

对氧磷酶-2 基因多态性与中国汉族人群职业性噪声聋易感性的关联性研究

李秀婷^{1,2}, 沈欢喜², 曹敬莲², 钟丽², 朱宝立^{2,3*}

(¹南京市职业病防治院, 江苏 南京 210042; ²南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 210029; ³江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210024)

[摘要] 目的: 探讨职业性噪声聋易感性与中国汉族人群对氧磷酶-2(PON2)rs7493、rs12026、rs12704796、rs7785846、rs7786401 位点单核苷酸多态性之间的关联。方法: 采用病例对照研究方法, 将纯音测听结果双耳高频平均听阈 ≥ 40 dB 的工人作为病例组, 共 188 例; 对照组为年龄、性别和接触噪声年限等因素与病例匹配, 且纯音测听结果双耳高频平均听阈 < 40 dB 的同岗位轮班工人, 共 200 例。对所有研究对象进行相关的职业卫生调查和问卷调查, 收集其基本资料和现场暴露资料。抽取病例组和对照组人群空腹外周静脉血 2 ml 用于提取 DNA, 采用 TaqMan 探针法进行基因型的测定。结果: 通过分析发现 rs7493 (CG + GG) 基因型、rs12026 (CG + GG) 基因型、rs7785846 (CT + TT) 基因型和 rs7786401 (GT + TT) 基因型是导致职业性噪声聋发病的危险性因素, 调整 OR (95%CI) 分别为 3.54 (2.18~5.75)、3.38 (2.08~5.49)、3.30 (2.03~5.37) 和 3.44 (2.11~5.62)。分层分析发现以上 4 种基因型与环境危险因素噪声暴露水平结合后, 可能存在交互作用, 噪声暴露强度越大, 发生职业性噪声聋的危险性越高 (OR 值变大)。结论: 在中国汉族人群中, PON2 基因 rs7493、rs12026、rs7785846 和 rs7786401 4 个单核苷酸多态性位点可能是职业性噪声聋易感性的危险因素, 而且可能与噪声暴露强度等因素有交互增强作用。

[关键词] PON2; 职业性噪声聋; 多态性

[中图分类号] R135.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)08-1087-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20130812

Association of PON2 polymorphisms with risk of occupational noise-induced deafness

Li Xiuting^{1,2}, Shen Huanxi², Cao Jinglian², Zhong Li², Zhu Baoli^{2,3*}

(¹Nanjing Civic Center for Occupational Disease Prevention and Control, Nanjing 210042; ²School of Public Health, NJMU, Nanjing 210029; ³Jiangsu Provincial Center for Disease Prevention and Control, Nanjing 210024, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether any of the five single-nucleotide-polymorphisms (SNPs) of PON2 gene are associated with the susceptibility to occupational noise-induced deafness in Chinese Han population. **Methods:** A case-control study was conducted; 188 cases whose average hearing threshold were no less than 40 dB in high frequency, and 200 controls in the same working position as the cases were matched in age, gender, the intensity and time of exposure to noise. Information on these subjects was gathered by questionnaire which was administered through face-to-face interviews by trained interviewers. Venous blood was gathered from all the subjects to extract out DNA which were genotyped by using the TaqMan-based allelic discrimination system. **Results:** rs7493 (CG + GG) genotype, rs12026 (CG + GG) genotype, rs7785846 (CT + TT) genotype and rs7786401 (GT + TT) genotype were the risk factors for occupational noise-induced deafness, adjusted OR (95%CI) were 3.54 (2.18~5.75), 3.38 (2.08~5.49), 3.30 (2.03~5.37) and 3.44 (2.11~5.62), respectively. When combined with noise exposure levels, the risk became much higher (OR increased). **Conclusion:** rs7493 (CG + GG) genotype, rs12026 (CG + GG) genotype, rs7785846 (CT + TT) genotype and rs7786401 (GT + TT) genotype of PON2 gene may be the risk factors for occupational noise-induced deafness in Chinese Han population. They may have interactions with the exposure level.

