

• 论著——研究报告 •

# CDH23 基因的复合杂合突变导致的先天性非综合征性耳聋\*

刘晓宙<sup>1</sup> 陈森<sup>1</sup> 孙宇<sup>1</sup> 孔维佳<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究 2 例非综合征性耳聋(NSHL)患儿的致病突变基因。方法:以 2 例临床诊断为 NSHL 的姐妹及其父母为研究对象,采集其 3~5 mL 外周静脉血,建立基因组 DNA 文库,使用高通量测序平台进行突变检测,测序结果和人类基因组序列(GRCh)37/hg19 进行比对,锁定该患儿可能的致病基因及突变位点,并进一步采用 Sanger 测序技术对患儿父母进行相关突变位点的验证,最终确定该患儿的致病基因;通过单核苷酸多态性位点分析、氨基酸保守性分析、氨基酸序列分析及蛋白质结构三维建模等手段,分析复合杂合突变的致病机制。结果:该患儿致病突变定位于 10q21-q22 的 CDH23 基因,由 c. 1343T>C 和 c. 7991\_7993delTCA 两个位点组成的复合杂合突变致病;患儿父母为单个突变的杂合携带者。结论:使用高通量测序技术可以对遗传性聋患儿致病基因突变进行筛查,结合父母基因测序结果,可明确耳聋患儿具体致病基因突变;通过多种致病分析方式,可以尝试解释复合杂合突变的致病原因。

**[关键词]** 非综合征性耳聋;遗传性聋;基因突变;CDH23

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2021.03.008

**[中图分类号]** R764.43 **[文献标志码]** A

## Nonsyndromic deafness due to compound heterozygous mutation of the CDH23 gene

LIU Xiaozhou CHEN Sen SUN Yu KONG Weijia

(<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: KONG Weijia, E-mail: entwjkong@hust.edu.cn

**Abstract Objective:** To identify the pathogenic gene mutation of two patients with non-syndromic deafness (NSHL). **Methods:** Two patient with NSHL and their parents were selected in the research object. Each participant provided 3-5 mL of peripheral venous blood, which was used to establish a DNA library. Next generation sequencing was used to detect the sequence of the patient's genome, and the sequencing results were compared with the human genome sequence (GRCh) 37/hg19. Sanger sequencing was used to verify the parents' genome sequence. Finally the patient's pathogenic gene mutation was confirmed. Amino acid conservatism and single nucleotide polymorphisms of the mutant sites were analyzed using a variety of databases and software. **Results:** The mutation was located to CDH23 gene in the chromosomal location 10q21-q22. Complex heterozygous mutations consist of c. 1343T>C and c. 7991\_7993delTCA. Parents are heterozygous carriers of a single mutation. **Conclusion:** The next generation sequencing technology were used to screen the pathogenic gene mutation of inherited deafness. Combined with the genetic sequencing results of parents, the specific pathogenic gene mutation of deafness patients can be identified. While the pathogenicity of complex heterozygous mutation were explained by various pathogenicity analysis methods.

**Key words** non-syndromic hearing loss; hereditary deafness; gene mutation; CDH23

遗传性聋可分为综合征性耳聋和非综合征性耳聋(non-syndromic hearing loss, NSHL)。NSHL 约占语前遗传性聋的 70%<sup>[1]</sup>。其中,约 80% 的 NSHL 为常染色体隐性遗传<sup>[1]</sup>。CDH23 基因的突变是导致遗传性聋的常见原因之一,约占隐性 NSHL 的 5%<sup>[2-3]</sup>。到目前为止,人类基因突变数据库收录了超过 275 种 CDH23 基因突变类

型(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/index.php>)。

CDH23 基因最早在一个患有常染色体隐性遗传 NSHL 的家族中被发现,被定位于 10q21-q22<sup>[4-5]</sup>。CDH23 基因编码的钙黏蛋白(Cadherin23),该蛋白结构上可以分为胞内段、跨膜区域和包含了 27 个 EC 结构域(extracellular domain)的膜外段<sup>[6]</sup>。EC 结构域之间存在 LDRE、DXNDN 或 DXD 等钙结合位点,钙结合位点是维持 EC 结构域功能的关键<sup>[7]</sup>。目前认为,Cadherin-23 在内耳、视网膜和前庭均有分布,并组成毛细胞纤毛之间的尖端链接<sup>[8-10]</sup>。CDH23 等位基因的缺

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81470696)

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430022)

