DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201505011

· 论著 ·

GJB2 相关聋儿人工耳蜗植入后听觉康复效果评估

陈杰, 杨 烨, 史陆森, 马登滨, 林川耀, 李嘉怡, 高 下

(南京大学医学院附属鼓楼医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 南京 210008)

摘要: **目的** 探讨 GJB2 基因突变致聋患儿人工耳蜗植入效果。**方法** 对 46 例资料完整的 2 岁以下的人工耳蜗植入患者进行 GJB2 基因检查, 根据结果将患儿分成 GJB2 相关聋儿组 (18 例) 和非 GJB2 相关聋儿组 (28 例)。术后 1 年, 使用婴幼儿有意义听觉整合量表 (the infant-toddle meaningful auditory integration scale, IT-MAIS) 进行听觉康复效果问卷评估。**结果** 46 例聋儿人工耳蜗植入手术全部成功, 均建立了主观听性反应。术后 1 年, 18 例 GJB2 相关聋儿组的 IT-MAIS 评分为 20~39 分, 平均 (33.2 ± 4.4) 分; 28 例非 GJB2 相关聋儿组的 IT-MAIS 评分为 20~38 分, 平均 (31.3 ± 5.5) 分; 两者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 人工耳蜗患者中 GJB2 基因突变率高; GJB2 基因突变致聋患儿与非 GJB2 基因突变致聋患儿人工耳蜗植入术后效果基本一致, 人工耳蜗植入可作为 GJB2 基因突变致聋患儿的有效治疗手段。

关键词: GJB2; 听觉丧失, 感音神经性; 耳蜗植入; 康复, 听力障碍

中图分类号: R764 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2015)05-0393-03

Effect of cochlear implantation on children with GJB2 mutations

CHEN Jie, YANG Ye, SHI Lu-sen, MA Deng-bin, LIN Chuan-yao, LI Jia-yi, GAO Xia

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Drum Tower Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

Abstract: **Objective** To report treatment outcome of cochlear implantation in patients with mutations in GJB2. **Methods** The case series included 46 children under two years old who received unilateral cochlear implants. Eighteen of these children had GJB2-related deafness, and twenty-eight had no GJB2-related deafness. The audiological results were assessed by using Infant-Toddle Meaningful Auditory Integration Scale (IT-MAIS) at one year after surgery. **Results** All patients received successful electrode insertion, and got subjective auditory response with no serious complications after surgery. One year after implantation, the IT-MAIS scores in patients with GJB2 mutations were 20 to 39 (averaged: 33.2 ± 4.4), and the scores in patients without GJB2 mutations were 20 to 38 (averaged: 31.3 ± 5.5). The difference was statistically insignificant ($P > 0.05$). **Conclusions** The occurrence of GJB2 mutation is high among patients with cochlear implants. The postoperative rehabilitation outcome is similar in children with and without GJB2-related hearing loss, which indicates that cochlear implantation is an effective therapy for hearing-impaired children with GJB2 mutation.

Key words: GJB2; Hearing loss, sensorineural; Cochlear implantation; Rehabilitation of hearing impaired

全国性聋病分子流行病学调查结果显示: GJB2^[1]是中国非综合征性耳聋人群最主要的致聋基因。GJB2 基因的致病突变常引起患者双耳重度、极重度感音神经性耳聋^[2-3]。对于双耳重度、极重度感音神经性耳聋患者人工耳蜗植入是目前最有效的听力康复方法。本文通过对 GJB2 基因与非 GJB2

基因相关耳聋患儿人工耳蜗植入术后听觉言语康复效果的分析比较, 探讨 GJB2 基因相关耳聋的人工耳蜗植入疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2011 年 6 月 ~ 2014 年 1 月在我院接受人工耳蜗植入手术的先天性耳聋患者 46 例, 其中男 32 例, 女 14 例; 年龄 1.1 ~ 2.0 岁, 平均 1.6 岁 (中位年龄

基金项目: 江苏省临床医学科技专项 (BL2012036); 南京市医学科技发展重点项目 (ZKX13027)。

作者简介: 陈 杰, 男, 硕士, 副主任医师。

通信作者: 高 下, Email: xiagaogao@hotmail.com

1.7岁)。入选条件:①双耳极重度感音神经性耳聋;②2岁以下;③不伴内耳畸形;④资料完整。所有病例均经医院伦理委员会批准,患儿家属均签署知情同意书。

1.2 研究方法

术前听力学评估包括:小儿行为测听、助听听阈、声导抗、耳声发射、多频稳态诱发电位和听觉脑干诱发电位测试。术前听力学评估结果显示本组所有患者均为双耳极重度感音神经性耳聋,术前高分辨颞骨CT扫描和头部MRI检查示本组所有患者均不伴有内耳畸形和神经系统病变。

