

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2023.04.014

# 苏州地区新生儿听力与耳聋基因联合筛查结果分析

Analysis of Combined Screening Results of Hearing and Deafness Genes in Suzhou Area

肖艳荣 管明凤 陆鸿略

XIAO Yan-rong, GUAN Ming-feng, LU Hong-lue

**【摘要】目的** 分析苏州地区4284例新生儿听力和耳聋基因联合筛查结果,探讨新生儿听力和耳聋基因联合筛查的临床意义。**方法** 对2020年1月~2022年5月苏州科技城医院出生的4284例新生儿进行听力筛查,同时取足跟血对4个常见耳聋基因的21个突变位点进行测序,统计并分析筛查结果。**结果** 听力初筛通过3945例,通过率92.09%(3945/4284);未通过339例新生儿中有331例进行听力复筛,通过265例,复筛通过率80.06%(265/331);耳聋基因筛查突变阳性85例,阳性率1.98%(85/4284),4类常见耳聋基因GJB2、SLC26A4、GJB3和MT-RNR1突变筛查阳性率分别为0.68%(29/4284)、0.54%(23/4284)、0.30%(13/4284)、0.47%(20/4284);4210例通过听力筛查的新生儿耳聋基因突变筛查阳性83例,阳性率1.97%(83/4210);66例未通过听力筛查新生儿耳聋基因突变筛查阳性2例,阳性率3.03%(2/66);耳聋基因突变筛查阳性新生儿中,最终确诊听力损失2例,确诊率2.35%(2/85);耳聋基因突变筛查阴性新生儿中,最终确诊听力损失11例,确诊率0.26%(11/4199)。**结论** 听力和耳聋基因联合筛查可以有效弥补单纯听力筛查的不足,通过建立和完善听力和耳聋基因联合筛查制度,有效提升新生儿听力缺陷防治水平,扩大听力障碍儿童的预防和干预范围,具有重要的临床和实践意义。

**【关键词】** 新生儿;耳聋基因筛查;听力筛查

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical significance of combined screening of hearing and deafness genes in 4284 neonates in Suzhou area. **Methods** A total of 4284 neonates born in Suzhou Science and Technology City Hospital from January 2020 to May 2022 were screened for hearing, and heel blood was collected for sequencing of 21 loci of 4 common deafness genes, the screening results were statistically analyzed. **Results** Among 4284 neonates, 3945 passed the hearing screening, with a passing rate of 92.09% (3945/4284). Among the 339 neonates who failed the initial screening, 331 completed the re-screening and 265 passed the re-screening, with a passing rate of 80.06% (265/331). A total of 4284 neonates were screened for deafness gene, and 85 of them were found to be carrying deafness gene mutation, with a carrying rate of 1.98% (85/4284). The carrying rates of GJB2, SLC26A4, GJB3 and MT-RNR1 were 0.68% (29/4284), 0.54% (23/4284), 0.30% (13/4284) and 0.47% (20/4284). Among 4210 neonates who passed the hearing screening, 83 were deafness gene mutation carriers, with a carrying rate of 1.97% (83/4210). Among the 66 neonates who did not pass the hearing screening, there were 2 deafness gene mutation carriers (3.03%, 2/66). Among the newborns with deafness gene mutation, hearing loss was confirmed in 2 cases, with a diagnosis rate of 2.35% (2/85). Among the newborns without the deafness gene mutation, 11 cases were confirmed to have hearing loss, with a diagnosis rate of 0.26% (11/4199). **Conclusion** According to the research data, the combined hearing and deafness gene screening can effectively make up for the deficiency of simple hearing screening, it is of great clinical and practical significance to effectively improve the level of prevention and treatment of newborn hearing defects and expand the scope of prevention and intervention for hearing-impaired children by gradually establishing and improving the joint screening system of hearing and deafness genes.

