

论著

DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2023.01.014

· 调查研究 ·

肌动蛋白结合蛋白 TRIOBP 与 噪声性听力损失易感的相关性研究

高云霞¹, 张晋蔚^{2,3}, 李燕茹^{2,3}, 丘丛玺^{2,3}, 阮燕梅^{2,3}, 张玉侠⁴, 叶翠萍⁵, 王致^{1,2,3}

1. 广州医科大学附属市第十二人民医院职业与环境健康研究所, 广东 广州 510620; 2. 广州市第十二人民医院职业环境与健康重点实验室, 广东 广州 510620; 3. 广州市职业病防治院, 广东 广州 510620; 4. 暨南大学基础医学与公共卫生学院, 广东 广州 510632; 5. 广州市红十字会医院, 广东 广州 510220

摘要:目的 分析肌动蛋白结合蛋白 *TRIOBP* 基因的多态性与噪声性听力损失的关系, 探索人群发生噪声性听力损失的遗传学机制。方法 通过病例对照研究设计选取 2020 年 1—12 月汽车制造工厂接受职业健康检查的噪声暴露工人, 将双耳高频听力阈值超过 25 dB 的工人作为高频听力损失组, 根据年龄、噪声接触情况和工作岗位等变量进行匹配, 选择双耳任一频段(500、1 000、2 000、3 000、4 000、6 000 Hz)的听力阈值低于 25 dB 的工人作为对照组, 每组 234 人。收集受试者的一般信息、职业史、个人史、既往史、体检结果和空腹全血样本, 对两组工人的血样进行 *TRIOBP* 基因单核苷酸多态性测序, 采用条件 logistic 回归分析 *TRIOBP* 的遗传变异与 NIHL(噪声性听力损失)易感的相关性。结果 单因素分析显示, 高频听力损失组比对照组有更多的工人接触过混合溶剂, 睡眠时间延长($P < 0.05$); 对照组比高频听力损失组有更多的工人有听觉系统症状、ALT 异常和 LDL-C 异常($P < 0.05$)。条件 logistic 回归分析显示, *TRIOBP* 基因的 5 个 SNP 均不是 NIHL 易感性的影响因素($P > 0.05$)。结论 混合溶剂接触、睡眠时间、听觉系统症状、ALT 及 LDL-C 异常可能是噪声性听力损失的影响因素, 尚不能认为 *TRIOBP* 的遗传变异与 NIHL 的易感性相关。

关键词: 肌动蛋白结合蛋白; 噪声性听力损失; 单核苷酸多态性; *TRIOBP* 基因

中图分类号: R135.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2023)01-0060-07

引用: 高云霞, 张晋蔚, 李燕茹, 等. 肌动蛋白结合蛋白 *TRIOBP* 与噪声性听力损失易感的相关性研究[J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41(1): 60-67.

Correlation between actin-binding protein *TRIOBP* and susceptibility to noise-induced hearing loss

GAO Yunxia¹, ZHANG Jinwei^{2,3}, LI Yanru^{2,3}, QIU Congxi^{2,3}, RUAN Yanmei^{2,3}, ZHANG Yuxia⁴, YE Cuiping⁵, WANG Zhi^{1,2,3} (1. Institute of Occupational and Environmental Health, Twelfth People's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510620, China; 2. Key Laboratory of Occupational Environment and Health, Guangzhou Twelfth People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510620, China; 3. Guangzhou Occupational Disease Prevention and Treatment Hospital, Guangzhou, Guangdong 510620, China; 4. School of Medicine, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China; 5. Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou, Guangdong 510220, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between polymorphisms of the actin-binding protein *TRIOBP* gene and noise-induced hearing loss (NIHL), so as to explore the genetic mechanisms underlying the occurrence of NIHL. **Methods** Noise-exposed workers who had undergone occupational health screening at several automobile manufacturing plants in Guangzhou from January to December 2020 were studied through a case-control study design, the noise-exposed workers with binaural high-frequency hearing thresholds above 25 dB (A) were selected as the high frequency hearing loss group, while those with hearing thresholds below 25 dB (A) in any binaural frequency band (500, 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 6 000 Hz) based on matching variables such as age, noise exposure level and job position were selected as the control group. There were 234 subjects in each group. The general information, occupational history, personal history, previous disease history, physical examination results and fasting whole blood samples of the subjects were collected. Blood samples from both

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(A2020340); 广州卫生健康科技项目(20221A011060); 广州市科学技术局重点研发计划项目(202206010061); 广州市医学重点学科建设项目(2021-2023); 广州卫生健康科技项目(20211A011047)

