



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Polymorphism in GRHL2 gene may contribute to noise-induced hearing loss susceptibility: a meta-analysis[☆]



Xin Li ^a, Zhengping Zhu ^a, Wei Li ^b, Li Wei ^c, Baocheng Zhao ^d e Zheng Hao ^{d,*}

^a Nanjing Municipal Center for Disease Control and Prevention, Department of HIV/AIDS/STI Prevention and Control, Jiangsu, China

^b Southeast University, School of Public Health, Department of Epidemiology and Health Statistics, Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering, Jiangsu, China

^c Nanjing Municipal Center for Disease Control and Prevention, Environmental Health Division, Jiangsu, China

^d Nanjing Zhongyangmen Community Health Service Center, Kang'ai Hospital, Center of Diagnosis and Treatment for Developmental Dysplasia of the Hip, Jiangsu, China

Recebido em 9 de julho de 2018; aceito em 2 de janeiro de 2019

Disponível na Internet em 4 de maio de 2020

KEYWORDS

Noise-induced hearing loss;
Grainyhead like 2;
Molecular epidemiology;
Polymorphism;
Meta-analysis

Abstract

Instruction: Noise-induced hearing loss is a leading occupational disease caused by gene-environment interaction. The Grainyhead Like 2, GRHL2, is a candidate gene. In this regard, many studies have evaluated the association between GRHL2 and noise-induced hearing loss, although the results are ambiguous and conflicting.

Objective: The purpose of this study was to identify a precise estimation of the association between rs3735715 polymorphism in GRHL2 gene and susceptibility of noise-induced hearing loss.

Methods: A comprehensive search was performed to collect data up to July 8, 2018. Finally, 4 eligible articles were included in this meta-analysis comprising 2410 subjects. The pooled odds ratios with 95% confidence intervals were used to evaluate the strength of the association.

Results: Significant association was found in the overall population in the dominant model (GA/AA vs. GG, odds ratio = 0.707, 95% confidence interval = 0.594-0.841) and allele model (G allele vs. A allele, odds ratio = 1.189, 95% confidence interval = 1.062-1.333). When stratified by source of the subjects, we also found association between rs3735715 and noise-induced hearing loss risk in the dominant model (GA/AA vs. GG, odds ratio = 0.634, 95% confidence interval = 0.514-0.783) and allele model (G allele vs. A allele, odds ratio = 1.206, 95% confidence interval = 1.054-1.379).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.01.003>

[☆] Como citar este artigo: Li X, Zhu Z, Li W, Wei L, Zhao B, Hao Z. Polymorphism in GRHL2 gene may contribute to noise-induced hearing loss susceptibility: a meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:370–5.

* Autor para correspondência.

E-mail: charliehao@msn.com (Z. Hao).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Perda auditiva
induzida por ruído;
Grainyhead like 2;
Epidemiologia
molecular;
Polimorfismo;
Metanálise

Conclusion: Rs3735715 polymorphism in GRHL2 gene may influence the susceptibility of noise-induced hearing loss. Additional large, well-designed and functional studies are needed to confirm this association in different populations.

© 2019 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Polimorfismo no gene GRHL2 pode contribuir para a suscetibilidade à perda auditiva induzida por ruído: uma metanálise**Resumo**

Introdução: Perda auditiva induzida por ruído é uma das principais doenças ocupacionais causadas pela interação gene-ambiente. O *Grainy Like 2*, ou *GRHL2* é um gene que tem sido considerado como candidato. Nesse sentido, muitos estudos avaliaram a associação entre o *GRHL2* e perda auditiva induzida por ruído, embora os resultados sejam ambíguos e conflitantes. **Objetivo:** Identificar uma estimativa precisa da associação entre o polimorfismo rs3735715 no gene *GRHL2* e a suscetibilidade à perda auditiva induzida por ruído.

Método: Uma pesquisa abrangente foi feita para coletar dados até 8 de julho de 2018. No fim, quatro artigos elegíveis foram incluídos nesta metanálise, abrangeram 2.410 indivíduos. As *odds ratios* agrupadas com intervalos de confiança de 95% foram usadas para avaliar a força da associação.

