

噪声暴露对大鼠代谢组学的影响

吉佳慧, 苗龙, 万柳, 孙蓉丽, 张娟, 尹立红, 浦跃朴

东南大学公共卫生学院, 环境医学工程教育部重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要:

[背景] 诸多研究证实噪声暴露与听力损失、高血压等健康损害相关, 而目前关于噪声暴露的代谢组学研究鲜有报道。

[目的] 探索噪声暴露对 Wistar 大鼠的健康效应以及噪声暴露相关的大鼠血清及尿液代谢产物的改变。

[方法] 8 周龄雄性 Wistar 大鼠随机分为噪声暴露组 (10 只) 和对照组 (8 只)。暴露组大鼠给予 85 dB 声压级的宽带噪声暴露, 每天 8 h, 每周 5 d, 共计 6 周。暴露周期结束后, 分别测量大鼠的体重、脏器质量和血压, 通过听性脑干反应 (ABR) 测定大鼠的听力状况, 并进行血生化检查。收集两组大鼠的血清和尿液, 应用高分辨四级杆飞行时间质谱仪进行非靶向代谢组学研究, 分析噪声暴露引起的小分子代谢产物表达的变化及相关代谢通路。

[结果] 噪声暴露对大鼠的体重、脏器系数和血压无明显影响 ($P>0.05$)。暴露组大鼠在 32 kHz 处的 ABR 阈值为 (74.00 ± 5.48) dB, 高于对照组 $[(55.00\pm3.54)$ dB] ($P<0.05$)。暴露组大鼠的甘油三酯、总胆固醇和高密度脂蛋白浓度分别为 (1.14 ± 0.20) 、 (1.90 ± 0.33) 、 (1.34 ± 0.25) mmol·L⁻¹, 均高于对照组 $[(0.75\pm0.28)$ 、 (1.58 ± 0.25) 、 (1.11 ± 0.16) mmol·L⁻¹] (均 $P<0.05$), 而低密度脂蛋白无明显改变 ($P>0.05$)。血清代谢组学研究筛选并鉴定了 27 种噪声暴露相关的差异代谢物, 涉及甘油磷脂代谢、亚油酸代谢和类固醇代谢等通路。尿液代谢组学研究筛选并鉴定了 18 种差异代谢物, 涉及脂类代谢、苯丙氨酸代谢和色氨酸代谢等通路。

[结论] 噪声暴露可影响大鼠听力阈值和血脂水平, 同时可引起血清和尿液中小分子代谢物表达改变, 干扰甘油磷脂代谢、亚油酸代谢、苯丙氨酸代谢等代谢通路。

关键词: 噪声暴露; 听力损失; 心血管系统; 代谢组学

Metabolomic effects of noise exposure on rats Ji Jia-hui, MIAO Long, WAN Liu, SUN Rong-li, ZHANG Juan, YIN Li-hong, PU Yue-pu (Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering of Ministry of Education, School of Public Health, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract:

[Background] Many studies have proven that noise exposure is associated with hearing loss, hypertension, and other adverse health effects. However, few studies on the metabolomic effects of noise exposure have been reported.

[Objective] This study investigates the health effects of noise exposure on Wistar rats, and related changes of selected metabolites in serum and urine.

[Methods] Male Wistar rats aged eight weeks were randomly divided into a noise exposure group ($n=10$) and a control group ($n=8$). The rats in the exposure group were given 85 dB sound pressure level (SPL) broadband noise exposure for 8 h per day, 5 d per week, and lasting for 6 weeks. After the exposure, body weight, organ weight, and blood pressure of rats were measured respectively, hearing threshold was measured by auditory brainstem response (ABR), and selected blood biochemical indicators were detected. After the serum and urine samples of the two groups of rats were collected, the changes in the expressions of small molecule metabolites associated with noise exposure and related pathways were analyzed by untargeted metabolomics analysis using high-resolution quadrupole coupled with time-of-flight mass spectrometer.

[Results] Noise exposure had no obvious effects on the body weight, organ coefficient, and blood pressure of the rats ($P>0.05$). The ABR threshold at 32 kHz was (74.00 ± 5.48) dB in the exposure group, higher than that in the control group $[(55.00\pm3.54)$ dB] ($P<0.05$). The concentrations of triglyceride, total cholesterol, and high-density lipoprotein in the exposure group were

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20059

基金项目

江苏省卫生计生委科研课题 (Y2015049); 东南大学基本科研业务费项目 (2242017K40042)

作者简介

吉佳慧 (1993—), 女, 硕士生;
E-mail: veranelly@163.com

通信作者

浦跃朴, E-mail: yppu@seu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-02-17

录用日期 2020-03-02

文章编号 2095-9982(2020)05-0433-07

中图分类号 R13

文献标志码 A

►引用

吉佳慧, 苗龙, 万柳, 等. 噪声暴露对大鼠代谢组学的影响 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (5): 433-439.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20059

Funding

This study was funded.

