

昆明地区新生儿听力及聋病易感基因联合筛查

杜 琨, 陈泉东, 李杨方, 陶 娜, 刘睿清, 沈 璟
(昆明医科大学附属儿童医院, 云南 昆明 650034)

[摘要] **目的** 探讨新生儿的听力及聋病易感基因联合筛查的临床价值. **方法** 对 748 例新生儿进行听力及聋病易感基因联合筛查, 听力筛查采用丹麦 (MADSEN 公司) 生产的 AccuScreen 多功能自动耳声发射听力筛查仪进行诱发瞬态耳声发射法 (transient evoked otoacoustic emission, TEOAE) 筛查, 聋病易感基因筛查 3 个最为常见的聋病基因, 即 mtDNA A1555G、GJB2、SLC26A4. **结果** 748 例新生儿听力初次筛查 (初筛) 未通过 222 例; 623 例进行了第 2 次筛查 (复筛), 未通过 27 例; 744 例做了聋病易感基因筛查, 聋病易感基因筛查阳性率 15%. **结论** 新生儿的听力筛查联合聋病易感基因筛查, 可早期发现听力损失及聋病基因的携带者.

[关键词] 新生儿; 听力筛查; 聋病基因

[中图分类号] R764.43 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 06 - 0104 - 03

Newborn Hearing Screening with Hearing and Deafness Predisposing Genes in Kunming

DU Kun, CHEN Quan - dong, LI Yang - fang, TAO Na, LIU Rui - qing, SHEN Jing
(The Children's Hospital of Kunming Medical College, Kunming Yunnan 650034, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of the universal newborn hearing screening with hearing and deafness predisposing genes. **Methods** Seven hundred and forty-eight newborns were accepted for universal newborn hearing screening with hearing and deafness predisposing genes. Transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) was used for hearing screening with AccuScreen full-featured automatic otoacoustic emission hearing screening device produced by MADSEN company. Three common deafness genes including mtDNA A1555G, GJB2 and SLC26A4 were detected. **Results** In the 748 cases, there were 222 cases showed "refer" at the first step of hearing screening. In the second hearing screening, there were 27 cases of 623 cases still showed "refer". The carrying rate of deafness gene was 15% in 744 cases with deafness predisposing genes screening. **Conclusion** The newborn hearing screening with hearing and deafness predisposing genes can facilitate early detection for hearing loss and the carrier of deafness gene.

[Key words] Newborns; Hearing screening; Deafness gene

新生儿严重听力损害的发生率约为 1‰, 其中约 60% 的耳聋是遗传性的. 听力筛查和基因筛查联合有助于早期发现处于语前听力损失或迟发型高危患儿或致聋基因的携带者, 并结合定期的随访及监测是目前最为有力的听力筛查策略^[1]. 昆明医科大学附属儿童医院新生儿科和耳鼻喉科与解放军总医院合作, 对住院新生儿进行听力及聋病易感基因联合筛查, 现将 748 例新生儿筛查结果

报道如下.

1 资料与方法

1.1 一般资料

2007 年 5 月至 2007 年 12 月在昆明医科大学附属儿童医院新生儿科住院的 748 例新生儿, 男 473 例, 女 275 例, 汉族 694 例, 彝族、回族、壮

[基金项目] 昆明市卫生局科研立项基金资助项目 (2010-10)

[作者简介] 杜琨 (1967~), 女, 云南丽江市人, 医学学士, 主任医师, 主要从事新生儿疾病工作.

族、傣族、白族等少数民族共 13 种 54 例, 剖宫产 301 例, 顺产 447 例, 出生体质量 1 200 g ~ 4 050 g. 疾病有新生儿肺炎 293 例, 新生儿高胆红素血症 319 例, 其他疾病包括早产儿、败血症、新生儿呕吐、新生儿腹胀、新生儿缺氧缺血性脑病、化脓性脑膜炎等 136 例.

1.2 方法

1.2.1 听力筛查 采用丹麦 (MADSEN 公司) 生产的 AccuScreen 全功能自动耳声发射听力筛查仪, 诱发瞬态耳声发射法 (transient evoked otoacoustic emission, TEOAE), 在相对较安静的房间筛查环境噪声低于 45 dB, 在新生儿洗澡、抚触、喂奶、更换尿布后的睡眠或安静状态下进行双耳听力筛查测试. 初次筛查时间为住院期间, 第二次筛查时间为生后 42 d. 筛查之前告知家长并征得家长同意.

