

遗传性耳聋的三级预防策略进展

令娜娜, 郭玉芬, 徐百成

兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 三级预防策略是预防遗传性耳聋的基本方式, 一级预防是首要的预防措施, 主要内容有广泛人群耳聋基因筛查和高危人群的基因诊断, 具体策略包括为携带致聋突变的夫妇进行孕前指导、为聋人夫妇提供生育指导、对环境致聋因素易感者提供用药指导和生活指导, 并通过胚胎植入前遗传学诊断预防患耳聋孩子的出生。二级预防主要是对孕期女性进行耳聋基因筛查和产前诊断, 及早发现并进行干预。三级预防是指对患耳聋孩子的早发现、早诊断和早干预, 在早发现的基础上通过医学干预措施, 实现患耳聋孩子言语、智力和认知功能的发展。本文就遗传性耳聋的三级预防策略的研究进展做一综述。

关键词: 遗传性耳聋; 三级预防; 基因筛查; 产前诊断; 听力筛查

中图分类号: R764.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2021)08-1021-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.08.035

Progress in tertiary prevention strategies for hereditary deafness

LING Na-na, GUO Yu-fen, XU Bai-cheng

The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: XU Bai-cheng, E-mail: xbsuc@126.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(31960132); 甘肃省卫生行业计划项目(GSWSKY2018-40)

作者简介: 令娜娜, 女, 甘肃人, 硕士研究生, 研究方向: 聋病的基础与临床研究。

通信作者: 徐百成, E-mail: xbsuc@126.com。

- 监测, 2015, 30(12): 994-1001.
- [5] 陈碧云, 高立冬, 陈长, 等. 我国传染病预警研究及工作现状[J]. 实用预防医学, 2014, 21(12): 1537-1538, 1551.
- [6] Zhang XM, Zhou HE, Zhang WW, et al. Assessment of coronavirus disease 2019 community containment strategies in Shenzhen, China [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(6): e2012934.
- [7] 钟贵陵, 宋振耀, 张家康, 等. 新冠肺炎防控对医疗机构防疫能力体系化建设的启示[J]. 空军医学杂志, 2020, 36(2): 158-161.
- [8] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 470-473.
- [9] 焦锋, 董蓬玉, 刘晓强, 等. 传染病预警方法及应用概述[J]. 中国社会医学杂志, 2018, 35(4): 340-343.
- [10] 潘多拉. 加强公共卫生应急人才队伍建设刻不容缓[J]. 中国卫生人才, 2020, 22(5): 6-7.
- [11] 丁凡, 李锦成, 黄立勇, 等. 疾病预防控制机构突发事件公共卫生风险沟通需求和能力现状研究[J]. 实用预防医学, 2020, 27(11): 1281-1284.
- [12] 施小明, 马家奇, 杨功煊. 我国医疗机构传染病疫情报告管理工作中存在的问题及改进对策[J]. 疾病监测, 2006, 21(5): 225-226.
- [13] 王睿, 戈志强, 曹红梅, 等. 新冠肺炎疫情背景下我国卫生服务体系发展策略研究[J]. 江苏卫生事业管理, 2020, 31(6): 693-695, 711.
- [14] 郝志斌. 重大疫情数字治理协同机制研究[J]. 现代经济探讨, 2020, 39(6): 92-99.
- [15] 胡晓翔. 浅议传染病疫情预警和信息发布机制[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2020, 20(1): 1-4.
- [16] 刘志高, 高洪玮, 王瑶琪, 等. “新冠肺炎疫情”背景下我国突发公共卫生事件应急管理体系的思考[J]. 中央财经大学学报, 2020, 4: 109-115.
- [17] 马奔. 国家治理中的风险监测与预警——以武汉应对新冠肺炎疫情为例[J]. 人民论坛, 2020, 29(5): 24-27.
- [18] 鲁全. 公共卫生应急管理中的多主体合作机制研究——以新冠肺炎疫情防控为例[J]. 学术研究, 2020, 63(4): 14-20.
- [19] 肖尤丹. 新冠肺炎疫情对公共卫生应急法治的重大挑战及对策建议[J]. 中国科学院院刊, 2020, 35(3): 240-247.
- [20] Gates B. Responding to COVID-19—A once-in-a-century pandemic [J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1677-1679.
- [21] 齐晔, 杜迪佳, 董长贵, 等. 新冠肺炎疫情早期科学研究对政府决策的影响[J]. 治理研究, 2020, 36(2): 21-31.
- [22] 袁秀挺. 从新冠肺炎疫情反思我国传染病预警制度[N]. 民主与法制时报, 2020-03-07(002).
- [23] Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19—studies needed [J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1194-1196.
- [24] 曹亚宁. 医院信息系统(HIS)在医院中的应用[J]. 计算机产品与流通, 2020, 37(6): 113.
- [25] 白丰硕. 我国突发公共卫生危机预警体系的完善研究[D]. 西安: 西北大学, 2014.
- [26] 李红梅. 筑牢基层公共卫生防护网[N]. 人民日报, 2020-07-09(005).
- [27] Stephenson J. National academies offers guidance to decision-makers on evaluating COVID-19 Data [J]. JAMA Health Forum, 2020, 1(6): e200817.
- [28] 虞乔木, 郑东桦. 新冠肺炎疫情防控常态化研究[J]. 中国公共安全(学术版), 2020, 16(1): 65-68.
- [29] 梁岩, 贾敬鸿, 付立新. 突发公共卫生事件应急与处理的法律制度建设[J]. 现代经济信息, 2010, 25(12): 168.
- [30] 孙宇峰. 《传染病防治法》的修法思考[J]. 吉林人大, 2020, 30(5): 40-43.
- [31] 黄思超, 刘魁, 蒋健敏. 基于互联网搜索引擎的传染病监测预警研究进展[J]. 疾病监测, 2018, 33(11): 945-949.

