

分类号:
学 号: 20172114111

密 级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



人工耳蜗植入患者热点耳聋基因筛查分 析及术后效果研究

学 位 申 请 人	全福临
指 导 教 师	张劲
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	耳鼻咽喉科学
研 究 领 域	耳科基础疾病与临床研究
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2020年06月

分类号:

密 级: 公开

学 号: 20172114111

单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文



人工耳蜗植入患者热点耳聋基因筛查分析 及术后效果研究

学 位 申 请 人	全福临
指 导 教 师	张劲
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	耳鼻咽喉科学
研 究 领 域	耳科基础疾病与临床研究
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2020年06月

**Analysis of hot-spot gene screening for deafness and its postoperative
effect in patients with cochlear implant**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Tong Fulin

(Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery)

Dissertation Supervisor: Prof.Zhang Jin

June,2020

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名: 仝福临

时间: 2020年6月6日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名: 仝福临

时间: 2020年6月6日

导师签名: 张劲

时间: 2020年6月6日

摘要

目的: 1. 了解新疆地区人工耳蜗植入患者热点耳聋基因的突变位点及检出率; 2. 研究热点耳聋基因突变患者人工耳蜗术后的言语恢复状况。

方法: 收集 2016 年 6 月~2018 年 6 月在新疆维吾尔自治区人民医院耳鼻喉科行单侧人工耳蜗植入患者 200 例。所有人工耳蜗植入患者术前均使用 Singer 测序法行热点耳聋基因检测, 分析基因检测结果, 按照基因筛查结果可以分为: GJB2 组, 12SrRNA 组, SLC26A4 组, 复合基因突变组, 未检出基因突变为对照组。所有患者术后 4 周由专业听力师进行开机, 于新疆维吾尔自治区残联进行言语康复 1 年, 13 患者失访例。收集 187 例患者术前行为测听、术后 1、6、12 个月的行为测听、听觉行为分级 (Categories of Auditory Performance ,CAP) 及言语可懂度分级 (Speech Intelligibility Rate, SIR), 进行统计学分析。

结果: 1. 本研究纳入 200 例人工耳蜗患者, 基因突变总检出率为 39.5%, 检出率最高的为 GJB2 基因, 占 17% (34/200), GJB2 基因中检出率最高的为 235 delC 占 11%, 其次为 35delG 占 4%, SLC26A4 基因检出率次之, 为 16% (32/200), 检出率第三的为 12SrRNA, 5.5% (11/200), 其中复合基因突变检出率为 1% (2/200), 未检出基因突变患者占 60.5% (121/200)。

2. 行为测听结果显示: 四组患者的行为测听在术后均有明显改善, 随康复时间的延长行为测听听阈逐渐降低 ($P < 0.05$), 四组患者的行为测听结果显示组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. CAP 评分结果显示: 四组患者的 CAP 评分随着康复时间的延长逐渐升高 ($P < 0.05$)。SLC26A4 基因突变组患者的 CAP 评分在术后 1、6、12 个月均优于对照组, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。GJB2 基因突变组患者术后 12 个月的 CAP 与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4. SIR 评分结果显示: 四组患者的 SIR 评分随着康复时间的延长逐渐升高 ($P < 0.05$), 四组患者的 SIR 评分结果显示组间差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 1. GJB2 基因突变在新疆地区人工耳蜗植入患者中检出率最高, 其最常见位点为 235delC, 其次为 35delG, 是新疆地区人工耳蜗植入患者听力受损的重要原因之一。

2. SLC26A4 基因突变及 GJB2 基因突变患者在 CI 后表现出较好的预后, 这可能与基因型相关, 因此患者术前行基因检测尤为重要。

关键词: 耳聋; 耳聋基因; 人工耳蜗; 言语康复

Abstract

Objective: 1. To understand the mutation site and detection rate of hot-spot deafness gene in cochlear implant patients in xinjiang region ; 2. To study the speech recovery of patients with deafness gene mutation after cochlear implantation.

Methods: A total of 200 cases of unilateral cochlear implantation in the department of otolaryngology, xinjiang uygur autonomous region people's hospital from June 2016 to June 2018 were collected. All patients with cochlear implant were performed with Sanger sequencing method for hot spot deafness gene detection before surgery, and the gene detection results were analyzed. According to the gene screening results, they were divided into GJB2 group, 12SrRNA group, SLC26A4 group, compound gene mutation group, and control group with no detected gene mutation. All patients were switched on by professional audiologists 4 weeks after surgery, and speech rehabilitation was carried out in the Xinjiang Uyghur Autonomous Region Disabled Persons 'Federation for 1 year. 13 patients were lost to follow-up. Collected 187 patients with preoperative behavioral audiometry, behavioral audiometry at 1, 6, and 12 months postoperatively, Auditory Performance Rating (CAP) and Speech Intelligibility Rate (SIR) for Statistical analysis.

Results: 1. In this study, 200 cochlear implant patients were included, and the overall detection rate of gene mutation was 39.5%. The highest detection rate was GJB2 gene (17%, 34/200), the highest detection rate of GJB2 gene was 235 delC (11%), followed by 35delG (4%), followed by SLC26A4 gene (16%, 32/200). The third detection rate was 12SrRNA, 5.5% (11/200). The detection rate of complex gene mutation was 1% (2/200), and 60.5% (121/200) of the patients with undetected gene mutation.

2. Behavioral audiometry results show: The behavioral audiometry of the four groups improved significantly after the operation and gradually decreased with the extension of the recovery time ($P < 0.05$). The results of behavioral audiometry of the four groups showed no statistically significant difference between the groups ($P > 0.05$).

3. CAP score results show: Four groups of patients with CAP score as the extension of recovery time increased ($P < 0.05$). The CAP scores of patients with SLC26A4 gene mutation group were better than those of the control group on average 1, 6 and 12 months after surgery, and the difference between the groups was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the CAP of patients with GJB2 gene mutation was statistically significant 12 months after surgery ($P < 0.05$).

4. SIR score results show: The SIR score of the four groups gradually increased with the extension of the recovery time ($P < 0.05$). The SIR scores of the four groups showed no statistically significant difference between the groups ($P > 0.05$).

Conclusion: 1. The mutation of GJB2 gene has the highest detection rate among cochlear implant patients in xinjiang, with the most common locus being 235delC, followed by 35delG, which is one of the important causes of hearing impairment in cochlear implant patients in xinjiang.

2. Patients with SLC26A4 gene mutation and GJB2 gene mutation showed a better prognosis after CI, which may be related to genotype, so it is particularly important for patients to undergo genetic testing before surgery.

Key words: Deafness; Deafness gene; Cochlear implant; Speech rehabilitation

目录

摘要	I
Abstract.....	II
目录	IV
缩略词	V
前 言	1
内容和方法	3
1.1 研究对象	3
1.2 材料及方法	3
1.3 统计方法	5
1.4 技术路线图	6
结果	7
讨论	12
结论	17
参考文献	18
附图	22
综述	24
致谢	32
作者简介	33
导师评阅表	34

缩略词

英文缩写	英文全名	中文译名
CI	Cochlear implant	人工耳蜗植入
CAP	Categories of Auditory Performance	听觉行为分级
LVAS	Large vestibular aqueduct syndrome	大前庭导水管综合征
HL	Hearing loss	耳聋
NSHI	Nonsyndromic Hearing Impairment	非综合征性耳聋
PA	Play audiometry	游戏测听
SNHL	Sensorineural hearing loss	感音神经性耳聋
SIR	Speech Intelligibility Rate	言语可懂度分级
SHI	Syndromic Hearing Impairment	综合征性耳聋
VRA	Visual reinforcement audiometry	视觉强化测听

前言

耳聋(Hearing loss , HL)是一种常见的感觉障碍,世界卫生组织最新发布全世界约有 4.66 亿人丧失听力,其中 3400 万是儿童,在 2050 年至少有 9 亿人出现听力损失^[1]。在发达国家每 1000 名儿童中至少有 1 名受到影响^[2]。据我国第二次残疾人口抽样调查显示,我国现有 2780 万听力残疾者,占全国残疾人总数 27%。在 7 岁前就出现重度甚至极重度耳聋的儿童约有 12 万,且在继续增长,每年约增加 3 万名听力受损儿童^[3]。超过半数的先天性耳聋患者可归因于遗传原因,其中 30%为综合征性耳聋

(Syndromic Hearing Impairment, SHI),70%为非综合征性耳聋(Nonsyndromic Hearing Impairment, NSHI)。非综合征性耳聋通常由单一基因的变异引起,该基因变异可以通过多种方式遗传:最常见的为常染色体隐性遗传,占 80%、其次为常染色体显性遗传及不完全显性遗传有 15%~20%、x 连锁遗传、y 连锁遗传及线粒体母系遗传较少,后三者不足 1%。截止到 2019 年 8 月,已明确的致聋基因多达 121 个

(<https://hereditaryhearingloss.org/>)^[4]。现有的研究大多集中在三种最常见的耳聋基因 GJB2(或 Cx26)、SLC26A4(或 PDS)和 MT-RNR1。流行病学调查数据显示,这三种基因突变的范围和流行程度会因不同地区和人群而异。GJB2、SLC26A4、线粒体 12SrRNA 是我国感音神经性耳聋(Sensorineural hearing loss, SNHL)患者中发现的最常见的突变基因,占中国感音神经性耳聋患者的 26.65%–35.7%^[5]。GJB2 编码连接蛋白-26(Cx26),该蛋白是维持支持细胞间通讯和耳蜗液、内淋巴液和淋巴管周围液的稳态的基础^[6]。Cx26 出现异常时会破坏钾离子的流动,会使 Corti 器局部中毒导致耳聋。SLC26A4 基因编码的 pendrin 阴离子转运蛋白,该蛋白在耳蜗中对于转运氯化物、碘化物和调节内淋巴的离子稳态至关重要。pendrin 功能受损引起内淋巴离子紊乱,导致听觉感觉传导缺陷^[7]。线粒体在耳蜗底部周围的外毛细胞分布较多。线粒体 12SrRNA 基因突变时会引起线粒体功能异常,可以导致内耳毛细胞损伤,最终出现永久性听力丧失^[8,9]。耳聋会对个人参与社会活动产生重大影响,包括学习、工作和人际交往等方面产生负面影响,尤其是儿童的言语发育和社会交往。助听器对于中度耳聋患者来说是一种有效的治疗方案,可以提高听力。但是助听器并不能提高所有耳聋患者的听力,对于重度及极重度耳聋患者助听效果不佳,需要依靠人工耳蜗(Cochlear implant, CI)。虽然基因和细胞疗法在理论上的频率分辨能力比人工耳蜗高得多,可以以更自然的声音感知来保护或恢复听力。但是由于各种基因和细胞治疗方法目前正处于研究阶段,因此人工耳蜗植入是目前重度及极重度感音神经性耳聋患者的标准治疗方案^[10]。

20 世纪 50 年代 Djourné 等人进行了第一个直接用电刺激人类听觉神经的实验,为人工耳蜗的发展奠定了基础。人工耳蜗植入是通过外科手术将电子刺激设备直接植入患者的耳蜗,它可以绕开病变耳蜗,将听觉信号转换为电刺激信号,代替受损的毛

细胞以直接刺激螺旋神经节神经元，并传输电信号到中枢听觉系统。人工耳蜗是治疗成人和儿童重度到极重度的感觉神经耳聋的有效方案。如果没有 CI，失聪儿童在其一生中可能还会出现明显的发育延缓，从而影响他们的生活质量以及他们的社会交往。目前，全球约有 65 万人接受了 CI 治疗，其中大部分是语前聋儿童。自二十多年前在中国耳聋患儿中成功植入首例人工耳蜗以来，儿童 CI 植入者已经超过 5 万人，其中大多数是 7 岁以下的儿童，且每年仍以 25%-50% 的增长速度在不断增加^[3, 11]。

