

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.003

西安地区 4 057 例孕妇遗传性耳聋基因产前筛查及临床意义^{*}

郑芸芸,李 佳,张建芳,杨 红[△]

空军军医大学第一附属医院妇产科,陕西西安 710032

摘 要:**目的** 探讨西安地区 4 057 例孕妇遗传性耳聋基因产前筛查的情况。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2022 年 1 月于该院妇产科门诊就诊的 4 057 例孕早期孕妇作为研究对象,采集外周血采用聚合酶链反应/寡核苷酸探针导流杂交法检测 4 个热点基因的 9 种突变位点并进行分析,包括 GJB2 基因上 4 种突变型(35del G、176-191del 16、235del C、299-300del AT)、GJB3 基因上 1 种突变型(538C>T)、SLC26A4 基因上两种突变型(IVS7-2A>G、2168A>G)、线粒体 12SrRNA 基因上两种突变型(1494C>T、1555A>G)。**结果** 在 4 057 例研究对象中,携带遗传性耳聋基因突变 154 例,检出率为 3.796%(154/4 057),其中 93 例(2.292%)携带 GJB2 基因突变,39 例(0.961%)携带 SLC26A4 基因突变,5 例(0.123%)携带 GJB3 基因突变,13 例(0.320%)携带线粒体 12SrRNA 基因突变,另外有 4 例(0.099%)是双基因突变携带者。8 对夫妻携带同一基因的致病突变,11 对夫妻分别携带不同基因的致病突变。**结论** 西安地区健康人群中遗传性耳聋基因的检出率为 3.796%,且以 GJB2 基因 235del C 位点突变为最多,其次为 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 位点突变,对育龄夫妇进行遗传性耳聋基因筛查,针对高风险夫妇进行专业遗传咨询及优生优育指导,有助于减少该地区非综合征型遗传性耳聋儿出生,对遗传性耳聋的预防和控制工作具有重要价值。

关键词:遗传性耳聋; 产前筛查; 基因突变; 西安地区

中图法分类号:R764.43

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)02-0155-05

Analysis on prenatal screening and clinical significance of deafness genes

in 4 057 pregnant women in Xi'an area^{*}

ZHENG Yunyun,LI Jia,ZHANG Jianfang,YANG Hong[△]

Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated

Hospital of AFMU (Air Force Medical University), Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract:**Objective** To explore the prenatal screening status of deafness genes in 4 057 pregnant women in Xi'an area. **Methods** From January 2016 to January 2022, 4 057 pregnant women in the Department of Gynecology and Obstetrics of our hospital were selected as the research objects. Peripheral blood was collected. PCR/oligonucleotide probe guided hybridization was used to detect 9 kinds of mutation sites of 4 hot spot genes for analysis, including 4 mutations on GJB2 gene (35del G, 176-191del 16, 235del C, 299-300del AT), 1 mutation on GJB3 gene (538C>T), and 2 mutations gene on SLC26A4 gene (IVS7-2A>G, 2168A>G), two mutations in 12SrRNA gene (1494C>T, 1555A>G). **Results** Among the 4 057 cases subjects, 154 cases carried deafness gene mutation, with a detection rate of 3.796% (154/4 057), of which 93 cases (2.292%) carried GJB2 gene mutation, 39 cases (0.961%) carried SLC26A4 gene mutation, 5 cases (0.123%) carried GJB3 gene, 13 cases (0.320%) carried mitochondrial 12SrRNA gene, and 4 cases (0.099%) were multi mutation gene carriers. Eight couples were both carriers of the same gene for deafness, eleven couples were carriers of different genes for deafness. **Conclusion** In the normal population of Xi'an, the carrying rate of deafness gene is 3.796%, and GJB2 gene 235del C locus mutation was the most, followed by SLC26A4 gene IVS7-2A>G locus mutation, genetic deafness gene screening for couples of childbearing age, professional genetic counseling and prenatal and postnatal guidance for high-risk couples are helpful to reduce the birth of non-syndromic hereditary deaf children in this area, which is of great value to the prevention and control of hereditary deafness.