所有患者在我院行单侧人工耳蜗植入术,术耳选择右侧45例,左侧1例;人工耳蜗采用澳大利亚Freedom 22例,澳大利亚Esprit 3G 8例,奥地利C40+6例,奥地利Sonata 3例,美国HiRes 90K 7例。手术顺利,成功植入人工耳蜗,术中检测正常,术后未见特殊并发症。

术后1个月开机并进行听觉言语康复训练,术后1年,使用婴幼儿有意义听觉整合量表(the infant-toddle meaningful auditory integration scale, IT-MAIS)进行听觉康复效果问卷评估。

采集所有患者的外周静脉血样本,采用试剂盒法(上海华舜生物工程有限公司)提取血液白细胞中的基因组DNA,采用戴朴报道的方法^[4]进行引物设计、PCR扩增及GJB2的直接测序。序列分析在3130 Avant Genetic Analyzer测序仪(ABI美国)上完成。测序结果通过GeneTool Lite 1.0软件与标准序列(GJB2:NM-004004)进行比对。

根据GJB2测序结果,将46例进行婴幼儿有意义听觉整合量表(IT-MAIS)测试的患儿分为两组:GJB2相关聋儿组和非GJB2相关聋儿组。

1.3 统计学分析

使用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析,采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 人工耳蜗植入术

本组46例人工耳蜗患者均一次手术成功,术中电极完全植入,术中检测正常,术后无并发症发生。

2.2 GJB2基因检测

46例患者中,28例(60.9%)患者的耳聋非GJB2基因的致病突变引起;18例(39.1%)患者的

耳聋与GJB2基因的致病突变有关,其基因型分布具体如下:11例纯合235delC,5例235delC/176del16,1例235delC/299delAT,1例139G > T/235delC。

2.3 IT-MAIS评估

术后经开机并听觉言语康复训练1年后,28例非GJB2相关聋儿组的IT-MAIS评分为20~38分,平均(31.3±5.5)分;18例GJB2相关聋儿组的IT-MAIS评分为20~39分,平均(33.2±4.4)分。两组患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

对于IT-MAIS量表的问题1和问题2(反映患者使用人工耳蜗的情况):非GJB2相关聋儿组的评分为3~7分,平均(5.0±1.2)分;GJB2相关聋儿组的评分为3~8分,平均(5.5±1.3)分;两组患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

对于IT-MAIS量表的问题3到问题6(反映患者对声音的觉察能力):非GJB2相关聋儿组的评分为7~16分,平均(13.0±2.6)分;GJB2相关聋儿组的评分为8~16分,平均(13.9±2.0)分;两者之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

对于IT-MAIS量表的问题7到问题10(反映患者对声音的理解能力):非GJB2相关聋儿组的评分为7~16分,平均(13.3±2.7)分;GJB2相关聋儿组的评分为9~16分,平均(13.8±2.0)分;两者之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

GJB2基因突变与遗传性非综合征性耳聋关系密切,常引起常染色体隐性遗传性耳聋DFNB1和常染色体显性遗传性耳聋DFNA3^[5]。有关检测结果显示^[6],国内儿童语前聋26%~33%与GJB2基因突变有关。本研究显示46例人工耳蜗植入患者中,18例(39.1%)患者的耳聋与GJB2基因的致病突变有关。这从一个侧面说明了GJB2基因的致病突变是导致遗传性非综合征性耳聋的主要因素之一。

GJB2基因的突变具有种族和地域特征:35delG在高加索人群中较为常见,167delT在犹太人群中较为常见,235delC在亚洲人群中较为常见。相关报道^[6-7]我国GJB2基因的235delC突变的致聋频率较高。本研究18例GJB2基因相关耳聋患者的基因型分布如下:11例纯合235delC,5例235delC/176del16,1例235delC/299delAT,1例139G > T/235delC。说明本地区耳聋患者中具有较高的

