

# GJB2 基因相关非综合征性耳聋突变筛查与产前诊断

## Screening and Prenatal Diagnosis of GJB2 Gene-associated Non-syndromic Deafness Mutations

马红蕾<sup>1</sup> 宋建东<sup>2\*</sup> 梁磊<sup>1</sup>

Honglei Ma<sup>1</sup> Jiandong Song<sup>2\*</sup> Lei Liang<sup>1</sup>

1. 内蒙古医科大学 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古医科大学附属医院妇产科 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. Obstetrics and Gynecology Department, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

**摘要:** 非综合征性耳聋 (non-syndromic hearing impairment, NSHI) 是遗传性耳聋的常见类型, 目前尚缺乏行之有效的治疗手段。在先天性重度至极重度非综合征性聋患者中, GJB2 基因突变者约占半数以上, 故而 GJB2 基因突变是临床中耳聋患者及孕妇产前诊断常用的听力学咨询部分。近年来, 转录组测序技术的应用, 使得我们可以获取基因突变在蛋白质不同环节的生物信息学数据, 并对相应患者进行转录水平分析。随着“组学”和其他大规模系统信息分析等的研究策略及二代测序技术飞速发展, 未来, 多组学联合测序技术的应用可以帮助获得耳聋基因各突变型的表达情况, 尽早对基因筛查的结果进行分析, 为尽早预防及治疗耳聋提供理论参考。

**Abstract:** Non-syndromic deafness is a common type of hereditary deafness, and GJB2 gene mutations account for about half of them; therefore, GJB2 gene mutations are a common part of audiological consultations for deafness and maternal prenatal diagnosis in clinical settings. In recent years, the application of transcriptome sequencing technology has allowed us to analyze the corresponding patients at the transcriptional level. In the future, the application of multi-omics co-sequencing technologies can help to obtain the expression of each mutant type of the deafness gene, to analyze the results of genetic screening as early as possible, and to provide theoretical references for early prevention and treatment of deafness.

**关键词:** 非综合征性耳聋; 转录组测序技术; 耳聋基因; 耳聋基因筛查

**Keyword:** non-syndromic hearing impairment; transcriptome sequencing technology; deafness genes; deafness genetic screening

**基金项目:** 国家自然科学基金会资助项目 (项目编号: 82060191)。

**DOI:** 10.12346/pmr.v4i4.7116

## 1 引言

耳聋现已成为影响中国社会公众健康的重要变量。据世界卫生组织统计, 到 2050 年, 每 4 人中便会有 1 人患有听力障碍。1964 年, M orton 等<sup>[1]</sup>首次提出“耳聋基因筛查”的概念。2007 年, 王秋菊等<sup>[2]</sup>学者提出, 对听力障碍、迟发性听力损失和遗传因素的患者进行听力和基因综合筛查, 为防聋治聋提供了新思路。近些年来, 随着人们对于耳聋疾病的

重视及产前诊断技术的应用, 基因检测技术也在更新换代, 意在对耳聋基因测序及治疗的新可能进行综述, 以期对耳聋基因筛查结果进行更好分析, 为尽早预防耳聋提供理论参考。

## 2 非综合征性耳聋

### 2.1 耳聋及耳聋基因

近年来, 归功于产前诊断技术的蓬勃发展, 唐氏儿及其

【作者简介】马红蕾 (1995-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 在读硕士, 从事妇科肿瘤与妇科内分泌研究。

【通讯作者】宋建东 (1967-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事妇科肿瘤与腔镜研究。

他相关的染色体疾病发生率均有所降低,而听力障碍尚无有效的诊疗手段,是以发生率仍居高不下。耳聋的发病因素以遗传因素最为常见。非综合征性耳聋即为遗传性耳聋中较为常见的一种,是指基因组异常导致的听功能障碍,同时不伴有其他系统异常的耳聋。目前在人类中发现了300个与听力障碍有关的基因,其中GJB2、GJB3、线粒体DNA12SrRNA及SLC26A在中国最为多见<sup>[3]</sup>。