作者简介: 高云霞(1995—), 女, 硕士研究生在读

通信作者: 王致, 主任医师, E-mail: zhi_wang@outlook.com

groups of workers were sequenced for single nucleotide polymorphisms of the *TRIOBP* gene, and conditional logistic regression was used to show the genetic variation in *TRIOBP* in relation to susceptibility to NIHL. **Results** Univariate analysis showed that more workers in the high frequency hearing loss group had been exposed to mixed solvents and had prolonged sleep than those in the control group ($P < 0.05$); more workers in the control group than those in the high frequency hearing loss case group had auditory system symptoms, ALT abnormalities and LDL-C abnormalities ($P < 0.05$). Conditional logistic regression analysis showed that the five SNPs of *TRIOBP* gene were not the influencing factors of NIHL susceptibility ($P > 0.05$). **Conclusions** Mixed solvent exposure, sleep time, auditory system symptoms, abnormal ALT and LDL-C may be influential factors in noise-induced hearing loss. It cannot be considered that the genetic variation of *TRIOBP* is related to the susceptibility of NIHL.

Keywords: *TRIOBP*; noise-induced hearing loss; single nucleotide polymorphism; *TRIOBP* gene

2021年世界听力报告显示全球超过15亿人有听力损失,其中4.3亿人听力较好的耳朵有中度或以上程度的听力损失;据估计,到2050年,将有25亿人患有不同程度的听力损失^[1]。噪声不仅导致特定的听力损伤,如内耳中不可逆的噪声性听力损失(noise-induced hearing loss, NIHL),而且还会对神经、心血管和内分泌系统造成非特异性损伤^[2-3],如精神疾病和障碍^[4]、高血压、血脂和血糖异常等^[5]。研究表明,NIHL具有个体易感性^[6],遗传因素和基因-环境相互作用在NIHL的发展中发挥了重要作用^[7]。2005年进行的一项双生子研究结果表明,噪声敏感有家族遗传性,NIHL的遗传性约为36%^[8]。根据国内外的相关研究,目前有50多个基因的多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与NIHL的易感性有关。

噪声诱导耳蜗毛细胞凋亡和坏死是NIHL的机制之一,而细胞凋亡是由特定基因控制的细胞独立程序性死亡^[9-10]。目前,很多研究表明细胞骨架与细胞凋亡有关,形成细胞骨架微丝的丝状肌动蛋白(F-actin),其重排与细胞凋亡率呈正相关^[11],而TRIO和F-肌动蛋白结合蛋白(*TRIOBP*)是一种细胞骨架相关蛋白,能促进细胞骨架重组、细胞的增殖和迁移^[12],进而可能影响细胞凋亡。研究表明,耳蜗毛细胞中立体小根的形成与特定类别的*TRIOBP*异构体,即*TRIOBP-1*、*TRIOBP-4*和*TRIOBP-5*三种变体有关^[13]。消融人类和小鼠*TRIOBP-4*和*TRIOBP-5*亚型的突变可导致严重耳聋^[14],*TRIOBP*异构体突变会导致DFNB28隐性非综合征性听力损失^[15]。目前,国外也已有研究表明*TRIOBP*的多态性与听力障碍或听力困难有关^[16-17]。本研究旨在通过对汽车制造厂的噪声接触工人的调查,研究*TRIOBP*基因多态性对NIHL的影响,为NIHL高危人群的疾病防控提供新的理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究于2020年1月至12月选择广州市汽车制造企业中职业健康检查的噪声接触工人为研究对象。研究对象工作相对固定,在生产过程中的流动性较低。本研究以234名双耳高频听力阈值大于25 dB的噪声接触工人作为高频听力损失组,对照组按以下标准进行1:1匹配:(1)与高频听力损失组同一企业、同岗位、同部门;(2)双耳纯音听力阈值在任一频段(包括500、1 000、2 000、3 000、4 000和6 000 Hz)中 ≤ 25 dB;(3)年龄(± 3 岁)且接触噪声工龄(± 1 年)相近。本研究纳入标准:(1)职业噪声接触累计时间 > 1 年[噪声接触时间 ≥ 8 h/d或40 h/周,噪声声级 ≥ 80 dB(A)];(2)男性;(3)年龄:18~45岁。排除标准:(1)头部外伤、耳毒性药物使用及家族性耳聋病史;(2)外耳道或鼓膜异常;(3)提示传导性听力损失或混合性听力损失的纯音听力阈值测试结果;(4)既往有日本脑炎、风湿病、腮腺炎、麻疹、风疹等传染病史。

1.2 方法

1.2.1 职业健康检查

体格检查由职业健康检查员根据每名受试者的标准协议进行。对受试者进行了身高、体重和纯音听阈测试。使用EDTA抗凝剂负压玻璃管收集受试者的空腹外周全血。使用贝克曼AU-680自动生化分析仪测量谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等生化参数。检查指标结果的判定和分类,肝功能:ALT和AST活性在0~40 μ /L范围内为正常;总胆固醇 < 5.2 mmol/L属于正常,5.2~6.1 mmol/L处于边缘升高, ≥ 6.2 mmol/L属于升高;甘油三酯正常范围为0.45~1.70 mmol/L;根据《中国成人血脂异常防治指南》,LDL-C < 3.37 mmol/L(130 mg/dL)为合适范

