

## • 论著—临床研究 •

# GJB2 基因 p. V37I 纯合及复合杂合突变者 婴儿期的听力表型分析\*

阮宇<sup>1</sup> 文铖<sup>1</sup> 程晓华<sup>1</sup> 张伟<sup>1</sup> 谢锦各<sup>1</sup> 李悦<sup>1</sup> 邓琳<sup>1</sup> 黄丽辉<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析 GJB2 基因 p. V37I 纯合及复合杂合突变者的听力表型,旨在为遗传咨询提供参考。方法:研究对象为 2023 年 1 月—2024 年 3 月在北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科确诊为 GJB2 基因 p. V37I 纯合及复合杂合突变患儿 53 例,患儿均接受了新生儿听力筛查、23 项耳聋基因筛查及听力学检查(听性脑干反应、声导抗、畸变产物耳声发射、听性稳态反应)。对比分析纯合突变组(30 例)与复合杂合突变组(23 例)的新生儿听力筛查及各项听力学诊断结果。结果:53 例中,总体新生儿听力筛查未通过率为 64.15%(34/53),纯合突变组未通过率 80.00%(24/30)高于复合杂合突变组 43.48%(10/23),2 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。3 例 p. V37I 复合杂合突变者新生儿听力筛查通过,诊断为单侧轻度听力损失。53 例平均确诊月龄为(3.77±1.40)个月,确诊听力损失 25 例(47.17%,25/53),其中单侧 13 例,双侧 12 例;听力正常 28 例(52.83%,28/53)。确诊听力损失比例,纯合突变组(56.67%,17/30)与复合杂合突变组(34.78%,8/23)差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。听力损失 25 例(37 耳)中,轻度、中度及极重度听力损失占比分别为 70.27%(26/37)、27.03%(10/37)、2.70%(1/37)。纯合突变组与复合杂合突变组听力损失程度均以轻度为主,占比分别为 70.37%(19/27)及 70.00%(7/10),2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:GJB2 基因 p. V37I 纯合及复合杂合突变者婴儿期以轻度听力损失为主,纯合及复合杂合突变者出现听力损失的概率及听力损失程度无明显差异。对目前听力诊断正常的 p. V37I 纯合及复合杂合突变者,需要临床持续随访。

**[关键词]** GJB2 基因;p. V37I;听力表型;听力损失

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.12.003

**[中图分类号]** R764.43 **[文献标志码]** A

## Clinical hearing phenotypes analysis of GJB2 gene p. V37I homozygote and compound heterozygote mutation in infants

RUAN Yu WEN Cheng CHENG Xiaohua ZHANG Wei XIE Jin'ge  
LI Yue DENG Lin HUANG Lihui

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Otolaryngology, Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery[Capital Medical University], Ministry of Education, Beijing, 100005, China)

Corresponding author: HUANG Lihui, E-mail: huangpub@126.com

**Abstract Objective:** To analyze the hearing phenotypes of p. V37I homozygote and compound heterozygote mutation in GJB2 gene, and to provide basis for genetic counseling. **Methods:** Fifty-three subjects with p. V37I homozygote and compound heterozygote mutation were recruited at Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital from January 2023 to March 2024. All subjects received universal newborn hearing screening (UNHS), 23-site chip neonatal deafness genetic screening and audiological tests, including ABR, acoustic immittance, DPOAE, ASSR. The results of newborn hearing screening and hearing diagnosis were compared between homozygous mutation group of 30 cases and compound heterozygous mutation group of 23 cases. **Results:** In 53 cases, the overall refer rate of UNHS was 64.15%(34/53), the refer rate of homozygous mutation group was 80.00%(24/30), which was higher than that of compound heterozygous mutation group (43.48%, 10/23), the difference between the two groups was statistically significant( $P < 0.05$ ). Three subjects

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82071064,81870730);首都卫生发展科研专项自主创新项目(No:首发2022-2-1092)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 北京市耳鼻咽喉科研究所 耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学)(北京,100005)

