

主观性耳鸣患者外周血非编码 RNA 高通量测序初析

周靖诗^{1,2},梁茵菲¹,方必兴^{1,3},刘子锋⁴,王心怡^{1,2},曾祥丽^{1,2},黎志成^{1,2}

(1. 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉—头颈外科,广州 510630;2. 中山大学附属第三医院眩晕耳鸣诊疗中心,广州 510630;3. 浙江大学医学院附属第二医院耳鼻咽喉—头颈外科,杭州 310009;4. 中山大学附属第三医院大数据人工智能中心,广州 510630)



曾祥丽,主任医师,博士研究生/博士后导师,中山大学附属第三医院耳鼻咽喉—头颈外科副主任、耳内科主任、眩晕耳鸣诊疗中心主任,岭南医院耳鼻喉科主任。担任国际耳内科医师协会中国分会副主席、中国医师协会耳鼻咽喉科分会耳内科学组副组长、中国中西医结合学会耳鼻咽喉科学分会耳鸣专家委员会副主委、中国医疗保健国际交流促进会耳内科分会副主委、眩晕分会及听力学分会常务委员、中国听力医学发展基金会(第5届、第6届)专家委员会常务委员、中国医药教育协会眩晕专业委员会常务委员、中华老年医学会耳科分会常务委员、广东省女医师协会医学人文委员会主任委员、广东省儿童听力保健协会副主任委员。担任《中华耳科学杂志》《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》《山东大学耳鼻喉眼学报》《听力学及言语疾病杂志》期刊编委,《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》通讯编委,《中华医学杂志》、*Laryngoscope* 期刊审稿专家,教育部博士论文评审专家。主持国家自然科学基金项目、广东省科技计划项目、广州市科技计划项目等8项课题,以第一作者或通信作者发表论文100余篇,其中SCI期刊论文20篇。出版个人专著《耳鸣与睡眠障碍 曾祥丽2021年观点》,参编教材、专著11部,获国家发明专利1项。

摘要 目的:探寻主观性耳鸣患者的差异表达非编码RNA(ncRNA)及相应调控的信使RNA(mRNA)。方法:对37例主观性耳鸣患者(耳鸣组)和20例健康志愿者(健康对照组)外周血样本进行高通量测序分析,以识别差异表达的长链非编码RNA(lncRNA)、环状RNA(circRNA)和mRNA,并通过公共数据库匹配ncRNA-miRNA-mRNA的调控路径。通过实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)对另外10例耳鸣组和10例健康对照组外周血样本进行检测,以验证筛选出的ncRNA和mRNA的差异表达是否具有普遍性。结果:在耳鸣组外周血中发现了13个lncRNA、596个circRNA和38个mRNA存在显著差异表达。13个差异表达的lncRNA均未能匹配到相应的miRNA,未行后续的mRNA匹配分析。596个差异表达的circRNA成功匹配到58个miRNA和595个mRNA,其中有1个mRNA(*TOMM7*)显示出差异表达,其对应的circRNA和miRNA分别为circ_0051120和miR-615。qPCR结果显示,circ_0051120的表达量在两组间存在显著差异($P<0.05$),而*TOMM7*表达无统计学差异($P>0.05$)。结论:circ_0051120可能通过调节*TOMM7*的表达水平,进而影响线粒体自噬过程,并过度激活NF-κB信号通路以及影响神经网络稳定性,从而在主观性耳鸣的发生和维持过程中发挥重要作用。

关键词 非编码RNA;主观性耳鸣;高通量测序;TOMM7

中图分类号:R764.45 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)10-1384-06

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.011

Initial analysis of high-throughput sequencing of non-coding RNA in the peripheral blood of patients with subjective tinnitus

ZHOU Jingshi^{1,2}, LIANG Yinfei¹, FANG Bixing^{1,3}, LIU Zifeng⁴, WANG Xinyi^{1,2}, ZENG Xiangli^{1,2}, LI Zhicheng^{1,2}.
(1. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Dizziness and Tinnitus Treatment Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 3. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 4. Big Data and Artificial Intelligence Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82171151);广州市科技计划产学研协同创新重大专项(No. 201704030081)

[通信作者] 曾祥丽, E-mail: zxiangl@mail.sysu.edu.cn;黎志成, E-mail: lzhcheng@mail.sysu.edu.cn

