

广西地区先天性耳聋患者及其家系成员 常见耳聋基因突变特点分析

林钻平， 负 露， 甘函箫， 徐慧兰， 唐凤珠， 唐 杰， 陈睿春， 李凤提， 林敢生

基金项目：国家自然科学基金项目(编号:82060190)；广西科技厅重点研发项目(编号:桂科 AB17292089)；广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2017078,S201421-05)；广西卫健委科研项目(编号:Z20170366,Z2016593,Z2014215)

作者单位：530021 南宁,广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)耳鼻咽喉头颈科(林钻平,负 露,甘函箫,徐慧兰,唐凤珠,唐 杰,陈睿春,李凤提,林敢生)；541004 广西,桂林医学院(林钻平)

作者简介：林钻平,在读硕士研究生,研究方向:遗传性耳聋基因的研究。E-mail:457074163@qq.com

通信作者：唐凤珠,医学硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:耳外科学以及耳聋基因的研究。E-mail:1960491231@qq.com



唐凤珠,医学硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师。广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)耳鼻咽喉头颈科耳科组组长。任广西优生优育协会耳保健分会副会长,广西科技厅科技项目评估中心评估专家,《中国临床新医学》杂志审稿专家。对耳科各种常见疾病以及疑难杂症的诊断和治疗具有丰富的专业理论知识和临床经验,擅长耳显微外科手术及人工耳蜗植入术。并致力于开展先天性耳聋的耳聋基因诊断以及产前诊断,目前开展耳聋基因试剂盒的药物临床试验 2 项,其中 1 项为牵头单位。主持国家自然科学基金项目 1 项,广西科技厅重点研发课题 1 项,广西卫生健康委重点课题 2 项、自筹课题 4 项。在 SCI、国家级及省级期

刊发表论文 20 多篇,其中耳聋基因相关 SCI 论文 2 篇。荣获广西医药卫生适宜技术推广奖二等奖、三等奖各 1 项。多次荣获医院新技术新项目奖、医院科技拔尖人才奖,以及优秀医生、优秀指导老师等荣誉称号。

[摘要] **目的** 应用耳聋基因芯片对广西地区先天性耳聋患者及其直系家属进行筛查,分析广西地区耳聋的主要致聋基因及突变特点。**方法** 招募 2017 年 12 月至 2022 年 12 月广西壮族自治区人民医院收治的非综合征型耳聋(NSHL)患者及其直系血缘亲属共 336 例作为研究对象。采集外周血并提取 DNA,应用耳聋基因芯片检测受试者耳聋相关的 4 个热点基因中的 16 个突变位点: *GJB2* (35delG、176-191del16、235delC、299-300delAT), *GJB3* (538C > T、547G > A), *SLC26A4* (IVS7-2A > G、2168A > G、1174A > T、1226G > A、1229C > T、IVS15 + 5G > A、1975G > C、2027T > A),线粒体 12S rRNA (1494C > T、1555A > G),统计并分析其耳聋基因突变特点。**结果** 158 例耳聋患者中共检出常见耳聋基因突变 24 例(15.19%)。其中 *SLC26A4* 基因突变 15 例(9.49%), *GJB2* 基因突变 8 例(5.06%),线粒体 12S rRNA 突变 1 例(0.63%)。178 例听力正常的耳聋患者亲属共检出 22 例基因突变,检出率为 12.36%。其中 *SLC26A4* 基因突变 12 例(6.74%), *GJB2* 基因突变 10 例(5.62%)。**结论** *SLC26A4* 和 *GJB2* 是广西地区人群遗传性耳聋的常见突变基因,其中 *SLC26A4*c. IVS7-2A > G 位点突变率最高,其次为 *GJB2*c. 235delC 突变,应引起临床医师关注。

[关键词] 先天性遗传性耳聋； 耳聋基因； 基因芯片
[中图分类号] R 764 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806 (2023) 05 - 0437 - 05
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2023.05.04

