

DOI: 10.1360/yc-006-1489

# 常染色体显性遗传非综合征型耳聋致病基因定位研究

孙悍军<sup>1,3</sup>, 陶然<sup>2</sup>, 程静<sup>1,4</sup>, 杨淑芝<sup>1</sup>, 曹菊阳<sup>1</sup>, 于黎明<sup>1</sup>, 洪梦迪<sup>1</sup>,  
冯国鄞<sup>2</sup>, 戴朴<sup>1</sup>, 袁慧军<sup>1</sup>, 韩东一<sup>1</sup>, 贺林<sup>2</sup>

(1. 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科, 解放军总医院耳鼻咽喉研究所, 北京 100853; 2. 上海交通大学Bio-X生命科学研究中心, 上海 200030; 3. 武警总医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100039; 4. 四川大学生命科学学院, 成都 610064)

**摘要:** 耳聋具有高度的遗传异质性, 迄今已定位了 51 个常染色体显性遗传非综合征型耳聋(autosomal dominant non-syndromic sensorineural hearing loss, DFNA)基因位点, 20 个 DFNA 相关基因被克隆。文章收集了一个 DFNA 巨大家系, 家系中有血缘关系的家族成员共 170 人, 对 73 名家族成员进行了详细的病史调查、全身检查和耳科学检查, 提示 39 人有不同程度的迟发性感音神经性听力下降, 未见前庭及其他系统的异常。应用 ABI 公司 382 个常染色体微卫星多态标记进行全基因组扫描连锁分析, 将该家系致聋基因定位于 14q12-13 处 D14S1021-D14S70 之间约 7.6 cM (3.18 Mb) 的区域, 最大 LOD 值为 6.69 (D14S1040), 与已知 DFNA9 位点有 4.7 cM (2.57 Mb) 的重叠区, DFNA9 致病基因 *COCH* 位于重叠区域内。下一步拟进行 *COCH* 基因的突变筛查, 以揭示该家系耳聋的分子致病机制。

**关键词:** 耳聋; DFNA9; 连锁分析; 基因定位

中图分类号: Q987

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2006)12-1489-06

## Mapping of Gene Underlying Autosomal Dominant Non-syndromic Hearing Loss(DFNA)

SUN Han-Jun<sup>1,3</sup>, TAO Ran<sup>2</sup>, CHENG Jing<sup>1,4</sup>, YANG Shu-Zhi<sup>1</sup>, CAO Ju-Yang<sup>1</sup>, YU Li-Ming<sup>1</sup>,  
HONG Meng-Di<sup>1</sup>, FENG Guo-Yin<sup>2</sup>, DAI Pu<sup>1</sup>, YUAN Hui-Jun<sup>1</sup>, HAN Dong-Yi<sup>1</sup>, HE Lin<sup>2</sup>

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

2. Bio-X Life Science Research Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China;

3. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The General Hospital of Chinese People's Armed Policed, Beijing 100039, China; 4. Life Science Center, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

**Abstract:** Hereditary non-syndromic sensorineural hearing loss is a genetically highly heterogeneous group of disorders. To date, at least 50 loci for autosomal dominant non-syndromic sensorineural hearing loss (DFNA) have been identified by linkage analysis. Here we report a huge family with late onset autosomal dominant hereditary non-syndromic hearing loss. In this family, 73 of 170 family members have been conducted physical examination, pure-tone audiometry, immittance testing and auditory brainstem response testing (ABR). The results indicated that 39 of 73 tested family members have sensorineural hearing loss in various degrees. No associated visible abnormalities in other systems were found in this family. After exclusion of the 14 known DFNA loci with markers from the Hereditary

收稿日期: 2006-07-25; 修回日期: 2006-09-08

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 30371523)、解放军总医院“院长科研基金”(编号: 03YZJJ003)资助[Supported by National Nature Science Foundation of China (No. 30371523) and President Science Foundation of PLA General Hospital (No. 03YZJJ003)]

作者简介: 孙悍军(1969—), 女, 长春人, 主治医师, 博士, 研究方向: 耳科学基础与临床。Tel: 010-88276705; E-mail: [hanjun\\_gg@yahoo.com.cn](mailto:hanjun_gg@yahoo.com.cn)

通讯作者: 贺林(1953—), 男, 北京人, 教授, 中国科学院院士, 博士生导师, 研究方向: 分子遗传学。Tel: 010-62932779; E-mail: [helin@sjtu.edu.cn](mailto:helin@sjtu.edu.cn)

