

## UCP2 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系

王科<sup>1</sup>,朱云<sup>2</sup>,王应强<sup>1</sup>,马世丽<sup>3</sup>,叶静<sup>1△</sup>(1. 三六三医院耳鼻喉头颈外科,成都 610000;2. 西安交通大学医学院第一附属医院,西安 710061;  
3. 成都市第一人民医院耳鼻喉科 610041)

**[摘要]** **目的** 探究解偶联蛋白 2(UCP2)基因多态性与噪声性听力损失(NIHL)易感性的关系。**方法** 选择三六三医院耳鼻喉头颈外科体检的某工厂 319 例噪声作业工人作为研究对象,根据听力检测结果分为 NIHL 组(163 例)与噪声性听力未损伤组(对照组,156 例),所有受试者均进行问卷调查及纯音听力检测,采集静脉血,采用聚合酶链式反应-限制性片段多态性(PCR-RFLP)法检测血液中 UCP2 基因 A55V 位点、886G/A 位点基因分型,Logistic 多因素分析 UCP2 基因分型与噪声性听力损失发生风险的关系;分析各基因型与临床参数的关系。**结果** NIHL 组高频听阈高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组 UCP2 基因 A55V 位点、886G/A 位点基因频率实际值、理论值对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。两组 A55V 位点基因 CC、TC、TT 型基因频率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),NIHL 组 T 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。UCP2 基因 A55V 基因分型与高频听阈相关( $P < 0.05$ )。Logistic 多因素回归分析显示 UCP2 基因 A55V 位点 T 等位基因携带者发生噪声性听力损失的危险度为 C 等位基因的 1.963 倍( $P < 0.05$ )。**结论** UCP2 基因 A55V 位点多态性为 NIHL 易感性的危险因素,A55V 位点 C→T 突变可能会增加 NIHL 易感性。

**[关键词]** 解偶联蛋白 2;噪声性听力损失;基因多态性;风险分析**[中图分类号]** R765.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)10-1643-05

## Relationship between UCP2 gene polymorphism and susceptibility of noise-induced hearing loss

WANG Ke<sup>1</sup>, ZHU Yun<sup>2</sup>, WANG Yingqiang<sup>1</sup>, MA Shili<sup>3</sup>, YE Jing<sup>1△</sup>

(1. Department of ORL-HNS, 363 Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 3. Department of Otolaryngology, Chengdu First people's Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between uncoupling protein 2 (UCP2) gene polymorphism and the susceptibility of noise-induced hearing loss (NIHL). **Methods** A total of 319 workers exposed to noise in a factory were selected as the research objects, according to the results of hearing test, they were divided into the NIHL group (163 cases) and the noise-induced hearing impairment group (the control group, 156 cases). Questionnaires and pure tone audiometry were conducted in all subjects, and venous blood was collected, polymerase chain reaction-restriction fragment polymorphism (PCR-RFLP) was used to detect the genotyping of A55V and 886G/A locus of UCP2 gene in blood. Logistic multivariate analysis was used to analyze the relationship between UCP2 genotyping and the risk of noise-induced hearing loss, and the relationship between genotypes and clinical parameters was analyzed. **Results** The threshold of high frequency hearing in the NIHL group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the actual and theoretical values of gene frequency A55V and 886G/A locus of UCP2 between the two groups ( $P > 0.05$ ). The two groups accorded with Hardy-Weinberg's law of genetic balance. The frequencies of CC, TC and TT genotypes at A55V locus were significantly different between the two groups, and the frequencies of T alleles in the NIHL group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). The A55V genotype of UCP2 gene was correlated with high frequency hearing threshold ( $P < 0.05$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that the risk of acoustic hearing loss in carriers of T allele at A55V locus of UCP2 gene was 1.963 times higher than that of C allele ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The A55V polymorphism of

UCP2 gene is a risk factor for the susceptibility of noise-induced hearing loss, and the C→T mutation of A55V locus may increase the susceptibility of noise-induced hearing loss.

