・论著・

达能营养中心

DANONE INSTITUTE CHINA 青年科学工作者论坛 Young Scientists' Forum

文章编号:1000-8020(2015)04-0538-06

代谢综合征及其组分与老年性耳聋的关系

赵景波 张盟思 李元媛¹ 张佳蕊¹ 王宁宁 杨晓珊 哈尔滨医科大学公共卫生学院 哈尔滨 150081

摘要:目的 探讨代谢综合征及其组分对老年性耳聋的影响。方法 2013年6 月-2014 年 8 月,干哈尔滨市第九医院耳鼻喉科连续收集 165 例老年性耳聋患者作 为病例组,选取202例听力正常者作为对照组,分别进行问卷调查、人体测量(身高、 体重和腰围)、听力检测和实验室检查(血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低 密度脂蛋白)。采用 χ^2 检验、t检验和单因素分析及多因素 Logistic 回归分析进行数 据处理。结果 代谢综合征组分中 仅甘油三酯的异常比例病例组高于对照组 在调 整前、调整后均与老年性耳聋有关, OR 分别为 1.69(95% CI 1.09~2.63) 和 1.96 (95% CI 1.08~3.54); 其他组分均与老年性耳聋无关联。另外,代谢综合征组分的 所有各种组合中,甘油三酯与高密度脂蛋白组合、甘油三酯与血糖组合、甘油三酯与 血压组合 在调整前、调整后均与老年性耳聋有关,调整后的 OR 分别为 5.31(95% CI 1.63~17.27)、2.66(95% CI 1.04~6.85)和 2.09(95% CI 1.04~4.18)。而代谢综 合征与老年性耳聋无统计学关联,调整前及调整后与老年性耳聋的 OR 分别为 1.27 (95% CI 0.83~1.94)和0.92(95% CI 0.54~1.57)。而按年龄分层,调整后 OR 分 别为 0.89(95% CI 0.44~1.82) 和 1.49(95% CI 0.67~3.30) 仍无统计学关联。结 甘油三酯异常与老年性耳聋有关联,甘油三酯与高密度脂蛋白的组合、甘油三酯 论 与血糖的组合、甘油三酯与血压的组合均与老年性耳聋有关联。

关键词: 老年性耳聋 代谢综合征 组分 中图分类号: R596 R764. 436 文献标志码: A

Association between metabolic syndrome and its components with presbycusis

ZHAO Jingbo, ZHANG Mengsi, LI Yuanyuan, ZHANG Jiarui, WANG Ningning, YANG Xiaoshan Department of Epidemiology, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Abstract: Objective To investigate the effect of metabolic syndrome and its components on presbycusis. **Methods** Total of 165 cases and 202 controls were continuously collected in Harbin Ninth Hospital from June 2013 to August 2014, these subjects were investigated and received anthropometry and received biochemical test in hospital laboratory. Statistics analysis was adopted by χ^2 test \sharp test and logistic regression model. **Results** Only triglyceride abnormal proportion of case group was higher than that of control group among components of metabolic syndrome, and it were associated with age-related hearing loss whether before adjustment or not after adjustment, OR(95% CI) were 1. 69(1.09 – 2. 63) and 1.96(1.08 – 3.54) respectively, and others were not

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(No. 12531335)

作者简介: 赵景波 ,男 ,博士 ,教授 ,研究方向: 慢性病流行病学 ,E--mail: zhaojb168@ sina. com 1 哈尔滨医科大学第二附属医院 associated with presbycusis. In addition , among all of the various combinations of the components of the metabolic syndrome , combination of triglycerides and high-density lipoprotein , combination of triglycerides and blood glucose , combination of triglycerides and blood pressure were associated with age-related hearing loss before adjustment and after adjustment , *OR* were 5. 31 (95% *CI* 1. 63 – 17. 27) , 2. 66 (95% *CI* 1. 04 – 6. 85) and 2. 09 (95% *CI* 1. 04 – 4. 18) respectively. Further more , the metabolic syndrome was not statistically associated with presbycusis , *OR* were 1. 27 (95% *CI* 0. 83 – 1. 94) and 0. 92 (95% *CI* 0. 54 – 1. 57) respectively before adjustment and after adjustment. In addition , stratified by age , the metabolic syndrome was still not statistically associated with presbycusis in each stratification , *OR* were 0. 89 (95% *CI* 0. 44 – 1. 82) and 1. 49 (95% *CI* 0. 67 – 3. 30) respectively. **Conclusion** The triglyceride was associated with presbycusis. Among all of combinations of the components of the metabolic syndrome , combination of triglycerides and high-density lipoprotein , combination of triglycerides and blood pressure were associated with age-related hearing loss.

