

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201801002

· 耳科学疾病 ·

# LDLR 基因多态性与突发性耳聋易感性的关联性分析

崔 珑<sup>1,2</sup>, 辛文君<sup>1</sup>, 党攀红<sup>1</sup>, 张晓彤<sup>1</sup>

(1. 西安交通大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科病院, 陕西 西安 710004; 2. 深圳市南山区西丽人民医院耳鼻咽喉科, 广东 深圳 518055)

**摘要:** **目的** 探索 LDLR 基因多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点与突聋易感性相关性。**方法** 采集 139 份突聋散发病例和 139 例无耳疾 (听力正常) 个体血样, 检测血清甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B 水平, 提取血液基因组 DNA, 采用荧光多重酶连接反应技术 (improved multiplex ligation detection reaction, iMLDR) 及 ABI 3730XL 测序仪对 LDLR 基因 3 个 SNPs 进行分型。比较两组基因型频率和等位基因型频率的差异, 并通过构建基因模型, 检验 SNPs 与突聋易感性的关联性; 并比较不同基因型突聋患者的血脂水平。**结果** 突聋组甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平较对照组显著增高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 突聋组 LDLR 基因 rs5929 (Exton10) 位点的 T 等位基因频率 ( $P = 0.022 < 0.05$ , OR = 1.529, 95% CI = 1.063 - 2.198)、rs2738464 (Exton18) 位点的 G 等位基因频率 ( $P = 0.016 < 0.05$ , OR = 1.572, 95% CI = 1.088 - 2.272) 和 rs1433099 (Exton18) 位点的 T 等位基因频率 ( $P = 0.015 < 0.05$ , OR = 1.578, 95% CI = 1.090 - 2.283) 显著高于对照组。LDLR 基因 rs5929 位点 rs2738464 位点及 rs1433099 位点与突聋易感性有关联。rs5929、rs2738464 和 rs1433099 位点不同基因型患者的血脂水平无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。**结论** 甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平升高可能是突聋发病的危险因素, LDLR 基因第 10 外显子区 rs5929 位点及第 18 外显子区 rs2738464、rs1433099 位点与突聋易感性相关; rs5929 位点 T 等位基因、rs2738464 位点 G 等位基因、rs1433099 位点 T 等位基因可能是突聋发病的易感基因, 提示携带这三种等位基因的个体可能是突聋发病的高危人群。未发现 LDLR 基因 rs5929、rs2738464、rs1433099 位点的不同基因型与血脂水平相关。

**关键词:** 突聋; 血脂; LDLR 基因; 单核苷酸多态性

中图分类号: R764.43

文献标识码: A

[中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(1): 7-12, 16]

## Correlation analysis of LDLR gene polymorphisms and susceptibility of sudden sensorineural hearing loss

CUI Long<sup>1,2</sup>, XIN Wen-jun<sup>1</sup>, DANG Pan-hong<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-tong<sup>1</sup>

(1. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital Of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 2. Department of Otolaryngology, Xili People's Hospital of Nanshan District, Shenzhen City, Shenzhen 518055, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the correlations between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of LDLR gene and susceptibility of sudden sensorineural hearing loss (SSHL). **Methods** Peripheral blood specimens were collected from 139 SSLH patients and 139 healthy individuals with normal hearing. Their serum lipid parameters including triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A1, apolipoprotein B were detected. After extraction of blood genomic DNAs, 3 SNPs genotyping were performed using improved multiplex ligation detection reaction (iMLDR) and an ABI 3730XL sequencer. Allele and genotype frequencies between the patients and the controls were compared using the SPSS18.0 software. The correlation between allele frequency of 3 SNPs and susceptibility to SSLH was inspected by construction of gene models. Serum lipid parameters were compared among patients with different genotypes of SSLH. **Results** The serum levels of triglycerides, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol of the SSLH group were significantly higher than those of the control group respectively, and