通信作者:黄丽辉,E-mail:huangpub@126.com

with p. V37I compound heterozygous mutation had passed UNHS and diagnosed with unilateral mild hearing loss. The average age of diagnosis of 53 cases was  $(3.77 \pm 1.40)$  months, 25 cases with hearing loss accounted for 47.17%, including 13 cases with unilateral, 12 cases with bilateral, 28 cases with normal hearing accounted for 52.83%. There was no significant difference between homozygous mutation group (56.67%, 17/30) and compound heterozygous mutation group (34.78%, 8/23) in the proportion of confirmed hearing loss ( $P > 0.05$ ). Among 37 ears of 25 patients with hearing loss, the proportion of mild, moderate and profound hearing loss were 70.27% (26/37), 27.03% (10/37) and 2.70% (1/37), respectively. The hearing loss degree of the homozygous mutation group and the compound heterozygous mutation group were mainly mild, accounting for 70.37% (19/27) and 70.00% (7/10) respectively. There was no significant difference between the two groups in the distribution of hearing loss degree ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The probability of hearing loss was 47.17% in infants of *GJB2* gene p. V37I homozygote and compound heterozygote mutation, mainly mild hearing loss. There was no difference in the probability of hearing loss and the distribution of hearing loss degree between the two groups. Patients with p. V37I homozygous and compound heterozygous mutation currently diagnosed as normal hearing need continuous clinical follow-up.

**Key words** *GJB2* gene; p. V37I; hearing phenotypes; hearing loss

*GJB2* 基因是导致非综合征型耳聋 (nonsyndromic hearing loss, NSHL) 最常见的基因, 50% 以上的 NSHL 是由 *GJB2* 基因突变引起<sup>[1]</sup>。*GJB2* 基因突变具有明显的种族和地域差异, 其中 p. V37I (c. 109G > A) 在东南亚具有较高携带率<sup>[2-5]</sup>。p. V37I 与轻到中度听力损失相关<sup>[6-9]</sup>, 随着对轻中度听力损失的广泛关注, p. V37I 也越来越受到临床重视。23 项新生儿耳聋基因筛查新纳入了包括 c. 109G > A 在内的 8 个筛查位点, 自 2022 年起在全国多地开展。最新研究显示<sup>[10]</sup>, 23 项新生儿耳聋基因筛查中, c. 109G > A 突变率最高 (6.579%, 1 382/21 006), 在纯合及复合杂合突变者中, p. V37I 双等位基因突变占 89.09% (49/55)。由于 p. V37I 外显率较低且听力表型变异度较大, 给临床诊疗和遗传咨询带来极大挑战<sup>[11-12]</sup>, 因此, 本研究对 *GJB2* 基因 p. V37I 纯合及复合杂合突变者的听力表型进行研究, 分析其新生儿听力筛查及各项听力学诊断结果, 为遗传咨询提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

研究对象为 2023 年 1 月—2024 年 3 月在我院确诊为 *GJB2* 基因 p. V37I 纯合及复合杂合突变患儿 53 例, 其中男 29 例, 女 24 例; 年龄 2~8 个月, 平均  $(3.77 \pm 1.40)$  个月, 中位年龄 3 个月。入组标准: ①接受 23 项新生儿耳聋基因筛查; ②接受新生儿听力筛查有明确结果; ③接受听力学检查有明确结果, 包括听性脑干反应 (ABR)、声导抗、畸变产物耳声发射 (distortion product otoacoustic emission, DPOAE)、听性稳态反应 (auditory steady-state response, ASSR)。根据基因型分为纯合突变组 30 例及复合杂合突变组 23 例。

### 1.2 新生儿耳聋基因筛查

通过新生儿足跟血提取 DNA, DNA 浓度需大于 2 ng/ $\mu$ L。采用晶芯<sup>®</sup> 23 项遗传性耳聋相关基

因检测试剂盒检测 4 个基因的 23 个位点, 包括 *GJB2* 基因上的 9 个位点 (c. 235delC、c. 299\_300delAT、c. 109G > A、c. 176\_191del16、c. 257C > G、c. 512insAACG、c. 427C > T、c. 35insG、c. 35delG); *SLC26A4* 基因上的 11 个位点 (c. 919-2A > G、c. 2168A > G、c. 1174A > T、c. 1226G > A、c. 1229C > T、c. 1975G > C、c. 2027T > A、c. 589G > A、c. 1707+5G > A、c. 917insG、c. 281C > T); 线粒体 12SrRNA 基因上的 2 个位点 (m. 1494C > T、m. 1555A > G); *GJB3* 基因上的 c. 538C > T。

