

[J]. J Heart Lung Transplant, 2020, 39(11): 1171–1190.

[26] Asano F. Advanced bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions[J]. Respir Investig, 2016, 54(4): 224–229.

[27] 陈静瑜,杨树东,吴 波,等. 器官移植病理学临床技术操作规范(2019 版)——肺移植[J]. 器官移植,2019,10(4): 383–392.

[28] Alanio A, Gits-Muselli M, Guigue N, et al. Diversity of Pneumocystis jirovecii across Europe: a multicentre observational study [J]. EBioMedicine, 2017, 22: 155–163.

[29] Kocurek KI, Stones L, Bunch J, et al. Top-down LESA mass spectrometry protein analysis of Gram-positive and Gram-negative bacteria[J]. J Am Soc Mass Spectrom,2017,28(10):2066–2077.

[30] 王啸晨,葛 军,陈雅文,等. 器官移植术后病原体感染检测研究进展[J]. 器官移植, 2018, 9(6): 474–477.

[31] Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, et al. Lung transplant infection[J]. Respirology, 2013, 18(1): 22–38.

[32] 赖彦华,杨建荣. 我国器官捐献现状及展望[J]. 中国临床新医学, 2019,12(10): 1045–1048.

[收稿日期 2020–09–06][本文编辑 韦 颖 韦所苏]

本文引用格式
李 瑞,王东坤,阮持义,等. 肺移植术后早期细菌感染的研究进展 [J]. 中国临床新医学,2021,14(3):317–321.

新进展综述

耳聋基因突变与人工耳蜗术后疗效的相关性研究进展

黄兰诚, 周 凯, 冯梦龙(综述), 唐凤珠(审校)

基金项目: 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); 广西卫健委科研课题(编号:Z20170366)

作者单位: 530021 南宁,广西医科大学研究生院(黄兰诚,周 凯); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈科(黄兰诚,周 凯,冯梦龙,唐凤珠)

作者简介: 黄兰诚(1995–),女,在读硕士研究生,研究方向:耳科学和遗传性耳聋的临床与基础研究。E-mail:1152214843@qq.com

通讯作者: 唐凤珠(1972–),女,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:耳科学和遗传性耳聋的临床与基础研究。E-mail:1960491231@qq.com

【摘要】 人工耳蜗(CI)自投入使用以来,一直是双耳重度和极重度感音神经性聋患者获得听力的最有效方式。但少部分先天性耳聋患者在 CI 植入术后,经过听力言语功能训练仍未能获得满意的术后效果。近年来,随着基因检测技术的发展,耳聋基因作为先天性耳聋患者病因学研究取得初步成效,其对 CI 术后疗效的影响也被广泛研究。该文就耳聋基因突变与 CI 术后疗效的相关性研究进展进行综述。

【关键词】 耳聋基因; 人工耳蜗; 术后疗效

【中图分类号】 R 764 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674–3806(2021)03–0321–04

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2021.03.22

Advances in the study on the correlation between deafness gene mutation and the postoperative efficacy of cochlear implant HUANG Lan-cheng, ZHOU Kai, FENG Meng-long, et al. Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

【Abstract】 Cochlear implant(CI) has been the most effective way to obtain hearing for patients with severe and very severe sensorineural hearing loss since its clinical application. However, a small number of patients with congenital deafness have not achieved satisfactory postoperative hearing improvement after CI despite receiving hearing and speech function training. In recent years, with the development of gene detection technology, preliminary results have been achieved in the study of deafness gene as the etiology of congenital deafness patients, and its influence on postoperative efficacy of CI has also been widely studied. In this paper, the correlation between deafness gene mutation and the postoperative efficacy of CI is reviewed.

