

SLC26A4 基因频发致聋突变的种族差异及其分子结构分析

林梓凡, 鲁雅洁, 钱旭丽, 姚俊, 魏钦俊, 曹新*

(南京医科大学生物技术学系, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: SLC26A4 基因是导致遗传性耳聋的第二个常见致病基因, 在已知耳聋患者中 SLC26A4 基因突变至少有 170 种。然而不同地区的耳聋人群突变热点各异, 更无 SLC26A4 致聋性频发突变频率的相关报道, 因此本研究对致聋基因 SLC26A4 频发突变的种族差异及其分子结构进行了深入探讨。方法: 依据公共数据库, 系统收集 1997~2014 年全球 SLC26A4 与耳聋相关的文献报道 662 篇, 基于 NEWCASTLE OTTAWA(NOS)标准筛选出 31 篇文献纳入研究, 采用 STATA11.2 和 RevMan 5.1 软件进行了 Meta 分析, 并结合 Swiss Model 软件对 SLC26A4 频发致聋突变而导致的蛋白分子结构变异进行比较分析。结果: ①发现 SLC26A4 突变增加耳聋发病风险(OR= 39.73, 95% CI: 21.36~73.90, $P < 0.001$); ② SLC26A4 突变在亚洲人群中有显著异质性, 而欧美地区则无异质性; ③鉴定出 SLC26A4 基因 6 种高频致聋突变(p.V138F、p.G209V、c.IVS7-2A>G、c.IVS8+1G>A、p.T416P 和 p.H723R), 并通过蛋白质分子结构模拟发现突变后有意义的结构改变。结论: 本研究为 SLC26A4 致聋突变在不同地区耳聋人群中的遗传学效应研究奠定了基础。

[关键词] SLC26A4; 遗传性耳聋; meta-分析; 结构分析

[中图分类号] R764.43

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)09-1185-10

doi: 10.7655/NYDXBNS20150901

Study on molecular structure and racial difference of high frequency pathological SLC26A4 mutations in hearing loss

Lin Zifan, Lu Yajie, Qian Xuli, Yao Jun, Wei Qinjun, Cao Xin*

(Department of Biotechnology, NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** TSLC26A4 gene is thought to be the second major contributor to hereditary hearing loss. At least 170 pathological mutations of SLC26A4 were identified in deafness patients, and showed regional differences and ethnic specificity for different groups around the world. However, no unanimous conclusion was achieved on the high frequency mutations of SLC26A4 which induced the hearing loss. This study is aimed to investigate the molecular structure and racial difference of high frequency pathological SLC26A4 mutations in hearing loss. **Methods:** Total of 662 published epidemiological studies of SLC26A4 mutation and deafness was collected from 1997, Jan to 2014, Dec. through the databases. Based on the NOS standard, 31 of the articles were included. meta-analysis was carried to study the data of SLC26A4 mutation frequency. Stata11.2 and RevMan 5.1 software was used to describe the data of literature for meta-analysis to explore deaf risk correlation. Swiss Model software was used to analyze the molecular structure of high frequency pathological SLC26A4 mutations. **Results:** ① A variety of types of SLC26A4 mutations are associated with an increased deafness risk (OR= 39.73, 95% CI: 21.359-73.903, $P < 0.0001$); ② It indicates the significant heterogeneity in Asian but not in European and American; ③ Particularly, the 6 kinds of mutations were calculated as high frequency pathological SLC26A4 mutations(p.V138F, p.G209V, IVS7-2A>G, IVS8+1G>A, p.T416P and p.H723R), protein structure changes of which were simulated by Swiss Model. **Conclusion:** These findings advance our knowledge of the genetic basis of SCL26A4 variation with hereditary hearing loss in the multiethnic populations

[Key words] SLC26A4; hereditary hearing loss; meta-analysis; structural analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(09): 1185-1194]

[基金项目] 国家自然科学基金(31171217)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: caoxin@njmu.edu.cn

迄今为止,众多研究已报道了 SLC26A4 突变与遗传性耳聋发生密切相关,已知耳聋患者中存在的 SLC26A4 基因突变至少有 170 种^[1],但 SLC26A4 突变类型、频率与遗传性耳聋发生的研究结果不尽相同。如 SLC26A4 p.V138F 突变是捷克人群遗传性耳聋发病风险的主要分子病因^[2],高加索人中则为 p.T416P 和 c.IVS8+1G>A^[3],p.H723R 和 c.IVS7-2A>G 突变则增加了包括中国在内的亚洲人群耳聋的发生风险,或与前庭导水管扩大 (enlarged vestibular aqueduct, EVA) 表型相关^[4-5]。由于大多数研究的样本量偏小,造成对微效基因的统计分析效能较弱,且不排除人群中基因变异存在种族遗传背景的差异。因此,本研究依据公共数据库,系统收集 1997—2014 年全球 SLC26A4 与耳聋相关的文献报道用于 Meta 分析,定量评价 SLC26A4 突变与遗传性耳聋发生的相关性;评估各地耳聋人群 SLC26A4 突变是否存在种族异质性;筛选出不同地区的 SLC26A4 突变热点和高频突变位点,并利用 Swiss Model 软件模拟频致聋突变的分子结构,验证突变后可能产生的致病性效应。本研究首次对已报道的 170 多种 SCL26A4 突变进行了与耳聋相关的总体 Meta 分析和分层分析,并对鉴定的 6 种高频致聋突变进行了种族差异和分子结构分析,为进一步 SCL26A4 致聋突变的分子遗传学效应的研究奠定了基础。

1 材料和方法

1.1 材料

在 PubMed、InterScience、British Library Direct、Embase 以及 Sciencedirect 数据库中检索英文文献,检索词为 (SLC26A4 OR DFNB4 OR PDS)AND (hearing lost OR deafness OR epimorphosis)AND (mutation OR variant),并辅以文献追溯法查找相关文章,并利用 Google 学术搜索补遗。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选

文献纳入标准:①1997 年 1 月—2014 年 12 月国内外公开发表或学位论文数据库收录的 SLC26A4 突变与耳聋人群独立的病例对照研究;②文中报告数据完整,能直接或间接提供统计指标 OR 及 95%CI;③基于同一人群的多个研究只选用最新发表或数据完整的结果。依据 NOS(Newcastle-Ottawa Scale)^[6]病例对照研究质量评定量表对所有纳入文献评分^[5]。

文献排除标准:①报告数据不完整,无法提取相关数据;②重复发表的文献;③病例均来自于同一家

系的研究;④非英文文献及尚未发表的研究。

依据公共数据库,收集 1997 年 1 月—2014 年 12 月 SLC26A4 突变与耳聋相关的文献 662 篇,基于 NOS 标准进一步筛选出分值大于 5 分的 31 篇文献纳入研究(图 1),数据涉及 38 项案例(表 1)包括 12 组欧美人群研究和 26 组亚洲人群研究,其中耳聋病例 8 477 例,正常对照 4 519 例,原始文献数据或结果均使用血液提取 DNA 并通过 PCR 测序获得。