[基金项目] 江苏省社会发展项目 (BS2005661); 江苏省医学领军人才项目 (LJ201130)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: zhubl@jscdc.cn

[Key words] PON2; occupational noise-induced deafness; polymorphism

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(8): 1087-1093]

噪声是一种普遍存在于各种职业环境下的有害因素, 现已成为当今世界各国主要的职业危害之一^[1]。强噪声可导致机体出现职业性噪声聋(occupational noise-induced deafness), 职业性噪声聋的发病率也一直居高不下, 因此对于职业性噪声聋的研究一直备受国内外学者的关注。

噪声可导致耳蜗上皮细胞的损伤, 这是发生职业性噪声聋的一个重要原因。有实验证明, 噪声可通过活性氧族(ROS)介导的细胞氧化应激机制来损伤内耳毛细胞, 从而导致听力损失甚至耳聋, ROS在职业性噪声聋的致病过程中起着重要的作用^[2]。人体耳蜗内存在大量控制和消除 ROS 的抗氧化酶, 这些抗氧化酶的表达及活力在职业性噪声聋的发病过程中起着关键性作用^[3-4]。由此推断, 人耳蜗内参与 ROS 代谢的抗氧化酶相关基因(如对氧磷酶-2 基因)可能与机体耳蜗对于职业性噪声聋的易感性有着密切的联系^[1]。对氧磷酶-2(PON2)位于人类 7 号染色体长臂 q21.3, 是 PON 基因家族(包括 PON1、PON2 和 PON3)成员之一, 从进化的观点上看, PON2 也是 PON 基因家族中年代最久远的成员^[5]。PON2 在心脏、肾脏、肝、肺等多个组织中都有表达, 在细胞水平上发挥着抗氧化的作用, 可降低低密度脂蛋白(LDL)的过度氧化从而保护组织免受氧化破坏^[6]。故本研究旨在探讨 PON2 基因多态性与中国汉族人群职业性噪声聋发病的相关性, 为职业性噪声聋的氧化损伤机制以及遗传易感性研究提供线索。

1 对象与方法

1.1 对象

以统一的入组标准选择江苏某市化纤集团噪声暴露 388 例汉族作业工人为对象, 其中男 370 例, 女 18 例。入选标准: ①接触噪声工龄 3 年以上; ②接触噪声前未患听觉系统疾病, 无高血压、高血脂等现患疾病, 无爆震史、头部外伤史、家族性耳聋史以及耳毒性药物使用史等; ③作业时不接触震动、高温等物理性有害因素和重金属、有机溶剂等化学性有害因素; ④对其听力检测前 1 个月内, 研究对象无发热和其他疾病。

1.2 方法

1.2.1 调查问卷

根据课题要求, 自行设计《噪声作业工人调查问卷》, 内容包括: 一般人口学资料; 生活习惯(吸烟和饮酒情况); 噪声接触情况(噪声接触史、总工龄、接触噪声工龄); 职业性有害因素接触情况; 个体防护情况; 现患疾病情况; 中耳炎、颅脑损伤等既往史; 爆震性耳聋和家族性遗传史等。所有调查表均由本课题组成员在征得研究对象的知情同意并签字后采用面对面的方式询问、填写。

1.2.2 听力检测

参照 GBZ49—2007《职业性噪声聋诊断标准》以及相关规范的要求, 由耳鼻咽喉专业医师对研究对象在隔音室内进行左、右耳 500、1 000、2 000、3 000、4 000、6 000 Hz 共 6 个频率的纯音气导听阈测试, 测听结果按 GB7582.87《声学——耳科正常人的气导阈与年龄和性别的关系》的要求进行性别和年龄校正后计算出听阈值, 同时进行相关的耳科健康检查。由于存在低频听力损失的工人已按照国家规定被调离噪声作业岗位, 因此本次研究所收集的职业性听力损失的工人均系高频听力损失。将纯音测听结果双耳高频(3 000、4 000、6 000 Hz)平均听阈 ≥ 40 dB 的工人作为病例组, 共 188 例; 在双耳高频平均听阈 < 40 dB 的同岗位轮班工人中, 与病例组个体年龄相当、性别相同、接触年限相似的 200 例为对照组。

1.2.3 现场噪声测量

噪声的测量根据 GBZ/T189.8—2007《工作场所物理因素测量——噪声》的要求, 在正常生产情况下进行, 传声器应放置在劳动者耳部的高度, 即: 站姿约为 1.5 m, 坐姿约为 1.0 m, 传感器的方向应指向声源。在定点测量时使用 Quest Sound Pro 型声级计(Quest 公司, 美国)。当声场分布均匀时, 在工作场所中选择 3 个测点, 每个测点测量 3 次, 取其平均值; 当声场分布不均匀时, 把工作场所划分为若干个声级区, 每个声级区选择 2 个测点, 每个测点测量 3 次, 取平均值。

