临床论著

# 广西 2016 ~ 2018 年新生儿耳聋基因突变发生情况分析

张　春，　张继红，　陆珍珍

作者单位：530021　南宁，广西壮族自治区人民医院产科（张　春，张继红）；530028　南宁，广西壮族自治区疾病预防控制中心（陆珍珍）
作者简介：张　春（1977 - ），女，研究生学历，学士学位，副主任医师，研究方向：病理产科。E-mail：zc2162@ qq. com
通讯作者：张继红（1970 - ），女，大学本科，学士学位，副主任医师，研究方向：产前诊断。E-mail：649588561@ qq. com

［**摘要**］　**目的**　对广西 2016-06 ~ 2018-12 出生的 6 590 名新生儿的耳聋基因突变情况进行分析，为新生儿耳聋基因突变防控提供科学依据。**方法**　选择 2016-06 ~ 2018-12 在广西壮族自治区人民医院产科分娩的新生儿共 6 590 名取脐带血提取 DNA，采用晶芯十五项遗传性耳聋基因突变检测试剂盒接受耳聋基因 GJB2、SLC26A4、GJB3 和线粒体 DNA12SrRNA 四个基因的突变位点筛查。**结果**　共检出耳聋基因突变携带者 156 名，突变总携带率为 2. 37%。突变发生率大小排列为 GJB2 > SLC26A4 > 线粒体 DNA12SrRNA > GJB3，发生率分别占 48. 72%、34. 62%、14. 10% 和 2. 56%。男女婴比较基因突变构成比差异无统计学意义（$P > 0.05$）；不同年份基因突变构成比差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论**　广西 2016 ~ 2018 年间新生儿耳聋基因突变携带率与既往报道相近，未发现性别、年份基因突变构成比的差别。

［**关键词**］　新生儿；　耳聋基因；　突变率
［**中图分类号**］　R 764. 43 + 2　［**文献标识码**］　A　［**文章编号**］　1674 - 3806（2020）09 - 0921 - 03
doi：10. 3969/j. issn. 1674 - 3806. 2020. 09. 18

**Analysis of the occurrence of deafness-associated gene mutation in neonates in Guangxi during 2016 and 2018**

*ZHANG Chun, ZHANG Ji-hong, LU Zhen-zhen. Department of Obstetrics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning* 530021, *China*

［**Abstract**］　**Objective**　To analyze the deafness-associated gene mutation of 6590 neonates in Guangxi from June 2016 to December 2018, so as to provide scientific evidence for prevention and control of deafness-associated birth defects of the local newborns. **Methods**　A total of 6 590 neonates delivered in the Department of Obstetrics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from June 2016 to December 2018 were selected to extract deoxyribonucleic acid（DNA）from cord blood. The mutation sites of the four deafness genes（GJB2, SLC26A4, GJB3 and mitochondrial DNA12SrRNA）were screened by using the crystal core 15 genetic deafness gene detection kit. **Results**　A total of 156 carriers with deafness gene mutation were detected, and the total mutation rate was 2. 37%. The mutation rates from high to low were GJB2 > SLC26A4 > mitochondrial DNA12SrRNA > GJB3, accounting for 48. 72%, 34. 62%, 14. 10% and 2. 56% respectively. There was no statistically significant difference in deafness gene mutation composition ratio between male and female infants（$P > 0.05$）. There was no statistically significant difference in the composition ratio of deafness gene mutation among different years（$P > 0.05$）. **Conclusion**　The neonatal deafness gene mutation carrying rates in Guangxi during 2016 and 2018 are similar to those in the previous reports. No differences are found in the composition ratios of mutation deafness gene between genders and among different years.