通信作者:孔维佳,E-mail:entwjkong@hust.edu.cn

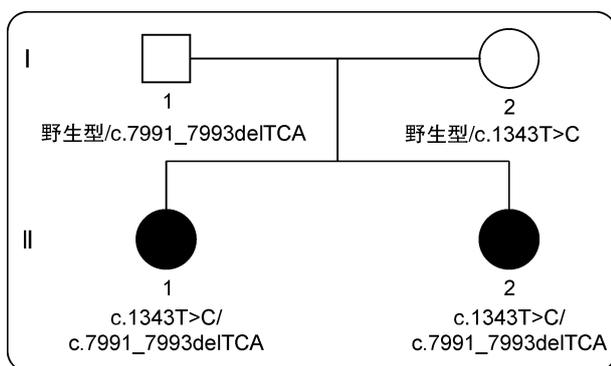
失会导致毛细胞纤毛形态异常和排列紊乱,这些纤毛需要维持特定的形状和排列来执行它们的机械转导功能并维持听觉<sup>[4,11]</sup>。研究发现,CDH23 基因突变会导致尖端连接缺失和毛细胞死亡,进而导致听力损失<sup>[12-14]</sup>。CDH23 基因突变既可以导致仅以耳聋为临床表现的 NSHL,又可以引起以耳聋、视网膜色素沉着、前庭功能障碍为特征的 Usher 综合征 1D 型(USH1D)<sup>[15]</sup>。然而,CDH23 基因突变的基因型和表型之间的关系尚未完全阐明。研究表明,CDH23 基因的错义突变可能引起 NSHL,而无义突变、框移突变可能引起 USH1D<sup>[16]</sup>。

本研究发现一个由 c.1343T>C 和 c.7991\_7993delTCA 复合杂合突变引起 NSHL 的家系。该家系中,2 例患儿均携带复合杂合突变并表现为极重度感音神经性聋。其父母为听力正常的单突变杂合携带者。本研究结果提示:这两种新的突变为致病性突变,这一发现拓展了 CDH23 基因的突变谱;同时也能帮助临床医生诊断和鉴别相应 CDH23 突变引起的遗传性聋。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究中耳聋家系由两代人四名家庭成员组成(图 1)。患儿其他亲属无法获取相关信息。患儿 II-1,目前 5 岁 1 月龄;患儿 II-2,目前 1 岁零 4 月龄。2 例患儿均未通过新生儿听力筛查,表现为 NSHL。患儿父母没有耳聋病史。医学伦理审查由本院医学伦理委员会批准,所有受检者均签署知情同意书(II-1、II-2 年龄未满 18 岁,由父母签署知情同意书)。



2 例患儿 II-1 和 II-2 均为复合杂合突变 c.1343T>C (p. Ile448Thr) 和 c.7991\_7993delTCA 携带者,她们的父母为单个突变的杂合携带者。

图 1 患儿和父母的遗传诊断和临床表型

### 1.2 临床资料采集

2 例患儿在我院耳鼻喉科门诊接受耳镜、行为观察测听、听性脑干反应、畸变产物耳声发射、多频

稳态听觉诱发反应、声场测试、声导抗、颞骨 CT、磁共振内耳膜迷路成像等检查和采集病史。患儿 II-1 于我院前庭功能室接受温度试验检查,在某眼科医院接受眼底荧光血管造影检查和视力检查,患儿 II-2 因仅 2 岁,无法配合,没有接受前庭功能及眼底检查。父母未接受听力学检查、前庭功能检查及眼底检查。

### 1.3 突变的检查和分析

使用高通量测序技术和 Sanger 测序技术检测患儿及父母基因组 DNA 是否存在突变位点。采集患儿家系中的每位家庭成员的 3~5 mL 外周静脉血样,提取基因组 DNA 并制备文库,然后通过芯片对目标基因编码区及临近剪切区的 DNA 进行捕获和富集。使用安捷伦 2100 生物分析仪和 ABI StepOne 来评估 DNA 的富集程度。随后,扩增文库在 BGISEQ-500 平台上进行循环测序。将测序结果和人类基因组序列(GRCh)37/hg19 比对,搜集所有有差异的核苷酸位点。利用 SOAPsnp 和 Samtools 软件对该位点是否属于单核苷酸多态性(SNVs)和 INDEL 突变进行深度分析,排除了 SNVs 和 INDEL 突变。SNVs 和 INDEL 突变数据来源于 NCBI GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>)、单核苷酸多态性数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)、the 1000 Genomes Database 数据库 (<https://www.internationalgenome.org>)。根据高通量测序结果,对父母进行 Sanger 测序,确认其父母是否有相同的突变。最终检测到 CDH23 基因的两个突变位点。

