· 流行病学研究 ·

CASP3 和 CASP7 基因多态性与噪声性听力损失易感性关系*

齐明键[1], 高鹤[1], 曹承建[2], 邵玉仙[2], 谭晓华[3], 张进霞[1], 吴茵茵[3], 杨磊[1,3]

摘　要: 目的　探讨细胞凋亡通路相关基因 CASP3 和 CASP7 多态性与中国汉族人群噪声性听力损失(NIHL)易感性之间的关联。**方法**　研究对象来自 2014 年杭州市 1 549 名噪声接触工人听力损失的横断面调查, 采用 1∶1 配对病例对照研究, 病例组为电测听双耳高频平均听阈 > 25 dB(A)的工人, 对照组为性别、年龄、接噪工龄、工作岗位与病例匹配且双耳所有频段听阈均≤25 dB(A)的工人, 共 272 对。PCR - LDR 法检测 2 个 SNP 位点的基因型。采用多因素条件 logistic 回归模型分析 SNP 位点与 NIHL 的关联, 并以叉生分析计算基因 - 环境交互作用。**结果**　χ^2 检验分析发现, CASP3 基因 rs1049216 等位基因(C、T)频率组间分布有统计学差异($OR = 0.68$, 95% $CI = 0.50 \sim 0.93$), 而基因型频率组间差异无统计学意义($P > 0.05$); CASP7 基因 rs10787498 等位基因及基因型频率组间分布均无统计学意义($P > 0.05$); 多因素条件 logistic 回归显示, CASP3 基因 rs1049216 中, 与野生基因型 CC 相比, 突变基因型(CT + TT)为 NIHL 的保护因素(调整 $OR = 0.65$, 95% $CI = 0.43 \sim 0.97$); 叉生分析表明 rs1049216 位点与文化程度、睡眠时间存在交互作用($P \leq 0.001$), NIHL 的危险性降低(OR 值变小)。**结论**　CASP3 基因 rs1049216 位点可能与中国汉族人群 NIHL 易感性有关, 且可能与文化程度、睡眠时间存在交互作用。

关键词: CASP3; CASP7; 噪声性听力损失; 单核苷酸多态性

中图分类号: R 764.43+3　**文献标志码**: A　**文章编号**: 1001-0580(2017)06-0905-07　DOI: 10.11847/zgggws2017-33-06-10

Association of CASP3 and CASP7 gene hpolymorphism with susceptibility of noise-induced hearing loss in Chinese Han workers

QI Ming-jian*, GAO He, CAO Cheng-jian, et al (* *Department of Preventive Medicine, Medical College, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region* 832003, China)

Abstract: Objective　To investigate the association between CASP3 and CASP7 gene polymorphism and the susceptibility of noise-induced hearing loss (NIHL) in a Chinese Han occupation population. **Methods**　A 1∶1 case-control study was conducted among 272 cases with high frequency hearing threshold of > 25 decibels (dB) and 272 gender-, age-, years of noise exposure-, and workplace-matched controls with the threshold of ≦ 25dB selected from a total of 1 549 noise-exposed workers in Hangzhou city. The genotypes of CASP3 rs1049216 and CASP7 rs10787498 were determined with polymerase chain reaction-ligase detection reaction (PCR-LDR). The associations of genetic variations of CASP3 and CASP7 with NIHL were assessed by using multivariate logistic regression, and dichotomy analysis was used to evaluate the interaction between environmental risk factors and gene polymorphism on HIHL. **Results**　There was no statistical difference in the frequency of alleles and genotypes of CASP7 rs10787498 between cases and controls. But genetic variation of CASP3 rs1049216 was associated with NIHL; the subjects with mutant allele (CT or TT) of CASP3 rs1049216 showed a decreased NIHL risk (adjusted odds ratio [OR] = 0.65, 95% confidence interval [95% CI]: 0.43 - 0.97). The results of dichotomy analysis revealed interactions between genotype of CASP3 rs1049216 and environment risk factors including education level and sleeping time. **Conclusion**　There is a correlation between CASP3 rs1049216 mutation and the susceptibility of NIHL and there are interactions between the influences of CASP3 rs1049216 polymorphism and educational level and sleeping time on the susceptibility of NIHL in Chinese Han workers.

