

DOI:10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2019.02.002

· 论 著 ·

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

葛欣¹, 盛荣建¹, 郭佳娣², 朱宝立³, 程剑¹

1. 南京鼓楼医院集团仪征医院预防保健中心, 江苏 仪征 211900; 2. 南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 210000;
3. 江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210000

摘要:[目的] 探讨人类 8-羟基鸟嘌呤糖苷酶基因(*hOGG1*)、脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 基因(*APEX1*)、X 射线损伤修复交叉互补基因(*XRCC1*)多态性与中国汉族人群噪声性听力损失(noise-induced hearing loss, NIHL)的易感关联性。[方法] 以江苏省某化纤公司下属 3 个子分公司接触噪声的作业工人为研究对象, 结合工作场所噪声声级测量结果和工人纯音测听结果, 筛选病例组 585 人和对照组 619 人。获取两组人群周围血基因组 DNA, 采用 TaqMan 探针法对所选基因的单核苷酸多态性位点进行基因分型。[结果] 共筛选 3 个候选基因:*hOGG1*、*XRCC1* 和 *APEX1*。logistic 回归分析结果显示: 在显性模型中, 相比 GG 基因型, rs2072668 CC+CG 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素, 其调整的 OR 值及 95%CI 值为 1.40 (1.10 ~ 1.78); 在 90 ~ 95 dB(A)·年累积噪声暴露量下, 相比 GG 基因型, rs2072668 位点 CC+CG 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素, 其调整的 OR 值及 95%CI 值为 2.11 (1.16 ~ 3.82); 在 < 90 dB(A)·年累积噪声暴露量下, 相比 TT 基因型, rs 1130409 GG+GT 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素, 其调整的 OR 值及 95%CI 值为 2.76 (1.13 ~ 6.73)。单体型分析结果显示, CTG(rs2072668-rs1799782-rs2230409)可能是噪声性听力损失发病的危险因素, 相比对照组, 其调整 OR 值及 95%CI 值为 1.78 (1.21 ~ 2.61)。[结论] rs2072668 CC+CG 基因型增加了噪声作业工人患 NIHL 的风险, 提示 *hOGG1* 基因单核苷酸多态性可能与 NIHL 易感性有关。

关键词:单核苷酸多态性; 噪声性听力损失; 易感性; *hOGG1*; *APEX1*; *XRCC1*; 基因; 危险因素

中图分类号: R135 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2019)02-0107-06

引用: 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.

Single nucleotide polymorphisms of *hOGG1*, *APEX1* and *XRCC1* genes and their association with noise-induced hearing loss among noise-exposed workers GE Xin¹, SHENG Rongjian¹, GUO Jiadi², ZHU Baoli³, CHENG Jian¹ (1. Yizheng Hospital, Drum Tower Hospital Group of Nanjing, Yizheng, Jiangsu 211900, China; 2. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 3. Jiangsu Provincial for Disease Control and Prevention, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

Abstract:[Objective] The aim of this study was to determine single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *hOGG1*, *APEX1* and *XRCC1* genes and to identify their association with noise-induced hearing loss (NIHL) in noise-exposed workers. [Methods] A cross-sectional study was performed in the noise-exposed workers in a chemical fiber factory located in Jiangsu Province, including 585 NIHL cases and 619 reference workers according to the measurement of noise level in their workplaces and examination of pure tone audiometry. The SNPs of selected genes were genotyped by TaqMan-PCR technique. [Results] Three candidate genes (*hOGG1*, *XRCC1* and *APEX1*) were screened. The results of logistic regression analysis showed that under the dominant model, rs2072668 CC+CG genotype may be a risk factor for NIHL compared with rs2072668 GG genotype and its adjusted OR value (95%CI) was 1.40 (1.10-1.78) and 2.11 (1.16-3.82) while the annual cumulative noise exposure (CNE) was 90-95 dB (A). While the annual CNE was under 90 dB (A), rs 1130409 GG+GT genotype may be a risk factor for NIHL compared with TT genotype and its adjusted OR value (95%CI) was 2.76 (1.13 - 6.73). Haplotype analysis showed that CTG (rs2072668-rs1799782-rs2230409) may be a risk factor for NIHL and its adjusted OR value (95%CI) was 1.78 (1.21- 2.61). [Conclusion] Rs2072668 CC+CG genotype may increase the risk of NIHL in noise-exposed workers, which suggested that the SNPs of *hOGG1* may be associated with the susceptibility of NIHL.

