

## · 标准与规范 ·

# 遗传性耳聋基因筛查规范

中国耳聋基因筛查与诊断临床多中心研究协作组 全国防聋治聋技术指导组

通信作者:戴朴,解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心,北京 100853,Email:daipu301@vip.sina.com

**【摘要】** 基因筛查是实现疾病群体预防、早诊断、早干预的重要举措。遗传性耳聋基因筛查在我国开展已有 10 余年,在预防耳聋出生缺陷、减少听力言语残疾中发挥了重要作用。随着遗传性耳聋研究的深入、筛查技术的发展、筛查工具的更新、实验室条件的完善及政府政策的支持,形成了更多具有遗传咨询资质的医师队伍,开展遗传性耳聋基因筛查的地区逐渐增多。目前已覆盖中国大部分省份的主要城市,受检人群从最初的耳聋患者或耳聋高危家庭成员转变为覆盖新生儿、婚前、孕前、产前的大规模人群筛查,并且技术方法逐步多样化。本文围绕耳聋基因筛查原则、流程、技术方法、报告解读、遗传咨询等方面进行阐述,旨在为从事此项工作的专业人员提供指导性意见,规范中国的耳聋基因筛查及筛查后的工作流程,使耳聋基因筛查更有效地服务于耳聋的早期诊断、治疗和预防。

**【关键词】** 耳聋; 基因筛查; 遗传咨询

**基金项目:** 国家重点研发计划(2016YFC1000706, 2018YFC1002204); 国家自然科学基金(81730029, 81873704); 北京市自然科学基金重点项目(7191011); 解放军总医院杰青培育专项(2017-JQPY-001)

遗传性耳聋是典型的单基因病,遗传异质性强,已知耳聋基因至少 121 个(<https://hereditaryhearingloss.org>, 截至 2020 年 4 月 20 日)。致病基因涉及核基因及线粒体基因;遗传模式涵盖常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传、线粒体遗传、伴性遗传。在我国,耳聋在新生儿中的发病率为 1‰~3.47‰,遗传因素致聋比例达 50%~60%<sup>[1,2]</sup>。虽然耳聋相关基因众多,但是中国人群中有关的常见耳聋基因及其热点致病变异。在中国人群中,耳聋基因致病变异携带率至少达 15%<sup>[3-6]</sup>;另外,还有 2.4‰<sup>[7]</sup>的线粒体耳聋易感变异携带者,这些个体对某些特定环境因素,特别是氨基糖苷类抗生素易感而易发生耳聋。鉴定致病的高频基因变异,是实施基因筛查的前提。开展特定人群的耳聋基因筛查,可早期发现遗传性耳聋患者、相关环境因素致聋易感者及潜在的耳聋生育高危群体,从而实现遗传性耳聋的早发现、早诊断、早干预及早预警。

国内应用基因筛查技术,针对新生儿、孕妇等

目标人群的耳聋基因筛查工作已得到广泛开展。据不完全统计,全国范围内已完成超过 900 万例新生儿和孕前成人耳聋基因筛查及近 26 万例孕妇的耳聋基因筛查。目前仅有《遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识》发表<sup>[8]</sup>,该共识侧重耳聋基因筛查实验室规范及管理。迄今,国内外均无针对耳聋基因筛查临床实施、结果解读、遗传咨询的指南或共识。因此,有必要制定相关临床工作指南,以指导耳聋基因筛查工作规范而有序地开展。近年来,国内外陆续发布了一系列遗传性疾病检测的相关行业共识和指南,参考此类文件,结合中国国情,在耳聋基因筛查取得阶段性成果的基础上,中国耳聋基因筛查与诊断临床多中心研究协作组织遗传性耳聋相关领域的专家,就遗传性耳聋基因筛查的临床应用形成以下筛查规范,旨在为遗传性耳聋基因筛查的临床实践提供框架性的应用指导方案。本筛查规范适用于从事耳聋防治工作的耳鼻咽喉科、医学遗传科、妇幼保健院、基因筛查诊断

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201029-02957

收稿日期 2020-10-29 本文编辑 郭瑞

引用本文:中国耳聋基因筛查与诊断临床多中心研究协作组,全国防聋治聋技术指导组. 遗传性耳聋基因筛查规范[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(2): 97-102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201029-02957.