基金项目: 陕西省科技厅社发攻关项目资助 (S2013SF3284)。

作者简介: 崔 珑, 女, 住院医师。

通信作者: 张晓彤, Email: traeylizhang@189.cn

the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). LDLR gene rs5929 (Exton10) T allele frequency ( $P = 0.022 < 0.05$ , OR = 1.529, 95% CI = 1.063 - 2.198), rs2738464 (Exton18) G allele frequency ( $P = 0.016 < 0.05$ , OR = 1.572, 95% CI = 1.088 - 2.272) and rs1433099 (Exton18) T allele frequency ( $P = 0.015 < 0.05$ , OR = 1.578, 95% CI = 1.090 - 2.283) in SSSL group were significantly higher than those of the control group. The statistical correlations were observed between LDLR gene rs5929 T allele and susceptibility to SSSL under dominant genetic model ( $P = 0.031 < 0.05$ ), rs2738464 G allele under additive and dominant genetic model ( $P = 0.007 < 0.05$ ); rs1433099 T allele under dominant genetic model ( $P = 0.023 < 0.05$ ). No correlations were found among the other SNPs polymorphisms and SSSL ( $P > 0.05$ ). In rs5929, rs2738464 and rs1433099 loci, there were no statistically significant differences among serum lipid levels of SSSL patients with different genotypes. **Conclusion** Total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol may be risk factors in the pathogenesis of SSSL. rs5929 in LDLR gene Exton 10, rs2738464 and rs1433099 in LDLR gene Exton 18 may be associated with susceptibility to SSSL. rs5929 T allele, rs2738464 G allele and rs1433099 T allele may be the risk factors for SSSL. It is suggested that individuals carrying one of these three alleles may be more susceptible to SSSL. No correlations are found between serum lipid levels and different genotypes in rs5929, rs2738464 and rs1433099 loci for SSSL patients.

**Key words:** Sudden sensorineural hearing loss; Serum lipid; LDLR gene; Single nucleotide polymorphism

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(1): 7 - 12, 16]

突发性耳聋(sudden sensorineural hearing loss, SSSL)(以下简称突聋)是耳鼻咽喉科常见急症之一。虽经及时治疗,但仍有患者遗留听力永久性损失、耳鸣等后遗症,给患者造成极大痛苦。该病发病人数日益增多,必须引起足够的重视<sup>[1]</sup>。突聋的病因及发病机制尚未完全阐明,大多数学者认为微循环障碍是该病的主要病因<sup>[2]</sup>,基于此学说,从分子生物学方面探究基因多态性与突聋发病的相关性是近年来的研究热点。突聋存在遗传易感性的差异,某些在突聋发病机制中有着重要生物学功能的基因发生改变,可使一部分人成为突聋的易感人群。目前与突聋相关的易感基因多态性研究主要集中在亚甲基四氢叶酸还原酶基因、凝血酶原基因和血小板糖蛋白基因等<sup>[3]</sup>。

越来越多的证据表明,血脂代谢异常可导致血栓形成,使微循环障碍的风险增加,影响内耳微循环,与突聋发病密切相关<sup>[2]</sup>。低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)基因多态性可对血脂代谢产生重要影响<sup>[4]</sup>,并且LDLR基因与血脂相关的多态性位点大多位于基因区外显子内,其主要机制是通过改变LDLR的数目或蛋白结构的稳定性而实现的,这在一定程度上决定了人群对疾病的易感性和抵抗力<sup>[5]</sup>,但LDLR基因多态性与突聋的关联性研究尚未见报道。因此,本研究拟通过对139例突聋患者的LDLR基因3个SNPs位点基因多态性与听力正常的体检者对比,探讨LDLR基因多态性是否与突聋易感性相关,以期发现突聋的易感人群,为该病的预防、诊断提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

