

GJB2基因235delC多态位点的研究进展

洪欣键^{1*}, 钟从杰^{2*}, 蔡学纯², 何震宇^{3#}

¹广东药科大学生命科学与生物制药学院, 广东 广州

²广东药科大学公共卫生学院, 广东 广州

³广东药科大学基础医学院, 广东 广州

收稿日期: 2025年8月18日; 录用日期: 2025年9月12日; 发布日期: 2025年9月22日

摘要

*GJB2*基因高表达于耳蜗血管纹、基底膜细胞等部位, 能调控内耳钾离子循环和细胞间信号传导, 对听觉系统的发育和功能维持至关重要。该基因235delC单碱基缺失造成缝隙连接蛋白26功能缺陷, 导致缝隙连接受损与通道关闭异常, 是中国及其东南亚周边地区导致非综合征性耳聋(NSHL)的重要遗传因素。明确*GJB2*基因235delC多态位点的基因型, 有助于高风险个体的早期识别和干预, 对预防听力障碍相关出生缺陷具有重要意义。本文将对*GJB2*基因235delC多态位点的相关机制、研究进展、检测方法进行综述。

关键词

*GJB2*基因, 235delC多态位点, 遗传性耳聋, 基因分型

Research Progress on the *GJB2* Gene 235delC Polymorphism Site

Xinjian Hong^{1*}, Congjie Zhong^{2*}, Xuechun Cai², Zhenyu He^{3#}

¹School of Life Sciences and Biopharmaceutics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong

²School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong

³School of Basic Medical Sciences, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong

Received: Aug. 18th, 2025; accepted: Sep. 12th, 2025; published: Sep. 22nd, 2025

Abstract

The *GJB2* gene is highly expressed in structures such as the stria vascularis and the basilar

*共一作者。

#通讯作者

文章引用: 洪欣键, 钟从杰, 蔡学纯, 何震宇. *GJB2* 基因 235delC 多态位点的研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(5): 1044-1051. DOI: 10.12677/hjbm.2025.155112

membrane cells of the cochlea. It plays a critical role in the development and maintenance of auditory system function by regulating potassium ion circulation in the inner ear and facilitating inter-cellular signal transduction. The c.235delC mutation involves a single nucleotide deletion, which leads to functional impairments in the Cx26 protein, resulting in disrupted gap junction formation and abnormal channel closure. This mutation is a major genetic cause of non-syndromic hearing loss (NSHL) in China and the surrounding Southeast Asian countries. Identifying the genotype at the *GJB2* c.235delC polymorphic site is essential for the early identification and intervention of individuals at high risk, which holds significant implications for the prevention of hearing loss-related birth defects. This article provides a comprehensive review of the underlying mechanisms, current research progress, and detection methods associated with the *GJB2* gene c.235delC polymorphism.

Keywords

GJB2 Gene, 235delC Polymorphic Site, Hereditary Hearing Loss, Genotyping

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

先天性听力障碍是常见的感觉系统疾病和导致残疾的第三大病因[1], 因母体妊娠过程、分娩过程中的异常或遗传因素造成, 多为遗传性(约占 61%~66%) [2], 主要遗传方式为常染色体隐性遗传[3]。先天性听力障碍可分为综合征型(syndromic hearing loss, SHL)和非综合征型(nonsyndromic hearing loss, NSHL), 其中 NSHL 占比高达 80% [4]。根据病理类型可分为感音神经性耳聋(sensorineural hearing loss, SNHL)、混合型耳聋和传导性耳聋三种主要类型, 其中感音神经性耳聋在耳聋病例中发病率高[5], 是导致永久性听力损失的主要耳聋类型。先天性耳聋会导致儿童言语交流和认知障碍, 产生抑郁和焦虑等情绪, 社会参与受限, 健康相关生活质量低下。因此, 新生儿听力与基因联合筛查, 父母基因检测及产前诊断等手段有助于听力障碍个体或高风险婴儿的早期识别, 及时发现耳聋基因突变携带者, 为其提供早期干预和治疗窗口, 为制定耳聋相关出生缺陷的防控措施提供科学依据和实践指导。