CI 对于许多患有重度 SNHL 的患者有较好效果，但仍有大量患者术后效果不佳^[12]。CI 的预后受多种因素的影响，例如植入时的年龄^[13]、患者家庭的社会经济地位^[14]、残余听力^[15]、耳蜗畸形^[16]、耳蜗神经缺损^[17]以及亲子间的互动^[18]均已被证明会影响人工耳蜗术后效果。目前研究中对遗传因素关注较多其中遗传因素越来越受到重视，它是儿童重度至极重度 SNHL 最常见的病因，被认为是决定 CI 预后的关键因素之一^[19]。在研究 CI 结果与基因型之间的相关性中有 20.6%~55.0% 的 CI 患者可明确有已知的常见耳聋基因突变^[20, 21]。由于不同的基因突变代表不同的病因，基因检测可以识别耳蜗病理的位置，根据病理位置的不同，可以预测 CI 患者的听觉表现。当突变基因的功能局限于耳蜗内时，CI 后可能有较好的听觉表现。相反，当螺旋神经节神经元、脑干听核或毛细胞突触中表达的基因发生突变时，CI 患者预后较差。由于 GJB2 相关耳聋的潜在病因影响耳蜗毛细胞，而正常的螺旋神经节细胞被保留，理论上，这些患者 CI 术后效果有望优于非 GJB2 基因突变的耳聋^[22]。有研究显 GJB2 基因突变组患者与非 GJB2 基因突变的耳聋患者相比 CI 术后效果无明显差异^[23]。还有研究发现 GJB2 突变患者与 SLC26A4 相比术后效果更好^[24]。目前 GJB2 相关耳聋患者的 CI 术后效果与非 GJB2 相关耳聋的术后效果尚存在争议。有研究显示耳聋基因 SLC26A4 的突变也可能是儿童 CI 术后良好预后因素^[20]。OTOF 与 SLC17A8 二者都作用于突触前囊泡膜上，参与调节神经递质，如果出现缺陷，最后都会影响谷氨酸的功能，从而可能导致听神经病。目前有研究表明 OTOF 基因突变患者 CI 植入后的效果令人满意^[25]。虽然 SLC17A8 与 OTOF 基因有相似的作用，但是关于 SLC17A8 基因突变患者 CI 术后效果暂不明确，还需要进一步研究。因此关于不同基因类型的 CI 术后效果还需要进一步研究。临床医生可以根据患者的基因检测信息预测 CI 术后效果，就是否进行手术以及制定康复计划为患者提供咨询。因此在 CI 患者中进行热点耳聋基因筛查就显得更有意义。本研究回顾性分析我院 CI 患者的基因检测结果，按照基因突变类型进行分组，研究热点耳聋基因突变患者人工耳蜗术后的言语恢复状况，分析在不同时期不同基因组突变患者人工耳蜗植入后的效果，探讨其预后。

内容和方法

1.1 研究对象

1.1.1 研究对象：收集 2016 年 6 月~2018 年 6 月年在我院行单侧人工耳蜗植入术患者。所有患者均明确诊断为双耳重度及极重度感音神经性耳聋。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会审核通过。

纳入标准

- (1) 按照《人工耳蜗植入工作指南(2003 年, 长沙)》纳入在我院行单侧人工耳蜗患者
- (2) 术前行耳聋基因筛查
- (3) 人工耳蜗术后于新疆维吾尔自治区残联进行言语康复训练 1 年, 分别于术后 1 月、6 月、12 月进行随访。
- (4) 完整的相关临床资料

排除标准:

- (1) 听神经及言语中枢系统异常
- (2) 智力发育障碍
- (3) 严重内耳畸形, 如耳蜗缺如
- (4) 不能坚持言语康复训练, 术后失访

1.2 材料及方法

1.2.1 耳聋基因检测位点

采用 Singer 测序法对 5 个突变基因常见的 26 个位点进行检测: GJB2 (235delC、299_300delAT、35delG、176_191del16、167delT); 12S rRNA (961delT、1585A>G、1555A>G、1047A>G、1095T>C、960_961insC、1494C>T); SLC26A4 (2168 A>G、IVS7-2A>G、281C>T、IVS15+5G>A、589G>A、2162 C>T、1174 A>T、1229 C>T、1975 G>C、2027 T>A、1226 G>A、); OTOF (4023G>A、4819C>T); SLC17A8 (824C>A)

1.2.2 分组及研究方法

分析所有患者的基因筛查结果, 按照基因筛查结果类型分为GJB2组, 12SrRNA组, SLC26A4组, 复合基因突变组, 未检测出上述基因突变患者为对照组。所有患者术后4周进行开机, 然后于新疆维吾尔自治区残联康复中心进行康复训练, 收集患者术前行听力测听, 术后1、6、12个月的行为测听、听觉行为分级 (Categories of Auditory Performance, CAP) 及言语可懂度分级 (Speech Intelligibility Rate, SIR)。

1.2.3 耳聋基因检测方法

向患者家属告知耳聋基因检测目的, 征得患者家属同意前提下, 未成年患者由其父母签署知情同意后, 采取患者手臂外周静脉血5~10ml, 放入加有EDTA的抗凝管

中静置，保存于一20℃或直接提取DNA。DNA提取采用磁珠法提取试剂盒，将提取的DNA溶液置于-20℃保存，DNA样品送元码生物有限公司进行测序。

1.2.4 人工耳蜗植入患者术前相关检查

所有患者均通过术前实验室检查、颞骨CT、头部MRI及内耳三维成像、脑干诱发电位、声阻抗检查及行为测听等辅助检查。颞骨CT判断大前庭导水管综合征（Large vestibular aqueduct syndrome, LVAS）或内耳畸形，诊断标准为前庭导水管中段的最大直径>1.5 mm。

1.2.5 人工耳蜗植入的手术方式

全麻后气管插管，患者取平卧位，头偏向对侧，术耳向上，常规消毒铺巾，亚甲蓝划线定位。按照划线做切口，切开皮肤至骨膜，显露外耳道口后、上缘及乳突。上自动牵开器，自筛区进路磨开乳突腔，鼓窦及上鼓室，磨薄外耳道后上壁，在显微镜下充分显露砧骨短脚，磨开面隐窝，进入后鼓室，扩大面隐窝，显露圆窗龛，去除自动牵开器。按亚甲蓝划线延长切口分离骨膜至电子耳蜗模具恰好放入，然后以颅骨表面磨好骨槽，上自动牵开器。在显微镜下开放鼓阶，将植入体放置在磨好的骨槽内，将电极放入鼓阶，在鼓阶口处及面隐窝处用筋膜裹住并固定电极，将剩余电极全部盘入乳突腔。清点器械及敷料，缝合骨膜同时固定植入体，消毒缝皮。术中植入体电极检测正常。

1.2.6 植入耳蜗及体外机型号

诺尔康人工耳蜗系统 CS-10A；奥地利植入体 SONATATI100 和言语处理器 OPUS2；美国植入体 HiRes90K 和言语处理器 Auria Harmony；澳大利亚植入体 CI24RE(CA)和言语处理器 Freedom。

1.2.7 行为测听

取耳聋患者言语频率(0.5、1、2、4 KHZ)的平均听阈阈值；视觉强化测听（Visual reinforcement audiometry, VRA）这是一项使用视觉奖励来吸引婴儿在听到声音刺激时转头的测试，并鼓励患儿不再对刺激声感兴趣时保持转向视觉奖励的条件反射。用于7个月~2.5岁的幼儿听力测试。游戏测听（Play audiometry, PA）：要求被患儿必须能理解和执行这个游戏，并且在反应之前可以等待刺激声的出现。测试时要求患儿在听见刺激声音时候将积木放入筐中。使其对听到的声音与将积木放入筐中建立条件反应，通过这一动作，获得气、骨导的各个频率。主要适用于2.5~6岁的儿童，对于某些不能理解纯音测听的过程的大龄儿童仍可采用此方法进行听力测试。

1.2.8 听觉行为分级（Categories of Auditory Performance, CAP）

使用改良的听觉行为分级评分在CI后对患者的语言感知能力进行评估(2-1)。将CAP按照0~9个级别进行划分，评分越高则表示患者的分级越高，听觉行为能力越好。本研究由长期与患儿接触的新疆维吾尔自治区残联中心的语言康复培训老师使用中文版的CAP-II评估患者的听觉行为分级。如果患者的评分结果介于2个相邻的级别之间，以较低的等级作为最后结果。

表 2-1: CAP-II 分级标准

分级	判断标准
0	不能察觉周围环声
1	能察觉到环境声
2	对言语声有反应
3	能识别出环境声
4	不借助唇读能分辨一些言语
5	不借助唇读能理解交谈短语
7	能和认识的人打电话
8	在有回声或干扰噪声的房间（如教室或餐厅）里能听懂一组人
9	在不知话题时能和陌生人打电话

1.2.9 言语可懂度分级（Speech Intelligibility Rate, SIR）

将耳聋患者的言语可懂度按照1~5个级别进行分级，评分越高代表患者的言语可懂度级别越高，表示患者在CI术后的言语能力越强。本研究由长期与患儿接触的新疆维吾尔自治区残联中心的语言康复培训老师使用担任评分者。如果患者的评分结果位于两个等级之间，那么将按照低等级的结果为标准。

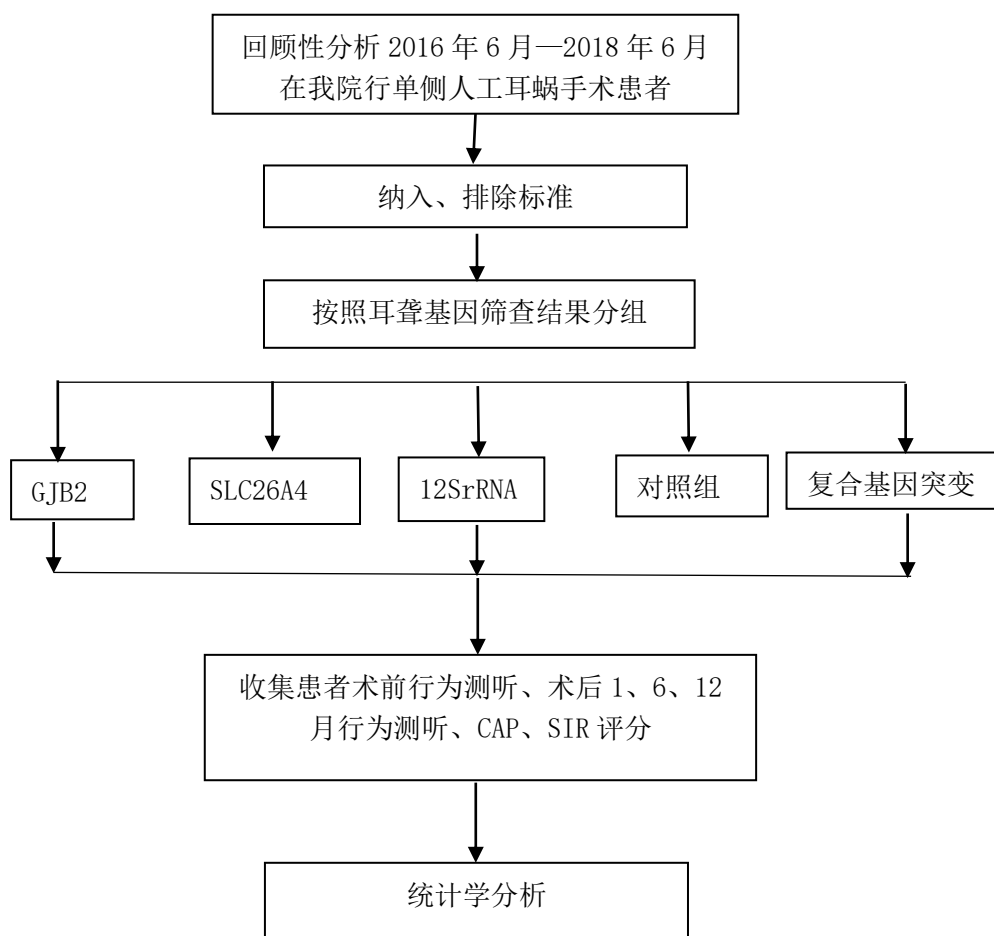
表 2-2: SIR 分级标准:

分级	判断标准
1	连贯的言语（短语或句子）不能被听懂。其中口语中的词汇不易被识别，日常交流的主要方式主要靠手势
2	其连贯的言语不能被听懂。当结合上下文和唇读线索时，其言语中的单个词汇可被听懂
3	当集中注意力并结合唇读线索时，其连贯的言语能被听懂
4	其连贯的言语能被不熟悉的人听懂
5	其连贯的语言能被所有人听懂，日常语境下，儿童的言语能被轻易听懂

1.3 统计方法

采用 EXCEL2016 对原始数据进行记录，使用 SPSS 22.0 统计学软件，基本资料进行统计学描述;计量资料采用均数±标准差（ $\bar{x} \pm S$ ）表示。组间比较采用单因素方差分析，组内相邻间两个时间点的比较采用配对 t 检验，组间两两比较采用独立样本 t 检验， $P < 0.05$ 有统计学意义。

1.4 技术路线图



结果

2.1 一般资料

本研究纳入 200 例患者进行人工耳蜗手术, 年龄最小的为 1 岁, 最大的为 7 岁, CI 植入时平均年龄为 3.59 ± 1.65 岁, 其中女 95 例, 男 105 例, 左耳植入 84 例, 右耳植入 116 例; VRA 患者 68 例, PA 患者 132 例; CT 示: 共 31 例患者出现前庭导水管扩大, 其中 SLC26A4 基因突变组 20 例, 复合基因突变组 2 例, 对照组 9 例。诺尔康人工耳蜗系统 CS-10A 植入患者 49 例; 奥地利植入体 SONATATI100 植入患者 67 例; 美国植入体 HiRes 90K 植入患者 58 例; 澳大利亚植入体 CI24 RE(CA) 植入患者 26 例。

表 2-1 人工耳蜗植入患者的一般资料分析

General data analysis of cochlear implant patients					
	GJB2 组	12SrRNA 组	SLC26A4 组	其他突变	对照组
植入平均年龄	3.71 ± 1.85	3.82 ± 0.75	3.34 ± 1.59	3.61 ± 1.66	3.50 ± 2.12
性别					
男	17	4	18	0	66
女	17	7	14	2	55
植入耳					
左	12	10	11	0	51
右	22	1	21	2	70
行为测听					
VRA	10	0	13	1	44
PA	24	11	19	1	77
CT					
EVA	0	0	20	2	9
正常	34	11	12	0	112
植入体类型					
诺尔康	8	1	3	1	36
美国	8	8	18	1	23
奥地利	13	2	9	0	43
澳大利亚	5	0	2	0	19

2.2 耳聋基因筛查结果

本研究对 200 例 CI 患者进行耳聋基因筛查分析, 检出基因突变患者有 79 例, 占 39.5%。GJB2 基因突变组患者有 34 例, 占 17%; 12SrRNA 基因突变组患者有 11 例, 占 5.5%; SLC26A4 基因突变组患者有 32 例, 占 16%; 复合基因突变组患者 2 例, 占 1%; 未检出 OTOF 基因及 SLC17A8 基因突变, 占 60.5%。

表 2-2 人工耳蜗植入患者耳聋基因筛查结果分析

Analysis of screening results of deafness gene in cochlear implant patients

基因型	突变位点	例数	检出率
CJB2	235de1C 杂合突变	14	7.0%
	235de1C 纯合突变	8	4.0%
	35de1G 纯合缺失	1	0.5%
	35de1G 杂合缺失	7	3.5%
	299_300de1AT 杂合突变	3	1.5%
	235de1C /35de1G复合杂合突变	1	0.5%
	12S rRNA	1555A>G纯合突变	4
	1555A>G杂合突变	1	0.5%
	1095T>C纯合突变	3	1.5%
	960_961insC纯合插入	2	1.0%
	961de1T杂合缺失	1	0.5%
	IVS7-2A>G纯合突变	1	0.5%
SLC26A4	IVS7-2A>G杂合突变	15	7.5%
	1174 A>T纯合突变	3	1.5%
	2027 T>A杂合突变	2	1.0%
	2168 A>G杂合突变	5	2.5%
	1975 G>C杂合突变	1	0.5%
	1226 G>A杂合突变	1	0.5%
	IVS7-2A>G / 1226 G>A杂合突变	2	1.0%
	IVS7-2A>G / 1174 A>T杂合突变	1	0.5%
	IVS7-2A>G / 2168 A>G杂合突变	1	0.5%
其他突变	CJB2 235de1C/SLC26A4 IVS7-2A>G杂合型突变	1	0.5%
	12SrRNA 960_961insC 纯合突变 /SLC26A4	1	0.5%
	IVS7-2A>G杂合型突变		

2.3 行为测听听阈

术后随访过程中有 13 例患者失访，因此仅对 187 例患者的行为测听，CAP 及 SIR 进行统计学分析。GJB2 基因突变组患者术前平均听阈 101.71 ± 3.61 ，术后 1 个月平均听阈为 59.53 ± 7.47 ，术后 6 个月平均听阈为 38.62 ± 6.66 ，术后 12 个月平均听阈为 32.15 ± 3.89 ；12SrRNA 基因突变组患者术前平均听阈为 99.82 ± 3.13 ，术后 1 个月平均听阈为 60.27 ± 3.95 ，术后 6 个月平均听阈为 37.91 ± 7.34 ，术后 12 个月平均听阈为 33.09 ± 4.76 ；SLC26A4 基因突变组患者术前平均听阈为 98.88 ± 4.18 ，术后 1 月平均听阈为 58.41 ± 4.10 ，术后 6 月平均听阈为 36.25 ± 5.32 ，术后 12 月平均听阈为 30.25 ± 2.64 ；对照组患者术前平均听阈 100.13 ± 4.62 ，术后 1 月平均听阈为 59.74 ± 6.32 ，术后 6 月平均听阈为 36.58 ± 7.70 ，术后 12 月平均听阈为 32.37 ± 7.54 。在术后 1、6、12 个月四组患者行为测听显示组间差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)，四组患者组内相邻两个时间点差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 1)

表 2-3 四组人工耳蜗植入患者术前、术后行为测听听阈组间比较

Preoperative and postoperative behavioral audiometry of four groups of cochlear implant patients was compared

	GJB2	12SrRNA	SLC26A4	对照组	P值
术前行为测听	101.71±3.61	99.82±3.13	98.88±4.18	100.13±4.62	0.07
术后1个月	59.53±7.47	60.27±3.95	58.41±4.10	59.74±6.32	0.72
术后6个月	38.62±6.66	37.91±7.34	36.25±5.32	36.58±7.70	0.45
术后12个月	32.15±3.89	33.09±4.76	30.25±2.64	32.37±7.54	0.36

备注：采用单因素方差分析， $P<0.05$ 有统计学差异

表 2-4 四组人工耳蜗植入患者组内相邻两时间点行为测听听阈变化

The behavior of the four groups of patients with cochlear implant was measured at two adjacent time points

	术前 VS 术后1月		术后1月 VS 术后6月		术后6月 VS 术后12月	
	t	P	t	P	T	P
GJB2	32.117	0.00	16.43	0.00	5.29	0.00
12SrRNA	21.426	0.00	10.18	0.00	2.19	0.05
SLC26A4	37.784	0.00	24.10	0.00	6.11	0.00
对照组	52.246	0.00	25.46	0.00	5.22	0.00

备注：采用配对 t 检验， $P<0.05$ 有统计学差异

2.4 CAP 评分

GJB2组患者术后1月CAP评分 1.85 ± 0.44 ，术后6月CAP评分 3.47 ± 0.83 ，术后12月CAP评分 4.74 ± 0.75 ；12SrRNA组患者术后1月CAP评分 1.73 ± 0.47 ，术后6月CAP评分 3.36 ± 0.51 ，术后12月CAP评分 4.64 ± 0.81 ；SLC26A4组术后1月CAP评分 2.03 ± 0.47 ，术后6月CAP评分 3.91 ± 1.03 ，术后12月CAP评分 5.09 ± 0.93 ；对照组组患者术后1月CAP 1.67 ± 0.49 ，术后6月CAP 3.14 ± 1.18 ，术后12月CAP评分 4.20 ± 1.10 。在术后1、6、12个月四组患者的CAP组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，因此进行组间两两比较。SLC26A4突变患者在术后1、6、12个月的CAP均较其他组高，且SLC26A4组与对照组相比组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。GJB2基因突变组在术后第12个月的CAP与对照组相比组间差异具有统计学差异 ($P<0.05$)。四患者组内相邻两个时间点相比有统计学差异 ($P<0.05$)。(图2—5)

人工耳蜗植入患者热点耳聋基因筛查分析及术后效果研究

表 2-5 四组人工耳蜗植入患者术后 CAP 评分组间比较
Comparison of four groups of patients with postoperative CAP evaluation

	GJB2	12SrRNA	SLC26A4	对照组	P值
术后1个月	1.85±0.44	1.73±0.47	2.03±0.47	1.67±0.49	0.00
术后6个月	3.47±0.83	3.36±0.51	3.91±1.03	3.14±1.18	0.00
术后12个月	4.74±0.75	4.64±0.81	5.09±0.93	4.20±1.10	0.00

备注：采用单因素方差分析， $P<0.05$ 有统计学差异

表 2-6 四组人工耳蜗植入患者同一时间点组间 CAP 评分两两比较

Comparison of CAP scores between the four groups at the same time point was conducted in pairs

	GJB2 VS 12SrRNA		GJB2 VS SLC26A4		GJB2 VS 对照组	
	T	P	t	P	t	P
术后 1 月 CAP	0.82	0.42	-1.59	0.11	1.92	0.06
术后 6 月 CAP	0.40	0.69	-1.91	0.06	1.54	0.13
术后 12 月 CAP	0.37	0.71	-1.73	0.06	2.55	0.01

备注：采用独立样本t检验， $P<0.05$ 有统计学差异

表 2-6-1 四组人工耳蜗植入患者同一时间点组间 CAP 评分两两比较

Comparison of CAP scores between the four groups at the same time point was conducted in pairs

	12SrRNA VS SLC26A4		12SrRNA VS 对照组		SLC26A4 VS 对照组	
	T	P	t	P	t	P
术后 1 月 CAP	-1.84	0.07	0.35	0.73	3.67	0.00
术后 6 月 CAP	-1.67	0.10	0.63	0.53	3.35	0.01
术后 12 月 CAP	-1.45	0.15	1.22	0.22	4.08	0.00

备注：采用独立样本t检验， $P<0.05$ 有统计学差异

表 2-7 四组人工耳蜗植入患者组内相邻两时间点术后 CAP 变化

Postoperative CAP changes in four groups of patients with cochlear implant at two adjacent time points

	术后 1 月 VS 术后 6 月		术后 6 月 VS 术后 12 月	
	t	P	t	P
GJB2	-11.55	0.00	-7.20	0.00
12SrRNA	-8.05	0.00	-3.82	0.00
SLC26A4	-11.26	0.00	-6.16	0.00
对照组	-13.11	0.00	-8.33	0.00

备注：采用配对 t 检验， $P<0.05$ 有统计学差异

2.5 SIR 评分

GJB2组患者术后1月SIR评分 1.06 ± 0.24 ，术后6月SIR评分 2.00 ± 0.43 ，术后12月SIR评分 2.59 ± 0.86 ；12SrRNA组患者术后1月SIR评分 1.09 ± 0.30 ，术后6月SIR评分 1.82 ± 0.41 ，术后12月SIR评分 2.55 ± 0.82 ；SLC26A4组患者术后1月SIR评分 1.19 ± 0.74 ；术后6月SIR评分 2.09 ± 0.84 ，术后12月SIR评分 2.69 ± 0.86 ；对照组患者术后1月SIR评分 1.06 ± 0.28 ，术后6月SIR评分 1.81 ± 0.85 ，术后12月SIR评分 2.53 ± 1.01 。四组患者SIR在术后1、6、12个月组间差异没有统计学意义（ $P > 0.05$ ），四组患者SIR在组内相邻两个时间点相比差异具有统计学差异（ $P < 0.05$ ）。（图6）