①突聋组:按照2005年中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会制定的突发性耳聋的诊断标准:突然发生的听力损失,可发生在数分钟、数小时或3 d以内;原因不明,呈非波动性感音神经性听力损失,至少在相连两个频率听力下降20 dB以上。选择2013年3月~2014年5月就诊于西安交通大学第二附属医院耳鼻咽喉科并诊断为突发性耳聋的患者共139例,男70例,女69例;年龄17~72岁,平均年龄(45.1±14.2)岁。突聋患者均为患病7 d内初次就诊,所有入选病例通过询问病史及临床相关检查排除原发性高血压、糖尿病、冠心病、肝肾疾病、肿瘤、家族性高脂血症、肥胖等,并行听力及影像学检查排除中耳炎、听神经瘤等。

②对照组:选择同期西安交通大学第二附属医院体检中心无耳疾(询问病史和音叉试验确定听力基本正常)的体检者,入选研究对象均经体格检查及临床相关检查后确定为身体健康状况良好的个体,排除标准同突聋组。共139例,男66例,女73例;年龄16~80岁,平均(45.3±14.3)岁。

所有研究对象均为陕西籍汉族人且无血缘关系;突聋组与对照组研究对象的性别、年龄、体重指数均匹配;所有样本的采集符合医学伦理“知情同意和知情选择”原则,本研究获得西安交通大学第二附属医院伦理委员会的批准。

### 1.2 试剂与方法

所有研究对象均在晨起空腹坐位姿势下,抽取

肘静脉血 5 ml,其中 2 ml 置于 EDTA 抗凝管中,于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱内冷冻保存,用于基因组 DNA 的提取,其余 3 ml 置于非抗凝管中,于  $4^{\circ}\text{C}$ 、3 000 r/min 离心 10 ~ 15 min,分离血浆和血清用于血脂水平的测定。所有研究对象的血脂测定工作均在西安交通大学第二附属医院检验科完成,血脂各项指标在日立 LABOSPECT008 全自动生化分析仪上进行,采用酶法测定血清总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平,采用酶联免疫一步法测定血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,采用免疫投射比浊法测定血清载脂蛋白 A1(ApoA1)和载脂蛋白 B(ApoB)水平。使用 E. Z. N. A. 全血 DNA 小量提取试剂盒(E. Z. N. A. Blood DNA Kit II, 美国 OMEGA)提取样本 DNA,共提取 278 份 DNA。先取  $1\mu\text{l}$  DNA 样本在 1% 琼脂糖凝胶进行电泳,对所有 DNA 样本进行浓度估计及质量检查,再根据紫外线成像仪上的成像条带的亮度来估计样本 DNA 浓度,并将样本稀释到工作浓度即 5 ~ 10  $\text{ng}/\mu\text{l}$ ,应用 iMLDR 技术对 3 个 SNP 位点进行分型。

### 1.3 统计学方法

数据分析使用软件 SPSS 18.0 软件,血脂各项指标以  $\bar{x} \pm s$  表示,用独立样本  $t$  检验比较突聋组和对照组血脂水平的差异;采用 GENEPOP v4.0 软件进行突聋组及对照组基因型 Hardy-Weinberg 检验;软件 SPSS 18.0 计算突聋组和对照组等位基因频率和基因型频率,Pearson's 卡方检验两组间等位基因频率和基因型频率分布差异及不同基因模型下等位基因与突聋易感性的关联性,非线性 logistic 回归分析计算 OR 值(odds ratios)以及 95% CI(95% confidence intervals);所有数据采用 Holm-Benferoni 进行校正, $P < 0.05$  差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 突聋组与对照组血脂水平比较分析

突聋组和对照组血脂各项指标分布见表 1,

两组血脂各项指标的平均值均在血脂正常值范围内;突聋组甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );突聋组 APOB 水平高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );突聋组 APOA1 与 HDL-C 水平低于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 LDLR 基因 Hardy-Weinberg 平衡检验

实验原始数据读取如图 1(该图为一个样本的结果),每一个不同颜色的波峰代表不同的 SNP 分型,其中红色代表 T,绿色代表 A,蓝色代表 G,黑色代表 C,将全部样本分型结果直接导入 GeneMapper 4.1 软件进行分析。3 个 SNPs 位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡( $P > 0.05$ ),表明本研究所选择样本具有群体代表性(表 2)。

