

噪声性听力损失的遗传学研究进展*

李丹阳^{1,2} 王洪阳^{1,3} 王秋菊^{1,2,3}

[摘要] 噪声性听力损失(noise-induced hearing loss, NIHL)是由长期噪声暴露导致的获得性进行性感音神经性听力损失。尽管在相同的噪声环境下,暴露人群也具有个体易感差异。随着测序技术的发展,NIHL 中涉及氧化应激、免疫炎症、离子稳态、能量平衡、DNA 损伤修复等机制的相关基因不断见诸报道,部分基因与噪声暴露指标存在交互作用。本文对近 20 年的 NIHL 相关基因多态性及基因-环境交互作用的人群研究进行综述,以期对 NIHL 风险预测模型构建及个性化干预制定提供依据。

[关键词] 噪声性听力损失;遗传因素;单核苷酸多态性;基因-环境交互作用

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.04.016

[中图分类号] R764 **[文献标志码]** A

Research progress in genetics of noise-induced hearing loss

LI Danyang^{1,2} WANG Hongyang^{1,3} WANG Qiuju^{1,2,3}

(¹Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the 6th Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Medical School, Beijing, 100853, China; ²Nankai University School of Medicine; ³National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases) Corresponding author: WANG Qiuju, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

Abstract Noise-induced hearing loss(NIHL) is an acquired sensorineural hearing loss induced by long-term noise exposure. The susceptibility of exposed people may vary even in the same noise environment. With the development of sequencing techniques, genes related to oxidative stress, immunoinflammatory, ion homeostasis, energy metabolism, DNA damage repair and other mechanisms in NIHL have been reported continuously. And some genes may interact with noise exposure indexes. In this article, population studies on NIHL-related gene polymorphisms and gene-environment interactions in the past 20 years are reviewed, aimed to providing evidence for the construction of NIHL-related risk prediction models and the formulation of individualized interventions.

Key words noise-induced hearing loss; genetic factors; single nucleotide polymorphisms; gene-environment interactions

噪声性听力损失(noise-induced hearing loss, NIHL)是由长期暴露于声压级 ≥ 85 dBA 的噪声(如工业噪声)导致的^[1-4]仅次于年龄相关性听力损失的常见感音神经性听力损失^[5]。由于 NIHL 存在明显的个体易感性差异, Rabinowitz 等^[6]通过人群研究发现 NIHL 易感性与基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)相关。

近 20 年来,通过病例对照研究,应用 SNP 微阵列、聚合酶链反应、高通量测序、全外显子组测序等技术,已在暴露于不同噪声类型的人群中分析确定了近百个与 NIHL 相关的基因。此外,还发现基因与环境存在交互作用,涉及的环境因素主要包括噪声暴露水平、累计噪声暴露量(cumulative noise exposure, CNE)、调整-CNE(adj-CNE)、接噪工龄、噪声暴露史以及评估复杂噪声环境的指标-峰度(kurtosis, β)等噪声指标。这些研究揭示了 NIHL 个体差异的遗传机制,及遗传、环境因素间的关系,但目前尚缺乏对该领域的全面综述。本文就 NIHL 相关的基因多态性的人群研究进展总结如下,以期对未来 NIHL 风险预测模型构建和个性化干预提供依据。

1 NIHL 易感性基因

NIHL 是由遗传、环境及个人生活习惯等相互

*基金项目:国家自然科学基金优秀青年基金项目(No: 82222016);国家自然科学基金重点项目(No: 81830028);国家自然科学基金面上项目(No: 82271189, 82271171, 82171130);解放军总医院优青培育专项(No: 2020-YQPY-004);军队医学科技青年培育计划孵化项目(No: 21QNYPY100);军事科技领域青年人才托举工程项目(No: 2021-JCJQ-QT-35)

¹中国人民解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部(北京, 100853)