收稿日期: 2020-07-24

Abstract: The tertiary prevention strategy is the basic way to prevent and treat hereditary deafness, and the primary prevention is the principal preventive measure. The main contents include deafness gene screening among broad population and gene diagnosis among high-risk group, and specific strategies contain pre-pregnancy guidance for couples with deaf gene mutations, fertility guidance for deaf couples, medication and life guidance for people who are susceptible to environmental deafness factors, and effectively preventing the birth of deaf children through preimplantation genetic diagnosis. Secondary prevention mainly includes genetic screening of maternal deafness during pregnancy and prenatal diagnosis so as to detect early and carry out deaf disease intervention. Tertiary prevention refers to early detection, early diagnosis and early intervention for deaf children. On the basis of early detection, gene therapy, surgery, drug prevention, and hearing and speech rehabilitation are used to achieve the development of speech, intelligence, and cognitive functions for deaf children. This article reviews the progress in tertiary prevention strategies for hereditary hearing loss.

Keywords: hereditary deafness; tertiary prevention; genetic screening; prenatal diagnosis; hearing screening

耳聋是由多种原因引起的听觉感受系统及传导通路的结构和功能障碍,是常见的感觉障碍性疾病之一,也是常见的出生缺陷之一^[1]。我国每年新增耳聋新生儿约 6 万~8 万^[2],约一半以上的耳聋患者是由遗传因素导致的,严重影响人口素质,成为社会沉重的负担,因此有效的开展防聋治聋工作是人口健康和社会治理的基本要求。WHO 提出了疾病防控的出生前、出生后以及早诊早治等方面的三级预防模式,针对学术界目前关于遗传性耳聋的三级预防策略的研究进展综述如下。

1 一级预防策略

一级预防的基础是对人群开展广泛性基因筛查和高危人群的基因诊断,具体策略包括为携带致聋基因突变的夫妇进行孕前指导、为聋人夫妇提供生育指导、对环境致聋因素易感者提供用药指导和生活指导,并通过胚胎植入前遗传学诊断预防患耳聋孩子的出生^[3-4]。