表 2-8 四组人工耳蜗植入患者术后 SIR 评分组间比较

Comparison of SIR evaluation between four groups of patients with cochlear implant after operation					
	GJB2	12SrRNA	SLC26A4	对照组	P值
术后1个月	1.06 ± 0.24	1.09 ± 0.30	1.19 ± 0.74	1.06 ± 0.28	0.45
术后6个月	2.00 ± 0.43	1.82 ± 0.41	2.09 ± 0.84	1.81 ± 0.85	0.25
术后12个月	2.59 ± 0.86	2.55 ± 0.82	2.69 ± 0.86	2.53 ± 1.01	0.87

备注：采用单因素方差分析， $P < 0.05$ 有统计学差异

表 2-9 四组人工耳蜗植入患者组内相邻两时间点术后 SIR 变化

	术后 1 个月 VS 术后 6 个月		术后 6 个月 VS 术后 12 个月	
	t	P	t	P
GJB2	-11.23	0.00	-3.37	0.00
12SrRNA	-5.16	0.00	-3.07	0.01
SLC26A4	-4.71	0.00	-4.21	0.00
对照组	-9.19	0.00	-8.19	0.00

备注：采用配对 t 检验， $P < 0.05$ 有统计学差异

讨论

3.1 耳聋基因筛查分析

耳聋基因筛查对耳聋的早期诊断和治疗具有重要意义。国内关于耳聋基因流行病学研究显示：GJB2 基因突变检出率为 21%、SLC26A4 基因突变检出率为 14.5%、12SrRNA 基因突变的检出率为 3.8%^[26]。然而中国地域广阔，不同地区的耳聋患者在基因突变检出率存在差异。为探讨新疆地区 CI 患者热点致聋基因的流行病学特征，所有研究对象同时筛选了 GJB2、SLC26A4、12SrRNA、OTOF 和 SLC17A8。本研究未检测出 OTOF 和 SLC17A8，因此仅对 3 个常见热点基因进行讨论。

3.1.1 GJB2 基因相关分析

本次研究中共 200 例 CI 患者行基因检测显示：基因突变的总检出率为 39.5%（79/200），GJB2 基因的检出率最高为 17%（34/200），与国内其他地区^[27, 28]关于人工耳蜗植入患者群体基因筛查的研究相比基本一致，但是略有差异，可能由于地域差异造成。Duan^[29]等人在中国西北地区 NSHL 人群中发现基因突变总检出率为 33.06%，其中 GJB2 基因的突变频率为 16.12%，基因筛查的总检出率低于本研究。可能因为与本次的研究对象有关，因此则更加需要在 CI 植入患者中进行基因筛查。目前，在 NSHL 患者中超过 200 种不同的 GJB2 致病突变位点被发现^[30]。35delG 位点突变在欧洲、地中海和北美 NSHL 患者中最常见，235delC 位点突变在中国、韩国、日本等东亚国家较为常见^[31-34]。本研究中 GJB2 基因最常见的位点为 235delC，检出率是 11%（22/200），其次是 35delG 为占 4%（8/200），有 1 例患者为 235delC / 35delG 复合杂合突变。纪育斌^[35]等人对国内 GJB2 基因进行荟萃分析发现 235delC 位点突变最常见，检出率为 11.90%，这与本研究结果一致。国内关于 GJB2 突变次常见位点为 299_300delAT 检出率为 4.75%^[36]，而本次研究中 GJB2 基因次常见突变位点为 35delG，299_300delAT 的检出率仅为 1.5%，这可能与地域差异有关，因此在本地区进行 GJB2 基因筛查具有重要意义。

3.1.2 SLC26A4 基因相关分析与前庭导水管扩大

SLC26A4 基因突变是目前全球范围内导致 NSHL 的一个众所周知的原因。这种突变可能是某些人群中导致耳聋的第二大常见原因。在不同的群体中基因的变异情况和检出率可能有所不同。本研究显示 SLC26A4 基因突变的检出率为 16%（32 / 200），其中最常见位点为 IVS7-2A>G 检出率为 8%（16/200），双等位基因突变 2%（4/200），与国内研究基本一致^[5, 26]。SLC26A4 基因突变已经证明可以导致大前庭导水管综合征

（Large vestibular aqueduct syndrome, LVAS），其中双等位基因突变是其主要原因^[37]。国外研究表明，约有 16~83.9% 的 LVAS 患者在 SLC26A4 中具有双重等位基因突变，其中包括纯合突变和复合杂合突变^[38]。在本研究 CT 显示有 31 例患者表现为 LVAS，其中 SLC26A4 基因突变占 64.5%（20/31），有 25.8%（8/31）的 LVAS 患者携带双等位基因（包括纯合突变和复合杂合突变，分别为双等位基因突变 4 例，IVS7-2A>G

纯合突变1例，1174A>T纯合突变3例）；38.7%（12/31）的患者存在IVS7-2A>G杂合突变；有6.5%（2/31）患者检出SLC26A4基因合并其他基因突变（SLC26A4基因IVS7-2A>G合并CJB2基因235delC杂合型突变；SLC26A4基因IVS7-2A>G杂合型突变合并12SrRNA基因960_961insC纯合突变）；29%（9/31）患者未检出基因突变。SLC26A4基因单杂合突变是不能致病的，只有携带纯合或者复合杂合突变时可以致病。然而本研究仍有12例携带单杂合突变，9例未检测出基因突变患者表现为LVAS，造成这种现象的原因可能为：1、存在其他外显子突变；袁永一^[39]等人对携带IVS7-2A>G单杂合突变患者进行SLC26A4基因其他外显子测序发现，另外一个突变的检出率达63.64%（105/165）。2、检测位点较少；截止到目前已经发现SLC26A4基因突变位点527种突变类型，包括错义突变、缺失、插入和剪接突变^[40,41]。而本研究只对SLC26A4基因中几个常见位点进行检测。3、可能存在除SLC26A4基因外的其他引起LVAS的基因。因此需要对携带单杂合突变及未检测出基因突变的LVAS患者进行更加全面的基因测序，找到潜在可能致病位点。这样了解SLC26A4突变谱和频率及种族和地区差异有助于指导基因检测和辅助临床决策。

3.1.3 线粒体 12SrRNA 基因相关分析

线粒体12SrRNA基因突变与氨基糖苷类药物性耳聋具有相关性。中国耳聋人群中，线粒体突变导致的耳聋发生率位居第三。Prezant^[42]等人于1993年首次发现家系成员携带12SrRNA基因1555 A > G 突变，是12SrRNA基因的主要突变位点，已在不同地区、人群中的均有发现。在不同地区不同时间检出率略有不同，摩洛哥地区12SrRNA基因1555 A > G 检出率为3.6%、印度尼西亚为5.3%、日本为3%、波兰为2.4%、匈牙利和土耳其为1.8%、德国为0.7%^[43]。国内詹悦^[44]、马静^[45]等人研究发现12SrRNA基因突变检出率为0.65%、0.72%。本研究中发现线粒体12SrRNA基因突变检出率为5%（11/200），1555 A > G 突变率较高为2.5%（5/200），均高于上述研究。可能是因为本研究对12SrRNA基因检测位点较多，在本研究中除了1555 A > G 位点突变外，还发现1095T>C纯合突变，960_961insC纯合插入，961delT杂合突变；还可能因为新疆地区曾对氨基糖苷类药物使用较多有关。侯小娟^[46]等人在13年前对新疆的地区12SrRNA基因1555 A > G 检出率为9.28%（18/194），远远高于本研究。这可能说明新疆地区对氨基糖苷类抗生素的使用虽然呈现在下降，依然较广泛。

3.2 CI 患者术后效果分析

术后康复过程中失访 13 例，因此仅对 187 例患者进行术后分析。本研究中，四组患者 CI 术后第 1 个月的行为测听听阈明显低于术前，术后 6 个月的低于术后第 1 个月，术后第 12 个月的低于术后第 6 个月，行为测听听阈的总体变化趋势是随着康复时间的延长逐渐升高，说明患者的听力在逐渐好转。但是本研究发现在术后 6 月至术后 12 月行为测听听阈的变化趋势相对较缓，尤其是 12SrRNA 组术后 6 月与术后 12 月之间差异没有统计学意义，四组患者在术后 6 月的听力已经基本达到稳定状态。四组患

者的行为测听在术前、术后 1、6、12 月组间差异没有统计学意义，说明基因突变与未检测出突变患者在 CI 后均有良好的助听效果。言语的形成和发展离不开正常的听力，听力是言语形成和发展的基础。四组的 CAP 和 SIR 评分随着恢复时间的延长均呈现出上升趋势，说明 CI 患者术后言语能力有所提高。虽然随着时间的推移，患者的听力和语言能力逐渐改善，SIR 组间差异没有统计意义，但患者的 CAP 在不同的基因组间存在差异，说明不同的基因类型会影响患者的 CAP 评分，因此需要探讨不同基因组患者 CI 术后的听觉行为能力。

3.2.1 GJB2 术后效果分析

按照基因筛查结果进行分组，分析不同基因类型 CI 术后言语康复效果，本研究显示在术后 12 个月 CAP 评分 GJB2 基因突变组与对照组相比组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明 GJB2 基因突变患者与对照组相比 CI 术后具有较好的听觉行为能力，预后更好。国内外有研究显示 GJB2 基因突变患者 CI 术后有较好的康复效果，与对照组相比差异无统计学意义^[23, 47]。有部分研究显示，GJB2 基因突变组患者优于对照组患者^[48, 49]，这与本研究结果一致。GJB2 基因突变患者在 CI 术后表现更好的预后可能与 GJB2 基因突变在内耳有关。GJB2 基因编码的缝隙连接蛋白 26 (Connexin 26, Cx26) 在耳蜗上皮和结缔组织中表达广泛。Cx26 蛋白是内耳内淋巴液中钾离子循环通路的一种特殊通路，可保持耳蜗内淋巴中正电荷的形成。如果 Cx26 蛋白异常会影响钾离子回流，从而使 Corti 器内钾中毒而导致耳聋^[50, 51]。GJB2 基因突变在耳蜗的病理变化主要表现为血管纹发育障碍和毛细胞退化，但 GJB2 突变患者的耳蜗内的螺旋神经节细胞却表现正常。CI 是恢复患者听力目前有效的治疗方法，电子耳蜗替代病变耳蜗起作用时，耳蜗中螺旋神经节细胞病变的数量没有改变，电极可以直接刺激耳蜗内部的螺旋神经节细胞，产生兴奋刺激，然后再经听神经传入大脑就可以产生听力。因此，GJB2 突变的耳聋患者在 CI 术后有比较好的听力言语效果。

3.2.2 SLC26A4 术后效果分析

Yan^[24]等人研究显示 SLC26A4 突变患者与对非基因突变组患者相比，术后差异没有统计学差异。Wu^[20]等人研究显示 SLC26A4 突变患者在 CI 术后与非基因突变组相比有较好的言语感知能力，说明 SLC26A4 突变患者在术后的言语康复效果尚且存在争议。本研究结果显示，SLC26A4 基因突变组患者 CAP 在术后 1、6、12 个月与对照组相比差异有统计学意义，表明 SLC26A4 基因突变组患者在 CI 术后有较好的听觉行为能力，与对照组相比预后更好。从本文研究结果显示，SLC26A4 基因突变组患者在术前的行为测听的平均听阈高于对照组，术后行为测听，SIR 与对照组相比差异无统计学意义，仅术后 CAP 与对照组相比差异具有统计学意义。SLC26A4 基因突变可以导致 Pendred 综合征(PDS)，也与非综合征型遗传性感音神经性耳聋合并 LVAS 相关 (DFNB4)。PDS 及 DFNB4 患者的听力损失严重程度从中度到重度不等，常表现为波动和进行性听力下降^[52]。Kim^[53]等人表示许多具有 SLC26A4 突变的患者在出生时有明显的残余听力，在 3 岁前出现明显的听力下降。结合 SLC26A4 基因突变组患者 CT 可以

