

SOD2 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系

于培培¹, 焦洁², 谷桂珍², 陈国顺³, 张焕玲³, 周文慧², 吴辉², 李艳红², 郑玉新⁴, 余善法^{1,2}

摘要:

[目的] 探讨超氧化物歧化酶2(SOD2)基因多态性与噪声性听力损失(NIHL)易感性之间的关系。

[方法] 采用1:2匹配的巢式病例-对照研究方法,从2006年建立的某钢铁厂噪声作业工人研究队列中,挑选听力损失组190例,并根据性别、工种相同,年龄相差≤5岁,接噪工龄相差≤2年的标准为每位病例匹配2名对照,共匹配380名对照。采用中高通量单核苷酸多态性(SNP)分型检测技术检测SOD2基因rs2758343、rs2758346、rs4880、rs5746105位点的多态性。构建共显性、显性、隐性3种基因模型,采用单因素条件logistic回归分析单个位点多态性与NIHL易感性之间的关系。采用COX回归分析不同基因型个体NIHL发生风险随着接噪工龄的增长而变化的情况。采用GMDR v0.9软件分析SOD2基因的4个SNP位点间的交互效应。

[结果] 在隐性模型下,rs5746105位点AA基因型的个体发生NIHL的风险是GG和GA基因型个体的1.50倍(95%CI: 1.02~2.21)。随着接噪工龄的延长,rs5746105位点AA基因型个体患NIHL的风险是GG基因型个体的1.67倍(95%CI: 1.08~2.57);AA基因型的个体患NIHL的风险是GG和GA基因型个体的1.42倍(95%CI: 1.04~1.94)。SOD2基因4个SNP位点的最优基因-基因交互作用模型分析结果显示未发现具统计学意义的交互作用模型($P>0.05$)。

[结论] SOD2基因的rs5746105位点突变型等位基因A可能是NIHL发生的一个危险因素。

关键词: SOD2; 噪声性听力损失; 遗传易感性; 单核苷酸多态性; 巢式病例-对照研究

引用: 于培培, 焦洁, 谷桂珍, 等. SOD2基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(12): 1069-1075.

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18387

Association between SOD2 polymorphisms and susceptibility to noise-induced hearing loss YU Pei-pe¹, JIAO Jie², GU Gui-zhen², CHEN Guo-shun³, ZHANG Huan-ling³, ZHOU Wen-hui², WU Hui², LI Yan-hong², ZHENG Yu-xin⁴, YU Shan-fa^{1,2} (1.Department of Occupational and Environmental Health, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450001, China; 2.Henan Provincial Institute for Occupational Health, Zhengzhou, Henan 450052, China; 3.Wugang Institute for Occupational Health, Wugang, Henan 462599, China; 4.College of Public Health, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266021, 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:

[Objective] To explore the association between superoxide dismutase gene 2 (SOD2) polymorphisms and the susceptibility to noise-induced hearing loss (NIHL).

[Methods] A 1:2 matched nested case-control study was conducted based on the cohort established in 2006 of workers with noise exposure in a steel factory, and a total of 190 NIHL cases and 380 controls were chosen according to the matching standards of same gender, same type of work, age difference ≤5 years, and noise exposure duration ≤2 years. The single nucleotide polymorphisms (SNPs) of rs2758343, rs2758346, rs4880, and rs5746105 in SOD2 were genotyped by high throughput SNP genotyping assay. Codominant, dominant, and recessive models were established to study SOD2 polymorphisms and the susceptibility to NIHL by single-factor conditional logistic regression analysis. The risk of NIHL in individuals with different genotypes along with the extending of noise exposure duration was analyzed by COX regression analysis. The interactive effect among the four SNPs was

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 81372940); 国家科技支撑计划项目(编号: 2014BAI12B03)

[作者简介] 于培培(1989—),女,硕士生;研究方向:职业性噪声聋;E-mail: 2528079767@qq.com

[通信作者] 余善法, E-mail: yu-shanfa@163.com

[作者单位] 1.郑州大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系,河南 郑州 450001; 2.河南省职业病防治研究院,河南 郑州 450052; 3.舞钢劳动卫生职业病防治研究所,河南 舞钢 462599; 4.青岛大学公共卫生学院,山东 青岛 266021

analyzed by GMDR v0.9 software.