围, 3.37 ~ 4.12 mmol/L (130 ~ 159 mg/L) 为边缘升高, ≥ 4.13 mmol/L (160 mg/dL) 为升高; 根据《血脂异常防治建议 (2015 版)》, 成年男性的 HDL-C 在 1.16 ~ 1.42 mmol/L (45 ~ 55 mg/dL) 范围内为正常。

1.2.2 问卷调查

问卷调查项目包括一般信息、职业史、个人史和既往史。一般信息包括年龄、文化程度和婚姻状况。职业史包括接噪工龄、每周工作时间(d)、手传振动接触情况、混合溶剂(甲苯、二甲苯、丙酮、甲醛、乙酸丁酯、氢氧化钠、乙酸乙酯、异丙醇、乙苯、乙二醇等)接触情况、噪声防护用品使用情况等。个人史包括吸烟频率、饮酒频率、每周体育锻炼(每次 ≥ 30 min)、每天通话时间、睡眠时间、每天听音乐玩游戏和使用耳机观看视频时间。既往史包括听觉系统症状(听力下降、耳鸣、耳痛等)。这项调查由受过专业训练的调查员进行, 并通过面对面的方式调查收集信息。本次调查经广州市第十二人民医院医学伦理委员会批准, 伦理号: 第(2019065)号。

1.2.3 作业场所噪声水平检测

根据 GBZ/T 189.8—2007 《工作场所物理因素测量 第 8 部分: 噪声》^[18] 检测研究对象的噪声接触水平, 对研究对象采用英国 CASELLA 公司生产的 EDGE 个体噪声剂量计测量 8 h 连续等效声级($L_{Aeq,8h}$), 并评估其噪声暴露水平。用累计噪声暴露量(cumulative noise exposure, CNE)^[19] 量化每个研究对象噪声接触情况, 计算公式为:

$$CNE = 10 \lg \left[\sum_{i=1}^n (T_i \times 10^{L_{Aeq,i}/10}) \right] \quad (1)$$

式中, n 为作业人员接触噪声作业的不同工作岗位总数; L_{Aeq} 为等效连续 A 声级, dB (A); T 为各段接噪工龄, 年。

另外按照国家有关标准规范对其他职业病危害因素: 手传振动、混合溶剂(甲苯、二甲苯、丙酮、甲醛、乙酸丁酯、氢氧化钠、乙酸乙酯、异丙醇、乙苯、乙二醇等)等进行现场检测。

1.2.4 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点选择

在 NCBI-SNP 库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) 中查找基因, 依据相关参考文献标记疾病易感性结局, 预测筛选的 SNP 的功能 (<http://snpinform.nih.gov/>), 选择符合以下条件的 SNP: (1) 位于启动子区域(上游变体 2 kb), 5'UTR, 外显子(错义, 同义)以及 3'UTR 的功能性 SNP; (2) 中国北京汉族人群的最小等位基因频率 (minor allele frequency in Han Chinese in Beijing, China, MAF in CHB) > 0.05 ;

(3) 单 SNP 位点检出率 $> 90\%$ 。本次研究共挑选了 *TRIOBP* 基因的 10 个 SNP 位点, 由于 rs113910133 和 rs12628603 检出率 $< 90\%$, rs55745992 和 rs36219868 为缺失型多态, 这 4 个 SNP 未纳入之后的统计分析。

1.2.5 DNA 提取和基因分型

使用 Thermo Fisher 自动磁珠提取器提取样品 DNA。血液样本使用 Magpure Buffy Coat DNA Midi KF Kit 试剂盒, NanoDrop 2000 仪器进行 OD 值检测。质量分数 1.25% 的琼脂糖凝胶电泳检测, DNA 质检合格, 转移至 96 孔板, -20 °C 储存备用。采用 MassARRAY SNP 基因分型技术对 SNP 进行分型, TYPER 4.0 软件获取原始数据及基因分型图。本研究所有 DNA 样本进行质检评估符合 MassARRAY SNP 分型 DNA 质量要求, 并检查数据文件的完整性和准确性。

1.2.6 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。分类变量用频率、百分比来表示, 组间差异采用 Pearson χ^2 检验进行分析。服从正态分布的定量变量用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间差异采用 t 检验进行分析。对检测的每个基因型的频率进行了 χ^2 拟合度检验, 以验证是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。用条件 logistic 回归分析校正目前已有的研究所表明与 NIHL 发病相关的变量。本次研究中纳入校正的因素包括年龄、文化程度、婚姻情况、CNE、手传振动接触、混合溶剂接触、使用噪声防护用品、吸烟频率、饮酒频率、每周体育锻炼(每次 ≥ 30 min)、每天通话时间、睡眠时间、每天听音乐玩游戏和使用耳机观看视频时间、听觉系统症状、BMI、ALT、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C。使用 OR (odds ratio) 值及其 95%CI 来分析 SNP 与 NIHL 的易感相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况分析