Key words: single nucleotide polymorphisms; noise-induced hearing loss; susceptibility; *hOGG1*; *APEX1*; *XRCC1*; gene; risk factor

基金项目:江苏省医学创新团队(CXTDA2017029)

作者简介:葛欣(1990—),男,大学本科,主治医师

噪声性听力损失 (noise-induced hearing loss, NIHL) 是由于长期暴露于环境噪声而引起的进行性感音性听力损失^[1]。在我国,有超过 1 000 万的工人暴露于职业性噪声中,其中有 100 万人存在不同程度的职业性噪声性听力损失^[2]。研究发现,NIHL 是一种由遗传因素与环境因素交互作用而引起的复杂疾病^[3]。已有研究表明,*HSP70*、*EYA4*、*CDH23*、*GRM7* 和 *KCNQ4* 等基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与 NIHL 的遗传易感性有关^[4-8]。8-羟基鸟嘌呤核苷酶 (hOGG1) 是一种 DNA 修复酶,可靶向清除 8-羟基鸟嘌呤修复受损的 DNA^[9]。脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 基因 (*APEX1*) 位于染色体 14q11.2-q12 上,在 DNA 碱基切除修复途径中有重要作用^[10]。X 射线损伤修复交叉互补基因 (*XRCC1*) 在碱基切除修复和 DNA 单链断裂修复过程中都发挥着重要作用^[11]。本研究旨在进一步探讨 *hOGG1*、*APEX1* 和 *XRCC1* 基因多态性与中国汉族人群 NIHL 易感性之间的关系,以期为进一步完善 NIHL 的防治策略提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象

采用病例对照研究方法,于 2017 年选择江苏省内某化纤公司下属 3 个子分公司中接触噪声的工人为研究对象。病例组入选 585 人,纳入标准:(1) 接触噪声工龄 ≥ 3 年的汉族噪声作业工人;(2) 双耳 3 kHz、4 kHz、6 kHz 平均听阈 > 25 dB,且其听力图符合噪声性听力损失特征者。排除标准:有爆震性作业史、伪聋、夸大性听力损失、药物(链霉素、庆大霉素、卡那霉素等)中毒性聋、外伤性聋、传染病(流脑、腮腺炎、麻疹等)性聋、家族性聋、梅尼埃病、突发性聋、其他原因所致的感音神经性聋,以及各种中耳疾患者。对照组入选 619 人,纳入标准:(1) 接触噪声工龄 ≥ 3 年的汉族噪声作业工人。(2) 纯音听力测试任一耳高频(3 kHz、4 kHz、6 kHz) 平均听阈 ≤ 25 dB。(3) 与病例组在年龄、性别、吸烟、饮酒、接噪工龄、接噪水平和累积噪声暴露量等方面相匹配。本研究通过江苏省疾病预防控制中心医学伦理委员会的审查批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 基本情况调查

自行设计《噪声性听力损伤调查表》,由经过统一培训的调查人员调查研究对象的基本情况,包括:一般人口学资料、与听力相关的既往病史、家族史、耳毒性药物服用史、生活习惯、职业史、职业病危害因素接触史等。其中,吸烟指每天至少吸一支,连续半年以上;饮

酒指每周至少饮一次,持续一年以上。

1.2.2 现场职业卫生学调查

依据《工作场所物理因素测量 第 8 部分:噪声》(GBZ/T 189.8-2007)^[12],使用美国 QUEST 公司生产的 Noise Pro 个体噪声剂量计测定噪声作业工人连续等效 A 声级 (L_{Aeq})。界定接触噪声声级水平的分类标准是《工作场所有害因素职业接触限值 第 2 部分:物理因素》(GBZ 2.2-2007)^[13],噪声的接触限值为 85 dB(A)。采用公式(1)计算工人的累积噪声暴露量 (cumulative noise exposure, CNE):

$$CNE = 10 \times \lg \left[\sum 10^{0.1 \times SPL_i} \times \text{噪声作业工龄 } i \times \text{每天噪声接触时间 } t_i / 480 \right] \quad (1)$$