[Results] The risk of NIHL in individuals with AA genotype of rs5746105 was 1.50 times of those with GG and GA genotypes (95%CI: 1.02-2.21). With the increase of noise exposure duration, individuals with AA genotype of rs5746105 had a higher risk of NIHL than those with GG genotype ($HR=1.67$, 95%CI: 1.08-2.57) and those with GG and GA genotypes ($HR=1.42$, 95%CI: 1.04-1.94). The results of optimal gene-gene interaction model did not show interactions among the four SNPs in *SOD2* ($P>0.05$).

[Conclusion] The mutant allele A of rs5746105 in *SOD2* may be a risk factor of NIHL.

Keywords: *SOD2*; noise-induced hearing loss; hereditary susceptibility; single nucleotide polymorphisms; nested case-control study

Citation: YU Pei-pei, JIAO Jie, GU Gui-zhen, et al. Association between *SOD2* polymorphisms and susceptibility to noise-induced hearing loss[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(12): 1069-1075. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18387

噪声性听力损失(noise-induced hearing loss, NIHL)是工业化国家普遍存在的主要职业健康危害之一,并且是继老年性耳聋之后第二大感音神经性听力损失,占工人听力损失的7%~21%,并且发展中国家较发达国家所占比例高^[1-2]。我国的职业病报告显示,2011—2016年职业性噪声聋的患病人数从第3位上升至第2位,仅次于尘肺病,职业场所噪声暴露已成为危害劳动者身体健康的主要职业危害之一^[3-7]。噪声暴露能引起听觉细胞线粒体能量代谢超负荷(尤以外毛细胞为甚)、内毛细胞和传入听觉神经纤维突触间隙谷氨酸盐过量释放产生兴奋性毒性及耳蜗内缺血-再灌注损伤并产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而引起氧化-抗氧化体系失衡,造成耳蜗听觉细胞损伤^[8-9]。动物实验研究表明超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)可清除ROS从而避免其对耳蜗迷路造成损伤^[10],当暴露于噪声时,耳蜗SOD2基因表达上调,产生更多的SOD2来抵御ROS,但是噪声亦可降低SOD2的活性,从而使其清除ROS的能力下降^[11-12]。SOD2基因位于人类染色体6q25,是由5个外显子和4个内含子组成的单拷贝基因,其表达产物SOD2是线粒体内唯一的抗氧化酶。SOD2能够及时清除ROS,从而对内耳起到保护作用^[13-14]。SOD2基因多态性可使个体在同样的噪声暴露环境下对噪声的易感性存在差异,因此本研究采用巢式病例-对照研究来分析SOD2基因多态性与NIHL易感性之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象来自2006年1月1日在某钢铁有限责任公司建立的动态研究队列,主要从事原料熔炼、钢包精炼、连铸、轧制、超声探伤、修磨等工作^[15]。本次

课题按照1:2巢式病例-对照研究设计在职业噪声暴露 ≥ 80 dB(A)且接噪工龄 ≥ 3 年的队列人群中挑选听力损失组和对照组。根据GBZ 49—2007《职业性噪声聋诊断标准》^[16],将双耳高频平均听阈 ≥ 40 dB(A)的研究对象纳入听力损失组,共挑选了190例;根据同性别、同工种、年龄相差不超过5岁、接噪工龄相差不超过2年的匹配标准,满足纯音听阈测试高频平均听阈 <35 dB(A)且任一耳语频的任一频段听阈 ≤ 25 dB(A)的对象作为对照组,共挑选了380例。本研究获得河南省职业病防治研究院伦理委员会审核通过(伦理审批号:2013003),并且所有的研究对象均已签署知情同意书。

1.2 问卷调查和体格检查

采用调查人员询问和调查对象自报相结合的方式对研究对象进行问卷调查。流行病学调查的内容包括一般人口学特征(年龄、性别、文化程度、经济状况等)、生活习惯(吸烟、饮酒、体育锻炼情况等)、既往疾病史和家族史(高血压、冠心病、糖尿病、耳部疾病等)、药物使用史(氨基糖苷类或万古霉素类抗生素、含顺铂等抗肿瘤药、含砷等重金属药物等)、职业史(从事工种、噪声暴露情况)等,并收集每年健康监护资料。在填写调查问卷的同时对研究对象进行体格检查,包括测量身高、体重、血压,采集血样检测及其他职业健康检查项目检查。

