

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.01.019

## 质膜 $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶异构体 2 基因多态性与突发性耳聋的关系\*

邓嘉虹<sup>1</sup>, 金磊<sup>2△</sup>

(1. 云南省第一人民医院耳鼻喉科, 昆明 650032; 2. 云南省昆明市延安医院耳鼻喉科 650000)

**[摘要]** **目的** 探讨质膜  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶异构体 2(PMCA2) 基因的多态性与突发性耳聋的关系。**方法** 采用分组研究的方法, 对 164 名受检者进行调查和听力测试, 按听力学评价的结果将其分为感音神经性听力损失的突发性耳聋组( $n=82$ )和听力正常组( $n=82$ ); 用 PCR 和等位基因特意扩增法检测 PMCA2 基因上 rs2289274 和 rs6790640 两个单核苷酸位点的多态性。**结果** 在突发性耳聋组中, rs2289274 位点基因型频率分别为 AA 55.8%, AG 17.4%, GG 26.8%, 等位基因频率 A 64.5% 和 G 35.5%。在听力正常组中, rs2289274 位点基因型频率分别为 AA 26.8%, AG 28.0%, GG 45.2%, 等位基因频率 A 41.1% 和 G 58.9%。在突发性耳聋组中, rs6790640 位点基因型频率分别为 CC 18.3%, CT 35.4%, TT 46.3%, 等位基因频率 C 36.3% 和 T 63.7%。在听力正常患者组中, rs6790640 位点基因型频率分别为 CC 2.4%, CT 63.4%, TT 34.1%, 等位基因频率 C 34.1% 和 G 65.9%。两位点的基因型分布及其等位基因频率在突发性耳聋组和听力正常患者组之间部分差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** PMCA2 基因 rs2289274 和 rs6790640 两个单核苷酸位点的多态性可能是突发性耳聋的遗传易感性因素。

**[关键词]** 钙转运 ATP 酶类; 质膜  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶异构体; 多态性, 单核苷酸; 突发性耳聋; 疾病易感性

**[中图分类号]** R764.437

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)01-0056-03

### Association between poly-morphism of $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase isomer 2 gene in plasma membrane and sudden deafness\*

Deng Jiahong<sup>1</sup>, Jin Lei<sup>2△</sup>

(1. Department of E·N·T, the First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650032, China;

2. Department of E·N·T, Yan'an Hospital, Kunming, Yunnan 650000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the association between polymorphisms of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase isomer 2 gene (PMCA2) in plasma membrane and the development of sudden deafness. **Methods** Totally, 164 patients were investigated and hearing tests were conducted. According to the results of audiometry, they were divided into two groups, sensorineural hearing loss group( $n=82$ ) and normal hearing group( $n=82$ ). Polymorphisms of two single nucleotide loci rs2289274 and rs6790640 in the PMCA2 gene were determined by polymerase chain reaction followed by allele specific amplification analysis. **Results** In the sudden deafness group, frequencies of genotypes AA, AG and GG in the rs2289274 locus were 55.8%, 17.4% and 26.8% respectively, while frequencies of alleles A and G in the same locus were 64.5% and 35.5% respectively; in the sensorineural hearing loss group, were 26.8%, 28.0% and 45.2% respectively, while frequencies of alleles A and G were 41.1% and 58.9%. And, in the sudden deafness group, frequencies of genotypes CC, CT and TT in the rs2289274 locus were 18.3%, 35.4% and 46.3% respectively, while frequencies of alleles C and T in the same locus were 36.3% and 63.7%; in the normal hearing group, were 2.4%, 63.4% and 34.1% respectively, while frequencies of alleles C and T were 34.1% and 65.9%, respectively. Genotypes distribution of two sites and their allele frequencies of the two groups, some differences of them had statistical significance( $P<0.05$ ). **Conclusion** It is suggested that genetic polymorphism of the rs2289274 and rs6790640 loci in the PMCA2 gene might be a susceptible factor for sudden deafness.