## 2 结果

### 2.1 临床检查结果

患儿 II-1 未通过新生儿听力筛查。3 月龄左耳佩戴助听器。11 月龄于我院门诊接受检查,左耳鼓室图为 A 型曲线,右耳为 As 型曲线。听性脑干反应检查显示:105 dB 右侧未引出 ABR I 波、III 波,左侧未引出 ABR 波形。多频听觉稳态诱发反应检查结果及描述见图 2a(测试时未加掩蔽噪声)。双耳畸变产物耳声发射检查均未引出。颞骨 CT 扫描显示:双侧中内耳未见明显异常。磁共振内耳膜迷路成像显示:脑实质内未显示明显异常信号影;双侧内耳膜迷路及面听神经未见明显异常。1 岁接受右侧人工耳蜗植入手术。3 岁于某院行声场检查,检查结果及描述见图 2b。5 岁于某院行荧光素眼底血管造影术检查显示,未发现色素沉着。于我院行温度试验显示:无自发性眼震;双耳冷气(24 °C)诱发眼震,右耳慢相速度 16°/s,左耳慢相速度 13°/s;CP=10%,双侧对称;DP=10%;Fixation index=0.22。

患儿 II-2 3 月龄于我院接受检查,双侧耳鼓室

图均为 As 型曲线。听性脑干反应检查显示:105 dB 双侧耳均未引出波形。多频听觉稳态诱发反应检查结果及详细描述见图 2c(测试时未加掩蔽噪声)。耳畸变产物耳声发射检查双耳均未引出。听力学结果(见表 1)。CT 检查示:双侧中耳乳突未见明显异常。磁共振内耳水成像显示:双侧内听道、桥小脑角未见异常信号;右侧听神经桥池段见小动脉骑跨。患儿 II-2 目前年仅 2 岁,无法行眼科学或前庭功能检查。患儿步态正常,长期站立身体未出现一侧偏倚倾斜。患儿父母自述听力正常,未佩戴助听器或行人工耳蜗植入术,可以进行正常的言语交流。安静的环境下,在患儿父母背后小声说话(30 dB 左右),患儿父母能够完整复述交谈的内容。

表 1 患儿的听力学检查结果

患儿	听觉脑干 诱发电位	畸变产物 耳声发射	声导抗		听觉稳态反应	
			左耳	右耳	左耳	右耳
II-1	异常	双侧未引出	A 型	As 型	异常	异常
II-2	异常	双侧未引出	As 型	As 型	异常	异常