**[Key words]** uncoupling protein 2; noise-induced hearing loss; gene polymorphism; risk analysis

噪音性听力损伤 (noise-induced hearing loss, NIHL) 属于长期暴露在噪音环境中造成的感音性听力损失。调查显示中国噪音作业工人中, 不同程度 NIHL 发生率为 10%<sup>[1]</sup>。长期在高噪声环境中工作, 若不采取足够的措施, 则很可能导致职业性听力损失, 且损伤不可逆<sup>[2]</sup>。目前认为造成 NIHL 的因素较多, 环境因素与遗传因素为其中两个重要因素, 噪声暴露量是影响 NIHL 发生的重要环境因素。有研究指出相同暴露条件下, 不同个体听阈改变存在较大的差异; 因此探究影响 NIHL 易感基因对于及早预防 NIHL, 保护劳动者健康具有十分积极的意义<sup>[3]</sup>。研究证实, 过度氧化应激与 NIHL 的发病机制有关。解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 为近期发现的线粒体内膜转运蛋白, 参与机体氧化应激反应。以往研究显示 UCP2 基因多态性与糖尿病及其并发症的发生密切相关<sup>[4]</sup>。目前有研究指出, UCP2 基因多态性与年龄相关的听力损失显著相关<sup>[5]</sup>, 与 NIHL 的关系目前尚不清楚。本研究通过检测 NIHL 患者血液中检测 UCP2 基因分型, 旨在探究 UCP2 多态性与 NIHL 易感性的关系, 试图为 NIHL 发生机制提供一定的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2018 年 6 月在三六三医院进行体检的某工厂职工 319 例作为研究对象, 所有工人均长期在噪声环境中工作, 其中男 279 例, 女 40 例, 年龄 33~57 岁, 平均(40.12±4.13)岁, 纳入标准: (1) 所有受试者均为汉族; (2) 从事噪声工作工龄大于或等于 3 年; (3) 调查资料及工作场所噪声监测资料均完整; (4) 所有对象知情同意。排除标准: (1) 合并糖尿病以及既往患有颅脑损伤、中耳炎等疾病; (2) 工作前存在听觉障碍; (3) 使用耳毒性药物; (3) 家族性耳聋; (4) 噪声暴露场所存在振动、高温、重金属等有害物理、化学因素。依据《职业性噪声聋的诊断》<sup>[6]</sup>中双耳高频听阈超过 25 dB 者评定为 NIHL, 根据是否存在 NIHL, 分为 NIHL 组 (163 例) 与对照组 (156 例)。NIHL 组男 145 例, 女 18 例, 年龄 34~58 岁, 平均(40.03±4.58)岁; 对照组男 134 例, 女 22 例, 年龄 32~59 岁, 平均(39.85±4.47)岁。两组受试者性别、年龄比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。本研究经三六三医院伦理委员会批准同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 问卷调查

自行设计问卷调查表, 内容包括: (1) 一般人口学资料如性别、年龄; (2) 吸烟、饮酒史以及是否服用过

耳毒性药物; (3) 噪声工作情况, 如工作年限、物理化学有害物质接触情况等; (4) 合并糖尿病、高血压等疾病; (5) 颅脑损伤、中耳炎病史; (6) 是否存在家族性耳聋。所有问卷均在调查对象同意情况下填写, 共 319 份有效问卷。

#### 1.2.2 纯音听力阈值测试

所有受试者在测试前脱离噪声工作场所时间大于或等于 12 h, 测试所用听力计为丹麦 As216 听力计, 根据《职业性噪声聋诊断》, 由专业人员在隔音室内 (本底值噪声小于 25 dB), 采用听力计对受试者双耳 500、1 000、2 000、3 000、4 000、6 000 Hz 6 个频率的纯音气导进行听阈测试, 检测结束后记录测量值。同时对受试者耳部进行检查, 查看是否存在耳道畸形、狭窄, 鼓膜是否存在内陷、穿孔、粘连、溢液等。

参照《工作场所物理因素测量》<sup>[7]</sup>中第 8 部分噪声, 采用 Noise pro 噪声剂量计对噪声作业连续 8 h 等效 A 声级 (Laeq), 同时计算累积噪声暴露量 (CNE)。