1.1 耳聋基因诊断 测序技术在耳聋基因的定位克隆及功能研究中发挥了主要作用,是最重要的耳聋基因诊断方法。第一代测序技术发现于 1977 年,在很长一个阶段是最重要的耳聋基因诊断方法,但通量小、成本高、周期长等缺点制约了该技术的发展^[5]。2005 年以后出现的高通量测序 (high-throughput sequencing),也称下 (新)一代测序技术 (next-generation sequencing, NGS),是目前遗传性耳聋基因诊断与筛查的主要方法^[6]。随着第三代测序技术 (third-generation sequencing technology, TGS) 的出现,测序所需起始用量更少、无需 PCR 扩增、通量更高、成本更低、测序时间更短,较 NGS 更易发现基因缺失或插入变异,但其对耳聋基因诊断的准确性有待进一步验证^[7]。随着测序技术的逐步发展,致聋基因的分子生物学机制日益明确,为耳聋的诊治提供新的思路。

目前用于耳聋基因诊断的方法众多,如基因芯片

技术、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术 (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)、导流杂交法、变性高效液相色谱法 (denaturing high performance liquid chromatography, DHPLC)、高分辨率熔解曲线技术 (high resolution melting, HRM)、多探针熔解曲线分析技术 (multicolor melting curve analysis, MMCA) 及多种基于 PCR 的基因诊断方法,在耳聋的基因诊断中各有优缺点,随着更多新兴技术的出现及耳聋基因检测体系的日趋完善,耳聋基因诊断的成本更低、诊断效率更高,必将促进耳聋基因诊断的研究和临床应用。

1.2 耳聋基因筛查 遗传性耳聋具有明显的遗传异质性,不同种族和地区的致聋基因突变类型和频率不同,但在特定人群中存在一定的热点突变,针对热点突变开展基因筛查是经济而高效的方法。国内流行病学调查表明,我国耳聋患者的致病基因主要为 *GJB2* 基因、*SLC26A4* 基因、线粒体 *mtDNA* 12S *rRNA* 基因和 *GJB3* 基因,包含 9 个热点突变 (*GJB2* 基因的 c.235delC, c.35delG, c.176-191del16 和 c.299-300delAT; *SLC26A4* 基因的 c.2168A>G 和 IVS7-2A>G; 线粒体基因的 1555A>G 和 1494C>T; *GJB3* 基因的 c.538C>T)^[2]。国内不同地区、不同民族的耳聋基因突变谱也不尽相同,如新疆地区维吾尔族、回族、哈萨克族 *GJB2* 基因的突变频率与汉族不同,且维吾尔族中存在两种新的 *GJB2* 基因突变热点,即 c.311del14 和 c.187delG^[8]。随着基因筛查工作的深入开展,基因筛查技术也日益成熟,我国耳聋基因筛查位点扩展到上述四个基因的 15 个热点突变,遗传咨询工作也在不断发展、完善^[9]。

迄今为止,各国学者研发了系列耳聋基因筛查工具,如耳聋基因筛查试剂盒、目标基因 Panel、大规模平行测序、热点突变快速筛查、高密度耳聋基因突变检测芯片等,极大地促进了耳聋基因研究与聋病分子诊断

的发展^[10-11]。耳聋基因筛查试剂盒操作简单、价格低廉、满足人群普遍筛查的需要,是目前应用最多的基因筛查手段^[12]。基于一级预防的理念,进行耳聋基因筛查的最佳时机是孕前,对高风险家庭可通过后续的胎植入前基因诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 或产前诊断减少患耳聋孩子的出生^[13]。

