

### 【临床研究】

**作者简介:**梁文英(1967-),女,河南孟州人,硕士,副主任医师,研究方向:新生儿疾病。

新生儿,常规的听力筛查无法有效检出,需要结合其他方法明确患儿是否存在听力障碍。有研究显示,基因筛查对判断新生儿听力障碍具有较高的提示作用,亦可用于大前庭水管综合征和药物敏感的新生儿,是常规听力检查的良好补充<sup>[3]</sup>。因此,本研究旨在探讨遗传性耳聋基因筛查在新生儿听力筛查中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 10 月至 2019 年 10 月在洛阳市妇幼保健院新生儿科出生的新生儿为研究对象。新生儿纳入标准:(1)均进行听力筛查和遗传性耳聋基因筛查;(2)父母民族均为汉族;(3)单胎妊娠;(4)新生儿监护人知情同意。排除标准:(1)有明显先天性耳部畸形;(2)中途失访。本研究共纳入新生儿 3 887 例,男 2 011 例,女 1 876 例;胎龄 34~40 (38.20±2.18) 周,出生体质量 2 320~4 680 (3 150.55±510.03) g;剖宫产 1 522 例,自然分娩 2 365 例。本研究通过医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 听力筛查 新生儿出生 3~5 d 时进行听力初筛,听力初筛于噪音低于 45 dB 的相对安静环境进行。使用耳声发射仪(丹麦 AccuScreen 公司)进行耳声发射检查,使用全自动听性脑干反应测试仪(德国 Maico 公司)进行自动听性脑干反应(auto auditory brainstem response, AABR)检查;初筛患儿进行随访,于出生 28~42 d 进行复查;出生 3 个月内进行脑干听觉诱发电位测试<sup>[4]</sup>。

1.3 基因筛查 新生儿出生 72 h 后取足跟血,将血液滴在基因筛查专用滤纸片,滤纸片晾干后提取基因组;将提取的 DNA 溶于生理盐水,按照耳聋基因筛查试剂盒(上海亿康医学检验所)说明书进行操作,检测 GJB2、SLC26A4 及 12SrRNA 等 3 个基因的突变位点,使用耳聋基因分析系统进行基因判断<sup>[5]</sup>。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行数据统计与分析,计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耳聋基因筛查结果 结果见表 1。3 887 例新生儿中,筛查出耳聋基因突变者 201 例,耳聋基因突变率为 5.17% (201/3 887);其中 235delC 位点杂合突变占 40.30%, IVS7-2A>G 位点杂合突变占 25.87%, 2168A>G 位点杂合突变占 12.44%, 299-300delAT 位点杂合突变占 11.44%,其余位点突变率均低于 10.00%。

表 1 201 例新生儿耳聋基因突变情况

Tab.1 Mutation of deafness gene in 201 newborns

耳聋基因	突变位点	<i>n</i>	构成比/%
GJB2	235delC 纯合突变	7	3.48
	235delC 杂合突变	81	40.30
	299-300delAT 杂合突变	23	11.44
SLC26A4	IVS7-2A>G 杂合突变	52	25.87
	2168A>G 杂合突变	25	12.44
12SrRNA	1555A>G 异质性突变	5	2.49
	1555A>G 同质性突变	1	0.50
	1494C>T 同质性突变	7	3.48
合计		201	100.00

2.2 不同性别、胎龄、出生体质量及分娩方式新生儿耳聋基因突变率比较 结果见表 2。不同性别、胎龄、出生体质量及分娩方式新生儿耳聋基因突变率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2 不同性别、胎龄、出生体质量及分娩方式新生儿耳聋基因突变率比较

Tab.2 Comparison of mutation rate of deafness gene among the newborns with different gender, gestational age, birth mass and delivery mode

一般资料	<i>n</i>	基因突变/例(%)	$\chi^2$	<i>P</i>
性别				
男	2 011	101 (5.02)	0.188	0.665
女	1 876	100 (5.33)		
胎龄				
<38 周	2 018	109 (5.40)	0.454	0.500
≥38 周	1 869	92 (4.92)		
出生体质量				
<3 150 g	2 110	112 (5.31)	0.177	0.674
≥3 150 g	1 777	89 (5.01)		
分娩方式				
剖宫产	1 522	78 (5.12)	0.011	0.917
自然分娩	2 365	123 (5.20)		