1.3 纯音测听

根据GBZ 49—2007《职业性噪声聋诊断标准》要求^[16],进行纯音测听前所有研究对象均脱离职业噪声暴露环境至少12 h。校准As216听力计(Interacoustics AS, 丹麦),在噪声本底值 <25 dB(A)的隔音室内,测试研究对象双耳6个频率(500、1000、2000、3000、4000、6000 Hz)纯音气导听阈,并对测定结果进行年龄、性别修正。

1.4 作业场所个体噪声测量与评估

采用 Noisepro 多功能个体噪声剂量计(QUEST, 美国)进行测量, 事先采用 QC-10 型声校准器对个体噪声剂量计进行校准, 设置为 A 计权、S(慢)档。根据每个工种劳动者人数来确定测量对象, 具体为: 每种工作岗位劳动者人数不足 3 人时, 则该岗位的劳动者全部选为测量对象; 劳动者为 3~5 人时, 则抽取 2 人; 劳动者为 6~10 人时, 则抽取 3 人; 大于 10 人时, 则抽取 4 人。具体的测量方法可参见 GBZ/T 189.8—2007《工作场所物理因素测量 第 8 部分: 噪声》^[17]。依据 GBZ 2.2—2007《工作场所有害因素职业接触限值 第 2 部分: 物理因素》^[18]中有关噪声的职业接触限值判定工人接触噪声水平是否超标。同时结合研究对象的职业史信息, 计算累积噪声暴露量 [CNE, dB(A)·年]^[19]。计算公式如下:

$$CNE=10 \times \lg \left[\frac{1}{T_{\text{ref}}} \sum_{i=1}^n (T_i \times 10^{L_{\text{Aeq}, 8h/10}}) \right]$$

其中: n 为噪声作业工人从事工种总数; T 为从事每一工种的接噪工龄(年); $T_{\text{ref}}=1$ 年; i 为不同工种的编码; $L_{\text{Aeq}, 8h}$ 为 8 h 等效连续 A 声级(equivalent continuous A-weighted sound pressure level to a nominal 8 h working day)。

1.5 DNA 提取

采集研究对象 2 mL 以上的外周血于 EDTA 抗凝管中, 保存至 -80°C 冰箱待用。使用 DNA 提取试剂盒(上海莱枫生物科技有限公司, 中国)提取外周血 DNA。采用 Implen P360 超微量分光光度计(上海博谊生物科技有限公司, 中国)检测所提取 DNA 的浓度和纯度。

1.6 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)挑选和基因分型

根据千人基因组计划(1000 Genomes Project, www.1000genomes.org)、美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的 dbSNP 数据库(www.ncbi.nlm.nih.gov/snp)信息和相关的文献资料, 按照以下标准来挑选 SNP 位点: ①最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) >0.1 ; ②连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)的值 $r^2>0.8$ 。本次研究共挑选了 SOD2 基因的 4 个 SNP 位点(rs2758343、rs2758346、rs4880 和 rs5746105)。采用上海天昊生物科技有限公司的中高通量单核苷酸多态性分型检测技术对 SNP 进行分型, 采用 GeneMapper 4.1 软件分析 SNP 位点基因型。

1.7 样本量估计

使用 Quanto1.2.4 软件对 SOD2 基因的 4 个 SNP 位点在加性模型下进行样本量估计。在 SOD2 基因的 4 个 SNP 位点中, rs2758343、rs2758346、rs4880 所需的样本量较多, 至少需要 141 对听力损失个体和对照个体, 才能达到设定的检出效能(80%)。本次研究选取听力损失组 190 人、对照组 380 人, 多于估计的样本量。因此, 本次研究所选的样本量满足后续分析的需求。