**【Key words】** Newborn; Genetic screening for deafness; Hearing screening

新生儿听力损失是常见的出生缺陷之一,发病率为0.1%~0.3%,其中中度和极重度占比较高,约60%的新生儿听力损失与遗传因素有关<sup>[1,2]</sup>。听力缺陷常会给新生儿的生长发育带来严重的不良影响。为尽早发现听力损失新生儿,我国已全面普及新生儿听力筛查,并取得了较好的效果。但实践中也发现,部分新生儿出生早期通过听力筛查,成长过程中却出现听力损失,这种迟发性或渐

进性听力损失通常与遗传因素有关<sup>[3]</sup>。为提高新生儿听力缺陷早期检出率,王秋菊等<sup>[4]</sup>提出新生儿听力与耳聋基因联合筛查的理念,即在广泛开展的新生儿听力筛查的基础上增加耳聋易感基因筛查。目前联合筛查已在全国广泛开展。本研究分析苏州地区4284例新生儿听力和耳聋基因联合筛查的结果,探讨联合筛查的作用和意义,总结本地区联合筛查存在的问题,为后续工作的推动与改

作者单位:苏州科技城医院耳鼻喉科 苏州 215153

作者简介:肖艳荣 本科 初级技师;研究方向:听力学与听力障碍

通讯作者:陆鸿略,E-mail:13833404032@163.com

进提供现实依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月~2022年5月苏州科技城医院出生的4291例新生儿,通过对新生儿父母进行宣教,在征求其意见并签署知情同意后,对4284例新生儿进行听力和耳聋基因联合筛查,其中男2296例,女1988例。

### 1.2 研究方法

1.2.1 听力筛查 新生儿出生3天内采用耳声发射(OAE)进行听力初筛。对于听力初筛未通过的新生儿,在42天内进行听力复筛,听力复筛通常采用OAE或自动听性脑干反应(AABR),OAE主要对耳蜗外毛细胞进行测试,其敏感度和特异度可达95%以上,AABR可以对耳蜗内毛细胞及蜗后进行测试,两者结合可以更好地评估新生儿听力情况<sup>[5]</sup>。对于听力复筛未通过的新生儿,在3个月内转诊至指定的诊断机构进行全面的听力学诊断和评估,并定期进行电话回访。

1.2.2 耳聋基因筛查 新生儿出生后3天内采足跟血送至检测机构,通过对受检者血液等样本提取DNA,采用高通量测序技术及Sanger测序技术,对耳聋基因高发突变位点进行检测,其中包括*GJB2*(35delG,167del7,176\_191del16,235delC,299\_300delAT)、*GJB3*(538C>T,547G>A)、*SLC26A4*(281C>T,589G>A,IVS7-2A>G,1174A>T,1226G>A,1229C>T,IVS15+5G>A,1975G>C,2027T>A,2162C>T,2168A>G)和*MT-RNR1*(1494C>T,1555A>G,1095T>C)4个常见耳聋基因共21个突变点位。耳聋基因筛查检测技术成熟,检测结果自动分析得出,检测准确率高。

1.2.3 听力学诊断 未通过听力筛查的新生儿在3月龄进行听力学诊断,以ABR的检测结果作为判定听力损

失程度的依据。ABR的V波反应阈小于30 dB nHL为听力正常,31~50 dB nHL为轻度听力损失,51~70 dB nHL为中度听力损失,71~90 dB nHL为重度听力损失,大于90 dB nHL为极重度听力损失。

## 2 结果

### 2.1 听力筛查结果

4284例新生儿中,听力初筛通过3945例,未通过339例,通过率为92.09%(3945/4284)。未通过听力初筛的新生儿中,完成听力复筛331例,未进行听力复筛8例,复筛完成率97.64%(331/339)。完成听力复筛的新生儿中,通过265例,未通过66例,复筛通过率80.06%(265/331)。

### 2.2 耳聋基因筛查结果

4284例新生儿中,耳聋基因突变筛查阳性85例,阳性率1.98%(85/4284),除1例为*GJB2*复合杂合突变外,其余均为单基因杂合突变,其中*GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4*、*MT-RNR1*基因突变筛查阳性新生儿分别有28例、13例、23例、20例,阳性率分别为0.65%(28/4284)、0.30%(13/4284)、0.54%(23/4284)、0.47%(20/4284),见表1。

### 2.3 听力与耳聋基因联合筛查结果

4284例新生儿中,听力筛查与基因筛查均通过4127例,联合筛查通过率为96.34%(4127/4284);听力筛查与基因筛查均未通过2例;听力筛查通过但基因筛查未通过83例;听力筛查未通过但基因筛查通过64例;基因筛查通过、听力初筛未通过但未进行听力复筛8例。

