

噪声性听力损失易感基因的研究进展

付丛丛¹, 余善法²

摘要: 噪声性听力损失是现阶段全球最主要的职业性损伤之一。以往的研究显示, 噪声的易感性存在个体差异, 本文综述报道目前国内外关于基因多态性与噪声性听力损失之间关系的现有研究状况。

关键词: 噪声性听力损失; 易感性; 基因多态性

Advances on Susceptible Genes of Noise-Induced Hearing Loss FU Cong-cong¹, YU Shan-fa² (1.College of Public Health, Zhengzhou University, Henan 450001, China; 2.Henan Institute of Occupational Medicine, Henan 450001, China). Address correspondence to YU Shan-fa, E-mail: yu-shanfa@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Noise-induced hearing loss (NIHL) is one of the most important occupational disorders in the world. Previous studies have shown different individual susceptibility to NIHL. This paper reviewed domestic and international literatures on the relationship between genetic polymorphism and NIHL.

Key Words: noise-induced hearing loss; susceptibility; genetic polymorphism

随着工业、交通运输业的迅速发展, 噪声危害已成为当今世界各国主要的职业和环境危害之一, 噪声污染已被认为是世界七大公害之首。噪声性听力损失 (noise-induced hearing loss, NIHL) 是人们在工作过程中, 由于长期接触噪声而发生的一种进行性、感音性听觉损伤, 较为严重时可导致噪声性耳聋 (noise-induced deafness, NID), NID 是现阶段世界范围内最主要的职业病之一, 也是目前国内外职业卫生领域研究的热点。以往的研究显示, 相同噪声作业环境暴露在相同时间内, 不同个体听力改变的程度有很大差异, 一般认为这种差异与遗传有关。近些年来也有一些研究结果显示 NIHL 易感性与有关基因改变的联系, 本文对此予以综述报道。

1 噪声性听力损失的个体易感性差异及影响因素

易感性是由遗传基础决定一个个体患病风险, 也可以理解为在相同环境下, 不同个体患病风险。个体或群体的易感性并不完全由其基因型决定。在环境致病因子作用下的基因表达往往起着更重要的作用。陈海玲等^[1]对某机械厂 500 名接触噪声作业 1 年以上的工人进行易感性分析, 根据每个工人的累积噪声暴露量与高频听阈的线性回归模型, 确定每个工人听力对噪声暴露的个体易感性, 听力对噪声暴露非常敏感的工人作为易感组, 非常不敏感的工人作为对照组, 观察到除右耳 125 Hz 听阈均值在两组间差异无统计学意义外, 其余各频段易感组的听阈值均高于对照组, 且差异有统计学意义。这说明个

体听力对噪声的易感性差异有统计学意义。而且也发现噪声强度越大, 听力损失检出率越高, 听损出现也早 (最短的仅为半年)。随着工龄的增加, 工人听损率也增加, 说明随着接触噪声时间的延长, 发生听力损伤的危险性增加。但在相同接触条件下, 个体的阈值改变也有很大差异。赵一鸣等^[2]对 1 500 名噪声作业工人的调查发现, 累计噪声暴露量 (CNE) 相同的工人, 其平均听阈极差最大可达 40 dB (A)。

噪声性听力损失是环境因素和遗传因素共同作用的结果, 影响噪声性听力损失的因素可能还有某些化学性毒物接触、高温、振动作业、耳毒性药物使用史、头部外伤史、耳聋家族史、噪声作业前已患听觉系统疾病、年龄、生活方式等诸多因素。

2 噪声性听力损失的易感基因

2.1 抗氧化系统基因

噪声可通过细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的细胞损伤而损伤内耳组织。近些年来已累积了许多 ROS 与噪声引起耳蜗损伤联系的证据, 尽管一定强度的噪声消耗耳蜗很多能量以导致明显的机械性损伤, 但是高强度的噪声暴露从代谢学上影响耳蜗, 过量噪声的暴露导致耳蜗 ROS 族和其他自由基分子的产生, 也可能导致耳蜗的听力损失。由于内在的抗氧化水平不同, 耳蜗不同组织对 ROS 的损伤作用反应也不同。在成年人耳内已识别到几个解毒和抗氧化酶, 包括过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽硫转移酶等。LIU 等^[3]对噪声作业的 201 例易感者和 202 例耐受者进行 NIHL 易感性与超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 1 基因多态性关系研究发现两组 rs2070424、rs10432782 位点基因型分布差异有统计学意义, 表明 SOD1 基因多态性与 NIHL 易感性有关。李旭东等^[4]在暴露于 75~120 dB 范围内的