两组研究对象的基本特征和生化指标差异见表 1 和表 2。两组在接触混合溶剂、睡眠时间、听觉系统症状、ALT、LDL-C 等方面的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 高频听力损失组有更多的工人接触过混合溶剂和睡眠时间延长。与高频听力损失组相比, 对照组有更多的工人有听觉系统症状, 以及 ALT 和 LDL-C 异常。

2.2 遗传平衡检验

使用拟合优度 χ^2 检验对对照组人群中 *TRIOBP*

基因的 SNP 进行遗传平衡检验。除 *TRIOBP* 基因的 rs5756795 不符合 Hardy-Weinberg 定律 (PHWE < 0.05) 外,其他 5 个 SNP 在对照组人群中处于遗传平衡状态。见表 3。

表 1 两组研究对象基本特征分布情况

[例数(占比/%)]

因素及分类	高频听力损失组 (n = 234)	对照组 (n = 234)	χ^2 值	P 值
年龄/岁			0.978	0.860
20 ~ 22	67(28.6)	72(30.8)		
23 ~ 25	83(35.5)	87(37.2)		
26 ~ 28	62(26.5)	53(22.6)		
≥ 29	22(9.4)	22(9.4)		
文化程度			3.280	0.070
高中或中专及以下	155(66.2)	136(58.1)		
大学(大专)及以上	79(33.8)	98(41.9)		
婚姻情况			0.399	0.528
未婚	170(72.6)	176(75.2)		
已婚	64(27.4)	58(24.8)		
接噪工龄/年			0.109	0.947
1.0 ~ 3.5	63(26.9)	66(28.2)		
3.6 ~ 6.0	112(47.9)	111(47.4)		
≥ 6.1	59(25.2)	57(24.4)		
每周工作时间/d			0.146	0.702
≤ 5	199(85.0)	196(83.8)		
> 5	35(15.0)	38(16.2)		
CNE/[dB(A)·年]			2.442	0.655
< 90.0	32(13.7)	43(18.4)		
90.0 ~ 92.9	37(15.8)	35(15.0)		
93.0 ~ 95.9	31(13.2)	28(12.0)		
96.0 ~ 98.9	32(13.7)	26(11.1)		
≥ 99.0	102(43.6)	102(43.6)		
接触混合溶剂			6.981	0.008
否	212(90.6)	226(96.6)		
是	22(9.4)	8(3.4)		
接触手传振动			0.000	1.000
否	226(96.6)	226(96.6)		
是	8(3.4)	8(3.4)		
使用噪声防护用品			4.385	0.227
从不	7(3.0)	3(1.3)		
偶尔(1 ~ 2 次/周)	15(6.4)	12(5.1)		
经常(3 ~ 5 次/周)	45(19.2)	34(14.5)		
几乎每次	167(71.4)	185(79.1)		
吸烟频率/(支/d)			1.419	0.514
不吸烟	156(66.7)	161(68.8)		
1 ~ 10	70(29.9)	69(29.5)		
≥ 11	8(3.4)	4(1.7)		
喝酒频率/(50 g/d)			3.384	1.184
不喝酒	158(67.5)	140(59.8)		
1 ~ 5	62(26.5)	73(31.2)		
6 ~ 10	14(6.0)	21(9.0)		

表 1(续)

因素及分类	高频听力损失组 (n = 234)	对照组 (n = 234)	χ^2 值	P 值
每周体育锻炼(每次 ≥ 30 min)			2.602	0.449
从不	36(15.4)	29(12.4)		
1 ~ 2 次	153(65.4)	169(72.2)		
3 ~ 5 次	41(17.5)	33(14.1)		
6 次及以上	4(1.7)	3(1.3)		
睡眠时间/h			4.005	0.045
< 7	43(18.4)	61(26.1)		
≥ 7	191(81.6)	173(73.9)		
每天打电话时间/min			1.440	0.837
< 1	30(12.8)	35(15.0)		
1 ~ 16	141(60.3)	141(60.3)		
17 ~ 30	35(15.0)	37(15.8)		
31 ~ 45	16(6.8)	12(5.1)		
≥ 46	12(5.1)	9(3.8)		
每天戴耳机听音乐、打游戏、看视频时间			3.853	0.146
不听(≤ 30 min/次)	117(50.0)	99(42.3)		
有时(30 min/次, ≤ 3 次/周)	107(45.7)	118(50.4)		
经常(30 min/次, > 3 次/周)	10(4.3)	17(7.3)		
听觉系统症状			5.201	0.023
无	46(19.7)	28(12.0)		
有	188(80.3)	206(88.0)		
BMI/(kg/m ²)			3.201	0.362
< 18.5	26(11.1)	28(12.0)		
18.5 ~ 23.9	153(65.4)	134(59.4)		
24.0 ~ 27.9	45(19.2)	49(20.9)		
≥ 28.0	10(4.3)	18(7.7)		

