

## · 论著 ·

## 新生儿耳聋基因筛查结果分析\*

黄银花<sup>1,\*</sup> 钟微微<sup>2</sup>

1.崇仁妇幼保健院消毒供应室(江西 崇仁 344299)

2.九江市妇幼保健院新生儿科(江西 崇仁 332001)

**【摘要】目的** 分析1000例新生儿耳聋基因筛查结果。**方法** 回顾性分析2022年1月至2023年1月1000例足月新生儿耳聋基因筛查结果。新生儿出生满3日后进行足跟采血,利用实时荧光定量PCR法对常见的基因位点进行筛查。同时采用耳声发射法在出生后48-72小时开展听力初筛,初筛未通过者在出生后42日进行听力复筛,复筛未通过者于出生后6个月进行听力评估与诊断。对比两组检查方法新生儿而来检出率。**结果** 1000例新生儿中共32例出现耳聋基因筛查突变,占比为32/1000(3.20%)。检出位点如下: GJB2共检出17例(为0.17%),其中235delC纯合突变检出3例(0.03%)、235delC杂合突变检出8例(0.08%)、176del16纯合突变检出1例(0.01%)、176del16杂合突变检出1例(0.01%)、427-C>T杂合突变检出1例(0.01%)、235delC杂合突变/299delAT杂合突变检出1例(0.01%)、235delC杂合突变/257CD>G杂合突变检出1例(0.01%)、235delC杂合突变/427C>T杂合突变检出1例(0.01%)。SLC26A4共检出6例(0.06%),其中919-2A>G纯合突变检出2例(0.02%)、919-2A>G杂合突变检出4例(0.04%)。12srRNA共检出4例(0.04%),其中1494C>T均质性突变检出1例(0.01%)、1555A>G均质性突变检出2例(0.02%)、1555A>G异质性突变检出1例(0.01%)。GJB2/SLC26A4共检出2例(0.02%),其中235delC/919-2>AG复杂杂合突变检出1例(0.01%)、299delAT/919-2>AG复杂杂合突变检出1例(0.01%)。GJB2/12srRNA共检出3例(0.03%),其中235delC杂合突变/1494C>T均质性突变检出1例(0.01%)、299delAT杂合突变/1555A>G均质性突变检出1例(0.01%);基因筛查新生儿耳聋阳性检出率高于听力筛查( $P<0.05$ ),分别为0.32%、0.18%。**结论** 新生儿耳聋基因筛查结果显示基因突变主要位点为GJB2,通过耳聋基因筛查有利于早期发现早期干预。

**【关键词】** 新生儿耳聋; 基因筛查; 听力筛查**【中图分类号】** R764.43**【文献标识码】** A**【基金项目】** 2023年度省卫生健康委科技计划项目(202311612)**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.11.013

## Analysis of Genetic Screening Results for Deafness in Newborns\*

HUANG Yin-hua<sup>1,\*</sup>, ZHONG Wei-wei<sup>2</sup>.

1.Disinfection Supply Room, Chongren Maternal and Child Health Hospital, Chongren 344299, Jiangxi Province, China

2.Department of Neonatology and Pediatrics, Jiujiang Maternal and Child Health Hospital, Jiujiang 332001, Jiangxi Province, China

