

# 血管纹对年龄相关性听力损失发病机制中的作用

王珊珊 谌容 洪玉  
杭州师范大学公共卫生学院

**摘要:** 年龄相关性听力损失 (Age-related hearing loss, ARHL) 是由内耳异常引起的人类常见感觉障碍。血管纹 (stria vascularis, SV) 是一种主要的耳蜗结构, 可以独立退化并影响听力。本文旨在综述血管纹与年龄相关性听力损失关系的研究进展, 重点关注在不同病因下血管纹的功能障碍及所致年龄相关性听力损失的文献, 这些病因包括氧化应激与炎症、线粒体功能障碍、血管损伤、基因缺失等方面, 尝试从细胞和分子生物学水平上探索其机制。

**关键词:** 年龄相关性听力损失; 血管纹; 线粒体; 氧化应激; 血管损伤

年龄相关性听力损失 (Age-related hearing loss, ARHL) 是指随年龄的增长, 双耳出现渐进性、对称性的感音神经性听力损失<sup>[1]</sup>。ARHL的发病机制复杂, 可能与耳蜗神经细胞的凋亡、自噬、氧化应激和炎症反应等密切相关<sup>[2]</sup>。血管纹 (stria vascularis, SV) 在内耳的发育中起重要作用, 其功能障碍会影响耳蜗内电位 (endolymphatic potential, EP) 稳定, 造成听力损失<sup>[3]</sup>。为了更好的了解 SV 的结构和功能在 ARHL 发病过程中的作用, 同时为 ARHL 的治疗提供新的研究方向, 本文就 SV 和 ARHL 之间的关系综述如下。

## 1. 年龄相关性听力损失

年龄相关性听力损失 (Age-related hearing loss, ARHL) 是指随着岁数的增加而慢慢出现的听觉系统功能障碍, 影响着世界上 10% 以上的人口, 在老年常见疾病中排名第二, 也是全球第三大流行疾病。年龄相关性听力损失的病理变化发生在毛细胞、感觉神经元、血管纹和螺旋韧带细胞之间<sup>[2]</sup>。

## 2. 血管纹在年龄相关性听力损失中的作用

血管纹 (stria vascularis, SV) 是一种高度血管化的组织, 排列在耳蜗侧壁的内侧。血管纹通过产生电流驱动维持耳蜗内电位差, 这对听力功能非常重要。耳蜗内淋巴的钾离子通过毛细胞后不断循环回到螺旋韧带和血管纹, 然后再回到内淋巴<sup>[4]</sup>。这种电流驱动可以在耳蜗底回 (高频区) 将声音信号放大 50~70dB, 在耳蜗的顶回 (低频区) 将声音信号放大约 20dB。所以耳蜗电位的缺失对高频听力的影响最大, 而年龄相关性听力损失最突出的临床表现就是高频听力损失。由此可猜测, 血管纹功能障碍或许是老年性耳聋的重要因素<sup>[5]</sup>。

## 3. 血管纹功能障碍的原因

### 3.1 线粒体功能障碍

在血管纹内, 线粒体有氧代谢产生大量的 ATP 维持钠钾泵功能, 这个过程会产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。随着年龄增长, 血管纹内 ROS 增多造成的损伤积累, 可能引起血管纹内线粒体 DNA 突变, 从而引起线粒体功能障碍。Keithley<sup>[6]</sup>等人发现, 线粒体功能障碍导致血管纹边缘细胞 ATP 不足, 引起细胞内 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 比值的改变, 从而影响血管纹的正常功能, 导致 EP 降低和听觉阈值升高。Ah-Ra Lyu<sup>[7]</sup>的实验发现, 与年轻小鼠相比, 老年小鼠耳蜗血管纹血流量明显低于年轻小鼠, 血管纹细胞表现出线粒体嵴紊乱或减少, 线粒体未折叠蛋白反应 (UPRMT) 水平显著升高, 表明线粒体的整体功能水平降低。因此, 耳蜗细胞线粒体形态及功能变化可能是导致血管纹功能障碍的重要原因。

