

# TMPRSS3 复合杂合型突变导致迟发性遗传性听力损失\*

王月莹<sup>1</sup> 梁悦<sup>1</sup> 黄碧雪<sup>1</sup> 岑晓晴<sup>1</sup> 黄露莎<sup>1</sup> 陈垚钊<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:明确导致两个无相关性的家系发生迟发性听力损失的遗传病因。方法:利用二代测序,结合 Sanger 测序和生物信息学预测工具对两个家系成员的临床资料进行分析。结果:两个家系的患者均表现为 10 余岁起的以中高频为主的渐进性听力下降,且均出现言语识别率下降。二代测序提示听力下降与 *TMPRSS3* 基因突变有关,并筛选出 3 个杂合位点的突变,其中 c. 383T>C 是首次报道的突变。生信预测提示本研究发现的 5 种 *TMPRSS3* 基因突变根据指南被归类为“致病性”或“可能致病性”。结论:*TMPRSS3* 基因复合杂合突变可能是导致迟发性遗传性听力损失的原因,应关注携带该致病基因突变患者青少年时期的听力情况。

**[关键词]** *TMPRSS3*; 听力下降; 基因突变; 感音神经性聋

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.08.002

**[中图分类号]** R764.43 **[文献标志码]** A

## Late-onset hereditary hearing loss caused by *TMPRSS3* compound heterozygous mutations

WANG Yueying LIANG Yue HUANG Bixue CEN Xiaoping  
HUANG Lusha CHEN Kaitian

(Otorhinolaryngology Hospital, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China; Institute of Otolaryngology, Sun Yat-sen University)

Corresponding author: CHEN Kaitian, E-mail: chenkd6@mail.sysu.edu.cn

**Abstract Objective:** This study aims to identify the genetic etiology underlying late-onset hearing loss in two unrelated Chinese families. **Methods:** Detailed clinical data of recruited participants of two families were collected and analyzed using next-generation sequencing, combined with Sanger sequencing and bioinformatics tools. **Results:** Patients in both families manifested as down-sloping audiograms, mainly with severe mid-to-high frequency hearing loss as well as decreased speech recognition rate, both of which occurred during the second decade. Next-generation sequencing panels succeeded in identifying mutations in gene *TMPRSS3*, and three heterozygous mutations were screened out, among which c. 383T>C was the first reported mutation. In silico functional analysis and molecular modeling defined the five mutations as "pathogenic" or "likely pathogenic" according to official guideline. **Conclusion:** The novel mutation combinations in *TMPRSS3* gene segregated with an exclusive auditory phenotype in the two pedigrees. Our results provided new data regarding the characteristic deafness caused by *TMPRSS3* mutations during adolescent period when hearing should be closely monitored.

**Key words** *TMPRSS3*; hearing loss; mutations; sensorineural hearing loss

听力障碍是最常见的出生缺陷之一<sup>[1-2]</sup>,并日益成为一个世界性的问题。一份近期的全球性报告估计,2019 年听力下降的人数多达 15.7 亿<sup>[3]</sup>,而遗传病因占听觉障碍病因的 50%~60%<sup>[4]</sup>。听力障碍在遗传和临床上都具有异质性,不同基因的

突变产生不同的听觉表型。针对常见的 *GJB2*、*SLC26A4* 基因突变的研究已较完善,而变异中占较大比例部分,即罕见基因或新基因中未检测到突变的变异,仍有待研究。临床上迟发性的遗传性听力下降,特别是在患者 10 余岁才发病的情况,在显性遗传性聋中较为常见<sup>[5]</sup>,而在隐性遗传性聋中相对较少<sup>[6]</sup>。跨膜蛋白酶丝氨酸 3(*TMPRSS3*)基因突变引起的耳聋是其中一个特例,它与隐性遗传的语前耳聋(DFNB10)或语后耳聋(DFNB8)的发生

\*基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(No: 2022A1515220176)

<sup>1</sup>中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院 中山大学耳鼻咽喉科学研究所(广州,510080)

通信作者:陈垚钊, E-mail: chenkd6@mail.sysu.edu.cn

相关<sup>[7-10]</sup>。在柯蒂氏器、螺旋神经节和血管纹中都能检测到 *TMPRSS3* 的表达。有研究发现 *TMPRSS3* 编码的蛋白质跨膜丝氨酸蛋白酶可激活钠通道和钾通道,该功能维持内耳的功能性发育<sup>[11-13]</sup>。可能由于 *TMPRSS3* 序列长达 24 kb 的碱基,目前缺乏其相关的大规模流行病学研究。*TMPRSS3* 突变在不同人群中的总体分布存在差异(0.45%~11.20%)<sup>[7-8,14-16]</sup>。为研究两个家系中与迟发性听力下降相关的遗传原因,本研究对相关的受试者进行了二代测序(next-generation sequencing, NGS),现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 患者招募和伦理批准

本研究的两个家系均由中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科门诊部招募。第 1 个家系的先证者为 27 岁男性,家系成员还包括其听力正常的双亲;第 2 个家系的先证者为 17 岁男性,家系成员还包括其父母和一个兄弟,家系成员均听力正常,家系图详见图 1。本研究中所有患者及家属均已签署参与研究的知情同意书。本研究设计符合赫尔辛基宣言,并已通过中山大学附属第一医院机构审查委员会批准(伦审[2022]349 号)。