实验室及产前诊断机构等相关人员。

### 一、耳聋基因筛查的目的

遗传性疾病的筛查可实现两个目标:筛查一种疾病状态,或筛查未患病个体的携带者状态<sup>[1-2]</sup>。遗传性耳聋基因筛查的目的至少包括:(1)确诊先天性遗传性耳聋患者,结合听力检测结果,实现早期干预;(2)早期发现迟发性遗传性耳聋的患者,给予有效防治措施,可以延缓听力下降;(3)明确药物性聋易感基因变异携带者,通过指导用药,避免耳聋的发生;(4)早期发现听力正常的耳聋基因变异携带者,为其本人及家庭成员的婚育提供准确的遗传咨询;(5)通过早期预防和干预,减少社会和家庭经济投入。根据原卫生部卫生发展研究中心经济学评价报告,中国新生儿耳聋基因筛查投入产出比为1:7.27<sup>[9]</sup>。

### 二、耳聋基因筛查对象及推荐时间

1. 新生儿:所有新生儿出生3 d左右,完成足跟血或脐带血采集。

2. 听力正常个体:包括有婚配生育要求的听力正常个体及有耳聋家族史者,建议婚前、孕前或孕

早期进行耳聋基因筛查。推荐夫妻同时进行筛查及后续必要的基因诊断,以提高筛查或诊断的准确性和效率。

3. 耳聋患者:建议耳聋患者直接进行耳聋基因诊断,而不是基因筛查。

### 三、耳聋基因筛查位点的选择

目前耳聋基因筛查产品众多,覆盖基因范围和致病变异位点各有不同,对常见耳聋基因(GJB2、SLC26A4、线粒体基因)筛查位点的选择多数较统一;但各产品依据的数据库不同,对非常见耳聋基因致病变异位点的选择存在较大差异。原则上,耳聋基因筛查位点应选择具有明确耳聋致病性的变异,优先选择基于大规模耳聋人群分子流行病学调查确定的、等位基因频率高的致病变异<sup>[2, 10-16]</sup>。

目前,已经获得国家药品监督管理局(NMPA)批号的耳聋基因筛查试剂盒中的变异位点见表1。正在审批中的变异位点包括GJB2基因c.109G>A、c.257C>G、c.508\_511dupAACG、c.427C>T、c.35dupG和SLC26A4基因c.916dupG。

### 四、常用遗传性耳聋基因筛查技术及样本选择

表1 耳聋基因筛查包含的致病变异位点

基因名称	遗传模式	核苷酸变化	氨基酸变化	中国人群携带率
GJB2	常染色体	c.235delC	p.Leu79Cysfs*3	0.018 0
NM_004004.6	隐性遗传	c.299_300delAT	p.His100Argfs*14	0.005 0
		c.176_191delGCTGCAAGAACGTGTG	p.Gly59Alafs*18	0.001 2
		c.35delG	p.Gly12Valfs*2	0.000 1
		c.167delT	p.Leu56fs	0
		c.109G>A	p.Val37Ile	0.069 3~0.125 0
		c.257C>G	p.Thr86Arg	0.000 3
		c.508_511dupAACG	p.Trp172Thrfs*40	0.000 3
		c.427C>T	p.Arg143Trp	0.000 3
		c.35dupG	p.Val13Cysfs*35	0.000 6
SLC26A4	常染色体	c.919-2A>G	aberrant splicing	0.013 4
NM_000441.2	隐性遗传	c.2168A>G	p.His723Arg	0.002 7
		c.1174A>T	p.Asn392Tyr	0.000 8
		c.1226G>A	p.Arg409His	0.001 0
		c.1229C>T	p.Thr410Met	0.000 8
		c.1975G>C	p.Val659Leu	0.001 3
		c.2027T>A	p.Leu676Gln	0.000 7
		c.589G>A	p.Gly197Arg	0.000 3
		c.1707+5G>A	aberrant splicing	0.000 3
		c.281C>T	p.Thr94Ile	0.000 3
		c.2162C>T	p.Thr721Met	0.000 1
		c.916dupG	p.Val306Glyfs*24	-
12SrRNA	线粒体遗传	m.1494C>T		0.000 2
		m.1555A>G		0.002 1

