

非综合征型耳聋患者遗传性耳聋基因突变位点分析及遗传咨询

贺芳¹ 赵明刚¹ 李翠¹ 拓园² 王翔¹

(1. 西安交通大学第一附属医院转化医学中心·陕西省遗传病诊断中心, 陕西 西安 710061;

2. 北京安博迪恩生物技术有限公司, 北京 100000)

【摘要】 目的 调查西安市 246 例耳聋患者常见耳聋相关基因 *GJB2*、*SLC26A4*、线粒体 12SrRNA 和 *GJB3*, 突变位点分布情况, 为寻求适合该地区人群的遗传咨询模式做数据支持。方法 通过微阵列芯片法, 对西安地区 246 例非综合征型耳聋患者, 进行 4 个常见遗传性耳聋基因 9 个热点筛查, 在后续遗传咨询中, 进一步实施家系调查, 并针对性地进行 *GJB2*、*SLC26A4* 基因全外显子序列分析。结果 246 例耳聋患者中, 基因突变检出率 34.55% (85/246), 其中, *GJB2* 基因突变率 17.48% (43/246), *SLC26A4* 基因突变率 14.23% (35/246), 7 例线粒体 DNA 12SrRN A1555A>G 均质突变, 占比 2.85% (7/246)。另外, 家系调查结果显示 *GJB2*、*SLC26A4* 基因突变携带率 48.72% (19/39)。最后, *GJB2* 和 *SLC26A4* 基因全外显子序列分析, 在 *GJB2* 基因上发现了额外的突变位点 c.605ins46, c.79G>A, c.341A>G, c.257C>G, c.109G>A。结论 西安市耳聋患者基因筛查应以 *GJB2*、*SLC26A4* 基因突变为主要, 另外, 不可忽视全面家系调查及适时联合 *GJB2*、*SLC26A4* 基因全外显子序列分析在后续诊断、治疗、生活及婚育指导等个性化遗传咨询上的重要作用。

【关键词】 遗传性耳聋; *GJB2*; *SLC26A4*; 线粒体 DNA12SrRN; 遗传咨询

【中图分类号】 R764.43 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.012

Analysis of genetic deafness mutation loci and genetic counseling in non-syndromic deafness patients in Xi'an

HE Fang¹, ZHAO Minggang¹, LI Cui¹, TUO Yuan², WANG Xiang¹

(1. Translational Medicine Center, Shanxi Genetic Disease Diagnosis Center, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

2. Beijing Ambodean Biotechnology Co., LTD., Beijing 100000, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the distribution of mutations of common deaf-related genes *GJB2*, *SLC26A4*, mitochondria 12SrRNA and *GJB3* in 246 patients with deafness in xi'an and provide support for finding a genetic counseling model suitable for the population in this region. **Methods** Microarray was used to screen 9 hotspots of four common genetic deafness genes in 246 patients with non-syndromic deafness in xi'an. In the follow-up genetic counseling, a further family investigation was conducted, and the complete exon sequence analysis of *GJB2* and *SLC26A4* genes was treated. **Results** Among 246 patients with deafness, the detection rate of gene mutation was 34.55% (85/246), including *GJB2* gene mutation 17.48% (43/246), *SLC26A4* gene mutation 14.23% (35/246), and mitochondrial DNA 12SrRN A1555A>G homogeneous mutation 2.85% (7/246). In addition, the results of family investigation showed that the mutation carrying rate of *GJB2* and *SLC26A4* gene was 48.72% (19/39). Finally, the complete exon sequence analysis of *GJB2* and *SLC26A4* genes revealed additional mutation loci on *GJB2* genes, including c.605ins46, c.79G>A, c.341A>G, c.257C>G, and c.109G>A. **Conclusion** Gene screening of 246 patients with deafness in xi'an should be mainly based on mutations of *GJB2* and *SLC26A4* genes. In addition, it should not neglect the important role of comprehensive pedigree investigation and timely combined exon sequence analysis of *GJB2* and *SLC26A4* genes in personalized genetic counseling such as follow-up diagnosis, treatment, life and marriage and parenting guidance.

