

• 遗传性耳聋 •

儿童轻中度感音神经性听力损失的遗传特征分析

周睿^{1,2} 关静^{1,2} 王秋菊^{1,2}

[摘要] 目的:分析儿童轻中度感音神经性听力损失患者遗传因素及其表型特征。方法:纳入中国聋病基因组计划项目轻中度感音神经性听力损失患者及其父母。通过纯音测听、行为测听、听性稳态反应(ASSR)、听性脑干反应(ABR)阈值、畸变耳声发射(DPOAE)等听力学检测确定患者听力水平,并按2022年美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)听力损失的临床实践指南进行听力分级评估。对先证者的外周静脉血进行全外显子组测序(WES)、耳聋基因Panel检测等基因检测方法,并对其父母行Sanger测序以验证变异位点。结果:纳入134例患者均为儿童期发病,听力学检查提示均为双侧对称性轻中度感音神经性听力损失。134例患者中,有听力损失家族史29例(21.6%),其余均为散发患者。66例(49.3%)有明确遗传致病基因。共计检出11种致病基因,其中*GJB2*基因致病34例(51.5%),*STRC*基因10例(15.1%),*MPZL2*基因6例(9.1%),*USH2A*基因5例(7.6%)。*GJB2*作为轻中度听力损失检出最常见的基因,其中c.109G>A纯合共检出16例(47.1%),其次为c.109G>A复合杂合9例(26.5%)。结论:本研究通过分析134例儿童轻中度感音神经性听力损失患者遗传学特征,发现其以隐性遗传为主,最常见的基因为*GJB2*,其次为*STRC*、*MPZL2*、*USH2A*等基因。为未来儿童轻中度听力损失的早期筛查及发现提供了重要遗传理论参考。

[关键词] 儿童;轻中度听力损失;遗传诊断

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.003

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

Genetic characteristic analysis of slight-to-moderate sensorineural hearing loss in children

ZHOU Rui^{1,2} GUAN Jing^{1,2} WANG Qiuju^{1,2}

(¹Department of Audiology and Vestibular Medicine, College of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese PLA General Hospital; Chinese PLA Medical School, Beijing, 100853, China; ²National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases)

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

Abstract Objective: To analyze genetic factors and phenotype characteristics in pediatric population with slight-to-moderate sensorineural hearing loss. **Methods:** Children with slight-to-moderate sensorineural hearing loss of and their parents, enrolled from the Chinese Deafness Genome Project, were studied. Hearing levels were assessed using pure tone audiometry, behavioral audiometry, auditory steady state response(ASSR), auditory brainstem response(ABR) thresholds, and deformed partial otoacoustic emission(DPOAE). Classification of hearing loss is according to the 2022 American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG) Clinical Practice Guidelines for Hearing Loss. Whole exome sequencing(WES) and deafness gene Panel testing were performed on peripheral venous blood from probands and validations were performed on their parents by Sanger sequencing. **Results:** All 134 patients had childhood onset, exhibiting bilateral symmetrical slight-to-moderate sensorineural hearing loss, as indicated by audiological examinations. Of the 134 patients, 29(21.6%) had a family history of hearing loss, and the rest were sporadic patients. Genetic causative genes were identified in 66(49.3%) patients. A total of 11 causative genes were detected, of which *GJB2* was causative in 34 cases(51.5%), *STRC* in 10 cases(15.1%), *MPZL2* gene in six cases(9.1%), and *USH2A* in five cases(7.6%). The most common gene detected in slight-to-moderate hearing loss was *GJB2*, with c.109G>A homozygous mutation found in 16 cases(47.1%) and c.109G>A compound heterozygous mutation in 9 cases(26.5%). **Conclusion:** This study provides a crucial

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82271171);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)

¹中国人民解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科解放军医学院(北京,100853)

²国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心

通信作者:王秋菊,E-mail:wqcr301@vip.sina.com

引用本文:周睿,关静,王秋菊.儿童轻中度感音神经性听力损失的遗传特征分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2024,38(1):18-22. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.01.003.

genetic theory reference for early screening and detection of mild to moderate hearing loss in children, highlighting the predominance of recessive inheritance and the significance of gene like *GJB2*, *STRC*, *MPZL2*, *USH2A*.