Correspondence to

PU Yue-pu, E-mail: yppu@seu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-02-17

Accepted 2020-03-02

►To cite

Ji Jia-hui, MIAO Long, WAN Liu, et al. Metabolomic effects of noise exposure on rats[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(5): 433-439.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20059

(1.14 ± 0.20), (1.90 ± 0.33), and (1.34 ± 0.25) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively, all higher than those in the control group [(0.75 ± 0.28), (1.58 ± 0.25), and (1.11 ± 0.16) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively] ($P < 0.05$). However, there was no significant change in low-density lipoprotein concentration between the two groups ($P > 0.05$). The serum metabolomics analysis screened and identified 27 differential metabolites associated with noise exposure, and these metabolites participated in glycerophospholipid metabolism, linoleic acid metabolism, and steroid metabolism. The urine metabolomics analysis screened and identified 18 noise exposure-related differential metabolites which were involved in lipid metabolism, phenylalanine metabolism, and tryptophan metabolism.

[Conclusion] Noise exposure can affect the hearing threshold and blood lipid level of rats. In addition, it can also interfere expressions of small molecule metabolites in serum and urine, and disturb glycerophospholipid metabolism, linoleic acid metabolism, phenylalanine metabolism, and other metabolic pathways.

Keywords: noise exposure; hearing loss; cardiovascular system; metabolomics

研究发现噪声暴露可对听觉系统和非听觉系统产生诸多影响^[1]。噪声性听力损失是由于暴露于强烈脉冲噪声或长期稳态噪声而引起的感音神经性听力损失,是噪声暴露引起的最普遍的健康损害^[2-4]。此外,噪声暴露还可影响心血管系统的功能^[5-6],研究表明噪声暴露会造成血压升高^[7-9],增加冠心病风险^[10-12],还可能与心肌梗死^[13-14]、中风^[15]和动脉粥样硬化^[16]等疾病相关。代谢组学是一种通过高通量技术,对生物液体、组织、细胞中的代谢物进行定性或者定量检测的组学^[17]。代谢组学反映基因组和环境的相互作用^[18],外界因素的刺激会干扰机体的代谢过程,最终体现为血液、尿液等体液中分子代谢产物表达的改变^[19],因此借助代谢组学可分析环境污染的健康效应^[20-22],研究代谢性疾病的机制和生物标志物^[23-24]。目前关于噪声暴露的代谢组学研究鲜有报道,噪声暴露影响机体代谢过程的机制尚不明确。因此本研究模拟职业性噪声暴露,观察噪声对大鼠听力阈值、血压、血脂等指标的影响,同时采用液质联用技术,探索噪声暴露引起大鼠血清和尿液小分子代谢产物表达发生哪些改变,分析相关代谢通路,为进一步研究噪声的危害以及筛选健康损害生物标志物提供基础。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

主要试剂:戊巴比妥钠(Sigma,美国),甲醇、乙腈(Merck,德国),甲酸、甲酸铵(Thermo Fisher,美国)。主要仪器:RZ6听觉电生理系统(Tucker-Davis Technology,美国),小动物无创血压分析系统(Visitech Systems,美国),高分辨四级杆飞行时间质谱仪(AB Sciex,美国)。

1.2 实验动物和暴露方法

1.2.1 实验动物及分组 本实验选用耳郭反射灵敏的8周龄SPF级健康雄性Wistar大鼠,饲养于东南大学

医学实验动物中心清洁级环境中,每12h亮/暗循环,饲养环境背景噪声<60dB,期间可以自由获取食物和水,适应性饲养一周后将大鼠随机分为噪声暴露组(10只)和对照组(8只)。所有实验大鼠购于北京维通利华实验动物技术有限公司,动物实验遵循东南大学实验动物伦理委员会规定。

1.2.2 噪声暴露 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》中规定噪声的职业接触限值为8h等效声级85dB(A),因此采用85dB声压级(sound pressure level, SPL)的宽带噪声对暴露组大鼠进行噪声暴露,每天8h,每周5d(周一至周五),共计6周。对照组不接受噪声暴露,其他饲养条件与暴露组相同。

1.3 主要实验方法

1.3.1 体重与脏器系数 称量并记录全部大鼠暴露前一天,暴露第2、4、6周周日的体重。第6周周日取血结束后,颈椎脱臼处死大鼠,称量大鼠心脏、肝脏、脾脏、肾脏、胸腺质量以计算脏器系数。脏器系数=(脏器质量/体重)×100%。

1.3.2 血压测量 末次暴露结束当天使用Visitech BP-2000小动物无创血压分析系统,测量全部大鼠的收缩压和舒张压。每只大鼠重复测量20次,取有效值的均值作为最终结果。

1.3.3 听觉功能测试 末次暴露结束后一天通过听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)测定大鼠的听力状况。每组随机选择5只大鼠,测试频率为2、4、8、16、32kHz。

1.3.4 血生化检查 实验结束后麻醉大鼠眼球取血,室温3500r·min⁻¹和12000r·min⁻¹分别离心10min(半径8.5cm),收集上层血清,使用全自动生化分析仪检测甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白浓度,将剩余血清置于-80℃冰箱保存。

