

DOI:10.16369/j.oh.er.issn.1007-1326.2020.01.024

·综述·

职业性噪声聋的分子机制研究进展

Review on molecular mechanism of occupational noise-induced hearing loss

窦剑明¹, 廖萍¹, 王祖兵², 王文静¹DOU Jianming¹, LIAO Ping¹, WANG Zubing², WANG Wenjing¹

1. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336; 2. 上海市化工职业病防治院, 上海 200041

摘要:职业性噪声聋是劳动者因长期接触噪声而发生的听力损失, 噪声是最常见的职业病危害因素之一, 除了可以引起听力损失, 还会影响身体其他机能。因此, 职业性噪声聋的防治至关重要。文章从职业性噪声聋发病的分子机制、易感基因的筛查及临床防治手段等方面综合分析职业性噪声聋的研究进展, 为寻找有效的职业性噪声聋防治方法提供线索。

关键词:职业性噪声聋; 噪声暴露; 易感基因; 分子机制; 防治

中图分类号: R135.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2020)01-0097-06

引用: 窦剑明, 廖萍, 王祖兵, 等. 职业性噪声聋的分子机制研究进展 [J]. 职业卫生与应急救援, 2020, 38(1): 97-102.

职业性听力损失(occupational hearing loss, OHL)是由于职业危害(如过度的噪声和耳毒性化学物质或人身伤害)而导致的听力损失, 包括感音性、传导性或混合性听力损失。由噪声过度暴露引起的OHL也称为噪声性耳聋(noise-induced hearing loss, NIHL), 对健康有多种有害影响, 包括易怒、失眠、疲劳和听力下降等^[1]。NIHL是感音神经性听力损失的第二常见形式^[2], 仅次于年龄相关性听力障碍(age-related hearing impairment, ARHI)。NIHL是由环境因素和遗传因素联合作用引起的复杂疾病, 诱因包括职业噪声暴露、其他风险因素(如溶剂、药物)、生活方式(吸烟和饮酒状况)以及遗传风险因素等。

长期连续暴露于噪声声级超过工作场所有害因素职业接触限值, 即8 h等效声级 ≥ 85 dB, 可导致职业性噪声聋^[3]。早期出现以4 000 Hz为主的高频听损, 之后逐渐表现为进行性听力下降。噪声性耳聋的主要病理改变为耳蜗损伤。外耳接收声音, 该声音通过中耳小骨传输到内耳, 耳蜗与前庭迷路一起构成内耳骨迷路, 耳蜗核心的科尔蒂器为听觉传导器官, 将声音信号转换为相应的神经信号沿前庭耳蜗神经传输, 交送大脑的中枢听觉系统接受进一步处理, 实现听觉知觉。早期噪声性耳聋会造成听神经突触间隙递质可逆性改变, 表现为暂时性阈移(temporary threshold shift, TTS)。噪声长期过度刺激会导致耳蜗

毛细细胞的坏死和凋亡, 形成永久性阈移(permanent threshold shift, PTS), 表现为细胞间连接蛋白断裂、细胞膜破损, 科尔蒂器的塌陷崩解, 耳蜗神经纤维逆行退行性病变及耳蜗螺旋神经节细胞(spiral ganglion neurons, SGNs)变性和缺失^[4-5]。本文将从职业性噪声聋发病的分子机制、易感基因的筛查及临床防治手段等方面进行综述, 以期后续研究提供线索。

1 NIHL的分子机制

1.1 自由基损伤

Lim和Melnick^[6]最早提出在NIHL中代谢功能的急剧改变导致耳蜗科尔蒂器的损伤致聋。在暴露于耳毒性药物或者强噪声后, 耳蜗组织中可以立即检测到活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生, 且ROS可以在耳蜗细胞中持续存在7~10 d, 持续的氧化应激可以进一步引起进行性耳蜗损伤^[7]。正常情况下, 人体内氧自由基的产生和清除处于动态平衡。当机体损伤出现炎症反应或病变时, 体内自由基平衡被打破, 多余的自由基会与细胞内的DNA、蛋白质、胞质分子、细胞表面受体等发生反应引起损伤。线粒体是产生ROS的主要来源。噪声暴露后, 线粒体有氧呼吸增加, 未被有效中和的ROS通过产生大量超氧化物与脂质过氧化物进入细胞质, 最终导致耳蜗细胞死亡。另外, ROS刺激产生的血管活性脂质过氧化产物可降低耳蜗的血流量, 内耳缺血及再灌注可以进一步加剧ROS的产生。ROS的产生还可以与NF- κ B信号通路相互作用导致白介素IL-6和肿瘤坏死因子- α

