· 出生缺陷筛查与遗传诊断 ·

西藏山南地区新生儿遗传代谢性疾病及 4 个常见耳聋基因筛查结果分析

郭芷[1]，曲珍[2]，陈军[2]，玉珠拉姆[3]，齐桂[1]，德青[2]，杜宝婷[2]，汪生珍[2]，拉姆卓玛[2]，贵桑[3]，鄢进[1]，汪献旺[1]，杨辉[1]，龚权[1]

1. 长江大学医学部检验系，湖北 荆州　434023；2. 山南妇幼保健院；3. 重庆华大医学检验中心

摘　要：目的　分析西藏山南地区新生儿中 48 种遗传代谢病(IMD)及 4 种常见耳聋基因的突变情况，为高原地区新生儿遗传病的早期筛查和防控提供基础数据支持。**方法**　选取 2021 年 12 月 15 日—2022 年 12 月 31 日期间在山南地区 12 家医疗机构出生的活产新生儿作为观察对象，对 1 456 名新生儿采用串联质谱分析检测氨基酸、有机酸和脂肪酸代谢物水平，1 497 名进行了 4 个耳聋基因 *GJB2*，*GJB3*，*SLC26A4*，*MT-RNR1* 的 20 个常见位点的筛查，将筛查结果进行综合分析。**结果**　山南地区新生儿 IMD 初筛阳性率为 1.79%(26/1 456)。从疾病种类来看，高苯丙氨酸血症(8 例，占 34.6%)最常见，1 例疑似；其次为丙酸血症/甲基丙二酸血症(7 例，占 26.9%)，原发性肉碱转运缺乏症(4 例，占 15.4%)。4 个常见耳聋基因的 20 个常见位点的初筛阳性率为 1.74%(26/1 497)，*MT-RNR1*(12S rRNA)基因突变在本地区检出人数最多(14 例，占 53.8%)，其次是 *GJB2* 基因(8 例，占 30.8%)。**结论**　山南地区新生儿 IMD 质谱筛查阳性率高于全国新生儿的筛查阳性率，也高于同属高原的青海地区筛查结果；4 种常见耳聋基因携带率低于国内其它地区。本研究为高原地区新生儿筛查的策略优化及 IMD 防控提供参考。

关键词：　遗传代谢性疾病；耳聋基因；新生儿疾病筛查；高原地区

中图分类号：R179　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1008-6579(2026)11-1189-07　　doi:10.11852/zgetbjzz2025-0707

Newborn screening results for inherited metabolic disorders and four common deafness-associated genes in Shannan, Tibet, China

GUO Zhi[1], QU Zhen[2], CHEN Jun[2], YUZHU Lamu[3], QI Gui[1], DE Qing[2], DU Baoting[2], WANG Shengzhen[2], LAMU Zhuoma[2], GUI Sang[3], YAN Jin[1], WANG Xianwang[1], YANG Hui[1], GONG Quan[1]

1. Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434023, China; 2. Shannan Maternal and Child Health Center; 3. Chongqing Huada Medical Laboratory Center

Corresponding authors: YANG Hui, E-mail: yanghui2016@yangtzeu.edu.cn; GONG Quan, E-mail: 57877891@qq.com

Abstract: Objective　To analyze the mutation profiles of 48 inherited metabolic disorders (IMDs) and 4 common deafness-associated genes among newborns in Shannan, Tibet, in order to provide baseline data for early screening and prevention of genetic diseases in high-altitude regions. **Methods**　Live-born neonates delivered in 12 health service centers in the Shannan region between December 15, 2021, and December 31, 2022, were enrolled. Tandem mass spectrometry was performed in 1 456 newborns to measure amino acids, organic acids, and fatty-acid metabolites. In addition, 1 497 newborns were screened for 20 common variants in four deafness-associated genes (*GJB2*, *GJB3*, *SLC26A4*, and *MT-RNR1*). Screening results were summarized descriptively. **Results**　The initial positive screening rate for IMDs was 1.79% (26/1 456), covering nine categories of suspected IMDs/abnormal screening profiles. Hyperphenylalaninemia (8 cases, 34.6%, including 1 suspected case) was the most prevalent, followed by propionic acidemia/methylmalonic acidemia (7 cases, 26.9%) and primary carnitine transporter deficiency (4 cases, 15.4%). The positive screening rate for the four deafness genes was 1.74% (26/1 497). *MT-RNR1* variants were the most frequent (14 cases, 53.8%), followed by *GJB2* variants (8 cases, 30.8%). **Conclusions**　The initial positive rate of IMD screening in Shannan is higher than the national average and reported in Qinghai, another plateau region of China, and the carrier rate of common deafness genes is lower than the national average. This study provides a scientific reference for optimizing newborn screening strategies and preventing genetic diseases in high-altitude regions.

