

耳聋基因检测在遗传性耳聋诊断及遗传咨询中的应用

周朔安, 孔丹红, 黄青春, 严秀媛, 黄卫彤*

南宁市妇幼保健院 广西南宁

【摘要】 目的 探讨研究在遗传性耳聋诊断中实施耳聋基因诊断的临床价值及遗传咨询价值。方法 研究样本选取时间为 2021 年 01 月至 2021 年 12 月于本院 100 例自愿基因检测者进行研究, 并提供遗传咨询, 统计检测结果。结果 23 例患者携带有基因突变, 1 例 *GJB2* -167delT 纯合突变, 8 例复合杂合突变: 2 例双重杂合突变。12 例杂合突变。结论 在遗传性耳聋诊断中实施耳聋基因检测可以明确突变类型, 可明确子代的耳聋发生概率为后续的婚育提供参考, 具有重要临床价值。

【关键词】 遗传性耳聋; 基因检测; 产前检测; 遗传咨询; 基因突变

Application of deafness gene detection in diagnosis and genetic counseling of hereditary deafness

shuo'an Zhou, Danhong Kong, Qingchun Huang, Xiuyuan Yan, Weitong Huang*

Nanning maternal and child health care hospital Nanning, Guangxi

【Abstract】 Objective To explore the clinical value and genetic counseling value of deafness gene diagnosis in the diagnosis of hereditary deafness. **Methods** the study samples were selected from January 2021 to December 2021. 100 voluntary gene testers were studied in our hospital, and genetic counseling was provided to count the test results. **Results** 23 patients carried gene mutations, 1 *GJB2* - 167delT homozygous mutation, 8 compound heterozygous mutations and 2 double heterozygous mutations. 12 cases of heterozygous mutation. **Conclusion** the implementation of deafness gene detection in the diagnosis of hereditary deafness can clarify the mutation type and the occurrence probability of deafness in offspring, and provide reference for subsequent marriage and childbirth, which has important clinical value.

【Keywords】 Hereditary deafness; Gene testing; Prenatal testing; Genetic counseling; Gene mutation

遗传性耳聋属于当下临床上相对常见的一种先天性疾病, 在我国新生儿中, 先天性耳聋发病率约为 0.1%, 其中约有 50% 的患儿是因遗传因素引发^[1]。而无论是那种原因的耳聋均会给患者造成严重的认知障碍, 导致其对于世界的观察与学习模仿能力欠缺, 会给患者的精神、生活、学习、工作以及家庭社会造成严重的负担^[2]。而目前针对遗传性耳聋的治疗困难, 进展停滞, 大多数学者认为对于该病应当进行预防性策略^[3-4]。即在孕前、产前、婚前进行耳聋基因检测, 明确遗传性耳聋发生概率, 同时可以提升咨询者、患者以及家属认知其携带的基因突变类型, 在哪些情况下可能发展为耳聋及发生概率, 以达到预防耳聋发生的目的^[5]。本研究基于此采用耳聋基因检测 PCR+ 导流杂交法以及直接测序法对本院 2021.01-2021.12 期间的 100 例自愿基因检测者进行研究, 并提供遗传咨询, 以确认遗传性耳聋诊断中实施耳聋基因诊断的临床价值

及遗传咨询价值, 现全文如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本次研究对象选取为 2021 年 01 月至 2021 年 12 月于本院 100 例自愿基因检测者进行研究。年龄 6-37 周岁, 平均年龄 (23.33±7.63) 岁, 女性有 52 例, 男性有 48 例。

1.2 方法

在诊前一日告知患者, 于次日上午采用一次性无菌负压采血管或一次性无菌针筒抽取被检者静脉血 2ml 置于无菌, 采用西安天隆 Ex-DNA 全血基因组 (3.0) 试剂盒提取, 具体操作步骤详见试剂盒说明书。

取 3μL 抽提好的 DNA 样本作为模板进行 PCR 扩增; 剩余 DNA 样品存储于 -20°C 备用 (-20°C 保存不超过 3 个月, 冻融次数不超过 5 次)

具体过程如下:

*通讯作者: 黄卫彤

(1) PCR 产物 (A 组和 B 组) 在 95°C 变性 5~10min, 取出来放置冰盒里备用, 在杂交仪已经准备好的情况下, 于 45°C 进行杂交实验。

(2) 按要求放置配件, 铺好杂交膜, 在杂交孔内加入 0.8mL 预热至 45°C 的杂交液, 盖上盖板温育至少 2min 后开泵排出, 关闭水泵;

(3) 把步骤 1 中制备的已经变性的 PCR 产物 DNA (A 组和 B 组) 溶液加入到 0.8mL 预热至 45°C 的杂交液中, 混匀, 然后加在薄膜上, 盖上盖板温育 20min 后开泵进行导流杂交;