Key words: CASP3; CASP7; noise-induced hearing loss; single-nucleotide polymorphism

噪声性听力损失(noise-induced hearing loss, NIHL)是一种由于劳动者长期暴露于噪声环境所引起的渐进性感音性听觉损害, 约占全球范围内成人听力损失的 16%, 仅次于老年性耳聋, 其中发展中国家明显高于发达国家[1]。中国约有 1 000 万工人在噪声超标环境下工作, 其中约有 100 多万人患有不同程度的职业性耳聋[2]。NIHL 是遗传和环境因素共同作用而导致的一类复杂性综合征[3]。研究表明, 无论是动物实验还是人群研究, 在相同暴露条件下, 动物或人的听阈上移幅度不同, 且相差较大, 提示 NIHL 存在明显的个体易感性差异[4-5]。目前人群研究中已发现的 NIHL 可能易感基因有钾离子通道相关基因[6-7]、内耳结构相关基因[8-9]及氧化应激基因[10-13]等。近年来, 虽然国内外学者对

* **基金项目**: 浙江省重点科技创新团队项目(2011R50021); 杭州市卫生科技计划一般项目(2014A70)
作者单位: 1. 石河子大学医学院预防医学教研室, 新疆 石河子 832003; 2. 杭州市职业病防治院; 3. 杭州师范大学医学院
作者简介: 齐明键(1991 -), 男, 山东临沂人, 硕士在读, 研究方向: 分子流行病学。
通讯作者: 杨磊, E-mail: yanglei62@hznu.edu.cn; 吴茵茵, E-mail: hishi1011@zju.edu.cn
数字出版日期: 2016 - 4 - 27 13:01
数字出版网址: http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20160427.1301.002.html

NIHL 进行了大量研究,但其遗传机制尚不明了,需进一步阐明[14]。NIHL 的发生是以耳蜗毛细胞损伤和死亡为基础的,凋亡是噪声引起毛细胞死亡方式之一[15],半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)家族的活化是导致细胞凋亡的中心环节,其中 CASP3 和 CASP7 是主要执行者。国外文献报道,caspase-3(CASP3)和 caspase-7(CASP7)基因多态与川崎病、肿瘤等发病密切相关[16-18],但与 NIHL 易感性的相关研究国内外报道较少。为此,本研究采用基于人群的病例对照研究,从 2014 年 3—12 月浙江省杭州市职业性噪声暴露工人的横断面调查中筛选出 NIHL 接噪工人和听力正常的接噪工人各 272 人,旨在了解汉族人群中 CASP3 和 CASP7 基因多态性与 NIHL 易感性的关联性,为 NIHL 危险人群的筛检及早期预警提供人群研究资料和理论依据。

1　对象与方法

1.1　对象　纳入标准:(1)噪声暴露≥1 年的汉族工人;(2)接触噪声前听力正常;(3)无高血压、高血脂等现患疾病,无中耳炎、颅脑损伤等既往病史,无耳毒性药物服用史、无家族性遗传耳聋史及爆震性耳聋史;(4)在听力检查前 1 个月内无发热史及其他常见病,如流感、腹泻 、肺炎、肝炎等。于 2014 年 3—12 月,以统一的纳入标准选择浙江省杭州市机械加工、包装印刷、钢构生产等 16 家企业的噪声暴露工人共 1 549 人,其中男性 1 341 人,占 86.6%;女性 208 人,占 13.4%。采用 1∶1 配对病例对照研究设计,根据上述纳入标准,结合听力检查资料和现场噪声暴露资料,以双耳高频平均听阈 >25 dB(A)且不接触其他职业性危害因素的研究对象为病例人群,共 272 名工人;对照组选择与病例组工人同企业、同作业岗位,且双耳所有频段(包括 500、1 000、2 000、3 000、4 000、6 000 Hz)听阈均≤25 dB(A)的工人,按同性别、同年龄(±5 岁),同接噪工龄(±1 年)的要求 1∶1 配对。

1.2　方法　根据课题要求,自行设计噪声接触工人个体情况调查表,主要内容包括:一般人口学资料,生活行为习惯(吸烟、睡眠、耳机使用等,其中吸烟分为从不吸烟,每周吸卷烟超过 4 次为偶尔吸烟,但平均每天不足 1 支,每天吸卷烟 1 支以上,连续或累计 6 个月为经常吸烟),噪声接触情况(噪声接触史、接噪工龄)和个体防护情况(其中耳塞佩戴 <1 d/周为不佩戴,1~2 d/周为有时佩戴,≥3 d/周为经常佩戴),职业性有害因素接触情况,现患疾病情况、中耳炎等既往史、爆震性耳聋和家族性遗传史等。所有调查表均由经过培训的本课题组成员在征得研究对象知情同意并签字后采用面对面方式询问后填写。