［**Key words**］　Neonates;　Deafness genes;　Mutation rate

耳聋已成为我国第二大出生缺陷，新生儿中听力缺陷患儿出生概率为 1/1 000 ~ 3/1 000，先天性耳聋发病率从 2008 年至 2010 年逐步上升[1]，严重影响了人们的生活质量。在先天性耳聋中，遗传因素引起的占 50% ~ 70%[2]。遗传性耳聋中 70% 为耳聋不伴有其他症状（非综合征型耳聋），几乎完全由遗传因素导致[3]。目前发现致聋的基因有上百种，根据国内聋病分子流行病学调查发现，我国遗传性耳聋主要由少数几个单基因突变引起，包括 GJB2、SLC26A4、线粒体 DNA12SrRNA 和 GJB3 等[4,5]。广

西是一个多民族聚居的省份,全区 5 000 多万人口中听力残疾人达 84.8 万,占全区的 1.7%,聋儿发病率水平较高,防聋治聋工作任务艰巨[3]。2006 年,国际学者 Morton 和 Nance[6] 提出对所有新生儿进行听障遗传因素的检测,国内王秋菊[7] 也提出听力和基因遗传筛查新理念、新策略。我国政府推出一系列重要决策[8],新生儿聋病基因筛查逐渐在国内开展。由于聋病基因有地域、民族的差异性[9],本研究对广西壮族自治区人民医院产科筛查的 6 590 名新生儿的耳聋基因情况做一分析,为本地的新生儿耳聋基因防控提供科学依据。

## 1 对象与方法

**1.1** 研究对象 选择在广西壮族自治区人民医院产科 2016-06 ~ 2018-12 分娩出生、接受新生儿耳聋基因筛查的新生儿 6 590 名,其中男婴 3 416 名,女婴 3 174 名。产妇均来自广西,其中约 80% 来自南宁市区,约 20% 来自南宁市以外的各地市。

**1.2** 研究方法 采集新生儿出生断脐后胎盘端脐带血 4 ml,滴于干血片上形成 3 个直径约为 1 cm 的血斑,风干后送检,同时注射器余下 2 ml 脐血送检血红蛋白电泳以明确收集到的标本为纯胎儿血。干血片打孔,采用 DNA 提取试剂盒(北京天根生物科技有限公司,目录号:DP319)提取 DNA。采用晶芯十五项遗传性耳聋基因检测试剂盒(微阵列芯片)及其配套仪器[博奥生物集团有限公司,国食药器械(准)字 2014 第 3400832 号]进行多重聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增、芯片杂交、洗涤及扫描,检测 GJB2 基因的 4 个常见突变点(35del G、176del 16、235del C、299del AT);检测 GJB3 基因的 1 个常见突变点(538 C > T);检测 SLC26A4 基因的 8 个常见突变点(2168 A > G、IVS7-2 A > G、1174 A > T、1226 G > A、1229 C > T、1975 G > C、2027 T > A、IVS15 + 5 G > A);检测线粒体 DNA12SrRNA 基因的 2 个常见突变点(1494 C > T、1555 A > G)。根据扫描微阵列芯片探针上的荧光杂交信号判读突变位点及野生型。

**1.3** 统计学方法 应用 Excel 2007 建立数据库,SPSS23.0 统计软件分析数据,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 156 名新生儿耳聋基因突变位点发生构成比 6 590 名新生儿中共发现耳聋基因突变携带者 156 名,突变总发生率(携带率)为 2.37%。其中线粒体 DNA12SrRNA 突变 22 例(14.10%),SLC26A4 基因突变 54 例(34.62%),GJB2 基因突变 76 例(48.72%),GJB3 基因突变 4 例(2.56%)。见表 1。

表 1 156 名新生儿耳聋基因突变位点发生构成比

| 基 因 | 突变位点 | 突变类型 | [n(%)] |
|---|---|---|---|
| 线粒体 DNA12SrRNA | 1555 A > G | 异质突变 | 13(8.33) |
| | 1555 A > G | 同质突变 | 9(5.77) |
| | | 合计 | 22(14.10) |
| SLC26A4 | 1174 A > T | 杂合突变 | 2(1.28) |
| | IVS7-2 A > G | 杂合突变 | 39(25.00) |
| | 2168 A > G | 杂合突变 | 6(3.85) |
| | 2027 T > A | 杂合突变 | 1(0.64) |
| | IVS15 + 5 G > A | 杂合突变 | 1(0.64) |
| | 1229 C > T | 杂合突变 | 5(3.20) |
| | | 合计 | 54(34.62) |
| GJB2 | 235 del C | 杂合突变 | 63(40.38) |
| | 299 del AT | 杂合突变 | 10(6.41) |
| | 35del G | 杂合突变 | 1(0.64) |
| | 176del16 | 杂合突变 | 1(0.64) |
| | 235 del C | 纯合突变 | 1(0.64) |
| | | 合计 | 76(48.72) |
| GJB3 | 538 C > T | 杂合突变 | 4(2.57) |
| | | 合计 | 4(2.57) |