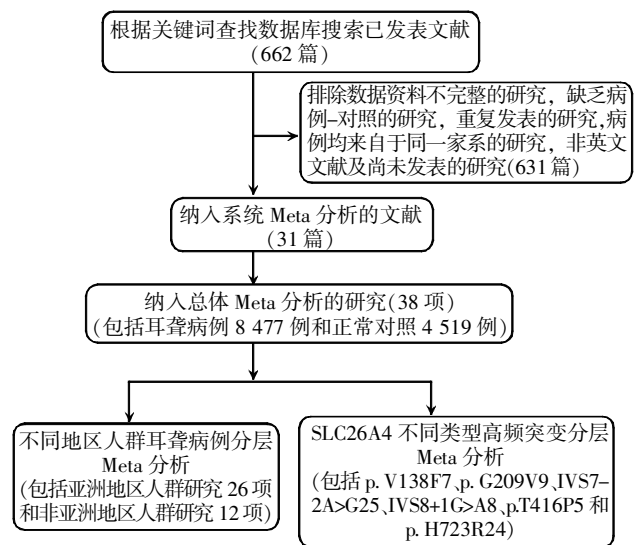


图 1 Meta 分析流程图

Figure1 Flow chart of meta-analysis

1.2.2 数据提取

对于纳入的文章,均按照作者、发表年份、研究人群的来源、对照人群的来源,以及病例组和对照组的各基因型携带者数量进行整理。

1.2.3 蛋白结构预测

构建 SLC26A4 基因野生型与突变型模型,使用 Swiss Model 在线软件(<http://swissmodel.expasy.org/>)研究突变型 SLC26A4 对蛋白质结构的影响。

1.3 统计学方法

统计学分析采用 Cochrane 协作网提供的软件包 (RevMan 5.1)。计数资料用比值比 (odds ratio, OR) 表示,计量资料用权重的均差 (weighted mean difference) 表示,两者均用 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。计算各研究及合并数据的 OR 值及其 95%CI,绘制森林图,展示各研究结果及其特征。应用 STATA11.2 软件分析发表性偏倚,发表偏倚采用 Begg 检验^[7]。所有 P 值均为双侧检验结果,异质性和发表偏倚的检验水准 α 均为 0.05。通过计算 Q 检验统计量进行异质性检验,若 $P > 0.05$,认为各合并的数据无显著异质性,采用固定效应模型

(fixed effects model), 否则采用随机效应模型 (random effects model) 进行分析。采用失安全系数 (failsafe number, Nfs) 定量评价发表性偏倚的影响程

度。若失安全系数较大, 则说明该 Meta 分析结果受发表偏倚的影响程度较小, 结论较为可靠; 如果 Nfs < 10, 结论则要慎重^[8]。

表 1 纳入分析 38 项 SLC26A4 突变与耳聋相关研究

Table 1 Summary of 38 eligible studies about mutations of SLC26A4 in hereditary hearing loss

地区	纳入文献	样本数(病例/对照)	检测方法	人种	病例来源	NOS 分值
中国	Yuan YY, 2009 ^[9]	484(284/200)	直接测序+DHPLC	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Chai YC, 2013 ^[10]	530(330/200)	直接测序	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Du W, 2014 ^[4]	803(538/265)	SNPs 测序	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Lu YJ, 2011 ^[11]	297(135/162)	直接测序	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Hu XY, 2012 ^[12]	295(195/100)	直接测序	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Guo YF, 2008 ^[13]	631(514/117)	直接测序	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Dai P, 2008 ^[14]	161(111/50)	直接测序+DHPLC	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Yuan YY, 2012 ^[15]	2 552(2 352/200)	直接测序+DHPLC	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Li Q, 2012 ^[16]	1 147(1 065/82)	直接测序	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Qu CY, 2011 ^[17]	229(179/50)	直接测序	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Xin F, 2013 ^[18]	435(235/200)	直接测序+DHPLC	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Chen Y, 2011 ^[19]	302(199/103)	直接测序	亚洲	非综合征散发聋	5
中国	Chen Y, 2011 ^[19]	221(151/70)	直接测序	亚洲	非综合征散发聋	5
韩国	Lee KY, 2008 ^[20]	79(29/50)	直接测序, 颞骨 CT	亚洲	非综合征家系(先证者), EVA	6
韩国	Park HJ, 2003 ^[21]	212(92/120)	直接测序	亚洲	非综合征家系(先证者)	6
蒙古	Park HJ, 2003 ^[21]	289(195/94)	直接测序	亚洲	非综合征家系(先证者)	6
中国	Park HJ, 2003 ^[21]	130(86/44)	直接测序	亚洲	非综合征家系(先证者)	6
中国	Dai P, 2009 ^[22]	216(116/100)	直接测序+DHPLC	亚洲	非综合征散发聋	6
中国	Dai P, 2009 ^[22]	231(131/100)	直接测序+DHPLC	亚洲	耳聋家系(先证者)	6
中国	Dai P, 2009 ^[22]	150(50/100)	直接测序, 颞骨 CT	亚洲	非综合征家系(先证者), EVA	6
中国台湾	Lai CC, 2007 ^[23]	57(7/50)	直接测序, 颞骨 CT	亚洲	PS 综合征家系(先证者)	6
日本	Miyagawa M, 2014 ^[5]	292(100/192)	直接测序, 颞骨 CT	亚洲	PS 综合征家系(先证者)	6
中国	Wang QJ, 2007 ^[24]	185(101/84)	直接测序, 颞骨 CT	亚洲	PS 综合征家系(先证者)	6
中国台湾	Wu CC, 2005 ^[25]	85(35/50)	直接测序, 颞骨 CT	亚洲	PS 综合征家系(先证者)	6
日本	Tsukamoto K, 2003 ^[26]	138(42/96)	直接测序, 颞骨 CT	亚洲	PS 综合征家系(先证者)	6
中国	Lai R, 2012 ^[27]	121(21/100)	基因芯片+直接测序, 颞骨 CT	亚洲	非综合征家系(先证者), EVA	6
法国	Jonard L, 2010 ^[28]	125(25/100)	直接测序+DHPLC, 颞骨 CT	欧洲	非综合征家系(先证者), EVA	6
法国	Albert S, 2006 ^[3]	150(100/50)	DHPLC +测序, 颞骨 CT	欧洲	非综合征家系(先证者), EVA	6
意大利	Cirello V, 2012 ^[29]	99(19/80)	直接测序+DHPLC, 颞骨 CT	欧洲	非综合征家系(先证者), EVA	6
西班牙	Pera A, 2008 ^[30]	281(67/214)	直接测序, 颞骨 CT	欧洲	PS 综合征家系与 EVA 非综合征家系(先证者)	6
捷克	Pourová R, 2010 ^[2]	806(303/503)	直接测序, 颞骨 CT	欧洲	非综合征散发聋	6
法国	Blons H, 2004 ^[31]	85(30/55)	直接测序, 颞骨 CT	欧洲	PS 综合征家系(先证者)	6
巴西	Martins F T A, 2013 ^[32]	376(282/94)	直接测序	南美洲	非综合征散发聋	6
美国	Campbell C, 2001 ^[33]	158(58/100)	SSCP+直接测序, 颞骨 CT	北美洲	非综合征家系(先证者), EVA	6
美国	Dai P, 2009 ^[22]	150(50/100)	直接测序+DHPLC	北美洲	非综合征散发聋	6
美国	Pryor SP, 2005 ^[34]	127(31/96)	直接测序, 颞骨 CT	北美洲	PS 综合征家系与 EVA 非综合征家系(先证者)	6
美国和欧洲	Hauwe PV, 1998 ^[35]	62(14/48)	直接测序, 颞骨 CT	欧洲 & 北美洲	PS 综合征家系(先证者)	6
美国	Dai P, 2009 ^[22]	305(205/100)	直接测序+DHPLC	北美洲	非综合征散发聋	6

