

• 论著—临床研究 •

## 23 项新生儿耳聋基因筛查突变频谱分析\*

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

**[摘要]** 目的:分析北京市 23 项新生儿耳聋基因筛查的突变频谱,为遗传咨询及临床诊疗提供依据。方法:研究对象为 2022 年 12 月—2023 年 6 月在首都医科大学附属北京同仁医院接受 23 项耳聋基因筛查的新生儿 21 006 例。23 项耳聋基因筛查包括 4 个基因 23 个位点:GJB2 基因(c.35delG,c.176\_191del16,c.235delC,c.299\_300delAT,c.109G>A,c.257C>G,c.512insAACG,c.427C>T,c.35insG)、SLC26A4 基因(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(m.1555A>G,m.1494C>T)和 GJB3 基因(c.538C>T)。分析各基因位点的突变率及等位基因突变频率。结果:21 006 例中,耳聋基因筛查未通过率 11.516%(2 419/21 006)。4 个基因中 GJB2 基因突变率最高,为 9.097%(1 911/21 006),其次分别为 SLC26A4 基因 2.123%(446/21 006)、GJB3 基因 0.362%(76/21 006)及线粒体 12SrRNA 基因 0.176%(37/21 006)。GJB2 基因中,c.109G>A 和 c.235delC 突变率最高,分别为 6.579%(1 382/21 006)和 1.795%(377/21 006)。SLC26A4 基因中,c.919-2A>G 和 c.2168A>G 突变率最高,分别为 1.423%(299/21 006)和 0.233%(49/21 006)。等位基因突变频率,GJB2 基因 c.109G>A 最高,为 3.359%(1 411/42 012),其次为 GJB2 基因 c.235delC,0.897%(377/42 012)及 SLC26A4 基因 c.919-2A>G,0.719%(302/42 012)。结论:北京市 23 项新生儿耳聋基因筛查提示,GJB2 基因 c.109G>A 突变率和等位基因突变频率最高,值得临床重视。本研究丰富了 23 项新生儿耳聋基因筛查突变频谱的流行病学资料,可为临床提供依据。

**[关键词]** 新生儿;耳聋基因;突变率;等位基因突变频率

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.04.001

**[中图分类号]** R764.43 **[文献标志码]** A

## Mutation spectrum analysis of 23-site chip neonatal deafness genetic screening

RUAN Yu CHENG Xiaohua ZHANG Wei ZHAO Liping XIE Jingge  
WEN Cheng 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 mutation spectrum of 23-site chip newborn deafness genetic screening in Beijing, and to provide basis for genetic counseling and clinical diagnosis and treatment. **Methods:** The study included 21 006 babies born in Beijing from December 2022 to June 2023. All subjects underwent newborn deafness genetic screening in Beijing Tongren Hospital, covering 23 variants in 4 genes, the GJB2 gene(c.35delG, c.176\_191del16, c.235delC, c.299\_300delAT, c.109G>A, c.257C>G, c.512insAACG, c.427C>T, c.35insG), SLC26A4 gene(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), Mt12SrRNA (m.1555A>G, m.1494C>T) and GJB3 gene(c.538C>T). The mutation detection rate and allele frequency were analyzed. **Results:** The overall mutation detection rate was 11.516%(2 419/21 006), with the GJB2 gene being the most frequently involved at 9.097%(1 911/21 006), followed by the SLC26A4 gene at 2.123%(446/21 006), the GJB3 gene at 0.362%(76/21 006) and Mt12SrRNA at 0.176%(37/21 006). Among the GJB2 genes, c.109G>A and c.235delC mutation detection rates were the highest, with 6.579%(1 382/21 006) and 1.795%(377/21 006), respectively. Of

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

<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

the *SLC26A4* genes, c.919-2A>G and c.2168A>G had the highest mutation rates of 1.423%(299/21 006) and 0.233%(49/21 106), respectively. Regarding the allele frequency, *GJB2* c.109G>A was the most common variant with an allele frequency of 3.359%(1 411/42 012), followed by the *GJB2* c.235delC at 0.897%(377/42 012) and the *SLC26A4* c.919-2A>G at 0.719%(302/42 012). **Conclusion:** 23-site chip newborn deafness genetic screening in Beijing showed that *GJB2* c.109G>A mutation detection rate and allele frequency were the highest. This study has enriched the epidemiological data of 23-site chip genetic screening mutation profiles for neonatal deafness, which can provide evidence for clinical practice.