**Abstract: Objective** To probe into the genetic screening results in 1000 newborns of deafness. **Methods** The genetic screening results about 1000 full-term newborns of deafness admitted from January 2022 to January 2023 were retrospectively analyzed. The heel blood samples were collected after 3 days of birth; the common genetic loci were screened through the real-time quantitative real-time PCR. The hearing screening was initially carried out by the otoacoustic emission method after 48-72 hours of birth. After 6 months of birth, the hearing screening and diagnosis were performed for the newborns of failing the initial screening. The detection rates of newborn deafness were compared based on two examination methods. **Results** A total of 32 newborns were found with gene mutations (32/1000, 3.20%). 17 newborns were detected in GJB 2 genetic locus (0.17%), including 3 cases of 235 delC homozygous mutation (0.03%), 8 cases of 235delC heterozygous mutation (0.08%), one case of 176del16 homozygous mutations (0.01%), one case of 176del16 heterozygous mutation (0.01%), one case of 427-C>T heterozygous mutation (0.01%), one case of 235delC heterozygous mutation/299delAT heterozygous mutation (0.01%), one case of 235delC heterozygous mutation/257CD>G heterozygous mutation(0.01%), one case of 235delC heterozygous mutation/427C>T heterozygous mutation (0.01%). 6 newborns were detected in SLC26A4 genetic locus (0.06%), including two cases of 919-2A>G homozygous mutation (0.02%) and 4 cases of 919-2A>G heterozygous mutation (0.04%). 4 newborns were detected in 12srRNA genetic locus (0.04%), including one case of 1494C>T homogeneity mutation (0.01%), 2 cases of 1555A>G homogeneity mutation (0.02%) and one case of 1555A>G heterogeneity mutation (0.01%). 2 newborns were detected in GJB2/SLC26A4 genetic locus (0.02%), including one case of 235delC/919-2>AG complicated heterozygotic mutation (0.01%) and one case of 299delAT/919-2>AG complicated heterozygotic mutation (0.01%). 3 newborns were detected in GJB2/12srRNA genetic locus (0.03%), including one one case of 235delC heterozygous mutation/1494C>T homogeneity mutation (0.01%) and one case of 299delAT heterozygous mutation/1555A>G homogeneity mutation (0.01%); the positive detection rates of newborn deafness based on the genetic screening were significantly higher than those based on the hearing screening (0.32% vs. 0.18%,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Through the genetic screening, the gene mutations of deafness newborns are mainly presented in GJB2 genetic locus. Therefore, the genetic screening is good to make the early diagnosis and interventions for deafness newborns.

**Keywords:** Neonatal Deafness; Genetic Screening; Hearing Screening

耳聋是一种严重影响人类生活质量的残疾,我国聋人协会相关统计数据显示,在我国数千万残疾人中,耳聋残疾占比为首位<sup>[1]</sup>。新生儿耳聋(Newborn deafness)发病率约为1%-3%,由于人类语言能力是建立在正常听力的基础上且存在黄金期,因此,新生儿耳聋的最大危害为“因聋致哑”,因此,该疾病的研究一直是临床的重点<sup>[2-3]</sup>。在所有新生儿耳聋致聋原因中遗传是主要原因,即父母携带了耳聋遗传基因传给了孩子或者孩子由于基因突变,获得了耳聋基因出现耳聋,比例高达60%<sup>[4]</sup>。另外在大量的迟发性听力下降患者中,亦有许多患者是由自身的基因缺陷致病,或由于基因缺陷和多态性造成对致聋环境因素易感性增加

而致病<sup>[5]</sup>。听觉言对新生儿进行耳聋基因筛查可以预知部分与遗传相关的高危耳聋新生儿和迟发性耳聋新生儿,并做到目标性随访,以此,针对此类新生儿开展早期听力保健指导与用药指导,最终达到降低听力障碍儿童的出现<sup>[6]</sup>。本研究结合1000例同时接受常规听力筛查与耳聋基因筛查的足月新生儿,对其筛查结果进行分析,具体如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2022年1月至2023年1月1000例足月新生儿接受听力筛查与耳聋基因筛查结果。1000例新生儿中男性

【第一作者】黄银花,女,主管护师,主要研究方向:临床护理。E-mail: pengyuan469@tom.com

【通讯作者】黄银花

521例、女性479例。均为足月产胎儿且无严重新生儿疾病。

**1.2 方法** 在产妇及家属知情同意后，于新生儿出生后48-72小时开展听力初筛：耳声发射法(在睡眠状态下进行测试，测试耳置放探头，给声并记录外耳道内耳声发射的声信号)。

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，采集新生儿足跟血，对以下基因及位点进行筛查，包括GJB2、SLC26A4、12srRNA、GJB2/SLC26A4、GJB2/12srRNA。使用的耳聋基因采样卡直径为0.2 mm的血斑，首先对其开展离子水洗涤，当其自然干燥后，抽提DNA(使用紫外分光光度计检测DNA检测浓度与纯度)，随后开展聚合酶链反应扩增目的基因，碱性磷酸酶处理扩增产物辅助激光解吸/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。