[作者简介] 付丛丛 (1987—), 女, 硕士生; 研究方向: 物理因素疾病防治; E-mail: fc19870527@163.com

[通信作者] 余善法主任医师, E-mail: yu-shanfa@163.com

[作者单位] 1. 郑州大学公共卫生学院, 河南 450001; 2. 河南省职业病防治研究院, 河南 450052

2 400 名汉族作业工人中,根据左耳 3 000 Hz 频段的听阈位移情况筛选出易感组 201 例和耐受组 202 例,提取基因组 DNA 进行铜锌超氧化物歧化酶(SOD1)基因单核苷酸多态性(SNP),进行单倍型的计算和比较发现,与分布频率最高的单倍型 CGGA 相比(单倍型 TATG 是 NIHL 的保护因素),其比值比(OR)值 95% 可信区间(95%CI)分别为 0.56(0.38, 0.82),而单倍型 CATG 是 NIHL 的危险因素,OR 值和 95%CI 分别为 1.58(1.08, 2.31),表明在中国汉族人群中 NIHL 易感性与 SOD1 基因单倍型有关。有动物实验用 SOD1 缺失型小鼠研究发现该基因与 NIHL 易感性有关^[5-6],但也有使用携带人类 SOD1 转基因小鼠模型的研究未发现对噪声性耳聋有保护作用^[7]。FORTUNATO 等^[8]对 63 例易感者和 31 例耐受者检测过氧磷酶(PON)和 SOD2 基因多态性,发现 PON2 和 SOD2 多态性与 NIHL 易感性有关。在 LIU 等^[9]对 403 例噪声作业工人 SOD2 基因多态与 NIHL 易感性关系中也得出类似结果。李旭东等^[10]对上述研究中的对象也进行了 SOD2 靶向定位序列 rs4880 单核苷酸多态性的检测,结果显示噪声暴露强度在 85~92 dB(A)组以及 >92 dB(A)组,携带 CC 和 CT 基因型与 TT 基因型相比,噪声性高频听力损失的患病危险度增加;其累积噪声暴露量(CNE)分层分析发现,CNE 位于 82~92 dB(A)组,携带 CC+CT 基因型与 TT 基因型相比,患噪声性高频听力损失的危险性更高,差异均有统计学意义,表明 SOD2 基因 rs4880 序列 SNP 与噪声性高频听力损失易感性有关,且噪声暴露水平可影响其之间的关联。KONINGS 等^[11]在 1 261 名瑞典噪声作业工人中筛选出 98 例易感者和 107 例耐受者,在 4 500 名波兰噪声作业工人中筛选出 347 例易感者和 338 例耐受者进行基因型分析,分析过氧化氢酶(CAT)12 个位点与 NIHL 易感性关系,发现两类人群 CAT 多态性与 NIHL 易感性均有关。关于谷胱甘肽硫转移酶(GST)有关基因,有研究显示 GSTM1 缺失型是 NIHL 危险因素, GSTT1 与 NIHL 易感性无关^[12];也有恰巧相反的结论, GSTT1 型对听觉有保护作用而 GSTM1 却无此作用^[13]。而 CARLSSON 等^[14]对 103 例易感者和 112 例耐受者检测 GSTM1、GSTT1 及 CAT、SOD1、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)1、谷胱甘肽还原酶(GSR)和 GSTP1 一些基因位点的基因多态性,发现均与 NIHL 易感性无关。目前有关此类基因的研究相对较多,大多数研究结果都表明抗氧化系统基因与 NIHL 的易感性可能存在关联,但是也有同一基因的研究出现不同的结果,甚至是相反的结果,而且人群研究与动物实验的结果也不尽一致。

2.2 钙黏蛋白 23 基因(CDH23)

钙黏蛋白是膜表面糖蛋白类受体,参与细胞与细胞的黏附,CDH23 是钙黏素超家族中的相关蛋白。人 CDH23 基因位于 10q21-22,鼠 CDH23 基因位于 10 号染色体相同的位置。运用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术,在鼠脑、心、肾、眼和耳发现有 CDH23 表达;人耳蜗 DNA 也有 CDH23 表达。CDH23 在毛细胞的作用是形成硬纤毛连接和顶端连接,这些连接把淋巴机械性压力传进离子通道,从而把来自于听觉的机械性刺激转换为电化学信号产生听觉。而 CDH23 突变可降低细胞黏附作用,影响信道的传导功能,进而导致耳聋。杨杪等^[15]将选出的 194 名噪声暴露工人分为听损组和正常组,分