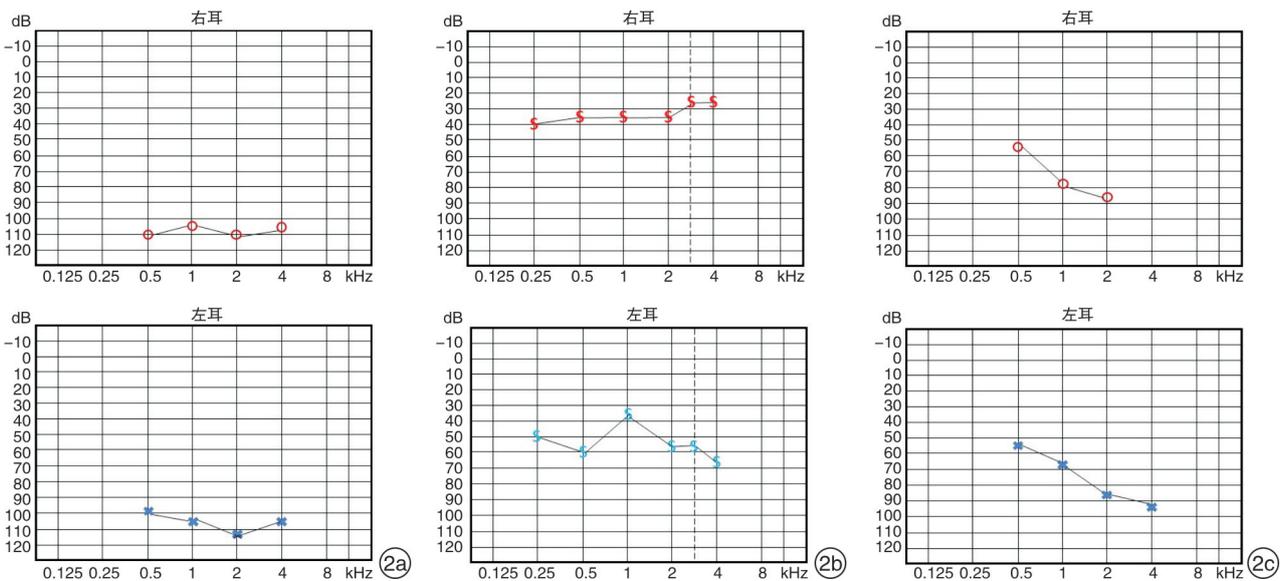
2.2 突变位点分析

我们排除了线粒体 DNA 和 miRNA 区域的突变,然后将测得的核基因序列与人类基因组参考序列相比较(GRCh37/hg19),发现患儿 II-1 和 II-2 均为复合杂合突变 c. 1343T>C 和 c. 7991\_7993delTCA 携带者。突变 c. 1343T>C 发生在第

14 个外显子,导致第 1343 个核苷酸由胸腺嘧啶被胞嘧啶替代;而突变 c. 7991\_7993delTCA 发生在第 56 个外显子,导致第 7991 到 7993 个核苷酸被删除(图 3)。患儿父亲为 c. 7991\_7993delTCA 突变的杂合携带者,母亲为 c. 1343T>C 突变的杂合携带者。

2.3 突变蛋白质的保守性和致病性分析

突变 c. 1343T>C 造成第 448 位的位于第 4 个 EC 结构域的异亮氨酸被苏氨酸替代(图 4a)。突变 c. 7991\_7993delTCA 造成第 2664、2665 位的位于第 25 个 EC 结构域的两个异亮氨酸被剪切掉一个,并且第 2665 位点以后的氨基酸序列保持不变(图 4b)。根据软件 PolyPhen-2(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)预测错义突变对蛋白质功能的影响,突变 c. 1343T>C 致病评分 0.996(敏感性:0.55;特异性:0.98);评分越接近 1,导致遗传性疾病的可能性越大。对氨基酸突变位点进行的保守性分析显示:位于第 448 位的异亮氨酸,在人类、猕猴、家犬、牛、小鼠、鸡等多个物种进化中呈高度保守(图 5a),位于 2665 位的异亮氨酸,在人、家犬、牛、小鼠等多个物种间高度保守(图 5b)。我们通过 SWISS-MODEL(<https://swissmodel.expasy.org/>)来预测蛋白质的三级结构,并比较突变的 EC 结构域和天然的 EC 结构域三级结构的差异。突变 c. 7991\_7993delTCA 造成第 25 个 EC 结构域明显的截短(图 5c)。



2a:患儿 II-1 佩戴助听器后多频听觉稳态诱发反应检查结果 左耳 0.5、1、2、4 kHz 听阈分别为 99、106、112、106 dB;右耳 0.5、1、2、4 kHz 听阈分别为 112、106、112、106 dB;2b:患儿 II-1 右侧人工耳蜗植入术后的声场检查结果 右耳 0.25、0.5、1、2、3、4 kHz 听阈分别为 40、35、35、35、30、30 dB;左耳 0.5、1、2、3、4 kHz 听阈分别为 50、60、35、55、55、65 dB;2c:患儿 II-2 佩戴助听器后多频听觉稳态诱发反应检查结果 左耳 0.5、1、2 kHz 听阈分别为 54、79、87 dB;右耳 0.5、1、2、4 kHz 分别为 54、69、87、91 dB。