韩东一(1953—), 男, 朝鲜族, 吉林省吉林市人, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 耳神经科学基础与临床。Tel: 010-66939512; E-mail: [hdy301@263.net](mailto:hdy301@263.net)。

袁慧军(1966—), 女, 重庆人, 研究员, 研究方向: 聋病分子遗传学。Tel: 010-66936753; E-mail: [yuanhj@301hospital.com.cn](mailto:yuanhj@301hospital.com.cn)

Hearing Loss Homepage (URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>), a genome wide scan was carried out using 382 highly informative microsatellite markers at approximately 9.2 cM intervals throughout the genome. Linkage analysis was carried out under a fully penetrant autosomal dominant mode of inheritance with no phenocopies. A maximum two-point LOD score of 6.69 at  $\theta=0$  was obtained for marker D14S1040. Haplotype analysis placed the locus within a 7.6 cM genetic interval defined by marker D14S1021 and D14S70, overlapping with the DFNA9 locus.

**Key words:** hearing loss; DFNA9; linkage analysis; mapping

耳聋是临床上最常见的遗传病之一。据统计, 大约每 10 人中就有 1 人携带某种耳聋致病基因突变, 每 1 000 名新生儿就有 1~3 名听力障碍者, 其中至少一半由遗传因素所致; 在人类已认识并分类的 2 000 多种综合征中, 与耳聋相关的就多达 400 余种。在过去的 10 多年间进行的针对人类自身的最伟大的研究——人类基因组计划, 引领着生命科学不断地向纵深方向发展, 遗传性耳聋的研究, 尤其是非综合征型耳聋的基因定位和克隆已取得了令人瞩目的进展。以常染色体显性遗传性耳聋为例, 自从 1992 年将第一个 DFNA 基因位点定位于 5 号染色体<sup>[1]</sup>、1997 年克隆了第一个 DFNA 致病基因——GJB2 以来, 迄今已定位了 51 个 DFNA 基因位点, 其中 20 个 DFNA 基因被成功克隆<sup>[2]</sup>, 51 个 DFNA 基因位点广泛分布在除 18、20 和 21 之外的 19 条常染色体上。从目前已经定位的 DFNA 基因位点情况看, 除了已知的 20 个 DFNA 基因外, 还有至少 20 多个 DFNA 基因尚未被克隆。应用全基因组扫描连锁分析方法, 本研究将一个 DFNA 家系致聋基因定位在 14 号染色体 q12-q13.1 上, 该定位区域与已知的 DFNA9 位点有重叠, DFNA9 致聋基因 *COCH* 位于重叠区域内, 下一步拟进行 *COCH* 基因的突变筛查, 以揭示该家系耳聋的分子致病机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 家系临床资料采集

SD-Z01 家系位于山东省某县, 先证者的信息由济南军区总医院耳鼻咽喉科吴晶大夫提供。家系共 6 代 170 人, 签署知情同意书参加本研究者 73 人。对 73 名参加者进行了详细的病史调查、全身检查和耳科学检查, 耳科学检查包括: 粗略智力评估、常规检查、纯音测听、导抗测听和听性脑干反应(ABR); 进行一般性平衡功能检查, 包括闭目直立实验、过指实

验和行走实验; 部分患者进行了颞骨 CT 检查。本研究中家系资料的遗传学、听力学方面的研究、总结和分析, 按照国际遗传性耳聋网站“Hereditary Hearing Loss”2003 年 9 月 23 日公布的《关于非综合征型遗传性耳聋家系遗传学及听力学描述术语建议案》进行描述<sup>[2]</sup>。

### 1.2 基因组 DNA 提取

对参与本研究的 73 名家族成员抽取 5~10 mL 外周静脉血, 应用小剂量 DNA 提取试剂盒(上海华舜生物公司)提取基因组 DNA, 紫外分光光度计测定 DNA 浓度, 取少量灭菌双蒸水稀释至工作浓度 20 ng/ $\mu$ L, 余下部分-80 $^{\circ}$ C 冻存。