1.8 统计学分析

使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。分析连续性变量是否符合正态分布: 符合者采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述, 组间比较采用 t 检验; 不符合者采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行统计描述, 采用 Wilcoxon 秩和检验比较组间差异。分类变量采用频数(构成比)来进行统计描述, Pearson 卡方检验来比较组间差异。采用 Pearson 卡方检验分析对照人群是否符合哈迪-温伯格(H-W)平衡。采用单因素条件 logistic 回归分析在共显性、显性、隐性基因模型下, SOD2 基因多态性与 NIHL 易感性关系。采用 COX 回归分析随着接噪工龄增长, SOD2 基因多态性与发生 NIHL 风险性大小的关系。采用广义多因子降维软件 v0.9(generalized multifactor dimensionality reduction v0.9, GMDR v0.9)来分析基因-基因间的交互作用。有关协变量校正, 采用单因素条件 logistic 回归分析环境因素及个体因素与 NIHL 之间的关联, 将结果显示 $P<0.2$ 的变量及目前已有研究表明与 NIHL 发病相关的变量在后续的分析中进行校正, 本次研究中纳入校正的因素包括年龄、接噪工龄、噪声暴露水平、吸烟、饮酒、高血压。Bonferroni 法用于多组间两两比较。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 研究对象的基本信息均衡性比较

本次研究中: 听力损失组共 190 人, 其中男性 184 人, 女性 6 人; 对照 380 人, 其中男性 368 人, 女性 12 人。听力损失组和对照组的一般人口学信息比较显示, 年龄、性别、身高、吸烟、饮酒、高血压患病情况的分布在两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。前期本课题组对不同 CNE 作业工人相关疾病发病率比较发现, 97.00~99.99 dB(A)·年组作业工人 NIHL、高频听力损失、职业性噪声聋发病率均较

之前明显上升^[15],因此本研究依据CNE是否高于97.00 dB(A)·年进行分层分析。结果表明,听力损失组和对照组间CNE的分布差异无统计学意义($P>0.05$);将噪声暴露水平按照是否高于85 dB(A)进行分层分析,发现两组噪声暴露水平的分布差异无统计学意义($P>0.05$);听力损失组、对照组接噪工龄中位数分别为19.88、19.21年,差异无统计学意义($P>0.05$);两组的双耳高频平均听阈差异有统计学意义($P<0.05$)。听力损失组和对照组的一般人口学信息、劳动卫生学信息具有均衡可比性。具体结果详见表1和表2。

2.2 H-W 平衡检验

H-W 平衡检验的结果显示,*SOD2*基因的4个SNP位点在对照人群中分布的实际频数与期望频数的差异无统计学意义($P>0.05$),表明样本基因型频率在人群中均匀分布,处于遗传平衡状态,本次研究人群可用于后续的基因多态性与NIHL易感性的关联分析。结果见表3。

2.3 不同基因模型下*SOD2*基因多态性与NIHL易感性的关系

经校正年龄、接噪工龄、噪声暴露水平、吸烟、饮酒、高血压等因素后,分析发现(表4):*SOD2*基因的rs5746105位点在隐性模型下[AA/(GG+GA)],携带AA基因型的个体发生NIHL的风险是GG及GA基因型个体的1.50倍(95%CI: 1.02~2.21),差异具有统计学意义($P=0.040$),但经Bonferroni法校正以后,则统计学意义消失($P=0.040>0.013$)。未发现*SOD2*基因的其他3个SNP位点基因多态性与NIHL患病风险有统计学关联。

表1 听力损失组和对照组基本信息比较(连续性变量)

Table 1 Comparison of basic information between case and control groups(continuous variables)[$M(P_{25}, P_{75})$]

变量 Variables	听力损失组 Case	对照组 Control	统计量 Statistics	<i>P</i>
年龄(岁) Age(Years)	41.13(32.92, 46.19)	40.88(31.19, 45.17)	-1.14 [#]	0.254
接噪工龄(年) Noise exposure duration(Years)	19.88(7.75, 25.23)	19.21(7.42, 23.75)	-0.73 [#]	0.464
双耳高频平均 听阈[BHFTA, dB(A)]	50.17(45.08, 56.38)	18.33(13.50, 24.00)	-19.48 [#]	<0.001
身高(cm) Height	170.53±5.89	170.53±5.51	-0.01 [*]	0.993

[注]#: Wilcoxon 秩和检验; *: *t* 检验。

[Note]#: Wilcoxon rank sum test; *: *t* test.