基金项目: 上海市卫生健康委员会面上项目(201940114)

作者简介: 窦剑明(1993—), 女, 硕士研究生

通信作者: 王文静, 主任医师, E-mail: wangwenjing@scdc.sh.cn

(TNF- α)等促炎性细胞因子的产生^[8]。

1.2 耳蜗毛细胞(hair cell, HC)的凋亡/死亡

1.2.1 胱天蛋白酶(cysteinylasspartatespecific proteinase, Caspase)依赖性途径

Caspase 依赖性的毛细胞损伤途径包括内源性和外源性。外源性途径为细胞外刺激通过诱导跨膜死亡受体启动细胞死亡信号,活化 Caspase 8 与 Caspase 3 并激活下游通路,导致耳蜗外毛细胞凋亡^[9]。内源性细胞死亡信号主要来自线粒体膜通透性的改变。游离的钙离子从内质网(endoplasmic reticulum, ER)流入线粒体会导致线粒体膜电位的丧失和膜通透性的增加^[10]。噪声暴露后,通过 L 型钙通道进入外毛细胞、线粒体和内质网中的游离的钙离子也会逐渐积聚并影响膜通透性。膜通透性的变化刺激产生了 Caspase 9 并促使线粒体释放细胞色素 C,导致细胞程序性死亡,该过程依赖 ROS 的形成。Bcl-2 家族成员则在 Caspase 的上游发挥功能,作为细胞凋亡过程中的检查点,主要调控线粒体相关的凋亡途径。Bcl-2 家族包括两组:抗凋亡成员 Bcl-2 和 Bcl-xL,促凋亡成员 Bax 和 Bak。Bcl-xL 位于线粒体外膜,抑制线粒体细胞色素 C 的释放及钙离子的积累。促凋亡的 Bak 主要位于正常细胞的胞浆中,受到凋亡刺激后转位至线粒体,促进 Caspase 9 的活化及线粒体细胞色素 C 的释放。研究表明,噪声暴露后 TTS 可以上调 HC 内 Bcl-xL 的表达,PTS 上调 Bak 的表达^[11]。另一项研究发现在噪声暴露后的成年大鼠中,受体互相作用蛋白(receptor-interacting protein, RIP)也可以参与调控 Caspase 依赖的外毛细胞坏死途径^[12]。

1.2.2 Caspase 非依赖性途径

噪声暴露后,线粒体可以通过线粒体外膜释放凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)和内切核酸酶 G(endonuclease G, Endo G)进入细胞质,在此过程中,Endo G 易位至细胞核以启动细胞凋亡,而 AIF 作为氧化还原因子间接参与该过程。也有部分学者认为 AIF 和 Endo G 都被转移至胞核参与细胞死亡^[13-14]。

1.2.3 JNK/MAPK 通路

c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是细胞内调节细胞凋亡的重要通路。MAPK 是细胞内信号传导的重要载体,作用于质膜受体,细胞内受体和 ROS 下游通过中间信号蛋白依次连接,包括 Src、Ras、Rac/cdc42 和混合谱系激酶蛋白家族成员。被磷酸化的 MAPKs 磷酸化 AP-1 转录复合物的组分,导致多基因起始转录,并与细胞内其他靶蛋白相互作用影响细胞增殖、分化、死亡和细胞存

活。噪声暴露后, Corti 器中 JNK 活化,细胞凋亡标志物经脱氧核苷酸末端转移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)介导的 dUTP 缺口末端标记(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)检测阳性^[15]。针对 JNK 或对 JNK 上游途径的相关因子如 KRas、Rac/cdc42 和混合谱系激酶抑制剂的使用也可以减少噪声诱导的 HC 损失^[16]。另一项研究表明,c-Jun 末端磷酸化位点突变小鼠模型中毛细胞丢失减少,并确定 c-Jun 应激反应是介导外毛细胞死亡的旁分泌机制,c-Jun 磷酸化是引起细胞应激的噪声水平的生物标志物^[17]。提示 JNK/MAPK 在耳蜗细胞损失中有着重要的调控作用。

