

mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋关系的 Meta 分析

王致^{1,2}, 荣幸¹, 邹文英¹, 陶志民², 梁嘉斌¹, 刘移民¹

1. 广州市职业病防治院, 广东 广州 510620; 2. 广州医科大学, 广东 广州 510182

【摘要】 目的 对线粒体基因 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 的缺失与老年性聋相关性的研究进行 Meta 分析。 **方法** 通过检索 PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、CNKI、WanFang Data、万方医学及维普数据库中有关 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋基因易感性研究的文献, 按照纳入标准, 收集相关文献的研究结果, 采用 STATA 13.0 统计软件包进行 Meta 分析。 **结果** 共纳入 6 篇中外文文献, Meta 分析结果显示, mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失会增加老年性聋的发生风险 ($OR=7.19$, $95\%CI: 2.90\sim17.85$), 差异具有统计学意义 ($P<0.0001$)。 **结论** mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋有关。

【关键词】 线粒体 DNA; mtDNA⁴⁹⁷⁷; 老年性聋; Meta 分析

Correlation of mitochondrial DNA 4977 bp deletion and presbycusis: a meta-analysis

WANG Zhi*, RONG Xing, ZOU Wen-ying, Tao Zhi-min, LIANG Jia-bin, LIU Yi-min

* Guangzhou Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Guangzhou, Guangdong 510620, China

【Abstract】 Objective To evaluate the correlation of mtDNA⁴⁹⁷⁷ and presbycusis using meta-analysis. **Methods** Databases including PubMed, Embase, CBM, CNKI, WanFang Data, WanFang Med and VIP were searched to collect case-control study on the correlation of mtDNA⁴⁹⁷⁷ and presbycusis, according to the inclusion criteria, collecting the research findings of related articles and conducting a statistic analysis. **Results** A total of six studies were included in the meta-analysis. The results of meta-analysis showed that the persons with mtDNA⁴⁹⁷⁷ deletion had an increased risk of presbycusis ($OR=7.19$, $95\%CI: 2.90\sim17.85$) and the difference was statistically significant ($P<0.0001$). **Conclusions** MtDNA⁴⁹⁷⁷ deletion is related to presbycusis.

【Key words】 Mitochondrial DNA; mtDNA⁴⁹⁷⁷; Presbycusis; Meta-analysis

老年性聋, 或年龄相关性听力损失, 是指人体由于年龄增长而出现听觉器官衰老、退变, 致使双耳产生对称、缓慢进行性感音神经性听力减退, 显著临床特点是主要损失其高频听力^[1]。听觉系统中的内耳和蜗核是有氧代谢极为旺盛的器官, 对缺血、缺氧极为敏感, 其中螺旋神经节细胞、血管纹由于具有 Na^+-K^+-ATP 酶和细胞色素氧化酶的活动, 可能含有丰富的线粒体及线粒体基因 (mtDNA) ^[2, 3]。在这些器官受到缺血、缺氧刺激后, 线粒

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: 王致 (1979-), 男, 山西大同人, 博士, 副主任医师, 从事职业卫生与职业病防控研究基金项目: 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: 王致 (1979-), 男, 山西大同人, 博士, 副主任医师, 从事职业卫生与职业病防控研究

体产生的自由基会大大增加,而这些自由基会对 mtDNA 造成损伤, 容易引起 mtDNA 缺失^[4]。mtDNA 最常见的缺失类型是 mtDNA 4977 bp 片段缺失 (mitochondrial DNA 4977bp common deletion, mtDNA^{CD4977})^[5, 6]。因此, mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失在老年性聋发生发展中的的关系引起研究者们的关注。国内外已有不少关于 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与听力损失相关性的研究,但 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋的研究并不多,且部分研究样本量较小,难以保证结果的准确性。本文运用 meta 分析的方法,对 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋的关系进行综合评价,旨在为老年性聋的预防和治疗提供一定的科学参考。

1 材料和方法

1.1 文献检索

采用主题词(或关键词)对各数据库进行检索。中文检索词为“老年性聋”、“线粒体”、“4977”。英文检索词为“presbycusis”、“mitochondrial DNA”(或“mtDNA”)、“4977”。检索时间从 1990 年 1 月至 2015 年 1 月。