Analysis on the characteristics of common deafness gene mutations in congenital deafness patients and their family members in Guangxi region LIN Zuan-ping, YUN Lu, GAN Han-xiao, et al. Department of Otolaryngology Head and Neck, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region(Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China; Guilin Medical University, Guangxi 541004, China

[Abstract] **Objective** To screen congenital deafness patients and their immediate family members in Guangxi region using the deafness gene chip detection method, and to analyze the main deafness-causing genes and the charac-

teristics of deafness gene mutations in Guangxi region. **Methods** A total of 336 patients with nonsyndromic hearing loss (NSHL) who were admitted to the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from December 2017 to December 2022 and their immediate family members were recruited as the research subjects. The peripheral blood of the patients was collected and their deoxyribonucleic acids (DNAs) were extracted, and the deafness gene chips were used to detect 16 mutation sites of 4 hot genes related to deafness. The 16 mutation sites included *GJB2* (35delG, 176-191del16, 235delC, 299-300delAT), *GJB3* (538C > T, 547G > A), *SLC26A4* (IVS7-2A > G, 2168A > G, 1174A > T, 1226G > A, 1229C > T, IVS15 + 5G > A, 1975G > C, 2027T > A) and mitochondrial 12S rRNA (1494C > T, 1555A > G), and the characteristics of these deafness gene mutations were analyzed statistically. **Results** The common deafness gene mutations in 24 cases of 158 deaf patients (15.19%) were detected. Among the common deafness gene mutations, there were 15 cases (9.49%) of *SLC26A4* gene mutation, 8 cases (5.06%) of *GJB2* gene mutation, and 1 case (0.63%) of mitochondrial 12S rRNA mutation. The common deafness gene mutations in 22 cases of 178 deaf patients' relatives with normal hearing were detected, with a detection rate of 12.36%. Among the common deafness gene mutations, there were 12 cases (6.74%) of *SLC26A4* gene mutation and 10 cases (5.62%) of *GJB2* gene mutation. **Conclusion** *SLC26A4* and *GJB2* are the common deafness gene mutations of hereditary deafness in a population in Guangxi region, and the mutation rate of *SLC26A4*c. IVS7-2A > G site is the highest, followed by *GJB2*c. 235delC mutation, which should be paid attention to by clinicians.

[**Key words**] Congenital hereditary deafness; Deafness gene; Gene chip

耳聋是残疾的主要病因之一,严重影响患者交流、学习和生活。据统计,2015 年全球约有 5 亿耳聋患者^[1],每 1 000 名新生儿就有 1~3 例罹患听力残疾,其中主要由遗传因素所导致者约占一半以上^[2]。耳聋常见病因包括遗传因素和环境因素,大部分患者为非综合征型耳聋(nonsyndromic hearing loss, NSHL),约占 70%。我国最常见的遗传性耳聋基因是 *GJB2*、*SLC26A4*、线粒体 12S rRNA、*GJB3*^[3]。目前,对于我国人群听力障碍的患病率调查研究较少,最近的数据可追溯至 2006 年第 2 次全国残疾人抽样调查,其结果显示,听力残疾者约有 2 780 万人。2010 年广西听力残疾人抽样调查结果显示,听力残疾在残疾人口中占比最高,约有 84.8 万人^[4]。本课题组的前期研究发现,广西感音神经性聋患者耳聋基因突变率低于全国平均水平,其主要突变基因是 *GJB2*,其次是 *SLC26A4*^[5]。为进一步了解广西耳聋基因突变情况,本研究通过耳聋基因芯片对广西 336 例先天性耳聋患者及其家系成员进行筛查,分析其基因突变特征,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 招募 2017 年 12 月至 2022 年 12 月我院耳鼻咽喉头颈科门诊收治的 NSHL 先证者及其直系血缘亲属共 336 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合诊断标准的先天性遗传性耳聋患者,且父母双方三代均为广西人,长期居住在广西 20 年以上;(2)患者和家属同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)诊断为非遗传性耳聋患者(如传导性耳聋)或伴有全身疾病者、智力障碍者,既往有脑炎、