2.3 听力障碍发生情况 结果见表 3。3 887 例新生儿中,经听力学评估最终确诊听力障碍 28 例,听力障碍发生率为 0.72% (28/3 887);不同性别、胎龄、出生体质量及分娩方式新生儿听力障碍发生率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 3 不同性别、胎龄、出生体质量及分娩方式新生儿听力障碍发生率比较

Tab.3 Comparison of the incidence of hearing disorders among the newborns with different gender, gestational age, birth mass and delivery mode

一般资料	<i>n</i>	听力障碍/例(%)	$\chi^2$	<i>P</i>
性别				
男	2 011	15 (0.75)	0.038	0.845
女	1 876	13 (0.69)		
胎龄				
<38 周	2 018	15 (0.74)	0.031	0.860
≥38 周	1 869	13 (0.70)		
出生体质量				
<3 150 g	2 110	14 (0.66)	0.209	0.648
≥3 150 g	1 777	14 (0.79)		
分娩方式				
剖宫产	1 522	12 (0.79)	0.162	0.687
自然分娩	2 365	16 (0.68)		

**2.4 耳聋基因突变与无基因突变新生儿听力障碍发生率比较** 201 例耳聋基因突变新生儿发生听力障碍 7 例,听力障碍发生率为 3.48% (7/201); 3 686 例无耳聋基因突变新生儿听力障碍 21 例,听力障碍发生率为 0.57% (21/3 686); 耳聋基因突变新生儿听力障碍发生率显著高于无耳聋基因突变新生儿,差异有统计学意义( $\chi^2 = 18.724, P < 0.05$ )。

### 3 讨论

听力检查是诊断新生儿听力障碍的主要方法,但是该方法尚存在一定的技术缺陷,例如对于药物敏感性耳聋及大前庭水管综合征不敏感,漏诊率较高<sup>[6-7]</sup>。另外,在大量的迟发性听力下降患儿中,亦有患者因自身基因缺陷致病,或由于基因缺陷和基因多态性造成对致聋环境因素易感性增加而致病<sup>[8-10]</sup>。

遗传学研究发现,人类基因中有 200 余个基因与耳聋有关,耳聋基因诊断可以筛选基因突变的个体携带者,在缺少有关耳聋家族史的情况下能对耳聋个体及其亲属做出相应智能基因的诊断,从而指导优生优育,尽可能避免同类耳聋的继续发生<sup>[9,11]</sup>。目前已公认 Cx-26 基因是耳聋较多见的致病基因,且其中 75% ~ 85% 的遗传方式为常染色体隐性遗传,在此基础上可以运用适当的基因筛查方法和序列分析进行产前基因诊断,如胎儿确为此致病基因的携带者,可以规劝孕妇终止妊娠<sup>[11-14]</sup>。因此,遗传性耳聋的基因学诊断对于弥补常规听力检查的不足、提高诊断准确率及指导优生优育有重要意义。

本研究结果显示,3 887 例新生儿中,筛查出耳聋基因突变者 201 例,耳聋基因突变率为 5.17%; 其中 235delC 位点杂合突变占 40.30%, IVS7-2A > G 位点杂合突变占 25.87%, 2168A > G 位点杂合突变占 12.44%, 299-300delAT 位点杂合突变占 11.44%, 其余位点突变率均低于 10.00%; 该结果提示耳聋基因突变具有一定的发生率,其中以 235delC 位点杂合突变和 IVS7-2A > G 位点杂合突变多见。235delC 位点杂合突变属于 GJB2 基因。GJB2 基因属于隐性基因,携带者并不发病,但与同样为携带者生育的后代听力障碍的发生率高达 25.00%, 因此, GJB2 基因突变携带者需要定期检查和随访,并进行基因筛查,这对优生优育具有一定的指导意义<sup>[15-17]</sup>。IVS7-2A > G 位点杂合突变属于 SLC26A4 基因突变,其中大前庭水管综合征属于 SLC26A4 基因突变,正常条件下 SLC26A4 基因突变患儿可能不发病,但如果出现感冒或头部撞击等极易导致听力损伤,因此,对于 SLC26A4 基因突变的

