

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2023.04.017

年龄相关性听力损失相关信号通路研究进展

Research Progress of Presbycusis Related Signaling Pathways

胡俊豪 李愉 王珊珊 洪玉

HU Jun-hao, LI Yu, WANG Shan-shan, HONG Yu

【摘要】 年龄相关性听力损失(age-related hearing loss, ARHL)又称老年性聋(presbycusis),是一种在老年人中普遍存在的慢性疾病,其主要表现为进行性听力下降。氧化应激、细胞凋亡及线粒体功能异常等机制在ARHL发展进程中起重要作用,而其相关信号通路在其中也发挥重要作用。本文对目前研究较多的ARHL相关信号通路进行综述,旨在为进一步探讨ARHL的发病机制提供参考,为寻找新的治疗靶点提供新思路。

【关键词】 年龄相关性听力损失;信号通路;氧化应激;凋亡

【Abstract】 Age-related hearing loss (ARHL), also known as Presbycusis, is a common chronic disease in the elderly, mainly manifested by progressive hearing loss. Current research shows that oxidative stress, apoptosis and mitochondrial dysfunction play an important role in the development of ARHL, and its related signal pathways play an important role in it. This article reviews the signal pathways related to ARHL that have been studied extensively at present, in order to provide a reference for further exploring the pathogenesis of ARHL and provide new ideas for finding new therapeutic targets.

【Key words】 Age-related hearing loss; Pathway of signal; Oxidative stress; Apoptosis

随着社会、经济、技术的发展,人们的生活质量得到了极大的改善,人均寿命不断延长,人口老龄化和年龄相关性疾病发病率的升高已成为国际社会共同面对的难题。年龄相关性听力损失(age-related hearing loss, ARHL)是一种普遍高发于老年人群的慢性感觉障碍^[1]。中国人口与劳动问题报告提示,2010~2040年,中国老年人口预计将增加2.24亿,年增长率为3.62%,平均每年净增746万^[2]。老年人中约有三分之一患有不同程度的听力障碍,2021年听力障碍现状调查显示,我国听力障碍标准化现患率为15.84%,根据第6次全国人口普查数据推算,我国中度以上听力障碍者的总量接近7000万^[3]。听力损失不仅是生理性疾病,还会引起严重的心理障碍,显著降低患者的生活质量,对个人、家庭及社会造成重大负担^[4]。目前ARHL治疗多采用听觉辅助装置,以及抗氧化剂治疗、饮食调控衰老等,但目前仍没有食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准的用于治疗或预防ARHL的有效药物,且上述治疗方法费用昂贵,不适用于在人群中普及。因此,进一步探讨ARHL的病理机制及治疗靶点,对改善ARHL的疗效具有重要意义。

细胞信号转导是指在细胞外因子作用下,细胞内发生一系列生物学功能变化的过程。细胞信号转导异常会

改变细胞内的代谢过程,影响细胞生长,甚至诱导细胞死亡,在疾病的发生与发展中起重要作用。由于ARHL的发病机制较复杂,涉及氧化应激、细胞凋亡及线粒体功能异常等,因此可能存在多条信号通路共同参与ARHL的发生与发展。与ARHL相关的信号通路主要包括磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase K, PI3K/AKT)、沉默信息调节因子2相关酶1/过氧化物酶增殖激活受体-γ共激活子-1α(sirtuin 1/peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1α, SIRT1/PGC-1α)、核因子E2相关因子2(Nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)以及核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)等信号通路。本文对目前研究较多的ARHL相关信号通路进行综述,旨在为进一步探讨ARHL的发病机制提供参考,为寻找新的治疗靶点提供新思路。

1 ARHL

ARHL又称老年性聋(presbycusis),是由于年龄老化而出现的听力损失,与生物性老化有关,取决于与衰老相关的各种影响因素,包括器官机能退化、全身性基础疾病及生活方式等。主要表现为随着年龄增长而引起的病因

作者单位:杭州师范大学公共卫生学院 杭州 311121

作者简介:胡俊豪 硕士;研究方向:蛋白质功能与疾病,环境与疾病的分子机制研究

通讯作者:洪玉, E-mail: hongyu_xj@126.com

不明的对称性和渐进性听力障碍,听力先是在高频处开始下降,继而向中低频发展,最终发展为全频听力下降^[5],多伴有高调性耳鸣及言语识别率与纯音听力不成比例下降。近年来,国内外学者对 ARHL 的发病机制进行了深入研究和探讨,但其分子机制仍未完全阐明。ARHL 是一种多因素共同作用的疾病,生理年龄、性别、种族、环境(如接触噪音、耳毒性药物)、生活方式(如吸烟、饮酒、饮食)、健康共病(如高血压、糖尿病)和遗传易感因素等均会影响 ARHL 的发生^[6]。ARHL 的病理学特点主要包括听觉毛细胞丢失、血管纹变性、螺旋神经节凋亡以及听觉中枢神经退化,大部分 ARHL 病例都是这些病理变化的混合物^[7]。