脑膜炎、腮腺炎等明确非遗传因素致聋病史者;(2)家族三代内有外地迁移或者有与省外或国外种族联姻家族史的患者;(3)患者和家属不同意参加本研究。本研究经医院医学伦理委员会批准(科研广西科技-2017-29 号)。

1.1.1 耳聋家系招募 招募到 21 个耳聋家系(先证者 21 例),耳聋患者 52 例,听力正常的亲属 30 例,共 82 例。其中男 42 例,女 40 例;年龄 1~52 岁,平均年龄 20.81 岁。根据耳聋程度分类:双耳极重度感音神经性聋 34 例,双耳中度感音神经性聋 3 例,双耳轻度感音神经性聋 5 例,双耳轻度传导性聋 1 例,左耳轻度感音神经性聋 2 例,左耳重度、右耳极重度感音神经性聋 2 例,右耳重度、左耳极重度感音神经性聋 1 例,左耳重度、右耳中度感音神经性聋 1 例,左耳极重度感音神经性聋 1 例,右耳轻度感音神经性聋 1 例,左耳重度混合性聋 1 例。

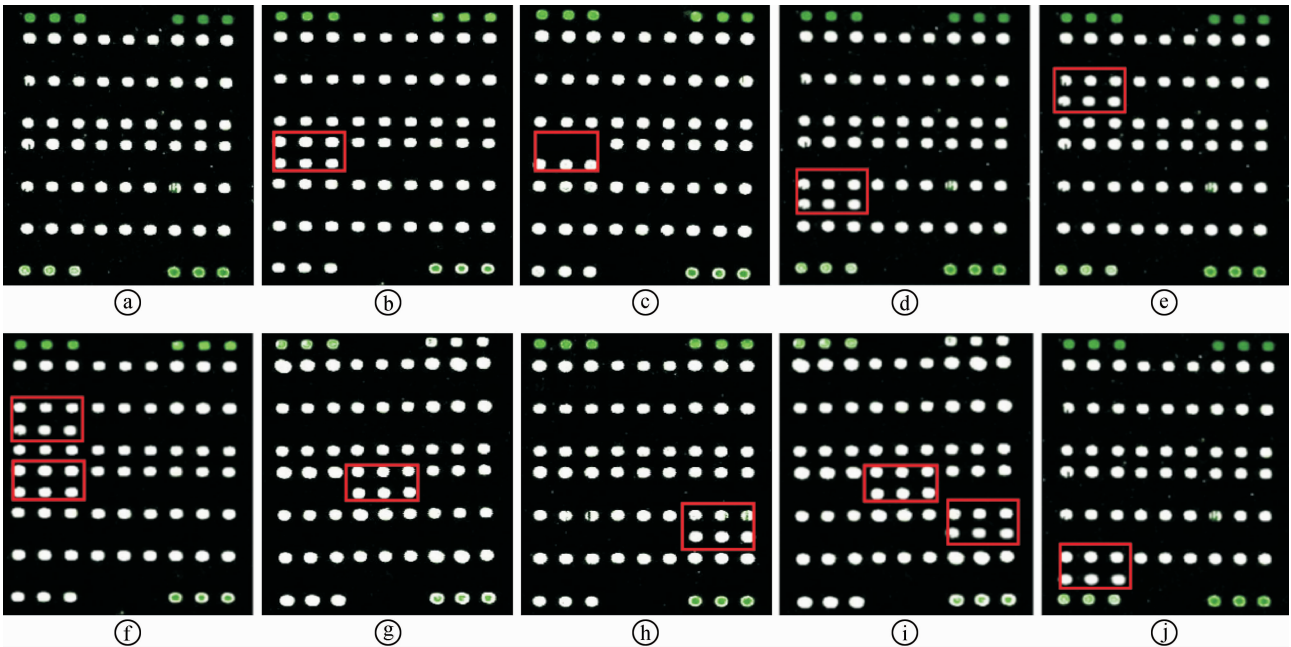
1.1.2 散发耳聋招募 招募到散发耳聋患者 106 例,其听力正常直系血缘亲属 148 例,共 254 例。其中男 124 例,女 130 例;年龄 4 个月~56 岁,平均年龄 22.3 岁。根据耳聋程度分类:双耳极重度感音神经性聋 91 例,双耳重度感音神经性聋 7 例,双耳中度感音神经性聋 4 例,右耳重度、左耳极重度感音神经性聋 1 例,右耳极重度、左耳重度感音神经性聋 1 例,左耳极重度感音神经性聋 1 例,右耳极重度感音神经性聋 1 例。