表2 听力损失组和对照组基本信息比较(分类变量)

Table 2 Comparison of basic information between case and control groups(categorical variables)

变量 Variables	听力损失组 Case		对照组 Control		χ^2	<i>P</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
累积噪声暴露量[dB(A)·年] CNE[dB(A)·year]					0.03	0.859
≤97	93	48.9	189	49.7		
>97	97	51.1	191	50.3		
<i>L</i> _{Aeq, 8h} [dB(A)]					0.71	0.401
≤85	75	39.5	164	43.2		
>85	115	60.5	216	56.8		
性别(Gender)					<0.001	1.000
男(Male)	184	96.8	368	96.8		
女(Female)	6	3.2	12	3.2		
吸烟(Smoking)					2.85	0.091
是(Yes)	122	64.2	216	56.8		
否(No)	68	35.8	164	43.2		
饮酒(Drinking)					0.42	0.519
是(Yes)	136	71.6	262	68.9		
否(No)	54	28.4	118	31.1		
高血压(Hypertension)					0.36	0.547
是(Yes)	75	39.5	160	42.1		
否(No)	115	60.5	220	57.9		

表3 H-W 平衡检验结果

Table 3 Results of Hardy-Weinberg equilibrium test

SNP	位置* Location	最小等 位基因 频率* MAF	等位基因* Allele		χ^2	P
			野生型 Wild type	突变型 Mutant type		
rs2758343	Chr6: 159693540	T=0.38	G=0.88	T= 0.12	0.18	0.675
rs2758346	Chr6: 159694389	T=0.41	T=0.12	C= 0.88	0.18	0.675
rs4880	Chr6: 159692840	G=0.41	G=0.12	A=0.88	0.92	0.337
rs5746105	Chr6: 159691606	G=0.32	G=0.42	A=0.58	2.50	0.114

[注]*: 数据来自1000 Genomes Project Phase 3(32)。

[Note]*: Data based on 1000 Genomes Project Phase 3(32).

表4 不同基因模型下个体NIHL的易感性

Table 4 Individuals' susceptibility to NIHL in different gene models

SNP	基因型* Genotype	听力损失组 Case	对照组 Control	OR(95%CI)*	<i>P</i>
rs2758343	GG	140	265	1.00	0.591
	TG	46	106	0.80(0.52, 1.23)	0.305
	TT	4	9	0.93(0.27, 3.16)	0.905
	TG+TT	50	115	0.81(0.54, 1.22)	0.316
	GG+TG	186	371	1.00	—
	TT	4	9	0.97(0.29, 3.30)	0.966

续表 4

SNP	基因型* Genotype	听力损失组 Case	对照组 Control	OR(95%CI)*	P
rs2758346	TT	3	9	1.00	0.540
	TC	47	106	1.09(0.27, 4.36)	0.902
	CC	140	265	1.36(0.35, 5.26)	0.652
	TC+CC	187	371	1.30(0.34, 4.98)	0.706
	TT+TC	50	115	1.00	—
	CC	140	265	1.26(0.84, 1.89)	0.270
rs4880	GG	100	218	1.00	0.031
	GA	85	135	1.47(0.99, 2.17)	0.056
	AA	5	27	0.48(0.18, 1.29)	0.144
	GA+AA	90	162	1.29(0.89, 1.89)	0.183
	GG+GA	185	353	1.00	—
	AA	5	27	0.40(0.15, 1.07)	0.069
rs5746105	GG	36	79	1.00	0.120
	GA	93	205	1.03(0.62, 1.73)	0.905
	AA	61	96	1.54(0.89, 2.66)	0.124
	GA+AA	154	301	1.20(0.74, 1.96)	0.463
	GG+GA	129	284	1.00	—
	AA	61	96	1.50(1.02, 2.21)	0.040 [△]

[注]#: 以 rs2758343 位点为例, 基因模型共显性模型指 TG/GG、TT/GG, 显性模型指 (TG+TT)/GG, 隐性模型指 TT/(GG+TG)。其他位点模型顺序与 rs2758343 位点相同。*: 校正协变量年龄、接噪工龄、噪声暴露水平、吸烟、饮酒、高血压。△: Bonferroni 校正, 若 P 小于 0.013 (0.05/4), 则差异具有统计学意义。

[Note]#: Taking rs2758343 as an example, the gene models are codominant model (TG/GG, TT/GG), dominant model[(TG+TT)/GG], and recessive model[TT/(GG+TG)]. Orders of gene models for other SNPs are the same as rs2758343. *: Adjusting for age, noise exposure duration, level of noise exposure, smoking, drinking, and hypertension. △: Bonferroni correction; If the value of P is less than 0.013 (0.05/4), the difference is statistically significant.