(4) 在 45°C 条件下, 用预热至 45°C 的洗脱液 1 (WB1) 0.8mL 冲洗膜 4 次, 交替洗脱, 洗完 WB1 液后再把杂交液温度调节为 25°C

(5) 加入 0.5ml 封阻液, 预封阻, 当温度降至 30°C 时, 开泵排液, 关泵, 加封阻液 0.5ml, 封阻 5 分钟, 开泵排液。

(6) 加酶标液 0.5ml, 放置 5 分钟, 开泵排液

(7) 溶液 A 0.8ml 清洗 4 次, 清洗第二次时就将温度设定为 36°C, 当杂交仪温度达到 36°C 时加显示液 0.5ml, 盖好杂交仪盖, 显色 6 分钟

(8) 加杂交液 0.8ml 清洗 3 次, 最后加蒸馏水清洗 2 次

注意: 以上操作均应保持杂交液温度为 45°C。

本次研究试剂由广州凯普医药科技有限公司提供, 用于体外定性检测人静脉全血中, 耳聋相关基因 (GJB2、GJB3、SLC26A4、mtDNA) 的 9 个突变位点 (mtDNA1494、mtDNA1555、SLC26A4-IVS7(-2)、SLC26A4-2168、GJB2-35、GJB2-176、GJB2-235、GJB2-299、GJB3-538) 的检测。

在确认患者的耳聋基因遗传信息后, 明确受检者的基因型, 确定突变位点后, 向受检者提供详尽的遗传咨询, 以及各种干预措施方法、治疗方法。

1.3 观察指标

统计本次研究中 100 例患者的病变类型。

标准咨询解答。

2 结果

2.1 检测结果

本次研究中实施基因芯片以及直接测序法检测的 100 例受检人士中, 其中 33 例为婚前检测、25 例为孕前检测、42 例为产前检测。其中存在 11 例患者携带有基因突变, SLC26A4-IVS7(-2) 杂合突变 6 例, GJB2-235 杂合 3 例, mtDNA1555 突变 2 例。

2.2 咨询解答

耳聋/非耳聋咨询者: 耳聋+非耳聋咨询者为常见基因检测情况, 以本次咨询为例, 王 XX 与李 XX 为夫妇, 李 XX 存在严重的听力障碍, 其余无异常, 智力正常。两者接受基因检测显示: 女方基因检测为阴性, 男方为 mtDNA1555 突变, 对男方的家庭进行调查, 其父母听力、智力正常, 其母携带有 mtDNA1555 突变。随机告知咨询者 mtDNA1555 突变遗传规律, 二人如果生育, 有极高概率新生儿遗传 mtDNA1555 突变, 但耳聋概率相对较低。

正常类型: XX 妇女在婚检过程中, 女方检出 GJB2-235 与 SLC26A4: IVS7-2A>G 突变, 男方阴性, 告知其 GJB2、SLC26A4 遗传规律, 告知两人若婚育小儿, 必定携带 GJB2、SLC26A4。且存在一定的遗传性耳聋风险, 若进行婚育, 在产前应当进行检测, 以减少风险。

产检: 本例患者为典型一胎小儿出现听力障碍, 二胎遗传咨询, 男性检出 mtDNA1555、GJB2-235 复合杂合突变, 女方为阴性, 一胎小儿检出 GJB2-235 杂合突变。羊水胎儿检出 GJB2-235 杂合突变。基于 GJB2-235 发病概率较低, 告知该夫妻 GJB2-235 的遗传规律以及发病概率, 其决定继续妊娠, 同时嘱咐该夫妇, 若新生儿成年后与同基因突变这婚育, 则子代存在较高的耳聋概率, 应当慎重。

3 讨论

遗传性耳聋属于临床上常见的特殊疾病, 目前对于该病并无显效治疗方案, 在发病后会对患者的一生造成严重影响, 累及其的家庭与社会。因此有必要通过相应的干预措施降低遗传性耳聋而发生^[6]。

早期的耳聋诊断一般是依靠听力筛查、影像学检测以及生化检查, 此类检测虽然可以明确耳聋者的耳聋严重程度, 以及是否为结构性障碍, 但是无法确认病因, 而且也无法进行疾病鉴别, 实际效果非常有限。几乎无法为临床干预指导提供参考, 因此难以基于一般的筛查进行相关指导, 而且早期的诊断筛查也无法确认子代的耳聋发生率, 在进行遗传咨询的时候, 往往无法给出具体的答案, 一般只能依据经验进行^[7-18]。而随着医学技术的进步, 耳聋基因被逐渐筛查出来, 针对东亚人群的耳聋基因普查筛选中明确了常见突变类型, 使得其可以直接进行临床应用。直至今日基因筛查已经是针对遗传性疾病的经典筛查方式, 其可以明确人体的基因突变类型, 基于此可以分析子代出现遗传性耳聋的发生率, 同时基因筛查可以及早的确认耳聋情况, 在语言学习前予以人工耳蜗等措施,

