

耳聋基因筛查
Deafness Gene Screening

孕前耳聋基因筛查 咨询知识

查树伟 许豪勤 孙丽洲 主编



大学出版社
UNIVERSITY PRESS

江苏省计划生育科学技术研究所



耳聋基因筛查
Deafness Gene Screening

孕前耳聋基因筛查 咨询知识

查树伟 许豪勤 孙丽洲 主编

 江苏大学出版社
JIANGSU UNIVERSITY PRESS

镇 江

图书在版编目(CIP)数据

孕前耳聋基因筛查咨询知识 / 查树伟, 许豪勤, 孙丽洲主编. — 镇江: 江苏大学出版社, 2017.7
ISBN 978-7-5684-0556-0

I. ①孕… II. ①查… ②许… ③孙… III. ①妊娠诊断—基本知识 IV. ①R714.15

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 188982 号

孕前耳聋基因筛查咨询知识

Yunqian Erlong Jiyin Shaicha Zixun Zhishi

主 编/查树伟 许豪勤 孙丽洲

责任编辑/孙文婷

出版发行/江苏大学出版社

地 址/江苏省镇江市梦溪园巷 30 号(邮编: 212003)

电 话/0511-84446464(传真)

网 址/<http://press.ujs.edu.cn>

排 版/镇江华翔票证印务有限公司

印 刷/南京孚嘉印刷有限公司

开 本/718 mm×1 000 mm 1/16

印 张/13.25

字 数/270 千字

版 次/2017 年 7 月第 1 版 2017 年 7 月第 1 次印刷

书 号/ISBN 978-7-5684-0556-0

定 价/85.00 元

如有印装质量问题请与本社营销部联系(电话:0511-84440882)

《孕前耳聋基因筛查咨询知识》

编写人员

主编：查树伟 许豪勤 孙丽洲

执笔：查树伟

助理：程 雁 张伟婧



《中华人民共和国国民经济和社会发展第十三个五年规划纲要》中提出：“加强出生缺陷综合防治，建立覆盖城乡居民，涵盖孕前、孕期、新生儿各阶段的出生缺陷防治免费服务制度”（第六十章 推进健康中国建设），并要求“将唐氏综合征、耳聋、地中海贫血等 20 种疾病及先天性心脏病检测列入出生缺陷综合防控方案，力争覆盖范围内可知、可干预，有效降低出生缺陷发生率”（专栏 21 健康中国行动计划）。这为我们在“十三五”经济和社会发展新常态下开展预防出生缺陷工作指明了方向，也是“十二五”研究工作的延续。

国家高度重视的“国家免费孕前优生健康检查项目”已成为预防出生缺陷工作和基本公共卫生服务均等化工作的一项卓有成效的实践。江苏省计划生育科学技术研究所在完成“国家免费孕前优生健康检查项目”工作中，探索以耳聋基因筛查为主体的专项研究，内容涵盖孕前、孕期、新生儿各阶段的预防耳聋免费服务制度和婚育分类指导防控策略，在耳聋基因筛查体系建立过程中，得到了江苏省科技厅和江苏省卫生计生委在人、财、物等各方面的大力支持，为研究成果在全国范围内推广应用奠定了基础。

中国每年有 20 万 ~ 30 万肉眼可见的先天畸形儿（如遗传性综合征型耳聋患儿）出生，加上出生后数月、数年才显现的遗传性缺陷儿，以及通过新生儿疾病筛查发现的残疾儿（如遗传性非综合征型耳聋患儿），出生缺陷儿童总人数为 80 万 ~ 120 万，占每年出生人口总数的 4% ~ 6%，给家庭和社会造成了沉重的负担。为了配合国家出生缺陷防治工作，江苏省在“十五”期间组建了“以人群为基础的预防出生缺陷项目”研究工作组，开展一级预防（通过出生缺陷预防知识宣传教育提高知晓率）和二级预防（以开放性神经管缺损和先天愚型作为目标疾病开展检测工作）及妊娠结局调查，在“十一五”期间又开