1.3 PGD PGD 是一种辅助生殖技术与遗传学诊断相结合的新技术,对体外培养的胚胎进行遗传学诊断后选择正常的胚胎进行移植,从而获得表型正常的后代^[14]。遗传性耳聋大部分为单基因致病,符合 PGD 的基本要求^[15]。PGD 首次被用于耳聋诊断是 2009 年由 Altarescu 等^[16] 和 Wu 等^[17] 分别报道。截止目前,国内外有较多遗传性耳聋应用 PGD 成功的案例。Luo 等^[18] 利用靶向测序和单倍型分析技术,为一对有生育 Usher 综合征患儿风险的夫妇成功进行 PGD,生育一听力正常的后代。Hao 等^[19] 应用滋养外胚层细胞活检及多重替代扩增技术、二代测序技术为一对生育过非综合征耳聋患儿的夫妇行 PGD 并成功妊娠。

PGD 在单基因遗传病的防治中发展迅速,但针对遗传性耳聋的 PGD 尚未规模化展开,主要原因:一方面是致聋基因尚未完全明确,另一方面,技术上仍有一定限制,如家庭个体化实验设计耗时耗力、诊断成功率低、安全性尚不明确。研究发现微阵列比较基因组杂交诊断的准确度为 95%~98%,单核苷酸多态性微阵列技术诊断的准确度为 96.5%~99.8%,NGS 的准确度为 99.5%~100%^[20]。有关 PGD 安全性的争论也是需要重视的问题,目前关于胚胎活检对胚胎发育的影响尚不明确,对婴儿健康的影响也缺乏长期随访数据。由此看来亟需建立针对特定种族背景的耳聋人群安全有效的胚胎植入前诊断方法,为耳聋家庭提供人性化、更加符合医学伦理的干预措施。

2 二级预防策略

二级预防是针对耳聋高危家庭开展的预防措施,具体策略是在孕期进行耳聋基因筛查,并通过后续的产前诊断避免耳聋患儿的出生^[3-4]。

2.1 孕期耳聋基因筛查 在孕期进行耳聋基因筛查属于遗传性耳聋的二级预防范畴,通过对突变携带者的配偶进行筛查及相应耳聋基因测序,发现携带同一致聋基因突变的夫妻双方,并进行针对性的产前诊断可有效减少患耳聋孩子的出生^[21]。针对孕期的耳聋基因筛查已在部分地区开展,可将耳聋的诊断提前到胎儿期,阻断耳聋的垂直传递,这在遗传性耳聋的防控体系中具有重要作用^[13]。但对孕期女性的耳聋基因

筛查尚未在全国范围内大规模开展,主要存在筛查时间过晚、对阳性孕妇转诊及配偶的进一步检测不及时等弊端,导致对胎儿进行基因诊断的孕周较晚,家庭选择引产虽然避免了耳聋患儿的出生,但也给孕妇带来了严重的身心损伤^[13]。

2.2 产前诊断 遗传性耳聋的产前诊断,主要是经基因诊断明确胎儿的基因型后,预测胎儿的听力学表型并向家庭提供相应的遗传咨询。具体策略包括:①患耳聋孩子被确诊为遗传性耳聋,且在父母中得到验证,母亲再次妊娠时可行产前诊断;对遗传学病因不明确的家庭,则无法进行产前诊断^[22]。②经过对夫妇双方进行基因诊断,确定夫妇二人为同一常染色体隐性遗传基因致病突变的携带者,则建议本次妊娠行产前诊断^[23]。③与线粒体基因突变密切相关的药物性聋遵循母系遗传方式,后代基因型可以确定,无需产前诊断^[24]。

目前产前诊断技术包括有创产前诊断和无创产前检测技术(non-invasive prenatal testing, NIPT),前者主要有绒毛穿刺(孕 7~9 周)、羊膜腔穿刺(孕 16~20 周)、经皮脐血管穿刺(孕 18~24 周)、胎儿镜等,取得胎儿细胞进行产前诊断,在耳聋基因产前诊断中应用广泛^[25-26]。后者主要有孕母外周血游离胎儿 DNA (cell-free fetal DNA, cfDNA) 检测技术及超声检查^[27]。有创产前诊断操作引发流产的几率约为 1/200,非有创性产前诊断较为安全,但存在检测方法繁琐、价格昂贵、准确性低等弊端。Meng 等^[28] 通过 cfDNA 检测技术成功推定了胎儿的基因型,开辟了遗传性耳聋无创产前诊断的新发展方向。耳聋基因检测多数涉及单个碱基序列的变化,对无创产前诊断的要求更高,目前尚处在实验阶段。依据产前诊断结果向家庭提供合理的遗传咨询至关重要,尤其对致病性、遗传方式尚不明确的突变携带者,应进行详细的遗传咨询和风险告知,提供可行的方案供知情选择^[29]。