Key words:genetic deafness; prenatal screening; gene mutation; Xi'an area

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(82172993);国家重点研发计划课题(2016YFC1000703)。

作者简介:郑芸芸,女,助理研究员,主要从事遗传学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yanghongfck@163.com。

听力障碍是人类最常见的神经感觉障碍疾病,也是最常见的出生缺陷之一,在新生儿耳聋患儿中,发生遗传性耳聋约占 60%,遗传性耳聋具有高度遗传异质性,分为综合征和非综合征两种形式^[1-3]。非综合征型耳聋患者以耳聋为其唯一症状,此类型在遗传性耳聋中占 70%,最常见的致聋基因包括 GJB2、线粒体 12SrRNA、GJB3 和 SLC26A4^[4]。本研究旨在探讨西安地区孕妇常见遗传性耳聋基因的筛查情况,了解本地区常见遗传性耳聋基因突变频率和分布特征,结合遗传咨询和产前诊断,为西安地区降低耳聋儿出生、提高人口素质提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2022 年 1 月就诊于本院妇产科门诊的 4 057 例孕早期孕妇作为研究对象,年龄 20~45 岁,平均(33.0±2.6)岁;孕周 10~20⁺周,平均(14.0±3.0)周。收集所有研究对象及其配偶的基本情况;所有研究对象对本研究均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血液样本采集 采集所有研究对象外周静脉血 2~3 mL 置于乙二胺四乙酸抗凝真空采血管中,存放于 4℃ 冰箱保存备用。

1.2.2 DNA 提取 取血液 100 μ L,采用天根全血核酸提取试剂盒以全自动血液分析仪提取 DNA,并检测浓度和纯度。

1.2.3 聚合酶链反应(PCR)扩增 参照遗传性耳聋基因检测试剂盒说明书,配制扩增体系。扩增程序如下:95℃ 9 min;95℃ 30 s,55℃ 30 s,72℃ 1 min,循环 40 次;72℃ 5 min,16℃ 30 s。

1.2.4 杂交 采用 PCR/寡核苷酸探针导流杂交法检测 4 个热点基因的 9 种突变位点,包括 GJB2 基因上 4 种突变型(35del G、176-191del 16、235del C、299-300del AT)、GJB3 基因上 1 种突变型(538C>T)、SLC26A4 基因上两种突变型(IVS7-2A>G、2168A>G)、线粒体 12SrRNA 基因上两种突变型(1494C>T、1555A>G)。通过观察整张膜条上出现的蓝紫色斑点位置进行结果判读。

1.2.5 遗传咨询 因本研究均建议夫妻双方共同检测,如果孕妇本人 GJB2 或 SLC26A4 基因突变携带者,结合其配偶 4 种耳聋致病基因分析结果决定其妊娠结局。如果配偶检测结果正常,新生儿可能为致病基因携带者,但表型正常,建议孕妇可继续妊娠,备孕女性可自然备孕,新生儿出生后需做新生儿听力筛查。如果夫妻检测结果为携带相同的致病基因,则建议孕妇做产前诊断。如果检测者为 GJB3 基因突变携带者,因其致聋基因型与表型关系不明确,建议关注

新生儿后天听力,并对其进行后续跟踪随访。如果孕妇是线粒体 12SrRNA 基因突变携带者,因与线粒体 12SrRNA 基因突变相关的药物性耳聋遵循的方式是母系遗传,后代的耳聋基因型可以确定,不需要做产前诊断确诊^[5],需给携带者发放线粒体 12SrRNA 基因突变用药指导卡片,建议本人及其子女终生禁用氨基糖苷类抗菌药物。

1.3 随访 对携带致聋基因的夫妇进行电话随访,主要内容包括是否分娩、妊娠结局、新生儿听力筛查是否通过、新生儿目前听力状况,并及时给予遗传咨询。

1.4 统计学处理 本研究所有数据均录入 Excel2010 软件并进行分析处理。计数资料以例数或百分率表示。

2 结果

2.1 孕妇耳聋基因筛查结果 4 057 例被检测者中 154 例携带耳聋致病基因,检出率为 3.796%,其中 93 例(2.292%)携带 GJB2 基因突变,39 例(0.961%)携带 SLC26A4 基因突变,5 例(0.123%)携带 GJB3 基因突变,13 例(0.320%)携带线粒体 12SrRNA 基因突变,双基因突变携带者共 4 例(0.099%)。各基因突变位点具体检出情况见表 1。