1.3 微 RNA(microRNA)

microRNAs 是短单链非编码 RNA 家族,通过靶向 mRNA 抑制蛋白质翻译,参与基因表达调控。每个 microRNA 可以对应多个靶基因,多个 microRNAs 也可以共同调控同一基因的表达。microRNA 在不同生理、生物学和病理过程中都起着至关重要的作用。已有研究表明 microRNA 及 microRNA 相关靶基因参与了内耳发育和疾病中的基因调控^[18]。如 miR-96 种子区域的突变与人类和小鼠的听力损失相关^[19],miR-186 的靶基因 *Xiap* 在转基因小鼠模型中过表达时,可以保护细胞免受 NIHL^[20],miR-124 的预期靶标 P38a/MAPK 参与调控耳蜗应激相关途径以及声损伤后诱导的凋亡途径^[21]。

1.4 转录因子

转录因子 Nob1 可以参与调节螺旋神经节细胞的生物学功能,研究者通过 qPCR 分别比较了 Nob1 在噪声暴露组和对照组大鼠中的表达,并用免疫组化分析了 Nob1 在耳蜗中的表达分布情况^[22]。结果表明,Nob1 的表达量在噪声暴露后显著增加,且 Nob1 mRNA 集中存在于损伤水平较高的耳蜗区域。对于噪声暴露组,Nob1 在科尔蒂器和 SGN 器官的内、外毛细胞中均有表达,但在正常耳蜗组织中并未检测到该基因的表达。这提示 Nob1 在听觉创伤后的听觉功能中可能起着重要作用。尽管目前对于转录因子影响 NIHL 的具体生物学机制尚不清楚,但现有的研究工作以及转录因子之间可能存在的交互作用使研究者们更好地理解毛细胞的再生机制,也为构建 NIHL 的生物标志物模型提供了新的思路。

2 听神经损伤的致聋机制

在动物实验中发现,当出现了严重的听觉损伤时,突触后树突部分会因过度刺激而破裂,从而暂时停止所有听觉输入到听神经的传递,这被称为兴奋性

毒性。通常这种破裂会在约5 d内愈合,使突触恢复功能。愈合过程中,谷氨酸受体的过度表达可导致暂时性耳鸣。同一突触处反复破裂可能最终无法愈合,导致永久性听力损失^[23]。

长时间暴露于高声级噪声还会导致内毛细胞和SGN神经纤维之间的突触间隙中的带状突触的破坏,引起耳蜗突触病或隐性听力丧失。这种类型的听力障碍通常无法通过常规的纯音听力测定法检测到,因此也被称为“隐性”听力损失。这种疾病是累积性的,最终会导致内耳SGN的变性以及听神经纤维与中枢听觉通路之间的神经传递整体功能障碍^[24]。

3 易感基因筛选

ONIHL是一种复杂的疾病,由职业暴露风险因素与遗传因素相互作用共同导致。相似或相同噪声暴露水平下,不同职业的工作者所遭受的听力损害也会有所不同。研究者们也一直致力于研究NIHL发病的遗传机制,并通过不同的研究方法,如病例对照研究、人群队列研究、回顾性分析等等筛选出了一系列NIHL相关的易感基因,为NIHL的风险预测提供了更多理论依据与数据支撑。

3.1 细胞凋亡因子:CASP家族

因为Caspase的激活是细胞凋亡的中心环节,Wu Y等^[25]对浙江省272名NIHL工作者以及272名听觉正常工作者的*CASP1*、*CASP3*、*CASP4*、*CASP5*、*CASP6*、*CASP8*、*CASP9*、*CASP10*和*CASP14*基因中15个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)进行了基因分型,并分析了其SNP与NIHL的相关性。结果显示*CASP3*基因中的两个SNP与NIHL风险相关($P < 0.05$)。NIHL的风险还会随*CASP3*基因的遗传变异以及工作时间的不同而相应改变,提示Caspase的变异与中国人群的NIHL的风险有关。

