

大理地区 2 102 例孕妇常见遗传性聋基因筛查结果分析

王博文^{1,2} 马藩源³ 田春杰¹

[摘要] 目的:通过对大理地区孕 17 周以内的孕妇开展遗传性聋基因检测,强调孕期基因检测和遗传咨询的重要性。方法:通过 PCR 扩增技术,对 *GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4* 和 *mtDNA* 等 4 个耳聋基因的 21 个突变位点进行检测,并对阳性样本的阳性率、突变率和民族分布进行统计描述性分析。结果:*GJB2* 和 *SLC26A4* 基因的阳性率为 1.24% 和 1.43%,在阳性样本中突变率分别占 40.62% 和 46.88%,*GJB3* 基因的阳性率为 0.19%,*mtDNA* 突变基因占 0.14%,且全部为 *mtDNA* (Heterozygous),双阳多基因突变型 *GJB2/SLC26A4* 仅为 1 例,阳性率为 0.05%,*GJB2* c. 235delC 位点携带频率最高,占 *GJB2* 突变基因的 65.38%,占突变基因样本 26.56%。结论:*GJB2* 和 *SLC26A4* 为最常见的耳聋基因,且 *GJB2* c. 235delC 位点最常见,确认耳聋突变位点有助于防止遗传性耳聋儿童出生,基因诊断、遗传咨询和适当的干预对于缓解先天性问题至关重要。

[关键词] 遗传性聋;听力损失;基因突变;孕妇;基因筛查

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.11.012

[中图分类号] R764 [文献标志码] A

The analysis of gene screening results for common hereditary hearing loss in 2 102 pregnant women in Dali area

WANG Bowen^{1,2} MA Fanyuan³ TIAN Chunjie¹

(¹College of Clinical Medicine, Dali University, Dali, 671000, China; ²Department of Otolaryngology, Maternal and Child Health Hospital of Dali Bai Autonomous Prefecture; ³Chinese People's Liberation Army 94719 Unit Hospital)

Corresponding author: MA Fanyuan, E-mail: 390375281@qq.com

Abstract Objective: By conducting genetic testing of hereditary hearing loss in pregnant women within 17 weeks of gestation in Dali areas, the importance of genetic testing and genetic counseling during pregnancy was emphasized. **Methods:** Twenty-one mutation sites of 4 hearing loss genes, including *GJB2*, *GJB3*, *SLC26A4* and *mtDNA*, were detected by PCR amplification technology. The positive ratio, mutation ratio and ethnic distribution of positive samples were statistically described. **Results:** The positive ratios of *GJB2* and *SLC26A4* genes were 1.24% and 1.43%, respectively, with mutation rates of 40.62% and 46.88% in the positive samples, respectively. The positive ratio of *GJB3* gene was 0.19%, and *mtDNA* mutation genes accounted for 0.14%, and all of them were *mtDNA* (Heterozygous). There was only one case of *GJB2/SLC26A4* double positive multi-gene mutation, with a positive ratio of 0.05%. The frequency of *GJB2* c. 235delC site was the highest, accounting for 65.38% of *GJB2* mutation genes and 26.56% of mutation gene samples. **Conclusion:** *GJB2* and *SLC26A4* are the most common genes of hearing loss, and *GJB2* c. 235delC site is the most common mutation site. Identifying the hearing loss mutation site is of great importance to prevent the birth of hereditary hearing loss children, and genetic diagnosis, genetic counseling, and appropriate intervention are crucial to alleviate congenital problems.