### 1.3 全基因组扫描连锁分析

5  $\mu$ L 反应体积含基因组 DNA 20 ng、正反向引物各 0.00025 nmol/L、HotStar *Taq* DNA 聚合酶(QIAGEN) 0.25 U、MgCl<sub>2</sub> 3 mmol/L 以及 dNTP 0.32  $\mu$ mol。采用 PE-9700 型 PCR 仪(Perkin-Elmer, 美国), 94 $^{\circ}$ C 热变性 12~15 min 后进行 14 个循环的“Touchdown”程序: 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 复性温度从 64 $^{\circ}$ C 开始, 每进行一个热循环温度降低 0.5 $^{\circ}$ C, 直降至 56 $^{\circ}$ C, 变性时间为 1 min, 延伸为 72 $^{\circ}$ C 1.5 min。“Touch-down”程序后接 22~28 个循环的恒定扩增, 复性温度为 56 $^{\circ}$ C, 其他条件不变。每个样品取 1.5  $\mu$ L PCR 产物与 0.2  $\mu$ L 参比荧光试剂(Mega BACE ET400-R Size Standard)和 6  $\mu$ L ddH<sub>2</sub>O 混合后在 95 $^{\circ}$ C 条件下变性 5 min, 迅速置于冰水混合物中, 在 Mega BACE 1000 毛细管电泳仪上电泳。应用 Linkage version 5.1 进行两点连锁分析, 计算最大 LOD 值( $Z_{MAX}$ )。全基因组扫描应用的微卫星多态标记来自 ABI PRISM Linkage Mapping Sets2 MD10(含 382 个常染色体多态标记, 平均间距 9.2 cM)。

## 2 结果

## 2.1 家系临床资料

SD-Z01 家系所有患者都以耳聋为唯一症状, 其中 48% 伴有高频耳鸣, 无耳内闷胀感, 无眩晕、走路不稳等前庭系统功能障碍的表现, 无耳畸形, 亦未见其他器官系统的异常。耳聋患者的听力下降均在学语后发生, 第 3~6 代患者的平均发病年龄分别为: 45 岁、32.6 岁、23.8 岁、7 岁。上述第 3~5 代具体发病年龄根据患者主诉, 第 6 代患者本人未诉听力下降, 其父母亦未发现, 但是纯音测听结果显示为高频听力下降, 即确定当时年龄为发病年龄。从上述统计可以看出, 家系患者的发病年龄逐代提前(表 1)。耳聋患者的纯音测听结果显示为双耳对称性的感音神经性耳聋, 年幼者听力下降从高频开始; 中年者高频听力下降加重, 中间频率也开始下降; 50~60 岁时全部频率出现下降, 并且为中重度聋甚至全聋。由此可见, 家系中发病趋势是随着年龄的增长, 听力下降不断加重, 并且由高频向低频发展。整个家族有耳聋主诉者 32 人, 纯音测听结果显示听力下降者 39 人。

通过构建系谱图并进行遗传学特征分析显示, 该家系符合常染色体显性遗传非综合征型耳聋特征。

## 2.2 已知 DFNA 基因位点排除

从文献报道的 51 个 DFNA 位点中选择耳聋表型(发病年龄、听力曲线形态及是否合并其它症状)与 SD-Z01 家系相似的 14 个 DFNA 位点: DFNA4 (19q13), DFNA7(1q21-q23), DFNA10(6q22-q23), DFNA15 (5q31), DFNA17(22q), DFNA20(17q25), DFNA22(6q13), DFNA25 (12q21-24), DFNA30(15q25-26), DFNA34 (1q44), DFNA39 (4q21), DFNA43(2p12), DFNA47(9p21-22), FNA48 (12q13-q14), 选取报道家系中 *LOD* 值最高的 2 个微卫星标记合成荧光标记引物进行连锁分析, 经计算, 28 个微卫星标记 *LOD* 值均为负值, 提示 SD-Z01 家系致病基因与其耳聋表型相似的 14 个 DFNA 已知位点均不连锁。