【Key words】 Deafness gene; Cochlear implant(CI); Postoperative efficacy

听力障碍是目前被广为关注的公共卫生问题之一,全世界大约60%的耳聋患者由遗传因素所致^[1],并根据是否伴有其他系统病变,分为综合征性耳聋(syndrome hearing loss, SHL)和非综合征性耳聋(non-syndrome hearing loss, NSHL)^[2]。据有关报道,有300余种基因突变与耳聋相关,其中包括 *STRC*、*CLDN11*、*TECTA*、*OTOF*、*PJVK*、*KCNQ4*、*GJB6*、*GJB2*、*GJB3*、*TMC1*、*CDH23*、*USH1C*、*MYO3A*、*MYO6*、*MYO7A*、*SLC26A4*、*KCNQ1*、*ATP6V1B1*、*mtDNA12SrRNA* 等基因,这些基因与 SHL 和 NSHL 密切相关^[3]。在我国常见的耳聋基因主要有 *GJB2*、*SLC26A4*、*mtDNA12SrRNA* 和 *GJB3*^[4]。CI 自 1984 年通过美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)上市许可以来,一直被国际公认为治疗双侧重度和极重度感音神经性聋唯一有效的人工听觉装置^[5]。CI 的作用原理不同于正常耳接收声音为气传导、骨传导,其主要是通过手术,将电极片植入内耳,绕过耳蜗病变部位或缺损部位,将声信号转化为电信号,直接刺激螺旋神经节细胞,进而帮助患者感知声音;加上术后进行听力言语康复训练,可以帮助患者在日常生活中不依靠手语能正常与人交流。但是 CI 植入的优异效果并不能保证每个植入的患者在语言理解和语言发声方面都能充分受益^[6]。影响 CI 术后效果除了植入年龄和术后听力言语康复训练时间不同引起的差异外,不同遗传病因也会对术后效果产生影响^[7]。

1 常见耳聋基因突变与人工耳蜗植入疗效的相关性

1.1 *GJB2* 基因

GJB2 基因是先天性或早期听力丧失最常见的原因,定位于染色体 13q11-q12,以常染色体隐性遗传为主^[8,9],负责编码膜缝隙连接蛋白 26(connexin 26, Cx26)。Cx26 在人类耳蜗非感觉细胞的缝隙连接中表达,是细胞间的通讯通道,主要作用是保持细胞内外离子平衡;而在耳蜗内,有助于维持毛细胞内外电位平衡。国外学者对该基因突变的患者行颞骨病理切片示:Corti 器中的毛细胞变性,但仍有大量螺旋神经节细胞,从而证实 *GJB2* 基因突变对螺旋神经节神经元的完整性几乎不产生影响^[10]。根据 *GJB2* 基因突变引起的内耳病理生理改变,结合 CI 植入的原理和适应证,理论上判断此类患者术后能获得良好的听力效果。孔颖等^[11]对 42 例 *GJB2* 基因突变患者 CI 术后进行随访,通过调查比较患者术后不同时间段对声母、韵母、双音节词的识别差异,表明此类患者术后可获得显著的听力重建效果和言语功能的提高。刘军等^[12]则通过言语识别正确率、听觉行为分级标准(categories of auditory

performance, CAP)和言语可懂度分级(speech intelligibility rating, SIR)等对患者术后疗效进行评估,其结果也支持以上结论。戴溪等^[13]对该基因突变患者进行术后随访,并认为此类患者术后评分优于基因检测阴性患者。

1.2 *SLC26A4* 基因

SLC26A4 是大前庭水管综合征(enlarged vestibular aqueduct syndrome, EVAS)的责任基因,以常染色体隐性遗传为主^[14]。EVAS 是儿童感音神经性聋常见的内耳畸形,其听力主要表现为先天性感音神经性聋;部分为出生后听力波动性下降,在头部外伤和上呼吸道感染后引起突发性耳聋^[15]。*SLC26A4* 基因主要编码 Pendrin 阴离子转运蛋白^[16]。*SLC26A4* 突变可导致细胞膜阴离子转换障碍,引起内淋巴吸收障碍和听觉细胞内环境改变,进而引起 EVAS 和听觉细胞变性,但听觉神经的完整性未受影响。*SLC26A4* 基因突变所致的内耳畸形在一定程度上增加 CI 植入手术的难度和术后发生并发症的风险,但听觉神经的完整有助于患者术后获得有效的听力。有报道^[17,18] *SLC26A4* 基因突变患者与无明确病因和内耳发育正常的耳聋患者 CI 术后效果无明显差异。但是,不同基因的突变会导致术后效果有一定差异。Luo 等^[19]指出 *SLC26A4* 基因突变和 *GJB2* 基因突变患者虽然没有改变听神经纤维对电刺激的极性敏感,但 *GJB2* 突变患者的听觉神经功能状况会优于同时患 Mondini 畸形、前庭大水管及特发性听力损失的 *SLC26A4* 突变患者。颜玉君等^[20]也表明 *SLC26A4* 突变患者因病变部位损害较广泛导致其术后效果较 *GJB2* 突变患者差。

