

KCNQ4 基因新突变耳聋患者的基因型表型相关性分析及遗传咨询*

张晓龙¹ 王洪阳¹ 李进¹ 李丹阳¹ 武凯丽¹ 吴萧男¹ 王秋菊¹

[摘要] 目的:对 KCNQ4 基因新突变耳聋患者进行基因型表型相关性分析,为患者及家庭提供精准的遗传咨询。方法:纳入 1807956(5 代 34 人)和 1707806(3 代 12 人)两个耳聋大家系,应用二代测序技术检测先证者致病基因,并对家系内成员进行 Sanger 测序验证。根据美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)指南,结合临床资料、基因检测、生物信息分析、电生理实验等对突变位点进行致病性分析,为患者提供遗传咨询。结果:1807956 家系先证者为育龄女性,15 岁发病,携带 KCNQ4 c. 808T>G p. Y270D 变异,双耳极重度听力下降,中频听力下降更为明显;1707806 家系先证者为青少年,11 岁发病,携带 KCNQ4 c. 733G>A p. G245R 变异,双耳中重度听力下降,以高频为主。两个家系每一代均有患者,患者无性别差异,双亲之一也为患者,符合常染色体显性遗传发病特点。两个变异均为错义突变,在家系中共分离,正常人群中无分布。生物信息分析工具预测变异有害,变异位点在不同物种中高度保守,电生理实验提示变异离子通道功能受损。根据 ACMG 指南,判定 KCNQ4 c. 808T>G 变异为致病的,KCNQ4 c. 733G>A 变异为可能致病的。结论:新发现的两个突变位点为国际首次报道,患者听力下降特点具有异质性,丰富了 KCNQ4 基因变异谱及临床表型,为患者及家庭提供了可靠的遗传咨询。

[关键词] 遗传性聋;KCNQ4 基因;常染色体显性;遗传咨询

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.01.005

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

The genotype-phenotype correlation analysis and genetic counseling of hearing loss patients with novel KCNQ4 mutations

ZHANG Xiaolong WANG Hongyang LI Jin LI Danyang WU Kaili
WU Xiaonan WANG Qiuju

(Department of Audiology and Vestibular Medicine, College of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Medical School, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases, Key Lab of Hearing Science, Ministry of Education, Beijing Key Lab of Hearing Impairment for Prevention and Treatment, Beijing, 100853, China)

Corresponding author: WANG Qiuju, E-mail: wqcr301@vip.sina.com.

Abstract Objective: To provide accurate genetic counseling, the genotype-phenotype correlation of the patients with KCNQ4 mutations was analyzed. **Methods:** Two hearing loss families, 1807956(a five-generation family with 34 members) and 1707806(a three-generation family with 12 members) were recruited. The candidate variants were detected by next generation sequencing technology. Sanger sequencing was performed to verify the co-segregation of the phenotype in the recruited family members. According to American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG) guideline, combined with clinical data, genetic testing, bioinformatic analysis and electrophysiological experiments, the pathogenicity of mutations was analyzed and genetic counseling was provided for family members. **Results:** The proband of family 1807956 was a pregnant woman, who carried KCNQ4 c. 808T>G p. Y270D and developed hearing loss at the age of 15 years old, she had profound hearing loss in both ears, with middle-frequency highly affected. The proband of family 1707806 was an adolescent whose onset age was 11 years old, carrying KCNQ4 c. 733G>A p. G245R, he presented with bilateral moderately severe hearing loss. The inheritance pattern of these two families were autosomal dominant inheritance. The two variants were missense mutations that were co-segregation in the two families and were not found in normal population. The mutations pre-

*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No:81900950,81900951)、国家自然科学基金重点项目(No:81830028)、国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(No:82222016)联合资助

¹解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科 解放军医学院 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心 聋病教育部重点实验室 聋病防治北京市重点实验室(北京,100853)

通信作者:王秋菊,E-mail:wqcr301@vip.sina.com

引用本文:张晓龙,王洪阳,李进,等.KCNQ4 基因新突变耳聋患者的基因型表型相关性分析及遗传咨询[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(1):25-30,35. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.01.005.