2 结果

2.1 SLC26A4 频发致聋突变种族特异性分布

31 篇纳入文献的 38 项耳聋研究中, 共发现 250 种 SLC26A4 突变, 其中耳聋人群中突变频次 > 10 的突变共 15 种, 分别为 p.V138F、p.G209V、p.L236P、c.IVS7-2A > G、c.IVS8 +1G > A、p.N392Y、p.R409H、

p.T410M、p.T416P、p.L445W、p.V609G、p.V659L、p.L676Q、p.T721M 和 p.H723R。SLC26A4 突变呈现种族特异性分布(图 2A、B): 表现在南美地区耳聋人群中以 p.V609G 突变为主, 突变频率为 3.90%; 在北美地区广泛存在各种突变, 频率最高的为 c.IVS8+1G> A(10.11%), 其次为 p.H723R(7.14%); 欧洲地区耳聋人群中也存在较低频率(1.90%)的 c.IVS8+1G> A 的突变;

亚洲是研究耳聋人群最多的地区,其中 IVS7-2A>G 的突变频率高达 12.53%,其次为 p.H723R(4.19%)。从总体数据比较发现突变频率较高的依次是 c.IVS7-

2A>G (11.91%)、c.IVS8+1G>A (4.14%)、p.H723R (4.01%)、p.T416P (3.51%)、p.V138F (2.45%) 和 p.G209V(2.30%),突变频率均高于 2.00%(图 2C)。

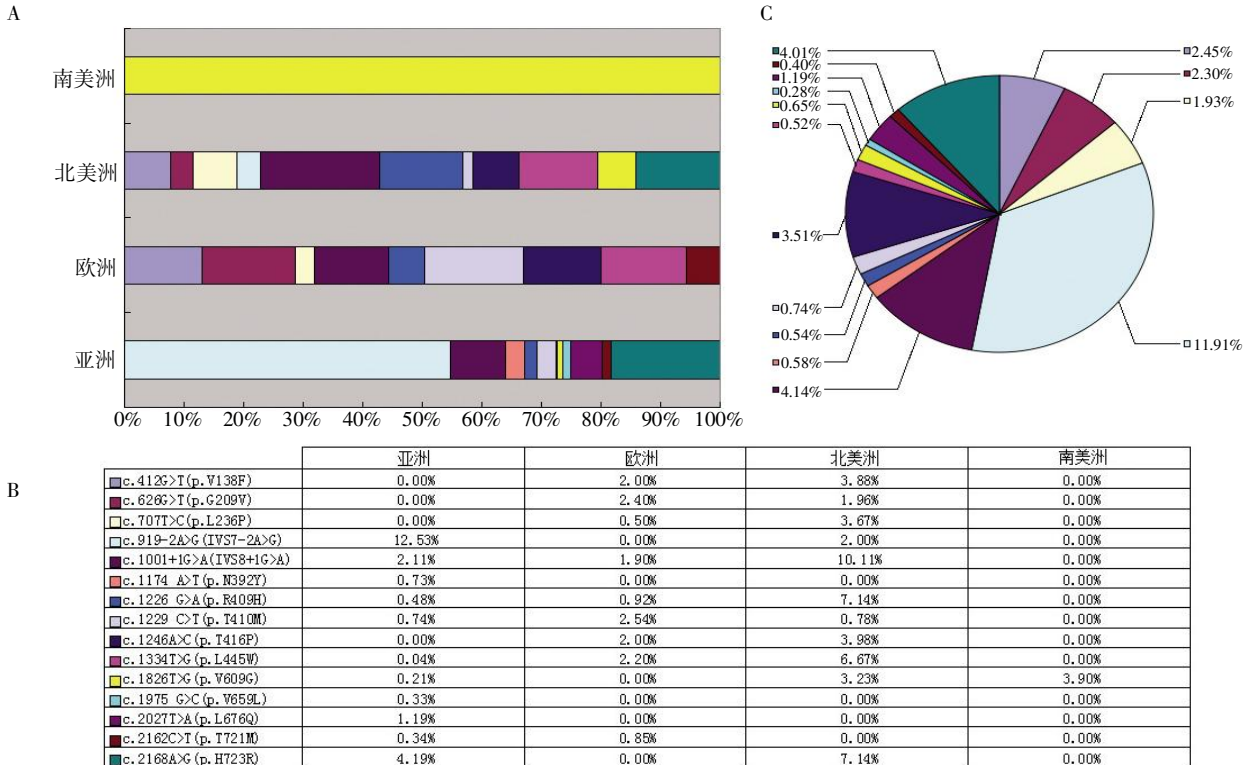


图 2 致聋突变频率分布

Figure 2 Percentage distribution column charts of 15 high frequency mutations of SLC26A4

2.2 SLC26A4 不同突变热点的 Meta 分析

2.2.1 总体 Meta 分析

对多地区耳聋人群 SLC26A4 突变的总体 Meta 分析结果显示存在中等程度遗传异质性 ($I^2=71.2\%$, $P < 0.001$), 因此采用随机效应模型进行分析, 结果显示 SLC26A4 突变增加了耳聋发病风险 ($OR=39.73$, $95\%CI: 21.36\sim73.90$, $P < 0.0001$, 图 3A)。