2.2 筛查结果咨询 154 例携带耳聋基因突变的被检测者中有 66 例(42.857%)愿意接受遗传咨询,其中 13 例线粒体 12SrRNA 基因突变携带者已全部召回,给予相应的遗传咨询;GJB3 基因突变携带者有 5 例因基因型与表型关系不明确,未建议进一步产前诊断;48 例 GJB2 基因与 SLC26A4 基因突变携带者的配偶选择接受与相对应突变基因的全长测序,其中 GJB2 基因突变携带者 32 例(66.667%),SLC26A4 基因突变携带者 16 例(33.333%)。19 对夫妻双方均携带耳聋致病基因,其中 11 对携带不同致病基因突变,根据常染色体隐性遗传特点,后代不会出现耳聋致病基因的纯合突变,可不进行产前诊断;8 对携带相同致病基因突变,因其后代有 1/4 的患病风险,建议进行产前诊断。

2.3 产前诊断结果 携带相同耳聋致病基因突变的 8 对夫妻均行羊水穿刺进行产前诊断,其中有 3 例胎儿耳聋基因型未见异常,新生儿听力筛查均通过;1 例胎儿耳聋基因型为 GJB2 基因 235del C 杂合突变,胎儿是正常的致病基因携带者,故夫妻选择继续妊娠,已顺利分娩,目前听力正常;1 例胎儿耳聋基因型为 GJB2 基因 235del C、299-300del AT 复合杂合突变,因夫妻育有一女为聋哑患者,胎儿与其姐姐的耳聋基因型一致,故夫妻选择终止妊娠;1 例胎儿耳聋基因型为 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 纯合突变,夫妻育有

一子为聋哑患者,胎儿与其哥哥的耳聋基因型一致,故夫妻选择终止妊娠;1 对夫妻是先天性耳聋患者,耳聋基因型为 GJB2 基因 235del C、299-300del AT 复合杂合突变,已育有一耳聋患儿,已给予明确的生育遗

传咨询,选择继续妊娠;1 对夫妻耳聋基因型均为 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变,胎儿产前诊断结果为 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 纯合突变,故夫妻最终选择终止妊娠。见表 2。

表 1 4 057 例检测者携带耳聋基因突变位点分布情况

易感基因	突变位点	<i>n</i>	检出率(%)
GJB2	c. 35del G 杂合	6	0.148
	c. 176-191del 16 杂合	5	0.123
	c. 235del C 杂合	52	1.282
	c. 299-300del AT 杂合	30	0.739
SLC26A4	c. IVS7-2A>G 杂合	27	0.666
	c. 2168A>G 杂合	12	0.296
GJB3	c. 538C>T 杂合	5	0.123
线粒体 12SrRNA	m. 1555A>G 突变	13	0.320
	m. 1494C>T 突变	0	0.000
双基因突变	GJB2;c. 235del C/线粒体 12SrRNA:m. 1555A>G	1	0.025
	GJB3;c. 538 C>T/GJB2;c. 299-300del AT	1	0.025
	GJB2;c. 235del C/SLC26A4:IVS7-2A>G	1	0.025
	SLC26A4;c. 2168A>G/线粒体 12SrRNA:m. 1555A>G	1	0.025

表 2 8 对携带相同致病基因突变夫妻耳聋基因突变位点分布情况

病例	孕妇携带基因突变位点	配偶携带基因突变位点	胎儿产前诊断结果
1	SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变	SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变	胎儿为 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 纯合突变
2	GJB2 基因 235del C、299-300del AT 复合杂合突变	GJB2 基因 235del C、299-300del AT 复合杂合突变	胎儿为 GJB2 基因 235del C、299-300del AT 复合杂合突变
3	SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变	SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变	胎儿为 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 纯合突变
4	GJB2 基因 299-300del AT 杂合突变	GJB2 基因 235del C 杂合突变	胎儿为 GJB2 基因 235del C、299-300del AT 复合杂合突变
5	GJB2 基因 235del C 杂合突变	GJB2 基因 235del C 杂合突变	胎儿为 GJB2 基因 235del C 杂合突变
6	SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变	SLC26A4 基因 2168A>G 杂合突变	胎儿耳聋基因型未见异常
7	SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变	SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变	胎儿耳聋基因型未见异常
8	SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变	GJB2 基因 235del C 杂合突变	胎儿耳聋基因型未见异常