Key words children; slight-to-moderate hearing loss; genetic diagnosis

儿童听力损失是指18岁以下患者的听觉系统或听觉中枢异常而导致的听力减退。2021年WHO《世界听力报告》指出平均听阈超过20 dB HL即为听力损失,一些研究人员建议儿童听力正常标准应高于成人,即儿童听力正常标准应在15 dB HL以内^[1-2]。儿童轻中度感音神经性听力损失(sensorineural hearing loss, SNHL)由于程度较轻、年龄较小,容易漏诊,发病率可能高于现有报道^[3]。国际上认为儿童轻中度SNHL病因包括遗传因素、病毒感染、耳毒性药物及自身免疫等方面^[2,4-5],其中遗传病因初步认为*STRC*、*MPZL2*、*OTOG*、*OTOGL*等基因可导致儿童轻中度SNHL^[6-8]。儿童早期轻中度SNHL可影响其信息获取及言语发育,因此进行早期发现以及对其敏感指标的探索十分必要。本研究通过分析儿童期发病且表现为轻中度SNHL患者进行遗传学特征分析,以期为此类患者的临床诊疗方面提供一定的参考。

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, ChiCTR2000033193)2016年1月至2023年4月134例患者,所有患者均符合以下入选标准:①发病或发现听力损失年龄<18岁;②双耳平均听阈(PTA)均 ≥ 15 dB HL,双耳间PTA差值<15 dB HL,同侧气骨导差<10 dB HL;③排除听神经病患者;④排除伴有其他系统疾病患者。研究参与者均签署知情同意书(未成年人由监护人签署)。本研究通过中国人民解放军总医院伦理委员会审查(伦审第No.:S2020-071-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床信息数据采集 采用结构式调查问卷^[9],对患者进行48项临床信息采集,包括患者及家系成员基本信息,聋病病史(发病/发现年龄、新生儿听筛、听力是否进展或波动、伴随症状、言语发育等),既往史(病毒感染史、用药史、其余器官系统异常疾病史等),个人史(出生史、预防接种史等)及家族史等。按照患者发病或发现年龄进行如下分类:先天性听力损失(≤ 6 个月),语前听力损失(6个月~3岁),语后听力损失(> 3 岁)。

1.2.2 听力学数据采集 本研究听力学数据均来自于MCCA系统(登记号:2009SR06436),听力学检测内容包括纯音测听/小儿行为测听、声导抗测试、言语识别率、听性脑干反应(ABR)潜伏期、ABR阈值、40 Hz听觉相关电位(40 Hz AERP)测试、畸变耳声发射测试(DPOAE)、稳态听觉诱发电

位等。听力损失程度分级:采用2022年美国医学遗传学与基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)听力损失的临床实践指南,根据500、1 000、2 000、4 000 Hz处所计算得到的平均听力阈值,将听力损失分为以下6个等级:轻微(16~25 dB HL)、轻度(26~40 dB HL)、中度(41~55 dB HL)、中重度(56~70 dB HL)、重度(71~90 dB HL)和极重度(> 90 dB HL)^[10]。听力曲线分型标准:根据患者的纯音测听或行为测听结果,将听力曲线按125~8 000 Hz分为以下8个类型:平坦型、缓降型、陡降型、高频陡降型、上升型、峰型、谷型、切迹型。

1.2.3 基因检测及致病性分析 采集先证者及其家系成员外周静脉血2~3 mL,进行全外显子组测序及耳聋基因panel检测,所有先证者父母均行Sanger验证(针对特殊基因如*STRC*、*OTOA*等不行Sanger验证)。根据ACMG变异分类标准语指南对变异位点进行致病性分析,变异可分为致病、可能致病、意义不明、良性、可能良性^[12]。

2 结果

2.1 一般特征

本研究纳入儿童期发病或发现的轻中度SNHL患者134例,一般特征见表1,其中有4个家庭存在2例及以上听力损失表型相似的兄弟姐妹。

2.2 听力学特征

本组134例患者的听力学程度分级及曲线分类均以其就诊的首次测听结果为依据,均为双侧对称性SNHL,轻微听力损失5例(3.7%),轻度听力损失52例(38.8%),中度听力损失77例(57.5%)。其中对采集到纯音测听或行为测听的118例患者进行听力曲线分型:缓降型53例(44.9%),平坦型34例(28.8%),谷型5例(4.2%),高频陡降型4例(3.4%),陡降型、上升型、切迹型各1例(0.8%),19例(16.1%)曲线归为其他类型。