1.2.2 聋病易感基因筛查 新生儿采用解放军总医院王秋菊等设计的含有听力筛查信息和血样信息的新生儿遗传疾病筛查采样卡采集新生儿静脉血^[1]. 此新生儿遗传疾病筛查采样卡风干后寄至解放军总医院进行聋病易感基因筛查.

1.3 统计学处理

将资料编码后, 采用 Epidata 建立数据库, 输入计算机, 并对数据进行逻辑检错及核查, 并用 SPSS 进行统计学分析. 所用统计方法有: 听力筛查结果用通过人数、通过率及阳性率来描述; 并用 χ^2 检验进行统计推断, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 听力筛查结果

748 例新生儿听力初次筛查 (初筛) 通过 526 例, 通过率 70.4%; 未通过 222 例, 未通过率 29.6%, 其中男 148 例, 未通过率 31.2%, 女 74 例, 未通过率 26.9%, 其中双耳未通过 114 例, 左耳未通过 69 例, 右耳未通过 39 例; 623 例进行了第二次筛查 (复筛), 复筛率为 83%, 598 例复筛通过, 复筛通过率 95.7%, 未通过 27 例, 未通过率 4.3%, 男 17 例, 女 10 例, 其中双耳未通过 14 例, 左耳未通过 9 例, 右耳未通过 4 例. 复筛未通过的 27 例患儿随访复查并行脑干听觉诱发电位 (ABR) 检查, 发现有听力障碍 3 例, 占复筛患儿 623 例的 4.8%. 并对昆明地区新生儿听力初筛与复筛通过率进行 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 146.90$, $P < 0.05$), 也就是说复筛通过率高于初筛通过率, 见表 1.

表 1 昆明地区新生儿听力筛查结果 [n (%)]

Tab. 1 The result of newborn hearing screening in Kunming [n (%)]

听力筛查情况	通过	未通过	合计
初筛	526(70.4)	222(29.6)	748
复筛	596(95.7)*	27(4.3)	623

与初筛比较, * $P < 0.05$.

2.2 聋病易感基因筛查

748 例新生儿除 4 例血样不合格外有 744 例做了聋病易感基因筛查, 筛查 3 个最为常见的聋病基因, 结果有 11 例基因筛查阳性: 其中 1 例 A1555G 突变阳性, 该例听力初筛通过, 复筛通过; 2 例 GJB2 基因 235delC 杂合突变, 该 2 例听力初筛通过, 1 例复筛通过, 1 例失访; 8 例 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变, 8 例中听力初筛 4 例通过, 4 例未通过, 4 例未通过中 3 例双耳未通过, 1 例左耳未通过. 8 例中 5 例进行了复筛, 2 例未通过, 3 例通过, 2 例失访. 聋病易感基因筛查阳性率 1.5%.

2.3 听力筛查与基因筛查结果比较

对昆明地区新生儿听力筛查与基因筛查阳性结果进行 χ^2 检验, 结果发现差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.325$, $P > 0.05$), 也就是说昆明地区新生儿聋病易感基因筛查阳性率与听力筛查的阳性率没有差异, 见表 2.

表 2 昆明地区新生儿听力筛查与基因筛查阳性结果比较 (n)

Tab. 2 The comparison of the newborn hearing screening and deafness predisposing genes screening (n)

筛查类型	阳性	阴性	合计	阳性率
听力筛查	3	620	623	4.8‰
基因筛查	11	733	744	15‰

3 讨论

诱发性耳声发射检查因为筛查工具小巧, 方便携带, 操作简单、检查快速、无创, 作为新生儿听力筛查的常规方法, 已得到了广泛的应用, 昆明医科大学附属儿童医院已开展了 10 余 a, 对住院新生儿进行普遍筛查. 但新生儿听力筛查受到较多因素的影响, 特别是早期新生儿, 听力初筛未通过的影响因素较多, 由于患儿哭闹、环境噪音大、筛查者操作不规范等因素, 或生后羊水、