3 讨 论

耳聋是一种常见的出生缺陷,主要与遗传因素和环境有关,在我国,遗传性耳聋发病率很高,严重影响患者的生活质量。如果仅仅只针对耳聋人群进行耳聋基因检测及生育干预并不能有效阻断遗传性耳聋基因传递。因此,需要做到大规模筛查,对可能发生耳聋遗传性疾病的人群给予遗传咨询及指导。世界卫生组织提出了预防和控制出生前、出生后及早诊断、早治疗等方面的三级预防策略^[6]。遗传性耳聋的致病基因及同一基因的突变位点在不同地区、不同种

族人群中表现不尽相同。我国常见的遗传性耳聋相关致病基因有 GJB2、SLC26A4、GJB3 及线粒体 12SrRNA,其中 GJB2、SLC26A4 基因属于常染色体隐性遗传,线粒体 12SrRNA 属于母系遗传。CHEN 等^[7]对 GJB2、SLC26A4、GJB3 及线粒体 12SrRNA 4 种常见遗传性耳聋基因的 20 个位点进行筛查,其突变携带率为 4.700%;魏新亭等^[8]研究发现,宁夏地区 4 169 例听力正常女性中耳聋基因突变携带率为 4.970%;徐梦洁等^[9]研究发现,郴州市听力正常育龄女性遗传性耳聋基因致病变异携带率为 4.050%。以

上 3 项研究结果均较本研究(3.796%)稍高,可能与筛查病例数不同有关,也可能与区域特点有关,后续应通过扩大样本分布范围和数量来观察西安地区不同基因突变的携带率,及时采取干预措施,给予正确指导。

中国人群中最常见的致聋基因是 GJB2 和 SLC26A4,在致聋基因突变患者中携带率较高,属于常染色体隐性遗传,本研究数据也有所体现,其中 GJB2 基因突变携带率为 2.292%,SLC26A4 基因突变携带率为 0.961%。GJB2 基因突变主要集中在 235del C、176-191del 16、35del G 及 299-300del AT 4 个位点,其中 235del C 突变位点的检出率在耳聋患者及听力正常人群中最高^[10],西安地区 235del C 位点突变的携带率最高(1.282%),其次是 299-300del AT 位点突变(0.739%)。本研究对携带者配偶进行 GJB2 耳聋基因全长测序,发现有 3 对夫妇分别携带 GJB2 基因上相同位点或不同位点的致聋突变,根据不同情况给予相应的遗传学指导,告知先天性耳聋发生的概率及风险,根据产前诊断结果,1 例胎儿为 GJB2 基因 235del C、299-300del AT 复合杂合突变,与其姐姐(耳聋患者)基因型一致,夫妻选择终止妊娠;1 例胎儿为 GJB2 基因 235del C、299-300del AT 复合杂合突变,与其父母携带耳聋致病基因一致,故夫妻选择继续妊娠,随访得知新生儿听力筛查正常,后续继续跟踪随访;1 例胎儿为单杂合突变携带者。SLC26A4 基因编码一种跨膜蛋白,调节内淋巴液的离子平衡,影响其稳态失衡,进而会导致后天中度以上感音神经性耳聋^[11-12],为常染色体隐性遗传,杂合突变者可能不发病,但与有相同基因型携带者婚配后,后代有发生听力损失的风险,约占 25.000%。本研究发现,SLC26A4 基因检出率为 0.961%,仅次于 GJB2 基因,其中 IVS7-2A>G 杂合位点检出率最高,为 0.666%,与文献[13-14]报道结果相似。本研究中发现 5 例 SLC26A4 基因突变携带者配偶中携带有 IVS7-2A>G 基因突变者较多,经产前诊断,有 2 例胎儿为 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 纯合突变,遗传咨询后,选择终止妊娠;3 例为 SLC26A4 基因 IVS7-2A>G 杂合突变,胎儿耳聋基因型未见异常。其听力正常的原因可能为:(1)不同位点的突变具有不同的遗传异质性;(2)同一染色体上的不同位点变异属于连锁关系;(3)遗传概率。携带 SLC26A4 基因的耳聋患者出生时,新生儿听力筛查一般表现为正常,后续应继续跟踪随访。对耳聋基因突变携带者必须重点关注,也需要患者自身重视,医院及社区应提倡并支持在婚前及女性患者孕期积极检查并针对性干预,以预防胎儿出生缺陷^[15]。

