

• 论 著 •

胃癌患者血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平检测及其临床意义*

朱 清¹,裴小红^{2△},黄重发¹,卜全慧¹,马小芬¹,张 芳¹,张海鸣³

(1. 中国人民解放军东部战区空军医院消化内科,江苏南京 210000;2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院消化内科,江苏苏州 215000;3. 江苏大学附属医院普外科,江苏镇江 212000)

摘 要:**目的** 探讨血清白细胞介素(IL)-37、ANOS1、胃动蛋白 1(GKN1)在胃癌患者中的水平变化及临床意义。**方法** 选择中国人民解放军东部战区空军医院消化内科收治的 145 例胃癌患者(研究组)和 60 例体检健康者(对照组)为研究对象,采用酶联免疫吸附试验检测各组受试者血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平,并进行比较,分析三者与肿瘤最大径、肿瘤组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-37、ANOS1、GKN1 对胃癌的诊断价值。**结果** 研究组血清 IL-37、ANOS1 水平明显高于对照组,血清 GKN1 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤最大径 >4 cm、低分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移胃癌患者血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平与肿瘤最大径 ≤ 4 cm、中-高分化、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移胃癌患者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,IL-37、ANOS1、GKN1 联合检测诊断胃癌发生的曲线下面积为 0.868,灵敏度和特异度分别为 0.895 和 0.837。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 IL-37、ANOS1 水平升高,GKN1 水平降低是影响胃癌发生的独立危险因素。**结论** 胃癌患者血清 IL-37、ANOS1 水平升高,血清 GKN1 水平降低,且与胃癌的发生与进展关系密切,血清 IL-37、ANOS1、GKN1 联合检测对胃癌诊断有一定临床应用价值。

关键词:胃癌; 白细胞介素-37; ANOS1; 胃动蛋白 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.22.008

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2020)22-2716-05

文献标识码:A

Levels of serum IL-37, ANOS1, GKN1 in patients with gastric cancer and its clinical significance*

ZHU Qing¹, PEI Xiaohong^{2△}, HUANG Chongfa¹, BU Quanhui¹,
MA Xiaofen¹, ZHANG Fang¹, ZHANG Haiming³

(1. Department of Gastroenterology, Eastern Theater Air Force Hospital of the PLA, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 2. Department of Gastroenterology, the 904th Hospital of the PLA Joint Service Support Force, Suzhou, Jiangsu 215000, China; 3. Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212000, China)

Abstract:**Objective** To investigate the changes and clinical significance of serum interleukin-37 (IL-37), ANOS1 and motilin 1 (GKN1) in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 145 patients with gastric cancer (experimental group) in Department of Gastroenterology, Eastern Theater Air Force Hospital of the Chinese People's Liberation Army and 60 healthy subjects (control group) were selected as subjects. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum IL-37, ANOS1 and GKN1 levels of each group, then compared and analyzed the relationships between these indicators and tumor diameter, pathological tissue differentiation, TNM stage and lymph node metastasis. The diagnostic value of serum IL-37, ANOS1 and GKN1 in gastric cancer was analyzed by receiver operator characteristic (ROC) curve. **Results** The serum IL-37 and ANOS1 levels in experimental group were higher than those in control group, and the serum GKN1 level in experimental group was lower than that in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences on serum levels of IL-37, ANOS1, GKN1 between gastric cancer patients with tumor diameter >4 cm, low tumor differentiation, TNM stage Ⅲ-Ⅳ, lymph node metastasis and

* 基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(BK2009208)。

作者简介:朱清,男,副主任医师,主要从事消化科及内镜操作研究。△ 通信作者,E-mail:1694980051@qq.com。

本文引用格式:朱清,裴小红,黄重发,等.胃癌患者血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平检测及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2020,41(22):2716-2720.