Keywords:　inherited metabolic disorders; deafness gene; newborn screening; high-altitude areas

基金项目：山南市本级科技计划项目(SNSBJKJJHXM2023013)；长江大学医学部科技援藏“医卫人才培养计划项目”(2023YZ01)

作者简介：郭芷(2001—)，女，本科学历，主要研究方向为新生儿代谢疾病。

通信作者：杨辉，E-mail：yanghui2016@yangtzeu.edu.cn；龚权，E-mail：57877891@qq.com

新生儿疾病筛查是提高人口素质、降低出生缺陷、减少残疾儿童发生的一项重要措施。2022 年全国新生儿遗传代谢性疾病筛查率已超过 90%[1]，西藏地区也持续加强出生缺陷综合防治和新生儿疾病筛查工作，逐步完善筛查、诊断及干预服务体系。2023 年，西藏自治区进一步提出全面开展新生儿遗传代谢病和听力障碍筛查，并加强出生缺陷防治人才队伍建设和基层筛查能力建设[2]。基于近年来医疗卫生资源投入、人才援藏及出生缺陷防治政策持续推进，西藏地区新生儿疾病筛查服务能力和覆盖水平已得到明显改善。听力障碍是常见的出生缺陷之一，早期发现和干预对于改善患儿后续发育具有重要意义[3]。随着新生儿听力筛查工作的持续开展，我国新生儿听力异常仍较为常见。全国性调查显示，我国新生儿听力筛查覆盖率由 2008 年的 29.9%提高至 2016 年的 86.5%，2016 年我国新生儿听力障碍检出率为 0.23%[4]。此外，薛秋霞等[5]对嘉兴市 2019—2021 年 118 513 例新生儿的听力筛查及随访情况进行分析，最终确诊听力异常 429 例，听力异常率为 3.61‰。其中遗传因素在其中起重要作用，目前已知与耳聋相关的基因超过 300 个[6]，其中 *GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4*（PDS）、*MT-RNR1*（12S rRNA）等 4 个常见基因的 20 个高发突变位点，在中国人群中具有较高的携带率[7]。尤其是 *MT-RNR1* 基因突变，已被证实可导致个体在正常剂量氨基糖苷类抗生素暴露下发生严重听力损失，是药物性耳聋最明确的遗传易感因素之一[8]。检测这些位点对于识别先天性耳聋、大前庭水管综合征及药物性耳聋等疾病具有重要意义，可实现早期干预和治疗，减少听力障碍的发生。

目前针对中国高原人群耳聋基因突变以及代谢相关疾病的研究仍相对有限，已有证据显示，高原人群可能因长期适应低氧而具有一些独特的遗传特征和代谢特征[9]。鉴于此，本研究对西藏山南地区 2022 年度新生儿遗传代谢性疾病和耳聋基因筛查数据进行系统分析，旨在了解新生儿遗传代谢性疾病（inherited metabolic diseases，IMD）的检出情况及耳聋基因的携带频率，为高原地区新生儿出生缺陷的早期发现、干预与防治提供科学依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 2021 年 12 月 15 日—2022 年 12 月 31 日，选取西藏山南地区在当地 11 家县（区）卫生服务中心（山南市乃东区、琼结县、措美县、错那县、加查县、浪卡子县、隆子县、洛扎县、桑日县、扎囊县、曲松县卫生服务中心），以及 1 家县级人民医院（西藏贡嘎县人民医院）共 12 个县（区）所属医疗机构出生的活产新生儿为观察对象。本研究已通过山南市妇幼保健院伦理审查委员会审核批准（伦理审批号 20260202），且所有研究对象监护人均签署新生儿筛查知情同意书。

1.2 样本收集 经家长知情同意，由专业人员采集新生儿生后 72h（充分哺乳）的足底血 2～3 滴，滴于筛查专用滤纸片上，自然干燥，密封，置于 2℃～8 ℃冰箱保存。由重庆华大基因公司拉萨分中心专人负责样本统一收集，48h 送至武汉华大基因临床检验中心进行检测分析。

1.3 串联质谱分析 采用串联质谱技术（MS/MS）进行筛查，每一个环节均按照标准操作进行。筛查包括氨基酸代谢缺陷 21 种（包括常见的苯丙酮尿症、非酮性高甘胺酸血症、高苯丙氨酸血症（hyperphenylalaninemia，HPA）、高胱氨酸尿症、酪氨酸血症Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型等）；有机酸代谢缺陷 13 种（包括甲基丙二酸血症（methylmalonic acidemia，MMA）、异戊酸血症、丙酸血症（propionic acidemia，PA）、丙酮酸脱氢酶缺乏症等）；脂肪酸氧化障碍 14 种[包括脂肪酸β氧化障碍、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、异丁酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症（lsobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency，IBDD）、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症（short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency，SCADD）、肉碱代谢缺陷等]，共 48 种遗传代谢病。