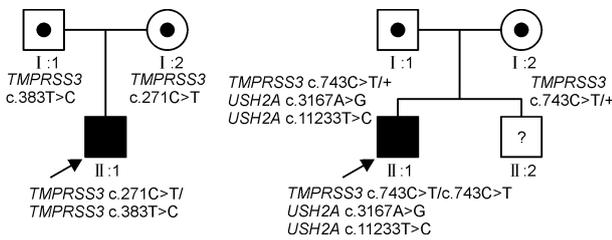


图 1 携带 *TMPRSS3* 突变的两个家系图(黑色箭头指向先证者)

#### 1.2 临床评估

通过病史和体格检查对家系成员进行全面评估。首先排除其他潜在诱发的听力疾病和环境因素(噪声暴露、耳毒性药物使用等)的可能性,也相应安排所有的招募者进行放射学检查和听力学评估。放射学检查以 CT 排除内耳结构及听力传导结构相关异常。听力学检查包括对所有家系成员双耳裸耳 0.25-0.5-1-2-4-8 kHz 的纯音气导听阈和骨导听阈检测,以及先证者佩戴助听器后 0.5-1-2-4 kHz 的助听听阈检测,对先证者进一步的听力评估还采取裸耳、助听情况下的言语识别率(speech discrimination score, SDS),听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)等方式。根据 WHO 2021 年听力损失分级,第 1 位家系的先证者诊断为“双耳极重度感音神经性聋”,第 2 位家系的先证者诊断为“右耳重度感音神经性聋;左耳极重度感音神经性聋”,两位先证者都表现为双耳

中高频为主的渐进性听力下降,且均无听力下降外其他的症状或体征。

#### 1.3 目标耳聋基因检测和高通量测序

本研究对家系成员采集外周血样本(每个 5 mL),并进行大规模定向耳聋相关基因的高通量测序,通过基因靶向捕获测序(集成 DNA 技术公司)检测每位先证者的 DNA,对获得的 DNA 文库进行耳聋相关编码外显子及其周围序列进行探测。基因测序方法检测两个家系的耳聋基因数量分别为 4 811 和 19 140,平均测序深度分别为 89.73、178.72,目标覆盖率≥20 倍的部分分别达到 95.42%和 99.86%。由于技术的进步,第 2 个家族分析的目标基因测序参数较第 1 个家族的有所增加。将 NGS 后的原始数据用 Burrows-Wheeler Aligner 与参考序列 hg19 进行比对,并使用 Genome Analysis Toolkit 寻找变异位点。

#### 1.4 Sanger 测序验证

通过 Sanger 测序检测受试者的可疑突变。设计目标外显子区域上下游的 DNA 引物,然后用 PCR 扩增可疑突变的序列。在 ABI 3730XL 的 DNA 分析仪上测序样本后,分析所得序列,并与美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)在线数据进行对比。

#### 1.5 变异意义解读

根据次等位基因频率(Minor Allele Frequency, MAF)评分筛选原始 NGS 数据中所有非同义和意义未知的插入缺失突变,然后进行生物信息学工具 Polymorphism Phenotyping v2(PolyPhen2)、Scale-Invariant Feature Transform(SIFT)、MutationTaster、MutationAssessor、Functional Analysis through Hidden Markov Models(FATHMM)的检测。利用在线 NCBI Orthologs 对智人(NP\_076927.1)、家牛(NP\_001179855.1)、狼犬(XP\_038299507.1)、猕猴(XP\_014988312.2)、家鼠(NP\_001157248.1)、黑猩猩(XP\_001137100.3)和大鼠(NP\_001101089.1)的 *TMPRSS3* 氨基酸序列进行保守分析。利用 ClustalX2 软件进行多序列比对,再通过在线的 STRING 交互网络对基因交互作用进行分析。

#### 1.6 结构建模与评估

利用 HOPE 蛋白预测工具评估变异对二级结构的功能影响。用最接近人类 *TMPRSS3* 的同源蛋白家族成员——人类 *TMPRSS2* (PDB 模板 7meq.1.A)来预测其蛋白结构。使用自动化同源性建模程序 SWISS-MODEL<sup>[17]</sup>对人类野生型突变 *TMPRSS3*、*TMPRSS3*-p. M128T 和 *TMPRSS3*-p. T248M 进行三维建模。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南(The American College of

Medical Genetics and Genomics, ACMG/Association for Molecular Pathology, AMP)确定每种变异的致病性<sup>[18]</sup>。