Resultados: Uma associação significativa foi encontrada na população geral no modelo de dominância (GA/AA vs. GG, *odds ratio* = 0,707, intervalo de confiança 95% = 0,594-0,841) e modelo de alelo (alelo G vs. alelo A; *odds ratio* = 1,189, intervalo de confiança 95% = 1,062 a 1,333). Quando estratificados pelo local de trabalho dos indivíduos, também encontramos associação entre rs3735715 e risco de perda auditiva induzida por ruído no modelo de dominância (GA/AA vs. GG, *odds ratio* = 0,634, intervalo de confiança 95% = 0,514 ± 0,783) e modelo de alelo (alelo G vs. alelo A; *odds ratio* = 1,206, intervalo de confiança 95% = 1,054- 1,379).

Conclusão: O polimorfismo Rs3735715 no gene *GRHL2* pode influenciar a suscetibilidade à perda auditiva induzida por ruído. Estudos adicionais, amplos, bem desenhados e funcionais são necessários para confirmar essa associação em diferentes populações.

© 2019 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A perda auditiva induzida por ruído (PAIR) é uma das principais doenças ocupacionais em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento, e a segunda forma mais frequente de déficit auditivo neurossensorial, após a perda auditiva relacionada à idade (PARI).¹ É uma deficiência auditiva complexa, induzida por uma combinação de fatores genéticos e ambientais.² Recentemente, evidências epidemiológicas crescentes indicaram que o ruído, solventes orgânicos, calor, metais pesados, vibrações, tabagismo, consumo de álcool, pressão alta e níveis de colesterol são fatores ambientais de risco.²⁻⁸ Além disso, a partir de experimentos com animais foi demonstrado que a genética contribui para a incidência da PAIR.^{9,10} Alguns desses estudos usaram modelos de camundongos *knockout* heterozigotos ou homozigotos e confirmaram que o gene da otocaderina 23 (*cdh23*),¹¹ gene da glutathione peroxidase 1 (*gpx1*),¹² o gene da isoforma 2 da ATPase Ca²⁺ da membrana plasmática (*pmca2*)¹³ e o gene do fator de choque térmico (*hsf1*)¹⁴ podem estar associados ao risco de PAIR. Em humanos, vários estudos de associação demonstraram que o gene *CDH23*,^{15,16} o gene humano da 8-oxoG DNA glicosilase 1

(*hOGG1*),¹⁷ o gene da catalase (*CAT*),¹⁸ o gene da proteína de choque térmico 70 (*HSP70*),¹⁹ o canal de potássio voltagem dependente, o gene da família relacionada com Isk, membro 1 (*KCNE1*), o canal de potássio voltagem dependente e o gene da subfamília similar a KQT, membro 4 (*KCNQ4*),²⁰ podem estar envolvidos na suscetibilidade à PAIR.

O *Grainyhead-like 2* (*GRHL2*) é um fator de transcrição que está associado com a composição do órgão de Corti.²¹ A família do fator de transcrição *Grainyhead-like* inclui três membros (*GRHL1-GRHL3*) que regulam a adesão epitelial.²² O *GRHL2* é altamente expresso em células do revestimento do ducto coclear e desempenha um papel importante na manutenção da célula epitelial e no desenvolvimento embrionário.²³ O gene *GRHL2* em camundongos *knockout* foram embrionariamente letais.²² Recentemente, duas equipes de pesquisa confirmaram que o gene *GRHL2* pode influenciar a suscetibilidade à PARI e à perda auditiva autossômica dominante progressiva (DFNA28).^{22,24} Até agora, dados promissores, mas contraditórios, mostraram que o gene *GRHL2* pode ser responsável pelo desenvolvimento da PAIR. O gene *GRHL2* está localizado no cromossomo 8q22.3 e inclui 15 introns e 16 exons. Atualmente, vários estudos de genes considerados candidatos têm se concentrado em

verificar se o gene *GRHL2* está associado ao risco de PAIR, enquanto os resultados permanecem conflitantes em vez de conclusivos. Yang et al. genotiparam o polimorfismo potencialmente funcional rs3735715 e obtiveram uma associação significativa.²⁵ Xu et al. confirmaram esse achado em outra população.²⁶ Mas Li et al. não encontraram associação entre o polimorfismo rs3735715 e a suscetibilidade PAIR.²⁷ Neste estudo, fizemos uma metanálise para estimar a associação global.