2 ARHL 相关信号通路

2.1 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路主要由磷脂酰肌醇-3-激酶和蛋白激酶组成,是一种对细胞外接收到的信号做出反应的信息传递通路,在细胞的新陈代谢、生长、增殖以及生存中起重要作用。PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成的二聚体。PI3K 可以通过细胞外的信号刺激,如生长因子、细胞因子、激素、低氧等活化,其活化后可将细胞膜内表面的代谢物磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol (4, 5) biphosphate, PIP2)磷酸化为磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol (3, 4, 5) biphosphate, PIP3)。PIP3 作为第二信使,可同时招募 3-磷脂肌醇依赖性蛋白激酶-1 (3 Phosphoinositide Dependent Protein Kinase 1, PDK1)和 AKT 蛋白到质膜上,使 PDK1 磷酸化 AKT 蛋白的 308 号苏氨酸,进而通过改变 AKT 蛋白的结构,使 AKT 的某些蛋白结构具有一定活性,并通过磷酸化的方式对一系列下游底物进行调控,例如 Bcl2, Bax, Bad, Caspase9 等与凋亡有关的蛋白质,参与调节包括细胞代谢、生长和增殖在内的许多功能^[8]。

Kumar R 等^[9]发现,表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路活性,拮抗前脂肪细胞过早衰老,并通过促进 Bax/Bcl-2 表达以诱导衰老细胞死亡。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)已被越来越多地证明与年龄相关疾病有关,Wang T 等^[10]研究表明 miR-194 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路活性,并减少 Bcl2 蛋白的表达,进而诱导海马神经元的凋亡。脯氨酰异构酶(chicken polyclonal antibody to Peptidylprolyl isomerase, PIN1)是一种新型磷酸化后信号调节剂,在衰老和年龄相关疾病中的起关键作用。Zhang Y 等^[11]对 PIN1 在保护毛细胞和听觉 HEI-OC1 细胞免于衰老中的作用进行研究,结果表明,

PIN1 对衰老细胞的保护作用是通过抑制细胞内 PI3K/Akt/mTOR 信号通路实现。17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E2)是绝经前有效和丰富的内源性雌激素,因此被认为是参考雌激素。Feng ZY 等^[12]对 E2 在 ARHL 中的作用进行研究,首次证明了 E2 通过上调 PI3K/Akt 信号通路促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,从而促进老年小鼠耳蜗血管纹(stria vascularis, SV)中的血管再生,对 ARHL 具有显著的保护作用。以上结果提示 PI3K/AKT 信号通路在细胞衰老、凋亡和耳蜗血管纹生成中起重要作用,参与 ARHL 发生发展。PI3K/AKT 信号通路可作为未来防治 ARHL 的潜在治疗靶点。

2.2 SIRT1/PGC-1 α 信号通路

SIRT1/PGC-1 α 信号通路主要由沉默信息调节因子 2 相关酶 1 和过氧化物酶增殖激活受体- γ 共激活子-1 α 组成。SIRT1 是一种 NAD⁺ 依赖性脱乙酰酶,在广泛的生物活性中起重要作用。其在细胞分化、衰老、凋亡、DNA 损伤修复、能量及内分泌代谢调节中起重要作用,同时也在基因沉默、表观遗传修饰、转录调控及信号转导调节中发挥重要的生物学功能。细胞研究表明,在细胞衰老过程中,SIRT1 蛋白水平下降。动物研究表明,SIRT1 的表达随着小鼠年龄的增长而降低。SIRT1 蛋白水平的恢复可能是延缓免疫老化和衰老的关键手段,可作为抗衰老化合物设计的新方向^[13]。

PGC-1 α 是一种核受体转录辅助活化因子和多功能细胞能量代谢辅激活因子,其显著特点是在需要更多的能量或富含线粒体的组织中高度表达,具有许多生物学功能,如在线粒体生物合成、脂肪酸代谢等方面起重要作用。PGC-1 α 也是线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 复制和转录激活因子 (mitochondrial factor A, mtTFA) 的辅助激活因子,可诱导 mtTFA 的表达,以控制 mtDNA 的复制和转录过程^[14]。SIRT1/PGC-1 α 在氧化应激时能够促进许多抗氧化程序的表达,使抗氧化酶类表达增加,从而发挥抗氧化作用,减少活性氧积累。