1.3 线粒体 *DNA12SrRNA* 基因

临床上普遍使用氨基糖苷类药物,使药物性耳聋患者在人群中的比例逐步增加。1993 年 Prezant 等^[21]首次报道线粒体 *DNA12SrRNA* 基因 A1555G 位点所致耳聋与氨基糖苷类药物使用有明显相关性,且遗传方式为母系遗传,其常见的突变位点主要有 A1555G 和 C1494T 两个位点。该基因突变引起 12SrRNA 的二级结构改变成类似细菌 16SrRNA 的相应区域,导致患者对氨基糖苷类药物具有高度敏感性,仅使用小剂量该类药物后可出现不可逆的双耳重度或极重度感音神经性聋。该基因突变引起的病变部位同样限于耳蜗,未累及听神经。兰莉等^[22]对基因突变阳性的患者 CI 术后康复效果进行研究,结果线粒体 *DNA12SrRNA* 基因突变的患者术后听力言语能力可明显提高。孙建松^[23]对 CI 术后的 102 例患者进行基因检测,其中线粒体 *DNA12SrRNA* 基因突变的 2 例患者 CI 术后各项评

估指标与未检出基因突变的患者在术后疗效上无明显差异。

1.4 GJB3 基因 GJB3 基因是 1998 年我国夏家辉等首次报道与常染色体显性遗传相关的致聋基因,经过研究,该基因也可通过常染色体隐性遗传^[24]。GJB3 基因与常染色体显性遗传性有关的 2 个突变位点(547G>A,538C>T),编码的缝隙连接蛋白 31(connexin 31,Cx31)是致聋的关键因素^[25],且与 Cx26 在功能上相似,两者均起到细胞间的通讯作用和维持内耳淋巴液钾离子浓度平衡。该基因突变引起的耳聋患者在 CI 植入后理应获得良好的术后效果,但 GJB3 在各地的突变率偏低,因此该基因突变患者 CI 术后疗效仍有待进一步研究验证。

2 其他致聋基因与人工耳蜗植入疗效的相关性

2.1 OTOF 基因 OTOF 基因(又称为 DFNB9)是目前确认为先天性非综合性听神经病谱系障碍(auditory neuropathy spectrum disorder, ANSD)最常见的致病基因,主要通过常染色体隐性遗传^[26]。该基因编码的 Otoferlin 蛋白在耳蜗内毛细胞表达,且与神经元突触的传递相关^[27]。OTOF 基因突变引起的耳聋具有独特的听力损失形式,其特征是听觉脑干反应(auditory brain stem response, ABR)未引出或严重异常,畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)存在^[28];可见病变部位主要是在耳蜗内毛细胞或听神经与内毛细胞兴奋传递的突触,而神经纤维未受基因突变的影响仍保持原有的功能。有关研究^[29]表明,绝大多数该基因突变的患者在接受 CI 植入术后能获得令人满意的听力言语功能。Santarelli 等^[30]也指出 OTOF 基因突变患者在 CI 术后 3 个月内听力敏感性可显著提高。

2.2 Waardenburg 综合征(Waardenburg syndrome, WS)

WS 是以感音神经性聋、虹膜异色、皮肤低色素(白化病)、白额发或早白发为特征性临床表现,并以常染色体显性遗传多见的疾病。中国人群 WS 主要致病基因为 PAX3、MITF 和 SOX10^[31]。WS 相关基因突变引起听力损失的主要原因是影响黑素细胞的增殖和分化。黑素细胞被认为是血管纹的中间细胞^[32],该细胞发育不良或减少,将会影响耳蜗血管纹分泌内淋巴的功能,进而引起听力损失。对于 WS 患者,解决听力下降问题最有效的方式是进行 CI 手术, Koyama 等^[33]对 5 例 WS 患者行 CI 术后进行研究,结果所有患者术后听力较术前均显著提高。国内也有文献^[34]报道,WS 患者 CI 术后能获得与耳蜗正常且不伴有其他综合征的患者相同的术后效果。