2.3 遗传学特征

本组134例患者中,共计66例患者(49.3%)确定了致病基因。共检出11种致病基因:*GJB2*(34例,51.5%)、*STRC*(10例,13.6%)、*MPZL2*(6例,9.1%)、*USH2A*(5例,7.6%)、*OTOA*(3例,4.5%)、*OTOGL*(2例,3.0%)、*GSDME*(2例,3.0%)、*EYA4*(1例,1.5%)、*SLC26A5*(1例,1.5%)、*CDC14A*(1例,1.5%)、*COL2A1*(1例,1.5%)(图1)。

表 1 134 例儿童轻中度 SNHL 患者的基本信息及临床特征

患者特征	数量/例	占比/%
性别		
男	69	51.5
女	65	48.5
家族史		
无	105	78.4
有	29	21.6
发病年龄		
先天(≤6 个月)	44	32.8
语前(6 个月~3 岁)	10	7.5
语后(>3 岁)	80	59.7
听损程度(500~4 000 Hz)		
轻微	5	3.7
轻度	52	38.8
中度	77	57.5
基因检测		
全外显子组测序	63	47.0
耳聋 Panel 检测	65	48.5
其他	6	4.5

表 2 34 例 GJB2 致病患者双等位基因型

GJB2 致病基因型	数量/例	占比/%
GJB2 纯合	20	58.8
c. 109G>A+c. 109G>A	16	47.1
c. 235delC+c. 235delC	2	5.9
c. 299_300delAT+c. 299_300delAT	1	2.9
c. 176_191del+c. 176_191del	1	2.9
GJB2 复合杂合	14	41.2
c. 109G>A+c. 235delC	5	14.7
c. 235delC+c. 299_300delAT	3	8.8
c. 109G>A+c. 427C>T	2	5.9
c. 109G>A+c. 176_191del	1	2.9
c. 109G>A+c. 299_300delAT	1	2.9
c. 176_191del+c. 235delC	1	2.9
c. 299_300delAT+c. 511_512insAACG	1	2.9

本组患者的遗传模式主要包括常染色体隐性遗传(30 例, 88.2%), 常染色体显性遗传(4 例, 11.8%), 其中常染色体显性遗传包含 2 例 *de novo* 突变。

本研究中, 65 例患者行耳聋 Panel 检测, 共 26 例患者检出遗传致病基因, 遗传检出率为 40%; 63 例患者行全外显子组测序, 共 35 例患者检出遗传致病基因, 遗传检出率为 55.6%。

3 讨论

儿童轻中度 SNHL 是儿童听力损失的重要组成部分, 随着既往工作的开展, 发现儿童轻中度 SNHL 由于其年龄较小、程度较轻、不易察觉等特点, 延迟就诊及漏诊较多, 对患者的言语发育、认知功能、学习能力、社交能力、生活质量及心理方面产生较为隐匿的影响^[2]。因此, 对于儿童轻中度 SNHL 的早期筛查早期发现的检测方式及敏感指标的探索尤为重要。

本研究通过对 134 例儿童轻中度 SNHL 患者进行基因学检测, 遗传学分子诊断共 66 例, 提示遗传因素在儿童轻中度 SNHL 人群中占比较高, 遗传因素占比为 49.3%。本组患者遗传模式包括常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传(含 *de novo* 突变)等遗传模式, 共涉及 GJB2、STRC、MPZL2、USH2A、OTOA、OTOGL、GSDME、EYA4、SLC26A5、CDC14A、COL2A1 等 11 种基因。国际上对于儿童轻中度 SNHL 的研究表明遗传因素为此类人群的主要病因。2015 年韩国 Kim 等^[12]报道了 11 例儿童散发轻中度听力损失的不同遗传模式, 包括常染色体隐性遗传、常染色体 *de novo* 显性遗传、双基因遗传模式。2020 年其团队通过对 83 例儿童轻中度 SNHL 队列进行基因学检测, 提出儿童轻中度 SNHL 遗传因素占比达 62.7%, 主要为 STRC、MPZL2、GJB2、SLC26A4 及