3.2 DNA损伤修复相关基因

氧化物的副产物会对DNA产生氧化损伤,引起DNA突变(如DNA单链或双链断裂,DNA交联等),引发多种人类疾病。因此DNA损伤修复对于听觉维持和神经系统的完整性也起着十分重要的作用。8-羟基鸟嘌呤是DNA氧化损伤较有代表性的产物,DNA损伤修复相关蛋白人源8-羟基鸟嘌呤DNA糖苷酶(hOGG1)是碱基切除修复(base excision repair, BER)途径中的关键酶,靶向清除8-羟基鸟嘌呤,完成DNA损伤修复。2015年一项针对612名NIHL工人和615名听力正常工人中*hOGG1*基因的多态性研究发现了*hOGG1*与NIHL的相关性。基因分型结果显示,与携带*hOGG1* Ser/Ser的人群相比,携带*hOGG1* Cys/Cys

基因型的工人NIHL在统计学上呈显著增加态势。这表明*hOGG1* Ser326Cys位点多态性(rs1052133)与NIHL存在相关性,同时也提示*hOGG1* Cys/Cys可能是汉族人群一项NIHL遗传易感性标记^[26]。

3.3 氧化应激相关基因

耳蜗的能量代谢十分活跃,与氧化应激相关基因的多态性在NIHL的发生发展中也起着十分重要的作用,与氧化应激相关的NIHL易感基因如*Catalase* (*CAT*)、*GSTM1*、*PON2*、*ATP2B2*等^[27]。研究结果显示,携带*GSTM1*无效基因型的人群NIHL患病风险显著增加^[28],*PON2*显著影响了汉人群中的NIHL易感性^[29],对氧磷酶2(*PON2*)编码蛋白可以在细胞水平上发挥抗氧化作用,其缺乏会增加ROS的产生。*ATP*转运钙质膜2基因(*ATP2B2*)在耳蜗外毛细胞中的高表达在细胞内钙稳态中发挥重要作用^[30]。其他队列研究还表明,*SOD1*与*GPX1*的基因多态性与NIHL呈正相关。多个基因敲除的小鼠研究结果还提示,*PMCA2*、*CDH23*(*Otocadherin23*)等基因也可能影响NIHL的易感性,这也为相关的人群队列关联分析提供了线索^[31-32]。

3.4 热休克蛋白家族基因

热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)可被多种物理和生理压力如噪声和耳毒性药物诱导表达,帮助细胞维持正常的生理活动。哺乳动物的HSPs根据相对分子质量大小分为6个家族:HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40, HSP27。其中HSP70家族最为保守也最为重要^[33]。噪声刺激后,耳蜗中可以检测到HSP70家族中*HSPA1A*、*HSPA1B*和*HSPA1L*这3个基因的表达。为了探究HSP70基因(*HSPA1A*、*HSPA1B*和*HSPA1L*)SNP多态性与NIHL的关系,研究者从河南省3790名受噪声影响的工人中选择了286例听力损失病例以及286例对照病例,选择4个SNP进行基因分型。随后通过条件logistic回归分析了HSP70家族等位基因和基因型对NIHL的影响。结果表明HSP70基因的rs2763979基因座可能与中国人对NIHL的易感性有关,因此,HSP70也可能为NIHL易感基因之一^[34]。

3.5 转录因子

已有研究证明,转录因子参与调节科尔蒂器的耳蜗生长和细胞命运。如转录因子EYA4和GRHL2参与了科尔蒂器的组成,其中EYA4通过其蛋白质磷酸酶活性起作用,使科尔蒂器成熟器官能够持续发挥功能,该因子的一些突变与进行性听力丧失呈现相关性^[35]。GRHL2(Grainyhead like 2)基因在耳蜗管内的上皮细胞中高度表达,它可以维持上皮组织,其遗传变异与年龄相关的听力障碍相关^[36]。转录因子DFNA5的基

因突变参与诱导了常染色体显性遗传性听力损失。目前推论 *DFNA5* 中的突变可能通过激活细胞凋亡而对感觉神经性听力损失和致癌起作用^[37]。为了继续探索 *EYA4*、*GRHL2* 和 *DFNA5* 在中国人群中的遗传易感特征,Zhang X 等^[38]使用 Fluidigm 平台上的纳米流体动态阵列对 476 名 NIHL 工作者和 475 名正常听力工作者的 *EYA4*、*GRHL2* 和 *DFNA5* 基因中的 12 个 SNP 进行了分型,结果同样证明了 *EYA4*、*GRHL2* 和 *DFNA5* 基因的遗传变异及其与职业噪声暴露的相互作用可能在 NIHL 的发生中起着重要作用。