1.3.5 血清代谢组学研究 (1)血清样本前处理。实

验前从 -80°C 冰箱取出样品于冰面解冻,取 $100\mu\text{L}$ 血清,加入 $300\mu\text{L}$ 预冷甲醇,涡旋混匀以沉淀蛋白质。 4°C 、 $12\,000\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ (半径 8.5cm)、 20min 的条件重复离心3次,最后取 $50\mu\text{L}$ 上清液转入进样小瓶,留待上机检测。(2)样品分析条件。①液相色谱条件。色谱柱为ACQUITY UPLC BEH C8 色谱柱($2.1\text{mm}\times 100\text{mm}\times 1.7\mu\text{m}$, Waters, 美国)。流动相组成:正离子模式A相为 0.1% 甲酸水溶液(体积分数),负离子模式A相为 $5\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 甲酸铵水溶液,B相均为乙腈。梯度洗脱: $0\sim 0.5\text{min}$, $5\% \text{B}$ 相; $0.5\sim 2\text{min}$, $5\%\sim 20\% \text{B}$ 相; $2\sim 4\text{min}$, $20\%\sim 25\% \text{B}$ 相; $4\sim 10\text{min}$, $25\%\sim 60\% \text{B}$ 相; $10\sim 15\text{min}$, $60\%\sim 100\% \text{B}$ 相; $15\sim 16\text{min}$, $100\% \text{B}$ 相; $16\sim 16.1\text{min}$, $100\%\sim 5\% \text{B}$ 相; $16.1\sim 19\text{min}$, $5\% \text{B}$ 相,流速为 $300\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。柱温为 40°C ,自动进样口为 4°C ,进样量为 $5\mu\text{L}$ 。②质谱条件。采用电喷雾离子源(electron spray ionization, ESI);扫描范围: $50\sim 1\,200$ 质荷比;喷雾气压力: 345kPa ;辅助气压力: 345kPa ;气帘气压力: 241kPa ;离子化电压: $5\,000\text{V}/-4\,500\text{V}$;温度: $500^{\circ}\text{C}/550^{\circ}\text{C}$;去簇电压: $80\text{V}/-80\text{V}$;碰撞能: $35\text{eV}/-35\text{eV}$;碰撞能范围: 15eV 。(3)血清代谢组学数据分析。采用XCMS3.6.3和MetaboAnalyst4.0对原始数据进行预处理,用于峰提取、保留时间校正、缺失值删除等。将预处理过的数据导入SIMCA-P14.1,进行正交偏最小二乘法判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)。交叉验证参数 R^2Y_{cum} 表示模型解释度, Q^2_{cum} 表示模型预测度,理论上数值越接近1,模型拟合准确性越好。置换检验参数 Q^2 用于评价模型是否过拟合,一般要求 $Q^2<0.05$ 。变量投影重要性(variable importance in the projection, VIP)分析是基于偏最小二乘回归的一种变量筛选方法^[25]。采用Mann-Whitney U 检验比较组间各变量差异是否具有统计学意义。选择 $VIP>1.0$ 、 $P<0.05$ 的变量作为差异代谢物^[26]。根据质荷比,匹配人类代谢组学数据库(Human Metabolome Database, HMDB),寻找误差 $\leq 1/10^5$ 相对分子质量的内源性代谢物及相关谱图信息。通过PeakView比对样品的二级谱图,鉴定差异代谢物。最后使用MetaboAnalyst4.0和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)对差异表达的代谢物进行通路分析。

1.3.6 尿液代谢组学研究 (1)尿液样本收集与前处理。末次暴露结束后将全部大鼠置于代谢笼中,收集大鼠的 12h 尿液,尿液样本的前处理方法与血清样本

相同。(2)尿液肌酐浓度测定。取 $200\mu\text{L}$ 大鼠尿液,使用全自动生化分析仪检测肌酐浓度。(3)样品分析条件。色谱柱为ACQUITY UPLC BEH C18 色谱柱($2.1\text{mm}\times 50\text{mm}\times 1.7\mu\text{m}$, Waters, 美国)。梯度洗脱: $0\sim 2\text{min}$, $2\% \text{B}$ 相; $2\sim 14\text{min}$, $2\%\sim 98\% \text{B}$ 相; $14\sim 17\text{min}$, $98\% \text{B}$ 相; $17\sim 17.1\text{min}$, $98\%\sim 2\% \text{B}$ 相; $17.1\sim 20\text{min}$, $2\% \text{B}$ 相。其余参数设置与血清代谢组学相同。(4)尿液代谢组学数据分析。对各变量响应值进行肌酐归一化和自身归一化,其余分析方法与血清代谢组学一致。

1.4 统计学分析

数据采用Excel 2019录入,使用SPSS 21.0进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,并采用 t 检验进行两组比较;代谢组学数据采用Mann-Whitney U 检验进行两组比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 噪声暴露的健康效应