Key words: presbycusis , metabolic syndrome , components

老年性耳聋(presbycusis),又称为年龄相关 性听力损失(aged-related hearing-loss),是由衰老 引起的听觉障碍 随着年龄的增长出现渐进性听 力损伤 是听力丧失的一种非常普遍的形式 首先 表现为高频听力逐步下降 ,而后出现全频听力下 降,可造成交流障碍^[1]。据2008年全国残疾人群 调查结果 我国老年性耳聋有 1364.49 万,占全国 听力残疾者的 66.87% [2] ,严重影响老年人的生 活质量。老年性耳聋的病因不清,发病机制复杂 多样 不仅与听力系统的病理生理过程有关 还与 外界环境及全身性疾病有关。国外研究有报道, 代谢综合征是老年性耳聋的危险因素^[3] 随着社 会进步及老龄化进程 ,我国人群代谢综合征患病 人数不断增加 ,为此 ,本文开展了代谢综合征及其 组分与老年性耳聋关系的研究,为老年性耳聋防 治提供数据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

2013 年 6 月 – 2014 年 8 月期间 在哈尔滨市 第九医院按纳入及排除标准连续收集确诊为老年 性耳聋的患者,共165 例作为病例组,选取听力正 常者 202 例作为对照组。对照组的选择标准为听 力正常,且无耳聋既往病史的 60 ~ 85 岁的参与 者。纳入标准:①年龄在 60 ~ 85 岁;②鼓膜正常 的中度及以上老年性耳聋患者;③获得患者及其 家属的知情同意。排除标准:① 先天性耳聋、突 发性耳聋、噪声性耳聋、药物性耳聋患者。②轻度 老年性耳聋患者。③已确诊为高脂血症且正在服 降脂药物的患者,因为其血脂不能反映未服药前 的血脂水平。所有调查对象均签署知情同意书, 并通过伦理委员会批准。

1.2 测试项目

1.2.1 问卷调查收集基本信息 统一培训调查 人员 经知情同意后进行问卷调查。问卷调查内 容包括 3 个方面: ①一般人口学资料,包括出生日 期、性别、职业、文化程度、收入、婚姻状况; ②行为 因素:包括吸烟及饮酒情况。吸烟是指每天至少 吸1支烟,并持续6个月以上; 饮酒是指在过去的 一年内平均每周摄入酒精量 $\geq 8 \text{ g}$ 。酒精量(g/d) = 饮酒量(ml) ×酒精含量 ×酒精密度(g/ml), (酒精含量:白酒按 38%,啤酒按 4%,葡萄酒按 12%,酒精密度按 0.8 g/ml 计算)。③既往病史, 涉及的疾病为高血压、糖尿病、冠心病、脑血管疾 病。④耳聋家族史。

1.2.2 体格检查 测量身高、体重及腰围。

1.2.3 听力检查 用 Danplex-as72 型测听仪,由 专人负责在标准隔音室内[测试环境噪音小于40 dB(A)]测试受试者左右耳0.25、0.50、1.00、2.00、 3.00、4.00、6.00 和8.00 kHz 的气、骨导纯音听阈, 如果双耳听力不同 以较差的一侧耳进行统计。以 0.50、1.00、2.00 kHz 3 个频率的听阈相加后除以3 的平均听力来评估耳聋情况,声音的强度以分贝 (dB)为单位。听力分级为正常(≤25 BHL),轻度 听力损失(25~40 BHL)、中度听力损失(41~55 BHL)、中重度听力损失(56~70 BHL)、重度听力损 失(71~90 BHL)。

1.2.4 血液检测于入院(或非入院者知情同意

后)次日清晨采集空腹静脉血 5 ml。采用全自动 生化分析仪测定血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘 油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低 密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.3 判定标准

1.3.1 代谢综合征 按照国际糖尿病联盟(IDF) 的定义^[4](2005年),即:中心性肥胖(腰围男性 ≥90 cm,女性>80 cm)加上甘油三酯水平升高 (TG≥1.70 mmol/l)、高密度脂蛋白水平降低(男 性 HDL < 1.03 mmol/L,女性 HDL < 1.29 mmol/ L)、血压升高(收缩压≥130 mm Hg 或舒张压≥ 85 mm Hg,或已接受相应治疗或此前已诊断高血 压)、空腹血糖升高(FPG≥5.6 mmol/L,或此前已 诊断为2型糖尿病)4个因素中符合任意2项即 认为属于代谢综合征。