²南开大学医学院

³国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心

通信作者:王秋菊, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

作用导致的复杂疾病,综述近 20 年发表的 NIHL 相关基因多态性的人群研究,发现主要涉及氧化应激、免疫炎症、离子稳态、能量平衡、DNA 损伤修复、毛细胞死亡、内耳生长发育、表观修饰、毛细胞损伤修复等 10 余种机制。

1.1 氧化应激相关基因

噪声诱导耳蜗代谢活动增强,线粒体释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多,氧化还原失衡,是噪声暴露引起耳蜗损伤的标志。研究发现与 NIHL 易感性相关的氧化应激基因,包括表达产物直接参与耳蜗氧化应激的 *SOD* (李旭东等 2018, 于培培等 2018)、*CAT*^[7-9]、*GST*^[10]、*GPX*^[11]、*GSR*^[12]、*PON*^[8,13-14] 基因及发挥间接抗氧化作用的 *NFE2L2*^[15] 基因。此外,表达产物协助抗氧化蛋白正确折叠的热休克蛋白基因 *HSP70*^[8-9] 也参与 NIHL 的氧化应激。同时,除 *GPX* 基因外,其他易感基因均发现与噪声指标存在交互作用的 SNP 位点。

1.2 免疫炎症相关基因

在听觉过度刺激后,耳蜗中的免疫炎症反应在 NIHL 的发生发展中起双重作用,目前报道的与 NIHL 易感性相关的免疫炎症基因包括 IL-6 激活的 JAK/STAT 信号通路中的 *STAT3* 基因^[16]、*JNK* 基因^[17-18], IL-1 诱导的炎症信号通路中的 *TAB2* 基因^[18], 其中 rs8428 (*JNK1*)^[17]、rs1053023(*STAT3*)^[16]、rs1053005(*STAT3*)^[16] 位点均与噪声暴露存在交互作用。

1.3 离子稳态维持相关基因

在噪声暴露导致的内耳代谢应激损伤中,除氧化应激、免疫炎症外,离子稳态失衡也可通过与氧化应激共同作用,参与毛细胞凋亡与听力损失,如 K^+ 循环失衡及钙超载相关基因。已报道的与 NIHL 易感性相关的参与 K^+ 循环的功能蛋白基因,主要包括 *KCNE1*^[19]、*KCNQ1* (Pawelczyk 等 2009)、*KCNQ4*^[20-21]、*KCNMA1*^[22]、*KCNJ10*^[22]、*WFS1* (Yuan 等 2012) 基因编码的离子通道及转运蛋白相关基因,*GJB1* (Pawelczyk 等 2009)、*GJB2* (于德财等 2016) 及 *GJB4* (Pawelczyk 等 2009) 基因编码的缝隙连接蛋白相关基因。其中,*KCNQ1* 及 *KCNJ10* 基因(Pawelczyk 等 2009)均报道与噪声暴露水平存在交互作用的 SNP 位点,*KCNQ4* 基因的 rs4660468、rs4660470^[20-21] 位点均与 CNE 存在交互作用。此外,已报道的与 NIHL 易感性相关的参与内耳 Ca^{2+} 稳态的基因中,编码产物主要分布于外毛细胞的静纤毛束的 *PMCA2* (Cao 等 2017, Zhang 等 2019) 基因的 rs3209637 位点可能与噪声暴露水平存在交互。

1.4 能量代谢相关基因

听觉作为一个耗能过程,过度的听觉刺激可引

起的内耳以线粒体呼吸链为主的能量代谢活动增加,产生大量 ROS,参与 NIHL 的发生发展。已报道的与人群 NIHL 易感性相关的 *UCP*^[23] 及 *MT-CO2* (严旭坤等 2008) 基因,可能通过氧化呼吸链参与 NIHL 相关氧化应激。此外,在其他能量代谢相关基因,如 *GAPDH* 基因^[24] 及 *SIK3* 基因^[25] 中均发现与噪声指标存在交互作用的 SNP 位点。