可以有效提升遗传性耳聋的语言学习能力, 提升其的社会适应力, 减少该病对于其家庭以及社会的影响。

积极的在婚前、产前开展耳聋基因筛查可以相对准确的预测子代携带耳聋基因的风险值, 同时明确耳聋发生概率, 基于此, 可以为相关人群提供生育指导。在多数存在耳聋以及严重听力障碍人群的婚育中, 该措施应当作为普查措施。其可以评估胎儿预后, 指导优生优育, 有助于既减少遗传性耳聋在家族中的传递, 减少遗传性耳聋的发生。而且随着当下基因芯片、基因检测技术的更新迭代使其更容易应用, 诊断效率更高, 在不久的将来, 其或许会成为产检的基础措施。

综上所述, 在遗传性耳聋诊断中实施耳聋基因检测可以明确突变类型, 可明确子代的耳聋发生概率为后续的婚育提供参考, 具有重要临床价值。

参考文献

- [1] 张昊昱,张宁,张华,等. 耳聋基因检测在遗传性耳聋诊断及遗传咨询中的应用[J]. 中华耳科学杂志, 2016,14(5):639-643.
- [2] 高敏,潘蓉蓉,戴晓云,等. 1737 例孕妇常见遗传性耳聋基因检测及后续服务研究[J]. 中华耳科学杂志,2019,17(5):620-624.
- [3] 王秋权,黄莎莎,袁永一,等. 第三代测序技术在遗传性耳聋基因拷贝数变异检测的临床应用[J]. 中华耳科学杂志,2021,19(2):227-231.
- [4] 亢鸿飞,赵凯慧,孔祥东. 一个常染色体显性非综合征型耳聋 DFNA15 家系的基因检测[J]. 中华医学遗传学杂志,2021,38(7):639-642.
- [5] 徐梦洁,张昊晴,李彩云,等. 郴州市 11055 名育龄女性常见遗传性耳聋基因筛查结果分析[J]. 中华耳科学杂志,2020,18(2):342-347.
- [6] 黄丽丽,吴玉璘,林宁,等. 江苏省部分地区孕前人群耳聋基因微阵列芯片筛查及遗传咨询[J]. 听力学及言语疾病杂志,2018,26(6):590-595.
- [7] 马宁,杨晓,彭薇,等. 遗传性耳聋基因芯片在新生儿耳聋基因筛查中的应用[J]. 中国计划生育学杂志,2017,25(9):618-620.
- [8] 马宁,张正国. 遗传性耳聋检测及风险分析[J]. 国际生物医学工程杂志,2006,29(6):365-368.
- [9] 张昊昱,张宁,张华,等. 耳聋基因检测在遗传性耳聋诊断及遗传咨询中的应用[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 01

4(005):639-643.

- [10] 方媛,王传霞,索峰,刘向红. 基因芯片检测技术与基因测序技术在遗传性耳聋产前诊断中的联合应用[J]. 山东医药, 2015, 55(47):2.
- [11] 李富,宁学玲,陈海玲. 干血斑耳聋基因检测在茂名地区新生儿遗传性耳聋诊断中的应用[J]. 海南医学, 2020, 31(3):4.
- [12] 李莉,黄春艳,康银兰,等. 耳聋基因检测在诊断迟发型遗传性耳聋中的临床应用[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(11):2.
- [13] 蒙金华,彭远兰,罗晓艳. 听力筛查联合遗传性耳聋基因检测诊断新生儿听力障碍的价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019(2):4.
- [14] 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(中英文), 2021, 36(6):4.
- [15] Kafle S . 扬州市先天性聋儿耳聋基因的筛查研究和遗传性耳聋胚胎植前遗传学诊断技术的建立[D]. 扬州大学, 2016.
- [16] 冯杏琳,申华,李彬,等. 遗传性耳聋基因检测及临床分析[J]. 国际遗传学杂志, 2021, 44(3):5.
- [17] 王洪阳. 目标区域捕获联合高通量测序在遗传性耳聋中的应用研究. 中国人民解放军医学院, 2015.
- [18] 黄丽丽,吴玉璘,林宁, et al. 江苏省部分地区孕前人群耳聋基因微阵列芯片筛查及遗传咨询[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2018.

收稿日期: 2022年6月15日

出刊日期: 2022年7月19日

引用本文: 周朔安, 孔丹红, 黄青春, 严秀媛, 黄卫彤, 耳聋基因检测在遗传性耳聋诊断及遗传咨询中的应用[J]. 国际医学与数据杂志, 2022, 6(2) : 57-59.
DOI: 10.12208/j.ijmd.20220051

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS