

Progress in Research on Susceptibility Genes Associated with Noise-Induced Hearing Loss

Xinyan Chen¹, Fuquan Chen^{2*}

¹Ninth Company, Third Battalion, Cadet Brigade, Fourth Military Medical University, Xi'an

²Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an

Email: * chenfq@fmmu.edu.cn

Received: May 2nd, 2014; revised: May 25th, 2014; accepted: Jun. 1st, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Noise-induced hearing loss (NIHL) is one of the most popular professional diseases across countries. The specific pathogenesis of NIHL is complicated and remains unclear. Now researchers try to understand NIHL with advanced molecular biological technology, which dives deep into gene level. This review will try to find out what researchers have found through years of researches.

Keywords

Noise-Induced Hearing Loss (Nihl), Oxidative Stress, Potassium Recycling Pathway Genes, HSP70

噪声性耳聋易感基因研究进展

陈新焰¹, 陈福权^{2*}

¹第四军医大学学员旅三营九连, 西安

²第四军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科, 西安

Email: * chenfq@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2014年5月2日; 修回日期: 2014年5月25日; 录用日期: 2014年6月1日

*通讯作者。

摘要

噪声性耳聋(noise-induced hearing loss, NIHL)是世界上最流行的职业病之一,其发病机制十分复杂,至今仍不清楚。随着研究技术的快速发展,人们开始试图从分子角度来理解疾病,该文就近几年对于噪声性耳聋易感基因研究的进展作一综述。

关键词

噪声性耳聋,氧化应激基因,钾离子循环途径基因,热休克蛋白70基因

1. 引言

噪声性耳聋(noise-induced hearing loss, NIHL)是因长期暴露于高强度噪音下所引发的听觉损害。至今仍是世界上最流行的职业病之一,有相关研究预计在世界范围内有5亿人有可能成为噪声性耳聋患者[1]。噪声性耳聋是基因和环境对人体综合作用的结果,其具体机制十分复杂并且还未完全阐明。就环境因素来讲,最受关注的,便是噪声在噪声性耳聋中的作用,高于80 dB的噪声就已经能对人的听力产生损害了[2];而其他因素,如抽烟、高血压、高血脂[3]等等对噪声性耳聋这一疾病也有一定作用。而就基因因素来讲,现如今的相关研究已经深入到生化、分子水平,这一篇综述所关注的便是目前噪声性耳聋在基因水平上病因的研究与发现。

目前受关注的基因主要有以下几组:氧化应激基因,钾离子循环途径基因,热休克蛋白70基因。

2. 氧化应激基因

一系列的研究发现暴露于噪声条件下能够于耳蜗中发现氧化应激产物的产生(reactive oxygen species, ROS),氧化应激产物会对耳蜗的毛细胞产生损害,这可能是噪声性耳聋的形成机制[4],于是研究者对同ROS产生相关的基因做了研究。

同ROS产生相关的基因主要有两组:1)谷胱甘肽代谢相关基因,包括:谷胱甘肽转移酶(glutathione S-transferase, GST),谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX),谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GSR)等。2)超氧化阴离子及过氧化氢降解相关酶基因,包括:过氧化氢酶(catalase, CAT),铜锌超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1-Cu/Zn, SOD1),线粒体超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2-mitochondrial, SOD2),血清对氧磷酶2(serum para-oxonase/arylesterase 2, PON2)等。

目前这两类酶相关基因同噪声性耳聋之间的关系并不明确,但近期的一些研究和发现对于揭露二者之间的关系有一定帮助。

Fortunato等人对SOD和PON在噪声性耳聋中所发挥的作用进行了研究[5],他们从飞行器制造厂中选取了符合标准的94名29~58岁男性进行基因学、生化以及听力学检测,这94名男性都经历了长达20年,平均噪声水平处于92.4(4.1)dB的工作环境,并使用相同的听力保护措施。对于每个工人的基因分析,都取外周血,利用变形高效液相色谱技术(DHPLC)对SOD2基因进行分析,PON1(Q192R and M55L)和PON2(S311C)基因的多态性则是利用PCR和酶切显带技术进行分析。结果显示PON2(SC+CC)[OR=5.01; 95% CI, 1.11~22.54],SOD2 IVS3-23T/G和IVS3-60T/G(OR=5.09; 95% CI, 1.27~20.47),年龄(OR=1.22; 95% CI, 1.09~1.36),吸烟(OR=49.49; 95% CI, 5.09~480.66)和噪声性耳聋(NIHL)有关。PON1(QQ+RR)和PON1(LL)则并未表现出显著的相关性。