图 2 患儿 II-1、II-2 的听力学检查结果

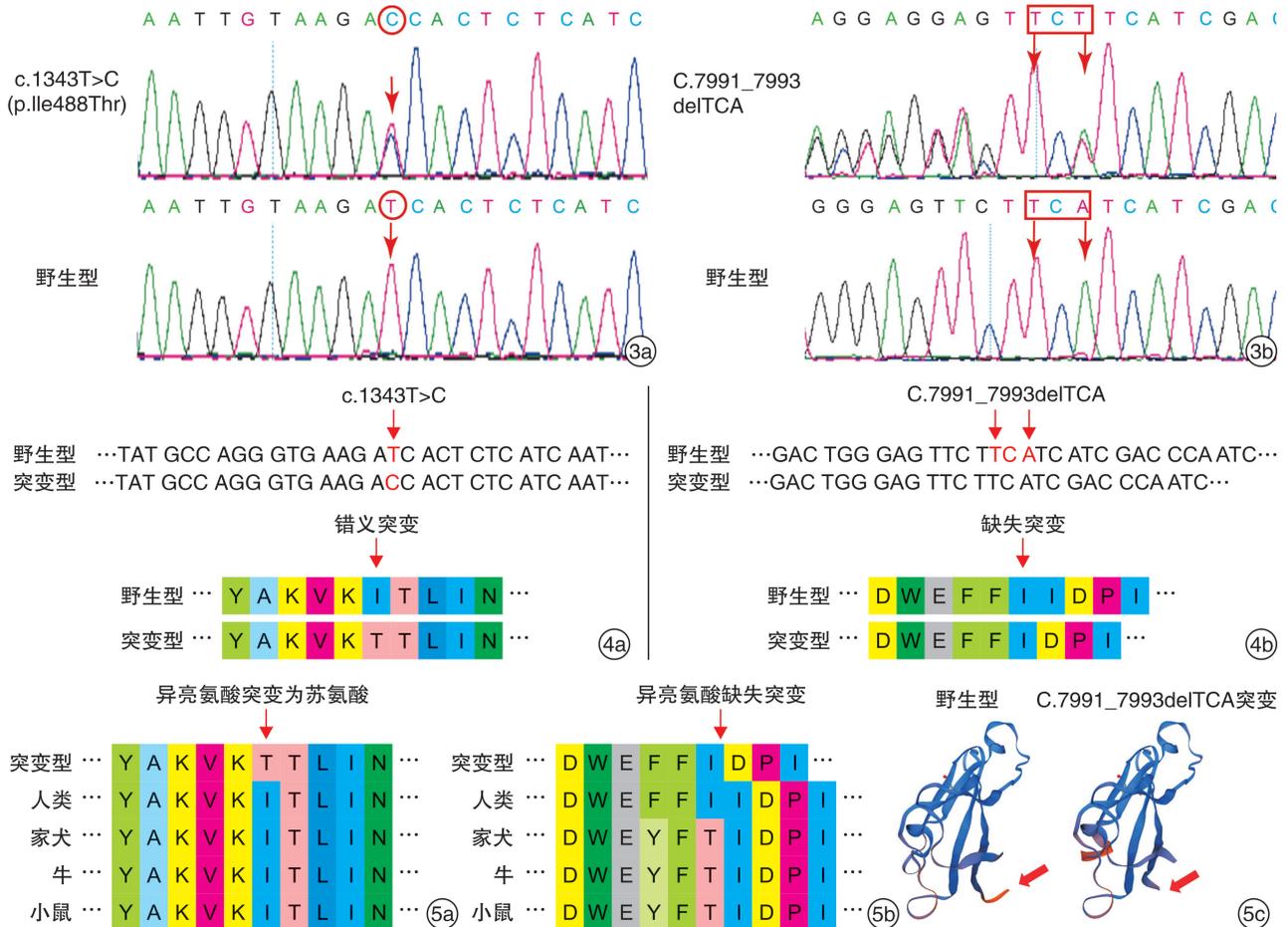


图 3 *CDH23* 的突变序列的测序 3a:*CDH23* 基因发生 c. 1343T>C(p. Ile488Thr)突变的 DNA 序列描述; 3b:*CDH23* 基因发生 c. 7991\_7993delTCA 突变的 DNA 序列描述;红色圆圈、箭头和方框标记核苷酸的变化; 图 4 2 例患儿携带的 *CDH23* 基因复合杂合突变示意图 4a:c. 1343T>C(p. Ile488Thr)突变的核苷酸序列及氨基酸序列变化示意图突变 c. 1343T>C 导致第 1343 位的胸腺嘧啶被胞嘧啶替代,合成的 Cadherin-23 蛋白第 448 位的异亮氨酸被苏氨酸所替代;4b:c. 7991\_7993delTCA 突变的核苷酸序列及氨基酸序列变化示意图;突变 c. 7991\_7993delTCA 导致第 7991 位到 7993 位的 3 个核苷酸被删除,合成的 Cadherin-23 蛋白第 2664 或 2665 位的两个异亮氨酸被剪切掉一个,该位点以后的氨基酸序列保持不变; 图 5 不同物种间 *CDH23* 基因的氨基酸位点保守性分析以及预测 c. 7991\_7993delTCA 突变引起的 Cadherin-23 蛋白低 EC25 结构域三级结构变化 5a:c. 1343T>C(p. Ile488thr)突变造成苏氨酸取代第 448 位的异亮氨酸以及该氨基酸位点的保守性分析;5b:c. 7991\_7993delTCA 突变造成第 2664、2665 位一个异亮氨酸缺失以及该氨基酸位点的保守性分析;5c:c. 7991\_7993delTCA 突变造成 EC25 结构域三级结构改变(红色箭头示 EC25 结构域的三级结构的变化)。