1.3　听力检查和现场噪声测量　由杭州市职业病防治院耳鼻喉科医师参照《职业性噪声聋诊断标准》(GBZ49—2007)[19]的要求,在本底值噪声 <25 dB(A)的隔音室内,对所有对象进行左、右耳 500、1 000、2 000、3 000、4 000、6 000 Hz 6 个频率的纯音气导听阈测试,所有对象检查前均要求脱离噪声环境至少 16 h,纯音测听结果按《声学一听阈与年龄关系的统计分布》(GB/T7582—2004)进行年龄和性别修正[20],计算双耳高频(3 000、4 000、6 000 Hz)平均听阈,参照《GBZ49—2007》[19],双耳高频平均听阈 >25 dB(A)者为双耳高频听力损失,反之则为非双耳高频听力损失。现场噪声测量依据《工作场所物理因素测量第 8 部分:噪声》(GBZ/T189.8—2007)[21],使用国产 AWA6218 型噪声统计分析仪(北京中西远大科技有限公司)进行分时段定点检测,生成 8 h 等效连续 A 声级(LAeq. 8h)。根据环境噪声值及接噪工龄计算累积噪声暴露量(CNE)[22],以量化每个研究对象的噪声暴露,其公式为 $CNE = LAeq.8h + 10\log^{T}$(LAeq. 8 h 为 8 h 等效连续 A 声级,T 为接噪工龄)。同时按国家有关标准规范对其他职业性危害因素进行现场识别、调查和检测,识别的职业病危害因素包括高温、粉尘、振动、有机溶剂(苯及同系物、苯乙烯、丙烯腈等)、重金属(铅、锰、镍等)等。

1.4　SNP 位点的选择和基因分型　基于 dbSNP 数据库(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/)、千人基因组计划(http://www.1 000genomes.org/)、SNP 功能分析软件 Variant Effect Predictor(http://asia.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html)及 SNP Function Prediction(http://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.htm),选取 CASP3 和 CASP7 基因上潜在的功能性 SNP 位点。入选标准:(1)位于功能区:启动子区、编码区、5′UTR 区、以及 3′UTR 区等;(2)中国汉族人群最小等位基因频率(MAF)≥0.1;(3)文献报道 CASP3 和 CASP7 与疾病关联的 SNP 位点。根据以上选择标准,选择 rs1049216 和 rs10787498 两位点进行分析。采集噪声接触工人静脉血 5 mL,加入乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid,EDTA)钠盐抗凝,应用天根血液基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA,基因分型授权上海捷瑞公司完成,捷瑞公司采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)-连接酶检测反应(ligase detection reaction,LDR)方法检测 CASP3 和 CASP7 基因多态性。随机抽取 10% 的样本进行重复检测,实验结果一致率为 100%。

1.5　统计分析　利用 Epi Data 3.1 建立数据库,使

用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。连续性变量的分析采用 t 检验，分类变量的分析采用 χ^2 或 Wilcoxon 秩检验，Hardy-Weinberg 平衡采用 χ^2 拟合优度检验；采用单因素、多因素条件 logistic 回归分析并计算比值比（*OR*）和 95% *CI*；以叉生分析计算基因 - 环境交互作用。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　研究对象的一般情况和噪声暴露情况

2.1.1　研究对象的一般情况（表 1）　病例组和对照组人群的性别、年龄、文化程度、吸烟差异均无统计学意义（$P>0.05$），而耳机佩戴时间、打电话时间、睡眠时间差异有统计学意义（$P<0.001$）。2 组人群性别完全匹配，年龄分别为（32.48 ± 7.58）和（31.70 ± 7.67）岁。以高频听力损失为因变量，年龄、文化程度、吸烟、耳机佩戴时间等因素为自变量，进行多因素条件 logistic 回归分析，结果表明，文化程度、耳机佩戴时间、打电话时间和睡眠时间与 NIHL 存在统计学关联，*OR* 及其 95% *CI* 分别为 0.64（0.43 ~ 0.95）、1.80（1.23 ~ 2.65）、1.47（1.07 ~ 2.03）、0.44（0.33 ~ 0.58）。