目前发现与耳聋相关的致病性基因突变位点达百余个, 主要集中于 *GJB2*、*SLC26A4*、*mt12srRNA* 及 *GJB3* 等基因, 其中, 中国及其周边东亚国家人群以 *GJB2* 基因 235delC 位点纯合突变最常见[6]。检测方法主要有聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法(Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)、实时荧光定量扩增法、Sanger 测序法、飞行时间质谱法、PCR 导流杂交法、高通量测序法等。

2. *GJB2* 基因 235delC 多态位点的相关机制

GJB2 基因定位于 13q11-12, 全长为 4804 bp, 编码区为 678 bp, 由两个外显子组成, 其启动子区域共有 7 个 GC 盒[7], 高表达于耳蜗的血管纹、基底膜细胞、螺旋缘凸、前庭间质细胞、神经感觉及耳蜗传导纤维等处, 与耳蜗的发育、电位产生和主动放大以及调控代谢物及第二信使交换有关, 对维持内耳钾离子循环和听觉信号传导等一系列生理活动具有重要意义[8]。*GJB2* 编码产物为缝隙连接蛋白 26 (Connexin26, Cx26) [9], 是耳蜗间隙连接的主要组成部分, 与相邻细胞的缝隙连接蛋白共同构成细胞间缝隙连接通道, 是完成电解质、第二信使和代谢产物细胞间交换的重要通道, 对胚胎生长发育、增殖分化及细胞间的协调活动有重要意义。235delC 位于 *GJB2* 基因的第 2 外显子, 因发生单碱基缺失导致框移突变,

产生无功能的截短蛋白, 使得缝隙连接受损、通道关闭异常[10]。

耳蜗毛细胞是内耳中负责将声波转化为神经信号的关键细胞, 其正常功能依赖于内淋巴液的高钾环境。*GJB2* 基因发生 235delC 单碱基缺失, Cx26 蛋白合成提前终止, 耳蜗内细胞缝隙连接结构异常, 干扰钾离子从毛细胞经支持细胞向血管纹的循环, 导致钾离子在内淋巴液中蓄积, 引起 Corti 器钾中毒[11], 发生 NSNHL。Liu XZ 研究团队[12]对 108 名携带 *GJB2* 杂合突变的中国耳聋患者进行基因测序, 在 3 个无亲缘关系的家族中发现了 *GJB3* 突变(N166S 和 A194T)与 *GJB2* 突变(c.235delC 和 299delAT)的复合杂合共存现象。通过小鼠耳蜗膜蛋白的免疫共沉淀, 人胚胎肾(Human embryonic kidney, HEK)-293 细胞中共转染 mCherry 标记实验进一步证实, Cx26 与 Cx31 在耳蜗中不仅存在表达重叠, 还能通过形成异源连接子直接相互作用, 表明了连接蛋白基因间的遗传协同缺陷可能是导致人类二基因杂合性听力损失的重要机制。值得注意的是, Li Q 团队[13]通过创新的 AG-haESC 介导的半克隆技术和四倍体胚胎互补技术, 成功构建了 *GJB2* 突变小鼠模型, 提出 *GJB2* 突变主要通过破坏间隙连接通道的功能和形成导致听力障碍, 而非直接影响毛细胞的存活。

3. *GJB2* 基因 235delC 多态位点研究的研究进展

近年来, 随着优生优育理念的推广, 许多家庭对新生儿临床上听力筛查具有广泛的需求, *GJB2*、*SLC26A4* 基因突变作为国内各地耳聋基因筛查的一线检测基因, 其突变谱与听力表型的关联研究为遗传性耳聋的早期筛查、精准诊断和个性化干预奠定了重要基础。