表 1 家系部分耳聋患者表型分析  
Table 1 Phenotypic evaluation of deaf subjects in the family

患者 Objects	性别 Gender	年龄(岁) Age (Year)	发病年龄(岁) Age of disease (Year)	听力图 Audiogram		环境因素 Expose to	
				下降程度 Severity	曲线形状 Shape	氨基糖甙类抗菌素 Aminoglycoside	噪声 Noise
III 2	女 Female	84	40	极重度 Profound	平坦型 Flat	-	-
III 4	女 Female	78	50	重度 Severe	平坦型 Flat	-	-
IV 2	男 Male	54	29	重度 Severe	平坦型 Flat	是 Yes	是 Yes
IV 4	男 Male	54	30	重度 Severe	平坦型 Flat	-	-
IV 5	男 Male	52	20	极重度 Profound	平坦型 Flat	-	-
IV 9	男 Male	53	38	重度 Severe	平坦型 Flat	-	是 Yes
IV 11	男 Male	42	39	重度 Severe	平坦型 Flat	-	-
IV 16	女 Female	55	35	重度 Severe	平坦型 Flat	-	-
IV 18	女 Female	57	37	重度 Severe	平坦型 Flat	-	-
V 2	女 Female	30	19	中度 Moderate	快速下降型 Steeply sloping	-	-
V 3	男 Male	28	18	中度 Moderate	快速下降型 Steeply sloping	-	-
V 4	男 Male	27	18	中度 Moderate	快速下降型 Steeply sloping	-	-
V 7	男 Male	15	14	中度 Moderate	快速下降型 Steeply sloping	-	-
V 9	女 Female	23	20	中度 Moderate	快速下降型 Steeply sloping	-	-
V 10	女 Female	30	27	轻度 Mild	缓慢下降型 Gently sloping	-	-
VI 1	男 Male	7	7	轻度 Mild	缓慢下降型 Gently sloping	-	-

### 2.3 全基因组扫描及精细定位

全基因组扫描完成之后, 我们没有得到 *LOD* 值大于 3 的明确连锁位点, 但得到了 6 个 *LOD* 值大于 0 的微卫星标记(D1S413, D3S1267, D9S171, D12S1659, D14S1060, D16S503), 在这 6 个微卫星标记周围 20~30 cM 的范围内选择较密集的微卫星标记进行精细定位, 最终在相距约 11 cM 的 D14S1042 和 D14S70 之间出现阳性结果, 在 D14S1040 得到最大 *LOD* 值 6.69( $\theta=0.00$ ), 精细定位两点和多点连锁分析结果见表 2 和图 1。单倍型分析发现家系中患者(III-6 和 III-7)及正常个体(III-4 和 III-5)发生了 4 次染色体交换事件, 使连锁位点缩窄到 D14S70 和 D14S1021 之间约 7.6 cM(3.18 Mb)的区域(图 2), 与