表 1　病例组与对照组一般情况比较

特征	病例组（$n=272$）		对照组（$n=272$）		Z 值	P 值[a]	*OR* 值[b]	95% *CI*[b]
	例数	%	例数	%				
性别								
男	241	88.6	241	88.6	0	1.000		
女	31	11.4	31	11.4				
年龄（岁）								
<35	171	62.9	179	65.8	-1.461	0.144	1.79	0.74 ~ 4.34
36 ~ 49	92	33.8	84	30.9				
≥50	9	3.3	9	3.3				
文化程度								
初中及以下	110	40.4	96	35.3	-1.822	0.068	0.64	0.43 ~ 0.95
高中及中专	118	43.4	123	45.2				
大专及本科	44	16.2	53	19.5				
吸烟								
从不	122	44.9	128	47.1	-1.106	0.269	1.16	0.89 ~ 1.51
偶尔	50	18.4	59	21.7				
经常	100	36.8	85	31.3				
耳机佩戴时间（d/周）								
0	130	47.8	174	64.0	-4.371	<0.001	1.80	1.23 ~ 2.65
1 ~ 2	115	42.3	88	32.4				
≥3	27	9.9	10	3.7				
打电话时间（min/d）								
0	20	7.7	51	18.8	-5.037	<0.001	1.47	1.07 ~ 2.03
1 ~ 15	120	44.1	142	52.2				
≥16	131	48.2	79	29.0				
睡眠时间								
<22:00	56	20.6	128	47.1	-6.888	<0.001	0.44	0.33 ~ 0.58
22:00 ~	86	31.6	77	28.3				
≥23:00	130	47.8	67	24.6				

注：a 两相关样本的 Wilcoxon 秩检验；b 多因素条件 logistic 回归校正表 1 表 2 中的全部因素。

2.1.2　研究对象的噪声暴露情况（表 2）　本研究人群主要接触稳态噪声，噪声暴露强度（LAeq. 8 h）为 64.6 ~ 97.8 dB（A），工人 1 个工作日内接触噪声时间从 1 到 8 h 不等。2 组人群接噪工龄分别为（6.82 ± 5.73）和（6.88 ± 5.82）年，噪声暴露强度分别为（83.77 ± 5.86）和（83.53 ± 5.81）dB（A），CNE 两组分别为（90.76 ± 6.95）和（90.52 ± 6.83）dB（A），以上因素 2 组间比较差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。多

因素条件 logistic 回归分析也尚未发现与 NIHL 的统计学关联（$P > 0.05$）。双高听阈病例组为（34.53 ± 10.74）dB（A），对照组为（15.8 ± 6.2）dB（A），差异有统计学意义（$t = 15.099$，$P < 0.001$）。

表 2　病例组与对照组噪声暴露情况比较

特征	病例组（$n = 272$）		对照组（$n = 272$）		Z 值	P 值[a]	OR 值[b]	95% CI[b]
	例数	%	例数	%				
佩戴耳塞								
不用	35	12.9	34	12.5	−0.024	0.981	1.11	0.77 ~ 1.60
有时	94	34.6	96	35.3				
经常	143	52.5	142	52.2				
接噪工龄（年）								
<5	130	47.8	131	48.2	−0.297	0.767	0.96	0.60 ~ 1.56
5 ~ 9	91	33.5	86	31.6				
≥10	51	18.8	55	20.2				
噪声强度（dB）								
<85	150	55.1	156	57.4	−1.225	0.221	1.46	0.46 ~ 4.62
≥85	122	44.9	116	42.6				
CNE（dB）								
<90	122	44.9	123	45.2	−0.156	0.876	0.71	0.30 ~ 1.75
≥90	150	55.1	149	54.8				

注：a 两相关样本的 Wilcoxon 秩检验；b 多因素条件 logistic 回归校正表 1 表 2 中的全部因素。

中国公共卫生 CPH

2.2　各基因型组间分布及与 NIHL 易感性关系（表 3）　采用拟合优度 χ^2 检验分析发现，2 位点对照组的基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律（P 值分别为 0.279、0.678）。单因素分析显示，rs1049216 和 rs10787498 的 3 种基因型在病例组和对照组中分布差异均无统计学意义（$P > 0.05$），但 rs1049216 位点的 T 等位基因是 NIHL 的保护因素，携带 T 等位基因的工人患 NIHL 的风险是携带 C 等位基因的 0.68 倍（$P = 0.017$，95% CI = 0.50 ~ 0.93），提示 rs1049216 位点可能与 NIHL 易感性有关。进一步经多因素条件 logistic 回归分析，校正性别、年龄、文化程度、耳机佩戴时间、打电话时间、睡眠时间等混杂因素影响后，rs1049216 位点的显性模型［（CT + TT）vs CC）］中，CT + TT 基因型是发生噪声性听力损失的保护因素，与 CC 基因型相比，调整 OR（95% CI）为 0.65（0.43 ~ 0.97）。rs10787498 位点的共显性模型、显性模型和隐性模型均无统计学意义（$P > 0.05$）。