### 2 结果

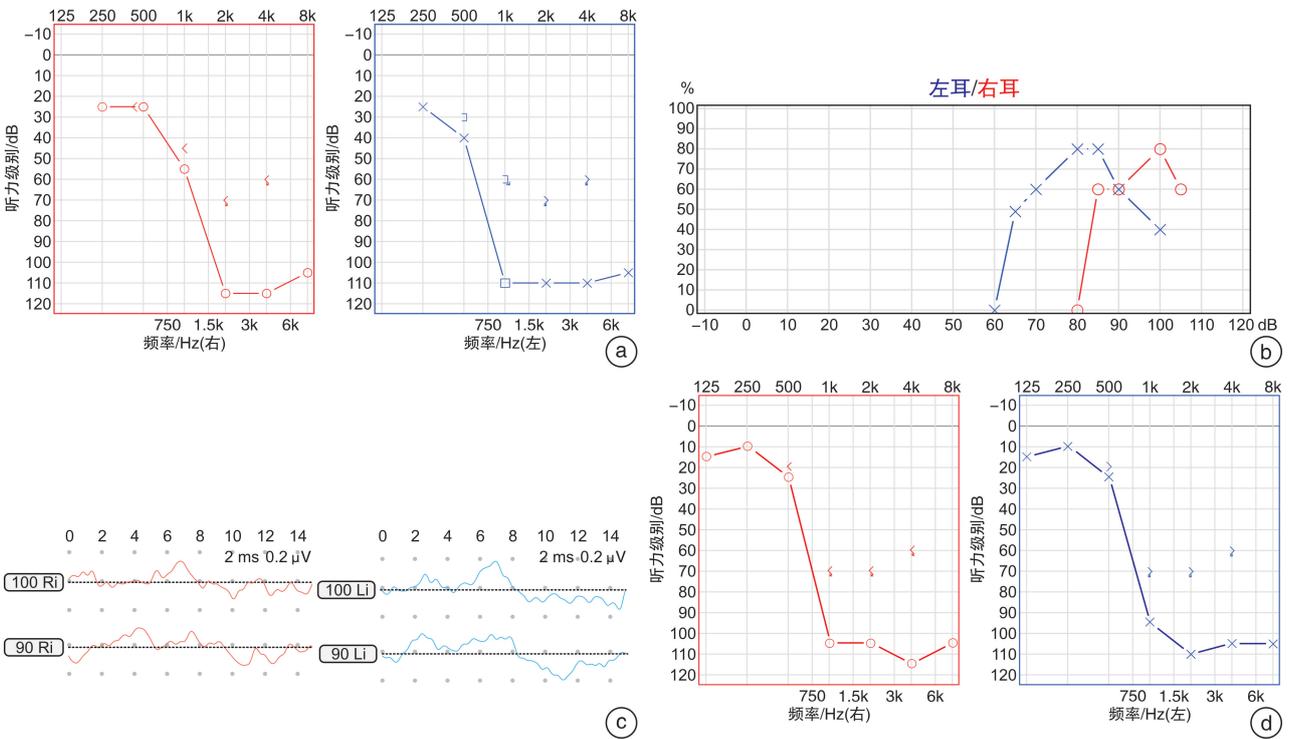
#### 2.1 两家系的临床表现

第 1 个家系(表 1、图 1)的先证者为 27 岁男性,因进行性听力下降及耳鸣 10 年就诊我院。该患者只能感知到低频的声音,日常生活颇受影响。其耳聋家族史为阴性。听力测试显示双耳极重度感音神经性聋(平均听阈右耳为 87.5 dB,左耳为

83.75 dB),双耳言语识别率下降(双耳裸耳最大声强下达 80%)。畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)和听觉脑干反应(在 100 dB nHL 刺激下)皆未引出反应。内耳计算机断层扫描和 MRI 排除其结构异常。冷热水试验提示其前庭功能正常。体位检查未引出眼球震颤或眩晕。佩戴助听器后,其听阈能达到右耳 55 dB 和左耳 60 dB,SPS 也达到 100%,但言语识别阈仍低于阈值(图 2)。患者因佩戴助听器有不适感故未日常佩戴。目前正在临床随访中。

表 1 2 位先证者的临床特征

先证者来源	年龄/岁	性别	发病年龄/岁	DPOAE	ABR/dB nHL	纯音听阈	前庭功能	内耳形态	干预手段	听力情况
家系 1	27	男	17	未引出	>100	陡降型	正常	正常	助听器	大多可补偿
家系 2	17	男	15	—	—	陡降型	正常	正常	观察	影响不大



a:第 1 个家系先证者的裸耳纯音听阈;b:第 1 个家系先证者的裸耳言语识别率;c:第 1 个家系先证者的听性脑干反应结果;d:第 2 个家系先证者的裸耳纯音听阈结果。

图 2 两位先证者的听力结果

第 2 个家系的先证者为 1 名 17 岁的男性,自述其听力在过去 2 年逐渐下降(图 2、表 1),与第 1 位先证者相似的是,他也难以察觉高频的声音,而他父母和兄弟听力及言语正常。一般检查未发现任何综合征症状的迹象。该先证者的听力测试显示右耳重度感音神经性聋,左耳极重度感音神经性聋(右耳平均为 77.5 dB,左耳平均为 92.5 dB)。该患者日常生活受耳聋影响,但因不耐受助听器的

放大效果而拒绝佩戴。目前正在临床随访中。

总之,两位先证者表现出相似的以高频下降显著的听力下降,有残余低频听力,听力下降进展缓慢。他们在 1~8 kHz 频率间的听力水平均在 55~110 dB 之间,在 0.25~0.50 kHz 较好。由于每个受试者的听力都有迟发、下坡型的特征,故进行了基因分析。初步推断这两个家系的遗传模式可能为常染色体隐性遗传。

## 2.2 通过 NGS 检测 *TMPRSS3* (NM\_024022) 基因突变

两位先证者 NGS 中的目标序列长度分别为 11 862 608 bp 和 42 937 062 bp, 捕获的碱基测序深度为 99.82%~99.94%, 目标覆盖率≥20 倍的

部分达到 95% 以上。所有在谱系外显子区域检测到的罕见变异均列在补充信息中。筛选出 2 个候选基因 (*TMPRSS3* 和 *USH2A*) MAF 评分较低且生物信息学工具预测可能致病的 5 个变异, 见表 2。