dicted by bioinformatic analysis tools were damaging and highly conserved in different species. Electrophysiological experiments showed that the function of the mutant ion channels was impaired. According to ACMG guideline, *KCNQ4* c. 808T>G was pathogenic, and *KCNQ4* c. 733G>A was likely pathogenic. **Conclusion:** The two mutations in this research were reported for the first time. The hearing loss of the patients showed heterogeneity, enriching the variation spectrum and clinical phenotype of *KCNQ4*.

Key words genetic hearing loss; *KCNQ4*; autosomal dominant; genetic counseling

KCNQ4 (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 4) 基因突变导致的遗传性耳聋又称 DFNA2A 型耳聋 (deafness non-syndromic autosomal dominant 2A), 占常染色体显性非综合征型耳聋的 2.5%~9.5%^[1-3]。DFNA2A 型耳聋主要表现为迟发性、对称性、高频听力下降, 晚期可累及全频听力。部分患者有耳鸣, 少数可出现前庭功能障碍^[3], 不伴有其他系统功能障碍。*KCNQ4* 基因位于 1p34, 编码缓慢激活延迟整流钾通道 Kv7.4, 该通道由 4 个亚基组成, 每个亚基包含 695 个氨基酸, 形成 N 端结构域、跨膜结构域 (S1~S6 共 6 个)、P-环结构域及 C 端结构域。其中 P-环结构域位于跨膜结构域 S5 和 S6 之间, 4 个 P-环结构域构成钾离子流过的孔道。*KCNQ4* 基因致病突变导致毛细胞钾离子流出障碍, 细胞功能受损甚至死亡, 最终出现听力下降的表型。本研究对两个 *KCNQ4* 基因新突变耳聋家系基因型与表型进行相关性分析, 为患者及家庭提供可靠的遗传咨询。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入中国聋病基因组计划 (Chinese Deafness Genome Project) 的两个遗传性耳聋家系: 1807956 家系和 1707806 家系 (图 1)。研究参与者签署知情同意后 (未成年人由监护人签署知情同意书) 进行临床资料评估、听力学检查及基因检测。

1.2 研究方法

1.2.1 临床信息数据采集 利用结构式问卷调查表收集患者及家系成员基本信息, 包括耳聋病史 (发病年龄、听力损失程度、听力下降进展程度、伴随症状等), 既往史 (新生儿黄疸史、耳毒性药物使用史、噪声暴露史、病毒感染史等), 家族史 (有无近亲结婚、有无其他遗传疾病等)。根据以上信息绘制家系图。听力学检测包括纯音测听、听性脑干反应和畸变产物耳声发射。听力损失程度采用 2021 年世界听力报告分级标准, 根据 0.5、1、2、4 kHz 平均听阈分为轻度 (20~<35 dB HL)、中度 (35~<50 dB HL)、中重度 (50~<65 dB HL)、重度 (65~<80 dB HL)、极重度 (80~<95 dB HL)、全聋 (≥95 dB HL)^[4]。为排除中耳和内耳病变, 部分参与者行高分辨率颞骨 CT 扫描及内听道核磁等影像学检查。

1.2.2 基因检测及生物信息分析 提取研究对象

外周血基因组 DNA。1807956 家系 IV-3 行全外显子测序 (whole exome sequencing); 1707806 家系 IV-4 行芯片捕获高通量测序, 包括 *GJB2*、*GJB6*、*SLC26A4*、*MT-RNR1*、*MT-TS1* 等 127 个基因。使用 Sanger 测序在家系内验证变异位点。利用 Clin Var、DVD 网站查阅变异位点相关信息, PROVEAN、SIFT、PolyPhen-2、Mutation Taster、CADD Phred 等软件预测变异影响, Swiss-Model 预测变异蛋白结构模型, 1000 Genomes、ExAC 数据库查询变异频率。