展了随访和跟踪调查。研究结果显示,2002年11月—2005年3月开展妊娠结局调查26803例,2006年9—10月开展随访调查25809例,2009年12月—2010年3月开展跟踪调查22395例,这三次调查的出生缺陷(先天性和遗传性疾病)发生率分别为111.18/万、134.68/万和203.34/万。研究发现,7岁以下儿童先天性和遗传性疾病发病率及5岁以下儿童死亡率存在明显的城乡和地区差异。

“十二五”时期,出生缺陷预防关口前移,国家全面实施“国家免费孕前优生健康检查项目”,实现孕前、孕中、出生后预防服务的全程有效衔接,成为卫生和计划生育工作中着力有效提高出生人口素质的任务。2010年江苏省成为最早参加项目试点的省份之一,在省内正式启动了9个国家试点。2012年江苏省将“免费孕前优生健康检查”列入政府100件为民办实事项目和年度目标责任考核指标。2013年江苏省实现“国家免费孕前优生健康检查项目”城乡全覆盖。“十二五”期间,江苏省为292万多计划怀孕的夫妇开展免费孕前优生健康检查,查出存在高风险因素的人数超过38万。自“国家免费孕前优生健康检查项目”在江苏省开展以来,江苏省计划生育科学技术研究所就为项目实施提供各方面的培训指导,并为项目点孕前优生实验室临床检验提供技术支撑、技术指导和技术服务,还承担全省的项目数据统计和管理工作。

耳聋是影响人类身体健康和生活的常见疾病,也是临床上常见的遗传病之一。每1000个新生儿中就有1~3例聋儿。根据2006年12月公布的第二次全国残疾人抽样调查结果,中国现有听力残疾者2600多万人,位居五大残疾(听力残疾、视力残疾、肢体残疾、智力残疾和精神残疾)之首。听力言语残疾者中7岁以下的聋儿达80万人,并以每年新增3万聋儿的速度增长。据统计,约60%的新生聋儿是由遗传因素导致的,40%为环境因素所引起。在大量迟发性听力下降患者中,有许多患者是由自身的基因缺陷致病,或由于基因缺陷和多态性造成对致聋环境因素易感性增加而致病。减少耳聋的发生重在早期预防与干预,对于环境因素导致的耳聋,可以通过预防感染、加强孕期围产期保健、避免应用耳毒性药物等措施有效预防,但对于遗传性耳聋的预防,明确耳聋病因是关键。婚前检查、孕前检查和产前检查是预防和减少出生缺陷发生的主要方法。随着群众对生殖健康、优生优育的需求越来越高,一些高危人群如耳聋人群的生殖健康、优生优育指导愈显重要。应用现代分子诊断



技术——遗传性耳聋基因芯片对高危人群开展听力障碍的病因检测,对预防出生缺陷具有重要意义:一是对聋人或有聋人亲属的家庭及已生育聋儿的听力正常夫妇进行生育指导,降低聋儿发生可能;二是及早明确耳聋的病因,及早采取治疗干预措施,提高治疗效果;三是预防遗传性耳聋的发生,降低或避免迟发性耳聋的发生;四是尽早发现药物性耳聋的高危人群,指导人群合理用药,避免药物性耳聋的发生。江苏省计划生育科学技术研究所在江苏省科技厅和江苏省卫生计生委科研经费重点支持下,于2014年启动了孕前耳聋基因筛查专项研究,研究内容包括:①在孕前高危人群和孕前检查人群中进行耳聋基因筛查,分析不同类型耳聋基因的突变频率并进行遗传咨询指导。②对有明显家族史的家庭进行耳聋基因筛查,绘制家系图谱,分析突变频率及家族成员耳聋相关基因携带情况。③在孕前检查项目数据库的基础上,结合耳聋基因筛查的结果,通过数据分析探索建立江苏省预防耳聋的预警机制。④以孕前检查项目为基础,结合江苏省优生优育公共服务平台网络建设,逐步构建江苏地区的遗传性耳聋防治体系。