patients with tumor diameter $\leq$ 4 cm, tumor medium-high differentiation, TNM stage I – II, no lymph node metastasis ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of IL-37, ANOS1, GKN1 combined detection in the diagnosis of gastric cancer was 0.868, the sensitivity and specificity were 0.895 and 0.837 respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum IL-37, ANOS1 levels, and decreased GKN1 level were independent risk factors affecting gastric cancer. **Conclusion** The elevated serum levels of IL-37, ANOS1 and decreased serum level of GKN1 in gastric cancer patients relate to the occurrence and progression of gastric cancer. The combined detection of serum IL-37, ANOS1 and GKN1 has certain clinical application value in the diagnosis of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; interleukin-37; ANOS1; motilin1

胃癌是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,是全球因癌症导致死亡的第三大主要原因。早期胃癌患者的 5 年生存率超过 90%,晚期 5 年生存率不足 50%^[1]。早期诊断胃癌对提高患者治疗效果,降低患者病死率,以及改善患者的预后具有重要意义。白细胞介素(IL)-37 是 IL-1 家族的新成员,对于抑制先天免疫和炎性反应至关重要,并且在抑制细胞因子、趋化因子和中性粒细胞浸润中发挥重要作用^[2]。有研究表明,IL-37 在结肠癌、宫颈癌等恶性肿瘤中有抗肿瘤作用^[3]。ANOS1 作为一种相对分子质量为 100×10^3 的糖蛋白,在细胞黏附和迁移中起关键作用。研究发现,ANOS1 与肿瘤发展有关,ANOS1 表达水平升高可促进结肠癌的发展和转移^[4]。胃动蛋白 1 (GKN1)是胃动蛋白家族的成员之一,其可抑制上皮间质转化,并下调 Wnt 信号通路中 β -catenin 和 cyclin D1 的表达,发挥抑癌效应^[5]。研究发现,GKN1 具有保护胃黏膜、促进受伤黏膜修复、抑制肿瘤进展等功能^[6]。目前,关于 IL-37、ANOS1、GKN1 在胃癌患者血清中的研究较少。因此,本研究旨在分析血清 IL-37、ANOS1、GKN1 在胃癌患者中的表达及其对胃癌的诊断及预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月中国人民解放军东部战区空军医院消化内科收治的胃癌患者 145 例纳入研究组,其中男 80 例,女 65 例;年龄 30~78 岁,平均(58.93 $\pm$ 10.62)岁;肿瘤最大径>4 cm 92 例,最大径 $\leq$ 4 cm 53 例;肿瘤高分化 28 例,中分化 49 例,低分化 68 例;TNM 分期 I 期 29 例,II 期 45 例,III 期 53 例,IV 期 18 例;有淋巴结转移 84 例,无淋巴结转移 61 例。纳入标准:(1)符合中华医学会制定的《胃癌规范化诊治指南》诊断标准^[7];(2)术后患者病理检查均确诊为胃癌;(3)均为原发性胃癌;(4)入院前未行放疗、化疗及免疫学治疗。排除标准:(1)存在其他器官的恶性肿瘤;(2)存在全身感染性疾病;(3)存在自身免疫性疾病;(4)存在造血系统、内分泌系统疾病;(5)存在急性胃穿孔及大出血;(6)临床资料不完整。另选取体检健康人员 60 例纳入对照