表 2 两组研究对象生化指标情况 [例数(占比/%)]

生化指标	高频听力损失组 (n = 234)	对照组 (n = 234)	χ^2 值	P 值
ALT			4.558	0.033
正常	193(82.5)	174(74.4)		
异常	41(17.5)	60(25.6)		
AST			3.799	0.051
正常	225(96.2)	215(91.9)		
异常	9(3.8)	19(8.1)		
总胆固醇			2.394	0.302
正常	188(80.3)	174(74.4)		
边缘升高	37(15.8)	48(20.5)		
升高	9(3.8)	12(5.1)		
甘油三酯			0.903	0.342
异常	56(23.9)	65(27.8)		
正常	178(76.1)	169(72.2)		
LDL-C/(mmol/L)			6.081	0.048
< 3.37	178(76.1)	154(65.8)		
3.37 ~ 4.12	42(17.9)	62(26.5)		
≥ 4.13	14(6.0)	18(7.7)		
HDL-C/(mmol/L)			0.814	0.666
< 1.16	38(16.2)	32(13.7)		
1.16 ~ 1.42	84(35.9)	82(35.0)		
> 1.43	112(47.9)	120(51.3)		

表 3 *TRIOBP* 基因遗传平衡检验

SNP 位点	等位基因	基因型	基因型频数	理论基因型频数	χ^2 值	P_{HWE} 值
rs4821708	C/T	CC	121	126	3.073	0.215
		TT	11	16		
		CT	102	91		
rs7284476	G/A	AA	83	85	0.232	0.890
		GG	35	37		
		GA	115	112		
rs4239889	G/T	GG	13	17	1.774	0.412
		TT	120	124		
		GT	99	91		
rs5756795	T/C	TT	114	74	113.640	< 0.001
		CC	84	44		
		TC	35	115		

表 3(续)

SNP 位点	等位基因	基因型	基因型频数	理论基因型频数	χ^2 值	P_{HWE} 值
rs8140207	G/T	GG	117	118	0.150	0.928
		TT	18	19		
		GT	99	96		
rs9610841	A/C	AA	84	85	0.044	0.978
		CC	36	37		
		CA	113	112		

2.3 SNP 与 NIHL 易感相关性分析

对两组研究对象的 *TRIOBP* 基因的 5 个 SNP 进行 logistic 回归分析, 分析的响应变量是 NIHL 易感

型, 即二分类变量(高频听力损失和无听力损失); 预测变量为基因型以及表 1、表 2 中差异有统计学意义($P < 0.05$)的变量; OR 是高频听力损失组与对照组两组暴露比值之比。结果发现, 在校正了两组研究对象各人口学特征、行为特征以及生化指标之后, 结果显示 *TRIOBP* 基因的 5 个 SNP 均不是 NIHL 易感型的影响因素($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 SNP 与 NIHL 相关性分析

[例数(占比/%)]

SNP	基因模型	基因型	高频听力损失组	对照组	P 值	OR(95%CI)值
rs4821708	加性模型	CC	120(51.5)	121(51.7)		1.000
		TT	15(6.4)	11(4.7)	0.870	1.075(0.453 ~ 2.553)
		CT	98(42.1)	102(43.6)	0.841	1.041(0.700 ~ 1.550)
	显性模型	CT+TT vs. CC	113(48.5)	113(48.3)	0.821	0.957(0.652 ~ 1.404)
	隐性模型	TT vs. CT+CC	218(93.6)	223(95.3)	0.899	0.946(0.405 ~ 2.211)
	超显性模型	CC+TT vs. CT	135(57.9)	132(56.4)	0.864	1.035(0.701 ~ 1.528)
rs7284476	加性模型	AA	90(39.5)	83(35.6)		1.000
		GG	37(16.2)	35(15.0)	0.985	1.006(0.563 ~ 1.795)
		GA	101(44.3)	115(49.4)	0.544	0.877(0.575 ~ 1.339)
	显性模型	GA+GG vs. AA	138(60.5)	150(64.4)	0.635	1.101(0.739 ~ 1.641)
	隐性模型	GG vs. GA+AA	191(83.8)	198(85.0)	0.772	0.925(0.544 ~ 1.570)
	超显性模型	AA+GG vs. GA	127(55.7)	118(50.6)	0.502	0.876(0.595 ~ 1.289)
rs4239889	加性模型	TT	118(50.6)	120(51.7)		1.000
		GG	16(6.9)	13(5.6)	0.966	1.018(0.448 ~ 2.311)
		GT	99(42.5)	99(42.7)	0.642	1.100(0.737 ~ 1.642)
	显性模型	GT+GG vs. TT	115(49.4)	112(48.3)	0.666	0.918(0.624 ~ 1.351)
	隐性模型	GG vs. GT+TT	217(93.1)	219(94.4)	0.953	1.024(0.460 ~ 2.281)
	超显性模型	TT+GG vs. GT	134(57.5)	133(57.3)	0.641	1.098(0.742 ~ 1.624)
rs8140207	加性模型	GG	116(49.8)	117(50.0)		1.000
		TT	16(6.9)	18(7.7)	0.491	0.764(0.356 ~ 1.641)
		GT	101(43.3)	99(42.3)	0.643	1.100(0.735 ~ 1.645)
	显性模型	GT+TT vs. GG	117(50.2)	117(50.0)	0.837	0.961(0.654 ~ 1.411)
	隐性模型	TT vs. GT+GG	217(93.1)	216(92.3)	0.412	1.364(0.649 ~ 2.868)
	超显性模型	GG+TT vs. GT	132(56.7)	135(57.7)	0.521	1.137(0.768 ~ 1.682)
rs9610841	加性模型	AA	89(38.5)	84(36.1)		1.000
		CC	39(16.9)	36(15.5)	0.905	1.036(0.585 ~ 1.833)
		CA	103(44.6)	113(48.5)	0.715	0.924(0.606 ~ 1.411)
	显性模型	CA+CC vs. AA	142(61.5)	149(63.9)	0.808	1.050(0.706 ~ 1.563)
	隐性模型	CC vs. CA+AA	192(83.1)	197(84.5)	0.767	0.924(0.549 ~ 1.555)
	超显性模型	AA+CC vs. CA	128(55.4)	120(51.5)	0.649	0.915(0.622 ~ 1.344)

