

育龄妇女常见耳聋基因筛查及出生缺陷预防回顾性分析

刘玲 余丽华 丁红珂 张彦 曾玉坤*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400)

【摘要】 目的 分析广州地区正常听力育龄妇女耳聋相关基因的产前筛查与产前诊断探索遗传性耳聋一级预防的方法。**方法** 应用遗传性耳聋基因芯片法对 13 452 名正常听力育龄妇女进行检测,对携带者配偶进行相关基因的检测,相同致病基因携带者知情同意选择产前诊断及进行分娩结局随访。**结果** 在广州地区正常听力育龄妇女人群中耳聋相关基因携带率为 3.35%(451/13 452),各耳聋基因在人群中携带率分别为 *GJB2* 基因 1.87%、*SLC26A4* 基因 1.12%、线粒体 12*SrRNA* 0.20%、*GJB3* 基因 0.16%。在妻子为携带者的情况下,232 例配偶进行相关基因检测,其中 c.109G>A 的携带率达 12.5%。在 33 对同基因携带者夫妇中,18 例孕妇选择进一步产前诊断,1 例孕妇选择终止妊娠。随访夫妇均为携带者的新生儿听力情况,受检者均自诉新生儿听力筛查正常,其中包含 2 例产前诊断基因型为 *GJB2* 基因 c.235delC 复合 c.109G>A 的患者。**结论** 耳聋筛查在正常听力育龄妇女中可有效检出大量潜在的耳聋携带者,并对其用药安全及新生儿听力监测有一定的指导意义。

【关键词】 耳聋;育龄妇女;耳聋筛查

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To explore the method of primary prevention for hereditary deafness, the prenatal screening and prenatal diagnosis of deafness-related genes were analyzed in normal hearing women of childbearing age in Guangzhou. **Method** A total of 13 452 women of childbearing age with normal hearing were tested with chip technology. The carriers' spouses were analyzed for related gene test. For those couples at risk, they could choose prenatal diagnosis with informed consent and their further delivery outcomes were tracked. **Results** The carrier rate was 3.35% (451/13452) among the normal hearing participants. The mutation rate of *GJB2*, *SLC26A4*, 12*SrRNA* and *GJB3* were 1.88%, 1.12%, 0.20% and 0.16%. Among the 232 spouses' test, the carrier rate of c.109G>A was 12.5%. Of the 33 carrier couples, 18 chose for further prenatal diagnosis, and 1 pregnant woman chose abortion. Follow-up showed that those infants whose parents are both carrier had all passed newborn hearing screening, including 2 infants with genotype of c.235delC, c.109G>A. **Conclusions** Deafness screening can effectively detect a large number of potential carriers among women of childbearing age, and it has a certain significance for drug safety and newborns' hearing monitoring.

【Key words】 deafness; women of childbearing age; deafness screening

耳聋是影响人类健康和生活的常见疾病,据统计 60% 的耳聋患者为遗传因素导致的,另 40% 为环境因素所致。遗传性耳聋根据其表型又可分为综合

征型耳聋 (syndromic hearing loss, SHL, 约占 30%) 和非综合征型耳聋 (nonsyndromic hearing loss, NSHL, 约占 70%)。在遗传性非综合征型耳聋中,80% 为常染色体隐性遗传病,因此,在正常听力人群中存在大量隐形基因携带者。据全国性聋病

分子流行病学调查显示,*GJB2*、*SLC26A4*、线粒体基因(A1555G和C1494T突变)是导致中国大部分遗传性耳聋发生的3个最常见的致病基因^[1]。在孕期进行耳聋基因检测和胎儿的产前诊断即可有效防止聋儿出生,并对耳聋高危夫妇再生育健康子女进行遗传指导。

1 资料与方法

1.1 基本资料 收集2014年1月至2016年11月间,在广东省妇幼保健医院就诊正常听力孕前/产前妇女13 452例,年龄15~45岁,受检对象主要来自广州及其周边地区(包括24例外籍人士)。在对患者进行耳聋知识宣传后,自愿进行晶芯™9项遗传性耳聋基因检测试剂盒进行突变热点的初筛。

1.2 方法 对于女方筛查结果为携带者的家庭进行电话随访及门诊咨询建议配偶进行进一步基因检

测。配偶的检测方法为芯片筛查结合相应基因序列分析,而由于*GJB2*基因序列短及突变率高,所有基因序列分析均进行*GJB2*及相应基因检测。

对于夫妻双方同为相同致病基因携带者的家庭,在夫妻双方充分知情并同意情况下进行产前诊断,经超声介导行绒毛穿刺术或羊膜腔穿刺术取得胎儿样本,进行产前基因检测。

2 结果

2.1 在13 452例正常听力孕前/产前妇女,检出至少含有1个位点突变的携带者451例,总体检出率3.35%。在耳聋突变基因携带者中,以*GJB2*基因的235delC和*SLC26A4*基因IVS7-2A>G杂合突变为主,分别为205例和132例;线粒体突变27例(详见表1)。