Hao S 等^[15]发现,心肌梗死相关转录本(myocardial infarction associated transcript, MIAT)中的 Rs1894720 多态性可通过调节 miR-29b/SIRT1/PGC-1 α 信号传导的激活,从而增加对 ARHL 的易感性。感音神经性听力损失(sensorineural hearing loss, SNHL)是一种普遍的感觉缺陷,通常表现为与年龄相关的听力损失。Safabakhsh S 等^[16]对缺氧相关 miRNA 在获得性 SNHL 中的作用相关文献进行综述,发现 SIRT1/PGC-1 α 信号通路是参与获得性 SNHL 的潜在途径。经过过氧化氢(H₂O₂)处理的 HEI-OC1 听觉细胞衰老模型中 SIRT1 和 PGC-1 α 蛋白表达水

平显著下降,线粒体呼吸功能受损,而经氧化还原酶辅助因子吡咯并喹啉醌 (pyrroloquinoline quione, PQQ) 预处理后,细胞中 SIRT1 和 PGC-1 α 蛋白表达水平显著上升,线粒体呼吸功能恢复,提示 PQQ 对 HEI-OC1 听觉细胞衰老模型的保护作用与 SIRT1/PGC-1 α 信号通路有关^[17]。泛醇-10 具有抗衰老作用,Tian G 等^[18]对泛醇-10 在衰老加速小鼠易感 1 (Senescence accelerated mouse/prone, SAMP1) 小鼠中的作用进行研究,发现补充泛醇-10 可防止 SIRT1 表达的降低,促进 PGC-1 α 的激活,增强线粒体活性,从而减缓 ARHL 进展,并减缓衰老的进展和与年龄相关疾病的症状。Xue T 等^[19]发现,miR-29b 过表达可通过调节 SIRT1/PGC-1 α 信号通路诱导耳蜗毛细胞凋亡。以上结果提示 SIRT1/PGC-1 α 信号通路在耳蜗氧化应激、细胞凋亡和线粒体功能中起重要作用,参与 ARHL 的发生发展。SIRT1/PGC-1 α 信号通路可作为未来防治 ARHL 的潜在治疗靶点。

2.3 Keap1-Nrf2 信号通路

Keap1-Nrf2 信号通路主要由 Kelch ECH 相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 和 NF-E2 相关因子 2 组成,是 Nrf2 激活的经典途径,是一种旨在保护细胞稳态的防御机制。Keap1 是一种与 Nrf2 在胞质中结合的蛋白质,并在胞浆中与肌动蛋白结合,包含 3 个结构域,包括 BTB、IVR 和 Kelch/DGR 结构域。BTB 结构域结合泛素连接酶 3 (cullin 3, Cul3),是 Keap1 二聚化所必需的。IVR 连接了 BTB 和 Kelch/DGR 结构域,含有可调节 Keap1 的活性半胱氨酸残基。而 Kelch/DGR 结构域对于维持 Nrf2 和 Keap1 之间的相互作用起至关重要的作用^[20]。

Nrf2 是碱性亮氨酸拉链蛋白 (cap-n-collar, CNC) 转录因子家族成员,是细胞中氧化应激的主要传感器,具有 7 个功能域 (Neh1-7),参与调节其稳定性或其转录活性 (反式活化),各域具有不同的功能,如 Neh1 结构域具有基本的亮氨酸拉链图案,允许 Nrf2 与抗氧化反应元件 (antioxidant responsive element, ARE) 序列结合,也可与 E2 泛素偶联酶 UbcM2 相互作用,以调节 Nrf2 蛋白稳定性;Neh2 结构域是 Nrf2 与 Keap1 结合区,含有 ETGE 基序、DLG 基序两个结合位点;Neh3 结构域的 C 端与转录共激活因子 CHD6 (一种染色-ATP 酶/解旋酶 DNA 结合蛋白) 互相作用,促进 ARE 相关的遗传因子在染色质重构后的反向活化;Neh4 和 Neh5 代表转录活化区域,它们通过与蛋白激酶致活剂环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 应答元件结合蛋白的结合来增强 Nrf2 的转录,还可以与核辅因子 RAC3/AIB1/SRC-3 进行交互作用,从而通过 Nrf2 靶向途径增强 ARE 蛋白的表