2.1.1 一般情况 两组大鼠进食正常,活动自如,排泄物无异常。在噪声暴露期间,暴露组大鼠出现明显的烦躁不安、频繁活动、啃咬金属网笼、远离噪声源的现象。

2.1.2 体重变化及脏器系数 两组大鼠的体重变化、脏器系数见图1、表1。结果显示,噪声暴露对大鼠的体重变化和脏器系数无影响($P>0.05$)。

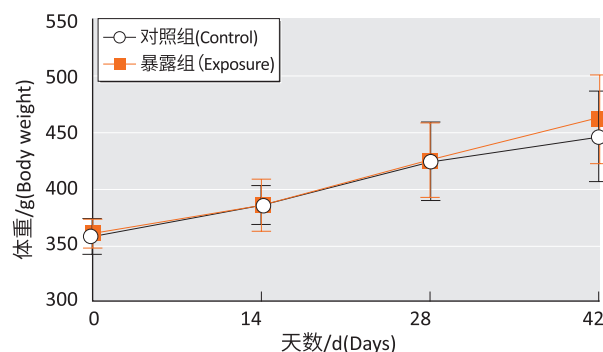


图1 噪声暴露对大鼠体重的影响

Figure 1 Body weight of rats after noise exposure

表1 噪声暴露对大鼠各脏器系数的影响($\bar{x}\pm s$, %)

Table 1 Organ coefficient of rats after noise exposure ($\bar{x}\pm s$, %)

组别 Group	<i>n</i>	心 Heart	肝 Liver	脾 Spleen	肾 Kidney	胸腺 Thymus
对照组 (Control)	8	0.38±0.07	3.39±0.28	0.15±0.03	0.66±0.04	0.07±0.02
暴露组 (Exposure)	10	0.40±0.08	3.65±0.33	0.16±0.02	0.65±0.07	0.07±0.03

2.1.3 血压 图2A为血压测量结果。结果显示,对照组和暴露组大鼠的血压差异无统计学意义($P>0.05$)。

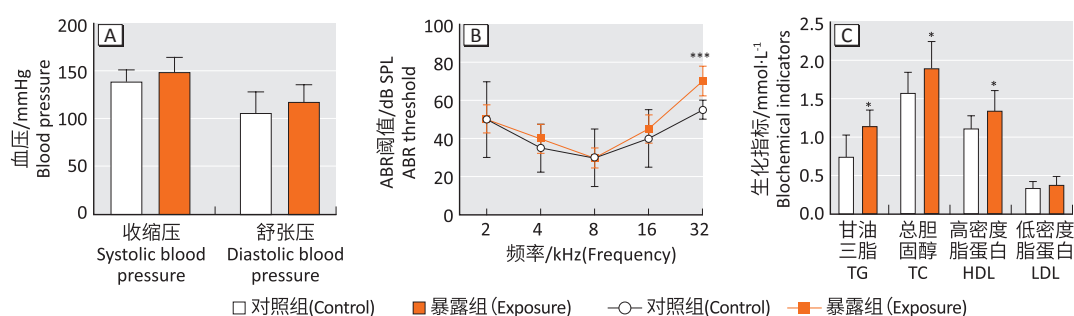
2.1.4 听力阈值 图2B为ABR测量结果。暴露组大鼠在32 kHz处ABR阈值为(74.00±5.48) dB, 高于对照组[(55.00±3.54) dB] ($P<0.001$)。

2.1.5 血脂 图2C为血脂四项指标检测结果。相较于对照组, 暴露组大鼠的甘油三酯、总胆固醇和高密度脂蛋白浓度均升高($P<0.05$), 而低密度脂蛋白无明显差异($P>0.05$)。

2.2 噪声暴露的代谢组学研究

2.2.1 血清代谢组学 图3A、B分别为正、负离子模式下的OPLS-DA得分图, 可见两组区分较为明显。模

型参数(ESI^+ : $R^2Y_{cum}=0.988$, $Q^2_{cum}=0.277$, $R^2=0.94$, $Q^2=-0.07$; ESI^- : $R^2Y_{cum}=0.996$, $Q^2_{cum}=0.284$, $R^2=0.98$, $Q^2=0.01$)提示模型解释度良好, 但预测性较弱。图3C为差异代谢物热图。血清代谢组学共发现27种差异代谢物, 主要为酰基肉碱、甘油磷脂、类固醇及其衍生物、亚油酸及其衍生物、吲哚及其衍生物。其中, 磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酸参与甘油磷脂代谢, 13-*L*-羟基亚油酸、磷脂酰乙醇胺参与亚油酸代谢, 牛磺胆酸、胆甾醇硫酸盐则参与类固醇代谢。



[注]: * : 与对照组相比, $P<0.05$; *** : 与对照组相比, $P<0.001$ 。

[Note]: *: Compared with the control group, $P<0.05$; ***: Compared with the control group, $P<0.001$.