**Key words** newborn; deafness genes; mutation detection rate; allele frequency

新生儿听力损失在我国的发病率为 1%~3%,位于新生儿疾病筛查的首位<sup>[1-3]</sup>,其中 60%与遗传因素相关<sup>[4-6]</sup>。北京市自 2012 年在全国率先开展了新生儿耳聋基因筛查工作,使用 4 个基因 9 个位点的耳聋基因芯片进行筛查。2018 年,升级为 4 个基因 15 个位点的耳聋基因筛查芯片,增加了 6 个 *SLC26A4* 基因筛查位点,分别为 c.1174A>T、c.1226G>A、c.1229C>T、c.1975G>C、c.2027T>A、c.1707+5G>A。2022 年 1 月北京妇产医院最先对孕妇开展了 23 项耳聋基因筛查,2022 年 1—2 月广东和深圳对孕妇和新生儿开展 23 项耳聋基因筛查,2022 年 5 月成都市对新生儿实行 23 项耳聋基因的普遍筛查,2022 年 12 月北京市政府正式启用 4 个基因 23 个位点的耳聋基因筛查芯片,在 4 个基因 15 个位点的筛查芯片基础上,增加了 8 个筛查位点,分别为 *GJB2* 基因的 5 个位点(c.109G>A、c.257C>G、c.512insAACG、c.427C>T、c.35insG)及 *SLC26A4* 基因的 3 个位点(c.589G>A、c.917insG、c.281C>T),随后河北、河南、湖北、湖南、宁夏、山东、上海、福建、吉林、安徽、浙江及重庆等地也相继开展。新生儿耳聋基因筛查可早期发现遗传性耳聋及药物敏感性新生儿,可实现早期干预及早期药物预警。目前尚未有文献报道 23 项新生儿耳聋基因筛查,本研究旨在对北京市 23 项新生儿耳聋基因筛查的突变频谱进行分析,了解扩大筛查位点后各基因位点的突变率、等位基因突变频率,为遗传咨询及临床诊疗提供依据,同时为全国各地的区域性研究提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2022 年 12 月—2023 年 6 月在北京出生的新生儿 21 006 例,均由监护人签署知情同意后,接受 23 项耳聋基因筛查。

### 1.2 新生儿耳聋基因筛查

**1.2.1 采血方法** 由助产机构专业人员于新生儿出生后 3 d 内采集足跟血 2 个血斑,制成干血片,每个血斑直径不小于 8 mm。

**1.2.2 提取 DNA** 利用打孔器得到直径 3 mm 的干血斑,应用核酸提取或纯化试剂提取 DNA,用紫外分光光度计检测 DNA 浓度与纯度,其最低浓

度应满足工作浓度 2 ng/ $\mu$ L。

**1.2.3 芯片检测** 本研究应用晶芯<sup>®</sup>23 项遗传性耳聋相关基因检测试剂盒(微流控芯片法)检测从全血或滤纸干血斑样品中提取获得的人基因组 DNA 中与遗传性耳聋相关的 23 个突变位点,包括 *GJB2* 基因上的 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 c.919-2A>G(c.IVS7-2A>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.IVS15+5G>A)、c.917insG、c.281C>T;线粒体 *12SrRNA* 基因上的 m.1494C>T、m.1555A>G;*GJB3* 基因上的 c.538C>T。主要设备包括:基因扩增仪、晶芯<sup>®</sup>微阵列芯片离心热封一体机及晶芯<sup>®</sup>微流控芯片扫描仪。

## 2 结果

### 2.1 基因突变类型

21 006 例新生儿中,共检出耳聋基因未通过者 2 419 例,23 项耳聋基因筛查突变者的基因型分布见表 1,总未通过率为 11.516%(2 419/21 006)。其中纯合/复合杂合突变占 0.262%(55/21 006),线粒体 *12SrRNA* 基因突变占 0.176%(37/21 006),单杂合突变占 10.864%(2 282/21 006),双基因杂合突变占 0.214%(45/21 006)。

### 2.2 各基因位点的突变率

4 个基因中 *GJB2* 基因突变率最高(9.097%),其次分别为 *SLC26A4* 基因(2.123%)、*GJB3* 基因(0.362%)及线粒体 *12SrRNA* 基因(0.176%)。*GJB2* 基因中,c.109G>A 和 c.235delC 突变率最高,分别为 6.579%和 1.795%。*SLC26A4* 基因中,c.919-2A>G 和 c.2168A>G 突变率最高,分别为 1.423%和 0.233%。4 个基因 23 个位点的突变率见表 2,21 006 例新生儿 23 项耳聋基因筛查的突变频谱分布,见图 1。