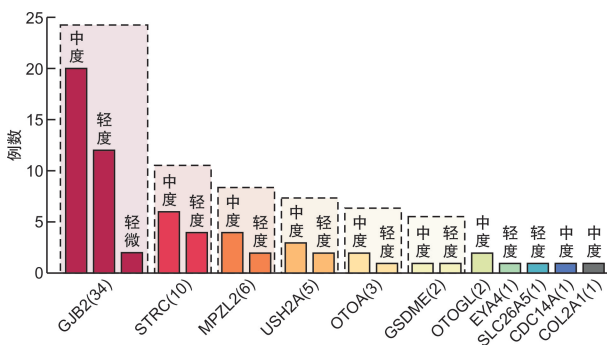


图 1 66 例儿童轻中度 SNHL 患者致病基因及听力表型

66 例致病基因明确的患者中, 轻微听力损失 2 例, 轻度听力损失 24 例, 中度听力损失 40 例。尽管听力损失程度不同, GJB2 均为其最常见的致病基因, 在轻度听力损失、中度听力损失及重度听力损失 3 组中分别占 100%、50%、50%。GJB2 致病共计 34 例, 见表 2。其中以 c. 109G>A 变异位点占比最多。最常见的基因型为 GJB2c. 109G>A 纯合(16 例, 47.1%), 其次为 GJB2c. 109G>A 复合杂合(9 例, 26.5%), 另外还检出 c. 235delC、c. 299_300delAT、c. 176_191del、c. 427C>T、c. 511_512insAACG 等几个位点的纯合突变以及复合杂合突变。10 例 STRC 致病基因型中, 6 例为多个外显子缺失, 3 例为点突变+外显子缺失, 1 例为点突变纯合。6 例 MPZL2 致病基因型中, 2 例为 c. 220C>T 纯合突变, 3 例为 c. 220C>T 复合杂合突变, 1 例为点突变+外显子缺失。

USH2A 等基因^[3]。本项研究患者大多为常染色体隐性遗传,且家族史阳性占比较低,提示儿童轻中度 SNHL 以常染色体隐性遗传的散发病例为主。对于遗传分子诊断模式的融合,对我们进行此类人群的早期发现及疾病自然病程变化的预测至关重要。遗传模式及致病基因的发现也为儿童轻中度 SNHL 人群家系成员生育及遗传咨询等提供了重要指导。

本组研究发现儿童轻中度 SNHL 最常见的 3 个致病基因分别为 *GJB2*、*STRC* 及 *MPZL2*。*GJB2* 作为新生儿早期筛查的重要基因之一,新生儿时期通过部分 *GJB2* 位点筛查可帮助我们早期发现轻中度 SNHL 患者。根据本组患者 *GJB2* 致病基因型分析,*GJB2* c.109G>A 纯合及复合杂合较为多见,但同时也发现部分其他 *GJB2* 位点的纯合及复合杂合有相同的听力损失表型,本研究增加了该基因对于儿童轻中度 SNHL 的敏感数据。*GJB2* c.109G>A 变异位点在我国正常及听力损失人群中携带频率较高^[13],近年来更广泛受到关注。既往文献报道 c.109G>A 位点导致的听力损失与其他基因型相比较轻,常在东亚人群中出现^[14-16],大多表现为轻度至中度听力损失^[17-19],该突变位点导致的听力损失具有缓慢的、进行性下降的特点^[20],2022 年 Chen 等^[13]有关 *GJB2* c.109G>A 位点患者队列揭示了该位点听力下降特征为 0.4 dB/年。因此,此类患者需进行长期的听力随访及自然病程演变的监测。其次,*STRC* 是国际上较早认识到与轻中度听力损失相关的基因,但该基因在国内的报道较少,考虑到是由于存在高度同源的伪基因 *pSTRC* 导致其检测结果常出现假阳性^[21]。对于儿童轻中度 SNHL,本研究及国际上报道均表示 *STRC* 是较为常见的基因之一,因此除了常规二代测序,需考虑行 MLPA 作为补充检测,有利于在分子诊断层面发现该患者的致病基因。*MPZL2* 是 2018 年首次报道与听力损失有关的耳聋基因,对其引起的听力损失报道日渐增多。国际上认为其突变引起的常染色体隐性遗传性非综合征性听力损失(DFNB111)具有双侧对称性轻中度听力损失特点,听力曲线大多呈现出高频损失较低频严重的缓降型曲线^[7],并且听力损失具有进展性特点^[22]。本组研究提示 *MPZL2* 仍为儿童轻中度 SNHL 较为常见的基因,并且可能成为导致该患者人群的重要遗传因素之一,在未来的儿童轻中度 SNHL 人群的遗传咨询需考虑到 *MPZL2* 基因致病可能。