发现, LVAS 患者占 62.5%, 患者在出现明显的听力下降之前可能有简单的言语基础。本研究中 SLC26A4 基因突变患者术后 1 年内 CAP 与对照组有差异可能与患者在术前具有一定的听觉行为能力有关。Charlotte^[54]等人研究显示 SLC26A4 基因中 c.706C>G (p.Lu236val) 突变是菲律宾人先天性耳聋的常见原因, 这种突变与对患者术后效果并无影响。由于本研究关于 SLC26A4 患者病例较少, 对于同一基因不同位点的突变是否会影响 CI 患者术后表现, 需要扩大样本量深入研究。本研究仅随访一年, 随着 CI 术后随访时间的延长, SLC26A4 基因突变患者与对照组相比是否仍有差异, 需要进一步研究。

3.2.3 12SrRNA 术后效果分析

戴溪^[22]等人对 192 例人工耳蜗术后患者行听觉意义整合量表 (Meaningful Auditory Integration Scale, MAIS)、CAP 及 SIR 后发现线粒体 12SrRNA 基因突变组与未检出基因突变组无统计学差异。本研究发现 12SrRNA 基因突变患者组在术后 1、6、12 月的行为测听、SIR 及 CAP 评分随着康复时间的延长均有明显提高, 而同一时期内 12SrRNA 基因突变组患者与对照组相比没有统计学意义, 这与上述研究结果一致。说明 12SrRNA 基因突变组患者 CI 术后康复效果较好。12SrRNA 在家族性耳毒性患者中, 氨基糖苷类超敏反应通常通过母系遗传, 与胞质核糖体相比, 线粒体核糖体与细菌核糖体有更多的相似之处, 因此 12SrRNA 被认为是氨基糖苷类的主要靶向位点^[55]。1555A>G 和 1494C>T 突变位于线粒体 12SrRNA 高度保守位点, 与氨基糖苷类药物结合时会导致耳蜗和前庭细胞内 ATP 产量下降, 引起细胞内离子失衡, 导致耳蜗和前庭内细胞损伤或者死亡, 最终导致表现为听力损失^[56]。由于 12SrRNA 的检出率较低, 样本量较少, 若想要进一步完善其 CI 术后言语发展规律, 还需要观察更多的样本量。

3.2.4 对照组术后效果分析

对照组与 GJB2 及 SLC26A4 基因突变组相比 CI 术后效果较差, 可能与耳聋的病因有关, 耳聋病因较多, 病变部位不仅仅局限于耳蜗, 还有可能与听神经损伤有关, 或者与患儿在出生时发生早产或者新生儿窒息等原因影响其大脑发育, 最后引起耳蜗和中枢神经功能异常有关。其次本研究检测位点对于已经明确的致病位点而言相差甚远, 因此可能存在未被检测出来的其他基因突变。另外, 与明确的基因突变所致的耳聋相比, 无明确致病基因的耳聋患者可能更容易出现螺旋神经节神经元变性, 也可能是引起对照组患者与 GJB2 及 SLC26A4 基因突变组相比 CI 术后效果较差的原因。但不论是否含有基因突变, 所有 CI 植入后的儿童都进行了言语康复训练, 有助于改善听力。

本研究优势: 本研究纳入的数量较多, 筛查的为热点耳聋基因并且检出率较高, 具有一定代表性。本研究选取行为测听、CAP-II、SIR 评估方法对术后患者进行评估, 主要是因为上述检测方法应用比较广泛而且可操作性比较强。年龄是影响 CI 术后的重要原因, 本研究对四组患者的年龄进行组间比较, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 故可以排除年龄因素对结果的影响。另外本研究根究植入产品的不同进行分组, 分析患者术后 1、6、12 月的行为测听听阈、CAP、SIR 评分发现组间差异没有统计学意义 (P

<0.05), 故可以排除产品型号不同对本研究结果的影响, 因此本实验结果具有一定的准确性。然而本研究也存在不足之处, 术后患者随访时间较短, 术后患者的言语康复受到家庭环境、经济状况、语言环境、植入体类型等相关因素的影响。因此, 如果需要深入研究, 建议在不同人群中进行更大规模、长期、多中心的研究。

结论

1. 新疆地区人工耳蜗植入患者中GJB2基因突变的检出率最高，常见位点为235delC，其次为35delG，是新疆地区人工耳蜗植入患者听力受损的重要原因之一。
2. SLC26A4基因突变及GJB2基因突变患者在CI后表现出较好的预后，这可能与基因型相关，因此患者术前行基因检测尤为重要。

参考文献

- [1] Kanzaki S . Gene Delivery into the Inner Ear and Its Clinical Implications for Hearing and Balance[J]. *Molecules*,2018, 23(10):2507.
- [2] Liu H, Chang PY, Chang SC, et al. Mutation screening in non-syndromic hearing loss patients with cochlear implantation by massive parallel sequencing in Taiwan[J]. *PLoS One*, 2019,14(1):e0211261.
- [3] Lyu J, Kong Y, XuTQ, et al. Long-term follow-up of auditory performance and speech perception and effects of age on cochlear implantation in children with pre-lingual deafness[J]. *Chinese Medical Journal* 2019,132(16):1925-1934.
- [4] 袁永一, 王国建, 戴朴. 耳聋遗传咨询从业人员继续教育模式的探讨[J]. *中华耳科学杂志*,2020,18(1):204-207.
- [5] Luo J, Bai X, Zhang F, et al. Prevalence of Mutations in Deafness-Causing Genes in Cochlear Implanted Patients with Profound Nonsyndromic Sensorineural Hearing Loss in Shandong Province, China[J]. *Annals of Human Genetics* .2017, 81(6):258–266.
- [6] Francisco , Ignacio. DFNB1 Non-syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2017,10:428.
- [7] NonoseRW, Lezirovitz K, Auricchio MTB, et al. Mutation analysis of SLC26A4 (Pendrin) gene in a Brazilian sample of hearing-impaired subjects [J]. *BMC Medical Genetics*, 2018,19(1):73.
- [8] 王芳,刘星辰,郭玉芬.线粒体 DNA 突变与遗传性聋[J]. *听力学及言语疾病杂志*,2016,24(4):405-409.
- [9] 瞿剑伟, 王建峰, 徐思思,等.线粒体 DNA 突变、氨基糖苷类抗生素与耳聋[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(22):1936-2940.
- [10] Usami SI, Nishio SY, Moteki H, et al. Cochlear Implantation From the Perspective of Genetic Background[J]. *THE ANATOMICAL RECORD*,2020,303(3):563-593.
- [11] Jiang F, Alimu D,Qin WZ, et al. Long-term functional outcomes of hearing and speech rehabilitation efficacy among paediatric cochlear implant recipients in Shandong, China[J]. *Disability and Rehabilitation*, 2020:1-6.
- [12] Pisoni DB, Kronenberger WG, Harris MS, et al. Three challenges for future research on cochlear implants[J]. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2017,3(4):240-254.
- [13] Mitchell RM, Christianson E, Ramirez R, et al. Auditory comprehension outcomes in children who receive a cochlear implant before 12 months of age[J]. *The Laryngoscope*, 2020,130(3):776-781.

- [14] 张标新, 邱建新, 虞银香, 等. 不同家庭状况学龄前人工耳蜗植入儿童术后康复效果分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2016,24(4):390-392.
- [15] Kim YS, Han SA, Woo H, et al. Effects of Residual Hearing on the Auditory Steady State Response for Cochlear Implantation in Children[J]. J Audiol Otol, 2019,23(3):153-159.
- [16] Pakdaman MN, Herrmann BS, Curtin HD, et al. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: A systematic review[J]. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2012,146(2):180-90.
- [17] Walton J, Gibson W P R, Sanli H, et al. Predicting Cochlear Implant Outcomes in Children With Auditory Neuropathy[J]. Otology & Neurotology, 2008,29:302-309.
- [18] John K, Emily A, Donna J, et al. Spoken Language Development in Children Following Cochlear Implantation[J]. JAMA, 2010, 303(15):1498-1506.
- [19] Park JH, Kim AR, Han JH, et al. Outcome of Cochlear Implantation in Prelingually Deafened Children According to Molecular Genetic Etiology[J]. Ear & Hearing, 2017,38(5):316-324.
- [20] Wu CC, Liu TC, Wang SH, et al. Genetic Characteristics in Children with Cochlear Implants and the Corresponding Auditory Performance[J]. The Laryngoscope, 2011,121(6):1287-1293.
- [21] 张学梅, 赵宁, 董梅, 等. 60 例人工耳蜗植入患者常见耳聋基因检测分析[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(11): 1294-1297.
- [22] 戴溪, 马静, 林垦, 等. 耳聋易感基因患儿人工耳蜗植入术后听觉言语能力评估[J]. 中国听力语言复科学杂志, 2017,15(1):13-16.
- [23] Abdurehim Y, Lehmann A, Zeitouni AG, et al. Predictive Value of GJB2 Mutation Status for Hearing Outcomes of Pediatric Cochlear Implantation[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017,157(1):16-24.
- [24] Yan YJ, Li Y, Yang T, et al. The effect of GJB2 and SLC26A4 gene mutations on rehabilitative outcomes in pediatric cochlear implant patients[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013,270(11):2865-2870.
- [25] 高欣, 张秋静, 王大勇, 等. 听神经病患者 OTOF 基因突变的遗传特征及其相关功能机制研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2019,17(1):65-69.
- [26] 王蒙, 周枫, 王兴君, 等. 广东地区非综合征型耳聋突变基因流行病学调查[J]. 中华耳科学杂志, 2016,14(5):644-648.
- [27] 兰莉, 叶清, 杨可婕, 等. 贵州省人工耳蜗植入患儿的常见耳聋基因突变位点分析[J]. 中华耳科学杂志, 2019,17(4):552-557.
- [28] 江泰峰, 彭皎皎, 郑虹, 等. 四川地区 277 例人工耳蜗植入患者耳聋基因热点突变筛查结果分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018,32(15):1177-1181.
- [29] Duan SH, Zhu YM, Wang YL, et al. Common molecular etiology of nonsyndromic

- hearing loss in 484 patients of 3 ethnicities in northwest China[J]. *Acta Oto-Laryngologica*, 2015,135(6): 586-591.
- [30] Kecskemeti N, Szonyi M, Gaborjan A, et al. Analysis of GJB2 mutations and the clinical manifestation in a large Hungarian cohort[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2018,275(10):2441-2448.
- [31] Taniguchi M, Matsuo H, Shimizu S, et al. Carrier frequency of the GJB2 mutations that cause hereditary hearing loss in the Japanese population[J]. *Journal of Human Genetics*, 2015,60(10): 613-617.
- [32] Zheng J, Ying Z, Cai Z, et al. GJB2 Mutation Spectrum and Genotype-Phenotype Correlation in 1067 Han Chinese Subjects with Non-Syndromic Hearing Loss[J]. *PLoS One*,2015,10(6):1-12.
- [33] Kim SY, Lee BY, Lim JH, et al. Determination of the carrier frequencies of selected GJB2 mutations in the Korean population[J]. *International Journal of Audiology* 2011,50:694–698.
- [34] Petersen MB, Willems PJ. Non-syndromic,autosomal-recessive deafness[J]. *CLINICAL GENETICS*, 2006. 69(5):371-392.
- [35] 纪育斌, 兰兰, 王大勇, 等. 中国非综合征型聋患者GJB2基因突变流行病学文献荟萃分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*,2011,19(14):323-327.
- [36] 李海波, 李琼, 李红, 等. 非综合征性聋突变热点的流行病学分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012,26(13):589-594.
- [37] Liu Y, Hu C, Liu C, et al. A rapid improved multiplex ligation detection reaction method for the identification of gene mutations in hereditary hearing loss[J].*PLoS One*,2019,14(4): e0215212.
- [38] Wen C, Wang S, Zhao X, et al. Mutation analysis of the SLC26A4 gene in three Chinese families[J]. *BioScience Trends Advance Publication*, 2019,13(5):441-447.
- [39] 袁永一, 黄莎莎, 王国建, 等. 27个省市聋校学生基于 SLC26A4 基因 IVS7-2 A>G 突变的全序列分析[J].*中华耳科学杂志*,2011,9(1):17-23
- [40] 赵雪雷, 黄丽辉, 王雪瑶, 等. SLC26A4 基因致聋突变患儿的基因型和听力学特点分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018,23(12): 836-840.
- [41] Wolf A, Frohne A, AllenM, et al. A Novel Mutation in SLC26A4 Causes Nonsyndromic Autosomal Recessive Hearing Impairment[J]. *Otology & Neurotology*,2017,38(2):173-179.
- [42] Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness[J]. *Nature Genetics*, 1993,4(3): 289–294