Key words hereditary hearing loss; hearing loss; gene mutation; pregnant woman; genetic testing

耳聋 (hearing loss) 的病因复杂多样,约 50% 与遗传有关,称为遗传性聋 (hereditary hearing loss),系一种由基因突变引起的听力损失,通常在出生时或婴儿期就开始出现,可引起迟发性或渐进性感音神经性聋,已报道了 105 个遗传位点和 67

个基因与遗传性聋相关^[1]。中国人群常染色体隐性遗传性非综合征性聋 (autosomal recessive non-syndromic hearing loss, ARNSHL) 常见致病基因包括 *GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4*、*MYO15A*、*OTOF*、*CDH23* 和线粒体 DNA (mitochondrial gene, *mtDNA*),其中 *GJB2* 和 *SLC26A4* 最常见^[2]。*GJB2* 基因是我国最常见的致聋基因,在耳聋人群中突变检出率约 21.6%。*SLC26A4* 基因突变既可引起前庭导水管扩大与 Mondini 畸形,也与 Pendred 综合征有关^[3]。先天性的听力损失可严重影响儿童的话

¹大理大学临床医学院(云南大理,671000)

²大理白族自治州妇幼保健院耳鼻喉科

³中国人民解放军 94719 部队医院

通信作者:马藩源, E-mail: 390375281@qq.com

言、认知和情感发育^[4],因此对孕妇进行耳聋基因检测显得尤为重要。本研究对大理地区 2 102 例孕妇利用 PCR 扩增技术进行基因筛查以及相应的外显子测序,旨在为耳聋基因流行病学调查和孕妇产前诊断提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:2018 年 11 月 1 日至 2021 年 10 月 31 日大理地区孕 17 周以内听力正常的女性,数据来源大理大学临床医学院数据库。进行基因检测前,筛查者均被详细讲解耳聋基因筛查的相关知识。排除标准:①孕妇本人或其直系亲属耳聋;②孕妇本人未能签署知情同意书或未能配合检测者;③孕妇孕期超过 17 周,或无备孕意愿。

1.2 方法

基因型和基因位点检测信息依托金域医学,经患者知情同意,抽取外周静脉血 2~3 mL,EDTA 抗凝,使用多重 PCR 技术,对 *GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4*、*mtDNA* 等 4 个基因中已知致病位点进行扩增,同时将测序接头连接上,利用一代测序技术建立常见遗传性聋基因检测信息表,签订知情同意书。

检测流程:①干血斑基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA,再用紫外分光光度计检测方法对其进行提取 DNA 的光谱定量和纯度的分析检测;②PCR 反应体系;③虾碱性磷酸酶消化反应(SAP 反应);④PCR 碱基延伸法扩增致病基因位点附近;⑤树脂纯化和质谱上机反应;⑥针对 4 个耳聋基因 21 个突变位点进行检测,各型引物之间、引物和产物之间、各产物之间的质量均各不相同,在质谱的峰图上能够完全彼此区分。

1.3 统计学方法

采用 Excel Graphpad Prism8.0 软件对样本数据进行绘图填表,采用 % 描述测量结果。

2 结果

对大理地区 2 102 例孕 17 周前孕妇样本人群的 4 个耳聋基因的 21 个位点的筛查结果进行描述分析,发现 64 例含有基因位点突变,阳性率为 3.04%。在检测的 4 个基因中,携带突变位点的基因有 *GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4*、*mtDNA*,以及多基因型合子 *GJB2/SLC26A4*,其中 *GJB2* (1.24%, 26/2 102)和 *SLC26A4* (1.43%, 30/2 102)基因在样本中的阳性率明显高于其他基因,在阳性样本中突变率(mutation ratio)分别占 40.62% (26/64)和 46.88% (30/64)。*GJB3* 基因的阳性率为 0.19% (4/2 102),占阳性样本总数的 6.25% (4/64)。另外,发现 *mtDNA* 突变基因 3 例,占 0.14% (3/2 102),且全部为 *mtDNA* (Heterozygous),占阳性样本突变率为 4.69% (3/64),本研究并未检

测到 *mtDNA* (Homozygous)。此外,多基因突变型 *GJB2/SLC26A4* 仅为 1 例,阳性率为 0.05% (1/2 102),占阳性样本突变率为 1.56% (1/64)。

