

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423012

· 论著 ·

# 非综合征型聋家系 *SLC26A4* 基因复合杂合突变

贾薇<sup>1</sup>, 索利敏<sup>2</sup>, 范林静<sup>2</sup>, 董佩<sup>2</sup>, 张磊<sup>2</sup>, 赵长青<sup>2</sup>, 张亚茜<sup>3</sup>, 段建雄<sup>4</sup>

(1. 山西医科大学基础医学院 生物化学与分子生物学教研室, 山西 晋中 030600; 2. 山西医科大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科 山西省气道炎症性疾病神经免疫/重点培育实验室, 山西 太原 030001; 3. 山西国信凯尔医学检验所, 山西 太原 030001; 4. 上海兰卫医学检验所股份有限公司, 上海 200335)

**摘要:** **目的** 研究1例前庭导水管扩大患者的遗传方式和基因突变位点。**方法** 以1例临床诊断为前庭导水管扩大的患者及其健康的父母为研究对象, 采集其静脉血, 使用全外显子测序技术检测先证者的遗传序列, 进行生物信息学分析, 锁定该患者可能的致病基因及突变位点, 并进一步采用 Sanger 测序法对其父母进行相关突变位点验证, 最终确定该患者的致病基因; 通过单核苷酸多态性位点分析、氨基酸保守性分析及氨基酸序列分析等手段, 分析复合杂合突变的致病机制, 绘制突变的遗传系谱。**结果** 该患者致病突变定位于7q31的 *SLC26A4* 基因, 由 c.919-2A>G、c.1746del G 以及 c.563T>C 3个位点组成的复合杂合突变。*SLC26A4* 基因的 c.919-2A>G 突变遗传自其听力正常的父亲, 而 *SLC26A4* 基因的 c.1746del G 和 c.563T>C 突变均遗传自其听力正常的母亲。**结论** 先证者携带的 *SLC26A4* 基因的3个突变位点均是明确的与听力损伤相关的隐性疾病突变位点。因此, 推测 *SLC26A4* 基因的上述3个突变以某种复合杂合的形式导致受检者患病。

**关键词:** 前庭导水管扩大; 耳聋; 全外显子测序; *SLC26A4* 基因

**中图分类号:** R764.43

## Compound heterozygous mutation of *SLC26A4* gene in a family with nonsyndromic deafness

JIA Wei<sup>1</sup>, SUO Limin<sup>2</sup>, FAN Linjing<sup>2</sup>, DONG Pei<sup>2</sup>, ZHANG Lei<sup>2</sup>, ZHAO Changqing<sup>2</sup>, ZHANG Yaxi<sup>3</sup>, DUAN Jianxiong<sup>4</sup>

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Shanxi Medical University, Jinzhong 030600, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Shanxi Provincial Key Laboratory of Neuroimmunity for Airway Inflammatory Diseases, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 3. Shanxi Guoxin Kell Institute of Medical Laboratory, Taiyuan 030001, China; 4. Shanghai Lanwei Institute of Medical Laboratory, Shanghai 200335, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the genetic pattern and mutation sites of a patient with enlarged vestibular aqueduct (EVA). **Methods** The venous blood samples of a patient clinically diagnosed with EVA and her healthy parents were collected, and the genetic sequence of the proband was detected by whole exon sequencing technology for bioinformatics analysis. The possible pathogenic genes and mutation sites of this patient were identified, and the relevant mutation sites of the parents were further verified by Sanger sequencing method. The pathogenic gene of the patient was finally determined. By means of single nucleotide polymorphism site analysis, amino acid conserved analysis and amino acid sequence analysis, the pathogenic mechanism of compound heterozygous mutations was analyzed, and the genetic pedigree of mutations was drawn. **Results** The pathogenic mutation in this patient was located in *SLC26A4* gene of 7q31, with a compound heterozygous mutation consisting of c.919-2A>G, c.1746del G and c.563T>C. The c.919-2A>G mutation of *SLC26A4* was inherited from her healthy father, while the c.1746del G and c.563T>C mutations of *SLC26A4* were both inherited from her healthy mother. **Conclusion** The three mutation sites of *SLC26A4* gene carried by the proband were all clear recessive disease mutation sites associated with hearing impairment. Therefore, the above three mutations in

基金项目: 山西省重点研发计划项目(201803D31122); 山西省留学人员科技活动择优资助项目(2019-39)。

第一作者简介: 贾薇, 女, 硕士, 技师。

通信作者: 索利敏, Email: suolimin@sxmu.edu.cn

*SLC26A4* gene are presumed to cause disease in subjects in some form of compound heterozygosity.