### 1.3 新生儿听力筛查

根据《新生儿听力筛查技术规范 [卫妇社发 [2010]96 号]》, 使用耳声发射或 AABR 在新生儿出生后 48 h 至出院前进行初筛, 未通过者及漏筛者于 42 d 内进行双耳复筛, 复筛未通过者 3 个月龄内转诊至听力障碍诊治机构。新生儿重症监护病房婴儿出院前进行 AABR 筛查, 未通过者直接转诊至听力障碍诊治机构<sup>[13]</sup>。使用新生儿听力筛查仪进行听力筛查, 相关测试参数如下: 瞬态诱发耳声发射 (transient evoked otoacoustic emissions, TEOAE): 刺激声为 click 声; 刺激声强度: 72~80 dB peSPL; 频率范围为 1.5~4 500 Hz; 信号叠加次数: 500~2 080 次; 背景噪声  $\leq 45$  dB (A)。DPOAE: 刺激声为 2 个不同频率的纯音 f1 和 f2,  $f2/f1 = 1.22$ ,  $f2 = 2 000, 3 000, 4 000, 5 000$  Hz。刺激声强度: L1 = 65 dB SPL, L2 = 55 dB SPL; 背景噪声  $\leq 45$  dB (A)。AABR: 刺激声为交替极性的 click 声; 刺激声强度为 35 dB n HL; 刺激速率为 93 次/s; 采样率为 16 000 Hz; 信号叠加次数最高 15 000 次; 频率范围为 700/750~5 000 Hz; 背景噪声  $\leq 45$  dB (A)。TEOAE、DPOAE 和 AABR 结果由筛查设备自动判定并显示为通过或未通过。

### 1.4 听力诊断

对所有患儿进行听力诊断, 包括 ABR、声导

抗、DPOAE 及 ASSR 测试。大部分患儿年龄较小,无法配合完成主观听力学检测,故听力诊断标准参照国家卫生计生委妇幼司推荐,以 ABR 气导 V 波反应阈值 ≤ 30 dB nHL 作为 2 000~4 000 Hz 听力正常的指标;阈值 > 30 dB nHL 视为听力损失,听力损失程度分为 4 级:轻度为 31~50 dB nHL,中度为 51~70 dB nHL,重度为 71~90 dB nHL,极重度为 > 90 dB nHL<sup>[14-15]</sup>。同一例两耳听力损失程度不同时,以听力较好耳计算。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 27.0 软件,采用  $\chi^2$  检验,比较纯合突变组以及复合杂合突变组新生儿听力筛查未通过率、听力确诊情况及听力损失程度,显著性检验水准均定为  $\alpha = 0.05$ 。当列连表样本量  $n < 40$  或至少 1 个理论频数  $T < 1$  时,使用 Fisher 精确检验,显著性检验水准均定为  $\alpha = 0.05$ 。采用秩和检验,比较纯合突变组以及复合杂合突变组确诊月龄,显著性检验水准均定为  $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基因型分布

本研究中 p. V37I 纯合及复合杂合突变 53 例,其中纯合突变组 30 例,复合杂合突变组 23 例,2 组基因型分布见表 1。

表 1 2 组基因型分布

组别	基因型	例数
纯合突变组	c. 109G>A /c. 109G>A	30
复合杂合突变组	c. 235delC/c. 109G>A	16
	c. 299_300delAT /c. 109G>A_	5
	c. 35insG/c. 109G>A	1
	c. 257C>G /c. 109G>A	1
合计		53

2.2 新生儿听力筛查结果

本研究中,新生儿听力筛查未通过 34 例(双耳 30 例,单耳 4 例),占 64.15%;双耳通过 19 例,占 35.85%。2 组新生儿听力筛查结果比较见表 2,纯

合突变组新生儿听力筛查未通过占 80.00%,复合杂合突变组新生儿听力筛查未通过占 43.48%,2 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。3 例复合杂合突变者新生儿听力筛查通过,听力诊断确诊为单侧轻度听力损失;7 例纯合突变者及 5 例复合杂合突变者新生儿听力筛查未通过,听力诊断结果为正常,见表 3。

表 2 2 组新生儿听力筛查结果比较 例(%)

组别	例数	听力筛查通过	听力筛查未通过	
			双耳未通过	单耳未通过
纯合突变组	30	6(20.00)	21(70.00)	3(10.00)
复合杂合突变组	23	13(56.52)	9(39.13)	1(4.35)
合计	53	19(35.85)	30(56.60)	4(7.55)

表 3 2 组新生儿听力筛查与听力诊断结果比较

例(%)

组别	新生儿听力筛查	听力诊断		合计
		正常	听力损失	
纯合突变组	通过	6(100.00)	0(0)	6(100.00)
	未通过	7(29.17)	17(70.83)	24(100.00)
复合杂合突变组	通过	10(76.92)	3(23.08)	13(100.00)
	未通过	5(50.00)	5(50.00)	10(100.00)