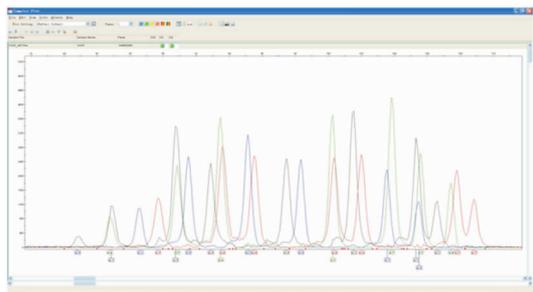


图 1 SNP 分型结果

### 2.3 LDLR 基因 3 个 SNPs 位点统计学分析

突聋组及对照组 3 个 SNPs 位点等位基因型频率(rs5929、rs2738464 及 rs1433099)比较结果显示:突聋组 LDLR 基因 rs5929 (Exton10) 位点 T 等位基因频率( $P = 0.022$ ,  $OR = 1.529$ ,  $95\% CI = 1.063 - 2.198$ )、rs2738464 (Exton18) 位点 G 等位基因频率( $P = 0.016$ ,  $OR = 1.572$ ,  $95\% CI = 1.088 - 2.272$ )和 rs1433099 (Exton18) 位点 T 等位基因频率( $P = 0.015$ ,  $OR = 1.578$ ,  $95\% CI = 1.090 - 2.283$ )显著高于对照组;未发现其余 SNPs 位点多态性与突发性

表 1 突聋组与对照组血脂检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

血脂指标	正常值	突聋组( $n = 139$ )	对照组( $n = 139$ )	$t$	$P$
TG(mmol/L)	0.5 ~ 1.7	1.451 $\pm$ 0.890	1.259 $\pm$ 0.410	2.311	0.022 *
TC(mmol/L)	3.3 ~ 5.8	4.923 $\pm$ 1.118	4.412 $\pm$ 0.741	4.479	<0.01 **
HDL-C(mmol/L)	0.8 ~ 1.8	1.302 $\pm$ 0.331	1.331 $\pm$ 0.219	-0.865	0.388
LDL-C(mmol/L)	2.3 ~ 3.3	3.069 $\pm$ 0.858	2.794 $\pm$ 0.668	2.988	0.003 **
ApoA1(g/L)	1.00 ~ 1.70	1.422 $\pm$ 0.266	1.432 $\pm$ 0.208	-0.351	0.726
ApoB(g/L)	0.60 ~ 1.10	0.723 $\pm$ 0.175	0.703 $\pm$ 0.175	0.955	0.341

注: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  差异具有统计学意义

耳聋相关( $P > 0.05$ ),具体见表2。

突聋组及对照组3个SNPs位点在3种遗传基因模型下与突聋的关联性统计见表3,结果显示:LDLR基因rs5929位点T等位基因在显性遗传模型中,与突聋易感性有统计学关联( $P = 0.031$ ),rs2738464位点G等位基因在加性遗传模型中,与突聋易感性有统计学关联( $P = 0.003$ ),rs1433099位点T等位基因在显性模型中,与突聋易感性有统计学关联( $P = 0.023$ )。

## 2.4 阳性SNP位点不同基因型突聋患者的血脂水平差异分析

对139例突聋患者rs2738464、rs1433099和rs5929位点的不同基因型的血脂指标进行比较,结

果如表4~6所示,这3个位点不同基因型突聋患者的血脂水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

突聋起病突然,进展迅速,急性期用药疗效较好,甚至可以痊愈,这些特点与急性缺血性疾病有相似之处,两种疾病治疗原则及诊疗手段也有很多重叠,一些学者认为突聋与冠心病的危险因素存在部分重叠,血脂代谢紊乱既是突聋也是冠心病的危险因素<sup>[6]</sup>;两者血管性危险因素致病机制也存在相似之处,如冠心病是冠状动脉血管堵塞,影响心肌供血,而突聋是微血管堵塞,影响内耳供血。Tagaya