1.5 DNA 损伤修复相关基因

DNA 损伤修复是人类抵抗环境因素和正常代谢活动引起的 DNA 损伤的最重要的防御机制,其中的 DNA 碱基切除修复(base excision repair, BER)途径是精确去除氧化应激损伤的碱基所必需的。已报道的与人群 NIHL 相关的 DNA 损伤修复基因主要为参与 BER 途径的 *hOGG1*^[26]、*APEX1*^[26-27] 及 *XRCC1* 基因^[26-27],且均与噪声指标存在交互作用。但研究均在暴露于稳态噪声的中国工人中进行,有待进一步研究。

1.6 毛细胞死亡相关基因

当噪声暴露引起的损伤无法修复时,可导致毛细胞死亡、丢失,目前报道的与 NIHL 易感性相关的参与细胞死亡的基因,除位于凋亡下游 caspase 级联反应中的 *CASP7* 的编码基因^[28-29],还包括编码产物参与多种细胞活动的 PI3K-AKT 通路中的 *AKT2*^[30] 基因以及介导细胞自噬、凋亡等的 *FOXO3* (郭浩然等 2018) 基因。除外 rs12415607 (*CASP7*)^[29],其余 SNP 位点均与噪声暴露指标存在交互作用。同时,研究发现噪声暴露后哪种细胞死亡途径被激活可能由声强级及暴露与形态分析间的时间间隔决定。

1.7 内耳生长发育基因

Notch 信号通路,作为调节 Corti 器发育的关键信号通路之一,具有抑制毛细胞分化的作用,其编码基因 *NOTCH* (Ding 等 2018) 与 NIHL 易感性相关,且均与噪声暴露水平及 CNE 存在交互作用。此外,在耳蜗毛细胞、螺旋神经节均有表达的多种神经营养因子的编码基因 *FGF-1* (郭垚等 2017) 也被发现与 NIHL 易感性相关。

1.8 表观修饰相关基因

除上述影响细胞生长、增殖的信号通路外,部分表达于内耳的转录因子及表观修饰因子,通过参与转录、翻译等调控,影响毛细胞、Corti 器等生长发育。已报道的与 NIHL 易感性相关的表观修饰相关基因,包括转录因子基因 [*EYA4* 基因^[22,31-32]、*POU4F3* 基因及 *GRHL2* 基因 (Xu 等 2016)], DNA 甲基化基因 [*DNMT1* 基因 (Ding 等 2018)、*DNMT3A* 基因 (Ding 等 2018, 郭浩然等 2018)], 组蛋白修饰基因 (*HDAC2* 基因^[33]), 非编码 RNA 基因 [*HOTAIR* 基因 (Wang 等 2017, 郭佳娣等

2018)]及参与 miRNA 成熟和表达过程的 *XPO5* 基因^[34-35]及参与蛋白质翻译后修饰的 *CBX4* 基因^[36]、*UBAC2* 基因^[37], 除外 rs9483586 (*EYA4*)、rs2228612 (*DNMT1*)、rs2257082 (*XPO5*) 及 rs775513(*XPO5*)位点,其余报道位点均与噪声暴露指标存在交互作用。

1.9 毛细胞损伤修复相关基因

长期噪声暴露,除导致上述代谢应激损伤,毛细胞顶连接(Tip Link)断裂、静纤毛损伤、突触丢失等机械损伤,也在 NIHL 的发生发展中发挥重要作用^[38],已报道的与 NIHL 易感性相关的基因,包括编码产物参与组成毛细胞顶连接的 *CDH23*^[22,39-41]和 *PCDH15*(杨秋月等 2018,徐相蓉等 2018)基因,参与组成纤毛运动的肌球蛋白(Myosin)的 *MYH14*(Konings 等 2009, Xia 等 2011)基因及参与毛细胞顶端膜跨膜蛋白形成及肌动蛋白应力纤维组装的 *ITGA8* 基因(Konings 等 2009, Xia 等 2011),其中 rs3747867 (*CDH23*)、rs10762480 (*CDH23*)、rs3802711 (*CDH23*)、rs10825113 (*PCDH15*)、rs978842 (*PCDH15*)、rs11004085(*PCDH15*)及 rs588035(*MYH14*)位点均与噪声暴露指标存在交互作用。