3.1. *GJB2* 基因 235delC 的流行病学分布特点

3.1.1. *GJB2* 基因 c.235delC 突变在中国不同民族中的分布差异

近年研究表明, *GJB2* 基因 235delC 纯合突变是中国及其周边东亚国家耳聋人群最常见的突变位点。凡雨星等[14]通过对江苏省苏州市高新区 2018 年 7 月~2022 年 7 月出生且已进行耳聋基因筛查的 12211 例新生儿开展遗传性耳聋数据分析, 以 *GJB2* 基因携带者居多, 达 342 例(2.80%), c.235delC 突变最高, 共 250 例(2.05%), *SLC26A4* IVS7-2A > G 突变次之。潘蕾等[15]回顾性分析 2016 年 7 月~2021 年 6 月天津市 16 个区出生的 18, 925 例儿童的耳聋基因筛查结果, 得出天津地区耳聋基因突变率为 5.40%, *GJB2* 和 *SLC26A4* 基因为主要突变基因, 相应的 c.235delC 和 c.919-2A > G 位点突变率最高, 与全国其他城市[16]-[19]的耳聋基因检出率结果基本一致。在一项覆盖全国 94.12% (32/34)省区的 3,555,336 例中国新生儿同步听力和基因筛查队列(CN cohort)研究中[20]也得证, 最常见的突变是 *GJB2* c.235delC (总携带率 2.53%, 等位基因频率 0.99%)。但一项“新疆地区多民族常见耳聋基因热点突变调查结果分析”[21]研究发现, *GJB2* c.235delC 位点是汉族和维吾尔族共有的高频致聋突变, c.35delG 在维吾尔族和哈萨克族中出现, 而 c.235delC 未在哈萨克族中提及, 提示 *GJB2* 突变谱存在民族差异。郭晓宇等[22]在内蒙古地区 125 例汉族和蒙古族耳聋患者的研究中也揭示, *GJB2* c.235delC 是该地区 NSHL 的主要致病变异基因, 且汉族人群的突变频率(26.44%)显著高于蒙古族(11.84%)。

这些差异可能与汉族人口的大规模扩张和相对稳定的聚居模式相关, 从而促进了 *GJB2* c.235delC 突变的广泛传播和固定。而维吾尔族与汉族长期共处于相同地域, 基因交流相对频繁, 因此共享了这一高频突变。相反, 哈萨克族作为具有欧亚混合遗传背景的民族, 其遗传谱系中保留更多欧洲成分, 这解释了 c.35delG 突变(欧洲人群常见突变)的存在和 c.235delC 的相对缺失。蒙古族中较低的突变频率可能反映了其游牧生活方式带来的遗传隔离效应, 以及历史上与其他民族相对有限的基因交流。因此, *GJB2* c.235delC 在汉族人群中的致病作用强, 可作为耳聋基因检测的首选位点。而在其他民族(如哈萨克族、蒙古族、黎族[23]、回族[24])中的占比各有差异, 必须充分考虑各民族独特的热点突变和突变谱特征, 制定

耳聋基因筛查策略。

3.1.2. *GJB2* 基因 c.235delC 突变在全球人群中的分布差异

在 gnomAD 数据库纳入的 7 个地区人群(非洲裔/非裔美国人、德系犹太人、东亚人、芬兰欧洲人、非芬兰欧洲人、拉丁裔/混血裔美国人、南亚人)中, 见表 1, *GJB2* c.235delC 在东亚地区患病率最高(等位基因频率 0.65%), 而在其他地区人群突变率极低。*GJB2*c.35delG、*GJB2*c.167delT 在东亚人群中的突变率极低, 分别主要集中于欧洲(1.79%)和德系犹太人(1.63%)中($p = 0.001$)。因此认为 *GJB2* c.235delC 是东亚人群富集的变体。近年来在中国[25]、蒙古[26]、韩国[27]、日本[28]等地区开展听力损失与基因诊断关联性研究也证实, 东亚地区以 *GJB2* c.235delC 突变最为常见。同时, 在国内江毅等[29], 通过定制 SNP 捕获测序(943 个 SNPs), 单倍型分析、祖先溯源、连锁不平衡分析等方式, 揭示了 97.32%的 c.235delC 突变型患者均具有相同的核心单倍型, 突变所在的染色体区域 SNP 组合完全一致, 证明了 *GJB2* c.235delC 具有奠基者效应, 而 c.109G > A 是 DNA 序列的突变热点, 易发生 G > A 替换, 遗传异质性更高, 提示了 c.235delC 是中国人 NSHL 遗传筛查中的关键靶点。

GJB2 基因 c.235delC 突变在全球人群中呈现出的显著分布差异, 单倍型分析证实绝大多数东亚患者的该突变均继承自一个共同的祖先, 表明该突变起源于一次或少数几次古老的遗传事件, 随后在东亚人群的扩张过程中通过遗传漂变被固定和放大。其次, 历史上的地理隔离限制了不同大洲人群间的基因交流, 使得 c.235delC 在东亚富集, 而欧洲常见的 c.35delG 和犹太人群中高发的 c.167delT 则被限制在各自的遗传背景中, 形成了鲜明的区域富集现象。然而, 不能完全排除自然选择存在的影响。这些机制共同作用, 塑造了 c.235delC 作为东亚人群遗传性耳聋核心致病变异的现代分布格局。