由质谱室专业技术人员根据血中特异性氨基酸或酰基肉碱以及相关参数比值的异常程度给出初步分析结果，实验报告送至遗传代谢性疾病专科医生审核。当出现可疑阳性情况由儿科医生按照特异性指标的异常变化以及临床特点进行综合判断；对于判断为明显可疑阳性的，召回复查并随访监测。

1.4 耳聋基因检测 采用联合探针捕获测序法对中国人群中遗传性耳聋 4 个常见基因 *GJB2*，*GJB3*，*SLC26A4*，*MT-RNR1*（12S rRNA）的 20 个高发突变位点（*GJB2*：c.299_300delAT、c.235delC、c.176_191del16、c.35delG、c.109G＞A、c.167delT；*GJB3*：c.538C＞T、c.547G＞A、c.467C＞T；*SLC26A4*：c.1229C＞T、c.1174A＞T、IVS7-2A＞G、c.2168A＞G、c.707T＞C、c.754T＞C、c.1975G＞C、c.589G＞A；*MT-RNR1*：m.1555A＞G、m.1494C＞T、m.1095T＞C）进行检测。该检测可辅助先天性耳聋，大前庭水管综合征，药物敏感性耳聋的诊断。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件对

相关数据进行统计分析，计数资料以例数和百分比表示（n，%），率的比较采用 χ^2 检验；当任一单元格的期望频数＜5 时，采用 Fisher 确切检验。检验水准 $\alpha=0.05$（双侧）。

2　结　果

2.1　一般情况　共有 1 497 名新生儿（男：751，女：746）接受耳聋基因筛查，1 456 名新生儿（男：732，女：724）接受遗传代谢性疾病筛查。这些新生儿来自山南 12 个县（区），其中山南市乃东区 288 例（19.2%），琼结县 85 例（5.7%），措美县 64 例（4.3%），错那县 62 例（4.2%），贡嘎县 187 例（12.5%），加查县 146 例（9.8%），浪卡子县 102 例（6.8%），隆子县 184 例（12.3%），洛扎县 96 例（6.4%），桑日县 50 例（3.3%），扎囊县 167 例（11.2%），曲松县 66 例（4.4%）。

2.2　遗传代谢性疾病的筛查率及发病类型　1 456 名新生儿接受氨基酸和肉碱/酰基肉碱分析，检测出代谢异常 26 例，初筛阳性率为 1.79%。其中男童 15 例（15/732），女童 11 例（11/724），不同性别间代谢异常发病率差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。26 例中有 12 例氨基酸代谢异常，其中 8 例 HPA，1 例疑似 HPA，2 例酪氨酸血症（tyrosinemia，TYR）和 1 例疑似非酮性高甘氨酸血症（nonketotic hyperglycinemia，NKH）；9 例有机酸代谢异常中，7 例 PA/MMA，1 例 2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症（2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency，2-MBD）/异戊酸血症（isovaleric acidemia，IVA）和 1 例 IBDD/SCADD；5 例脂肪酸氧化障碍中，4 例原发性肉碱转运缺乏症（primary carnitine deficiency，PCD）和 1 例多种脂肪酸氧化障碍（multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency，MADD）。

26 例初筛阳性新生儿分布在山南 11 个县、区，其中山南市 4 例（4/279），琼结县 1 例（1/82），措美县 2 例（2/63），错那县 2 例（2/59），贡嘎县 2 例（2/185），加查县 5 例（5/141），浪卡子县 2 例（2/101），隆子县 2 例（2/183），洛扎县 3 例（3/94），扎囊县 2 例（2/160），曲松县 1 例（1/61）。