1.2 听力学评估方法 参照世界卫生组织防聋和听力损失项目报告(1997 年,日内瓦),以 0.5、1.0、2.0、4.0 KHz 频率计算平均听阈,听力损失分为 4 级:

(1)轻度聋:26~40 dB HL;(2)中度聋:41~60 dB HL;(3)重度聋:61~80 dB HL;(4)极重度聋:≥81 dB HL。成人主要采取纯音测听(pure tone audiometry,PTA)检查,对于不能完成主观听力检查的患儿采用客观听力检查[听性脑干反应(auditory brainstem response,ABR)检查、耳声发射(otoacoustic emission,OAE)检查和多频稳态诱发电位(multiple auditory steady-state evoked responses,ASSR)检查]进行评估。

1.3 基因检测方法 采集研究对象外周静脉血 3~5 ml,避免震荡,-20℃保存备检,并建立纸质及电子档案。应用亚能生物技术(深圳)有限公司生产

的核酸提取试剂[粤深械备 20150099 号;型号:全血 DNA(离心柱型)]及其配套仪器进行多重 PCR 扩增、芯片杂交、洗涤及扫描,检测样本 4 个常见致聋基因的 16 个常见突变位点:*GJB2*(35delG、176-191del16、235delC、299-300delAT),*GJB3*(538C>T、547G>A),*SLC26A4*(IVS7-2A>G、2168A>G、1174A>T、1226G>A、1229C>T、IVS15+5G>A、1975G>C、2027T>A),线粒体 12S rRNA(1494C>T、1555A>G)。根据荧光杂交信号和耳聋基因微阵列芯片探针排布位置进行信号读取及结果判读。见图 1。



①野生型;②*GJB2* 235delC 杂合突变;③*GJB2* 235delC 纯合突变;④*GJB2* 299-300delAT 杂合突变;⑤*GJB2* 176-191del16 杂合突变;⑥*GJB2* 176-191del16/235delC 复合杂合突变;⑦*SLC26A4* IVS7-2A>G 杂合突变;⑧*SLC26A4* 1229C>T 杂合突变;⑨*SLC26A4* IVS7-2A>G/1229C>T 复合杂合突变;⑩线粒体 12S rRNA 1494C>T 突变

图 1 耳聋基因芯片结果扫描图

2 结果

2.1 耳聋患者基因突变检出情况及突变特征 158 例耳聋患者中共检出常见耳聋基因突变 24 例(15.19%,24/158)。其中 *SLC26A4* 基因突变 15 例(9.49%,15/158),*GJB2* 基因突变 8 例(5.06%,8/158),线粒体 12S rRNA 突变 1 例(0.63%,1/158)。见表 1。

2.2 听力正常耳聋患者亲属基因突变检出情况及突变特征 178 例听力正常的耳聋患者亲属共检出 22 例基因突变,检出率为 12.36%(22/178)。其中 *SLC26A4* 基因突变 12 例(6.74%,12/178),*GJB2* 基因突变 10 例(5.62%,10/178)。见表 2。

表 1 158 例耳聋患者基因突变检出情况及突变特征

检查基因	突变位置	突变类型	阳性例数	突变率(%)
<i>SLC26A4</i>	IVS7-2A>G	单杂合突变	13	8.23
	1229C>T	单杂合突变	1	0.63
	IVS7-2A>G/1229C>T	复合杂合突变	1	0.63
<i>GJB2</i>	235delC	单杂合突变	4	2.53
	235delC	纯合突变	1	0.63
	299-300delAT	单杂合突变	2	1.27
	176-191del16/235delC	复合杂合突变	1	0.63
线粒体	1494C>T	均质突变	1	0.63
总计			24	15.19