式中:CNE 为累积噪声暴露量, dB(A)·年; SPL 为噪声声压级, dB(A); i 为职业史中与噪声作业工龄或噪声接触时间相对应的噪声接触条件。

1.2.3 纯音听阈测试和耳科健康检查

使用丹麦尔听美公司生产的听力计进行纯音听阈测试,该听力计在本次体检前按照《电声学 测听设备》(GB/T 7341.1-2010)^[14]进行校准,在本底值噪声 < 25 dB(A) 的隔音室内,由经过正规培训且经验丰富的职业病科医生对所有研究对象进行左、右耳 0.5 kHz、1 kHz、2 kHz、3 kHz、4 kHz、6 kHz 共 6 个频率的纯音气导听阈测试,按《声学 听阈与年龄关系的统计分布》(GB/T 7582-2004)^[15]的要求对结果进行年龄和性别修正。

1.2.4 DNA 提取与基因分型

由相关专业人员采集研究对象 2 mL 外周血于 2 mL EDTA 抗凝管中,送至 -80 °C 冰箱中保存待用。以 800 g 离心力离心 10 min 后分离血浆和血细胞。采用 QIAGEN 公司生产的 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA,并严格按照说明书要求进行提取。用 ABI 7900 HT 荧光定量聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 仪 (美国 Applied Biosystems 公司) 对目的基因的突变位点进行基因分型。由南京骥骛生物技术公司根据 SNP 网站相关信息进行引物和探针的设计及合成。

1.2.5 实验室质量控制

TaqMan 基因型的判读采用盲法 (判读者不知道样本来源于病例还是对照),且由两人分别进行,对基因型判读不一致的样本则重新检测。另外,每次检测时同时设置阳性对照和阴性对照,并且要求每一板的检测结果必须一致,阴性对照结果在分型图中必须在左下区域,否则整板的检测要重新进行。另外,随机选择 10% 的样本进行重测,一致率要求达到 100%。

1.2.6 SNP 位点选择和模型分析

SNP 位点的选择主要集中于参与碱基切除修复通

路的基因。首先,根据 dbSNP 的数据(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)和文献综述选择 SNPs。筛选标准:(1) 中国汉族人群中最小等位基因频率 (minor allele frequency, MAF)> 0.10;(2) 连锁不平衡 $r^2 > 0.8$ 。然后,从中筛选出功能性突变的 SNPs,比如错义突变、内含子突变、3'UTR(UTR 为 untranslated region 缩写,即非翻译区)和 5'UTR,它们在其他疾病中报道较多。最后,rs2072668、rs1130409 和 rs1799782 符合要求。我们取三个位点在不同的遗传模型中进行分析,以找出基因在疾病中可能的遗传模型。有意义的遗传模型都可用于接下来的分层分析,其中最有意义的显性模型的结果被列出。

1.2.7 统计学分析

应用 EpiData 3.1 软件进行数据录入,用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用单因素 logistic 回归分析法分析各多态性位点基因型与 NIHL 发病风险的关系,并用比值比 (odds ratio, OR) 及其 95%可信区间(confidence interval, CI)表示风险值。对照组 Hardy-Weinberg 平衡采用拟合优度 χ^2 检验。采用 SHEsis 软件平台进行单体型分析(<http://analysis.bio-x.cn/>)。所有统计检验均为双侧检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 人群基本情况比较

病例组和对照组人群的噪声来源是工作场所的机械稳态噪声,累积噪声暴露量分别为(99.55 \pm 8.60) dB(A)·年和(99.62 \pm 7.63) dB(A)·年。经问卷调查,病例组中有 534 人(占 92.3%)每天戴耳塞,对照组中有 584 人(占 94.3%)每天戴耳塞。病例组平均年龄、接噪工龄、接噪水平、累积噪声暴露量分别为(40.45 \pm 6.31)岁、(18.56 \pm 7.60)年、(87.21 \pm 7.63) dB(A)、(99.55 \pm 8.60) dB(A)·年;对照组平均年龄、接噪工龄、接噪水平、累积噪声暴露量分别为(40.33 \pm 6.22)岁、(18.04 \pm 7.34)年、(87.25 \pm 7.53) dB(A)、(99.62 \pm 7.63) dB(A)·年;两组人群以上项目比较,差异均无统计学意义($t = 0.323$ 、1.200、-0.084、0.238, P 均 > 0.05)。两组性别构成,吸烟、饮酒比例比较,差异亦均无统计学意义($P > 0.05$),具体见表 1。而病例组的双耳高频听阈位移平均值为(35.74 \pm 9.78) dB(A),对照组为(14.04 \pm 4.14) dB(A),差异有统计学意义($t = 48.581$, $P < 0.01$)。

