

职业性噪声暴露对听力和高血压的影响

李嘉辉¹, 陶志民¹, 王致^{1,2}

(1. 广州医科大学附属市十二人民医院, 广东 广州 510620; 2. 广州市职业病防治院, 广东 广州 510620)

摘要: 职业噪声性听力损失是一种多因素疾病, 近年来的报道认为其与遗传因素存在一定的相关性; 同时, 关于噪声暴露与高血压的关系研究越来越多, 且高血压亦受一定的遗传因素影响, 因此本文就近年来关于职业性噪声暴露与听力损失、高血压发生可能存在的共同机制以及相关基因多态性研究作一概述。

关键词: 噪声; 听力损失; 高血压; 基因多态性

中图分类号: R135.8 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2017)01-0033-03 DOI:10.13631/j.cnki.zggyx.2017.01.010

A review on the effect of exposure to occupational noise on auditory system and hypertension

Li Jiahui*, Tao Zhimin, Wang Zhi

(* . Guangzhou Twelfth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510620, China)

Abstract: Occupational noise-induced hearing loss (ONHL) is a multifactor disease. In recent years, many studies reported the correlations between heredity and ONHL, and also more and more reports pointed out that there might be some connections between occupational noise exposure and hypertension. Hypertension was also affected by some genetic factors. This paper reviewed the common mechanisms that may exist in hearing loss and hypertension due to occupational noise exposure, and the related gene polymorphisms studies in recent years.

Key words: noise; hearing loss; hypertension; gene polymorphism

随着我国工业技术的发展, 工厂数目剧增, 职业性噪声对工人健康的不良效应问题尤为突出和普遍。噪声可对人体造成特异性的听觉损伤与其他非特异性的有害影响。特异性损伤主要是职业噪声性听力损失 (occupational noise-induced hearing loss, ONHL), 指劳动者由于长期接触工作环境中的噪声而发生的一种渐进性感音性耳聋, 早期表现为听觉疲劳, 暂时性听阈位移 (temporary threshold shift, TTS) 若得不到及时恢复, 久之则会导致高频和语频听力损失的发生。有报道认为, 职业性噪声性听力损失的病因和机制复杂, 不仅受环境暴露因素影响, 还与遗传、性别、社会经济地位、种族及其他因素相关^[1]。非特异性的损伤包括心血管系统、神经系统、内分泌系统及消化系统等方面的影响。近年来, 国内外多数学者认为噪声暴露是心血管系统疾病的高危因素之一, 一定程度上可影响心血管系统易感性因素变化^[2-4], 在噪声作用下, 心率可表现为加快或减慢, 心电图 ST 段或 T 波出现缺血性改变; 血压变化早期表现不稳定, 长期接触高声压级的噪声会引起血压的持续性升高。

1 职业性噪声听力损失的发病机制

职业性噪声暴露, 主要通过影响耳蜗毛细胞内层与外层的正常生理代谢及结构变化, 甚至两者联合作用, 最终导致听力损失的发生, 噪声对听觉系统的影响可以大致分为机械损伤与代谢损伤两部分的机制。

收稿日期: 2016-03-28; 修回日期: 2016-11-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81202179); 广东省自然科学基金资助项目 (S2012040006490)

作者简介: 李嘉辉 (1991—), 男, 在读硕士研究生, 主要从事职业卫生研究。

通信作者: 王致, 副主任医师, 硕士生导师, E-mail: ningjingzhi@163.com。

1.1 机械损伤

在强噪声暴露刺激下, 耳蜗毛细胞基底膜会发生变构偏转、细胞间桥接断裂、细胞从组织中脱离等, 耳蜗迷路液体强烈波动, 并在蜗管内形成涡流, 冲击耳蜗螺旋器, 可出现不同程度的机械性损伤。严重情况下, 基底膜从耳蜗蜗轴中脱离, 内外层毛细胞分离, 以至发生重度听力损失。

1.2 代谢损伤

噪声刺激可以引起耳蜗的代谢活动紊乱, 包括细胞呼吸、离子平衡紊乱等, 目前发现氧化应激途径在 ONHL 发生与发展机制中起着重要作用。机体暴露于强噪声后, 耳蜗细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 水平提高, 同时激活超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等大量的抗氧化及促抗氧化因子, 使细胞线粒体代谢负荷加重, 细胞经过反复刺激后, 可能会导致多种酶反应系列异常、耳蜗内血流改变或细胞间信号传递改变等, 最终致使耳蜗损伤、听力损失发生。