表2 178例听力正常耳聋患者亲属基因突变
检出情况及突变特征

检查基因	突变位置	突变类型	阳性例数	突变率(%)
SLC26A4	IVS7-2A>G	单杂合突变	9	5.06
	1229C>T	单杂合突变	3	1.69
GJB2	235delC	单杂合突变	7	3.93
	299-300delAT	单杂合突变	2	1.12
	176-191del16	单杂合突变	1	0.56
总计			22	12.36

3 讨论

3.1 耳聋是一种严重影响患者身心健康的疾病,对患者的情感和认知发展都有深远影响。研究表明,一半以上的耳聋与遗传密切相关,遗传性耳聋中,先天性 NSHL 占 70% 左右,约 80% 的病例为常染色体隐性遗传,15% 为常染色体显性遗传,1% ~ 2% 为线粒体或 X 连锁遗传。迄今为止,已经发现了 140 多个与耳聋密切相关基因^[6]。我国常见的 NSHL 致病基因有 *GJB2*、*SLC26A4*、*GJB3* 和线粒体 12S rRNA,还有新近发现的 *MYO7A* 及 *TECTA* 基因等^[3]。对这些基因开展研究可帮助研究者从分子水平上认识耳聋遗传学,并可为患者提供个性、精准的临床咨询。

3.2 *GJB2* 基因是世界各地导致遗传性耳聋的最常见突变基因,是常染色体隐性遗传性耳聋的主要致病基因^[7]。*GJB2* 的突变导致 Cx26 蛋白在耳蜗中异常表达,Cx26 蛋白是维持钾离子循环通路的重要因子,其异常表达会使内耳淋巴液中钾离子失衡,导致听力损害^[8]。目前已知的 *GJB2* 基因突变类型有 100 余种^[9],我国最为常见的是 235delC,235delC 突变导致第 79 位密码子后面发生移码突变^[10]。Koohiyan 等^[11]针对 332 个不相关的家族开展研究,发现 *GJB2* 突变的平均频率为 16%,且通过对 PubMed 数据库进行系统搜索发现,不同种族群体的 *GJB2* 突变率存在差异。我国不同地区 *GJB2* 突变频率也不尽相同,Dai 等^[12]研究显示我国不同地区 NSHL 患者中 *GJB2* 突变的频率为 4% ~ 30.4%,湖南地区耳聋患者的 *GJB2* 基因突变检出率为 22.08% (34/154)^[13],山西太原地区的 *GJB2* 基因突变检出率为 20.16% (26/129)^[14],浙江地区的检出率则为 24.81% (452/1 822)^[15]。本研究结果显示,广西地区 158 例先天性耳聋患者中 *GJB2* 基因突变检出率为 5.06% (8/158),低于上述我国其他地区研究的检出率,可进一步扩大样本量进行验证。本研究中有 1 例患儿检出 *GJB2* c. 235delC 纯合突变,遗传自均是 *GJB2* c. 235delC 单杂合突变的父母;另 1 例

患儿检出 *GJB* c. 176-191del16/c. 235delC 复合杂合突变,父母分别是 *GJB* c. 176-191del16 和 *GJB* c. 235delC 单杂合突变,明确了致病基因。其余 6 例患者检出 *GJB* 单杂合突变,提示可能存在同一基因的不同位点突变,可通过基因靶向测序明确病因。有 10 例听力正常者检出 *GJB* 杂合突变为隐性携带者,后续可对其配偶进行该基因检测,以提供优生建议。