Método

Estratégia de pesquisa e extração de dados

Pesquisamos todos os artigos dos bancos de dados PubMed, CNKI, Wang Fang, Web of Science e Springer, com as palavras-chave (*GRHL2* ou *Grainyhead-like 2* ou rs3735715) e (PAIR ou "perda auditiva induzida por ruído"). O tempo de pesquisa não foi limitado. A última atualização da pesquisa foi feita em 8 de julho de 2018. Os artigos que investigaram *GRHL2* e PAIR antes de 8 de julho de 2018 foram incluídos nesta metanálise. O primeiro estudo foi feito em 2013. Quatro artigos foram incluídos em nossa metanálise, de acordo com os seguintes critérios: 1) Ser um estudo de caso-controle; 2) Ser um estudo sobre o polimorfismo do gene *GRHL2* e suscetibilidade à PAIR; 3) Ter dados de frequência alélica usáveis; 4) Ter sido escrito em inglês ou chinês. Dois dos autores extraíram os dados disponíveis de forma independente, de acordo com os critérios mencionados acima. Extraímos as informações que incluíam o ano de publicação, o nome do primeiro autor, país, etnia, local de trabalho dos indivíduos e distribuições genotípicas do polimorfismo rs3735715 do gene *GRHL2* entre casos e controles. As controvérsias foram discutidas em nossa equipe de pesquisa e chegamos a um consenso eventualmente.

Métodos estatísticos

O conjunto das *odds ratios* (ORs) com intervalos de confiança (IC) de 95% determinados pelo teste Z foram usados para avaliar a força da associação. Se o valor de *p* fosse menor do que 0,05, a associação era considerada significativa. A análise estratificada foi feita pelo local de trabalho dos indivíduos. Usamos o teste Q para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. A heterogeneidade foi considerada significativa se o valor de *p* fosse menor do que 0,10. A estatística I^2 ($I^2 = 100\% \times [Q - df] / Q$) também foi usada para quantificar a heterogeneidade. Um I^2 maior do que 50% indicou heterogeneidade entre os estudos. O modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos aleatórios foram usados para agrupar os dados adequadamente.²⁸ O modelo de efeitos fixos foi usado quando não havia heterogeneidade. Assume-se que todos os estudos são amostrados a partir das populações com o mesmo tamanho de efeito. O modelo de efeitos fixos faz um ajuste para estudar os pesos de acordo com a variância no estudo. O modelo de efeitos aleatórios baseado no método de Dersimonian e Laird foi mais adequado quando a heterogeneidade existia; caso contrário, os dois métodos forneceram os mesmos resultados. Para testar o viés de publicação nesta metanálise, fizemos o teste de Egger e Begg.²⁹ O viés de publicação foi avaliado por meio de gráfico de funil e teste de regressão linear com assimetria.

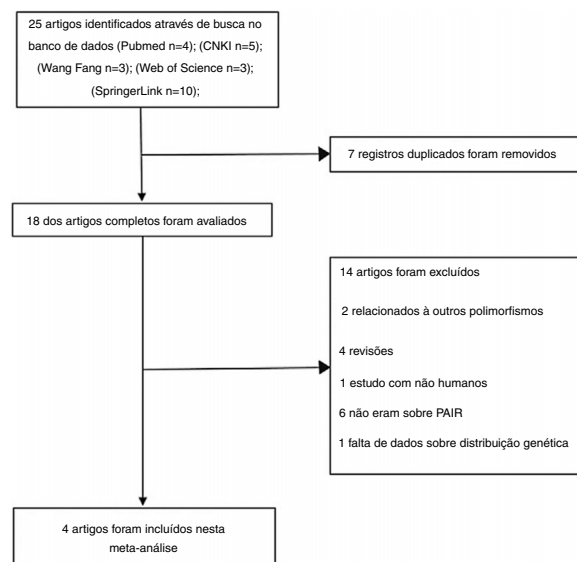


Figura 1 Diagrama de fluxo de inclusão/exclusão de estudo.