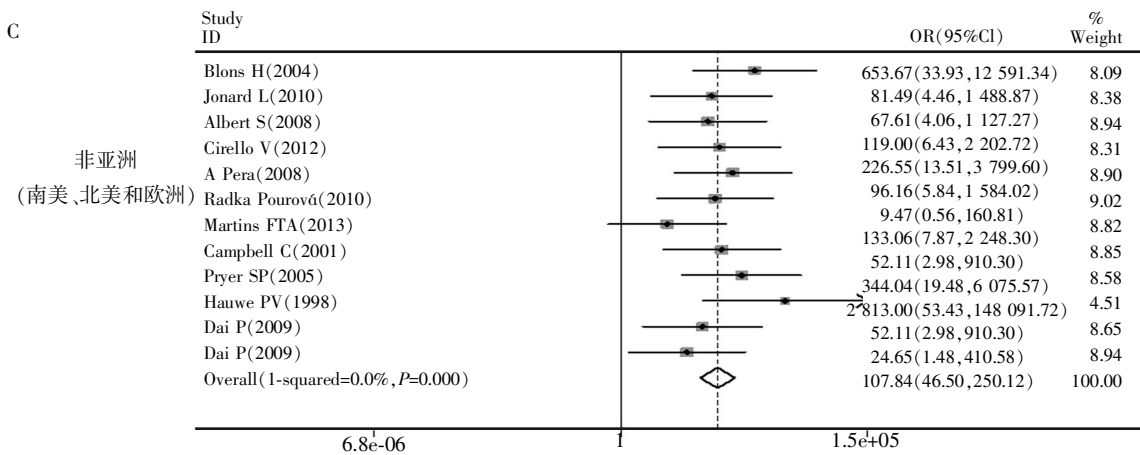
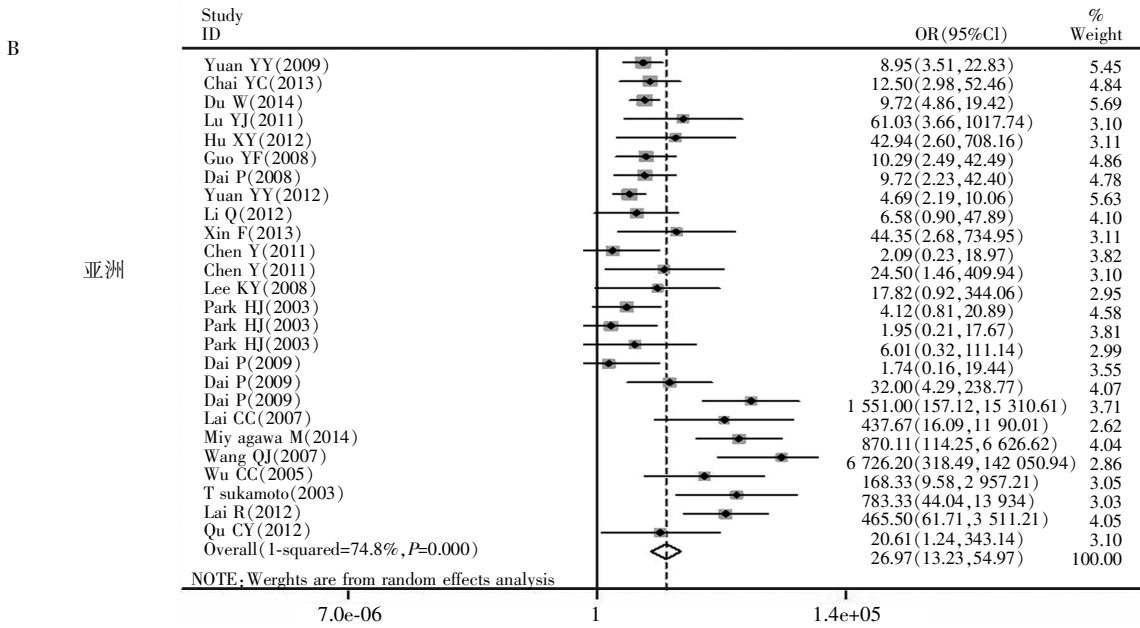
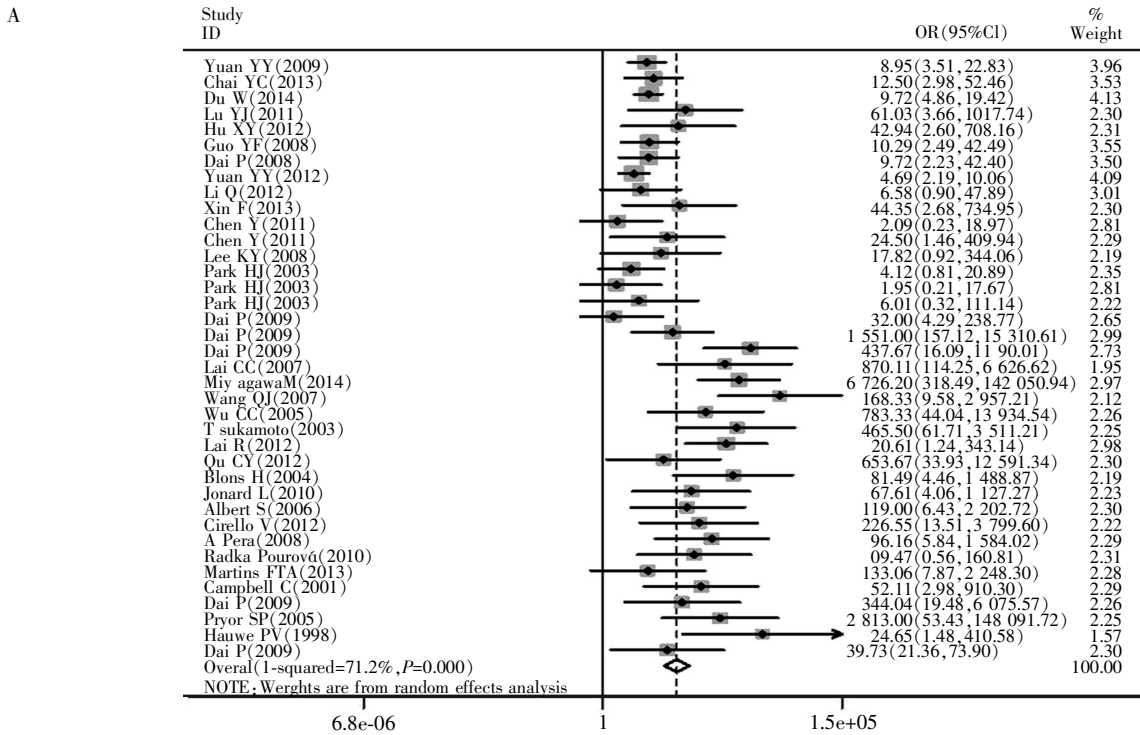
2.2.2 分层分析