本研究中检测到 5 例 *USHA2* 致病患者,该基因主要导致 Usher 综合征 II A 型,一般在 10 岁后发病,表现为感音神经性听力损失伴视网膜色素变性,听力损失程度从轻度至极重度不等^[23],视网膜

色素变性主要表现为渐进性的视野缺失和视力障碍。Hartel 等^[24]对 *USH2A* 的患者队列进行了听力特征分析得出其听力年平均下降阈值范围为低频 0.4 dB/年,高频 7.0 dB/年,进展程度因基因型不同而有所差异。本组 5 例 *USH2A* 基因致病患者均未报告任何眼部症状,考虑为患者就诊年龄较小,眼科系统相关症状暂未出现,患者遗传咨询时也需提供眼科就诊及随访建议,有助于眼部症状早期发现和及时干预。*GSDME* 是显性遗传基因,多数报道为语后、高频率、进行性听力损失,随后迅速累及全频^[25-26],多数表现为重度至极重度听力损失。本研究亦发现 *GSDME* 致病患者,表现为儿童期发病的轻中度 SNHL,考虑该基因在不同家系中有表型异质性。本组发现 *EYA4* 基因 *de novo* 突变,为除外常染色体隐性遗传模式外的散发病例重要因素,亦拓展了我们对儿童轻中度 SNHL 的遗传模式的了解和认识。

本研究报告了 44 例患者为先天性听力损失,即新生儿听力筛查未通过,并在 6 个月龄前行听力诊断,提示部分患者可通过新生儿听力筛查实现轻中度听力损失的早发现早诊断。近年来新生儿听力与基因联合筛查模式得到广泛应用^[27],"双筛"模式可为听力损失高危患者或耳聋基因携带者做到早期发现、精准诊断和靶向干预^[28]。通过本组患者的致病基因分析,部分基因及位点暂未列入现阶段新生儿基因筛查中,但该遗传敏感指标可指导临床中的遗传咨询,为其提供理论数据。另外,本研究中 80 例患者为语后听力损失,但由于患者年龄小、听力损失程度轻,隐匿性较强,因此发现时间距发病时间有延迟性。这提示我们对新生儿听力筛查通过的幼儿也需给予相应的关注,如幼儿出现言语发育延迟、口齿发音欠佳等情况,需及时专科就诊。对儿童轻中度 SNHL 患者,需进行长期随访,根据病程演变及听力需求,及时对患者进行个性化干预及治疗。

本项研究通过对一组儿童听力损失患者进行临床表型及基因学检测结果分析,我们确定了遗传因素在其中占有重要比例,并且对于儿童轻中度 SNHL 自然病程演变、其余器官系统疾病早期提示以及对于该类患者家庭再生育风险评估均有重要意义。因此,加强对儿童轻中度 SNHL 遗传学检测对于早期发现和及时干预有重要作用。通过本项研究,为未来儿童轻中度 SNHL 早期发现及遗传检测指标临床提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sekhar DL, Zalewski TR, Beiler JS, et al. The Sensitivity of Adolescent Hearing Screens Significantly Improves by Adding High Frequencies [J]. *J Adolesc*