1.10 其他基因

随着测序技术的发展,通过全基因组关联研究(genome-wide associated study, GWAS)和全外显

子测序(whole exome sequencing, WES)技术进一步分析遗传因素对 NIHL 的影响,发现 4 个新基因,分别是表达于毛细胞与纤毛长度和“V”型结构形成相关的 *WHRN* 基因^[41],参与毛细胞增殖及凋亡相关的 *NCL* 基因(Groncin 等 2015),与第 8 颅神经发育相关的 *AUST2* 基因^[42]及与纤毛功能维持相关的 *PTPRN2* 基因^[42],各有 1 个 SNP 位点与人群 NIHL 易感性相关。同时,发现 4 个新的候选通路 *ErbB*, *Wnt*, *hedgehog* 和纤毛/鞭毛内运输通路可能与 NIHL 相关。

2 NIHL 保护性基因

在进行基因多态性与 NIHL 易感性相关研究过程中发现部分基因的 SNP 可伴随 NIHL 发病率的减少,可能与 NIHL 保护性相关,包括表达产物特异性表达于内耳感觉上皮和螺旋神经节神经元参与 NIHL 氧化应激的 *NOX3*^[29,43] 基因,参与 NIHL 免疫炎症的 *IL-6* (Braga 等 2014)、*CARD8*^[44] 基因,参与能量代谢相关的线粒体 *12SrRNA* 基因(焦洁等 2017),参与细胞死亡的 *FAS*^[45]、*CASP3*^[9,29,46-47]、*DFNA5* (Zhang 等 2015)基因及毛细胞骨架蛋白基因 *MYO1A*^[22],调节谷氨酸兴奋性毒性的代谢型谷氨酸受体编码基因 *GRM7* (Yu 等 2018),见表 1。除外 rs2862833 (*FAS*)、rs1552245(*MYO1A*),其余已报道位点均与噪声暴露指标存在交互作用。

表 1 噪声性听力损失不同机制的保护基因

机制	已报道保护基因	SNP
氧化应激	<i>SOD1</i>	rs2070424(李旭东等 2018)
	<i>NOX3</i>	rs12195525 ^[9,29,43]
免疫炎症	<i>JNK1</i>	rs11598320 ^[17]
	<i>CARD8</i>	rs2043211 ^[44]
	<i>IL-6</i>	rs1800795(Braga 等 2014)
离子稳态	<i>KCNMA1</i>	rs696211 ^[22]
	<i>PMCA2</i>	rs1719571(Cao 等 2017)
能量平衡	<i>12SrRNA</i>	G827A(焦洁等 2017)
毛细胞死亡	<i>AKT2</i>	rs41275750 ^[30]
	<i>FAS</i>	rs1468063 ^[45] 、rs2862833 ^[45]
	<i>CASP3</i>	rs1049216 ^[9,29,46-47] 、rs6948 ^[9,29,46]
	<i>DFNA5/GSDME</i>	rs2521758(Zhang 等 2015)
表观修饰	<i>EYA4</i>	rs3777781 ^[22]
	<i>GRHL2</i>	rs611419(杨秋月等 2016)、rs3735715 ^[32]
毛细胞损伤修复	<i>MYO1A</i>	rs1552245 ^[22]
	<i>PCDH15</i>	rs4540756 (Zhang 等 2014)、rs10825122 (Zhang 等 2014)、rs2384375 (Zhang 等 2014)、rs1930146 (Zhang 等 2014)、rs2384437 (Zhang 等 2014)、rs11004085 ^[22]
	<i>CDH23</i>	rs3802711(王军义等 2012)
其他	<i>GRM7</i>	rs1485175(Yu 等 2018)