表 1　新生儿 IMD 串联质谱筛查阳性病例情况

Tab. 1　Positive newborn cases detected by MS/MS screening for IMDs

疾病类型	例数（例）	男（例）	女（例）	初筛结果
氨基酸代谢异常				
HPA	8/9（1 例疑似）	0	1	Phe：132.04；Arg：50.89；Cit：43.51；Val：203.81
		0	1	Phe：125.32；Arg：56.88；Met：59.60；Tyr：263.61
		1	0	Phe：209.06；Met：55.27；Tyr：276.24
		0	1	Phe：166.01；Met：72.86
		1	0	Phe：147.67；Arg：68.72；Gly：890.69；Met：60.93
		0	1	Phe：205.91
		1	0	Phe：156.02
		1	0	Phe/Tyr：2.23；Arg：40.76
		1（疑似）	0	Phe：150.61；Gly：1018.88；Met：50.89
TYR	2	0	1	Tyr：368.35
		1	0	Tyr：1481.76；Phe：181.49；Val：243.64；C3/C2：0.21
NKH	1（疑似）	1（疑似）	0	Gly：1166.82；Met：50.25；Tyr：20.61（降低）
有机酸代谢异常				
PA/MMA	7	0	1	C3：6.03；C16：5.53
		1	0	C3：6.36；C3/C2：0.40
		1	0	C3：6.25；C3/C2：0.23
		1	0	C3：6.20；C3/C2：0.28；C3/C0：0.22
		1	0	C3：6.69；C3/C2：0.29；C3/C0：0.25
		0	1	C3：5.92；C3/C2：0.21
		0	1	C3：5.16；C3/C2：0.21
2-MBD/IVA	1	1	0	C5：0.96；C5/C2：0.06
IBDD/CADD	1	1	0	C4：1.34；C4/C2：0.04
脂肪酸氧化障碍				
PCD	4	0	1	C0：8.43（降低）；C18：2：0.03
		0	1	C0：14.78（降低）；C18：2：0.09；Phe/Tyr：1.77
		1	0	C0：9.84（降低）；C2：4.00（降低）；C3：0.36（降低）；C14：0.03（降低）；C16：0.23（降低）
		0	1	C0：4.02（降低）；C2：1.66（降低）；C31.04（降低）；C4：0.04（降低）；C4DC：0.02（降低）；C4OH：0.01（降低）；C12\C14\C16\C16：1\C18\C18：1\C18：2（降低）；Phe/Tyr：2.01；Trp：14.63（降低）
MADD	1	1	0	Gly：1353.28；C4OH：0.56；C8：0.21；C10：0.37；C14：0.55；C16：5.50；C16：1：0.48；C16OH：0.12

2.3 耳聋基因的初筛阳性率及突变类型 1 497 名 4 种常见耳聋基因筛查新生儿中，检测出携带耳聋基因突变 26 例，初筛阳性率为 1.74%，其中男童 11 例(11/751)，女童 15 例(15/746)，不同性别间耳聋基因携带率差异无统计学意义($\chi^2=0.616$，$P>0.05$)。*MT-RNR1* 基因突变检出人数最多(14 人，占 53.8%)，其中 9 例为 m.1095T>C 同质性突变和 5 例为 m.1555A>G 同质性突变；其次是 *GJB2* 基因突变 8 例(30.8%)，其中 7 例为 c.299_300delAT 杂合突变和 1 例为 c.235delC 杂合突变。*GJB3* 基因突变仅 1 例(3.8%)，为 c.538C>T 杂合突变。*SLC26A4* 基因突变 3 例(11.5%)，分别为 c.589G>A 杂合突变，c.1174A>T 杂合突变和 IVS7-2A>G(c.919-2A>G)杂合突变各 1 例。见表 2。

26 例初筛阳性新生儿分布在山南 9 个县、区，其中山南市 6 例(6/288)，琼结县 2 例(2/85)，贡嘎县 2 例(2/187)，加查县 1 例(1/146)、浪卡子县 1 例(1/102)，隆子县 5 例(5/184)，洛扎县 3 例(3/96)、桑日县 2 例(2/50)、扎囊县 4 例(4/167)。

表 2 新生儿耳聋基因初筛阳性病例情况

Tab. 2 Summary of positive cases identified in initial newborn deafness gene screening

基因	相关疾病	基因位点	例数(例)	男(%)	女(%)
GJB2	先天性重度或极重度感音神经性耳聋	c.299_300delAT 杂合突变	7	4(57.1)	3(42.9)
		c.235delC 杂合突变	1	0(0.0)	1(100.0)
GJB3	后天高频感音神经性耳聋	c.538C>T 杂合突变	1	0(0.0)	1(100.0)
SLC26A4	大前庭水管综合征，先天或后天中度以上感音神经性耳聋	c.589G>A 杂合突变	1	1(100.0)	0(0.0)
		c.1174A>T 杂合突变	1	1(100.0)	0(0.0)
		IVS7-2A>G(c.919-2A>G)杂合突变	1	0(0.0)	1(100.0)
MT-RNR1	药物敏感性耳聋	m.1095T>C 同质性突变	9	2(22.2)	7(77.8)
		m.1555A>G 同质性突变	5	3(60.0)	2(40.0)