- [43] Nahili H, Charif M, Boulouiz R, et al. Prevalence of the mitochondrial A 1555G mutation in Moroccan patients with non-syndromic hearing loss[J]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2010,74(9):1071-1074.
- [44] 詹悦, 吴瑕, 胡钰娟, 等. 湖北地区 306 例极重度聋患儿基因芯片筛查分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(10):680-684
- [45] 马静, 林垦, 高映勤, 等. 云南地区非综合征性聋患儿 GJB2、SLC26A4 和线粒体 DNA12S rRNA 基因突变分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2015,22(2):71-75.
- [46] 侯小娟, 阿布利克木·依明, 康本, 等. 乌鲁木齐市特教学校重度感音神经性聋 GJB2 和线粒体基因常见突变调查[J]. *中华耳科学杂志*, 2007,5(1):63-66.
- [47] Kim SH, Nepali R, Yoo MH, et al. Long Term Speech Perception Outcomes of Cochlear Implantation in Gap Junction Protein Beta 2 Related Hearing Loss[J]. *Journal of Audiology and Otology*, 2017,21(2):95-102.
- [48] 蔡超婵, 黄莎莎, 高雪, 等. GJB2 相关非综合征性感音神经性聋人工耳蜗植入后的疗效观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014,28(13):972-974.
- [49] 戴溪, 马静, 林垦, 等. 耳聋易感基因患儿人工耳蜗植入术后听觉言语能力评估[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2017,15(1):13-16.
- [50] 孔颖, 梁爽, 任寸寸, 等. 人工耳蜗植入对基因突变致聋儿童康复效果影响的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015,29(13):1172-1174.
- [51] 王美兰, 马静. GJB2 基因突变导致的遗传性耳聋[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2019,17(1):35-37.
- [52] Wasano K, Takahashi S, Rosenberg SK, et al. Systematic quantification of the anion transport function of pendrin (SLC26A4) and its disease-associated variants[J]. *Human Mutation*, 2019,41(1):316-33.
- [53] Kim BG, Roh KJ, Park AY, et al. Early deterioration of residual hearing in patients with SLC26A4 mutations[J]. *The Laryngoscope*, 2016,126(8):286-291.
- [54] Chiong CM, Reyes-Quintos MRT, Yarza TKL, et al. The SLC26A4 c.706C>G (p.Leu236Val) Variant is a Frequent Cause of Hearing Impairment in Filipino Cochlear Implantees[J]. *Otology & Neurotology*, 2018,39(8):726-730.
- [55] Lu J, Li Z, Zhu Y, et al. Mitochondrial 12SrRNA variants in 1642 Han Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss[J]. *Mitochondrion*, 2010,10(4):380-390.
- [56] Kaheel H, Bress A, Hassan M A, et al. Frequency of mitochondrial m.1555A > G mutation in Syrian patients with non-syndromic hearing impairment[J]. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*, 2018,18:7.

附图

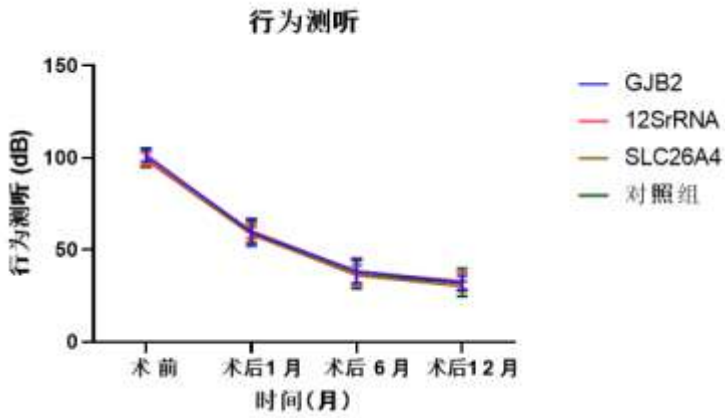


图1: 四组患者术前、术后行为测听听阈变化

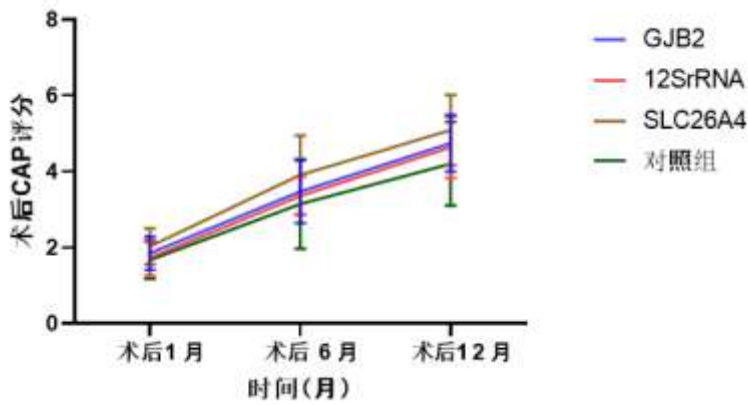


图2: GJB2组、12SrRNA组、SLC26A4组、对照组术后1、6、12月CAP变化

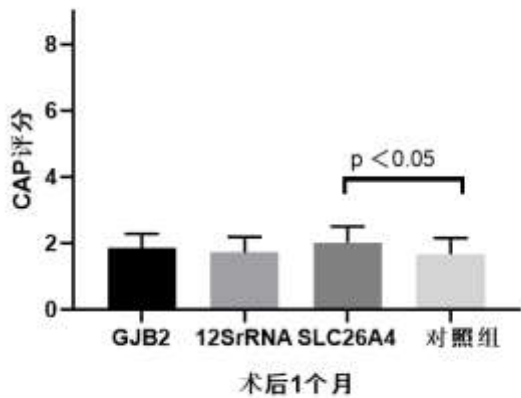


图3: 术后1个月四组患者CAP评分

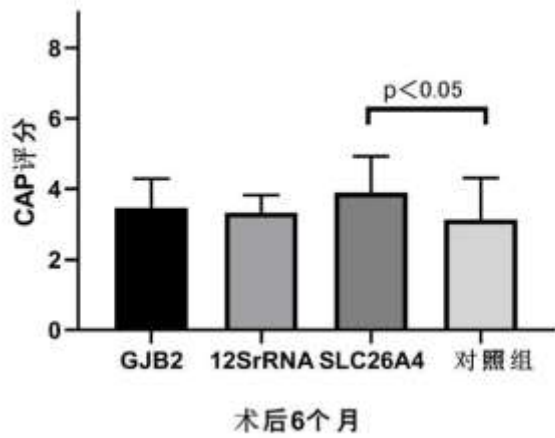


图4: 术后6个月四组患者CAP评分

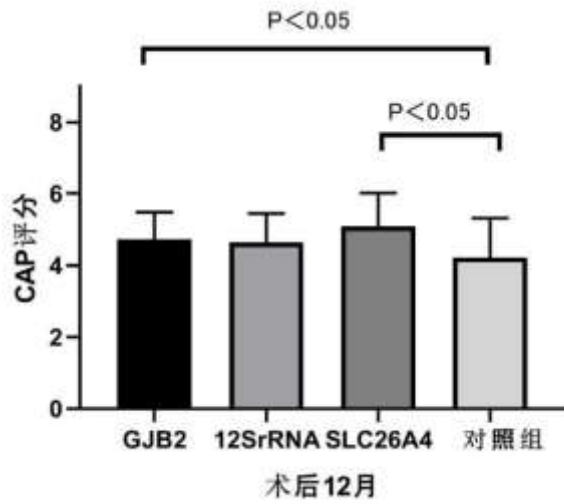


图5: 术后12个月四组患者CAP评分

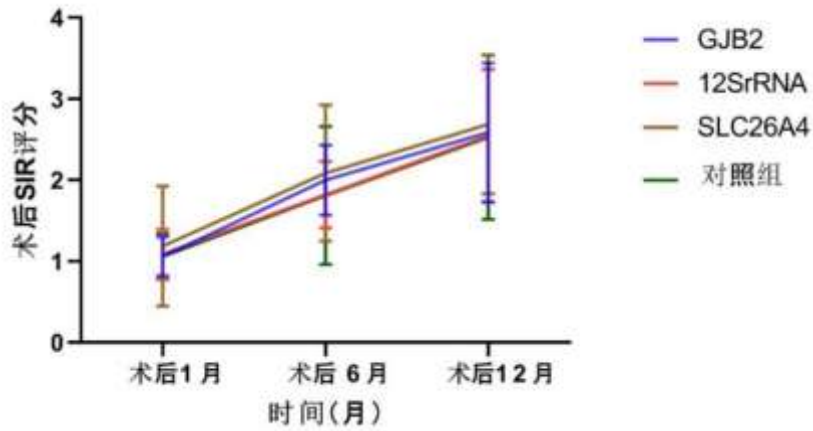


图6: GJB2组、12SrRNA组、SLC26A4组、对照组术后1、6、12月SIR变化

综述

热点耳聋基因与人工耳蜗植入

摘要: 耳聋是一种临床很常见的感觉障碍性疾病, 会对患者的社会关系产生重大负面影响。自人类基因组计划正式实施以来, 已经过去了二十余年。在过去的二十年里, 基因检测和基因诊断技术的进步促使数百个与听力损失相关的耳聋致病基因被发现。这些耳聋基因中有许多基因突变可以导致严重的先天性听力损失, 并且对这些患者及其家庭有着深远的影响。由于这些耳聋基因的发现, 促进了人们对耳聋病理机制的深入认识, 越来越多的人将使用基因检测技术来进行基因筛查和早期诊断。在这里, 我们回顾现有的文献整理了这些基因的研究进展, 总结了导致听力损失的基因组的现状, 为临床耳聋的预防和治疗工作提供参考。

关键词: 耳聋; 耳聋基因; 人工耳蜗

世届卫组织发布全球约有 4.66 亿人患有听力障碍, 其中 3400 万人丧失了听力为儿童^[1]。听力损失在世界各地分布不均, 在亚太地区、南亚和撒哈拉以南非洲尤为突出^[2]; 据我国第二次残疾人口抽样调查显示, 我国现有 2780 万听力残疾者, 占全国残疾人总数的 27%^[3]。其中 7 岁听障患儿达 13.7 万, 每年新出生的听障患儿 2~3 万^[4]。2008~2010 年我国先天性听力障碍患者的发生率呈逐年上升的趋势, 分别为 1.99%、2.15%、2.19%^[5]。每一千名出生的新生儿中至少有一至两名新生儿出现听力损失, 其中至少 50% 的病例是遗传因素造成的。引起遗传性耳聋的基因比较多, 截止到 2019 年 8 月, 已明确的耳聋致病基因 121 个 (<https://hereditaryhearingloss.org/>)^[6]。其中 GJB2、SLC26A4、12SrRNA 耳聋基因突变是我国遗传性耳聋最常见的突变基因^[7]。在中国, 已经对耳聋基因的筛选进行了大量研究, 突变范围为 0%-41.5%^[8,9]。在以往诊断为重度和极重度感音神经性耳聋患者中, 有 10% 的患者最后诊断为听神经病谱系障碍 (Auditory neuropathy spectrum disorder, ANSD)^[10]。因此有必要对 ANSD 的致病基因 OTOF 与 SLC17A8 两个基因进行分析。由于不同的基因突变代表不同的病因, 并与不同的临床结果相关。因此, 确定病因在儿童 SNHI 的评估和管理中至关重要。