### 2.4 听力学诊断结果

66例未通过听力筛查的新生儿在3月龄进行听力学诊断,其中2例为听力筛查与基因筛查均未通过,64例为听力筛查未通过但基因筛查通过。最终有13例新生儿确诊为听力损失,先天性听力损失检出率为0.30%(13/4284),见表2。

表1 85例耳聋基因突变筛查阳性新生儿耳聋基因突变位点及听力筛查情况

基因	位点	例数	阳性率(%) (n=4284)	听力筛查情况
<i>GJB2</i>	176_191del16	3	0.07	2例通过,1例双耳未通过
	235delC	21	0.49	21例通过
	299_300delAT	4	0.09	4例通过
	235delC/299_300delAT 杂合	1	0.02	1例双耳未通过
<i>GJB3</i>	538C>T	6	0.14	6例通过
	547G>A	7	0.16	7例通过
<i>SLC26A4</i>	1174A>T	1	0.02	1例通过
	1975G>C	4	0.09	4例通过
	2027T>A	1	0.02	1例通过
	2168A>G	3	0.07	3例通过
	IVS7-2A>G	14	0.33	14例通过
<i>MT-RNR1</i>	1095T>C	14	0.33	14例通过
	1555A>G	6	0.14	6例通过
合计		85	1.98	83例通过,2例双耳未通过

表2 13例确诊先天性听力损伤新生儿诊断结果

序号	听力筛查		基因筛查	听力学诊断结果		ABR反应阈/dB nHL		后续诊疗情况
	左	右		左	右	左	右	
1	未通过	未通过	阴性	中度	中度	65	65	双耳配戴助听器,定期复查
2	未通过	通过	阴性	轻度	正常	50	30	定期复查
3	未通过	通过	阴性	极重度	正常	95	25	左耳配戴助听器,定期复查
4	未通过	未通过	阴性	轻度	中度	50	55	定期复查
5	未通过	通过	阴性	极重度	正常	95	30	左耳植入人工耳蜗,定期复查
6	未通过	通过	阴性	轻度	正常	50	30	定期复查
7	未通过	未通过	阴性	中度	轻度	55	50	定期复查
8	未通过	通过	阴性	重度	正常	90	25	左耳配戴助听器,定期复查
9	未通过	通过	阴性	中度	中度	60	55	定期复查
10	未通过	未通过	<i>GJB2</i> [176_191del16]阳性	中度	正常	55	30	定期复查
11	未通过	通过	阴性	中度	正常	60	20	定期复查
12	未通过	未通过	阴性	轻度	轻度	50	50	定期复查
13	未通过	未通过	<i>GJB2</i> [235delC/299_300delAT compound]阳性	极重度	极重度	95	95	双耳配戴助听器,定期复查

### 3 讨论

新生儿出现听力障碍的原因包括环境因素、遗传因素、疾病因素等,通过听力筛查可以及早发现新生儿听力问题<sup>[6]</sup>。听力损失存在隐匿性、迟发性等特点,单纯进行听力筛查无法检测出迟发性耳聋或渐进性听力损失,这类听力损失通常与遗传因素有关,因此,有针对性地进行耳聋基因筛查,可以有效提高听力障碍新生儿的发现率<sup>[7,8]</sup>。根据流行病学研究,我国常见耳聋基因有*GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4*、*MT-RNR1*,苏州地区针对新生儿开展的免费耳聋基因筛查即为上述4类基因。

#### 3.1 耳聋基因筛查结果

*GJB2*是常见的一种遗传性耳聋基因,为常染色体隐性遗传,中国人人群中约20%的耳聋患者是由*GJB2*基因突变导致,其中常见的突变是235delC位点<sup>[9,10]</sup>。本研究共筛查出29例*GJB2*基因突变阳性新生儿,其中21例突变位点为235delC,占比72.41%(21/29),统计结果符合预期。最终确诊的听障患儿中,1例为*GJB2*复合杂合突变,1例为*GJB2*单杂合突变。*GJB2*复合杂合突变阳性患儿听力初筛和复筛均未通过,最后经过综合临床诊断为重度听力损失,通过问询得知该患儿有耳聋家族遗传史,因此建议患儿及其家属进行耳聋基因测试,并对患儿家属进行婚育指导。*GJB2*单杂合突变阳性患儿听力损失为轻中度,但未能明确患儿的遗传学病因,这是由于*GJB2*基因目前已经鉴定出100多种不同的致病突变,不同突变可能会出现不同听力表型,建议该患儿进行*GJB2*基因全序列测试,平时应关注患儿的听力情况。