**Keywords:** Enlarged vestibular aqueduct; Hearing loss; Whole exon sequencing; *SLC26A4* gene

听力损失是最常见的感觉神经障碍之一,每1 000名新生儿中约有1~3名受到影响<sup>[1-2]</sup>。世界卫生组织最近调查表明,目前全世界有超过4.5亿人受到听力损失的影响,预计到2050年将达到25亿人<sup>[3]</sup>,防聋治聋已成为全球关注的公共卫生项目。

据研究报道,至少60%的早发性听力损失或听觉减退病例与遗传原因相关<sup>[4-5]</sup>。大多数遗传性听力损失是感音神经性听力损失(sensorineural hearing loss, SNHL),并作为一种简单的孟德尔特征遗传。遗传性SNHL分为常染色体隐性遗传(80%)、常染色体显性遗传(15%~20%)、X连锁遗传(1%)或线粒体遗传(1%~5%)<sup>[6]</sup>。根据是否累及其他器官,耳聋可分为非综合征型和综合征型,可能为先天性,也可能是由环境因素引起的,如感染、创伤或耳毒性药物<sup>[7]</sup>。

*SLC26A4* 基因突变是继GJB2突变之后第二常见的遗传性听力损失因素<sup>[8]</sup>。*SLC26A4* 基因位于7q22-31染色体上,包含21个外显子,编码一种名为Pendrin的高度疏水膜蛋白<sup>[9-10]</sup>。Pendrin蛋白在几种组织中表达,包括甲状腺和肾脏,以及内耳的上皮细胞<sup>[11]</sup>。据报道,*SLC26A4* 基因突变会导致Pendred综合征和非综合征性听力损失伴前庭导水管扩大<sup>[12-13]</sup>。EVA是一种常见的常染色体隐性听力损失,是与遗传性SNHL相关的最常见的内耳畸形<sup>[14]</sup>。

本研究发现一个由*SLC26A4* 基因突变c.919-2A>G、c.1746del G以及c.563T>C复合杂合突变引起前庭导水管扩大的家系。该家系中,先证者携带*SLC26A4* 基因3个复合杂合突变位点并表现为双耳极重度感音神经性聋。其父母为听力正常的单个或2个突变杂合携带者。本研究结果提示这3种致病性突变会引起听力下降,这将延长中国人群*SLC26A4* 突变谱的知识范围,有利于我们探索突变中表型与基因型的关系。同时也能帮助临床医生诊断*SLC26A4* 突变引起的遗传性聋。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本研究中耳聋家系由两代人3名家庭成员组成。医学伦理审查由本院医学伦理委员会批准,所

有受检者均签署知情同意书。详细家系图如图1所示。

### 1.2 研究方法

1.2.1 标本采集与处理 采集家系成员的外周血各5 mL, EDTA抗凝,用血液基因组DNA提取试剂盒(天根生化科技北京有限公司)提取样本DNA,具体步骤参照试剂盒说明书。用Nanodrop 2000超微量分光光度计检测DNA的纯度和浓度,取适量样本稀释至浓度100~200 ng/ $\mu$ L,其余-20℃保存。

1.2.2 全外显子测序 采用全外显子组液相捕获技术,使用Illumina HiSeq X10对人的全外显子区域DNA进行高效、特异富集,然后进行高通量、高深度测序。具体步骤为:基因组DNA→超声随机打断→末端修复,3,端加“A”→接头连接及纯化→Pre-PCR全基因组文库制备→探针杂交(16~24 h)→捕获磁珠与探针结合→洗涤文库复合物→Post-PCR扩增文库→文库定量及质检→上机测序。测序数据经软件匹配分析后,上传至在线软件系统进行变异过筛及解释。