2.4 接噪工龄对 SOD2 基因多态性与 NIHL 易感性之间关系的影响

采用 COX 回归分析随着接噪工龄延长, 携带不同基因型的个体患 NIHL 的风险性大小, 分析结果表明: 随着接噪工龄的延长, SOD2 基因 rs5746105 位点 AA 基因型的个体患 NIHL 的风险是 GG 基因型个体的 1.67 倍 (95%CI: 1.08~2.57), 差异具有统计学意义 ($P=0.021$) (表 5), AA 基因型的个体出现 NIHL 的时间要早于 GG/GA 基因型的个体, 见图 1A; AA 基因型的个体患 NIHL 的风险高于 GG 和 GA 基因型个体 ($HR=1.42$, 95%CI: 1.04~1.94, $P=0.027$), AA 基因型的个体出现 NIHL 的时间早于 GG+GA 基因型的个体, 见图 1B。

表 5 随接噪工龄延长不同基因模型下 NIHL 的发病风险

Table 5 Risk of NIHL accompanied with the extension of noise exposure duration in different gene models

SNP	基因型 Genotype	听力损失组 Case	对照组 Control	HR(95%CI)*	P
rs5746105	GG	36	79	1.00	0.053
	GA	93	205	1.25(0.83, 1.87)	0.291
	AA	61	96	1.67(1.08, 2.57)	0.021
	GA+AA	154	301	1.38(0.94, 2.03)	0.099
	GG+GA	129	284	1.00	—
	AA	61	96	1.42(1.04, 1.94)	0.027

[注]*: 校正协变量年龄、噪声暴露水平、吸烟、饮酒、高血压。
[Note]*: Adjusting for age, level of noise exposure, smoking, drinking, and hypertension.

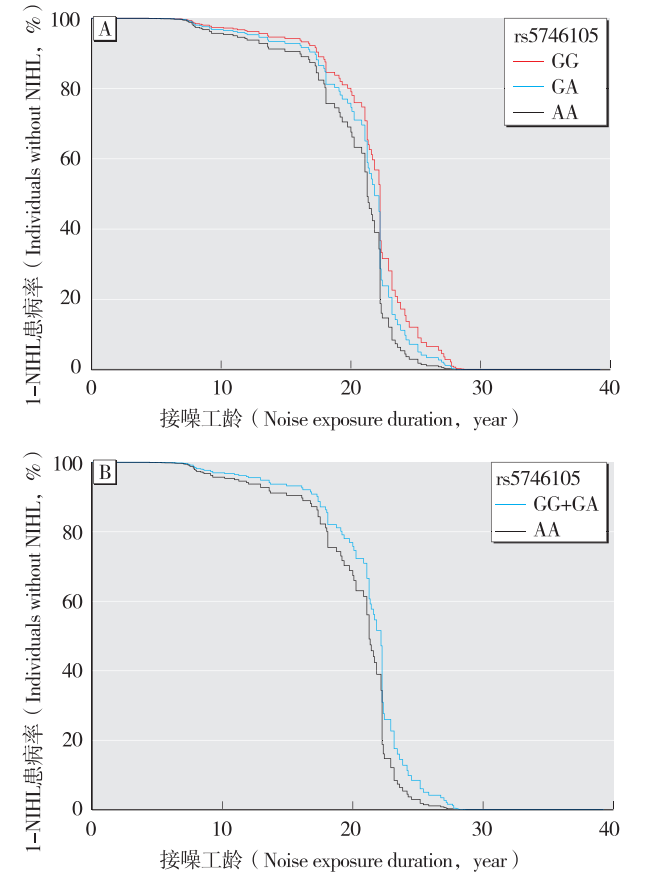


图 1 随着接噪工龄延长不同基因型个体 NIHL 未患病率变化趋势
Figure 1 Prevalence trend of individuals without NIHL carrying different genotypes along with the noise exposure duration extending

