

杭州市 5 279 例新生儿耳聋基因突变筛查及突变携带者随访结果分析

梅瑾 王敏 王昊 何茶英 连结静 傅婷婷 胡文胜

【摘要】 目的 了解杭州市新生儿常见耳聋基因突变携带率和突变类型, 探讨听力-耳聋基因联合筛查在先天性耳聋早期诊断与干预中的作用。方法 采集 2018 年 6 月至 2019 年 12 月在杭州市妇产科医院出生的 5 279 例新生儿足底血, 提取 DNA 并应用微阵列芯片杂交法检测 4 个常见耳聋基因(GJB2、GJB3、SCL26A4、线粒体 12SrRNA)15 个突变位点, 关联新生儿听力筛查结果比较相关性, 对耳聋基因突变新生儿父母行耳聋基因筛查验证, 评估遗传因素的作用, 对 GJB2 和 SLC26A4 耳聋基因突变者行基因测序诊断以确定基因型, 随访耳聋基因突变和听力筛查未通过新生儿听力诊断和干预措施。结果 5 279 例耳聋基因突变筛查新生儿中, 突变 280 例, 突变率为 5.30%。4 个耳聋基因中, GJB2 突变率最高, 为 3.05%, 其中纯合和复合杂合突变 3 例, 杂合突变 158 例; 其余由高到低分别为 SLC26A4 杂合突变 84 例, 突变率为 1.59%; GJB3 杂合突变 18 例, 突变率为 0.34%; 线粒体 12SrRNA 均质突变 14 例, 突变率为 0.27%; 双基因杂合突变 3 例, 突变率为 0.06%; GJB2 基因突变中 c.235delC 位点突变最多, SLC26A4 基因中 c.919-2A>G 位点突变最多。在耳聋基因突变携带者中, 150 例新生儿父母进行耳聋基因突变筛查验证, 有 135 例新生儿突变来源于无表型的父母一方, 占 90.0%。在新生儿听力筛查中, 耳聋基因未突变者未通过率为 0.50%(25/4 999); 耳聋基因突变携带者未通过率为 1.79%(5/280), 两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。随访耳聋基因筛查和诊断均为 GJB2 纯合/复合杂合突变 3 例, 听力筛查未通过; 其中 GJB2 基因 c.235delC 纯合突变 2 例, 出生 2 个月确诊为重度耳聋, 出生 6 个月准备安装人工耳蜗; GJB2 基因 c.235delC/c.299delAT 复合杂合突变 1 例, 出生 2 个月确诊为中度耳聋, 准备配戴助听器。结论 本研究显示杭州市新生儿常见耳聋基因突变携带率 5.30%, 开展听力-耳聋基因联合筛查, 有利于聋儿的早期诊断及早期干预。

【关键词】 新生儿 耳聋基因筛查 突变率 听力筛查 随访

Screening for mutations of deafness-related genes among 5 279 newborns in Hangzhou MEI Jin, WANG Min, WANG Hao, HE Chaying, LIAN Jiejing, FU Tingting, HU Wensheng. Department of Prenatal Diagnosis Centre, Hangzhou Women's Hospital, Hangzhou 310008, China

Corresponding author: HU Wensheng, E-mail: huws@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the results of screening for mutations of deafness-related genes and follow-up among newborns in Hangzhou. Methods A total of 5 279 newborns delivered in Hangzhou Women's Hospital from June 2018 to December 2019 underwent genetic screenings for deafness. Microarraychip hybridization method was used to screen 15 mutation sites of 4 common deafness-related genes(GJB2, GJB3, SCL26A4, 12SrRNA) with the heel blood samples. The correlation between gene screening and hearing screening results of newborns was analyzed, the gene screening in the parents of infants with deafness-related gene mutation was also conducted to evaluate the hereditary effects. The genotypes of GJB2 and SLC26A4 genes were analyzed by gene sequencing. The newborns with deafness gene mutation and hearing screening failure were followed up. Results Among 5 279 newborns, deafness-related gene mutations were detected in 280 cases (5.30%). The GJB2 gene was the most frequently involved with a detection rate of 3.05%(161/5 279), followed by SLC26A4 gene (1.59%, 84/5 279), GJB3 gene(0.34%, 18/5 279), Mt12SrRNA(0.27%, 14/5 279) and double heterozygous mutations(0.06%, 3/5 297). The c.235delC was the most common mutation for GJB2 gene, and c.919-2A>G was the most common mutation for