3.3 *SLC26A4* 基因是我国第二大常见耳聋基因,突变检出率仅次于 *GJB2* 基因。*SLC26A4* 基因突变可以通过一系列病理、生理改变导致耳聋,其可编码具有生理功能的 Pendrin 蛋白,主要表达于内淋巴管、内淋巴囊等结构中,参与氯离子的跨膜转运,维持内耳中内淋巴液系统的离子平衡状态^[16]。内耳是听觉系统的重要构成部分,有感音、声音-生物信号传递等重要生理功能。有研究显示,我国 *SLC26A4* 基因突变携带率为 2% ~ 3%。该基因突变极易导致大前庭导水管综合征,97.9% 的大前庭导水管综合征患者携带 *SLC26A4* 基因突变^[17]。大前庭水管综合征患者听力下降的发病时间一般较晚,且发病及病情加重多与导致颅内压升高的诱发因素有关,包括感冒、头部外伤等。通过耳聋基因检测和影像学检查可早期筛查此类患者,及早干预,有利于降低重度、极重度耳聋的发病率。在我国不同地区耳聋人群中,*SLC26A4* 基因突变频率为 4.76% ~ 24.4%,其中广西柳州的 *SLC26A4* 基因突变频率为 6.21%^[18]。在本研究中,158 例耳聋患者中有 15 例 (9.49%) 检出 *SLC26A4* 基因突变。而针对全部 336 例的 *SLC26A4* 基因常见突变位点筛查结果显示,基因突变检出率为 8.04% (27/336),是本组研究人群中排名第 1 位的致聋基因,提示本地区 *SLC26A4* 基因突变携带率可能处于高发水平。

3.4 线粒体 12S rRNA 突变是引起药物性耳聋的常见致病因素,属于母系遗传。Prezant 于 1993 年首次证实 mtDNA 突变存在于氨基糖苷类抗生素使用导致的耳聋,使得遗传因素在药物性耳聋发病中的重要性逐渐受到重视。此后,临床上开始关注这种特殊的耳聋,携带线粒体 12S rRNA 基因突变的人群有很大风险在常规使用氨基糖苷类抗生素时造成不可逆的听力下降。目前,对于线粒体 12S rRNA 研究比较多的是 1555A>G 和 1494C>T 突变,因为这 2 个位点突变会在 12S rRNA 高度保守的 A 位形成新的 1494C-G1555 或 1494U-A1555 碱基对,改变氨基糖苷类的结合位点,使人类的线粒体核糖体与细菌的相似,更易与氨基糖苷类抗生素结合,诱发或加重携带这些突变个体的听力损害^[19]。有针对山东地区新生儿耳聋基因及

听力筛查的结果显示,线粒体 12S rRNA 突变检出率达 0.21%^[20];而针对成都地区 1 427 例听力障碍患者的筛查发现,线粒体 12S rRNA 突变率高达 5.96%^[21]。本组研究发现 1 例线粒体 12S rRNA 1494C>T 突变患者,在耳聋患者中的检出率为 0.63%,低于上述研究结果,虽未能对其母亲进行采样,但可根据检测结果指导该家系成员用药,避免其后代因使用氨基糖苷类药物而致聋。

3.5 GJB3 基因是 1998 年在我国本土克隆和鉴定的第一个耳聋致病基因^[22],可引起常染色体隐性或显性遗传性 NSHL。综合诸多文献报道结果,笔者认为该基因突变率整体偏低,且国内各地区差异较大。本组 336 例受检者均未检出 *GJB3* 基因突变,后期进一步扩大检测,若仍未发现 *GJB3* 基因突变,则可以考虑暂不纳入广西地区先天性遗传性耳聋的常规基因检测中。

综上所述,*SLC26A4* 和 *GJB2* 是广西地区人群遗传性耳聋的常见突变基因,其中 *SLC26A4c. IVS7-2A>G* 位点突变率最高(6.85%,23/336),其次为 *GJB2c. 235delC* 突变(3.87%,13/336)。本组耳聋人群中与筛查位点有关的突变比例高达 15.19%,与国内相关研究相似,其中耳聋患者家属基因突变检出率达 12.36%,说明热点突变在耳聋人群中存在比例高,有必要在耳聋人群体中进行热点突变位点的筛查,其中 *SLC26A4c. IVS7-2A>G* 和 *GJB2c. 235delC* 应列为广西耳聋基因筛查的常规检测项目,为生育咨询提供信息。