在测量个人噪声剂量时使用 Quest Noise Pro-DL 型多功能个人噪声剂量计(Quest 公司, 美国), 并采用抽样的方法选择劳动者, 对其佩戴噪声剂量计。抽样要求为: 抽样对象中应包括不同岗位接触噪声

危害最高和接触噪声时间最长的工人,其余工人为随机选择。每个岗位的劳动者若不足 3 人应全部选为抽样对象;若 3~5 人则选择 2 人作为抽样对象;若 6~10 人则选择 3 人作为抽样对象;若大于 10 人则选择 4 人作为抽样对象。测量结束后立即记录测量值。

1.2.4 基因多态性分析

采用乙二醇四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝管采集 2 ml 研究对象的外周血, 3 000 r/min(离心半径 16 cm)离心 5 min,分离血浆和血细胞,分别-80℃和-20℃保存。用天根试剂盒法(非离心柱型)从白细胞中提取 DNA,紫外分光光度法 $D(260\text{ nm})/D(280\text{ nm})$ 比值测定 DNA 的纯度, $D(260\text{ nm})$ 测定 DNA 的浓度,稀释后样品置-20℃低温冰箱贮存备用。对 PON2 的 5 个突变位点 rs7493、rs12026、rs12704796、rs7785846、rs7786401 进行基因分型,采用 TaqMan 分型技术,在 ABI7900 实时 PCR 仪(Applied Biosystems,美国)上进行^[7],具体反应程序为 95℃预变性 10 min、95℃变性 15 s、60℃退火/延伸 1 min,共进行 40 个循环。基因分型引物和探针由南京骥骛生物技术有限公司设计。每个多态位点均进行预实验,每批次 384 孔板设有空白对照,

采用盲法判读基因型,以保证基因分型的成功率和正确率均> 95%。

1.3 统计学方法

利用 EpiData13.0 软件建立数据库,所有数据的分析计算均用 SAS 软件(9.1.3)。样本的群体代表性用 Hardy-Weinberg 平衡(HWE)检验,平均年龄、平均听阈值等均数的比较采用 *t* 检验,基因型频率的组间比较采用 χ^2 检验,并运用多元 Logistic 回归分析对个体间年龄、性别、噪声接触年限等因素进行校正,计算比值比(odds ratio, OR)和 95%可信区间(confidence intervals, CI)来表示各 SNP 位点与职业性噪声聋发病风险之间的关联强度。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 病例组与对照组的一般情况

由表 1 可见,本次研究共包括 188 个病例(男 96.3%,女 3.7%)和 200 个对照(男 94.5%,女 5.5%)。病例组和对照组的平均年龄分别为(40.6 ± 7.1)岁和(40.3 ± 5.3)岁。两组研究对象的性别和年龄分布差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而病例组的听阈值约是对照组的 4 倍,差异有统计学意义($P < 0.001$)。其他资料分布情况见表 1,其中噪声暴露水

表 1 病例组与对照组一般情况比较

Table 1 Descriptive characteristics of occupational noise-induced deafness cases and controls [n(%)]

变量	合计(n = 388)	病例组(n = 188)	对照组(n = 200)	P 值
性别				
男	370(95.4)	181(96.3)	189(94.5)	0.406 ^b
女	18(4.6)	7(3.7)	11(5.5)	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	40.5 ± 6.2	40.6 ± 7.1	40.3 ± 5.3	0.638 ^a
< 35	70(18.0)	39(20.7)	31(15.5)	0.176 ^b
35~45	239(61.6)	107(56.9)	132(66.0)	
> 45	79(20.4)	42(22.4)	37(18.5)	
噪声暴露水平[dB(A), $\bar{x} \pm s$]	87.3 ± 7.7	86.9 ± 8.1	87.7 ± 6.0	0.243 ^a
< 85	125(32.2)	61(32.5)	64(32.0)	0.722 ^b
85~92	157(40.5)	79(42.0)	78(39.0)	
>92	106(27.3)	48(25.5)	58(29.0)	
接触噪声工龄(年, $\bar{x} \pm s$)	19.3 ± 7.4	19.7 ± 8.1	19.0 ± 6.7	0.353 ^a
≤ 20	201(51.8)	99(52.7)	102(51.0)	0.744 ^b
> 20	187(48.2)	89(47.3)	98(49.0)	
吸烟情况				
不吸烟	165(42.5)	78(41.5)	87(43.5)	0.689 ^b
吸烟	223(57.5)	110(58.5)	113(56.5)	
饮酒情况				
不饮酒	230(59.3)	113(60.1)	117(58.5)	0.748 ^b
饮酒	158(40.7)	75(39.9)	83(41.5)	
听阈值 [dB(HL), $\bar{x} \pm s$]	31.6 ± 21.3	52.1 ± 10.2	12.3 ± 3.9	< 0.001 ^a

