

广东省部分地区非综合征性耳聋患者 GJB2 和 SLC26A4 基因突变位点分析

周惠玲 张卓成 陈建勇 梁惠强 曹令仪

作者单位: 529000 广东江门, 江门市中心医院检验科(周惠玲、陈建勇、梁惠强、曹令仪), 耳鼻喉科(张卓成)

通信作者: 周惠玲, Email: 790504115@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.03.024

【摘要】目的 对广东省部分地区非综合征性耳聋(NSHL)患者进行 GJB2 和 SLC26A4 基因检测和分析, 了解广东地区耳聋基因的主要突变热点, 为规范 NSHL 的基因筛查诊断和治疗提供理论依据。**方法** 收集广东省部分地区 NSHL 患者外周血样本 100 份, 使用聚合酶链反应(PCR)-流式荧光检测技术, 检测人全血样本 DNA 中 GJB2、SLC26A4 基因的 14 种突变, 并对突变位点进行分析。**结果** 在 100 例 NSHL 患者中共检出 34 例耳聋基因突变, 突变检出率为 34.00% (34/100)。其中 GJB2 基因突变携带者 34 例, 检出率为 34.00%, 其中主要为 c.109 G>A 突变, 占 91.17% (31/34); SLC26A4 基因突变携带者 2 例, 检出率为 2.00%。34 例突变携带者中包括纯合突变 11 例, 单基因杂合突变 23 例, 多基因复合突变 2 例。**结论** 广东省部分地区 NSHL 患者主要耳聋致病基因为 GJB2, 其中以 c.109G>A 突变为最常见, 检出率高于全国水平。该研究为该地区耳聋的基因诊断、预防和治疗提供理论依据。

【关键词】 非综合征性耳聋; GJB2; SLC26A4; 基因突变

基金项目: 广东省江门市医疗卫生领域科技计划项目(2020YLA030)

Analysis on GJB2 and SLC26A4 gene mutation sites in patients with non-syndromic hearing loss in some regions of Guangdong Province

Zhou Huiling, Zhang Zhuocheng, Chen Jianyong, Liang Huiqiang, Cao Lingyi. Department of Clinical Laboratory, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529000, Guangdong, China (Zhou HL, Chen JY, Liang HQ, Cao LY); Department of Otolaryngology, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529000, Guangdong, China (Zhang ZC)

Corresponding author: Zhou Huiling, Email: 790504115@qq.com

【Abstract】Objective To test and analyze GJB2 and SLC26A4 genes in patients with non-syndromic hearing loss (NSHL) in some regions of Guangdong Province, and to understand the main mutation hotspots of deafness genes in Guangdong Province, so as to standardize gene screening for NSHL and provide theoretical basis for diagnosis and treatment. **Methods** A total of 100 peripheral blood samples from NSHL patients in Guangdong Province were collected and 14 mutations of GJB2 and SLC26A4 genes were detected by polymerase chain reaction (PCR)-flow cytometry and the mutation sites were analyzed. **Results** A total of 34 cases of deafness gene mutation were detected in 100 cases of NSHL patients, and the mutation detectable rate was 34.00% (34/100). There were 34 cases of GJB2 gene mutation carriers, the detectable rate was 34.00% (34/100), mainly c.109G > A mutation, accounting for 91.17% (31/34). There were two carriers of SLC26A4 gene mutation, the detectable rate was 2.00%. Among the 34 cases of mutation carriers, 11 cases were homozygous, 23 cases were monozygous, and 2 cases were polygenic complex. **Conclusions** The main pathogenic gene of NSHL patients in Guangdong Province is GJB2, among which c.109G > A mutation is the most common, and the detectable rate is higher than the national level. This study provides theoretical basis for genetic diagnosis, prevention and treatment of deafness in this region.