组,其中男 30 例,女 30 例;年龄 30~78 岁,平均(55.35 $\pm$ 7.71)岁。两组受试者的年龄、性别构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经中国人民解放军东部战区空军医院医学伦理委员会批准后进行,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 所有受试者均在空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,保存于-80℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平。血清 IL-37 ELISA 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司;血清 ANOS1 ELISA 试剂盒购自上海骞亿生物科技有限公司;血清 GKN1 ELISA 试剂盒购自上海信裕生物技术有限公司。所有操作均按照试剂盒说明书进行。收集胃癌患者临床资料,包括患者的年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤分期、肿瘤组织分化程度、淋巴结转移情况等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 IL-37、ANOS1、GKN1 诊断胃癌的灵敏度、特异度及 ROC 曲线下面积(AUC);采用多因素 Logistic 回归分析胃癌发生的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平比较 研究组血清 IL-37、ANOS1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组血清 GKN1 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与对照组血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	IL-37(pg/mL)	ANOS1(ng/mL)	GKN1(ng/ μ L)
研究组	145	5.38 $\pm$ 1.26	1 056.39 $\pm$ 325.60	3.20 $\pm$ 0.76
对照组	60	2.11 $\pm$ 0.74	358.90 $\pm$ 101.35	6.17 $\pm$ 1.08
<i>t</i>		6.53	71.48	6.24
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病理参数胃癌患者血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平比较 胃癌肿瘤最大径>4 cm、低分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移患者血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平与胃癌肿瘤最大径≤4 cm、中-高分化、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病理参数胃癌患者血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

病理参数	<i>n</i>	IL-37(pg/mL)	<i>P</i>	ANOS1(ng/mL)	<i>P</i>	GKN1(ng/μL)	<i>P</i>
肿瘤最大径(cm)			0.017		<0.001		0.018
>4	92	6.41±2.20		1 370.13±518.29		2.11±0.71	
≤4	53	3.75±1.03		905.74±270.06		4.43±1.45	
分化程度			0.024		<0.001		0.001
中-高分化	77	4.21±1.10		854.61±213.58		4.79±0.85	
低分化	68	6.45±2.57		1 511.58±553.47		1.96±0.72	
TNM分期			0.012		<0.001		0.001
Ⅰ~Ⅱ期	74	3.27±0.83		772.95±271.69		5.06±0.82	
Ⅲ~Ⅳ期	71	6.61±2.51		1 610.29±615.54		1.84±1.05	
淋巴结转移			0.026		<0.001		0.017
有	84	6.40±3.12		1 475.64±443.60		2.41±0.59	
无	61	4.11±1.80		891.83±372.55		4.63±1.17	

2.3 血清 IL-37、ANOS1、GKN1 对胃癌患者的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-37 诊断胃癌的 AUC 为 0.736,灵敏度和特异度分别为 0.719 和 0.767;ANOS1 的 AUC 为 0.772,灵敏度和特异度分别为 0.807 和 0.791;GKN1 的 AUC 为 0.751,灵敏度和特异度分别为 0.754 和 0.744;IL-37、ANOS1、GKN1 联合检测的 AUC 为 0.868,灵敏度和特异度分别为 0.895 和 0.837,见表 3、图 1。

2.4 影响胃癌发生的单因素和多因素 Logistic 回归分析 单因素 Logistic 回归分析显示,患者血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平变化与胃癌发生有关($P<0.05$)。将上述相关因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 IL-37、ANOS1 水平升高和血清 GKN1 水平降低是影响胃癌发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 血清 IL-37、ANOS1、GKN1 对胃癌的诊断价值分析

指标	AUC	<i>SE</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>	灵敏度	特异度	Cut-off 值
IL-37	0.736	0.049	<0.001	0.641~0.832	0.719	0.767	4.91 pg/mL
ANOS1	0.772	0.046	<0.001	0.682~0.861	0.807	0.791	984.67 ng/mL
GKN1	0.751	0.048	<0.001	0.657~0.845	0.754	0.744	4.73 ng/μL
联合检测	0.868	0.034	<0.001	0.800~0.935	0.895	0.837	—

注:—为无数据。

表 4 影响胃癌发生的单因素和多因素 Logistic 回归分析

自变量	单因素分析			多因素分析		
	β	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	β	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	1.151	1.141(0.942~1.829)	0.216	—	—	—
性别	0.572	0.845(0.621~1.719)	0.113	—	—	—
IL-37	1.256	2.021(1.833~3.140)	0.001	1.026	1.363(1.211~3.916)	0.011
ANOS1	0.843	1.617(1.201~2.239)	0.001	1.232	1.972(1.119~2.512)	0.001
GKN1	0.476	1.237(1.084~2.227)	0.002	0.685	2.011(1.893~8.181)	0.001