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.3.2020-3281

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY554);杭州市医药卫生科技计划项目(0020190616)

作者单位:310008 杭州市妇产科医院产前诊断中心(梅瑾、王敏、王昊、连结静、胡文胜), 计划生育科(何茶英), 儿童保健科(傅婷婷)

通信作者:胡文胜, E-mail: huws@zju.edu.cn

SLC26A4 gene. The deafness-related gene mutations were detected in parents of 150 deafness gene carriers, indicating that 135 infants (90.0%) were inherited from their parents. Among deafness gene mutation carriers, 5 cases failed in hearing screening with a positive rate of 1.79% (5/280). Among non-carriers, 25 cases failed in hearing screening with a positive rate of 0.50% (25/4999) ($P < 0.01$). Among 3 cases with GJB2 homozygous/compound heterozygous mutations, 2 cases with GJB2 c.235delC heterozygous mutation was failed to pass the hearing screening and diagnosed as severe hearing loss at 2 months after birth, and cochlear implants (hearing aids) were installed. One case with compound heterozygous deafness at c.235delC/c.109G>A was diagnosed as moderate hearing loss and cochlear implants (hearing aids) were installed. **Conclusion** The carrying rate of common deafness gene mutations is 5.30% in this study group of newborns. The combined screening of hearing and deafness genes is feasible and effective for the early diagnosis and early intervention of deaf children.

【Key words】 Newborn Deafness gene screening Mutation rate Hearing screening Follow-up

先天性耳聋是人类发病率较高的出生缺陷之一,尤其是在新生儿中多发。统计数据显示该疾病在新生儿中的发病率为 0.1%,其中一半的患儿与遗传缺陷有关^[1]。目前已知的耳聋相关并且已经作为临床筛查目标的基因有 GJB2、SCL26A4、GJB3、线粒体 12SrRNA^[2-3]。2012 年北京市政府开展新生儿耳聋基因筛查民生项目,随后成都、长治、南通、郑州等城市也开展了新生儿遗传性耳聋基因筛查工作^[4-8],促进了先天性耳聋的早发现、早诊断、早干预等防治工作。然而,杭州地区新生儿耳聋基因筛查项目开展较迟,有关耳聋基因的突变率等基础数据及相关研究报道较少。为此,本研究采集 2018 年 6 月至 2019 年 12 月在杭州市妇产科医院出生的 5 279 例新生儿足底血,提取 DNA 并应用微阵列芯片杂交法检测 4 个耳聋基因 15 个位点,分析基因突变携带率和突变类型,结合新生儿听力筛查结果,比较两者相关性,对听力筛查未通过的耳聋基因突变者进行耳聋全基因测序诊断确定基因型,随访其听力发育和干预情况,以评估听力-耳聋基因联合筛查在先天性耳聋早期诊断与干预中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2018 年 6 月至 2019 年 12 月本院出生的新生儿 5 279 例,男婴 2 797 例,女婴 2 482 例;出生孕周 37~41 (39.03±0.97) 周;体重 2 500~4 100 (3 300±50) g;新生儿父母均来自杭州辖区的 11 个区、县(市)。排除重度窒息、重度黄疸、明显先天缺陷及出生后转新生儿病房治疗的患儿。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,所有患儿监护人均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 新生儿足底血采集 由儿保科专业人员在新生儿出生 72 h 内,在监护人知情同意并签字下,按照《新生儿疾病筛查技术规范(2010 版)》和采血常规的要求,采集新生儿足底血,使用专用采血滤纸片制成 2 个直