【Key words】 Non-syndromic hearing loss; GJB2; SLC26A4; Gene mutation

Fund Program: Medical and Health Science and Technology Plan Project of Jiangmen City, Guangdong Province (2020YLA030)

耳聋是人类常见的感觉缺陷性疾病,位列各类残疾之首,严重影响患者的日常沟通交流,降低其生活质量。耳聋可发生于各年龄段,导致耳聋的原因

主要有环境因素和遗传因素,其中 60% 以上与遗传因素有关^[1],而遗传性耳聋是由基因或染色体异常等遗传缺陷导致的,具有高度的遗传异质性^[2]。根

据临床表型是否伴有耳外其他器官功能障碍和异常可分为综合征性耳聋(syndromic hearing loss, SHI)和非综合征性耳聋(non-syndromic hearing loss, NSHI),其中 NSHI 占 60%~70%^[3]。根据遗传方式不同耳聋可分为常染色体隐性遗传(约占 80%)、常染色体显性遗传(约占 15%)、线粒体突变母系遗传(约占 1%)或 X 连锁遗传(占 2%~5%)^[4]。

近年来,随着现代科学技术的进步以及分子生物学和分子遗传学的飞速发展,人类已克隆了 50 多个遗传性耳聋基因,定位了 100 多个 NSHL 相关基因位点。但国内耳聋基因的分子流行病学研究表明,我国大部分 NSHI 由为数不多的几个基因突变引起^[5],其中 GJB2 和 SLC26A4 基因是导致 NSHI 常染色体隐性遗传的主要致病基因,SLC26A4 基因突变仅次于 GJB2 基因^[6-9]。目前对耳聋的治疗效果并不显著,因此及时发现耳聋并且明确其病因,给予早期治疗及科学指导,从而延缓病情进展就显得尤为重要^[10]。本研究通过收集广东省部分地区 100 例 NSHI 患者的临床资料,并采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)-荧光杂交法检测 GJB2 和 SLC26A4 基因的 14 个突变位点,分析该地区耳聋基因的流行情况,为遗传性耳聋的防治工作提供理论依据,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2022 年 5 月—2023 年 4 月在本院耳鼻喉科就诊的感音神经性耳聋患者中,经病史采集、体格检查、听力学及影像学检查确诊为 NSHI 的 100 例患者作为研究对象。其中男性 39 例,女性 61 例;年龄 8~87 岁,平均(50.19±19.45)岁。

1.1.1 纳入标准 ① 患者籍贯均为广东地区,主要包括江门、中山、珠海等地;② 患者本人或监护人均对本研究内容知情同意。

1.1.2 排除标准 SHI 或其他中枢性及外周性明确致病因素导致的耳聋患者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会审批(审批号:2023-102),所有检测均获得过受检对象或家属的知情同意。

1.2 仪器与试剂 本研究使用的核酸提取试剂盒为广州美基生物科技有限公司提供的 DNA 提取试剂盒(证书编号:粤穗械备 20150062 号),扩增仪器为 ABI Proflex 梯度 PCR 仪(美国应用生物系统公司),使用 Luminex MagPix 多功能悬浮点阵检测仪(美国 Luminex 公司)进行检测并分析结果。

1.3 听力学诊断 采用电生理检测方法,使用丹麦国际听力公司提供的 ECLISPE 听觉脑干诱发电位测试仪对患者在隔音屏蔽室内进行测试。嘱患者取舒适平卧位,闭目休息,保持平静;给予短声交替波刺激,刺激速率 21.1 次/s,平均叠加次数为 1 024 次,采用刺激强度为 90 dBnHL 的记录曲线,以两次稳定波形的叠加标识 I、Ⅲ、V 波;以 V 波反应阈值作为 2~4 kHz 听力参考指标,V 波反应阈值<30 dBnHL 为正常听力指标。根据听力损伤程度分级标准^[11],轻度聋:波 V 反应阈值为 31~50 dBnHL;中度聋:51~70 dBnHL;重度聋:71~90 dBnHL;极重度聋:≥91 dBnHL。

1.4 影像学检查 对疑似前庭水管病变的患者行 64 排颞骨 CT 平扫,诊断标准及分类按照 Sennaroglu 分类标准,分为单纯前庭水管扩大、大前庭导水管综合征(large vestibular aqueduct syndrome, LVAS)、其他内耳畸形及内耳结构正常^[12]。