注:—为无数据。

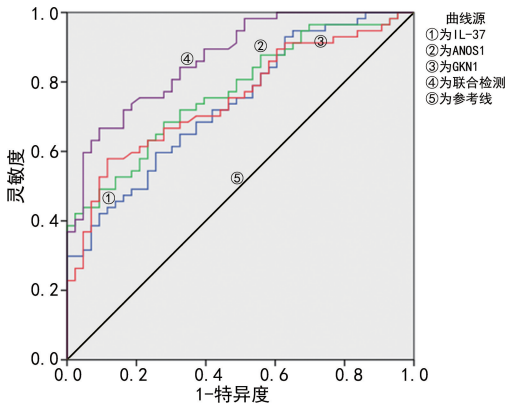


图 1 血清 IL-37、ANOS1、GKN1 诊断胃癌发生的 ROC 曲线

3 讨 论

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,我国胃癌患者的发病率和病死率分别为 28/100 000 和 25/100 000^[8]。近年来,随着人们生活方式及饮食习惯的改变,胃癌的发病率逐年增加,且呈年轻化的趋势。患者早期症状不明显,就诊时常处于癌症的中晚期,只能通过手术进行治疗,且患者的预后较差。胃镜及病理活检是诊断胃癌的金标准,但其为侵入性检查,创伤性较大,不适合用于胃癌的大规模早期筛查。因此,寻找一种操作简单、创伤性小、诊断价值高的血清生物标志物对胃癌的诊断及治疗至关重要。

IL-37 是 IL-1 家族的第 7 因子,包含 11 个具有 β -barrel 基序的结构相关成员。IL-37 是先天免疫、获得性免疫及炎症反应的抑制剂,与疾病的活动有关,其可由促炎细胞因子 IL-18、干扰素- γ 、IL-1 β 和 Toll 样受体配体脂多糖等的刺激诱导表达^[9]。IL-37 也可通过调节免疫细胞而达到抗肿瘤作用。IL-37 从细胞中释放或分泌,细胞外形式的 IL-37 与 IL-18 受体 IL-18R α 结合并募集抑制性受体 IL-18R β ,从而传递抑制信号抑制核因子(NF)- κ B 途径,并抑制炎症反应及肿瘤的进展^[10]。有研究发现,IL-37 可通过抑制 β -catenin 从而抑制结肠癌的进展,而 IL-37 的缺乏与结肠癌生存率低有关^[11]。有研究表明,血清 IL-37 水平升高与卵巢癌患者的不良预后有关^[12]。ANOS1 基因编码细胞黏附蛋白,是细胞外基质(ECM)的组成部分。有研究表明,ANOS1 与细胞膜中的硫酸肝素蛋白聚糖具有高亲和力,会影响细胞黏附、神经突向外生长分支及细胞迁移^[13]。同时,由于 ANOS1 位于 ECM 中,可能与肿瘤微环境的构成有关。ANOS1 基因在与肿瘤转移密切相关的细胞黏附、细胞迁移中起着重要作用^[4]。ECM 蛋白和细胞黏附分子在肿瘤细胞的增殖和侵袭特性中起着关键作用,如上皮-间质转化是导致癌症进展的关键机制之一^[14]。KANDA 等^[14]的研究表明,抑制 ANOS1 表达能够降低胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移,升高的 ANOS1 水平与胃癌的

