

孕前耳聋基因筛查 研究报告

查树伟 许豪勤 杭桂芳 主编
吕年青 副主编



耳聋基因筛查
Deafness Gene Screening

孕前耳聋基因筛查 研究报告

查树伟 许豪勤 杭桂芳 主编
吕年青 副主编



耳聋基因筛查
Deafness Gene Screening

图书在版编目(CIP)数据

孕前耳聋基因筛查研究报告 / 查树伟, 许豪勤, 杭桂芳主编. — 镇江: 江苏大学出版社, 2017. 11
ISBN 978-7-5684-0644-4

I. ①孕… II. ①查… ②许… ③杭… III. ①妊娠诊断—研究报告 IV. ①R714. 15

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 285751 号

孕前耳聋基因筛查研究报告

Yunqian Erlong Ji Yin Shaicha Yanjiu Baogao

主 编/查树伟 许豪勤 杭桂芳

责任编辑/仲 蕙

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

字 数/240 千字

版 次/2017 年 11 月第 1 版 2017 年 11 月第 1 次印刷

书 号/ISBN 978-7-5684-0644-4

定 价/88.00 元

如有印装质量问题请与本社营销部联系(电话:0511-84440882)

《孕前耳聋基因筛查研究报告》

编写人员

主 编：查树伟 许豪勤 杭桂芳

副 主 编：吕年青

编 者：（按姓氏汉语拼音排序）

程 雁 封 婕 傅雅丽

高玮玮 杭桂芳 黄丽丽

姜 晏 刘汉莲 刘克坚

吕年青 倪尔春 钱志娟

施雯慧 石 慧 孙 庆

王丽娟 徐 宁 许豪勤

查树伟 张彩凤 张伟婧

张学宁 周定杰 邹文霓

主编助理：张伟婧 程 雁 傅雅丽

前言



《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（简称“江苏省计生科研所”）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，研究涵盖孕前、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设过程中，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，为研究成果在国家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，以及通过新生儿疾病筛查发现的残疾（如遗传性非综合征型耳聋）患儿，出生缺陷儿童总人数高达 80 万 ~ 120 万，占每年出生人口总数的 4% ~ 6%，给家庭和社会造成沉重的负担。为了配合国家出生缺陷防治工作，江苏在“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;“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月妊娠结局调查26803例,2006年9—10月随访调查25809例,2009年12月—2010年3月跟踪调查22395例,这三次调查的出生缺陷(先天性和遗传性疾病)发生率依次为111.18/万、134.68/万和203.34/万。研究还发现,7岁以下儿童先天性、遗传性疾病发病率和5岁以下儿童死亡率存在明显的城乡及地区差异。

“十二五”时期,预防出生缺陷关口前移,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、产后预防服务的全程有效衔接,成为卫生和计划生育工作中提高出生人口素质的有效举措。2010年江苏成为最早参加项目试点的省份之一,同年在省内正式启动了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”期间江苏为292万多计划怀孕夫妇开展了免费孕前优生健康检查,共查出高风险因素人数超过38万。自“国家免费孕前优生健康检查项目”在江苏开展以来,江苏省计生科研所为项目实施提供各方面的培训指导,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,并承担全省的项目数据统计和管理。

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、加强孕中期围产期保健、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,对高危人群如耳聋人群的生殖健康、优生优育的指导愈显重要。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。江苏省计生科研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的指导性书籍,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》《孕前耳聋基因筛查体系建设》《孕前耳聋基因筛查咨询知识》《耳聋基因筛查科普读本》《耳聋基因筛查与耳聋预防知识解析》等,供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中使用,其内容的科学性、技术的先进性、知识的实用性,也适合于卫生计生、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参考使用。《孕前耳聋基因筛查研究报告》包括预防出生缺陷项目研究(实践历程)、孕前耳聋基因筛查体系建设(江苏经验)、孕前耳聋基因筛查应用研究(专题报告)、项目人群耳聋突变基因携带现况研究(论著)、耳聋基因检测方法 & 临床检查诊断(综述)、基因芯片检测报告和突变类型(判读结果)、耳聋基因筛查结果和表型



病因解析(临床信息)、孕前生育风险分析和孕育咨询研究(指导生育)、建立多家庭耳聋基因筛查家系信息图(探索研究)、中国新生儿耳聋基因热点突变携带率(Meta 分析)、孕前耳聋基因筛查项目示范和应用(实践经验)和孕前耳聋基因筛查项目获得成绩(研究成果)12 章内容。陆续出版的一系列指导性书籍及开发的“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的应用、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 8 月



第一章 预防出生缺陷项目研究——实践历程

- 一、江苏省以人群为基础的预防出生缺陷项目 | 002
- 二、国家免费孕前优生健康检查项目 | 004
- 三、江苏省优生优育公共服务平台网络项目 | 008
- 四、耳聋基因筛查在孕前高危人群和孕前检查人群中的应用研究项目 | 011