### 3.2 氧化应激损伤

氧化应激是血管纹损伤的主要因素之一。Zhe<sup>[8]</sup>等人在评估老年性听力损失的小鼠内耳损伤分子标志物时发现, 线粒体 DNA (Mitochondrial DNA, mtDNA) 的损伤标记物 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 水平升高, 说明随着年龄增长, 血管纹的氧化损伤增加。ZO-1 (zonulae occludins-1) 是血管纹紧密连接 (tight junctions, TJs) 中的重要功能蛋白, 对维持血管纹渗透功能正常非常重要。Gao 等人<sup>[9]</sup>在使用抗氧化剂 NAC 后发现不仅降低了 SV 和 OHC 的 ROS 水平, ZO-1 水平也得到了不同程度的改善, 最终保护了听力。此外, 血管纹内的抗氧化酶可以减少氧化应激, 例如铜/锌超氧化物

歧化酶 (SOD1), 它是一种抗氧化金属酶, 能够催化超氧阴离子自由基歧化生成氧和过氧化氢, 保护细胞免受超氧化物和羟自由基的损伤。Elizabeth 通过影响 SOD1 在小鼠基因中的表达, 观察这种金属酶的作用, 发现 SOD1 的缺乏会通过增加耳蜗细胞的氧化损伤降低小鼠听力阈值, 而过度表达 SOD1 可通过减少自由基损伤而减缓年龄相关的听力损失的发生<sup>[10]</sup>。这些研究都表明抗氧化对血管纹损伤的潜在保护作用。

### 3.3 耳毒性药物

目前, 已知有 150 多种药物具有耳毒性, 可引起耳蜗细胞损伤, 导致听力障碍。耳毒性药物进入内耳的运输通常是相似的, 所有这些药物都必须首先穿过 SV 的血迷路屏障 (blood-labyrinth barrier BLB), 因此, SV 被认为对耳毒性药物引发听力障碍的发病机制至关重要。顺铂是临床上治疗癌症的常见化疗药物, 顺铂进入耳蜗的主要途径就是血管纹, 边缘细胞是顺铂给药后最早受影响的靶点。Na Zhang 等人对于顺铂使用后耳蜗的损伤进行研究, 发现顺铂可以诱导多种促炎因子的激活, 如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 等, 从而引起炎症反应<sup>[11]</sup>。这些变化最终导致内淋巴电解质组成的紊乱和 EP 降低, 而这两者对于耳蜗稳态和听觉功能都非常重要<sup>[12]</sup>。氨基糖苷类抗生素也具有耳毒性, 这类药物在内耳淋巴液中的浓度较高, 易蓄积, 导致内耳毛细胞退行性损伤, 损害耳蜗神经, 导致听力减退。氨基糖苷类药物穿过 BLB 进入血管纹, 使细胞内诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达增加, iNOS 催化 L-精氨酸引起体内大量一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生。NO 除本身细胞毒性外, 还会与 ROS 发生反应, 生成氮的过氧化物, 也对细胞有较强的毒性作用<sup>[13]</sup>。

### 3.4 血管损伤

长期以来, 很多文献都证明了糖尿病和高脂血症与年龄相关性听力损失的相关性, 其背后的机制与高血糖和高血脂会导致血管变性或许有着密切关系<sup>[14]</sup>。

临床研究发现糖尿病患者的耳蜗血管会发生变化, 包括基底膜增厚, 血管壁显著扩张, SV 萎缩, 以及毛细胞和 SGNs 的缺失, 从而导致轻度至重度听力损失。为了验证患有糖尿病对血管纹的损伤作用, Lee 和 Nguyen 构建糖尿

病小鼠模型, 发现患有糖尿病是导致小鼠耳蜗中 SGNs 凋亡, 线粒体损伤, 以及 SV 厚度萎缩的主要原因, 并引起小鼠 ARHL 的快速发生<sup>[15]</sup>。

高脂血症会损伤血管的具体原因是血液粘度的增加<sup>[16]</sup>。增加的血浆脂质会在耳蜗附近的小动脉中产生脂质沉积物, 这样会损害耳蜗神经细胞, 影响其发送给大脑的听觉信号。此外, 在血脂异常条件下, ROS 也会迅猛增加, 导致线粒体功能障碍和细胞凋亡。同时, 高脂血症往往带来同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 的升高。同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸, 其升高时形成的超氧化物和过氧化物可引起毛细血管内皮细胞损伤以及低密度脂蛋白氧化, 从而引起血管平滑肌的持续性收缩以及缺氧, 导致动脉粥样硬化<sup>[17]</sup>。