**1.3 观察指标** 分析1000例足月新生儿接受耳聋基因筛查结果；另外对比基因筛查、听力筛查新生儿耳聋阳性检出率。

**1.4 统计学方法** 研究开展数据计算软件为SPSS 19.0，检验结果表法为“ $\chi^2$ ”，计数资料表示为“%”。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 耳聋基因筛查结果分析表 1000例新生儿中共32例出现耳

聋基因筛查突变，占比为32/1000(3.20%)。检出位点如下：GJB2共检出17例(为0.17%)，其中235delC纯合突变检出3例(0.03%)、235delC杂合突变检出8例(0.08%)、176del16纯合突变检出1例(0.01%)、176del16杂合突变检出1例(0.01%)、427-C>T杂合突变检出1例(0.01%)、235delC杂合突变/299delAT杂合突变检出1例(0.01%)、235delC杂合突变/257CD>G杂合突变检出1例(0.01%)、235delC杂合突变/427C>T杂合突变检出1例(0.01%)。SLC26A4共检出6例(0.06%)，其中919-2A>G纯合突变检出2例(0.02%)、919-2A>G杂合突变检出4例(0.04%)。12srRNA共检出4例(0.04%)，其中1494C>T均质性突变检出1例(0.01%)、1555A>G均质性突变检出2例(0.02%)、1555A>G异质性突变检出1例(0.01%)。GJB2/SLC26A4共检出2例(0.02%)，其中235delC/919-2>AG复杂杂合突变检出1例(0.01%)、299delAT/919-2>AG复杂杂合突变检出1例(0.01%)。GJB2/12srRNA共检出3例(0.03%)，其中235delC杂合突变/1494C>T均质性突变检出1例(0.01%)、299delAT杂合突变/1555A>G均质性突变检出1例(0.01%)，见表1。

**2.2 对比基因筛查、听力筛查新生儿耳聋阳性检出率** 基因筛查新生儿耳聋阳性检出率高于听力筛查( $P<0.05$ )，分别为0.32%、0.18%，见表2。

表1 耳聋基因筛查结果分析表(n=1000，例)

| 基因           | 突变类型                      | 检出例数(%)  | 合计       |
|--------------|---------------------------|----------|----------|
| GJB2         | 235delC纯合突变               | 3(0.03)  | 17(0.17) |
|              | 235delC杂合突变               | 8(0.08)  |          |
|              | 176del16纯合突变              | 1(0.01)  |          |
|              | 176del16杂合突变              | 1(0.01)  |          |
|              | 427-C>T杂合突变               | 1(0.01)  |          |
|              | 235delC杂合突变/299delAT杂合突变  | 1(0.01)  |          |
|              | 235delC杂合突变/257CD>G杂合突变   | 1(0.01)  |          |
|              | 235delC杂合突变/427C>T杂合突变    | 1(0.01)  |          |
| SLC26A4      | 919-2A>G纯合突变              | 2(0.02)  | (0.06)   |
|              | 919-2A>G杂合突变              | 4(0.04)  |          |
| 12srRNA      | 1494C>T均质性突变              | 1(0.01)  | (0.04)   |
|              | 1555A>G均质性突变              | 2(0.02)  |          |
|              | 1555A>G异质性突变              | 1(0.01)  |          |
| GJB2/SLC26A4 | 235delC/919-2>AG复杂杂合突变    | 1(0.01)  | (0.02)   |
|              | 299delAT/919-2>AG复杂杂合突变   | 1(0.01)  |          |
| GJB2/12srRNA | 235delC杂合突变/1555A>G均质性突变  | 1(0.01)  | (0.03)   |
|              | 235delC杂合突变/1494C>T均质性突变  | 1(0.01)  |          |
|              | 299delAT杂合突变/1555A>G均质性突变 | 1(0.01)  |          |
| 合计           |                           | 32(3.20) |          |