参考文献

- [1] Wilson BS, Tucci DL, Merson MH, et al. Global hearing health care: new findings and perspectives[J]. Lancet, 2017,390(10111): 2503–2515.
- [2] Zhou Y, Li C, Li M, et al. Mutation analysis of common deafness genes among 1,201 patients with non-syndromic hearing loss in Shanxi Province[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019,7(3):e537.
- [3] 马小玲,潘丽华,刘倩,等.遗传性耳聋基因研究进展[J].中国现代医生,2021,59(5):189–192.
- [4] 叶辉信,高阳,张勉.广西壮族自治区听力残疾人抽样调查结果分析[J].听力学及言语疾病杂志,2010,18(2):144–146.
- [5] 刘闽,胥亮,刘水霞,等.广西地区 222 例感音神经性聋患者常见耳聋基因筛查结果分析[J].听力学及言语疾病杂志,2017,25(1):5–8.
- [6] 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.
- [7] 崔庆佳,黄丽辉. GJB2 基因突变与听力损失的关系[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,27(19):1099–1102.
- [8] 王美兰,马静. GJB2 基因突变导致的遗传性耳聋[J]. 中国听力语言康复科学杂志,2019,17(1):35–38.
- [9] 韩丹,许琰. 渝东北 1583 例新生儿耳聋基因筛查结果分析[J]. 中外医疗,2020,39(7):183–185.
- [10] 项延包,沈姗姗,林一,等. 常染色体隐性遗传耳聋家系的诊断和产前诊断[J]. 中华耳科学杂志,2012,10(3):360–363.
- [11] Koohiyan M, Koohian F, Azadegan-Dehkordi F. GJB2-related hearing loss in central Iran: review of the spectrum and frequency of gene mutations[J]. Ann Hum Genet, 2020,84(2):107–113.
- [12] Dai P, Yu F, Han B, et al. GJB2 mutation spectrum in 2,063 Chinese patients with nonsyndromic hearing impairment[J]. J Transl Med, 2009,7:26.
- [13] 胡鹏,邓忠,谭东辉,等. 湖南郴州非综合征型聋患者 *GJB2*、*SLC26A4* 和线粒体 DNA12SrRNA 基因突变分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2012,20(1):12–16.
- [14] 张强伟,张芩娜,杨向茹. 山西太原 129 例重度非综合征型感音神经性耳聋基因的筛查[J]. 中华耳科学杂志,2012,10(2):224–226.
- [15] 范文露,时雯雯,王必斌,等. 浙江省 1822 例非综合征性感音神经性聋患者 *GJB2* 基因突变分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(5):352–355.
- [16] Van Laer L, Cryns K, Smith RJ, et al. Nonsyndromic hearing loss[J]. Ear Hear, 2003,24(4):275–288.
- [17] Yuan Y, Guo W, Tang J, et al. Molecular epidemiology and functional assessment of novel allelic variants of *SLC26A4* in non-syndromic hearing loss patients with enlarged vestibular aqueduct in China[J]. PLoS One, 2012,7(11):e49984.
- [18] 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.
- [19] Ding Y, Lang J, Zhang J, et al. Screening for deafness-associated mitochondrial 12S rRNA mutations by using a multiplex allele-specific PCR method[J]. Biosci Rep, 2020,40(5):BSR20200778.
- [20] 孙毅,刘雅琳,刘晓莉,等. 山东省 9147 例新生儿耳聋基因和听力联合筛查结果分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2020,28(5):510–514.
- [21] Dai Q, Dai W, Wang D, et al. Molecular screening of patients with profound hearing loss from Chengdu, China[J]. Acta Otolaryngol, 2022,142(1):57–60.
- [22] Xia JH, Liu CY, Tang BS, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein β -3 associated with autosomal dominant hearing impairment[J]. Nat Genet, 1998,20(4):370–373.

[收稿日期 2023-01-04][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

林钻平,负露,甘涵箫,等. 广西地区先天性耳聋患者及其家系成员常见耳聋基因突变特点分析[J]. 中国临床新医学,2023,16(5):437–441.