3 讨 论

3.1 山南地区新生儿遗传代谢疾病发生和耳聋基因突变情况 山南是西藏自治区下辖地级市，地处青藏高原以南，平均海拔在 3 700m 左右。该地区新生儿疾病筛查起步较晚、既往主要开展先天性甲状腺功能低下症(congenital hypothyroidism，CH)和苯丙酮尿症(phenylketonuria，PKU)两项，近年来筛查病种逐步拓展。此次利用串联质谱技术对该地区新生儿 IMD 发生情况进行了调查，同时也对该人群进行常见耳聋基因突变位点的检测。初筛结果显示山南地区新生儿 IMD 发生率为 1.79%，4 个常见耳聋基因的突变携带率为 1.74%，为该地区相关遗传性疾病的早期识别和进一步研究提供了基础依据。

3.2 新生儿遗传代谢性疾病发病率的比较分析 IMD 是一组由于遗传性代谢途径异常，导致代谢物蓄积或重要生理活性物质缺乏的疾病，具有高度异质性的临床表型[10-11]。IMD 病种繁多，早期临床表现不典型，常伴有起病快、易误诊、难确诊和病情严重等特点。近年来串联质谱技术的成功转化应用被誉为新筛领域重要的革新，目前已广泛应用于 IMD 筛查及临床高危患儿的检测[10]。

IMD 发病率在不同国家差异很大。我国不同地区的发病率也有很大差异。山南地区 1 456 例新生儿 IMD 质谱初筛阳性率为 1.79%，高于中国新筛中心报道的全国新生儿 IMD 质谱筛查阳性率[12]，亦高于青海地区 4 016 例新生儿初筛阳性率 1.47%[13]，及江苏常州地区 50 844 例新生儿的初筛阳性率 1.28%[14]，低于海口市 185 660 名新生儿遗传代谢病的初筛阳性率(4.12%)[15]。

山南地区绝大多是世代生活在高原的藏族人[16]。既往研究表明，高原人群在氧感应、能量代谢及血管调节等方面存在一定的遗传适应特征[9]，不同地区筛查阳性率存在一定差异，可能与研究人群的遗传背景、饮食结构、筛查平台及阳性判定标准等因素有关。本次山南地区样本量相对有限，初筛阳性率受随机波动影响较大，且初筛阳性并不等同于确诊，上述比较结果的解释需谨慎，尚需更大规模筛查数据及确诊结果予以验证。

3.3 山南地区新生儿遗传代谢疾病筛查结果 本研究筛查项目涵盖 48 种遗传代谢病，与国内发达省市基本一致。26 例初筛 IMD 阳性病例，疾病谱呈明显聚集性分布。其中，以 HPA 和 PA/MMA 最常见，其次是 PCD，该分布特征与我国新筛中心最新统计的患病率前位疾病谱高度融合一致[12]。

前期研究已证实新生儿体内氨基酸和肉碱代谢物水平存在地域和种族差异。健康的藏族新生儿苯丙氨酸(phenylalanine，Phe)水平较高，酪氨酸(tyro-

sine, Tyr)水平较低。Phe 是高苯丙氨酸血症新生儿筛查的重要检测指标之一[17]。山南地区以藏族人群为主，因此，有必要针对山南地区人群开展分子遗传学研究，结合高通量测序明确相关致病基因及变异谱，进一步完善当地 IMD 的遗传学特征。

3.4　山南地区耳聋基因筛查结果　山南是位于中国西藏的高海拔地区，该地区耳聋基因携带率为 1.74%，低于山东（4.98%）、天津（4.18%）、广东（4.16%）、江西（4.813%）等地区以及中国整体（5.12%）的新生儿携带率[7,18-19]。

线粒体基因 *MT-RNR1* 突变在本研究中最为常见，共检出 14 例（m.1095T>C 9 例，m.1555A>G 5 例），占本研究检出的所有耳聋基因突变新生儿的 53.8%（14/26）。线粒体对氧化应激较为敏感，高原低氧环境可能伴随氧化应激水平改变，有研究推测高原人群的线粒体基因组可能受到不同程度的氧化损伤[20]。因此，本研究中 *MT-RNR1* 变异相对常见是否与高原低氧环境相关，仍需结合低海拔对照人群及更大样本研究进一步验证。值得注意的是，m.1555A>G 突变为目前公认的氨基糖苷类耳毒性易感变异之一[21-22]；m.1095T>C 的致聋外显率较低，其临床表现可能受药物暴露、核基因背景及线粒体单倍型等因素影响[23]。因此，对于检出 *MT-RNR1* 相关变异的新生儿，应加强遗传咨询，并在后续医疗过程中关注氨基糖苷类药物相关的耳毒性风险，以减少潜在的药物性听力损伤。