第二章 孕前耳聋基因筛查体系建设——江苏经验

- 一、建设孕前耳聋基因筛查体系的背景 | 018
- 二、体系建设分析 | 020
- 三、政策建议 | 022

第三章 孕前耳聋基因筛查应用研究——专题报告

- 一、建立耳聋基因筛查方法 | 026
- 二、耳聋基因筛查检测结果分析 | 028
- 三、应用方法研究和结果 | 029
- 四、创建耳聋基因筛查信息系统 | 034

第四章 项目人群耳聋基因突变携带现况研究——论著

- 一、材料与方法 | 044



二、结果	046
三、讨论	051

第五章 耳聋基因检测方法及临床检查诊断——综述

一、孕前耳聋基因筛查项目芯片检测方法	054
二、耳聋基因筛查其他检测方法	058
三、耳聋基因测序方法应用和进展	060
四、耳聋基因诊断方法研究进展	061
五、孕前耳聋基因筛查相关听力检查	062
六、耳部影像检查和前庭功能检查简介	067
七、大前庭导水管综合征研究过程和诊断要点	068

第六章 基因芯片检测报告和突变类型——判读结果

一、耳聋基因筛查各位点表示方法及突变种类和检测结果	072
二、耳聋基因单一位点杂合(异质)突变图例	076
三、耳聋基因单一位点纯合(均质)突变图例	082
四、耳聋基因复合位点突变图例	089
五、常见耳聋基因遗传方式和注意事项	101
六、耳聋基因检测结果遗传信息和咨询	102

第七章 耳聋基因筛查结果和表型病因解析——临床信息

一、孕前一般人群基本情况和耳聋基因筛查结果	106
二、耳聋人群耳聋基因筛查和表型及病因解析	107
三、非聋有耳聋家族史人群耳聋基因筛查解析	111



第八章 孕前生育风险分析和孕育咨询研究——指导生育

一、孕前耳聋基因筛查项目芯片检测基因解读提示	114
二、孕前生育风险分析	116
三、耳聋基因筛查遗传咨询模式研究	118
四、孕期耳聋基因筛查及产前干预研究状况	121
五、新生儿听力和基因联合筛查简介	124

第九章 建立多家庭耳聋基因筛查家系信息图——探索研究

一、耳聋基因筛查高危人群检测原因与结果	130
二、耳聋基因筛查家系信息图绘制方法	131
三、耳聋基因筛查家庭检测结果与遗传模式分析指导	134
四、如皋项目点一个多家庭耳聋基因筛查家系信息图的建立和分析	141
五、涟水项目点一个多家庭耳聋基因筛查家系信息图	149
六、高邮项目点一个多家庭耳聋基因筛查家系信息图	149

第十章 中国新生儿耳聋基因热点突变携带率——Meta 分析

一、检索策略	154
二、资料选择的标准	154
三、质量控制	155
四、统计分析	155
五、文献检索结果	155
六、纳入文献的基本特征及质量评价	156
七、耳聋基因热点突变携带率的 Meta 分析结果	159
八、发表偏倚评估	163
九、新生儿耳聋基因热点突变流行病学特征	163



十、新生儿耳聋基因热点突变检测的临床意义	164
----------------------	-----

第十一章 孕前耳聋基因筛查项目示范和应用——实践经验

一、镇江市妇幼保健计划生育服务中心项目点耳聋基因筛查	168
二、如皋市妇幼保健计划生育服务中心项目点耳聋基因筛查	169
三、涟水县妇幼保健计划生育服务中心项目点耳聋基因筛查	170
四、高邮市妇幼保健计划生育服务中心项目点耳聋基因筛查	171
五、泰兴市妇幼保健计划生育服务中心项目点耳聋基因筛查	172
六、沭阳县妇幼保健计划生育服务中心项目点耳聋基因筛查	173

第十二章 孕前耳聋基因筛查项目获得成绩——研究成果

一、图书(专著)	176
二、论文	179
三、专利	184
四、作品著作权	186
五、计算机软件著作权	187
参考文献	189

第一章

预防出生缺陷项目研究——实践历程





中国是出生缺陷高发国家,根据世界卫生组织估计,中国出生缺陷发生率与世界中等收入国家的平均水平接近,约为 5.6%,每年新增出生缺陷约 90 万例,其中出生时临床明显可见的出生缺陷约有 25 万例。加强出生缺陷综合防治,是提高国家人口素质、建设人力资源强国的重要战略任务,是政府义不容辞的责任。为此,国家和各地政府通过项目引导,加强出生缺陷综合防治体系建设以提高防治服务能力,完善政府主导、部门合作、社会参与的工作机制,加强分类指导,把工作重点放到出生缺陷高发地区和高危人群,全面推进出生缺陷综合防治。