#### 1.2.3 DNA 提取

采集所有受试者 2 mL 静脉血, 添加抗凝素后, 3 000 r/min 离心 10 min, 保留上层血清, 置于 -80 °C 中保存备用。采用 DNA 提取试剂盒 (天根生化科技有限公司, 货号 KG203) 提取全血 DNA, 参照试剂盒说明书操作, 对 DNA 纯度进行检测, 当  $A_{260}/A_{280}$  在 1.7~2.0 时表明 DNA 纯度较好, 可用于后续检测要求。

#### 1.2.4 聚合酶链式反应-限制性片段多态性 (PCR-RFLP) 检测 UCP2 位点基因分型

A55V 位点、886G/A 位点引物均由上海英俊公司合成, A55V 位点 F: 5'-CCA GTG CGC GCT ACA CC-3', R: 5'-TCA GAA TGG TGC CCA TCA CA-3'。886G/A 位点 F: 5'-CAC GCT GCT TCT GCC AGG AC-3', R: 5'-AGG CGT CAG GAG ATG GAC CG-3'。PCR 反应体系共 25.00  $\mu$ L, 12.50  $\mu$ L PCR mix, DNA 模板 1.00  $\mu$ L, 上下游引物分别 0.35  $\mu$ L, 0.25  $\mu$ L Taq enzyme, 添加 ddH<sub>2</sub>O 10.55  $\mu$ L。扩增程度设定: 94 °C 预变性 300 s, 94 °C 变性 30 s; 退火条件 A55V 位点 65 °C, 30 s; 886G/A 位点 61 °C 30 s, 40 个循环。反应结束后, 取产物 5  $\mu$ L 进行酶切反应, A55V 位点采用 Hinc II 内切酶进行限制性酶切反应, 886G/A 位点采用 Mlu I 内切酶, 酶切体系共为 15.50  $\mu$ L, PCR 反应产物 5.00  $\mu$ L, 内切酶 0.75  $\mu$ L, 缓冲液 1.75  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 8  $\mu$ L, 37 °C 过夜反应后, 取 5  $\mu$ L 酶切产物经 3% 琼脂糖凝胶电泳后, 于凝胶成像仪内观察基因位点分型情况, 保存图片。

#### 1.2.5 基因分型判定

根据酶切后电泳条带,确定 UCP2 基因多态性。A55V 位点:3 条 DNA 条带,241、217、24 bp;886G/A:3 条 DNA 条带,363、291、72 bp。每组挑选 10 例标本进行测序以验证酶切后基因分型的准确性。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。各位点基因型频率采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律验证。计数资料采用例数或率表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验或单因素方差分析。采用 Logistic 回归分析对 UCP2 基因型与 NIHL 发生风险进行分析,以 OR 值及 95%CI 表示相对风险度。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

两组受试者在性别、年龄、噪声工作工龄、咽炎、饮酒、耳塞使用、合并高血压、工作 CNE 方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );NIHL 组高频听阈高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

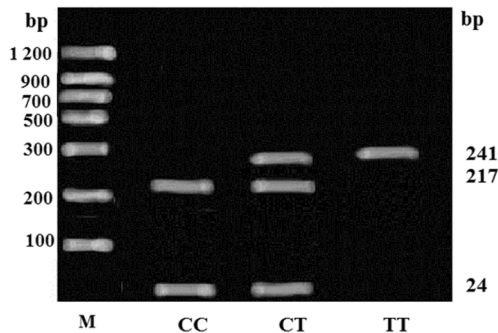
表 1 两组临床参数比较

项目	NIHL 组 (n=163)	对照组 (n=156)	$\chi^2/t$	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	40.03±4.58	39.85±4.47	0.344	0.731
男/女(n/n)	145/18	134/22	0.680	0.409
噪声工龄( $\bar{x} \pm s$ ,年)	20.87±3.88	21.14±3.59	0.644	0.520
吸烟[n(%)]	104(63.80)	90(57.69)	1.249	0.264
饮酒[n(%)]	112(68.71)	106(67.95)	0.021	0.884
耳塞使用[n(%)]	57(34.97)	40(25.64)	3.278	0.070
高血压[n(%)]	56(34.36)	51(32.69)	0.099	0.753
CNE[n(%)]			0.048	0.826
≥85 dB(A)	91(55.83)	89(57.05)		
<85 dB(A)	72(44.17)	67(42.95)		
高频听阈( $\bar{x} \pm s$ ,dB(A))	40.61±5.16	28.38±5.78	19.955	0.000