表2 突聋组和对照组LDLR基因SNP位点的基因型和等位基因频率及其与突聋的相关性结果 [例(%)]

序号	SNP位点	分组	基因型			等位基因		$P^a$	$P^b$	$P^c$	$OR^d(95\%CI^d)$
1	rs2738464		GG	CG	CC	G	C	0.276	0.007*	0.016*	1.572 (1.088-2.272)
		突聋组	15(10.8)	65(46.8)	59(42.4)	95(34.2)	183(65.8)				
		对照组	14(10.1)	41(29.5)	84(60.4)	69(24.8)	209(75.2)				
2	rs1433099		TT	CT	CC	T	C	0.381	0.059	0.015*	1.578 (1.090-2.283)
		突聋组	17(12.2)	60(43.2)	62(44.6)	94(33.8)	184(66.2)				
		对照组	10(7.2)	48(34.5)	81(58.3)	68(24.5)	210(75.5)				
3	rs5929		TT	CT	CC	T	C	0.346	0.081	0.022*	1.529 (1.063-2.198)
		突聋组	19(13.7)	60(43.2)	60(43.2)	98(35.3)	180(64.7)				
		对照组	12(8.6)	49(35.3)	78(56.1)	73(26.3)	205(73.7)				

注: $P^a$ 表示对照组Hardy-Weinberg平衡, $P^b$ 表示基因型频率差异, $P^c$ 表示等位基因频率差异,采用Holm-Benferoni进行校正,\* $P < 0.05$ 差异具有统计学意义

表3 3种基因模型下LDLR基因SNPs位点与突聋的相关性结果 [例(%)]

序号	SNP位点	分组	基因型			$P^d$	$P^e$	$P^f$
1	rs2738464		GG	CG	CC	0.003*	0.007*	0.844
		突聋组	15(10.8)	65(46.8)	59(42.4)			
		对照组	14(10.1)	41(29.5)	84(60.4)			
2	rs1433099		TT	CT	CC	0.023*	0.059	0.156
		突聋组	17(12.2)	60(43.2)	62(44.6)			
		对照组	10(7.2)	48(34.5)	81(58.3)			
3	rs5929		TT	CT	CC	0.031*	0.081	0.182
		突聋组	19(13.7)	60(43.2)	60(43.2)			
		对照组	12(8.6)	49(35.3)	78(56.1)			

注: $P^d$ 表示显性模型下等位基因频率差异, $P^e$ 表示加性模型下等位基因频率差异, $P^f$ 表示隐性模型下等位基因频率差异,采用Holm-Benferoni进行校正,\* $P < 0.05$ 差异具有统计学意义

表4 LDLR基因rs2738464位点不同基因型突聋患者的血脂指标比较 (例, $\bar{x} \pm s$ )

血脂指标	CC	例数	CG	例数	GG	例数	$P$
TG	1.495 ± 0.893	59	1.249 ± 0.935	65	1.249 ± 0.935	15	0.633
TC	4.887 ± 1.064	59	4.835 ± 1.005	65	4.835 ± 1.005	15	0.869
HDL-C	1.301 ± 0.325	59	1.405 ± 0.315	65	1.405 ± 0.315	15	0.421
LDL-C	3.064 ± 0.880	59	2.871 ± 0.759	65	2.871 ± 0.759	15	0.601
APOA1	1.404 ± 0.244	59	1.56 ± 0.322	65	1.56 ± 0.322	15	0.103
APOB	0.67(0.6-0.85)	59	0.68(0.585-0.8)	65	0.76(0.65-0.81)	15	0.558

表 5 LDLR 基因 rs1433099 位点不同基因型突聋患者的血脂指标比较 (例,  $\bar{x} \pm s$ )