在 64 例基因突变型样本中,*GJB2* 收集到 5 种单基因突变位点共 26 例,c.235delC 位点携带频率最高,占 *GJB2* 突变基因的 65.38% (17/26)。4 例 *GJB3* 携带 2 种突变位点,c.547G>A 突变位点 3 例,占 *GJB3* 突变基因的 75.00% (3/4)。*SLC26A4* 单基因突变样本 30 例,包括 3 例 c.1174A>T、3 例 c.1229C>T、2 例 c.1707+5G>A、4 例 c.1975G>C、4 例 c.2027T>A、2 例 c.2162C>T、4 例 c.2168A>G、2 例 c.281C>T、1 例 c.589G>A,以及 5 例 c.919-2A>G。另外,*mtDNA* 突变基因型 3 例,m.1555A>G 为 *mtDNA* 主要携带方式。双阳突变多基因位点共 1 例,基因型为 *GJB2/SLC26A4*,基因位点为 c.176_191del16/c.919-2A>G。基因突变位点与民族之间的百分率见表 1,汉族占阳性样本 65.6% (45/64),少数民族中彝族频数最多,占 18.75% (12/64)。各民族的基因型和基因位点分布情况列联表见图 1。

3 讨论

GJB2 表型是由过量突变等位基因 c.235delC 引起的遗传隐性突变,其中存在嵌合体母体单亲二倍体(uniparental disomy,UPD),表明早期胚胎存在合子后有丝分裂错误,2 个细胞系在同一个体中共存,其中 1 个细胞系具有正常的双亲二体,另 1 个具有母系同体^[5]。*GJB2* 基因突变会导致缝隙连接蛋白被破坏,以及细胞内 K⁺ 稳态被破坏,这些都会引起听力损失^[6]。Falah 等^[7]对伊朗人群的研究中,发现 *GJB2* 基因突变占 16.5%,并未发现 *GJB6* 基因突变,提出 *GJB2* 表达减少是听力障碍的原因,而顺式调控元件(cis-regulatory element)的缺失则是 *GJB2* 表达减少的原因,所以顺式作用区(cis-acting regions)能作为调节基因表达的特定分子的潜在治疗靶点。此外,上游变异(upstream variation)可以解释耳聋表型,如果 *GJB2* 的表达发生改变,连接蛋白 26 水平就会改变,并调控表型^[8]。因此,有必要通过染色质构象和调控变异来研究非编码基因组,以克服诊断困境。

非综合征性感音神经性听力损失(non-syndromic sensorineural hearing loss,NSNHL)是一组由于内耳器官、听神经或大脑中负责感知声音的中心受损而发生听力损失的疾病,*GJB2*、*GJB6* 和 *GJB6* 连接蛋白基因在 NSNHL 发生发展中起到关键作用,尤其是 *GJB2*c.35delG 非编码和编码外显子变异序列^[9]。Jiang 等^[10]研究表明,在中国人群 *GJB2*c.235delC 等位基因为单一来源,而 *GJB2*c.109G>A 等位基因为多个独立来源,进一

步阐明了该基因为亚洲人群的奠基者效应(founder effect),因此认为 *GJB2*c. 109G>A 是东亚人特有的单倍型突变。与该研究结果一致,本研究中 *GJB2*c. 235delC 在汉族、白族、彝族孕妇人群中占比最多。汪在华等^[11] meta 分析结果提示 *GJB2* 等位基因 c. 109G>A(p. V37I)变异与耳聋致病风险显著相关($OR = 3.56, 95\%CI = 2.31 \sim 5.47, P <$

0.001)。而 Doll 等^[12] 研究提出, *GJB2*c. 231G>A, p. (Trp77*) 变异为巴基斯坦耳聋人群最常见的 *GJB2* 等位基因之一,而其他研究却认为 *SLC26A4* 是该人群中最常见的耳聋基因,这可能是由于该研究在地理区域局限性所致的创始人变异效应(founder variants effect)。