图2 噪声暴露对大鼠血压 (A)、ABR听阈 (B) 和血脂 (C) 的影响

Figure 2 Blood pressure (A), ABR threshold (B), and blood lipid level (C) of rats after noise exposure

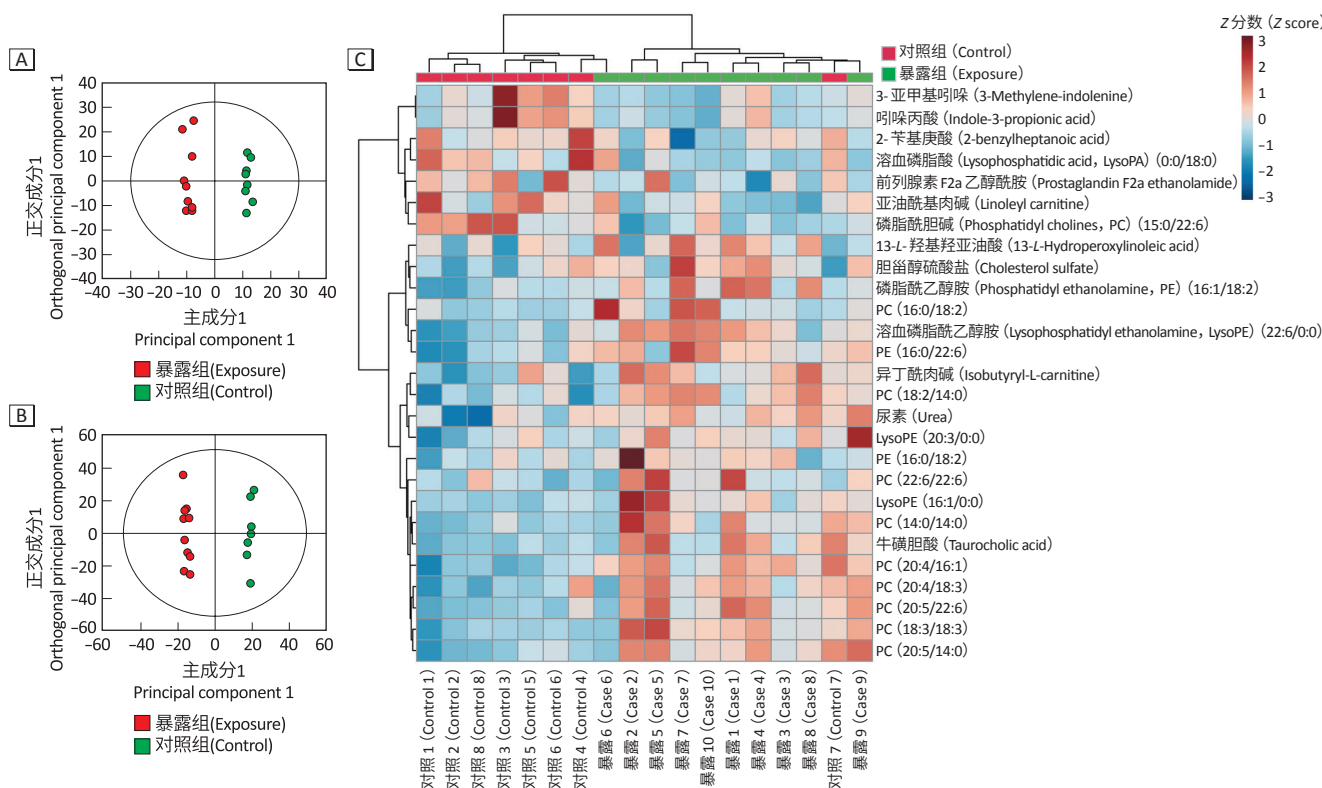


图3 血清代谢组学正 (A)、负离子 (B) 模式下 OPLS-DA 得分图和热图 (C)

Figure 3 Score scatter plots of OPLS-DA in both positive ion mode (A) and negative ion mode (B) and heat map (C) in serum metabolomics

2.2.2 尿液代谢组学 图4A、B分别为正、负离子模式下的OPLS-DA得分图,同样可以得到较为明显的组间分离。模型参数($ESI^+ : R^2Y_{cum}=0.987, Q^2_{cum}=0.739, R^2=0.83, Q^2=-0.3$; $ESI^- : R^2Y_{cum}=0.909, Q^2_{cum}=0.603, R^2=0.82, Q^2=-0.4$)提示模型解释度良好,预测性良好。图4C为差异代谢物热图。尿液代谢组学共发现18种

差异代谢物,主要为氨基酸、脂肪酸、吲哚及其衍生物。其中,3,4-亚甲基辛二酸、顺式-4癸烯二酸、茉莉酸、癸二酸、戊烯酸、甲基琥珀酸参与脂类代谢,*L*-酪氨酸、苯乙酰甘氨酸参与苯丙氨酸代谢,吲哚乙酸则参与色氨酸代谢。