线粒体 12SrRNA 基因突变使其编码区域的结构发生改变,改变后的结构增加了与氨基糖苷类抗菌药物结合的能力,阻碍了线粒体核糖体蛋白的合成,进而导致永久性耳聋^[16]。本研究筛查出 13 例(0.320%)线粒体 12SrRNA 携带者,主要是 m.1555 A>G 突变,根据其母系遗传特点,该类孕妇不建议进行产前诊断,筛查出该基因携带者及其母系成员需要终生禁用氨基糖苷类抗菌药物,因此,对 13 例线粒体 12SrRNA 基因突变的孕妇应进行了科学用药指导。本研究检测出双基因突变携带者共 4 例,因孕妇本人听力正常,拒绝产前诊断,后续妊娠结局未知。主要原因还是患者对遗传性耳聋基因认知的重视程度不够,对于这种致病性临床意义不明确,被检者自身又不重视的情况,需要及时向患者详细解释这些基因的不确定性,加强耳聋基因检测的宣教工作,加大医疗机构对新生儿遗传性耳聋基因检测和听力筛查等知识培训;建立健全新生儿遗传性耳聋基因检测、听力筛查信息;通过检测新生儿遗传性耳聋基因,明确致聋基因类型,为家属提供有效的预防指导。

在健康人群,尤其是育龄夫妇中进行妊娠前、妊娠中预防性耳聋基因筛查,对检出的携带者(如线粒体或双方均带有相同突变耳聋基因者)应根据遗传特点对其遗传性耳聋风险进行遗传咨询,必要时进行产前诊断。目前,产前诊断技术包括有创和无创,有创技术包括羊水穿刺、绒毛穿刺、脐静脉穿刺等,取胎儿的细胞进行基因检测,应用较为广泛^[17-19];无创技术包括根据胎儿游离 DNA 检测胎儿基因型及超声检查^[20]。通过产前诊断前瞻性避免无耳聋家族中生育遗传性耳聋后代的可能,从而阻断致病基因垂直传递,预防耳聋出生缺陷发生。目前,临床分子诊断亦仅限于这几种常见的基因,并不能检测所有的致聋基因,检测工作还需进一步改进和完善,并积极做好随访,为防止生育耳聋子女,对父母双方实施耳聋基因测序是有必要的,将对孕妇及家庭的伤害降到最低,从而避免听力障碍患儿出生。

参考文献

- [1] 梁焕瑜,孔紫靖,麦碧荧,等.中山市 25 472 例新生儿听力及耳聋基因联合筛查的临床分析[J].热带医学杂志,2019,19(3):360-363.
- [2] 阮一君,林燕霞,韩俊林,等.20 496 例新生儿遗传性耳聋基因检测及延伸随访结果[J].海峡预防医学杂志,2020,26(6):22-24.
- [3] 高敏,潘蓉蓉,戴晓云,等.1 737 例孕妇常见遗传性耳聋基因检测及后续服务研究[J].中华耳科学杂志,2019,17(5):620-624.
- [4] HUANG B, HAN M, WANG G, et al. Genetic mutations