析 CDH23 4 个位点的基因多态性,发现 rs1227049 位点的 CC 型比 GG 型、rs3802711 位点的 TT 型比 CT 型、第 7 外显子的末位单核苷酸位点的 GG 型比 AG 型更易发生 NIHL,提示 CDH23 基因与 NIHL 易感性有关。而杨震宇等^[16]对噪声作业工人易感者和耐受者各 127 例进行研究发现 CDH23 基因 rs1227049 和 rs1227051 位点多态性与 NIHL 易感性无关。关于此基因的报道较少见,目前相关的研究结果差异性比较大。

2.3 线粒体基因(mtDNA)

线粒体是细胞内能量产生和氧化代谢的场所,也是自由基产生的场所。正常情况下,自由基不断地产生,同时也被不断地清除,使自由基浓度维持在对机体产生危害的限度以下。在受到噪声刺激时,耳蜗、蜗核的血流减少,引起内耳缺血和缺氧,使抗氧化能力降低,清除自由基的能力下降,引起内耳自由基的升高,mtDNA 的缺失又引起线粒体氧化磷酸化能量的降低,导致三磷酸腺苷(ATP)产量减少以及活性氧等自由基的产量和毒性增加,将有可能导致耳聋发生。王越等^[17]对接触噪声作业工人中 25 名听损者和 27 名正常听力对照者做 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失检测,听损组的缺失率高于对照组,差异有统计学意义。而杨震宇等^[18]将 157 名噪声作业工人分为听损组和正常组,分析 2 组 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失率,结果显示 2 组间差异无统计学意义。现有的关于线粒体基因与 NIHL 易感性之间关联的研究结果差异性则较大。

2.4 质膜 Ca²⁺-ATP 酶异构体 2 基因(PMCA2)

钙离子(Ca²⁺)作为细胞内第二信使,起着调控细胞反应的重要作用。钙与内耳毛细胞功能的维持、声电转换、内耳的频率选择性、传出神经对内耳的调控等都有密切关系。PMCA2 定位于耳蜗外毛细胞的静纤毛上,在 ATP 能量的作用下将细胞内的 Ca²⁺ 泵出细胞外,直接调节细胞内外的 Ca²⁺ 浓度,对静纤毛正常功能的维持具有重要意义。当静纤毛的微环境-内淋巴中的 Ca²⁺ 浓度降低时,定位于毛细胞静纤毛上的 PMCA2 能够在 ATP 能量的作用下将静纤毛中的 Ca²⁺ 泵入内淋巴,保持微环境中较高的 Ca²⁺ 浓度。PMCA2 的另一重要作用是清除对细胞可能产生毒性作用的胞内钙。杨杪等^[19]对噪声作业工人 93 例易感者和 101 例耐受者检测 PMCA2 基因 rs2289274 和 rs6790640 2 个单核苷酸位点的多态性,未发现两位点的基因型分布及各基因频率在两组间差异有统计学意义。但是动物实验研究发现,PMCA2+/- 小鼠在 16 和 32 kHz 听阈位移比同窝别的 PMCA+/+ 小鼠高 15 或 25 dB,差异有统计学意义^[20]。人群研究较少见,与动物实验的结果也不一致。

2.5 热休克蛋白(HSP)及热休克转录因子(HSF)

HSP60 是热休克蛋白家族的成员之一,它存在于原核生物和真核生物细胞的线粒体内,参与细胞内蛋白跨线粒体膜转运后的正确折叠和装配,在完善线粒体结构和功能方面起重要作用。HSP60 是一种主要的结构性表达的分子伴侣,也可在高温、噪声、一氧化碳和紫外线照射等应激条件下表现出诱导性合成,保护细胞免受各种应激的损伤。Hsp70 可通过多种作用短暂地诱导对应激的反应和提供保护、恢复和修复,包括结合变形蛋白以防止它们聚集并促进其重新折迭,抑制程序性细胞死亡。免疫细胞化学分析研究显示噪声引起外毛细胞和血管纹中