值得注意的是, 虽然 *GJB2* c.235delC 等基因变异在不同人群中的分布存在显著的民族和地域异质性, 其差异主要源于群体遗传学历史, 但必须认识到, 不同研究间观察到的差异也可能部分归因于样本量、检测方法覆盖范围和人群代表性等因素的影响, 都可能造成特定突变频率被低估或未被检测到, 从而影响对整体突变谱系的准确解读。如周惠玲等[30]使用聚合酶链反应(PCR)-流式荧光检测技术对广东省 100 例 NSHL 患者的外周血样本进行分析, 发现 *GJB2* 基因 c.109 G > A 突变检出率显著偏高, 占突变类型的 91.17% (31/34), 检出率高于全国水平。因此, 在解读不同人群的突变数据时, 除了考虑群体遗传背景, 也必须审慎评估研究方法本身可能带来的偏倚。

Table 1. GnomAD database population-specific data on deafness-associated genetic variants
表 1. GnomAD 数据库中不同地区人群耳聋相关基因位点数据

基因位点	地区人群	杂合突变数	纯合突变数	突变总数	研究人群数	携带率 (%)	等位基因突变数	等位基因总数	突变率(%)
<i>GJB2</i> c.235delC	东亚人	130	0	130	9977	1.303	130	19,954	0.651
	南亚人	1	0	1	15,308	0.007	1	30,616	0.003
	非芬兰欧洲人	2	0	2	64,571	0.003	2	129,142	0.002
<i>GJB2</i> c.299_300delAT	东亚人	18	0	18	9975	0.180	18	19,950	0.090
<i>GJB2</i> c.167del	德系犹太人	162	3	165	5163	3.196	168	10,326	1.627
	非芬兰欧洲人	37	0	37	64,466	0.057	37	128,932	0.029
	拉丁裔/混血裔美国人	14	0	14	17,706	0.079	14	35,412	0.040
<i>GJB2</i> c.176_191del 16	东亚人	3	0	3	9197	0.033	3	18,394	0.016

续表

GJB2 c.35delG	非洲裔/ 非裔美国人	26	0	26	12,470	0.209	26	24,940	0.104
	德系犹太人	35	0	35	5181	0.676	35	10,362	0.338
	芬兰欧洲人	198	6	204	12,562	1.624	210	25,124	0.836
	非芬兰欧洲人	1209	4	1213	63,534	1.909	1,217	127,068	0.958
	拉丁裔/ 混血裔美国人	169	0	169	17,717	0.954	169	35,434	0.477
	南亚人	25	0	25	15,306	0.163	25	30,612	0.082

3.2. GJB2 基因 235delC 突变与听力表型

根据世界卫生组织(WHO) 2021 年发布的听力损失分级标准[31], 以 20 dB HL 为轻度听力损失的阈值, 采用六级分类法, 按照 15 dB 间隔将听力损失划分为轻度(20~34 dB HL)、中度(35~49 dB HL)、中重度(50~64 dB HL)、重度(65~79 dB HL)、极重度(80~94 dB HL)和全聋(≥ 95 dB HL)。东亚人群中最常见的 GJB2 基因 c.235delC 纯合突变, 多引起重度 - 极重度耳聋, 患者听力损害严重, 临床表现多为双侧对称性, 以高频听力损失为主, 听力曲线图主要是残余型、斜坡型和平坦型, 极少为 U 型, 少有上升型曲线, 而 c.235delC 杂合突变患者多表现以轻度听力损失为主, 复合杂合突变多表现为极重度耳聋[32]。郭畅等分析 244 例(488 耳) GJB2 c.235delC 纯合突变致聋患者的听力资料, 发现多数患者表现为重度(14.34%, 70/488)或极重度(71.93%, 351/488)听力损失, 仅极少数患者表现为中度听力损失, 以下降型(30.94%)和平坦型(24.39%)听力曲线最为常见, 提示 GJB2 c.235delC 纯合突变致聋可导致双耳听力表型存在显著差异, 呈现多元化现象, 显示了遗传的高度异质性。