- in non-syndromic deafness patients in hainan province have a different mutational spectrum compared to patients from mainland China[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018,108:49-54.
 - [5] 赵敏,申敏,阮自琦,等. 携带线粒体 12SrRNA 基因突变的新生儿母系家族史分析[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2021,19(6):410-412.
 - [6] 令娜娜,郭玉芬,徐百成. 遗传性耳聋的三级预防策略进展[J]. *实用预防医学*, 2021,28(8):1021-1025.
 - [7] CHEN S, LIANG Z, CHEN B, et al. The prevalence of deafness associated mutations in neonates: a meta-analysis of clinical trials[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019,121(1):99-108.
 - [8] 魏新亭,顾洁,朱小燕,等. 宁夏地区 4 169 例孕妇耳聋基因产前筛查及临床意义分析[J]. *中国妇幼保健杂志*, 2022,37(4):720-723.
 - [9] 徐梦洁,张昊晴,李彩云,等. 郴州市 1 105 名育龄女性常见遗传性耳聋基因筛查结果分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2020,18(2):342-347.
 - [10] 赵艳辉,张萌,韩瑞,等. 6 278 例育龄妇女常见非综合征性耳聋基因突变检测结果分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2018,16(6):876-881.
 - [11] ZHAO X, CHENG X, HUANG L, et al. Novel compound heterozygous mutations in SLC26A4 gene in a Chinese family with enlarged vestibular aqueduct[J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(5):502-506.
 - [12] 田永安. 前庭导水管扩大患者 SLC26A4 基因的分子诊断及变异解读[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
 - [13] 巫静帆,李小霞,谭淑娟,等. 东莞户籍 33 810 例新生儿听力筛查联合耳聋基因检测与分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2018,16(2):196-180.
 - [14] 方炳雄,蔡勉珊,张俊贤,等. 粤东地区 1 430 例新生儿遗传性耳聋基因筛查结果分析[J]. *广东医科大学学报*, 2019,37(1):12-15.
 - [15] 孙秀艳,尚丽新,李冰,等. 新生儿听力筛查联合耳聋基因检测临床价值研究[J]. *人民军医*, 2020,63(2):159-161.
 - [16] 张萌,赵艳辉,赵肖月,等. 辽宁地区 43 133 例孕妇常见耳聋基因筛查结果分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2021,19(6):903-908.
 - [17] DENG Y, SANG S, WEN J, et al. Reproductive guidance through prenatal diagnosis and genetic counseling for recessive hereditary hearing loss in high-risk families[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018,115:114-119.
 - [18] LEVY B, STOSIC M. Traditional prenatal diagnosis: past to present[J]. *Methods Mol Biol*, 2019,1885:3-22.
 - [19] 查树伟,许豪勤,查估,等. 孕期耳聋基因诊断及产前干预的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2018,16(12):46.
 - [20] GEPPERT J, STINTON C, JOHNSON S, et al. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2020,40(4):454-462.
- (收稿日期:2022-04-06 修回日期:2022-10-20)
-
- (上接第 154 页)
- [7] 中华医学会血液学分会. 多发性骨髓瘤骨病诊治指南[J]. *中华血液学杂志*, 2011,32(10):721-723.
 - [8] ELZAKRA N, KIM Y. HIF-1alpha metabolic pathways in human cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1280: 243-260.
 - [9] STEGEN S, LAPERRÉ K, EELEN G, et al. HIF-1alpha metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes[J]. *Nature*, 2019,565(7740):511-515.
 - [10] 刘泰然. 巨噬细胞炎症蛋白-1 α 及骨硬化蛋白水平与多发性骨髓瘤骨病的相关性研究[J]. *中国基层医药*, 2014,21(23):3540-3542.
 - [11] ZHANG F J, LUO W, LEI G H. Role of HIF-1alpha and HIF-2alpha in osteoarthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82(3):144-147.
 - [12] TERPOS E, KATODRITOU E, SYMEONIDIS A, et al. Effect of induction therapy with lenalidomide, doxorubicin and dexamethasone on bone remodeling and angiogenesis in newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Int J Cancer*, 2019,145(2):559-568.
 - [13] TATEKOSHI A, SATO T, IBATA S, et al. Markers of bone metabolism in multiple myeloma patients switched from zoledronic acid to denosumab[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2014,55(11):2271-2276.
 - [14] 王一惟,郭剑明,王国民. 前列腺癌患者骨转移的血清学证据研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2014,41(2):102-106.
 - [15] TERPOS E, KASTRITIS E, NTANANIS-STATHOPOULOS I, et al. Consolidation therapy with the combination of bortezomib and lenalidomide (VR) without dexamethasone in multiple myeloma patients after transplant: effects on survival and bone outcomes in the absence of bisphosphonates[J]. *Am J Hematol*, 2019,94(4):400-407.
 - [16] TERPOS E, CHRISTOULAS D, GAVRIATOPOULOU M, et al. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017,26(6):12761.
 - [17] 王晓桃,何玉婵,王航飞,等. 巨噬细胞炎症蛋白-1 α 通过骨硬化蛋白抑制骨髓瘤骨病患者成骨细胞功能研究[J]. *重庆医学*, 2019,48(8):1261-1266.
 - [18] MABILLE C, RUYSEN-WITRAND A, DEGBOE Y, et al. DKK1 and sclerostin are early markers of relapse in multiple myeloma[J]. *Bone*, 2018,113:114-117.
- (收稿日期:2022-05-13 修回日期:2022-10-15)