

• 论 著 •

1 674 例新生儿耳聋基因筛查结果分析

黄美琼,葛晶晶,张广清,刘冬霞

(广东省清远市妇幼保健院检验科,广东清远 511515)

摘要:目的 分析新生儿耳聋易感基因分子流行病学特征。方法 对 1 674 例新生儿进行听力及耳聋易感基因筛查,分析其流行病学特征。结果 1 674 例新生儿中,检出耳聋易感基因异常 37 例,其中 176 del 16 突变 2 例,299 del AT 杂合突变 5 例,235 del C 突变 16 例,IVS7-2A>G 杂合突变 9 例,2168A>G 突变 1 例,538C>T 杂合突变 2 例,1494C>T 突变 2 例,阳性率为 2.21%。结论 听力筛查联合耳聋易感基因筛查能够从分子水平发现有可能存在听力损伤的新生儿,为早期发现、预测耳聋的发生及制定干预措施提供了有利的参考。

关键词:新生儿; 耳聋基因; 听力筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.10.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)10-1398-02

Screening analysis of deafness gene in neonatus

Huang Meiqiong, Ge Jingjing, Zhang Guangqing, Liu Dongxia

(Department of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of Qingyuan, Qiangyuan, Guangdong 511515, China)

Abstract: Objective To analyze the molecular epidemiology characteristic of neonatal deafness susceptibility genes. Methods Hearing screening and deafness susceptibility genes screening were performed in 1 674 cases of newborn to analyze the epidemiological characteristics. Results Among 1 674 cases of neonatus, 37 cases were with deafness susceptibility gene abnormalities, including 2 cases of 176 del 16 mutations, 5 cases of 299 del AT heterozygous mutation, 16 cases of 235 del C mutation, 9 cases of IVS7-2A>G heterozygous mutations, 1 case of 2168A>G mutation, 2 cases of 538C>T heterozygous mutation, 2 cases of 1494C>T mutation, and the positive rate was 2.21%. Conclusion Hearing screening combined with deafness susceptibility gene screening could detect possible hearing loss children from molecular level, providing favorable reference for the early detection, predict and interventions.

Key words: newborn; deafness gene; hearing screening

先天性听力损失是常见的新生儿出生缺陷,早期发现听力障碍是预防因听力下降影响儿童语言发育的重要途径^[1-2]。常规体检很难在患儿 1 岁以内发现听力障碍,导致错过最佳的干预和康复时机。有研究显示,国外新生儿听力损失发病率达 0.1%~0.2%^[3],国内为 0.3%~0.5%^[4]。遗传性因素是引起先天性听力损失的重要因素之一。随着耳聋基因研究的深入,发现 70% 的遗传性耳聋属于非综合征性耳聋,按遗传模式又被分为常染色体遗传、X 染色体连锁遗传及线粒体遗传^[5]。本研究对 1 674 例新生儿耳聋易感基因筛查结果进行分析。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 4~11 月于本院产科病房出生的新生儿 1 674 例,男 914 例、女 760 例,男、女比例为 1.20:1。

1.2 方法 在产妇及其家属同意并签署知情同意书后,在新生儿出生后第 3 天,进行新生儿听力筛查;采用含有听力筛查信息和血样采样信息的新生儿耳聋基因采样卡,采集新生儿微量足跟血,对 4 个耳聋易感基因的 9 个位点进行筛查,包括 SLC26A4(IVS7-2A>G, 2168A>G), GJB3 (538C>T)、GJB2 (35 del G, 176 del 16, 235 del C, 299 del AT)、线粒体 DNA 12S rRNA(1555A>G, 1494C>T)。选择耳聋基因采样卡直径为 0.2 mm 的血斑,经去离子水洗涤,自然干燥后,抽提 DNA,聚合酶链反应扩增目的基因,碱性磷酸酶处理扩增产物,采用基

质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱技术进行质谱检测,采用 SpectroREAD 软件对测序结果进行对比,确定基因型。