患儿需要提前加强护理和干预<sup>[18-19]</sup>。

本研究进一步对有耳聋基因突变与无耳聋基因突变新生儿听力障碍发生率进行了比较,发现耳聋基因突变新生儿听力障碍发生率为 3.48%, 无耳聋基因突变新生儿听力障碍发生率为 0.57%, 有耳聋基因突变新生儿听力障碍发生率显著高于无耳聋基因突变新生儿; 该结果提示遗传性耳聋基因筛查有助于发现新生儿听力损伤并及时制定干预方案。常规的听力检查不仅需要相对安静的隔音室和配套的专业医疗设备,其检查结果也仅针对现阶段的听觉功能状态进行分析,对于未来可能出现的听力变化的新生儿筛查尚存在不足和局限性,因而结合基因筛查结果并采取有效的干预措施有助于患儿听力的保护和各种功能的正常发育<sup>[20]</sup>。针对已经确认存在听力障碍和耳聋的新生儿,在基因突变类型指导下进行针对性的功能训练有助于新生儿的健康成长。但是,由于耳聋致病因素复杂多样,基因筛查也可能存在一定的漏诊率,因此,临床需要结合听力筛查和遗传性耳聋基因筛查,提高诊断准确率。

综上所述,遗传性耳聋基因筛查有助于早期发现新生儿听力损伤,通过遗传性耳聋基因筛查能够筛查耳聋基因突变,依靠医学干预预防耳聋; 第一时间筛查听力异常患儿,发现迟发性和药物性耳聋,有助于提高新生儿听力筛查的检出率; 还可通过分子生物学水平对耳聋进行诊断,及早制定干预措施。

### 参考文献:

- [1] 赵向,杨丹,贾玉敏,等. 郑州市 53 873 例新生儿耳聋基因筛查的结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(9): 958-961.
- [2] WU N J, HUSILE H, YANG L Q, *et al.* A novel pathogenic variant in OSBPL2 linked to hereditary late-onset deafness in a Mongolian family[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 43.
- [3] 方霞,杨贤慧,张慧莲,等. 4 305 例新生儿遗传性耳聋基因突变携带率及其基因突变位点分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(1): 67-69.
- [4] 《遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识》专家组, 国家卫生健康委员会临床检验中心产前筛查与诊断实验室室间质评专家委员会, 国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查实验室室间质评专家委员会. 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.
- [5] BARSOTTINI O G, PEDROSO J L, MARTINS C R J R, *et al.* Deafness and vestibulopathy in cerebellar diseases: a practical approach[J]. *Cerebellum*, 2019, 18(6): 1011-1016.
- [6] 鲍幼维,潘小莉,潘澍青,等. 宁波新生儿遗传性耳聋基因突变 1781 例分析[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(5): 607-609.

者 2 a 总生存率和 2 a 疾病无进展生存率显著低于高表达患者,提示 CDKN2A 基因表达与 PC 患者的预后有关。

综上所述,PC 组织中 CDKN2A 基因表达下调,且 CDKN2A 基因表达与肿瘤大小、组织分化程度、肿瘤临床分期及患者生存状况有一定关系,CDKN2A 基因检测可为 PC 患者的病情及预后评估提供参考。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7-34.

[2] LU C, XU C F, WAN X Y, et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: a systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(28):8678-8686.

[3] ZHEN D B, RABE K G, GALLINGER S, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study [J]. *Genet Med*, 2015, 17(7):569-577.

[4] MCWILLIAMS R R, WIEBEN E D, CHAFFEE K G, et al. CDKN2A germline rare coding variants and risk of pancreatic cancer in minority populations [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(11):1364-1370.

[5] CAMPA D, PASTORE M, GENTILUOMO M, et al. Functional single nucleotide polymorphisms within the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B region affect pancreatic cancer risk [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):57011-57020.