[收稿日期] 2024-08-30

Abstract **Objective:** To investigate the differentially expressed non-coding RNAs (ncRNAs) and their corresponding regulated messenger RNAs (mRNAs) in patients with subjective tinnitus. **Methods:** High-throughput sequencing analysis was performed on peripheral blood samples from 37 patients with subjective tinnitus (tinnitus group) and 20 healthy volunteers (healthy control group) to identify differentially expressed long non-coding RNAs (lncRNAs), circular RNAs (circRNAs), and mRNAs. The regulatory pathways of ncRNA-miRNA-mRNA were matched using public databases. Additionally, quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the expression of selected ncRNAs and mRNAs in peripheral blood samples from another 10 patients of tinnitus group and 10 healthy controls to verify the universality of the differential expression. **Results:** Significant differential expression of 13 lncRNAs, 596 circRNAs, and 38 mRNAs were found in the peripheral blood in the tinnitus group. The 13 differentially expressed lncRNAs did not match any corresponding miRNAs, and thus no subsequent mRNA matching analysis was conducted. The 596 differentially expressed circRNAs were successfully matched to 58 miRNAs and 595 mRNAs, among which only one mRNA (*TOMM7*) exhibited differential expression in this study, with corresponding circRNA and miRNA being circ_0051120 and miR-615, respectively. The qPCR results showed a significant difference in the expression level of circ_0051120 between the two groups ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the expression of *TOMM7* ($P > 0.05$). **Conclusion:** The circ_0051120 may play a crucial role in the occurrence and maintenance of subjective tinnitus by regulating the expression level of *TOMM7*, thereby affecting mitochondrial autophagy, over-activating the NF- κ B signalling pathway, and influencing neural network stability.

Keywords non-coding RNAs; subject tinnitus; high-throughput sequencing; *TOMM7*

主观性耳鸣是一种脱离外界刺激源而存在的主观听觉体验,是临床常见的耳科症状,全球成人群体中的发生率约为14.4%^[1]。尽管已经进行了大量的研究,但关于主观性耳鸣的发生与发展机制仍未完全阐明。近年来,基因在主观性耳鸣发生及发展中的作用逐渐成为一个重要的研究方向。

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是人类基因组中占比高达98%以上的一类转录产物,包括长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)、微小RNA(micro RNA, miRNA)等。尽管它们不具备蛋白质编码能力,但可以在转录及转录后水平通过与蛋白质、DNA或RNA的相互作用来调控mRNA的表达状态^[2],从而广泛参与包括细胞分化和个体发育在内的生命过程。由于ncRNA参与神经突触可塑性和强度的调节^[3],而听觉神经系统损伤后的病理重塑是主观性耳鸣发生及发展的病理生理基础,因此推测,ncRNA介导的基因调控可能参与了耳鸣的发生和发展。

目前关于主观性耳鸣的ncRNA研究仍然相对较少。本研究拟采集主观性耳鸣患者和健康对照者的外周血进行ncRNA的高通量测序,从中筛选出与耳鸣发生及发展密切相关的lncRNA、circRNA及

其相应的调控路径,并通过实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time PCR, qPCR)明确这些筛选出来的差异表达基因是否普遍存在于主观性耳鸣患者中。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2019年10月至2020年6月通过门诊筛选及宣传海报的形式,分别对主观性耳鸣患者(耳鸣组)及健康志愿者(健康对照组)进行招募。病例纳入标准:(1)年龄20~40岁;(2)单侧、持续耳鸣;(3)耳鸣频率≥4 000 Hz且与听力损失频率相匹配;(4)500 Hz、1 000 Hz、2 000 Hz及4 000 Hz的平均阈值≤25 dB HL;(5)非耳鸣耳125 Hz、250 Hz、500 Hz、1 000 Hz、2 000 Hz、4 000 Hz和8 000 Hz各频率阈值≤25 dB HL。排除标准:(1)有中耳炎、眩晕、全频听力下降等耳科疾病,有头部或耳部外伤史;(2)有神经或精神疾病病史;(3)有高血压、糖尿病等全身性疾病病史。参考英国耳鼻咽喉头颈外科委员会推荐的分级标准^[4],使用耳鸣残疾量表(tinnitus handicap inventory, THI)评估耳鸣的困扰程度,将THI≤36分定义为代偿型耳鸣,THI≥38分定义为失代偿型耳鸣。