2 噪声与高血压之间的关系研究

现有理论认为, 机体受到噪声暴露刺激导致抗氧化防御系统受损, 破坏了动态平衡, 则通过 NADPH 氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase)、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、脱偶联和黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XOD) 途径产生大量 ROS, 使机体处于氧化应激的状态, 引起血压持续升高和血管损害。余晓俊^[5]通过动物实验验证了噪声应激可能影响心脏局部肾素-血管紧张素系统 (RAS), 噪声暴露导致心肌超微结构损伤, 线粒体损伤尤其严重; 噪声可使心肌组织膜脂质过氧化, 抗氧化能力降低, 从而扰乱心肌氧化/抗氧化平衡状态, 发生心

肌氧化损伤。噪声暴露后心肌组织中 Ang II 浓度升高, AGT、AT_{1A} mRNA 表达升高, 提示噪声暴露后心脏 RAS 兴奋, Ang II 生成增加, 说明心脏 RAS 兴奋可能是噪声损伤心脏的途径之一。此外, 胡中伟^[6]测量在噪声应激过程中大鼠的一系列心脏结构和功能指标, 发现噪声应激可引起心肌内质网应激 (ERS), 其诱导重要相关因子 (保护性因子 GRP78 和损伤性因子 CHOP) 表达失衡, 造成心肌细胞的损害。上述研究说明噪声暴露可引起心血管系统的一系列改变, 但噪声暴露引起机体反应的初期信号分子以及氧化应激的机制目前尚不明确, 因此噪声对心血管系统的影响研究仍有待深入。

近年来关于职业性噪声暴露与高血压发病之间的流行病学调查越来越多, 其结果不完全一致。Attarchi^[7]等人对橡胶制造业工人的研究中, 按照噪声暴露情况、轮班作业分为 4 组, 发现噪声暴露 ≥ 85 dB、轮班作业各组的高血压患病率与对照组相比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 对收缩压及舒张压值进行线性回归分析, 舒张压虽然随噪声暴露声级水平而增加, 但各组之间的舒张压值差异并无统计学意义; 经过 Logistic 回归模型排除混杂因素, 发现轮班作业、噪声暴露与高血压发生之间存在显著关系 ($P < 0.05$), 并且两者之间存在交互作用 ($SI = 1.087$) ($95\% CI = 1.006 \sim 4.708$)。Yousefi Rizi^[8]等对伊斯法罕地区某工厂 80 名接噪工人与对照组相比, 噪声组的收缩压值与接触噪声声级之间存在线性关系: $S (mm Hg) = 0.09N [dB (A)] + 5.44$, 但其认为舒张压值与接噪声级无关联。目前一致认为高血压是一种多因素疾病, 人群种族遗传背景不同、观察样本量大小和其他多种混杂因素, 都可能导致上述研究结果不一, 甚至出现相反的结论。国内关于噪声暴露与高血压之间的剂量-反应关系以及队列研究^[9]目前很少, 故职业性噪声暴露对我国职业人群高血压影响的流行病学调查尚难有定论。

高血压是我国长期需要重点防治的疾病, 同时其作为噪声对人体造成的重要非特异损伤之一, 近年来得到越来越多的重视, 但噪声与高血压之间是否存在类似于剂量-反应关系的现象, 噪声对高血压形成与发展的具体影响如何, 且氧化应激机制上游的相关因子和其他影响机制, 目前仍有待深入探究。

3 基因多态性研究

机体受到噪声刺激后所产生的氧化应激相关机制, 可能是多种疾病发生的共同机制, 近年来国内外学者认为 ONHL 与某些易感基因的多态性相关^[10,11], 基因多态性是指一个生物群体同时存在两种或多种不连续的变异型、基因型或等位基因, 包括单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 和拷贝数多态性 (copy number polymorphisms, CNPs) 两种, 而高血压是目前公认为与遗传因素存在相关性的疾病之一, 现就近年来关于职业噪声与听力损失、高血压可能存在的共同机制中相关基因多态性研究作一探讨。

3.1 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)

