的软骨组织中高表达。听力损失是 Steel 综合征的重要临床症状之一,患者主要表现为儿童早期发病的双侧感音神经性耳聋,儿童期听力可达至极重度<sup>[44]</sup>。

## 6 合并感音神经性耳聋的遗传性电解质紊乱相关疾病

### 6.1 巴特综合征

巴特综合征(BS)是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,1962 年由 Bartter 等首次报道而命名,其特征为继发性醛固酮增多症伴低钾和低氯性代谢性碱中毒,血压正常或偏低。BS 的主要发病机制是髓袢升支粗段上参与 NaCl 重吸收的转运蛋白功能缺陷,目前已发现 5 种 BS 的致病基因<sup>[45]</sup>。根据突变基因不同可将巴特综合征分为 I~V 型和特异性巴特综合征。神经性耳聋为 BS IV 特有的表型,主要表现为先天性的双侧极重度感音神经性耳聋,但内耳结构影像学检查未见明显异常。BS IV 型突变基因为 BSND,编码膜整合蛋白 Barttin,基因突变可导致耳蜗血管纹边缘细胞基底膜上的 CLC-Ka 和 CLC-Kb 功能异常,进而导致 CL<sup>-</sup>转运障碍,而影响边缘细胞分泌 K<sup>+</sup> 及内淋巴 K<sup>+</sup> 浓度导致听力损失<sup>[46]</sup>。BS 目前以对症纠正电解质紊乱、酸碱失衡为主,尚无有效的根治方案。人工耳蜗植入可改善听力。

### 6.2 甲状旁腺功能减退-感音神经性耳聋-肾发育不良综合征

甲状旁腺功能减退-感音神经性耳聋-肾发育不良综合征(HDR)又称 Barakat 综合征、HDR 综合征,是一种罕见的常染色体显性遗传病,主要表现为不同程度的甲状旁腺功能减退、感音神经性耳聋和肾脏疾病<sup>[47]</sup>。其临床特征存在异质性,62.3% 表现为完整的临床三联征,28.6% 为甲状旁腺功能减退合并肾脏疾病,6.5% 为孤立性耳聋,2.6% 为耳聋合并肾脏疾病<sup>[48]</sup>。

96.7%的 Barakat 综合征患者伴有听力损失<sup>[49]</sup>。患者听力损失可在出生时出现,也可在儿童期出现,听力损失程度中度到重度不等,可双侧听力下降,也可表现为双耳轻重程度不同的听力损失。其中高频听力损失的患者常表现为听力进行性下降<sup>[50]</sup>。组织形态学研究发现,患者可表现为耳蜗形态进行性退化,开始是外侧顶部毛细胞,逐渐发展到整个耳蜗所有毛细胞(或支持细胞),最终导致进行性感音神经性耳聋<sup>[51]</sup>。

大部分 Barakat 综合征患者由 GATA3 基因突变引起,该基因编码的蛋白 GATA3 蛋白属于 GATA 转录因子家族锌指蛋白,参与甲状旁腺、听觉系统、肾脏胚胎发育和调控细胞分化、细胞因子表达等功能。2013 年, Luo 等<sup>[52]</sup>研究发现 GATA3 基因敲除小鼠表现出混乱和缩短的蜗管,毛细胞和支持细胞显著减少;此外,研究还发现最初的耳蜗前庭神经节细胞生成正常,但螺旋神经节神经元由于细胞凋亡而耗尽。该病治疗以对症治疗为主,听力下降可以辅助助听器或人工耳蜗。

## 7 其他

另有一些罕见遗传代谢性疾病,也可合并感音神经性耳聋,如 Coffin-Lowry 综合征(CLS)、Cockayne 综合征(CS),先天性糖基化障碍、Pierpont 综合征、Alstrom 综合征等。