表 1 孕妇耳聋基因突变位点的各民族分布例(%)

基因	突变位点	民族				总计
		汉族	白族	彝族	回族	
<i>GJB2</i>	c. 167delT	2(3.13)	0	0	0	2(3.13)
	c. 176_191del16	2(3.13)	0	0	0	2(3.13)
	c. 235delC	6(9.38)	5(7.80)	6(9.38)	0	17(26.57)
	c. 299_300delAT	0	0	0	0	0
	c. 35delG	1(1.56)	0	1(1.56)	0	2(3.13)
	c. 508_511dupAACG	0	1(1.56)	1(1.56)	1(1.56)	3(4.68)
<i>GJB3</i>	c. 538C>T	0	0	0	1(1.56)	1(1.56)
	c. 547G>A	3(4.69)	0	0	0	3(4.68)
<i>SLC26A4</i>	c. 1174A>T	2(3.13)	1(1.56)	0	0	3(4.68)
	c. 1226G>A	0	0	0	0	0
	c. 1229C>T	3(4.69)	0	0	0	3(4.68)
	c. 1707+5G>A	2(3.13)	0	0	0	2(3.13)
	c. 1975G>C	4(6.25)	0	0	0	4(6.25)
	c. 2027T>A	4(6.25)	0	0	0	4(6.25)
	c. 2162C>T	2(3.13)	0	0	0	2(3.13)
	c. 2168A>G	2(3.13)	1(1.56)	1(1.56)	0	4(6.25)
	c. 281C>T	2(3.13)	0	0	0	2(3.13)
	c. 589G>A	1(1.56)	0	0	0	1(1.56)
	c. 919-2A>G	2(3.13)	0	3(4.69)	0	5(7.81)
<i>mtDNA</i>	m. 1494C>T	0	0	0	0	0
	m. 1555A>G	3(4.69)	0	0	0	3(4.68)
<i>GJB2/SLC26A4</i>	c. 176_191del16/ c. 919-2A>G	1(1.56)	0	0	0	1(1.56)
合计		42(65.63)	8(12.50)	12(18.75)	2(3.12)	64(100.00)