除线粒体基因外，*GJB2* 相关变异也是本研究的重要检出类型。*GJB2* 是中国人群非综合征性遗传性听力损失的重要致病基因之一[7]。本研究中 *GJB2* c.299_300delAT 杂合变异的等位基因频率为 0.234%。一项纳入 3 555 336 名中国新生儿、开展 20 个聋症相关变异遗传筛查的研究显示，该变异的等位基因频率为 0.242%[7]。尽管本研究样本量明显小于既往大样本研究，但两项研究中该变异的等位基因频率较为接近，提示山南地区新生儿中 *GJB2* c.299_300delAT 的检出情况与既往中国新生儿筛查结果具有一定一致性。另一方面，*GJB2* c.235delC 是亚洲人群中较为常见的耳聋相关变异，在内蒙古赤峰市和江苏南通市 284 名无亲缘关系的听力损失儿童的研究中，该变异占总突变等位基因的 71.64%[23]，但本研究仅检出 1 例杂合突变，检出例数较少。一项西北地区 107 例藏族耳聋患者中的研究表明，c.235delC 和 c.109G>A 等位基因频率最高，被认为是藏族人群中较常见的 *GJB2* 变异，但 c.235delC 的等位基因频率显著低于该地区汉族人群[24]。上述结果提示，不同民族及地区人群的耳聋相关遗传变异谱可能存在一定差异，开展筛查时有必要结合当地人群的遗传特征选择相应的检测位点。

SLC26A4 是 Pendred 综合症（Pendred syndrome，PDS）或扩大前庭导水管（enlarged vestibular aqueduct，EVA）相关听力损失的重要致病基因[25]。本研究共检出 3 例 *SLC26A4* 杂合突变（c.919-2A>G、c.589G>A 和 c.1174A>T）。其中，c.919-2A>G 是东亚人群中较为常见的 *SLC26A4* 变异[7,26-27]，但本研究仅检出 1 例，且未检出既往研究报道的另一常见变异 c.2168A>G。既往研究显示，*SLC26A4* 相关变异在藏族听力障碍人群中的检出较少，且部分杂合变异在患者和对照人群中均可检出，其致病性需结合进一步证据进行判断[28]。因此，本研究中 *SLC26A4* 相关变异的临床意义仍需结合变异分类、听力表型及影像学资料进行综合评价，现有结果尚不足以说明藏族人群 *SLC26A4* 相关变异具有特异性的群体特征。

此外，本研究仅检出 1 例 *GJB3* c.538C>T 杂合变异。既往研究曾报道该变异可能与迟发性高频感音神经性听力损失相关，但其致病作用在不同人群中的临床意义仍存在争议[29-30]，由于本研究未结合听力表型及长期随访资料，因此目前尚不能判断该变异在山南地区人群中的具体临床意义。这也提示，对于筛查发现的低频变异，仅依据基因检测结果判断其致病性存在一定局限，仍需要结合临床表型及随访资料进行综合评价。

本次筛查覆盖 4 个耳聋基因的 20 个常见突变位点，属于目前国内较常用的耳聋基因筛查方案，但受检测位点及样本量限制，尚不能全面反映山南地区藏族人群的遗传性耳聋变异谱。本研究亦未结合新生儿听力表型及长期随访资料，因此部分检出变异的临床意义仍需进一步明确。后续可结合高通量测序扩大致病基因及变异的检测范围，并通过多中心、大样本研究及长期随访，进一步明确藏族人群的耳聋遗传特征，逐步构建藏族人群耳聋遗传变异数据库，为优化高原地区新生儿耳聋筛查和早期干预策略提供依据。

利益冲突声明　本文不存在利益冲突

数据可用性声明　本研究原始数据因涉及参与者隐私保护、伦理要求及相关法律法规限制，无法公开共享。经脱敏处理后的数据可在合理请求下向通信作者申请获取。数据使用须经相关伦理审查，并在符合数据使用规定的前提下提供。

AIGC **工具使用声明**　在本研究论文的准备过程中，作者使用 ChatGPT（OpenAI）辅助进行语言润色、文字表达优化及

中英文翻译。作者已对 AIGC 生成内容进行审查、核实和编辑，并对论文的最终内容及其准确性承担全部责任。

参考文献

[1] 蒋丽红，杨茹莱，董敖，等. 中国新生儿筛查进展[J]. 浙江大学学报(医学版)，2023，52(6)：673-682.
Jiang LH, Yang RL, Dong A, et al. Progress of newborn screening in China[J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2023, 52(6): 673-682. (in Chinese)

[2] 西藏自治区人民政府办公厅关于印发西藏自治区残疾预防行动计划(2021—2025 年)的通知[J]. 西藏自治区人民政府公报，2022，(12)：1-7.