1. 热点耳聋基因的研究现状

1.1 GJB2

GJB2(DFNB1)(Gap junction protein beta 2)是位于染色体 13q11-q12, 全长 4804bp, 参与内耳稳态的调节。GJB2 基因编码的缝隙连接蛋白 Cx26, 由 2 个外显子(分别为 193bp 和 2141bp)和 1 个内含子组成。它广泛分布在耳蜗的支持细胞和结缔组织中, 并在细胞之间形成间隙连接通道, 参与了钾离子从毛细胞到血管纹的运输以及维持耳蜗内淋巴电位的稳定^[11,12]。GJB2 基因导致常染色体隐性非综合征性听力损害, 于 1996 年在巴基斯坦近亲家族中首次发现^[13]。迄今为止, GJB2 是基因的突变在世界不同人群

中发病率较高，其中 200 多个致病突变位点已经被报道^[14]。c.35delG 是地中海、北美和欧洲 NSHL 患者中最常见的 GJB2 致病突变位点^[15]。中国、日本、韩国等东亚国家 GJB2 突变位点主要为 c.235delC^[16-18]。各个国家 GJB2 突变率不同，纪育斌^[9]等人发现中国耳聋人群中 GJB2 基因总体致病突变频率为 12.88% (1028/7984)^[10]。

1.2 SLC26A4

Pendrin 是一种由 SLC26A4 基因编码的蛋白质，它是一种 110 至 140kda 的糖化上皮细胞阴离子交换剂，作为一种膜载体蛋白，在细胞膜上运输离子，如 Cl⁻、I⁻、HCO₃⁻、HCO₂⁻^[19]。Pendrin 存在于不同的器官和组织中，如肾脏、肝脏和呼吸道内壁，特别是内耳和甲状腺。在内耳，这种蛋白可能有助于控制和调节氯化物和碳酸氢盐的交换，控制钙离子通道^[20, 21]。除了维持内耳发育所需的离子水平外，Pendrin 还会影响内耳的骨性结构^[22]。SLC26A4 基因突变可以导致 Pendrin 蛋白功能异常，从而增加内淋巴的液体量，导致蜗管扩张，内淋巴囊和前庭管的淋巴管扩张以及听力丧失，最终引起大前庭导水管综合征^[11]。SLC26A4 基因的突变是继 GJB2 基因突变之后世界上引起非综合征性耳聋的第二大常见原因。自发现 SLC26A4 基因以来，其突变位点和检出率具有明显的种族和地区差异^[23]。截止到目前为止（2017 年 2 月）已经发现 527 种突变类型，包括错义突变、缺失、插入和剪接突变^[24, 25]。袁永一等人对我国耳聋人群研究发现 SLC26A4 基因中 IVS7-2A>G 突变总检出率达到 11.52% (271/2352)^[26]。

1.3 12SrRNA

上世纪 90 年代，在中国耳聋家族和阿拉伯—以色列耳聋家族的家庭成员中首次发现线粒体 12SrRNA 基因中 1555A>G 突变，提出了可能是 1555A>G 突变导致了这几个家族耳聋^[27]。线粒体 12SrRNA 突变与氨基糖苷诱导和非综合征性听力损失相关^[33]，线粒体存在于耳蜗的细胞和血管纹中，并且更多的存在于耳蜗底部周围的毛细胞中。如果线粒体功能异常，则内耳毛细胞可能受损，逐渐萎缩并死亡，直到永久性听力丧失^[28]。12SrRNA 基因中 1555A>G 突变是听力损失发生的主要易感遗传因素。1555A>G 位点突变携带者对氨基糖苷类抗生素异常敏感，注射氨基糖苷类抗生素会破坏内耳组织，即使是低剂量也会引起耳鸣甚至严重的听力损失，通常一次注射就会导致耳聋^[29]。12SrRNA 是国内外关于 mtDNA 突变与遗传性聋研究最多的基因，其中主要集中在 1555A>G 和 1494C>T 位点，另外引起突变的位点还包括 961T>C、1095T>C、961insC、1291T>C 等。在不同地域、不同种群中都发现了 1555A>G 突变导致的氨基糖苷类抗生素药物性聋和非综合征型聋，戴朴^[30]等人对我国耳聋人群中研究发现 12SrRNA 基因中 1555A>G 突变检出率为 2.83%^[35]。

1.4. OTOF

OTOF 基因(DFNB9)是一种包含 6 个 C2 区域的跨膜蛋白，是位于 2p23.1，大小为 90kb。OTOF 基因是 1999 年首次被鉴定的引起常染色体隐性遗传非综合征听神经病的基因，其编码 otoferlin 蛋白，普遍表达于耳蜗和前庭毛细胞及大脑中^[31]。Otoferlin 在

听力中有重要作用，负责在听毛细胞胞吐过程中启动和融合突触囊泡，从而进行声音编码，内毛细胞中的 Ca^{2+} 是触发胞吐作用的信号，其突变可以使内毛细胞的胞吐作用近乎停止^[32]。可能有 1.4%-5% 的隐性遗传的非综合征性耳聋患者存在 OTOF 基因突变^[33]。到目前为止(2018 年 12 月)，OTOF 基因中已经报道了 190 多个突变位点^[34]。

Fedick^[35]等人表示 OTOF 基因突变与听神经病有关，在德系犹太人人群携带频率为 1.27%^[40]。OTOF 的突变率在不同的国家及地区不一致，美国、巴西和日本的研究中其检出率为 50-60%，西班牙检出率为 86%^[33]。而国内王秋菊^[36]团队关于儿童耳聋患者中 OTOF 基因的检出率远远高于成人，分别为 41.2% (14/34)，5.5% (4/73) [39, 41]。

1.5.SLC17A8

SLC17A8 位于 DFNA25 的基因上，它编码了囊状谷氨酸转运蛋白 3(VGLUT3)，DFNA25 是进行性、高频非综合征性耳聋的常染色体显性形式。VGLUT3 由 12 个外显子中的 589 个氨基酸组成。VGLUT 有 3 种亚型(VGLUT1、2、3)，其中只有 VGLUT3 在内毛细胞中表达^[37]。内毛细胞是主要的听觉感觉受体，在内毛细胞中谷氨酸是必不可少的兴奋性神经递质^[37, 38]。在毛细胞中，VGLUT3 的主要功能是将这种神经递质运输到小泡中。在缺乏 VGLUT3 表达的情况下，谷氨酸的摄取和释放在内毛细胞的传入突触上被破坏^[37, 39]。因此，SLC17A8 基因突变会导致 VGLUT3 功能失常，进而引起听觉传导系统异常，表现为谷氨酸出现传递障碍而引起遗传性突触疾病。王秋菊^[40]等人研究表明 SLC17A8 基因 c.824C>A 突变可能与部分听神经病谱系障碍的发病相关，该突变与功能的相关性还需进一步研究证实^[47]。Nari^[41]等人研究结果显示 SLC17A8 基因中的 p.M206Nfs*4 突变可能是导致听神经病的致病突变^[48]。对 SLC17A8 基因进行筛查有助于发现部分非综合征性耳聋的病因，同时可以明确病变部位进行产前筛查，对于临床防治耳聋有重要意义。

2.基因突变相关的人工耳蜗术后效果分析

人工耳蜗植入术(Cochlear implant, CI) 是目前治疗重度及极重度听力损失的重要手段。CI 植入术后的言语康复效果取决于多种因素，如植入术时的年龄、残余听力和术后言语培训^[42, 43]。然而，即使是年龄大致相同的儿童在 CI 后接受相同教育的环境中，听觉表现也存在显著差异，而这与植入年龄或后期教育无关。病因学和听觉传导通路的病理变化可能解释了 CI 术后言语康复的结果。由于不同的基因突变代表不同的病因，基因检测可以识别耳蜗病理的位置，根据病理位置的不同，可以预测 CI 患者的听觉表现。GJB2 相关耳聋的潜在病因是影响耳蜗毛细胞，而正常的螺旋神经节细胞被保留。理论上，这些患者 CI 结果有望优于非 GJB2 相关耳聋^[44]。在一些研究中，携带 GJB2 基因突变组患者与非 GJB2 突变的耳聋患者相比 CI 术后并没有表现出明显优势^[45]。然而目前许多研究显示，GJB2 相关耳聋患者的 CI 结果与非 GJB2 相关耳聋的进行比较，总的结果尚且存在争议。SLC26A4 基因编码的 pendrin 蛋白受损导致听觉传导障碍，常表现为波动和进行性听力下降。有人研究显示耳聋基因 SLC26A4 的突变也

可能是儿童 CI 术后良好预后因素^[43]。OTOF 与 SLC17A8 基因均作用在突触前囊泡膜上,参与调节神经递质。如果出现缺陷,最后都会影响谷氨酸的功能,从而可能导致听神经病^[46]。目前有研究显示 OTOF 基因突变患者行 CI 植入术后效果尚,但是关于 SLC17A8 基因突变的听神经病是否也能取得较好的 CI 术后效果,目前需要进一步研究^[47]。

3. 基因筛查在 CI 群体中进行多中心研究的必要性

CI 是治疗重度及极重度耳聋的有效治疗方案,大部分患者有较好的手术效果,然而全球范围内,仍有 7% 的 CI 患者术后效果不佳。其中,遗传因素是影响 CI 术后效果不佳的重要原因之一。目前国内关于 CI 植入患者大的基因筛查大多是 GJB2、SLC26A4 和 12SrRNA 三个基因常见的 9 个位点,在研究 CI 结果与基因型之间的相关性中有 20.6%~55.0% 的 CI 患者可明确有已知的常见耳聋基因突变,仍然有大量 CI 患者致病原因不明^[43, 48]。即使有些人工耳蜗植入中心进行了全外显子基因测序,发现了稀有的基因及其位点,但是这种患者的病例比较少见,只有几例甚至十几例。由于病例数较少,因此不能对 CI 的植入及其预后形成指导意见。因此 CI 患者进行需要全外显子序列的基因筛查,进行多中心的研究,系统的分析耳聋基因的致病性和流行病,进一步发现其规律,就可以更加深入的了解疾病的发病原因及其机制,为耳聋患者提供更好的服务。但是进行更广泛的基因筛查,和多中心的关于 CI 患者的研究时,可能会受一些因素的影响,例如基因筛查的方法,人工耳蜗植入术者的手术过程等。因此在进行更广泛的基因筛查、多中心研究时,需要制定统一的标准,尽量避免手术和基因筛查过程中的误差,争取实现耳聋和精准医疗的标准化。

4. 总结

随着分子生物技术和越来越多的致病性耳聋基因的发现,有助于加深对遗传性耳聋的认识。对这些基因的研究极大地增加了我们在分子水平上对内耳功能的理解。它还为患者提供重要信息,并允许个性化和准确的遗传咨询。在许多情况下,听力损失的基因诊断可以帮助避免不必要和昂贵的临床检查,提供预后信息,并指导未来的医疗管理。然而,由于不同种族和地区基因的突变率存在差异,因此有必要在各地的进行相关基因筛选和频谱分析,不但可以为临床和预防提供依据,而且还可以确定各区域高发或独特的突变位点。通过对耳聋基因诊断结果进行分析,准确评估和解释患者及其家人的疾病风险,预防耳聋发生,判断 CI 预后的重要步骤和手段。

参考文献

- [1] Kanzaki S. Gene Delivery into the Inner Ear and Its Clinical Implications for Hearing and Balance [J]. *Molecules*, 2018, 23:2507.
- [2] Hearing loss: an important global health concern [J]. *The Lancet*, 2016,387:2351.