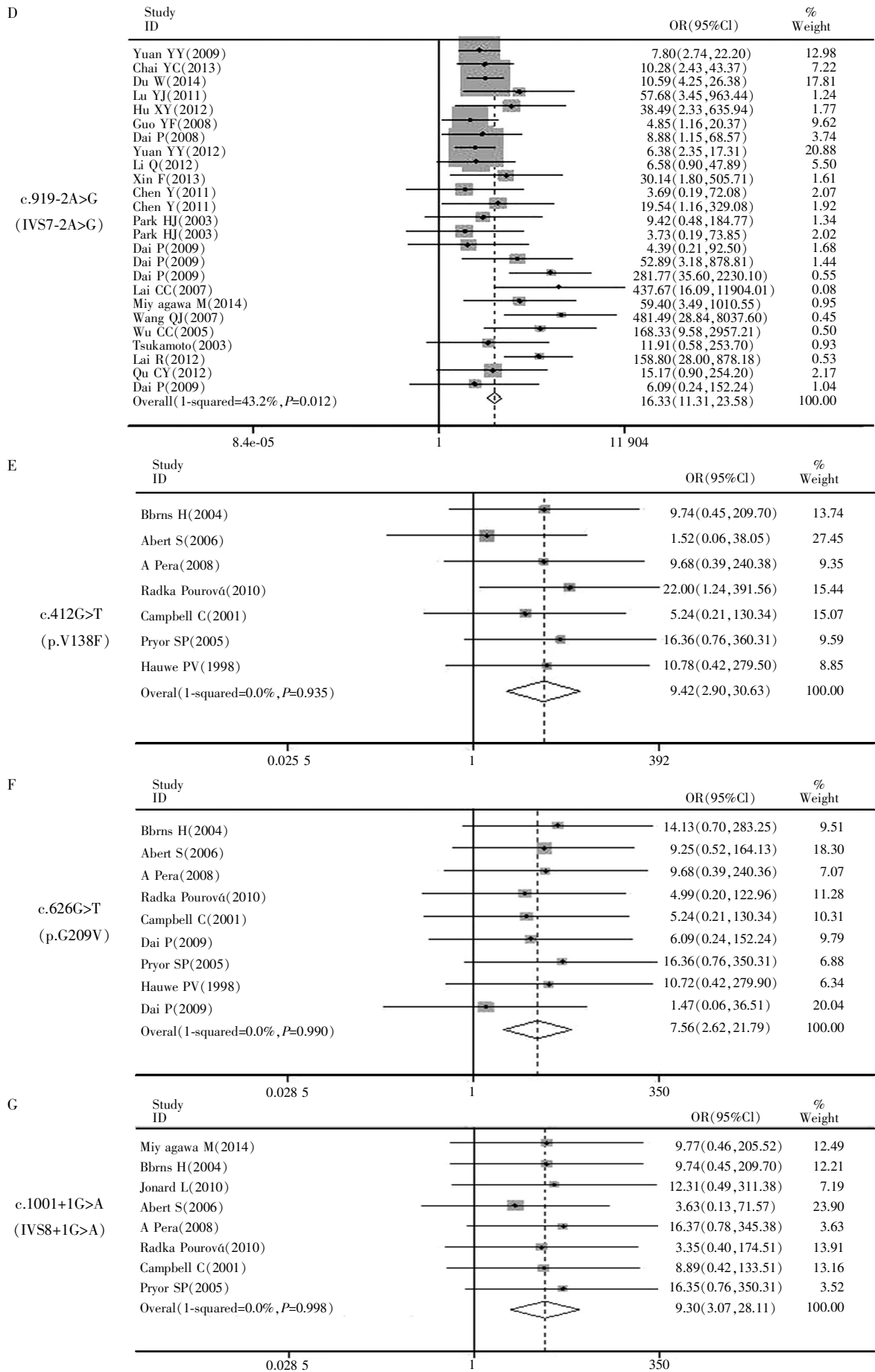
为了排除总体 Meta 分析结果中存在的异质性, 分别根据不同地区人群和基因型进行分组研究, 结果如下。

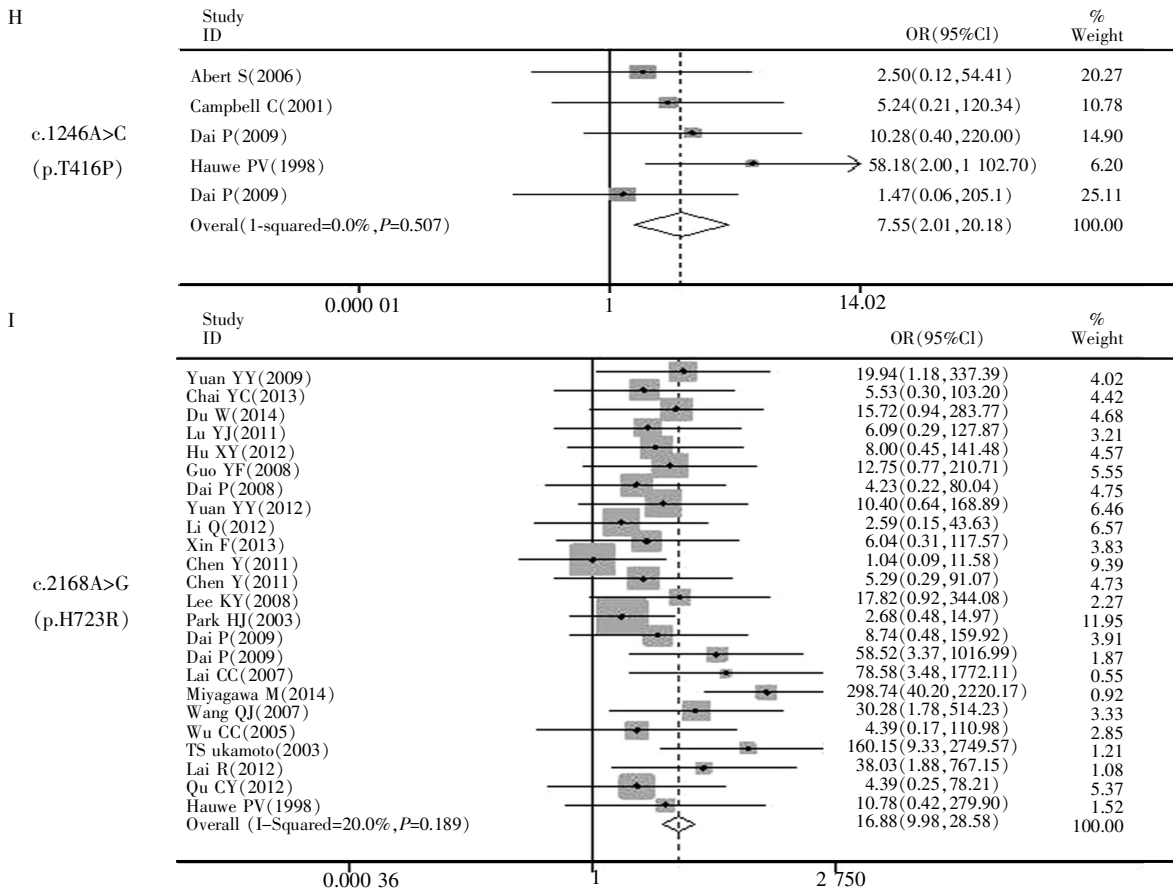
不同地区人群: 对 SLC26A4 突变与亚洲耳聋人群的 Meta 分析显示, 结果仍然存在中等程度遗传异质性 ($I^2=74.8\%$, $P < 0.001$), 通过随机效应模型分析, 显示 SLC26A4 突变增加亚洲人群耳聋发病风险 ($OR=26.97$, $95\%CI: 13.23\sim54.97$, $P < 0.001$, 图 3B)。欧美人群的 Meta 分析结果显示不存在异质性差异 ($I^2=0\%$, $P=0.600$), 因此采用固定效应模型进行分析, 结果显示 SLC26A4 突变增加欧美人群耳聋的发病风险 ($OR=107.841$, $95\%CI: 46.50\sim250.12$, $P < 0.001$,