### 2.2 UCP2 基因多态性分析

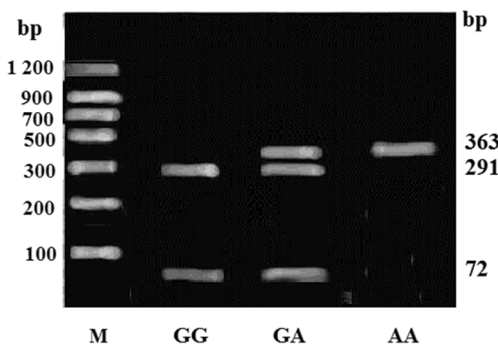
A55V 位点存在多态性,包括 3 种基因分型:纯合基因 CC(217、24 bp);突变杂合基因型 CT(241、217、24 bp);突变纯合基因型 TT(241 bp),见图 1。886G/A

A 位点存在多态性,包括 3 种基因分型:纯合基因 GG(291、72 bp);突变杂合基因型 GA(363、291、72 bp);突变纯合基因型 AA(363 bp),见图 2。测序验证准确率为 100%。



M:相对分子质量标准。

图 1 A55V PCR-CTPP 产物酶切电泳图



M:相对分子质量标准。

图 2 886G/A PCR-CTPP 产物酶切电泳图

### 2.3 Hardy-Weinberg 遗传平衡验证

两组 UCP2 基因 A55V 位点 886G/A 位点基因频率实际值、理论值对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组受试者符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,具有群体代表性,见表 2。

### 2.4 两组 A55V、886G/A 位点基因型频率比较

两组 A55V 位点基因 CC、TC、TT 型基因频率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.764, P = 0.012$ ),NIHL 组 T 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.170, P = 0.004$ )。两组 886G/A 位点 CC、TC、TT 型和等位基因频率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.334、3.264, P > 0.05$ ),见表 3、4。

表 2 两组 UCP2 基因 A55V 位点、886G/A 位点遗传平衡检验(n)

组别	n	检测值	A55V					886G/A				
			CC	TC	TT	$\chi^2$	P	GG	AG	AA	$\chi^2$	P
对照组	156	实际值	49	78	29	0.168	0.920	42	79	35	0.074	0.964
		理论值	46	79	31			41	78	37		
NIHL 组	163	实际值	30	87	46	0.085	0.958	32	83	48	0.021	0.989
		理论值	28	88	47			33	82	48		

## 2.5 A55V 基因型与患者临床参数的关系

UCP2 基因 A55V 基因分型与患者年龄、噪声工作工龄、咽炎、饮酒、耳塞使用、合并高血压、工作 CNE 无关( $P>0.05$ );与高频听阈相关( $P<0.05$ ),见表 5。

表 3 两组 A55V 位点基因型频率比较( $n$ )

组别	$n$	CC	TC	TT	T	C
对照组	156	49	78	29	136	176
NIHL 组	163	30	87	46	179	147

## 2.6 NIHL 发生风险的 Logistic 回归分析

表 5 A55V 不同基因型患者临床参数比较

项目	CC	CT	TT	$\chi^2/F$	$P$
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	39.26 $\pm$ 4.13	39.46 $\pm$ 3.05	40.15 $\pm$ 3.12	0.879	0.417
男/女( $n/n$ )	25/5	80/7	40/6	1.947	0.377
噪声工龄( $\bar{x}\pm s$ ,年)	19.88 $\pm$ 3.75	21.13 $\pm$ 4.02	20.29 $\pm$ 3.87	1.417	0.246
吸烟[ $n$ (%)]	20(66.67)	55(63.22)	29(63.04)	0.131	0.937
饮酒[ $n$ (%)]	20(66.67)	61(70.11)	31(67.39)	0.175	0.916
耳塞使用[ $n$ (%)]	11(36.67)	26(29.89)	20(43.48)	2.491	0.288
高血压[ $n$ (%)]	9(30.00)	28(32.18)	19(41.30)	1.419	0.492
噪声强度[ $n$ (%)]				2.456	0.293
$\geq 85$ dB(A)	13(43.33)	52(59.77)	26(56.52)		
$< 85$ dB(A)	17(56.67)	35(40.23)	20(43.48)		
高频听阈[ $\bar{x}\pm s$ ,dB(A)]	36.11 $\pm$ 4.48	38.57 $\pm$ 5.41	41.22 $\pm$ 5.37	8.923	0.000

