

广西地区耳聋基因突变与人工耳蜗植入术后疗效的关联性研究

黄兰诚, 林钻平, 唐凤珠, 瞿申红, 陆秋天, 王 涛, 黄玉英, 李凤提

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:82060190); 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:S201421_05,S2017078); 广西卫生健康委科研课题(编号:Z2014215,Z2016593,Z20170366)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈科(黄兰诚, 林钻平, 唐凤珠, 瞿申红, 陆秋天, 王 涛, 黄玉英, 李凤提); 530021 南宁, 广西医科大学研究生院(黄兰诚); 541004 广西, 桂林医学院研究生院(林钻平)

作者简介: 黄兰诚, 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

通信作者: 唐凤珠, 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】 目的 探讨广西地区耳聋基因突变与人工耳蜗(CI)植入术后疗效的关联性, 为评估 CI 术后疗效提供参考。**方法** 选择 2012 年 7 月至 2019 年 12 月在广西地区行 CI 植入术并行耳聋基因检测的广西语前聋患者 104 例, 根据基因突变情况分为突变组(14 例)和非突变组(90 例)。应用听觉行为分级标准(CAP)和言语可懂评分标准(SIR)评分对患者术后 3 个月、6 个月及 12 个月的疗效进行评估。**结果** 104 例患者中有 14 例患者检出致聋基因突变, 突变率为 13.46%。*GJB2* 基因突变 2 例, 其中 c.235delC 纯合突变 1 例, c.299delC 杂合突变 1 例。*SLC26A4* 基因突变 10 例, 其中 c. IVS7-2A > G 杂合突变 8 例, c. 919-2A > G/c. 1614 + 5G > A 复合杂合突变 2 例。*OTOF* 基因 c. 1273C > T/c. 4994T > C 复合杂合突变 1 例。*TRIOBP* 基因 c. 5185-2A > G/c. 3299C > A 复合杂合 1 例。两组患者术后 3 个月、6 个月和 12 个月的 CAP、SIR 评分均呈上升趋势($P < 0.05$), 但两组变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** CI 植入能显著提高语前聋患者的听力情况, 但耳聋基因突变对 CI 植入的短期术后疗效无显著影响。

【关键词】 人工耳蜗; 耳聋基因; 术后疗效

【中图分类号】 R 764.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2022)03-0218-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.03.07

A study on the relationship between deafness gene mutation and the postoperative efficacy of cochlear implant surgery in Guangxi region HUANG Lan-cheng, LIN Zuan-ping, TANG Feng-zhu, et al. Department of Otolaryngology Head and Neck, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between deafness gene mutation and the postoperative efficacy of cochlear implant(CI) surgery in Guangxi region, and to provide reference for evaluating the postoperative efficacy of CI. **Methods** One hundred and four cases of prelingual deafness patients who underwent CI implantation and deafness gene detection in Guangxi region from July 2012 to December 2019 were selected and divided into mutation group(14 cases) and non-mutation group(90 cases) according to their gene mutations. Categories of Auditory Performance(CAP) and Speech Intelligibility Rating(SIR) scores were used to evaluate the efficacy of the patients 3 months, 6 months and 12 months after surgery. **Results** Deafness gene mutation was detected in 14 of 104 patients, and the mutation rate was 13.46%. There were 2 cases of *GJB2* gene mutation, including 1 case of c.235delC homozygous mutation and 1 case of c.299delC heterozygous mutation. There were 10 cases of *SLC26A4* gene mutation, including 8 cases of c. IVS7-2A > G heterozygous mutation, and 2 cases of c. 919-2A > G/c. 1614 + 5G > A compound heterozygous mutation. There was 1 case of *OTOF* gene c. 1273C > T/c. 4994T > C compound heterozygous mutation. There was 1 case of *TRIOBP* gene c. 5185-2A > G/c. 3299C > A compound heterozygous mutation. The CAP and SIR scores showed an upward trend in the patients in the two groups 3 months, 6 months and 12 months after surgery($P < 0.05$), but there

were no significant differences in the changes between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** CI implantation can significantly improve the hearing of patients with prelingual deafness, but the deafness gene mutation has no significant effect on the short-term efficacy of CI implantation.