### 2.3 各位点的等位基因突变频率

23 个位点的等位基因突变频率见表 3,排列前三的位点为 c.109G>A、c.235delC、c.919-2A>G。21 006 例新生儿 23 项耳聋基因筛查等位基因突变频率分布,见图 2。

表1 23项耳聋基因筛查突变者的基因型分布

突变类型	基因型	突变例数	基因型占比( $n=21\ 006$ )	
纯合突变	c. 109G>A/c. 109G>A	29	0.138	
	c. 919-2A>G/c. 919-2A>G	3	0.014	
复合杂合突变	c. 235delC/c. 109G>A	11	0.052	
	c. 299_300delAT/c. 109G>A	6	0.029	
	c. 235delC/c. 109G>A/c. 538C>T	1	0.005	
	c. 235delC/c. 109G>A/c. 919-2A>G	1	0.005	
	c. 235delC/c. 176_191del16	1	0.005	
	c. 235delC/c. 35delG	1	0.005	
	c. 109G>A/c. 35insG	1	0.005	
	c. 919-2A>G/c. 281C>T	1	0.005	
	线粒体 12SrRNA 突变	m. 1555A>G 均质	28	0.133
		m. 1555A>G 异质	5	0.024
c. 109G>A/m. 1555A>G 均质		2	0.010	
c. 109G>A/m. 1494C>T 均质		1	0.005	
c. 2168A>G/m. 1555A>G 均质		1	0.005	
单杂合突变		c. 109G>A 杂合	1300	6.189
	c. 235delC 杂合	351	1.671	
	c. 919-2A>G 杂合	273	1.300	
	c. 299_300delAT 杂合	95	0.452	
	c. 538C>T 杂合	68	0.324	
	c. 2168A>G 杂合	41	0.195	
	c. 176_191del16 杂合	30	0.143	
	c. 1229C>T 杂合	20	0.095	
	c. 1174A>T 杂合	19	0.090	
	c. 1975G>C 杂合	15	0.071	
	c. 512insAACG 杂合	13	0.062	
	c. 35insG	9	0.043	
	c. 1226G>A 杂合	9	0.043	
	c. 2027T>A 杂合	8	0.038	
	c. 427C>T 杂合	7	0.033	
	c. 589G>A 杂合	6	0.029	
	c. 257C>G 杂合	6	0.029	
	c. 1707+5G>A 杂合	5	0.024	
	c. 281C>T 杂合	4	0.019	
	c. 35delG	2	0.010	
	c. 917insG 杂合	1	0.005	
	双基因杂合突变	c. 109G>A/c. 919-2A>G	14	0.067
		c. 235delC/c. 919-2A>G	6	0.029
		c. 109G>A/c. 538C>T	5	0.024
		c. 235delC/c. 2168A>G	4	0.019
		c. 109G>A/c. 2168A>G	3	0.014
		c. 109G>A/c. 1174A>T	2	0.010
		c. 109G>A/c. 1707+5G>A	2	0.010
		c. 109G>A/c. 589G>A	1	0.005
		c. 299_300delAT/c. 538C>T	1	0.005
c. 299_300delAT/c. 919-2A>G		1	0.005	
c. 2027T>A/c. 538C>T		1	0.005	
c. 109G>A/c. 1226G>A		1	0.005	
c. 109G>A/c. 1975G>C		1	0.005	
c. 109G>A/c. 2027T>A		1	0.005	
c. 235delC/c. 2027T>A		1	0.005	
c. 512insAACG/c. 1707+5G>A		1	0.005	
合计			2 419	11.516

表 2 4 个基因 23 个位点的突变率

基因	位点	位点突变/例(%)	基因突变/例(%)
GJB2	c. 109G>A	1 382(6.579)	1 911(9.097)
	c. 235delC	377(1.795)	
	c. 299_300delAT	103(0.490)	
	c. 176_191del16	31(0.148)	
	c. 512insAACG	14(0.067)	
	c. 35insG	10(0.048)	
	c. 427C>T	7(0.033)	
	c. 257C>G	6(0.029)	
	c. 35delG	3(0.014)	
	SLC26A4	c. 919-2A>G	299(1.423)
c. 2168A>G		49(0.233)	
c. 1174A>T		21(0.100)	
c. 1229C>T		20(0.095)	
c. 1975G>C		16(0.076)	
c. 2027T>A		11(0.052)	
c. 1226G>A		10(0.048)	
c. 1707+5G>A		8(0.038)	
c. 589G>A		7(0.033)	
c. 281C>T		5(0.024)	
GJB3	c. 538C>T	76(0.362)	76(0.362)
	线粒体 m. 1555A>G	36(0.171)	37(0.176)
12SrRNA	m. 1494C>T	1(0.005)	