**[Key words]** calcium-transporting ATPases; PMCA2; polymorphism, single nucleotide; sudden deafness; disease susceptibility

突发性感音神经性耳聋又称为突发性耳聋或特发性感音神经性耳聋, 是指在几个小时至 3 d 之内发生的连续 3 个听觉频率存在至少 30 dB<sup>[1]</sup> 的感音神经性听力损失。全世界大约每年有 15 000 例<sup>[2]</sup> 突发性耳聋新发病例, 占突发性耳聋患者的 1%。人类质膜  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶异构体 2 (PMCA2) 基因定位于 3 号染色体, 单核苷酸多态性位点众多, 但大多数位于未转录区和内含子上, 在翻译区有 8 个位点存在无义突变, 无错义突变, 这些基因位点的多态性及其与突发性耳聋的相关性, 将成为突发性耳聋病因学研究的重要手段<sup>[3]</sup>。因此, 本研究将选择 PMCA2 基因上 rs2289274 和 rs6790640 两个单核苷酸位点, 其中 rs2289274 位点存在 A/G 多态性, 对应的编码产物为 434 位的天冬氨酸, rs6790640 位点存在 C/T 多态性, 对应的

编码产物为 1 185 位的丝氨酸, 本研究将探讨这两个位点的多态性与突发性耳聋的关系。

研究发现, 核基因突变是耳聋的可能机制之一。可能涉及的基因包括 PMCA2、热休克蛋白 60/70 (HSP60/70) 基因、钙粘蛋白 23 (CDH23) 基因、谷胱甘肽硫转移酶 M1 (GSTM1) 和 T1 (GSTT1) 基因、亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因、血小板糖蛋白受体 I $\alpha$  基因 (GP I $\alpha$ ) 等<sup>[4-5]</sup>。对于核基因的多态性与突发性耳聋的关系, 国外的研究涉及 GSTM1/GSTT1、MTHFR 和 GP I $\alpha$  基因等。研究表明, 谷胱甘肽硫转移酶 (glutathione S-transferase, GSTs) 是人体内一类具有解毒和抗氧化作用的重要酶类, 可催化谷胱甘肽 (GSH) 的结合和运输, 在抗氧化细胞中起关键作用, 但 GSTM1 和 GSTT1 的多态性

与突发性耳聋不具相关性<sup>[6-7]</sup>。而 MTHFR 作为与甲硫氨酸代谢和叶酸活化形式相关的同型半胱氨酸的 3 种酶成分之一,研究已证实其 C677T 和 A1298C 位点的突变可引起内皮细胞、血管平滑肌和细胞外基质的功能障碍<sup>[8-9]</sup>;GP I a C807T 的点突变可引起动脉血栓形成,上述二者都可引起耳蜗缺血性损害,造成耳聋<sup>[10-11]</sup>;而目前,核基因的多态性与突发性耳聋的关系研究,在国内还处于空白。

1 资料与方法

1.1 一般资料 突发性耳聋患者的纳入标准:几小时至 3 d 内发生的连续 3 个频率上存在至少 30 dB 的感音神经性听力损失,排除糖尿病、中风、心血管疾病、雌激素应用、眩晕、病毒感染、耳聋家族史、自身免疫性疾病和代谢性疾病等,所有患者进行纯音测听(包括 125、250、500、1 000、2 000、4 000、8 000 Hz,ISO 标准)、声阻抗、言语识别率测试、听觉脑干测听、眼震电图、头颅和内听道核磁共振等检查。听力正常组的纳入标准:排除糖尿病、中风、心血管疾病、雌激素应用、眩晕、病毒感染、耳聋家族史、自身免疫性疾病和代谢性疾病等的听力正常的其他患者,涉及病种包括鼻中隔偏曲、鼻息肉、声带息肉、慢性扁桃体炎、阻塞性呼吸暂停-低通气综合征、耳前瘻管、耳廓瘰疬等。按听力学评价结果,164 名患者被分为两组:突发性耳聋组 82 名,听力正常组 82 名。两组患者一般资料情况见表 1。

表 1 突发性耳聋与听力正常组患者一般情况比较

项目	突发性耳聋组	听力正常组	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	38.5±6.0	37.0±8.6	0.777 <sup>a</sup>
性别[n(%)]			0.000 <sup>b</sup>
男	72(87.8)	56(68.3)	
女	10(12.2)	26(31.7)	
吸烟状况[n(%)]			0.0187 <sup>b</sup>
吸烟	45(54.9)	30(36.7)	
不吸烟	37(45.1)	52(63.4)	