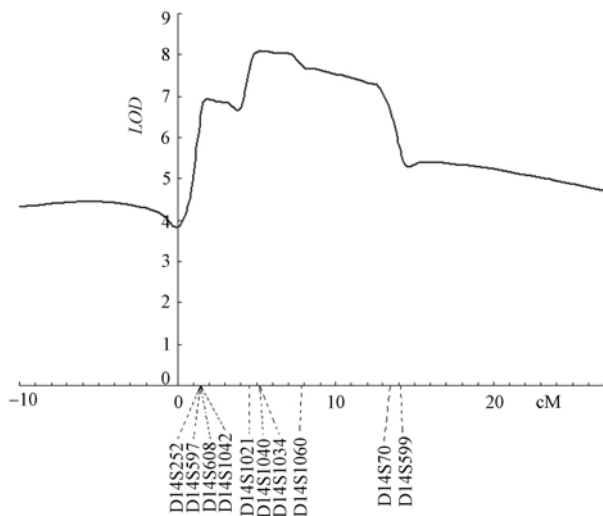


图 1 SD-Z01 家系多点连锁分析

Fig. 1 Multipoint linkage analysis of markers on chromosome 14

文献报道的 DFNA9 位点有 4.7 cM (2.57 Mb)的重叠区, *COCH* 基因在重叠区内(图 3)。

### 3 讨论

迄今已经定位的DFNA位点有 51 个, 其中 80% 的位点表型特点是: 语后迟发的进行性感音神经性聋, 开始主要是高频听力下降, 随着病情的进展逐步发展为全频听力下降。SD-Z01 家系的耳聋表型特点与上述位点相似, 为此, 我们选择了 14 个表型相似的位点进行分析。DFNA9 家系表现为迟发性、进行性听力下降, 在不同的家系中耳聋的发生年龄从十几岁至四五十岁不等, 患者在耳聋发生时即伴有走路不稳(尤其是在夜间)和头部运动时出现幻视等前庭功能障碍表现, 耳聋的外显率几乎为 100%, 但在部分家系中并不是所有耳聋患者都出现前庭功能障碍, 一般伴有前庭功能障碍的患者听力下降明显。前庭功能障碍有不同程度的外显率, 一些患者仅有轻微的影响, 通过视觉和本体感觉的补偿机制可以减轻平衡障碍的症状; 而有些患者表现为眩晕反复发作和严重的平衡障碍<sup>[3,4]</sup>。DFNA9 也是目前发现的唯一一个伴有前庭功能障碍的常染色体显性遗传非综合征型耳聋。因SD-Z01 家系耳聋患者均无前庭功能障碍的主诉, DFNA9 没有被纳入本家系预排除范围, 但是, 通过全基因组扫描, 恰恰我们的家系定位在DFNA9 位点, 说明依据表型特征的相似性来选择部分DFNA预排除基因位点的策略是不可靠的, 鉴于 DFNA 基因位点有 50 多个, 逐一排除显然不够经济, 建议直接进行全基因组扫描。

表 2 SD-Z01 家系两点连锁分析

Table 2 Two-Point *LOD* Scores of the markers on chromosome 14

微卫星 Markers	遗传距离 Genetic distance (cM)	<i>LOD</i> 值( $\theta=$ ) <i>LOD</i> score( $\theta=$ )						
		0.00	0.01	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4
D14S80	20.6	-3.85	0.01	0.57	0.7	0.65	0.46	0.21
D14S608	21.9	-0.81	2.93	3.29	3.14	2.47	1.61	0.72
D14S597	21.9	-0.42	3.47	3.76	3.52	2.7	1.73	0.77
D14S1042	21.9	0.18	4.03	4.31	4.06	3.2	2.14	1.02
D14S252*	21.9	3	2.94	2.71	2.4	1.74	1.09	0.5
D14S1021*	25.3	-3.3	0.51	1.04	1.12	0.97	0.69	0.36
D14S1034*	25.3	5.93	5.82	5.35	4.75	3.49	2.18	0.88
D14S1040*	26.2	6.69	6.57	6.07	5.42	4.06	2.6	1.12
D14S1060*	28.0	3.05	3	2.78	2.48	1.83	1.13	0.47
D14S70	32.9	-1.72	2.09	2.4	2.19	1.44	0.67	0.18
D14S599	33.4	-1.71	2.14	2.52	2.42	1.9	1.25	0.55

\*: 包含在DFNA9 位点内的微卫星标记。

\*: Markers within the locus of DFNA9.