近年有研究指出 GJB2 c.235delC 纯合突变的患儿可能会出现迟发性、渐进性听力损失, 使得所有不同类型耳聋症状并非均在出生后显现, 以致新生儿听力筛查无法识别[33] [34]。一项 4205 例中国客家新生儿耳聋听力筛查与基因筛查联合研究中指出, GJB2 c.235delC 携带率最高(2.05%), 后期诊断为延迟性耳聋和药源性听力障碍患儿均通过新生儿听力筛选, 这可能与表达过程中存在一定非外显率相关, 导致渐进性及出生后迟发型耳聋[35]。因此, 针对 GJB2 c.235delC 耳聋的临床管理, 推荐实施新生儿听力与基因联合筛查策略, 对突变携带者进行长期听力监测, 尤其关注迟发性听力损失的发生。对于确诊患儿, 应根据听力损失程度采取阶梯式干预, 极重度聋患者建议早期人工耳蜗植入, 中重度聋可尝试助听器干预, 并结合言语康复训练, 以最大限度促进语言发育, 避免因聋致哑等不良后果。同时, 侯小娟等[36]提出, GJB2 相关性耳聋者的外毛细胞退化, 血管纹发育不全, 但螺旋神经节细胞的数量正常, 使用人工耳蜗后, 患者能够获得较好的听觉和言语康复效果。因而明确基因突变导致耳聋对重度或极重度耳聋患者的治疗有重要意义。

4. GJB2 基因 235delC 多态位点的检测

当前耳聋基因筛查产品在检测范围和位点选择上存在显著差异。对于 GJB2、SLC26A4 和线粒体基因等常见耳聋基因, 各产品的筛查位点选择相对统一; 然而, 针对非常见耳聋基因的致病变异位点, 由于依据的数据库不同, 各产品的选择存在较大差异。原则上, 筛查位点应优先选择具有明确致病性且基于大规模耳聋人群流行病学调查确定的高频变异, 以确保检测的准确性和临床价值。在筛查对象方面, 新生儿应在出生后 3 天左右采集足跟血或脐带血进行检测。对于听力正常的个体, 特别是有婚育需求或耳聋家族史者, 建议在婚前、孕前或孕早期进行耳聋基因筛查, 并鼓励夫妻双方同时参与筛查及必要的基因诊断, 以提高检测效率和准确性。对于已确诊的耳聋患者, 则建议直接进行全面的耳聋基因诊断, 而

非局限于筛查, 以获得更精准的分子病因分析。这一分层筛查策略有助于实现耳聋的早期发现、精准干预和遗传咨询[37]。

目前广泛使用的检测技术包括高通量测序技术[38]、突变扩增系统 PCR-熔解曲线法[39]、飞行-时间质谱法[40]、PCR+ 导流杂交技术[41], 微阵列基因芯片法[42]、聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法[43]、SNPscan 技术[44]等检测技术, 各具特点。高通量测序技术(NGS)适用于开展广泛筛查研究, 在耳聋基因检测中具有高通量、高覆盖度的优势, 可同时筛查数百个基因, 而实时荧光定量 PCR(多色探针熔解曲线技术)与 PCR+ 导流杂交技术, 因其操作简便、成本低、适合已知热点突变的快速检测, 常在基层医院开展常见基因筛查时广泛应用。微阵列芯片法通量较高、可同时检测多个位点, 但仅限于已知变异且存在交叉杂交风险。聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法(PCR-RFLP)具有高特异性, 适用于耳聋基因分型、突变检测和遗传多样性分析。SNPscan 技术因其高灵敏度的优点, 广泛应用于大规模 SNP 筛查、群体遗传学分析、疾病关联研究和分子标记开发等场景。尽管以上常见检测技术各具特点, 但在所有耳聋基因筛查为阳性结果的样本中建议均进行 Sanger 测序法复筛, 对阴性结果进行定期抽检, 因 Sanger 测序具有高准确性和可靠性, 尤其适用于验证 NGS 发现的变异和关键位点的确认, 是检测技术中的金标准。