注:c.916dupG目前尚未见文献报道中国人群携带率,解放军总医院聋病分子诊断中心数据显示其在2 000名健康人群中的携带率为0.000 5

为了满足群体性筛查需求,用于遗传性耳聋基因筛查的检测技术,应具有快速、准确、高通量、低成本的特点,并尽可能选择已获得国食药监械批号的筛查试剂盒。目前,可用于耳聋基因筛查的常用检测技术包括:微阵列芯片法、PCR-荧光探针法、荧光 PCR 法、荧光 PCR 熔解曲线法、PCR+导流杂交法、突变扩增系统(amplification refractory mutation system, ARMS)PCR-熔解曲线法、联合探针锚定聚合测序法、飞行质谱法、基于下一代测序技术的已知耳聋致病变异筛查等。

推荐使用 Sanger 测序对所有筛查技术检出的阳性结果进行验证并对阴性结果进行定期抽检。

对筛查对象或其监护人,应充分告知检测的意义、方法和局限性,经筛查对象或其监护人知情同意并签署知情同意书后,方可进行标本采集。标本类型包括血斑、全血、新生儿的脐带血等。应根据实验室条件及人员技术水平,选择合适的筛查技术及工具(试剂盒),并采用试剂盒使用说明所推荐的阳性质控品、阴性质控品、相应样本及 DNA 提取试剂盒。

## 五、耳聋基因筛查实验室质量控制及信息管理

开展遗传性耳聋基因检测的筛查实验室必须取得国家卫生健康委员会临床检验中心或省级临床检验中心的临床基因扩增检验实验室技术验收合格证书。筛查实验室采用的遗传检测方法、实验室质控、技术标准、检测流程、术语规范等须符合国家卫生主管部门已发布的相关规定及标准,如国家卫生健康委员会发布的《医疗技术临床应用管理办法》(2018 年)、《医疗机构临床基因扩增检验实验室工作导则》(2010 年)、《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》(2010 年)、《遗传病相关个体化医学检测技术指南(试行)》(2015 年)等。筛查实验室技术人员应具有扎实的分子生物学理论基础,熟练的实验操作技能,接受过耳聋基因诊断相关知识培训,参加临床基因扩增检验培训并取得《临床基因扩增检验实验室技术人员上岗证》。

分子检验技术在实际操作和检验的过程中,必须有严格的质量控制和管理体系,对争议结果需要使用两个不同的技术检测方案进行复查和验证。实验室质控原则上可以采用 Sanger 测序法或已获批的其他耳聋基因筛查试剂盒方法。

筛查机构应妥善保存临床遗传筛查样本、原始数据及检测报告,相关遗传材料及信息的采集、保藏、利用需遵循《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》(2019)。实验室应建立基因检测电子信息

管理系统,对标本接收、基本信息录入(导入)、检测过程记录、质量控制、报告审核、报告打印、统计分析等环节进行有效管理。如有条件,应建立互联网+信息系统,以便筛查区域内自助查询结果,获得结果报告,召回或随访信息等<sup>[8]</sup>。

## 六、耳聋基因筛查结果

耳聋基因筛查结果通常分为两种。

1. 通过:未检出筛查基因的变异位点。

2. 未通过:检出筛查基因的变异位点。包括以下两种情况:(1)遗传性耳聋高风险者,具体包括:  
①检出常染色体隐性遗传基因的双等位基因致病变异;②检出线粒体基因 m.1555 A>G 或 m.1494 C>T 或其他明确的使用氨基糖苷类药物后能致聋的均质或异质性变异。针对以上基因筛查未通过者,建议进行遗传咨询和耳科专科就诊,尽早完成耳聋基因诊断和听力诊断。(2)携带者:为疑似病例或致病变异携带者。

## 七、耳聋基因筛查报告及内容

筛查报告应该以制式报告形式,包含至少但不限于以下五个方面的内容。

1. 基本信息:包括被检测者的个体识别信息、唯一编号标识以及其他相关必要信息,如姓名、性别、出生日期、采集样本时间、样本性质、样本采集单位信息、门诊号及住院号、送检医师信息等。