免疫染色的 Hsp70 上调。YANG 等^[21]对有职业噪声暴露史的 93 例听损者和 191 例耐受者检测了 HSP70 3 个位点的多态性,发现其与 NIHL 的易感性无关。而 CHANG 等^[22]对 27 例噪声易感工人和 322 例耐受者研究 HSP70 与 NIHL 易感性关系发现, *rs1043618* 位点 GC 基因型比 GG 基因型发生 NIHL 的危险度增高。谭皓等^[23]对噪声作业工人听力损失组(93 名)和听力正常组(101 名)检测其 HSP60 基因上 *rs11551350* 和 *rs2340690* 2 个单核苷酸位点多态性,未发现其与 NIHL 易感性有关。

HSF 属于核转录因子,主要调节细胞对热和其他应激的反应。应激时,HSF 单体产生核转移并去折叠形成同源三聚体,与热休克反应组件(HSE)结合,从而启动 HSP70 基因转录。HSF1 和 HSF2 均为热休克转录因子家族的重要成员,HSF2BP 与 HSF2 相联系,可能参与 HSF2 活化过程的调节。刘琳等^[24]对 93 例噪声性听损工人和 101 例噪声耐受工人检测 HSF2 基因 *rs2243364* 位点和 HSF2BP 基因 *rs11908893* 位点多态性,未发现这 2 个位点的多态性与 NIHL 易感性有关。

2.6 内耳钾循环相关基因

耳蜗中感觉细胞的传导是通过钾离子(K⁺)的流动引起电流传导,K⁺通道相关基因突变可引起其编码的离子通道的结构和功能改变,致耳蜗 K⁺循环障碍、蜗内电位改变和听力下降。VAN 等^[25]对噪声暴露工人中筛选出 104 例易感者和 114 例耐受者检测 *Cx26*(*GJB2*)、*Cx30*(*GJB6*)、*Cx30.3*(*GJB4*)、*Cx32*(*GJB1*)、*KCNE1*、*KCNJ10*、*KCNQ1*、*KCNQ4*、*SLC12A2* 基因一些位点的多态性,发现 *KCNE1* 基因 *rs2070358*、*rs1805128*(*p.D85N*)位点基因型频率及等位基因频率在两组间差异均有统计学意义,*rs1805127*(*p.S38G*)位点等位基因频率在两组间差异亦有统计学意义;*KCNQ1* 基因的 *rs163171* 位点以及 *KCNQ4* 基因的 *p.H455Q* 位点等位基因频率在两组间差异有统计学意义,表明钾循环相关基因与 NIHL 易感性之间有关联。

2.7 其他一些候补基因

KONINGS 等^[26]将瑞典 215 例噪声作业工人和波兰 238 例噪声作业工人两类人群分别分为易感组和耐受组,检测 *GRHL2*、*ITGA8*、*KCNMA*、*MYH14*、*PCDH15*、*POU4F3* 基因一些位点的多态性,结果发现两类人群样本中两组 *PCDH15* 基因的 *rs7095441* 位点及 *MYH14* 基因的 *rs667907*、*rs588035* 位点多态性分布差异均有统计学意义,但是 *MYH14* 两位点按噪声分层后,*rs667907* 位点各层 OR 值差异均无统计学意义,而 *rs588035* 位点在高暴露水平组 OR 值有统计学意义。HAN 等^[27]以导入腺病毒介导的原癌基因的豚鼠作为实验组,导入无原癌基因的腺病毒的豚鼠为对照组全部暴露于 4 kHz、110 dB 的噪声,结果显示对照组比实验组的听阈位移明显偏高,在对照组中观察到静纤毛损失和外毛细胞紊乱的变化明显,超微结构变化也严重,而实验组却不明显。HABTEMICHAEL 等^[28]用豚鼠模型发现程序性细胞死亡抑制蛋白 Birc5 是对抗噪声和耳毒性听力损失的生理学保护机制中的一部分^[28]。有动物实验发现黑色素前体物质,如左旋多巴(L-DOPA)在哺乳动物老年性和噪声性耳聋中对耳蜗有保护作用^[29]。老年性耳聋基因(*Ahl*)不仅与老年性耳聋有关,而且在动物实验中也发现与 NIHL 易感