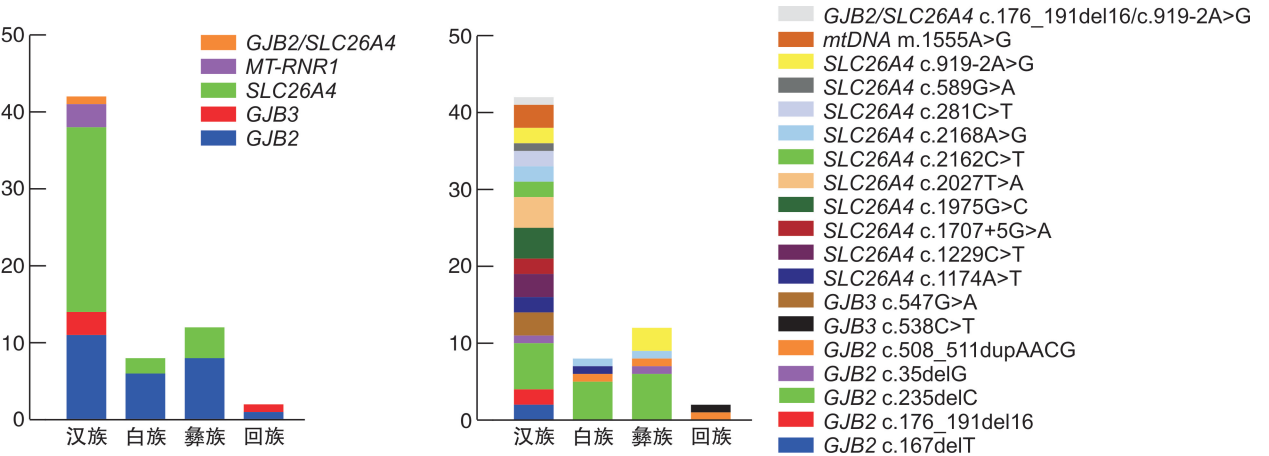


图 1 各民族的基因型和基因位点分布情况列联表

GJB3 作为细胞间通道在离子动态平衡中起着至关重要的作用, K^+ 循环对于听力也起着第二信使作用, 可能与听神经病的高频非综合征听力损失有关。*GJB3* 与 *GJB2* 具有遗传模式, 在人类中与 *GJB2* 有 75.9% 的同源性^[13], *GJB3* 基因突变在上分化表皮和耳蜗组织中高度表达。*GJB3* 编码连接蛋白 31(connexin 31, Cx31), 可导致变异性红斑角化症(erythrokeratoderma variabilis, EKV) 和 NSNHL, 以及先天性听力损失和儿童时期的迟发性听力损失^[14]。虽然本研究样本中, *GJB3* 阳性率仅为 0.19%(4/2102), 但可能是因为受地理区域限制, 所以仍需重视与 *GJB3* 相关的 EKV、鱼鳞病和 NSNHL。

中国大多数地区和民族中 *GJB2*c. 235delC 是最常见的等位基因, 其次是 *SLC26A4*c. IVS7-2A>G^[15]。*SLC26A4*(solute carrier family member 4) 变异与特定听觉表型相关, 如前庭导水管扩大伴波动性听力损失。*SLC26A4* 基因包含 21 个外显子, *SLC26A4*IVS7-2A>G 突变是最常见的突变位点^[16]。*SLC26A4* 与 Pendred 综合征有关, 从出生到青春期的任何年龄段都可能发生 Pendred 综合征, 并与感冒、发热、轻度颅脑损伤、气压创伤或其他导致颅内压升高的病因有关^[17]。

mtDNA 突变引起的特殊类型的糖尿病, 常合并感音神经性耳聋, 最常见的突变位点为 m. 3243A>G, 占 85%^[18]。除了基因序列突变外, 基因表达调控(转录、mRNA 加工和翻译)的差异, 以及包括 DNA 甲基化和基因组印迹、*mtDNA* 突变在内的表观遗传调控, 也会导致和耳聋相关的 Wolfram 综合征^[19]。*mtDNA* 面临突变风险, 会产生损害细胞的 ROS, 阻碍细胞器发挥作用, 导致线粒体功能障碍和听力损失^[20]。12S rRNA 中常见的 *mtDNA* 突变是 *MT-RNR1* m. 1555A>G, m. 1494C>T 和 m. 961 ins/Delc, 常见于氨基糖苷类抗生素引起的敏感性诱饵毒性(bait toxicity)^[21]。*mtDNA* 缺陷又是 Leber 遗传性视神经病变、Kearns-Sayre 综合征等遗传性疾病的常见原因, 这些遗传病具有临床高度变异性的神经特征, 缺乏有效治疗方法。*mtDNA* 致使细胞能量缺乏, 可损害耳蜗毛细胞功能, 并导致感音神经性聋(sensorineural hearing loss), 以及代谢最活跃的器官出现紊乱, 如视网膜、肌肉、肾脏和大脑^[22]。

耳聋会表现出显著的遗传异质性和表型变异。对耳聋基因进行遗传系谱分析、遗传咨询、孕妇产前诊断和婚育指导, 能够有效减少遗传性聋患儿出生率, 对遗传性聋的三级预防具有重要意义^[23]。由于胎儿的胎龄一般每周增加 1%, 为确保有足够的胎龄进行准确的胎儿基因分型, 检测最好在孕中期进行常规胚胎筛查, 对可能致病亲本突变筛查出