【Key words】 Hereditary deafness; *GJB2*; *SLC26A4*; Mitochondrial DNA 12SrRN; Genetic counseling

通信作者: 王翔, E-mail: wx62@163.com

引用本文: 贺芳, 赵明刚, 李翠, 等. 非综合征型耳聋患者遗传性耳聋基因突变位点分析及遗传咨询[J]. 2022, 34(1): 63-68. DOI: 10.3969/j.

issn.1672-3511.2022.01.012

耳聋是最常见的出生缺陷之一,截止 2017 年 12 月 31 日,全国残疾人人口基础库主要数据显示 (<http://www.cdprf.org.cn/>),陕西省总残疾人 1298496, 占全国总残疾人的 3.8%,其中听力言语残疾占总残疾人数量的 11.7%。耳聋与诸多因素有关,如遗传、感染、噪声、创伤、耳毒性药物等,最主要因素为遗传和环境,前者占 50%以上,约 70%的遗传性耳聋为非综合征型聋(Nonsyndromic hearing loss, NSHL)^[1]。截止 2020 年 2 月 5 日,已确定的非综合征性听力损失基因多达 123 个 (<https://he-reditaryhearingloss.org/>),且具有高度的遗传异质性及表型多样性。目前,我国遗传性耳聋研究多集中于新发突变位点的发现^[2]与孕妇及新生儿的常见遗传性耳聋基因筛查上^[3-4]。在以下方面尚存在不足:①对非综合征性耳聋患者的基因研究较少。②缺乏针对不同人群,不同地域进行个性化遗传性耳聋筛查策略。③临床耳聋遗传咨询工作尚缺乏落地有效个性化遗传咨询策略及方法。鉴于以上,本研究选取西安地区的 246 例耳聋患者进行相关遗传性耳聋基因筛查,以摸索出更适合西安地区非综合征聋人群体的基因筛查策略,并根据结果对不同个体提供个性化的遗传咨询。

1 对象与方法

1.1 对象 选取西安市一所聋哑学校、一所聋哑协会 2014 年 11 月~2018 年 3 月遗传咨询门诊接诊的非综合征型耳聋患者,共计 246 例。患者 3~64 岁,平均(23.8±8.1)岁;男性 125 例,女性 121 例;按照医院伦理委员会管理规定由患者监护人(18 岁以下)或本人签署知情同意后,采集静脉血 2mL, EDTA 管抗凝, -20℃ 保存,备用。

1.2 检测内容 依据微阵列芯片杂交技术,对人群中常见的 4 个基因 *GJB2*、*SLC26A4*、线粒体 12sRNA、*GJB3*, 9 个突变位点: 235delC、35delG、176del16、299delAT、2168A>G、IVS7-2、1494C>T、1555A>G、538C>T 进行基因筛查。*GJB2*、*SLC26A4* 基因全外显子测序。

1.3 DNA 的提取 根据 DNA 提取试剂盒(康为 CW5044S)中的操作流程,提取耳聋患者外周血标本中 DNA,用核酸蛋白浓度分析仪 SmartSpec Plus(Bio-Rad, 美国)检测 DNA 质量(浓度 80~180 ng/μL, OD 值 1.7~2.0),放入 -20℃ 冰箱,待用。

1.4 PCR 扩增 在 PCR 试剂准备区,按照 9 项遗传性耳聋基因检测试剂盒(微阵列芯片法)配置 PCR 体系、进行扩增。

1.5 杂交及其芯片扫描 在 PCR 产物分析区,将 14.5μL 杂交混合液加入芯片点样孔中,封闭杂交盒, 60℃ 孵育 1 h。之后在芯片洗干仪(晶芯® Slide-Washer™, 博奥)中洗涤并甩干芯片,于微阵列芯片扫描仪(晶芯® LuxScan™ 10K/B, 博奥)中进行芯片扫描。

1.6 家系调查分析及遗传咨询 对基因芯片检出为阳性的患者,建议其父母及兄弟姐妹进行此项筛查。对杂合突变及野生型个体,建议其行相关突变基因的全外显子测序,同时针对以上结果,制作遗传性耳聋基因识别卡片,为不同个体提供个性化遗传咨询。

1.7 统计学分析 数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。利用 Deaftest 系统对芯片扫描结果进行分析。同时运用 EXCEL2007 建立患者的信息数据库。

2 结果

2.1 224 例耳聋患者以 *GJB2* 和 *SLC26A4* 基因突变为主 本研究对 246 例耳聋患者进行遗传性耳聋基因筛查,在筛查的 4 个常见突变基因中,分别检出 *GJB2* 和 *SLC26A4* 基因突变 43 例(17.48%)、35 例(14.23%)。发现线粒体 12SrRNA 突变 7 例(2.85%),且均为 1555A>G 均质突变。*GJB3* 基因未检出突变,见图 1。