性有关^[30-31]。陈谦等^[32]用豚鼠实验发现腺病毒介导的 *NT3* 基因可长期表达于内耳中,并且可在噪音引起毛细胞死亡后有效地抑制螺旋神经节细胞的退变。姜鸿彦等^[33]研究噪声暴露后豚鼠耳蜗核一氧化氮合酶(NOS)神经元及 NOS mRNA 含量的变化以及与听阈的关系,结果噪声暴露后耳蜗核 NOS 阳性神经元的数量及染色强度明显增加,提示耳蜗核 NOS 阳性神经元可能参与了耳蜗神经损伤修复的调节,NOS 基因的高表达是噪声性听力损失发病机制中不可忽视的重要因素之一。YU 等^[34]将 26 只幼年 250~350 g 正常斯普拉-道来(氏)大鼠,随机分为实验组和对照组,实验组全部暴露于 4 kHz 倍频程 110 dB 声压级噪声连续 7 d,每天 8 h,在噪声暴露前和暴露停止后 1 h 进行听性脑干反应评价听阈,然后用 PCR 反应结果第一次评价暴露组和非暴露组 *Nob1* 的表达,结果显示噪声暴露后,实验组比对照组听阈显著提高,*Nob1* mRNA 在噪声损伤的耳蜗中出现一个高的水平,实验组中 *Nob1* 在 Corti 器内外毛细胞和螺旋神经节神经元中表达阳性,但在对照组未检测出,提示 *Nob1* 的高表达也是噪声性听力损失发病机制中的一个因素。很多基因目前只有动物实验,而没有人群试验来验证。

综上所述,相同基因在不同研究中,其与 NIHL 易感性关系的结果不一致甚至相反,究其原因可能与样本量大小有关;且不同种族遗传背景不同,研究的基因位点不同,筛选易感者和耐受者的条件限制不同,听力检测水准不同,身体健康状况以及基因型检测方法的不同和检测的准确性等都会有一定的影响;另外,NIHL 是环境与遗传因素共同作用的结果,机体是多基因同时在起作用,基因对疾病作用的影响具有复杂性,只研究单基因的作用,可能与实际情况有差别,因此基因交互作用也应受到重视。此外,目前大部分研究都是病例对照或者是横断面研究,说明因果关系的效力有限,也需要考虑进行大量前瞻性研究确证疾病与因素的因果关系,进一步明确 NIHL 的易感基因。确定 NIHL 的易感基因,对于有效降低 NIHL 的发生率,保护劳动者健康,达到一级预防的目的具有重要意义。

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] 陈海玲,林琳,刘俩燕,等.噪声性耳聋的调查分析[J].现代预防医学,2006,33(6):948-949.
- [2] 赵一鸣,刘和平.噪声作业工人听力改变模型的探讨[J].中华劳动卫生职业病杂志,1997,15(2):80-82.
- [3] LIU Y M, LI X D, GUO X, et al. Association between polymorphisms in SOD1 and noise-induced hearing loss in Chinese workers[J]. Acta Otolaryngol, 2010, 130(4): 477-486.
- [4] 李旭东,陈建雄,苏世标,等.噪声性听力损失易感性与 SOD1 单倍型的关联研究[J].职业与健康,2011,27(23):2665-2668.
- [5] OHLEMILLER K K, MCFADDEN L, DING D L, et al. Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (*Sod1*) increases susceptibility to noise-induced hearing loss[J]. Audiol Neurotol, 1999, 4(5): 237-246.
- [6] MCFADDEN S L, OHLEMILLER K K, DING D L, et al. The Influence of Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Deficiencies on

