

· 耳内科专辑 ·

孕期耳聋基因筛查专家共识

《孕期耳聋基因筛查专家共识》专家组 河北省卫生健康委员会 中国医疗保健国际交流促进会耳内科学分会
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中心

【摘要】 耳聋是最常见的出生缺陷之一,新生儿期的发病率约为 1‰-3‰,学龄期儿童耳聋的发病率增加至 3‰-4‰。耳聋的病因主要包括遗传因素和环境因素,约 60% 以上与遗传因素有关,我国最常见的耳聋基因包括 *GJB2*、*SLC26A4*、*MT-RNR1* 和 *GJB3* 等,人群常见耳聋基因变异携带率为 5%-6%。根据经典的孟德尔遗传规律,新生儿携带的耳聋基因是由父母的遗传所致。因此,将耳聋预防关口前移,在孕期进行常见耳聋基因筛查,是减少耳聋出生缺陷,保障出生人口质量和人民福祉的重要举措。为规范和推广孕期耳聋基因筛查的临床实践,《孕期耳聋基因筛查专家共识》专家组与河北省卫生健康委员会、中国医疗保健国际交流促进会耳内科学分会以及我国遗传学、检验医学、产科、产前诊断、耳科、生殖医学、儿科及医学伦理等相关领域专家,经过多次认真讨论,跨学科共同制定了《孕期耳聋基因筛查专家共识》。共识包括孕期耳聋基因筛查实践的筛查总则、筛查人群、筛查内容、筛查流程(检测前咨询及知情同意、检测信息采集、标本采集及运转、实验室检测、检测报告的出具发放、结果解读及遗传咨询、妊娠结局随访、标本与资料信息的保存)以及筛查的局限性等关键问题。这一共识将使更多相关的临床工作者和研究人员受益,供临床及实验室应用参考。

【关键词】 耳聋;基因筛查;孕期筛查;伦理;专家共识

【中图分类号】 R764

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-2922(2022)02-217-5

Expert Consensus on Genetic Screening for Hearing Loss during Pregnancy

Expert Group of the Expert Consensus on Genetic Screening for Hearing Loss during Pregnancy, Health Commission of Hebei Province, Branch of Audiology and Vestibular Medicine in China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases

Corresponding author: WANG Qiuju

Email: wqcr301@vip.sina.com

【Abstract】 Hearing loss, one of the most common birth defects, affects approximately one to three in every 1,000 newborns, and three to four in every 1,000 school-aged children. Although hearing loss can be genetic, environmental or a combination of both, genetics accounts for about 60% of the cases. The most common deafness-associated genes in China include the *GJB2*, *SLC26A4*, *MT-RNR1* and *GJB3* genes, with a total carrier frequency of 5%-6% in the population. According to the law of Mendelian Genetics, newborns inherit genes from their parents. Therefore, moving the gate of deafness prevention forward and screening common deafness-associated genes during pregnancy is an important measure to reduce deafness at birth and ensure the quality of newborn population and well-being of the population. In order to standardize and promote the clinical practice of genetic screening for deafness during pregnancy, the Expert Consensus was jointly developed by the Expert Group for the Expert Consensus on Genetic Screening for Hearing Loss during Pregnancy, Health Commission of Hebei Province, Branch of Audiology and Vestibular Medicine in China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, in cooperation with experts in genetics, laboratory medicine, obstetrics, prenatal diagnosis, otology, reproductive medicine, pediatrics and medical ethics in China. This expert consensus addresses the general principles of screening, target population, screening process and limitations, which are important for proper clinical and laboratory practices.

【Key words】 Deafness; Genetic Screening; Pregnancy Screening; Ethics; Expert Consensus

DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2022.02.010

基金项目:本研究由国家自然科学基金重点项目(81830028)及军队后勤科研计生专项(19JSZ14)联合资助。

*通讯作者:王秋菊,Email: wqcr301@vip.sina.com

Grants: This work was supported by the grants of the National Natural Science Foundation of China (81830028); Military Family Planning Key Program (19JSZ14).