表1 13 452例育龄妇女耳聋筛查情况表

突变类型	<i>GJB2</i> 基因				<i>SLC26A4</i> 基因		mtDNA 12SrRNA		<i>GJB3</i> 基因	双重杂合 ¹	合计
	35 delG	176 del16	235 delC	299 delAT	IVS7-2 A>G	2168 A>G	1494 C>T	1555 A>G	538 C>T		
检出量(例)	2	10	205	34	132	18	2	25	22	1	451
检出率(%)	0.01	0.07	1.52	0.25	0.98	0.13	0.02	0.19	0.16	0.01	3.35
携带者中比例(%)	0.44	2.22	45.45	7.54	29.27	3.99	0.44	5.54	4.88	0.22	100

注:1 双重杂合突变类型为*GJB2*基因235 delC杂合、*SLC26A4*基因IVS7-2 A>G杂合

2.2 在232携带者配偶人群中,电话随访自诉大部分表现为听力正常(含1例基因型为*GJB2*基因c.109G>A纯合患者),有2例患者自诉为弱听,基因型分别为*GJB2*基因c.109G>A纯合、*GJB2*基因

c.235delC复合c.109G>A。在232例携带者配偶检测结果中,以*GJB2*基因的c.109G>A、c.235delC、和*SLC26A4*基因IVS7-2A>G突变为主(详见表2)。

表2 232例携带者配偶耳聋基因突变情况表

突变类型	<i>GJB2</i> 基因			<i>SLC26A4</i> 基因		<i>GJB3</i>	<i>12SrRNA</i>	总计
	109G>A	235delC ²	其他	IVS7-2 ³	其他 ⁴	538 C>T	1555 A>G	
检出量(例)	26	11	1	3	4	1	1	47
检出率(%)	11.21	4.74	0.43	1.29	1.72	0.43	0.43	20.26
异常群体中比例(%)	55.32	23.40	2.13	6.38	8.51	2.13	2.13	100.00

注:1. 含纯合2例,其余计算不含109G>A合并其他突变4例;2 含复合杂合109G>A1例;3. 含双重杂合109G>A1例;4 含双重杂合109G>A突变1例

2.3 耳聋基因携带孕妇的回访情况

2.3.1 产前遗传咨询及产前诊断情况 截止到2016年11月,通过电话随访及门诊回访232对夫妻进行了进一步的遗传咨询并对丈夫相关基因进行了检测。其中同基因携带为33例,其中2例暂未怀孕,18对夫妻经知情同意选择进一步产前诊断,其余拒绝产前诊断。

2.3.2 胎儿产前诊断结果及新生儿听力随访

18例胎儿产前诊断结果中,3例胎儿遗传父母双方变异(均为c.235delC复合c.109G>A),携带者10例,5例未遗传父母双方变异。术后随访,1例患者因胎儿复合杂合变异选择终止妊娠。产后电话随访夫妇双方均为携带者的30例新生儿听力情况,自诉新生儿听力筛查均为正常,其中包含2例产前诊

断为 *GJB2* 基因 c. 235delC 复合 c. 109G>A 患者。

3 讨论

东亚地区人群以 *GJB2* 基因 235delC 和 *SLC26A4* 基因 IVS7-2A>G、2168A>G 等多见^[2,3]。在本次报道中,*GJB2* 也是检出率最高的突变基因,仅 235delC 杂合突变占有所有检出突变的,*SLC26A4* 基因突变次之。这一结果与国内以往报道相近,也与本院前期报道的一致^[4]。*GJB2* 基因和 *SLC26A4* 基因突变有明显的地区差异性,*GJB2* 35delG 突变在高加索人群常见,在欧洲和美国,携带率在 2%~4%^[5,6]。本次报道的 2 例 *GJB2* 35delG 均为外籍人士。值得一提的是,芯片检测发现 1 例 35delG 假阳性,该受检者籍贯为广东,经测序验证位为 c. 33G>C,推测原因为邻近多态位点影响。*GJB2* 35delG 在中国人群中突变率低,对此对于 35delG 芯片阳性建议行测序验证。