3 讨论

噪声性听力损失是感音神经性听力损失的第二大原因^[20]。噪声性听力损失是一种由遗传和环境因素引起的复杂疾病, 除了与噪声接触水平、噪声

接触时间有关外, 还与其他环境或个体因素有关。生产环境中如手传振动^[21]、混合溶剂^[22]、高温^[23]等有害因素和噪声有联合作用, 共同导致噪声性听力损失。研究表明, 性别、年龄、文化程度、体育锻炼、

吸烟、饮酒、睡眠时间、高胆固醇和使用听力保护用品都对噪声性听力损失的发生存在影响^[24-27]。

本次研究的调查结果表明混合溶剂接触、睡眠时间、听觉系统症状、ALT、LDL-C 都可能是噪声性听力损失的影响因素($P < 0.05$)。与对照组相比,高频听力损失组有更多的工人接触过混合溶剂,这与之前的研究^[28]发现接触混合溶剂是噪声性听力损失的危险因素相符。睡眠时间延长也可能与噪声性听力损失有关。相关研究表明,在日本普通人群中,亚临床听力损失(特别是高频听力损失)可能与睡眠时间延长相关^[27],听力损失可能降低了研究对象睡眠期间对环境噪声的识别,从而减少了环境噪声的影响而保护睡眠^[29],进而导致睡眠时间延长。同时早期有听觉系统症状(听力下降、耳鸣、耳痛)也可能影响噪声性听力损失的发生,有文献^[30]表明,早期噪声性听力损失的患者除了无自觉听力减退外,还会出现耳鸣,本研究中对对照组有听力系统症状的研究对象多于高频听力损失组,由于中耳炎等疾病也会导致听觉系统症状,而且研究样本量较少,不能对结果进行完整解释,有待进一步研究。ALT 和 LDL-C 也可能与噪声性听力损失有关,但是引起 ALT 和 LDL-C 异常的因素很多^[31-32],而且研究人群限定和样本量比较少,所以未能完整解释结果,有待进一步研究。

声音通过引起耳内的机械感觉立体纤毛偏移而产生听力,立体纤毛是在每个耳蜗毛细胞的顶端基于肌动蛋白的微绒毛状突起,TRIOBP 是一种肌动蛋白结合蛋白,在立体纤毛细根的形成过程中发挥重要作用,TRIOBP 的三种亚型 TRIOBP-1、TRIOBP-4 和 TRIOBP-5,也都定位于内耳毛细胞的静纤毛根^[13];TRIOBP-1 可以与听力相关蛋白 Pejvakin 结合,影响立体纤毛维持和毛束机械感觉功能^[33];TRIOBP-4 直接与 F-actin 结合,除了在内耳毛细胞中高表达外,还存在于支持毛细胞的 Deiter 细胞中,是维持毛细胞稳定性和刚性的重要因素^[33],有研究表明缺乏 TRIOBP-4 可以导致人类和小鼠严重耳聋^[13,34];TRIOBP-5 对增厚静纤毛根的 F-actin 束和硬化听觉上皮的支持细胞至关重要,小鼠 TRIOBP-5 缺失会导致静纤毛根畸形,在角质板上异常薄,导致进行性耳聋^[14]。