### 3 讨论

根据新生儿听力筛查、听性脑干反应、声场测试、多频听觉稳态诱发反应、畸变产物耳声发射、声导抗等检查结果,2 例患儿 II-1、II-2 被诊断为感音神经性聋。CT 和磁共振检查未发现颅脑、听神经、中耳的病变。测序结果显示 2 例患儿均携带复合杂合突变 c. 1343T>C(p. Ile448Thr)和 c. 7991\_7993delTCA,因此考虑 *CDH23* 基因突变引起遗传性感音神经性聋的可能。*CDH23* 基因突变常表现为 NSHL 或 USH1D。其中,NSHL 仅表现为感音神经性聋;USH1D 则以极重度的感音神经性聋,青春期前出现的视网膜色素沉着和严重的前庭功能障碍为特征<sup>[17-18]</sup>。眼底检查和温度试验显示,患儿 II-1 未出现视网膜色素变性前庭功能异常。

患儿 II-2 年纪幼小不能配合检查,根据其步态及长时间站立有无倾斜判断其尚未出现前庭功能障碍。根据检查结果,推测患儿 II-1 和 II-2 因 *CDH23* 基因复合杂合突变引起 NSHL。

测序的结果显示:患儿父母均为单个突变的杂合携带者,听力正常;2 例患儿被发现携带复合杂合突变 c. 1343T>C(p. Ile448Thr)和 c. 7991\_7993delTCA(图 1),患有极重度耳聋。两个突变位点均不属于核苷酸多态性位点,在人群中的突变频率极低。此外,同一对父母所生的携带同样复合杂合突变的姐妹同时患有极重度感音神经性聋,提示耳聋为该复合杂合突变所致可能性极高。因此复合杂合突变 c. 1343T>C(p. Ile448Thr)和 c. 7991\_7993delTCA 极可能是患儿发生 NSHL 的病因。

我们对突变位点的致病性做了预测和分析。新发现的突变位点不属于3种钙结合序列 LDRE、DX-NDN 或 DXD 中的一种,因此突变 c. 1343T>C(p. Ile448Thr) 和 c. 7991\_7993delTCA 并非影响 Cadherin-23 的钙结合序列。对突变的氨基酸位点进行保守性分析显示,两个突变的氨基酸位点在多个物种进化过程中都保持高度保守(图 5a、b)。通过 PolyPhen-2 软件预测的突变 c. 1343T>C 的致病评分为 0.996,这强烈提示该突变与 2 例患儿的 NSHL 有关。通过 SWISS-MODEL 预测突变 c. 7991\_7993delTCA 造成的 Cadherin-23 蛋白 EC25 结构域的截短(图 5a、b),EC 结构域三级结构的改变可能是突变的 Cadherin-23 无法发挥正常生理功能的原因。两个致病突变均引起不同位点异亮氨酸的改变,提示异亮氨酸对维持 Cadherin-23 功能可能具有重要意义。