表 3　CASP3 与 CASP7 基因型组间分布及与 NIHL 易感性关系

SNP	病例组		对照组		未调整协变量		调整协变量[a]		P 值[b]
	例数	%	例数	%	OR 值	95% CI	OR 值	95% CI	
rs1049216									
CC	198	72.8	176	64.7	1.00		1.00		
CT	68	25.0	82	30.1	0.76	0.52 ~ 1.10	0.69	0.45 ~ 1.06	0.062
TT	6	2.2	14	5.1	0.37	0.13 ~ 1.03	0.35	0.10 ~ 1.13	
（CT + TT）vs CC	72	27.2	96	35.3	0.70	0.49 ~ 0.99	0.65	0.43 ~ 0.97	
TT vs（CC + CT）	266	97.8	258	94.9	0.38	0.14 ~ 1.08	0.37	0.12 ~ 1.21	
C 等位基因	464	85.3	434	79.8	1.00				
T 等位基因	80	14.7	110	20.2	0.68	0.50 ~ 0.93			0.017
rs10787498									
TT	175	64.3	179	65.8	1.00		1.00		
GT	81	29.8	82	30.1	1.01	0.71 ~ 1.44	1.11	0.74 ~ 1.68	0.687
GG	16	5.9	11	4.0	1.51	0.67 ~ 3.38	1.65	0.63 ~ 4.32	
（GT + GG）vs TT	97	35.7	93	34.2	1.06	0.76 ~ 1.50	1.16	0.78 ~ 1.72	
GG vs（TT + GT）	256	94.2	261	95.9	1.50	0.67 ~ 3.33	1.58	0.61 ~ 4.11	
T 等位基因	431	79.2	440	80.9	1.00		1.00		
G 等位基因	113	20.8	104	19.1	1.05	0.78 ~ 1.41			0.495

注：a 经性别、年龄、文化程度、耳机佩戴时间、打电话时间、睡眠时间的校正；b 双侧 χ^2 检验。

2.3　rs1049216 位点与环境因素的交互作用(表 4)　采用叉生分析方法对基因多态和环境因素各自的主效应和联合效应分别进行评估。由于 rs1049216 的突变纯合子数量偏少,无法对交互效应准确分析,故采用显性模型进行分析。由表 4 可见,与 rs1049216 CC 基因型且文化程度在初中及以下的个体相比,rs1049216(CT + TT)基因型且文化程度在高中及以上的个体患 NIHL 的风险明显降低,校正相关混杂因素后,*OR* 值为 0.39,交互作用具有统计学意义($P = 0.001$)。同样,可以得出 rs1049216 与睡眠时间存在交互作用($P < 0.001$),但与耳机佩戴与否、打电话时间并不存在统计学意义上的交互作用($P > 0.05$)。

表 4　rs1049216 与环境因素的交互作用分析

环境因素	基因型	病例组		对照组		Wald χ^2 值	*P* 值	*OR* 值[a]	95% *CI*[a]
		例数	%	例数	%				
文化程度									
初中及以下	CC	78	28.7	65	23.9			1.00	
	CT + TT	32	11.8	31	11.4	0.000	0.985	0.99	0.50 ~ 1.90
高中及以上	CC	120	44.1	111	40.8	1.738	0.187	0.73	0.45 ~ 1.17
	CT + TT	42	15.4	65	23.9	10.620	0.001	0.39	0.22 ~ 0.68
耳机佩戴									
不戴	CC	95	34.9	118	43.4			1.00	
	CT + TT	35	12.9	56	20.6	0.178	0.673	0.89	0.52 ~ 1.52
佩戴	CC	103	37.9	58	21.3	8.321	0.004	1.94	1.24 ~ 3.03
	CT + TT	39	14.3	40	14.7	0.195	0.659	0.89	0.50 ~ 1.55
打电话时间(min/d)									
<16	CC	105	38.6	125	46.0			1.00	
	CT + TT	36	13.2	68	25.0	3.215	0.073	0.63	0.38 ~ 1.04
≥16	CC	93	34.2	51	18.8	3.489	0.062	1.56	0.98 ~ 2.47
	CT + TT	38	14.0	28	10.3	0.059	0.809	1.07	0.59 ~ 1.96
睡眠时间									
≥23:00	CC	97	35.7	38	14.0			1.00	
	CT + TT	33	12.1	29	10.7	8.941	0.003	0.37	0.19 ~ 0.71
<23:00	CC	101	37.1	138	50.7	22.509	<0.001	0.31	0.19 ~ 0.50
	CT + TT	41	15.1	67	24.6	19.410	<0.001	0.27	0.15 ~ 0.49