<sup>a</sup>:两独立样本 t 检验;<sup>b</sup>:双侧  $\chi^2$  检验。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 采集肘静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,按照 DNA 提取试剂盒提供的方法提取基因组 DNA,在-20 °C 保存。

1.2.2 基因分型 采用 PCR 和等位基因特异扩增法分析 PMCA2 基因上 rs2289274 和 rs6790640 两个单核苷酸位点的多态性。引物设计采用 Prime Premier5 软件。扩增 rs2289274 引物序列:上游引物 5'-GGT CAG CGT GCC TGT CTT-3',下游引物 5'-GGT GGC TCT GCC TTA TTT ACT-3';PCR 扩增 204 bp 的目的片段条件:94 °C 预变性 3 min;94 °C 变性 30 s,65 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 45 s,共 35 个循环;72 °C 再延伸 5 min。扩增 rs6790640 引物序列:上游引物 5'-GCT GTG GAT GGG GCT CCC TGG ACT C-3',下游引物 5'-CAT TGA TGA CAC CGA CCT G-3';PCR 扩增 169 bp 的目的片段条件:94 °C 预变性 3 min;94 °C 变性 30 s,65 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 45 s,共 35 个循环;72 °C 再延伸 5 min。2%琼脂糖凝胶电泳观察结果,通过紫外线成像系统进行区别。

1.3 统计学处理 研究样本的群体代表性予以 Hardy-Weiberg 平衡检验确认;采用 SPSS11.5 软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用 t 检验;等位基因频率的组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用多元 Logistic 回归分析对个体间年龄、性别等因素进行校正,计算出不同基因型突发性耳聋的 OR 值。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

在突发性耳聋组中 rs2289274 位点基因频率分别为 AA 55.8%,AG 17.4%,GG 26.8%,等位基因频率是 A 64.5%和 G 35.5%。在听力正常组中,rs2289274 位点基因型频率分别为 AA 26.8%,AG 28.0%,GG 45.2%,等位基因频率是 A 41.1%和 G 58.9%;在突发性耳聋组中 rs6790640 位点基因型频率分别为 CC 18.3%,CT 35.4%,TT 46.3%,等位基因频率是 C 36.3%和 T 63.7%。在听力正常组中,rs6790640 位点基因型频率分别为 CC 2.4%,CT 63.4%,TT 34.1%,等位基因频率是 C 34.1%和 T 65.9%。两位点的基因型分布及其等位基因频率在突发性耳聋组和听力正常组中,基因型分布及其等位基因频率部分差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2、3。

表 2 PMCA2-rs2289274 位点基因型分布及其等位基因频率[n(%)]

基因型或等位基因型	突发性耳聋组	听力正常组	P	校正 P	OR(95%CI)
AA	46(55.8)	22(26.8)	0.000 1	0.000 3	3.485(1.810~6.708)
AG	14(17.4)	23(28.0)	0.092 7	0.135 0	0.528(0.249~1.118)
GG	22(26.8)	37(45.2)	0.014 7	0.022 8	0.446(0.232~0.858)
A	53(64.5)	34(41.1)	0.004 7	0.007 7	2.473(1.312~4.659)
G	29(35.5)	46(58.9)	0.004 7	0.007 7	0.404(0.215~0.762)

表 3 PMCA2-rs6790640 位点基因型分布及其等位基因频率[n(%)]

基因型或等位基因型	突发性耳聋	听力正常组	P	校正 P	OR(95%CI)
CC	15(18.3)	2(2.4)	0.000 9	0.002 1	8.955(1.977~40.567)
CT	29(35.4)	52(63.4)	0.000 3	0.000 6	0.316(0.106~0.598)
TT	38(46.3)	28(34.1)	0.111 3	0.151 8	1.666(0.887~3.127)
C	30(36.3)	28(34.1)	0.743 9	0.870 3	1.113(0.586~2.111)
T	52(63.7)	54(65.9)	0.743 9	0.870 3	0.899(0.434~1.705)