[**Key words**] Cochlear implant(CI); Deafness gene; Postoperative efficacy

耳聋是影响人类健康和生活质量的风险因素之一^[1],是全球范围内备受关注的公共卫生问题。据统计,我国听力残疾者约有 2 780 万人,且在语前听力丧失的患者中有约 60% 为遗传因素所致^[2]。人工耳蜗(cochlear implant, CI)是目前唯一获得国际认可,用于治疗重度-极重度感音神经性聋的生物医学装置^[3],其工作原理主要是绕过耳蜗病变部位,将声学信号转化成为电信号直接刺激患者的螺旋神经节细胞和听神经,从而帮助患者获得听觉。大多数耳聋患者在 CI 植入术后配合规范的康复训练可获得不同程度的听力和言语功能的提高。随着研究的进展,学者们除了认识到植入年龄和 CI 植入术后康复治疗是影响疗效的关键因素外^[4],还认为遗传因素的差异也会影响 CI 植入的术后疗效。鉴此,本研究旨在探讨广西地区 CI 植入术后疗效与致聋基因突变情况的关联性,以期为更好地评估术后康复效果及指导耳聋治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 7 月至 2019 年 12 月于广西壮族自治区人民医院、广西医科大学第一附属医院和中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院行 CI 植入术并进行 4 种常见致聋基因 15 个突变位点筛查的语前聋患者 104 例,其中男 61 例,女 43 例,年龄 1~20 岁,平均年龄 6.65 岁。汉族 63 例,壮族 34 例,瑶族 4 例,苗族 3 例。所有患者及其监护人知情同意参加本研究。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)籍贯为广西,且三代人均在广西居住;(2)术前根据 1997 年世界卫生组织听力损失程度分级标准诊断为双耳重度或极重度感音神经性聋;(3)佩戴助听器不能有效获得听力;(4)无手术禁忌证,可耐受 CI 植入手术;(5)术后能有条件到正规康复机构接受系统规范的听力言语训练满 1 年。排除标准:(1)智力发育严重低于同龄人;(2)有明确致聋病因,如脑膜炎、耳外伤、听神经瘤等;(3)临床资料不全或术后失访者。

1.3 听力学检查 所有研究对象术前由专业的听力师通过科丽纳听力设备(尔听美,丹麦)进行系统的听力学检查,检查内容包括纯音测听、声导抗、听

性脑干反应(auditory brain stem response, ABR)、多频稳态听觉诱发电位(auditory steady state response, ASSR)、畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)。

1.4 影像学检查 所有研究对象术前需进行冠状位+轴状位颞骨 CT(设备:飞利浦 64 排 CT,荷兰)、头颅 MRI 平扫(设备:西门子,德国)及内耳水成像检查,以判断患者是否有中耳、内耳严重畸形及中耳炎症等病变。术后均复查颞骨 CT(冠状位+轴状位)明确 CI 电极插入的位置。

1.5 耳聋基因检测 采集受检者(包括患儿及其亲属)外周静脉血 3~5 ml。应用博奥生物集团有限公司晶芯 15 项遗传性耳聋基因检测试剂盒(微阵列芯片法)检测 4 个常见致聋基因(*GJB2*、*SLC26A4*、线粒体 12*SrRNA*、*GJB3*)的 15 个常见突变位点:*GJB2* (35delG、235delC、176del16、299del AT)、*SLC26A4* (2168A>G、IVS7-2A>G、1174A>T、1226G>A、1229C>T、1975G>C、2027T>A、IVS15+5G>A)、线粒体 12*SrRNA* (1494C>T、1555A>G)和 *GJB3* (538C>T)。对检出突变的患者行 Sanger 测序,而对未检出突变的患者标本进一步送博奥晶典生物技术有限公司行全外显子测序。根据基因突变情况分为突变组(14 例)和非突变组(90 例)。绘制具有罕见位点突变或新位点突变的耳聋患者的家系图。

1.6 CI 植入手术 所有研究对象在全身麻醉下行术侧耳后切口,并根据患者具体情况差异选择不同术式。(1)圆窗膜入路方式:磨平圆窗龛后,以显微钩针钩开圆窗膜,扩大圆窗,将 CI 接收器固定于耳后的骨槽内,再将 CI 作用电极自圆窗插入耳蜗蜗轴,以肌肉填塞固定电极。(2)鼓阶入路方式:于圆窗龛前下方行耳蜗底回开窗,再将 CI 电极插入鼓阶。术中检测电极神经遥感反应(neural response telemetry, NRT)。

1.7 疗效评估 采用听觉行为分级标准(Categories of Auditory Performance, CAP)^[5]和言语可懂评分标准(Speech Intelligibility Rating, SIR)^[6]评分评估患者术后疗效。CAP 详见表 1, SIR 详见表 2。通过门诊随访或电话随访的方式在术后 3 个月、6 个月和 12 个月进行 CAP 和 SIR 评估。

表 1 CAP ^[5]	
评 分	判断标准
1	对环境声或说话声没有注意
2	可注意环境声
3	可对言语声做出反应
4	可鉴别环境
5	无需借助唇读可分辨言语声
6	无需借助唇读理解常用短语
7	无需借助唇读理解交谈的内容
8	可以和认识的人打电话

表 2 SIR ^[6]	
评 分	判断标准
1	连贯言语不可懂,口语中的单词只有手术之前可懂的单词能够识别,主要沟通方式为手语或手势
2	连贯言语不可懂,听者主要是通过个别词语并借助语境和唇读提示理解其言语
3	连贯言语需要听者集中注意力,并结合唇读方可听懂
4	连贯言语可被不具备聆听聋人言语经验的人听懂
5	连贯言语可被所有人听懂,在口语环境儿童可以轻易听懂

1.8 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,重复测量数据的组间比较采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 听力学检查及影像学检查结果 104 例患者听力学检查结果示双侧 ABR 阈值 >95 dBnHL。在 2 kHz 以下,双侧 ASSR 反应阈值均 >100 dBHL,双侧 DPOAE 均未引出。术前影像学检查示双侧大前庭水管综合征 (large vestibular aqueduct syndrome, LVAS) 5 例,双侧 Mondini 畸形 4 例,同时伴有 LVAS 和半规管发育不良者 2 例,其余无异常。

2.2 基因检测结果 104 例患者中有 14 例 (13.46%) 检出致聋基因突变。*GJB2* 基因突变 2 例,均为汉族;其中 1 例为 c.235delC 纯合突变,1 例为 c.299delC 杂合突变。*SLC26A4* 基因突变 10 例 (9.62%),有 6 例为汉族,3 例为壮族,1 例为瑶族;其中 8 例为 c. IVS7-2A > G 杂合突变,2 例为 c.919-2A > G/c.1614 + 5G > A 复合杂合突变。*OTOF* 基因 c.1273C > T/c.4994T > C 复合杂合突变 1 例 (0.92%),*TRIOBP* 基因 c.5185-2A > G/c.3299C > A 复合杂合突变 1 例 (0.92%),均为汉族。未检出 *GJB3* 和线粒体 12S rRNA 基因突变。

2.3 4 例新突变位点病例的基因突变家系图 在本次研究中,有 4 例患者检测出新位点突变。经询问家族史得知这 4 例患者分别来自 3 个家庭,有 2 例为

双胞胎姐妹;其余 2 个家庭中均有 2 例耳聋患者 (为兄弟)。根据所得信息绘制家系图,这 4 例患者分别为 *SLC26A4* 基因 c.919-2A > G/c.1614 + 5G > A 复合杂合突变 2 例 (见图 1);*OTOF* 基因 c.1273C > T/c.4994T > C 复合杂合突变 1 例 (见图 2);*TRIOBP* 基因 c.5185-2A > G/c.3299C > A 复合杂合 1 例 (见图 3)。