注:a 经性别、年龄、文化程度、耳机佩戴时间、打电话时间、睡眠时间的校正。

3　讨　论

多项研究已证明生理应激、炎症反应及氧化应激等刺激因素会激活 caspase 级联反应,导致内耳毛细胞及螺旋神经节细胞的凋亡[15,23-24]。Caspases 是细胞凋亡的核心,关于内耳细胞凋亡的研究表明,CASP3 可能是细胞凋亡途径下游的关键执行者[25-26],直接参与 DNA 断裂、染色质凝聚和凋亡小体的形成,而 CASP7 与 CASP3 具有高度的同源性、相似的功能和相似的底物特异性。大鼠实验表明,缺乏 CASP7 会导致凋亡减弱[27]。人 CASP3 和 CASP7 基因分别定位于 4q32 ~ 4q35.1 及 10q25.1 ~ 10q25.2 处。

目前关于 CASP3 和 CASP7 基因人群多态性研究主要集中于川崎病、肿瘤等疾病[16-18],与 NIHL 易感性的相关研究国内外报道较少,但有动物研究表明,CASP3 基因突变可导致老鼠感音神经性耳聋[28],进而引发我们的研究推测,CASP3 和 CASP7 基因多态性是否与 NIHL 易感性相关。为此我们选择了 2 个功能性位点(rs1049216 和 rs10787498)进行验证,它们均在基因的 3′非翻译区。研究表明,单个位点的碱基变化很有可能引起 mRNA 结构的改变从而影响其功能,一个可能的解释是这 2 个位点影响了 mRNA 的结构进而影响其稳定性,但是由于关于上述位点的功能研究有限,此研究假设需进一步的研究证实。

在本研究的样本人群中,我们观察到 2 位点的最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)分别为 20.2% 和 19.1%,与千人基因组计划报道的北京地区汉族人群(CHB)的 MAF 值(22% 和 19%)

中国公共卫生 CPH

一致[29-30]。采用 Hardy-Weinberg 平衡检验分析进一步显示,其等位基因实际检出率与计算理论值十分接近,进一步表明本研究所选的观察样本符合 Hardy-Weinberg 平衡,其 SNP 分析数据可靠。

本研究尚未发现 CASP7 rs10787498 位点与 NIHL 存在统计学意义的关联($P > 0.05$),出现这种情况的原因可能是 NIHL 是一种复杂疾病,是遗传因素和环境因素共同参与和相互作用的结果,rs10787498 可能与其他的 SNP 或者环境因素存在交互作用,导致其效应被掩盖。但我们发现 CASP3 rs1049216 位点携带突变基因型(CT + TT)的个体患 NIHL 的风险是携带野生基因型 CC 的 0.65 倍,调整的 95% *CI* 为 0.43 ~ 0.97,说明相对于野生型 C 等位基因来说,突变型 T 等位基因为 NIHL 的保护因素。

本研究进一步结合环境因素探讨了基因与环境的联合作用,当 rs1049216 位点(CT + TT)基因型与文化程度、睡眠时间结合并校正性别、年龄、耳机佩戴时间等混杂因素后,发现文化程度越高、睡眠时间越早,(CT + TT)基因型的保护作用越明显(*OR* 值变小且差异有统计学意义),这与以往的横断面研究结果[31-33]相佐证,同时也说明基因 - 环境交互作用在 NIHL 的发生中发挥了不可忽视的作用。

综上所述,本研究发现 CASP3 基因 rs1049216 位点与汉族人群 NIHL 遗传易感性存在显著关联,且与文化程度、睡眠时间存在交互作用,因此可以初步推断 CASP3 是 NIHL 可能的易感基因。本研究也存在不足之处,如诊断为职业性噪声聋低频听力损失的职工已全部被调离噪声岗位,本次研究未能纳入,可能带来选择性偏倚等。在后继研究中,我们将进一步完善实验设计,在更大样本量的人群中或者开展前瞻性的队列研究,以进一步验证 CASP3 与 NIHL 之间的关系。

参考文献

[1] Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, et al. The global burden of occupational noise-induced hearing loss[J]. American Journal of Industrial Medicine, 2005, 48(6): 446 - 458.

[2] 檀忠勤. 噪声对听力和心血管系统影响的研究现状(综述)[J]. 中国城乡企业卫生, 2006(1): 18 - 19.

[3] Konings A, Van Laer L, Van Camp G. Genetic studies on noise-induced hearing loss: a review[J]. Ear and Hearing, 2009, 30(2): 151 - 159.

[4] Davis RR, Newlander JK, Ling XB, et al. Genetic basis for susceptibility to noise-induced hearing loss in mice[J]. Hearing Research, 2001, 155(1): 82 - 90.

[5] Taylor W, Pearson J, Mair A, et al. Study of noise and hearing in jute weaving[J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 1965, 38(1): 113 - 120.