a: 两独立样本的 *t* 检验; b: 双侧卡方检验。

平、接触噪声工龄、吸烟及饮酒情况在两组中分布的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 遗传平衡性检验

经 HWE 检验,所研究的 PON2 的 5 个 SNPs 位点基因型频率在对照人群中的分布均符合遗传学 Hardy-Weinberg 平衡,认为本研究人群处于遗传平衡状态且具有良好的群体代表性(表 2)。

表 2 对照人群遗传平衡性分析

Table 2 Calculation of Hardy-Weinberg equilibrium for PON2 polymorphisms in controls

PON2 SNPs	χ^2	P 值
rs7493	1.999	0.157
rs12026	1.999	0.157
rs12704796	0.241	0.623
rs7785846	1.999	0.157
rs7786401	2.344	0.126

2.3 各基因型在两组人群中的分布及其与职业性噪声聋易感性的关系分析

经分析发现,rs12704796 位点的 GG、AG 和 AA 基因型在病例组和对照组之间的分布差异无统计学意义($P = 0.661$)。而其他 4 个位点的野生纯合型、杂合型及突变纯合型 3 种基因型在两组间的分布差异均具有统计学意义($P < 0.001$)。如表 3 所示,对于 5 个 SNPs 位点的显性模型分析发现,在 rs7493 位点中,CG + GG 基因型是发生职业性噪声聋的危险因素,经过性别、年龄、噪声接触强度和噪声接触年限等因素调整后,仍可发现其为职业性噪声聋的发病危险因素,与 CC 基因型相比,调整 OR(95% CI)为 3.54(2.18~5.75);rs12026 位点携带 CG 和 GG 基因型的个体发生职业性噪声聋的风险是携带 CC 基因型个体的 3.38 倍,95% CI 为 2.08~5.49;rs7785846 位点 CT + TT 基因型也是发生职业性噪声聋的危险因素(调整 OR = 3.30,95%CI 为 2.03~5.37);rs7786401 位点携带 GT 和 TT 基因型的个体发生职业性噪声聋的风险是携带 GG 基因型个体的 3.44 倍,95%CI 为 2.11~5.62。rs12704796 位点尚不能认为 AG + AA 基因型是发生职业性噪声聋的危险因素($P = 0.903$)。在对于 5 个 PON2 基因 SNPs 位点的隐性模型的分析中,无论是否调整年龄、性别、噪声接触强度、噪声接触年限等因素,其基因型分布在病例组与对照组中差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 SNPs 位点显性模型按噪声暴露强度分层分析

对于 rs7493、rs12026、rs7785846 和 rs7786401 4 个基因多态性位点显性基因模型按噪声暴露强度的

分层分析结果见表 4。在 < 85 dB 的低噪声暴露强度条件下,各 SNPs 位点的显性模型在病例组和对照组的分布未见统计学差异;而在 85~92 dB 的中等噪声暴露强度条件下,rs7493(CG + GG)基因型是发生职业性噪声聋的危险因素,相对于 CC 基因型来说,调整 OR(95% CI)为 3.76(1.77~7.97);rs12026(CG + GG)基因型发生职业性噪声聋的危险性是 CC 基因型的 3.66 倍;rs7785846(CT + TT)基因型和 rs7786401(GT + TT)基因型也是发生职业性噪声聋的危险因素,相对于各自野生纯合型来说,OR(95% CI)分别为 3.66(1.72~7.78)和 3.98(1.85~8.59)。当噪声暴露强度增加到 > 92 dB 时,以上 4 种基因型发生职业性噪声聋的危险性也随之增加,调整 OR 值(95% CI)分别增大至 15.37(4.06~58.23)、14.50(3.79~55.46)、21.88(4.60~104.04)和 14.50(3.79~55.46)。