2.2 对照组的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

对照组 619 名研究对象中,rs2072668、rs1799782、

表 1 研究对象基本情况 [人数(占比/%)]

变量	病例组($n = 585$)	对照组($n = 619$)	χ^2 值	P 值
性别			0.317	0.573
男	541(92.5)	567(91.6)		
女	44(7.5)	52(8.4)		
吸烟			1.421	0.491
现在	336(57.4)	340(54.9)		
曾经	12(2.1)	18(2.9)		
从未	237(40.5)	261(42.2)		
饮酒			0.105	0.949
现在	238(40.7)	249(40.2)		
曾经	10(1.7)	12(1.9)		
从未	337(57.6)	358(57.8)		

rs1130409 最少等位基因数分别有 465、366、542,即 *hOGG1*、*XRCC1*、*APEX1* 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) 位点的 MAF 分别为 0.376、0.296、0.438,与中国汉族人群的 MAF 分别比较,差异均无统计学意义($P < 0.05$),说明本研究中的对照组具有较好的群体代表性。见表 2。

表 2 Hardy-Weinberg 平衡检验

基因	SNP 位点	等位基因	染色体位置	突变类型	MAF		χ^2 值	P 值
					对照	数据库 ^a		
<i>hOGG1</i>	rs2072668	C/G	3:9756456	内含子突变	0.376	0.378	0.009	0.926
<i>XRCC1</i>	rs1799782	C/T	19:43553422	错义突变	0.296	0.267	2.079	0.149
<i>APEX1</i>	rs1130409	G/T	14:20456995	错义突变	0.438	0.452	0.397	0.529

[注]^a 来源于 NCBI dbSNP 数据库

2.3 3 个位点基因型分布与 NIHL 易感性关联的 logistic 回归分析

运用共显性模型、显性模型、隐性模型和等位基因模型等四种基因模型对 3 个位点进行分析。结果如下:

在共显性模型中,rs2072668 和 rs1799782 位点基因型在病例组和对照组间的分布差异具有统计学意义($P < 0.05$);经 logistic 回归分析,分别相比 rs2072668 GG 基因型和 rs1799782 CC 基因型,rs2072668 CG 基因型和 rs1799782 TT 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素,其调整的 OR 值及 95%CI 值分别为 1.43(1.11 ~ 1.84)和 1.88(1.26 ~ 2.82)。

在显性模型中,rs2072668 位点基因型在病例组和对照组间的分布差异具有统计学意义($P < 0.05$);经 logistic 回归分析,相比 GG 基因型,rs2072668 CC+CG 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素,其调整的 OR 值及 95%CI 值为 1.40(1.10 ~ 1.78)。

在隐性模型中,rs1799782 位点基因型在病例组和对照组间的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$);经 logistic 回归分析,相比 CC+CT 基因型,TT 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素,其调整的 OR 值及 95%CI 值为 1.81 (1.23 ~ 2.67)。

在等位基因模型中,rs1799782 位点基因型在病例组和对照组间的分布差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),经 logistic 回归分析,相比 C 基因型,T 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素,其调整的 OR 值及 95%CI 值为 1.25 (1.05 ~ 1.48)。见表 3。