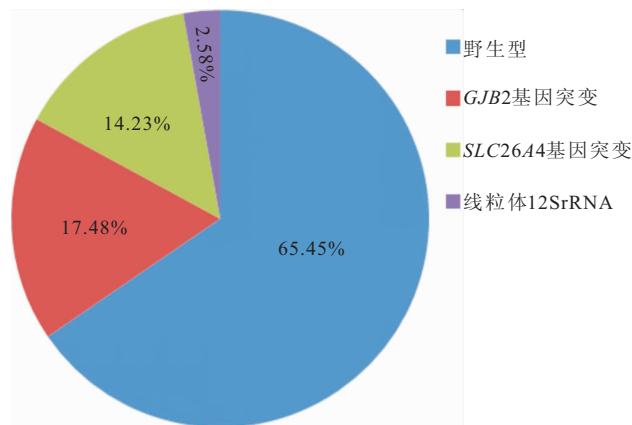


图 1 246 例聋哑患者遗传性耳聋基因突变的发生率

Figure 1 Prevalence of genetic deafness mutations in 246 deaf patients

2.2 *GJB2* 和 *SLC26A4* 基因突变位点的多样性 在检出的 43 例 *GJB2* 基因突变患者中,存在 9 种突变类型(表 1),其中纯合及复合杂合突变 26 例(60.47%),杂合突变 17 例(39.53%)。另在 35 例 *SLC26A4* 基因突变个体中,检出 5 种突变类型,其中纯合及复合杂合突变 12 例(34.29%),杂合突变 23 例(65.71%)。

表 1 GJB2 和 SLC26A4 基因突变位点检出率

Table 1 Detection rate of GJB2 and SLC26A4 gene mutation

基因	突变类型	n	检出率($\times 10^{-2}$)
GJB2	235delC 纯合突变	13	5.28
	235delC 杂合突变	9	3.66
	35delG 杂合突变	1	0.41
	176del16 杂合突变	3	1.22
	299delAT 纯合突变	2	0.81
	299delAT 杂合突变	4	1.63
	235delC/299delAT 复合杂合突变	8	3.25
	235delC/35delG 复合杂合突变	2	0.81
	235delC/176del16 复合杂合突变	1	0.41
	小计	43	17.48
SLC26A4	2168A>G 纯合突变	2	0.81
	2168A>G 杂合突变	3	1.22
	IVS7-2 纯合突变	7	2.85
	IVS7-2 杂合突变	20	8.13
	2168A>G/IVS7-2 复合杂合	3	1.22
	小计	35	14.23

2.3 家系调查结果以 GJB2 和 SLC26A4 基因突变携带者为主 对 17 个家系中的 56 人进行了遗传性耳聋基因筛查,发现在 39 例家系成员中,GJB2、SLC26A4 基因突变携带者占比 48.72% (19/39)。GJB2 基因突变频率 35.90% (14/39),其中以 235delC、299delAT 突变为;SLC26A4 基因突变频率为 20.51%(8/39),其中以 IVS7-2A>G、2168A>G 突变为。另检出 1 例线粒体 12sRNA1555 均质突变型成员,见表 2。

