

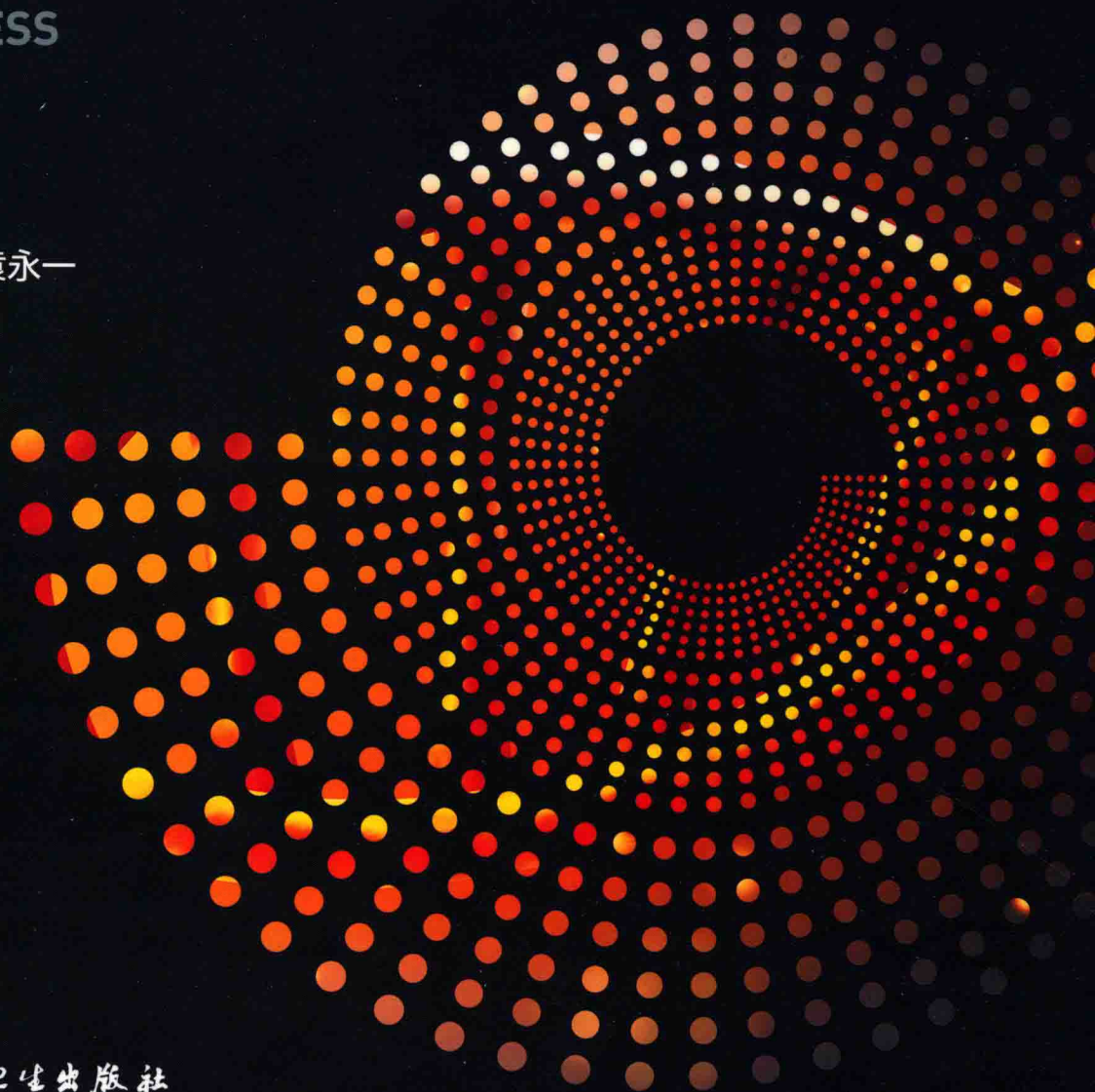


耳聋基因诊断与 遗传咨询

DIAGNOSIS AND
GENETIC
COUNSELING OF
DEAFNESS

■ 主编

戴 朴 袁永一



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



耳聋基因诊断与 遗传咨询

DIAGNOSIS AND
GENETIC
COUNSELING OF
DEAFNESS

■ 主编

戴 朴 袁永一

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

耳聋基因诊断与遗传咨询 / 戴朴, 袁永一主编. —北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-25159-4