表 2 两位先证者中鉴定的疑似变异的生物信息学数据

基因	蛋白质	Mutation Taster	Polyphen-2	SIFT	Mutation Assessor	FATHMM	ACMG 分类	dbSNP
<i>TMPRSS3</i>								
c. 271C>T	p. R91X	NMD	—	—	—	—	致病	rs199903164
c. 383T>C	p. M128T	致病	良性	有害	低	良性	可能致病	—
c. 743C>T	p. T248M	致病	可能致病	有害	中	良性	可能致病	rs768140716
<i>USH2A</i>								
c. 3167A>G	p. Q1057R	致病	可能致病	有害	中	有害	可能致病	—
c. 11233T>C	p. Y3745H	致病	可能致病	有害	中	有害	可能致病	rs199868558

NMD: 无义介导的 mRNA 衰变。

在第 1 个家系中, 检测到基因 *TMPRSS3* (NM\_206933.2) 中的复合杂合突变 c. 383T>C/ c. 271C>T<sup>[14]</sup>。两个等位基因都分别从先证者的父母那里遗传而来。其中 c. 383T>C 的突变在已知数据库 (如 1000 Genome, dbSNP, Hapmap, YH database) 中均未发现, 此前也未有相关报道。在第 2 个家系中, 在先证者序列中捕获到 *TMPRSS3* 的纯合突变 c. 743T>C<sup>[8]</sup>, 其父母都是该突变的携带者, 且表型都无听力下降。此外先证者还携带 *USH2A* (NM\_206933) 的 c. 3167A>G/ c. 11233T>C 变异, 突变遗传自其父亲, 提示两个 *USH2A* 的突变可能来自父亲同一染色体上的变异。

通过 Sanger 测序进行的隐性遗传和亲代验证证实双等位基因 *TMPRSS3* 突变在两位先证者中与听力下降的表型共分离, 而 *USH2A* 突变并不能实现这样的共分离 (图 1)。

## 2.3 鉴定变异的生物信息学分析

*TMPRSS3* 基因的 3 个突变在不同物种中高度或相对高度保守 (图 3), 它们可能影响肽酶结构域的核心结构。其中, 位于低密度脂蛋白受体 A 结构域的 exon 4 上的 c. 271C>T (p. Arg91X) 可导致提前终止密码子的出现, 该等位基因所转录出的 mRNA 可能通过无义突变介导的 mRNA 降解 (nonsense-mediated mRNA decay, NMD) 而减少<sup>[19]</sup>。另外两个错义突变——在 exon 5 的 c. 383T>C (p. Met128Thr) 和 exon 8 的 c. 743C>T (p. Thr248Met), 分别位于半胱氨酸清除剂受体 (Scavenger Receptor Cysteine-Rich, SRCR) 和丝氨酸蛋白酶结构域上, 这两个结构对蛋白质-蛋白质相互作用都至关重要。生物信息学分析预测这些突变是致病的 (表 2), 并可能影响这种跨膜蛋白