综上,遗传性内分泌代谢病合并耳聋的表型存在明显异质性,且尚有一些致病基因未被发现,增加了临床诊疗难度。临床工作中,对于出现特殊临床表型的患者,我们需仔细辨别,重视对遗传背景分析,追根溯源。与其他多种遗传疾病一样,明确这类疾病的分子病因及致病机制,可以为患者及其家属提供准确的遗传咨询和一定的干预治疗。对有明确家族史的孕妇进行已知基因检测,并给予相应的临床咨询和产前诊断,可以降低生育风险。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 田利华, 韩学尧, 纪立农. 线粒体基因 tRNA<sup>Leu</sup>(UUR)A3243G 突变糖尿病临床特征的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(7): 543-554.
- [2] 刘怡陶, 李永新. 线粒体遗传糖尿病伴耳聋的研究进展[J]. 中国听力语言康复科, 2019, 17(6): 445-449.
- [3] Delvecchio M, Iacoviello M, Pantaleo A, et al. Clinical Spectrum Associated with Wolfram Syndrome Type 1 and Type 2: A Review on Genotype-Phenotype Correlations[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(9): 4796.
- [4] Prochazkova D, Hruby Z, Konecna P, et al. A p. (Glu809Lys) Mutation in the WFS1 Gene Associated with Wolfram-like Syndrome: A Case Report[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016, 8(4): 482-483.
- [5] 喻露, 刘玉佳, 邱月, 等. Wolfram 综合征的临床特征、诊断及治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(15): 1195-1198.
- [6] Yasukawa T, Suzuki T, Ueda T, et al. Modification defect at anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNAs(Leu)(UUR) with pathogenic mutations of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes[J]. J Biol Chem, 2000, 275(6): 4251-4257.
- [7] 王琴, 张中宝, 宋志彬, 等. 中国人群线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作的临床基因分型肌肉病理及神经影像学特点分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(7): 557-564.
- [8] 陈春暖, 黄金莎, 王涛. 线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作综合征[J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(4): 314-317.
- [9] Sue CM, Lipsett LJ, Crimmins DS, et al. Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome[J]. Ann Neurol, 1998, 43(3): 350-359.
- [10] 毛莹莹, 陈倩. 肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维综合征的诊断与管理[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(7): 768-771.
- [11] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Management of epilepsy in MERRF syndrome[J]. Seizure, 2017, 50: 166-170.
- [12] Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2017, 31(2): 213-224.
- [13] 袁永一, 黄莎莎, 左路杰, 等. 耳聋-甲状腺肿综合征的临床诊断及分子病因分析[J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(1): 15-18.
- [14] Choi BY, Muskett J, King KA, et al. Hereditary hearing loss with thyroid abnormalities[J]. Adv Otorhinolaryngol, 2011, 70: 43-49.
- [15] Rivas AM, Lado-Abeal J. Thyroid hormone resistance and its management[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2016, 29(2): 209-211.
- [16] 杨静. 无症状甲状腺激素抵抗综合征 1 例并文献复习[J]. 临床荟萃, 2020, 35(5): 453-457.
- [17] Brucker-Davis F, Skarulis MC, Pikus A, et al. Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(8): 2768-2772.
- [18] 张珈宁, 侯新琳. 先天性甲状腺功能减退症: 2020—2021 年欧洲儿科内分泌学会和欧洲内分泌学会共识指南更新[J]. 中华新生儿科杂志, 2022, 37(3): 286-288.
- [19] Andrade C, Alves C, Ramos HE. Congenital Hypothyroidism and the Deleterious Effects on Auditory Function and Language Skills: A Narrative Review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 671784.
- [20] Almagor T, Rath S, Nachtigal D, et al. High Prevalence of Hearing Impairment in Primary Congenital Hypothyroidism[J]. Eur Thyroid J, 2021, 10(3): 215-221.
- [21] 李淑娟, 刘晓雯, 陈兴健, 等. 常见综合征型耳聋临床表型及相关基因研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(3): 119-125.