*SLC26A4*耳聋基因可能引起遗传性感音神经性耳聋,为常染色体隐性遗传,该基因的不同突变位点与前庭水管扩大有直接关系<sup>[11,12]</sup>。本研究筛查出23例*SLC26A4*单基因杂合突变阳性新生儿,其中14例为IVS7-2A>G位

点,占比60.87%(14/23),未发现纯合突变或复合杂合突变,*SLC26A4*单基因突变阳性新生儿听力筛查均通过,通过后期回访得知,目前均未出现听力下降或听力障碍问题。*SLC26A4*基因突变仍有可能出现后天中度以上感音神经性耳聋,发病年龄集中在学龄前,因此需要定期进行听力检测,若出现听力下降或听力损失,建议进行*SLC26A4*基因全序列测试以确定病因,同时尽快进行临床干预,通过配戴助听器或植入人工耳蜗改善听力状况,日常生活中也应避免剧烈运动或头部外伤等。

*GJB3*耳聋基因可能导致后天高频感音神经性耳聋,热门位点为538C>T和547G>A。本研究共筛查出13例*GJB3*基因单杂合突变阳性新生儿,两个热门位点538C>T、547G>A阳性者比例约为1:1,听力筛查以及后期回访均未发现确诊病例。

*MT-RNR1*线粒体基因属于药物性耳聋基因,携带该基因突变的人群对氨基糖苷类药物敏感。本研究共筛查出20例*MT-RNR1*基因突变阳性新生儿,其中1095T>C突变位点14例,1555A>G突变位点6例,未发现1494C>T突变位点阳性者,20例*MT-RNR1*基因突变阳性新生儿均通过听力筛查。针对*MT-RNR1*基因突变阳性者及其母系家族成员应慎用氨基糖苷类抗生素或在医师指导下用药,避免药物性耳聋。

#### 3.2 听力和耳聋基因联合筛查结果

本研究中,听力和耳聋基因联合筛查未通过的新生儿有149例,其中83例基因筛查未通过、64例听力筛查未通过、2例听力和耳聋基因筛查均未通过。对于听力筛查通过但基因筛查未通过的新生儿,虽然目前并未出现听力损失,但由于基因不完全外显、表达变异性等原因,仍有迟发性耳聋的风险,应密切关注新生儿的听力情况,并在日常生活中采取有效地防护措施避免或减缓新生儿听

力下降,尤其是对于有耳聋家族史的新生儿,建议进行耳聋基因全序列测序,以便有针对性地进行遗传学咨询和优生优育指导。对于听力筛查未通过但基因筛查通过的新生儿需及时进行听力学诊断,并在日常生活中关注新生儿的听力情况。对于听力筛查和基因筛查均未通过的新生儿是重点关注和回访对象,往往早期就会出现听力损失,需尽早确定病情并进行干预。对于听力筛查和基因筛查都通过的新生儿,主要是预防中耳炎的发生,做到及时发现、及时治疗。本研究中有8例基因筛查正常、听力初筛未通过但未进行听力复筛的新生儿,经后期回访得知,目前听力正常。

根据联合筛查结果,未通过听力筛查的66例新生儿在3月龄进行听力学诊断,最终13例确诊为听力损失,其中2例耳聋基因筛查未通过,基因筛查通过但确诊为听力损失的患儿可能是携带非筛查范围内的耳聋基因突变。本研究中,常见耳聋基因突变筛查阳性新生儿出现听力损失的比例为2.35%(2/85),筛查阴性新生儿出现听力损失的比例为0.26%(11/4199),前者出现听力损失的比例更高。根据研究结果可知,听力和耳聋基因联合筛查可以及早发现新生儿听力障碍疾病,有效提高听力障碍疾病发现率,为预防迟发性或渐进性听力损失提供重要参考,两者具备很强的互补关系<sup>[13,14]</sup>。

确诊听力损失的13例患儿中,4例配戴助听器,1例植入人工耳蜗,其余8例患儿家长选择继续观察。对于诊断为轻中度听力损失的患儿,一般建议持续观察听力情况并定期复查;对于诊断为重度或极重度听力损失的患儿,一般建议尽早配戴助听器或植入人工耳蜗,避免错过言语发展关键期。