SOD 是生物体内重要的抗氧化酶, 体内合成的氧自由基清除剂, 其水平下降可导致脂质过氧化反应, 参与心血管等

疾病的形成与发展。Liu Y M 等^[12]的研究发现, 通过建立模型对比噪声听力损失易感人群与耐受人群的 5 个 SNPs (SOD2 rs2842980, rs5746136, rs2758331, rs4880, rs5746092), 其中, rs4880 的 CT 基因型是噪声性听力损失 (NIHL) 易感性的高危因素, 而在更高的噪声暴露等级中, rs4880 多态性与 NIHL 易感的关联性更明显, 说明其与噪声暴露之间存在交互作用。Eskandari-Nasab E^[13]的研究发现伊朗人群中 SOD1 ATG 上游 1684 bp 启动子区域的一段 50 bp 的插入/缺失片段长度多态性与心血管疾病相关, SOD1 基因 50 bp del/del 和 Ins/Del 基因型及其等位基因多态性, 均可以增加患心血管疾病的风险。上述研究表明, SOD 是职业性噪声暴露引起听力损失、心血管疾病的重要效应分子之一, 其基因多态性可能与两种疾病均存在相关性, 但其位点、基因型之间是否存在交互作用等尚不清楚, 且上述调查仍需要在不同人群中扩大样本量进行重复观察, 并通过严格的实验设计及统计学分析, 控制混杂因素, 以达到验证的效果。

3.2 热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)

HSP 是指在外部刺激状态下能够高效表达的一类细胞应激蛋白, 可以保护细胞并促进细胞对各种刺激所造成的损伤进行自身修复, 按照蛋白分子的大小可以分为 HSP110、HSP90、HSP70、HSP60 以及小分子热休克蛋白五类, 其中关于 HSP70 家族的相关发现较早, 其被认为与高血压发病机制的关联最为密切。Yuan J^[14]等人提出, 噪声暴露工人的 HSP60 抗体与 HSP70 抗体水平可能与心电图异常有关, 而 HSP70 抗体是噪声引起心电图异常的独立性因素, 可能成为长期接触低频噪声作业工人机体异常的血清学标志物之一。吴韦^[15]等人的研究中, 应用 PCR-RFLP 方法分析 HSP70-1 + 190G/C、HSP70-2 + 1267A/C 和 HSP70-hom + 2437T/C 位点的基因多态性, 发现 HSP70-1 + 190G/C 与 HSP70-2 + 1267A/C 多态性与江西汉族人冠心病的危险性有关联, HSP70-hom + 2437T/C 多态性则与其无相关性。Mardan^[16]等人的研究表明, 心血管疾病组的 HSP70-2 基因 + 1267 A>G 位点上 AG+GG 基因型及 G 等位基因频率均明显高于对照组, 说明 HSP70-2 + 1267 多态性是患心血管疾病的危险因素。关于听力损失方面, 杨杪^[17]等人的研究表明, 对 HSP70 基因的单倍型分析提示由 -190A (HSP70-1)、-1267B (HSP70-2) 和 -2437A (HSP70-hom) 等位基因构成的 Hap5 单倍型在噪声性听力损失组中明显增加, 与听力正常组相比差异有统计学意义 (20/7, $P = 0.005$); 由 -190A、-1267B 和 -2437B 等位基因构成的 Hap 6 单倍型只存在于噪声性听力损失组, 与听力正常组相比差异有统计学意义 (7/0, $P = 0.005$); 李艳红^[18]在职业性噪声听力损失与 HSP70 基因多态性的研究中提出, HSP70 基因 SNP 与 NIHL 的易感性有关, 其 rs2763979 位点的 CC、TC、TT 基因型分布差异有统计学意义, 其 TT 基因型是 NIHL 的危险因素; 单体型 CCT 和 GCT 是 NIHL 的危险因素。因此, HSP 可能参与职业性噪声暴露引起听力损失、心血管系统变化的机制, 且有可能存在共同基因多态性位点, 但上述研究结论仍需要重复验证, HSP70 基因多态性与听力损失、心血管疾病易感

性的关系如何, 有无其他与两种疾病相关的共同基因多态性位点, 目前尚不清楚。

4 展望

噪声作为职业环境中常见的一种有害因素, 对人体影响复杂而且多方面, 近年来噪声引起的听觉外影响得到的重视越来越多, 但在人群中开展相关调查及实验研究, 其混杂因素复杂而且可能相互影响, 故在调查前需要有科学的调查方案和严密的实验设计, 并选择合适的多因素分析统计方法, 尽可能排除及控制混杂因素对研究结果的影响, 才能得到客观的正确结论。

噪声对机体影响的机制复杂, 单方面的机制并不能完全解释其病因, 而对于遗传因素方面的研究, 近年来报道所涉及的基因多态性研究也需要进一步深入, 单一基因多态性并不能很好地解释疾病的发生和发展, 环境-基因、基因-基因之间也可能存在相互作用, 因此应在此基础上, 深入挖掘发现更多的易感基因, 以及基因之间的相互作用, 共同解释疾病发生的机制以及制定预防策略。同时随着实验技术的改进革新, 基因多态性研究的实验从过去的 PCR-RFLP 限制长度多态性分析到现今的 Taq-Mann 探针 Q-PCR 逐步推广, 实现高通量快速检测, 对扩大样本量进行 ONHL 易感基因多态性分析大有帮助。未来的研究中, 应通过大样本的人群调查和进行大数据的科学分析, 使研究结果更趋准确, 这对深入研究 ONHL 及听觉外损伤发生的机制亦具有重要促进作用。