最有可能的等位基因遗传模式和基因型, 以便夫妇能够在知情的情况下做出是否终止妊娠的决定^[24]。一旦明确孕妇为常染色体隐性遗传聋基因致病变异携带者, 建议其配偶尽早进行相关基因诊断; 如果夫妻双方均为该隐性基因致病变异携带者, 则胎儿有 25% 的可能性获得来自父母的双等位基因致病变异而成为遗传性聋患儿, 因此产前诊断和遗传咨询对于风险评估显得尤为重要^[25]。遗传性聋的产前诊断, 主要是经基因诊断明确胎儿的基因型后, 预测胎儿的听力学表型, 并向家庭提供相应的遗传咨询^[26]。但是, 耳聋基因筛查既具有必要性也具有一定的局限性。筛查并非诊断, 筛查的目的是发现问题, 并行进一步的明确诊断和给予靶向性的干预指导^[27]。

综上所述, 耳聋在男性和女性中都很常见, 如果这对夫妇有相同的耳聋突变位点, 其后代患病的风险会显著增加, 确认耳聋突变位点有助于防止遗传性聋患儿出生, 因此基因诊断、遗传咨询和适当的干预对于改善先天性问题是至关重要的。未来的队列研究建议使用更复杂的技术, 如下一代测序, 对其他听力损失相关基因进行大样本研究和广泛研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zheng KF, Lin S, Gao J, et al. Novel compound heterozygous MYO15A splicing variants in autosomal recessive non-syndromic hearing loss[J]. BMC Med Genomics, 2024, 17(1):4.
- [2] 贺骏, 纳洋, 刘激扬. 携带 *GJB2* 或 *SLC26A4* 基因单杂合变异新生儿的 Sanger 测序分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(11):1213-1216.
- [3] 谢璧蔚, 李兰. 耳聋基因 *GJB2* 及 *SLC26A4* 临床表型研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 45(6):333-336.
- [4] 张拔山, 李婵, 朱梓年, 等. 东莞地区 16182 名个体 18 个耳聋易感基因 100 个变异位点的测序筛查[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(4):373-377.
- [5] Lin YH, Wu PC, Tsai CY, et al. Hearing impairment with monoallelic *GJB2* variants; a *GJB2* cause or non-*GJB2* cause? [J]. 2021, 23(10):1279-1291.
- [6] 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.
- [7] Falah M, Houshmand M, Balali M, et al. Role of *GJB2* and *GJB6* in Iranian nonsyndromic hearing impairment: from molecular analysis to literature reviews [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2020, 39(1):1-12.
- [8] Le Nabec A, Collobert M, Le Maréchal C, et al. Whole-genome sequencing improves the diagnosis of *DFNB1* monoallelic patients[J]. Genes, 2021, 12(8):1267.
- [9] Petrova N, Tebieva I, Kadyshev V, et al. Hereditary e-