3.6 单基因性耳聋基因

MYH14 也称为非肌肉 II 重链(NMHCII-C),与另外两条非肌肉链(MYH9 和 MYH10)均是肌球蛋白家族的成员。*MYH14* 突变会导致 *DFNA4* 型听力障碍,且 *MYH14* 已被报道在耳蜗内上皮细胞的神经形成和维持顶细胞连接中发挥作用^[39]。研究人员在两个独立的人群(瑞典和波兰)中对 53 个候选基因中的 644 个 SNP 进行了扩展分析。其中 *MYH14* 中的两个 SNP 在波兰人群样本中与 NIHL 呈正相关,在瑞典人群样本中与噪声暴露水平有显著的交互作用^[40-41]。原钙黏蛋白 15 基因(*PCDH15*)是钙黏蛋白超家族的成员。它编码一种完整的膜蛋白并介导钙依赖性细胞间黏附,参与维持正常的视网膜和耳蜗功能,研究表明 *PCDH15* 的遗传变异可以改变 NIHL 患病风险^[42]。

虽然目前研究者们已经筛选出了许多 NIHL 相关易感基因,但由于人群样本数量以及个体情况不能完全匹配的局限性,研究者们仍然需要在其他生物样本中设计独立实验进行验证,更好地完善 NIHL 研究的上游筛选、下游验证工作。同时,对于已筛选的易感基因,也需要进一步研究其相关分子通路,分析其可能存在的相互作用、调控功能以及与环境因素的交互影响等等,辅助完善 NIHL 的分子标志物模型的建立。

4 预防及控制措施

目前 NIHL 的防治措施主要为物理降噪以及药物缓解治疗。物理措施包括主、被动降噪装置,如工程防控及个人防护,同时还需开展相应的噪声聋防治教育的干预工作。此外,由于噪声聋带来的听力损失是永久性的,无法治愈,长期以来,研究者们也一直在探索关于药物治疗的方案,主要有如下研究进展。

4.1 抗氧化剂及相关化合物

为了消除氧化应激引起的耳蜗细胞及血管纹细胞的破坏,可以使用抗氧化剂来抵消自由基的堆积。如利用水溶性辅酶 Q10 类似物 Qter 全身给药可以有

效减少氧化诱导的耳蜗损伤、听力损失和皮质树突损伤^[43]。抗氧化剂治疗还可通过减少耳蜗中噪声引起的氧化还原失衡和声通路上游的去铁化作用来恢复听觉皮层神经元的形态和听力功能。为了限制 ROS 副作用的产生,机体自身存在一套抗氧化酶系统,包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)等^[44]。SOD 可以将超氧化物转化为过氧化氢,过氧化氢被过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶去除。这提示有效减轻超氧化物带来的损伤不仅需要提高 SOD 水平,还需要提高过氧化氢酶或谷胱甘肽过氧化物酶的水平,为抗氧化方法治疗 NIHL 提供了补充方案。

动物模型结果证明,噪声暴露前后,抗氧化剂如谷胱甘肽(GSH)、D-甲硫氨酸、依布硒啉(ebselen)(GPx1 类似物)、白藜芦醇、抗坏血酸水溶性辅酶 Q1053 等的使用均可减弱 NIHL^[45]。当 A1 腺苷受体激动剂、阿魏酸、D-甲硫氨酸或 ROS 和 RNS 清除剂水杨酸酯和 trolox^[46]联合给药时效果更为显著^[47]。

4.2 神经营养性因子

神经营养因子的疗效随单个化合物和给药剂量的不同而变化^[48]。如胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)可以减少自由基的生成,以及通过诱导钙结合蛋白和干扰凋亡因子来调节细胞内 Ca^{2+} 。

4.3 离子通道阻滞剂

依据钙离子介导毛细胞的损伤的机制,研究者发现阻断小鼠和豚鼠的 L 型电压门控的 Ca^{2+} 通道可以防治 NIHL^[49]。此外,镁摄入不足的小鼠 NIHL 易感性要高于正常小鼠,因此镁也可以减少钙离子的流入并阻断毛细胞凋亡^[50]。