► 一、江苏省以人群为基础的预防出生缺陷项目

江苏省于 2002 年 7 月启动“江苏省以人群为基础的预防出生缺陷”项目,主要内容为一级预防和二级预防。一级预防研究和工作成效如下:① 开展出生缺陷预防知识宣传教育,相关知识知晓率得到提高;② 育龄妇女孕前 TORCH(弓形虫及风疹、巨细胞、单纯疱疹病毒等)筛查,筛查出 IgM 阳性率 8.92%,单项病原体感染阳性率 6.98%,合并感染阳性率 1.95%;③ 在高危人群中开展外周血染色体检测;④ 积极提倡并推广妇女孕前、孕期服用叶酸制剂。在二级预防中确定以开放性神经管缺损和先天愚型为目标疾病,其工作步骤和成效如下:① 对孕妇进行检测,早孕筛查 8520 例,中孕筛查 26803 例,共筛查出高风险孕妇 3123 例(早孕 1167 例和中孕 1956 例);② 将筛查出的高危孕妇转诊到指定医院确诊,共发现异常妊娠 298 例,其中染色体异常 20 例(先天愚型 6 例、18-三体 4 例、其他染色体异常 10 例)、神经管缺损 20 例(无脑儿 12 例、脑膨出 4 例、脊柱裂 4 例)、脑积水 26 例、其他异常 61 例(其中内脏外翻 11 例)、葡萄胎 8 例、胚停或死胎 163 例;③ 对确诊的缺陷胎儿在征得孕妇本人和家属同意后终止妊娠,有效减少缺陷儿的出生。

至 2005 年 8 月该项目共筛查妊娠妇女 26803 例,妊娠结局随访(即首次随访)出生缺陷 298 例,出生缺陷发生率为 111.2/万。2006 年 9—10 月第 2 次随访,累计发现 7 岁以下儿童(包括围生儿)出生缺陷 361 例,发生率为 134.7/万。2009 年 12 月—2010 年 4 月第 3 次随访,累计发现出生缺陷 545 例,发生率为 203.3/万。出生缺陷发生率存在明显的城乡和地区差异。江苏省 26803 例预防



出生缺陷人群中7岁以下儿童先天性和遗传性疾病发生情况见表1-1。

表 1-1 儿童先天性和遗传性疾病发生率[例(/万)]

类型	首次随访	第2次随访	第3次随访
心间隔先天性畸形	26(9.7)	43(16.0)	70(26.1)
唇裂和腭裂	25(9.3)	28(10.5)	34(12.7)
先天性脑积液	22(8.2)	26(9.7)	27(10.1)
大脑性瘫痪	8(3.0)	25(9.3)	38(14.2)
心理发育障碍		4(1.5)	25(9.3)
染色体异常	21(7.8)	24(9.0)	24(9.0)
其中:唐氏综合征	6(2.2)	9(3.4)	9(3.4)
爱德华兹综合征	5(1.9)	5(1.9)	5(1.9)
其他染色体异常	10(3.7)	10(3.7)	10(3.7)
眼部先天性畸形	8(3.0)	24(9.0)	33(12.3)
神经系统先天性畸形	20(7.5)	20(7.5)	20(7.5)
其中:无脑儿	12(4.5)	12(4.5)	12(4.5)
脑膨出	4(1.5)	4(1.5)	4(1.5)
脊柱裂	4(1.5)	4(1.5)	4(1.5)
食管先天性畸形	11(4.1)	11(4.1)	11(4.1)
器质性精神障碍		10(3.7)	10(3.7)
聋哑		10(3.7)	13(4.9)
腹股沟疝	4(1.5)	9(3.4)	19(7.1)
耳的其他先天性畸形	6(2.2)	8(3.0)	18(6.7)
多指(趾)、并指(趾)	7(2.6)	8(3.0)	16(6.0)
上、下肢短小;畸形手	5(1.9)	7(2.6)	7(2.6)
先天性髋关节脱位	4(1.5)	7(2.6)	7(2.6)
先天性非肿瘤性痣	5(1.9)	5(1.9)	7(2.6)
先天性漏斗胸、鸡胸	3(1.1)	5(1.9)	7(2.6)
其他先天性遗传性疾病	123(45.9)	87(32.5)	159(59.3)
先天性遗传性疾病合计	298(111.2)	361(134.7)	545(203.3)
正常儿童人数合计	26505	26442	26258