1.2 文献纳入标准

①研究内容为线粒体 DNA 4977 bp 片段缺失与老年性聋的相关性。②研究类型为病例-对照研究。③研究对象为人群。④病例为按临床诊断标准诊断为老年性聋的患者,对照组为听力正常的老年人群。⑤能直接或间接提供 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失情况在病例组和对照组中的频数分布。

1.3 文献排除标准

①无对照的研究。②样本重复时,取大样本或综合设计的研究。③不能提供有效数据。

1.4 方法

本次采用 STATA 13.0 统计软件包进行 Meta 分析。选择 OR 值为效应变量,先应用 χ^2 检验对纳入的研究数据进行异质性检验,同时计算 I^2 统计量,当 $P \leq 0.1$ 时存在异质性,当 $I^2 > 50\%$,表明异质性明显,应采用随机效应模型(fixed effects model, FEM)分析;当 $P > 0.1$ 时无异质性,选用固定效应模型(random effects model, REM)分析;采用 Egger's 和 Begg's 检验,判断是否存在发表性偏倚;采用敏感性分析判断研究结果的稳健性。

2 结果

2.1 研究资料的基本情况

按照纳入标准和排除标准,最终共纳入 6 篇文献(中文 2 篇,英文 4 篇)^[7-12],均报道了 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋的关系,各研究均采用病例对照研究。入选文献累积老年性聋组病例 240 例,对照组 206 例。纳入研究的文献一般资料见表 1。

表 1 纳入 Meta 分析的文献一般情况

序号	第一作者	年份	听损组	对照组
			mtDNA4977 缺失/总数	mtDNA4977 缺失/总数
1	付四清 ^[7]	2007	6/20	0/20
2	韩维举 ^[8]	2000	47/79	16/52
3	PU DAI ^[9]	2004	17/34	4/19
4	LIU HONG ^[10]	2015	59/87	8/95

5	Uma Bai ^[11]	1997	14/17	8/17
6	Seidman M.D. ^[12]	1996	2/3	0/3

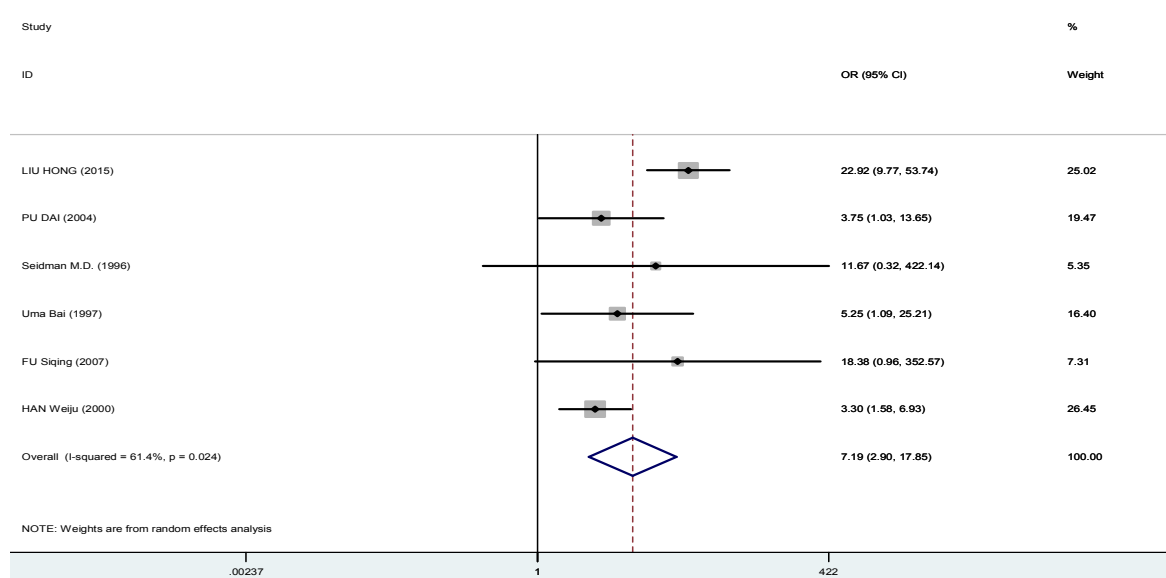
2.2 异质性检验及模型的选择

共纳入 6 篇文献，老年性聋者 240 例，听力正常者 206 例。对纳入的文献进行异质性检验，结果显示 $\chi^2=12.95$ ， $I^2=61\%$ ， $P=0.02$ ，表明纳入的文献数据分布存在异质性，且异质性明显，因此本研究选用随机效应模型。