2 结 果

2.1 新生儿耳聋易感基因筛查结果 1 674 例新生儿接受耳聋易感基因筛查,37 例表现为异常,其中 176 del 16 突变 2 例,299 del AT 杂合突变 5 例,235 del C 突变 16 例,IVS7-2A>G 杂合突变 9 例,2168A>G 突变 1 例,538C>T 杂合突变 2 例,1494C>T 突变 2 例,阳性率 2.21%,见表 1。

表 1 新生儿耳聋易感基因筛查结果(n=1 674)

易感基因	突变位点	n	检出率(%)
GJB2	176 del 16	2	0.12
	35 del G	0	0.00
	299 del AT	5	0.30
	235 del C	16	0.95
SLC26A4	IVS7-2A>G	9	0.54
	2168A>G	1	0.06
GJB3	538C>T	2	0.12
线粒体 DNA 12S rRNA	1555A>G	0	0.00
	1494C>T	2	0.12
合计	—	37	2.12

—:无数据。

2.2 新生儿听力及易感基因联合筛查结果分析 1 674 例新生儿中,1 522 例耳聋易感基因筛查及听力筛查均未见异常,易感基因筛查及听力筛查均异常 11 例,见表 2。听力筛查双耳未通过 51 例,其中 235 del C 杂合突变 2 例,IVS7-2 杂合突变 1 例;左耳未通过 42 例,基因筛查均未发现异常;右耳未通过 33 例,其中 235 del C 杂合突变 1 例;双耳均通过的新生儿中,有 33 例儿童易感基因异常。

表 2 新生儿听力及易感基因联合筛查结果(n)

听力筛查	基因筛查		合计
	正常	异常	
通过	1 522	26	1548
未通过	115	11	126
合计	1 637	37	1 674

3 讨 论

耳聋是最常见的感觉性疾疾病,遗传和多种环境因素都有可能引起耳聋的发生,其中遗传因素所致耳聋约占 50%~60%。遗传性耳聋是一种特别的遗传异质性疾病,与多种耳聋基因突变有关^[6-7]。遗传型耳聋有多种不同的类型,目前已发现 40 多种耳聋基因会导致不同程度的耳聋。新生儿听力筛查已经普及,也是早期发现、诊断听力障碍的重要方法^[8],然而,单纯听力筛查无法及时发现药物性耳聋、迟发型耳聋等出生时未出现听力下降的新生儿,存在漏诊风险^[9-10]。因此,在新生儿听力筛查的基础上,开展耳聋基因筛查,分析易感基因突变的流行病学特点,明确遗传性耳聋高危人群,并实施有效的干预,对降低耳聋发病率有重要意义。

GJB2 基因编码的 Cx26 蛋白广泛分布于耳蜗支持细胞及结缔组织,235 位点 C 碱基纯合性缺失,会导致移码突变,导致无功能的 Cx26 蛋白的产生,影响钾离子回流入内淋巴液的循环受阻,引起 Corti 器钾中毒,导致感音神经性耳聋^[11-12]。国内研究显示,235 del C 在耳聋致病性突变中占 78.79%^[13]。SLC26A4 基因编码的 Pendrin 蛋白主要表达于内耳淋巴管、椭圆囊、内淋巴囊与球囊斑相连的非感觉上皮细胞,介导氯离子的转运,维持内淋巴液的离子平衡^[13]。氯离子转运障碍可导致内淋巴液成分改变,损伤感觉上皮细胞,渗透压及成分的改变导致膜迷路结构的改变,进而引起前庭水管及耳蜗结构改变导致耳聋的发生,主要表现为大前庭水管综合征(LVAS)^[14]。线粒体 DNA 突变与感音神经性耳聋关系密切,其中 12S rRNA A1555G 突变已被证实是氨基糖苷类抗菌药物导致的非综合征型感音神经性听力损失(SNHL)的发病分子基础^[15]。赵辉等^[16]在母系遗传的 SNHL 中新发现了 C1494T 突变,该突变与 A1555G 突变都能导致对氨基糖苷类抗菌药物致聋易感。本研究对 1 674 例新生儿进行了 9 个常见耳聋易感基因位点筛查,结果显示 37 例表现为异常,其中以 235 del C 突变发生率最高,IVS7-2A>G 杂合突变次之,易感基因筛查总异常率为 2.12%。