► 二、国家免费孕前优生健康检查项目

为了使出生缺陷预防关口前移,完善孕前危险因素筛查和孕前检查,建立整个孕前保健的健康教育和咨询、健康状况检查及健康指导服务体系,促进准备妊娠夫妇的身体健康,减少不良妊娠结局发生,进一步降低出生缺陷风险,国务院批准由国家卫生计生委和财政部共同组织实施“国家免费孕前优生健康检查项目”(简称“国家孕前检查项目”)。

(一) 江苏省孕前检查项目前期探索研究

国家卫生计生委于2007年发布《孕前保健服务工作规范(试行)》,要求为每一对准备妊娠的夫妇提供孕前保健服务,发现并克服孕前危险因素,帮助夫妇双方达到最佳的怀孕状态。同年,江苏省启动并实施了孕前保健试点项目,并引进美国哥伦比亚大学医学院北京医网现代医学研究中心的孕前保健计算机辅助决策支持系统,结合江苏省实际,设计调查表以探索孕前危险因素,分别对基本健康问题和重大疾病、遗传因素、生殖系统疾病和功能障碍、传染性疾病和病毒感染、医源性伤害、机体功能和体质问题、代谢系统功能、饮食结构、营养安全、环境与生活习惯10个方面逐项调查。在获得的1824对夫妇3648份调查结果中,存在的主要危险因素为缺少必要的孕前健康体格检查和饮食结构不合理。另外,2.0%的夫妇“至少有一方有遗传病史”,另有6.4%的夫妇不清楚遗传病史。这些调查工作为孕前保健服务和孕前优生健康检查更好地开展并完善提供了参考依据。

(二) 国家孕前检查项目试点和工作流程

2010年和2011年,国家卫生计生委和财政部分两批在全国开展孕前检查项目试点工作,2012年进一步推进到1714个县(市、区)[占全国县(市、区)的60%]进行试点。2013年,“二部委”决定推进国家免费孕前优生健康检查项目农村和城市全覆盖,新增项目县(市、区)1076个,要求达到两个“80%以上”,即农村计划怀孕夫妇优生科学知识知晓率达到80%以上;农村计划怀孕夫妇参加免费孕前优生健康检查的主动性和自觉性不断增强,目标人群覆盖率逐步达到80%以上。2013年9月,国家卫生计生委召开加强妇幼健康服务管理电视电话会议,要求全面推进国家免费孕前优生健康检查全覆盖,完善省级检验质量监测



中心和孕前优生数据中心建设,组织国家和省级检验质量室间质评;还要求加强出生缺陷综合防治,落实出生缺陷防治干预措施,将出生缺陷综合防治工作与婚前、孕前、产前和新生儿保健相结合。2014年2月27日,国务院召开全国计划生育工作电视电话会议,在坚持计划生育基本国策和调整完善生育政策工作的同时,还要求提高出生人口素质,保障母婴健康,加强社会公共服务保障。2015年11月20日,国家卫生计生委妇幼司在国家免费孕前优生健康检查项目工作推进会上强调,推进健康中国建设和实施全面两孩政策,对做好妇幼健康工作和出生缺陷防治工作提出了更高要求,做好“国家免费孕前优生健康检查项目”工作意义重大。国家孕前检查项目服务内容包括健康教育、健康检查、咨询指导和追踪随访,其工作流程见图1-1。

(三) 孕前检查项目服务指南和风险评估

经国务院批准的国家孕前检查项目试点工作于2010年4月正式启动后,国家卫生计生委印发了《国家免费孕前优生健康检查项目试点工作技术服务规范(试行)》,对项目中的健康教育、病史询问、体格检查、临床实验室检查、影像学检查、风险评估、咨询指导、早孕及妊娠结局追踪随访等19项服务内容进行规范,并出版了5本2010年版服务指南,以及2013年版和2014年版风险评估指导手册,供国家孕前检查项目试点地区使用。

(1)《孕前优生:健康教育指南》详细介绍了优生健康教育的理论、方法和主要内容,指导项目专业和管理人员提高能力和水平,科学规范地开展健康教育,引导计划怀孕夫妇接受知识、转变态度、改变行为,树立孕前风险防范意识,提高自我保护能力,降低出生缺陷发生风险。

(2)《孕前优生:体格检查指南》详细介绍了体格检查基本技能、常见疾病诊断等相关内容,指导计划生育技术服务人员科学规范地提供体格检查服务。体格检查是评估计划怀孕夫妇健康状况,发现优生风险因素的重要依据。

(3)《孕前优生:临床检验操作指南》以技术服务规范中13项孕前实验室检验内容为重点,系统地介绍了临床实验室检验质量控制环节和要求,包括标本准备、检验方法、操作规程和生物安全要求等,同时也介绍了各项检验指标的临床意义。

(4)《孕前优生:妇科超声检查指南》详细介绍了孕前妇科超声检查目的、检查体位、检查内容与技术、常见妇科疾病超声表现、早期妊娠超声检查要点等。