[6] LEOF E R, ZHU X, RABE K G, et al. Pancreatic cancer and melanoma related perceptions and behaviors following disclosure of CDKN2A variant status as a research result [J]. *Genet Med*, 2019, 21(11):2468-2477.

[7] 熊慧敏, 许小凡, 段丽芳, 等. 白细胞介素-6 在胰腺炎症和肿瘤中的作用机制研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(12):1191-1196.

[8] GRANT R C, SELANDER I, CONNOR A A, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(3):556-564.

[9] HUANG J Y, BUTLER L M, WANG R, et al. Dietary intake of one-carbon metabolism-related nutrients and pancreatic cancer risk: the Singapore Chinese health study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(2):417-424.

[10] SASAKI S, KITAGAWA Y, SEKIDO Y, et al. Molecular processes of chromosome 9p21 deletions in human cancers [J]. *Oncogene*, 2003, 22(24):3792-3798.

[11] GUL A, LEYLAND-JONES B, DEY N, et al. A combination of the PI3K pathway inhibitor plus cell cycle pathway inhibitor to combat endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer: a genomic algorithm-based treatment approach [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(12):2359-2376.

[12] 刘梦桐, 柳剑英, 苏静. CDKN2A 基因在黑色素瘤中的研究现状 [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(11):909-912.

[13] PADHI S S, ROY S, KAR M, et al. Role of CDKN2A/p16 expression in the prognostication of oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2017, 73:27-35.

[14] HATZISTERGOS K E, WILLIAMS A R, DYKXHOORN D, et al. Tumor suppressors RB1 and CDKN2a cooperatively regulate cell-cycle progression and differentiation during cardiomyocyte development and repair [J]. *Circ Res*, 2019, 124(8):1184-1197.

[15] 方乐平, 徐晓燕, 姬玉, 等. 胰腺癌术后影响患者预后的相关因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(8):606-611.

( 本文编辑:徐自超 )

( 上接第 572 页 )

[7] MUTAI H, WASANO K, MOMOZAWA Y, et al. Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans [J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(4):e1008643.

[8] FUKUNAGA I, SHIGA T, CHEN C, et al. Generation of the induced pluripotent stem cell (hiPSC) line (JUFMD0i004-A) from a patient with hearing loss carrying GJB2 (p. V37I) mutation [J]. *Stem Cell Res*, 2019, 43(12):101674.

[9] 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.

[10] AL-SHEIKH U, KANG L J. Molecular crux of hair cell mechanotransduction machinery [J]. *Neuron*, 2020, 107(3):404-406.

[11] 马宁, 王艳, 彭薇, 等. 2 545 例新生儿遗传性耳聋基因突变筛查 [J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25(4):78-81.

[12] 张拔山, 李婵, 朱梓年, 等. 东莞地区 16 182 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.

[13] SCARLINO S, DOMI T, POZZI L, et al. Burden of rare variants in ALS and axonal hereditary neuropathy genes influence survival in ALS: insights from a next generation sequencing study of an

italian ALS cohort [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3346.

[14] 张致恺, 张燕梅, 宗亚静, 等. 耳聋相关基因诊断与遗传咨询的临床实践 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(1):58-62.

[15] SHIMODAIRA H. Interpreting variants of uncertain significance in hereditary cancer genes in cancer genome era [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(6):vi4.

[16] 邱里, 彭欣辉, 刘贵清, 等. 4 500 例新生儿耳聋基因突变分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(3):328-330.

[17] 刘丽琴, 马彦萍, 张恩东. 重症监护病房新生儿听力联合耳聋基因筛查结果分析 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2019, 17(4):388-391.

[18] 刘清明, 田野, 於娟娟, 等. 新生儿听力与耳聋基因联合筛查随访研究 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2019, 27(1):20-24.

[19] 刘清明, 田野, 於娟娟, 等. 新生儿耳聋基因筛查纯合突变婴幼儿的听力评估及随访研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(11):86-89.

[20] 杨延龙, 谢明水. 基因芯片联合二代测序技术在产前耳聋基因筛查中的应用价值 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 12(4):409-411.

( 本文编辑:徐自超 )