径≥8 mm 的血斑,充分渗透,自然晾干,独立装袋,送至实验室进行耳聋基因检测。

1.2.2 常见耳聋基因突变筛查 采用打孔器得到 3 mm 直径的干血斑,使用十五项遗传性耳聋相关基因检测试剂盒(成都博奥晶芯生物科技有限公司,国械注准 20173401343)进行检测。按试剂盒说明要求,使用核酸提取试剂盒提取新生儿干血斑中的 DNA,与空白样本、阴性对照及阳性对照一起进行 PCR 扩增。扩增完成后,使用微阵列芯片杂交法对本标本进行 4 个基因 15 个位点的检测[GJB2 (c.35delG、c.235delC、c.176del16、c.299delAT), GJB3 (c.538C>T), SLC26A4 (c.2168A>G、c.919-2A>G、c.1174A>T、c.1226G>A、c.1229C>T、c.1975G>C、c.2027T>A、c.IVS15+5G>A) 和线粒体 12SrRNA (m.1494C>T、m.1555A>G)]。对基因芯片筛查中出现突变位点的样本使用 Sanger 测序法进行验证^[9]。采血后 2 周内报告结果。筛查结果分为未突变、杂合突变、纯合突变、复合杂合突变以及复合突变^[9]。未突变为检测结果中未发现与耳聋相关的基因突变或基因型,杂合突变为同一基因里发现一种突变型,纯合突变为同一基因里发现两种一样的突变型,复合杂合突变为同一基因里发现两种不同突变型,复合突变为不同基因里各有一种突变型。对于线粒体 12SrRNA 上同时出现的两种突变,定义为线粒体异质突变;线粒体 12SrRNA 上仅一种突变,定义为线粒体均质突变。

1.2.3 听力筛查 由儿保科专业人员采用“两阶段筛查法”,即初筛和复筛,将结果录入医院产时信息系统,本研究数据从产时信息系统中提取。严格按照国家卫健委新生儿听力筛查规范要求,初次诊断性听力评估在 3 个月内完成。初筛是在新生儿出生后满 48~72 h 使用畸变产物耳声发射法(DPOAE)(德国麦科听力仪器公司,MAICO Diagnostic GmbH ERO-SCAN 型)进行听力测试,如果新生儿单耳或双耳没有通过测试,则记录为“未通过”。初筛未通过者产后 42 d 至儿童保健门诊应用自

动判别听性脑干诱发电位检查法(AABR)(德国麦科听力仪器公司,型号:MAICO Diagnostic GmbH MB11型)复筛,若初筛和复筛两次均未通过测试,列为耳聋高危人群。结合耳聋基因筛查与诊断情况,3个月内转听力诊断部门综合评估听觉能力,包括听性脑干反应(ABR)、声导抗检查及外耳道检查等。

1.2.4 耳聋基因诊断与父母基因筛查验证 耳聋基因筛查结果由产前诊断中心办公室专人管理,对新生儿耳聋基因突变携带者,电话通知其家长到本院遗传咨询门诊接受遗传咨询和健康教育,在知情同意的情况下,对耳聋基因突变新生儿父母行耳聋基因筛查验证,评估遗传因素的作用,对 GJB2 和 SLC26A4 耳聋基因突变者行基因测序诊断以确定基因型。

1.2.5 随访内容 产前诊断中心办公室专人随访耳聋基因突变和听力筛查未通过新生儿出生3个月后听力诊断性检查情况以及耳聋者的个性化干预措施落实情况(配戴助听器或安装人工耳蜗)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耳聋基因突变情况 5 279 例耳聋基因突变筛查新生儿中,未突变 4 999 例,突变 280 例,其中杂合突变 277 例,纯合和复合杂合突变 3 例,突变率为 5.30%(280/5 279)。4 个耳聋基因中,GJB2 突变率最高,为 3.05%(161/5 279),其中纯合和复合杂合突变 3 例,突变率为 0.06%(3/5 279),杂合突变 158 例,突变率为 2.99%(158/5 279);其余由高到低分别为 SLC26A4 杂合突变 84 例,突变率为 1.59%(84/5 279);GJB3 杂合突变 18 例,突变率为 0.34%(18/5 279);线粒体 12SrRNA 均质突变 14 例,突变率为 0.27%(14/5 279);双基因杂合突变 3 例,突变率为 0.06%(3/5 297)。GJB2 基因突变中 c.235delC 位点突变最多,达 131 例,突变率为 2.48%(131/5297);SLC26A4 基因中 c.919-2A>G 位点突变最多,为 59 例,突变率为 1.12%,见表 1。

2.2 耳聋基因突变者基因诊断及父母验证情况 280 例耳聋基因突变的新生儿父母均接受遗传咨询和健康教育,其中 150 例新生儿父母依从性较好,在知情同意下,选择了耳聋基因突变筛查验证,结果 135 例新生儿