CDH23 基因一般导致常染色体隐性遗传性疾病。单个突变的杂合携带者不患病;携带两个或者两个以上复合杂合突变者,可表现为 NSHL 或 Usher 综合征。在本研究中,父母仅携带单个 CDH23 基因突变,表型无异常。患儿为携带两个 CDH23 基因复合杂合突变的个体,出现 NSHL。CDH23 基因的错义突变可能会产生无法维持耳蜗听觉的突变蛋白,这些蛋白剩余的活性却又可以维持视网膜和前庭功能;无义突变、缺失突变和框移突变等则可能产生完全失去功能的突变蛋白,突变蛋白剩余的活性不能维持听觉、前庭和视网膜功能<sup>[19]</sup>。因此,CDH23 基因的错义突变常被认为和 NSHL 相联系,而无义突变、缺失突变和框移突变常常表现为 USH1D,并且 CDH23 基因双截断、双无义突变者的耳聋程度比双错义突变者的耳聋程度严重。然而,基因的突变类型和表型并没有这么简单,错义突变被发现也可以造成 USH1D。一些错义突变改变了突变基因 mRNA 的剪接方式,造成蛋白质的氨基酸序列的改变<sup>[17]</sup>。此外,影响到蛋白质钙结合序列的突变,常会导致 USH1D。总结来说,若 CDH23 基因发生的复合杂合突变均发生在 SNP 位点或者为同义突变,则可能不会表现听力、前庭功能或视力损伤;引起钙结合区域氨基酸改变的 CDH23 基因突变,可能会引起 USH1D<sup>[3]</sup>;仅在单个氨基酸位点发生的错义突变或截短突变,对氨基酸序列完整性或排列影响小的突变,可能会引起 NSHL;导致蛋白合成提前终止或者引起 mRNA 剪切方式发生变化的错义突变,可能会引起 USH1D 综合征;造成蛋白合成提前终止或长氨基酸序列的排列顺序发生改变的无义突变、缺失突变和框移突变,可能会引起 USH1D;错义突变的等位基因可能相对于无义突变、缺失突变、框移突变的等位基因为显性<sup>[19]</sup>。

患儿 II-1 目前 5 岁零 1 月龄,患儿 II-2 目前 1 岁 4 月龄。由于 USH1D 综合征的视力损伤和视网膜色素沉着可能在青春期前出现,尽管目前没有证据显示患儿存在视网膜色素沉着或者前庭功能异常,2 例患儿仍具有患 USH1D 综合征的可能,因此我们会定期随访观察 2 例患儿的情况。

2 例患儿佩戴助听器后听力未得到改善。患儿 II-1 于 1 岁接受右侧人工耳蜗植入,术后听力得到恢复,能够和外界进行正常交流。目前针对 CDH23 基因突变引起的耳聋,除人工耳蜗植入手术外尚无有效的治疗手段,未来内耳基因治疗技术的发展或可发挥作用。

本研究首次报道了 2 例携带 CDH23 基因 c. 1343T>C(p. Ile448Thr) 和 c. 7991\_7993delTCA 复合杂合突变的患儿。2 例患儿均患有极重度感音神经性聋,父母为单个突变的杂合携带者并且听力正常。我们通过高通量测序的方法检测患儿基因突变位点,采用 Sanger 测序技术对患儿父母进行相关突变位点的验证,最终确定该患儿的致病基因,并通过多种方式对突变基因的致病性做了预测和分析。分析结果显示患儿可能是由于 CDH23 基因的复合杂合突变导致的 NSHL。

#### 参考文献

- [1] Yang T, Guo L, Wang L, et al. Diagnosis, Intervention, and Prevention of Genetic Hearing Loss[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1130: 73-92.
- [2] Xu T, Zhu W, Wang P. The p. P240 L variant of CDH23 and the risk of nonsyndromic hearing loss: a meta-analysis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(1): 11-16.
- [3] Richardson GP, Petit C. Hair-Bundle Links: Genetics as the Gateway to Function[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019, 9(12): a033142.
- [4] Ramzan K, Al-Numair NS, Al-Ageel S, et al. Identification of Novel CDH23 Variants Causing Moderate to Profound Progressive Nonsyndromic Hearing Loss [J]. Genes(Basel), 2020, 11(12): 1474-1474.
- [5] Koohiyani M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi M, et al. A Novel Cadherin 23 Variant for Hereditary Hearing Loss Reveals Additional Support for a DFNB12 Nonsyndromic Phenotype of CDH23 [J]. Audiol Neurootol, 2020, 25(5): 258-262.
- [6] Kim BJ, Kim AR, Lee C, et al. Discovery of CDH23 as a Significant Contributor to Progressive Postlingual Sensorineural Hearing Loss in Koreans [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165680.
- [7] Bitarafan F, Seyedena SY, Mahmoudi M, et al. Identification of novel variants in Iranian consanguineous pedigrees with nonsyndromic hearing loss by next-generation sequencing [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(12): e23544.