1.5 耳聋基因检测 收集患者 2 mL 外周血〔以乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetra-acetic acid, EDTA)抗凝〕,使用核酸提取试剂盒提取 DNA。应用 PCR 仪对 GJB2 基因(包括 508_511dup、299_300del、35delG、109 G>A、176_191del、235delC 位点)和 SLC26A4 基因(包括 754T>C、IVS7-2A>G、1174A>T、1229C>T、1692dup、1975G>C、2086C>T、2168A>G 位点)的 14 个常见突变位点进行扩增,将扩增产物与试剂盒微珠进行杂交,使用多功能悬浮点阵检测仪及配套软件进行检测及信号收集,根据野生型探针/突变型探针信号(normal/mutation, N/M)的高低对检测结果进行判读。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析,两组间比较使用 χ^2 检验,如果 $n<40$,采用 Fisher 精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 听力学检查结果 49 例研究对象为轻度至极重度感音神经性聋,双侧听力下降 28 例,单侧听力下降 21 例。见表 1。

2.2 耳聋基因检测结果 100 例 NSHL 患者中检出 34 例耳聋基因突变,突变检出率为 34.00%(34/100),其中单基因纯合突变 11 例,单基因杂合突变 23 例,多基因复合突变 2 例。双侧听力下降组基因突变阳性检出率为 51.78%(29/56),单侧听力下降组阳性检出率为 11.36%(5/44),比较差异有统计学意义($\chi^2=17.91, P=0.00$)。

表 1 100 例 NSHL 患者听力学耳聋分类

耳聋分类	例数(例)	占比(%)
双耳对称性极重度耳聋	2	2.00
双耳对称性重度聋	12	12.00
双耳对称性中度聋	8	8.00
双耳对称性轻度聋	18	18.00
一耳极重度聋,一耳中度聋	2	2.00
一耳重度聋,一耳中度聋	2	2.00
一耳中度聋,一耳轻度聋	12	12.00
合计(双侧听力下降)	56	56.00
耳聋分类	例数(例)	比例(%)
单耳极重度聋	12	12.00
单耳重度聋	10	10.00
单耳中度聋	9	9.00
单耳轻度聋	13	13.00
合计(单侧听力下降)	44	44.00

注: NSHL 为非综合征性耳聋

本研究检出 GJB2 基因突变携带者 34 例,检出率为 34.00%(34/100)。双侧听力下降组阳性检出率为 51.78%(29/56),单侧听力下降组阳性检出率为 11.36%(5/44),差异有统计学意义($\chi^2=17.91$, $P=0.00$)。其中单基因纯合突变 11 例,单基因杂合突变 23 例。突变位点主要为 c.109 G>A,占比为 91.17%(31/34),其次为 c.235delC 突变,占比为 8.82%(3/34),其中 1 例为 c.235delC 纯合突变。检出 SLC26A4 基因突变携带者 2 例,检出率为 2.00%(2/100),检出 c.IVS7-2A>G 和 c.1229C>T 突变各 1 例,均为双侧听力下降组,且合并 GJB2 突变,多基因复合突变率为 2.00%。耳聋基因突变的检出情况见表 2。

表 2 NSHL 患者基因突变位点的检出情况

基因	突变位点	纯合突变 [例(%)]	杂合突变 [例(%)]	检出频数 [例(%)]
GJB2	c.109 G>A	10(27.77)	21(58.33)	31(86.11)
	c.235 del C	1(2.78)	2(5.55)	3(8.33)
SLC26A4	1229C>T		1(2.78)	1(2.78)
	IVS7-2A>G		1(2.78)	1(2.78)
合计		11(30.55)	25(69.44)	36(100.00)

注: NSHL 为非综合征性耳聋;空白代表未检出

2.3 GJB2 基因 c.109 G>A 位点分析 GJB2 基因的 c.109G>A 位点突变在本研究中的检出率较高,其中杂合突变 21 例,纯合突变 10 例,患者受累耳数目与突变类型的关系无统计学意义($P=0.576$)。见表 3。患侧耳听力障碍严重程度与突变类型的关系见表 4。c.109G>A 位点纯合突变者以中、重度耳聋为主,杂合突变者以轻度耳聋为主。

GJB2 基因的 c.109 G>A (p.Val37Ile) 位点突变是一种错义突变,导致其编码的 37 位氨基酸发生突

变(缬氨酸变为异亮氨酸)。检索 ClinVar 数据库,致病性突变评分见图 1,将该点突变定义为致病性突变。使用 SWISS-MODEL 数据库预测突变位点模型,见图 2~3。