2. 筛查使用的方法及所使用检测方法的局限性:除了明确写出筛查所使用的方法及包含的基因变异位点外,还应说明该检测不能排除已筛查基因位点之外的该基因其他位点的致病变异和其他耳聋基因的致病变异。

3. 筛查结果:针对筛查结果的解读,一般采用表格形式,提供基因名称、基因涉及的遗传模式及基因变异信息。

4. 筛查结论:分为“通过”和“未通过”,“未通过”包括遗传性耳聋患者和携带者。对结论为“未通过”者,报告中应明确建议需要进一步遗传咨询。

5. 筛查实施者、报告签发者、签发时间及筛查机构联系方式等信息。

## 八、针对筛查结果的遗传咨询原则

针对耳聋基因筛查结果的遗传咨询,既具有一定共性,也具有个体差异性。开展遗传咨询的人员,应具有国家认证的医师资格证书和医师执业证书,接受过耳聋基因筛查与诊断及遗传咨询相关理论知识的培训,并具有医学遗传学或临床遗传学专业背景,与临床医师配合针对检测结果进行解读并

对患者进行遗传咨询。针对筛查结果的遗传咨询工作需遵循以下原则。

1. 基因型表型对应性：对于耳聋基因筛查报告，临床医师首先需要结合受检者临床信息，结合报告中提供的明确变异信息进行评估，综合判断报告中的筛查结果是否与临床表型相符；必要时需要与筛查实验室进行讨论，或完善相关检查以协助明确筛查结果。

2. 筛查未通过的后续处理：对基因筛查“未通过”，或者基因筛查“通过”但听力筛查“未通过”者，均应建议到具有进一步诊断及遗传咨询资质的医疗单位进行听力学、影像学和耳聋基因诊断，以进一步明确诊断，获得更准确的遗传咨询和康复指导。

3. 遗传咨询内容：可以包括针对疾病诊断结果的解释和为家属进行疾病知识的科普；针对不同遗传模式提供家庭成员患病或再发风险的评估；提供治疗干预方面的建议和对患儿未来听力语言发育的评估等。如果家庭有再生育需求，还应提供给家庭产前咨询的一般知识。

4. 遗传咨询应遵循的伦理学原则：保护隐私原则、非指导性原则、自愿和尊重原则、平等原则、教育原则等。

## 九、不同人群的遗传咨询要点

### (一) 新生儿

1. 线粒体基因变异（如 m.1555A>G 均质或异质性变异）：受检者及母系家族成员均为药物敏感个体，应终生慎用氨基糖苷类抗生素或在医师指导下用药<sup>[17-18]</sup>。

2. GJB2 或 SLC26A4 基因的纯合或复合杂合致病变异：初步确定为 GJB2 或 SLC26A4 相关遗传性聋，需进一步行耳聋基因诊断、听力学诊断，确定病因后行早期干预、积极康复（SLC26A4 基因相关耳聋应行影像学检查，如颞骨 CT 及头颅磁共振）；受检者父母再生育前可行胚胎植入前诊断（preimplantation genetic diagnosis, PGD）或产前诊断；受检者配偶及直系亲属婚育前应筛查相应基因；此类筛查结果提示受检者的人工听觉植入干预后良好。需要特别说明的是，GJB2 基因 c.109G>A 目前被认定为致病变异，但其具有临床表型变异度较大、外显率不确定等特点<sup>[6, 19]</sup>，因而，尚不建议在临床实施针对该位点的产前诊断。

3. GJB2 或 SLC26A4 基因的单等位基因致病变异：应结合听力筛查结果综合判断，可能为携带者或相关遗传性聋患者，应进一步行耳聋基因诊断，

必要时行颞骨影像学检查及遗传咨询；对于听力筛查通过者，仍建议在 3 个月龄后完成诊断性听力检查，并进行密切随访；受检者配偶及直系亲属婚育前应筛查相应基因。

4. GJB3 基因的纯合或单杂合致病变异：GJB3 基因据报道与高频听力损失相关<sup>[20]</sup>，但 40 岁前发病者罕见。有研究显示，携带 GJB3 c.538C>T 杂合突变的 35 例携带者（年龄 23~37 岁）听力正常<sup>[21]</sup>。因此，本指南认为如果携带该基因变异者通过了新生儿听力初筛，建议进入常规儿童保健流程，除非有听力下降的表现，否则不需要进行听力定期检查；如果携带该基因变异者没有通过初次听力筛查，需要 42 d 后进行复筛，仍未通过者则需要进一步行诊断性听力检查，确诊耳聋者需行高通量耳聋基因诊断，以明确耳聋的病因。GJB3 基因的相关变异不能作为产前诊断的指征。