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest.

耳聋是最常见的出生缺陷之一,新生儿期的发病率约为1‰–3‰,学龄期儿童耳聋的发病率增加至3‰–4‰^[1–3]。耳聋的病因主要包括遗传因素和环境因素,约60%的耳聋患者是由遗传因素导致的^[4,5],其中*GJB2*、*SLC26A4*、*MT-RNR1*和*GJB3*是常见耳聋基因,在中国新生儿人群中携带率高达5%–6%^[6–9]。自2007年新生儿听力与基因联合筛查理念的提出与实践以来^[10],目前已在北京、天津、山东等全国多地开展实践^[11–14],耳聋基因筛查在儿童聋病的早期发现与早期干预方面取得了显著的成绩,为耳聋精准防控提供了重要的理论和实践依据^[15–20]。根据经典的孟德尔遗传规律,新生儿携带的耳聋基因是由父母的遗传所致^[21]。因此,将耳聋预防关口前移,在孕期进行常见耳聋基因筛查^[22],结合遗传咨询和产前诊断,是减少耳聋出生缺陷,保障出生人口质量和人民福祉的重要举措。然而,国内外尚无针对孕期耳聋基因筛查的实践流程、筛查咨询、报告出具、结果解读及随访管理的规范或共识。因此,有必要制定孕期耳聋基因筛查的专家共识,以指导孕期耳聋基因筛查的临床实践。2019年8月河北省卫生健康委员会基于《“健康中国2030”规划纲要》组织成立孕妇耳聋基因筛查专家组,研讨河北省孕妇耳聋基因筛查的必要性及可行性。《孕期耳聋基因筛查专家共识》专家组与河北省卫生健康委员会、中国医疗保健国际交流促进会耳内科学分会以及遗传学、检验医学、产科、产前诊断、耳科、生殖医学、儿科及医学伦理等相关领域专家,就孕期耳聋基因筛查的临床实践经过多次磋商讨论,形成以下专家共识。共识包括孕期耳聋基因筛查实践的筛查总则、筛查人群、筛查内容、筛查流程(检测前咨询及知情同意、检测信息采集、标本采集及运转、实验室检测、检测报告的出具发放、结果解读及遗传咨询、妊娠结局随访、标本与资料信息的保存)以及筛查的局限性等关键问题,旨在为相关的临床工作者和研究人员提供参考。

1 筛查总则

筛查实践贯彻知情同意和自愿选择原则,孕妇在充分知情的前提下自愿接受筛查。项目实施过程中严格遵守《中华人民共和国母婴保健法》及其实施办法、《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》和《医疗机构临床实验室管理办法》等有关规定,加强质量控制、追踪随访和数据安全管理,规范项目流程,提高服务质量和水平。筛查全程充分考虑我国国情、伦理、法律和社会意义,尊重孕

妇知情权和选择权,提供基因检测技术可用性和可得性的信息,并贯彻遗传咨询的非指令性原则和数据隐私保护原则。通过筛查,可了解孕妇常见耳聋基因变异携带情况,必要时对其配偶进行相关耳聋基因检测,结合遗传咨询和产前诊断等技术,评估胎儿罹患耳聋的风险,推进早发现、早诊断、早干预的全程服务。

2 筛查人群

孕妇在充分知情的前提下自愿接受耳聋基因筛查,孕期全程都可进行孕妇耳聋基因筛查,但为确保后续进一步诊断及干预时间充足,建议孕妇在7周至15⁺6周进行筛查。如孕妇、配偶及其直系亲属为耳聋患者,建议进行耳聋基因诊断,明确致聋基因,必要时实施产前诊断。如再次妊娠,可考虑胚胎植入前遗传学诊断的实施。