表型、较短的无病生存期和总生存期关系密切。GKN1 也称胃窦黏膜蛋白-18 或 CALL 蛋白 foveolin,是一种新型的胃黏膜保护蛋白^[15]。GKN1 对维持胃黏膜的生理功能很重要,在健康胃组织中高表达,但在胃肿瘤组织和衍生细胞系中却下调或缺失。有研究发现,GKN1 可通过调节炎症介质的产生参与胃黏膜炎性反应,特别是 GKN1 表达的恢复抑制了细胞迁移和侵袭性,从而废除了 PI3K/akt 途径蛋白的表达,并伴有 E-钙黏蛋白的表达^[16]。GKN1 在维持黏膜完整性和体内平衡方面起着重要作用,并通过调节细胞增殖和分化而起到抑癌作用^[17]。YOON 等^[17]研究发现,胃癌患者的血清 GKN1 水平明显低于健康对照者,血清 GKN1 是一种高特异度的诊断性生物标志物,可快速检测早期和晚期胃癌。

本研究结果显示,研究组血清 IL-37、ANOS1 水平高于对照组,血清 GKN1 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);胃癌肿瘤最大径 > 4 cm、低分化、TNM 分期 III~IV 期、有淋巴结转移患者血清 IL-37、ANOS1、GKN1 水平与胃癌肿瘤最大径 ≤ 4 cm、中-高分化、TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移患者比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明血清 IL-37、ANOS1、GKN1 可反映胃癌的发生、病情进展及不良预后情况,与 YOON 等^[17]和 KANDA 等^[18]研究报道一致。ROC 曲线分析结果显示,IL-37、ANOS1、GKN1 联合检测的灵敏度和特异度均高于单独检测,表明三者联合检测对胃癌的诊断价值更高。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 IL-37、ANOS1 水平升高和血清 GKN1 水平降低是影响胃癌发生的独立危险因素。ZHANG 等^[19]的研究发现,血清 IL-37 是影响胃癌发生的独立危险因素和预测胃癌生存预后的潜在指标。

4 结 论

胃癌患者血清 IL-37、ANOS1 水平升高,血清 GKN1 水平降低,并且与胃癌患者的肿瘤最大径、肿瘤组织分化程度、TNM 分期等临床病理特征关系密切。血清 IL-37、ANOS1、GKN1 的检测过程简单方便、重复性好,其联合检测能够提高胃癌诊断的灵敏度和特异度,值得在临床中推广应用。

参考文献

- [1] 杨国敬,黄成河,祁广义. 血清胃蛋白酶原 I、II 比值在胃癌筛查中的作用探讨[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(7):132-133.
- [2] WU B, MENG K, JI Q, et al. Interleukin-37 ameliorates myocardial ischaemia/reperfusion injury in mice[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 176(3):438-451.
- [3] LIU Y, ZHAO J J, ZHOU Z Q, et al. IL-37 induces anti-tumor immunity by indirectly promoting dendritic cell re-