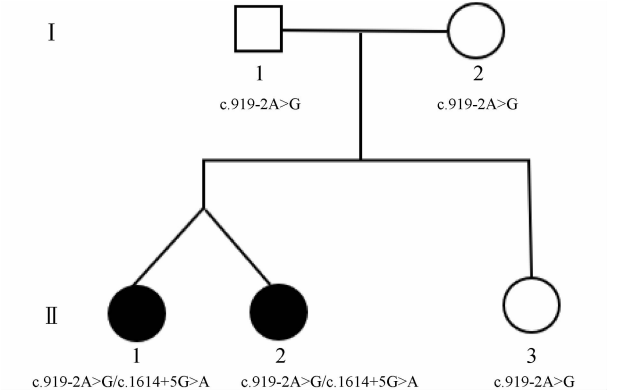


图 1 2 例 *SLC26A4* 基因 c.919-2A > G/c.1614 + 5G > A 突变患者家系图

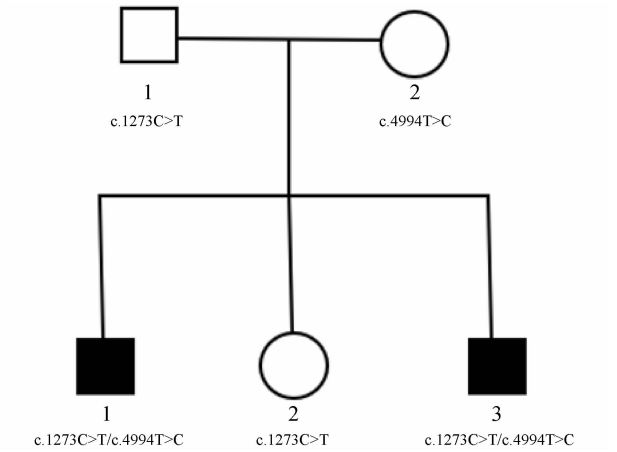


图 2 1 例 *OTOF* 基因 c.1273C > T/c.4994T > C 突变患者家系图

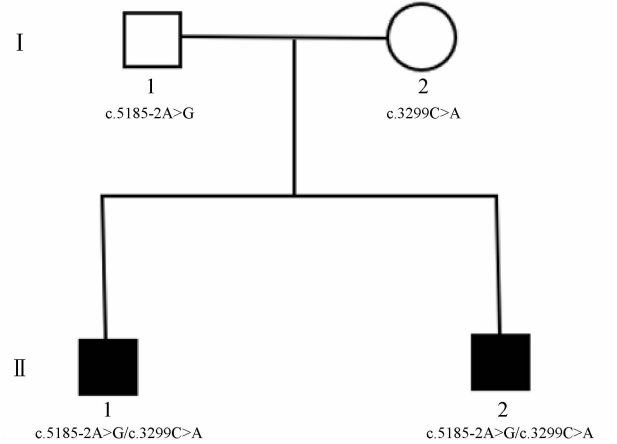


图 3 1 例 *TRIOBP* 基因 c.5185-2A > G/c.3299C > A 突变患者家系图

2.4 CI 植入情况 104 例患者术中均顺利植入 CI 作用电极,其中使用澳大利亚 Cochlear 品牌的 CI 73 例,美国 AB 品牌的 CI 13 例,诺尔康品牌的 CI 18 例。术中检测 NRT 反应良好。术后未见并发症,复查颞骨 CT 均显示耳蜗电极在位。术后 1 个月开机,嘱患者及其监护人根据自身情况定期进行言语处理器调试。

2.5 两组术后各时间点 CAP 和 SIR 评分比较 在术后 3 个月、6 个月和 12 个月,两组术后 CAP 和 SIR 评分均呈上升趋势($P < 0.05$),但两组变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组术后各时间点 CAP 和 SIR 评分比较[($\bar{x} \pm s$),分]

组 别	例数	时间点	CAP 评分	SIR 评分
突变组	14	术后 3 个月	1.79 $\pm$ 0.41	1.07 $\pm$ 0.26
		术后 6 个月	2.57 $\pm$ 0.49	1.71 $\pm$ 0.45
		术后 12 个月	3.64 $\pm$ 0.61	2.71 $\pm$ 0.45
非突变组	90	术后 3 个月	1.86 $\pm$ 0.35	1.02 $\pm$ 0.15
		术后 6 个月	2.42 $\pm$ 0.49	1.68 $\pm$ 0.49
		术后 12 个月	3.50 $\pm$ 0.72	2.52 $\pm$ 0.56
$F_{\text{组间}}$		—	0.464	0.650
$F_{\text{时间}}$		—	124.362	183.192
$F_{\text{组间} \times \text{时间}}$		—	0.953	0.158
$P_{\text{组间}}$		—	0.497	0.422
$P_{\text{时间}}$		—	0.000	0.000
$P_{\text{组间} \times \text{时间}}$		—	0.389	0.854