1.2.3 Sanger测序验证 PCR扩增目的片段:引物设计合成并确认DNA模板质量合格的情况下,可以安排进行PCR扩增,反应体系一般为25  $\mu$ L。5%琼脂糖凝胶电泳:取适量PCR未纯化样品,加入Loading Buffer,混匀后加至1.5%琼脂糖纯化胶的孔中,于120 V电泳约30 min结束。DNA凝胶回收:①电泳结束后,于紫外灯下参照DNA Marker根据片段大小割取相应条带放入2 mL离心管中。②向离心管中加入400  $\mu$ L Buffer DE-A,混匀后于75℃水浴加热直至凝胶块完全熔化。③向离心管中加入200  $\mu$ L Buffer DE-B,混合均匀。当分离的DNA片段小于400 bp时,需加入150  $\mu$ L异丙醇,颠倒混匀。④将混合液全部转移至吸附柱上静置5 min,3 600 r/min离心1 min,弃废液。⑤将吸附柱置回2 mL离心管,加500  $\mu$ L Buffer W1,静置3 min后3 600 r/min离心1 min,弃废液。⑥将吸附柱置回2 mL离心管,加700  $\mu$ L Buffer W2,静置3 min后3 600 r/min离心1 min,弃废液。重复该步骤一次。⑦空管离心12 000 r/min,离心2 min,弃废液。⑧转移吸附柱至新的1.5 mL离心管中,空气自然干燥8~10 min。⑨加30  $\mu$ L ddH<sub>2</sub>O(70℃预热)至吸附柱滤膜中央,静置5 min,12 000 r/min离心1 min。丢弃吸附柱。⑩取2  $\mu$ L回收后的

DNA 与 1  $\mu$ L Loading Buffer 混匀后加至 1% 琼脂糖凝胶电泳 5 min 左右,于紫外灯下观察是否有条带及条带亮度。测序:①测序 PCR 反应;②测序 PCR 产物的纯化;③甲酰胺变性;④上样测序。

### 1.3 生物信息学分析方法

以千人基因数据库中 v37 版本作为参考基因组,将有效测序数据进行 bwa 比对,找到单一比对到基因组上数据序列,将其与外显子组区域再比对,随后进行目标区域中单碱基深度分布和覆盖度均一性分析。利用 Genome Analysis Toolkit 软件对 read 的碱基质量进行重新校正,使其更接近真实。突变数据库来源包括 1000 Genomes 和 dbSNP 等。进一步比对 ClinVar 临床数据库,OMIM(人类孟德尔遗传)数据库,HGMD(人类基因突变)数据库及自建数据库和中英文杂志发表的研究论文进行变异的致病性分析。

## 2 结果

### 2.1 遗传方式及临床症状特点

此家系共两代 3 人,遗传方式为常染色体隐性遗传,家系图见图 1。患者为 20 岁女性,2 岁时因听力下降就诊,并植入左侧电子耳蜗,进行言语训练。前庭导水管扩大的诊断主要依靠颞骨 CT 检查,患者颞骨 CT 检查结果见图 2,根据 CT 结果确诊先证者为前庭导水管扩大患者。患者父母无相关家族病史,且听力均正常。

### 2.2 测序及验证结果

对患者进行全外显子检测结果分析后,发现患者携带 *SLC26A4* 的 3 个致病位点(c.919-2A>G、c.

1746delG、c.563T>C)。为了进一步验证上述突变的来源和致病性,对患者及其父母进行了上述位点的一代测序验证(图 3),结果显示,先证者听力正常的父亲携带 *SLC26A4* 基因的 c.919-2A>G 杂合突变,而先证者听力正常的母亲携带 *SLC26A4* 基因的 c.1746delG 和 c.563T>C 杂合突变(图 4、5)。见表 1、2。

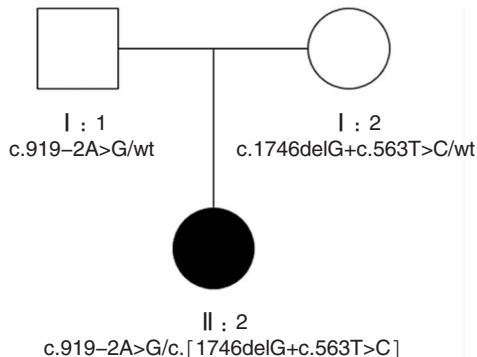


图 1 患者家系图(●为先证者)