2.3 Meta 分析结果

Meta 分析森林图结果如图 1 所示： $OR=7.19$ ， $95\%CI$: 2.90~17.85，表明 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失能增加老年性聋的发生风险，并且差异具有统计学意义（ $P<0.0001$ ）。考虑到本次研究纳入的文献数量较少，故采用 Egger's 和 Begg's 检验判断是否存在发表性偏倚。Egger's 检验结果显示， $t=0.25$ ， $P=0.813$ ；Begg's 检验结果显示， $z=0.75$ ， $P=0.452$ 。Egger's 和 Begg's 检验结果可认为本 meta 分析不存在发表性偏倚。

图 1 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋关系的森林图



2.4 敏感性分析

采用 Stata 13 进行敏感性分析，结果显示，逐一剔除纳入文献后，OR 值在 4.10~11.3 之间波动（见图 2），均提示 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失为罹患老年性聋的危险因素，研究结论并未因文献的剔除发生逆转性的改变，可认为本研究的结果较为稳健可靠。

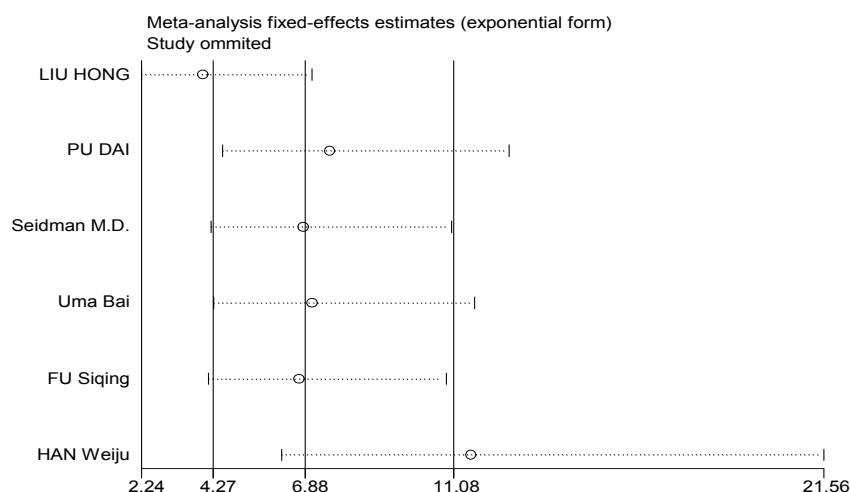


图 2
mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋的敏感性分析图

3 讨论

线粒体存在于真核细胞内的细胞器，其主要功能是通过氧化磷酸化合成 ATP，为细胞的代谢活动提供能量，同时，线粒体也是自由基产生的场所。线粒体的遗传物质 mtDNA 很容易发生缺失，目前已知的最常见缺失类型是 mtDNA 4977 bp 大片段缺失。mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失会使线粒体氧化磷酸化复合物 I 的第 5 亚单位基因和复合物 V（ATP ase）的第 8 亚单位基因发生融合，阻碍线粒体的氧化磷酸化^[8]。大量研究表明 mtDNA 缺失引起的氧化磷酸化水平下降在衰老过程中起着重要作用^[4,13]。尽管 Yamasoba 等^[14]，Markaryan 等^[15]的大多数研究，以及我们本次 Meta 分析纳入的研究已显示 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋存在一定的相关性，但其相关程度到底如何并不知道，mtDNA⁴⁹⁷⁷ 是否可作为老年性聋的易感基因亦不清楚。

本研究通过广泛查阅相关资料，最终纳入了 6 篇中外文献进行 Meta 分析，另有 2 篇中文文献^[16, 17]因其与已纳入文献的样本发生重复，未纳入本次研究。我们此次 Meta 分析结果显示，mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失者发生老年性聋的风险增加了（OR=7.19，95%CI：2.90~17.85），进一步做敏感分析后得到的 OR 值在 4.10~11.3 之间波动，这些结果均提示了 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失为罹患老年性聋的危险因素。但由于纳入研究的文献数量少，样本量不够大，缺乏相关数据的具体信息，未进行年龄和疾病程度等因素的分层分析，以及对照组的匹配条件不完全一致等，客观上存在混杂因素的影响，不能十分准确地反应两者的真实情况。此外，由于老年性聋是外部环境和个体易感性等多因素综合作用的结果，目前 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失在老年性聋中的作用机制尚不明确，需要进行大规模的 mtDNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年性聋关系的病例对照研究，方能为老年性聋的基因易感性研究提供更多的循证医学证据。尽管本次研究客观上存在一定的局限性，但是敏感性分析及研究偏倚分析结果可表明合并效应值具有可靠性及稳定性^[18]，因此本研究合并后的 Meta 分析结果仍能为老年性聋的预防和治疗提供一定的有力证据。