### 3 讨 论

PMCA2 在维持毛细胞静纤毛的功能完整性过程中起重要作用。Zanni 等<sup>[12]</sup>的研究表明,静纤毛正常功能的实现需要高钙环境,  $\text{Ca}^{2+}$  的缺乏会导致静纤毛排列紊乱, 功能障碍。当静纤毛的微环境-内淋巴中的钙离子浓度降低时, 定位于静纤毛上的质膜 PMCA2 能够在 ATP 的作用下将静纤毛中的钙离子泵入内淋巴, 保持微环境中较高的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度。PMCA2 的另一重要作用是清除对细胞可能产生毒性作用的胞内钙<sup>[13]</sup>。当细胞受外界有害条件刺激时会导致毛细胞静纤毛周围  $\text{Ca}^{2+}$  浓度过高而对细胞造成损伤, PMCA2 可将细胞内过多的  $\text{Ca}^{2+}$  泵出而起到保护细胞的作用<sup>[14]</sup>。动物实验表明, PMCA2 基因中一个高度保守氨基酸位点上的 A>G 突变导致编码产物甘氨酸(Gly)被丝氨酸(Ser)替换, 在另一个位点由于两个碱基对的缺失引起的移码突变导致其所编码蛋白的长度缩短。因此基因突变小鼠的毛细胞静纤毛和基底侧壁中 PMCA2 表达缺失, 可通过影响静纤毛上的感觉转换和基底膜神经递质的释放导致耳聋的发生<sup>[15-17]</sup>。国内仅杨杪等<sup>[18]</sup>对噪声性耳聋患者 PMCA2 两个单核苷酸位点(rs2289274 和 rs6790640)的多态性进行分析, 发现 rs2289274 位点具有 AA、AG、GG 的基因型和 rs6790640 位点具有 CC、CT、TT 基因型, 并发现噪声性耳聋 PMCA2 两个单核苷酸位点 rs2289274 和 rs6790640 都是阴性结果<sup>[18]</sup>。国内外很少有人研究突发性耳聋的病因, 特别是 PMCA2 两个单核苷酸位点 rs2289274 和 rs6790640 与突发性耳聋关系的研究, 所以本研究就突发性耳聋 PMCA2 两个单核苷酸位点 rs2289274 和 rs6790640 进行研究, 并得到部分阳性结果: rs2289274 位点在突发性耳聋组中基因型频率分别为 AA 55.8%, AG 17.4%, GG 26.8%, 等位基因频率 A 64.5% 和 G 35.5%。在听力正常组中 rs2289274 位点基因型频率分别为 AA 26.8%, AG 28.0%, GG 45.2%, 等位基因频率 A 41.1% 和 G 58.9%。rs6790640 在突发性耳聋组中, 位点基因型频率分别为 CC 18.3%, CT 35.4%, TT 46.3%, 等位基因频率 C 36.3% 和 T 63.7%。在听力正常组中, rs6790640 位点基因型频率分别为 CC 2.4%, CT 63.4%, TT 34.1%, 等位基因频率 C 34.1% 和 T 65.9%。两位点的基因型分布及其等位基因频率在突发性耳聋组和听力正常组中, 部分基因型 AA, GG, CC, CT 分布及其等位基因 A, G 频率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 部分基因型 AG, TT 分布及其等位基因 C, T 频率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。通过实验进一步说明 rs2289274 和 rs6790640 这两个单核苷酸位点多态性可能是突发性耳聋易感因素, 外因和内因通过多方面因素共同作用单基因的某一个或者几个位点, 使其产生突变, 从而影响 PMCA2 功能, 进而造成突发性耳聋的发生。

由于突发性耳聋病因不明, 其治疗一直是临床上棘手的问题。由于国内外多位学者已证实基因突变是耳聋的危险因素之一, 只有找到基因突变的位点和类型, 才有可能针对性的进行治疗<sup>[19]</sup>。突发性耳聋也可能是个多基因疾病, 多个耳聋相关基因位点的突变与突发性耳聋的发生有关, 除 MTHFR 和 GPIIa 的基因突变可引起突发性耳聋的发生外, 其他耳聋基因的突变将是突发性耳聋的潜在病因<sup>[20]</sup>。本试验利用分子生物学技术研究了 PMCA2 基因的多态性与突发性耳聋的相关性, 将可能找突发性耳聋的病因, 并通过进一步阐述突发性耳聋的病因机制, 为下一步基因探针的制备和突发性耳聋基因诊断、