表 3 三个位点的基因型分布及与 NIHL 的关联

[人数(占比/%)]						
模型	基因型	病例组 (n = 585)	对照组 (n = 619)	χ^2 值	P 值	调整 OR 值 (95% CI 值)
rs2072668 位点						
共显性模型	GG	176(30.1)	232(37.5)	7.655	0.022	1.00 (参照组)
	CC	76(13.0)	78(12.6)			1.27 (0.89 ~ 1.87)
	CG	333(56.9)	309(49.9)			1.43 (1.11 ~ 1.84)
显性模型	GG	176(30.1)	232(37.5)	7.340	0.007	1.00 (参照组)
	CC+CG	409(69.9)	387(62.5)			1.40 (1.10 ~ 1.78)
隐性模型	CG+GG	509(87.0)	541(87.4)	0.041	0.839	1.00 (参照组)
	CC	76(13.0)	78(12.6)			1.03 (0.74 ~ 1.45)
等位基因模型	G	685(58.5)	773(62.4)	3.815	0.051	1.00 (参照组)
	C	485(41.5)	465(37.6)			1.18 (1.00 ~ 1.39)
rs1799782 位点						
共显性模型	CC	257(43.9)	299(48.3)	9.511	0.009	1.00 (参照组)
	CT	254(43.4)	274(44.3)			1.08 (0.85 ~ 1.37)
	TT	74(12.6)	46(7.4)			1.88 (1.26 ~ 2.82)
显性模型	CC	257(43.9)	299(48.3)	2.313	0.128	1.00 (参照组)
	CT+TT	328(56.1)	320(51.7)			1.19 (0.95 ~ 1.50)
隐性模型	CC+CT	511(87.4)	573(92.6)	9.127	0.003	1.00 (参照组)
	TT	74(12.6)	46(7.4)			1.81 (1.23 ~ 2.67)
等位基因模型	C	768(65.6)	872(70.4)	6.367	0.012	1.00 (参照组)
	T	402(34.4)	366(29.6)			1.25 (1.05 ~ 1.48)
rs1130409 位点						
共显性模型	TT	179(30.6)	198(32.0)	1.460	0.482	1.00 (参照组)
	GG	103(17.6)	121(19.5)			0.94 (0.67 ~ 1.30)
	GT	303(51.8)	300(48.5)			1.11 (0.86 ~ 1.44)
显性模型	TT	179(30.6)	198(32.0)	0.270	0.604	1.00 (参照组)
	GG+GT	406(69.4)	421(68.0)			1.06 (0.83 ~ 1.35)

(续表)

模型	基因型	病例组 (n = 585)	对照组 (n = 619)	χ^2 值	P 值	调整 OR 值 (95% CI 值)
隐性模型	GG	103(17.6)	121(19.5)	0.748	0.387	1.00 (参照组)
	GT+TT	482(82.4)	498(80.5)			0.88 (0.66 ~ 1.18)
等位基因模型	T	661(56.5)	696(56.2)	0.019	0.891	1.00 (参照组)
	G	509(43.5)	542(43.8)			0.99 (0.84 ~ 1.16)

2.4 显性模型下的 CNE 分层分析

按照累积噪声暴露量 (cumulative noise exposure , CNE) < 90 dB (A)·年、90 ~ 95 dB (A)·年、> 95 ~ 100 dB(A)·年、> 100 dB(A)·年的水平,将两组对象各自分为四组。logistic 回归分析结果显示:

在 90 ~ 95 dB(A)·年累积噪声暴露量下,相比 GG 基因型,rs2072668 位点 CC+CG 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素,其调整的 OR 值及 95%CI 值为 2.11(1.16 ~ 3.82),OR 值高于分层分析前;在 < 90 dB(A)·年累积噪声暴露量下,相比 TT 基因型,rs 1130409 GG+GT 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素,其调整的 OR 值及 95%CI 值为 2.76(1.13 ~ 6.73),OR 值高于分层前。见表 4。

表 4 显性模型下的 CNE 分层分析 (人数)

SNP 位点	组别	基因型	累积噪声暴露量/dB(A)·年			
			< 90	90 ~ 95	> 95 ~ 100	>100
rs2072668	病例	GG	22	26	40	88
		CC+CG	37	85	104	183
	对照	GG	30	42	47	113
		CC+CG	39	68	93	187
	χ^2 值		0.505	5.649	1.042	1.684
	P 值		0.625	0.014	0.282	0.188
	调整 OR 值 (95% CI 值)		1.20 (0.58 ~ 2.48)	2.11 (1.16 ~ 3.82)	1.33 (0.79 ~ 2.21)	1.26 (0.89 ~ 1.78)
rs1799782	病例	CC	22	41	71	123
		CT+TT	37	70	73	148
	对照	CC	37	54	67	141
		CT+TT	32	56	73	159
	χ^2 值		3.415	3.330	0.034	0.149
	P 值		0.053	0.069	0.577	0.639
	调整 OR 值 (95% CI 值)		2.04 (0.99 ~ 4.21)	1.66 (0.96 ~ 2.86)	0.87 (0.54 ~ 1.41)	1.08 (0.78 ~ 1.51)
rs1130409	病例	TT	11	28	42	98
		GG+GT	48	83	102	173
	对照	TT	24	38	48	88
		GG+GT	45	72	92	212
	χ^2 值		4.170	2.291	0.788	3.023
	P 值		0.026	0.143	0.432	0.085
	调整 OR 值 (95% CI 值)		2.76 (1.13 ~ 6.73)	1.55 (0.86 ~ 2.79)	1.23 (0.74 ~ 2.05)	0.73 (0.52 ~ 1.04)