Todas as análises foram feitas com o *software* Stata, versão 8.2 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA).

Resultados

Características dos estudos incluídos

Foram identificados 25 estudos relevantes por meio de triagem do banco de dados. Sete foram excluídos por ser duplicados. Após uma avaliação detalhada do texto completo dos 18 estudos, 14 foram excluídos: dois analisaram outros polimorfismos, 4 eram revisões, um não havia sido feito em seres humanos, 6 não avaliaram PAIR e um não continha dados da distribuição genética. Foram finalmente incluídos na análise 4 artigos. O fluxograma dos estudos incluídos nessa metanálise é mostrado na [figura 1](#). As características dos 4 estudos e os detalhes das distribuições genotípicas são mostrados na [tabela 1](#) e na [tabela 2](#).

Dados demográficos dos indivíduos dos 4 estudos incluídos nesta metanálise

A média de idade dos casos foi de $40,7 \pm 8,4$, $40,5 \pm 8,1$, $39,3 \pm 5,8$ e $40,4 \pm 8,3$ para o estudo de Yang et al. (2018), Yang et al. (2016), Li et al. (2013) e Xu et al. (2016), respectivamente. A média de idade dos controles foi de $40,0 \pm 8,4$, $39,8 \pm 8,1$, $39,8 \pm 5,8$ e $39,5 \pm 8,2$ para o estudo de Yang et al. (2018), Yang et al. (2016), Li et al. (2013) e Xu et al. (2016), respectivamente. O nível do limiar auditivo nos casos foi de $51,0 \pm 9,0$, $37,6 \pm 11,7$ e $51,4 \pm 8,8$ para o estudo de Yang et al. (2016), Li et al. (2013) e Xu et al. (2016), respectivamente. O nível do limiar auditivo nos controles foi de $11,7 \pm 10,7$, $14,2 \pm 3,9$ e $9,3 \pm 9,1$ no estudo de Yang et al. (2016), Li et al. (2013) e Xu et al. (2016), respectivamente. Os dados demográficos dos participantes dos 4 estudos dessa metanálise são detalhados na [tabela 3](#).

População em geral

De modo geral, nossa metanálise mostrou uma associação significativa entre o polimorfismo rs3735715 e o risco de PAIR em ambos os modelos, dominante e alélico. Para o modelo

Tabela 1 Informações básicas dos 4 estudos nesta metanálise

Ano	Primeiro autor	País	Etnia	Local de trabalho dos indivíduos	Casos	Controles
2018	Yang	China	Asiática	Siderúrgica	340	339
2016	Yang	China	Asiática	Siderúrgica	283	281
2013	Li	China	Asiática	Empresa de fibra química	340	356
2016	Xu	China	Asiática	Siderúrgica	236	235

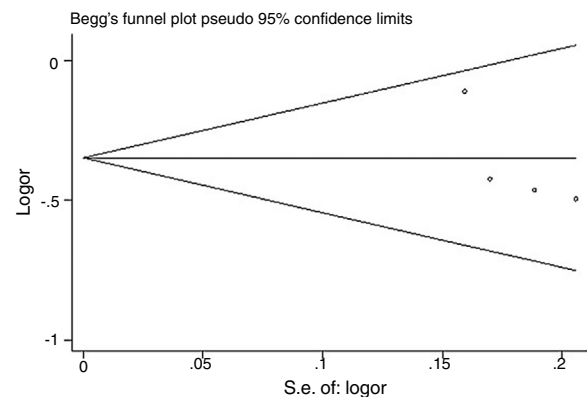
Tabela 2 Distribuições genotípicas do polimorfismo rs3735715 do gene *GRHL2* em casos e controles

Ano	Primeiro autor	Casos			Controles		
		GG	GA	AA	GG	GA	AA
2018	Yang	115	157	68	85	181	73
2016	Yang	94	126	63	67	154	60
2013	Li	122	161	57	119	162	75
2016	Xu	80	104	52	56	130	49

dominante: (GA / AA vs. GG) OR = 0,707, IC 95% = 0,594-0,841. Para o modelo alélico (alelo G vs. alelo A) OR = 1,189, IC 95% = 1,062 ± 1,333 (tabela 4).