22 例携带 *GJB3* 基因 c. 538 C>T 受检者电话随访中,针对听力情况特别是尖叫等高频区域是否受损进行询问,所有携带 c. 538 的受检者均表示听力正常但未行耳鼻喉科专业检查,其中包含 1 例 c. 538 C>T 纯合。*GJB3* 基因 c. 538 C>T 早期研究认为是常染色体显性遗传模式的高频率听力损失^[7],但后期对于 *GJB3* 基因变异是否致病尚存在争议^[8],结合本次报道临床对于 *GJB3* 基因 c. 538C>T 的咨询建议应谨慎。

在 mtDNA 突变携带者电话随访中,大部分受检者表示无耳聋家族史且对是否曾接触过氨基糖苷类抗生素不详。目前,国内一方面存在抗生素的滥用现象,而另一方面对孕妇的孕期安全用药又日益重视,对此我们工作中不仅需要对 mtDNA 突变携带者加强本人及母系亲属的用药宣教,更需要对正常听力人群加强药物性耳聋的宣教。

另外在本次调查中,在 232 例携带者的男性配偶中 c. 109G>A 的携带率为 12.5%,其中包含 3 例 c. 109G>A 纯合或者复合其他已知致病突变。c. 109G>A 的致病性在部分文献报道中是存在争议性的^[9,10],主要是 c. 109G>A 纯合或复合其他已知致病突变在临床表现多样化。目前认为 c. 109G

>A 与轻度或中度听力障碍相关,Snoeckx 等^[3]研究了 10 个复合 c. 109G>A 基因型组合中发现 9 个与轻度听力障碍相关,该突变将导致不能诱导同型间隙连接通道的形成。在本次报道中,3 例成年男性受检者中有 2 例自诉表现为弱听,与轻型耳聋表现一致,但是缺乏更多临床数据的统计分析。另新生儿中 2 例基因型为复合 c. 109G>A 而听筛正常,这类病人后期的临床表现尚未知,病人不仅需要定期监测听力情况,也需要我们后期的追踪随访。对于此我们尚需更多的数据及研究来拓展 c. 109G>A 的致病性认识。针对这类病人的临床咨询,首先我们应充分告知它的临床表型多样化,让病人知情自行选择进行是否进行产前诊断及胎儿去留。

4 结论

耳聋筛查在正常听力育龄妇女中可有效检出大量潜在的耳聋携带者,可以有效地避免耳聋患儿的出生,对于预防药物性耳聋也是很有效的检出手段。随着耳聋出生缺陷预防工程在临床的铺展,一些检测或者遗传咨询过程中遇到的问题也在增多,如检测假阳性、表型-基因型差异性问题,对于检测人员及遗传咨询医生都需要不断完善自我。

参 考 文 献

- [1] Yuan Y, You Y, Huang D, et al. Comprehensive molecular etiology analysis of nonsyndromic hearing impairment from typical areas in China[J]. J Transl Med, 2009, 7:79.
- [2] Kim SY, Kim AR, Han KH, et al. Residual hearing in DFNB1 deafness and its clinical implication in a Korean population[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0125416.
- [3] Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, et al. *GJB2* mutations and degree of hearing loss: a multicenter study[J]. Am J Hum Genet, 2005, 77(6):945-957.
- [4] Yin A, Liu C, Zhang Y, et al. The carrier rate and mutation spectrum of genes associated with hearing loss in South China hearing female population of childbearing age[J]. BMC Medical Genetics, 2013, 14:57.
- [5] Estivill X, Fortina P, Surrey S, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness[J]. Lancet, 1998, 351:394-398.
- [6] Green GE, Scott DA, McDonald JM, et al. Carrier rates in

- the Midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness[J]. JAMA, 1999, 281:2211-2216.
- [7] Xia JH, Liu CY, Tang BS, et al. Mutations in the gene encoding gapjunction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearingimpairment[J]. Nat Genet, 1998, 20(4): 370-373.
- [8] Huang S, Huang B, Wang G, et al. The relationship between the GJB3 c. 538C>T variant and hearing phenotype in the Chinese population[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 102:67-70.
- [9] Wattanasirichaigoon D, Limwongse C, Jariengprasert C, et al. High prevalence of V37I genetic variant in the connexin-26 (GJB2) gene among non-syndromic hearing-impaired and control Thai individuals[J]. Clin Genet, 2004, 66:452-460.
- [10] Marlin S, Garabedian EN, Roger G, et al. Connexin 26 gene mutations in congenitally deaf children: pitfalls for genetic counseling[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127:927-933.

(收稿日期:2018-08-14)

编辑:宋文颖