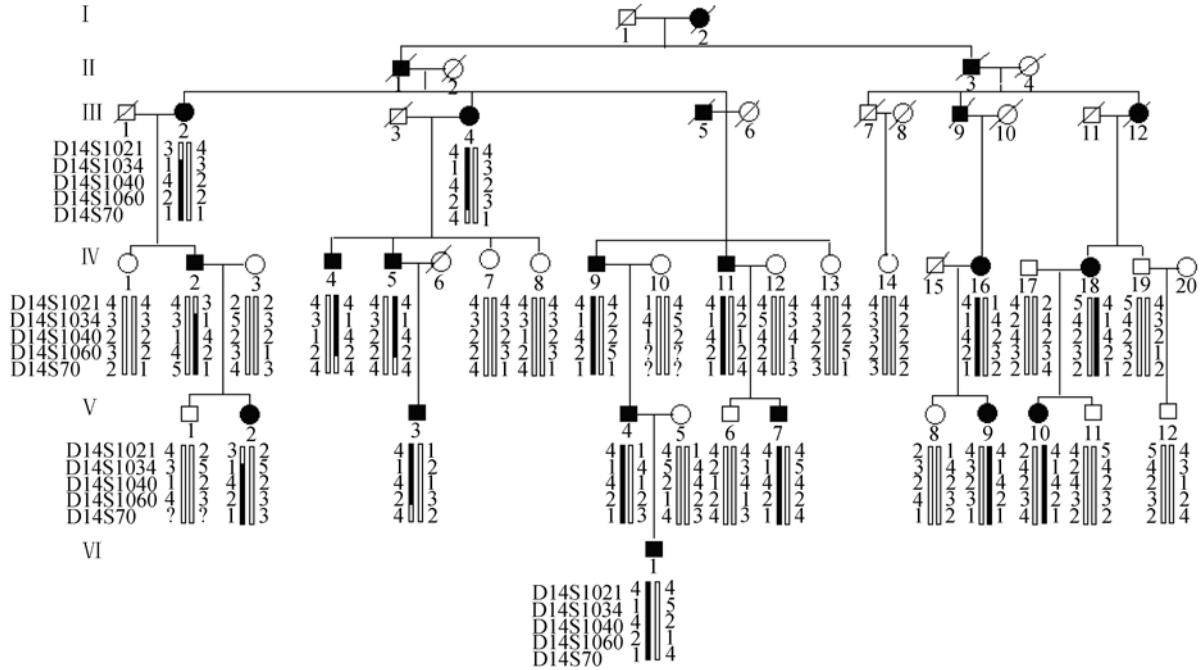


图 2 SD-Z01 家系单倍型分析

黑色条柱为位于 14q12-13 上、微卫星标记 D14S70 和 D14S1021 之间的共分离单倍体。

Fig. 2 Haplotype of the family SD-Z01

The segregating haplotype between D14S70 and D14S1021 is indicated by the black bar.

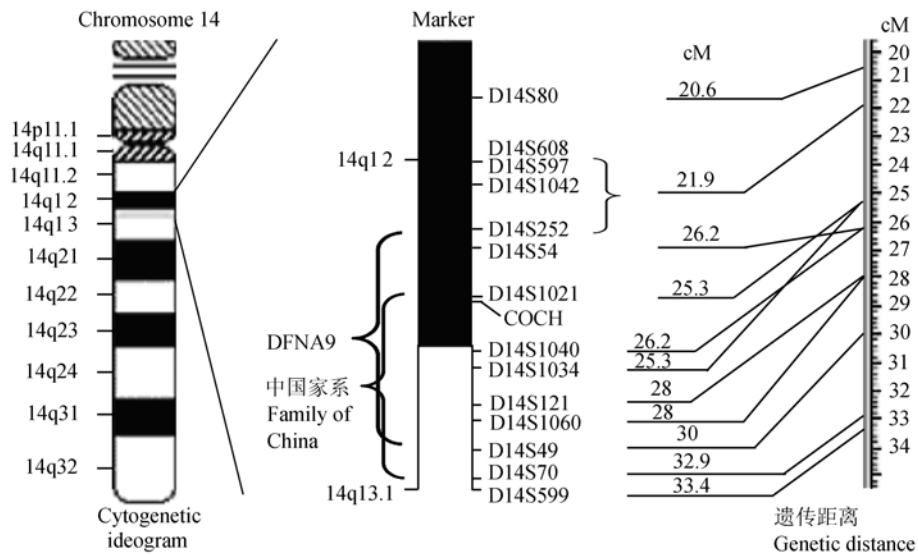


图 3 14 号染色体遗传图谱上家系定位示意图

SD-Z01 家系致病基因位点位于 D14S1021-D14S70 之间约 7.6 cM 区域,

已知 DFNA9 定位于 D14S252-D14S49 之间 9 cM 区域, 两者有 4.7 cM 的重叠区, COCH 位于重叠区域内。

Fig. 3. Genetic map of linked markers on chromosome 14

Map distances are given in centimorgans from the Marshfield Map. The disease interval of this family, determined on the basis of recombination events, is flanked by markers D14S1021 and D14S70 (7.6 cM), while DFNA9 is flanked by markers D14S252b and D14S49 (9 cM). COCH lies on the 4.7cM overlapping interval.

DFNA9 患者颞骨切片光镜下发现耳蜗和前庭神经通路和Corti's器的支持结构(螺旋缘、螺旋板和螺旋韧带)上有嗜酸性粘多糖沉积,神经细胞退化变性,Corti's器严重细胞缺失。电镜下发现耳蜗和前庭器官的细胞外充满了大量结构紊乱的微纤维样结构,大量的II型胶原纤维缺失。日本学者研究发现牛的COCH占内耳总蛋白的70%,有16种蛋白异构体,按分子量大小分为p63s、p44s、p40s 3组。去年他们又从牛和人的外淋巴液中分离出一种16 kDa小分子COCH异构体,仅含N端LCCL结构域<sup>[5]</sup>。目前还未解决的重要问题:1. COCH蛋白的功能,主要是LCCL结构域的功能;2. COCH突变体致DFNA9的病理机制。