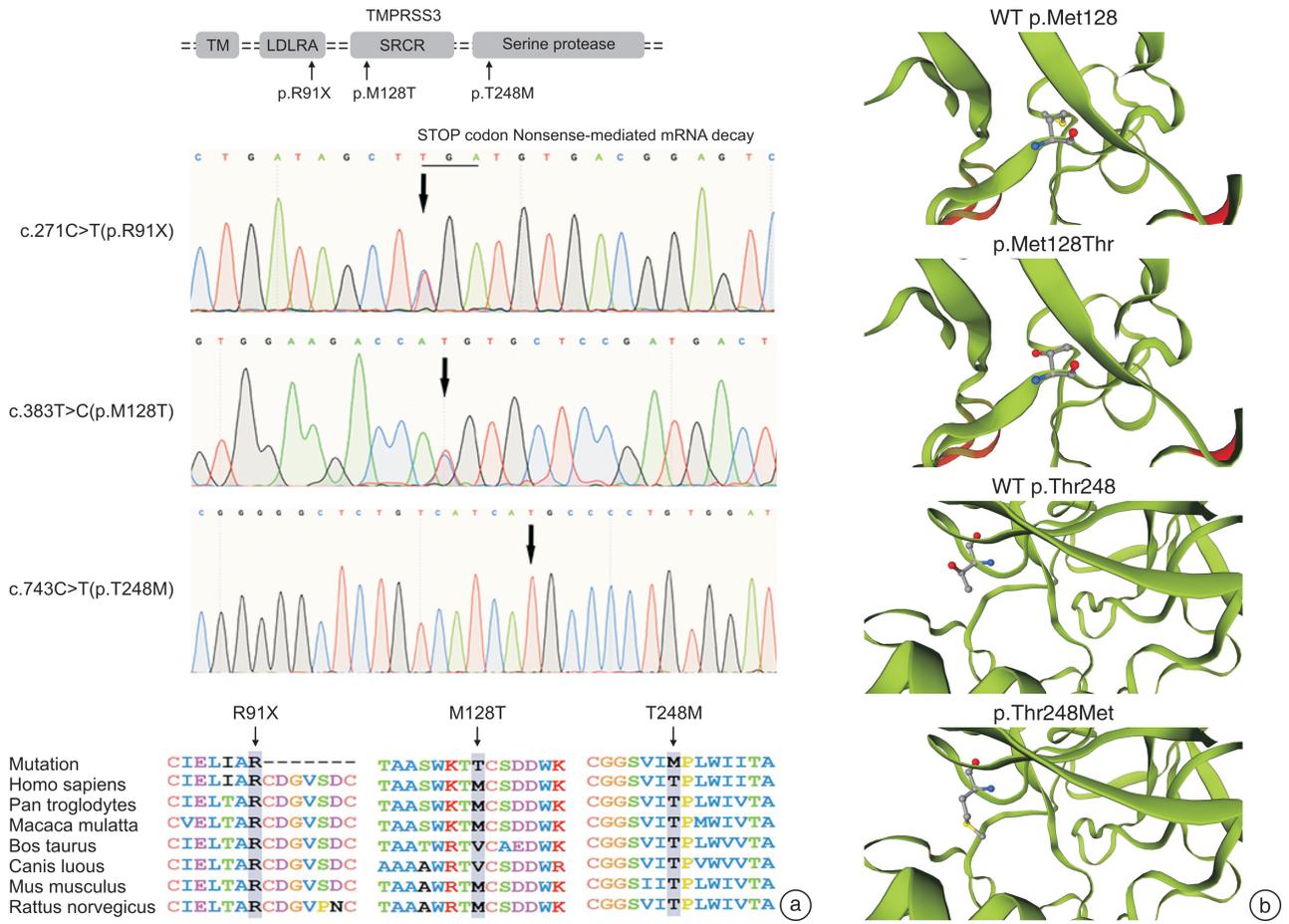
与细胞外分子的相互作用。

## 2.4 变异导致的结构改变

突变 c. 383T>C (p. Met128Thr) 位于高度保守的位置附近 (图 3), 其所位于的 exon 5 参与编码 SRCR 结构域, 而 SRCR 结构域包含 4 个富含半胱氨酸且可结合带负电荷的分子的模体结构, 从而影响其附近残基形成半胱氨酸键<sup>[20]</sup>。由此, 突变会改变或丢失原本蛋白质表面或核心的疏水作用, 因此这种突变可能是破坏性的<sup>[21]</sup>。与野生型残基 Thr 比较, 变异 c. 743C>T 引入的 p. Met248 更疏水, 从而丢失半胱氨酸的桥接作用。这种突变可能会破坏氢键和 (或) 破坏正确的折叠, 使蛋白质结构受到严重影响<sup>[21]</sup>。生物信息学预测了两个错义突变引起的蛋白质结构改变 (图 3)。 *TMPRSS3* 上的 c. 271C>T、c. 383T>C 和 c. 743C>T 突变可能损害蛋白质功能从而导致听力下降。

## 2.5 *TMPRSS3* 新突变的致病性评估

根据 ACMG/AMP 指南分类, 本研究发现的第一个家系的变异 c. 383T>C (p. Met128Thr) 可评估为可疑致病。变异为新发突变, 未在已知数据库 (如 1 000 Genome, dbSNP, Hapmap, YH database) 及过去文献中找到报道, 具备 PM2 条件; 变异在患病家系中共分离, 满足 PP1; 已知 *TM-PRSS3* 中已发现数个错义突变导致隐性遗传的 DFNB8/10<sup>[16,20-24]</sup>, c. 383T>C 同为一错义突变, 满足 PP2; 致病性软件 MutationTaster 及 PolyPhen2 等预测出 “Disease Causing”, 满足 PP3; 同时携带此突变的表型 “遗传性听力下降” 高度复合单基因遗传性疾病。综上所述, 该突变被定义为可疑致病标准为 “PM2+PP1+PP2+PP3+PP4”。



a: 位于不同结构域的 3 个变异的遗传和功能分析、DNA 序列、保守分析; TM: 跨膜; LDLRA: 低密度脂蛋白受体 A; SRCR: 清除受体半胱氨酸富域; b: 预测蛋白模型。

图 3 3 个位于不同区域的突变的遗传和功能分析

### 3 讨论

本研究丰富了 *TMPRSS3* 基因突变引起的非综合征性感音神经性耳聋的基因变异谱(表 3), 靶向性耳聋基因的 NGS 在两个具有相似听力表型的先证者中鉴定了 *TMPRSS3* 基因的罕见变异。本研究结果表明, *TMPRSS3* 的复合杂合或纯合突变与青少年发病的陡降且进行性的听力下降相关。据我们所知, 这些变异是首次在我国听力下降人群中报道<sup>[16, 20-24]</sup>。

第 1 个家系中的 *TMPRSS3* 基因的复合杂合 c. 271C>T/c. 383T>C 突变疑与先证者听力下降有关。无义突变 c. 271C>T(p. Arg91X) 导致提前终止密码子和截短蛋白的出现, 由此产生的 mRNA 将受到 mRNA 监视系统 NMD 的影响<sup>[19]</sup>。这种变异在 1 个土耳其家庭中报道过<sup>[14]</sup>, 但未对其详细的表型描述。

本研究预测新的等位基因 *TMPRSS3* 的 c. 383T>C(p. M128T) 突变会影响半胱氨酸键并破坏疏水相互作用。氨基酸 p. Met128 位于蛋白质主要活性所必需的 SRCR 结构域, 而该结构域可被突变的 p. M128T 破坏, 由此影响蛋白质的生化

功能。这一分析证实了该变异对听力下降的致病作用<sup>[21]</sup>。与本研究结果类似, 有研究发现 *TM-PRSS3* 基因 SRCR 结构域的 p. A138G、p. V199M 和 p. C194F 变异与耳聋有关<sup>[21]</sup>。

第 2 个家系中发现纯合突变 c. 743C>T (p. Thr248Met)——*TMPRSS3* 蛋白的稳定性依赖于 p. Thr248 等残基组成的半胱氨酸桥, 当它突变成 p. Met248 后, 这个位置会形成疏水性更强的残基, 从而影响蛋白质的稳定性<sup>[21]</sup>。基于酵母蛋白酶的体外功能分析也证实了这一预测<sup>[7]</sup>。