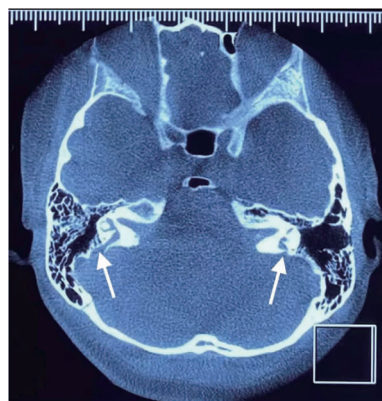


图 2 患者颞骨 CT 检查示双耳前庭导水管扩大(箭头所指)

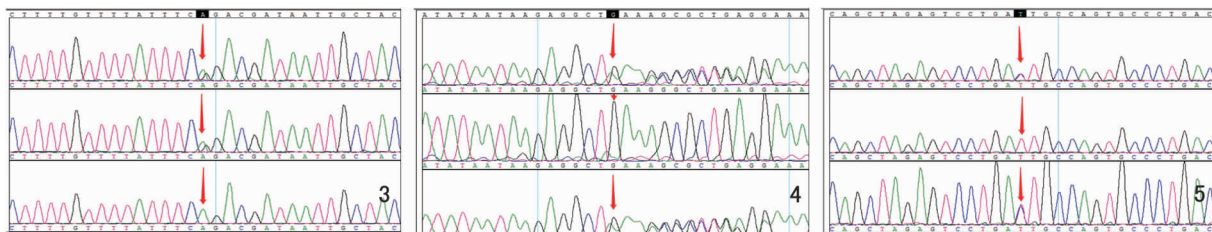


图 3 *SLC26A4* c.919-2A>G 位点验证结果 注:第一列(患者);第二列(父亲);第三列(母亲)。

图 4 *SLC26A4* c.1746delG 位点验证结果

图 5 *SLC26A4* c.563T>C 位点验证结果

表 1 患者及父母亲基因型与表现型关系表

受检者	诊断	性别	发病年龄(岁)	基因型	表现型
先证者	前庭导水管扩大综合征	女	2	c. 919-2A > G/[c. 1746delG + c. 563T > C]	听力下降
先证者母亲	正常	女	-	c. 1746delG + c. 563T > C/wt	正常
先证者父亲	正常	男	-	c. 919-2A > G/wt	正常

表 2 患者及父母亲外周血 DNA Sanger 测序结果

受检者	突变基因	突变位点	氨基酸变化	染色体位置	突变类型	致病性
先证者	<i>SLC26A4</i>	c. 919-2A > G	-	chr7:107323898	剪切突变	致病
		c. 1746delG	p. Ala584Argfs * 2	chr7:107341584	框移突变	致病
		c. 563T > C	p. Ile188Thr	chr7:107314756	错义突变	致病
先证者母亲	<i>SLC26A4</i>	c. 1746delG	p. Ala584Argfs * 2	chr7:107341584	框移突变	致病
		c. 563T > C	p. Ile188Thr	chr7:107314756	错义突变	致病
先证者父亲	<i>SLC26A4</i>	c. 919-2A > G	-	chr7:107323898	剪切突变	致病

### 2.3 生物信息学分析结果

突变位点 1: 检测结果显示受检者的 *SLC26A4* 基因发生杂合剪切突变(c. 919-2A > G), 从而影响了该基因编码的蛋白质的功能。与疾病相关的人类基因组变异数据库和人类基因突变数据库均认为该突变为致病突变。致病性判读: 根据美国医学遗传学与基因组学学会的《遗传变异分类标准与指南》, 该变异符合“致病”: PVS1 + PM3 + PM2-Supporting。

突变位点 2: 检测结果显示受检者的 *SLC26A4* 基因发生杂合移码突变, 即编码区第 1 746 核苷酸发生缺失(c. 1746delG), 使 *SLC26A4* 基因编码的蛋白第 584 位由丙氨酸变为精氨酸, 且蛋白在第 585 位氨基酸发生提前终止, 由此产生截短蛋白(p. Ala584Argfs \* 2), 而正常蛋白应由 780 位氨基酸组成。与疾病相关的人类基因组变异数据库和人类基因突变数据库均认为该突变为致病突变。致病性判读: 根据美国医学遗传学与基因组学学会的《遗传变异分类标准与指南》, 该变异符合“致病”: PVS1 + PM3 + PM2-Supporting。