4.4 抗凋亡药物

动物实验结果证明,通过阻止凋亡级联反应(例如 JNK/MAPK)可以预防 NIHL。如 JNK 抑制剂内耳局部给药,JNK 抑制剂维甲酸口服均可使小鼠免受 NIHL^[51]。但也有实验发现,凋亡抑制剂如泛半胱天冬酶抑制剂(ZVAD)的使用虽然部分抑制了毛细胞的凋亡,但 OHC 坏死样死亡增多。这提示 NIHL 的治疗可能需要双管齐下。

以上提及的均为动物实验的结果,也有部分抗氧化剂和抑制细胞死亡的药物在人体实验中得到了部分验证,如 N-乙酰半胱氨酸(NAC),天冬氨酸镁的口服镁,维生素 B12,抗凋亡剂 JNK 配体 AM-111^[45],但目前临床用药主要用于改善急性听觉创伤。2007 年有研究者给鞭炮暴露后的患者鼓室内注射 AM-111,发现 AM-111 对至少两例急性创伤患者具有治疗作

用^[52]。临床抗氧化剂的使用也表现出不错的疗效,抗生素注射别嘌呤醇、类胡萝卜素、 α -D-生育酚和甘露醇等可降低噪声暴露后的阈值漂移。动物实验和人体实验均证明口服抗氧化剂 Ebselen 可以通过清除过氧化氢和活性氧,降低噪音诱发的 TTS 和 PTS^[53-54]。

高压氧疗法(HBO)与皮质类固醇的联合疗法对急性噪声创伤也十分有效。急性噪声暴露会引起内耳发炎和氧气供应减少,而皮质类固醇可以阻碍炎症反应的发生,HBO 可提供充足的氧气。这种疗法在听觉创伤后 3 d 内开始均有效,因此,这也是耳鼻喉科在紧急情况时采用的疗法^[55]。

5 结语与展望

NIHL 是一个复杂的过程,由多个细胞凋亡因子、多种细胞内通路共同参与调控。尽管目前对于 NIHL 尚无明确治疗方案,但研究者们一直致力于噪声防护和康复设备的研发,以及相关小分子化合物、小分子抑制剂和基因疗法的研究,以探讨 NIHL 精准治疗的方法。另外,研究者们也在不断探索关键细胞替换的机制,即用再生细胞替换受损的毛细胞或刺激毛细胞再生的机制。随着科学研究方法的逐渐完善,噪声性耳聋的干预和治疗策略也会不断取得突破。