- [3] 杨曦, 邹红云, 赵华. 新疆地区不同民族人群耳聋相关基因研究进展 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2018, 26(3):329-334.
- [4] 黎欢, 鲍小欢, 姚旭. 小龄听障儿童助听后声场 ABR 和声场行为测听的相关性研究 [J]. 中华耳科学杂志 2019,17(2):234-238.
- [5] 袁慧军, 卢宇. 新一代测序技术在遗传性耳聋基因研究及诊断中的应用 [J]. 遗传, 2014,36(11):1112-1120
- [6] 袁永一, 王国建, 戴朴. 耳聋遗传咨询从业人员继续教育模式的探讨 [J]. 中华耳科学杂志 2020,18(1):204-207
- [7] Fabio Mammano. Inner Ear Connexin Channels: Roles in Development and Maintenance of Cochlear Function. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2018:1-26
- [8] 刘莎, 董瑞娟. 皖北地区常见耳聋基因突变位点检测与分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2018,26(1):108-110
- [9] 纪育斌, 兰兰, 王大勇. 中国非综合征型聋患者 GJB2 基因突变流行病学文献荟萃分析 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011,19(4): 323-327
- [10] 蔡超婵, 韩东一. 非综合征型听神经病相关基因的研究及听觉植入进展 [J]. 中华耳科学杂志, 2014,12(1):81-85
- [11] 李倩, 王秋菊. 新生儿聋病易感基因筛查的研究进展 [J]. 听力学及言语疾病杂志 2015,23(1):91-96
- [12] Francisco J, Ignacio. DFNB1 Non-syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes [J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2017, 10: 428.
- [13] Meena R, Ayub M. Genetics Of Human Hereditary Hearing Impairment [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2017, 29(4): 671-676.
- [14] Naddafnia H, Noormohammadi Z, Irani S. Frequency of GJB2 mutations, GJB6-D13S1830 and GJB6-D13S1854 deletions among patients with non-syndromic hearing loss from the central region of Iran [J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2019,7:780
- [15] Petersen MB, and Willems PJ. Non-syndromic, autosomal-recessive deafness. Clin Genet, 2006. 69(5): 371-92.
- [16] Taniguchi M, Matsuo H, Shimizu S, et al. Carrier frequency of the GJB2 mutations that cause hereditary hearing loss in the Japanese population [J]. Journal of Human Genetics, 2015,60(10): 613-617.
- [17] Zheng J, Ying Z, Cai Z, et al. GJB2 Mutation Spectrum and Genotype-Phenotype Correlation in 1067 Han Chinese Subjects with Non-Syndromic Hearing Loss [J]. PLoS One, 2015,10(6): e0128691.
- [18] Kim S, Lee B, Lim J, et al. Questionnaire and interview in screening for hearing impairment in adults [J]. International Journal of Audiology, 2011,50: 694-698

- [19] Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? [J]. Mutation Research, 2009,681(2-3):189-196.
- [20] Penelope R, Kristin R, David R, et al. Platinum-Induced Ototoxicity in Children: A Consensus Review on Mechanisms, Predisposition, and Protection, Including a New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Scale [J]. Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(19): 2408-2417.
- [21] Wangemann P, Nakaya K, Wu T, et al. Loss of cochlear HCO₃⁻ secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca²⁺ reabsorption in a Pendred syndrome mouse model [J]. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2007, 292(5): 1345-1353.
- [22] Albert S, Blons H, Jonard L, et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations [J]. European Journal of Human Genetics, 2006,14(6): 773-779
- [23] 于晓宇, 林斌, 许军, 等. 135 例大前庭导水管耳聋患者 SLC26A4 基因突变分析 [J]. 中华耳科学杂志, 2018,16(2):160-164
- [24] Wolf A, Frohne A, Allen M, et al. A Novel Mutation in SLC26A4 Causes Nonsyndromic Autosomal Recessive Hearing Impairment [J]. Otology & Neurotology, 2017,38(2):173-179.
- [25] 赵雪雷, 黄丽辉, 王雪瑶, 等. SLC26A4 基因致聋突变患儿的基因型和听力学特点分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018,23(12):836-840
- [26] 袁永一, 黄莎莎, 王国建, 等. 27 个省市聋校学生基于 SLC26A4 基因 IVS7-2 A >G 突变的全序列分析 [J]. 中华耳科学杂志, 2011, 9 (1):17-23
- [27] 瞿剑伟, 王建峰, 徐思思, 等. 线粒体 DNA 突变、氨基糖苷类抗生素与耳聋 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(22):1936-1940
- [28] 王芳, 刘星辰, 郭玉芬. 线粒体 DNA 突变与遗传性聋 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2016,24(4):405-409
- [29] Han GY, Xu Z, LI QS, et al. Detection of hereditary hearing loss gene by DNA microarray [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2017, 21: 3538-3542
- [30] 戴朴, 刘新, 于飞, 等. 18 个省市聋校学生非综合征性聋病分子流行病学研究(I)-GJB2 235delC 和线粒体 DNA 12SrRNA A1555G 突变筛查报告 [J]. 中华耳科学杂志, 2006,4(1):1-5
- [31] Yasunaga S, Petit C. Physical map of the region surrounding the OTOFERLIN locus on chromosome 2p22-p23 [J]. Genomics, 2000. 66(1): 110-112.

- [32] Strenzke N, Chakrabarti R, Al-Moyed H, et al. Hair cell synaptic dysfunction, auditory fatigue and thermal sensitivity in otoferlin Ile515Thr mutants [J] . THE EMBO JOURNAL, 2016, 35(23): 2519-2535
- [33] Santarelli R, Castillo I, Cama E, et al. Audibility, speech perception and processing of temporal cues in ribbon synaptic disorders due to OTOF mutations [J] . Hearing Research, 2015, 330: 200-212.
- [34] 高欣, 张秋静, 王大勇, 等. 听神经病患者 OTOF 基因突变的遗传特征及其相关功能机制研究进展 [J] .中华耳科学杂志, 2019, 17(1): 65-69
- [35] Fedick AM, Jalas C, Smouha EE , et al. Identification of a novel pathogenic OTOF variant causative of nonsyndromic hearing loss with high frequency in the Ashkenazi Jewish population [J] . The Application of Clinical Genetics, 2016, 9: 141-146.
- [36] Zhang QJ, Han B, Lan L, et al. High frequency of OTOF mutations in Chinese infants with congenital auditory neuropathy spectrum disorder [J] . Clinical Genetics, 2016, 90(3): 238- 246.
- [37] Seal RP, Akil O, Yi E, et al. Sensorineural deafness and seizures in mice lacking vesicular glutamate transporter 3 [J] . Neuron, 2008, 57(2): 263-275.
- [38] Takamor S, Malherbe P, Broger C, et al. Molecular cloning and functional characterization of human vesicular glutamate transporter 3 [J] . EMBO reports, 2002, 3(8): 798-803.
- [39] Stelma F , Bhutta M-F. Non-syndromic hereditary sensorineural hearing loss: review of the genes involved [J] . The Journal of Laryngology & Otology, 2014, 128(1): 13-21.
- [40] 齐悦, 张秋静, 王大勇, 等. 听神经病谱系障碍患者 SLC17A8 基因筛查研究 [J] . 中华耳科学杂志, 2015, 13(2): 224-228
- [41] Ryu N, Sagong B, Park H-J, et al. Screening of the SLC17A8 gene as a causative factor for autosomal dominant non-syndromic hearing loss in Koreans [J] . BMC Medical Genetics , 2016, 17: 6
- [42] Karamert R, Bayazit YA, Altinyay S, et al. Association of GJB2 gene mutation with cochlear implant performance in genetic non-syndromic hearing loss [J] . International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2011, 75(12): 1572-1575.
- [43] Wu CC, Liu TC, Wang SH, et al. Genetic characteristics in children with cochlear implants and the corresponding auditory performance [J] . The Laryngoscope, 2011. 121(6): 1287-1293.
- [44] 戴溪, 马静, 林垦, 等. 耳聋易感基因患儿人工耳蜗植入术后听觉言语能力评估 [J] . 中国听力语言复科学杂志, 2017, 15(1): 13-16.

- [45] Chakar MD, Stefanovska ES, Ivanovska V, et al. Speech Perception Outcomes after Cochlear Implantation in Children with GJB2/DFNB1 associated Deafness [J]. Trakya University Faculty of Medicine Balkan Aíeí Journal, 2014, 31(1):60-63
- [46] 齐悦,王秋菊. SLC17A8 基因与听神经病 [J]. 听力学及言语疾病杂志,2013,21(1):82-85
- [47] 高欣,张秋静,王大勇,等.听神经病患者 OTOF 基因突变的遗传特征及其相关功能机制研究进展 [J].中华耳科学杂志,2019,17(1):65-69
- [48] 张学梅,赵宁,董梅,等. 60 例人工耳蜗植入患者常见耳聋基因检测分析 [J]. 河北医科大学学报, 2016,37(11):1294-1297

致谢

如花美眷，似水流年。忆初入师门，恍如昨日。回首三年，百感交集，然常怀感恩之心，恩师张劲教授的论文指导，从开题到答辩孜孜不倦地为我指正方向，在学术方面：从课题选题、课题执行、论文构思、撰写、修改等各个环节给予悉心指导，教我学会如何严谨的进行课题研究。在临床工作中：从具体的疾病出发，从疾病进展、诊断思路、治疗原则、最新研究进展等方面教我学会理论联系实际的临床思维，督促我不断学习与进步。在生活方面同样给予了我无私的关怀，让异乡求学的我感受到了温暖。李老师工作一丝不苟、爱岗敬业，和蔼可亲、真诚守信、积极向上、严格要求自己的精神使我受益终生，能够遇见这样一位良师益友，是我的幸运。感恩郭小平，张弓剑，周慧银，王晋超，陆金山、彭博、张保这些师兄同仁们在我困顿时的为我鼓劲打气，以及黄晓邦同学的帮助。感谢我的家人给予我学业莫大的支持，感谢我的朋友一次次督促我端正态度，刻苦学习。自治区人民医院的工作的三年中，是我最幸福的时光。但我是幸运的，正是有了他们，我才能顺利完成学业。

感谢我的室友，那些奋斗时的鼓励、失落时的安慰，让远在边疆的我不再孤独。感谢那些在医学道路上为我指点迷津的各位师长前辈，你们无私的教学，传承于我，亦将流传于后人。感谢家人，给予我生活上的支持和温暖的关怀，那个港湾让风雨不再狂暴，让大海变得宁静。感谢石河子大学的悉心栽培，温情呵护，愿母校永远充满活力。最后还要感谢陪伴我三年的王龙威同学，让我在外求学的道路充满了温暖，最后再次对硕士研究生期间给予过我帮助的人给予最诚挚的感谢，谢谢你们！

作者简介

仝福临，女性，生于1992年6月，籍贯河南。2017年毕业于黄河科技学院医学院临床医学专业，获医学学士学位。2017年8月起在石河子大学耳鼻咽喉头颈外科专业学习。

在学期间主要参与的研究项目

- 1.参与新疆地区新生儿听力筛查项目的相关工作
- 2.参与新疆地区良性阵发性眩晕床边筛查工作

在学期间发表的文章及成果

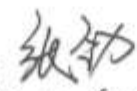
- 1.仝福临 张劲. 427例非综合征型耳聋患者耳聋基因的分析[J]. 健康之友 2019,10:273
- 2.仝福临 郭小平 王晋超 再努拉.艾末肉拉 张劲.GJB2、12SrRNA及SLC26A4 基因突变耳聋患者植入人工耳蜗后效果评估[J]. 听力学及言语疾病杂志 已经录用,待安排期刊.
- 3.仝福临 黄晓邦 张劲.新疆地区人工耳蜗植入患者热点耳聋基因筛查分析 目前正在投稿

获奖情况:

- 2017年获得三等奖学金
- 2018年校级病历大赛三等奖

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	仝福临	学制	3年
专业	耳鼻喉	研究方向	耳科
<p>学术评语:</p> <p>耳聋(Hearing loss, HL)是一种常见的感觉障碍,目前人工耳蜗CI植入是目前重度及极重度感音神经性耳聋患者的标准治疗方案。论文通过了解新疆地区人工耳蜗植入患者热点耳聋基因的突变位点及检出率,发现检出率最高的为GJB2基因,其最常见位点为235delC,其次为35delG,是新疆地区人工耳蜗植入患者听力受损的重要原因之一;SLC26A4基因突变及GJB2基因突变患者在CI后表现出较好的预后,这可能与基因型相关,因此患者术前行基因检测尤为重要。该论文论点明确,论据翔实、论证严谨,论文结构合理,逻辑性强,表达准确,写作规范,引文规范,达到专业学位论文水平。</p> <p style="text-align: right;">指导教师签字:  2020年6月6日</p>			