5. 针对第 2、3 条，对于听力筛查通过者，建议尽早（3 个月）完成诊断性听力检查，并密切随访，发现听力下降应及时干预。

6. 对于听力筛查未通过者，均应在 3 个月完成诊断性听力检查；确诊为耳聋者，应行耳聋基因诊断及巨细胞病毒检测并行早期干预、积极康复；平时应注意避免各种听力损伤因素，如噪声、药物、外伤、上呼吸道感染等；听力急剧下降时及时治疗。

7. 遗传咨询流程以新生儿耳聋基因筛查为例，见图 1。

### (二) 孕妇

一旦明确其为常染色体隐性遗传耳聋基因致病变异携带者，建议其配偶尽早进行相关基因诊断；如果夫妻双方均为该隐性遗传基因致病变异携带者，则胎儿有 25% 的可能性获得来自父母的双等位基因致病变异而成为遗传性耳聋患者。这种情况下，经过遗传咨询，在夫妻双方知情同意的前提下，可以行产前诊断。需要特别说明的是，针对个别表型变异度较大、外显率不确定的变异，不建议进行产前诊断。如果孕妇本人为耳聋患者或有明确的耳聋家族史，建议进行详细的听力诊断及耳聋基因诊断<sup>[9-10, 19]</sup>。

### (三) 听力正常的受检者

一旦明确其为常染色体隐性遗传耳聋基因致病变异携带者，经遗传咨询后，应建议其配偶进行相关基因诊断；如果夫妻双方均为该隐性遗传基因致病变异携带者，则胎儿有 25% 可能性同时获得来自父母的致病变异而成为耳聋患者。这种情况下，