达;Neh6 结构域控制 Nrf2 的 Keap1 非依赖性降解,并代表含有 β 转导蛋白重复蛋白的结合平台;Neh7 结构域与视网膜 X 受体 α 相互作用,从而抑制 Nrf2 表达^[21]。

Nrf2 作为调控氧化应激的一种关键转录因子,在诱导机体的抗氧化应答中起重要作用,如调节氧化还原平衡、自噬、DNA 修复等。正常的生理条件下,Keap1-Cul3-E3 泛素连接酶靶向位于 Nrf2 N 端 Neh2 结构域的多个赖氨酸残基,并促进泛素化,随后泛素化的 Nrf2 被递送至 26S 蛋白酶体进行降解。Keap1 中半胱氨酸的特殊残基在一定氧化胁迫下发生修饰,导致泛素连接酶 Keap1-Cul3-E3 的结构发生改变,干扰 Nrf2 泛素化,使 Nrf2 易位至细胞核,通过与 sMAF 蛋白的异二聚化作用结合到靶基因的 ARE,诱导一系列细胞保护性基因表达^[22]。

Hosokawa K 等^[23]对 Nrf2 在耳蜗中的表达位置进行免疫组织化学定位,结果表明 Nrf2 免疫反应性 (immunoreactivity, IR) 存在于整个耳蜗中 Corti 器官内部和外部毛细胞以及支持细胞中,且 Nrf2 在老年个体 Corti 器官中的表达减少,提示 Nrf2 可能在保护耳蜗感觉毛细胞免受氧化应激损伤中起重要作用。编码连接蛋白 26 (recombinant connexin 26, Cx26) 的基因 GJB26 突变是 SNHL 最常见原因,Fetoni AR 等^[24]以 Cx26 部分缺失的 Gjb2 小鼠作为模型,发现与野生型小鼠相比,随着时间的推移,Gjb2 小鼠听力阈值显著升高,而氧化还原失衡和 Nrf2 途径失调是导致 Gjb2 小鼠 ARHL 进程加快的主要原因,提示 Nrf2 途径相关调控因子可能对维持正常听力起重要作用。Hoshino T 等^[25]通过 Nrf2 敲除小鼠对 Nrf2 在 ARHL 中的作用进行研究,结果表明与同月龄野生型小鼠相比,Nrf2 敲除小鼠听力阈值显著升高,毛细胞和螺旋神经节细胞数量显著减少。Oishi T 等^[26]通过敲低小鼠体内 Keap1 的表达激活 Nrf2,对 Nrf2 在 ARHL 中的作用进行研究,发现与同月龄野生型小鼠相比,Keap1 敲低小鼠听力阈值显著降低。同时,组织分析学结果表明,keap1 敲低改善了小鼠耳蜗基底膜顶回和中回的病变。氧化应激标志物的免疫组化结果表明,Keap1 敲低小鼠耳蜗内氧化应激积累显著减少。以上结果均说明 Nrf2 途径的激活可保护耳蜗在衰老过程中免受氧化损伤。Keap1 的敲低可有效激活 Nrf2 途径,可能成为未来防治 ARHL 的一个潜在治疗靶点。

2.4 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一种蛋白质复合物,是细胞内重要的核转录因子,在机体的炎症反应、免疫应答中起重要作用,可调控细胞凋亡及应激反应。Shi 等^[27]发现在衰老小鼠耳蜗中肿瘤坏死因子 α (tu-mor necrosis factor- α , TNF- α),白介素 1 (interleukins-1, IL-1) 等炎症标志物的水平增加。

而TNF- α 、IL-1等炎症因子均可激活NF- κ B信号通路,从而抑制细胞凋亡和促进炎症反应。Uraguchi K等^[28]发现,NF- κ B亚基Nfkb1在老年耳蜗中上调。Kim HJ等^[29]发现,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的增加可通过抑制NF- κ B信号通路,减少炎症和氧化应激,维持和促进线粒体功能的发生,有效预防ARHL及其带来的有害影响。Li L等^[30]对泛素羧基末端水解酶L1(ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1,UCH-L1)在耳蜗毛细胞ARHL模型中的作用进行研究,结果表明UCHL1的过表达可抑制NF- κ B信号通路的活化,使耳蜗毛细胞免受衰老和氧化损伤。以上结果均提示,NF- κ B信号通路与ARHL密切相关,可通过抑制NF- κ B信号通路的表达衰老所致的炎症和氧化应激损伤,进而预防ARHL的发生发展。因此,通过药物抑制NF- κ B信号通路可作为未来防治ARHL的潜在治疗靶点。