## 4. 结论与展望

血管纹对听力有至关重要的作用。它严格调节耳蜗内淋巴液的离子组成, 产生声音转导所需的耳蜗电位, 同时还通过提供免疫监测和维持 BLB 来保护耳蜗。耳蜗血管纹体积小, 包裹在位于颅骨深处的耳蜗中, 使其难以解剖和研究。尽管如此, 在目前的研究中已经初步探讨了血管纹功能障碍导致年龄相关性听力损失的机制, 例如线粒体功能障碍、氧化应激、血管损伤等, 为靶向血管纹预防年龄相关性听力损失提供了许多参考。随着显微成像技术的发展和分子生物学实验技术的改进, 有了更多方法可以充分了解血管纹在年龄相关性听力损失发病机制中的作用, 这将有望在未来对年龄相关性听力损失的预防、早期诊断和长期治疗有所帮助。

## 参考文献

- [1] Wang J, Puel J L. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies [J]. J Clin Med, 2020, 9(1).
- [2] Liu H, Giffen K P, Chen L, et al. Molecular and cytological profiling of biological aging of mouse cochlear inner and outer hair cells [J]. Cell Rep, 2022, 39(2): 110665.
- [3] Bazard P, Frisina R D, Acosta A A, et al. Roles of Key Ion Channels and Transport Proteins in Age-Related Hearing Loss [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11).
- [4] Spicer S S, Schulte B A. The fine structure of spiral ligament cells relates to ion return to the stria and varies with place-frequency [J]. Hear Res, 1996, 100(1-2): 80-100.
- [5] Neng L, Zhang J, Yang J, et al. Structural changes in the stria vascularis of aged C57BL/6 mice [J]. Cell

Tissue Res, 2015, 361(3): 685–96.

[6] Keithley E M. Pathology and mechanisms of cochlear aging [J]. J Neurosci Res, 2020, 98(9): 1674–1684.

[7] Lyu A R, Kim T H, Park S J, et al. Mitochondrial Damage and Necroptosis in Aging Cochlea [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7).

[8] Peng Z, Zhao C, Yang Z, et al. D–galactose–induced mitochondrial oxidative damage and apoptosis in the cochlear stria vascularis of mice [J]. BMC Mol Cell Biol, 2023, 24(1): 27.

[9] Yiming G, Fan W, Wuhui H, et al. ROS–related disruptions to cochlear hair cell and stria vascularis consequently leading to radiation–induced sensorineural hearing loss [J]. Antioxid Redox Signal, 2023.

[10] Keithley E M, Canto C, Zheng Q Y, et al. Cu/Zn superoxide dismutase and age–related hearing loss [J]. Hear Res, 2005, 209(1–2): 76–85.

[11] Zhang N, Cai J, Xu L, et al. Cisplatin–Induced Stria Vascularis Damage Is Associated with Inflammation and Fibrosis [J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8851525.

[12] Laurell G, Ekborn A, Viberg A, et al. Effects of a single

high dose of cisplatin on the melanocytes of the stria vascularis in the guinea pig [J]. Audiol Neurootol, 2007, 12(3): 170–8.

[13] Steyger P S. Mechanisms of Aminoglycoside– and Cisplatin–Induced Ototoxicity [J]. Am J Audiol, 2021, 30(3s): 887–900.

[14] Han H W, Yee J, Park Y H, et al. Association between Statin Use and Sensorineural Hearing Loss in Type 2 Diabetic Patients: A Hospital–Based Study [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(11).

[15] Lee Y Y, Kim Y J, Gil E S, et al. Type 1 Diabetes Induces Hearing Loss: Functional and Histological Findings in An Akita Mouse Model [J]. Biomedicines, 2020, 8(9).

[16] García Callejo F J, Orts Alborch M H, Morant Ventura A, et al. [Neurosensory sudden deafness, blood hyperviscosity syndrome, and diabetes mellitus] [J]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2002, 53(3): 221–4.

[17] Esse R, Barroso M, Tavares De Almeida I, et al. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State–of–the–Art [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4).