2.3 Usher 综合征 Usher 综合征(Usher syndrome, USH)是以视网膜色素性变和感音神经性聋为主要特征伴或不伴前庭功能障碍的常染色体隐性遗传性疾病,是盲聋症最常见的原因,在全世界影响约 40 万患者^[35]。USH 主要分为 3 型,即 USH I、USH II、USH III。其中 USH I 症状最严重,也是 USH 中主要接受 CI 治疗的人群。MYO7A 基因突变与 USH I 相关,该基因编码的非常规肌球蛋白在内耳和视网膜感觉毛细胞中表达,主要参与毛细胞静纤毛束的分化,基因突变可导致耳蜗毛细胞畸形或功能缺失^[36]。USH 因涉及听力和视力双感觉障碍,治疗费用高昂,给患者和家属均带来不同程度的精神心理压力。USH 患者视力在 2~4 岁时视网膜可有光感,而在青春时期常出现视野缺损最终致盲^[37]。在听力恢复方面,Nair 等^[38]指出,CI 有助于患者提高听力,但术后其听觉和言语方面与同期植入 CI 的 NSHL 患者相比较差,原因可能是患者视力低下而影响术后康复效果。有关文献^[39]表明,影响 USH 术后疗效最主要的是年龄因素,在患者视力障碍出现之前,及时进行干预可最大程度发展患者有用的听觉-口头沟通技巧。

3 展望

随着耳显微技术的发展,CI 植入术渐趋成熟,手术适应证逐步拓宽^[40],越来越多患有严重听力障碍的患者从中受益,生活质量得到提高并逐渐能融入主流社会。但 CI 费用昂贵,植入手术技术要求严格,手术风险较高,从基因诊断技术方面预估患者术后疗效以及为患者提供遗传咨询,将进一步提高遗传性耳聋患者和家属对治疗的积极性。

参考文献

- [1] 袁永一,戴朴. 耳聋基因诊断——转化医学推动耳科学发展的范例[J]. 中华耳科学杂志,2014,12(1):1-5.
- [2] 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.
- [3] Zhang W, Kim SM, Wang W, et al. Cochlear gene therapy for sensorineural hearing loss: current status and major remaining hurdles for translational success[J]. Front Mol Neurosci, 2018,11:221.
- [4] 孙晓梅,张官萍,刘天润,等. 22 个耳聋基因突变位点检测结果的观察分析[J]. 国际医药卫生导报,2019,25(8):1245-1248.
- [5] 刘学宝,许彬彬,韩跃峰. 人工耳蜗的发展、应用及展望[J]. 中国现代医药杂志,2019,21(1):102-105.
- [6] Oziebło D, Obrycka A, Lorens A, et al. Cochlear implantation outcome in children with DFNB1 locus pathogenic variants[J]. J Clin Med, 2020,9(1):228.