参考文献:

- [1] Arve Lie, Marit Skogstad, Johannessen, *et al.* Occupational noise exposure and hearing: a systematic review [J]. *Ind Health*, 2016, 89 (3): 351-372.
- [2] Basner M, Babisch W, Stansfeld S, *et al.* Auditory and non-auditory effects of noise on health [J]. *Lancet* [serial online], 2014, 383 (9925): 1325-1332.
- [3] Sancini A, Tomei G, Vitarelli A, *et al.* Cardiovascular risk in rotogravure industry [J]. *J Occup Environ Med*, 2012, 54 (5): 551-557.
- [4] Girard S, Leroux T, Richer O, *et al.* Cardiovascular disease mortality among retired workers chronically exposed to intense occupational noise [J]. *International Archives of Occupational & Environmental Health* [serial online], 2015, 88 (1): 123-130.
- [5] 余晓俊. 心脏局部血管紧张素 II 在噪声暴露致心肌损伤中的作用和机制 [D]. 中国人民解放军军事学院, 2011.

- [6] 胡中伟. 噪声应激对高血压大鼠心肌内质网 GRP78 和 CHOP 表达的影响与心肌重构的关系及药物干预的研究 [D]. 第四军医大学, 2011.
- [7] Attarchi M, Dehghan F, Safakhah F, *et al.* Effect of exposure to occupational noise and shift working on blood pressure in rubber manufacturing company workers [J]. *Ind Health*, 2012, 50 (3): 205-213.
- [8] Yousefi Rizi H A, Hassanzadeh A. Noise exposure as a risk factor of cardiovascular diseases in workers [J]. *J Edu Health Promot*, 2013, 28 (2): 14.
- [9] Chang T Y, Hwang B F, Liu C S, *et al.* Occupational noise exposure and incident hypertension in men: a prospective cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177 (8): 818-825.
- [10] Konings A, Van Laer L, Van Camp G. Genetic studies on noise-induced hearing loss: a review [J]. *Ear Hear*, 2009, 30 (2): 151-159.
- [11] Mariola Sliwinska-Kowalska, Malgorzata Pawelczyk. Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: A human studies review [J]. *Mutat Res*, 2013, 752 (1): 61-65.
- [12] Liu Y M, Li X D, Guo X, *et al.* SOD2 V16A SNP in the mitochondrial targeting sequence is associated with noise induced hearing loss in Chinese workers [J]. *Dis Markers*, 2010, 28 (3): 137-147.
- [13] Eskandari-Nasab E, Kharazi-Nejad E, Nakhaee A, *et al.* 50-bp Ins/Del polymorphism of SOD1 is associated with increased risk of cardiovascular disease [J]. *Acta Med Iran*, 2014, 52 (8): 591-595.
- [14] Yuan J, Yang M, Yao H, *et al.* Plasma antibodies to heat shock protein 60 and heat shock protein 70 are associated with increased risk of electrocardiograph abnormalities in automobile workers expose to noise [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2005, 10 (2): 126-135.
- [15] 吴韦. 江西汉族人群中热休克蛋白 70 基因多态性与冠心病的关联性研究 [D]. 南昌大学, 2012.
- [16] Mardan-Nik M, Pasdar A, Jamialahmadi K, *et al.* Association of heat shock protein70-2 (HSP70-2) gene polymorphism with coronary artery disease in an Iranian population [J]. *Gene*, 2014, 550 (2): 180-184.
- [17] 杨杪, 谭皓, 郑建如, 等. 职业性噪声暴露工人噪声性听力损失的遗传易感性研究 [A]. 第四届全国环境与职业医学研究生学术研讨会论文集 [C]. 2005.
- [18] 李艳红. 职业性噪声听力损失与 HSP70 基因单核苷酸多态性的关系 [D]. 郑州大学, 2015.

· 声 明 ·

关于网络上出现假冒“中国工业医学杂志网站及在线投稿”的声明

中国工业医学杂志网站名称 <http://www.zggyyx.com>, 可在线投稿; 也可发至邮箱 zggyyx80.com 投稿。目前, 网络上出现的假冒“中国工业医学杂志网站”及在线投稿系统与本刊无关, 望广大作者和读者认真鉴别, 谨防受骗。