Análise de subgrupo pelo local de trabalho dos participantes

A estratificação pelo local de trabalho dos participantes identificou uma associação significativa na população que trabalhava em siderúrgica entre o polimorfismo rs3735715 do gene *GRHL2* e o risco de PAIR. Entre os indivíduos que trabalhavam na siderúrgica, uma associação significativa foi encontrada no modelo dominante (GA/AA vs. GG) OR = 0,634, IC 95% = 0,514-0,783 e no modelo alélico (alelo G vs. alelo A) OR = 1,206; IC 95% = 1,054- 1,379 (tabela 4). Não encontramos associação significativa entre o polimorfismo rs3735715 do gene *GRHL2* e o risco de PAIR nos trabalhadores de empresas de fibras químicas.

**Figura 2** Gráfico de funil de Begg para teste de viés de publicação com o modelo dominante (GA / AA vs. GG).

Heterogeneidade e viés de publicação

A metanálise foi feita com um modelo de efeitos fixos baseado no método de Mantel-Haenszel, porque não foi encontrada heterogeneidade entre os estudos (tabela 4).

O viés de publicação é sempre uma preocupação em uma metanálise. Como mostrado na figura 2, não houve assimetria óbvia na forma do funil. Também fizemos o teste de Egger para avaliar a simetria do gráfico de funil. Os resultados não mostraram evidências de viés de publicação ($t = -1,92$, $p = 0,194$ para o polimorfismo rs3735715 do gene *GRHL2*, GA/GG vs. GG).

Tabela 3 Dados demográficos dos participantes dos 4 estudos nesta metanálise

Primeiro autor (Ano)	Idade (anos) (média±DP)		Sexo		Nível do limiar auditivo (dB) (média±DP)		Tempo de exposição ao ruído (anos) (média±DP)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Yang (2018)	40,7±8,4	40,0±8,4	326 Masculino 17 Feminino	326 Masculino 17 Feminino	ND	ND	ND	ND
Yang (2016)	40,5±8,1	39,8±8,1	274 Masculino 12 Feminino	274 Masculino 12 Feminino	51,0±9,0	11,7±10,7	18,9±9,1	18,3±8,8
Li (2013)	39,3±5,8	39,8±5,8	306 Masculino 34 Feminino	317 Masculino 39 Feminino	37,6±11,7	14,2±3,9	17,0±6,9	17,0±7,0
Xu (2016)	40,4±8,3	39,5±8,2	239 Masculino 0 Feminino	239 Masculino 0 Feminino	51,4±8,8	9,3±9,1	18,7±9,2	18,7±9,2

ND, dados não disponíveis.

Tabela 4 Metanálise do polimorfismo rs3735715 do gene *GRHL2* e risco de PAIR

População	Comparação	Teste de associação OR (95%CI)	p ^a	Teste de heterogeneidade	
				p ^b	I ² (%)
Geral	GA/AA vs. GG	0,707 (0,594–0,841)	< 0,001	0,343	10
	AA vs. GA/GG	0,928 (0,761–1,130)	0,455	0,584	0
	Alelo G vs. Alelo A	1,189 (1,062–1,333)	0,003	0,977	0
Local de trabalho dos indivíduos: siderúrgica	GA/AA vs. GG	0,634 (0,514–0,783)	< 0,001	0,964	0
	AA vs. GA/GG	1,001 (0,794–1,261)	0,993	0,815	0
	Alelo G vs. Alelo A	1,206 (1,054–1,379)	0,006	0,971	0
Local de trabalho dos indivíduos: Empresa de fibras químicas	GA/AA vs. GG	0,897 (0,656–1,226)	0,496	–	–
	AA vs. GA/GG	0,755 (0,515–1,106)	0,149	–	–
	Alelo G vs. Alelo A	1,149 (0,928–1,421)	0,202	–	–

^a p-valor determinado pelo teste Z.