1.3.2 老年性耳聋 在详细询问病史、常规耳鼻 喉检查及听力检查基础上,年龄大于60岁的老年 人如出现双耳对称性的渐进性感音神经性耳聋,同时排除噪声性耳聋、药物性聋、病毒性聋、突发 性聋及听神经痛等原因所致的耳聋后,即可诊断 为老年性耳聋^[5]。

1.4 统计学分析

使用 EpiData 3.1 软件建立数据库,录入数据,并进行双份录入逻辑核查。采用 SAS 软件进行数据统计分析。计量资料间比较进行 t 检验,分类资料间比较采用 χ^2 检验,分析代谢综合征及其组分对 老年性耳聋的作用时采用单因素Logistic 回归分析,并在此基础上调整多种因素进行多因素 Logistic 回归,结果记录 *OR* 值及其 95%可信区间(*CI*)。判断标准为双侧检验,认为检验水准 α < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 老年性耳聋组与非耳聋组基本特征比较

由表1可见,年龄、婚姻、文化程度、职业、收入在病例组与对照组的差异有统计学意义(*P* < 0.05);饮酒也在两组中有统计学差异(*P* = 0.0131);既往病史如高血压、冠心病、脑血管疾病也在两组间有统计学差异。

2.2 听力损伤情况

所收集的 165 例病例组中,听力中度损伤患 者占 43.0%(71 例),中重度损伤患者占 27.3% (45 例),重度损伤患者占 21.8%(36 例)极重度 损伤患者占 7.9%(13 例)。病例组两耳平均听 力(53.103 ± 14.294)BHL,对照组平均听力 (29.397 ± 6.248)BHL,两组听力差异有统计学意 义(*t*=4.83 *P*<0.01)。病例组及对照组左耳平 均听力分别为(52.375 ± 19.994)和(30.990 ± 7.368)BHL *t*=4.54 *P*<0.01;右耳平均听力分 别为(53.675 ± 18.868)和(31.680 ± 7.718) BHL *t*=4.90 *P*<0.01。

表1 病例组与对照组基本特征的比较

Table 1 Comparison of basic features

between case and control						
	病例组	对照组	2,			
特征	(n = 165)	(n = 202)	χ^2/t	Р		
年龄			115.3402	< 0.0001		
60岁~	14	90				
65岁~	33	62				
70岁~	39	40				
>75岁 ≽75岁	79	10				
性别	12	10	0. 1429	0.7055		
男	57	66	0.1429	0. 7055		
女	108	136				
文化程度	100	150	50 7324	< 0.0001		
小学及以下	44	13	<i>JJ</i> . <i>TJL</i> T	< 0. 0001		
初中及中专	44 69	50				
高中及大专	48	111				
大学及以上	4	28	40 4501	0.0001		
职业	1.6		40. 4581	< 0.0001		
家务	16	1				
포스	70	82				
农民	2	0				
干部	25	66				
离退休人员	28	16				
教师	4	10				
医务人员	2	7				
个体户	3	5				
其他	15	15				
人均收入			19.0361	0.0003		
<1万	4 ⁽¹⁾	0				
1万~	44	28				
2万~	89	115				
≥3万	27	59				
婚姻			26. 4885	< 0.0001		
已婚	124	190				
离婚	1	0				
丧偶	40	12				
吸烟情况	10	12	4. 1688	0.1244		
不吸烟	140	167	. 1000	0.1211		
吸烟	12	25				
曾经吸烟	12	23 9				
饮酒情况	15	,	8.6642	0.0131		
不饮酒	141	163	8.0042	0.0151		
饮酒	18	38				
曾经饮酒	6	1	E 4500	0.0105		
高血压	101	00	5.4530	0.0195		
是	101	99 102				
否	64	103		0 05		
糖尿病		e-	3. 6296	0.0568		
是	62	57				
_否	103	145				
冠心病			8.7730	0.0031		
是	71	57				
否	94	145				
脑血管病			11.9550	0.0005		
是	105	92				
_ 否	60	110				
注:(1)病(列组人均收	入缺失1 例				
·	注:(1)病例组人均收入缺失1例					