对有生育耳聋后代风险的夫妇,生育时结合产前诊断和遗传咨询,可有效降低患耳聋孩子的出生概率,但目前的临床分子诊断亦仅限于少数常见基因,并不能检测所有的致聋基因^[24]。对于耳聋这种非致死性遗传病,考虑到产前诊断的创伤和误差,而且可能面临大龄流产,因此不可避免地存在伦理学争议。随着基因组学及测序技术的不断发展,NIPT 和 PGD 诊断的准确性进一步提高,在遗传性耳聋的防控体系中极具发展前景。

3 三级预防策略

三级预防是指对患耳聋孩子的早发现、早诊断和早干预^[11, 30],开展新生儿听力筛查及耳聋基因筛查工作是三级预防的基石,在早发现的基础上通过外科手术及听力言语康复等医学干预措施,实现患耳聋孩子言语、智力和认知功能的发展。研究表明,先天性耳聋儿童的语言发育水平主要取决于被发现和干预的时期,只要在出生后 6 个月内发现并适当干预,患儿语言功能基本不受影响^[31]。目前对遗传性耳聋的干预措施主要是助听器和手术治疗,人工耳蜗植入及听性脑干植入技术日益成熟,已造福了广大耳聋患者。随着对致聋基因分子生物学研究的深入及技术的不断进步,遗传性耳聋的生物治疗逐渐进入视野,在未来耳聋的治疗中必将发挥重要作用。

新生儿听力筛查的目的是尽早发现耳聋患儿,及早干预以减少耳聋对新生儿发育带来的不良影响。美国于 1970 年开始实施“高危登记筛查”模式(只对具有听力高危因素的新生儿进行听力筛查),存在漏筛不具备高危因素的新生儿及确诊周期较长的缺点。1993 年美国国立卫生研究院首次明确提出新生儿听力普遍筛查(universal newborns hearing screening, UNHS),对每一个新生儿至少在出生后 3 个月内进行听力筛查^[32]。UNHS 是早期发现和诊断耳聋的主要策略,但可能遗漏迟发性耳聋和药物性耳聋等在出生时未表现出听力障碍的新生儿^[33]。最新提出的“新生儿听力联合耳聋基因筛查”模式,在广泛开展新生儿听力筛查的基础上同步开展耳聋基因筛查,可有效弥补单纯听力筛查的不足,提供更多迟发性或进行性耳聋的遗传信息^[34]。目前认为对听力筛查未通过、确诊为永久性听力损失的患儿,6 个月内应接受多学科干预,对迟发性和进行性听力损失的患儿,进行至少为期 3 年的随访,每 6 个月检测 1 次听力^[35]。

新生儿听力筛查工作已在世界上大多数国家得到有效推广,多采用耳声发射(otoacoustic emissions, OAE)和听性脑干反应(auditory brainstem responses, ABR)联合筛查的方法。当前我国主要采用的是两阶段筛查模式(出生后 3 d 初筛,42 d 复筛,未通过者于出生后 3 个月做进一步诊断),然而由于各地区条件、情况不同,此模式在不同地区的执行存在差异^[36]。有学者建议采用三阶段筛查模式,即 OAE 初筛-OAE 复筛-AABR 或 OAE 再筛,住院期间的初筛提高了新生儿听力筛查的覆盖率,42 d 后复筛降低了假阳性率,出生 3 个月后的再次筛查可进一步降低假阳性率和转诊率^[37]。研究显示筛查率、诊断率和干预率越高,普遍筛查模式成本效益越好,且筛查和诊断的依从性越