在遗传性聋病例中也能检测到一些 *TM-PRSS3* 突变<sup>[22]</sup>, *TMPRSS3* 对听力下降的遗传影响因种族而异 (0.45%~11.2%)<sup>[7-8, 14-16]</sup>。迄今为止, 我国报道的 *TMPRSS3* 突变甚少<sup>[16, 22-24]</sup>, 本研究丰富了我国 *TMPRSS3* 基因突变致聋的数据信息。

本研究在第 2 个家系的先证者中发现了复合杂合子的 *USH2A* 突变 (1 个新发突变 c. 3167A>G 和 1 个已知突变 c. 11233T>C)。虽然在生信分析中预测这 2 个变异都是致病的(表 2), 但先证者父亲的诊疗记录提示其听觉和眼部表型正常,

*USH2A* 基因为隐性遗传,因此我们推测这 2 个突变是顺式排列遗传(在同一染色体上),且并非先证者听力下降的主要原因。我们根据 STRING 相互

作用网络(图 4)排除了 2 个基因之间的相互作用。*USH2A* 对该家系听力的潜在调控作用有待进一步研究。

表 3 听力下降相关的 *TMPRSS3* 突变

突变位点	国家	氨基酸改变	变异类型	结构域	dbSNP
c. 757A>G	摩洛哥	p. I253V	错义突变	丝氨酸蛋白酶	rs2839500
c. 331G>A	摩洛哥	p. G111S	错义突变	SRCR	rs35227181
c. 268G>A	摩洛哥	p. A90T	错义突变	LDLRA	rs45598239
c. 157G>A	摩洛哥	p. V53I	错义突变	TM	rs928302
c. 346G>A	韩国	p. V116M	错义突变	SRCR	rs200090033
c. 1273G>A	荷兰	p. A426T	错义突变	丝氨酸蛋白酶	rs56264519
c. 1216T>C	巴基斯坦	p. C407R	错义突变	丝氨酸蛋白酶	rs773780151
c. 916G>A	中国/韩国/荷兰	p. A306T	错义突变	丝氨酸蛋白酶	rs181949335
c. 767C>T	巴基斯坦	p. A256V	错义突变	丝氨酸蛋白酶	rs1306292205
c. 743C>T	韩国	p. T248M	错义突变	丝氨酸蛋白酶	rs768140716
c. 595G>A	荷兰	p. V199M	错义突变	SRCR	rs772040483
c. 325C>T	韩国	p. R109W	错义突变	SRCR	rs201632198
c. 310G>A	巴基斯坦	p. E104K	错义突变	LDLRA	rs373058706
c. 212T>C	日本	p. F71S	错义突变	LDLRA	rs185332310
c. 783-1G>A	韩国	/	剪切受体突变	/	rs1237955948
c. 579dup	意大利	p. Cys194fs	移码突变	SRCR	rs397517376
c. 208del	荷兰	p. His70fs	移码突变	LDLRA	rs727503493
c. 271C>T	巴基斯坦	p. R91X	翻译提前终止	LDLRA	rs199903164

SRCR:清除受体半胱氨酸富域;LDLRA:低密度脂蛋白受体 A;TM:跨膜。

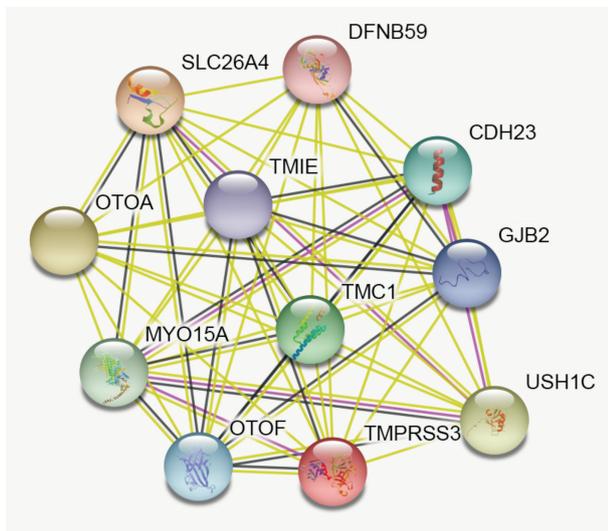


图 4 通过 STRING 网络预测 *TMPRSS3* 与其他基因之间的相关功能基因

*TMPRSS3* 基因突变产生两种独立的听力表型,很大程度上与突变后的残基蛋白酶活性有关<sup>[10]</sup>。其中一种表型是先天的重度到极重度的听力下降,另一种表型是进行性的语后聋<sup>[8,10,16,23-26]</sup>。尽管本研究的两位先证者有不同的突变,但两者表现出相似的听阈图和听力水平。这种听觉表现型类似于常染色体隐性遗传的

*DFNB8*,听力图呈高频陡降型,并且低频有残余听力。显著的听力下降的进展通常发生在患者 10 余岁时<sup>[6,25]</sup>,与本研究的结果相一致。