^b p-valor determinado pelo teste Q.

Discussão

No presente estudo, verificou-se que o polimorfismo rs3735715 G >A do gene *GRHL2* estava associado ao risco de PAIR no modelo dominante (G /AA vs. GG) e no modelo alélico (alelo G vs. alelo A), inclusive 1.199 casos de PAIR e 1.211 controles. Em comparação com o genótipo GG, o genótipo GA/AA mostrou um risco diminuído de PAIR. O alelo G apresentou risco aumentado em comparação ao alelo A. Na análise de subgrupos, a associação também foi encontrada em trabalhadores do setor siderúrgico, mas não entre os trabalhadores da empresa de fibras químicas. Esses resultados sugerem que o polimorfismo potencialmente funcional rs3735715 pode afetar a suscetibilidade à PAIR. Que seja de nosso conhecimento, esta é a primeira metanálise abrangente para estimar a associação entre o polimorfismo do gene *GRHL2* e o risco de PAIR.

O *GRHL2*, também conhecido como *Brother of Mammalian grainyhead* (BOM) e o promotor celular do fator de transcrição 2-Like 3 (TFCP2L3), é membro da família de fatores de transcrição GRHL que controla o desenvolvimento de epitélios multicelulares através da regulação da formação de junção celular e genes de proliferação.^{30,31} As proteínas de junção e os canais iônicos desempenham um papel crítico nas células epiteliais otológicas no desenvolvimento da orelha interna e na manutenção da homeostase. No modelo de zebrafish, o mutante do gene *GRHL2* mostra defeitos na orelha interna. Injetar o mRNA do gene *GRHL2* humano selvagem poderia resolver os defeitos.³² O *GRHL2* pode influenciar a suscetibilidade à PARI e DFNA28.^{22,24} Assim como a PARI e a DFNA28, a PAIR é um tipo de deficiência sensorial. Apesar de não serem totalmente o mesmo tipo de perda auditiva, algumas características são correspondentes, como o fato de os limiares auditivos de alta frequência serem os mais afetados e a natureza neurosensorial e progressiva.²⁴

Em 2009, Konings et al.³³ fizeram um estudo de associação em larga escala em duas populações independentes expostas ao ruído para identificar genes de susceptibilidade para a PAIR, que não encontraram uma associação entre o risco de PAIR e *GRHL2*. A diferença pode

ser multifatorial, como diferença étnica, diferentes critérios de inclusão, estilo de vida, fatores genéticos e ambientais. Nossos resultados sobre o polimorfismo rs3735715 estão em concordância com os estudos de Yang et al.^{25,34} e Xu et al.,²⁶ enquanto diferem da análise de Li et al.²⁷ As razões podem estar no estudo de Li et al.,²⁷ já que eles escolheram trabalhadores de uma empresa de fibras químicas, enquanto os outros estudaram trabalhadores de siderúrgicas.^{25,26,34} Além disso, a definição dos casos de PAIR também foi diferente. No estudo de Li et al.,²⁷ os trabalhadores com limiar auditivo inferior a 25 dB em alta frequência foram definidos como PAIR. Por outro lado, nos outros estudos, os indivíduos com limiar auditivo inferior a 40 dB em alta frequência foram definidos como PAIR.^{25,26,34}

Uma vantagem desta metanálise foi o fato de que os números de indivíduos participantes foram reunidos a partir de cada estudo independente, o que aumentou significativamente o poder estatístico. Em segundo lugar, a qualidade dos artigos incluídos nesta análise foi satisfatória de acordo com um critério de seleção consistente. Terceiro, com base nesta metanálise, o estudo funcional do polimorfismo rs3735715 no gene *GRHL2* pode ser conduzido para duplicar essas observações. Houve algumas limitações da nossa metanálise. Primeiro, no presente estudo, potenciais fatores de confusão (como idade, sexo, nível de exposição, tempo de exposição etc.) não foram ajustados. Em segundo lugar, escolhemos apenas quatro artigos escritos em inglês ou chinês. Apesar de termos estimado o viés de publicação com o teste de Egger e Begg, não podemos ignorar a possibilidade de ocorrência de viés. Terceiro, não fizemos avaliações adicionais de potenciais interações. As interações gene-gene ou gene-ambiente podem modular o risco de PAIR.³⁵