I. ①耳… II. ①戴… ②袁… III. ①耳聋 - 基因诊断
②耳聋 - 遗传咨询 IV. ①R764.43

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 226336 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

耳聋基因诊断与遗传咨询

主 编: 戴 朴 袁永一

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京顶佳世纪印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 26

字 数: 584 千字

版 次: 2017 年 12 月第 1 版 2017 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-25159-4/R·25160

定 价: 218.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

耳聋基因诊断与遗传咨询

DIAGNOSIS AND GENETIC COUNSELING OF DEAFNESS

编者

- 毕青玲 北京中日友好医院耳鼻咽喉头颈外科
蔡超婵 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科
陈正一 美国哈佛大学医学院马萨诸塞眼耳鼻喉科医院 Eaton-Peabody 实验室、耳聋分子及再生研究实验室
陈 静 英国伦敦国王学院沃夫森年龄相关性疾病研究中心
陈晓巍 北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科
崔庆佳 首都医科大学附属北京康复医院
戴 朴 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
代志瑶 解放军总医院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科
冯 永 中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科
高 雪 火箭军总医院耳鼻咽喉头颈外科
高儒真 北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科
韩东一 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
韩明昱 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
黄爱萍 河北省儿童医院耳鼻喉科
黄邦清 解放军总医院海南分院耳鼻咽喉头颈外科
黄丽辉 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市耳鼻咽喉科研究所
黄莎莎 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
蒋 刈 福建省立医院耳鼻咽喉头颈外科
康东洋 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科聋病分子诊断中心
李晓红 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
刘玉和 北京大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科
刘雅萍 中国医学科学院北京协和医学院基础医学研究所医学遗传学系、麦库西克-张孝骞协和遗传医学中心
舒易来 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科
宋跃帅 首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科
孙宝春 解放军总医院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科
苏 钰 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
王国建 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
辛 凤 山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科
杨 涛 上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科
袁永一 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
袁慧军 第三军医大学附属西南医院医学遗传中心
张 学 中国医学科学院北京协和医学院基础医学研究所医学遗传学系、麦库西克-张孝骞协和遗传医学中心
张 昕 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科聋病分子诊断中心
朱庆文 河北医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科
朱玉华 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科

文字校对

张德军 郭 畅 李晓鸽

主编简介

EDITORIAL PROFILE



戴 朴

主任医师，教授，博士生及博士后导师

解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科耳外科主任暨聋病分子诊断中心主任

主编简介

EDITORIAL PROFILE

耳外科和耳聋遗传学专家，长期从事耳外科临床和遗传性耳聋研究工作。在国内首先提出保留残余听力的微创人工耳蜗概念，微创人工耳蜗手术数量和成功保留残余听力的例数位居全国第一。在侧颅底外科、耳外科、头颈外科方面临床经验丰富。在耳外科立体形态学研究方面保持国际领先，研发了显微立体视频系统、裸眼 3-D 教学系统，出版了国际上第一本《耳显微外科立体手术图谱》。

在耳聋预防和出生缺陷干预领域居于世界领先地位。领导课题组完成了全国聋病分子流行病学调查，阐明了我国耳聋人群的主要分子病因，开发并研制了一系列耳聋基因诊断相关技术和产品，推动了耳聋基因诊断芯片在全国的应用，实现了遗传性耳聋从不可预防到可预防的突破。

主持国家重点研发计划、国家自然科学基金、科技部“十二五”支撑项目、卫生部行业基金等国家及省部级基金十余项。主持的《重度感音神经性耳聋的致病机制和出身缺陷干预研究和应用》获得国家科技进步二等奖；获得国家人口和计划生育“十一五”优秀科技成果一等奖和北京市科学技术一等奖、北京市科学技术二等奖各一项，作为主要贡献人获国家进步奖和省部级奖 8 项。带领课题组发表论著 160 余篇，其中 SCI 收录 44 篇，最高影响因子 15.6，主编专著 3 部。

