

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201605003

· 论著 ·

GJB2 相关聋儿人工耳蜗术后有意义听觉整合量表评估

陈杰, 杨焯, 钱晓云, 戴艳红, 史陆森, 马登滨, 林川耀, 李嘉怡, 高下

(南京医科大学鼓楼临床医学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 114 例资料完整的 2~6 岁的人工耳蜗植入患者进行 GJB2 基因检查, 根据年龄和 GJB2 测序结果分成 2~4 岁 GJB2 相关聋儿组和非 GJB2 相关聋儿组; 4~6 岁 GJB2 相关聋儿组和非 GJB2 相关聋儿组。术后 1 年, 使用有意义听觉整合量表 (Meaningful Auditory Integration Scale, MAIS) 进行听觉康复效果问卷评估。**结果** 114 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, 28 例 2~4 岁 GJB2 相关聋儿组的 MAIS 评分为 25~37 分, 平均 (34.0 ± 2.7) 分; 50 例 2~4 岁非 GJB2 相关聋儿组的 MAIS 评分为 18~38 分, 平均 (31.6 ± 4.0) 分; 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。13 例 4~6 岁 GJB2 相关聋儿组的 MAIS 评分为 22~36 分, 平均 (31.5 ± 4.4) 分; 23 例 4~6 岁非 GJB2 相关聋儿组的 MAIS 评分为 25~37 分, 平均 (31.7 ± 3.1) 分; 两组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 基因突变致聋患儿的人工耳蜗植入效果稍好于非 GJB2 基因突变致聋患儿的人工耳蜗效果, 或者他们的人工耳蜗植入效果基本一致; 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: Q789; R764.43 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2016)05-0349-04

Effect assessment of cochlear implantation for deaf children with GJB2 mutations using meaningful auditory integration scale

CHEN Jie, YANG Ye, QIAN Xiao-yun, DAI Yan-hong, 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 investigate the effect of cochlear implantation for children with hearing loss induced by GJB2 gene mutations. **Methods** The case series included 114 children aged 2 to 6 years old who received unilateral cochlear implantation in our hospital. According to the age and the results of the GJB2 gene test, the children were divided into four groups (28 cases aged 2 to 4 with GJB2 mutations, 50 cases aged 2 to 4 without GJB2 mutations, 13 cases aged 4 to 6 with GJB2 mutations, 23 cases aged 4 to 6 without GJB2 mutations). The audiological results were assessed by using meaningful auditory integration scale (MAIS) at one year after surgery. **Results** All patients received complete electrode insertion, and no serious complications occurred after surgery. One year after operation, the MAIS scores in patients aged 2 to 4 with GJB2 mutations were 25-37 (averaged: 34.0 ± 2.7), and those without GJB2 mutations were 18-38 (averaged: 31.6 ± 4.0). There was significant difference between them ($P < 0.05$). However, the MAIS scores in patients aged 4 to 6 with GJB2 mutations were 22-36 (averaged: 31.5 ± 4.4), and those without GJB2 mutations were 25-37 (averaged: 31.7 ± 3.1). The difference was statistically insignificant ($P > 0.05$). **Conclusions** The mutation rate of GJB2 gene in patients with cochlear implantation is high. The outcomes of postoperative rehabilitation in patients with GJB2 mutations are slightly better than or equal to those in patients without mutations, which suggests that cochlear implantation may be an effective treatment for pediatric hearing loss with GJB2 mutations.

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

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

作者简介:陈杰,男,在职博士研究生,副主任医师。

通信作者:高下,Email: xiagaogao@hotmail.com

全国性聋病分子流行病学调查结果显示: GJB2^[1-3]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^[4-5]。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 基因相关耳聋患者的人工耳蜗植入疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

所选资料为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,入选条件:①双耳极重度感音神经性耳聋;②年龄2~6岁;③不伴内耳畸形;④临床资料完整。共计收集有效患者114例,其中男65例,女49例;年龄2.1~6.0岁,平均年龄3.6岁。所有患者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。术前影像学评估包括:高分辨颞骨CT扫描和头部磁共振(MRI)检查。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105例,左侧9例;人工耳蜗采用澳大利亚Freedom 69例,澳大利亚Esprit 3G 13例,奥地利C40+14例,奥地利Sonata 7例,美国HiRes 90K 11例。

术后1个月开机并进行听觉言语康复训练;术后1年,使用有意义听觉整合量表(meaningful auditory integration scale, 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。

根据年龄和GJB2测序结果,将114例进行有意义听觉整合量表(MAIS)测试的患儿分为4组:2~4岁GJB2相关聋儿组(28例)和非GJB2相关聋儿组(50例);4~6岁GJB2相关聋儿组(13例)和非GJB2相关聋儿组(23例)。

1.3 统计学分析

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

2 结果

2.1 人工耳蜗植入手术

本组114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,术后无特殊并发症发生。

2.2 GJB2 基因检测

在入组的114例患者中,73例(64%)患者的耳聋不是GJB2基因的致病突变引起的;41例(36.0%)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:23例纯合235delC,8例235delC/299delAT,3例176del16/235delC,2例176del16/299delAT,2例纯合299delAT,1例纯合109G > A,1例109G > A/235delC,1例257C > G/299delAT。

2.3 MAIS 评估

术后经开机并听觉言语康复训练1年后,2~4岁GJB2相关聋儿组(28例)的MAIS评分与2~4岁非GJB2相关聋儿组(50例)的MAIS评分的具体数据见表1。

表1 2~4岁GJB2相关聋儿组和非GJB2相关聋儿组的MAIS评分(分, $\bar{x} \pm s$)