突变位点 3: 检测结果显示受检者的 *SLC26A4* 基因发生杂合错义突变, 即编码区第 563 号核苷酸由 T 变为 C(c. 563T > C), 由此导致 *SLC26A4* 基因编码蛋白第 188 位氨基酸由异亮氨酸变为苏氨酸(p. Ile188Thr)。与疾病相关的人类基因组变异数据库和人类基因突变数据库均认为该突变为致病突变。致病性判读: 根据美国医学遗传学与基因组学学会的《遗传变异分类标准与指南》, 该变异符合“致病”: PM3\_VeryStrong + PM2-Supporting + PP3。

PolyPhen-2、Mutation Taster、FATHMM 等数据库均预测 c. 1746delG 和 c. 563T > C 突变位点为致

病性。

综上所述, 受检者携带 *SLC26A4* 基因的 3 个突变(c. 919-2A > G、p. Ala584Argfs \* 2、p. Ile188Thr), 均是明确与听力损伤相关的隐性疾病突变位点。因此, 推测 *SLC26A4* 基因的上述 3 个突变以某种复合杂合的形式导致受检者患病。

### 2.4 突变氨基酸的结构变化

每种氨基酸都有其特定的大小、电荷和疏水性。原始野生型残基和突变型残基在这些性质上往往有所不同。见图 6。

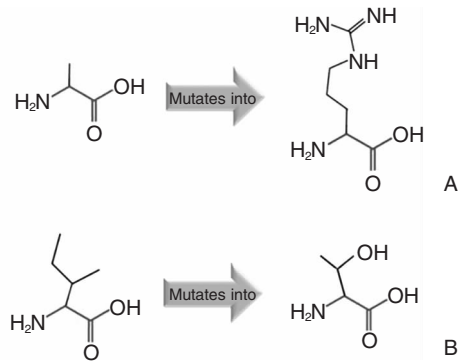


图 6 突变氨基酸结构变化 A: *SLC26A4* p. Ala584Argfs \* 2; B: *SLC26A4* p. Ile188Thr 注: 图左为原始氨基酸结构图, 图右为突变氨基酸结构图。

*SLC26A4* p. Ala584Argfs \* 2: 氨基酸在 584 号位置处由丙氨酸突变成精氨酸。突变型残基比野生型残基大, 野生型残基电荷为中性, 突变型残基电荷为正电荷, 这可能导致配体或其他残基具有相同电荷的排斥, 野生型残基比突变型残基更疏水。突变引入了一种具有不同性质的氨基酸, 可以干扰该结构域并导致其功能受损。

*SLC26A4* p. Ile188Thr:氨基酸在 188 号位置处由异亮氨酸突变为苏氨酸。野生型和突变型氨基酸大小不同,突变型残基比野生型残基小,这种突变会在蛋白质的核心部分造成一个空白区域。野生型和突变型残基的疏水性不同。突变将导致蛋白质核心疏水相互作用的丧失。突变的残基位于对蛋白质活性很重要的结构域上,并与另一个对蛋白质活性也很重要结构域接触。这些结构域之间的相互作用可能会被突变所干扰,从而影响蛋白质的功能。

### 3 讨论

前庭导水管扩大是最常见的内耳畸形,累及多达 15% 的 SNHL 患者<sup>[15]</sup>。有证据表明,前庭导水管扩大是一种先天性遗传性疾病,主要表现为幼儿波动性感音神经性耳聋和眩晕,以及前庭导水管扩大。前庭导水管扩大的发生或加重与外伤、感冒有关<sup>[16]</sup>。

引起前庭导水管扩大的 *SLC26A4* 变异类型包括错义/无义单核苷酸变异,剪接变异,插入或缺失,产生终止密码子<sup>[17]</sup>等。迄今为止,已经鉴定出超过 539 个 *SLC26A4* 基因突变<sup>[18]</sup>。等位基因特异性变异率存在人群特异性差异。在北欧人群中, p. Leu236Pro、p. Thr416Pro、c. 1001 + 1G > A 和 p. Glu384Gly 在 Pendred 综合征和非综合征性前庭导水管扩大患者中比其他致病变异更常见<sup>[19-20]</sup>。在中国、日本、韩国和巴基斯坦人群中, c. 919-2A > G、p. His723Arg 和 p. Val239Asp 是常见的致病变异<sup>[21-23]</sup>。