表 3 NSHL 患者受累耳数目与突变类型的关系

患侧耳数	GJB2 基因 c.109 G>A 位点(例)	
	纯合突变	杂合突变
双侧	9	6
单侧	1	15
合计	10	21

注: NSHL 为非综合征性耳聋

表 4 NSHL 患者患侧耳听力障碍程度与突变类型的关系

患侧耳聋 分类	GJB2 基因 c.109 G>A 位点(例)	
	纯合突变	杂合突变
极重度	1	1
重度	3	2
中度	4	6
轻度	1	12
合计	8	21

注: NSHL 为非综合征性耳聋



图 1 ClinVar 数据库致病性突变评分

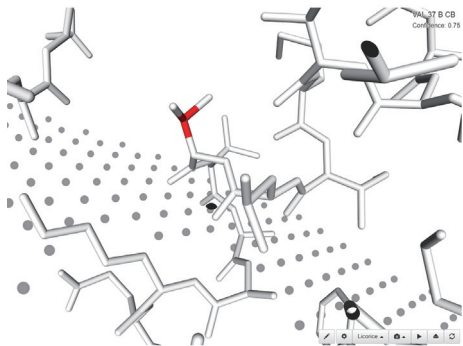


图 2 野生型 GJB2 分子模型

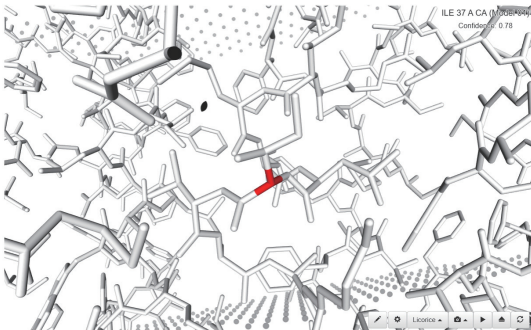


图 3 GJB2 基因 c.109 G>A (p.Val37Ile) 位点分子模型

3 讨论

遗传性耳聋是临床上常见的遗传病,其发生由基因或染色体异常等遗传缺陷导致,具有高度的遗传异质性,不同国家、地区和人群中耳聋基因的突变方式、突变频率和突变位点均存在巨大差异,且不同人种和民族也有其自身特点。在我国的遗传性耳聋患者中,约有 35.5% 与 GJB2 或 SLC26A4 基因突变有关^[13]。本研究通过对广东省部分地区 NSHI 患者的 GJB2 及 SLC26A4 基因突变位点进行分析,了解该地区耳聋基因的突变热点,从而为防聋治聋工作提供指导。

GJB2 基因突变是最常见的致聋原因, NSHI 患者携带率高达 28%,常见的突变形式包括 235delC、176-191del、167delT、35delG 等位点^[14]。GJB2 基因主要编码缝隙连接蛋白 26(connexin26, Cx26),该蛋白以六聚体形式结合,形成缝隙连接,是耳蜗内钾离子的运输通道,可维持耳蜗内较高的水平电位, GJB2 基因突变可导致 Cx26 蛋白出现功能缺陷,影响细胞间信号传递,减少钾离子的再循环效率,导致患者听力受损^[15]。本研究中 GJB2 基因的突变率为 34.00%,高于全国 GJB2 总致病突变率(12.88%)^[16],且明显高于王蒙等^[17]报道的广东地区 NSHI 患者的 GJB2 基因突变携带率为 9.47%,这可能是由于本研究检测的突变位点数量较多,因此增加了检出率。本研究可检的 GJB2 基因突变位点虽多,但 100 例患者中只检出 c.235delC 和 c.109G>A 两种突变,可能是纳入研究的患者数量较少,导致突变检出类型较少,且入组的患者年龄偏大,可能与迟发型耳聋相关。本研究中 GJB2 基因 c.235delC 位点的突变检出率为 3.00%,与王蒙等^[17]报道一致。GJB2 基因突变所致的耳聋多发生于婴幼儿时期,如本研究中年龄最小的患儿 8 岁,为 GJB2 基因 c.235delC 位点纯合突变携带者,较早出现严重的听力损伤。一般不认为 GJB2 基因 c.235delC 位点单杂合突变能致病,但本研究中有 1 例 35 岁患者携带 c.235delC 位点单杂合突变,出现双耳中度听力下降,与李琦等^[18]研究一致, c.235delC 位点单杂合突变携带者中年时即可出现中/高频听力损失。