2.4 GJB2 和 SLC26A4 基因全外显子测序分析,除检出基因芯片包含突变位点外,还额外发现 GJB2 基因突变位点。在遗传咨询中,结合咨询者的愿望及需求,对两对欲生育正常听力后代的年轻聋哑夫妇,两个

表 2 17 个家系 56 例成员的家系调查结果

Table 2 Results of the genealogical survey of 56 members from 17 families

家系编号	先证者基因突变类型	家系成员		
		成员关系	基因突变类型	耳聋表型
1	SLC26A4 IVS7-2 A>G 杂合	父亲	SLC26A4 IVS7-2 A>G 杂合	-
		母亲	W	-
		弟弟	W	-
		弟弟	W	-
2	SLC26A4 IVS7-2 A>G 纯合	父亲	SLC26A4 IVS7-2 A>G 杂合	-
		妹妹	SLC26A4 IVS7-2 A>G 纯合+GJB2 299 杂合	+(迟发)
3	GJB2 299 del AT 纯合	母亲	GJB2 299 del AT 杂合	-
		妹妹	GJB2 299 del AT 纯合	-
4	SLC26A4 IVS7-2 A>G 杂合	母亲	W	-
		哥哥	SLC26A4 IVS7-2 A>G 杂合	-
5	GJB2 235 del C 杂合	父亲	W	-
		母亲	GJB2 235 del C 杂合	-
6	GJB2 299 del AT 纯合突变型	父亲	GJB2 299 del AT 杂合	-
		母亲	GJB2 299 del AT 杂合	-
		姐姐	W	-
		父亲	GJB2 235 del C 杂合	-
7	GJB2 235 del C 纯合突变型	母亲	GJB2 235 del C 杂合	-
		弟弟	GJB2 235 del C 杂合	-
		爱人	W	-
8	W	父亲	W	+
		母亲	SLC26A4 IVS7-2 A>G 杂合	-
9	SLC26A4 IVS7-2 A>G 纯合	爱人	W	+
		弟弟	SLC26A4 IVS7-2 A>G 杂合	-
		父亲	W	-
10	W	哥哥	W	-
		父亲	W	-
11	GJB2 235delC 杂合	父亲	GJB2 235delC 杂合	-
		母亲	W	-
		弟弟	GJB2 235delC 杂合	+
		哥哥	W	-
12	W	哥哥	W	-
		姐姐	W	-
13	W	姐姐	W	-
		姐姐	W	-
14	GJB2 235delC 纯合	女儿	GJB2 235delC 杂合突变	-
		儿子	W	-
15	IVS7-2A>G/2168A>G 复合杂合	父亲	IVS7-2A>G 杂合突变	-
		母亲	SLC26A4 2168A>G 杂合	-
		胎儿	IVS7-2A>G/2168A>G 复合杂合突变	(产前诊断)
16	线粒体 12sRNA1555 均质突变	儿子	线粒体 12sRNA1555 均质突变	-
17	GJB2 235delC 纯合突变	父亲	GJB2 235delC 杂合	-
		母亲	GJB2 235delC 杂合	-

注:W. 野生型;+. 具有耳聋表型;- . 不具有耳聋表型

已育有聋儿的家庭(欲再生育听力正常后代),和 2 例芯片筛查为野生型的耳聋患者,共 12 人进行了 GJB2 和 SLC26A4 基因全外显子序列分析,并将测序结果与基因芯片结果进行比对(表 3),在基因芯片检测范

围内,GJB2 和 SLC26A4 基因全序列分析结果与之一致。另有 4 例耳聋患者在 GJB2 基因的 c. 605ins46, c. 79G>A, c. 341A>G, c. 257C>G, c. 109G>A 位点发生突变。

表 3 12 例样本基因芯片结果及 GJB2 和 SLC26A4 基因全外显子序列分析结果

Table 3 The results of Gene microarray and exon sequence analysis of GJB2 and SLC26A4 genes in 12 samples

样本	基因	芯片检测结果	GJB2 和 SLC26A4 基因全外显子序列分析
聋儿家庭 1	子	GJB2	235delC 纯合
	父		235delC 杂合
	母		235delC 杂合
聋儿家庭 2	父	SLC26A4	IVS7-2 杂合
	母		2168A>G 杂合
	子		IVS7-2A>G/2168A>G 复合杂合
夫妇 1	GJB2	235delC 杂合突变	c. 235delC/ c. 605ins46 复合杂合
	野生型	c. GJB2	109G>A 纯合(与耳聋关系不明确)
夫妇 2	GJB2	299delAT 杂合突变	c. GJB2 257C>G/ c. 299delAT 复合杂合
	野生型		未见异常
耳聋患者 1	野生型		未见异常
耳聋患者 2	野生型		未见异常

2.5 遗传咨询 针对以上结果,为患者提供遗传性耳聋基因识别卡片(图 2),为不同需求的患者提供婚

育、用药、治疗、预防等个性化遗传咨询。

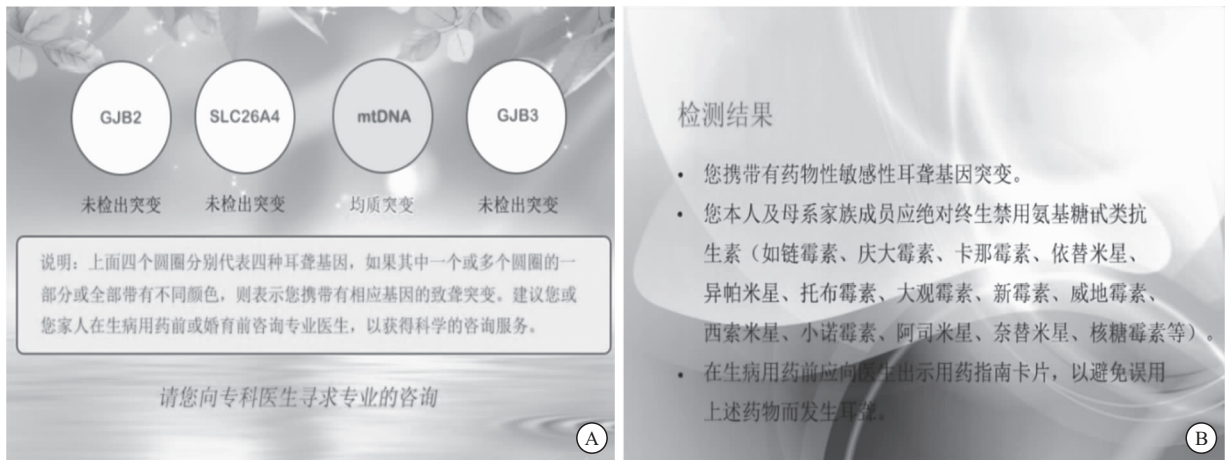


图 2 遗传性耳聋基因识别卡片

Figure 2 Gene identification card for hereditary deafness

注:A. 正面;B. 反面

3 讨论

在我国 GJB2, SLC26A4, mtDNA12SrRNA 基因是遗传性聋高发的基础,这些致聋基因所致的遗传性聋有着较高的发病率^[5-6],但也存在地域差异^[7-10]。在对西北地区耳聋患者的基因筛查中^[11],发现 GJB2、SLC26A4 基因的突变频率分别为 16.12%、10.54%,其中以 235delC 突变最为常见,占 GJB2 突变等位基因的 65.71%。而在福建省 107 例非综合征听力损失人群基因检测研究中^[12],GJB2 基因突变占 17.76%,其中以 235delC、299delA 为主。河南地区遗传性耳聋基因筛查数据显示^[13],GJB2 基因突变频率 28.46%,

SLC26A4 基因突变频率为 20.77%。本研究中,西安市 246 例非综合征型耳聋患者遗传性耳聋基因筛查数据显示,GJB2 和 SLC26A4 基因突变发生率分别为 17.48%、14.23%,而 GJB2 基因突变中发生率较高的位点有:235delC、299delA;SLC26A4 基因突变发生率较高的位点有 2168A>G、IVS7-2。该数据略高于西北地区 GJB2、SLC26A4 基因的突变频率,与福建省筛查数据相近,低于河南省 GJB2、SLC26A4 基因的突变频率。2019 年,国内已出台了针对孕妇和新生儿的遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识^[14],而针对非综合征性耳聋患者的基因突变筛查并未制定,本研究

可为完善该人群聋病基因筛查提供一定的数据支持。

本研究对 12 例样本 *GJB2* 和 *SLC26A4* 基因的全序列分析与基因芯片结果对比后发现,在基因芯片检测范围内,测序结果与之一致。另外在检测范围之外,有 4 例患者存在其他突变类型,分别为:c. 235delC/ c. 605ins46 复合杂合突变、c. 235delC 杂合/ c. 79G>A 杂合/c. 341A>G 杂合、c. *GJB2* 257C>G/ c. 299delAT 复合杂合突变、c. *GJB2* 109G>A 纯合突变。分析以上额外发现的突变位点后,发现曾在 2004 年的学术交流会上,有报道过一例新生儿 *GJB2* 基因 c. 235delC/c. 605ins46 突变^[15],但对 c. 605ins46 的致病性之后鲜少报道。2018 年,在一个中国家庭中,发现 c. 257C>G/c. 176del16 复合杂合突变,而提出该位点的突变可能与该家系的听力损失有关^[16]。c. 109G>A, c. 79G>A, c. 341A>G, 突变在非综合征型聋人中的发生频率远高于正常听力人群,在流行病学意义上属于致聋的危险因素^[17-19],可作为人群针对性的耳聋基因检测在临床上予以重视。总之,以上位点的额外检出,可以为其致病基因位点研究提供临床数据。同时,这也提示基因芯片筛查在检测内容上存在局限性,针对耳聋人群在排除遗传因素致病方面应尽可能选择位点更多,范围更广的检测手段。但聋病基因筛查的大范围推广还有赖于较低的筛查成本,因此在西安地区,相较成本较高的基因全外显子序列分析技术,基因芯片筛查以高通量、低成本、高准确率为特征,适时的选择两者的结合在临床应用中为一种更好的策略。

在我国聋人人群中,聋聋结合是最常见的婚配模式。根据前期调查,21% 聋人夫妇因相同基因突变致聋,其后代发生聋病几率达 100%,且无法通过产前诊断或者胚胎植入前诊断预防。遗传性耳聋因其高度遗传异质性、表型多样性^[20],而使临床遗传咨询具有高度复杂性。本研究针对不同个体提出了个性化的遗传咨询策略,为临床遗传性耳聋患者的遗传咨询提供了参考数据:①本研究中,表 3 中的聋儿家庭 1,夫妇耳聋基因筛查均为 *GJB2* 235delC 杂合突变,育有一子,基因筛查结果为 *GJB2* 235delC 纯合突变。该对夫妇欲再生育听力正常后代,后行 *GJB2* 基因全序列分析显示,父亲 *GJB2* 基因 c. 235delC, c. 79G>A, c. 341A>G 位点均存在杂合突变。鉴于以上,该对夫妇生育耳聋及携带者后代的风险较高,建议其借助辅助生殖技术,达到生育听力正常后代的愿望。②1 例耳聋患儿(表 2,家系 15),6 岁,五年前发现听力进行性下降,3 岁多时植入人工耳蜗,现语言发育可,基因筛查显示为 *SLC26A4* 基因 IVS7-2A>G/2168A>G 复

合杂合突变,家系调查发现其母亲为 *SLC26A4* 2168A>G 杂合突变,父亲为 *SLC26A4* IVS7-2A>G 杂合突变,遗传咨询中告知其再生育耳聋后代的风险为 25%。随访中得知该母亲已孕 21 周,随建议其对胎儿进行遗传性耳聋基因的产前诊断,结果显示胎儿仍为“*SLC26A4* 基因 IVS7-2A>G/2168A>G 复合杂合突变”,进行过详细的遗传咨询后,该对夫妇自愿选择终止妊娠,有效避免了聋儿的出生。③线粒体基因 1555A>G 和 1494C>T 的突变,可导致药物敏感性耳聋,携带该位点突变的个体,对氨基糖苷类药物(如:庆大霉素、链霉素、卡那霉素及丁胺卡那霉素等)异常敏感,通常很小的使用剂量就可能导致耳聋症状的出现。因此在本研究中,对检出的 7 例 1555A>G 均质突变个体,均发放“遗传性耳聋基因识别卡片”,嘱其在以后就诊时主动向医师出示该卡片,以避免相关药物的使用。同时追踪母系成员,进行用药指导,以实现聋病的一级预防。④在门诊咨询中,对确诊为遗传性耳聋的患者或携带者,在择偶时应指导其避免选择与自己相同耳聋基因突变的聋哑人或携带者(如图 2 所示与自己相同卡片的人),这样可避免大部分聋聋婚配家庭生育聋病后代,实现耳聋的二级预防。

4 结论

本研究通过对西安地区 246 例非综合征性耳聋患者行遗传性耳聋基因筛查及后续个性化分析,在以下方面弥补了目前临床上存在的不足:①选取非综合征性耳聋患者进行基因相关研究,很好的扩充了该部分人群的遗传性耳聋基因研究数据。②针对西安地区,结合经济成本的考虑,非综合征性耳聋患者应以常见位点基因筛查为基础,辅以深度测序技术的应用,将在突变位点的诊断上有所提高。③临床耳聋遗传咨询,应结合基因检测结果,以患者愿景为前提,在婚育、孕产、用药等方面,制定个性化的遗传咨询策略,提出落地有效的实施方法,将三级预防方针渗透到遗传咨询的过程中。

【参考文献】

- [1] FENGGUO Z, YUN X, LEI X, *et al.* Mutation Analysis of the Common Deafness Genes in Patients with Nonsyndromic Hearing Loss in Linyi by SNPscan Assay[J]. *BioMed research international*, 2016, 2016:1302914.
- [2] 朱一鸣. 非综合征型耳聋家系的临床特征及分子病因学研究[D]. 广东, 南方医科大学, 2019.
- [3] 邸文治, 陈艳华, 郭连皓, 等. 沧州地区 1080 例新生儿耳聋基因筛查结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(9):1122-1125.
- [4] 陈志勇, 应晟, 刘金红. 奉化地区孕妇耳聋基因检测及临床应用价值[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(7):778-779.