- Noise-Induced Hearing Loss in Mice[J]. Noise Health, 2001, 3(11): 49-64.
- [7] COLING DE, YU KC, SOMAND D, et al. Effect of SOD1 overexpression on age- and noise-related hearing loss[J]. Free Radic Biol Med, 2003, 34(7): 873-880.
- [8] FORTUNATO G, MARCIANO E, ZARRILLI F, et al. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss[J]. Clin Chem, 2004, 50(11): 2012-2018.
- [9] LIU YM, LI XD, GUO X, et al. SOD2 V16A SNP in the mitochondrial targeting sequence is associated with noise induced hearing loss in Chinese workers[J]. Dis Markers, 2010, 28(3): 137-147.
- [10] 李旭东, 邹剑明, 郭晓, 等. 噪声暴露水平对 SOD2 单核苷酸多态性与噪声性高频听力损失易感性关联性的影响[J]. 中国工业医学杂志, 2012, 25(5): 323-326, 330.
- [11] KONINGS A, VAN LL, PAWELCZYK M, et al. Association between variations in CAT and noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations[J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(15): 1872-1883.
- [12] 刘移民, 杨震宇, 肖勇梅, 等. GSTM1 和 GSTT1 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中国职业医学, 2006, 33(5): 343-345, 354.
- [13] 杨杪, 谭皓, 郑建如, 等. 谷胱甘肽硫转移酶 M1 和 T1 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系研究[J]. 卫生研究, 2005, 34(6): 647-650.
- [14] CARLSSON PI, VAN LL, BORG E, et al. The influence of genetic variation in oxidative stress genes on human noise susceptibility[J]. Hear Res, 2005, 202(1-2): 87-96.
- [15] 杨杪, 谭皓, 郑建如, 等. 钙黏蛋白 23 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系研究[J]. 卫生研究, 2006, 35(1): 19-22.
- [16] 杨震宇, 肖勇梅, 肖启华, 等. 钙黏素 23 基因多态性与噪声性听力损失易感性关系研究[J]. 中国职业医学, 2006, 33(5): 358-360.
- [17] 王越, 张家颖, 韩宇丹, 等. 职业性噪声性聋与 mtDNA 缺失关系的探讨[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(2): 140-142.
- [18] 杨震宇, 肖启华, 肖勇梅, 等. 线粒体 DNA 缺失与噪声性听力损失关系的分析[J]. 华南预防医学, 2006, 32(2): 12-15.
- [19] 杨杪, 谭皓, 郑建如, 等. 质膜 Ca²⁺-ATP 酶异构体 2 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18(1): 19-22.
- [20] KOZEL PJ, DAVIS RR, KRIEG EF, et al. Deficiency in plasma membrane calcium ATPase isoform 2 increases susceptibility to noise-induced hearing loss in mice[J]. Hear Res, 2002, 164(1-2): 231-239.
- [21] YANG M, TAN H, YANG Q, et al. Association of hsp70 polymorphisms with risk of noise-induced hearing loss in Chinese automobile workers[J]. Cell Stress Chaperones, 2006, 11(3): 233-239.
- [22] CHANG NC, HO CK, LIN HY, et al. Association of polymorphisms of heat shock protein 70 with susceptibility to noise-induced hearing loss in the Taiwanese population[J]. Audiol Neurotol, 2011, 16(3): 168-174.
- [23] 谭皓, 杨杪, 郑建如, 等. 热休克蛋白 60 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18(6): 324-327.
- [24] 刘琳, 杨杪, 谭皓, 等. 热休克转录因子 2 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中国康复, 2005, 20(6): 346-348.
- [25] VAN LL, CARLSSON PI, OTTSCHYTSCH N, et al. The contribution of genes involved in potassium-recycling in the inner ear to noise-induced hearing loss[J]. Hum Mutat, 2006, 27(8): 786-795.
- [26] KONINGS A, VAN LL, WIKTOREK-SMAGUR A, et al. Candidate gene association study for noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations[J]. Ann Hum Genet, 2009, 73(2): 215-224.
- [27] HAN Y, ZHONG C, HONG L, et al. Effect of c-myc on the ultrastructural structure of cochleae in guinea pigs with noise induced hearing loss[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(3): 458-462.
- [28] HABTEMICHAEL N, HEINRICH UR, KNAUER SK, et al. Expression analysis suggests a potential cytoprotective role of Birc5 in the inner ear[J]. Mol Cell Neurosci, 2010, 45(3): 297-305.
- [29] MURILLO-CUESTA S, CONTRERAS J, ZUTITA E, et al. Melanin precursors prevent premature age-related and noise-induced hearing loss in albino mice[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2010, 23(1): 72-83.
- [30] MORITA Y, HIROKAWA S, KIKKAWA Y, et al. Fine mapping of Ahl3 affecting both age-related and noise-induced hearing loss[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 355(1): 117-121.
- [31] HARDING GW, BOHNE BA, VOS JD. The effect of an age-related hearing loss gene (Ahl) on noise-induced hearing loss and cochlear damage from low-frequency noise[J]. Hear Res, 2005, 204(1-2): 90-100.
- [32] 陈谦, 郭维维, 吴燕, 等. 腺病毒介导的 NT3 基因转染对噪音损伤的耳蜗螺旋神经节细胞的保护作用[J]. 生理学报, 2002, 54(3): 263-266.
- [33] 姜鸿彦, 王锦玲, 黄维国, 等. 噪声对豚鼠耳蜗核一氧化氮合酶阳性神经元及其基因表达的影响[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1997, 32(5): 268-272.
- [34] YU H, LIU H, YANG C, et al. Up-regulation of Nob1 in the rat auditory system with noise-induced hearing loss[J]. Neuroscience Letters, 2011, 491(1): 79-82.

(收稿日期: 2012-09-25)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 徐新春; 校对: 张晶)