2.5 SOD2 基因-基因交互作用与 NIHL 易感性

本次研究将 SOD2 基因的 4 个 SNP 位点纳入 GMDR v0.9 软件作为分析因素, 同时将年龄、接噪工龄、噪声暴露水平、吸烟、饮酒、高血压等协变量纳入模型进行校正, 未发现具有统计学意义的交互作用模型 ($P>0.05$)。见表 6。

表6 *SOD2* 基因4个SNP位点最优基因-基因交互作用模型Table 6 Best gene-gene interaction models of 4 SNPs in *SOD2*

最优模型 Best model	交叉验证 一致性 Cross validation consistency	检验平衡 准确率(%) Testing balanced accuracy	P^a	P^b
rs4880	9/10	52.57	0.172	0.034
rs4880, rs5746105	8/10	50.44	0.172	0.357
rs2758343, rs4880, rs5746105	9/10	50.93	0.623	0.319
rs2758343, rs2758346, rs4880, rs5746105	10/10	51.15	0.623	0.310

[注]*: 符号检验; #: 置换检验。

[Note]*: Sign test; #: Permutation test.

3 讨论

超氧化物歧化酶家族在初始细胞防御ROS产生中起到重要作用。研究表明噪声暴露引起的耳蜗损伤可能受ROS的调节^[20]。*SOD2*位于线粒体内,能够通过降低ROS引起的线粒体DNA突变和损伤,及作用于线粒体解离蛋白来降低需氧代谢反应,减少ROS产生,从而降低ROS造成的损害^[21]。目前,*SOD2*基因多态性与NIHL易感性之间的关联,国内外均有文献报道。李旭东等^[13, 22]采用病例-对照研究,根据同一噪声暴露环境下工人左耳3 000 Hz频段听阈位移大小,挑选听阈位移最大的10%的个体作为易感人群组,听阈位移最小的10%的个体作为耐受组,分析*SOD2*基因 rs2842980、rs5746136、rs2758331、rs4880和rs5746092 SNP与NIHL易感性之间的关联,研究表明中国汉族人群中*SOD2*基因rs4880 SNP与NIHL易感性有关,并且受噪声暴露水平的影响。CHANG等^[23]采用病例-对照研究分析亚洲人群*SOD2*基因 rs2855116位点SNP与噪声易感性之间的关系,研究表明携带TG基因型的个体对噪声更加易感,并且亚洲人群*SOD2*基因多态性分布与欧洲人群存在差异。

本次共挑选了*SOD2*基因的rs2758343, rs2758346, rs4880, rs5746105位点进行研究。单个位点的分析表明: rs5746105位点,在隐性模型下,AA基因型的个体患NIHL的风险是携带GG和GA基因型个体的1.50倍(95%CI: 1.02~2.21),这提示rs5746105位点等位基因G突变为A时可能增加个体发生NIHL的风险。本次研究未发现听力损失组和对照组rs4880位点之间的差异。

进一步分析噪声暴露时间对基因多态性与NIHL易感性之间关系的影响,发现随着接噪工龄延长,

rs5746105位点AA基因型的个体患NIHL的风险是GG基因型的1.67倍(95%CI: 1.08~2.57);与仅考虑基因多态相比,AA基因型个体的患病风险增加了13%。从图1A上可见,相同的噪声暴露时间下,AA基因型的个体NIHL的患病率明显高于GG、GA基因型的个体,并且GA基因型的个体NIHL的患病率高于GG基因型的个体;从图1B上可见,相同的噪声暴露时间下,AA基因型的个体NIHL的患病率高于GG和GA基因型的个体。这一结果与上一步的单个位点分析结果相一致,进一步提示rs5746105位点携带等位基因A的个体患NIHL的风险增加。使用GMDR v9.0软件分析基因与基因之间的交互效应对NIHL易感性的影响,结果未发现rs2758343、rs2758346、rs4880、rs5746105位点之间存在交互效应,提示这4个SNP位点对NIHL发病风险的影响可能是独立的。

本课题组前期的数据分析发现,在6 297例队列人群中,有1 493例调查者佩戴耳塞,仅占总人数的23.7%^[15],因此本次研究在实施过程中并未将工人是否佩戴耳塞纳入到评估工人实际噪声暴露水平的校正中。有研究表明相对于工作场所高强度的噪声暴露,生活中常见噪声对听力的影响很小^[2]。所以,本次研究中未考虑生活噪声对工人听力的影响。