3 讨论

3.1 近年来,CI 对治疗重度和极重度感音神经性聋所取得的良好疗效已被广泛认可。在语前聋患者中,基因突变是致聋的关键因素,基于基因诊断水平评估患者 CT 植入术后疗效可进一步降低患者因术后疗效不佳而承担的经济和手术风险。本课题组前期研究主要检出 *GJB2* 和 *SLC26A4* 两种常见的耳聋基因突变,经过全外显子组测序检测出 *SLC26A4* 基因 c.919-2A > G 和 c.1614 + 5G > A 位点突变,且经过实验验证认为 c.1614 + 5G > A 位点是致病突变^[7]。此外,在罕见耳聋基因 *OTOF* 和 *TRIOBP* 上首次发现复合杂合突变各 1 例,经过美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics,ACMG)对这两种基因新发现的突变位点进行致病性分析,认为 *OTOF* 基因 c.1273C > T/c.4994T > C 突变^[8] 和 *TRIOBP* 基因 c.5185-2A > G/c.3299C > A 突变是致聋的主要原因^[9]。经过术后随访,这些罕见基因或新位点突变的患者与常见耳聋基因突变患者术后听力言语功能均有提高。

3.2 有研究表明,*GJB2* 和 *SLC26A4* 突变患者在 CI 植入术后能获得良好的疗效^[10],甚至认为 *GJB2* 基因突变患者术后疗效优于非基因突变的耳聋患者^[11]。孔颖等^[12]对 42 例行 CI 植入术并 *GJB2* 基因突变的患者进行术后随访,比较患者术后不同时间点对声母、韵母、双音节词的识别差异,结果表明该基因突变患者术后可获得显著的听力重建效果和言语功能的提高。而 *OTOF* 基因早期被认为是 CI 术后疗效不佳的原因之一^[13],但随着 *OTOF* 基因研究的不断深入,Wu 等^[14]认为,*OTOF* 基因与 *GJB2* 和 *SLC26A4* 基因在 CI 术后疗效上没有显著差异。对于 *TRIOBP* 基因突变的患者,将患者 CI 植入术前和术后的听力检查结果进行对比后认为 CI 植入是帮助 *TRIOBP* 突变患者有效提高听力的最佳治疗方式^[15]。在本次研究中,基因突变患者均能获得令人满意的术后效果,但考虑到罕见基因突变样本量过小而未进行单独分组比较。

3.3 CI 植入的有效性依赖于听觉神经的完整,基因突变患者 CI 术后能对声音敏感是源于基因的表达部位在内耳^[16-17]。*GJB2* 是目前我国非综合征性耳聋人群最主要的致聋基因,其负责编码参与内耳非感觉上皮细胞离子传递的缝隙连接蛋白 26(connexin 26,Cx26)。Cx26 缺失或表达异常是致聋的关键因素^[18]。*SLC26A4* 是继 *GJB2* 后另一种常见的遗传性耳聋基因,与 LVAS 密切相关。本研究检出 11 例患者有内耳畸形,但未发现蜗神经发育不良的患者。虽然 LVAS 一定程度上增加了手术的难度和术后并发症出现的概率,但内耳畸形患者 CI 植入术后的听力和言语能力与耳蜗结构正常的患者相同^[19-20]。此外,本研究检出的 *TRIOBP* 和 *OTOF* 罕见耳聋基因的表达也局限于内耳,其中 *TRIOBP* 致聋的机制是影响内耳支持细胞的刚度^[21],而 *OTOF* 编码的耳畸蛋白(otoferlin)是毛细胞神经突触兴奋传递过程中钙离子的感受器^[22]。根据这些基因突变引起内耳的病理改变和 CI 的工作原理,给予我们判断不同基因突变在 CI 术后效果上的理论支持。本次研究的结果也基本符合理论。

3.4 在本研究中,基因突变组与非基因突变组患者 CI 术后经过听力言语康复训练后获得的疗效相似,罕见基因新发突变位点的患者经 CI 术后也能获得良好的疗效。但由于罕见基因突变样本量小,未能体现不同基因突变患者在 CI 术后康复疗效上的差异,应在后期的研究中扩大样本量进一步研究。此外,广西地区是少数民族聚居的地区,其耳聋基因突变谱与其他地区存在一定差异。该地区 *GJB2* 和 *SLC26A4* 的