**2.2** 156 名新生儿耳聋基因突变性别构成比比较 156 名发生耳聋基因突变的新生儿中男 75 例,女 81 例,男新生儿的线粒体 DNA12SrRNA、SLC26A4、GJB2 发生例数与女新生儿比较分别少 2 例,GJB3 发生例数相同,男女新生儿基因突变性别构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 156 名新生儿耳聋基因突变性别构成比比较

| 性 别 | 突变总数 | 基因突变类型和突变例数 | | | | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 线粒体 DNA12SrRNA | SLC26A4 | GJB2 | GJB3 | | |
| 男 | 75 | 10 | 26 | 37 | 2 | 0.078 | 0.994 |
| 女 | 81 | 12 | 28 | 39 | 2 | | |

**2.3** 156 例新生儿耳聋基因突变的不同年份构成比比较 156 名发生耳聋基因突变的年份分别为 2016 年 43 例、2017 年 52 例、2018 年 61 例。2018 年 SLC26A4、GJB2 基因突变发生率较高,2017 年线粒体 DNA12SrRNA 发生率高,但三年基因突变不同构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 156 例新生儿耳聋基因突变不同年份构成比比较(n)

| 年 份 | 突变总数 | 基因突变类型和突变例数 | | | | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 线粒体 DNA12SrRNA | SLC26A4 | GJB2 | GJB3 | | |
| 2016 | 43 | 4 | 15 | 21 | 3 | 6.664 | 0.355 |
| 2017 | 52 | 10 | 18 | 24 | 0 | | |
| 2018 | 61 | 8 | 21 | 31 | 1 | | |

## 3　讨论

**3.1**　本次调查的 2016 ~ 2018 年间广西壮族自治区人民医院新生儿耳聋基因突变总携带率为 2.37%，与广西 2014 ~ 2016 年间广西其他医院报道的新生儿耳聋基因突变总携带率 2.67%[1]、3.05% 接近[10]，略低于既往的报道，低于全国平均水平（4.7%）[11]，说明广西近 5 年来新生儿耳聋突变基因总携带率较为平稳。

**3.2**　本次调查结果与既往广西的报道一致[1,10]，突变基因发生率大小排列为 GJB2 > SLC26A4 > 线粒体 DNA12SrRNA > GJB3，其中 GJB2 占总突变的近 50%，发生高频突变的为 235 del C（杂合突变）占 40.38%，GJB2 纯合突变的较少，只有 1 例占 0.64%。GJB2 为常染色体隐性遗传，主要编码连接蛋白 XC26 在耳蜗细胞中高度表达[12]，研究表明纯合突变和复合杂合突变的新生儿耳聋发生率较高[1,13]，由于纯合突变只有 1 例，没有复合杂合突变，可以推测这组携带突变基因的患儿可能未显示出先天性耳聋，但是注意患儿成年后的择偶对象应避免选择 GJB2、GJB3、GJB6 和 KCNQ4 等基因相关的耳聋患者或携带者，以降低生育聋患儿后代的风险。SLC26A4 基因纯合/双杂合突变，患有遗传性耳聋的可能性极大，本研究中该基因突变占总突变的 34.62%，应该结合听力学检测和 CT 或 MRI 结果进行解读，就算听力检测通过，后期也要注意听力的变化，如有异常及时就医。线粒体 DNA12SrRNA 主要会引起药物诱导的后天性耳聋，这类患儿应注意不使用对氨基糖苷类药物。GJB3 基因突变可以导致听力渐进性失常[14]，国内研究[15]发现 GJB3 与 GJB2 可能以双基因模式遗传导致耳聋，在本研究中发生率最低，占总突变的 2.56%，这类患儿应该进行长期的随访追踪，成年后择偶对象应避免选择 GJB2、GJB3、GJB6 和 KCNQ4 等基因相关的耳聋患者或携带者，以降低生育聋患儿后代的风险。这些阳性基因筛查结果对有针对性地提供医学建议、解释先天耳聋的原因及预防后期耳聋的发生有重要意义。下一步将听力筛查和基因筛查结果互相比较，能够鉴别早发性耳聋和迟发性耳聋，并进行长期跟踪随访，将更有意义。