综上,本次研究发现*SOD2*基因的rs5746105位点突变型等位基因A可能是NIHL发生的一个危险因素,携带突变型等位基因A的个体患NIHL的风险增加。这一发现有待于在后续的大样本人群中进一步加以验证。

参考文献

- [1] SLIWINSKA-KOWALSKA M, PAWELCZYK M. Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: a human studies review[J]. *Mutat Res*, 2013, 752(1): 61-65.
- [2] LIE A, SKOGSTAD M, JOHANNESSEN H A, et al. Occupational noise exposure and hearing: a systematic review[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2016, 89(3): 351-372.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于2011年职业病防治工作情况的通报[EB/OL].[2012-09-16]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s5899t/201309/14ddb8fcd7b4385a1d0a6351b5cebfc.shtml>.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于2012年职业病防治工作情况的通报[EB/OL].[2013-09-16]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s5899t/201309/9af5b88cc6ea40d592e8a5e0aa76914a>.

shtml.

- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于2013年职业病防治工作情况的通报[EB/OL].[2014-06-30]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s5899t/201406/ed8ed220d0b74010bcb6dcd8e340f4fb.shtml>.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于2014年职业病防治工作情况的通报[EB/OL].[2015-12-03]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s5899t/201512/c5a99f823c5d4dd48324c6be69b7b2f9.shtml>.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于2016年职业病防治工作情况的通报[EB/OL].[2017-12-28]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s5899t/201712/c46227a95f054f5fa75a40e4db05bb37.shtml>.
- [8] CARLSSON PI, VAN LAER L, 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.
- [9] HENDERSON D, BIELEFELD E C, HARRIS K C, et al. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss[J]. *Ear Hear*, 2006, 27(1): 1-19.
- [10] LAI MT, OHMICH T, EGUSA K, et al. Immunohistochemical localization of manganese superoxide dismutase in the rat cochlea[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1996, 253(4/5): 273-277.
- [11] YAMASHITA D, JIANG H Y, SCHACHT J, et al. Delayed production of free radicals following noise exposure[J]. *Brain Res*, 2004, 1019(1/2): 201-209.
- [12] 侯粉霞, 王生, 胡吟燕. 噪声对豚鼠耳蜗抗氧化酶防御体系的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2003, 21(2): 121-123.
- [13] 李旭东, 刘移民, 刘斌, 等. 噪声性听力损失易感性与SOD2单核苷酸多态性的关联[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2009, 27(4): 211-214.
- [14] 赵跃, 胡律, 邓嘉虹. SOD2基因多态性与突发性耳聋的遗传易感性研究[J]. *医学分子生物学杂志*, 2015, 12(2): 90-95.
- [15] 余善法, 陈国顺, 焦洁, 等. 钢铁厂工人职业性噪声性听力损失的队列研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51(1): 13-19.
- [16] 职业性噪声聋诊断标准: GBZ 49—2007[S]. 北京: 中国标准出版社, 2007.
- [17] 工作场所物理因素测量 第8部分: 噪声: GBZ/T 189.8—2007[S]. 北京: 中国标准出版社, 2007.
- [18] 工作场所所有害因素职业接触限值 第2部分: 物理因素: GBZ 2.2—2007[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [19] 卢维权. 对累积噪声暴露剂量计算方法的探讨[J]. *中国工业医学杂志*, 1998, 11(3): 187.
- [20] HENDERSON D, MCFADDEN S L, LIU C C, et al. The role of antioxidants in protection from impulse noise[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 884(1): 368-380.
- [21] YING Y L, BALABAN C D. Regional distribution of manganese superoxide dismutase 2 (Mn SOD2) expression in rodent and primate spiral ganglion cells[J]. *Hear Res*, 2009, 253(1/2): 116-124.
- [22] 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.
- [23] CHANG N C, HO C K, WU M T, et al. Effect of manganese-superoxide dismutase genetic polymorphisms IVS3-23T/G on noise susceptibility in Taiwan[J]. *Am J Otolaryngol*, 2009, 30(6): 396-400.

(收稿日期: 2018-06-08; 录用日期: 2018-08-24)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 丁瑾瑜)