图 3C)。

高频突变类型: 对 SLC26A4 高频突变基因型与耳聋人群进行分层研究, 结果显示仅 c.IVS7-2A>G 与多地区耳聋人群依然存在中等程度遗传异质性 ($I^2=43.2\%$, $P=0.012$), 通过随机效应模型分析显示 c.IVS7-2A>G 突变增加多地区人群耳聋发病风险 ($OR=16.33$, $95\%CI: 11.31\sim23.58$, $P < 0.001$, 图 3D)。其余 5 种高频突变与多地区耳聋人群的研究不存在遗传异质性, 或异质性较低 c.IVS8+1G>A ($I^2=0\%$, $P=0.998$), p.H723R ($I^2=20.0\%$, $P=0.189$), p.T416P ($I^2=0\%$, $P=0.507$), p.V138F ($I^2=0\%$, $P=0.935$) 和 p.G209V ($I^2=0\%$, $P=0.990$), 因此采用固定效应模型进行分析, SLC26A4 其他 5 种突变与不同地区耳聋人群发病风险 ORs 分别为 p.V138F ($OR=9.42$, $95\%CI: 2.90\sim30.63$, $P < 0.001$), p.G209V ($OR=7.56$, $95\%CI: 2.62\sim21.79$, $P < 0.001$), p.T416P ($OR=7.55$, $95\%CI: 2.01\sim28.38$, $P=0.003$), p.H723R ($OR=16.88$, $95\%CI: 9.98\sim28.58$, $P < 0.001$) 和 c.IVS8+1G>A ($OR=9.30$, $95\%CI: 3.07\sim28.11$, $P < 0.001$), 结果显示 5 种 SLC26A4 突变均增加多地区人群耳聋的发病风险(图 3E~I)。







A: 总体 Meta 分析结果; B, C: 不同地区人群 Meta 分析结果; D-I: 不同突变类型 Meta 分析结果。平面直角坐标系中, 中心一条垂直的横轴标度为 1 的线为无效线, 平行于横轴的多条线段表示每个被纳入研究的效应量和可信区间, 菱形表示多个研究合并的效应量及可信区间。

图 3 Meta 分析森林图

Figure 3 Forest plot of meta analysis

2.3 6 种 SLC26A4 高频致聋突变的蛋白结构预测

通过 Swiss Model 构建了 6 个高频 SLC26A4 基因突变 (p.V138F、p.G209V、p.T416P、c.IVS7-2A>G、p.H723R 和 c.IVS8+1G>A) 的蛋白结构模型。结果显示 6 个突变均存在氨基酸排列顺序有侧链-环状或环状-侧链的改变, 推测继而引起蛋白高级结构的进一步变异(图 4)。

2.4 敏感性和异质性分析

总体敏感性检验结果显示所有纳入的研究都影响了总体 OR, 且都在置信区间内(图 5)。发表性偏倚检验显示, Begg's 漏斗图点基本对称且无缺角(图 6), Egger's 检验 $P=0.053$, $Nfs>10$, 失安全系数与异质性检验结果均说明无明显发表性偏倚。

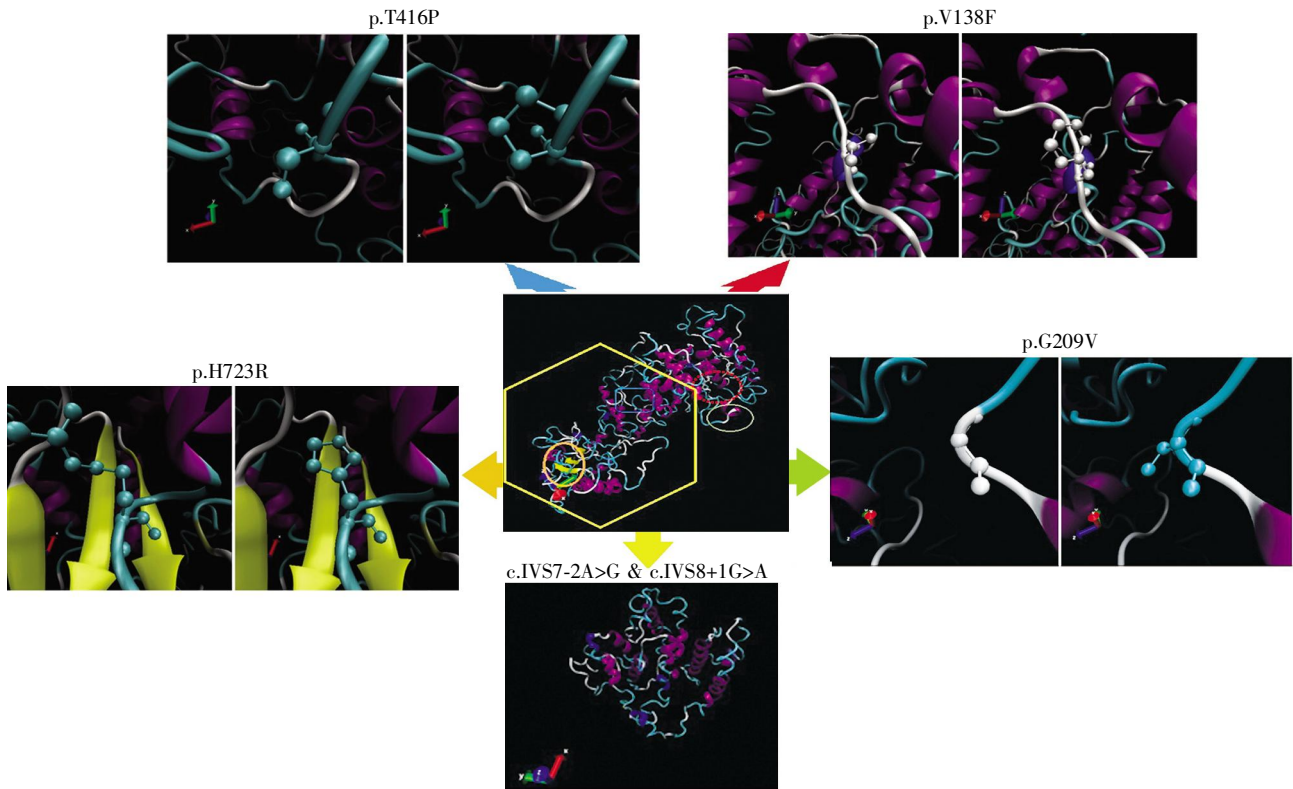
3 讨论

SLC26A4(OMIM No.600791)定位于 7q31 染色体, 是导致遗传性耳聋第二个常见的致病基因。近年来研究表明, 约 15% 的耳聋患者具有 SLC26A4 基因突变^[1]。然而, 而在各类研究报告中, 不同地区 SLC26A4 突