3 讨论

近年来,国内外对 PON 基因家族的研究逐渐升温,由于其基因产物解毒、抗脂质氧化的特征及其对冠心病、血脂代谢障碍等的发病有着重要的影响,因而越来越受到人们的重视。PON2 基因是 PON 基因家族的成员之一,其编码产物 PON2 是一个广泛表达的胞内蛋白,主要位于胞内的核膜与内质网,分子量约为 44 000。与 PON 基因家族其他成员不同的是,PON2 可在动脉壁,包括上皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞中被检测出来,在细胞水平上发挥抗氧化的作用^[6]。目前,有大量的研究关注 PON2 基因多态性与阿尔茨海默病、系统性红斑狼疮(SLE)、冠心病、糖尿病等疾病之间的关系^[8-11]。Fortunato 等^[1]的研究显示 PON2 基因多态性与职业性噪声聋的发病也有着密切的关系,PON2(SC + CC)基因型是职业性噪声聋发病的危险因素(OR = 5.01;95%CI 为 1.11~22.54)。

本文运用病例对照研究探讨 PON2 基因多态性与汉族人群职业性噪声聋易感性之间的关系,在更大样本量的汉族人群中进一步验证 Fortunato 等的结论。其中 rs7493 和 rs12026 位于外显子区,rs7785846 和 rs7786401 位于基因的近 3' 端,rs12704796 位于基因的近 5' 端。结果表明,rs7493(CG + GG)基因型、rs12026(CG + GG)基因型、rs7785846(CT + TT)基因型和 rs7786401(GT + TT)基因型是导致职业性噪声聋发病的可能危险因素,说明相对于野生纯合型来说,发生 PON2 某些基

因位点突变的机体更易患职业性噪声聋。这可能是由于噪声刺激使体内氧自由基的释放增高而损害耳蜗感觉上皮细胞^[12], 而 PON2 能够降低细胞内氧化应激水平, 阻止细胞介导的 LDL 氧化作用及 LDL

表 3 PON2 基因 5 个 SNPs 位点在病例组与对照组中的基因型分布及其与职业性噪声聋易感性之间的关系

Table 3 Distribution of PON2 polymorphisms in controls and cases and their association with occupational noise-induced deafness

SNPs	合计	对照组	病例组	P 值	OR(95%CI)	OR(95%CI)	模型	P 值	OR(95%CI)
rs7493									
基因型				<0.001 ^a					
CC	283(72.9)	114(60.6)	169(84.5)	-	1.00	1.00	-	-	-
CG	96(24.7)	68(36.2)	28(14.0)	<0.001	3.60(2.18-5.94)	3.60(2.18-5.96)	显性模型	<0.001	3.54(2.18-5.75)
GG	9(2.3)	6(3.2)	3(1.5)	0.168	1.72(0.85-3.48)	1.70(0.84-3.44)	隐性模型	0.325	2.14(0.53-8.72)
等位基因									
C	662(85.3)	296(78.7)	366(91.5)	<0.001					
T	114(14.7)	80(21.3)	34(8.5)						
rs12026									
基因型				<0.001 ^a					
CC	285(73.5)	116(61.7)	169(84.5)	-	1.00	1.00	-	-	-
CG	94(24.2)	66(35.1)	28(14.0)	<0.001	3.43(2.08-5.67)	3.42(2.07-5.67)	显性模型	<0.001	3.38(2.08-5.49)
GG	9(2.3)	6(3.2)	3(1.5)	0.170	1.71(0.85-3.45)	1.70(0.84-3.44)	隐性模型	0.325	2.14(0.53-8.72)
等位基因									
C	664(85.6)	298(79.3)	366(91.5)	<0.001					
G	112(14.4)	78(20.7)	34(8.5)						
rs12704796									
基因型				0.661 ^a					
GG	156(40.2)	75(39.9)	81(40.5)	-	1.00	1.00	-	-	-
AG	181(46.7)	91(48.4)	90(45.0)	0.687	1.09(0.71-1.68)	1.10(0.71-1.69)	显性模型	0.903	1.03(0.68-1.54)
AA	51(13.1)	22(11.7)	29(14.5)	0.539	0.82(0.43-1.55)	0.80(0.42-1.51)	隐性模型	0.415	0.78(0.43-1.42)
等位基因									
G	493(63.5)	241(64.1)	252(63.0)	0.404					
A	283(36.5)	135(35.9)	148(37.0)						
rs7785846									
基因型				<0.001 ^a					
CC	286(73.7)	117(62.2)	169(84.5)	-	1.00	1.00	-	-	-
CT	93(24.0)	65(34.6)	28(14.0)	<0.001	3.35(2.03-5.54)	3.34(2.01-5.53)	显性模型	<0.001	3.30(2.03-5.37)
TT	9(2.3)	6(3.2)	3(1.5)	0.171	1.70(0.84-3.43)	1.69(0.83-3.42)	隐性模型	0.269	2.14(0.53-8.72)
等位基因									
C	665(85.7)	299(79.5)	366(91.5)	<0.001					
T	111(14.3)	77(20.5)	34(8.5)						
rs7786401									
基因型				<0.001 ^a					
GG	287(74.0)	117(62.2)	170(85.0)	-	1.00	1.00	-	-	-
GT	92(23.7)	65(34.6)	27(13.5)	<0.001	3.50(2.11-5.81)	3.49(2.10-5.82)	显性模型	<0.001	3.44(2.11-5.62)
TT	9(2.3)	6(3.2)	3(1.5)	0.170	2.91(0.71-11.85)	2.88(0.70-11.81)	隐性模型	0.269	2.14(0.53-8.72)
等位基因									
G	666(85.8)	299(79.5)	367(91.8)	<0.001					
T	110(14.2)	77(20.5)	33(8.3)						

a: 各 SNP 位点三种基因型在病例组和对照组频数分布差异比较结果。*: 经过年龄、性别、接触噪声年限调整。

表4 rs7493、rs12026、rs7785846和rs7786401显性模型按噪声暴露强度分层分析

Table 4 Association between risk of occupational noise-induced deafness and gene types by noise exposure-intensity

噪声暴露强度 (dB)	rs7493			rs12026		
	P 值	OR(95%CI)	调整 OR(95%CI)*	P 值	OR(95%CI)	调整 OR(95%CI)*
< 85	0.333	1.48(0.67~3.26)	1.28(0.57~2.88)	0.333	1.48(0.67~3.26)	1.28(0.57~2.88)
85~92	< 0.001	3.78(1.80~7.95)	3.76(1.77~7.97)	< 0.001	3.59(1.70~7.56)	3.66(1.72~7.78)
> 92	< 0.001	14.26(3.91~52.03)	15.37(4.06~58.23)	< 0.001	13.10(3.58~47.86)	14.50(3.79~55.46)
噪声暴露强度 (dB)	rs7785846			rs7786401		
	P 值	OR(95%CI)	调整 OR(95%CI)*	P 值	OR(95%CI)	调整 OR(95%CI)*
< 85	0.571	1.26(0.57~2.77)	1.10(0.49~2.47)	0.442	1.37(0.62~3.04)	1.18(0.52~2.67)
85~92	< 0.001	3.59(1.70~7.55)	3.66(1.72~7.78)	< 0.001	3.95(1.84~8.44)	3.98(1.85~8.59)
> 92	< 0.001	20.00(4.36~91.69)	21.88(4.60~104.04)	< 0.001	13.10(3.58~47.86)	14.50(3.79~55.46)

* :经过年龄、性别、接触噪声年限调整。

诱发的单核细胞趋化^[13]。但是 PON2 的某些基因位点突变可能导致其抗氧化水平降低,使得耳蜗氧自由基浓度急剧增大,损伤耳蜗毛细胞而发生听力损失甚至耳聋。早期的动物实验研究也发现,机体暴露在高强度的噪声环境下时,耳蜗内氧自由基的浓度会急剧增大^[14-15],可能会导致机体内部抗氧化系统的清除能力不足,进而使机体更容易患职业性噪声聋。将 rs7493(CG + GG)基因型、rs12026(CG + GG)基因型、rs7785846(CT + TT)基因型和 rs7786401(GT + TT)基因型与噪声暴露水平相结合后进行分析发现,当接触噪声水平越高时,以上4种基因型的危险作用越明显(OR值变大)。这可能是接触噪声强度越大,累计噪声暴露量就越大,个体就越容易发生职业性噪声聋。

本研究中结合了基因型与环境因素的交互作用,而且在对噪声暴露水平的测量进行验证时采用个人噪声剂量计,其结果更符合工人实际接触情况,国内此项研究开展甚少。需要指出的是,本次研究未能收集到低频听力损失的工人相关资料,因为这些工人已全部被调离噪声岗位,所以此样本的收集可能存在选择性偏倚。若要进一步研究 PON2 基因多态性与职业性噪声聋发病之间的关联,需收集更多的人群样本进行研究验证。

职业性噪声聋是当今社会重要的法定职业病之一,也是一种受环境因素和多基因综合影响的疾病,单基因的某一个或几个位点的作用可能只产生微弱影响,所以应进一步研究 PON2 其他 SNPs 位点以及 PON 基因家族其他成员的基因多态性,并探索其与环境因素的交互作用。总之,阐明职业性噪声聋的易感基因和环境影响因素对于深入研究听力损失的发展机制,采取有效的遗传学筛选方法进行疾病预防有借鉴意义。如发现某些特定基因型的机体可能

存在对职业性噪声聋应激能力较弱等问题,将有助于在噪声暴露人群中发现和保护这些易感个体。

[参考文献]

- [1] 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
- [2] Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, et al. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss [J]. Ear Hear, 2006, 27(1): 1-19
- [3] 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
- [4] 李旭东, 刘移民. 噪声性听力损失遗传易感性与抗氧化酶基因多态性研究进展 [J]. 中国职业医学, 2007, 34(6): 493-495
- [5] Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2008, 369(1): 78-88
- [6] Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein [J]. J Biol Chem, 2001, 276(48): 44444-44449
- [7] Teuber M, Wenz MH, Schreiber S, et al. GMFilter and SXTesTPlate: software tools for improving the SNPlex genotyping system [J]. BMC Bioinformatics, 2009, 10: 81
- [8] Dasgupta S, Demirci FY, Dressen AS, et al. Association analysis of PON2 genetic variants with serum paraoxonase activity and systemic lupus erythematosus [J]. BMC Med Genet, 2011, 12: 7
- [9] Shi J, Zhang S, Tang M, et al. Possible association between Cys311Ser polymorphism of paraoxonase 2 gene and late-

- onset Alzheimer's disease in Chinese [J]. Brain Res Mol Brain Res, 2004, 120(2):201-204
- [10] Pan JP, Lai ST, Chiang SC, et al. The risk of coronary artery disease in population of Taiwan is associated with Cys-Ser 311 polymorphism of human paraoxonase (PON)-2 gene [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 2002, 65(9): 415-421
- [11] Hegele RA, Connelly PW, Scherer SW, et al. Paraoxonase-2 gene (PON2) G148 variant associated with elevated fasting plasma glucose in noninsulin-dependent diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(10):3373-3377
- [12] Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure [J]. Audiol Neurootol, 1999, 4(5):229-236
- [13] Horke S, Witte I, Wilgenbus P, et al. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation [J]. Circulation, 2007, 115(15):2055-2064
- [14] Yamane H, Nakai Y, Takayama M, et al. Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1995, 252(8):504-508
- [15] Konings A, Van Laer L, 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
- [收稿日期] 2013-02-03

参考文献著录原则和方法

1. 为了反映论文的科学依据和作者尊重他人研究成果的严肃态度,以及读者提供有关信息的出处,应在论文的结论(无致谢段时)或致谢之后列出参考文献。
2. 参考文献列出的一般应限于作者直接阅读过的、最主要的、发表在正式出版物上的文献。私人通信和未公开发表的资料,一般不宜列入参考文献,可紧跟在引用的内容之后注释或标注在当页的地脚。
3. 参考文献著录应执行 GB7714-2005 的规定,建议采用顺序编码制。
4. 顺序编码制的要求如下:
 - (1) 在引文处按论文中引用文献出现的先后,用阿拉伯数字连续编序,将序号置于方括号内,并视具体情况把序号作为上角标,或作为语句的组成部分。如“张xx^[1]研究发现……”,“李xx等^[2]认为……”,“模型构建参考文献[3]”。
 - (2) 参考文献的每条文献著录项目应齐全,著录格式为:
主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志]. 其他责任者. 版本项. 出版地:出版者,出版年,引文页码[引用日期]. 获取和访问路径
 - (3) 论文中若同一篇参考文献出现引用多次的情况,则不需重复著录,按参考文献首次出现的顺序标注上角即可。

(本刊编辑:接雅俐)