在本研究中,在先证者 *SLC26A4* 基因中发现了 c. 919-2A > G、c. 1746del G 以及 c. 563T > C 突变。据文献报道,这 3 个突变之前已被鉴定<sup>[24]</sup>,然而,这些氨基酸区域的序列保守分析和蛋白质结构分析远未明确。在结构上,序列同源性分析表明,*SLC26A4* 的 p. Ala584Argfs \* 2 和 p. Ile188Thr 的氨基酸位点在不同物种中高度保守,这表明它们可能对 Pendrin 蛋白的结构和功能至关重要。而生物信息学分析结果表明,*SLC26A4* 基因发生杂合剪切突变(c. 919-2A > G),从而影响到该基因编码的蛋白质的功能。c. 1746del G 使 *SLC26A4* 基因编码的蛋白第 584 位由丙氨酸变为精氨酸,且蛋白在第 585 位氨基酸发生提前终止,由此产生截短蛋白(p. Ala584Argfs \* 2),这可能导致 Pendrin 功能障碍。c. 563T > C 使编码区第 563 号核苷酸由 T 变为 C(c. 563T > C),由

此导致 *SLC26A4* 基因编码蛋白第 188 位氨基酸由异亮氨酸变为苏氨酸(p. Ile188Thr),这可能导致 Pendrin 蛋白结构发生变化。由此可见,以上 3 个突变位点均会对 *SLC26A4* 基因编码的蛋白产生影响,进而影响人的听力。

有研究认为,前庭导水管扩大的表型与人群中 *SLC26A4* 突变等位基因的数量有很强的相关性<sup>[25]</sup>。Wang 等<sup>[26]</sup>调查了 95 个前庭导水管扩大相关中国家系,数据表明,88.4% 的患者携带双等位基因变异,单等位基因突变占 9.5%,而另外 2.1% 没有 *SLC26A4* 等位基因突变。双等位基因突变可导致更严重的耳聋、发病年龄更早和前庭导水管更为扩大<sup>[27]</sup>。本研究中的患者发病年龄为 2 岁,表现为双耳极重度感音性聋,与以上研究一致。然而, *SLC26A4* 基因的 c. 919-2A > G、c. 1746del G 以及 c. 563T > C 突变在同一例患者中同时出现极为罕见。该复合杂合突变与表型之间的分子机制需要进一步的功能研究来阐明。

综上所述,我们在一个中国前庭导水管扩大家系的 *SLC26A4* 中发现了 3 个杂合突变位点(c. 919-2A > G、c. 1746del G 以及 c. 563T > C)。同时携带上述 3 种突变极为罕见,此前未见相关中文报道,故对临床有一定的借鉴意义并进一步扩大了中国人群与前庭导水管扩大相关的 *SLC26A4* 突变谱。

### 参考文献:

- [1] Lieu JEC, Kenna M, Anne S, et al. Hearing loss in children: A review[J]. JAMA, 2020, 324(21):2195-2205.
- [2] 李萌,孙金仓健,刘敏,等. 一个常染色体隐性遗传性耳聋家系中 MYO7A 基因的突变与遗传分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(3):36-40.
- [3] Eubank TN, Beukes EW, Swanepoel DW, et al. Community-based assessment and rehabilitation of hearing loss: A scoping review[J]. Health Soc Care Community, 2022, 30(5):e1541-e1559.
- [4] Cao G, Zhang L, Dai L, et al. Concurrent hearing and genetic screening among newborns in Ningbo, China[J]. Comput Math Method Med, 2022, 2022:1713337.
- [5] 梁云红,陈曦,费静,等. HARS2 基因突变致以耳聋为表现的 Perrault 综合征机制的研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(6):19-26.
- [6] Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, et al. Congenital hearing loss[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3:16094.
- [7] Nieman CL, Oh ES. Hearing Loss[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(11):ITC81-ITC96.
- [8] Chouchen J, Mahfood M, Alobathani M, et al. Clinical heteroge-