- Health, 2016, 59(3):362-364.
- [2] Lieu J, Kenna M, Anne S, et al. Hearing Loss in Children; A Review [J]. JAMA, 2020, 324(21):2195-2205.
- [3] Kim BJ, Oh DY, Han JH, et al. Significant Mendelian genetic contribution to pediatric mild-to-moderate hearing loss and its comprehensive diagnostic approach[J]. Genet Med, 2020, 22(6):1119-1128.
- [4] Retterer K, Juusola J, Cho MT, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications[J]. Genet Med, 2016, 18(7):696-704.
- [5] Cabanillas R, Diñeiro M, Cifuentes GA, et al. Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients[J]. BMC Med Genomics, 2018, 11(1):58.
- [6] Oonk AM, Leijendeckers JM, Huygen PL, et al. Similar phenotypes caused by mutations in OTOG and OTOGL[J]. Ear Hear, 2014, 35(3):e84-91.
- [7] Wesdorp M, Murillo-Cuesta S, Peters T, et al. MPZL2, Encoding the Epithelial Junctional Protein Myelin Protein Zero-like 2, Is Essential for Hearing in Man and Mouse[J]. Am J Hum Genet, 2018, 103(1):74-88.
- [8] Yokota Y, Moteki H, Nishio SY, et al. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):4408.
- [9] 关静, 贺林, 杨仕明, 等. 聋病遗传咨询专家共识[J]. 中华耳科学杂志, 2022, 20(2):222-226.
- [10] Li MM, Tayoun AA, DiStefano M, et al. Clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss; A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. Genet Med, 2022, 24(7):1392-1406.
- [11] 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.
- [12] Kim NK, Kim AR, Park KT, et al. Whole-exome sequencing reveals diverse modes of inheritance in sporadic mild to moderate sensorineural hearing loss in a pediatric population [J]. Genet Med, 2015, 17(11):901-911.
- [13] Chen Y, Wang Z, Jiang Y, et al. Biallelic p. V37I variant in GJB2 is associated with increasing incidence of hearing loss with age [J]. Genet Med, 2022, 24(4):915-923.
- [14] Han SH, Park HJ, Kang EJ, et al. Carrier frequency of GJB2(connexin-26) mutations causing inherited deafness in the Korean population [J]. J Hum Genet, 2008, 53(11-12):1022-1028.
- [15] Kim SY, Lee BY, Lim JH, et al. Determination of the carrier frequencies of selected GJB2 mutations in the Korean population [J]. Int J Audiol, 2011, 50(10):694-698.
- [16] Tsukada K, Nishio S, Usami S, et al. A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients [J]. Clin Genet, 2010, 78(5):464-470.
- [17] Huang S, Huang B, Wang G, et al. The Relationship between the p. V37I Mutation in GJB2 and Hearing Phenotypes in Chinese Individuals [J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0129662.
- [18] Lin YF, Lin HC, Tsai CL, et al. GJB2 mutation spectrum in the Taiwanese population and genotype-phenotype comparisons in patients with hearing loss carrying GJB2 c. 109G>A and c. 235delC mutations [J]. Hear Res, 2022, 413:108135.
- [19] Yu X, Lin Y, Xu J, et al. Molecular epidemiology of Chinese Han deaf patients with bi-allelic and mono-allelic GJB2 mutations [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1):29.
- [20] Kim SY, Park G, Han KH, et al. Prevalence of p. V37I variant of GJB2 in mild or moderate hearing loss in a pediatric population and the interpretation of its pathogenicity [J]. PLoS One, 2013, 8(4):e61592.
- [21] Vona B, Hofrichter MA, Neuner C, et al. DFNB16 is a frequent cause of congenital hearing impairment; implementation of STRC mutation analysis in routine diagnostics [J]. Clin Genet, 2015, 87(1):49-55.
- [22] Wang Z, Jiang M, Wu H, et al. A novel MPZL2 c. 68delC variant is associated with progressive hearing loss in Chinese population and literature review [J]. Laryngoscope Invest Otolaryngol, 2022, 7(3):870-876.
- [23] 吴玉森, 关静, 谢琳怡, 等. USH2A 基因变异耳聋患者临床特征分析 [J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(9):880-886, 891.
- [24] Hartel BP, Löfgren M, Huygen PL, et al. A combination of two truncating mutations in USH2A causes more severe and progressive hearing impairment in Usher syndrome type IIa [J]. Hear Res, 2016, 339:60-68.
- [25] Booth KT, Azaiez H, Kahrizi K, et al. Exonic mutations and exon skipping; Lessons learned from DFNA5 [J]. Hum Mutat, 2018, 39(3):433-440.
- [26] Li Q, Wang S, Liang P, et al. A novel splice site variant c. 1183 + 1G>C in DFNA5 causing autosomal dominant nonsyndromic hearing loss in a Chinese family [J]. BMC Medical Genomics, 2022, 15(1):163.
- [27] 王秋菊, 赵亚丽, 兰兰, 等. 新生儿聋病基因筛查实施方案与策略研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(11):809-813.
- [28] 王秋菊. 儿童听力损失诊治思考 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(3):161-168.

(收稿日期:2023-10-15)