2.3 听力诊断结果

2.3.1 听力确诊情况 53 例患儿中,确诊月龄 2~8 个月,平均(3.77 ± 1.40)个月,中位 3 个月,其中纯合突变组(3.83 ± 1.42)个月,复合杂合突变组(3.70 ± 1.40)个月,2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

53 例患儿中,确诊听力损失 25 例(47.17%),听力正常 28 例(52.83%)。听力损失者中,单侧 13 例(52.00%),双侧 12 例(48.00%),均为感音神经性听力损失。2 组听力确诊情况比较见表 4,纯合突变组确诊听力损失占 56.67%,复合杂合突变组占 34.78%,2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 4 2 组听力确诊情况比较

例(%)

组别	例数	正常	听力损失		
			单侧	双侧	合计
纯合突变组	30	13(43.33)	7(23.34)	10(33.33)	17(56.67)
复合杂合突变组	23	15(65.22)	6(26.09)	2(8.69)	8(34.78)
合计	53	28(52.83)	13(24.53)	12(22.64)	25(47.17)

2.3.2 听力损失程度 25 例(37 耳)患儿中,纯合突变组 27 耳,复合杂合突变组 10 耳。听力损失程度轻度、中度、重度、极重度分别为 26 耳(70.27%)、10 耳(27.03%)、0 耳、1 耳(2.70%)。

2 组听力损失程度比较见表 5,纯合突变组与复合杂合突变组均以轻度听力损失为主,占比分别为 70.37%及 70.00%,2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对确诊为右侧极重度听力损失的 p. V37I

纯合突变患儿进行内耳 MRI 检查,结果显示右侧 内听道窄,前庭蜗神经发育不良。

表 5 2 组听力损失程度比较

组别	听力损失 耳数	听力损失程度/耳(%)			
		轻度	中度	重度	极重度
纯合突变组	27	19(70.37)	7(25.93)	0(0)	1(3.70)
复合杂合突变组	10	7(70.00)	3(30.00)	0(0)	0(0)
合计	37	26(70.27)	10(27.03)	0(0)	1(2.70)

### 3 讨论

#### 3.1 新生儿听力筛查

本研究 53 例纯合及复合杂合突变者中,34 例(64.15%)新生儿听力筛查未通过。Chen 等<sup>[16]</sup>报道上海地区 63.41%(26/41)的 p. V37I 纯合及复合杂合突变新生儿听力筛查未通过。Du 等<sup>[17]</sup>对 p. V37I 复合杂合突变婴幼儿的研究发现,60.00%(12/20)的新生儿听力筛查未通过。本研究纯合及复合杂合突变者新生儿听力筛查未通过率与上述两项报道一致。

值得注意的是,本研究中 3 例复合杂合突变者新生儿听力筛查通过,听力诊断为单侧轻度听力损失。王现蕾等<sup>[18]</sup>对 p. V37I 复合杂合突变者的耳聋临床表型的相关性进行研究,发现 4 例儿童新生儿听力筛查通过,听力诊断结果为双侧轻度听力损失。提示临床即便 p. V37I 纯合及复合杂合突变者新生儿听力筛查通过,也应对其进行听力诊断并持续监测听力,以便早期发现。

本研究中 7 例 p. V37I 纯合突变者及 5 例 p. V37I 复合杂合突变者新生儿听力筛查未通过,听力诊断结果为正常,原因可能为中耳积液等。

#### 3.2 听力确诊情况

本研究中 56.67%的纯合突变者确诊听力损失。Lu 等<sup>[19]</sup>对 1 716 例新生儿听力、耳聋基因及巨细胞的联合筛查研究发现,40.00%的 p. V37I 纯合突变者确诊听力损失。本研究纯合突变组听力损失率(56.67%)略高于 Lu 等报道的 40.00%,原因可能为样本量存在差异,本研究纳入 30 例纯合突变者, Lu 等<sup>[19]</sup>研究纳入 15 例。本研究中,23 例复合杂合突变者中有 34.78%确诊听力损失。王现蕾等<sup>[18]</sup>对 41 例 p. V37I 复合杂合突变者的听力表型进行研究,结果显示 60.98%确诊为听力损失。本研究复合杂合突变组听力损失率(34.78%),明显低于王现蕾等报道的 60.98%,其原因可能与研究对象年龄与样本量差异有关。王现蕾等<sup>[18]</sup>研究对象的年龄为 3~78 个月,平均(27.6±19.1)个月。本研究中复合杂合突变者的年龄为 2~8 个月,平均(3.70±1.40)个月。