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.3 代谢综合征的组分对老年性耳聋的影响

以是否患有老年性耳聋为因变量(0=对照 组,1=病例组),以代谢综合征各组分为自变量, 进行单因素 Logistic 回归分析,结果由表2可见, 甘油三酯水平升高、空腹血糖升高与老年性耳聋 有关;调整年龄、性别,进行 Logistic 回归分析后 (调整后1),仅有甘油三酯水平升高与老年性耳 聋有关;增多调整因素,加入吸烟、饮酒、文化程 度、人均收入、高血压、糖尿病、冠心病、脑血管疾 病既往史,继续进行 Logistic 回归分析(调整后 2),结果显示,仅甘油三酯水平升高与老年性耳 聋有关,OR值为1.96(95% CI 1.08~3.54)。

Table 2 Relationship between the components of metabolic syndrome and the age-related deafness					
代谢综合征组分	病例组	对照组 (<i>n</i> = 202)	OR(95% CI)		
	(n = 165)		调整前	调整后1	调整后2
腰围/cm			0. 99(0. 63 ~ 1. 56)	0. 91(0. 52 ~ 1. 59)	0. 85(0. 49 ~ 1. 47)
男≥90,女>80	118	145			
男<90,女≤80	47	57			
甘油三酯/(mmol/L)			1. 69(1. 09 ~ 2. 63)	2. 11(1. 24 ~ 3. 61)	1.96(1.08 ~ 3.54)
TG≥1.70	64	55			
TG < 1. 70	101	147			
高密度脂蛋白/(mmol/L)			1.41(0.86~2.29)	1. 44(0. 80 ~ 2. 62)	1. 54(0. 81 ~ 2. 92)
男 < 1.03 皮 < 1.29	131	148			
男≥1.03 ,女≥1.29	34	54			
空腹血糖/(mmol/L)			1. 69(1. 08 ~ 2. 66)	1. 33(0. 77 ~ 2. 27)	1.06(0.60~1.88)
高	123	128			
正常	42	74			
血压/mmHg			1.35(0.86~2.12)	1. 27(0. 74 ~ 2. 17)	0.97(0.54~1.75)
高	120	134			
正常	45	68			

代谢综合征组分共有 5 项,是否不同组分组 合与老年性耳聋有关,本文进行了 5 个组分所有 组合(如 2 个、3 个、4 个及 5 个组分的各种组合) 的详细分析 表 3 只列出与老年性耳聋有显著统 计学关系的组分组合。

表 3 三种不同组分组合与老年性耳聋的关联分析

T 11 A		1 1 1 1 0 1 00 1	
Table 3	Association between th	ree combinations of different	components and the age-related deafness

组分组合	病例组	对照组	调整前	调整后1	调整后2
甘油三酯 + 高密度脂蛋白					
正常	13	29	3. 20(1. 43 ~ 7. 14)	4. 18(1. 52 ~ 11. 46)	5. 31(1. 63 ~ 17. 27)
异常	43	30			
甘油三酯 + 血糖					
正常	35	64	2. 32(1. 31 ~ 4. 09)	2. 20(1. 13 ~ 4. 30)	2.66(1.04~6.85)
异常	57	45			
甘油三酯 + 血压					
正常	36	55	2.00(1.12~3.58)	2. 13(1. 09 ~ 4. 15)	2.09(1.04~4.18)
异常	55	42			

2.4 代谢综合征对老年性耳聋的影响

以老年性耳聋为应变量,以代谢综合征为自 变量,进行Logistic 回归分析,调整前及调整年龄、 性别调整后1和调整年龄、性别、吸烟、饮酒、文 化、人均收入、冠心病及脑血管疾病既往史后调整 后2代谢综合征与老年性耳聋均无关联,OR分 别为 1. 27 (95% CI 0. 83 ~ 1. 94) ,1. 00 (95% CI 0. 60 ~ 1. 68) 及 0. 92 (95% CI 0. 54 ~ 1. 57)。

由表4可见,按照年龄分层,无论是70岁以 下还是70岁以上人群,调整混杂因素前或后, 代谢综合征与老年性耳聋的关联均无统计学 意义。

表 4 年龄分层后代谢综合征与老年性耳聋的关系 Table 4 Association between metabolic syndrome and age-related deafness after stratified age

年龄分层	(二)	对照组	OR(95% CI)		
	病例组		调整前	调整后1	调整后2
<70 岁			1.04(0.54~2.01)	1.01(0.52~1.97)	0.89(0.44 ~ 1.82)
是	27	86			
否	20	66			
>70 岁			1.20(0.60~2.38)	1.33(0.64 ~ 2.70)	1.49(0.67~3.30)
是	78	31			
否	40	19			

