

• 综 述 •

噪声性耳聋易感基因的研究进展

沈欢喜^{1,2}, 张正东¹, 徐艳琼², 李秀婷¹, 朱宝立²

(1. 南京医科大学公共卫生学院职业卫生与环境卫生学系, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210009)

摘要: 噪声性耳聋是危害劳动者身体健康的主要职业性疾病之一, 在工业化国家中患病人数居高不下。目前对噪声性耳聋的研究主要集中在环境因素方面, 而易感基因的相关研究较少, 本文就目前对噪声性耳聋易感基因的研究情况进行概述。

关键词: 噪声性耳聋; 易感性; 易感基因

中图分类号: TB53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2011)05-0353-04

Research progress on susceptible genes of noise induced deafness

SHEN Huan-xi^{*}, ZHANG Zheng-dong, XU Yan-qiong, LI Xiu-ting, ZHU Bao-li

(*. Institute of Occupational and Environmental Medicine, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: Noise induced deafness is one of the leading occupational diseases, harmful to worker health, the numbers of the patients in industrialized countries always keep a high level. Now, the research mainly focused on the environmental factors, only less pay attention to explore the genetic factors. In this paper, the data concerned the susceptible genes of noise induced deafness were briefly reviewed.

Key words: noise induced deafness; susceptibility; susceptible gene

噪声性耳聋 (noise induced deafness) 又称噪声性听力损失 (noise induced hearing loss, NIHL), 其原因主要是由于长期暴露在高强度噪声环境中所引起的缓慢的进行性感音神经性耳聋。是一种常见的职业病, 工业化国家中有超过 10% 的工人患有该疾病^[1]。噪声性耳聋是一种可以预防的疾病, 但是一旦发生就很难逆转, 因此降低其发病率已成为当今职业病防治工作者面临的一项非常重要的课题。

人群研究结果表明, NIHL 和噪声暴露量呈正相关, 噪声愈强、暴露时间愈长, 则听力损失愈严重。除去噪声外, 其他环境影响因素包括高温、振动、有机溶剂、重金属等。个体因素则包括年龄、性别、吸烟、高血压、高血脂、服用耳毒性药物 (包括氨基糖苷类、氟化物等)、个体生活暴露以及遗传因素等。严格控制条件的动物实验证明了在相同暴露条件下, 动物的听阈改变有较大差异^[2]。随着近些年对噪声性耳聋的研究不断深入, 在动物模型中已经证明某些基因可以影响动物对噪声的易感性^[2,3]。大样本量的人群观察发现在相同的暴露条件下, 个体的听阈改变也有很大差异。Taylor 等^[4]研究了接触相同噪声的校正年龄后的同工龄纺织女工, 听力位移的最大值和最小值相差达 70 dB (A)。提示个体对噪声的易感性存在着差异。

1 目前可能的噪声性耳聋易感基因

收稿日期: 2011-03-01; 修回日期: 2011-06-27

基金项目: 江苏省社会发展项目 (编号: BS2005661)

作者简介: 沈欢喜 (1983—), 男, 硕士研究生, 主要从事职业卫生和中毒控制方面的研究。

通讯作者: 朱宝立, 主任医师, 硕士生导师, E-mail: zhubl@jsc-dc.cn。

1.1 钙粘蛋白 23 基因 (CDH23)

钙粘蛋白是一种钙依赖性蛋白, 它锚着在细胞骨架的肌动蛋白中, 穿过胞质膜与相邻细胞的钙粘蛋白相连, 将细胞粘附连接在一起形成组织和器官。定位于毛细胞静纤毛上的钙粘蛋白称为耳钙粘蛋白或钙粘蛋白 23。钙粘蛋白 23 在静纤毛的顶端连接和侧向连接中发挥重要作用, 减少或失去了这种连接是静纤毛更易受到噪声或年龄所致的损伤的可能机制之一^[5]。在小鼠模型中观察到, CDH23 基因缺失突变的纯合子小鼠耳聋, 11~12 周龄的杂合子小鼠噪声性听力损失的严重程度是同窝野生型小鼠的 2 倍^[6]。杨杪等^[7]分析了 194 名噪声暴露工人 CDH23 基因上 4 个单核苷酸位点的多态性, 发现 rs1227049 位点的 CC 基因型、rs3802721 位点的 TT 基因型和第七外显子末位的单核苷酸位点 GG 基因型的个体对噪声性听力损失更为易感。同年杨震宇等^[8]在 254 名噪声作业工人中检测 CDH23 基因 rs1227049 和 rs1227051 位点的多态性, 结果显示这两个位点在听力损失组和对照组的差别均无统计学意义, 在用 Logistic 回归对年龄、性别、累积噪声暴露量等因素进行校正后比较差别仍无统计学意义。然而这两个研究的人群样本量均较小, 还需要足够大的人群进行验证。

1.2 质膜 Ca^{2+} -ATP 酶 2 基因 (PMCA2)

Ca^{2+} 作为信号传递的第二信使, 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。质膜 Ca^{2+} -ATP 酶 2 定位于耳蜗外毛细胞的静纤毛、螺旋神经节及耳蜗的其他部位上。Fridberger 等^[9]发现在小型猪的模型中, 当接触噪声时细胞质内的钙离子聚集; Yamoah 等^[10]认为 PMCA2 在 ATP 能量的作用下可以将毛细胞

内的 Ca^{2+} 泵出细胞外, 调节细胞内外的 Ca^{2+} 浓度, 维持正常的听力功能。Kozel 等^[1] 观察 PMCA2 (+/+), PMCA2 (+/-), PMCA2 (-/-) 3 种基因型小鼠在暴露强噪声一段时间后进行听性脑干反应 (ABR) 测定, 发现 PMCA2 (+/+) 型听阈为 30~45 dB, PMCA2 (+/-) 型听阈为 70~80 dB, 而 PMCA2 (-/-) 型表现为耳聋。将 PMCA2 (+/-) 小鼠和听力正常的 CAST/Ei 小鼠杂交, 所得后代 PMCA2 (+/-), PMCA2 (+/+) 在噪声暴露前 ABR 差异无统计学意义, 强噪声暴露后其听阈位移差异有显著意义 ($P < 0.0007$)^[2]。在人群中, 杨杪等^[3] 在 93 名噪声性听力损失和 101 名听力正常工人中检测 PMCA2 基因的 rs2289274 和 rs6790640 两个单核苷酸位点的多态性, 并未发现两位点的基因型分布及其等位基因频率在两组工人间有统计学意义, 可能是由于病例组和对照组其他因素的影响或者是样本量太小等原因。

1.3 氧化性应激基因

耳蜗是一个能量代谢活跃的器官, 在正常代谢情况下可以产生大量的活性氧基团, 活性氧对 DNA、蛋白、细胞膜等有损伤作用。有很多报道表明, 在动物模型中因噪声产生的氧自由基对耳蜗的影响是一种潜在机制, 当暴露于噪声时, 耳蜗毛细胞需要大量的能量, 这时会产生大量的氧自由基。Yamane 等^[4] 发现豚鼠暴露于噪声时血管纹边缘细胞会产生大量的超氧阴离子基团; Ohlemiller 等^[5] 发现动物暴露于噪声 1~2 h, 耳蜗内的羟基数量增加 4 倍。机体内的抗氧化酶有超氧化物歧化酶、谷胱甘肽 S 转移酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶及过氧化氢酶。在一般情况下机体细胞的内源性抗氧化系统可以清除体内活性氧。当内源性的抗氧化能力减弱时, 细胞很容易受到损害。有人利用谷胱甘肽 (GSH) 合成酶抑制剂 (BSO) 预处理豚鼠, 使其内源性 GSH 水平下降, 结果耳蜗对噪声性损害更敏感^[6]。通过对敲除基因小鼠的研究发现, 当铜-锌超氧化物歧化酶基因缺失时, 其内源性抗氧化能力减弱; 同时抗氧化酶无论是在内耳局部还是全身过表达, 均能改善氨基糖苷类药物引起的听力损失^[7]。

氧化性应激基因在人群中的研究已有许多报道。Rabinowitz 等^[8] 观察了 58 例噪声暴露工人的 GSTT1、GSTM1 的缺失型多态性, 发现 GSTM1 对听力有保护作用, 但是本研究的样本量较小, 还需要大样本人群进行验证。Fortunato 等^[9] 分析了 94 名男性工人的 PON1、PON2、SOD2 的基因多态性, 发现 SOD2 和 PON2 与噪声性耳聋有显著性关联, 由于样本量较小以及病例组和对照组吸烟因素的影响, 导致这两者之间可能存在虚假关系。Carlsson 等^[10] 在瑞典男性暴露作业人群中, 选取了抗氧化酶的 7 个基因, 研究其常见的多态性和 NIHL 易感性的关系, 然而并未发现有意义的位点。由于已经有很多研究表明氧化性应激基因和噪声性耳聋之间可能存在关联, Konings 等^[11] 2007 年在同一瑞典人群和 4 500 名波兰噪声暴露作业人群中研究 CAT 基因多态性与噪声性耳聋的关系, 选取了该基因上的 12 个常见易突变位点, 并结合噪声暴露水平、年龄进行分层分析, 发现位点 rs494024 和 rs475943 在两个人

群中差异均有统计学意义。本次研究的样本量较大, 且有独立人群验证, 表明 CAT 基因可能是噪声性耳聋的易感基因, 也说明了噪声是一个环境因素和遗传因素相互作用的结果。国内杨杪等^[2] 分析了 194 名噪声暴露作业工人的 GSTT1、GSTM1 缺失型多态性, 发现 GSTT1 缺失基因型组与 GSTT1 野生基因型组相比噪声性听力损失的危险度显著性升高。刘移民等^[12] 分析了 246 例噪声暴露的工人的 GSTT1、GSTM1 的缺失型基因多态性, 结果表明 GSTM1 缺失型可能是噪声性耳聋的易感因素, 但是这两次研究的病例组和对照组之间存在诸多的不均衡性。最近该课题组在经过 2 400 名汉族暴露人群的研究后发现 SOD1 的 rs2070424 位点的 GG 型, 单倍型 CATG、TGGA 型和 SOD2 的 rs4880 位点的 C 等位基因是噪声性耳聋的危险因素^[13,14]。陈玉林等^[15] 研究了 58 名噪声暴露后男性工人的 GSTT1 和 GSTM1 缺失型多态性、GSTP1 突变型多态性与暂时性听阈位移的关系, 发现携带 GSTT1 和 GSTM1 缺失型、GSTP1 Ile105/Ile105 型的工人更易感。

1.4 钾离子循环有关基因

耳蜗内淋巴液中富含钾离子, 维持内淋巴的高电位, 转位大多数正电荷, 毛细胞电转导时在细胞顶部发生去极化。毛细胞的基底外侧通道中有 KCNQ4、KCNN2 和 KCNMA1 钾离子通道, 顶端钾离子通道有 KCNQ1/KCNE1, 目前已经发现的与人类耳聋有关的钾离子通道基因有 KCNQ4 和 KCNQ1/KCNE1 基因, 另外在螺旋韧带中, 钾离子可能被包含 Na^+/K^+ -ATP 酶和 NaCl/K 共转运因子 SLC12A2 的 II 型纤维细胞吸收。这些纤维细胞形成缝隙连接, 涉及到 GJB2、GJB3 和 GJB6。有意思的是有研究发现这些基因突变也与耳聋有关^[16]。为进一步研究钾离子循环基因和噪声性耳聋的关系, Laer 等^[17] 对 218 名噪声作业工人进行研究发现病例组和对照组的 KCNE1 基因在等位基因、基因型、单倍体频率方面的差异均有统计学意义; KCNQ1 基因和 KCNQ4 基因的等位基因频率有统计学意义; 动物实验还发现 KCNQ1/KCNE1-P.85N 通道 (变异型通道) 产生的标准化电流密度和中间点电位与野生型通道差异有统计学意义。Carlsson 等^[18] 2004 年在瑞典噪声暴露人群中研究 GJB2 35delG 变异型基因的多态性, 发现病例组和对照组之间的差异无统计学意义。Pawelczyk 等^[19] 2009 年在选取的 3 860 名波兰噪声暴露人群中, 选取了和钾离子循环有关的 10 个相关基因, 在不进行噪声暴露量分层的情况下, GJB2、KCNE1、KCNQ4 各有一个位点在两组之间的差别有统计学意义; 当结合噪声暴露量进行分层分析时, 发现 GJB1、GJB2、GJB4、KCNJ10、KCNQ1 的 11 个多态性位点的差别均有意义。虽然获得了很多证据, 但是仍需要更多设计严格的研究来证明。

1.5 热休克蛋白 70 (HSP70)

热休克蛋白 (heat shock protein) 广泛存在于原核、真核细胞中, 在细胞中发挥重要作用。当生物细胞受到各种理化因素刺激后发生应激反应, 使热休克蛋白合成增加, 起到应激保护作用, 因此又称为热应激蛋白, 根据其分子量大小可以分为 HSP90、HSP70、HSP60 和几个小分子 HSP 等几个家

族, HSP70 在细胞内含量最多。研究表明在受损的耳蜗细胞中 HSP70 得以表达, Lim 等^[6]证实高强度的声刺激可以诱导 HSP70 在大鼠耳蜗的外毛细胞、血管纹和少许内毛细胞表达, 而内毛细胞的 HSP70 免疫活性较低, 支持细胞及螺旋神经节细胞无表达。汪绪武等^[6]人也同样证明噪声暴露后豚鼠耳蜗的 HSP70 表达增强, 保护耳蜗细胞。

杨杪等^[3]选取了国内 194 名噪声作业工人, 对 HSP70 家族的 3 个基因的 3 个多态性位点进行的研究, 单个位点分析显示差异无统计学意义, 但是 GGC 和 GGT 单倍型在病例组和对照组间的频数分布差异有统计学意义。Konings 等^[3]在同一瑞典人群和 3 860 个波兰噪声暴露作业人群中选取了同样的 3 个多态性位点, 其中一个位点 (HSP70-hom rs227956) 频率分布的差异在两个人群中均有统计学意义, 而另外两个位点频率分布的差异只在瑞典人群中有统计学意义, 单倍型分析 GAC 型在两个人群中均有统计学意义, CGT 单倍型只在瑞典人群中有统计学意义, 尽管有统计学意义的单倍型和国内的人群中不同, 但是在两个独立的人群中共同验证了 HSP70 可能是噪声性耳聋的易感基因之一。

2 噪声性耳聋易感基因研究方法

噪声性耳聋的发病往往是遗传因素和环境因素共同作用的结果。目前噪声性耳聋的基因多态性研究主要是利用建立动物模型和采用人群流行病学研究等方法。

2.1 动物实验

噪声性耳聋易感基因研究的动物实验主要是通过基因改造的方法得到动物模型, 通过比较不同基因型的动物对噪声的敏感程度来判定该基因是否是噪声性耳聋的易感基因。另一种方法是研究动物表型模型的实验, 即通过比较 1 个或多个候选基因在高易感与不易感动物中出现频率的差异, 判断该基因与噪声性耳聋易感性的关系。此方法的关键是表型模型识别和基因型检测, 表型识别是使受试动物 (如小鼠) 暴露于相同的噪声环境, 测定暴露前后的听阈位移程度, 即可判断动物的易感表型。基因型检测可以采用 PCR 技术结合序列测定、荧光定量 PCR 和 PCR-RFLP 等方法。动物实验研究噪声性耳聋的易感基因具有表型判断准确, 影响噪声性耳聋的危险因素少, 以及可直接获得听器官进行基因表达程度分析等优点; 缺点是这些结果尚不能外推到人群。

2.2 人群研究

现有人群研究主要采用病例-对照的研究方法, 通过分析候选基因在高易感人群和非易感人群的分布差异来确定易感基因, 此方法也有两个关键点。

2.2.1 研究对象的选择 首先是要选择足够大的职业噪声暴露人群, 除职业噪声暴露可以准确测量或评价外, 该人群的生活噪声暴露同样可以准确测量或评价。在纳入研究对象时应排除具有爆震性耳聋史、耳毒性药物服用史、颅脑损伤史等既往史以及患高血压、高血脂等现患疾病的工人, 同时接触其他可能影响噪声性耳聋发生的危险因素如接触高温、振动、有机溶剂等的工人也应排除。病例和对照的选择方法主要有两种, 第一种是参照噪声性耳聋的诊断标准, 根据电测听

(PTA) 结果, 将听阈值经年龄和性别校正后高频 (3 000 Hz、4 000 Hz、6 000 Hz) 或低频 (500 Hz、1 000 Hz、2 000 Hz) 平均听阈大于 25 dB 的工人作为病例, 将平均听阈值 ≤ 25 dB 的工人作为对照, 此方法的优点是病例均是听力损伤的工人, 缺点是病例相对较少难以收集。另一种方法是把所有研究对象按照年龄和噪声暴露强度分层, 根据 3 kHz 频率的电测听结果, 选择每层中对噪声最敏感的 10% 作为病例, 对噪声最不敏感的 10% 作为对照。该方法的优点是病例和对照较易收集, 缺点是病例组和对照组之间的听阈值差异可能并无统计学意义。

2.2.2 候选基因的选择 现有候选基因的选择方法大概有以下几种: 首先是基于动物实验的研究结果, 选择在动物模型中已经初步证实的基因; 其次是选择在其他耳聋中 (如老年性耳聋、先天性耳聋等) 已有相关报道的易感基因, 但噪声性耳聋中未被研究的; 再次是根据噪声性耳聋致病机制的三个学说, 即血管学说、代谢学说和机械损伤学说, 在对应的通路中选择相关的基因进行研究或同时对多个通路的候选基因进行研究等。

然而由于研究对象的选择方法不同、样本量大小不一及种族间的差异, 导致相同的候选基因在不同的研究中很难重现, 再加上样本难以收集、基因型检测方法落后、对 NIHL 易感基因的研究时间不长、借鉴的经验少等原因, 导致对噪声性耳聋易感基因的研究进展缓慢。因此, 首先可以通过选择大样本量的病例和对照人群, 制定严格的纳入标准, 并采用荧光定量 PCR、基因测序等技术进行基因型检测, 来分析候选基因 (如抗氧化酶类、钙离子通道有关基因、钾离子循环有关基因等) 的多态性与噪声性耳聋易感性的关系。其次可以结合动物学表型模型进行分析。再次可以收集新上岗的噪声暴露工人建立队列, 先检测其基因型, 然后通过定期随访, 检测携带不同基因型个体的听力损失情况来进一步验证。此外采用更先进的分子生物学实验方法, 如复杂疾病的全基因组关联研究 (GWAS), 对病例和对照人群进行全基因组筛查, 从而更准确地确定噪声性耳聋的易感基因, 做到一级预防, 对于减少噪声性耳聋的发生, 保护工人的健康有重要意义。

参考文献:

- [1] Carlsson P I, Van laer L, Borg E, *et al.* The influence of genetic variation in oxidative stress genes on human noise susceptibility [J]. *Hearing Res*, 2005, 202: 87-96.
- [2] Davis R R, Newhnder J K, Ling X, *et al.* Genetic basis for susceptibility to noise-induced hearing loss in mice [J]. *Hear Res*, 2001 (1-2), 155: 82-90.
- [3] Holme R H, Steel K P. Progressive hearing loss and increased susceptibility to noise-induced hearing loss in mice carrying a Cdh23 but not a Myo7a mutation [J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2004, 5: 66-79.
- [4] Taylor W, Person J, Mair A, *et al.* Study of noise and hearing in Jute weaving [J]. *J Acoust Soc Am*, 1965, 38 (1): 113-120.
- [5] Davis R R, Kozel P, Erway L C, *et al.* Genetic influences susceptible to noise: a review [J]. *Noise Health*, 2003, 5 (20): 19-28.

- [6] Di palma F, Holomerh R H, Bryda E C, *et al.* Mutations in Cdh23, encoding a new type of eadherin, causes tereocilia disorganization in-waltzer, the mouse model for Usher syndrome type 1D [J]. *Nat Genet*, 2001, 27 (1): 103-107.
- [7] 杨杪, 谭皓, 郑建如, 等. 钙粘蛋白 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.
- [8] 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.
- [9] Fridberger A, Flock A, Uifendahl M, *et al.* Acoustic overstimulation increases outer hair cell Ca^{2+} concentrations and causes dynamic contractions of the hearing organ [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1998, 95: 7127-7132.
- [10] Yamoah E N, Lumpkin E A, Dumont R A, *et al.* Plasma membrane Ca^{2+} -ATPase extrudes Ca^{2+} from hair cell stereocilia [J]. *J Neurosci*, 1998, 18: 610-624.
- [11] Kozel P J, Friedman R A, Erway L C, *et al.* Balance and hearing deficits in mice with a null mutation in the gene encoding plasma membrane Ca^{2+} -ATPase isoform 2 [J]. *Biol Chem*, 1998, 273: 18693-18696.
- [12] Kozel P J, Davis R R, Krieger E F, *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.
- [13] 杨杪, 谭皓, 郑建如, 等. 质膜 Ca^{2+} -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.
- [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: 504-508.
- [15] Ohlemiller K K, Wright J S, Dugan L L. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure [J]. *Audiol Neurotol*, 1999, 4: 229-236.
- [16] Yamasoba T, Nuttall A L, Harris C, *et al.* Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss [J]. *Brain Res*, 1998, 784 (1-2): 82-90.
- [17] Kawamoto K, Sha S H, Minoda R, *et al.* Antioxidant gene therapy can protect hearing and hair cells from ototoxicity [J]. *Mol Ther*, 2004, 9 (2): 173-181.
- [18] Rabinowitz P M, Pierce J S R, Hurmoba B, *et al.* Antioxidant status and hearing function in noise exposed workers [J]. *Hear Res*, 2002, 173 (1-2): 164-171.
- [19] Fortunato G, Marciano E, Zarrilli F, *et al.* Paraionase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss [J]. *Clin Chem*, 2004, 50: 2012-2018.
- [20] 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: 1872-1883.
- [21] 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, 36 (4): 647-649.
- [22] 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): 343-346.
- [23] 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.
- [24] Liu Y M, Li X D, 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.
- [25] Cheng yu Lin, Jiunn liang Wu, Tung sheng SHih, *et al.* Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms as susceptibility factors for noise-induced temporary threshold shift [J]. *Hearing Res*, 2009, 257: 8-15.
- [26] 李庆忠, 王秋菊. 钾离子通道基因与耳蜗听觉功能 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 30 (4): 222-225.
- [27] Van Laer L, Carlsson P I, Ottschytch 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.
- [28] Carlsson P I, Borg E, Grip L, *et al.* Variability in noise susceptibility in a Swedish population: the role of 35 delG mutation in the Connexin 26 (GJB2) gene [J]. *Audiol Med*, 2004, 2: 123-130.
- [29] Pawelczyk M, Van Laer L, Frasen E, *et al.* Analysis of gene polymorphisms associated with K^+ ion circulation in the inner ear of patients susceptible and resistant to noise-induced hearing loss [J]. *Ann Hum Gene*, 2009, 73: 411-412.
- [30] Lim H H, Jenkins O H, Mayers M W, *et al.* Detection of HSP72 synthesis after acoustic overstimulation in rat cochlea [J]. *Hear Res*, 1993, 69: 146.
- [31] 汪绪武, 王希军, 宋江顺, 等. 噪声诱导豚鼠耳蜗应激蛋白表达的研究 [J]. *中国耳鼻咽喉-颅底外科杂志*, 1999, 5 (1): 17.
- [32] Yang M, Tan H, Yang Q, *et al.* Association of hsp 70 polymorphisms with risk of noise-induced hearing loss in Chinese automobile workers [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2006, 11: 233-239.
- [33] Konings A, Van Laer L, Michel S, *et al.* Variations in HSP70 genes associated with noise-induced hearing loss in two independent populations [J]. *Euro J Hum genet*, 2009, 17 (3): 329-335.

(上接第 329 页)

- [1] Baeuerle P A, Henkel T. Function and activation of NF- κ B in the immune system [J]. *Annu Rev Immunol*, 1994, 12: 141-179.
- [2] Schmidt K N, Traencker E B M, Meier B, *et al.* Induction of oxidative stress by okadaic acid is required for activation of transcription factor NF- κ B [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (45): 27136-27142.
- [3] Tsai S H, Liang Y C, Chen L, *et al.* Arsenite stimulates cyclooxy-

enase-2 expression through activating IKappaB kinase and nuclear factor KappaB in primary and ECV 304 endothelial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2002, 84 (4): 750-758.

- [4] Bredfeldt T G, Eblin K E, Buffington S, *et al.* Mitogenic signal transduction caused by monomethylarsonous acid in human bladder cells: role in arsenic-induced carcinogenesis [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 95 (2): 321-330.