TRIOBP 基因变异在听力损失或听力障碍中也发挥了很重要作用。有研究对来自波兰的听力损失家庭的患者进行了全外显子分析,发现 TRIOBP 的两个致病变异 c.802_805delCAGG, p.Gln268Leufs*610 (新发现的) 和 c.5014G>T, p.Gly1672*, 会影响

TRIOBP-4、TRIOBP-5 亚型^[35]。有全基因组关联研究表明,TRIOBP 基因的 SNP rs58389158 与加州非西班牙裔白人和英国的年龄性听力障碍有关,rs58389158 位于 TRIOBP-4、TRIOBP-5 和 TRIOBP-6 共同的一个内含子中,与 SNP rs575679 接近且密切相关,而 rs5756795 与听力困难有关^[16-17]。本研究最初也挑选了 rs58389158 和 rs5756791 两个位点,但是 rs58389158 不符合 MAF in CHB > 0.05 的位点选择条件,rs5756791 不满足遗传平衡定律,所以两个位点没有纳入之后的统计分析。目前还没有研究表明 TRIOBP 的单核苷酸多态性与噪声性听力损失有关,本研究结果也未发现 TRIOBP 的 5 个 SNP (rs4821708、rs7284476、rs4239889、rs8140207、rs9610841) 与噪声性听力损失的关联有统计学意义($P > 0.05$)。原因可能是由第 7 外显子编码的重复序列 R2 和外显子 7 下游 C-末端的 TRIOBP 截断变异不太可能干扰重复序列的肌动蛋白结合和捆绑活动,因此也不可能导致耳聋表型^[36]。

本研究也有一些不足之处。首先是研究对象的选择可能存在偏倚,(1) 研究对象均为男性工人(汽车制造业女性较少),(2) 存在听力下降的工人可能已经被安排调岗。其次,在位点选择时,主要选择了 MAF in CHB > 0.05 的位点,可能会遗漏其他国家或地区群体中 MAF > 0.05 的位点。同时,单 SNP 位点检出率没有达到 100%,导致部分数据会有缺失。课题组今后将扩大样本量,继续筛选其他的潜在功能性 SNP 做进一步研究。

综上所述,在噪声工作环境下,男性工人的噪声性听力损失可能与混合溶剂接触、睡眠时间延长、听觉系统症状、ALT 异常、LDL-C 异常有关。尚不能认为 TRIOBP 的 5 个 SNP (rs4821708、rs7284476、rs4239889、rs8140207、rs9610841) 与噪声性听力损失易感性相关。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] 世界听力报告:执行摘要(World report on hearing: executive summary)[R]. 日内瓦:世界卫生组织,2021.
- [2] SKOGSTAD M, JOHANNESSEN H A, TYNES T, et al. Systematic review of the cardiovascular effects of occupational noise [J]. *Occup Med (Lond)*, 2016, 66(1): 10-16.
- [3] TESSIER-SHERMAN B, GALUSHA D, CANTLEY L F, et al. Occupational noise exposure and risk of hypertension in an industrial workforce[J]. *Am J Ind Med*, 2017, 60(12): 1031-1038.
- [4] RUTHERFORD B R, BREWSTER K, GOLUB J S, et al. Sensation and psychiatry: linking age-related hearing loss to