此外, *SOD1* (李旭东等 2018)、*JNK1*^[17]、*AKT2*^[30]、*KCNMA1*^[22]、*PMCA2* (Cao 等 2017, Zhang 等 2019)、*CDH23* (王军义等 2012)、*PCDH15*^[22]、*EYA4*^[22]、*GRHL2*^[32] 9 个基因的 SNP 位点在 NIHL 易感性与保护性研究中均见报道, 可能与研究方法的选择、分组标准、入组例数等因素

相关, 有待进一步验证。

同时, 在目前的 NIHL 易感性/保护性基因的人群研究中, 常进行基因-环境交互作用分析。综述近 20 年研究发现 *SOD1*、*SOD2*、*CAT* 等 40 余个基因可能与噪声暴露指标存在交互作用, 见表 2。

表 2 与噪声指标存在交互作用的基因

机制	噪声暴露水平	CNE	adj-CNE	峰度	接噪工龄
氧化应激	<i>SOD1</i> , <i>SOD2</i> , <i>CAT</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSR</i> , <i>PON2</i>	<i>SOD1</i> , <i>SOD2</i> , <i>CAT</i> , <i>HSPA1B</i>	<i>CAT</i> , <i>NOX3</i>	<i>CAT</i>	<i>SOD2</i> , <i>GSTP1</i> , <i>GSTM1</i>
免疫炎症	<i>JNK1</i> , <i>CARD8</i>			<i>JNK1</i>	<i>STAT3</i> , <i>IL-6</i>
离子稳态	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNQ4</i>			<i>KCNQ4</i>
能量平衡	<i>GAPDH</i>	<i>12S rRNA</i> , <i>SIK3</i>			<i>GAPDH</i>
DNA 损伤修复	<i>hOGG1</i>	<i>APE1</i> , <i>hOGG1</i> , <i>XRCC1</i>			<i>hOGG1</i>
毛细胞死亡	<i>AKT2</i> , <i>FOXO3</i> , <i>CASP3</i>	<i>GSDME</i> , <i>CASP7</i>		<i>FAS</i>	<i>FOXO3</i>
内耳生长发育	<i>NOTCH1</i>				<i>FGF-1</i>
表观修饰	<i>EYA4</i> , <i>GRHL2</i> , <i>DNMT1</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>HDAC2</i> , <i>HOTAIR</i> , <i>CBX4</i>	<i>EYA4</i> , <i>GRHL2</i> , <i>POU4F3</i>			<i>DNMT1</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>HDAC2</i> , <i>XPO5</i> , <i>CBX4</i>
毛细胞损伤修复	<i>PCDH15</i> , <i>MYH14</i>	<i>CDH23</i> , <i>PCDH15</i>			
其他	<i>PTPRN2</i> , <i>PER1</i>	<i>GRM7</i> , <i>NRN1</i>	<i>NRN1</i>	<i>NRN1</i>	<i>PTPRN2</i> , <i>PER1</i>

CNE: Cumulative noise exposure, 累计噪声暴露量; adj-CNE: 调整-CNE, 是为了将峰度(β)纳入复杂噪声环境的评估并统一稳态和非稳态噪声的流行病学数据的 CNE 计算。