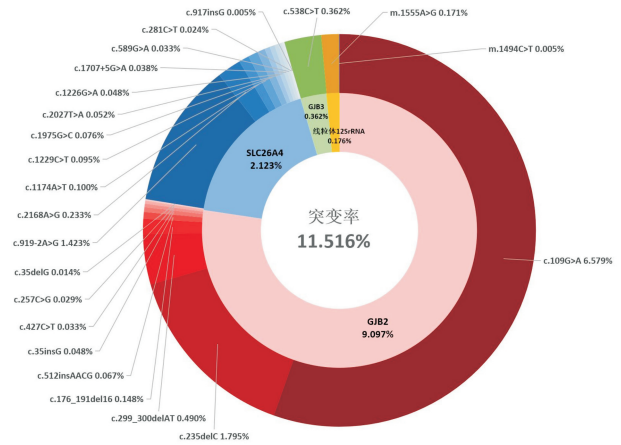


图 1 21 006 例新生儿 23 项耳聋基因筛查的突变频谱分布

### 3 讨论

自北京市 2012 年率先启动新生儿听力和耳聋基因联合筛查模式,全国各地已陆续开展,联合筛查模式是对单纯新生儿听力筛查的重要补充和完善<sup>[7-9]</sup>。随着基因芯片技术的不断提高,越来越多的耳聋基因突变者被检出,2022 年 12 月北京市新实行的 23 项新生儿耳聋基因筛查的突变率是临床关注的重点。以下将从耳聋基因筛查未通过率、各基因突变率、各位点等位基因突变频率以及耳聋基因筛查的意义 4 个方面进行讨论。

表 3 23 个位点的等位基因突变频率

基因	位点	突变例数	杂合突变数	纯合突变数	等位基因突变数	等位基因突变频率/%
GJB2	c. 109G>A	1 382	1 353	29	1 411	3.359
	c. 235delC	377	377	0	377	0.897
	c. 299_300delAT	103	103	0	103	0.245
	c. 176_191del16	31	31	0	31	0.074
	c. 512insAACG	14	14	0	14	0.033
	c. 35insG	10	10	0	10	0.024
	c. 427C>T	7	7	0	7	0.017
	c. 257C>G	6	6	0	6	0.014
	c. 35delG	3	3	0	3	0.007
	SLC26A4	c. 919-2A>G	299	296	3	302
c. 2168A>G		49	49	0	49	0.117
c. 1174A>T		21	21	0	21	0.050
c. 1229C>T		20	20	0	20	0.048
c. 1975G>C		16	16	0	16	0.038
c. 2027T>A		11	11	0	11	0.026
c. 1226G>A		10	10	0	10	0.024
c. 1707+5G>A		8	8	0	8	0.019
c. 589G>A		7	7	0	7	0.017
c. 281C>T		5	5	0	5	0.012
GJB3	c. 538C>T	76	76	0	76	0.181
	线粒体 m. 1555A>G	36	5	31	36	0.086
12SrRNA	m. 1494C>T	1	0	1	1	0.002