GJB2 基因 c.109 G>A (p.Val37Ile) 突变是一种错义突变,导致其编码的氨基酸发生变化(缬氨酸变为异亮氨酸)。该变异在我国人群中具有较高的检出率(8%~12%),本研究中 NSHI 患者的检出率为 34.00% (34/100),明显高于人群携带率。过去认为

该突变是一种多态性改变,并不会直接导致遗传性耳聋的发生^[19]。但随着研究深入,当 c.109 G>A (p.Val37Ile)位点纯合或单杂合变异与另一个单杂合致病突变同时存在时,可导致耳聋疾病发生^[20]。Li 等^[21]研究表明, c.109 G>A 位点纯合或杂合突变可导致患者出生时轻度听力下降,并随着年龄的增长进行性加重,这可能是由于该位点突变增加了由不良环境因素导致的耳聋概率。查阅 ClinVar 数据库,将此突变定义为致病性突变,应用 SWISS-MODEL 数据库预测突变位点模型,可以看出突变的氨基酸导致肽链空间结构发生变化,这可能导致蛋白质功能的改变,从而引起一系列病变。本研究中 NSHI 患者的 c.109 G>A 位点突变携带率较高,表明该基因突变可能是出生后听力下降的高危因素。

SLC26A4 基因是在我国第二高发的突变致聋基因,约有 14.5% 的耳聋患者携带该基因突变^[22]。SLC26A4 基因有 21 个外显子,能够编码溶脂蛋白(Pendrin 蛋白),异常的 Pendrin 蛋白失去正常离子转运功能,导致耳蜗内淋巴离子环境失衡,进而导致耳聋。SLC26A4 基因突变可导致 LVAS、NSHI 和先天性耳聋伴甲状腺肿综合征^[23]。本研究 SLC26A4 基因突变率为 2.00%,低于全国检出水平,可能是由于广东地区 SLC26A4 基因突变携带率低或标本量少导致的低检出率。SLC26A4 基因检出了在我国居民中较常见的突变热点 c.IVS7-2A>G 和少见的 c.1229C>T 突变各 1 例,均为双侧听力下降组,且合并 GJB2 突变,为双基因杂合突变。翻查 CT 报告,两例携带者均无前庭导水管扩大,但临床医生应叮嘱患者避免头部外伤,预防呼吸道感染,不进行潜水活动,避免乘坐飞机等,以免压力变化导致疾病的发生发展。

本研究使用的 PCR- 流式荧光检测技术又称液态悬浮点阵检测技术,是一种新的适用于临床的高通量、自动化分析技术^[24-25]。该方法的优势为在核酸扩增的基础上,将产物与标记微珠进行杂交染色,提高检测结果的敏感度和特异度;高通量可将多个基因突变整合到同一检测系统中,一次性完成多个位点的检测;实验步骤简单,大大缩短检测时间。

4 结论

综上所述,广东省部分地区 NSHI 患者主要的致病基因为 GJB2,主要的突变位点为 c.109 G>A,该地区耳聋基因与其他地区有明显差异。在临床工作中,应早期开展耳聋基因检测,明确病因,预测病