好,三阶段筛查模式成本效益越好^[38]。

新生儿听力联合耳聋基因筛查并结合定期随诊及听力监测是早期发现耳聋患儿和致聋基因携带者的有效筛查模式,是耳聋防控体系中的关键一环,目前已在少数地区推广应用。新生儿耳聋基因筛查可将遗传性耳聋的确诊时间提前到出生后 2 周,同时也将突变携带者的筛查提早到了刚出生,并避免了某些不确定因素的影响,提高了诊断效率^[39]。但新生儿耳聋基因筛查不等同于基因诊断,无论是高危新生儿还是正常新生儿筛查,均需结合听力学和医学评价才能进行最终诊断^[40]。

4 展 望

随着现代分子生物学技术的发展,基因测序技术和基因诊断技术获得了长足的进步,遗传性耳聋的致病机理逐步被认识。学术界针对遗传性耳聋的三级预防模式已经进行了卓有成效的探索,在遗传性耳聋的防控中发挥着越来越重要的作用。三级预防是医学科学最现实的任务,但相对于一二级预防,不能实现真正的优生优育。二级预防是现阶段发展最快的技术,但尚未大规模应用于临床。一级预防将遗传性耳聋的预防提前至生育前,能从根本上阻断遗传性耳聋的发生,是最靠近聋病上游的预防措施,成功的一级预防具有明显的社会效益,在三种预防模式中最具有临床应用前景,应该是未来遗传性耳聋预防的主要研究方向和推广类型。

参考文献

- [1] Vona B, Müller M, Dofek S, et al. A big data perspective on the genomics of hearing loss[J]. *Laryngorhinootologie*, 2019, 98(S 01): S32-S81.
- [2] 《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.
- [3] 袁永一,戴朴.遗传性聋的精准医疗[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(1): 1-5.
- [4] 袁涛,曾祥丽.新生儿耳聋防控体系建设的历程与现状(II):遗传性聋的三级预防[J].*听力学及言语疾病杂志*, 2018, 26(4): 442-447.
- [5] Alekseyev YO, Fazeli R, Yang S, et al. A next-generation sequencing primer-how does it work and what can it do[J].*Acad Pathol*, 2018, 5: 2374289518766521.
- [6] Talebi F, Ghanbari Mardasi F, Mohammadi Asl J, et al. Identification of novel PTPRQ and MYO1A mutations in an Iranian pedigree with autosomal recessive hearing loss[J].*Cell J*, 2018, 20(1): 127-131.
- [7] Giani AM, Gallo GR, Gianfranceschi L, et al. Long walk to genomics: history and current approaches to genome sequencing and