表 1 280 例新生儿 4 个常见耳聋基因突变筛查、基因诊断及父母验证情况

基因	突变位点	n	突变率(%)	基因诊断(n)	父母基因筛查数(n)	父母基因突变数(n)
GJB2		161	3.05	14	92	90
	c.235delC/c.235delC	2	0.04	2	2	2
	c.235delC/c.299delAT	1	0.02	1	1	1
	c.35delG	0	0.00	0	0	0
	c.176del16	6	0.11	0	3	2
	c.235delC	131	2.48	10	81	80
GJB3	c.299delAT	21	0.40	1	5	5
	c.538C>T	18	0.34	0	9	6
SLC26A4		84	1.59	8	39	29
	c.2168A>G	9	0.17	1	3	2
	c.919-2A>G	59	1.12	6	32	25
	c.1174A>T	2	0.04	0	1	1
	c.1226G>A	4	0.07	0	1	0
	c.1229C>T	4	0.07	1	1	1
	c.1975G>C	3	0.06	0	1	0
	c.2027T>A	1	0.02	0	0	0
	c.IVS15+5G>A	2	0.04	0	0	0
	12SrRNA		14	0.27	0	7
GJB2/GJB3	m.1494C>T	2	0.04	0	1	1
	m.1555A>G	12	0.23	0	6	6
GJB2/GJB3	c.176 del16/c.538C>T	1	0.02	0	1	1
GJB2/SLC26A4	c.235delC/c. IVS7-2 A>G	1	0.02	0	1	1
GJB2/12SrRNA	c.235delC/m.1555A>G	1	0.02	0	1	1
合计		280	5.30	22	150	135

突变来源于无表型的父母一方,占 90.0%。对 2 例 GJB2 基因 c.235delC 纯合突变和 1 例 GJB2 基因 c.235delC/c.299delAT 复合杂合突变新生儿进行 GJB2 基因测序诊断,结果与筛查一致,见表 1。另有 19 例 GJB2 和 SLC26A4 耳聋基因杂合突变新生儿进行基因测序诊断,发现其中 4 例为 GJB2 基因 c.235delC/c.109G>A 位点复合杂合突变,父母经验证为相应位点突变的携带者。

2.3 耳聋基因筛查与听力筛查比较 5 279 例耳聋基因突变筛查新生儿中,耳聋基因未突变者听力筛查未通过率为 0.05%(25/4 999),低于耳聋基因突变携带者的 1.79%(5/280),差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 5 279 例新生儿耳聋基因筛查与听力筛查比较(例)

耳聋基因筛查	n	听力筛查(初筛/复筛)		χ^2 值	P 值
		未通过	通过		
未突变	4999	25	4974	7.76	0.005
突变	280	5	275		

2.4 耳聋基因突变者听力诊断和干预随访情况 随访耳聋基因杂合突变新生儿 277 例,其中 2 例听力筛查未通过,经 GJB2 全基因测序,1 例为 GJB2 基因 c.235delC 位点杂合突变,听力诊断正常;另 1 例为 GJB2 基因 c.235delC/c.109G>A 位点复合杂合突变,出生 3 个月经听力诊断性检查,确诊中度耳聋,准备安装人工耳蜗;还对 3 例听力筛查通过而基因测序诊断为 GJB2 基因 c.235delC/c.109G>A 位点复合杂合突变新生儿进行随访,出生 3 个月听力均诊断正常。随访 GJB2 基因纯合/复合杂合突变新生儿 3 例,听力筛查双耳均未通过,基因测序基因型与筛查一致;其中 GJB2 基因 c.235delC 纯合突变 2 例,出生 2 个月确诊为重度耳聋,出生 6 个月准备安装人工耳蜗;GJB2 基因 c.235delC/c.299delAT 复合杂合突变 1 例,出生 2 个月确诊为中度耳聋,准备配戴助听器。另对 14 例线粒体 12SrRNA 突变携带者父母发放生活和用药指导卡片,对 18 例 GJB3 基因突变携带者和 3 例双基因杂合突变者嘱其父母注意听力发育及生活指导。

3 讨论

听力障碍会直接影响患儿的语言发育,如果未早期发现,最终由聋致哑,给患儿的生长发育及社会生活带来非常严重的影响,为此,应尽早发现和干预患儿,避免其因错过最佳治疗期而成为永久性聋儿,这一直是临床工作者关注的重点。我国 20 多年前就开展了新生儿耳声发射结合听性脑干听觉诱发电位测试(金标准)^[10]听