表2 基因筛查、听力筛查新生儿耳聋阳性检出率对比(%)

| 检查方法     | 例数   | 查新生儿耳聋阳性检出率(%) |
|----------|------|----------------|
| 听力筛查     | 1000 | 18(0.18%)      |
| 基因筛查     | 1000 | 32(0.32%)      |
| $\chi^2$ | /    | 4.108          |
| P        | /    | 0.043          |

### 3 讨论

新生儿耳聋(Newborn deafness)是一种以基因突变为主要病因的听力障碍,主要是由于父母携带的遗传性耳聋基因突变并遗传给后代所引起的<sup>[7]</sup>。基因突变进一步导致内耳多种细胞或者信号传递通路受到损害,而使听力系统无法正常传递声音信号,导致耳聋,故,出生后及时开展耳聋基因筛查意义重大<sup>[8]</sup>。

邱里<sup>[9]</sup>等人在其研究“娄底市16869例新生儿耳聋基因筛查结果分析”中围绕16869例新生儿展开研究,用基因微阵列芯片法对4个常见耳聋基因的15个突变位点进行检测,结果发现娄底市新生GJB2携带率偏高。本次研究结果显示:1000例新生儿中共32例出现耳聋基因筛查突变,占比为32/1000(3.20%)。检出位点如下:GJB2共检出17例(为0.17%),其中235delC纯合突变检出3例(0.03%)、235delC杂合突变检出8例(0.08%)、176del16纯合突变检出1例(0.01%)、176del16杂合突变检出1例(0.01%)、427-C>T杂合突变检出1例(0.01%)、235delC杂合突变/299delAT杂合突变检出1例(0.01%)、235delC杂合突变/257CD>G杂合突变检出1例(0.01%)、235delC杂合突变/427C>T杂合突变检出1例(0.01%),研究结果与邱里等人的研究基本一致,相关分析如下:基因是基本的遗传单位,控制着生物形状的遗传,携带着遗传信息,主要是通过指导蛋白质的合成来传递遗传信息。从目前新生儿耳聋发生现状来看,GJB2基因是最普遍的一种新生儿耳聋易感基因,该基因主要表现为常染色体隐性遗传,由该基因突变导致的耳聋在新生儿耳聋中的占比接近50%<sup>[10-11]</sup>。GJB2基因突变可直接引起蛋白翻译过程中出现移码突变,促使编码缝隙连接蛋白26的功能发生缺失,最终可直接改变缝隙连接正常结构,导致钾离子回流障碍引起钾中毒,损伤耳蜗细胞导致感音神经性耳聋<sup>[12-13]</sup>。新生儿耳聋基因突变来源为父亲、母亲,如父母均携带(单杂合)GJB2基因致病位点,则后代有25%的概率为复合杂合或者纯合致病突变,50%的概率为基因携带,25%的概率不携带<sup>[14-15]</sup>。SLC26A4另外,本次研究结果显示:基因筛查新生儿耳聋阳性检出率高于听力筛查( $P<0.05$ ),基因筛查耳聋是指采集微量血液,利用分子生物学和分子遗传学技术,通过对人体的DNA进行检测,从分子学水平分析耳聋相关基因的分子结构和表达蛋白是否异常,从而明确引起耳聋的不同致病基因。耳聋基因检测对耳聋的发现、诊断和治疗具有积极的指导意义,准确率相对较高<sup>[16-17]</sup>。

耳聋基因诊断可以为部分耳聋患者揭示其发病原因,清楚地描述整个耳聋家族各成员致病基因携带状况,为临床咨询和产前诊断防止聋儿再出生提供准确的诊断依据。在新生儿耳聋基因筛查确诊后,需积极开展医学干预,同时需明确注意对患儿的护理干预,措施大致如下:①注意加强与患儿的交流:要抽出充足的时间来与患儿进行沟通、交流,不断与他们说话,而且发音要清晰、准确,让患儿能观察家人的发音口型,为后续学习唇语打下基础<sup>[18]</sup>。②注意听力补偿:随着患儿年龄的增长,除了给聋儿佩戴助听器以外,家长还要学会借助电脑、语言训练设备等工具,加强对幼儿的听力训练,再次建立起幼儿的听力语言训练系统。③适当开展耳部按摩:每日抽出一定的时间为患儿按摩双耳,按摩位置以耳廓为主,用双手揉搓、拉扯耳廓,直到红热,其作用机制在于,通过每日固定按摩可促进局部经其疏通、活血化痰、调节神经。