47例耳鸣组中,急性代偿型8例(男、女各4例),急性失代偿型13例(男6例,女7例),慢性代偿型12例(男、女各6例),慢性失代偿型14例(男8例,女6例)。30例健康对照组中,男15例,女15例。抽取耳鸣组中的37例患者及20例健康对照组的外周血,进行ncRNA的高通量测序,另外10例主观性耳鸣患者及10例健康对照组的外周血进行qPCR检测。研究流程见图1。

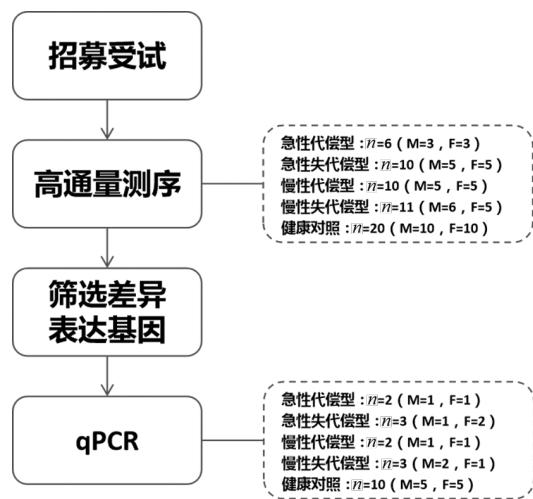


图1 研究流程图

1.2 样本采集及保存 使用PAXgene Blood RNA tube全血RNA管(Becton, Dickinson and Company, USA)采集耳鸣组和健康对照组外周静脉血2.5 mL,与7.5 mL保护剂在管内充分混匀,置于2~8 °C冰箱保存。24 h内取出,4 °C下离心15 min,弃上清液,加入PBS 5 mL重悬,按2 mL规格分装到冻存管中,标记后置于-80 °C冰箱保存备用。

1.3 高通量测序 测序时使用QiaGen全血提取试剂盒(PAXgene Blood RNA Kit)提取RNA,并进行RNA质检及完整性等分析。随后采用RNase H核糖体RNA去除,并将RNA片段化,再以片断化后的RNA为模板合成cDNA第1链、第2链,采用磁珠法进行纯化回收。产物进行末端加“A”和adapter的连接,并对产物进行PCR扩增。使用Agilent 2100 Bioanalyzer(Agilent DNA 1000 Reagents)检测文库的插入片段范围,同时使用ABI StepOnePlus Real-Time PCR System(TaqMan Probe)对文库进行浓度的定量。建好的文库用BGISEQ-500测序仪(中国深圳,BGI)进行测序。利用Bowtie2(v2.2.5)软件进行基因组比对得到编码和非编码转录本,同时利用

RSEM(v1.2.12)得到基因的表达量丰度(fragment per kilobase million, FPKM)。高通量测序工作委托深圳华大基因科技服务有限公司完成。

1.4 差异表达基因及调控路径的筛选 根据各基因的FPKM,将单组有效表达量低于60%的基因剔除,并将筛选差异阈值(*P*)设为0.05后进行单因素方差分析,再通过韦恩图取“急性代偿 vs. 健康对照”、“急性失代偿 vs. 健康对照”、“慢性代偿 vs. 健康对照”、“慢性失代偿 vs. 健康对照”、“耳鸣 vs. 健康对照”5组差异表达基因的交集用于后续分析。随后通过miRcode预测与lncRNA相互作用的miRNA,Starbase、circular RNA interactome预测与circRNA相互作用的miRNA,miRDB、miRTarBase、TargetScan预测与miRNA相互作用的mRNA,获取差异表达基因相应的调控路径,有多个数据库的取交集结果。

1.5 qPCR 使用QiaGen全血提取试剂盒(PAXgene Blood RNA Kit)提取RNA。无酶水溶解RNA沉淀后,使用HiScript Q RT SuperMix for qPCR试剂盒(南京诺唯赞生物科技有限公司)进行反转录,再使用AceQ qPCR SYBR Green Master Mix试剂盒(南京诺唯赞生物科技有限公司)进行qPCR检测。检测时引入内参基因 β -actin与lncRNA、circRNA、mRNA同步检测,引入内参基因U6与miRNA同步检测,并依据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算待测样本中目标核酸序列与校正样本中同一序列表达的相对变化。引物合成及qPCR检测由北京六合华大基因科技有限公司完成。引物序列见表1。