力筛查工作,该检测无创,假阳性率低,为发现新生儿起到了巨大的作用。但并不是所有的听力损伤都会在出生不久便发生,迟发性、渐进性甚至药物性耳聋都无法用该法查出。随着对耳聋基因的深入研究,已表明我国大部分先天性遗传性耳聋由为数不多的几个基因突变引起^[11],耳聋基因检测已经成为防控遗传性聋儿的重要措施^[12-13],在一定程度上弥补了听力筛查的不足^[2]。

本研究在 5 279 例新生儿中检出基因突变 280 例,突变率为 5.30%,与 Zhang 等^[14]报道的天津地区耳聋基因突变携带率为 5.52%接近,比 Chen 等^[15]对我国 18 篇新生儿耳聋基因筛查的文献进行 Meta 分析,发现新生儿耳聋基因阳性检出率为 4.7%略高,也高于阮宇等^[16] 4.51%和王川等^[17] 4.38%的报道,原因可能是我国不同地区新生儿耳聋基因筛查方式存在差异,耳聋基因突变阳性检出率不尽相同。本研究筛查 4 个基因 15 个位点,而阮宇等^[16]筛查的是 4 个基因 9 个位点,由于筛查突变位点的增加,耳聋基因突变阳性检出率有所增高。本研究 4 个基因中,GJB2 基因突变最高,纯合和复合杂合突变率为 0.06%,杂合突变率为 2.99%;其次为 SLC26A4 杂合突变,突变率为 1.59%。GJB2 基因中,c.235delC 突变最多,达 131 例,突变率为 2.48%;SLC26A4 基因中 c.919-2A>G 突变最多,为 59 例,突变率为 1.12%,与阮宇等^[16]报道一致,表明了杭州地区耳聋基因突变携带率和常见突变类型与国内其他地区研究报道基本一致。

本研究 280 例耳聋基因突变中,150 例新生儿父母进行了耳聋基因突变筛查验证,结果 135 例新生儿突变来源于无表型的父母一方,占 90.0%。还对 22 例携带 GJB2 和 SLC26A4 基因突变的新生儿进行基因测序诊断,确定 GJB2 基因 c.235delC 纯合突变 2 例,GJB2 基因 c.235delC/c.299delAT 复合杂合突变 1 例,与筛查结果一致,同时发现 4 例为 GJB2 基因 c.235delC/c.109G>A 位点复合杂合突变,父母经验证分别为相应位点突变的携带者。说明新生儿耳聋基因突变大部分是遗传父母,少部分才是基因突变所致。提示在孕前、孕期进行夫妻耳聋基因筛查可以有效检出胎儿的耳聋基因携带状况,如果夫妻双方均为同一基因携带者,根据耳聋的主要遗传方式——常染色体隐性遗传,即有 1/4 可能出生聋儿,可进行婚育指导和产前诊断,以减少耳聋的出生。

从耳聋基因突变状态与听力筛查结果比较中发现,耳聋基因未突变,听力初筛与复筛未通过率为 0.05%,低于耳聋基因突变新生儿的 1.79%,差异有统计学意义,与王川等^[17]报道一致。说明新生儿耳聋基因突变携带与听力筛查不通过两者有相关性,所以通过听力-耳

聋基因联合筛查,以确定先天性耳聋的高危人群,并对高危人群尽早听力诊断加以确诊,有利于早期采取干预,避免由聋致哑。

按照新生儿听力筛查规范要求,常规听力筛查未通过,初次诊断性听力评估在 3 个月左右完成,最后确诊耳聋还要延后,但结合耳聋基因筛查结果,可以在出生 2 个月就进入到听力诊断的阶段,尽早发现和干预患儿。本研究还对听力筛查通过而基因测序诊断为 GJB2 基因 c.235delC/c.109G>A 位点复合杂合突变的新生儿进行随访,出生 3 个月听力均诊断正常,由于 GJB2 基因 c.109G>A 位点突变外显不全,对于 GJB2 基因 c.235delC/c.109G>A 位点复合杂合突变,是否表现听力障碍,目前各个研究者认识不一致,国内外尚无相关报道,即使出生后听力筛查与诊断正常,但仍需要长期随访听力发育,一旦发现听力异常需及时干预。本研究对 14 例携带线粒体 12SrRNA 基因突变的新生儿进行药物性耳聋高危用药指导,避免用药致聋;对 18 例 GJB3 基因突变携带者和 3 例双基因杂合突变者嘱其父母注意听力发育及生活指导。