1.2.3 电生理学记录 分别在 CHO-K1 细胞上表达野生型、突变型 (*KCNQ4*p. Y270D、*KCNQ4*p. G245R) 及其共表达 (野生型与突变型按 1:1 比例) 的 Kv7.4 通道蛋白。采用全细胞膜片钳技术测量 CHO-K1 细胞中钾离子电流。膜片钳实验在室温 (20~25℃) 下进行。利用 P-97 微电极拉制仪拉制玻璃微电极。电极内液成分 (mmol/L): 140 KCl、1 MgCl₂、10 HEPES、10 EGTA、1 CaCl₂、4 K₂ATP, 使用 KOH 调节 pH 为 7.2; 细胞外液成分 (mmol/L): 145 NaCl、4 KCl、1.8 CaCl₂、0.5 MgCl₂、10 HEPES、5 D-glucose, 使用 NaOH 调节 pH 为 7.4。使用 Axopatch 200B 放大器和 Digidata 1550B 记录电流。采样频率为 10 kHz。根据电生理实验给予相应电压刺激并记录电流, 绘制电压-电流密度图。使用 Clampfit 10.6 分析数据, Boltzmann 方程拟合。

1.2.4 致病性分析 根据美国医学遗传学与基因组学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 变异分类标准与指南对变异位点进行致病性分析, 变异可分为致病的、可能致病的、良性的、可能良性的、意义不明的^[5-6]。

1.2.5 遗传咨询 遵循自愿、患者受益、不伤害和公平的原则, 根据患者需求提供相应的检测方法。结合基因检测结果、临床表型、家族史等, 针对疾病诊断、治疗干预、遗传风险评估及社会心理支持等提供咨询与帮助。