- cruitment and activation in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:6691-6702.
- [4] QI L, ZHANG W, CHENG Z, et al. Study on molecular mechanism of ANOS1 promoting development of colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0182964.
 - [5] YOON J H, KANG Y H, CHOI Y J, et al. Gastrophilin 1 functions as a tumor suppressor by inhibition of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancers[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(11):1697-1704.
 - [6] 罗云, 王崇树, 谢梦忆, 等. GKN1 在胃 GIST 的表达及其与生物行为的相关性研究[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(1):28-32.
 - [7] 谭海燕, 马书进. 胃癌患者术前血清肿瘤标志物监测[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(10):1766-1767.
 - [8] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(1):52-58.
 - [9] 张玉娇, 瞿文, 刘惠, 等. 原发免疫性血小板减少症患者 NK 细胞相关免疫负调控的研究[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5):399-403.
 - [10] OSBORNE D G, DOMENICO J, LUO Y, et al. Interleukin-37 is highly expressed in regulatory T cells of melanoma patients and enhanced by melanoma cell secretome[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(9):1670-1679.
 - [11] YAN X, ZHAO J, ZHANG R. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in colon cancer through beta-catenin suppression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30):49064-49075.
 - [12] HUO J, HU J, LIU G, et al. Elevated serum interleukin-37 level is a predictive biomarker of poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(2):459-465.
 - [13] DE CASTRO F, SEAL R, MAGGI R. ANOS1: a unified nomenclature for Kallmann syndrome 1 gene (KAL1) and anosmin-1[J]. *Brief Funct Genomics*, 2017, 16(4):205-210.
 - [14] KANDA M, SHIMIZU D, FUJII T, et al. Function and diagnostic value of Anosmin-1 in gastric cancer progression[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(3):721-730.
 - [15] 孙鹏娟, 李志锋, 刘芳, 等. 胃癌中抑癌基因 GKN1 和 p16 的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(4):437-439.
 - [16] STADIO C S, FARAONIO R, FEDERICO A, et al. GKN1 expression in gastric cancer cells is negatively regulated by miR-544a[J]. *Biochimie*, 2019, 167(1):42-48.
 - [17] YOON J H, HAM I H, KIM O, et al. Gastrophilin 1 protein is a potential theragnostic target for gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(6):956-967.
 - [18] KANDA M, SUH Y S, PARK D J, et al. Serum levels of ANOS1 serve as a diagnostic biomarker of gastric cancer: a prospective multicenter observational study[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(2):203-211.
 - [19] ZHANG Y, TANG M, WANG X G, et al. Elevated serum levels of interleukin-37 correlate with poor prognosis in gastric cancer[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2019, 111(12):941-945.

(收稿日期:2019-12-17 修回日期:2020-05-27)

(上接第 2715 页)

- valence of A1555G mitochondrial mutation in Chinese newborns and the correlation with neonatal hearing screening[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(4):532-534.
- [8] 刘学忠, 欧阳小梅, YAN D, 等. 中国人群遗传性耳聋研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2006, 4(2):81-89.
 - [9] SUN S Y, NIU L Y, TIAN J J, et al. Analysis of GJB2, SLC26A4, GJB3 and 12S rRNA gene mutations among patients with nonsyndromic hearing loss from eastern Shandong[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2019, 36(5):433-438.
 - [10] 阮宇, 文斌, 赵雪雷, 等. 75 649 例新生儿耳聋基因筛查及确诊者随访结果分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(5):661-669.
 - [11] 蒋琦, 忻蓉, 沈学萍, 等. 2 029 例新生儿耳聋易感基因筛查结果分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(5):509-511.
 - [12] 施健. 南通地区 630 例外周血 15 个遗传性耳聋基因突变位点筛查分析[J]. *交通医学*, 2019, 33(3):228-231.
 - [13] 马宁, 王艳, 彭薇, 等. 2 545 例新生儿遗传性耳聋基因突变筛查[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25(4):444-447.
 - [14] SONIA T, CRYSTEL B, FARID B, et al. The spectrum of GJB2 gene mutations in Algerian families with non-syndromic hearing loss from Sahara and Kabylie regions[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019, 124:157-160.
 - [15] 韩军宁, 宋娜, 王晶, 等. 鲁中地区新生儿听力与耳聋基因联合筛查结果分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2019, 26(12):685-688.
 - [16] 李庆忠, 王秋菊, 赵立东, 等. 国人非综合征型遗传性聋患者 GJB3 基因突变分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2005, 13(3):145-148.
 - [17] 刘会华, 沈佳, 杜琴, 等. 江西儿童耳聋患者的耳聋基因分析[J]. *江西医药*, 2019, 54(3):225-227.
 - [18] 赵雪雷, 黄丽辉, 王雪瑶, 等. SLC26A4 基因致聋突变患儿的基因型和听力学特点分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(11):836-840.
 - [19] 徐红霞, 盛国强, 李彦华. 新疆维吾尔族耳聋患者 mtDNA12SrRNA 基因 A1555G 及 A827G 突变的研究[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2019, 27(5):469-471.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-07-08)