为总结孕前耳聋基因筛查专项研究工作经验,在孕前检查项目中进一步完善耳聋基因筛查体系建设和推广应用,需要编写一系列孕前耳聋基因筛查工作指导性书籍,包括《孕前耳聋基因筛查应用指南》《耳聋基因筛查检测手册》《孕前耳聋基因筛查研究报告》《孕前耳聋基因筛查咨询知识》《耳聋基因筛查科普读本》等,以便在国家免费孕前优生健康检查项目中开展耳聋基因筛查工作使用,其内容的科学性、技术的先进性、知识的实用性,也适合卫生计生、妇幼保健、生殖健康、遗传医学和耳科学等相关科研人员、临床医生及其他医务人员使用和参考。《孕前耳聋基因筛查咨询知识》采用图文并茂的方式介绍孕前耳聋基因筛查工作中的相关知识,其中:第1章婚育分类指导预防耳聋知识,对婚育过程预防耳聋4个阶段(即婚前、孕前、产前和新生儿)进行分类指导,侧重于孕前耳聋基因筛查咨询知识;第2章听力障碍和遗传性耳聋知识;第3章单基因遗传病和线粒体遗传病;第4章分子诊断方法基本原理和技术;第5章耳聋风险因素和听力检测分析。此外,还包含89个耳聋基因筛查相关专业术语和研究的特别解读(见特别解读索引)及108张图表(见图表索引),希望这些内容能为专业人员在孕前耳聋基因筛查咨询指导工作中提供帮助。已出版的《孕前耳聋基因筛查应用指南》和即将出版的《孕前耳聋基因筛



查咨询知识》,以及开发的“孕前耳聋基因筛查专项信息系统”和“遗传性耳聋基因筛查咨询辅助系统”网络版等研究成果,可望为耳聋基因筛查在孕前检查中应用、对婚育夫妇进行遗传咨询指导和建立预防耳聋的预警机制提供保障。

编 者

2017 年 5 月

责任编辑 孙文婷
装帧设计 观止堂_刘俊



第一章 婚育分类指导预防耳聋知识

第一节	婚前咨询指导避免近亲婚配	002
第二节	孕前耳聋基因筛查宣传教育	009
第三节	孕前检查风险评估指导概述	014
第四节	孕前筛查耳聋风险提示流程	019
第五节	孕前检测结果判读、解读、解答	030
第六节	产前基因诊断预测、预警、干预	045
第七节	新生儿听力和基因联合筛查	057

第二章 听力障碍和遗传性耳聋知识

第一节	氨基糖苷类抗生素(AmAn)耳毒性	068
第二节	耳聋(听力障碍/损失/减退)分级	070
第三节	听力障碍临床诊断(个体评估方法)	073
第四节	遗传性耳聋(染色体及遗传方式)	079
第五节	遗传性综合征型耳聋(SHI)分类及基因	088
第六节	遗传性非综合征型耳聋(NSHI)基因	091

第三章 单基因遗传病和线粒体遗传病

第一节	单基因遗传病(家系图符号)	096
第二节	常染色体隐性遗传(AR)	097



第三节	常染色体显性遗传(AD)	105
第四节	X连锁隐性遗传(XR)	111
第五节	X连锁显性遗传(XD)	115
第六节	Y连锁遗传(Y-linked inheritance)	118
第七节	线粒体DNA(mtDNA)结构特点	119
第八节	线粒体遗传病特征(母系遗传)	122

第四章 分子诊断方法基本原理和技术

第一节	测序技术(基本工作原理)	126
第二节	PCR技术(PCR仪和实验室)	132
第三节	芯片技术(基因芯片探针和基片)	137
第四节	质谱技术(质谱仪)	148

