

耳聋基因检测方案介绍

项目介绍：

耳聋是婴幼儿常见的感觉障碍，会严重影响婴幼儿的语言发育，并给患儿家庭造成极大的经济和精神负担。我国 0-6 岁的聋儿约有 80 万，分为先天性耳聋和迟发性耳聋。新生儿中，我国先天性耳聋的发病率为 1‰-2‰，每年约有 2-3 万的新生聋儿出生。此外，我国每年还有 5~6 万迟发性耳聋的患儿被发现。所谓迟发性耳聋，是指这些孩子出生时的听力是正常的，但是携带有耳聋相关基因，当受到对正常人无害的药物或轻微机械损伤影响后，便会出现耳聋的症状，传统的听力检测无法对此类儿童做有效的提前筛查和预防指导。导致婴幼儿耳聋的原因中，遗传因素占比到 60%，其他 40%则是受到孕期感染、异常分娩等环境因素的影响。目前，与耳聋相关的基因已经发现有 300 多个，其中与我国国民最相关的主要有 4 个，分别是 GJB2、SLC26A4、GJB3 和 12srRNA（频率占遗传性耳聋的 80%），其中前两者主要是先天性耳聋基因，后两者主要是迟发性耳聋基因。通过耳聋基因的检测，能够及早发现并采取干预措施，减轻后续的影响。特别是迟发性耳聋基因携带者，应当在后期生活中避免使用有致聋作用的药物，并避免潜在的机械损伤，这样可有效降低风险。

在我国人群中，约 6%的正常人是耳聋基因的携带者，这些携带者一般不会表现出耳聋症状，但是同时携带有相同耳聋基因的听力正常父母一旦结婚生育，其宝宝则有一定机率遗传到耳聋基因而发生听

力障碍。据统计，约 80%的耳聋患者其父母的听力是正常的。因此，耳聋基因的全面筛查有其必要性，且不应仅局限于听力障碍人群及其子女。

检测内容：

遗传性耳聋相关基因

耳聋相关基因	相关位点	耳聋表现	遗传方式	正常人所占比例	聋人中所占比例
GJB2	235delC、 299_300delAT、 176_191del16、 35delG、167delT、 512insAACG、427C>T、 109G>A、35insG	先天性耳聋	常染色体隐性	2-3%	21%
SLC26A4	IVS7-2A>G、2168A>G、1174A>T、1226G>A、1229C>T、1975G>C、2027T>A、589G>A、IVS15+5G>A、281C>T、917insG、2162C>T	先天性耳聋 迟发性耳聋	常染色体隐性	1-2%	14.5%
GJB3	538C>T、547G>A	迟发性耳聋	常染色体显性	我国本土上克隆的第一个遗传性疾病基因	
12S rRNA	1494C>T、1555A>G	药物性耳聋	母系遗传	0.3%	4.4%

基因解释：

1、GJB2 基因：GJB2 基因定位于常染色体 13q11-q12，编码由 266 个氨基酸残基组成的缝隙连接蛋白 Connexin26，是钾离子循环通路的一部分^[1]。GJB2 基因是最常见的遗传性耳聋基因之一，与先天性耳聋有着密切的关系，GJB2 基因遗传方式为常染色体隐性遗传，GJB2 基因突变所致的耳聋多表现为先天性、双耳对称性、非进行性重度、极重度感音神经性耳聋，听力损失程度变异较大，可由轻度到极重度，

但多数为重度或极重度耳聋^[2-3]。

2、迟发性耳聋基因：SLC26A4 基因突变也是常染色体隐性遗传，是我国第二大致聋基因，临床上表现为先天性和迟发性耳聋，SLC26A4 基因突变可导致先天性耳聋并伴有机化缺失的 PS 综合征(先天性耳聋伴甲状腺肿大及前庭功能紊乱)或表现为大前庭导水管综合征(Enlarged Vestibular Aqueduct syndrome, EVAS)。EVAS 临床表现为以前庭导水管扩大且伴有婴儿期或年幼时波动性或进行性感音神经性听力损失 NSHL, 听力损失以高频为主，其听力损失的程度与前庭导水管的大小无关，听力学检查多表现为中、高频下降为主的斜坡型。EVAS 患者中 81%-94%为双侧发病，单侧发病者较为少见，其发病常因上呼吸道感染发热、剧烈运动、头部外伤等引起颅内压增高而导致听力的进一步恶化^[1]。