治疗的开展打下基础。

### 参考文献

- [1] Yoon-Hee C. Migraine a risk factor for SSNHL[J]. Cephalalgia, 2013, 33(2): 77-79.
- [2] Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss[J]. Otolaryngol Neurotol, 2013, 34(9): 1586-1589.
- [3] Giacomello M, De Mario A, Lopreiato R, et al. Mutations in PMCA2 and hereditary deafness: A molecular analysis of the pump defect[J]. Cell calcium, 2011, 50(6): 569-576.
- [4] Süslü N, Yilmaz T, Gursel B. Utility of anti-HSP 70, TNF-alpha, ESR, antinuclear antibody, and antiphospholipid antibodies in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss[J]. Laryngoscope, 2009, 119(2): 341-346.
- [5] Hashibe M, Brennan P, Strange RC, et al. Meta-and pooled analyses of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes and risk of head and neck cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003, 12(12): 1509-1517.
- [6] Hiramatsu M, Teranishi M, Uchida Y, et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss[J]. J Neurogenet, 2012, 26(3/4): 387-396.
- [7] Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss[J]. Laryngoscope, 2007, 117(3): 547-551.
- [8] Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, et al. Sudden hearing loss and MTHFR 677C>T/1298A>C gene polymorphisms[J]. Genet Med, 2005, 7(3): 206-208.
- [9] Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis[J]. JAMA, 2002, 288(16): 2023-2031.
- [10] Benze G, Heinrich J, Schulte H, et al. Association of the GPIIa C807T and GPIIIa PLA1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men[J]. Eur Heart J, 2002, 23(4): 325-330.
- [11] Rudack C, Langer C, Junker R. Platelet GPIIaC807T polymorphism is associated with negative outcome of sudden hearing loss[J]. Hear Res, 2004, 191(1/2): 41-48.
- [12] Zanni G, Cali T, Kalscheuer VM, et al. Mutation of plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase isoform 3 in a family with X-linked congenital cerebellar ataxia impairs  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(36): 14514-14519.
- [13] Antalffy G, Mauer AS, Pászty K, et al. Plasma membrane calcium pump (PMCA) isoform 4 is targeted to the apical membrane by the w-splice insert from PMCA2[J]. Cell Calcium, 2012, 51(2): 171-178.
- [14] Spiden SL, Bortolozzi M, Di Leva F, et al. The novel mouse mutation Oblivion inactivates the PMCA2 pump and causes progressive hearing loss[J]. PLoS One, 2008, 4(10): e1000238.

原合成代谢,引起心脏结构重构,Ang II 还能够激活鸟苷酸结合的调节蛋白及细胞膜上的磷脂酶 C,并水解二磷酸磷脂肌醇(IP2)降低三磷酸肌醇(IP3)的产生,IP3 结合相应受体增加内质网钙的释放,细胞内钙超载引起心肌电重构,均加重心力衰竭及心律失常<sup>[10-11]</sup>。厄贝沙坦为 Ang II 受体拮抗剂,干扰 Ang I 转化为 Ang II,并特异性地拮抗 Ang I 受体及阻断 Ang II 与血管紧张素转换酶 1 受体(AT1)结合;还能够抑制血管收缩和醛固酮的释放,具有降低血压作用<sup>[12-13]</sup>。本次研究结果显示,观察组治疗后 SV 和 LVEF 均高于对照组治疗后,LVESD 和 LVEDD 均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),进一步证实胺碘酮联合厄贝沙坦能够显著改善患者心功能。厄贝沙坦可通过降低肾上腺素能张力,减轻对心脏的损害,减少心肌耗氧量,改善心室重塑,并促进心功能的恢复,延缓心力衰竭进展<sup>[14-15]</sup>。两组不良反应率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。提示胺碘酮联合厄贝沙坦对心力衰竭合并心律失常具有较高的安全性。