Conclusão

Esta metanálise encontrou uma associação entre o polimorfismo rs3735715 do gene *GRHL2* e o risco de PAIR, sugeriu que o *GRHL2* pode influenciar a suscetibilidade à PAIR. No futuro, estudos mais extensos serão necessários para confirmar esses achados em diferentes populações étnicas.

Financiamento

Fundo de Planejamento de Ciências Humanas e Sociais do Ministério da Educação da China (Subvenção nº 16YJA840014).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Konings A, Van Laer L, Van Camp G. Genetic studies on noise-induced hearing loss: a review. *Ear Hear.* 2009;30:151–9.
- Sliwiska-Kowalska M. Organic solvent exposure and hearing loss. *Occup Environ Med.* 2008;65:222–3.
- Upile T, Sipaul F, Jerjes W, Singh S, Nouraei SA, El MM, et al. The acute effects of alcohol on auditory thresholds. *Bmc Ear Nose Throat Disord.* 2007;7:4.
- Taylor W, Pearson J, Mair A, Burns W. Study of noise and hearing in jute weaving. *J Acoust Soc Am.* 1965;38:113–20.
- Campo P, Lataye R. Noise and solvent, alcohol and solvent: two dangerous interactions on auditory function. *Noise Health.* 2000;3:49–57.
- Ward WD. Endogenous factors related to susceptibility to damage from noise. *Occup Med.* 1995;10:561–75.
- Mehrpour AH, Mirmohammadi SJ, Hashemi SH, Davari MH, Mostaghaci M, Mollasadeghi A, et al. Concurrent effect of noise exposure and smoking on extended high-frequency pure-tone thresholds. *Int J Audiol.* 2015;54:301–7.
- Fechter LD, Chen GD, Rao D. Chemical asphyxiants and noise. *Noise Health.* 2002;4:49–61.
- White CH, Ohmen JD, Sheth S, Zebboudj AF, Mchugh RK, Hoffman LF, et al. Genome-wide screening for genetic loci associated with noise-induced hearing loss. *Mamm Genome.* 2009;20:207–13.
- Davis RR, Newlander JK, Ling X, Cortopassi GA, Krieg EF, Erway LC. Genetic basis for susceptibility to noise-induced hearing loss in mice. *Hear Res.* 2001;155:82–90.
- Holme RH, Steel KP. Progressive hearing loss and increased susceptibility to noise-induced hearing loss in mice carrying a Cdh23 but not a Myo7a mutation. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2004;5:66–79.
- Ohlemiller KK, Mcfadden SL, Ding DL, Lear PM, Ho YS. Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2000;1:243–54.
- Kozel PJ, Davis RR, Krieg EF, Shull GE, Erway LC. Deficiency in plasma membrane calcium atpase isoform 2 increases susceptibility to noise-induced hearing loss in mice. *Hear Res.* 2002;164:231–9.
- Fairfield DA, Lomax MI, Dootz GA, Chen S, Galecki AT, Benjamin IJ, et al. Heat shock factor 1-deficient mice exhibit decreased recovery of hearing following noise overstimulation. *J Neurosci Res.* 2005;81:589–96.
- Sliwiska-Kowalska M, Noben-Trauth K, Pawelczyk M, Kowalski TJ. Single nucleotide polymorphisms in the cadherin 23 (Cdh23) gene in polish workers exposed to industrial noise. *Am J Hum Biol.* 2008;20:481–3.
- Kowalski TJ, Pawelczyk M, Rajkowska E, Dudarewicz A, Sliwiska-Kowalska M. Genetic variants of Cdh23 associated with noise-induced hearing loss. *Otol Neurotol.* 2014;35:358–65.
- Shen H, Cao J, Hong Z, Liu K, Shi J, Ding L, et al. A functional Ser326Cys polymorphism in Hogg1 is associated with noise-induced hearing loss in a chinese population. *Plos One.* 2014;9:e89662.
- Konings A, Van Laer L, Pawelczyk M, Carlsson PI, Bondeson ML, Rajkowska E, et al. Association between variations in cat and noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations. *Hum Mol Genet.* 2007;16:1872–83.