Konings 等人对过氧化氢酶(catalase)基因 CAT 以及不同噪声水平与噪声性耳聋之间的关系进行了研究[6], 为了全面了解 CAT 的多态性与噪声性耳聋之间的关系, 研究者选取了 12 个单核苷酸多态性位点(SNPs)以及 4 个单体型(haplotypes), 对工作于噪声环境中的 205 名瑞士和 685 名波兰劳工进行了分析, 结果显示: 在瑞士人群中, 有 2 个 SNP 位点, 分别是 rs494024 和 rs475043, 与人群对噪声的易感性不同有密切关系, 同时对于不同水平的噪声, 这两个位点的基因型也存在着差异, rs494024 于低水平噪声(≤ 85 dB)条件下, 易感者基因型更倾向于 AG, 而非易感者的基因型更多见 GG。而于高噪声水平下(≥ 92 dB)则表现出相反的现象, 易感者基因型更倾向于 GG, 而非易感者的基因型更多见 AG; rs475043 与 rs494024 之间在遗传上存在着连锁不平衡(LD), 故二者对噪声性耳聋易感性有着紧密的联系, 但是 rs475043 对于不同水平的噪声所表现的多态性并没有统计学意义。在波兰人群中, 有 5 个 SNP 位点, 分别是 rs564250、rs1001179、rs494024、rs12273124、rs475043。rs475043 与 rs494024 位点同时也在瑞士人群中被关注过, 不同的是, 在波兰人群中, 这 2 个 SNP 位点在低水平和高水平噪声条件下都表现出有统计学意义的多态性; rs564250、rs1001179 两个位点在高水平噪声条件下都表现出同低水平噪声条件相反的情况, 而在低水平噪声条件下, rs564250 易感者基因型更多见为 CT, 而 rs1001179 易感者基因型更多见为 GG; 而对于 rs12273124, 在高水平噪声条件下的基因多态性有统计学意义, 易感者基因型倾向于 AA。

在 Liu 等人的研究中[7], 2400 名来自中国南方的空调制造厂的工人被设置为研究对象, 依据工人们不同的噪声暴露水平, 他们被分为 3 组 ≤ 85 dB(A), 700 人; 85 dB(A)~, 1100 人; 92 dB(A)~, 350 人。每一组都分别依据听力损伤的程度选出来 10% 的易患者和 10% 的不易患者, 进行采血样分析。最后, 针对 SOD2 基因上的 rs2842980, rs5746136, rs2758331, rs4880 和 rs5746092 SNP 位点进行了分析。结果显示 rs4880 (SOD2V16ASNP)上的 CT 基因型同噪声性耳聋有着密切关系, 同时, 在易患组这 5 个 SNP 位点的 AGCCG 出现频率明显高于不易患组。

3. 钾离子循环途径基因

钾离子是毛细胞生存内环境中重要的无机盐离子, 正常生理情况下, 毛细胞生存内环境中的钾离子存在“钾离子循环”[8]。钾离子通过特定的离子通道进出毛细胞, 经由一系列缝隙链接进入血管纹, 而血管纹中的钾离子有会进入内淋巴液, 如此便形成了钾离子循环。当这种循环发生问题时, 毛细胞的正常功能会受损, 可能最终导致听力的受损。也正是因为钾离子循环损伤在听力损伤中重要作用, 其相关基因对噪声性听力损伤易感性的研究也为研究者所关注。

最受关注的是 KCNE1, KCNQ1, KCNQ4。

L. Van Laer 等人对 1100 名来自瑞士中东部地区的造纸厂工人和钢铁厂工人进行了检测[9]。这 1100 名工人依据年龄(35 岁以下, 35~50 岁, 50 岁以上)分成 3 组, 在此基础上, 依据噪声水平(小于 85 dBA, 86~91 dBA, 大于 92 dBA, 8 小时/天, 5 天/周)的不同又各分 3 组, 总共 9 组。对这 9 组人, 分别取 10% 最易患噪声性耳聋和 10% 最不易患噪声性耳聋的工人进行基因分析。结果发现 KCNE1 基因的三个 SNP 位点(rs2070358, rs1805127, rs1805128)的变异, KCNQ1 基因的一个基因位点(rs163171)的变异以及 KCNQ4 的一个基因位点(p.H455Q)变异同噪声性耳聋之间存在密切关系。KCNE1 基因编码钾离子通道的 β 亚单位, 而 KCNQ1 基因编码钾离子通道 α 亚单位, 只有在二者都成功表达后钾离子通道才能顺利的工作。分布于内耳的钾离子通道对于内耳的功能实现有着重要的意义[10]。