血脂指标	CC	例数	CT	例数	TT	例数	P
TG	1.540 ± 0.945	62	1.406 ± 0.807	60	1.281 ± 0.974	17	0.500
TC	4.860 ± 1.096	62	4.994 ± 1.174	60	4.894 ± 1.041	17	0.803
HDL-C	1.275 ± 0.323	62	1.294 ± 0.347	60	1.43 ± 0.287	17	0.227
LDL-C	3.065 ± 0.901	62	3.116 ± 0.838	60	2.921 ± 0.795	17	0.712
APOA1	1.388 ± 0.235	62	1.418 ± 0.274	60	1.562 ± 0.315	17	0.055
APOB	0.65 (0.578 - 0.82)	62	0.69 (0.61 - 0.8)	60	0.78 (0.655 - 0.845)	17	0.314

表 6 LDLR 基因 rs5929 位点不同基因型突聋患者的血脂指标比较 (例,  $\bar{x} \pm s$ )

血脂指标	CC	例数	CT	例数	TT	例数	P
TG	1.499 ± 0.903	60	1.438 ± 0.933	60	1.338 ± 0.724	19	0.785
TC	5.026 ± 1.152	60	4.908 ± 1.150	60	4.637 ± 0.880	19	0.416
HDL-C	1.27 (1.033 - 1.513)	60	1.305 (1.038 - 1.51)	60	1.29 (1.1 - 1.47)	19	0.881
LDL-C	3.202 ± 0.933	60	2.989 ± 0.806	60	2.906 ± 0.743	19	0.269
APOA1	1.399 ± 0.277	60	1.43 ± 0.269	60	1.469 ± 0.227	19	0.575
APOB	0.705 (0.58 - 0.84)	60	0.665 (0.61 - 0.8)	60	0.71 (0.58 - 0.83)	19	0.887

等<sup>[7]</sup>报道,突聋患者磁共振成像类似于患者经历急性缺血事件,如心肌梗死和脑血管意外。Chien 等<sup>[8]</sup>研究发现磷酸二酯酶 4D 基因多态性不仅与缺血性卒中有关,且增加了女性突聋的易感性。

LDLR 基因作为冠心病的候选基因已被广泛研究,故我们选用 LDLR 基因作为突聋易感性研究的候选基因。低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 基因位于人类第 19 号染色体的短臂末端 (即 19p13.3),它是由 18 个外显子中间插入 17 个内含子所组成的单拷贝基因,全长 45 Kb,其经转录、翻译合成 LDLR, LDLR 基因的功能是编码 LDLR, LDLR 基因多态性可以影响 LDLR 的活性或蛋白结构<sup>[9]</sup>。LDLR 在血脂代谢过程中发挥重要的作用,胆固醇可以通过载脂蛋白 E 和载脂蛋白 B100 特异识别并结合 LDL-R,被细胞内吞后分解转变为胆汁酸、类固醇及维生素 D3 等。正常人血浆中约 2/3 的低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 由 LDL-R 途径降解, LDL-R 可以清除血浆中 65% ~ 70% 的 LDL。在长期高血脂诱发下,巨噬细胞吞噬未清除的 LDL,将 LDL 中的胆固醇吸收,这样胆固醇就沉积在吞噬细胞内,成为“泡沫”细胞<sup>[10]</sup>。经氧化修饰后的低密度脂蛋白 (OX-LDL) 和胆固醇将影响动脉内膜结构和功能,有研究报道 LDLR 基因多态性对于调节体内的胆固醇及甘油三酯 (triglycerides, TG) 浓度起关键性的作用<sup>[11]</sup>。LDLR 基因与血脂相关的多态性位点大多位于基因区外显子内,其主要机制是通过改变 LDLR 的数目或蛋白结构的稳定性而实现的,这在一定程度上决定了人群对动脉粥样硬化的易感性和抵抗力<sup>[12]</sup>。Ashavaid 等<sup>[13]</sup>通过大量文献