3 讨论

国外研究发现,成人中心性肥胖及其伴随的 并发症已确定为老年性耳聋的危险因素^[6]。 HWANG等^[7]发现,中心性肥胖,即便是调整了 BMI后,仍是老年性耳聋的独立危险因素。脂肪 组织可以分泌激素和细胞因子,它分泌的促炎因 子可以直接损害终末器官。脂联素是研究最广泛 的脂肪因子,血清中脂联素水平降低可提高听力 高阈^[8]。中心性肥胖还可以通过引发合并症,如 心血管疾病、血脂异常、糖尿病,造成听力损害。

血脂与老年性耳聋关系是一直研究的热点, 尤其是血脂中的甘油三酯。有研究发现甘油三酯 水平升高与提高纯音阈值有统计学关联,而其他 血脂如低密度脂蛋白或高密度脂蛋白等尚未见到 统计学关联^[9]。本研究发现,无论是调整多个因 素前或后,甘油三酯均与老年性耳聋有关联。另 外本研究也发现,代谢综合征部分组分组合对老 年性耳聋有影响,其中每个组合均有甘油三酯的 参与。可见甘油三酯对老年性耳聋既表现出独立 的影响,也表现出与其他代谢综合征组分形成组 合后的联合影响。

HORIKAWA 等^[10] 使用 Medline (1950 年至 2011 年 5 月 30 日) 和 Embase (1974 年至 2011 年 5月30日)进行 Meta 分析结果提示 糖尿病患者 听力损害的患病率高于非糖尿病患者,与年龄无 关。日本一项基于社区 831 名 65 岁以上人群的 前瞻性队列研究发现,基线期经听力测定均没有 听力损失的受试者 A 年后高血糖水平与年龄相 关性听力损失存在因果关联^[11]。AKINPELU 等^[12]对有关2型糖尿病对听力功能影响的所有 可能证据进行了系统评价和 Meta 分析 结果显示 2型糖尿病听力损失发生率为44%~69.7%,显 著高于对照组(OR = 1.91 95% CI 1.47~2.49), 平均纯音听力测定阈值(所有频率上)糖尿病组 高于非糖尿病组(Z=3.68, P=0.0002)。听觉脑 干反应波的潜伏期,糖尿病组长于对照组(OR = 3.09 95% CI 1.82~4.37)。结果提示糖尿病发

病时的年龄及糖尿病的持续时间可能是对糖尿病 相关听力损失具有重要影响。

关于心血管疾病对听力功能的影响的早期研 究结果并不一致,两项大型早期的研究中,也未发 现 CVD 与听力存在相关性^[13]。

本研究发现甘油三酯无论在调整前还是在调 整年龄、性别及调整年龄,性别,吸烟,饮酒,文化 程度,人均收入,高血压、糖尿病、冠心病、脑血管 疾病既往史后,均与老年性耳聋有关联;空腹血糖 尽管在调整后与老年性耳聋的相关性消失,但这 些结果均提示血脂及血糖的异常可能与老年性耳 聋存在相关性,可见控制血脂及过高血糖水平对 老年性耳聋的预防意义。

本研究存在以下几个局限性:①本研究采取 的是病例-对照研究,不能确定因果关系;②老年 性耳聋的发生与年龄相关,但按照年龄分层后,每 一层的例数较少,使得分析的阴性结果尚需要进 一步证明;③代谢综合征及其组分对老年性耳聋 影响的机制未涉及。

参考文献

- [1] YAMASOBA T , LIN F R , SOMEYA S , et al. Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways [J]. Hear Res 2013 303: 30-38.
- [2] 于丽玫,孙喜斌,魏志云,等.全国老年听力残疾 人群现状调查研究[J].中国听力语言康复科学 杂志,2008,3:182-184.
- [3] KIM T S, PARK S W, KIM D Y, et al. Visceral adipose tissue is significantly associated with hearing thresholds in adult women [J]. Clin Endocrinol, 2014, 80: 368-375.
- [4] ALBERTI K G G M , ZIMMET P , SHAW J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition [J]. Lancet , 2005 366(9491): 1059-1062.
- [5] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 第7版.北 京:人民卫生出版社 2008:291-302.