2.5 单体型分析结果

8 种单体型在病例组和对照组间的分布见表 5。结果显示 CTG(rs2072668-rs1799782-rs2230409)在两组间分布差异有统计学意义($P < 0.01$)。相比对照组,病例组单体型 CTG 可能是噪声性听力损失发病的危险因素,其调整 OR 值及 95%CI 值为 1.78(1.21 ~ 2.61)。

表 5 单体型分析结果

单体型 ^a	病例组单体型 (<i>n</i> = 585 × 2)		对照组单体型 (<i>n</i> = 619 × 2)		<i>P</i> 值	调整 OR 值 (95% CI 值)
	理论 频数	频率/%	理论 频数	频率/%		
CCG	137.3	11.7	159.7	12.9	0.38	0.90 (0.70 ~ 1.15)
CCT	183.5	15.7	181.4	14.7	0.48	1.08 (0.87 ~ 1.35)
CTG	71.8	6.1	44	3.5	< 0.01	1.78 (1.21 ~ 2.61)
CTT	92.5	7.9	78	6.5	0.16	1.24 (0.91 ~ 1.70)
GCG	204.6	17.5	239.4	19.3	0.24	0.88 (0.72 ~ 1.09)
GCT	242.6	20.7	291.5	23.5	0.10	0.85 (0.70 ~ 1.03)
GTG	95.3	8.1	99	8	0.89	1.02 (0.76 ~ 1.37)
GTT	142.5	12.2	143.2	11.6	0.64	1.06 (0.83 ~ 1.36)

[注] ^a 单体型按照 rs2072668-rs1799782-rs2230409 顺序排列

3 讨论

本研究共纳入病例 585 人和对照 619 人,在此基础上采用病例对照的研究方法和 TaqMan 探针法对所选基因的单核苷酸多态性位点进行基因分型,初步分析了 *hOGG1*、*APEX1*、*XRCC1* 基因与中国汉族人群噪声性听力损失的易感关联性。

常用的遗传平衡检验方法是单独对对照组,或者对病例组和对照组的总人群进行检验,目的是检验研究对象是否具有代表性^[7]。本研究将对照组与数据库中的 MAF 值进行比较来检验其代表性,结果显示本研究中对照组具有较好的群体代表性。

基因分型结果显示,相比 GG 基因型,rs2072668 CC+CG 基因型可能是噪声性听力损失发病的危险因素。rs1799782 CT+TT 基因型与 CC 基因型分布差异无统计学意义($P > 0.05$),同时 rs1130409 GG+GT 基因型与 TT 基因型分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。

但是经过 CNE 分层分析后,在 90 ~ 95 dB(A)·年累积噪声暴露量下,rs2072668 CC+CG 发生听力损失的风险(以 OR 值计)明显升高;这表明 *hOGG1* 基因与 NIHL 易感性有关,并且在 CNE 为 90 ~ 95 dB(A)·年之间的人群中患病风险增加。在 < 90 dB(A)·年累积噪声暴露量下,rs1130409 GG+GT 基因型与分层分析前

相比,发生听力损失的风险(以 OR 值计)升高,*APEX1* 和 *XRCC1* 基因也可能与 NIHL 有关,但是可能由于样本量、分层分析标准等因素,导致其在分层分析上与 NIHL 易感性关联不一致。单体型分析结果显示 CTG(rs2072668-rs1799782-rs2230409)变异可能是噪声性听力损失发病的危险因素。SNP 被定义为基因组上一个位点的遗传变异,而单体型是在单个染色体或染色体的一部分上识别出的一组特定的等位基因^[8]。在某些情况下,当单核苷酸多态性分析提供不了完整的信息时,单体型分析可以提供更多的遗传信息^[19-20]。