综述分析发现:LDLR 基因多态性与血脂代谢密切相关,并与早期动脉硬化斑块形成有很强的关联性。

鉴于内耳由小脑前下动脉供血,属终末动脉,无侧支循环等血管固有的结构解剖特点,某些血脂因素的改变发生于内耳,易导致微循环障碍,引起耳蜗和前庭功能紊乱。血脂代谢与血液流变学及血管病变有密切联系,脂质在红细胞和血小板的表面附着,可降低红细胞携带电荷的能力,并增强细胞间的黏滞性,引起血液黏度增高、血流缓慢,且胆固醇在红细胞膜中的成分增加会促进细胞硬化,减弱其携带氧气及变形的能力,导致内耳毛细血管内皮细胞缺氧损伤,甘油三酯的代谢产物则可直接损伤血管内皮细胞,促进微血栓的形成,造成内耳血液的供应障碍而引发突发性听力损失<sup>[14]</sup>。Chang 等<sup>[15]</sup>采用回顾性队列研究方法,发现高血脂研究对象突聋发病率是血脂正常的 1.62 倍,调整后的 Cox 比例风险回归比是 1.6 (95% CI = 1.39 - 1.85),高血脂是突聋发病危险因素,提示高血脂患者需要关注自身的听力变化。Zhang 等<sup>[16]</sup>研究发现:突聋患者中伴有高脂血症占 49.6%,明显多于突聋伴发高血压、糖尿病和冠心病的患者 (20.4%)。有研究证实<sup>[17-18]</sup>耳蜗外毛细胞侧面细胞膜的脂质流动和坚固性与耳蜗电位放大有关。高胆固醇不仅影响内耳血液供应,还可以破坏外毛细胞结构,影响其活性。

本研究首次采用大样本的病例-对照关联分析方法,探讨 LDLR 基因多态性与突聋的相关性, SNP 分型方法选用荧光多重酶连接反应 (iMLDR) 技术,保证较高的准确性和检测效率。在研究中建立显性、加性、隐性 3 种遗传模型进一步分析 LDLR 基因

多态性与突聋的关联性,可以降低仅比较病例组和对照组的基因型与等位基因型频率结果的假阳性率。通过评估 LDLR 基因 3 个 SNPs 位点与突聋的相关性,发现突聋组 LDLR 基因 rs5929 位点 T 等位基因频率、rs2738464 位点 G 等位基因频率、rs1433099 位点 T 等位基因频率显著高于对照组,非条件 logistic 回归结果显示 LDLR 基因 rs5929 位点 T 等位基因、rs2738464 位点 G 等位基因、rs1433099 位点 T 等位基因可能是突聋发病的易感基因。已有学者研究发现 rs1433099 位点多态性与脑梗塞发病相关,并且该位点的 T 等位基因可增加脑梗塞的发病风险<sup>[19]</sup>。本研究是首次发现该位点与突聋的相关性,同时从侧面反映了突聋与急性缺血性疾病发病机制有相似性。rs5929 位于 LDLR 基因第 10 外显子区,从 LDLR 基因结构和功能方面考虑,第 7-14 外显子为编码 LDLR 蛋白第二个结构域,与表皮生长因子前体同源域,它在参与胞膜体蛋白固定、受体与配基结合、受体与配基在溶酶体内的解离和受体合成及循环利用等不同过程中起重要作用,该区域 SNP 位点多态性可能影响 LDLR 活性或结构,导致胆固醇与 LDLR 结合受阻,不能被细胞内吞分解,造成血清中的总胆固醇含量增高<sup>[20]</sup>,增加突聋的发病风险。rs2738464 位点位于 LDLR 基因的 3' UTR 区,属于转录后调控,可能影响 LDLR 合成表达及蛋白结构的稳定性,进而影响 LDL 经 LDLR 途径降解,血浆中过多的 LDL 经氧化修饰后,生成氧化型 LDL(OX-LDL),影响动脉内膜结构和功能<sup>[21]</sup>,易形成微循环血栓,造成突发性听力下降。本研究结果显示 SNP 阳性位点不同于已有的 LDLR 基因与冠心病易感性相关联的阳性位点,考虑可能由于两者发病机制的不完全相同,以及选择患病的目标人群不同等因素存在。此次研究未发现 rs5929、rs2738464、rs1433099 这 3 个位点不同基因型与血脂水平相关,推测可能因为按 SNP 位点基因型将血脂各项指标进行分类后,由于突聋组总样本量的限制,每组人数差异较大,部分组的样本量相对较少,不足以分析基因型与血脂水平的相关,以及不同组间的性别、年龄不均衡,都可能对统计结果造成影响。在今后的研究中我们需要在此基础上扩大样本量,以进一步探究 LDLR 基因型与血脂水平的相关性。