3 展望

NIHL 作为常见的感音神经性听力损失之一, 其发生发展是环境因素、遗传因素等共同作用的结果, 遗传因素作为影响个体易感性差异的主要因素之一, 对噪声性听力损失的动物模型研究发现存在多个与听力损失表型相关的基因表达差异基因^[48], 人群分布也发现 NIHL 很有可能受到多个微效基因共同的影响^[49], 这与本综述分析总结发现近百个 NIHL 基因/位点且涉及多种机制的结果一致。因此, 若能确定 NIHL 相关的基因, 在生命周期早期进行人群筛选, 对 NIHL 易感人群避免噪声暴露或给予早期防护, 对降低 NIHL 发生率具有重要意义。同时, 随着基因-环境交互作用的研究不断报道, 将促进 NIHL 在分子、临床、流行病方面的整合, 进一步挖掘 NIHL 预测因子, 从而为 NIHL 分型及构建风险预测模型提供依据。此外, NIHL 与年龄相关性听力损失存在相同的易感基因, 二者同为获得性感音神经性听力损失, 可能存在遗传易感性的重叠。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Osha U. Occupational Noise Exposure: Hearing Conservation Amendment, Final Rule[J]. Fed Reg, 1983, 48:9738-9785.
- [2] Prince MM, Stayner LT, Smith RJ, et al. A re-examination of risk estimates from the NIOSH Occupational Noise and Hearing Survey (ONHS) [J]. J Acoust Soc Am, 1997, 101(2):950-963.
- [3] Utidjian HM. Criteria for a recommended standard--occupational exposure to noise. I. Recommendations for a noise standard[J]. J Occup Med, 1974, 16(1):33-37.
- [4] 同济大学附属上海市肺科医院, 上海市疾病预防控制中心. 职业性噪声聋的诊断[Z]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2014:1-8.
- [5] Chadha S, Kamenov K, Cieza A. The world report on hearing, 2021[J]. Bull World Health Organ, 2021, 99(4):242-242A.
- [6] Rabinowitz PM, Sr PWJ, Hur Mobo B, et al. Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers[J]. Hear Res, 2002, 173(1-2):164-171.
- [7] 李坛, 陈国顺, 焦洁, 等. 过氧化氢酶基因单核苷酸多