任《中国耳鼻咽喉头颈外科》执行副主编，*Journal of Otology* 和《中华耳科学杂志》副主编。作为组委会主席和秘书长成功组织了第十届亚太人工耳蜗和相关科学大会（APSCI 2015），并担任大会理事。

入选“国家百千万人才工程”国家级人才并被授予有突出贡献的中青年专家荣誉称号，获中国科学技术协会“求是”杰出青年奖；获解放军总后勤部“科技新星”和“科技银星”荣誉称号，被评为军队高层次人才工程拔尖人才，荣立二等功一次、三等功两次。

主编简介

EDITORIAL PROFILE



袁永一

副主任医师，副教授，硕士研究生导师

主编简介

EDITORIAL PROFILE

医学博士，美国 Emory 大学访问学者、博士后。中国医师协会耳鼻咽喉头颈外科分会“优秀青年医师奖”获得者，全军优秀博士学位论文获得者、入选北京市科技新星计划，荣立三等功一次。临床特长：耳显微外科、耳聋基因诊断及遗传咨询。

长期从事聋病发病机制、诊断、治疗及防控研究，作为主要完成人获得国家科技进步二等奖、北京市科学技术一等奖、国家人口与计划生育委员会“十一五”优秀科技成果一等奖、中华医学科技奖三等奖等。获国家发明专利 3 项。以第一作者、通讯作者发表文章 47 篇，其中 SCI 收录 18 篇，单篇最高影响因子 15.606。主持国家重点研发计划、国家自然科学基金、北京市自然科学基金、北京市科技新星项目等课题。作为指导教师，培养研究生 7 名，其中 1 名获博士学位、6 名获硕士学位，1 名硕士论文被评为河北省“优秀硕士论文”。

现任中国医疗保健国际交流促进会人工听觉分会委员及耳内科学分会青年委员会第一届常务委员、中国中西医结合耳鼻咽喉科专业委员会耳聋专家委员会委员及耳聋基因专家委员会委员、中国研究型医院学会听觉医学专业委员会委员、北京医学会耳鼻咽喉头颈外科分会第一届青年委员会委员等。《中华耳科学杂志》编委、《中国听力语言康复科学杂志》编委。

前言

PREFACE

在我国，听力残疾人群高达 2004 万，占残疾总人口的 24%。作为耳科大夫，我在每天的临床工作中，接触到大量耳聋患者，不但能够体会到耳聋人群的庞大，更能够深切体会到每个耳聋患者的痛苦、他们给家庭带来的负担和他们对治愈耳聋的渴望。

耳聋从发病部位来看分为两类：传导性和神经性。前者，前人经过七十年的努力，找到了其外科治疗的办法，同时衍生出精妙的耳显微外科艺术，我的导师姜泗长教授就是在中国打破内耳禁区，完成内耳开窗和镫骨手术的第一人。而后者，神经性耳聋却长期以来困扰着我们。当我们门诊接诊一个又一个神经性耳聋的患者，然后无奈地告诉他们这是一种不治之症，对于一名医师来说，不啻是一种折磨。

20 世纪末，基因组科学发展迅猛，人类对自身生命信息的认识日新月异，夏家辉教授成功克隆了耳聋基因 *GJB3* 不但在中国遗传界引起震动，也为耳科医师打开了一扇梦想之窗。通过对耳聋分子病因的认识，我们就有可能找到耳聋的预防办法，甚至发现治愈耳聋的途径。怀揣这样的梦想，我于 21 世纪之初远赴美国，在乔治城医学中心人类分子遗传研究所做博士后，现代遗传学的发展让我眼花缭乱，而国外顶级科学家应用各种遗传分析的方法，像庖丁解牛一般解析临床复杂案例，更是让我着迷。虽然我所在的实验室并不研究耳聋，但是我已经暗下决心，回国后要将所学习到的遗传学知识和先进生物技术应用到耳聋的研究和临床实践中，实现耳科医师预防耳聋的梦想。

自 2003 年起，我们团队奔赴全国各个省市，累计行程 30 余万公里，收集了超过 10 000 例耳聋病例，完成了中国聋病分子流行病学调查，发现中国遗传性耳聋高发的现象，并且阐明了中国耳聋人群的主要基因谱和突变谱。我们研发了一系列耳聋基因诊断的新方法和试剂盒，其中以和清华大学联合研制的遗传性耳聋基因诊断芯片应用最为广泛。在此基础上，通过耳聋家庭的详细基因诊断、聋人群体、新生儿群体和孕早期群体的耳聋基因筛查，形成了耳聋三级预防的理论和策略，成功预防了耳聋出生缺陷。

耳聋遗传学研究借助耳聋基因诊断实现了向临床应用的转化，而耳聋预防实践的成功使耳聋基因诊断迅速成为现代耳科发展的一个重

前言

PREFACE

要标志。耳聋基因诊断知识的推广普及和人员培训需求的日盛，是我们编撰这一专著的主要推动力。在这一本书中，我们按照遗传学知识的要点、遗传性耳聋的基础、临床耳聋基因诊断、耳聋的预防干预和遗传咨询，以及耳聋基因诊断实验室建设规范和人才培养的顺序，将内容系统地呈现出来，使读者能纵览耳聋遗传研究进展和基因诊断知识点，同时设专门章节介绍临床耳聋基因诊断实例及遗传咨询实例，希望能为耳科医师和从事耳聋基因诊断的专业人员提供参考和借鉴。

本书的编写是在我国耳聋基因诊断和筛查取得阶段性进展与推广的基础之上，是在编者以防聋治聋为事业、以耳聋病患为中心的敬业理念中，在前辈、同道的关怀与指导下，在编者精诚团结与协作努力下共同完成的。本书得到了国家重点研发计划（2016YFC1000700、2016YFC1000704、2016YFC1000706）、原卫生部行业专项基金（201202005）、“十二五”国家科技支撑计划（2012BAIB02）、国家自然科学基金重点项目（81230020）、国家自然科学基金面上项目（81371096，81371098）；北京市自然科学基金面上项目（7132177）、北京市科技新星计划（2009B34）及国家科学技术著作出版基金（2016-H-013）的联合资助。在此，向所有编者及支持和关心耳聋防控的各行各业的人士表示衷心的感谢！

因本书由多位作者编写，文笔风格不尽一致，加之遗传学领域的飞速进步和我们学识视角的局限，为了进一步提高本书的质量，以供再版时修改，诚恳地希望各位读者、专家提出宝贵意见。

戴朴

2017 年秋于北京

目 录

TABLE OF CONTENTS

第一章	医学遗传学基础	1
第一节	遗传病的概念与分类	1
一、	遗传病的概念	1
二、	遗传病的分类	2
第二节	遗传的染色体基础	3
一、	人类染色体的结构特征	4
二、	染色体病	7
第三节	遗传分子基础	12
一、	人类基因组	12
二、	基因与基因表达调控	14
三、	基因突变	18
第四节	遗传基本规律	19
一、	分离律	20
二、	自由组合律	20
三、	连锁与交换律	20
第五节	单基因遗传	21
一、	经典孟德尔遗传	23
二、	非典型孟德尔遗传	28
第六节	线粒体遗传	32
第七节	多基因遗传	34
第二章	耳聋概述及聋病分子流行病学	38
第一节	耳聋概述	38
一、	耳聋的一般概念	38
二、	耳聋的流行病学	38
三、	听力损失及听力残疾的分级	39
四、	听力损失分类、诊治及预防管理	42
五、	耳聋的常见病因及诊治要点	43
六、	耳聋的预防及管理	50
第二节	聋病分子流行病学	52

目 录

TABLE OF CONTENTS

一、中国人群最常见致聋基因—— <i>GJB2</i>	53
二、中国人群第二位致聋基因—— <i>SLC26A4</i>	53
三、线粒体遗传药物性耳聋敏感基因	54
四、常见综合征型耳聋——Waardenburg 综合征的致病基因	54
第三节 耳聋基因型与表型的关系	57
一、非综合征型耳聋基因型与表型关系	57
二、综合征型耳聋基因型与表型关系	60
三、表型与基因型的特殊关系	61

第三章	遗传性耳聋基础	63
------------	----------------	-----------

第一节 遗传性耳聋研究策略	63
一、定位克隆的一般流程	64
二、常见的遗传分析方法	65
三、基因的克隆与分离	68
四、疾病基因定位及克隆过程中需要注意的问题及其对策	70
第二节 遗传性耳聋小鼠模型研究	74
一、小鼠模型在遗传性耳聋研究中的应用	74
二、耳聋小鼠模型研究的常用技术方法	80
三、常见人类遗传性耳聋相应小鼠模型举例	88
四、总结	92
第三节 遗传性耳聋斑马鱼模型研究	100
一、斑马鱼应用于耳科研究的优势	100
二、斑马鱼听觉相关器官的解剖及发育	101
三、斑马鱼突变体的获得	103
四、反义吗啉寡核苷酸在斑马鱼的应用	105
五、斑马鱼听觉平衡觉行为学研究	106
六、斑马鱼模型在药物筛选中的应用	108
七、斑马鱼模式物种综合数据库及目前在研斑马鱼重大计划简介 ..	111
八、国内外斑马鱼研究现状及展望	112
第四节 常染色体显性遗传性耳聋	114
一、概述	114

目录

TABLE OF CONTENTS

二、基因型 - 表型相关性	119
三、常染色体显性遗传性耳聋的谱系特征	119
第五节 常染色体隐性遗传性耳聋	120
一、概述	120
二、已知 ARNSHL 基因及主要突变	121
第六节 线粒体遗传性耳聋	145
一、mtDNA 概述	146
二、mtDNA 突变相关性耳聋	147
三、mtDNA 突变与听力损失	150
四、mtDNA 突变的分子诊断	151
五、线粒体遗传性耳聋的治疗	151
第七节 综合征型耳聋	152
一、Waardenberg 综合征	153
二、鳃 - 耳 - 肾综合征	153
三、Van der Hoeve 综合征	154
四、Stickler 综合征	154
五、II 型神经纤维瘤	155
六、Treacher-Collins 综合征	155
七、遗传性肾炎 - 神经性耳聋综合征 (Alport 综合征)	156
八、耳聋 - 甲发育不全综合征	156
九、遗传性耳聋 - 甲发育不良 - 骨发育不良 - 智力发育迟缓 - 癫痫 发作综合征	156
十、Usher 综合征	157
十一、Pendred 综合征	157
十二、CHARGE 综合征	158
十三、Jervell&Lange-Nielsen 综合征	158
十四、Perrault 综合征	158
第八节 老年性聋的遗传学	162
一、遗传因素与老年性聋	162
二、动物模型	166
三、预防与治疗	167
第九节 内耳畸形的遗传学	171

目 录

TABLE OF CONTENTS

一、内耳发育与畸形	171
二、内耳畸形的分类与影像学特征	173
三、内耳畸形相关基因	175
第十节 先天性小耳畸形的遗传学	181
一、外耳的发生	182
二、小耳畸形相关的遗传学研究	182
三、综合征型小耳畸形及相关基因	188
四、结语	192
第十一节 听神经病的遗传学	195
一、听神经病相关基因研究	195
二、听觉植入在听神经病中应用及效果评估	201

第四章 临床耳聋基因诊断 208

第一节 基因诊断概况与基因诊断技术	208
一、基因诊断概况	208
二、耳聋基因诊断技术	210
第二节 耳聋基因诊断流程	216
一、基因诊断策略	217
二、产前诊断策略及流程	220
第三节 常染色体隐性遗传性耳聋分子诊断要点	221
■ 常染色体隐性遗传性耳聋临床病例	226
第四节 常染色体显性遗传性耳聋分子诊断要点	228
■ 常染色体显性遗传性耳聋临床病例	228
第五节 线粒体遗传性耳聋分子诊断要点	230
■ 线粒体遗传性耳聋临床病例	232
第六节 性连锁遗传性耳聋分子诊断要点	233
■ 性连锁遗传性耳聋临床病例	235
第七节 常见耳聋综合征分子诊断要点	237
一、Alport 综合征	237
■ Alport 综合征临床病例	243
二、Waardenburg 综合征	246