变频率及突变热点的结论存在差异。因此本研究采用 STATA11.2 和 Revman5.0 软件进行了系统 Meta 分析。

在对纳入的 31 篇耳聋人群中 SLC26A4 基因突变文献分析后, 合并的 OR 值提示 SLC26A4 多类突变与多地区耳聋发病风险存在显著关联。对人群的分层分析显示: 欧美人群 SLC26A4 基因突变总体 OR 值在森林图无效线右侧, 提示 SLC26A4 基因突变与该地区人群耳聋风险存在显著性关联, 且无明显异质性。而在亚洲人群中合并效应估计的异质性检验中, $P < 0.05$ 提示合并数据存在遗传效应异质性, 这种现象可能与不同人群之间的遗传背景不同有关。耳聋的发生是多因素、多步骤发展的过程, 也存在基因-基因交互作用、基因-环境交互作用等多种因素, 而这些因素可能也会影响 SLC26A4 突变类型与耳聋的发病风险。

亚洲耳聋人群中有关 SLC26A4 基因突变的文献资料丰富, 本研究统计得到的 15 种频次 >10 的突变类型有 11 种存在于亚洲人群中, 这些因素可能是导致亚洲耳聋人群 SLC26A4 基因突变结果异质性



中央为 Swiss Model 模拟的 SLC26A4 蛋白野生型三维结构,红色区域为 p.V138F 突变所在位置,红色箭头指向该氨基酸改变的放大图;蓝色区域为 p.T416P 突变所在位置,蓝色箭头指向该氨基酸改变的放大图;橙色区域为 p.H723R 突变位置,橙色箭头指向该氨基酸改变的放大图;绿色区域 p.G209V 突变位置,绿色箭头指向该氨基酸改变的放大图;黄色区域 SLC26A4 第 8 外显子区域,黄色箭头指向 c.IVS7-2A>G 或 c.IVS8+1G>A 突变导致的第 8 外显子缺失的 SLC26A4 蛋白三维结构。

图 4 Swiss Model 高频突变蛋白三维结构预测
Figure 4 Protein structure prediction by Swiss Model

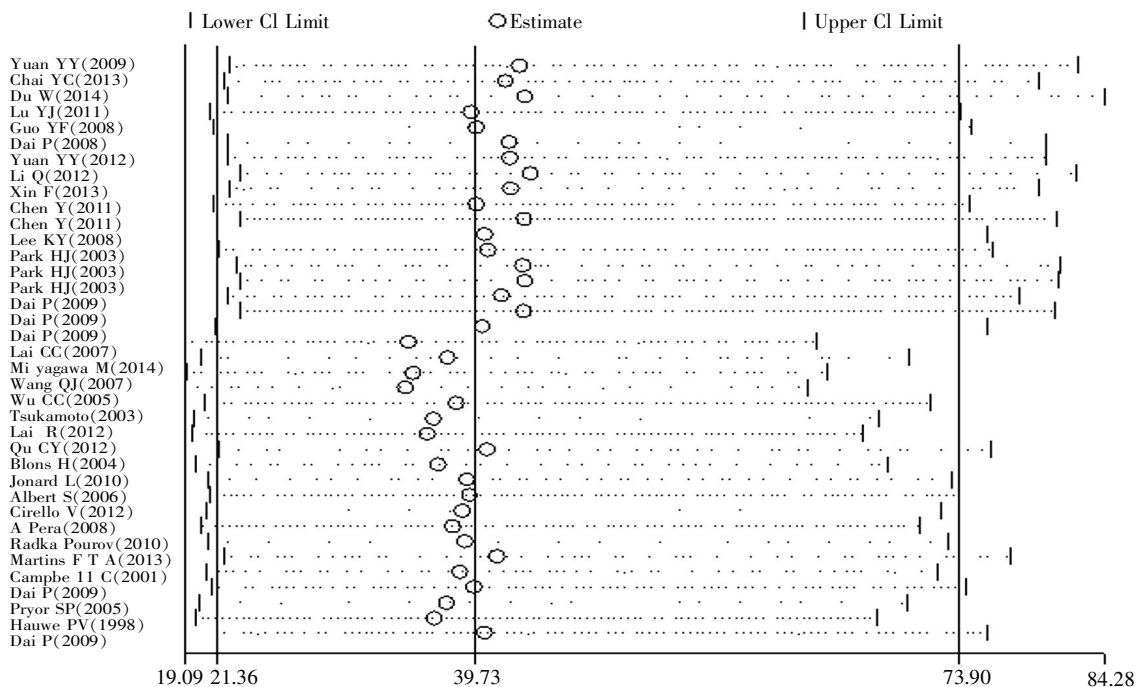


图 5 敏感性分析图
Figure 5 Sensitivity analysis of pooled SLC26A4 mutation ORs

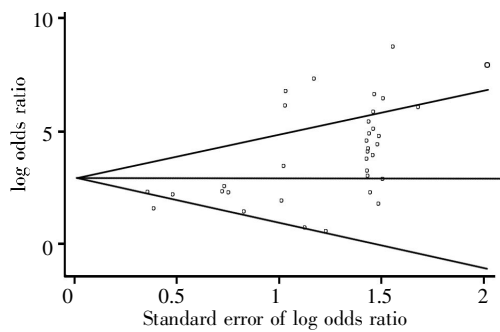


图 6 Begg's 检验漏斗图

Figure 6 Begg's funnel plots of publication bias

的主要因素。对高频 SLC26A4 基因突变的分层分析显示,SLC26A4 基因突变频率最高的 c.IVS7-2A>G 基因型 Meta 分析结果存在明显异质性,λ 的可信区间提示可能存在多种遗传模型,这种作用模式的差异也提示 SLC26A4 c.IVS7-2A>G 与环境可能存在复杂的交互作用,这与本研究分析得到的 SLC26A4 c.IVS7-2A>G 种族特异性分布结果相一致。种族特异性分析显示 SLC26A4 c.IVS7-2A>G 突变频率在亚洲地区人群中高达 12.53%,而在北美洲仅为 2.00%,在欧洲和南美洲人群中并无报道。其他 5 种高频 SLC26A4 突变则无明显遗传模型异质性。c.IVS7-2A>G、c.IVS8+1G>A、p.H723R、p.T416P、p.V138F 和 p.G209V 均与多地区人群耳聋的发病风险相关。本研究获得亚洲人群耳聋的 SLC26A4 突变热点为 c.IVS7-2A>G,而欧美地区耳聋人群该基因的突变热点则为 c.IVS8+1G>A,这两种剪接位点的基因变异都造成了 SLC26A4 第 8 外显子的缺失,进而导致 SLC26A4 基因编码的蛋白(Pendrin)结构的明显变化,从而造成功能缺陷,以上提示 SLC26A4 第 8 外显子缺失增加耳聋发病风险。