mtDNA⁴⁹⁷⁷ 导致老年性聋的确切机制有待进一步探索。特异的老年性聋生物学标志和有效的预防、治疗药物还需要进一步研究。老年性聋与 mtDNA^{CD4977} 相关性的深入探索，不仅有利于从分子水平阐明老年性聋部分发生机制，更为老年性聋预防、治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Pearlman RC. Presbycusis: the need for a clinical definition[J]. Am J Otol, 1982, 3(3): 183-186.
- [2] 盛岑蕙, 赵雪莉, 黄鹤年. 老年性聋与动脉粥样硬化[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1983, 18: 238-239.
- [3] Fischel-Ghodsian N, Bykhovskaya Y, Taylor K, et al. Temporal bone analysis of patients with presbycusis reveals high frequency of mitochondrial mutations[J]. Hear Res, 1997, 110(1-2): 147-154.
- [4] Wei YH. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1998, 217(1): 53-63.
- [5] Gholinezhad Chari M, Hosseinzadeh Colagar A, Bidmeshkipour A. A Novel Large-Scale Deletion of The Mitochondrial DNA of Spermatozoa of Men in North Iran[J]. Int J Fertil Steril. 2015, 8(4): 453-463.
- [6] Zhong Y, Hu Y J, Yang Y, et al. Contribution of common deletion to total deletion burden in mitochondrial DNA from inner ear of d-galactose-induced aging rats[J]. Mutat Res, 2011, 712(1-2): 11-19.
- [7] 付四清, 陈观明. 老年耳聋的线粒体 DNA⁴⁹⁷⁷ 缺失研究[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(22): 2209-2210.
- [8] 韩维举, 韩东一, 姜泗长, 等. 人听觉器官线粒体 DNA⁴⁹⁷⁷ 缺失与老年聋的关系[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2000, 35(6): 416-417.
- [9] Dai P, Yang W, Jiang S, et al. Correlation of cochlear blood supply with mitochondrial DNA common deletion in presbycusis[J]. Acta Otolaryngol, 2004, 124 (2): 130-136.
- [10] Liu H, Han Y, Wang S, et al. Association between the mitochondrial DNA 4977 common deletion in the hair shaft and hearing loss in presbycusis[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 1127-1131.
- [11] Bai U, Seidman MD, Hinojosa R, et al. Mitochondrial DNA deletions associated with aging and possibly presbycusis: a human archival temporal bone study[J]. Am J Otol, 1997, 18(4): 449-453.
- [12] Seidman MD, Bai U, Khan MJ, et al. Association of mitochondrial DNA deletions and cochlear pathology: a molecular biology tool[J]. Laryngoscope, 1996, 106(6): 777-783.
- [13] Brierley EJ, Johnson MA, Lightowers RN, et al. Role of mitochondrial DNA mutations in human aging: implications for the central nervous system and muscle[J]. Ann Neurol, 1998, 43(2): 217-231.
- [14] Yamasoba T, Someya S, Yamada C, et al. Role of mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA mutations in age-related hearing loss[J]. Hear Res, 2007, 226(1-2): 185-193.
- [15] Markaryan A, Nelson EG, Hinojosa R. Quantification of the mitochondrial DNA common deletion in presbycusis[J]. Laryngoscope, 2009, 119(6): 1184-1189.
- [16] 戴朴, 姜泗长, 顾锐, 等. 内耳缺血及线粒体 DNA 缺失与老年性耳聋发病的关系[J]. 中华医学杂志, 2000, 80 (12) : 897-900.
- [17] 刘红. 毛干中线粒体 DNA^{4977bp} 缺失突变与老年性聋功能损害程度的关系[D]. 山东: 山东大学, 2014.
- [18] 吴迪, 胡建安, 柳祎. 我国职业性噪声与高血压关系的研究: Meta 分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21 (12) : 1464-1467.