参考文献

- [1] MIRZA R, KIRCHNER D B, DOBIE R A, et al. Occupational noise-induced hearing loss [J]. *J Occup Environ Med*, 2018, 60 (9): e498-e501.
- [2] GUSKI R, SCHRECKENBERG D, SCHUEMER R. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A systematic review on environmental noise and annoyance [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(12): 1539.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 职业性噪声聋的诊断: GBZ 49-2014 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [4] LIBERMAN M C. Noise-Induced hearing loss: permanent versus temporary threshold shifts and the effects of hair cell versus neuronal degeneration [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 875: 1-7.
- [5] 孙建和, 杨仕明, 刘军, 等. 噪声引起的耳蜗显微和超微结构损伤 [J]. *中华耳科学杂志*, 2011, 9(3): 272-275.
- [6] LIM D J, MELNICK W. Acoustic damage of the cochlea. A scanning and transmission electron microscopic observation [J]. *Arch Otolaryngol*, 1971, 94(4): 294-305.
- [7] YAMASHITA D, JIANG H Y, SCHACHT J, et al. Delayed production of free radicals following noise exposure [J]. *Brain Res*, 2004, 1019(1/2): 201-209.
- [8] FETONI A R, PACIELLO F, ROLES I R, et al. Targeting dysregulation of redox homeostasis in noise-induced hearing loss: oxidative stress and ROS signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 135: 46-59.
- [9] NICOTERA T M, HU B H, HENDERSON D. The caspase pathway in noise-induced apoptosis of the chinchilla cochlea [J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2003, 4(4): 466-477.
- [10] ESTERBERG R, HAILEY D W, RUBEL E W, et al. ER-mitochondrial calcium flow underlies vulnerability of mechanosensory hair cells to damage [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(29): 9703-9719.
- [11] YAMASHITA D, MINAMI S B, KANZAKI S, et al. *Bcl-2* genes regulate noise-induced hearing loss [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(4): 920-928.
- [12] ZHENG H W, CHEN J, SHA S H. Receptor-interacting protein kinases modulate noise-induced sensory hair cell death [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1262.
- [13] YAMASHITA D, MILLER J M, JIANG H Y, et al. AIF and EndoG in noise-induced hearing loss [J]. *Neuroreport*, 2004, 15 (18): 2719-2722.
- [14] HAN W, SHI X, NUTTALL A L. AIF and endoG translocation in noise exposure induced hair cell death [J]. *Hear Res*, 2006, 211 (1/2): 85-95.
- [15] WANG J, RUEL J, LADRECH S, et al. Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase-mediated mitochondrial cell death pathway restores auditory function in sound-exposed animals [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(3): 654-666.
- [16] PIRVOLA U, XING-QUN L, VIRKKALA J, et al. Rescue of hearing, auditory hair cells, and neurons by CEP-1347/KT7515, an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase activation [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(1): 43-50.
- [17] ANTONEN T, HERRANEN A, VIRKKALA J, et al. c-Jun N-terminal phosphorylation: biomarker for cellular stress rather than cell death in the injured cochlea [J]. *eNeuro*, 2016, 3(2): PMC4877566.
- [18] RUDNICKI A, ISAKOV O, USHAKOV K, et al. Next-generation sequencing of small RNAs from inner ear sensory epithelium identifies microRNAs and defines regulatory pathways [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15: 484.
- [19] MAHMOUDIAN-SANI M R, MEHRI-GHAHFAROKHI A, AHMADINEJAD F, et al. MicroRNAs: effective elements in ear-related diseases and hearing loss [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274 (6): 2373-2380.
- [20] WANG J, TYMCZYSZYN N, YU Z, et al. Overexpression of X-linked inhibitor of apoptosis protein protects against noise-induced hearing loss in mice [J]. *Gene Ther*, 2011, 18(6): 560-568.
- [21] TADROS S F, D'SOUZA M, ZHU X, et al. Apoptosis-related genes change their expression with age and hearing loss in the mouse cochlea [J]. *Apoptosis*, 2008, 13(11): 1303-1321.
- [22] HAN Y, HONG L, CHEN Y, et al. Up-regulation of Nob1 in the rat auditory system with noise-induced hearing loss [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 491(1): 79-82.
- [23] MOSER T, STARR A. Auditory neuropathy-neural and synaptic mechanisms [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(3): 135-149.
- [24] SHI L, CHANG Y, LI X, et al. Cochlear synaptopathy and noise-induced hidden hearing loss [J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 6143164.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] SHEN H, HUO X, LIU K, et al. Genetic variation in *GSTM1* is associated with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population [J]. *J Occup Environ Med*, 2012, 54(9): 1157-1162.
- [29] LI X, CAO J, WANG J, et al. *PON2* and *ATP2B2* gene polymorphisms with noise-induced hearing loss [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(3): 430-438.
- [30] YANG W, LIU J, ZHENG F, et al. The evidence for association of *ATP2B2* polymorphisms with autism in Chinese Han population [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61021.