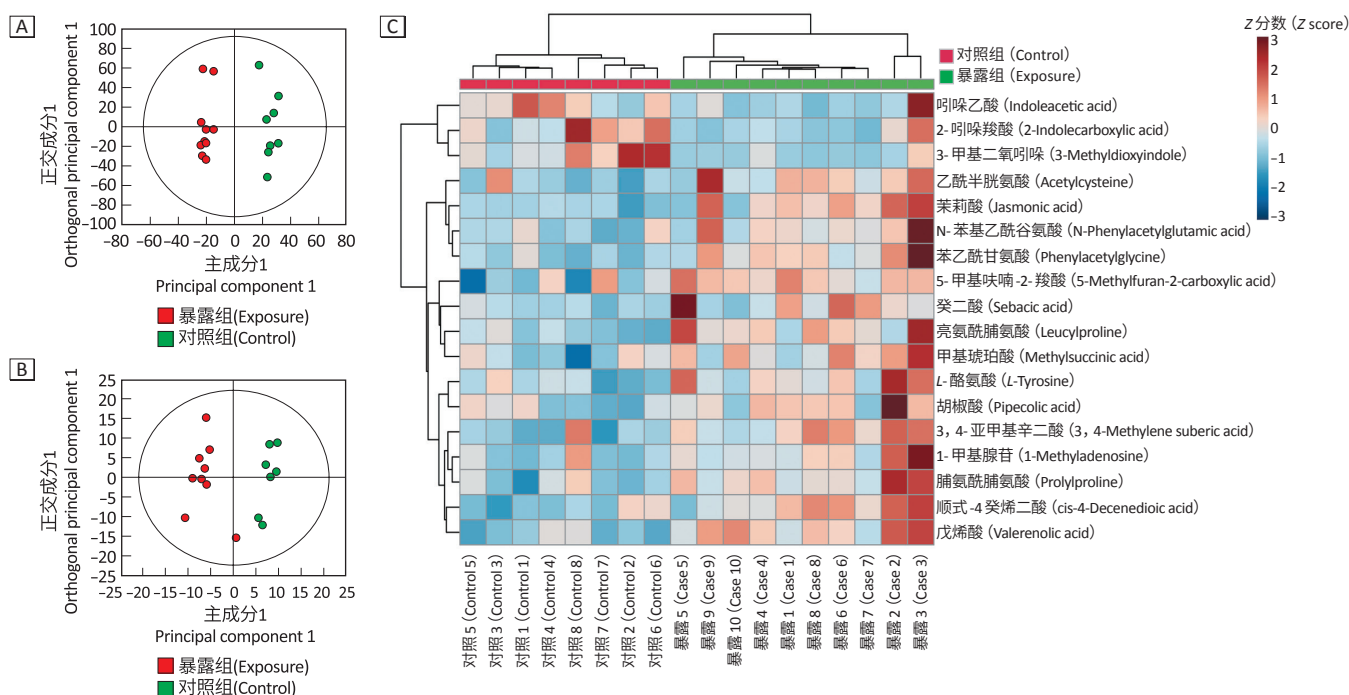


图4 尿液代谢组学正(A)、负离子(B)模式下OPLS-DA得分图和热图(C)

Figure 4 Score scatter plots of OPLS-DA in both positive ion mode (A) and negative mode (B) and heat map (C) in urine metabolomics

3 讨论

近年来,随着环境污染的不断加剧,噪声暴露对人体健康的影响也越来越受到重视。本研究根据噪声职业接触限值规定,为探索在标准范围内最高限值噪声暴露对机体的健康影响,选择85 dB SPL的宽带噪声模拟职业性噪声暴露。实验结果显示,暴露组的大鼠在32 kHz处ABR阈值明显升高,提示噪声暴露会对大鼠的听觉系统带来损害,引起一定程度的听力损失。除此之外,噪声暴露还会引起一些非听觉系统的损害。研究表明长期暴露于职业性噪声会引起血压升高^[27],本实验中两组大鼠的血压差异无统计学意义,推测原因可能是暴露时间只有6周且组内个体差异较大,需在后期的实验中予以完善,观察慢性噪声暴露对血压的影响。噪声暴露组大鼠的甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白明显升高,有文献报道长期处于噪声环境工人的甘油三酯和总胆固醇水平同样升高^[28],提示噪声暴露可能对血脂水平产生影响。研究提示高

密度脂蛋白是心血管疾病的保护因素,但在部分临床实验中发现,提高高密度脂蛋白水平并未改变心血管疾病的风险^[29]。

虽然本实验未观察到噪声对大鼠体重及血压的影响,但暴露组大鼠ABR阈值及血脂水平的改变,提示噪声暴露在一定程度上影响了大鼠的代谢过程,因此对两组大鼠的血清、尿液进行非靶向代谢组学的分析,探索噪声暴露在代谢层面的作用。

血清代谢组学共发现27种差异代谢物。异丁酰肉碱是参与脂肪酸氧化代谢的产物,其在暴露组表达升高提示噪声暴露可能会引起氧化应激^[30]。甘油磷脂类差异物主要为磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和溶血磷脂酰乙醇胺。磷脂酰乙醇胺可以通过溶血磷脂酰乙醇胺酰基化形成,磷脂酰胆碱又可通过磷脂酰乙醇胺甲基化形成^[31]。各种组织细胞中磷脂酰胆碱与磷脂酰乙醇胺物质的量比值异常会影响能量代谢,与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗等有关^[32],本实验暴露组磷脂