3 筛查内容

耳聋基因筛查位点应选择致病性明确的,并且获得国家药品监督管理局(NMPA)耳聋基因筛查试剂盒中包含的变异位点,优先选择基于大规模人群筛查明确的耳聋基因的高发致病变异基因位点和种类,建议至少筛选孕妇基因组DNA中4个基因的20个变异位点(*GJB2*:c.35delG、c.176_191del16、c.235delC、c.299_300delAT;*GJB3*:c.538C>T、c.547G>A;*SLC26A4*:c.281C>T、c.589G>A、c.919-2A>G、c.1174A>T、c.1226G>A、c.1229C>T、c.1707+5G>A、c.1975G>C、c.2027T>A、c.2162C>T、c.2168A>G;*MT-RNR1*:m.1095T>C、m.1555A>G、m.1494C>T)进行检测。此外,孕期耳聋基因筛查采用的检测技术,应具有快速、准确、高通量、低成本及符合国家标准和规范的特点。

4 筛查流程

建册医院对孕妇进行宣传讲解耳聋基因筛查意义,对符合条件的孕妇让其充分知情同意,自愿选择耳聋基因检测,在签署知情同意书与送检单后,进行受检者信息登记,使用EDTV抗凝管采集孕妇外周静脉血2ml或使用采血卡采集指尖末端循环血3个以上血斑,由实验室检测并出具报告。具体筛查流程主要包括以下步骤:第一步检测前咨询及知情同意;第二步检测信息采集;第三步样本采集及转运;第四步实验室检测;第五步检测报告的出具发放;第六步结果解读及遗传学咨询与指导;第七步追踪妊娠结局和新生儿听力及耳聋基因

出具。耳聋基因产前诊断须严格遵守规范化的流程,并有严格的质量控制作为保障,确保诊断结果的准确性和可靠性。孕期耳聋基因筛查的检测报告应包括如下内容:(1)送检单位和送检医师信息。(2)孕妇的基本情况,包括姓名、年龄、孕周、耳聋家族史等。(3)标本信息,包括标本类型、标本编号、标本状态和采血日期等。(4)检测项目和检测方法。(5)耳聋基因检测范围内相对应的检测结果。(6)耳聋基因检测结果描述和建议。(7)基因检测单位、检测时间、检测人员及报告审核人员签名。

4.6 结果解读及遗传咨询

项目定点机构依据耳聋基因检测报告,结合临床表型和家族遗传史等情况,提供风险评估和遗传咨询指导。孕妇耳聋基因筛查结果为阴性,应解读为检测范围内未发现4个常见耳聋基因高频变异位点,不可评估为胎儿无遗传性听力损失风险。孕妇耳聋基因筛查结果为阳性,筛查机构应及时通知其到产前诊断机构进行遗传咨询与产前诊断。根据不同基因变异类型评估胎儿罹患耳聋的种类、程度及罹患风险,并告知新生儿分娩后的干预措施及效果。(1)孕妇耳聋基因检测结果为 *GJB2* 基因变异或 *SLC26A4* 基因变异,则子代有 50% 几率携带此变异;建议配偶进行 *GJB2* 或 *SLC26A4* 基因全序列检测,以明确配偶是否携带相同基因的变异。涉及的遗传咨询有如下几种情况:若夫妇双方检出相同基因致病变异,子代再发风险约 25%,建议对胎儿进行致病基因的产前诊断;若夫妇双方未检测出相同基因致病变异,则评估胎儿由此基因致聋的风险较低,并不排除其他致聋因素。(2)孕妇耳聋基因检测结果为 *GJB3* 变异:大部分携带此基因变异的个体听力表现为正常,个别表现为迟发型渐进性高频听力下降,建议携带此基因变异的孕妇进行听力学评估和遗传咨询指导,新生儿分娩后进行听力与耳聋基因联合筛查,并做好追踪随访。(3)孕妇耳聋基因检测结果为线粒体基因变异:线粒体基因变异是药物敏感致聋变异,主要与氨基糖甙类抗生素的使用有关,无氨基糖甙类抗生素接触史的个体一般听力正常。该基因遵循母系遗传方式,胎儿应为线粒体基因变异携带者,母系家族成员同为线粒体基因变异携带者,均应慎用氨基糖甙类抗生素。新生儿出生后应进行听力与耳聋基因联合筛查,避免使用氨基糖甙类抗生素,杜绝耳聋的出现,并做好追踪随访工作。