分组	例数	MAIS 总评分	MAIS 问题1和2评分	MAIS 问题3~6评分	MAIS 问题7~10评分
GJB2 相关聋儿组	28	34.0 ± 2.7	5.8 ± 1.3	14.4 ± 1.4	13.8 ± 1.7
非GJB2 相关聋儿组	50	31.6 ± 4.0	5.5 ± 1.4	13.4 ± 2.0	12.7 ± 2.1
t		0.007	0.354	0.027	0.019
P		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

4~6岁 GJB2 相关聋儿组(13例)的 MAIS 评分与 23 例 4~6 岁非 GJB2 相关聋儿组(23例)的

MAIS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 4~6 岁 GJB2 相关聋儿组和非 GJB2 相关聋儿组的 MAIS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

分组	例数	MAIS 总评分	MAIS 问题 1 和 2 评分	MAIS 问题 3~6 评分	MAIS 问题 7~10 评分
GJB2 相关聋儿组	13	31.5 ± 4.4	5.2 ± 1.3	13.9 ± 2.0	12.5 ± 2.8
非 GJB2 相关聋儿组	23	31.7 ± 3.1	5.3 ± 1.3	13.8 ± 1.1	12.6 ± 2.6
<i>t</i>		0.901	0.815	0.849	0.875
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>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:在入组的 114 例人工耳蜗植入患者中,41 例患者的耳聋与 GJB2 基因的致病突变有关,约占 36.0%。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]:在我国,GJB2 基因的 235delC 突变的致聋频率较高。本研究 41 例 GJB2 基因相关耳聋患者的基因型分布如下:23 例纯合 235delC,8 例 235delC/299delAT,3 例 176del16/235delC,2 例 176del16/299delAT,2 例纯合 299delAT,1 例纯合 109G > A,1 例 109G > A/235delC,1 例 257C > G/299delAT。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]。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]和 Sinnathuray 等^[11]的相关临床研究也证实了这点。在本研究中 2~4 岁 GJB2 相关

聋儿组(28 例)的 MAIS 评分为 25~37 分,平均(34.0 ± 2.7)分;2~4 岁非 GJB2 相关聋儿组(50 例)的 MAIS 评分为 18~38 分,平均(31.6 ± 4.0)分;它们之间差异具有统计学意义($P < 0.05$);说明此年龄段 GJB2 基因突变致聋患儿的人工耳蜗植入效果稍好于非 GJB2 基因突变致聋患儿的人工耳蜗效果。而 4~6 岁 GJB2 相关聋儿组(13 例)的 MAIS 评分为 22~36 分,平均(31.5 ± 4.4)分;4~6 岁非 GJB2 相关聋儿组(23 例)的 MAIS 评分为 25~37 分,平均(31.7 ± 3.1)分;它们之间差异无统计学意义($P > 0.05$);说明此年龄段 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。这些结果都表明:对于 GJB2 基因突变致聋患儿,人工耳蜗能取得比较好的听觉言语康复效果与文献报道一致^[12]。对于不同年龄段(2~4 岁及 4~6 岁)的不同结果尚需要临床和理论的进一步研究。本研究的亮点在于本研究根据患者植入人工耳蜗的年龄进行分组,这基本排除了年龄对人工耳蜗听觉言语康复效果的影响。

有意义听觉整合量表(MAIS)是由美国印第安纳医学院 Robbins 等^[13]在 1991 年设计完成,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 到 6)和对声音的理解能力(问题 7 到 10)等 3 方面情况进行调查。近年来,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^[14]。本研究发现:2~4 岁年龄组,MAIS 总评分、反应对声音的觉察能力的评分和反应对声音的理解能力的评分,GJB2 基因突变致聋组稍好于非 GJB2 基因突变

致聋组,而反应患者术后使用人工耳蜗情况的评分两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);4~6岁年龄组,无论是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):54-58.
 - [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, 2009,14(1):7-26.
 - [7] 马静,林晔,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, Mcguirt 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] Sinnathuray AR, Toner JG, Clarke-lyttle J, et al. Connexin 26 (GJB2) gene-related deafness and speech intelligibility after cochlear implantation[J]. Otol Neurotol, 2004,25(6):935-942.
 - [12] 陈杰,杨焯,史陆森,等. GJB2相关聋儿人工耳蜗植入后听觉康复效果评估[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2015,21(5):393-395.
 - [13] Robbins AM, Renshaw JJ, Berry SW. Evaluating meaningful auditory integration in profoundly hearing-impaired children[J]. Am J Otol, 1991, 12 Suppl:144-150.
 - [14] 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.
- (收稿日期:2016-02-01)
-
- (上接第348页)
- [16] Guan MX. Molecular pathogenetic mechanism of maternally inherited deafness[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1011(4): 259-271.
 - [17] Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness[J]. Nat Genet, 1993, 4(3):289-294.
 - [18] 陈红胜,冯永,谢志国,等. 一母系遗传非综合征耳聋大家系的临床特征和病因学研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2009,15(1):23-28.
 - [19] 王国建,戴朴,韩东一,等. 基因芯片技术在非综合征性耳聋快速基因诊断中的应用研究[J]. 中华耳科学杂志,2008,6(1):61-66.
 - [20] 韩崇旭,任传利,李贵玲,等. 基因芯片法检测21例耳聋患者基因突变的研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2012,18(1):1-4.
- (收稿日期:2016-05-18)