[6] Van Laer L, Carlsson PI, Ottschytsch N, et al. The contribution of genes involved in potassium-recycling in the inner ear to noise-induced hearing loss[J]. Human Mutation, 2006, 27(8): 786 - 795.

[7] Pawelczyk M, Van Laer L, Fransen E, et al. Analysis of gene polymorphisms associated with K^+ ion circulation in the inner ear of patients susceptible and resistant to noise-induced hearing loss[J]. Annals of Human Genetics, 2009, 73(4): 411 - 421.

[8] 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]. Annals of Human Genetics, 2009, 73(2): 215 - 224.

[9] Kowalski TJ, Pawelczyk M, Rajkowska E, et al. Genetic variants of CDH23 associated with noise-induced hearing loss[J]. Otology and Neurotology, 2014, 35(2): 358 - 365.

[10] Konings A, Van Laer L, Pawelczyk M, et al. Association between variations in CAT and noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations[J]. Human Molecular Genetics, 2007, 16(15): 1872 - 1883.

[11] 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]. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2012, 54(9): 1157 - 1162.

[12] Li XT, Li X, Hu FF, et al. Association between paraoxonase 2 gene polymorphisms and noise-induced hearing loss in the Chinese population[J]. Journal of Occupational Health, 2012, 55(2): 56 - 65.

[13] 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.

[14] Sliwinska-Kowalska M, Pawelczyk M. Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: a human studies review[J]. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2013, 752(1): 61 - 65.

[15] de Beeck KO, Schacht J, Van Camp G. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: the programmed death of the hair cell[J]. Hearing Research, 2011, 281(1): 18 - 27.

[16] Xing Y, Wang H, Liu X, et al. Meta-analysis of the relationship between single nucleotide polymorphism rs72689236 of caspase-3 and Kawasaki disease[J]. Molecular Biology Reports, 2014, 41(10): 6377 - 6381.

[17] Wang MY, Zhu ML, He J, et al. Potentially functional polymorphisms in the CASP7 gene contribute to gastric adenocarcinoma susceptibility in an eastern Chinese population[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74041.

[18] Yan S, Li YZ, Zhu XW, et al. HuGE systematic review and meta-analysis demonstrate association of CASP-3 and CASP-7 genetic poly-morphisms with cancer risk[J]. Genet Mol Res, 2013, 12(2): 1561 - 1573.

[19] 中华人民共和国卫生部. GBZ49—2007 职业性噪声聋诊断标准[S]. 北京:人民卫生出版社, 2007.

[20] 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. GB/T 7582—2004 声学 听阈与年龄关系的统计分布[S]. 北京:中国标准出版社, 2004.

[21] 中华人民共和国卫生部. GBZ/T189.8—2007 工作场所物理因素测量 第 8 部分:噪声[S]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 1 - 4.

[22] 赵一鸣, 程明昆. 噪声累积暴露研究的进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1998, 16(2): 123 - 124.

[23] Moser T, Predoehl F, Starr A. Review of hair cell synapse defects in sensorineural hearing impairment[J]. Otology and Neurotology, 2013, 34(6): 995 - 1004.

[24] Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, et al. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss[J]. Ear and Hearing, 2006, 27(1): 1 - 19.

[25] Mazumder S, Plesca D, Almasan A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis[M]//Apoptosis and Cancer, Humana Press, 2008: 13 - 21.

[26] Walters J, Pop C, Scott F, et al. A constitutively active and uninhibitable caspase - 3 zymogen efficiently induces apoptosis[J]. Biochem J, 2009, 424: 335 - 345.

[27] Lakhani SA, Masud A, Kuida K, et al. Caspases 3 and 7: key mediators of mitochondrial events of apoptosis[J]. Science, 2006, 311(5762): 847 - 851.

[28] Parker A, Hardisty-Hughes RE, Wisby L, et al. Melody, an ENU mutation in Caspase 3, alters the catalytic cysteine residue and causes sensorineural hearing loss in mice[J]. Mammalian Genome, 2010, 21(11-12): 565-576.
[29] The International HapMap Consortium. the variation of rs1049216 [EB/OL]. http://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population? db = core; r = 4: 184628435 - 184629435; v = rs1049216; vdb = variation; vf = 753023#622_tablePanel, 2016-03-16/2016-03-16.
[30] The International HapMap Consortium. the variation of rs10787498 [EB/OL]. http://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population? db = core; r = 10: 113729391 - 113730391; v = rs10787498; vdb = variation; vf = 6010841, 2016-03-16/2016-03-16.
[31] Lee JS, Choi HG, Jang JH, et al. Analysis of predisposing factors for hearing loss in adults[J]. Journal of Korean Medical Science, 2015, 30(8): 1175.
[32] Feder K, Michaud D, Ramage-Morin P, et al. Prevalence of hearing loss among Canadians aged 20 to 79: audiometric results from the 2012/2013 Canadian Health Measures Survey[J]. Health Reports, 2015, 26(7): 18-25.
[33] Nakamura M, Aoki N, Nakashima T, et al. Smoking, alcohol, sleep and risk of idiopathic sudden deafness: a case-control study using pooled controls[J]. Journal of Epidemiology, 2001, 11(2): 81-86.