酰胆碱、磷脂酰乙醇胺表达改变提示噪声暴露可能会导致代谢功能紊乱。牛磺胆酸参与胆汁酸合成、类固醇代谢,调节胆汁流动和脂质分泌,其在暴露组表达升高,这可能与血脂水平改变相关。胆甾醇硫酸盐是合成磺化肾上腺类固醇的底物,被认为是动脉粥样硬化的潜在生物标志物^[33],其也同样在暴露组中表达升高。13-*L*-羟基亚油酸是亚油酸和花生四烯酸的主要产物之一,动物实验发现其在动脉粥样硬化小鼠中表达升高^[34]。吲哚丙酸在暴露组表达较低,以往的研究表明吲哚丙酸水平与晚期动脉粥样硬化呈负相关^[35]。

尿液代谢组学共发现18种差异代谢物。乙酰半胱氨酸是体内抗氧化剂谷胱甘肽形成的前体,具有抗氧化作用。苯乙酰甘氨酸属于酰基甘氨酸,通常是脂肪酸的次级代谢产物。研究发现,与正常对照组相比,乙酰半胱氨酸和苯乙酰甘氨酸在动脉粥样硬化仓鼠中的表达均升高^[36]。在本研究中,两者在噪声暴露组表达也升高,提示噪声暴露可能会引起氧化应激、增加动脉粥样硬化的风险。*L*-酪氨酸是一种抗氧化氨基酸,研究表明,急性给予*L*-酪氨酸会引起脂质过氧化,蛋白质损伤以及DNA损伤^[37],在暴露组表达升高表明噪声暴露可能会引起氧化应激等损伤。癸二酸在暴露组表达升高,动物实验发现其在动脉粥样硬化小鼠中同样出现表达升高的现象^[35]。

本研究通过模拟职业性噪声暴露大鼠模型,发现噪声暴露会影响大鼠听力阈值和血脂水平,同时可引起血清和尿液诸多小分子代谢物表达改变,干扰甘油磷脂代谢,亚油酸代谢和苯丙氨酸代谢等代谢通路。不足之处在于缺乏不同暴露时间、不同噪声强度的分组,需要在今后的实验中以完善,寻找噪声暴露的剂量-效应和时间-效应关系,进一步研究噪声暴露引起的健康损害及潜在通路机制。

参考文献

- [1] BASNER M, BABISCH W, DAVIS A, et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9925): 1325-1332.
- [2] LIE A, SKOGSTAD M, JOHANNESSEN HA, et al. Occupational noise exposure and hearing: a systematic review [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2016, 89 (3): 351-372.
- [3] NYARUBELI IP, TUNGU AM, MOEN BE, et al. Prevalence of noise-induced hearing loss among Tanzanian iron and steel workers: a cross-sectional study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16 (8): 1367.
- [4] MASTERSON EA, BUSHNELL PT, THEMANN CL, et al. Hearing impairment among noise-exposed workers—United States, 2003-2012 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65 (15): 389-394.
- [5] MÜNZEL T, SCHMIDT FP, STEVEN S, et al. Environmental noise and the cardiovascular system [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (6): 688-697.
- [6] YANG Y, ZHANG E, ZHANG J, et al. Relationship between occupational noise exposure and the risk factors of cardiovascular disease in China: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (30): e11720.
- [7] FU W, WANG C, ZOU L, et al. Association between exposure to noise and risk of hypertension: a meta-analysis of observational epidemiological studies [J]. *J Hypertens*, 2017, 35 (12): 2358-2366.
- [8] CHEN S, NI Y, ZHANG L, et al. Noise exposure in occupational setting associated with elevated blood pressure in China [J]. *BMC Public Health*, 2017, 17: 107.
- [9] ZHOU F, SHRESTHA A, MAI S, et al. Relationship between occupational noise exposure and hypertension: a cross-sectional study in steel factories [J]. *Am J Ind Med*, 2019, 62 (11): 961-968.
- [10] ERIKSSON HP, ANDERSSON E, SCHIÖLER L, et al. Longitudinal study of occupational noise exposure and joint effects with job strain and risk for coronary heart disease and stroke in Swedish men [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (4): e019160.
- [11] BANERJEE D, DAS PP, FOUJDAR A. Association between road traffic noise and prevalence of coronary heart disease [J]. *Environ Monit Assess*, 2014, 186 (5): 2885-2893.
- [12] BABISCH W. Updated exposure-response relationship between road traffic noise and coronary heart diseases: a meta-analysis [J]. *Noise Health*, 2014, 16 (68): 1-9.
- [13] ROSWALL N, RAASCHOU-NIELSEN O, KETZEL M, et al. Long-term residential road traffic noise and NO₂ exposure in relation to risk of incident myocardial infarction—A Danish cohort study [J]. *Environ Res*, 2017, 156: 80-86.
- [14] SEIDLER A, WAGNER M, SCHUBERT M, et al. Myocardial infarction risk due to aircraft, road, and rail traffic noise: results of a case-control study based on secondary data [J]. *DtschArztebl Int*, 2016, 113 (24): 407-414.