目 录

TABLE OF CONTENTS

■ Waardenburg 综合征临床病例	248
三、Van der Hoeve 综合征	249
■ Van der Hoeve 综合征临床病例	251
四、Usher 综合征	252
■ Usher 综合征临床病例	256
五、Pendred 综合征	257
■ Pendred 综合征临床病例	259
六、DDOD 综合征	261
■ DDOD 综合征临床病例	263
七、Treacher Collins 综合征	266
■ Treacher Collins 综合征临床病例	269
八、CHARGE 综合征	272
■ CHARGE 综合征临床案例	274
第八节 疑难耳聋病例的分子诊断	278
■ 病例一 双基因突变致聋病例分析	278
■ 病例二 非综合征型感音神经性耳聋与 <i>GJB2</i> 显性遗传病例分析	281
■ 病例三 <i>GJB2</i> -exon1 阳性突变病例分析	282
■ 病例四 线粒体 DNA <i>12S rRNA</i> A1555G 新生突变病例分析	285
■ 病例五 同一染色体上存在双位点突变病例分析	288
■ 病例六 大前庭水管综合征病例分析	289
■ 病例七 显性遗传性耳聋患者同时携带 <i>ACTG1</i> 突变与 <i>GJB2</i> 突变病例分析	290
第九节 耳聋基因诊断芯片检测结果分析与受检者释义	293
一、基因芯片检测结果的主要类型	294
二、常见遗传性耳聋基因芯片检测结果分析	295
三、少见遗传性耳聋基因芯片结果分析	299
四、针对芯片结果进行遗传咨询的注意事项	304

第五章 耳聋的预防干预与遗传咨询 305

第一节 遗传性耳聋的预防策略	305
一、耳聋的一级预防	305

目 录

TABLE OF CONTENTS

二、耳聋的二级预防	306
三、耳聋的三级预防	307
第二节 胚胎植入前诊断	308
一、胚胎植入前诊断的概述	308
二、胚胎植入前诊断的发展史	309
三、单基因遗传病 PGD 技术流程详解	310
四、常见耳聋基因的 PGD	318
五、耳聋 PGD 的风险控制	321
六、结语	322
第三节 耳聋产前诊断	325
一、概述	325
二、耳聋产前诊断的对象	325
三、耳聋产前诊断的取材	325
四、耳聋产前诊断实施的基本原则与最佳时机	326
五、耳聋产前诊断的标准化流程及质量控制	326
六、遗传性耳聋产前诊断所涉及的主要技术操作	327
七、耳聋产前诊断的社会效益	328
八、耳聋产前诊断的应用与推广	328
第四节 无创产前检测	331
一、无创产前检测技术的国内外研究进展	331
二、单基因病的无创产前检测	334
第五节 新生儿听力与耳聋基因联合筛查	340
一、新生儿听力与耳聋基因联合筛查背景	340
二、新生儿听力与耳聋基因联合筛查意义	340
三、新生儿听力与耳聋基因筛查的实施	341
四、新生儿听力与耳聋基因联合筛查国内现状	343
五、新生儿听力与耳聋基因联合筛查数据整合方法	344
六、新生儿听力与耳聋基因联合筛查未来模式	346
第六节 遗传性耳聋的治疗	348
一、遗传性耳聋的外科治疗	348
二、生物学及药物治疗	354
三、基因治疗	357

目 录

TABLE OF CONTENTS

第七节 耳聋遗传咨询	366
一、耳聋遗传咨询的定义与内容	366
二、耳聋遗传咨询的对象	367
三、耳聋遗传咨询的方法	367
四、遗传咨询中签署知情同意书的必要性	369
五、耳聋遗传咨询内容的规范化	369

第六章	耳聋基因诊断实验室建设规范及人才培养	383
------------	---------------------------	------------

第一节 耳聋基因诊断实验室建设规范	383
一、实验室区域设置的基本要求及原则	383
二、实验室仪器设备配置	384
三、实验室人员配备	385
四、实验室检测项目	385
五、实验室质量控制管理	386
六、总结	388
第二节 耳聋基因诊断人才的培养	390
一、耳聋分子诊断实验室的人员构成	390
二、分子诊断实验室负责人的培养	390
三、接诊人员和信息录入员的培养	390
四、技术人员的培养	391
五、诊断人员的培养	391
六、结语	392

附 录	394
------------	------------

附录 1 耳聋病人信息登记表	394
附录 2 常见耳聋基因诊断知情同意书	396
附录 3 耳聋产前诊断知情同意书	397
附录 4 耳聋基因胚胎植入前诊断知情同意书	398
附录 5 人工耳蜗植入工作指南（2013）	399