235delC 突变率。

GJB2 基因编码缝隙连接蛋白 Connexin 26 (Cx26),负责细胞间信号介导和离子传递,发挥信息传导和物质交换的重要作用。其基因突变产生的无功能蛋白质影响缝隙连接蛋白的结构,从而影响钾离子通道的正常开闭,使钾离子回流进入内淋巴液的循环受到影响,浓度发生改变,引起 Corti 氏器钾中毒,从而引起感音神经性聋^[8]。颞骨病理切片证实:GJB2 突变患者的外毛细胞和 Corti 氏器的血管纹发生退行性改变,螺旋神经节细胞则表现正常^[9],而人工耳蜗的基本原理就是代替受损的毛细胞直接刺激螺旋神经而重建听力,这是 GJB2 基因突变相关性耳聋患者人工耳蜗术后能够获得满意听觉和言语康复效果的理论基础。蔡超婵等^[10]的相关临床研究也证实了这点。本研究对 18 例 GJB2 相关聋儿和 28 例非 GJB2 相关聋儿的人工耳蜗植入术后 1 年的听觉言语康复效果进行婴幼儿有意义听觉整合量表(IT-MAIS)评估,发现 GJB2 相关聋儿组的 IT-MAIS 评分为 20~39 分,平均(33.2±4.4)分;非 GJB2 相关聋儿组的 IT-MAIS 评分为 20~38 分,平均(31.3±5.5)分;两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。说明 GJB2 基因突变致聋患儿与非 GJB2 基因突变致聋患儿人工耳蜗植入术后听觉言语康复效果基本一致。本研究的亮点在于本研究的患者植入人工耳蜗的年龄在 1.1~2.0 岁,这基本排除了年龄对人工耳蜗听觉言语康复效果的影响。

婴幼儿有意义听觉整合量表(IT-MAIS)是由 Osberger 等^[11]在有意义听觉整合量表(MAIS)的基础上根据幼龄儿童生理心理等方面的发育特点制定出来的,量表包含 10 个反映儿童日常生活中听觉行为方面的信息,总分 40 分,分别对患者使用助听设备的情况(问题 1 和 2)、对声音的觉察能力(问题 3 至 6)和对声音的理解能力(问题 7 至 10)等 3 方面情况进行调查评分。近年来,MAIS 和 IT-MAIS 引入国内并应用于听障儿童的听觉能力评估,尤其是在人工耳蜗植入患儿中积累了宝贵的经验,实践证明采用该量表能较为全面地反映听障患儿在实际交流环境中的听觉能力,并能对患儿听觉能力的进展进行动态观察与比较,是评估人工耳蜗术后患儿听觉能力发育的有效工具^[12]。本研究发现:无论是 IT-

MAIS 总评分还是反应患者术后使用人工耳蜗的情况、反应对声音的觉察能力、反应对声音的理解能力的评分,GJB2 相关聋儿组和非 GJB2 相关聋儿组之间人工耳蜗植入术后听觉言语康复效果基本一致,均具有非常好的听觉言语康复效果。

参考文献:

- [1] 于飞,韩东一,戴朴,等. 1190 例非综合征性耳聋患者 GJB2 基因突变序列分析[J]. 中华医学杂志,2007,87(40):2814-2819.
- [2] Lim LH, Bradshaw JK, Guo Y, et al. Genotypic and phenotypic correlations of DFNB1-related hearing impairment in the Midwestern United States[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129(8):836-840.
- [3] 崔庆佳,王国建,张媛,等. GJB2、SLC26A4 基因相关耳聋儿童的听力损失特点分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2014,22(2):120-123.
- [4] 戴朴,于飞,康东洋,等. 线粒体 DNA1555 位点和 GJB2 基因及 SLC26A4 基因的诊断及临床应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(10):769-773.
- [5] Scott DA, Kraft ML, Stone EM, et al. Connexin mutations and hearing loss[J]. Nature, 1998,391(6662):32.
- [6] 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.
- [7] 马静,林垦,毛志勇,等. 中国西南地区非综合征型感音神经性耳聋 GJB2 和 GJB3 基因突变分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2015,21(2):99-103.
- [8] Nickel R, Forge A. Gap junctions and connexins in the inner ear: their roles in homeostasis and deafness[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2008,16(5):452-457.
- [9] Jun AI, McGuire WT, Hinojosa R, et al. Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss [J]. Laryngoscope, 2000,110(2 Pt 1):269-275.
- [10] 蔡超婵,黄莎莎,高雪,等. GJB2 相关非综合征性感音神经性聋人工耳蜗植入后的疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(13):972-974.
- [11] Osberger MJ, Geier L, Zimmerman-Phillips S, et al. Use of a parent-report scale to assess benefit in children given the Clarion cochlear implant[J]. Am J Otol, 1997,18(6 Suppl):S79-80.
- [12] 李刚,郑芸,孟照莉,等. 婴幼儿有意义听觉整合量表对人工耳蜗植入幼儿康复效果的评估[J]. 听力学及言语疾病杂志,2012,20(2):163-166.

(修回日期:2015-08-24)