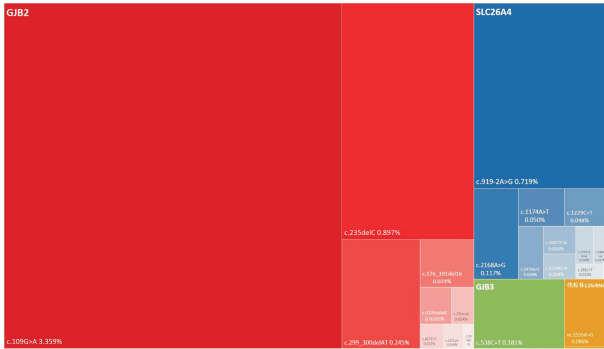


图2 21 006例新生儿23项耳聋基因筛查等位基因突变频率分布

### 3.1 耳聋基因筛查未通过率

本研究21 006例新生儿接受23项耳聋基因筛查,未通过者2 419例,总体未通过率为11.516%。戴朴等<sup>[10]</sup>对北京市180 469例新生儿的听力和耳聋基因联合筛查结果及随访进行研究,发现新生儿耳聋基因筛查未通过率为4.508%。本课题组前期报道2019—2020年北京地区新生儿耳聋基因筛查的未通过率分别为4.970%及4.863%<sup>[11]</sup>。Zhang等<sup>[12]</sup>对全国32个省的3 555 336例新生儿的大队列研究,发现未通过率为5.118%。本研究的未通过率高于上述报道,原因可能为筛查位点存在差异,戴朴等<sup>[10]</sup>的筛查位点为4个基因9个位点,本课题组前期的筛查位点为4个基因15个位点,Zhang等<sup>[12]</sup>的筛查位点为4个基因20个位点,且以上3项研究均未纳入GJB2基因c.109G>A。本研究的筛查位点为4个基因23个位点,且纳入GJB2基因c.109G>A。GJB2基因c.109G>A在中国人群的突变率为6.930%~12.500%<sup>[13]</sup>,因此本研究耳聋基因筛查未通过率较以上3项研究高。Wu等<sup>[14]</sup>对中国台湾地区5 173例新生儿进行耳聋基因筛查,筛查位点为GJB2基因c.109G>A及c.235delC,SLC26A4基因c.919-2A>G以及线粒体12SrRNA基因m.1555A>G,未通过率为17.939%。本研究的耳聋基因筛查未通过率低于Wu等<sup>[14]</sup>的报道,原因可能为地区差异。既往研究报道c.109G>A突变率有明显的地域差异,c.109G>A突变率中国台湾地区较中国北京地区高<sup>[15]</sup>。

### 3.2 各基因突变率

本研究4个筛查基因中,GJB2基因突变率最高(9.097%),其次分别为SLC26A4基因(2.123%)、GJB3基因(0.362%)及线粒体12SrRNA基因(0.176%)。刘清明等<sup>[16]</sup>对珠海地区24 161例新生儿听力及耳聋基因的联合筛查进行研究,发现GJB2基因突变率为2.132%,SLC26A4基因为1.440%,GJB3基因为0.290%及线粒体12SrRNA基因为0.240%。Zhang等<sup>[12]</sup>对全国32个省的3 555 336例新生儿的大队

列研究中,GJB2基因突变率为2.528%,SLC26A4基因为2.048%,GJB3基因为0.373%,线粒体12SrRNA基因为0.254%。本课题组前期对我国东中部12家助产机构的新生儿耳聋基因筛查现况调查研究显示GJB2基因突变率为2.450%,SLC26A4基因为2.000%,GJB3基因为0.330%,线粒体12SrRNA基因为0.220%<sup>[17]</sup>。本研究结果与前期的结果基本一致,提示在中国人群中,GJB2基因突变率最高,其次为SLC26A4基因。但本研究GJB2基因突变率高于上述报道,原因为c.109G>A的纳入,上述报道均未纳入c.109G>A。

### 3.3 等位基因突变频率

本研究23个筛查位点中,c.109G>A等位基因突变频率最高,为3.359%,其次为c.235delC,为0.897%及c.919-2A>G,为0.719%。Wu等<sup>[14]</sup>对中国台湾地区5 173例新生儿耳聋基因筛查的纵向研究发现,等位基因突变频率由高到低分别为c.109G>A(8.535%,883/10 346),c.235delC(0.638%,66/10 346)及c.919-2A>G(0.580%,60/10 346)。Li等<sup>[18]</sup>对上海地区1 516例新生儿研究显示,c.109G>A等位基因突变频率为6.168%(187/3 032),c.235delC为0.759%(23/3 032)。Zhang等<sup>[12]</sup>对全国32个省的3 555 336例新生儿的耳聋基因突变频谱研究发现,c.235delC和c.919-2A>G为中国人群最常见的突变位点,等位基因突变频率分别为0.990%和0.667%。本课题组前期对中国北京地区新生儿听力及耳聋基因联合筛查的研究发现,c.235delC和c.919-2A>G等位基因突变频率最高,分别为0.920%和0.680%<sup>[11]</sup>。本研究中c.235delC及c.919-2A>G的等位基因突变频率与以上研究结果接近。本研究中c.109G>A等位基因突变频率低于Wu等<sup>[14]</sup>及Li等<sup>[18]</sup>,原因可能为地区差异。以上多项研究表明在我国新生儿中开展c.109G>A筛查的必要性,对早期发现听力损失具有重要意义。