本研究中仍有 28 例(52.83%)纯合及复合杂合突变婴儿听力诊断结果正常,后续是否会发生迟

发性、进展性听力损失仍然是临床关注的重点。Wu 等<sup>[20]</sup>对 78 例 p. V37I 纯合及复合杂合突变新生儿 6 年的随访发现 p. V37I 纯合及复合杂合突变者每年听力恶化 1 dB HL,证实 p. V37I 纯合及复合杂合突变者迟发性及进展性的听力学特点。Chen 等<sup>[16]</sup>对 30 122 例不同年龄普遍人群的横断面研究显示, p. V37I 纯合及复合杂合突变者中度及以上听力损失( $\geq 35$  dB HL)的发生率随年龄增加而递增,20~40 岁为 23.08%,40~60 岁为 59.38%,60~85 岁为 80.00%。提示临床应对此类儿童密切随访。

本研究中的 13 例单侧听力损失的 p. V37I 纯合及复合杂合突变者,均已排除中耳积液引起的传导性听力损失,同时对单侧极重度听力损失者行内耳 MRI 检查以进行病因学分析。既往有研究报道 p. V37I 纯合及复合杂合突变者存在单侧听力损失,钟梅芳等<sup>[21]</sup>报道 43 例确诊为听力损失的 p. V37I 纯合及复合杂合突变者中,传导性听力损失 1 例;感音神经性听力损失 42 例,其中单侧听力损失 11 例,双侧听力损失 31 例。Lu 等<sup>[19]</sup>报道 15 例 p. V37I 纯合突变者中,6 例确诊为感音神经性听力损失,其中单侧听力损失 1 例,双侧听力损失 5 例。

#### 3.3 听力损失程度

本研究纯合及复合杂合突变者婴儿期听力损失程度以轻度为主(70.27%),其次为中度(27.03%)。Chen 等<sup>[16]</sup>报道, p. V37I 纯合及复合杂合突变者,听力以每年平均 0.4 dB HL 的速度进展。本研究中,患儿的年龄为 2~8 个月,平均 3.77 个月,考虑到迟发性及进行性听力损失的风险,应对此类患儿密切随访,延长随访时间。Huang 等<sup>[6]</sup>对 p. V37I 突变与听力表型的关系进行研究,106 例确诊为听力损失的 p. V37I 纯合及复合杂合突变者中,中度听力损失占比(53.78%)高于轻度听力损失(12.26%)。本研究轻度听力损失占比高于 Huang 等<sup>[6]</sup>报道,原因可能为研究对象年龄不同, Huang 等<sup>[6]</sup>研究对象的年龄 7 月龄~54 岁,平均 19.6 岁,高于本研究中研究对象的年龄。王现蕾等<sup>[18]</sup>报道 p. V37I 复合杂合突变者听力损失程度以轻度为主(14/25, 56.00%),其次为

中度(11/25,44.00%)。钟梅芳等<sup>[21]</sup>对 p. V37I 纯合及复合杂合突变婴儿的听力表型研究发现,43 例确诊听力损失的患儿中,轻度听力损失占比最高(89.33%),其次为中度听力损失(4.00%)。本研究听力损失程度与上述两项报道一致,均以轻度听力损失为主。

本研究中,1 例患儿为右侧极重度听力损失,其内耳 MRI 检查显示右侧前庭蜗神经发育不良,考虑听力损失程度可能与蜗神经发育不良有关。钟梅芳等<sup>[21]</sup>对听力损失程度为重度及以上的 2 例 p. V37I 纯合及复合杂合突变患儿进行影像学检查,结果显示 1 例患儿前庭发育畸形,1 例患儿蜗神经发育不良。提示临床对于重度及以上听力损失的 p. V37I 纯合及复合杂合突变者,结合影像学检查可以实现病因学的精准诊断。