随着听力和耳聋基因联合筛查工作的推进,苏州地区逐步建立和完善听力缺陷预防检测和预警机制,建立预防听力缺陷管理服务数据库,将本地区所有检测人员的检测结果入库,避免重复检查,同时为携带遗传性耳聋基因突变人群提供预警服务,提高服务效率。实践中发现本地区联合筛查存在以下问题,需待改进。首先,目前只对4个常见耳聋基因部分突变点位进行检测,受限于检测手段及财政负担,无法免费普查所有已知的致聋基因突变点位。其次,对于听力和耳聋基因联合筛查的宣传不足,导致部分听力或耳聋基因筛查出现异常的新生儿家长不能正确认识筛查结果认为只要听力筛查通过,即便耳聋基因突变筛查阳性也无需重视和预防,因此需要进一步做好社会宣传,积极借助传统媒体和新媒体力量加大听力缺陷预防知识的普及与宣教力度,提高社会对听力缺陷预防工作重要性的认识。再次,听力联合筛查从业者的专业知识水平需要进一步提高,定期加强相关

医务人员培训,规范听力筛查的标准操作,提高耳聋基因报告的解读能力,提升听力缺陷预防宣教水平等。最后,苏州地区只对新生儿进行常见耳聋基因筛查,未实现对育龄夫妇的普遍筛查,建议将耳聋基因筛查列入婚检和育龄夫妇的产前检查,通过一级和二级预防,降低听力缺陷新生儿的发生率。

综上所述,新生儿听力和耳聋基因联合筛查可以相互补充,及早发现可能存在遗传性听力损伤的新生儿,有效扩大听力障碍新生儿干预范围。通过对联合筛查中出现异常的新生儿进行安全用药或日常听力保健指导,预防或避免由于遗传、药物、外伤等因素导致的迟发性听力损伤,同时定期对遗传性耳聋高危患儿进行听力检查,及对患儿听力状况作出评估,为早期发现、预测耳聋发生及制定干预措施提供参考。

#### 参考文献

- [1] Wrobel C, Zafeiriou M, Moser T. Understanding and treating paediatric hearing impairment[J]. EBioMedicine,2021,63:103171.
- [2] Xiao M, Yan D, Hui J, et al. The genetic bases for non-syndromic hearing loss among Chinese[J]. Journal of Human Genetics, 2009, 54(3):131-140.
- [3] 王秋菊,赵亚丽,兰兰,等. 新生儿耳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.
- [4] 王秋菊. 新生儿耳聋病基因筛查——悄然的革命[J]. 听力学及言语疾病杂志,2008,16(2):83-88.
- [5] 文铨,黄丽辉,王现蕾,等. OAE和AABR在新生儿听力筛查中听力损失检出效能的Meta分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2020,28(2):201-206.
- [6] 韩雪梅,罗寒依,李亚婷,等. 新生儿听力筛查及听力障碍影响因素分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志,2020,18(3):175-177.
- [7] 韩冰,李倩,纵亮,等. 新生儿听力及基因联合筛查临床实践及筛查模式研究[J]. 中华耳科学杂志,2013,11(3):380-383.
- [8] Zhang J, Wang P, Han B, et al. Newborn hearing concurrent genetic screening for hearing impairment—A clinical practice in 58,397 neonates in Tianjin, China[J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2013, 77(12): 1929-1935.
- [9] 孙毅,孙丽丽,潘持国,等. 918例听障人群耳聋基因筛查结果分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志,2019,17(6):426-429.
- [10] 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.
- [11] 林颖,黄利芬,周枫,等. 206例非综合征型听障儿童听力学及基因型分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志,2019,17(4):266-269.
- [12] Yu H, Liu D, Yang J, et al. Prevalence of mutations in the GJB2, SLC26A4, GJB3, and MT-RNR1 genes in 103 children with sensorineural hearing loss in Shaoxing, China[J]. Ear, Nose, & Throat Journal,2018,97(6):E33-E38.
- [13] 韩冰,王秋菊. 新生儿听力和基因联合筛查研究现状[J]. 中华耳科学杂志,2013,11(2):309-312.
- [14] 刘清明,田野,於娟娟,等. 新生儿听力与耳聋基因联合筛查随访研究[J]. 听力学及言语疾病杂志,2019,27(1):20-24.

收稿日期 2022-07-23

责任编辑 蒋春