GJB2基因定位于染色体13q11-12,其编码的缝隙连接蛋白26(Connexin26,Cx26)<sup>[4]</sup>在耳蜗缝隙连接中高度表达。Forge等<sup>[5]</sup>证实在内耳前庭及听觉上皮层支持细胞间确实存在大量缝隙连接,并且在内耳前庭器官内,可见Cx26高表达。Kelsell等<sup>[6]</sup>首次报道GJB2基因突变导致的Cx26异常是引起非综合征性耳聋的主要原因。Kamiya等<sup>[7]</sup>学者发现GJB2的突变会导致小鼠耳蜗中缝隙连接蛋白严重破坏并造成细胞间通讯的减少,造成小鼠发生听力损失。Hedge等学者使用外周血分离基因组DNA,并使用靶标特异性引物的聚合酶链反应(PCR)扩增筛选出连接蛋白26基因中常见的变异位点。李春艳等学者通过对孕妇进行耳聋相关4个基因突变9个突变位点的筛查,成功地预防遗传性耳聋患儿的出生。

## 2.2 GJB2 相关性耳聋

大量的研究显示,GJB2基因的突变引起了不同Cx26突变体的病理变化,使得GJB2基因在Cx26上的翻译、运输或半通道装配等过程中对Cx26缝隙连接的通信作用产生影响。资料表明GJB2相关性耳聋可在发病年龄、耳聋的进展程度及听力损失程度等方面呈现不同的表型。Norris等人报道了新生儿听力筛查结果正常的儿童迟发性耳聋病例,后来发现GJB2基因突变。然而,突变类型和听觉表型之间并没有明显的关联,即突变诱导的通道及信息交通功能的特异性变化与突变诱导的耳聋的表型之间的关系,国内外鲜有文献报道。这种对应关系的缺乏表明,突变诱导的听力损失并不是由突变诱导的通道功能的致病性变化直接单一决定的,细胞内基因到蛋白的任一环节异常,如其他共表达连接蛋白的代偿和合作、编码组蛋白修饰酶的异常、DNA甲基化的组件突变等任一环节的损伤,均可能在听力损失中发挥重要作用,这其中机制与联系需要学者们进一步研究明确。

## 2.3 治疗现状

目前针对听力损伤的治疗方法主要有药物治疗、针灸、经颅磁刺激、认知行为治疗、声音疗法等诸多方式。Narozny等研究了药物(类固醇、血管扩张剂、维生素和倍他司汀)和高压氧治疗对突发性感音神经性听力损失患者的影响。Shohet等学者试图评估Envoy Esteem完全植入式听力设备在治疗重度高频感音神经性听力损失方面的疗效。颜玉君等学者证明基因GJB2和SLC26A4突变患者在CI植入术后能获得较为良好的疗效,甚至文献说明GJB2基因突变患者术后疗效优于非基因突变的耳聋患者。然而大多数治疗

方法的有效性仍存在较大争议。

目前已有相关文献表明,使用基因治疗手段能够挽救某些基因突变或缺失造成的遗传性耳聋。基因治疗具有较强的发展潜力,可以从根本上纠正遗传性耳聋的疾病表型,是治疗这些由于基因突变引起的听力下降的最理想的方案,更是阻止了深度耳聋的进展。2012年Akil等利用腺相关病毒1型转运体,将目标基因导入到缺乏该基因导致的先天性耳聋小鼠模型中,两周后老鼠的听力得到了明显的改善,并且在老鼠的内毛细胞突触部位出现了一些形态上的逆转,此研究证实了通过基因置换可以恢复模型小鼠听力,是人类耳聋基因治疗的一个重要进展。然而,由于耳聋患者的基因突变包含核苷酸替换、碱基缺失、插入等多种形式,但遗传性耳聋动物模型的基因替换方法极其有限,因此相应的治疗方案尚需学者们进一步研究。

## 3 新一代测序技术

### 3.1 转录组测序技术

在耳聋基因检测中,需要遵循患者表现型与基因型检测结果相符的准则并选择合适的测序方法,但当受测者的表现型与检出的基因型不符时,则需进一步选择其他测序技术。随着第二代测序技术的迅速发展,基因组、转录组和表观遗传组等组的研究也随之产生。RNA-Seq技术相对于传统的芯片杂交平台来说,其优势在于无需预先为某一特定的基因序列设计探针,能够对任意类型的所有转录活性进行检测,从而使信号更准确、更高的检测通量和更大的检测范围。