4. 热休克蛋白 70 基因(HSP70)

热休克蛋白 70 是广泛表达在人体细胞中的蛋白, 它对于细胞中蛋白的合成、折叠、修饰有着重要作用, 在细胞的应激情况下还能够出现热休克蛋白 70 表达的增加, 这对细胞的保护有一定意义, 当毛细胞

暴露于噪声下，也可以检测到热休克蛋白表达的增加，这对毛细胞有保护作用[11]。因此当热休克蛋白的编码基因出现问题时，毛细胞对噪声的易感性会增加。热休克蛋白的编码基因主要有三组 HSP70-1、HSP70-2 和 HSP70-hom，对这三组基因也有不同的研究。

Yang 等人对中国东风汽车公司(中国湖北)的 194 名工人(132 名男性, 62 名女性)进行了检测, 对 HSP70-1 的 rs1043618 位点, HSP70-2 的 rs1062581 位点和 HSP70-hom 的 rs2227956 位点的基因多态性进行了分析[12]。结果显示, HSP70-1 基因在噪声性耳聋患者和对照组之间的基因型和等位基因的差异并没有显著统计学意义; 对于 HSP70-2 基因, +1267B/B 基因型在噪声性耳聋患者(9.7%)出现的频率要比对照组(3.0%)高, 但是二者基因型和等位基因的差异并不显著; 对于 HSP70-hom 基因, 噪声性耳聋患者和对照组之间基因型和等位基因相类似。在这一次实验研究中, 研究者并没有发现 HSP70-1, HSP70-2 和 HSP70-hom 对于噪声性耳聋易感性的突出作用, 但是却发现了单体型 GGC 和 GGT 同噪声性耳聋之间有着密切的关系。

继 Yang 等人之后, Konings 等人对瑞典中东部地区的 1261 名暴露于噪声下的工人以及对波兰的 3860 名暴露于噪声下的工人进行了检测, 进行分组后, 对不 206 名瑞典工人和 238 名波兰工人的血样进行了分析, 同样选择的是 HSP70-1 的 rs1043618, HSP70-2 的 rs1061581 和 HSP70-hom 的 rs2227956[13]。但是他们却得到了不同的结果。对 HSP70-1, HSP70-2 和 HSP70-hom 的 SNP 的分析就发现, 瑞典人群样本的 HSP70-1, HSP70-2 和 HSP70-hom 的 SNP 同噪声性耳聋之间的关联是有统计学意义的; 而波兰人群样本 HSP70-hom 的 SNP 同噪声性耳聋之间的关联是有统计学意义的。而对于单体型分析表明, 单体型 CGT 在瑞士人群样本中、单体型 GAC 在瑞士和波兰人群样本中, 同噪声性耳聋的关联是有统计学意义的, 但是单体型 GGC 和 GGT 在这两个人群样本中的意义不大。

5. 小结

以上 3 组的研究是以不同人群为对象展开的, 试图通过特定 SNP 位点的突变来研究噪声性耳聋是否存在易感基因。但是实验中存在着一些漏洞, 比如, 样本量小, 所针对的人群较局限, 实验中的一些非基因因素(如吸烟等)无法排除等等。更重要的是, 以上的研究都只能做到借助统计学方法来试图关联噪声性耳聋和相应的基因, 对于具体的机制并没有细究。