综上所述,胺碘酮联合厄贝沙坦对心力衰竭合并心律失常具有较好的临床疗效,能够显著提高患者窦性心律维持率,改善患者心功能,具有较高的安全性。

#### 参考文献

- [1] 郭爱玲.厄贝沙坦和卡托普利对老年心血管病患者左心室功能和心脏储备功能的影响[J].中国基层医药,2015,22(5):660-662.
- [2] Doehner W, Todorovic J, Kennecke C, et al. Improved insulin sensitivity by the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with systolic heart failure; a randomized double-blinded placebo-controlled study[J]. Int J Cardiol, 2012, 161(3):137-142.
- [3] 钱德华.胺碘酮联合厄贝沙坦治疗阵发性心房颤动疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2014,35(16):2408-2410.
- [4] 闫秀莲,张梅.厄贝沙坦联合胺碘酮对慢性心力衰竭患者 P 波离散度及阵发性房颤的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(5):1029-1030.
- [5] 李美清.胺碘酮联合稳心颗粒治疗心力衰竭患者并发室性心律失常疗效观察[J].新乡医学院学报,2015,32(3):

227-228,232.

- [6] 林斐.厄贝沙坦联合胺碘酮治疗充血性心力衰竭合并室性心律失常的临床观察[J].中国现代医生,2014,52(21):19-21.
- [7] Böhm M, Perez AC, Jhund PS, et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve)[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(7):778-787.
- [8] 徐建欧,卢益中,陈小芬.胺碘酮治疗充血性心力衰竭合并室性心律失常的临床研究[J].中国现代医生,2011,49(13):39-40.
- [9] 杨新滨,王明毅,张宇静,等.索他洛尔联合厄贝沙坦用于高血压合并阵发性心房颤动疗效观察[J].中国基层医药,2015,22(1):123-124.
- [10] 石春来,刘培良,李轩,等.左旋卡尼汀联合厄贝沙坦治疗对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2013,21(2):102-103.
- [11] 白帆.胺碘酮联合厄贝沙坦治疗心力衰竭合并心律失常的临床疗效[J].白求恩医学院学报,2012,10(4):310-311.
- [12] 全英.厄贝沙坦联合胺碘酮治疗充血性心力衰竭合并心律失常疗效分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(15):2269-2270.
- [13] 刘寿东.厄贝沙坦氢氯噻嗪联用胺碘酮对持续性房颤转复后维持窦性心律的影响[J].现代中西医结合杂志,2014,23(14):1538-1540.
- [14] 张芳,黄东博,解卫春,等.胺碘酮联合厄贝沙坦对慢性心功能不全合并阵发性房颤的临床效果观察[J].现代生物医学进展,2013,13(18):3538-3541.
- [15] 江洪,易春峰,李元红.胺碘酮联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭并室性心律失常疗效和安全性的 Meta 分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(21):9649-9655.

(收稿日期:2015-09-03 修回日期:2015-10-16)

(上接第 58 页)

- [15] Grati MH, Aggarwal N, Strehler EE, et al. Molecular determinants for differential membrane trafficking of PMCA1 and PMCA2 in mammalian hair cells[J]. J Cell Sci, 2006, 119(14):2995-3007.
- [16] Schultz JM, Yang Y, Caride AJ, et al. Modification of human hearing loss by plasma-membrane calcium pump PMCA2[J]. N Engl J Med, 2005, 352(15):1557-1564.
- [17] Reinhardt TA, Lippolis JD, Shull GE, et al. Null mutation in the gene encoding plasma membrane  $Ca^{2+}$ -ATPase isoform 2 impairs calcium transport into milk[J]. J Biol Chem, 2004, 279(41):42369-42373.
- [18] 杨杪,谭皓,郑建如.质膜  $Ca^{2+}$ -ATP 酶异构体 2 基因多

态性与噪声性听力损失易感性的关系[J].中国工业医学杂志,2005,18(1):19-22.

- [19] Su CX, Yan LJ, Lewith G, et al. Chinese herbal medicine for idiopathic sudden sensorineural hearing loss; a systematic review of randomised clinical trials[J]. Clin Otolaryngol, 2013, 38(6):455-473.
- [20] Dispenza F, De Stefano A, Costantino C, et al. Sudden sensorineural hearing loss: results of intratympanic steroids as salvage treatment[J]. Am J Otolaryngol, 2013, 34(4):296-300.

(收稿日期:2015-03-22 修回日期:2015-06-28)