**3.3**　本研究还对筛查阳性的患儿进行性别、年份的比较，发现性别的基因突变构成比差异无统计学意义（$P > 0.05$），考虑耳聋基因突变属于常染色体上的突变，与性染色体关联不大。2016 ~ 2018 年间的突变率构成比差异也无统计学意义（$P > 0.05$），与广西其他报道比较还偏低，这可能是由于抽样误差引起，需要更大样本量抽样调查进一步综合分析。

综上所述，本研究总的新生儿耳聋基因突变率与广西既往报道相近，说明广西新生儿耳聋基因突变携带率较为平稳，不同性别和年份间的基因突变构成比也无差别。

### 参考文献


1　唐燕青，文春秀，何　升，等. 21386 例新生儿听力筛查与聋病易感基因联合筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志，2017，25（10）：66 - 67，102.

2　蒋树娟. 遗传性非综合征性耳聋基因诊断的研究进展[J]. 国际儿科学杂志，2011，38（5）：421 - 425.

3　Smith RJ，Jr JFB，White KR. Sensorineural hearing loss in children [J]. Lancet，2005，365（9462）：879 - 890.

4　Chen Y，Tudi M，Sun J，et al. Genetic mutations in non-syndromic deafness patients of Uyghur and Han Chinese ethnicities in Xinjiang，China：a comparative study[J]. J Transl Med，2011，9（1）：154.

5　Qu C，Sun X，Shi Y，et al. Microarray-based mutation detection of pediatric sporadic nonsyndromic hearing loss in China[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol，2012，76（2）：235 - 239.

6　Morton CC，Nance WE. Newborn hearing screening—a silent revolution[J]. N Engl J Med，2006，354（20）：2151 - 2164.

7　王秋菊. 新生儿聋病基因筛查——悄然的革命[J]. 听力学及言语疾病杂志，2008，16（2）：83 - 88.

8　于丽玫，宇雅苹. 我国新生儿听力筛查现状[J]. 中国听力语言康复科学杂志，2010，8（5）：32 - 34.

9　周　凯，刘水霞，冯梦龙，等. 常见耳聋基因突变与区域及民族之间差异相关性研究进展[J]. 中国临床新医学，2019，12（12）：1349 - 1354.

10　杜　娟，许涓涓，黄萍丽，等. 南宁市 4679 例新生儿突变耳聋基因筛查结果[J]. 山东医药，2015，55（43）：17 - 19.

11　Chen S，Liang Z，Chen B，et al. The prevalence of deafness-associated mutations in neonates：a meta-analysis of clinical trials[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol，2019，121：99 - 108.

12　Gandía M，Del Castillo FJ，Rodríguez-Álvarez FJ，et al. A novel splice-site mutation in the GJB2 gene causing mild postlingual hearing impairment [J]. PLoS One，2013，8（9）：e73566.

13　郝伟明，李红霞，王　裕，等. 2015 - 2018 年晋东南地区新生儿耳聋基因突变发生情况分析[J]. 中国妇幼保健，2019，34（17）：4011 - 4015.

14　Xia JH，Liu CY，Tang BS，et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment.[J]. Nat Genet，1998，20（4）：370 - 373.

15　袁永一，黄德亮，于　飞，等. GJB3 在携带 GJB2 单等位基因突变的中国耳聋人群中的突变分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2010，45（4）：287 - 290.


［收稿日期　2020 - 02 - 02］［本文编辑　韦所苏　刘京虹］

**本文引用格式**

张　春，张继红，陆珍珍. 广西 2016 ~ 2018 年新生儿耳聋基因突变发生情况分析[J]. 中国临床新医学，2020，13（9）：921 - 923.