收稿日期: 2016-02-01　　(郑新编辑　解学魁校对)

· 流行病学研究 ·

甘肃省居民科学就医素养状况及影响因素*

陆一鸣, 鲁培俊, 钱国宏, 康国荣

摘　要: 目的　了解甘肃省居民科学就医素养现状及影响因素, 为开展有针对性的健康教育和健康促进工作提供科学依据。**方法**　2014 年 10—12 月, 采用多阶段概率与规模成比例(PPS)法随机抽取 24 个县区 6 487 名 15~69 岁居民, 采用《中国居民健康素养调查问卷(2014 版)》进行面对面调查。**结果**　甘肃省居民科学就医素养水平为 15.7%, 科学就医素养相关问题总体答对率为 51.8%; 对"关于国家基本公共卫生服务的理解"和"全国统一的免费卫生热线电话号码"等问题的答对率较低, 分别为 32.0%(2 079/6 487)和 9.5%(619/6 487); 认为"只要进了医院病就会好转"、"治不好病就是医院的责任"的居民分别占到 29.4%(1 910/6 487)、21.6%(1 399/6 487); 认为"住院时间越长治疗效果越好"、"住院时间过短是医生不负责任的表现"的分别占 23.2%(1 503/6 487)、10.5%(678/6 487); 认为"一生病就应该去大医院"的占 18.5%(1 202/6 487)。单因素分析显示不同地域、性别、民族、年龄、文化程度、职业、家庭收入、家庭人口数、慢病患病情况、自评健康状况和健康素养的居民科学就医素养差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示是否具备健康素养、家庭人口数、文化程度、职业以及家庭月收入是甘肃省居民科学就医素养的影响因素。**结论**　甘肃省居民科学就医素养水平较低, 应进一步加大健康教育和健康促进工作力度, 提高居民健康素养水平, 引导居民合理利用医疗卫生资源, 建立和谐医患关系。

关键词: 居民; 科学就医素养; 现状; 影响因素
中图分类号: R 16　**文献标志码**: A　**文章编号**: 1001-0580(2017)06-0911-05　DOI: 10.11847/zgggws2017-33-06-11

Scientific literacy for seeking medical care and its influencing factors among residents in Gansu province

LU Yi-ming, LU Pei-jun, QIAN Guo-hong, et al (*Branch of Social Health Education, Gansu Provincial Institute of Health Education, Lanzhou, Gansu Province* 730020, China)

Abstract: Objective　To examine the status and influencing factors of scientific literacy for seeking medical care among residents in Gansu province and to provide evidences for performing effective health education and promotion. **Methods**　Multistage probability proportional to size sampling was adopted to select 6 487 residents aged 15-69 years from 24 counties or districts in Gansu province and the residents were interviewed face-to-face with Health Literacy Questionnaire for Chinese Residents-2014 Editon from October to December 2014. **Results**　The proportion of the residents with adequate scientific literacy for seeking medical care was 15.7%. Among the residents, the overall correct answer rate for questions in relation to scientific literacy for seeking medical care was 51.8% and the correct answer rate for national policy for primary public health service and the number of national health hotline free of charge were 32.0% and 9.5%, respectively. Of the residents, 29.4%, 21.6%, 23.2%, 10.5%, and 18.5% agreed with the view that "all diseases could be alleviated during a hospitalization", "a hospital is responsible if an illness could not be cured", "the longer the duration of hospitalization, the better the treatment of an illness", "a too short hospitalization represents the irresponsibility of a doctor", and "all disease should be treated in a large hospital", respectively. Univariate analysis

* **基金项目**: 甘肃省卫生行业科研管理计划项目(GWGL2014-85)
作者单位: 甘肃省健康教育所社会健康教育科, 兰州 730020
作者简介: 陆一鸣(1981-), 男, 甘肃兰州人, 副主任医师, 硕士, 主要从事健康教育和健康促进工作。
通讯作者: 钱国宏, E-mail: 543511067@qq.com
数字出版日期: 2016-06-21 14:24
数字出版网址: http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20160621.1424.042.html