1996年,将COCH定位于14q12-13<sup>[6]</sup>,从1998至2005年,已在22个DFNA9家系中发现了8种COCH致病基因突变(V66G、G88E、W117R、P51S、I109N、A119T、V104del和C542F)<sup>[7-12]</sup>,其中21个DFNA9家系的7种突变位于编码LCCL结构域的4、5号外显子区域内,一种突变(C542F)位于编码vWFA结构域的12号外显子区域内。通过全基因组扫描连锁分析,我们将SD-Z01家系定位于14q12~13,与文献报道的DFNA9位点有4.7 cM的重叠区,COCH基因位于重叠区域内。下一步,我们将在家系内进行COCH基因的突变筛查,以明确SD-Z01家系耳聋的分子致病机制,为DFNA9迟发性耳聋诊断、预防 and 治疗的突破提供重要理论依据。

## 参 考 文 献(References):

- [1] Leon P E, Raventos H, Lynch E, Morrow J, King M C. The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(11): 5181~5184.
- [2] Van Camp G, Smith R J H. Hereditary hearing loss homepage. World Wide Web URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>, Last updated: February 16, 2006.
- [3] Verstreken M, Declau F, Wuyts F L, D'Haese P, Van Camp G, Fransen E, Van den Hauwe L, Buyle S, Smets R E, Feenstra L, Van der Stappen A, Van de Heyning P H. Hereditary otovestibular dysfunction and Ménière's disease in a large Belgian family is caused by a missense mutation in the COCH gene. *Otology & Neurotology*, 2001, 22 (6): 874~881.
- [4] Kemperman M H, De Leenheer M R, Huygen P L, van Duijnoven G, Morton C C, Robertson N G, Cremers F P, Kremer H, Cremers C W. Audiometric, vestibular, and genetic aspects of a DFNA9 family with a G88E COCH Mutation. *Otology & Neurotology*, 2005, 26 (5): 926~933.
- [5] Ikezono T, Shindo S, Li L, Omori A, Ichinose S, Watanabe A, Kobayashi T, Pawankar R, Yagi T. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314 (2): 440~446.
- [6] Manolis E N, Yandavi N, Nadol J B Jr, Eavey R D, McKenna M, Rosenbaum S, Khetarpal U, Halpin C, Merchant S N, Duyk G M, MacRae C, Seidman C E, Seidman J G. A gene for non-syndromic autosomal dominant progressive postlingual sen-sorineural hearing loss maps to chromosome 14q12-13. *Hum Mol Genet*, 1996, 5 (7): 1047~1050.
- [7] Nagy I, Horvath M, Trexler M, Repassy G, Patthy L. A novel COCH mutation, V104del, impairs folding of the LCCL domain of cochlin and causes progressive hearing loss. *J Med Genet*, 2004, 41(1): 9~11.
- [8] De Kok Y J, Bom S J, Brunt T M, Kemperman M H, van Beusekom E, van der Velde-Visser S D, Robertson N G, Morton C C, Huygen P L, Verhagen W I, Brunner H G, Cremers C W, Cremers F P. A Pro51Ser mutation in the COCH gene is associated with late onset autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss with vestibular defects. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(2): 361~366.
- [9] Fransen E, Verstreken M, Verhagen W I, Wuyts F L, Huygen P L, D'Haese P, Robertson N G, Morton C C, McGuiert W T, Smith R J, Declau F, Van de Heyning P H, Van Camp G. High prevalence of symptoms of Meniere's disease in three families with a mutation in the COCH gene. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(8): 1425~1429.
- [10] Kamarinos M, McGill J, Lynch M, Dahl H. Identification of a novel COCH mutation, I109N, highlights the similar clinical features observed in DFNA9 Families. *Hum Mutat*, 2001, 17(4): 351~355.
- [11] Robertson N G, Lu L, Heller S, Merchant S N, Eavey R D, McKenna M, Nadol J B Jr, Miyamoto R T, Linthicum F H Jr, Lubianca Neto J F, Hudspeth A J, Seidman C E, Morton C C, Seidman J G. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet*, 1998, 20(3): 299~303.
- [12] Bom S J, Kemperman M H, De Kok Y J, Huygen P L, Verhagen W I, Cremers F P, Cremers C W. Progressive cochle-ovestibular impairment caused by a point mutation in the COCH gene at DFNA9. *Laryngoscope*, 1999, 109(9): 1525~1530.