种种研究表明,RNA-seq是一个强大的测序工具,可帮助发现参与人类癌变的新lncRNA的能力,这可能作为替代的生物标志物和/或分子治疗靶点。Shah等采用RNA-seq检测卵巢颗粒细胞癌转录组,发现了新的候选癌基因FOXL2,Wang等概述了RNA-Seq与其他转录组学方法相比的明显优势及其在卵巢癌中的最新应用,其中机制尚待进一步研究。Pflueger等采用新一代RNA测序研究人前列腺癌的转录组,发现存在non E-twenty six基因的融合。Yamada等通过RNA测序对3对结直肠癌和匹配的正常黏膜进行了全转录组分析,结果显示,与匹配的正常黏膜组织相比,4种结直肠肿瘤中lncRNA的水平明显高于匹配的正常黏膜组织。目前,转录组测序技术已在各领域应用,其更是把基因信息与生物功能联系起来重要纽带。

### 3.2 测序技术联合应用

近年来,由于新一代测序技术的普及,使得遗传疾病的基因检测变得更加简单、快捷。通过对基因突变和临床表型的综合分析,可以帮助临床了解病因和相关的基因变异,从而提高诊断率,缩短诊疗时效,已经成为临床上寻找疾病致病基因的重要方法,但是随着研究的进展,传统的单组学数据分析的缺点变得更加明显。疾病的发生是连续的,多步骤的。尽管各种组学技术均可在单层面上精确、完整地显示出

海量的资讯,但这种方法无法评价多个分子层面的交叉,也无法处理各种分子表型与疾病表型间的联系,同时也无法用单一组学来评价疾病的危险性。所以,未来精准医疗的必然趋势必然是不同组学之间的测序技术联合应用。

在整个生命周期中,只有对多分子层进行综合的研究,才能达到基因组层次间的互补和协同。多个维度的资讯可以由线性或非线性的方式连结在一起,使得资料的综合与分析变得可行。通过对患者的数据进行整合,可以有效地排除个体水平上的随机事件,并观察到不同层次的候选基因的差异,进而探讨其可能的作用机理,找到最佳的治疗方案。多组学联合检测在很多疾病的临床研究中有着广泛的应用价值。

#### 4 小结与展望

在中国,听障人群中最常见的婚配模式为聋聋婚配,即夫妻双方均为耳聋患者,国内听力障碍的遗传咨询以特殊教育学校、新生儿、人工耳蜗等为主要对象,故部分耳聋基因携带者容易被忽视,这使得下一代获得疾病遗传基因甚至发病的风险的可能性大大增加。在临床中,通过对耳聋基因的研究,可以对人类健康的发展做出危险性评估,确定遗传模式,评估家庭成员患病风险、携带风险及子代再发风险,评价预后的转归,提出预防/延迟听力丧失的措施,对于适龄婚育的年轻人,应在婚前进行遗传咨询和相关的基因检测,通过对受孕的客观、精确的生育指导,以避免同症婚配,减

少儿童耳聋的发生率。优生优育是中国新时期下追求更高的国民素质的根本,是新时代对计划生育的具体化体现,未来,我们相信,通过有效的基因检测和产前诊断技术手段的创新,可以揭开基因型与表型之间更深的奥秘,以达到更加精准地指导生育,避免聋生聋的悲剧发生。

#### 参考文献

- [1] 谢璧蔚,李兰.耳聋基因GJB2及SLC26A4临床表型研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,45(6):4.
- [2] Tajima S, Danzaki K, Kamiya K. Degradation and modification of cochlear gap junction proteins in the early development of age-related hearing loss. *Exp Mol Med*. 2020 Jan;52(1):166-175.
- [3] 刘梦婷,张天虹.综合征性耳聋的诊断与治疗策略[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(3):4.
- [4] Hegde S, Hegde R, Kulkarni S, et al. Screening of 35delG, W24X, W77X and Q124X Variants in connexin 26 gene associated with Non-Syndromic Hearing Impairment[J]. *BLDE University Journal of Health Sciences*, 2020,5(3):28.
- [5] 李春艳,李佳,詹瑛,等.孕妇常见耳聋基因突变位点筛查及临床意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022,30(7):1112-1114.
- [6] 朱韵倩,周文浩.听力筛查及基因检测在遗传性耳聋诊疗中的应用进展[J]. *中华新生儿科杂志*, 2021,36(6):4.
- [7] Van D, Yan J, Delphine N, et al. The Third Revolution in Sequencing Technology[J]. *Trends in Genetics*, 2018:S0168952518300969.