- 态性与职业人群噪声性听力损失易感性[J]. 卫生研究, 2020, 49(5): 716-723.
- [8] Bashmakova EE, Krasitskaya VV, Yushkova AD, et al. [To the question of genetic predisposition to the development of professional sensorineural hearing loss][J]. Vestn Otorinolaringol, 2021, 86(1): 15-19.
- [9] Liu SY, Song WQ, Xin JR, et al. NRN1 and CAT Gene Polymorphisms, Complex Noise, and Lifestyles interactively Affect the Risk of Noise-induced Hearing Loss[J]. Biomed Environ Sci, 2021, 34(9): 705-718.
- [10] 李艳红, 谷桂珍, 周文慧, 等. *GSTP1* 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 2: 120-124.
- [11] 李静芸, 焦洁, 陈国顺, 等. *GPX1* 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 2: 116-120.
- [12] 袁璐璐, 陈国顺, 焦洁, 等. *GSR* 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 2: 101-107.
- [13] 武珊珊, 于金宁, 焦洁, 等. *PON2* 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 2: 128-132.
- [14] Zhou H, Zhou J, Li H, et al. Paraoxonase 3 gene polymorphisms are associated with occupational noise-induced deafness; A matched case-control study from China[J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0240615.
- [15] Wang BS, Xu K, Zhang H, et al. Association between NFE2 L2 Gene Polymorphisms and Noise-induced Hearing Loss in a Chinese Population[J]. Biomed Environ Sci, 2019, 32(6): 465-470.
- [16] 高登凤, 王博深, 孙大伟, 等. STAT3 rs1053005 位点与 miR-452-3p 靶向结合及其基因多态性与噪声性听力损失的关联性[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2021, 39: 412-417.
- [17] Sun D, Wang B, Guo H, et al. Single nucleotide polymorphisms in JNK1 are associated with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2021, 94 (5): 833-842.
- [18] Yang G, Wang B, Sun D, et al. Genetic association study between TAB2 polymorphisms and noise-induced-hearing-loss in a Han Chinese population[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0251090.
- [19] Ding E, Wang H, Han L, et al. Variations in the potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 1 gene associated with noise-induced hearing loss in the Chinese population[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2020, 27(15): 18822-18830.
- [20] Guo H, Ding E, Sheng R, et al. Genetic variation in KCNQ4 gene is associated with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 63: 55-59.
- [21] 周文慧, 谷桂珍, 吴辉, 等. *KCNQ4* 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 2: 111-116.
- [22] Zhang X, Ni Y, Liu Y, et al. Screening of noise-induced hearing loss (NIHL)-associated SNPs and the assessment of its genetic susceptibility[J]. Environ Health, 2019, 18(1): 30.
- [23] 王科, 朱云, 王应强, 等. *UCP2* 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系[J]. 重庆医学, 2020, 49(10): 1643-1647, 1652.
- [24] Wan L, Wang B, Zhang J, et al. Associations of Genetic Variation in Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase Gene with Noise-Induced Hearing Loss in a Chinese Population: A Case-Control Study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(8): 2899.
- [25] Yin H, Guo J, Ding E, et al. Salt-Inducible Kinase 3 Haplotypes Associated with Noise-Induced Hearing Loss in Chinese Workers[J]. Audiol Neurootol, 2020, 25(4): 200-208.
- [26] 葛欣, 盛荣建, 郭佳娣, 等. hOGG1、APEX1 和 XRCC1 基因单核苷酸多态性与噪声性听力损失的关联研究[J]. 职业卫生与应急救援, 2019, 37(2): 107-112.
- [27] Ding E, Guo J, Ge X, et al. Analysis of Polymorphisms Associated with Base Excision Repair in Patients Susceptible and Resistant to Noise-Induced Hearing Loss [J]. Dis Markers, 2019, 2019: 9327106.
- [28] Ruan Y, Zhang J, Mai S, et al. Role of CASP7 polymorphisms in noise-induced hearing loss risk in Han Chinese population[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1803.
- [29] 辛佳芮, 陈莹琦, 刘双燕, 等. CASP 和 NOX3 多态性与噪声性听力损失发生风险的关系[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2021, 39(11): 819-824.
- [30] Miao L, Wang B, Zhang J, et al. Plasma metabolomic profiling in workers with noise-induced hearing loss; a pilot study[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(48): 68539-68550.
- [31] 杨秋月, 徐相蓉, 焦洁, 等. *EYA4* 基因多态性与职业噪声性听力损失易感性的关系[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(1): 27-33.
- [32] 杨秋月, 王菁菁, 徐相蓉, 等. 三种遗传性耳聋基因交互作用与高频听力损失易感性的关系[J]. 中国工业医学杂志, 2018, 31(2): 83-86, 93, 161.
- [33] Wang H, Yang G, Sun D, et al. Histone deacetylase 2 polymorphisms associated with noise-induced hearing loss in Chinese workers[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(28): 38254-38262.
- [34] 郭佳娣, 盛荣建, 陈剑, 等. *XPO5* 基因单核苷酸多态性与噪声性听力损失易感性关系[J]. 中国职业医学, 2018, 45(5): 558-562, 567.
- [35] Wang N, Wang B, Guo J, et al. Erratum to "Single-Nucleotide Polymorphisms in XPO5 are Associated with Noise-Induced Hearing Loss in a Chinese Population"[J]. Biochem Res Int, 2020, 2020: 9649346.
- [36] Wang B, Wan L, Sun P, et al. Associations of genetic variation in E3 SUMO-protein ligase CBX4 with noise-induced hearing loss[J]. Hum Mol Genet, 2022, 31(13): 2109-2120.