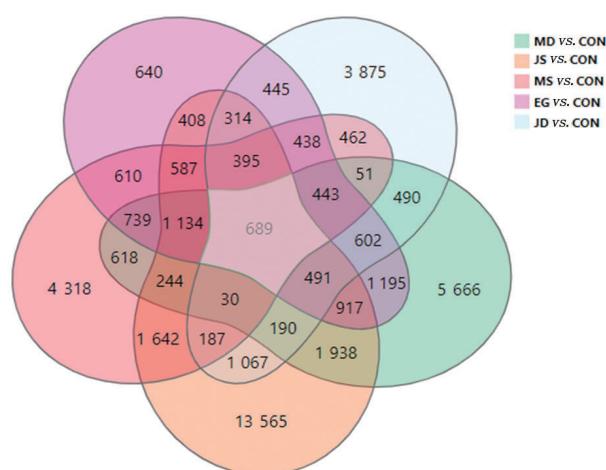
表1 PCR引物序列

基因	序列(5'~3')
<i>TMOM7-F</i>	GCAAAGAGGCCAAGCAGAGA
<i>TMOM7-R</i>	TGCACCCCTCTTAAATCCCA
<i>circ_0051120-F</i>	TGCTGCTGCCTGTATGGAGA
<i>circ_0051120-R</i>	CTCCTGAAGTCCCCTACCCA
<i>miR-615-RT</i>	GTCGTATCCAGTGCCTGTC GTGGAGTCGGCAATTGCAC TGGATACGACAAGAGG
<i>miR-615-F</i>	TTCCGAGCCTGGTCTC
β -actin-F	CTCCATCCTGGCCTCGCTG
β -actin-R	GCTGTCACCTTCACCGTTCC
<i>U6-F</i>	CTCGCTTCGGCAGCACAT
<i>U6-R</i>	AACGCTTCACGAATTGCGT

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 筛选差异表达基因 通过 Dr. TOM 平台(report.bgi.com)进行差异表达基因的筛选。高通量测序共获得 116 959 个有效基因; 通过 aov 差异分析获得 44 390 个组间差异表达基因; 通过韦恩图(图 2)获得 689 个普遍存在的差异表达基因; 剔除尚未命名或 BGI 自定义基因后, 获得 647 个差异表达基因进入后续分析, 其中包括 13 个 lncRNA、596 个 circRNA 和 38 个 mRNA。



JD: 急性代偿组; JS: 急性失代偿组; MD: 慢性代偿组; MS: 慢性失代偿组; EG: 耳鸣组; CON: 健康对照组。

图 2 韦恩图分析结果

2.2 数据库匹配结果 在 miRcode 数据库中, 13 个差异表达 lncRNA 均未能匹配到相应的 miRNA, 因此未进行后续的 mRNA 匹配。

在 Starbase 及 circular RNA interactome 数据库中, 596 个差异表达 circRNA 共匹配到 58 个 miRNA; 再通过 miRDB、miRTarBase 及 TargetScan 数据库, 共匹配到 595 个 mRNA; 将 595 个 mRNA 与本研究获得的 38 个差异表达 mRNA 取交集, 获得 *TOMM7*, 对应的 circRNA 及 miRNA 分别为 circ_0051120 和 miR-615。circ_0051120 在耳鸣组中呈显著高表达($P < 0.001$), *TOMM7* 在耳鸣组中呈显著低

表达($P < 0.001$), 见表 2。

2.3 两组 circ_0051120、miR-615、*TOMM7* 基因表达量比较 耳鸣组 circ_0051120 表达量高于健康对照组($P < 0.05$), *TOMM7* 的表达量虽然未见显著的组间差异($P > 0.05$), 但表现出与高通量测序一致的趋势; miR-615 的表达量未见显著的组间差异($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 筛选基因的差异表达情况

基因	比对组	差异表达量	qvalue	P
	EG vs. CON	1.561 11	0	0
	JD vs. CON	1.543 06	0.000 01	0
circ_0051120	JS vs. CON	3.728 96	0	0
	MD vs. CON	1.237 05	0.000 04	0.000 01
	MS vs. CON	1.442 21	0.000 01	0
	EG vs. CON	-1.384 11	0	0
	JD vs. CON	-1.167 69	0	0
<i>TOMM7</i>	JS vs. CON	-1.442 73	0	0
	MD vs. CON	-1.443 59	0	0
	MS vs. CON	-1.446 92	0	0