3、后天高频聋基因 GJB3: GJB3 耳聋基因是我国夏家辉院士在研究两个常染色体显性遗传性 NSHL 时定位并克隆的第一个本土耳聋基因。GJB3 是常染色体显性遗传，GJB3 基因突变既可以引起常染色体显性遗传性非综合征性耳聋，也可引起常染色体隐性遗传性非综合征性耳聋，临床表现主要以高频听力下降为主^[4]。

4、药物性耳聋基因：线粒体 DNA (mtDNA) 遗传属于母系遗传， mtDNA 12S rRNA 基因突变的患者对氨基糖苷类抗生素药物具有易感性，即应用正常剂量或微量的氨基糖苷类抗生素就可诱发听力损失，因 mtDNA 12S rRNA 基因 1555A>G 位点或 1494C>T 位点突变后导致 12S rRNA 基因的一级结构发生改变，增强了氨基糖苷类抗生素药物在 12S

rRNA 位的结合力,从而使携带该基因突变患者耳蜗细胞中的线粒体更容易受到聚积在内耳外淋巴液和内淋巴液中的氨基糖苷类抗生素的攻击,影响了线粒体呼吸链蛋白质的合成和功能,进而对这些细胞组织形成特异性的损伤,最终导致携带 mtDNA12SrRNA 基因突变的患者发生听力损失。其患者听力损失有一些共同的临床表现:双侧的、对称性以高频听力下降为主的感音神经性耳聋,但是家系与家系之间,家系成员之间的听力损失的严重程度不尽相同。线粒体基因相关的耳聋除药物致聋表型外,也可在无药物接触史的情况下出现成年后听力损失,作为一个单独的非综合征性耳聋类型对待^[5-6]。

检测方法:

基质辅助激光解离飞行时间质谱法 (MALDI-TOF)

检测结果说明:

耳聋基因相关位点检测解析

检测基因	检测位点	野生型-W	突变型-M
GJB2	235delC	C	delC
	299_300delAT	AT	delAT
	176_191del116	A	del116
	35delG	G	delG
	167delT	T	delT
	512insAACG	C	insAACG
	427C>T	C	T
	109G>A	G	A
	35insG	A	insG
SLC26A4	IVS7-2A>G	A	G
	2168A>G	A	G
	1174A>T	A	T
	1226G>A	G	A

	1229C>T	C	T
	1975G>C	G	C
	2027T>A	T	A
	589G>A	G	A
	IVS15+5G>A	G	A
	281C>T	C	T
	917insG	A	insG
	2162C>T	C	T
GJB3	538C>T	C	T
	547G>A	G	A
12S rRNA	1494C>T	C	T
	1555A>G	A	G

参考文献

1. 徐百成, 郭玉芬, 王秋菊. 常染色体隐性遗传非综合征性耳聋基因研究进展. 中华耳科学杂志, 2006, (2):140-145.
2. Denoyelle F, Marlin S, Weild, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. Lancet, 1999, 353:1298-1303.
3. Liu XZ, Pandya A, Angeli S, et al. Audiological features of GJB2 (connexin26) deafness. Ear Hearing, 2005, 26:361-369.
4. Xia JH, Liu CY, Tang BS, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment. Nat Genet, 1998, 20 :370-373.
5. 赵立东, 王秋菊, 郭维维等. 与线粒体 DNA A1555G 突变有关的非综合征型耳聋 [J]. 中华耳科学杂志, 2004 (2):136-141.
6. 罕见病诊疗指南(2019 年版)
7. 中国出生缺陷报告 (2012)