- [31] LIU YM, LI XD, 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.
- [32] 温贤忠, 丘创逸, 李旭东, 等. *GPX-1* 单核苷酸多态性与噪声性听力损失易感性关联的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2014, 32(8): 568-572.
- [33] KHALIL A A, KABAPY N F, DERAZ S F, et al. Heat shock proteins in oncology: diagnostic biomarkers or therapeutic targets? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1816(2): 89-104.
- [34] LI Y, YU S, GU G, et al. Polymorphisms of heat shock protein 70 genes (*HSPA1A*, *HSPA1B* and *HSPA1L*) and susceptibility of noise-induced hearing loss in a Chinese population: a case-control study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171722.
- [35] WAYNE S, ROBERTSON N G, DECLAU F, et al. Mutations in the transcriptional activator *EYA4* cause late-onset deafness at the *DFNA10* locus [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(3): 195-200.
- [36] VAN LAER L, VAN EYKEN E, FRANSEN E, et al. The grainyhead like 2 gene (*GRHL2*), alias *TFCP2L3*, is associated with age-related hearing impairment [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(2): 159-169.
- [37] OP DE BEECK K, VAN CAMP G, THYS S, et al. The *DFNA5* gene, responsible for hearing loss and involved in cancer, encodes a novel apoptosis-inducing protein [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(9): 965-973.
- [38] ZHANG X, LIU Y, ZHANG L, et al. Associations of genetic variations in *EYA4*, *GRHL2* and *DFNA5* with noise-induced hearing loss in Chinese population: a case-control study [J]. *Environ Health*, 2015, 14: 77.
- [39] EBRAHIM S, FUJITA T, MILLIS BA, et al. NMII forms a contractile transcellular sarcomeric network to regulate apical cell junctions and tissue geometry [J]. *Curr Biol*, 2013, 23(8): 731-736.
- [40] KONINGS A, VAN LAER L, WIKTOREK-SMAGUR A, et al. Candidate gene association study for noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations [J]. *Ann Hum Genet*, 2009, 73(2): 215-224.
- [41] SLIWINSKA-KOWALSKA M, PAWELCZYK M. Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: a human studies review [J]. *Mutat Res*, 2013, 752(1): 61-65.
- [42] ZHANG X, LIU Y, ZHANG L, et al. Genetic variations in protocadherin 15 and their interactions with noise exposure associated with noise-induced hearing loss in Chinese population [J]. *Environ Res*, 2014, 135: 247-252.
- [43] FETONI AR, DE BARTOLO P, ERAMO SL, et al. Noise-induced hearing loss (NIHL) as a target of oxidative stress-mediated damage: cochlear and cortical responses after an increase in antioxidant defense [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(9): 4011-4023.
- [44] LAUTERMANN J, CRANN SA, MCLAREN J, et al. Glutathione-dependent antioxidant systems in the mammalian inner ear: effects of aging, ototoxic drugs and noise [J]. *Hear Res*, 1997, 114(1-2): 75-82.
- [45] SHA S H, SCHACHT J. Emerging therapeutic interventions against noise-induced hearing loss [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(1): 85-96.
- [46] FETONI A R, MANCUSO C, ERAMO S L, et al. In vivo protective effect of ferulic acid against noise-induced hearing loss in the guinea-pig [J]. *Neuroscience*, 2010, 169(4): 1575-1588.
- [47] KIL J, LOBARINAS E, SPANKOVICH C, et al. Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10098): 969-979.
- [48] SHIBATA S B, OSUMI Y, YAGI M, et al. Administration of amitriptyline attenuates noise-induced hearing loss via glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) induction [J]. *Brain Res*, 2007, 1144: 74-81.
- [49] UEMAETOMARI I, TABUCHI K, NAKAMAGOE M, et al. L-type voltage-gated calcium channel is involved in the pathogenesis of acoustic injury in the cochlea [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 218(1): 41-47.
- [50] JOACHIMS Z, BABISCH W, ISING H, et al. Dependence of noise-induced hearing loss upon perilymph magnesium concentration [J]. *J Acoust Soc Am*, 1983, 74(1): 104-108.
- [51] WANG J, VAN DE WATER TR, BONNY C, et al. A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(24): 8596-8607.
- [52] SUCKFUELL M, CANIS M, STRIETH S, et al. Intratympanic treatment of acute acoustic trauma with a cell-permeable JNK ligand: a prospective randomized phase I/II study [J]. *Acta Otolaryngol*, 2007, 127(9): 938-942.
- [53] LYNCH E D, KIL J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss [J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10(19): 1291-1298.
- [54] GUIARD J, FIEGE B, KITOV P I, et al. "Double-click" protocol for synthesis of heterobifunctional multivalent ligands: toward a focused library of specific norovirus inhibitors [J]. *Chemistry*, 2011, 17(27): 7438-7441.
- [55] BAYOUMY A B, VAN DER VEEN EL, VAN OOIJ PAM, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy and corticosteroid therapy in military personnel with acute acoustic trauma [J/OL]. (2019-01-05)[2019-10-29]. *J R Army Med Corps*, <https://militaryhealth.bmj.com/content/early/2019/01/05/jramc-2018-001117>.