2 结果

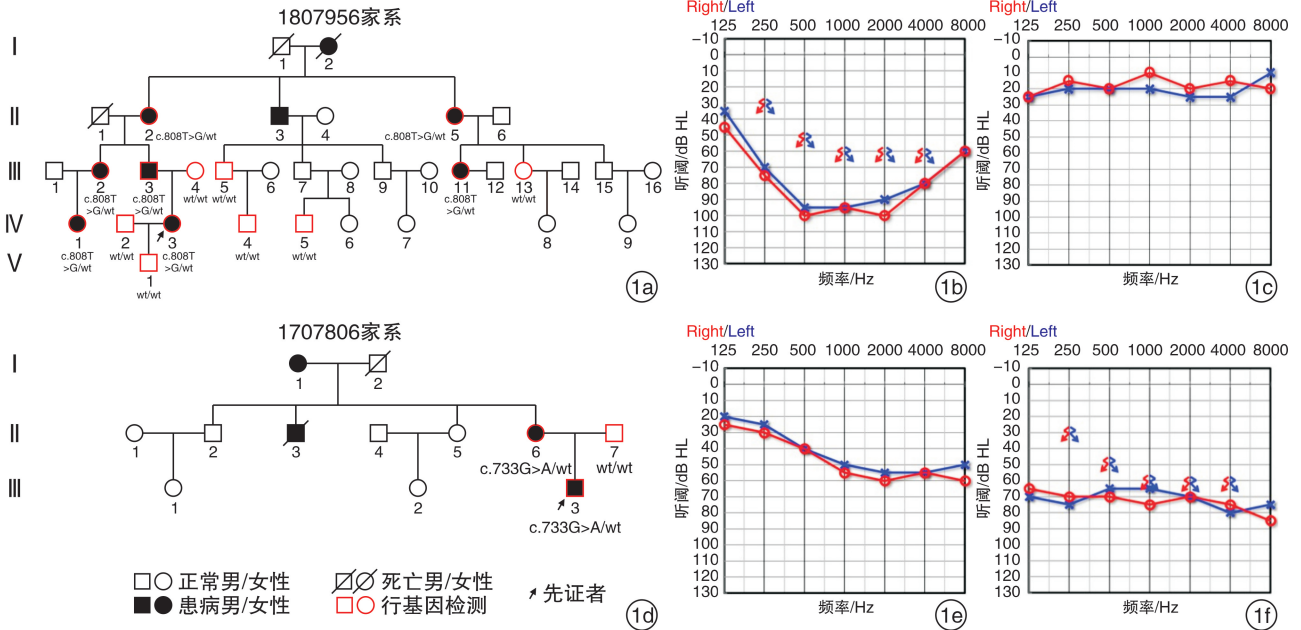
2.1 临床表型

KCNQ4 基因突变耳聋患者家系图见图 1。1807956 家系共 5 代 34 人, 其中 9 人听力下降。先证者 IV-3 为孕妇, 28 岁, 15 岁开始出现听力下降, 表现为双耳极重度听力下降, 中频听力下降更为明显。纯音测听 (图 1b) 示右耳平均听阈

93.75 dB HL,左耳平均听阈 90 dB HL,3 个频率(0.5、1、2 kHz)的听力损失超过 95 dB。声导抗显示双耳 A 型曲线。

1707806 家系共 3 代 12 人,其中 4 人听力下降。先证者 III-3 为男性,13 岁,发现双耳听力下降 2 年,表现为双耳中重度听力下降,以高频为主,言语交流稍困难,无耳鸣、耳痛、耳闷和眩晕。患儿足月顺产,出生时未行听力筛查,无腮腺炎病史及耳

毒性药物使用史。纯音测听(图 1e)示右耳平均听阈 56.25 dB HL,左耳平均听阈 50 dB HL,听力曲线呈高频下降型。言语识别率:右耳 84%,左耳 96%。声导抗显示双耳 A 型曲线。内听道磁共振水成像未见明显结构异常。患儿母亲(45 岁)纯音测听(图 1f)示右耳平均听阈 72.5 dB HL,左耳平均听阈 70 dB HL,听力曲线为平坦下降型。



1a:1807956 家系图;1b:1807956 家系先证者(IV-3)听力图;1c:1807956 家系成员(III-13)听力图;1d:1707806 家系图;1e:1707806 家系先证者(III-3)听力图;1f:1707806 家系先证者母亲(II-6)听力图。

图 1 *KCNQ4* 基因突变耳聋患者家系图及听力图

2.2 基因检测结果

利用二代测序技术检测出 *KCNQ4* 基因变异位点(图 2、3),并在家系内验证。1807956 家系先证者(IV-3)经全外显子测序提示携带 *KCNQ4* c.808T>G,*USH2A* c.[14017T>C;2802T>G]和 *USH2A* c.4733G>A 变异。*KCNQ4* c.808T>G 和 *USH2A* c.4733G>A 遗传自父亲,*USH2A* c.[14017T>C;2802T>G]遗传自母亲。家系内 14 人进行 *KCNQ4* c.808T>G 变异位点 Sanger 验证,其中 7 人携带该变异。1707806 家系先证者(III-3)经芯片捕获高通量测序提示携带 *KCNQ4* c.733G>A 和 *GJB2* c.109G>A 两个突变位点,变异均来源于母亲。