(下转第548页)

- [3] WANG Sumei, YANG Dantong, WANG Jianhua. Genetic Polymorphism of MTHFR C677T with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shangdong Area [J]. Chin J Birth Health Hered, 2011,19(5):40-42.
- [4] MOSTOWSKA A, HOZYASZ K K, WOJCICKI P, et al. Association between genetic variants of reported candidate genes or regions and risk of cleft lip with or without cleft palate in the polish population [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010, 88 (7): 538-545.
- [5] BEATY T H, TAUB M A, SCOTT A F, et al. Confirming genes influencing risk to cleft lip with/ without cleft palate in a case-parent trio study [J]. Hum Genet 2013,132(7):771-781.
- [6] SPIELMAN R S, MCGINNIS R E, EWENS W J. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) [J]. Am J Hum Genet ,1993 ,52 (3): 506-516.
- [7] SCHAID D J , SOMMER S S. Comparison of statistics for candidate-gene association studies using cases and parents [J]. Am J Hum Genet , 1994 , 55 (2): 402-409.
- [8] HORVATH S, XU X, LAIRD N M. The family based association test method: strategies for studying general genotype—phenotype associations [J]. Eur J Human Genet EJHG, 2001, 9(4): 301-306.
- [9] ALI BRIVANLOU H, DARNELL J E, Jr. Signal transduction and the control of gene expression [J]. Science 2002 295(5556):813-818.
- [10] ZUCCHERO T M , COOPER M E , MATHER B S , et

(上接第 542 页)

- [6] BARRENAS M L, JONSSON B, TUVEMO T, et al. High risk of sensorineural hearing loss in men born small for gestational age with and without obesity or height catch-up growth: a prospective longitudinal register study on birth size in 245,000 Swedish conscripts [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90: 4452-4456.
- [7] HWANG J H , WU C C , HSU C J , et al. Association of central obesity with the severity and audiometric configurations of age-related hearing impairment [J]. Articles Epidemiol Obes 2009 ,17: 1796–1801.
- [8] HWANG J H, HSU C J, LIU T C, et al. Association of plasma adiponectin levels with hearing thresholds in adults [J]. Clin Endocrinol, 2011,75:614-620.
- [9] SIMPSON A N , MATTHEWS L J , DUBNO J R. Lipid and C-reactive protein levels as risk factors for

al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate [J]. N Engl J Med , 2004 351:769-780.

- [11] SCHORLE H , MEIER P , BUCHERT M , et al. Transcription factor AP-2 essential for cranial closure and craniofacial development [J]. Nature , 1996 , 381: 235-238.
- [12] TU I P , BALISE R R , WHITTEMORE A S , et al. Detection of disease genes by use of family data. ii. application to nuclear families [J]. Am J Hum Gen , 2000 66: 1177–1185.
- [13] RAHIMOV F , MARAZITA M L , VISEL A , et al. Disruption of an AP-2alpha binding site in an IRF6 enhancer is associated with cleft lip [J]. Nat Genet , 2008 40(11):1341-1347.
- [14] HETMANSKI J B, INGERSOLL R G, INGO R, et al. Evidence of gene-environment interaction for the IRF6 gene and maternal multivitamin supplementation in controlling the risk of cleft lip with/without cleft palate[J]. Hum Genet 2010, 128(4):401-410.
- [15] 任红旺,黄永清,王珑. IRF6 基因多态性和环境因素与非综合征型唇腭裂的相关性研究[J]. 宁夏 医科大学学报 2012,11(11):1164-1168.
- [16] SUSAN H , JACQUELINE T , BURT A , et al. Ethnic heterogeneity of IRF6 AP-2α binding site promoter SNP [J]. Cleft Palate Craniofac , 2010 ,47 (6): 574-577.
- [17] MARAZITA M L, FIELD L L, COOPER M E, et al. Genome scan for loci involved in cleft lip with or without cleft palate, in Chinese multiplex families
 [J]. Am J Hum Gen, 2002, 71(2): 349-364. 收稿日期: 2013-10-09

hearing loss in older adults [J]. Otolaryngol Head Neck Surg 2013 ,148(4):664-670.

- [10] HORIKAWA C, KODAMA S, TANAKA S, et al. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab 2013 98 (1):51-58.
- [11] MICHIKAWA T, MIZUTARI K, SAITO H, et al. Glycosylated hemoglobin level is associated with hearing impairment in older Japanese: the Kurabuchi Study [J]. J Am Geriatr Soc , 2014 62(7):1231–1237.
- [12] AKINPELU O V, MUJICA-MOTA M, DANIEL S J. Is type 2 diabetes mellitus associated with alterations in hearing? A systematic review and meta-analysis
 [J]. Laryngoscope, 2014, 124(3):767-776.
- [13] ROSENHALL U SUNDH V. Age-related hearing loss and blood pressure [J]. Noise Health ,2006 ,8(31):88-94. 收稿日期: 2014-09-30