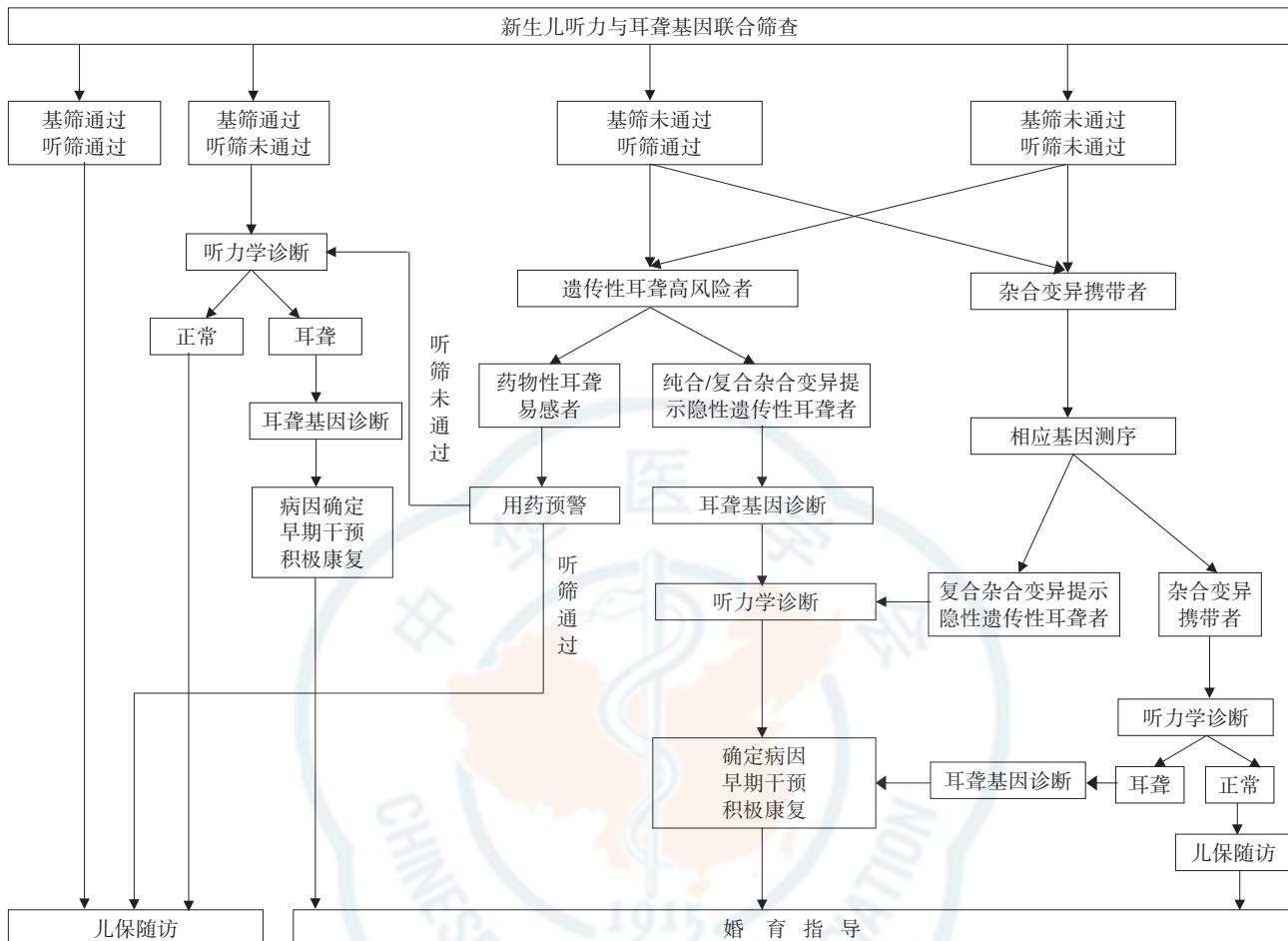


图1 新生儿耳聋遗传咨询流程图

经过遗传咨询后,在夫妻双方知情同意的前提下,可建议行胚胎植入前诊断或产前诊断。此外,对于有耳聋家族史、听力正常的常染色体隐性遗传耳聋基因致病变异携带者,还应建议其家族中耳聋患者进行基因诊断。

#### 十、其他需要注意的事项

1. 基因筛查的局限性。受检者“通过”筛查,并不代表受检者没有携带耳聋相关基因致病变异,因为筛查只覆盖了部分基因的热点致病变异。

2. 因技术限制或其他因素可能造成假阳性或假阴性结果,对于基因筛查结果与临床表现不符的受检者应进行复核或建议行耳聋基因诊断。

3. 基因筛查结果可能会给受检者及家庭带来焦虑情绪,建议筛查“未通过”者及监护人尽早就诊和咨询,与医师进行有效沟通。

4. 不建议对GJB3基因c.538C>T及其他致病性不明或存争议的变异携带者进行PGD或产前诊断。

5. 线粒体基因变异不应作为产前诊断的指征。

6. 遗传咨询时,应尽可能将基因筛查结果和听力等各种表型、家族史、检查检验结果相结合进行综合分析,以获得更多信息综合指导遗传咨询。

7. 应充分考虑到基因筛查理论及技术的局限性,以及耳聋遗传异质性和表型多样性,咨询时不应使用过于肯定的语气或轻易地下定论。

8. 特别注意的是,基因筛查结果不能直接应用于开展PGD或产前诊断,详细的基因诊断结果及规范的遗传咨询是开展上述工作的前提。

#### 十一、小结与展望

耳聋基因筛查不同于基因诊断,其基于中国人群遗传性耳聋相关基因突变携带率高的客观情况,主要适用于正常听力群体,实施于婚前、孕前及出生后,目的是筛选出耳聋高风险个体或家庭,使之有机会得到早期诊断和干预,并通过有效措施预防耳聋出生缺陷及避免耳聋发生。