2.3 电生理检测结果

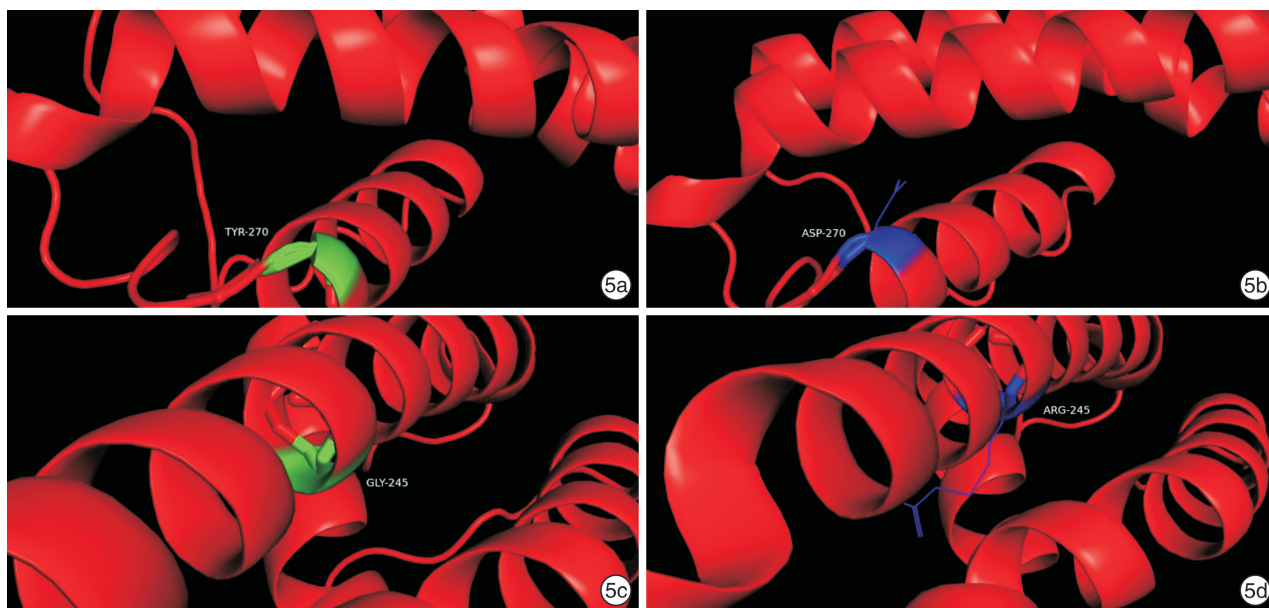
全细胞膜片钳技术测量 CHO-K1 细胞中 Kv7.4 电流(图 4)。仅表达突变通道蛋白的细胞几乎检测不到离子电流。野生型和突变型通道蛋白共表达的细胞检测到的离子电流较正常减低,不同突变通道蛋白对钾离子电流的影响不同。

2.4 变异致病性分析

根据 ACMG 指南分析 1807956 家系和 1707806 家系中两个 *KCNQ4* 基因变异位点的致病性(图 5、表 1)^[6],1807956 家系先证者(IV-3)携带 *KCNQ4* c.808T>G 变异,符合 ACMG 指南致病变异分级标准中 PS3、PP1_Strong、PM1、PM2、PM5、PP3,判定为致病的;1707806 家系先证者(III-3)携带 *KCNQ4* c.733G>A 变异,符合 ACMG 指南致病变异分级标准中 PS3、PM2、PP1、PP3,判定为可能致病的。

2.5 遗传咨询

1807956 家系先证者(IV-3)为孕妇,有耳聋家族史,新生儿出生后应密切关注听力筛查及基因检测结果;1707806 家系先证者(III-3)为青少年,告知听力进行性下降的可能,注意保护听力,定期复查听力。避免使用耳毒性药物及接触噪声,防止外伤、高热及病毒感染等。与正常人婚配,选择自然妊娠时,下一代患病的概率为 50%。



5a: *KCNQ4* p. Y270 预测结构模型; 5b: *KCNQ4* p. Y270D 预测结构模型; 5c: *KCNQ4* p. G245 预测结构模型; 5d: *KCNQ4* p. G245R 预测结构模型。

图 5 *KCNQ4* 基因编码蛋白结构模型

表 1 本研究 *KCNQ4* 基因变异位点致病性分析

变异位点	软件预测					最小等位基因频率		Clin Var	DVD	ACMG 致病变异分级标准	变异类型
	PROVEAN	SIFT	PolyPhen-2	Mutation Taster	CADD Phred	1000 Genomes	ExAC				
<i>KCNQ4</i> c. 808T>G p. Y270D	有害	有害	可能有害	致病的	28.5	0	0	—	—	PS3, PP1_ Strong, PM1, PM2, PM5, PP3	致病
<i>KCNQ4</i> c. 733G>A p. G245R	有害	有害	可能有害	致病的	31	0	0	—	意义未明	PS3, PM2, PP1, PP3	可能致病