- [7] Wu CM, Ko HC, Tsou YT, et al. Long-term cochlear implant outcomes in children with GJB2 and SLC26A4 mutations [J]. *PLoS One*, 2015,10(9):e138575.
 - [8] Shinagawa J, Moteki H, Nishio SY, et al. Haplotype analysis of GJB2 mutations: founder effect or mutational hot spot? [J]. *Genes (Basel)*, 2020,11(3):250.
 - [9] 张宁,孙艳美,张萍萍,等. GJB2 基因多态性病例分析及文献回顾[J]. *中国优生与遗传杂志*,2019,27(8):908-909,920.
 - [10] Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, et al. Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss[J]. *Laryngoscope*,2000,110(2 Pt 1):269-275.
 - [11] 孔颖,梁爽,任寸寸,等. 人工耳蜗植入对基因突变致聋儿童康复效果影响的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015,29(13):1172-1174.
 - [12] 刘军,于飞,戴朴,等. 人工耳蜗植入患者 GJB2 基因突变检测及耳蜗植入疗效分析[J]. *中华医学杂志*,2009,89(7):433-437.
 - [13] 戴溪,马静,林垦,等. 耳聋易感基因患儿人工耳蜗植入术后听觉言语能力评估[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2017,15(1):13-16.
 - [14] Abe S, Usami S, Hoover DM, et al. Fluctuating sensorineural hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct maps to 7q31, the region containing the Pendred gene[J]. *Am J Med Genet*, 1999,82(4):322-328.
 - [15] King KA, Choi BY, Zalewski C, et al. SLC26A4 genotype, but not cochlear radiologic structure, is correlated with hearing loss in ears with an enlarged vestibular aqueduct[J]. *Laryngoscope*, 2010,120(2):384-389.
 - [16] Wangemann P, Itza EM, Albrecht B, et al. Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model[J]. *BMC Med*, 2004,2:30.
 - [17] 陈柳,华清泉. 大前庭水管综合征患者人工耳蜗植入效果分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*,2017,25(1):62-65.
 - [18] Yan YJ, Li Y, Yang T, et al. The effect of GJB2 and SLC26A4 gene mutations on rehabilitative outcomes in pediatric cochlear implant patients[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013,270(11):2865-2870.
 - [19] Luo J, Xu L, Chao X, et al. The effects of GJB2 or SLC26A4 gene mutations on neural response of the electrically stimulated auditory nerve in children[J]. *Ear Hear*, 2020,41(1):194-207.
 - [20] 颜玉君,李蕴,杨涛,等. GJB2 及 SLC26A4 基因突变患儿耳蜗植入效果分析[J]. *中华耳科学杂志*,2011,9(2):163-167.
 - [21] Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness[J]. *Nat Genet*, 1993,4(3):289-294.
 - [22] 兰莉,李斐,叶清,等. 贵州省常见致聋基因突变患儿人工耳蜗植入术后康复效果评估[J]. *中华耳科学杂志*,2019,17(5):670-675.
 - [23] 孙建松. 中国贵州地区致聋基因突变与人工耳蜗植入的初步研究[J]. *贵州医药*,2019,43(10):1518-1521.
 - [24] Xia JH, Liu CY, Tang BS, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment[J]. *Nat Genet*, 1998,20(4):370-373.
 - [25] 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.
 - [26] Iwasa YI, Nishio SY, Sugaya A, et al. OTOF mutation analysis with massively parallel DNA sequencing in 2,265 Japanese sensorineural hearing loss patients[J]. *PLoS One*, 2019,14(5):e215932.
 - [27] Roux I, Safieddine S, Nouvian R, et al. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse[J]. *Cell*, 2006,127(2):277-289.
 - [28] Qiu Y, Chen S, Xie L, et al. Auditory neuropathy spectrum disorder due to two novel compound heterozygous OTOF mutations in two Chinese families[J]. *Neural Plast*, 2019,2019:9765276.
 - [29] Chen K, Liu M, Wu X, et al. Targeted next generation sequencing reveals OTOF mutations in auditory neuropathy spectrum disorder[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018,115:19-23.
 - [30] Santarelli R, del Castillo I, Cama E, et al. Audibility, speech perception and processing of temporal cues in ribbon synaptic disorders due to OTOF mutations[J]. *Hear Res*, 2015,330(Pt B):200-212.
 - [31] 苏钰,戴朴. 耳聋基因诊断在人工耳蜗植入中的应用[J]. *中华耳科学杂志*,2018,16(6):785-790.
 - [32] Tachibana M. Cochlear melanocytes and MITF signaling[J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2001,6(1):95-98.
 - [33] Koyama H, Kashio A, Sakata A, et al. The hearing outcomes of cochlear implantation in Waardenburg syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2016,2016:2854736.
 - [34] 张志利,曹克利,魏朝刚,等. Waardenburg 综合征患者人工耳蜗植入后效果分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*,2009,17(4):372-375.
 - [35] Géléeoc G, El-Amraoui A. Disease mechanisms and gene therapy for Usher syndrome[J]. *Hear Res*, 2020,394:107932.
 - [36] Roccio M, Perny M, Ealy M, et al. Molecular characterization and prospective isolation of human fetal cochlear hair cell progenitors[J]. *Nat Commun*, 2018,9(1):4027.
 - [37] Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJ. Clinical aspects of hereditary hearing loss[J]. *Genet Med*, 2007,9(7):393-408.
 - [38] Nair G, Dham R, Sekhar A, et al. Cochlear implantation in children with Usher's syndrome: a South Asian experience[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020,72(1):140-144.
 - [39] Liu XZ, Angeli SI, Rajput K, et al. Cochlear implantation in individuals with Usher type 1 syndrome[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008,72(6):841-847.
 - [40] 周凯,胥亮,黄兰诚,等. 人工耳蜗植入术 74 例临床分析[J]. *中国临床新医学*,2019,12(9):950-955.
- [收稿日期 2020-07-03][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

黄兰诚,周凯,冯梦龙,等. 耳聋基因突变与人工耳蜗术后疗效的相关性研究进展[J]. *中国临床新医学*,2021,14(3):321-324.