由于入组研究对象均来自陕西汉族人群,仅能代表北方汉族人群,因此本次研究结论尚需在不同地域、不同民族,选用更大样本量进行验证。

## 参考文献:

- [1] 张晓彤,许珉,段茂利,等. 突发性聋临床流行病学分析[J]. 中华耳科学杂志,2009,7(2):152-156.  
Zhang XT, Xu M, Duan ML, et al. Analysis on clinical epidemiology of sudden deafness[J]. Chinese Journal of Otolaryngology, 2009, 7(2):152-156.
- [2] 李玲香,张姝,高晶. 突发性聋发病机制的研究进展[J]. 听力学及言语疾病杂志,2012,20(1):60-63.  
Li LX, Zhang S, Gao J. Research progress on the mechanism of sudden deafness[J]. Journal of Audiology and Speech Pathology, 2012, 20(1):60-63.
- [3] Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T, et al. Contribution of 1425G/A polymorphism in protein kinase C-Eta (PRKCH) gene and brain white matter lesions to the risk of sudden sensorineural hearing loss in a Japanese nested case-control study[J]. J Neurogenet, 2011, 25(3):82-87.
- [4] Deangelis AM, Roy-O'Reilly M, Rodriguez A. Genetic alterations affecting cholesterol metabolism and human fertility[J]. Biol Reprod, 2014, 91(5):117.
- [5] Zhang L, Yuan F, Liu P, et al. Association between PCSK9 and LDLR gene polymorphisms with coronary heart disease: case-control study and meta-analysis[J]. Clin Biochem, 2013, 46(9):727-732.
- [6] Bhanushali AA, Contractor A, Das BR. Evaluation of the promoter polymorphism-911C > A in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase gene with coronary artery disease risk and cholesterol levels in a population from Western India[J]. Transl Res, 2012, 160(6):445-446.
- [7] Tagaya M, Teranishi M, Naganawa S, et al. 3 Tesla magnetic resonance imaging obtained 4 hours after intravenous gadolinium injection in patients with sudden deafness[J]. Acta Otolaryngol, 2010, 130(6):665-669.
- [8] Chien CY, Tai SY, Wang LF, et al. Phosphodiesterase 4D gene polymorphisms in sudden sensorineural hearing loss[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(9):2403-2409.
- [9] Jamaladini SH, Babanejad M, Mozaffari R, et al. Association of Polymorphisms at LDLR Locus with Coronary Artery Disease Independently from Lipid Profile[J]. Acta Med Iran, 2014, 52(5):352-359.
- [10] Gao F, Ihn HE, Medina MW, et al. A common polymorphism in the LDL receptor gene has multiple effects on LDL receptor function[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(7):1424-1431.
- [11] 杜娟,方定志,龚仁蓉,等. 低密度脂蛋白受体基因 Pvu II 多态性对高糖低脂膳食诱导的健康青年人血脂比值变化的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(2):239-242.  
Du J, Fang DZ, Gong RR, et al. Effects of Pvu II Polymorphism in Low Density Lipoprotein Receptor Gene on Changes of Serum Lipid Ratios Induced by High-carbohydrate/ Low-fat Diet in Healthy Youth[J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), 2010, 41(2):239-242.

(下转第 16 页)