PS3: 体内、体外功能实验已明确会导致基因功能受损的变异; PM1: 位于热点突变区域和/或位于已知无良性变异的关键功能域; PM2: ESP 数据库、千人数据库、EXAC 数据库中正常对照人群中未发现的变异; PM5: 新的错义突变导致氨基酸变化, 此变异之前未曾报道, 但是在同一位点, 导致另外一种氨基酸的变异已经确认是致病性的; PP1: 突变与疾病在家系中共分离; PP3: 多种统计方法预测出该变异会对基因或基因产物造成有害的影响, 包括保守性预测、进化预测、剪接位点影响等。

3 讨论

KCNQ4 基因变异首次于 1999 年在法国耳聋家庭中发现(*KCNQ4* c. 853G>T p. G285S)^[7], 目前人群中报道的与耳聋相关的 *KCNQ4* 致病变异已有 47 个(图 3), 其中错义突变 36 个, 缺失突变 8 个, 同义突变 2 个, 插入突变 1 个。本研究发现的 *KCNQ4* c. 808T>G p. Y270D 和 *KCNQ4* c. 733G>A p. G245R 变异为错义突变, 均由第 5 号外显子编码。在 *KCNQ4* 基因 14 个外显子中, 编码 S5 结构域、P-环结构域和 S6 结构域的 5 号外显子和 6 号外显子含突变最多, 2 号、10 号、13 号外显子暂未发现突变位点。目前位于 5 号外显子的变异有 13 个, 除 2 个为缺失突变, 其余均为错义突变。*KCNQ4* c. 808T>G p. Y270D 位于 P-环结构域,

负责选择性钾离子转运, 该位点位于高度保守的孔隙螺旋序列的 N 端, 变异会导致表面静电改变, 从而破坏螺旋和/或孔隙区域的稳定性, 或通过静电斥力干扰钾离子从通道通过。*KCNQ4* c. 733G>A p. G245R 位于离子转运蛋白区域, 影响钾离子通道的功能。

KCNQ4 基因对内耳钾离子循环和内环境稳定具有重要调节作用^[7]。错义突变通常不影响通道蛋白的合成、定位及四聚体化, 但突变蛋白与野生型蛋白结合, 可以通过发挥显性负效应而导致疾病发生。*KCNQ4* 基因在内耳、中枢听觉系统及平滑肌均有表达。内耳中主要表达在外毛细胞及 I 型前庭毛细胞, 致病变异将导致外毛细胞钾离子通道功能障碍, 钾离子排出受阻, 细胞内钾离子蓄积,

钙离子内流增加,毛细胞内离子失衡,细胞功能失调甚至死亡,声音放大功能受损,最终导致听力下降。*KCNQ4* 基因突变导致的早期高频听力受损,可能与 *KCNQ4* 基因在外毛细胞基底部的表达有关;晚期全频听力下降则可能由于内毛细胞和螺旋神经节进行性死亡^[8]。*KCNQ4* 基因在中枢听觉系统的耳蜗核、外侧丘系、下丘等听觉通路部分核团也有表达,所以变异引起的听力下降也可能存在中枢因素^[9]。

本研究纳入的家系先证者发病年龄分别为 15 岁和 11 岁,符合常染色体显性遗传听力损失多为迟发性的特点^[10-11]。1807956 家系先证者(Ⅳ-3)携带 *KCNQ4* c. 808T>G p. Y270D 变异,听力下降以中频为主,与 DFNA2A 型耳聋常见的高频下降型和平坦下降型听力曲线具有明显的异质性。既往报道中患者有中频听力下降的突变还有 *KCNQ4* p. L47F^[12]、*KCNQ4* p. V230E^[3]、*KCNQ4* p. D266Y^[13]。*KCNQ4* p. Y270D 同一位点不同氨基酸的突变 *KCNQ4* p. Y270H,已被报道为致病的^[14],该患者表现为先天性渐进性高频听力下降,说明不同氨基酸改变对离子通道的影响也不尽相同。1707806 家系先证者(Ⅲ-3)高频听力受损,而其母亲(Ⅱ-6)全频听力下降,符合 DFNA2A 型耳聋早期主要表现为高频听力下降、晚期全频听力受损的特点。