在分子水平上,*TMPRSS3* 蛋白一般在内耳表达,包括柯蒂氏器、螺旋神经节和血管纹,*TM-PRSS3* 蛋白可能在神经细胞和毛细胞之间的信号转导中起作用。目前缺乏对大多数 *TMPRSS3* 突变的功能研究。然而,一项体外实验揭示了 *TM-PRSS3* 通过钠离子通道介导细胞电流的功能<sup>[27]</sup>。*TMPRSS3* 也可调节小鼠毛细胞的钾通道表达,维持毛细胞内正常钾电流<sup>[28]</sup>。此外,通过 STRING 预测与 *TMPRSS3* 相互作用的蛋白质,提示其与其他听力相关基因(*GJB2*, *TMC1*, *OTOF* 等)编码蛋白相互作用导致听力损伤。

*TMPRSS3* 患者听力恢复的病例报道罕见,大部分患者接受人工耳蜗植入术治疗,其效果仍有争议<sup>[25-26,29-30]</sup>。在接受人工耳蜗植入术后,虽然有部分患者报告出理想的结果,但也有报道出较差的结果<sup>[29]</sup>,这可能与 *TMPRSS3* 在螺旋神经节和毛细胞中的多重表达有关<sup>[12,29]</sup>。在本研究中,助听器能提高患者的听力水平或语言感知分数,然而两位先证者并没有完全耐受助听器。可能的原因有补偿失真或高频下降,但也可能是螺旋神经节受累。在这些情况下,听力恶化仍然是难以避免的。因此,

对这些情况的处理还需要进一步的研究。

本研究报道了在两个家系中出现的 *TM-PRSS3* 基因的新的复合杂合型突变,研究结果也为 *TMPRSS3* 突变引起的迟发性耳聋的遗传咨询提供临床参考。*TMPRSS3* 基因突变携带者可能导致听觉神经受累,因此携带 *TMPRSS3* 突变的孩子应定期随访听力。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王秋菊,王洪阳,卢伟,等. 遗传性聋临床诊疗研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38(1):8-17.
- [2] 肖志勇,陈文倩,苏雅妃,等. 3592例新生儿听力筛查回顾性分析[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(2):253-257.
- [3] GBD 2019 Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2021, 397(10278):996-1009.
- [4] Spedicati B, Santin A, Nardone GG, et al. The Enigmatic Genetic Landscape of Hereditary Hearing Loss: A Multistep Diagnostic Strategy in the Italian Population[J]. Biomedicines, 2023, 11(3):703.
- [5] 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.
- [6] Song MH, Jung J, Rim JH, et al. Genetic Inheritance of Late-Onset, Down-Sloping Hearing Loss and Its Implications for Auditory Rehabilitation [J]. Ear Hear, 2020, 41(1):114-124.
- [7] Moon IS, Grant AR, Sagi V, et al. *TMPRSS3* Gene Variants With Implications for Auditory Treatment and Counseling[J]. Front Genet, 2021, 12:780874.
- [8] Nisenbaum E, Yan D, Shearer AE, et al. Genotype-Phenotype Correlations in *TMPRSS3* (DFNB10/DFNB8) with Emphasis on Natural History[J]. Audiol Neurootol, 2023, 28(6):407-419.
- [9] Du W, Ergin V, Loeb C, et al. Rescue of auditory function by a single administration of AAV-*TM-PRSS3* gene therapy in aged mice of human recessive deafness *DFNB8* [J]. Mol Ther, 2023, 31(9):2796-2810.
- [10] Lee SJ, Lee S, Han JH, et al. Structural analysis of pathogenic *TMPRSS3* variants and their cochlear implantation outcomes of sensorineural hearing loss[J]. Gene, 2023, 865:147335.
- [11] Shearer AE, Tejani VD, Brown CJ, et al. In Vivo Electrocochleography in Hybrid Cochlear Implant Users Implicates *TMPRSS3* in Spiral Ganglion Function[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):14165.
- [12] Liu W, Löwenheim H, Santi PA, et al. Expression of trans-membrane serine protease 3 (*TMPRSS3*) in the human organ of Corti[J]. Cell Tissue Res, 2018, 372(3):445-456.
- [13] Tang PC, Alex AL, Nie J, et al. Defective *Tmprss3*-Associated Hair Cell Degeneration in Inner Ear Organoids[J]. Stem Cell Reports, 2019, 13(1):147-162.
- [14] Bademci G, Foster J 2nd, Mahdih N, et al. Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic deafness in a large multiethnic cohort [J]. Genet Med, 2016, 18(4):364-371.
- [15] Ray M, Sarkar S, Sable MN. Genetics Landscape of Nonsyndromic Hearing Loss in Indian Populations [J]. J Pediatr Genet, 2022, 11(1):5-14.
- [16] Gao X, Huang SS, Yuan YY, et al. Identification of *TMPRSS3* as a Significant Contributor to Autosomal Recessive Hearing Loss in the Chinese Population[J]. Neural Plast, 2017, 2017:3192090.
- [17] Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, et al. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(W1):W296-W303.
- [18] 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.
- [19] Zaepfel BL, Zhang Z, Maulding K, et al. *UPF1* reduces *C9orf72* HRE-induced neurotoxicity in the absence of nonsense-mediated decay dysfunction [J]. Cell Rep, 2021, 34(13):108925.
- [20] Wong SH, Yen YC, Li SY, et al. Novel Mutations in the *TMPRSS3* Gene may Contribute to Taiwanese Patients with Nonsyndromic Hearing Loss[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7):2382.
- [21] Popov P, Bizin I, Gromiha M, et al. Prediction of disease-associated mutations in the transmembrane regions of proteins with known 3D structure[J]. PLoS One, 2019, 14(7):e0219452.
- [22] 陈继跃,冀飞,王秋菊,等. 基因诊断应用于听神经病患者人工耳蜗植入效果分析的意义[J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(2):268-273.
- [23] Li X, Tan B, Wang X, et al. Identification of a complex genomic rearrangement in *TMPRSS3* by massively parallel sequencing in Chinese cases with prelingual hearing loss [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(6):e685.
- [24] Gao X, Yuan YY, Wang GJ, et al. Novel Mutations and Mutation Combinations of *TMPRSS3* Cause Various Phenotypes in One Chinese Family with Autosomal Recessive Hearing Impairment [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:4707315.
- [25] Miyagawa M, Nishio SY, Sakurai Y, et al. The patients associated with *TMPRSS3* mutations are good candidates for electric acoustic stimulation [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2015, 124 (Suppl 1): 193S-204S.