JD: 急性代偿组; JS: 急性失代偿组; MD: 慢性代偿组; MS: 慢性失代偿组; EG: 耳鸣组; CON: 健康对照组。

表 3 两组 circ_0051120、miR-615、*TOMM7* 基因表达量比较

组别	$\bar{x} \pm s$		
	circ_0051120	miR-615	<i>TOMM7</i>
耳鸣组	0.52±0.27	2.42±1.69	0.53±0.26
健康对照组	0.29±0.11	3.21±2.39	0.59±0.27
<i>t</i>	2.45	-0.86	-0.47
<i>P</i>	0.03	0.40	0.65

3 讨 论

随着分子生物学和高通量测序技术的发展, 越来越多的证据表明, ncRNA 会通过基因转录后调控、表观遗传修饰和基因表达模式等途径, 影响着神经系统的稳态和病理过程。然而, ncRNA 对主观性耳鸣发生及发展的影响目前仍鲜有报道。本研究采用高通量测序技术, 对比了不同亚型主观性耳鸣患者与健康对照者外周血 ncRNA 表达情况, 并通过公共基因数据库匹配, 筛选了相应的 ncRNA-mRNA 调控路径, 为后续进一步探究主观性耳鸣的分子生物学基础提供参考依据。

LncRNA是指长度超过200个核苷酸的线性非编码RNA分子,占所有ncRNA的80%~90%,对于神经系统发育、成熟及损伤修复至关重要。已有研究表明,小鼠内耳感觉上皮在两个关键发育阶段显示出lncRNA表达的变化,提示其在听觉和平衡发育过程中可能起到关键的调节作用^[5]。作为竞争性内源RNA,lncRNA能够调控miRNA的聚集及其生物功能,与mRNA共同构成调控网络,从而在生理和病理过程中发挥协同作用^[3,6-7]。然而,本研究发现的13种差异表达lncRNA并未直接关联到任何已知的miRNA上,它们是否独立于miRNA直接作用于特定mRNA仍需进一步探索。

CircRNA特征在于形成一个闭合环结构而缺乏5'端帽和3'端多聚腺苷酸尾,是一类特殊的非编码RNA形式。由于富含miRNA结合位点,circRNA可以通过“海绵”效应调控miRNA活性,进而影响基因的表达水平。本研究从596个circRNA中筛选出一组与主观性耳鸣潜在相关的ncRNA-mRNA调控路径——circ_0051120-miR-615-TOMM7。虽然qPCR实验仅证实circ_0051120存在显著的组间差异,但TOMM7的表达趋势与高通量测序结果相符,且miR-615在耳鸣组中的丰度较低。考虑到qPCR仅能针对局部区域进行扩增,而高通量测序可全面覆盖转录信息,因此依然有理由推测:circ_0051120通过与miR-615相互作用来调控TOMM7表达,进而参与到主观性耳鸣的发展过程中。

TOMM7位于人类染色体12q24.31上,由3个外显子和两个内含子组成,编码线粒体外膜转运酶复合体(translocase of the outer membrane mitochondrial complex, TOM)的核心组成部分——转运蛋白7,该蛋白不仅负责线粒体内蛋白质运输及组装,还能在线粒体受损时稳定PINK1/Parkin信号通路以促进自噬清除过程^[8],保证能量代谢顺畅并减少氧化应激损伤^[9]。此外,作为E3泛素连接酶家族成员之一,TOMM7可通过泛素化修饰多种底物,精确控制NF-κB信号传导,维护正常免疫反应的同时防止过度炎症反应造成的组织损害^[10]。由此推测,TOMM7可能在主观性耳鸣形成与发展中发挥着重要作用。

TOMM7的表达下调可能参与构成了主观性耳鸣产生的病理生理基础。耳蜗的正常生理功能依

赖于高能量需求的代谢过程和低活性氧环境。TOMM7表达下调不仅影响了正常线粒体蛋白转运和膜蛋白的组装过程,也影响损伤线粒体的自噬过程,导致线粒体供能减少,活性氧大量释放并积累,最终引起毛细胞凋亡和螺旋神经节变性等病理改变^[11]。蜗内损伤或凋亡细胞会招募大量中性粒细胞、巨噬细胞和辅助T淋巴细胞,并释放大量炎症因子,激活NF-κB信号通路^[12]。而TOMM7表达的下调可能导致NF-κB信号通路过度激活,引起更强烈的炎症反应,并阻碍受损组织的修复。此外,NF-κB信号通路的过度激活会削弱机体对疼痛等异常神经感觉的自然抑制功能,TOMM7的表达下调可能也会导致神经网络的可塑性异常,降低神经元对外界刺激的适应能力和修复能力,导致神经网络的不稳定和功能障碍,由此参与了主观性耳鸣的维持过程。