[5] 戴朴, 于飞, 韩冰, 等. 中国不同地区和种族重度感音神经性聋群体热点突变的分布和频率研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(11):804-808.

[6] WALSH T, SHAHIN H, ELKAN-MILLER T, *et al.* Whole Exome Sequencing and Homozygosity Mapping Identify Mutation in the Cell Polarity Protein GPSM2 as the Cause of Nonsyndromic Hearing Loss DFNB82[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(1):90-94.

[7] 孙小红, 李婕, 刘琼, 等. 甘肃某特殊教育学校 63 例耳聋患者耳聋相关基因突变位点筛查分析[J]. 甘肃医药, 2020, 39(4): 342-344.

[8] 李玛, 叶燕绸, 何国伟, 等. 广州市地区 7234 例新生儿耳聋基因突变分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(1):11-15.

[9] 吴雅枫, 翟洪波, 鲁建央, 等. 杭州地区 4842 例新生儿耳聋基因筛查结果分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(23):16-19.

[10] 王红梅, 李斌, 周娇. 湖北某特殊教育学校 52 例耳聋患儿耳聋基因检测结果分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(2):190-193.

[11] FANG Y, GU MS, WANG CX, *et al.* GJB2 as Well as SLC26A4 Gene Mutations are Prominent Causes for Congenital Deafness[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1):41-44.

[12] CHEN TB, JIANG L, LIU C, *et al.* Update of the Spectrum of GJB2 Mutations in 107 Patients with Nonsyndromic Hearing Loss in the Fujian Population of China[J]. *Ann Hum Genet*, 2014, 78(3):235-242.

[13] MING L, WANG YX, LU W, *et al.* A Mutational Analysis of GJB2, SLC26A4, MT-RNA1, and GJB3 in Children with Nonsyndromic Hearing Loss in the Henan Province of China[J]. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2019, 23(1):51-56.

[14] 《遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识》专家组. 遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(3):195-198.

[15] 史桂芝, 徐小虎, 相丽丽, 等. 新生儿 GJB2 基因 235delC/605ins 46 突变 1 例[C]. 全国第七次法医学学术交流会议, 中国长沙, 2004. pp. 1.

[16] SHI X, ZHANG Y, QIU S, *et al.* A Novel GJB2 compound heterozygous mutation c. 257C>G (p. T86R)/c. 176del16 (p. G59A fs * 18) causes sensorineural hearing loss in a Chinese family[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(7):e22444.

[17] FEIFAN Z, QIUJU W, DONGYI H. GJB2 基因中 c. 109G>A 与 c. [79G>A;341A>G]突变的致聋风险大样本对照研究——多态或致病突变[C]? 全国耳鼻喉头颈外科中青年学术会议, 中国上海, 2010. pp. 2.

[18] 巫朝霞, 梁丽笙, 袁贵龙, 等. 新生儿遗传性耳聋基因筛查及 JB2 基因 c. 109G>A(p. V37I)位点纯合突变与耳聋临床表型的相关性[J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(6):680-683.

[19] FENG LY, CHING LH, LING TC, *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]. *Hearing Research*, 2020, (prepublish).

[20] HANNIE K. Hereditary hearing loss: about the known and the unknown[J]. *Hearing research*, 2019, 376:58-68.

(收稿日期: 2020-12-16; 修回日期: 2021-04-10; 编辑: 郭翠)

《西部医学》2022 年各期重点内容安排

期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容
1	呼吸 感染	4	影像 介入	7	消化 普外	10	内分泌 血液
2	肾内 泌尿	5	妇产 儿科	8	骨科 创伤	11	风湿免疫 全科
3	心内 心外	6	神内 神外	9	肿瘤 血管外	12	急诊 重症

注:请广大作者按各期重点内容提前 6 个月投送符合本刊要求的学术论文

(本刊编辑部)