情变化,协助耳聋预防及治疗,同时应指导并阻断耳聋遗传,预防下一代耳聋发生。而在耳聋基因检测中,应用 PCR- 流式荧光检测技术可以实现高通量、便捷等优点,作为现有检测方法的一种补充,具有广阔的临床应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 BITNER-GLINDZICZ M. Hereditary deafness and phenotyping in humans [J]. Br Med Bull, 2002, 63: 73-94. DOI: 10.1093/bmb/63.1.73.
- 2 MORTON C C, NANCE W E. Newborn hearing screening: a silent revolution [J]. N Engl J Med, 2006, 354 (20): 2151-2164. DOI: 10.1056/NEJMr050700.
- 3 丁红珂,尹爱华. 非综合征性遗传性耳聋的基因诊断进展 [J/CD]. 中国产前诊断杂志 (电子版), 2015, 7 (4): 48-53. DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.04.012.
- 4 江泰峰,彭皎皎,郑虹,等. 四川地区 277 例人工耳蜗植入患者耳聋基因热点突变筛查结果分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32 (15): 1177-1182. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.15.012.
- 5 LU Y, DAI D, CHEN Z, et al. Molecular screening of patients with nonsyndromic hearing loss from Nanjing city of China [J]. J Biomed Res, 2011, 25 (5): 309-318. DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60042-0.
- 6 郑文波,罗建红,郦云. 中国人语前非综合征性耳聋患者 GJB2 基因的突变分析 [J]. 中华儿科杂志, 2000, 38 (10): 610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2000.10.105.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 JACKLER R K, De La CRUZ A. The large vestibular aqueduct syndrome [J]. Laryngoscope, 1989, 99 (12): 1238-1242; discussion 1242-1243. DOI: 10.1288/00005537-198912000-00006.
- 10 崔建志,石懿玉,周永安,等. 运城地区耳聋患者常见耳聋基因突变分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21 (12): 24-25. DOI: CNKI:SUN:ZYAA.0.2013-12-009.
- 11 张宇,王幼勤,郭洪源,等. 听力学表型在大前庭水管综合征早期诊断中的意义 [J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14 (1): 57-61. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2016.01.012.
- 12 SENNAROGLU L, SAATCHI I. A new classification for cochleovestibular malformations [J]. Laryngoscope, 2002, 112 (12): 2230-2241. DOI: 10.1097/00005537-200212000-00019.
- 13 戴朴. 遗传性耳聋的预防和阻断 [J]. 中华医学杂志, 2007, 87 (40): 2811-2813. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2007.40.002.
- 14 柯肖枚,路远,刘玉和,等. connexin 26 基因突变与国人遗传性无综合征耳聋相关性分析 [J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2001, 36 (3): 163-165. DOI: 10.3760/j.issn.1673-0860.2001.03.002.
- 15 TERRINONI A, CODISPOTI A, SERRA V, et al. Connexin 26 (GJB2) mutations as a cause of the KID syndrome with hearing loss [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 395 (1): 25-30. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.098.
- 16 王芳,陈小婉,徐百成,等. 2 598 例非综合征型耳聋患者基因型与临床表型的分析 [J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14 (6): 747-752. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2016.06.010.
- 17 王蒙,周枫,王兴君,等. 广东地区非综合征型耳聋突变基因流行病学调查 [J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14 (5): 644-648. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2016.05.018.
- 18 李琦,方如平,王国建,等. GJB2235delC 单杂合突变携带者的纯音测听评估 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46 (7): 543-546. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.07.004.
- 19 KELLEY P M, HARRIS D J, COMER B C, et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss [J]. Am J Hum Genet, 1998, 62 (4): 792-799. DOI: 10.1086/301807.
- 20 HUCULAK C, BRUYERE H, NELSON T N, et al. V37I connexin 26 allele in patients with sensorineural hearing loss: evidence of its pathogenicity [J]. Am J Hum Genet A, 2006, 140 (22): 2394-2400. DOI: 10.1002/ajmg.a.31486.
- 21 LI L, LU J, TAO Z, et al. The p.V37I exclusive genotype of GJB2: a genetic risk-indicator of postnatal permanent childhood hearing impairment [J]. PLoS One, 2012, 7 (5): e36621. DOI: 10.1371/journal.pone.0036621.
- 22 周永安,杨慧芳,郝子琪,等. 山西省非综合征型耳聋患者常见耳聋基因的检测分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32 (2): 183-186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.02.007.
- 23 VALVASSORI G E, CLEMIS J D. The large vestibular aqueduct syndrome [J]. Laryngoscope, 1978, 88 (5): 723-728. DOI: 10.1002/lary.1978.88.5.723.
- 24 骆明勇,胡昕听,王继成,等. 条形码磁珠液相芯片在地中海贫血基因检测中的应用 [J]. 热带医学杂志, 2016, 16 (7): 832-835. DOI: CNKI:SUN:RDYZ.0.2016-07-004.
- 25 陈娟,王庭强,张诗颜,等. 实时荧光核酸恒温扩增技术和实时荧光定量聚合酶链反应检测解脲脲原体的效果比较 [J]. 实用检验医师杂志, 2020, 12 (4): 198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.002.

(收稿日期: 2023-07-19)

(本文编辑: 邵文)