- cles From Auditory Cells as Nanocarriers for Anti-inflammatory Drugs and Pro-resolving Mediators[J]. *Front Cell Neurosci*,2019,13:530.
- [36] Ni Z, Zhou S, Li S, et al. Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis[J]. *Bone Res*,2020,8:25.
- [37] Zeng Y, Qiu Y, Jiang W, et al. Biological Features of Extracellular Vesicles and Challenges[J]. *Front Cell Dev Biol*,2022,10:816698.
- [38] Zhang Y, Xie Y, Hao Z, et al. Umbilical Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome-Encapsulated Hydrogels Accelerate Bone Repair by Enhancing Angiogenesis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*,2021,13(16):18472-18487.
- [39] Lee S, Lee SY, Park S, et al. In vivo NIRF imaging of tumor targetability of nanosized liposomes in tumor-bearing mice[J]. *Macromol Biosci*,2012,12(6):849-856.
- [40] Kim D, Shin K, Kwon SG, et al. Synthesis and Biomedical Applications of Multifunctional Nanoparticles[J]. *Adv Mater*,2018,30(49):e1802309.
- [41] Yoon JY, Yang KJ, Park SN, et al. The effect of dexamethasone/cell-penetrating peptide nanoparticles on gene delivery for inner ear therapy[J]. *Int J Nanomedicine*,2016,11:6123-6134.
- [42] Martín-Saldaña S, Palao-Suay R, Aguilar MR, et al. pH-sensitive polymeric nanoparticles with antioxidant and anti-inflammatory properties against cisplatin-induced hearing loss[J]. *J Control Release*,2018,270:53-64.
- [43] Wen X, Ding S, Cai H, et al. Nanomedicine strategy for optimizing delivery to outer hair cells by surface-modified poly(lactic/glycolic acid) nanoparticles with hydrophilic molecules[J]. *Int J Nanomedicine*,2016,11:5959-5969.
- (收稿日期:2023-02-01 修回日期:2023-07-06)

(上接第 347 页)

- [37] Wan L, Zhang L, Sun P, et al. Association between UBAC2 gene polymorphism and the risk of noise-induced hearing loss: a cross-sectional study[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*,2022,29(22):32947-32958.
- [38] Wagner EL, Shin JB. Mechanisms of Hair Cell Damage and Repair[J]. *Trends Neurosci*,2019,42(6):414-424.
- [39] 郑晨,王瑾琳,张素伟,等. 钙黏蛋白 23 基因多态性与飞行学员噪声性听力损失的关系[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*,2017,17(3):162-165.
- [40] 焦洁,谷桂珍,陈国顺,等. *CDH23* 基因多态性与噪声性听力损失发生风险关系研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*,2020,2:84-90.
- [41] Jiang Z, Fa B, Zhang X, et al. Identifying genetic risk variants associated with noise-induced hearing loss based on a novel strategy for evaluating individual susceptibility[J]. *Hear Res*,2021,407:108281.
- [42] Niu Y, Xie C, Du Z, et al. Genome-wide association study identifies 7q11.22 and 7q36.3 associated with noise-induced hearing loss among Chinese population[J]. *J Cell Mol Med*,2021,25(1):411-420.
- [43] Zhao T, Wang Y, Li Z, et al. Associations of noise kurtosis, genetic variations in NOX3 and lifestyle factors with noise-induced hearing loss[J]. *Environ Health*,2020,19(1):13.
- [44] Miao L, Wang B, Ji J, et al. CARD8 polymorphisms rs2043211 protects against noise-induced hearing loss by causing the dysfunction of CARD8 protein[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*,2021,28(7):8626-8636.
- [45] Xu S, Wang B, Han L, et al. Polymorphisms in the FAS gene are associated with susceptibility to noise-induced hearing loss[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*,2021,28(17):21754-21765.
- [46] Wu Y, Ni J, Qi M, et al. Associations of genetic variation in CASP3 gene with noise-induced hearing loss in a Chinese population: a case-control study[J]. *Environ Health*,2017,16(1):78.
- [47] 齐明键,高鹤,曹承建,等. CASP3 和 CASP7 基因多态性与噪声性听力损失易感性关系[J]. *中国公共卫生*,2017,33:905-911.
- [48] Lavinsky J, Ge M, Crow AL, et al. The Genetic Architecture of Noise-Induced Hearing Loss: Evidence for a Gene-by-Environment Interaction[J]. *G3(Bethesda)*,2016,6(10):3219-3228.
- [49] 薛鑫淼,陈学敏,徐瑾,等. 噪声性耳聋相关易感基因的研究进展[J]. *中华耳科学杂志*,2020,18(1):168-173.
- (收稿日期:2023-01-03)