- assembly[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2019, 18:9-19.
- [8] 满荣军,郭玉芬,刘晓雯,等.新疆少数民族和汉族聋哑学生 GJB2 基因和线粒体 DNA 12SrRNA A1555G 突变研究[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2009,16(4):190-193.
- [9] 高儒真,牛晓敏,杨腾裕,等.常见位点筛查在耳聋遗传咨询门诊应用现状[J].中华耳科学杂志,2020,18(2):225-231.
- [10] McDermott JH, Molina-Ramirez LP, Bruce IA, et al. Diagnosing and preventing hearing loss in the genomic age[J]. Trends Hear, 2019, 23:2331216519878983.
- [11] 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.
- [12] Fang Y, Gu MS, Suo F, et al. Application of gene detection technique in the antenatal diagnosis of hereditary hearing loss[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(7):1452-1455.
- [13] 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.
- [14] Chen HF, Chen SU, Ma GC, et al. Preimplantation genetic diagnosis and screening: current status and future challenges[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(2):94-100.
- [15] 熊文萍,王秋菊.胚胎移植前遗传学诊断及在遗传性耳聋中的应用[J].中华耳科学杂志,2015,13(2):273-277.
- [16] Altarescu G, Eldar-Geva T, Brooks B, et al. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for nonsyndromic deafness by polar body and blastomere biopsy[J]. J Assist Reprod Genet, 2009, 26(7):391-397.
- [17] Wu CC, Lin SY, Su YN, et al. Preimplantation genetic diagnosis (embryo screening) for enlarged vestibular aqueduct due to SLC26A4 mutation[J]. Audiol Neurotol, 2010, 15(5):311-317.
- [18] Luo H, Chen C, Yang Y, et al. Preimplantation genetic testing for a family with usher syndrome through targeted sequencing and haplotype analysis[J]. BMC Med Genomics, 2019, 12(1):157.
- [19] Hao Y, Chen D, Zhang Z, et al. Successful preimplantation genetic diagnosis by targeted next-generation sequencing on an ion torrent personal genome machine platform[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4):4296-4302.
- [20] Kane SC, Willats E, Bezerra Maia E, Holanda Moura S, et al. Preimplantation genetic screening techniques: implications for clinical prenatal diagnosis[J]. Fetal Diagn Ther, 2016, 40(4):241-254.
- [21] 曾玉坤,刘玲,丁红珂,等.针对孕期耳聋基因突变携带者配偶行相应基因测序在降低出生缺陷中的意义研究[J].中国产前诊断杂志(电子版),2017,9(2):22-25.
- [22] 袁永一,王国建.遗传性耳聋诊治预防常见问题解答[J].中国听力语言康复科学杂志,2016,14(z1):7-9.
- [23] 杨锴,戚红,黄莎莎,等.孕期遗传性耳聋热点致病基因突变筛查及高风险妊娠的产前诊断[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(9):645-649.
- [24] 韩明显,卢彦平,边旭明,等.213 个遗传性耳聋家庭的产前诊断和生育指导[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,47(2):127-131.
- [25] Deng Y, Sang S, Wen J, et al. Reproductive guidance through prenatal diagnosis and genetic counseling for recessive hereditary hearing loss in high-risk families[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018, 115:114-119.
- [26] Levy B, Stosic M. Traditional prenatal diagnosis: past to present[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1885:3-22.
- [27] Geppert J, Stinton C, Johnson S, et al. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: a systematic review and meta-analysis[J]. Prenat Diagn, 2020, 40(4):454-462.
- [28] Meng M, Huo R, Han MY, et al. Detection of common deafness mutation by maternal plasma cell-free DNA[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(10):1544-1548.
- [29] 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.
- [30] 吴皓,黄治物,杨涛.先天性耳聋三级防控体系建设[J].听力学及言语疾病杂志,2017,25(1):1-4.
- [31] Long Y, Liu H, Li Y, et al. Early auditory skills development in Mandarin speaking children after bilateral cochlear implantation[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018, 114:153-158.
- [32] Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs[J]. Am J Audiol, 2000, 9(1):9-29.
- [33] Martínez-Cruz CF, Poblano A, García-Alonso Themann P. Changes in tonal audiometry in children with progressive sensorineural hearing loss and history of Neonatal Intensive Care Unit discharge. A 20 year long-term follow-up[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 101:235-240.
- [34] 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.
- [35] Iseli C, Buchman CA. Management of children with severe, severe-profound, and profound sensorineural hearing loss[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2015, 48(6):995-1010.
- [36] 张静,黄远,黄恒,等.25 684 例新生儿听力筛查结果分析[J].听力学及言语疾病杂志,2019,27(5):487-490.
- [37] 韩优莉,黄丽辉,张巍,等.北京市三阶段新生儿听力筛查成本效果分析[J].中华流行病学杂志,2015,36(5):455-459.
- [38] Sharma R, Gu Y, Ching TYC, et al. Economic evaluations of childhood hearing loss screening programmes: a systematic review and critique[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2019, 17(3):331-357.
- [39] 李红娟,王雅莉,杨艳.1 024 例新生儿耳聋易感基因携带情况调查[J].实用预防医学,2018,25(1):87-89.
- [40] 李卉,高唐鑫子,吴丹,等.新生儿耳聋基因联合听力筛查结果分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(18):2223-2226.

收稿日期:2020-11-08