本研究存在一定的局限性:第一,主观性耳鸣的临床异质性较高,为了避免不同类型耳鸣之间的相互干扰,本研究严格限制了耳鸣类型和患者的纳入标准,但这不可避免地限制了研究结果的外延性;第二,本研究纳入的样本量较少,可能会影响结果的统计意义和推广性;第三,本研究主要基于公共基因数据库的匹配结果,而没有采用常规的富集及聚类分析,因此难免会受到数据库质量及现有对基因功能认识的影响;第四,TOMM7表达差异的来源(耳蜗vs.皮层)和相应的生物学功能及内在的作用机制尚未明确。

综上,本研究通过高通量测序技术对主观性耳鸣患者与健康对照组的外周血ncRNA表达谱进行了对比分析,探究了主观性耳鸣的ncRNA-mRNA调控路径,首次提出了TOMM7在这一过程中的潜在作用。未来将扩大临床样本量,纳入不同临床特征的耳鸣患者,并结合耳鸣动物模型研究,进一步验证circ_0051120-miR-615-TOMM7在主观性耳鸣产生和维持中的具体作用及内在机制,为主观性耳鸣的临床诊疗提供新靶点。

参考文献:

- [1] JARACH CM, LUGO A, Scala M, et al. Global prevalence and incidence of tinnitus: A systematic review and

- meta-analysis[J]. *JAMA Neurology*, 2022, 79(9): 888-900.
- [2] 于 红. 表观遗传学:生物细胞非编码RNA调控的研究进展[J]. *遗传*, 2009, 31(11): 1077-1086.
- [3] HOSSEINI E, BAGHERI-HOSSEINABADI Z, DE TOMA I, et al. The importance of long non-coding RNAs in neuropsychiatric disorders[J]. *Molecular aspects of medicine*, 2019, 70: 127-140.
- [4] MCCOMBE A, BAGULEY D, COLES R, et al. Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999[J]. *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 2001, 26(5): 388-393.
- [5] USHAKOV K, KOFFLER-BRILL T, ROM A, et al. Genome-wide identification and expression profiling of long non-coding RNAs in auditory and vestibular systems [J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 8637.
- [6] HUANG Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases[J]. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2018, 22(12): 5768-5775.
- [7] PARASKEVPOULOU M D, HATZIGEORGIOU A G. Analyzing miRNA-lncRNA interactions[J]. *Methods in molecular biology*, 2016, 1402: 271-286.
- [8] HASSON SA, KANE LA, YAMANO K, et al. High-content genome-wide RNAi screens identify regulators of parkin upstream of mitophagy[J]. *Nature*, 2013, 504(7479): 291-295.
- [9] WONGPUN J, CHANMANEE T, TOCHARUS J, et al. The potential effects of festidinol treatment against the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in D-galactose and aluminum chloride-induced Alzheimer's-like pathology in mouse brain[J]. *International immunopharmacology*, 2023, 119: 110181.
- [10] EBSTEIN F, KURY S, PAPENDORF JJ, et al. Neurodevelopmental disorders (NDD) caused by genomic alterations of the ubiquitin-proteasome system (UPS): the possible contribution of immune dysregulation to disease pathogenesis[J]. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2021, 14: 733012.
- [11] 卢佩恒,王卫龙,卢连军.噪声性听力损失基因易感性研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2020, 18(06): 1107-1112.
- [12] LI ZC, FANG BX, YUAN LX, et al. Analysis of studies in tinnitus-related gene research[J]. *Noise and health*, 2021, 23(111): 95-107.

本文引用格式:

周靖诗,梁茵菲,方必兴,等.主观性耳鸣患者外周血非编码RNA高通量测序初析[J].广西医科大学学报,2024, 41(10): 1384-1389.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.011

ZHOU J S, LIANG Y F, FANG B X, et al. Initial analysis of high-throughput sequencing of non-coding RNA in the peripheral blood of patients with subjective tinnitus[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(10): 1384-1389.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.011