突变率低于全国水平,本研究基因检测发现 *SLC26A4*、*OTOF* 和 *TRIOBP* 基因上新发的突变位点,说明该地区存在耳聋基因新位点突变,有待进一步研究。

参考文献

- [1] Liu S, Wang F, Chen P, et al. Assessment of outcomes of hearing and speech rehabilitation in children with cochlear implantation[J]. J Otol, 2019,14(2):57-62.
- [2] 袁永一,戴 朴. 遗传性耳聋规范化筛查与诊断的探讨[J]. 中华耳科学杂志,2019,17(5):611-615.
- [3] Wilson BS, Dorman MF. Cochlear implants: current designs and future possibilities[J]. J Rehabil Res Dev, 2008,45(5):695-730.
- [4] 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.
- [5] Archbold S, Lutman ME, Marshall DH. Categories of Auditory Performance[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1995,166:312-314.
- [6] Allen MC, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. Speech intelligibility in children after cochlear implantation[J]. Am J Otol, 1998,19(6):742-746.
- [7] Zhou K, Huang L, Feng M, et al. A novel SLC26A4 splicing mutation identified in two deaf Chinese twin sisters with enlarged vestibular aqueducts[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020,8(10):e1447.
- [8] Tang F, Ma D, Wang Y, et al. Novel compound heterozygous mutations in the OTOF gene identified by whole-exome sequencing in auditory neuropathy spectrum disorder[J]. BMC Med Genet, 2017,18(1):35.
- [9] 冯梦龙,黄莎莎,唐凤珠,等. OTOTGL 基因新变异致隐性遗传中度感音神经性耳聋的表型和基因型分析[J]. 中华医学杂志,2021,101(2):115-121.
- [10] 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.
- [11] Sinnathuray AR, Toner JG, Geddis A, et al. Auditory perception and speech discrimination after cochlear implantation in patients with connexin 26(GJB2) gene-related deafness[J]. Otol Neurotol, 2004,25(6):930-934.
- [12] 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.
- [13] Starr A, Rance G. Auditory neuropathy[J]. Handb Clin Neurol, 2015,129:495-508.
- [14] Wu CC, Hsu CJ, Huang FL, et al. Timing of cochlear implantation in auditory neuropathy patients with OTOF mutations: our experience with 10 patients[J]. Clin Otolaryngol, 2018,43(1):352-357.
- [15] Tekin AM, de Ceulaer G, Govaerts P, et al. A new pathogenic variant in the TRIOBP associated with profound deafness is remediable with cochlear implantation[J]. Audiol Neurotol, 2021,26(2):76-84.
- [16] Shearer AE, Eppsteiner RW, Frees K, et al. Genetic variants in the peripheral auditory system significantly affect adult cochlear implant performance[J]. Hear Res, 2017,348:138-142.
- [17] Wu CC, Lin YH, Liu TC, et al. Identifying children with poor cochlear implantation outcomes using massively parallel sequencing[J]. Medicine(Baltimore), 2015,94(27):e1073.
- [18] Xie L, Chen S, Xu K, et al. Reduced postnatal expression of cochlear connexin 26 induces hearing loss and affects the developmental status of pillar cells in a dose-dependent manner[J]. Neurochem Int, 2019,128:196-205.
- [19] 赵天峰,陈 俊,任寸寸,等. 复杂内耳畸形患儿人工耳蜗植入术后疗效分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2021,29(5):504-508.
- [20] 胥 亮,刘 闽,唐凤珠,等. 大龄儿童及青少年人工耳蜗植入后早期认知功能发展的评估[J]. 中华耳科学杂志,2017,15(2):207-212.
- [21] Katsuno T, Belyantseva IA, Cartagena-Rivera AX, et al. TRIOBP-5 sculpts stereocilia rootlets and stiffens supporting cells enabling hearing[J]. JCI Insight, 2019,4(12):e128561.
- [22] 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.

[收稿日期 2021-07-13][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

黄兰诚,林钻平,唐凤珠,等. 广西地区耳聋基因突变与人工耳蜗植入术后疗效的关联性研究[J]. 中国临床新医学,2022,15(3):218-222.