对以人群为基础的分子关联研究进行 Meta 分析,其主要目的在于探索分子突变与疾病发生风险的关系,并探讨各研究间是否存在异质性。本研究通过遗传效应异质性分析,强烈提示 SLC26A4 基因突变在耳聋人群中存在地区和种族的异质性,6 种高频突变增加遗传性耳聋发病风险;同时本研究也提示 SLC26A4 c.IVS7-2A>G 突变对亚洲人群耳聋影响较为显著,SLC26A4 c.IVS8+1G>A 突变对欧美人种的耳聋较为显著。此外,对纳入文献的发表偏倚检验 $P=0.053$,提示无明显发表性偏倚,但由于各地的 SLC26A4 突变频率统计数据完整性不一致,且存在

尚未发表的有关 SLC26A4 突变频率的研究报告,因此关于 SLC26A4 热点突变的资料仍需的人群数量、基因种类、遗传背景调查等方面继续补充完善。

[参考文献]

- [1] Mcoelular Otolaryngology Research Laboratory [EB/OL]. [2012-01-01]. <http://www.healthcare.uiowa.edu/labs/pendredandbor>
- [2] Pourová R, Janousek P, Jurovecík M, et al. Spectrum and frequency of SLC26A4 mutations among Czech patients with early hearing loss with and without enlarged vestibular aqueduct(EVA)[J]. *Ann Hum Genet*, 2010, 74(4):299-307
- [3] Albert S, Blons H, Jonard L, et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations[J]. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(6):773-779
- [4] Du W, Cheng J, Ding H, et al. A rapid method for simultaneous multi-gene mutation screening in children with nonsyndromic hearing loss[J]. *Genomics*, 2014, 104(4):264-270
- [5] Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by SLC26A4 mutations in the Japanese: a large cohort study[J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(5):262-268
- [6] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [EB/OL]. [2012-11-25]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- [7] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. *Biometrics*, 1994, 50(4):1088-1101
- [8] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414):557-560
- [9] Yuan Y, You Y, Huang D, et al. Comprehensive molecular etiology analysis of nonsyndromic hearing impairment from typical areas in China[J]. *J Transl Med*, 2009, 7(1):79
- [10] Chai Y, Huang Z, Tao Z, et al. Molecular etiology of hearing impairment associated with nonsyndromic enlarged vestibular aqueduct in East China[J]. *Am J Med Genet*, 2013, 161A(9):2226-2233
- [11] Lu Y, Dai D, Chen Z, et al. Molecular screening of patients with nonsyndromic hearing loss from Nanjing city of China[J]. *J Biomed Res*, 2011, 25(5):309-318
- [12] Hu X, Liang F, Zhao M, et al. Mutational analysis of the SLC26A4 gene in Chinese sporadic nonsyndromic hearing-impaired children[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryn-*

- gol, 2012, 76(10): 1474–1480
- [13] Guo YF, Liu XW, Guan J, et al. GJB2, SLC26A4 and mitochondrial DNA A1555G mutations in prelingual deafness in Northern Chinese subjects[J]. *Acta Otolaryngol*, 2008, 128(3): 297–303
- [14] Dai P, Yuan Y, Huang D, et al. Molecular etiology of hearing impairment in Inner Mongolia: mutations in SLC26A4 gene and relevant phenotype analysis[J]. *J Transl Med*, 2008, 6(1): 74
- [15] Yuan Y, Guo W, Tang J, et al. Molecular epidemiology and functional assessment of novel allelic variants of SLC26A4 in non-syndromic hearing loss patients with enlarged vestibular aqueduct in China[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49984
- [16] Li Q, Zhu QW, Yuan YY, et al. Identification of SLC26A4 c.919-2A >G compound heterozygosity in hearing-impaired patients to improve genetic counseling[J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 225
- [17] Qu C, Sun X, Shi Y, et al. Microarray-based mutation detection of pediatric sporadic nonsyndromic hearing loss in China[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76(2): 235–239
- [18] Xin F, Yuan Y, Deng X, et al. Genetic mutations in nonsyndromic deafness patients of Chinese minority and Han ethnicities in Yunnan, China[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(1): 312
- [19] Chen Y, Tudi M, Sun J, et al. Genetic mutations in non-syndromic deafness patients of Uyghur and Han Chinese Ethnicities in Xinjiang, China: A comparative study[J]. *J Transl Med*, 2011, 9(1): 154
- [20] Lee KY, Choi SY, Bae JW, et al. Molecular analysis of the GJB2, GJB6 and SLC26A4 genes in Korean deafness patients[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72(9): 1301–1309
- [21] Park HJ, Shaikat S, Liu XZ, et al. Origins and frequencies of SLC26A4(PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(4): 242–248
- [22] Dai P, Stewart AK, Chebib F, et al. Distinct and novel SLC26A4/Pendrin mutations in Chinese and U.S. Patients with nonsyndromic hearing loss[J]. *Physiol Genomics*, 2009, 38(3): 281–290
- [23] Lai CC, Chiu CY, Shiao AS, et al. Analysis of the SLC26A4 gene in patients with Pendred syndrome in Taiwan[J]. *Metabolism*, 2007, 56(9): 1279–1284
- [24] 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
- [25] Wu CC, Chen PJ, Hsu CJ. Specificity of SLC26A4 mutations in the pathogenesis of inner ear malformations[J]. *Audiol Neurootol*, 2005, 10(4): 234–242
- [26] Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, et al. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese[J]. *Eur J Hum Genet*, 2003, 11(12): 916–922
- [27] Lai R, Hu P, Zhu F, et al. Genetic diagnosis and cochlear implantation for patients with nonsyndromic hearing loss and enlarged vestibular aqueduct[J]. *J Laryngol Otol*, 2012, 126(4): 349–355
- [28] Jonard L, Niasme-Grare M, Bonnet C, et al. Screening of SLC26A4, FOXI1 and KCNJ10 genes in unilateral hearing impairment with ipsilateral enlarged vestibular aqueduct[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74(9): 1049–1053
- [29] Cirello V, Bazzini C, Vezzoli V, et al. Molecular and functional studies of 4 candidate loci in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 351(2): 342–350
- [30] Pera A, Villamar M, Viñuela 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
- [31] Blons H, Feldmann D, Duval V, et al. Screening of SLC26A4 (PDS) gene in Pendred's syndrome: a large spectrum of mutations in France and phenotypic heterogeneity[J]. *Clin Genet*, 2004, 66(4): 333–340
- [32] Martins FT, Ramos PZ, Svidnicki MC, et al. Optimization of simultaneous screening of the main mutations involved in non-syndromic deafness using the TaqMan Open Array Genotyping Platform[J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 112
- [33] 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
- [34] Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, et al. SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities[J]. *J Med Genet*, 2005, 42(2): 159–165
- [35] Van Hauwe P, Everett LA, Coucke P, et al. Two frequent missense mutations in Pendred syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(7): 1099–1104