此外,携带相同耳聋基因致病变异的夫妇计划再生育时,应进行遗传咨询和风险评估,在充分知情同意基础上,产前诊断机构可为高风险夫妇提供耳聋基因胚胎植入前遗传学诊断、产前诊断、遗传

咨询以及分娩后的新生儿听力及基因联合筛查,并对高风险夫妇妊娠结局进行追踪和干预指导。

4.7 妊娠结局随访

(1)项目定点筛查机构和产前诊断机构负责对孕妇的妊娠结局进行追踪随访,重点加强对基因筛查结果阳性孕妇的妊娠结局随访。有关新生儿的随访应至少随访至分娩后 12 周,有条件的可随访至分娩后 1 年。(2)新生儿分娩后建议进行听力与耳聋基因联合筛查,并进行追踪随访。(3)随访内容应包括妊娠结局具体情况、新生儿听力筛查结果及新生儿耳聋基因筛查结果等。(4)随访信息准确、及时、全面记录及存档。

4.8 标本与资料信息的保存

孕期耳聋基因筛查的定点筛查机构负责保存知情同意书和检测申请单第二联,孕期耳聋基因筛查的定点产前诊断机构负责保存筛查结果阳性孕妇的遗传咨询、耳聋基因全序列检测与产前诊断材料,检测实验室负责保存孕期耳聋基因筛查检测申请单第一联、实验室检测核心数据和剩余标本,建立较永久的数据库和标本库。孕期耳聋基因筛查的相关标本、信息和资料的保存期限应不少于 3 年。

5 局限性

耳聋基因筛查既具有必要性也具有一定的局限性。筛查并非诊断,筛查的目的是发现问题,并进行进一步的明确诊断和给予靶向性的干预指导。本项目所选择的耳聋基因筛查位点为我国人群中遗传性耳聋致病基因的常见热点变异,具有前期已完成的我国 355 万新生儿人群的常见热点变异频谱的数据支撑,符合高发常见的特点,并非涵盖了遗传性耳聋的全部致病变异,因此筛查结果阴性可解读为在本筛查范围内未发现相关致聋基因的变异^[23]。

6 总结

孕期耳聋基因筛查是聋病防治关口前移的关键措施,也是预防和减少耳聋出生缺陷,保障出生人口质量和人民福祉的重要举措,值得保健机构、卫生系统以及家庭的高度重视。本共识旨在规范孕期耳聋基因筛查实践全过程的多环节。希望本共识的发布能够更好地指导我国孕期耳聋基因筛查和管理相关的临床实践,做到聋病的早发现、早预防、早干预,进一步推动我国聋病防控的普及和发展。

参考文献

- 1 US Centers for Disease Control and Prevention. Summary of diagnostics among infants not passing hearing screening. 2018,

- Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/2018-data/06-diagnostics.html>.
- 2 Davis AC, Hoffman HJ. Hearing loss: rising prevalence and impact[J]. Bulletin of the World Health Organization, 2019,97(10): 646-646A.
 - 3 Alford RL, Arnos KS, Fox M, et al. American college of medical genetics and genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. Genet Med, 2014, 16:347-55.
 - 4 Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution[J]. The New England journal of medicine. 2006,354 (20):2151-2164.
 - 5 Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, et al. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study[J]. BMJ, 2001, 323 (7312):536-540.
 - 6 Wang Q, Xiang J, Sun J, et al. Nationwide population genetic screening improves outcomes of newborn screening for hearing loss in China[J]. Genetics in Medicine, 2019, 21(10):2231-2238.
 - 7 王秋菊. 遗传性耳聋从基础到临床的机遇与挑战[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(40):2809-2813.
Wang Q. Hereditary hearing impairment will face opportunity and challenge from clinic to base[J]. Chinese Journal of Medicine, 2009, 89(40):2809-2813.
 - 8 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.
Chinese Multicenter Clinical Research Cooperation Group for Deafness Genetic Screening and Diagnosis in China, National Technical Guidance Group for Prevention and Treatment of Deafness. Genetic screening criteria for hereditary deafness[J]. Chinese Journal of Medicine, 2021, 101(2): 97-102.
 - 9 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组, 袁慧军, 戴朴, 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(03): 269-276.
Writing Group for Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Genetic Diseases Medical Genetics Branch of Chinese Medical Association, Yuan HJ, Dai P, et al. Clinical practice guidelines for hereditary non-syndromic deafness[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2020, 37(3):269-276.
 - 10 王秋菊, 赵亚丽, 韩东一, 等. 新生儿耳聋基因筛查实施方案与策略研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(11):809-813.
Wang QJ, Zhao YL, Han DY, et al. Studies of the strategy for newborn gene screening[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2007, 42(11):809-813.
 - 11 Qiu-Ju Wang, Zhao YL, Rao SQ, et al. Newborn hearing concurrent gene screening can improve care for hearing loss: A study on 14,913 Chinese newborns[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011, 75(4):535-542.
 - 12 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. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013, 77(12):1929-1935.
 - 13 Guo L, Xiang J, Sun L, et al. Concurrent hearing and genetic screening in a general newborn population. Hum Genet. 2020 Apr;139, (4):521-530.
 - 14 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.
 - 15 张娇, 王大勇, 韩冰, 等. 新生儿听力与基因联合筛查的系统评价和 Meta 分析[J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(02):216-224.
Zhang J, Wang DY, Han B, et al. Newborn concurrent hearing and genetic screening: a systematic review and meta-analysis[J]. Chinese Journal of Otology, 2020, 18(02):216-224.
 - 16 Howell RR. We must now put in place an updated, comprehensive newborn screening program for deaf and hard-of-hearing infants. Genet Med, 2019, 21(11):2439-2441.
 - 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. Genet Med, 2019, 21:2614-2630.
 - 18 Guan J, Li J, Chen G, et al. Family trio-based sequencing in 404 sporadic bilateral hearing loss patients discovers recessive and De novo genetic variants in multiple ways[J]. Eur J Med Genet, 2021, 64(10):104311.
 - 19 Wang H, Gao Y, Guan J, et al. Phenotypic heterogeneity of post-lingual and/or milder hearing loss for the patients with the GJB2 c.235delC homozygous mutation[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:647240.
 - 20 Tang X, Liu L, Liang S, et al. Concurrent newborn hearing and genetic screening in a multi-ethnic population in south China. Front Pediatr, 2021, 9:734300.
 - 21 Sheffield AM, Smith RJH. The epidemiology of deafness[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2019, 9(9): a033258.
 - 22 庄彩霞. 全国多中心早孕期 11 种单基因病携带者筛查[D]. 北京协和医学院, 2019.
Zhuang C. Expanded carrier screening for eleven recessive diseases during early pregnancy: a multi-center study in China[D]. Peking Union Medical College, 2019.
 - 23 《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.
Expert Group of the Expert Consensus on Genetic Variation Screening Technology for Hereditary Deafness, Expert Committee on Interlaboratory Quality Assessment of Prenatal Screening and Diagnosis of Clinical Laboratory Center of National Health Commission, Expert Committee on Interlaboratory Quality Assessment of Neonatal Genetic Metabolic Disease Screening in Clinical Laboratory Center of National Health Commission. Expert consensus on genetic variation screening technology for hereditary deafness[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2019, 36 (3): 195-198.

共识编写专家组成员名单:王秋菊(解放军总医院)、陈晓巍(北京协和医院)、翟晓梅(北京协和医学院)、高健(河北省人民医院)、郭明丽(河北省人民医院)、宋英鸾(河北省儿童医院)、单春光(河北医科大学第二医院)、赵建宏(河北医科大学第二医院)、郝桂敏(河北医科大学第二医院)、王秀霞(河北医科大学第二医院)、张玉波(河北医科大学第二医院)、周永青(白求恩国际和平医院)、周莉(石家庄市妇产医院)、

编写秘书:张娇、尹琳微