### 3.4 新生儿耳聋基因筛查的意义

王秋菊等<sup>[8]</sup>研究表明新生儿耳聋基因筛查比新生儿听力筛查多检出13%的听力损失患儿,多位学者也证实新生儿耳聋基因筛查可以在早期发现新生儿听力筛查不能发现的迟发性聋以及药物性耳聋的易感人群<sup>[9-10,19]</sup>,自新生儿耳聋基因筛查开展以来,听力诊断时间提前<sup>[20]</sup>,表明新生儿听力筛查和耳聋基因的联合筛查模式对耳聋的预防以及早期发现与干预具有重要意义。纯合/复合杂合突变者应尽早行听力诊断,明确其听力表型,制定个性化干预策略。部分纯合/复合杂合突变者可能表现为听力诊断结果正常,应进行持续性听力监测,以便早期发现迟发性聋。线粒体12SrRNA基

因突变者作为药物性耳聋的易感者,通过对其及其所有母系成员的用药指导,避免接触氨基糖甙类抗生素,从而避免耳聋的发生。单杂合突变者的遗传咨询应谨慎,因耳聋基因筛查位点的局限性,建议尽早完成耳聋基因诊断及听力诊断,排除复合杂合的可能。

本研究分析了 23 项新生儿耳聋基因筛查的突变频谱,总未通过率为 11.516%,*GJB2* 基因 c.109G>A 突变率和等位基因突变频率最高,分别为 6.579%和 3.359%。本研究为 23 项新生儿耳聋基因筛查各基因位点突变频谱的流行病学资料提供坚实的数据基础,为后期其他省市的区域性研究提供参考,从而因地制宜地开展防聋治聋工作,为遗传咨询及临床诊疗提供依据。诚然,北京市正式启动 23 项耳聋基因筛查时间不长,样本例数有限及缺少双等位基因突变者的听力表型为本研究的局限性,后期仍需扩大数据并加大临床随访进行更深入的探讨。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Estivill X, Fortina P, Surrey S, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness[J]. *Lancet*, 1998, 351(9100):394-398.
- [2] Mehl AL, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening[J]. *Pediatrics*, 2002, 109(1):E7.
- [3] Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G. Function and expression pattern of nonsyndromic deafness genes[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(5):546-564.
- [4] Mahboubi H, Dwabe S, Fradkin M, et al. Genetics of hearing loss; where are we standing now? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(7):1733-1745.
- [5] Cohen M, Phillips JA 3rd. Genetic approach to evaluation of hearing loss[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2012, 45(1):25-39.
- [6] Korver AM, Admiraal RJ, Kant SG, et al. Causes of permanent childhood hearing impairment[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(2):409-416.
- [7] 韩冰,李倩,纵亮,等. 新生儿听力及基因联合筛查临床实践及筛查模式研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2013, 11(3):380-383.
- [8] Wang Q, Xiang J, Sun J, et al. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China[J]. *Genet Med*, 2019, 21(10):2231-2238.
- [9] 阮宇,文铖,赵雪雷,等. 75649 例新生儿耳聋基因筛查及确诊者随访结果分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(5):661-669.
- [10] Dai P, Huang LH, Wang GJ, et al. Concurrent Hearing and Genetic Screening of 180,469 Neonates with Follow-up in Beijing, China[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(4):803-812.
- [11] Wen C, Yang X, Cheng X, et al. Optimized concurrent hearing and genetic screening in Beijing, China: A cross-sectional study[J]. *Biosci Trends*, 2023, 17(2):148-159.
- [12] Zhang J, Wang H, Yan C, et al. The Frequency of Common Deafness-Associated Variants Among 3,555,336 Newborns in China and 141,456 Individuals Across Seven Populations Worldwide[J]. *Ear Hear*, 2023, 44(1):232-241.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 黄卫彤,朱茂灵,覃卫娟,等. 广西壮族自治区南宁市新生儿 *GJB2* 致聋基因的携带研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(1):13-15, 24.
- [16] 刘清明,田野,於娟娟,等. 新生儿耳聋基因筛查阳性患儿随访研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(12):881-887.
- [17] 文铖,黄丽辉,解舒婷,等. 中国部分地区新生儿耳聋基因筛查现状调查[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(11):972-977.
- [18] 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.
- [19] 孙毅,刘雅琳,刘晓莉,等. 山东省 9147 例新生儿耳聋基因和听力联合筛查结果分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2020, 28(5):510-514.
- [20] 吴海燕,鲍志宇,杨静静,等. 济宁地区 523006 例新生儿耳聋基因筛查的分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2022, 20(1):67-71.

(收稿日期:2023-09-15)