- tiology of non-syndromic sensorineural hearing loss in the Republic of North Ossetia-Alania [J]. PeerJ, 2023,11:e14514.
- [10] Jiang Y, Huang SS, Zhang Y, et al. Evolutionary origin of pathogenic GJB2 alleles in China[J]. Clin Genet, 2022,102(4):305-313.
- [11] 汪在华,邵莹,李隽. GJB2 基因 p. V37I 变异及类型与耳聋致病风险的荟萃分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022,39(12):1313-1318.
- [12] Doll J, Vona B, Schnapp L, et al. Genetic spectrum of syndromic and non-syndromic hearing loss in Pakistani families[J]. Genes, 2020,11(11):1329.
- [13] Aliazami F, Farhud D, Zarif-Yeganeh M, et al. *Gjb3* gene mutations in non-syndromic hearing loss of Bloch, kurd, and Turkmen ethnicities in Iran[J]. Iran J Public Health, 2020,49(11):2128-2135.
- [14] Gao YJ, Zhang QL, Zhang SY, et al. A connexin gene (*GJB3*) mutation in a Chinese family with erythrokeratoderma variabilis, ichthyosis and nonsyndromic hearing loss: case report and mutations update[J]. Front Genet, 2022,13:797124.
- [15] Zeng XX, Liu ZF, Wang J, et al. Combined hearing screening and genetic screening of deafness among *Hakka newborns* in China[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020,136:110120.
- [16] Ma DY, Zhang JJ, Luo CY, et al. Genetic counseling for patients with nonsyndromic hearing impairment directed by gene analysis[J]. Mol Med Rep, 2016,13(3):1967-1974.
- [17] Hu H, Zhou P, Wu JY, et al. Genetic testing involving 100 common mutations for antenatal diagnosis of hereditary hearing loss in Chongqing, China[J]. Medicine, 2021,100(17):e25647.
- [18] 陈芳,张勤颖,张秋静,等. 合并感音神经性耳聋的遗传性内分泌代谢病研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024,38(1):63-69.
- [19] Gong YY, Xiong L, Li XJ, et al. A novel mutation of WFS1 gene leading to increase ER stress and cell apoptosis is associated an autosomal dominant form of Wolfram syndrome type 1[J]. BMC Endocr Disord, 2021,21(1):76.
- [20] Chou CW, Hsu YC. Current development of patient-specific induced pluripotent stem cells harbouring mitochondrial gene mutations and their applications in the treatment of sensorineural hearing loss[J]. Hear Res, 2023,429:108689.
- [21] Wu J, Hao ZJ, Fu DG, et al. Mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity and hearing loss susceptibility identified by meta-analysis[J]. J Med Genet, 2015,52(2):95-103.
- [22] Wang JH, Yan DD, Cui HY, et al. Identification of eight genomic protective alleles for mitochondrial diabetes by Kinship-graph convolutional network [J]. J Diabetes Investig, 2024,15(1):52-62.
- [23] 雷洁,韩璐好,邓茜,等. 33 911 例新生儿听力联合耳聋基因筛查及随访结果的分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021,38(1):32-36.
- [24] Han MY, Li ZF, Wang WL, et al. A quantitative cSMART assay for noninvasive prenatal screening of autosomal recessive nonsyndromic hearing loss caused by GJB2 and SLC26A4 mutations[J]. Genet Med, 2017,19(12):1309-1316.
- [25] 中国耳聋基因筛查与诊断临床多中心研究协作组,全国防聋治聋技术指导组. 遗传性耳聋基因筛查规范[J]. 中华医学杂志, 2021,101(2):97-102.
- [26] 令娜娜,郭玉芬,徐百成. 遗传性耳聋的三级预防策略进展[J]. 实用预防医学, 2021,28(8):1021-1024, 封 3.
- [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.

(收稿日期:2024-03-10)

(上接第 1060 页)

- [16] 虞鹏程,高楠,李旭茂,等. 喉肌电图在声带麻痹与环杓关节脱位疾病中的鉴别价值[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018,32(6):420-423.
- [17] Mathias Aaen, McGlashan J, Sadolin C. Investigating laryngeal “tilt” on same-pitch phonation-preliminary findings of vocal mode metal and density parameters as alternatives to cricothyroid-thyroarytenoid “mix” [J]. J Voice, 2019,33(5):806. e9-806806. e21.
- [18] 陈仁辉,吴敏健,杨金珊,等. 频闪喉镜和气流动力学检测在预判甲状腺术后单侧声带麻痹早期恢复声带运动的价值[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022,36(10):776-780.
- [19] Succo G, Cirillo S, Bertotto I, et al. Arytenoid fixation in laryngeal cancer: radiological pictures and clinical correlations with respect to conservative treatments [J]. Cancers, 2019,11(3):360.
- [20] Katilmio H, Oztürkcan S, Ozdemir I, et al. A clinicopathological study of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: correlation of cord-arytenoid mobility with histopathologic involvement [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007,136(2):291-295.

(收稿日期:2024-02-05)