- late-life depression and cognitive decline [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(3): 215-224.
- [5] 罗恒, 李艳. 噪声暴露对工人听力和血压及血脂的影响[J]. *工业卫生与职业病*, 2019, 45(1): 65-67.
- [6] PYYKKÖ I, TOPPILA E, ZOU J, et al. Individual susceptibility to noise-induced hearing loss[J]. *Audiol Med*, 2009, 5(1): 41-53.
- [7] 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.
- [8] HEINONEN-GUZEJEV M, VUORINEN H S, MUSSALO-RAUHAMAA H, et al. Genetic component of noise sensitivity [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2005, 8(3): 245-249.
- [9] SUN F, ZHANG J, CHEN L, et al. Epac1 Signaling pathway mediates the damage and apoptosis of inner ear hair cells after noise exposure in a rat model[J]. *Neuroscience*, 2021, 465: 116-127.
- [10] LIU Y, AO L, LI Y, et al. The SIRT2 inhibitor AK-7 decreases cochlear cell apoptosis and attenuates noise-induced hearing loss [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(3): 641-646.
- [11] 刘霞, 苗正友, 徐水凌, 等. 金黄色葡萄球菌对人脐静脉内皮细胞、人羊膜细胞细胞骨架重排及其诱导凋亡的作用[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(45): 3215-3219.
- [12] SEIPEL K, O'BRIEN S P, Iannotti E, et al. Tara, a novel F-actin binding protein, associates with the Trio guanine nucleotide exchange factor and regulates actin cytoskeletal organization[J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 2): 389-399.
- [13] KITAJIRI S, SAKAMOTO T, BELYANTSEVA I A, et al. Actin-bundling protein TRIOBP forms resilient rootlets of hair cell stereocilia essential for hearing [J]. *Cell*, 2010, 141(5): 786-798.
- [14] KATSUNO T, BELYANTSEVA I A, Cartagena-Rivera A X, et al. TRIOBP-5 sculpts stereocilia rootlets and stiffens supporting cells enabling hearing[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(12): e128561.
- [15] SHAHIN H, WALSH T, SOBE T, et al. Mutations in a novel isoform of TRIOBP that encodes a filamentous-actin binding protein are responsible for DFN28 recessive nonsyndromic hearing loss[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 78(1): 144-152.
- [16] HOFFMANN T J, KEATS B J, YOSHIKAWA N, et al. A large genome-wide association study of age-related hearing impairment using electronic health records [J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(10): e1006371.
- [17] WELLS H, FREIDIN M B, ZAINUL A F, et al. GWAS identifies 44 independent associated genomic loci for self-reported adult hearing difficulty in UK biobank [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(4): 788-802.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 工作场所物理因素测量 第8部分: 噪声; GBZ/T 189.8—2007[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [19] XIE H W, QIU W, HEYER N J, et al. The use of the kurtosis-adjusted cumulative noise exposure metric in evaluating the hearing loss risk for complex noise[J]. *Ear Hear*, 2016, 37(3): 312-323.
- [20] CONWAY H, SIMMONS J, TALBERT T. The purposes of occupational medical surveillance in US industry and related health findings[J]. *J Occup Med*, 1993, 35(7): 670-686.
- [21] BRUSIS T. Aus der gutachtenpraxis: gibt es gehörschäden durch vibrationen, infraschall, ultraschall und/oder körperschall? [J]. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2017, 96(5): 316-318.
- [22] MORATA T C. Chemical exposure as a risk factor for hearing loss[J]. *J Occup Environ Med*, 2003, 45(7): 676-682.
- [23] PEKKARINEN J. Noise, impulse noise, and other physical factors: combined effects on hearing [J]. *Occup Med*, 1995, 10(3): 545-559.
- [24] STANBURY M, RAFFERTY A P, ROSENMAN K. Prevalence of hearing loss and work-related noise-induced hearing loss in Michigan[J]. *J Occup Environ Med*, 2008, 50(1): 72-79.
- [25] LAO X Q, YU I T, AU D K, et al. Noise exposure and hearing impairment among Chinese restaurant workers and entertainment employees in Hong Kong[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70674.
- [26] SHARGORODSKY J, CURHAN S G, CURHAN G C, et al. Change in prevalence of hearing loss in US adolescents [J]. *JAMA*, 2010, 304(7): 772-778.
- [27] NAKAJIMA K, KANDA E, HOSOBUCHI A, et al. Subclinical hearing loss, longer sleep duration, and cardiometabolic risk factors in Japanese general population [J]. *Int J Otolaryngol*, 2014, 2014: 218218.
- [28] RABINOWITZ P M, GALUSHA D, SLADE M D, et al. Organic solvent exposure and hearing loss in a cohort of aluminium workers[J]. *Occup Environ Med*, 2008, 65(4): 230-235.
- [29] ASPLUND R. Sleepiness and sleep in elderly subjects with hearing complaints[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2003, 36(1): 93-99.
- [30] 陈红胜, 陆小净, 梅凌云, 等. 早期噪声性听力损失伴耳鸣患者的掩蔽效果分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(1): 75-78.
- [31] 王黎, 杨成新, 门香, 等. 不同职业病危害因素对男性血清胆红素的影响[J]. *中国工业医学杂志*, 2021, 34(3): 263-266.
- [32] 周慧敏. 贵阳市某三甲医院体检人群血脂异常流行特征及影响因素分析[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2019.
- [33] KAZMIERCZAK M, KAZMIERCZAK P, PENG A W, et al. Pejvakin, a candidate stereociliary rootlet protein, regulates hair cell function in a cell-autonomous manner [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(13): 3447-3464.
- [34] ZAHARIJA B, SAMARDIJA B, BRADSHAW N J. The TRIOBP isoforms and their distinct roles in actin stabilization, deafness, mental illness, and cancer[J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 4967.
- [35] POLLAK A, LECHOWICZ U, MURCIA PIE ŃKOWSKI V A, et al. Whole exome sequencing identifies TRIOBP pathogenic variants as a cause of post-lingual bilateral moderate-to-severe sensorineural hearing loss [J]. *BMC Medical Genetics*, 2017, 18(1): 142.
- [36] KABAUMA R I, SCHUBERT W D, LABUSCHAGNE C, et al. Elucidation of repeat motifs R1- and R2-related TRIOBP variants in autosomal recessive nonsyndromic hearing loss DFN28 among indigenous South African individuals [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 10(10): e2015.

收稿日期: 2022-10-28