[3] Feng Y, Hu S, Zhao S, et al. Recent advances in genetic etiology of non-syndromic deafness in children[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1282663.

[4] Yuan X, Deng K, Zhu J, et al. Newborn hearing screening coverage and detection rates of hearing impairment across China from 2008—2016[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 360.

[5] 薛秋霞. 嘉兴市 2019—2021 年新生儿听力筛查、诊断、随访现状分析[J]. 中华耳科学杂志，2024，22(6)：1044-1047.
Xue QX. To analyze the status of hearing screening, diagnosis and follow-up of newborns in Jiaxing City from 2019 to 2021[J]. Chin J Otol, 2024, 22(6): 1044-1047. (in Chinese)

[6] Zhu Y, Wang T, Sun X, et al. A novel mutation in ACTG1 as the probable cause of nonsyndromic hearing loss in Chinese Han population [J]. Neural Plast, 2026, 2026(1): e4050645.

[7] Zhang J, Wang H, Yan C, et al. The frequency of common deafness-associated variants among 3 555 336 newborns in China and 141 456 individuals across seven populations worldwide[J]. Ear Hear, 2023, 44(1): 232-241.

[8] Gaafar D, Baxter N, Cranswick N, et al. Pharmacogenetics of aminoglycoside-related ototoxicity: A systematic review [J]. J Antimicrob Chemother, 2024, 79(7): 1508-1528.

[9] Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet[J]. Science, 2010, 329(5987): 72-75.

[10] Lai LM, Gropman AL, Whitehead MT. MR neuroimaging in pediatric inborn errors of metabolism[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(4): 861.

[11] 宣兆宇. 串联质谱技术在新生儿遗传代谢性疾病筛查中的应用[J]. 中国妇幼保健，2022，37(17)：3290-3293.
Xuan ZY. Application of tandem mass spectrometry in the screening of neonatal genetic metabolic diseases [J]. Chinese Journal of Maternal and Child Health, 2022, 37(17): 3290-3293. (in Chinese)

[12] 顾学范，韩连书，余永国. 中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望[J]. 罕见病研究，2022，1(1)：13-19.
Gu XF, Han LS, Yu YG. Current status and prospects of screening for newborn hereditary metaboolic disease[J]. J Rare Dis, 2022, 1(1): 13-19. (in Chinese)

[13] 赵得雄，吴梦圆，吴冰冰，等. 串联质谱检测和高通量测序对青海地区新生儿出生缺陷筛查和诊断的横断面调查[J]. 中国循证儿科杂志，2019，14(4)：247-253.
Zhao DX, Wu MY, Wu BB, et al. Cross-sectional study on screening and diagnosis of neonatal birth defects in the Qinghai area by tandem mass spectrometry and high throughput sequencing[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2019, 14(4): 247-253. (in Chinese)

[14] 刘洪喜，朱志平，虞斌，等. 串联质谱与高通量测序技术在新生儿疾病筛查中的应用[J]. 现代预防医学，2020，47(1)：115-118.
Liu HX, Zhu ZP, Yu B, et al. Combined application of tandem mass spectrometry and high-throughput sequencing in neonatal screening[J]. Mod Prev Med, 2020, 47(1): 115-118. (in Chinese)

[15] 韩燕媚，付彬彬，王慧静，等. 海口市新生儿遗传代谢病筛查结果及基因突变特点分析[J]. 现代预防医学，2024，51(11)：1982-1987.
Han YM, Fu BB, Wang HJ, et al. Screening results of neonatal genetic metabolic diseases and analysis of gene mutation in Haikou[J]. Mod Prev Med, 2024, 51(11): 1982-1987. (in Chinese)

[16] Kinota F, Droma Y, Kobayashi N, et al. The contribution of genetic variants of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha gene to high-altitude hypoxia adaptation in Sherpa highlanders[J]. High Alt Med Biol, 2023, 24(3): 186-192.

[17] Zhang C, Dha D, Cheng Y, et al. A preliminary investigation of amino acid and acylcarnitine levels in neonates from the Tibet autonomous[J]. Front Genet, 2022, 13: 941938.

[18] Luo H, Yang Y, Wang X, et al. Concurrent newborn hearing and genetic screening of common hearing loss variants with bloodspot-based targeted next generation sequencing in Jiangxi Province[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 1020519.