- [22] 张丰珍,张杰,陈敏,等. CHARGE 综合征与听力相关分析[J]. 中华耳科学杂志,2015,13(3):450-453.
- [23] 张贝贝,巩纯秀. CHARGE 综合征诊疗新进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(14):1116-1120.
- [24] Bicalho CG, de Araújo Leão E, de Andrade AM, et al. Hearing Loss in Mucopolysaccharidosis[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2021, 25(3): e386-e391.
- [25] 冉霓,雷珂,单延春,等. 1 例粘多糖贮积症 II 型 IDS 基因的新发突变[J]. 中国儿童保健杂志,2018, 26(5):579-580.
- [26] Wolfberg J, Chintalapati K, Tomatsu S, et al. Hearing Loss in Mucopolysaccharidoses: Current Knowledge and Future Directions[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(8):554.
- [27] 郑文彬,胡静,赵笛辰,等. 罕见黏多糖贮积症 IV A 型致病基因 GALNS 突变谱和骨骼表型[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(2):114-125.
- [28] 熊英,徐克惠. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症的诊治[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(8):561-563.
- [29] Topaloglu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017, 9(Suppl 2): 113-122.
- [30] Zhang Q, He HH, Janjua MU, et al. Identification of two novel mutations in three Chinese families with Kallmann syndrome using whole exome sequencing[J]. Andrologia, 2020, 52(7): e13594.
- [31] Men M, Wu J, Zhao Y, et al. Genotypic and phenotypic spectra of FGFR1, FGF8, and FGF17 mutations in a Chinese cohort with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. Fertil Steril, 2020, 113(1):158-166.
- [32] Li JD, Wu J, Zhao Y, et al. Phenotypic Spectrum of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Patients With CHD7 Variants From a Large Chinese Cohort[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(5): dgz182.
- [33] Costa-Barbosa FA, Balasubramanian R, Keefe KW, et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(5): E943-53.
- [34] Pingault V, Bodereau V, Baral V, et al. Loss-of-function mutations in SOX10 cause Kallmann syndrome with deafness[J]. Am J Hum Genet, 2013, 92(5): 707-724.
- [35] 秦爽,罗颂平,鞠蕊. 特纳综合征中国专家共识(2022年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2022, 38(4): 424-433.
- [36] 熊莹,司瑜,张志钢. 特纳综合征与耳部疾病的相关性研究进展[J]. 中华耳科学杂志,2020,18(5):977-981.
- [37] Bonnard A, Bark R, Hederstierna C. Clinical update on sensorineural hearing loss in Turner syndrome and the X-chromosome[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2019, 181(1):18-24.
- [38] 夏维波,章振林,林华,等. 成骨不全症临床诊疗指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(1): 11-23.
- [39] 吴侃,李竹梅,张秋静. 脊柱侧凸合并感音神经性聋相关综合征遗传学研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(6):556-562.
- [40] Carré F, Achard S, Rouillon I, et al. Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2019, 136(5):379-383.
- [41] 邢川,李春竹,何冰. 成骨不全症诊断与治疗的研究进展[J]. 疑难病杂志,2020,19(2):212-216.
- [42] Dahiya R, Cleveland S, Megerian CA. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita associated with conductive hearing loss[J]. Ear Nose Throat J, 2000, 79(3):178-182.
- [43] Wu K, Li Z, Zhu Y, et al. Discovery of sensorineural hearing loss and ossicle deformity in a Chinese Li nationality family with spondyloepiphyseal dysplasia congenita caused by p. G504S mutation of COL2A1[J]. BMC Med Genomics, 2021, 14(1):170.
- [44] 李博,陈绍丰,周潇逸,等. 胶原 X X VII  $\alpha 1$  型基因突变所致 Steel 综合征 1 例并文献分析[J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(11):9-9.
- [45] Gariballa N, Ben-Mahmoud A, Komara M, et al. A novel aberrant splice site mutation in COL27A1 is responsible for Steel syndrome and extension of the phenotype to include hearing loss[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(5):1257-1263.
- [46] Kontorinis G, Giesemann AM, Iliodromiti Z, et al. Treating hearing loss in patients with infantile Bartter syndrome[J]. Laryngoscope, 2012, 122(11): 2524-2528.
- [47] Joseph A, Sirisena ND, Kumaran T, et al. Hypoparathyroidism, Sensorineural deafness and renal disease (Barakat syndrome) caused by a reduced gene dosage in GATA3: a case report and review of literature[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1):111.
- [48] Higuchi Y, Hasegawa K, Yamashita M, et al. HDR syndrome in a Japanese girl with biliary atresia: a case report[J]. BMC Pediatr, 2016, 16:14.
- [49] Barakat AJ, Raygada M, Rennert OM. Barakat syndrome revisited[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(6):1341-1348.
- [50] 邵巧燕,吴沛霖,林碧云,等. 一例新生儿甲状旁腺功能减低-感音神经性耳聋-肾发育不良综合征患儿的临床及遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(2):222-226.
- [51] 童郁,戴显宁,董芍芍,等. Barakat 综合征一例家系报告与 GATA3 基因突变分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(3):214-217.
- [52] Luo XJ, Deng M, Xie X, et al. GATA3 controls the specification of prosensory domain and neuronal survival in the mouse cochlea[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(18):3609-3623.

(收稿日期:2023-07-18)