# 异种脱细胞真皮基质促进喉癌内镜下 V a 型声带 切除术后创面修复的临床观察\*

刘敖<sup>1</sup> 唐青来<sup>1</sup> 尹丹辉<sup>1</sup> 朱刚才<sup>1</sup> 曾诗颖<sup>1</sup> 杨倩<sup>1</sup> 章钰明<sup>1</sup> 欧海波<sup>1</sup> 李仕晟<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察异种脱细胞真皮基质(acellular dermal matrix, ADM)修复膜植入对声门型喉癌 CO<sub>2</sub> 激光 V a 型声带切除术后喉腔创面修复的临床疗效。方法:选择 2018 年 3 月—2019 年 12 月在中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科接受内镜下 CO<sub>2</sub> 激光手术的 35 例双侧声带病变喉癌患者为研究对象并分为 2 组,其中研究组 18 例,对照组 17 例,对照组单纯植入硅胶管喉模支架,研究组则在硅胶管外衬 ADM,观察 2 组患者术后喉腔创面的修复情况及相关临床表现。结果:术后 6 个月喉腔创面比较,研究组均无肉芽组织残留,对照组 4 例患者有肉芽残留;研究组 3 例患者出现中重度喉粘连,对照组 9 例患者出现中重度喉粘连;对照组 10 例患者表现为 2~4 度喉梗阻,研究组仅 4 例出现相同情况。结论:ADM I 期植入不仅能够减少喉癌 CO<sub>2</sub> 激光 V a 型声带切除术后喉腔肉芽、喉粘连,还可能减少术后喉梗阻的发生。

**[关键词]** 喉肿瘤;CO<sub>2</sub> 激光;异种脱细胞真皮基质;创面修复;喉狭窄

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.08.003

**[中图分类号]** R739.65 **[文献标志码]** A

## Heterogeneous acellular dermal matrix for wound repair after endoscopic Type-V a cordectomy

LIU Ao TANG Qinglai YIN Danhui ZHU Gangcai ZENG Shiyong YANG Qian  
ZHANG Yuming OU Haibo LI Shisheng

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410011, China)

Corresponding author: LI Shisheng, E-mail: lissdoctor@csu.edu.cn

**Abstract Objective:** To observe the clinical effect of placing heterogeneous acellular dermal matrix membrane for laryngeal cavity wound healing after CO<sub>2</sub> laser Type-V a cordectomy for glottic carcinoma. **Methods:** Thirty-five patients with bilateral vocal cord laryngeal cancer who underwent endoscopic CO<sub>2</sub> laser surgery at the Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Xiangya Hospital of Central South University from March 2018 to December 2019 were selected and divided into 2 groups, including 18 patients in the study group and 17 patients in the control group. The control group was simply placed silicone tube stent, while in the study group, heterogeneous acellular dermal matrix membrane was coated with silicone tube stent. The postoperative laryngeal wound repair and clinical manifestations were observed and compared between the two groups. **Results:** Compared postoperative laryngeal wound after 6 months; no patients in the study group had granulation tissue, whereas 4 patients in the control group had granulation tissue; 3 patients in the study group developed mod-

\*基金项目:湖南省自然科学基金项目(No.2021JJ40845)

<sup>1</sup>中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科(长沙,410011)

通信作者:李仕晟,E-mail:lissdoctor@csu.edu.cn

**引用本文:**刘敖,唐青来,尹丹辉,等.异种脱细胞真皮基质促进喉癌内镜下 V a 型声带切除术后创面修复的临床观察[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2024,38(8):686-691. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.08.003.

- [26] Battelino S, Klancar G, Kovac J, et al. TMPRSS3 mutations in autosomal recessive nonsyndromic hearing loss[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(5): 1151-1154.
- [27] Szabo R, Bugge TH. Membrane-anchored serine proteases as regulators of epithelial function[J]. Biochem Soc Trans, 2020, 48(2): 517-528.
- [28] Aaron KA, Pekrun K, Atkinson PJ, et al. Selection of viral capsids and promoters affects the efficacy of rescue of Tmprss3-deficient cochlea[J]. Mol Ther Meth-

- ods Clin Dev, 2023, 30: 413-428.
- [29] Chen YS, Cabrera E, Tucker BJ, et al. TMPRSS3 expression is limited in spiral ganglion neurons: implication for successful cochlear implantation[J]. J Med Genet, 2022, 59(12): 1219-1226.
- [30] Holder JT, Morrel W, Rivas A, et al. Cochlear Implantation and Electric Acoustic Stimulation in Children With TMPRSS3 Genetic Mutation[J]. Otol Neurotol, 2021, 42(3): 396-401.

(收稿日期:2023-12-12)