- [15] SØRENSEN M, HVIDBERG M, ANDERSEN ZJ, et al. Road traffic noise and stroke : a prospective cohort study [J] . Eur Heart J, 2011, 32 (6) : 737-744.
- [16] KÄLSCH H, HENNIG F, MOEBUS S, et al. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis : the Heinz Nixdorf Recall Study [J] . Eur Heart J, 2014, 35 (13) : 853-860.
- [14] JOHNSON CH, IVANISEVIC J, SIUZDAK G. Metabolomics : beyond biomarkers and towards mechanisms [J] . Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17 (7) : 451-459.
- [18] WISHART DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine [J] . Nat Rev Drug Discov, 2016, 15 (7) : 473-484.
- [19] 王庆蓉, 沈先荣, 何颖, 等. 低剂量电离辐射、一氧化碳、苯和噪声复合作用下大鼠血清的代谢组学研究 [J] . 解放军医学杂志, 2015, 40 (7) : 559-563.
- [20] WARTH B, SPANGLER S, FANG M, et al. Exposome-scale investigations guided by global metabolomics, pathway analysis, and cognitive computing [J] . Anal Chem, 2017, 89 (21) : 11505-11513.
- [21] LIANG D, MOUTINHO JL, GOLAN R, et al. Use of high-resolution metabolomics for the identification of metabolic signals associated with traffic-related air pollution [J] . Environ Int, 2018, 120 : 145-154.
- [22] WALKER DI, UPPAL K, ZHANG L, et al. High-resolution metabolomics of occupational exposure to trichloroethylene [J] . Int J Epidemiol, 2016, 45 (5) : 1517-1527.
- [23] ZHANG A, SUN H, YAN G, et al. Mass spectrometry-based metabolomics : applications to biomarker and metabolic pathway research [J] . Biomed Chromatogr, 2016, 30 (1) : 7-12.
- [24] NEWGARD CB. Metabolomics and metabolic diseases : where do we stand? [J] . Cell Metab, 2017, 25 (1) : 43-56.
- [25] 张政, 冯国双. 变量投影重要性分析在自变量筛选中的应用 [J] . 现代预防医学, 2012, 39 (22) : 5813-5815.
- [26] 刘晓燕, 刘艳秋, 程孟春, 等. 超高效液相色谱-质谱联用技术在药物肝损伤代谢组学研究中的应用 [J] . 色谱, 2015, 33 (7) : 683-690.
- [27] BAGHERI HOSSEINABADI M, KHANJANI N, MÜNZEL T, et al. Chronic occupational noise exposure : effects on DNA damage, blood pressure, and serum biochemistry [J] . Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2019, 841 : 17-22.
- [28] 蒋斌, 杨丽燕, 吴电荣, 等. 职业性噪声暴露对工人血脂水平的影响 [J] . 职业与健康, 2014, 30 (8) : 1044-1045.
- [29] SCHWARTZ GG, OLSSON AG, ABT M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome [J] . N Engl J Med, 2012, 367 (22) : 2089-2099.
- [30] MCCOIN CS, KNOTTS TA, ADAMS SH. Acylcarnitines—old actors auditioning for new roles in metabolic physiology [J] . Nat Rev Endocrinol, 2015, 11 (10) : 617-625.
- [31] RIBAS GS, VARGAS CR, WAJNER M. L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders [J] . Gene, 2014, 533 (2) : 469-476.
- [32] CALZADA E, ONGUKA O, CLAYPOOL SM. Phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease [J] . Int Rev Cell Mol Biol, 2016, 321 : 29-88.
- [33] JOHNO H, YOSHIMURA K, MORI Y, et al. Detection of potential new biomarkers of atherosclerosis by probe electrospray ionization mass spectrometry [J] . Metabolomics, 2018, 14 (4) : 38.
- [34] JIA P, WANG S, XIAO C, et al. The anti-atherosclerotic effect of tanshinol borneol ester using fecal metabolomics based on liquid chromatography-mass spectrometry [J] . Analyst, 2016, 141 (3) : 1112-1120.
- [35] CASON CA, DOLAN KT, SHARMA G, et al. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes [J] . J Vasc Surg, 2018, 68 (5) : 1552-1562.e7.
- [36] MA N, YANG Y, LIU X, et al. UPLC-Q-TOF/MS-based metabolomic studies on the intervention effects of aspirin eugenol ester in atherosclerosis hamsters [J] . Sci Rep, 2017, 7 (1) : 10544.
- [37] GOMES LM, SCAINI G, CARVALHO-SILVA M, et al. Antioxidants reverse the changes in the cholinergic system caused by L-tyrosine administration in rats [J] . Neurotox Res, 2018, 34 (4) : 769-780.

(英文编辑：汪源；责任编辑：王晓宇)