- neity of the SLC26A4 gene in UAE patients with hearing loss and bioinformatics investigation of DFNB4/Pendred syndrome missense mutations[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2021,140:110467.
- [9] Zhou K, Huang L, Feng M, et al. A novel SLC26A4 splicing mutation identified in two deaf Chinese twin sisters with enlarged vestibular aqueducts[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020,8(10):e1447.
- [10] Roesch S, Rasp G, Sarikas A, et al. Genetic determinants of non-syndromic enlarged vestibular aqueduct: A review[J]. *Audiol Res*, 2021,11(3):423-442.
- [11] Dai X, Li J, Hu X, et al. SLC26A4 mutation promotes cell apoptosis by inducing pendrin transfer, reducing Cl<sup>-</sup> transport, and inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2022,2022:6496799.
- [12] Pera A, Villamar M, Vinuela A, et al. A mutational analysis of the SLC26A4 gene in Spanish hearing-impaired families provides new insights into the genetic causes of Pendred syndrome and DFNB4 hearing loss[J]. *Eur J Hum Genet*, 2008,16(8):888-896.
- [13] Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017,31(2):213-224.
- [14] van Beeck Calkoen EA, Pennings R, Smits J, et al. Contralateral hearing loss in children with a unilateral enlarged vestibular aqueduct[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2021,150:110891.
- [15] Kallel-Bouattour R, Belguith-Maalej S, Zouari-Bradai E, et al. Intronic variants of SLC26A4 gene enhance splicing efficiency in hybrid minigene assay[J]. *Gene*, 2017,620:10-14.
- [16] Sennaroglu L, Bajin MD. Classification and current management of inner ear malformations[J]. *Balkan Med J*, 2017,34(5):397-411.
- [17] Tesolin P, Fiorino S, Lenarduzzi S, et al. Pendred syndrome, or not Pendred syndrome? That is the question[J]. *Genes (Basel)*, 2021,12(10):1569.
- [18] Wen C, Wang S, Zhao X, et al. Mutation analysis of the SLC26A4 gene in three Chinese families[J]. *Biosci Trends*, 2019,13(5):441-447.
- [19] Campbell C, Cucci RA, Prasad S, et al. Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations[J]. *Hum Mutat*, 2001,17(5):403-411.
- [20] Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, et al. Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 1998,7(7):1105-1112.
- [21] Choi BY, Stewart AK, Madeo AC, et al. Hypo-functional SLC26A4 variants associated with nonsyndromic hearing loss and enlargement of the vestibular aqueduct: genotype-phenotype correlation or coincidental polymorphisms? [J]. *Hum Mutat*, 2009,30(4):599-608.
- [22] Anwar S, Riazuddin S, Ahmed ZM, et al. SLC26A4 mutation spectrum associated with DFNB4 deafness and Pendred's syndrome in Pakistanis[J]. *J Hum Genet*, 2009,54(5):266-270.
- [23] Byun JC, Lee KY, Hwang SK. Atypical presentation of enlarged vestibular aqueducts caused by SLC26A4 variants[J]. *Children (Basel)*, 2022,9(2):165.
- [24] Yao G, Li S, Chen D, et al. Compound heterozygous mutations of SLC26A4 in 4 Chinese families with enlarged vestibular aqueduct [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013,77(4):544-549.
- [25] Tian Y, Xu H, Liu D, et al. Increased diagnosis of enlarged vestibular aqueduct by multiplex PCR enrichment and next-generation sequencing of the SLC26A4 gene[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021,9(8):e1734.
- [26] Wang QJ, Zhao YL, Rao SQ, et al. A distinct spectrum of SLC26A4 mutations in patients with enlarged vestibular aqueduct in China[J]. *Clin Genet*, 2007,72(3):245-254.
- [27] Yu Y, Yang Y, Lu J, et al. Two compound heterozygous were identified in SLC26A4 gene in two Chinese families with enlarged vestibular aqueduct [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2019,12(1):50-57.

(收稿日期:2023-01-16)

**本文引用格式:**贾薇,索利敏,范林静,等.非综合征型聋家系 SLC26A4 基因复合杂合突变[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024,30(1):49-54. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423012

**Cite this article as:**JIA Wei, SUO Limin, FAN Linjing, et al. Compound heterozygous mutation of SLC26A4 gene in a family with nonsyndromic deafness[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(1):49-54. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423012