第五章 耳聋风险因素和听力检测分析

第一节	群体遗传(Hardy-Weinberg平衡律和近婚系数)	152
第二节	影响听力的危险因素(评估指征)	157
第三节	听力测试基本组合(纯音/言语/声导抗)	160
第四节	听诱发反应(ABR/ASSR/ECochG)	169
第五节	耳声发射(OAE)临床应用	174
参考文献		178
特别解读(耳聋基因筛查相关专业术语和研究)索引		194
图表索引		198



第一节 婚前咨询指导避免近亲婚配

► 一、优生遗传宣教知识

人类受一对等位基因控制的单基因遗传疾病已知有数千种,并以每年 10 ~ 50 种的速度递增。这些遗传疾病大部分具有致死性、致残性或致畸性,因此,控制遗传病的发病率,是关系到提高人口素质,特别是预防出生缺陷的大事,而禁止近亲结婚是控制与遗传病相关的出生缺陷发生率的重要措施之一。《中华人民共和国婚姻法》(以下简称《婚姻法》)规定:“直系血亲和三代以内的旁系血亲禁止结婚。”近亲结婚会使其后代遗传病和先天异常的发生率大大增加。也可以说,近亲结婚是某些遗传病及先天异常发生和延续的“土壤”,这是因为近亲结婚所生子女患先天性痴呆的比例要比非近亲婚配的高 150 倍,畸形率要高 3 倍多,遗传病的发病率要高十几倍到几十倍。不仅如此,近亲结婚的子女,其在围产(生)期、新生儿期和婴儿期的死亡率比非近亲结婚的要高出 1 ~ 2 倍。因而,避免近亲结婚可使许多遗传病的发病率显著下降,对后代的身体健康和智力发育都有利。理论上来说,血缘关系越远,后代罹患遗传病的概率就越低。因此,在实际生活中,应该在禁止近亲结婚的基础上,倡导婚配对象的血缘关系远些,再远些。中国古代有五服(代)之内不能婚配的警言,这是家族优生、人丁兴旺乃至使国民素质提高的保证,从优生和遗传角度分析也是很有道理的。人类发展的自然规律证明,血缘过近的亲属间结婚,容易把双方生理上的缺陷遗传给后代,影响后代体质,危害民族健康。根据《婚姻法》规定,禁止一定范围内的血亲结婚,是自然规律的要求,也是优生遗传的要求。

► 二、《婚姻法》相关知识

关于近亲结婚的禁忌源自于原始社会,出于优生和伦理的考虑,人类在漫长



的历史演进中,逐渐排除了直系亲属及旁系兄弟姐妹之间的通婚。禁止近亲结婚在世界范围内已经成为一种共识。新中国成立后颁布的第一部法律就是《中华人民共和国婚姻法》(1950年5月1日起公布施行)。关于禁止结婚的亲属范围,该《婚姻法》规定直系血亲和兄弟姐妹间禁止结婚,其他五代以内的旁系血亲是否可以结婚,从习惯。依据中国古代的结婚禁忌,“同宗不婚”“同姓不婚”,但表兄弟姐妹等可以结婚,不在禁止结婚之列。这一规定实质上是允许表兄弟姐妹结婚的。1981年修正的《婚姻法》(1980年9月10日第五届全国人民代表大会第三次会议通过,1981年1月1日生效)将其修改为直系血亲和三代以内的旁系血亲禁止结婚。2001年修正后的《婚姻法》仍沿用此规定。因此,现行的《婚姻法》禁止结婚的血亲有两类:①直系血亲。包括父母子女间,祖父母、外祖父母与孙子女、外孙子女间。②第二、三代以内的旁系血亲。包括同源于父母的兄弟姊妹之间(含同父异母、同母异父的兄弟姊妹),同源于祖父母的堂兄弟姊妹或姑表兄弟姊妹之间,同源于外祖父母的姨表或舅表兄弟姊妹之间,以及不同辈分的叔、伯、舅、姨与侄(侄女)、甥(甥女)之间。