耳蜗是新陈代谢很活跃的器官,氧化应激在 NIHL 发病机制中起着重要作用。由于毛细胞在噪声过度暴露期间和之后对能量的需求都很高,所以会发生局部自由基(活性氧和活性氮)的长期释放。活性氧会引起人体 DNA 的损伤,从而诱导听力细胞死亡,引起 NIHL^[21]。所以,DNA 修复在维持听力过程中非常重要^[22]。DNA 修复通路包括碱基切除修复、错配修复、核苷酸切除修复和 DNA 双链断裂修复。*hOGG1*、*APEX1* 和 *XRCC1* 是碱基切除修复通路上的 3 个重要基因。活性氧引起的 8-羟基鸟嘌呤 DNA 损伤是 DNA 氧化损伤最常见的形式之一,可导致 G: C 到 T: A 颠换,引起癌变。*hOGG1* 基因位于 3 号染色体 p26.2 上,是碱基切除修复通路中消除 8-羟基鸟嘌呤的关键因素^[23]。*APEX1* 通过糖基酶去除受损的碱基以修复 DNA^[24];另外,它是一种与 DNA 修复和基因表达调控有关的多功能蛋白,因此已成为免疫和炎症反应的重要因素^[25]。*XRCC1* 位于染色体 19q13.2-13.3 上,承担由电离辐射和烷基化剂引起的单链断裂的 DNA 修复任务。*XRCC1* 蛋白与 DNA 连接酶 III、 β 聚合酶和多聚(ADP-核糖)聚合酶相互作用,形成参与碱基切除修复通路的复合物^[26]。多项研究发现 *hOGG1*、*APEX1* 和 *XRCC1* 基因通过影响 DNA 修复而与食道癌、乳腺癌和膀胱癌易感性有关^[27-29]。有文献发现 *hOGG1* Cys/Cys 和 *APE1*-656 TT 基因型可能增加中国汉族人群患 NIHL 的风险^[30-31]。因此,*hOGG1*、*APEX1* 和 *XRCC1* 基因多态性可能通过影响 DNA 修复通路而影响 NIHL 易感性。

本研究在前期建立的病例组和对照组人群筛选方法的基础上,筛选出病例组和对照组人群作为目标人群,检测两组人群中不同基因的 SNP 位点,并通过 logistic 回归分析发现中国汉族人群位于 *hOGG1* rs2072668 位点的基因多态性与 NIHL 易感性有关。如果能筛选出 NIHL 易感基因,就可在招工体检时将其作为必查指标,避免易感个体进入噪声作业场所;同时也可以将已经在噪声环境工作的 NIHL 易感个体筛选出来,达到一级预防的目的,有效减少 NIHL 的发生。

但是,本研究仍有局限性。第一,样本范围选择有限,不能很好地代表汉族人口。第二,噪声的暴露测量和听力损失的测定同时进行,无法测量以前的暴露水平,具有不确定性,可能与导致 NIHL 的实际暴露水平之间存在误差。第三,目前无法提供 NIHL 发展过程中 hOGG1 酶改变的直接证据,未来需要进一步的动物和细胞实验进行验证。