综上所述,听力筛查联合耳聋易感基因筛查,能够从分子水平发现有可能存在听力损伤的新生儿;对遗传性耳聋高危患

儿进行定期听力检查,为早期发现、预测耳聋的发生及制定干预措施提供了有利的参考,对药物引起的耳聋高危患儿的终生用药提供指导,对降低耳聋发病率有重要意义。

参考文献

- [1] 韩磊,易萍.听觉系统的发育与新生儿听力缺陷的筛查[J].实用妇产科杂志,2012,28(12):1012-1015.
- [2] 张丽华,夏爽,祁吉,等.镇静状态下先天性感音神经性耳聋婴幼儿听觉及语言中枢 fMRI 研究[J].实用放射学杂志,2012,28(3):327-331.
- [3] 刘颖,赵辉,陈立辉,等.母亲孕期保健和儿童先天性耳聋的关系[J].中国美容医学,2012,21(14):409-410.
- [4] 王惠凤.影响新生儿听力筛查的因素分析[J].山西医药杂志,2013,42(6):270-272.
- [5] 徐悦凡,任鲁风,杨宇,等.非综合征型遗传性耳聋基因的研究进展及相关网络资源[J].遗传,2002,24(1):65-71.
- [6] 林晓江,陈东野,吴皓,等.一个常染色体显性非综合征型耳聋大家系的临床特征及 79 个已知耳聋基因的检测分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(8):654-658.
- [7] 蒙翠原,盛晓丽,崔勇,等.广东省非综合征耳聋患者 GJA1 基因及常见耳聋基因突变分析[J].实用医学杂志,2013,29(7):1075-1077.
- [8] 刘惠娟,李晶,陈宇,等.2008~2011 年嘉兴市 182 610 例新生儿听力筛查结果分析[J].听力学及言语疾病杂志,2014,16(2):195-196.
- [9] Coco M,Salvinelli F. Significance of heterozygosis M34T mutation of GJB2 gene in non-syndromic congenital deafness. Retrospective analysis of 12,472 samples of amniotic fluid[J]. J Prenat Med, 2013,7(4):56-58.
- [10] 韩冰.新生儿听力及基因联合筛查 106,513 例结果分析与技术研发及临床意义研究[D].北京:中国人民解放军军医进修学院,2013.
- [11] Minekawa A, Abe T. Cochlear outer hair cells in a dominant-negative connexin26 mutant mouse preserve non-linear capacitance in spite of impaired distortion product otoacoustic emission[J]. Neuroscience,2009,164(3):1312-1319.
- [12] Mazurek B,Fuchs J. Decrease of prestin expression by increased potassium concentration in organotypic cultures of the organ of Corti of newborn rats[J].Neurosci Lett,2011,499(1):52-56.
- [13] 李一鸣,孙大强.先天性耳聋-甲状腺肿综合征一例报告及文献复习[J].中国全科医学,2013,16(17):2048-2050.
- [14] 戴朴,朱秀辉,袁永一,等. Pendred 综合征基因热点突变筛查赤峰市聋哑学校大前庭水管综合征患者[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,41(7):497-500.
- [15] 袁永一,黄莎莎,王国建,等.27 个省市聋校学生基于 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 突变的全序列分析[J].中华耳科学杂志,2011,9(1):17-23.
- [16] 赵辉,严庆丰,李荣华,等.药物性聋和非综合征性聋相关的线粒体 DNA C1494T 突变对细胞功能的影响[J].中华耳科学杂志,2008,6(2):148-156.

(收稿日期:2015-01-14)