5. 评述与展望

GJB2 基因 c.235delC 突变是非综合征性耳聋的重要遗传病因, 其致病机制主要源于该突变导致缝隙连接蛋白 Connexin 26 功能缺陷, 进而引起耳蜗内钾离子循环障碍与毛细胞损伤, 最终造成听力丧失。该突变在东亚人群中的携带率及等位基因频率显著高于世界其他地区, 显示出明显的种族与地域分布特征, 这一现象可能与群体遗传学中的奠基者效应及历史人口迁徙有关。通过新生儿听力与基因联合筛查, 可在早期识别具有遗传性耳聋风险的患儿, 为其提供及时干预, 有效避免因聋致哑、药物性耳聋等严重后果的发生。尽管 c.235delC 纯合或复合杂合突变多表现为中重度先天性听力损失, 其临床表型仍存在一定异质性, 提示遗传修饰因子、环境因素及其交互作用在表型表达中的复杂影响, 这也为耳聋的精准医学研究提供了关键切入点。目前, 基于高通量测序技术的筛查体系已显著提升临床遗传性耳聋的防控能力, 未来通过深入探索基因型-表型关联、完善遗传咨询体系并发展基因靶向治疗策略, 将推动耳聋防治从被动诊疗转向主动预防与个体化健康管理, 为实现降低出生缺陷、提高人口素质的公共卫生目标提供坚实基础。

未来应注重地区特异性突变谱系的前瞻性出生队列研究, 系统追踪 *GJB2* c.235delC 基因型携带者的听力表型演变轨迹。联合基因组学与环境暴露组学分析, 纳入噪声暴露、耳毒性药物使用史、反复中耳炎感染等环境变量, 建立统一的标准化表型评估体系, 包括规范化的听力检测标准、影像学评估及言语发育评估指标。通过长期随访与多维度数据整合, 深入解析 c.235delC 致病性的修饰因素与基因-环境交互机制, 聚焦于该突变在不同遗传背景和环境暴露下的表型外显率与表达程度, 为建立个体化耳聋遗传风险评估模型提供坚实有力的证据, 推动遗传筛查策略向“风险分层管理”转变, 实现目标携带者的个性化随访干预与健康管理指导。

基金项目

- 1) 2024 年广东省大学生创新训练项目(编号: S202410573021);
- 2) 广东药科大学 2023 年度本科教学质量与教学改革工程项目(高等教育教学改革项目)。

参考文献

- [1] Tordrup, D., Smith, R., Kamenov, K., Bertram, M.Y., Green, N. and Chadha, S. (2022) Global Return on Investment