综上所述,本研究纳入的1000例新生儿耳聋基因突变主要以GJB2为主,通过开展新生儿耳聋基因筛查可提早发现耳聋并进行医学干预,减少出生缺陷。

### 参考文献

- [1]Tropitzsch A,Schade-Mann T,Gamerding P,et al.Diagnostic yield of targeted hearing loss gene panel sequencing in a large german cohort with a balanced age distribution from a single diagnostic center:an eight-year study[J].Ear and Hearing,2022,43(3):1049-1066.
- [2]Ishino T,Ogawa Y,Sonoyama T,et al.Identification of a novel copy number variation of EYA4 causing autosomal dominant non-syndromic hearing loss[J].Otol Neurotol,2021,42(7):e866-e874.
- [3]Frohne A,Koenighofer M,Liu DT,et al.High prevalence of MYO6 variants in an Austrian patient cohort with autosomal dominant hereditary hearing loss[J].Otol Neurotol,2021,42(6):e648-e657.
- [4]何红琴,苏力,徐佳,等.山西运城地区新生儿听力与耳聋基因联合筛查结果分析[J].中华医学遗传学杂志,2023,40(7):815-820.
- [5]吕立辉,徐亚萍,蔡路航,等.宁波奉化地区新生儿耳聋基因扩大筛查结果及其特点分析[J].浙江医学,2023,45(7):717-722.
- [6]邱小兵,黄俊高,陈俊坤,等.122,635例赣南地区新生儿耳聋基因筛查及确诊者结果回溯分析[J].中华耳科学杂志,2022,20(3):402-408.
- [7]李茜,王诺扬,童鸣,等.10313例新生儿听力与耳聋易感基因联合筛查结果分析[J].临床检验杂志,2022,40(6):475-480.
- [8]高儒真,樊悦,杨腾裕,等.北京协和医院新生儿耳聋基因筛查10年数据分析[J].协和医学杂志,2022,13(6):1020-1027.
- [9]邱里,伍婷,赵海濛,等.娄底市16 869例新生儿耳聋基因筛查结果分析[J].听力学及言语疾病杂志,2023,31(2):169-171.
- [10]黄卫彤,刘锦嵩,王宗杰,等.1007例新生儿听力筛查及耳聋基因测序结果分析[J].中华耳科学杂志,2022,20(6):873-878.
- [11]张彦红,高凌云,李颖斌,等.烟台地区3785例新生儿遗传性耳聋基因位点筛查分析[J].中国听力语言康复科学杂志,2022,20(5):354-357,360.
- [12]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.
- [13]孙春涛,盛优静,杨霞,等.宁夏地区960例听力筛查未通过新生儿常见遗传性耳聋基因突变特点分析[J].中华耳科学杂志,2022,20(1):61-66.
- [14]邹凌,蔡娟,杨馨婷,等.成都地区471994例新生儿耳聋基因筛查突变情况分析[J].中华耳科学杂志,2021,19(4):608-615.
- [15]孙毅,刘雅琳,刘晓莉,等.山东地区1056例新生儿听力筛查联合耳聋基因筛查结果分析[J].中华耳科学杂志,2021,19(4):572-576.
- [16]祝惠钦.云浮地区1983例新生儿耳聋基因筛查结果分析[J].检验医学与临床,2022,19(3):321-323,329.
- [17]梅瑾,王敏,王昊,等.杭州市5279例新生儿耳聋基因突变筛查及突变携带者随访结果分析[J].浙江医学,2021,43(3):279-283.
- [18]张秋韵,刘云亮,毛竹,等.11684例新生儿听力及耳聋基因联合筛查结果分析[J].中华耳科学杂志,2021,19(3):457-461.

(收稿日期:2023-09-25)

(校对编辑:江丽华)