- Konings A, Van Laer L, Michel S, Pawelczyk M, Carlsson PI, Bondeson ML, et al. Variations in Hsp70 genes associated with noise-induced hearing loss in two independent populations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:329–35.
- Pawelczyk M, Van Laer L, Franssen E, Rajkowska E, Konings A, Carlsson PI, et al. Analysis of gene polymorphisms associated with K ion circulation in the inner ear of patients susceptible and resistant to noise-induced hearing loss. *Ann Hum Genet.* 2009;73:411–21.
- Lu J, Cheng X, Li Y, Zeng L, Zhao Y. Evaluation of individual susceptibility to noise-induced hearing loss in textile workers in China. *Arch Environ Occup Health.* 2005;60:287–94.
- Han Y, Mu Y, Li X, Xu P, Tong J, Liu Z, et al. Grhl2 deficiency impairs otic development and hearing ability in a zebrafish model of the progressive dominant hearing loss Dfna28. *Hum Mol Genet.* 2011;20:3213–26.
- Peters LM, Anderson DW, Griffith AJ, Grundfast KM, San AT, Madeo AC, et al. Mutation of a transcription factor, Tfcpl2L3, causes progressive autosomal dominant hearing loss, Dfna28. *Hum Mol Genet.* 2002;11:2877–85.
- Van Laer L, Van Eyken E, Franssen E, Huyghe JR, Topsakal V, Hendrickx JJ, et al. The Grainyhead Like 2 Gene (Grhl2). Alias Tfcpl2L3, is associated with age-related hearing impairment. *Hum Mol Genet.* 2008;17:159–69.
- Yang QY, Xu XR, Jiao J, He LH, Yu SF, Gu GZ, et al. Association between grainyhead-like 2 gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016;48:409–13.
- Xu X, Yang Q, Jiao J, He L, Yu S, Wang J, et al. Genetic variation in Pou4F3 and Grhl2 associated with noise-induced hearing loss in chinese population: a case-control study. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13.
- Li X, Huo X, Liu K, Li X, Wang M, Chu H, et al. Association between genetic variations in Grhl2 and noise-induced hearing loss in chinese high intensity noise exposed workers: a case-control analysis. *Ind Health.* 2013;51:612–21.
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22:719–48.
- Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj.* 1997;315:629–34.
- Chen W, Xiao LZ, Oh JE, Shin KH, Kim RH, Jiang M, et al. Grainyhead-Like 2 (Grhl2) inhibits keratinocyte differentiation through epigenetic mechanism. *Cell Death Dis.* 2012;3:e450.
- Petrof G, Nanda A, Howden J, Takeichi T, Mcmillan JR, Aristodemou S, et al. Mutations in Grhl2 result in an autosomal-recessive ectodermal dysplasia syndrome. *Am J Hum Genet.* 2014;95:308–14.
- Rifat Y, Parekh V, Wilanowski T, Hislop NR, Auden A, Ting SB, et al. Regional neural tube closure defined by the grainy head-like transcription factors. *Dev Biol.* 2010;345:237–45.
- Konings A, Van Laer L, Wiktorek-Smagur A, Rajkowska E, Pawelczyk M, Carlsson PI, et al. Candidate gene association study for noise-induced hearing loss in two independent noise-exposed populations. *Ann Hum Genet.* 2009;73:215–24.
- Yang Q, Wang J, Xu X, He L, Yu S, Chen G, et al. Relationship between interaction of three kinds of hereditary deafness gene and susceptibility of high-frequency hearing loss. *Chinese J Ind Med.* 2018;83–6.
- Marchini J, Donnelly P, Cardon LR. Genome-wide strategies for detecting multiple loci that influence complex diseases. *Nat Genet.* 2005;37:413–7.