[19] 文铖，黄丽辉，解舒婷，等. 中国部分地区新生儿耳聋基因筛查现况调查[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2020，34(11)：972-977.
Wen C, Huang LH, Xie ST, et al. Current status of newborn deafness gene screeningin parts of China[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2020, 34(11): 972-977. (in Chinese)

[20] Luo Y, Yang X, Gao Y. Mitochondrial DNA response to high altitude: A new perspective on high-altitude adaptation[J]. Mitochondrial DNA, 2013, 24(4): 313-319.

[21] Lebreton L, Hennart B, Baklouti S, et al. Pharmacogenetics of aminoglycoside ototoxicity: State of knowledge and practics-Recommendations of the Francophone Network of Pharmacogenetics (RNPGx)[J]. Therapie, 2024, 79(6): 709-717.

[22] Huang Q, Liu Y, Lei W, et al. Detecting mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity by noninvasive prenatal testing[J]. J Clin Lab Anal, 2023, 37(1): e24827.

[23] 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: 79.

[24] Bian P, Xu B, Zhao X, et al. Analysis of *GJB2* gene muta-

tions in 1 330 deafness cases of major ethnic groups in northwest China[J]. Inquiry, 2022, 59: 469580211055571.

[25] Honda K, Griffith AJ. Genetic architecture and phenotypic landscape of *SLC26A4*-related hearing loss[J]. Hum Genet, 2022, 141(3-4): 455-464.

[26] Danilchenko VY, Zytsar MV, Maslova EA, et al. Selection of diagnostically significant regions of the *SLC26A4* gene involved in hearing loss[J]. IJMS, 2022, 23(21): 13453.

[27] Danilchenko VY, Zytsar MV, Maslova EA, et al. Insight into the natural history of pathogenic variant c.919-2A>G in the *SLC26A4* gene involved in hearing loss: The evidence for its common origin in southern Siberia (Russia)[J]. Genes, 2023, 14(4): 928.

[28] Yuan Y, Zhang X, Huang S, et al. Common molecular etiologies are rare in nonsyndromic Tibetan Chinese patients with hearing impairment[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30720.

[29] Tian Y, Chang A, Zhao J, et al. Comparative analysis of allele frequencies of 15 deafness gene variants between hearing-loss and normal populations in Henan, China[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21185.

[30] Huang S, Huang B, Wang G, et al. The relationship between the *GJB3* c.538C>T variant and hearing phenotype in the Chinese population[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 102: 67-70.

收稿日期:2025-06-30　**修回日期**:2025-12-12　**本文编辑**:李少闻

深切悼念我刊原副主编丁宗一教授

我国著名儿科专家、儿童保健领域德高望重的泰斗、《中国儿童保健杂志》第一届编委会副主编、首都医科大学附属北京儿童医院丁宗一教授，因病医治无效，于 2026 年 9 月 27 日 21 时 28 分在北京逝世，享年 83 岁。《中国儿童保健杂志》编辑部全体同仁深感悲痛，谨向丁宗一教授致以深切哀悼。

丁宗一教授 1966 年毕业于北京第二医学院（现首都医科大学）儿科系，曾在张家口医学院附属医院儿科工作。1978—1981 年在协和医科大学攻读研究生，获儿科学硕士学位，后在中国医学科学院儿科研究所（现首都儿科研究所）工作，曾任儿童生长发育研究室主任。1993 年赴北京儿童医院、北京市儿科研究所工作，曾任营养研究室主任。

丁宗一教授毕生致力于儿童保健事业，在儿童营养与肥胖、生长发育、运动发育与体质健康、意外伤害及铅中毒等领域取得丰硕成果。曾获国家科技进步二等奖、北京市科技进步三等奖、吴阶平医学研究奖等荣誉。他长期关注环境与儿童健康，创立“儿童健康与环境研究室”，并参与婴幼儿配方奶粉国际标准的制定，为儿童健康事业作出了重要贡献。

丁宗一教授曾任中华医学会儿科分会儿童保健学组组长、中国医师协会儿童健康专业委员会首任主任委员等职务。作为《中国儿童保健杂志》第一届编委会副主编，他与本刊有着深厚的学术渊源。他对儿童保健事业的执着追求、严谨的治学态度和高尚的医德风范，是广大儿科和儿童保健同仁学习的榜样。

丁宗一教授将毕生精力奉献给儿童健康事业，遵照其生前遗愿，将遗体捐献予首都医科大学，用于医学教育与研究。他的离开是我国儿童保健领域的重大损失。我们将铭记先生的学术贡献与奉献精神，认真做好儿童保健学术传播工作，以实际行动寄托哀思。

深切缅怀丁宗一教授！

《中国儿童保健杂志》编辑部