► 三、常见近亲婚配形式

要知道近亲结婚的危害和常见的近亲婚配形式,先要了解近亲婚配、亲缘系数和近婚系数的概念和关系。①近亲婚配:是指亲缘关系比较近的三代之间有共同祖先的两个个体(男、女)之间的婚配形式,也就是直系血亲婚配及曾祖父以下的旁系婚配形式,最常见的是表亲婚配。②亲缘(血缘)系数:是指亲缘个体带有相同等位基因的概率,表示血缘关系的远近。亲缘系数越高,血缘关系就越近;亲缘系数越低,血缘关系就越远。③近婚系数(近交系数、自交系数):是指近亲婚配的男女双方所生子女产生等位基因纯合的概率。近婚系数(一般指常染色体近婚系数) $= 1/2 \times$ 亲缘系数。

(一) 一级亲属

父、母与子、女之间,同胞之间(见图1-1)。亲缘系数为 $1/2$,近婚系数为 $1/4$ 。

(二) 二级亲属

祖父、母与孙,伯、叔、姑、姨、舅与内外侄、甥之间(见图1-2)。亲缘系数为



1/4, 近婚系数为 1/8。

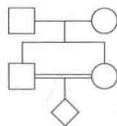


图 1-1 同胞间婚配图

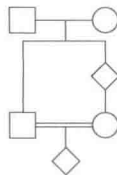


图 1-2 叔侄、舅甥婚配图

图中符号：“□”表示男性，“○”表示女性，“◇”表示男性或女性，“□—○”表示正常婚配，“□=○”表示近亲婚配。

(三) 三级亲属

堂、表兄弟与堂、表姐妹之间(见图 1-3)。亲缘系数为 1/8, 近婚系数为 1/16。

(四) 四级亲属

1. 隔山表、堂兄弟与隔山表、堂姐妹之间(见图 1-4)。亲缘系数为 1/16, 近婚系数为 1/32。

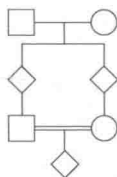


图 1-3 表、堂婚配图

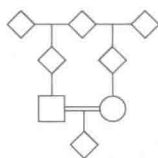


图 1-4 隔山表、堂婚配图

2. 表叔侄或表舅甥、表姑侄、表姨甥之间(见图 1-5)。亲缘系数为 1/16, 近婚系数为 1/32。

(五) 五级亲属

从表、堂兄妹或从表、堂姐弟之间(见图 1-6)。亲缘系数为 1/32, 近婚系数为 1/64。

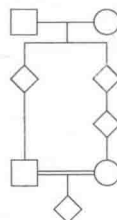


图 1-5 隔代表、堂婚配图

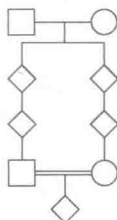


图 1-6 从表、堂婚配图



（六）六级亲属

隔山从表、堂兄妹或隔山从表、堂姐弟之间(见图1-7)。
亲缘系数为 $1/64$, 近婚系数为 $1/128$ 。

其中,一、二、三、四、五级亲属间不允许婚配。

从近亲婚配形式与亲缘系数、近婚系数的关系可以看出,血缘关系越近的亲属,亲缘系数就越大,近婚系数随之升高,遗传病发病率也就上升。

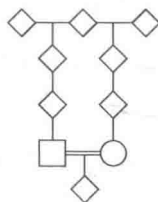


图 1-7 隔山从表、堂婚配图

► 四、近亲婚配遗传效应和危害

亲缘关系较近的个体有较多的机会从共同祖先处得到相同的基因,由此产生一系列的近亲结婚遗传效应和危害。第一,近亲结婚最明显的遗传效应是使纯合体的频率增加,从而使隐性遗传病的发病率提高。第二,由隐性致病基因和致死基因引起的胎儿和婴儿死亡率明显升高。第三,由于基因的纯合性提高和基因的累加效应,近亲婚配对后代几乎所有的体质性状都有不同程度的有害效应,致使多基因病、先天缺陷的发生率和早期死亡率都有提高。这主要反映在以下几个方面:

（一）近亲婚配使隐性纯合体的频率增加

常染色体隐性遗传病是受隐性致病基因所控制的,只有当两个相同的致病基因相遇而成为纯合体时才发病。隐性致病基因的频率很低,一般为 $0.001 \sim 0.01$,在人群中由隐性致病基因纯合所致的隐性遗传病的发病率也就很低,为 $1/1000000 \sim 1/10000$ 。每种隐性遗传病几乎都是罕见的。然而,近亲之间从共同祖先传递而来的相同基因较多,相同的致病基因也就较多,近亲结婚的子女获得两个相同的致病基因而成为纯合体的机会相对也就较大。也就是说,近亲婚配时隐性致病基因纯合的程度远远高于随机婚配时隐性致病基因纯合的程度,这样就使后代患隐性遗传病的可能性大大提高。亲缘关系越近的婚配,对后代的有害程度也就越大。

（二）近亲婚配使一些罕见疾病相对风险提高

经过概率推算可知,隐性遗传病的发病率越低,即越是罕见的遗传病,近亲婚配子女患病的相对风险就越高。人类先天性鱼鳞癣病、黑朦性白痴等疾病都



是非常罕见的,但在近亲婚配所生子女中有相当高的发病率。例如,全色盲非近亲婚配发生率为1:73000,表亲婚配发生率为1:4100,相差近18倍;黑朦性白痴非近亲婚配发生率为1:310000,表亲婚配发生率为1:8600,相差36倍;先天性鱼鳞癣病非近亲婚配发生率为1:1003000,表亲婚配发生率为1:16000,相差62倍之多。

(三) 近亲婚配使多基因病和出生缺陷的发生率增高

一些由多基因控制的遗传病,如精神分裂症、先天性心脏病、癫痫、无脑儿、脊柱裂、唇裂和腭裂等,以及一些由多基因支配的病状,如智力迟钝、体质衰弱、生长发育障碍和先天畸形等,由于基因纯合性的提高和基因的累加效应,在近亲婚配的后代中发生率增高。

(四) 近亲婚配使染色体异常频率显著提高

染色体异常主要是指染色体片段的丢失、重复或倒位,非同源染色体片段的易位及染色体数目或染色体组数目的增加或减少等。近亲婚配会使染色体异常频率显著提高,导致子代出现各种各样的病症,如21-三体综合征、XO综合征(先天性卵巢发育不全)及真、假两性人等。

(五) 近亲婚配使出生人口素质下降和死亡率增高

许多致病基因对后代体质性状的不同程度的有害效应表现为:①直接导致人体代谢功能紊乱,生理调节机能下降;②引起体质下降、体重减轻、发育不良、生殖能力低、对疾病的抵抗能力低、智商低、身高变矮等;③流产率、死胎率、早产率及新生儿、婴幼儿死亡率增加。

► 五、近亲婚配致聋风险调查

(一) 近亲婚配致聋情况调查

高白云等在2000年报道了从3133份聋人调查登记表中总结出的188例因近亲婚配致聋的情况,其父母近亲结婚率为6%。其中:男性129例,女性59例;年龄最小1/2岁,最大46岁。听力测试中187例为感音神经性聋,1例为传导性聋,听力损失都在中度以上,严重影响语言发育。报告显示,175例双亲听力正常,是耳聋基因携带者,占93%,为常染色体隐性遗传;13例家系中几代均有耳聋,双亲之一是聋人,占7%,为常染色体显性遗传;3例为家庭三代近亲结婚,