本研究分析了北京地区 *GJB2* 基因 p. V37I 纯合及复合杂合突变者婴儿期的听力表型,出现听力损失的概率为 47.17%,以轻度听力损失为主。本研究还对比了 *GJB2* 基因 p. V37I 纯合突变组及复合杂合突变组新生儿听力筛查结果、听力确诊情况及听力损失程度,发现纯合突变组听力筛查未通过率高于复合杂合突变组,2 组出现听力损失的概率及听力损失程度无明显差异。本研究可为 *GJB2* 基因 p. V37I 纯合及复合杂合者的遗传咨询提供参考。本研究中的患儿年龄较小,后期仍需定期随访,延长随访时间,尤其是目前听力诊断正常的 p. V37I 纯合及复合杂合突变者。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Kenneson A, Van Naarden Braun K, Boyle C. *GJB2* (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review [J]. *Genet Med*, 2002,4(4):258-274.
- [2] Li L, Lu J, Tao Z, et al. The p. V37I exclusive genotype of *GJB2*: a genetic risk-indicator of postnatal permanent childhood hearing impairment[J]. *PLoS One*, 2012,7(5):e36621.
- [3] Wattanasirichaigoon D, Limwongse C, Jariengprasert C, et al. High prevalence of V37I genetic variant in the connexin-26(*GJB2*) gene among non-syndromic hearing-impaired and control Thai individuals [J]. *Clin Genet*, 2004,66(5):452-460.
- [4] Abe S, Usami S, Shinkawa H, et al. Prevalent connexin 26 gene(*GJB2*) mutations in Japanese[J]. *J Med Genet*, 2000,37(1):41-43.
- [5] Han SH, Park HJ, Kang EJ, et al. Carrier frequency of *GJB2*(connexin-26) mutations causing inherited deafness in the Korean population [J]. *J Hum Genet*, 2008,53(11-12):1022-1028.
- [6] Huang S, Huang B, Wang G, et al. The Relationship between the p. V37I Mutation in *GJB2* and Hearing Phenotypes in Chinese Individuals [J]. *PLoS One*, 2015,10(6):e0129662.
- [7] Lin YF, Lin HC, Tsai CL, et al. *GJB2* mutation spectrum in the Taiwanese population and genotype-phenotype comparisons in patients with hearing loss carrying *GJB2* c. 109G>A and c. 235delC mutations[J]. *Hear Res*, 2022,413:108135.
- [8] Yu X, Lin Y, Xu J, et al. Molecular epidemiology of Chinese Han deaf patients with bi-allelic and mono-allelic *GJB2* mutations[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020,15(1):29.
- [9] 周睿,关静,王秋菊. 儿童轻中度感音神经性听力损失的遗传特征分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024,38(1):18-22.
- [10] 阮宇,程晓华,张伟,等. 23 项新生儿耳聋基因筛查突变频谱分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024,38(4):267-272.
- [11] Chai Y, Chen D, Sun L, et al. The homozygous p. V37I variant of *GJB2* is associated with diverse hearing phenotypes[J]. *Clin Genet*, 2015,87(4):350-355.
- [12] Shen J, Oza AM, Del Castillo I, et al. Consensus interpretation of the p. Met34Thr and p. Val37Ile variants in *GJB2* by the ClinGen hearing loss expert panel[J]. *Genet Med*, 2019,21(11):2442-2452.
- [13] 中华人民共和国卫生部办公厅. 新生儿听力筛查技术规范[卫妇社发[2010]96 号][J]. *中国儿童保健杂志*, 2011,19(6):574-575.
- [14] 熊芬,谢林怡,史伟,等. 婴幼儿单侧听力损失的听力学特征分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023,37(3):169-172.
- [15] 黄丽辉,韩德民,刘莎,等. 未通过听力筛查的婴幼儿听力追踪分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005,40(9):10-14.
- [16] Chen Y, Wang Z, Jiang Y, et al. Biallelic p. V37I variant in *GJB2* is associated with increasing incidence of hearing loss with age[J]. *Genet Med*, 2022,24(4):915-923.
- [17] Du Y, Huang L, Cheng X, et al. Analysis of p. V37I compound heterozygous mutations in the *GJB2* gene in Chinese infants and young children [J]. *Biosci Trends*, 2016,10(3):220-226.
- [18] 王现蕾,王雪瑶,赵雪雷,等. 儿童 *GJB2* 基因 p. V37I 位点突变与耳聋临床表型的相关性研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2019,17(02):227-233.
- [19] Lu CY, Tsao PN, Ke YY, et al. Concurrent Hearing, Genetic, and Cytomegalovirus Screening in Newborns, Taiwan[J]. *J Pediatr*, 2018,199:144-150.
- [20] Wu CC, Tsai CH, Hung CC, et al. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study[J]. *Genet Med*, 2017,19(1):6-12.
- [21] 钟梅芳,马秋林,李楚凌,等. 携带 *GJB2* 基因 p. V37I 纯合及复合杂合变异婴儿的听力表型分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2023,31(1):12-17.

(收稿日期:2024-04-19)