- and Cost-Effectiveness of WHO's HEAR Interventions for Hearing Loss: A Modelling Study. *The Lancet Global Health*, **10**, e52-e62. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00447-2](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00447-2)
- [2] Van Dommelen, P., Mohangoo, A., Verkerk, P., Van Der Ploeg, C. and Van Straaten, H. (2010) Risk Indicators for Hearing Loss in Infants Treated in Different Neonatal Intensive Care Units. *Acta Paediatrica*, **99**, 344-349. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01614.x>
 - [3] Bitner-Glindzicz, M. (2002) Hereditary Deafness and Phenotyping in Humans. *British Medical Bulletin*, **63**, 73-94. <https://doi.org/10.1093/bmb/63.1.73>
 - [4] Hilgert, N., Smith, R. and Camp, G. (2009) Function and Expression Pattern of Nonsyndromic Deafness Genes. *Current Molecular Medicine*, **9**, 546-564. <https://doi.org/10.2174/156652409788488775>
 - [5] Franz, L., Gallo, C., Marioni, G., de Filippis, C. and Lovato, A. (2020) Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **165**, 244-254. <https://doi.org/10.1177/0194599820976571>
 - [6] Huang, B., Han, M., Wang, G., Huang, S., Zeng, J., Yuan, Y., *et al.* (2018) Genetic Mutations in Non-Syndromic Deafness Patients in Hainan Province Have a Different Mutational Spectrum Compared to Patients from Mainland China. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **108**, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.02.015>
 - [7] Mignon, C., Fromaget, C., Mattei, M.G., Gros, D., Yamasaki, H. and Mesnil, M. (1996) Assignment of Connexin 26 (GJB2) and 46 (GJA3) Genes to Human Chromosome 13q11→q12 and Mouse Chromosome 14D1-E1 by *in Situ* Hybridization. *Cytogenetic and Genome Research*, **72**, 185-186. <https://doi.org/10.1159/000134183>
 - [8] Todt, I., Hennies, H.C., Basta, D. and Ernst, A. (2005) Vestibular Dysfunction of Patients with Mutations of Connexin 26. *NeuroReport*, **16**, 1179-1181. <https://doi.org/10.1097/00001756-200508010-00009>
 - [9] Xia, H., Huang, X., Xu, H., Zhou, Y., Gong, L., Yang, Z., *et al.* (2019) GJB2 C.235delc Variant Associated with Autosomal Recessive Nonsyndromic Hearing Loss and Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *Genetics and Molecular Biology*, **42**, 48-51. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2017-0318>
 - [10] Petit, C., Bonnet, C. and Safieddine, S. (2023) Deafness: From Genetic Architecture to Gene Therapy. *Nature Reviews Genetics*, **24**, 665-686. <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00597-7>
 - [11] Lefebvre, P.P. and VanDeWater, T.R. (2000) Connexins, Hearing and Deafness: Clinical Aspects of Mutations in the Connexin 26 Gene. *Brain Research Reviews*, **32**, 159-162. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00075-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00075-2)
 - [12] Liu, X., Yuan, Y., Yan, D., Ding, E.H., Ouyang, X.M., Fei, Y., *et al.* (2008) Digenic Inheritance of Non-Syndromic Deafness Caused by Mutations at the Gap Junction Proteins Cx26 and Cx31. *Human Genetics*, **125**, 53-62. <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0602-9>
 - [13] Li, Q., Cui, C., Liao, R., Yin, X., Wang, D., Cheng, Y., *et al.* (2023) The Pathogenesis of Common GJB2 Mutations Associated with Human Hereditary Deafness in Mice. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **80**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04794-9>
 - [14] 凡雨星, 高红琴, 潘虹, 等. 苏州市高新区 12211 名新生儿常见遗传性耳聋基因突变特点分析[J]. 中国公共卫生, 2024, 40(2): 194-199.
 - [15] 潘蕾, 王舒婷, 张爽, 等. 18925 例耳聋基因突变儿童检测结果及听力损失情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(13): 2463-2467.
 - [16] 柯买春, 王思瑶. 九江地区 25341 例新生儿耳聋基因筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2025, 33(5): 1141-1145.
 - [17] 庞盼, 王馨, 刘晖, 等. 咸阳地区 27660 例新生儿听力及耳聋基因联合筛查结果分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2024, 24(4): 308-313.
 - [18] 潘澍青, 潘小莉, 潘婕文, 等. 宁波部分地区 11914 例新生儿耳聋基因筛查结果分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2023, 23(5): 377-381.
 - [19] 逯铭, 杨舒涵, 裴圆芳. 河南省 52120 例听力筛查异常新生儿常见遗传性耳聋基因突变现状分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(9): 1126-1128+1132.
 - [20] Zhang, J., Wang, H., Yan, C., Guan, J., Yin, L., Lan, L., *et al.* (2022) The Frequency of Common Deafness-Associated Variants among 3,555,336 Newborns in China and 141,456 Individuals across Seven Populations Worldwide. *Ear & Hearing*, **44**, 232-241. <https://doi.org/10.1097/aud.0000000000001274>
 - [21] 刘思远, 李林格, 王乐, 等. 新疆地区多民族常见耳聋基因热点突变调查结果分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2023, 31(5): 429-433.
 - [22] 郭晓宇, 高颖婷, 王波, 等. 内蒙古呼和浩特地区汉族和蒙古族耳聋患者基因突变特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(8): 1493-1496+1501.