表 6 基因多态性与 NIHL 发生风险的 Logistic 回归分析

位点	基因型	$\chi^2$	$P$	OR(95%CI)
A55V	CC	—	—	1.00
	TC	3.725	0.028	1.356(1.135~1.620)
	TT	4.516	0.016	1.842(1.214~2.795)
	C			1.00
	T	6.248	0.002	1.963(1.283~3.011)

—:无数据。

## 3 讨论

NIHL 属于多因素联合作用结果,环境与遗传因素是其中最主要的因素,在人群中调查显示职业性耳聋与噪声暴露量密切相关,噪音强度越高,暴露时间越久则听力损伤越严重<sup>[8]</sup>。此外环境因素如震动、高温、重金属等也与 NIHL 的发生有一定的关系<sup>[9]</sup>。随着近年来对 NIHL 发生机制的不断研究,已证实相同噪音环境下,听力位移的最大值、最小值相差 70 dB,表明个体间存在易感性差异<sup>[10]</sup>。基础研究发现一些基因能够影响个体对噪声的敏感性,如 IL-6、PC-DH15 等<sup>[11-12]</sup>。因此研究从 DNA 水平上 NIHL 易感性差异的原因对于预防噪声引发的听力损伤具有重要作用。

UCP2 定位在人 11 号染色体上,属于负离子载体

Logistic 回归分析显示,以 A55VCC、C 等位基因型为参照,TC、TT 基因型携带者发生 NIHL 相对危险度为 CC 型的 1.356 倍和 1.842 倍,T 等位基因携带者发生 NIHL 相对危险度为 C 等位基因的 1.963 倍( $P<0.05$ ),见表 6。

表 4 两组 886G/A 位点基因型频率比较( $n$ )

组别	$n$	GG	AG	AA	G	A
对照组	156	42	79	35	163	149
NIHL 组	163	32	83	48	147	179

蛋白家族成员,位于线粒体内膜上,可诱发质子渗漏,降低 ATP 合成,参与能量、脂质代谢,且 UCP 对自由基有保护作用,具有抗氧化作用。过往研究显示 UCPs 蛋白能够抑制胰岛素分泌,参与肥胖、 $\beta$  细胞损伤和糖尿病的发生、发展<sup>[13]</sup>。近期发现 UCP2 基因 A55V 位点、886G/A 位点多态性为糖尿病及其并发症发生的危险因素<sup>[14-15]</sup>。ZHOU 等<sup>[16]</sup>报道,UCP2 基因的多态性与 1 型和 2 型糖尿病视网膜病变的风险显著相关。过往研究发现 UCP2 基因 A55V 位点多态性与老年性痴呆的发生密切相关,推测可能是由于 A55V 位点 C 等位基因突变后,UCP2 抗氧化功能降低,因此导致神经保护作用降低<sup>[17]</sup>。目前 UCP2 在耳部疾病中的研究不多。动物研究显示,大鼠单侧迷路切除术后内耳中 UCP2、UCP3、UCP4 的 mRNA 表达显著升高,尤其 UCP2 升高最为显著;而在内耳中注射卡那霉素后内耳中 UCP2 表达升高,表明 UCP2 参与内耳损伤过程<sup>[18]</sup>。DU 等<sup>[19]</sup>发现,高脂肪饮食能增高 UCP2 蛋白表达,导致内耳氧化应激反应增强,增加年龄相关性听力损失风险。最新研究发现 UCP2 A55V 位点基因多态性与突发感音神经性听力损失有关,T 等位基因携带者发生风险为 C 等位基因的 1.5 倍<sup>[4]</sup>。基于以上研究推测,UCP2 C 等位基因可能通过增强抗氧化功能,影响内耳神经功能,然而是否影