随着基因科学的进步及人们对遗传性耳聋认识的加深,基因筛查位点将会进一步增加,随之筛查效率也会进一步提升,遗传咨询也将日臻完善。

但基因筛查变异位点的选择需要有充足的致病性证据支持,不能忽视分子流行病学及临床表型数据在变异致病性判断中发挥的作用。

**咨询专家:**韩德民(首都医科大学附属北京同仁医院);程京(清华大学)

**讨论专家:**戴朴(解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心);袁慧军(陆军军医大学第一附属医院医学遗传中心);冯永(南华大学附属长沙中心医院耳鼻咽喉头颈外科);黄丽辉(北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科);陈晓巍(北京协和医院耳鼻咽喉科);汤文学(郑州大学第二附属医院耳鼻咽喉科 郑州大学医学科学院精准医学中心);杨涛(上海市第九人民医院耳鼻咽喉科);管敏鑫(浙江大学遗传学研究所);袁永一、王国建(解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心);阴赪宏(首都医科大学附属北京妇产医院)

**执笔者:**袁永一、王国建、黄莎莎(解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心);高雪(解放军火箭军特色医学中心耳鼻咽喉头颈外科);韩明显(解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Van Camp G, Willems PJ, Smith RJ. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity[J]. Am J Hum Genet, 1997, 60(4):758-764.
- [2] Yuan Y, Li Q, Su Y, et al. Comprehensive genetic testing of Chinese SNHL patients and variants interpretation using ACMG guidelines and ethnically matched normal controls [J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28(2):231-243. DOI: 10.1038/s41431-019-0510-6.
- [3] Dai P, Yu F, Han B, et al. GJB2 mutation spectrum in 2,063 Chinese patients with nonsyndromic hearing impairment [J]. J Transl Med, 2009, 7: 26. DOI: 10.1186/1479-5876-7-26.
- [4] Dai P, Yu F, Han B, et al. The prevalence of the 235delC GJB2 mutation in a Chinese deaf population[J]. Genet Med, 2007, 9(5): 283-289. DOI: 10.1097/gim.0b013e31804d2371.
- [5] Dai P, Li Q, Huang D, et al. SLC26A4 c. 919-2A>G varies among Chinese ethnic groups as a cause of hearing loss [J]. Genet Med, 2008, 10(8): 586-592. DOI: 10.1097/gim.0b013e31817d2ef1.
- [6] Chai Y, Chen D, Sun L, et al. The homozygous p. V37I variant of GJB2 is associated with diverse hearing phenotypes[J]. Clin Genet, 2015, 87(4): 350-355. DOI: 10.1111/cge.12387.
- [7] Dai P, Huang LH, Wang GJ, et al. Concurrent hearing and genetic screening of 180,469 neonates with follow-up in Beijing, China[J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(4):803-812. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.09.003.
- [8] 《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.
- [9] 中华医学学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. 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.
- [10] 戴朴, 袁永一. 耳聋基因诊断与遗传咨询[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017.
- [11] 戴朴, 袁永一. 耳聋基因筛查与诊断临床解析[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020.
- [12] Yuan Y, Guo W, Tang J, et al. Molecular epidemiology and functional assessment of novel allelic variants of SLC26A4 in non-syndromic hearing loss patients with enlarged vestibular aqueduct in China[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49984. DOI: 10.1371/journal.pone.0049984.
- [13] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5):405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [14] Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss[J]. Hum Mutat, 2018, 39(11):1593-1613. DOI: 10.1002/humu.23630.
- [15] 韩明显, 楚严, 卢彦平, 等. 孕期女性常见耳聋基因筛查与耳聋出生缺陷干预[J]. 中华耳科学杂志, 2011, 9(3): 289-295. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2011.03.012.
- [16] Zhang J, Wang P, Han B, et al. Newborn hearing concurrent genetic screening 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.
- [17] Shearer AE, Shen J, Amr S, et al. A proposal for comprehensive newborn hearing screening to improve identification of deaf and hard-of-hearing children[J]. Genet Med, 2019, 21(11): 2614-2630. DOI: 10.1038/s41436-019-0563-5.
- [18] 戴朴, 袁永一. 基于基因筛查和诊断的耳聋出生缺陷三级预防[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(12): 973-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1673-0860.2013.12.002.
- [19] Huang S, Huang B, Wang G, et al. The relationship between the p. V37I mutation in GJB2 and hearing phenotypes in Chinese individuals[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0129662. DOI: 10.1371/journal.pone.0129662.
- [20] 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. DOI: 10.1038/3845.
- [21] 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. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.09.001.