噪声性耳聋是一种十分复杂, 涉及环境、基因综合因素影响的一种疾病, 目前对噪声性耳聋的发病机制认识还是十分的有限。这一篇综述试图从氧化应激基因、钾离子循环途径基因、热休克蛋白 70 基因三方面相关于噪声性耳聋的研究来了解噪声性耳聋的发生机制。这篇综述里所提及的研究全都是借助于统计学方式来研究噪声性耳聋是否在基因上存在有意义的突破口, 遗憾的是二者始终没办法从分子机制上有明确的突破, 事实上目前这一方面研究所能达到的水平和数量都还不尽如人意。更进一步深入分子机制的研究, 而不仅仅是统计学上的数据, 是明确噪声性耳聋发病机制的关键, 这就要求有更多研究者借助分子生物技术作出更多的努力, 为疾病的医治提供基础和突破口。

致 谢

本课题由国家自然科学基金(81271069)资助。

参考文献 (References)

- [1] Alberti, P. (1998) Noise-induced hearing loss—A global problem. In: Luxon, L. and Prasher, D., Eds., *Advances in Noise Research*, Vol. 1, Protection against noise, Whurr Publisher Ltd., London.
- [2] Lim, D.J. (1986) Effects of noise and ototoxic drugs at the cellular level in the cochlea: A review. *American Journal of Otolaryngology*, **7**, 73-99.

- [3] Toppila, E., Pyykkö, I.I., Starck, J., Kaksonen, R. and Ishizaki, H. (2000) Individual riskfactors in the development of noise-induced hearing loss. *Noise and Health*, **2**, 59-70.
- [4] Henderson, D., Bielefeld, E.C., Harris, K.C. and Hu, B.H. (2006) The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear and Hearing*, **27**, 1-19.
- [5] Fortunato, G., Marciano, E., Zarrilli, F., Mazzaccara, C., Intriери, M., Calcagno, G., Vitale, D.F., La Manna, P., Saulino, C., Marcelli, V. and Sacchetti, L. (2004) Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Clinical Chemistry*, **50**, 2012-2018.
- [6] Konings, A., Van Laer, L., Pawelczyk, M., Carlsson, P.I., Bondeson, M.L., Rajkowska, E., Dudarewicz, A., Vandeveldel, A., Fransen, E., Huyghe, J., Borg, E., Sliwinska-Kowalska, M. and Van Camp, G. (2007) Association between variations in CAT and noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations. *Human Molecular Genetics*, **16**, 1872-1883.
- [7] Liu, Y.M., Li, X.D., Guo, X., Liu, B., Lin, A.H., Ding, Y.L. and Rao, S.Q. (2010) SOD2 V16A SNP in the mitochondrial targeting sequence is associated with noise induced hearing loss in Chinese workers. *Disease Markers*, **28**, 137-147.
- [8] Wangemann, P. (2002) K1 cycling and the endocochlear potential. *Hearing Research*, **165**, 1-9.
- [9] Van Laer, L., Carlsson, P.I., Ottschytch, N., Bondeson, M.L., Konings, A., Vandeveldel, A., Dieltjens, N., Fransen, E., Snyders, D., Borg, E., Raes, A. and Van Camp, G. (2006) The contribution of genes involved in potassium recycling in the inner ear to noise-induced hearing loss. *Human Mutation*, **27**, 786-795.
- [10] Barhanin, J., Lesage, F., Guillemare, E., Fink, M., Lazdunski, M. and Romey, G. (1996) K(V)LQT1 and IsK(minK) proteins associate to form the I(Ks) cardiac potassium current. *Nature*, **384**, 78-80.
- [11] Lim, H.H., Jenkins, O.H., Myers, M.W., Miller, J.M. and Altschuler, R.A. (1993) Detection of HSP72 synthesis after acoustic overstimulation in rat cochlea. *Hearing Research*, **69**, 146-150.
- [12] Yang, M., Tan, H., Yang, Q., Wang, F., Yao, H., Wei, Q., Tanguay, R.M. and Wu, T. (2006) Association of hsp70 polymorphisms with risk of noise-induced hearing loss in Chinese automobile workers. *Cell Stress and Chaperones*, **11**, 233-239.
- [13] Konings, A., Van Laer, L., Michel, S., Pawelczyk, M., Carlsson, P.I., Bondeson, M.L., Rajkowska, E., Dudarewicz, A., Vandeveldel, A., Fransen, E., Huyghe, J., Borg, E., Sliwinska-Kowalska, M. and Van Camp, G. (2009) Variations in HSP70 genes associated with noise-induced hearing loss in two independent populations. *European Journal of Human Genetics*, **17**, 329-335.