响 NIHL 易感性,目前尚少见报道。本研究发现 NIHL 组、对照组 UCP2 基因 A55V 位点基因型频率具有差异性,而 886G/A 位点基因型频率无明显差异,提示 886G/A 位点基因多态性可能与 NIHL 易感性无关。分析原因可能为 NIHL 属于复杂疾病,是由环境、遗传因素共同作用的结果,886G/A 位点可能与其他位点或环境因素产生交互作用,造成其效应被掩盖。进一步进行 Logistic 多因素分析发现 A55V 位点 TC、TT 基因型携带者发生 NIHL 相对危险度为 CC 型的 1.356 倍和 1.842 倍,T 等位基因携带者发生 NIHL 相对危险度为 C 等位基因的 1.963 倍,提示该位点基因 C→T 变异可能参与 NIHL 的病理过程。临床参数分析发现,A55V 位点不同基因型携带者高频听阈值存在显著差异,推测可能是由于位点基因变异后造成患者 NIHL 易感性增强,因此导致 A55V 位点 T 等位基因携带者高频听阈值较高。

综上所述,本研究发现 UCP2 A55V 位点突变型等位基因 T 可能为 NIHL 发生的危险因素,T 基因携带者发生 NIHL 的风险升高。本研究样本量纳入不多,一部分诊断为 NIHL 的职工已调离岗位,在研究中未能纳入,因此在标本选择上具有选择性偏倚;此外工人业余时间噪声暴露较复杂,未能检测,可能也会对结果产生一定的影响。因此在后续研究中需要进一步完善研究方案,在更大样本量人群中进行研究,以进一步验证 UCP2 与 NIHL 间的关系。

## 参考文献

- [1] NYARUBELI IP, TUNGU AM, BRÁTVEIT M, et al. Occupational noise exposure and hearing loss: a study of knowledge, attitude and practice among tanzanian iron and steel workers[J]. Arch Environ Occup Health, 2019, 29(5):1-10.
- [2] NYILO P, SERAFIKA PERMONI PUTRI M. The association of reactive oxygen species levels on noise induced hearing loss of high risk workers in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 71(1):86-89.
- [3] PAWLACZYK-ŁUSZCZYNSKA M, ZABOROWSKI K, ZAMOJSKA-DANISZEWSKA M, et al. Evaluation of noise exposure and risk of hearing impairment in employees using communication headsets or headphones[J]. Med Pr, 2019, 70(1):27-52.
- [4] ZHOU Y, SIMMONS D, HAMBLY B D, et al. Interactions between UCP2 SNPs and telomere length exist in the absence of diabetes or pre-diabetes[J]. Sci Rep, 2016, 6(9):33147-33156.
- [5] KOIDE Y, TERANISHI M, SUGIURA S, et al. Association between uncoupling protein 2 gene Ala55val polymorphism and sudden sensorineural hearing loss[J]. J Int Adv Otol, 2018, 14(2):166-169.
- [6] 职业性噪声聋诊断标准:GBZ49-2007[S]. 北京:中国标准出版社,2007.
- [7] 工作场所物理因素测量第 8 部分:噪声:GBZ189.8-2007[S]. 北京:中国标准出版社,2007.
- [8] 陈健,蔡日东,香丽娟,等.噪声性听力损伤相关影响因素研究进展[J].中国职业医学,2017,4(2):235-238.
- [9] 余善法,陈国顺,焦洁,等.钢铁厂工人职业性噪声性听力损失的队列研究[J].中华预防医学杂志,2017,51(1):13-19.
- [10] LONSDORF T B, MERZ C J. More than just noise: Inter-individual differences in fear acquisition, extinction and return of fear in humans-biological, experiential, temperamental factors, and methodological pitfalls[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 80(10):703-728.
- [11] TERANISHI M, UCHIDA Y, NISHIO N, et al. Poly morphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Meniere's disease[J]. Free Radic Res, 2013, 47(8):498-506.
- [12] 徐相蓉,杨秋月,焦洁,等.原钙黏蛋白 15 基因多态性与职业人群噪声性听力损失易感性的关系分析[J].中华预防医学杂志,2017,51(1):20-26.
- [13] 王潇乐,张银霞,王志凡,等.解偶联蛋白预防肥胖、糖尿病的作用与机制[J].西北民族大学学报:自然科学版,2013,34(3):61-64.
- [14] DE SOUZA B M, BRONDANI L A, BOUÇAS A P, et al. Associations between UCP1-3826A/G, UCP2-866G/A, Ala55Val and Ins/Del, and UCP3-55C/T polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: case-control study and meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e54259.
- [15] DÍAZ-MAROTO C I, FERNÁNDEZ-DÍAZ E. The UCP2-866G/A polymorphism could be considered as a genetic marker of different functional prognosis in ischemic stroke after recanalization[J]. Neuromolecular Med, 2017, 19(4):571-578.
- [16] ZHOU T C, YANG L, LIU Y Y, et al. Polymorphisms in the uncoupling protein 2 gene are associated with diabetic retinopathy in (下转第 1652 页)