参考文献

- [1] 郭桂梅,邓欢忠,韦献革,等.噪声对人体健康影响的研究进展[J].职业与健康,2016,32(5):713-716.
- [2] 朱玲,段传伟,林毓婧,等.高血糖水平与工业噪声致听力损失的研究进展[J].职业卫生与应急救援,2018,36(5):411-414.
- [3] 郭焱,赵远,李艳华,等.听力相关基因多态性与噪声性听力损失易感关联性[J].中国职业医学,2017,44(3):253-260.
- [4] CHANG N C, HO C K, LIN H Y, et al. Association of polymorphisms of heat shock protein 70 with susceptibility to noise-induced hearing loss in the Taiwanese population [J]. Audiol Neurotol, 2011, 16(3):168-174.
- [5] YANG Q Y, XU X R, JIAO J, et al. Genetic variation in EYA4 on the risk of noise-induced hearing loss in Chinese steelworks firm sample [J]. Occup Environ Med, 2016, 73(12):823-828.
- [6] KOWALSKI T J, PAWELCZYK M, RAJKOWSKA E, et al. Genetic variants of CDH23 associated with noise-induced hearing loss [J]. Otol Neurotol, 2014, 35(2):358-365.
- [7] YU P, JIAO J, CHEN G, et al. Effect of GRM7 polymorphisms on the development of noise-induced hearing loss in Chinese Han workers: a nested case-control study [J]. BMC Medical Genet, 2018, 19(1):4.
- [8] 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.
- [9] CHRISTMANN M, TOMICIC M T, ROOS W P, et al. Mechanisms of human DNA repair: an update [J]. Toxicology, 2003, 193(1/2):33-34.
- [10] PARSONS J L, DIANOVA I I, DIANOV G L. APEX1 is the major 3'-phosphoglycolate activity in human cell extracts [J]. Nucleic Acids Res, 2004, 32(12):3531-3536.
- [11] WALTER C A, TROLIAN D A, MCFARLAND M B, et al. Xrcc-1 expression during male meiosis in the mouse [J]. Biol Reprod, 1996, 55(3):630-635.
- [12] 中华人民共和国卫生部.工作场所物理因素测量:GBZ/T 189.8-2007 第8部分:噪声[S].北京:中国标准出版社,2007.
- [13] 中华人民共和国卫生部.工作场所有害因素职业接触限值 第2部分:物理因素:GBZ 2.2-2007[S].北京:中国标准出版社,2004.
- [14] 中华人民共和国卫生部.职业性噪声聋的诊断:GBZ 49-2007[S].北京:中国标准出版社,2007.
- [15] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会.2010电声学 测听设备 第1部分:纯音听力计:GB/T 7341[S].北京:中国标准出版社,2010.
- [16] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会.声学 听阈与年龄关系的统计分布:GB/T 7582-2004 [S].北京:中国标准出版社,2004.
- [17] 刘红,胡永华.遗传流行病学研究中的 H-W 平衡检验[J].中南大学学报(医学版),2010,35(1):90-93.
- [18] MOSER T, STARR A. Auditory neuropathy -neural and synaptic mechanisms [J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(3):135-149.
- [19] DALY M J, RIOUX J D, SCHAFFNER S F, et al. High-resolution haplotype structure in the human genome [J]. Nat Genet, 2001, 29(2):229-232.
- [20] HANSEN T F, JAKOBSEN A. Clinical implications of genetic variations in the VEGF system in relation to colorectal cancer [J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(12):1681-1693.
- [21] HENDERSON D, BIELEFELD E C, HARRIS K C, et al. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss [J]. Ear Hear, 2006, 27(1):1-19.
- [22] TOTONCHY M B, TAMURA D, PANTELL M S, et al. Auditory analysis of xeroderma pigmentosum 1971-2012: hearing function, sun sensitivity and DNA repair predict neurological degeneration [J]. Brain, 2013, 136(1):194-208.
- [23] CHENG K C, CAHILL D S, KASAI H, et al. 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G→T and A→C substitutions [J]. J Biol Chem, 1992, 267(1):166-172.
- [24] HILL J W, HAZRA T K, IZUMI T, et al. Stimulation of human 8-oxoguanine - DNA glycosylase by AP - endonuclease: potential coordination of the initial steps in base excision repair [J]. Nucleic Acids Res, 2001, 29(2):430-438.
- [25] FONTES F L, PINHEIRO D M, OLIVEIRA A H, et al. Role of DNA repair in host immune response and inflammation [J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2015, 763:246-257.
- [26] CALDECOTT K W. XRCC1 and DNA strand break repair [J]. DNA Repair (Amst), 2003, 2(9):955-969.
- [27] HE J, QIU L X, WANG M Y, et al. Polymorphisms in the XPG gene and risk of gastric cancer in Chinese populations [J]. Hum Genet, 2012, 131(7):1235-1244.
- [28] SHEN E, LIU C, WEI L, et al. The APE1 Asp148Glu polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis [J]. Tumour Biol, 2014, 35(3):2529-2535.
- [29] MAO Y, XU X, LIN Y, et al. Quantitative assessment of the associations between XRCC1 polymorphisms and bladder cancer risk [J]. World J Surg Oncol, 2013, 11:58.
- [30] SHEN H, CAO J, HONG Z, et al. A functional Ser326Cys polymorphism in hOGG1 is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population [J]. PLoS One, 2014, 9(3):e89662.
- [31] SHEN H, DOU J, HAN L, et al. Genetic variation in APE1 gene promoter is associated with noise-induced hearing loss in a Chinese population [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2016, 89(4):621-628.

收稿日期:2018-11-07