- Positional Vertigo Secondary to Sudden Sensorineural Hearing Loss[J]. *Otol Neurotol*, 2015, 36(10): 1708-1713.
- [3] 龚桃根,郑铨艺,柯朝阳,等.突发性聋并发良性阵发性位置性眩晕的临床分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2018, 16(2): 171-175.
- [4] 邓铭,王文华,左冬至,等.突发性聋伴良性阵发性位置性眩晕的临床分析[J]. *北京医学*, 2018, 40(8): 801-802.
- [5] 钟俊伟,区永康,黄秋红,等.突发性聋伴良性阵发性位置性眩晕患者的特点[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(14): 1118-1120.
- [6] Yao Q, Xu C, Wang H, et al. Video head impulse test results suggest that different pathomechanisms underlie sudden sensorineural hearing loss with vertigo and vestibular neuritis: Our experience in fifty-two patients[J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(6): 1621-1624.
- [7] 彭璐,陈睿春,袁弘,等.耳石功能检查对突发性聋预后评估的作用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(4): 272-276.
- [8] Yoon J, Lee JB, Lee HY, et al. Potential Risk Factors Affecting Repeated Canalith Repositioning Procedures in Benign Paroxysmal Positional Vertigo[J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(2): 206-211.
- [9] Yu H, Li H. Association of Vertigo With Hearing Outcomes in Patients With Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 144(8): 677-683.
- [10] Kim CH, Shin JE, Yang YS, et al. Sudden sensorineural hearing loss with positional vertigo: Initial findings of positional nystagmus and hearing outcomes[J]. *Int J Audiol*, 2016, 55(10): 541-546.
- [11] 时美娟,孟晴,吕哲,等.良性阵发性位置性眩晕发病率及发病机制新进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2016, 14(4): 521-525.
- [12] 王会,于栋祯.持续性向地性变向性位置性眼震:一种独立的疾病实体? [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(12): 950-953.
- [13] 田军茹.眩晕诊治[M].北京:人民卫生出版社, 2016: 301-312.
- [14] 杨琪,朱文娟.前庭康复训练改善良性阵发性位置性眩晕复位后残余症状的疗效分析[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2019, 27(5): 340-343.

(收稿日期:2020-09-09)

(上接第233页)

- [8] Michel V, Pepermans E, Boutet de Monvel J, et al. Interaction of protocadherin-15 with the scaffold protein whirlin supports its anchoring of hair-bundle lateral links in cochlear hair cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16430.
- [9] Hu J, Li B, Apisa L, et al. ER stress inhibitor attenuates hearing loss and hair cell death in Cdh23<sup>erl/erl</sup> mutant mice[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(11): e2485.
- [10] Jaiganesh A, De-la-Torre P, Patel AA, et al. Zooming in on Cadherin-23; Structural Diversity and Potential Mechanisms of Inherited Deafness [J]. *Structure*, 2018, 26(9): 1210-1225. e4.
- [11] Oroz J, Galera-Prat A, Hervás R, et al. Nanomechanics of tip-link cadherins [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13306.
- [12] Vanniya S P, Srisailapathy C, Kunka Mohanram R. The tip link protein Cadherin-23; From Hearing Loss to Cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 25-35.
- [13] Choudhary D, Narui Y, Neel BL, et al. Structural determinants of protocadherin-15 mechanics and function in hearing and balance perception[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(40): 24837-24848.
- [14] Jaiganesh A, Narui Y, Araya-Secchi R, et al. Beyond Cell-Cell Adhesion; Sensational Cadherins for Hearing and Balance [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(9): a029280.
- [15] Zhang L, Cheng J, Zhou Q, et al. Targeted Next-Generation Sequencing Identified Novel Compound Heterozygous Variants in the CDH23 Gene Causing Usher Syndrome Type ID in a Chinese Patient [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 422.
- [16] Koohiyan M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi M, et al. A Novel Cadherin 23 Variant for Hereditary Hearing Loss Reveals Additional Support for a DFNB12 Nonsyndromic Phenotype of CDH23 [J]. *Audiol Neurootol*, 2020, 25(5): 258-262.
- [17] Menghini M, Cehajic-Kapetanovic J, Yusuf IH, et al. A novel splice-site variant in CDH23 in a patient with Usher syndrome type 1 [J]. *Ophthalmic Genet*, 2019, 40(6): 545-548.
- [18] 郭敏,韩炜伟,李书聆. Usher1C 新发突变致先天性感音神经性聋1例并文献复习[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(6): 562-564.
- [19] Okano S, Makita Y, Katada A, et al. Novel compound heterozygous CDH23 variants in a patient with Usher syndrome type I [J]. *Hum Genome Var*, 2019, 6: 8.

(收稿日期:2020-12-07)