胎脂等物质阻塞外耳道, 听神经髓鞘化延迟等原因均可导致初筛不通过^[2], 特别是因病住院的新生儿, 可能存在一些病理因素, 也可导致初筛不通过. 新生儿听力筛查通过率与筛查的时间密切相关, 日龄增加通过率明显增加^[3], 故需复筛, 复筛通过率高于初筛通过率. 有报道, 新生儿听力筛查在性别及左右耳通过率方面有差异, 通过率女婴高于男婴, 右耳高于左耳^[4], 本组资料显示结果与报道一致, 可能与男、女婴耳窝的解剖结构、胎儿宫内的体位有关. 对于复筛未通过的患儿进行随访, 并行脑干听觉诱发电位 (ABR) 检查, 进行听力学诊断. 本组资料中, 经复筛仍未通过的患儿进行随访复查, 并行脑干听觉诱发电位检查, 诊断听力障碍 3 例, 占 4.8%。

单独的听力筛查有一定的局限性, 并不是所有的听力损失均会在出生后立即表现, 有些新生儿通过了常规听力筛查, 但随后出现了迟发型的听力损失, 这些迟发型听力损失的患儿发现听力损失时可能已错过最佳的语言和听力发育时期. 新生儿聋病易感基因筛查是在新生儿出生时或生后 3 d 内进行新生儿脐血或足跟血采集, 来筛查聋病易感基因和常见基因^[5]. 新生儿耳聋基因筛查, 可早期发现处于语前听力损失或迟发型高危患儿或致聋基因的携带者, 也可以从分子遗传学角度给患儿一个致病原因解释及高危个体预警. 目前已知与人类听力有关的基因有 100 多个, 线粒体 1555 检测 (mtDNA A1555G)、GJB2、SLC26A4 3 种基因的突变是最为常见的聋病原因^[6], 笔者用解放军总医院王秋菊等设计的新生儿遗传疾病筛查采样卡筛查了 mtDNA 12S rRNA A1555G、GJB2 235delC、SLC26A4 IVS7-2A>G 3 个基因位点. 本组资料显示, 聋病易感基因筛查阳性率 15%, 低于李氏等报道的阳性率 26%^[5]. 基因筛查阳性的 11 例患儿中 7 例听力初筛显示通过, 如果只通过单独的听力筛查这 7 例患儿就不能随访到, 可能出现迟发型的听力损失.

mtDNA 12S rRNA 基因 1555 位点是一种与氨基糖甙类药物相关性耳聋关系密切的基因位点, 带有此位点突变会对氨基糖甙类药物高度敏感, 即使小剂量、正常用药途径或仅用一次耳毒性药物也可

能出现耳中毒性反应, 导致听力损失. A1555G 突变阳性的母系家族成员将很可能携带此种突变, 应避免使用耳毒性药物从而预防耳聋的发生. GJB2 基因是一种与听觉毛细胞功能密切相关的基因, 如夫妻双方都是 GJB2 基因携带者, 他们生育聋儿的机率将比正常夫妻高 25%, 可行产前诊断, 防止其生育聋儿. SLC26A4 基因是一种内耳畸形——大前庭水管综合征的责任基因, 如发现有此位点的突变, 则提示此人可能是前庭导水管高危人群. 可建议其拍一个 CT 片或 MRI, 以明确有无大前庭导水管问题.

耳聋是环境和遗传因素引起的常见疾病, 耳聋残疾是严重影响人类健康、干扰人们正常生活的重大疾病, 因聋致哑, 严重影响患儿一生的智力、能力、心理和情感交流, 给社会和家庭造成严重负担. 云南是一个多民族省份, 具有丰富的人口资源, 基因具有多态性, 但经济相对落后, 人工耳蜗植入等费用对于大多数家庭来说都是沉重的经济负担. 在广泛开展新生儿听力筛查的基础上联合聋病易感基因筛查, 可以发现早期听力损失, 发现并检测到耳聋基因, 并进行早期干预, 对预防、诊断和治疗耳聋疾病具有重大意义.

[参考文献]

- [1] 王秋菊. 新生儿聋病易感基因筛查的意义与策略[J]. 中国医学文摘耳鼻咽喉科学, 2007, 22(1): 21-22.
- [2] 徐乃军, 刘英, 周文莉, 等. 新生儿重症监护病房高危儿听力筛查及早期干预 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(10): 1344-1345.
- [3] 陈泉东. 4734例高危新生儿瞬态耳声发射听力筛查结果分析 [J]. 昆明医科大学学报, 2012, 33(4): 112-114.
- [4] 刘爽. 新生儿听力筛查通过率相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(15): 2292-2294.
- [5] 李丽, 何健, 郭玉芬, 等. 1234例新生儿听力与聋病易感基因联合筛查[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2009, 16(4): 187-189.

(2013-02-14 收稿)