- ure in acute pancreatitis[J]. *Am J Emerg Med*, 2017,35(7):978-982.
- [9] 贺亚妮,高金保,王蒙,等.血清肠型脂肪酸结合蛋白和血钙水平评估重症急性胰腺炎治疗效果的应用价值[J].*医学临床研究*,2018,35(10):1989-1991.
- [10] 王国胜,余玲玲,刘玲玲,等.血清钙离子对急性胰腺炎持续性器官功能衰竭的预测价值[J].*世界华人消化杂志*,2017,25(23):58-63.
- [11] TAN J W,ZHANG X Q,GENG C M,et al. Development of the national early warning score-calcium model for predicting adverse outcomes in patients with acute pancreatitis[J]. *J Emerg Nurs*,2020,46(2):171-179.
- [12] LI J,ZHOU R,ZHANG J,LI Z F,et al. Calcium signaling of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(43):16146-16152.
- [13] LI S,ZHANG Y,LI M,et al. Serum albumin,a good indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis[J]. *BMC Gastroenterol*,2017,17(1):59.
- [14] GRYSHCENKO O,GERASIMENKO J V,PENG S,et al. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas:physiology and pathophysiology[J]. *J Physiol*,2018,596(14):2663-2678.
- [15] 杨宁,郝建宇,张冬磊,等.高脂血症性和胆源性急性胰腺炎患者血钙和全段甲状旁腺素的变化及其与病情的相关性[J].*中华胰腺病杂志*,2015,15(5):302-305.
- [16] SUN Y F,SONG Y,LIU C S,et al. Correlation between the glucose level and the development of acute pancreatitis[J]. *Saudi J Biol Sci*,2019,26(2):427-430.
- [17] SIREGAR G A,SIREGAR G P,et al. Management of severe acute pancreatitis[J]. *Open Access Maced J Med Sci*,2019,7(19):3319-3323.
- [18] LIANG Y,ZHAO X,MENG F,et al. Procalcitonin,C-reactive protein, and neutrophil ratio contribute to the diagnosis and prognosis of severe acute pancreatitis [J]. *Iran J Public Health*,2019,48(12):2177-2186.
- [19] ESCOBAR-ARELLANO R,GURAIEB-BARRAGAN E,MANSANARES-HERNANDEZ A,et al. Sensitivity, specificity and reliability of the POP score *vs.* APACHE II score as predictors of severe acute biliary pancreatitis[J]. *Cir Cir*,2019,87(4):402-409.
- [20] HAGJER S,KUMAR N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis-a prospective observational study[J]. *Int J Surg*,2018,54(Pt A):76-81.
- (收稿日期:2019-12-27 修回日期:2020-03-06)
- (上接第 1647 页)
- Han Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*,2018,22(11):637-643.
- [17] KITAHARA T,HORI A,KIZAWA K,et al. Changes in mitochondrial uncoupling protein expression in the rat vestibular nerve after labyrinthectomy[J]. *Neurosci Res*,2007,59(7):237-242.
- [18] SUGIURA S,UCHIDA Y,NAKASHIMA T,et al. The association between gene polymorphisms in uncoupling proteins and hearing impairment in Japanese elderly[J]. *Acta Otolaryngol*,2010,130(6):487-492.
- [19] DU Z D,YANG Y,HU Y J,et al. A long-term high-fat diet increases oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in the inner ear of D-galactose-induced aging rats [J]. *Hear Res*,2012,287(1/2):15-24.
- (收稿日期:2019-10-16 修回日期:2020-01-16)