综上所述,本研究通过听力-耳聋基因联合筛查与诊断,在出生 3 个月确诊中重度耳聋 4 例,对不同的耳聋基因突变者进行个性化干预,达到了早发现、早诊断、早干预的目的。本研究为杭州地区开展新生儿听力-耳聋基因联合筛查提供了理论依据及基础数据,对提高杭州地区出生人口健康素质具有积极的意义。

4 参考文献

- [1] 袁慧军,戴朴,刘玉和,等.遗传性非综合征型耳聋的临床实践指南[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(3):269-276. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.008.
- [2] 刘学忠,欧阳小梅.中国人群遗传性耳聋研究进展[J].中华耳科学杂志,2006,4(2):81-89. DOI:10.3969/j.issn.1672-2922.2006.02.001.
- [3] 《遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识》专家组,国家卫生健康委员会临床检验中心产前筛查与诊断实验室间质评专家委员会,国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查实验室间质评专家委员会.遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识[J].中华医学遗传学杂志,2019,36(3):195-198. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.03.001.
- [4] 黄丽辉,韩德民.新生儿耳聋基因筛查的质控体系建立[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2015,22(2):60-62. DOI:10.16066/j.1672-7002.2015.02.003.
- [5] 吕康模,熊业华,俞皓,等.17 000 名新生儿遗传性耳聋基因变异筛查[J].中华医学遗传学杂志,2014,31(5):547-552. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.05.001.
- [6] 李晓泽,马卫平,胡志鹏,等.长治地区 19 113 例新生儿耳聋基因检测[J].中华耳科学杂志,2015,13(4):654-657. DOI:10.3969/j.issn.1672-2922.2015.04.019.
- [7] 周君,朱庆文,俞娟.南通地区新生儿耳聋基因筛查[J].中国伤残医学,2014,22(16):39-40. DOI:10.13214/j.cnki.cjotadm.2014.16.024.
- [8] 赵建萍,熊军莉.郑州地区新生儿耳聋基因检测情况调查研究[J].医药论坛杂志,2017,38(9):87-89.
- [9] 梁焕琦,孔紫靖,麦碧荧,等.中山市 25 472 例新生儿听力及耳聋基因联合筛查的临床分析[J].热带医学杂志,2019,19(3):360-363. DOI:10.3969/j.issn.1672-3619.2019.03.025.
- [10] 段聪军.新生儿耳声发射、AABR 与耳聋基因联合筛查的临床应用[J].中国妇幼保健,2015,29(26):4515-4517. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.26.40.
- [11] Lu Y, Dai D, Chen Z, et al. Molecular screening of patients with nonsyndromic hearing loss from Nanjing city of China[J]. J Biomed Res, 2011, 25(5): 309. DOI:10.1016/S1674-8301(11)60042-0.
- [12] 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. DOI:10.3969/j.issn.1672-2922.2013.02.035.
- [13] 江凌晓,凌月仙,蔡桂君,等.遗传性耳聋基因芯片检测的临床应用研究[J].分子诊断与治疗杂志,2011,3(3):170-172. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2011.03.006.
- [14] Zhang J, Peng W, Bing H, et al. Newborn hearing concurrent geneticscreening for hearing impairment-A clinical practice in 58,397 neonates in Tianjin, China[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2013, 77(12):1929-1935. DOI:10.1016/j.ijporl.2013.08.038.
- [15] Chen SL, Liang ZJ, Chen BX, et al. The prevalence of deafness-associated mutations in neonates: A metaanalysis of clinical trials[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 121:99-108. DOI:10.1016/j.ijporl.2019.01.012.
- [16] 阮宇,文斌,赵雪雷,等.75 649 例新生儿耳聋基因筛查及确诊者随访结果分析[J].中华耳科学杂志,2019,17(5):661-663. DOI:10.3969/j.issn.1672-2922.2019.05.010.
- [17] 王川,尚煜.9 755 例新生儿听力与耳聋基因联合筛查结果分析[J].听力学及言语疾病杂志,2019,27(1):16-18. DOI:10.3969/j.issn.1006-7299.2019.01.004.

(收稿日期:2020-08-20)

(本文编辑:陈丽)