本研究在两个家系中均有次要发现,1807956 家系先证者(Ⅳ-3)除携带 *KCNQ4* 基因突变外,还存在 *USH2A* 复合杂合突变,不能完全排除 *USH2A* 基因的影响,需进一步跟踪随访并完善眼科检查。1707806 家系先证者(Ⅲ-3)同时携带 *GJB2* 基因突变,*GJB2* c. 109G>A 变异在东亚人群中具有较高的频率,杂合突变一般不会引起听力损失^[15]。先证者及母亲均携带 *KCNQ4* 及 *GJB2* 基因突变位点,两个基因都在内耳钾离子循环中起重要作用。*GJB2* 基因变异是否对 *KCNQ4* 基因突变起调节和修饰作用需进一步研究。

常染色体显性遗传性耳聋遵守基本的遗传咨询流程。患者及家属、临床医生、遗传咨询师等针对耳聋的病因、遗传方式、诊断治疗、预后随访、再发风险等问题进行充分讨论。有研究报道 *KCNQ4* 突变导致的遗传性耳聋平均听阈每年下降 0.72 dB,45~50 岁之间下降速度最快,平均每年损失 0.89 dB^[16]。目前暂无针对 *KCNQ4* 基因变异导致遗传性耳聋的有效疗法,助听器及人工耳蜗可在一定程度上改善患者的听力状况。筛选出高效能、高选择性的 Kv7.4 通道激活剂使治愈该疾病成为可能^[17]。由于常染色体显性非综合征型耳聋为单基因疾病,基因治疗也有巨大的应用前景^[18]。

综上,本研究发现两个新的 *KCNQ4* 基因突变,患者听力下降表型具有明显的异质性,丰富了对该基因致病的认识。常染色体显性非综合征型耳聋常因外显不全、表现度不同和发病年龄差异而具有表型异质性,*KCNQ4* 基因突变耳聋患者的基因型与表型相关性研究有助于为患者及家庭提供精准个性的医疗服务和遗传咨询。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Del Castillo I, Morin M, Domínguez-Ruiz M, et al. Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(3/4): 683-696.
- [2] Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE, et al. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss [J]. *Hum Genet*, 2016, 135(4): 441-450.
- [3] Naito T, Nishio SY, Iwasa Y, et al. Comprehensive genetic screening of *KCNQ4* in a large autosomal dominant nonsyndromic hearing loss cohort: genotype-phenotype correlations and a founder mutation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63231.
- [4] Chadha S, Kamenov K, Cieza A. The world report on hearing, 2021 [J]. *Bull World Health Organ*, 2021, 99(4): 242-242A.
- [5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [6] Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss [J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(11): 1593-1613.
- [7] Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, et al. *KCNQ4*, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness [J]. *Cell*, 1999, 96(3): 437-446.
- [8] Carignano C, Barila EP, Rías EI, et al. Inner Hair Cell and Neuron Degeneration Contribute to Hearing Loss in a DFNA2-Like Mouse Model [J]. *Neuroscience*, 2019, 410: 202-216.
- [9] Michalski N, Petit C. Genes Involved in the Development and Physiology of Both the Peripheral and Central Auditory Systems [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2019, 42: 67-86.
- [10] 牛文侠, 许慧娟, 秦利涛, 等. 42 例迟发性非综合征性耳聋患者基因型与临床表型分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(2): 131-136.
- [11] 张秋静, 吴楷文, 赵翠, 等. 中国迟发性非综合征性耳聋家系 CEACAM16 基因新突变的鉴定 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(9): 777-781.