- [23] 范霞林, 樊利春, 黄垂灿, 等. 海南省新生儿耳聋基因携带情况分析[J]. 中国热带医学, 2022, 22(12): 1147-1153.
- [24] 孙春涛, 盛优静, 杨霞, 等. 宁夏地区 960 例听力筛查未通过新生儿常见遗传性耳聋基因突变特点分析[J]. 中华耳科学杂志, 2022, 20(1): 61-66.
- [25] Xiong, Y., Zhong, M., Chen, J., Yan, Y.L., Lin, X.F. and Li, X. (2017) Effect of GJB2 235delC and 30-35delG Genetic Polymorphisms on Risk of Congenital Deafness in a Chinese Population. *Genetics and Molecular Research*, **16**. <https://doi.org/10.4238/gmr16019165>
- [26] Erdenechuluun, J., Lin, Y., Ganbat, K., Bataakhuu, D., Makhbal, Z., Tsai, C., *et al.* (2018) Unique Spectra of Deafness-Associated Mutations in Mongolians Provide Insights into the Genetic Relationships among Eurasian Populations. *PLOS ONE*, **13**, e0209797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209797>
- [27] Kim, S.Y., Kim, A.R., Han, K.H., Kim, M.Y., Jeon, E., Koo, J., *et al.* (2015) Residual Hearing in DFNB1 Deafness and Its Clinical Implication in a Korean Population. *PLOS ONE*, **10**, e0125416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125416>
- [28] Fukunaga, I., Shirai, K., Oe, Y., Danzaki, K., Ohta, S., Shiga, T., *et al.* (2020) Generation of Two Induced Pluripotent Stem Cell Lines from PBMCs of Siblings Carrying c.235delC Mutation in the GJB2 Gene Associated with Sensorineural Hearing Loss. *Stem Cell Research*, **47**, Article ID: 101910. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.101910>
- [29] Jiang, Y., Huang, S., Zhang, Y., Fang, N., Liu, Q., Liu, Y., *et al.* (2022) Evolutionary Origin of Pathogenic GJB2 Alleles in China. *Clinical Genetics*, **102**, 305-313. <https://doi.org/10.1111/cge.14191>
- [30] 周惠玲, 张卓成, 陈建勇, 等. 广东省部分地区非综合征性耳聋患者 GJB2 和 SLC26A4 基因突变位点分析[J]. 实用检验医师杂志, 2023, 15(3): 315-319.
- [31] Chadha, S., Kamenov, K. and Cieza, A. (2021) The World Report on Hearing, 2021. *Bulletin of the World Health Organization*, **99**, 242-242A. <https://doi.org/10.2471/blt.21.285643>
- [32] Guo, C., Huang, S., Yuan, Y., Zhou, Y., Wang, N., Kang, D., *et al.* (2020) Hearing Phenotypes of Patients with Hearing Loss Homozygous for the GJB2 c.235delC Mutation. *Neural Plasticity*, **2020**, Article ID: 8841522. <https://doi.org/10.1155/2020/8841522>
- [33] Sun, X., Xi, Z., Zhang, J., *et al.* (2015) Combined Hearing and Deafness Gene Mutation Screening of 11,046 Chinese Newborns. *Chinese Journal of Medical Genetics*, **32**, 766-770.
- [34] Wu, C., Tsai, C., Hung, C., Lin, Y., Lin, Y., Huang, F., *et al.* (2017) Newborn Genetic Screening for Hearing Impairment: A Population-Based Longitudinal Study. *Genetics in Medicine*, **19**, 6-12. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.66>
- [35] Zeng, X., Liu, Z., Wang, J. and Zeng, X. (2020) Combined Hearing Screening and Genetic Screening of Deafness among Hakka Newborns in China. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **136**, Article ID: 110120. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110120>
- [36] 侯小娟, 杨丽, 丁伟, 等. 301 例重度及极重度非综合征型耳聋患儿耳聋基因结果分析[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(1): 157-161.
- [37] 中国耳聋基因筛查与诊断临床多中心研究协作组, 全国防聋治聋技术指导组, 戴朴, 袁永一, 王国建, 黄莎莎, 高雪, 韩明显. 遗传性耳聋基因筛查规范[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(2): 97-102.
- [38] 金慧杰, 张俊, 金克勤, 等. 金华地区妊娠早期孕妇耳聋相关基因筛查分析[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(3): 412-416.
- [39] 张亚勤, 杨涵, 龙丹丹, 等. 云南普洱地区 799 例新生儿 GJB2 基因突变分析[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(23): 3991-3996.
- [40] 金孝华, 黄莎莎, 庞珊珊, 等. 飞行时间质谱技术在中国人常见耳聋基因检测中的应用[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(10): 1373-1379.
- [41] 李秀萍, 王俊玲, 马蓉, 等. 曲靖地区 7246 例新生儿耳聋基因筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(13): 2463-2466.
- [42] 谭昆, 刘岳鹏, 李全双, 等. 3865 例孕妇遗传性耳聋易感基因突变检测结果分析[J]. 中国校医, 2024, 38(3): 226-229.
- [43] 陈婕, 杨玲聪, 杜转运, 等. 新生儿疑似遗传性耳聋病例及其家系的常见致聋基因诊断[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18(6): 415-421.
- [44] 张迪, 段宏, 袁慧军, 等. 新型多基因检测技术对内蒙古自治区 355 例非综合征性聋患者的检测分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(22): 1941-1946.