- 368.
- [2] 中华医学会数字医学分会,中国医师协会肝癌专业委员会,中国医师协会临床精准医学专业委员会,等. 复杂性肝脏肿瘤三维可视化精准诊治指南(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志,2019,39(8):766-774.
- [3] 支修益,胡坚,刘伦旭,等. 人工智能平台下肺结节的三维可视化定位与手术规划专家共识[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2019,26(12):1161-1166.
- [4] 吕继连,钟克涛,郑永红,等. 3D 打印技术联合三维重建在下颌骨骨折中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(11):1057-1059,1064.
- [5] 王平,吴国洋,田文,等. 经口腔前庭入路腔镜甲状腺手术专家共识(2018 版)[J]. 中国实用外科杂志,2018,38(10):1104-1107.
- [6] 王登欢,张冉,冯恩梓,等. 经口腔前庭入路腔镜手术在甲状腺癌中央区淋巴结清扫中的有效性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,36(7):540-544,558.
- [7] 彭文,彭小伟,李赞,等. 经口入路腔镜手术在较大甲状腺良性肿瘤中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(13):972-975.
- [8] Hong YT, Ahn JH, Kim JH, et al. Bi-institutional experience of transoral endoscopic thyroidectomy; Challenges and outcomes[J]. *Head Neck*, 2020, 42(8): 2115-2122.
- [9] 岳阳,辛华. 三维可视化技术在精准肺切除术中的应用进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2022,29(2):262-266.
- [10] 王朝晖,伏桂明,陈锦,等. 计算机辅助设计三维可视化技术在侵犯气管的甲状腺癌手术中的应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(10):774-776.
- [11] 陈灵颢,宣明,丁昊,等. 三维可视化模型经乳晕单通道腔镜切除甲状腺大结节(附 33 例报告)[J]. 外科理论与实践,2020,25(4):331-335.
- [12] Hong D, Lee S, Kim T, et al. Usefulness of a 3D-Printed Thyroid Cancer Phantom for Clinician to Patient Communication[J]. *World J Surg*, 2020, 44(3): 788-794.
- [13] Seok J, Yoon S, Ryu CH, et al. A Personalized 3D-Printed Model for Obtaining Informed Consent Process for Thyroid Surgery; A Randomized Clinical Study Using a Deep Learning Approach with Mesh-Type 3D Modeling[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(6):574.
- [14] Carter John L, Ankura P, Gabriel H, et al. Thyroid gland visualization with 3D/4D ultrasound; integrated hands-on imaging in anatomical dissection laboratory[J]. *Surg Radiol Anat*, 2017, 39(5):567-572.

(收稿日期:2022-09-14)

(上接第 30 页)

- [12] Shin DH, Jung J, Koh YI, et al. A recurrent mutation in KCNQ4 in Korean families with nonsyndromic hearing loss and rescue of the channel activity by KCNQ activators[J]. *Hum Mutat*, 2019, 40(3):335-346.
- [13] Jung J, Choi HB, Koh YI, et al. Whole-exome sequencing identifies two novel mutations in KCNQ4 in individuals with nonsyndromic hearing loss[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):16659.
- [14] Namba K, Mutai H, Kaneko H, et al. In silico modeling of the pore region of a KCNQ4 missense mutant from a patient with hearing loss[J]. *BMC Res Notes*, 2012, 5:145.
- [15] Shen J, Oza AM, Del Castillo I, et al. Consensus interpretation of the p. Met34Thr and p. Val37Ile variants in GJB2 by the ClinGen Hearing Loss Expert Panel[J]. *Genet Med*, 2019, 21(11):2442-2452.
- [16] Thorpe RK, Walls WD, Corrigan R, et al. AudioGene: refining the natural history of KCNQ4, GSDME, WFS1, and COCH-associated hearing loss[J]. *Hum Genet*, 2022, 141(3/4):877-887.
- [17] Rim JH, Choi JY, Jung J, et al. Activation of KCNQ4 as a Therapeutic Strategy to Treat Hearing Loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2510.
- [18] Gao X, Tao Y, Lamas V, et al. Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents[J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 217-221.

(收稿日期:2022-09-12)