3 总结与展望

ARHL是一种由多种原因引起的感音神经性耳聋,其发病机制较复杂且分子机制尚未完全阐明,主要涉及氧化应激、细胞凋亡及线粒体功能异常等,因此可能存在多条信号通路共同参与ARHL的发生与发展。目前关于ARHL相关信号通路研究多集中于氧化应激、炎症以及细胞凋亡,对于细胞自噬及钾钙离子通道等相关信号通路研究较少。自噬存在于机体生理和病理过程中,是ARHL发生发展的一个重要机制。而钾钙离子通道主要在毛细胞中表达,在毛细胞发育中起重要作用,且其表达随着年龄的增长逐渐降低,提示钾钙离子通道在ARHL中的重要作用。因此,对细胞自噬及钾钙离子通道相关信号通路的调控可能是未来防治ARHL的一个潜在治疗靶点,可作为未来研究的重要方向。本研究仅就ARHL相关信号通路中研究较多的信号通路进行概括,更多的信号通路及机制仍有待进一步研究。对ARHL发病机制及相关信号通路的深入研究将进一步为ARHL的临床治疗提供新的靶点和理论依据。

参考文献

- [1] Yévenes-Briones H, Caballero FF, Struijk EA, et al. Association Between Hearing Loss and Impaired Physical Function, Frailty, and Disability in Older Adults: A Cross-sectional Study[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 147(11):951-958.
- [2] 张车伟. 人口与劳动绿皮书:中国人口与劳动问题报告No.19[M]. 北京:社会科学文献出版社, 2018.1-31.
- [3] 龙墨,郑晓瑛,卜行宽,等. 中国听力健康报告(2021)[M]. 北京:社会科学文献出版社, 2021.1-51.
- [4] Joseph AR. Hearing Health Outcomes as a Function of Age, Gender, and Diversity[J]. Semin Hear. 2022, 43(4):324-338.
- [5] Kim S, Park JM, Han JS, et al. Age-related hearing loss in the Korea National Health and Nutrition Examination Survey[J]. PLoS One, 2020, 15(12):e0243001.
- [6] Tang D, Tran Y, Dawes P, et al. A Narrative Review of Lifestyle Risk Factors and the Role of Oxidative Stress in Age-Related Hearing Loss [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(4):878-878.
- [7] Wang M, Zhang C, Lin S, et al. Biased auditory nerve central synaptopathy is associated with age-related hearing loss[J]. J Physiol. 2021, 599(6):1833-1854.
- [8] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K Pathway in Human Disease[J]. Cell, 2017, 170(4):605-635.
- [9] Kumar R, Sharma A, Kumari A, et al. Epigallocatechin gallate suppresses premature senescence of preadipocytes by inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway and induces senescent cell death by regulation of Bax/Bcl-2 pathway[J]. Biogerontology, 2019, 20(2): 171-189.
- [10] Zhang Y, Lv Z, Liu Y, et al. PIN1 Protects Hair Cells and Auditory HEI-OC1 Cells against Senescence by Inhibiting the PI3K/Akt/mTOR Pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021(6): 9980444-9980444.
- [11] Wang T, Cheng Y, Han H, et al. miR-194 Accelerates Apoptosis of A β 1-42-Transduced Hippocampal Neurons by Inhibiting Nrn1 and Decreasing PI3K/Akt Signaling Pathway Activity[J]. Genes (Basel), 2019, 10(4):313-313.
- [12] Feng ZY, Huang TL, Li XR, et al. 17 β -Estradiol promotes angiogenesis of stria vascular in cochlea of C57BL/6J mice[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 913(12):174642-174642.
- [13] Chen C, Zhou M, Ge Y, et al. SIRT1 and aging related signaling pathways[J]. Mech Ageing, 2020, 187(1):111215-111215.
- [14] Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, et al. PGC-1 α , Inflammation, and Oxidative Stress: An Integrative View in Metabolism[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020(3): 1452696-1452696.
- [15] Safabakhsh S, Wijesinghe P, Nunez M, et al. The role of hypoxia-associated miRNAs in acquired sensorineural hearing loss[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16(8):916696-916696.
- [16] Hao S, Wang L, Zhao K, et al. Rs1894720 polymorphism in MIAT increased susceptibility to age-related hearing loss by modulating the activation of miR-29b/SIRT1/PGC-1 α signaling[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4):4975-4986.
- [17] Gao Y, Kamogashira T, Fujimoto C, et al. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) protects mitochondrial function of HEI-OC1 cells under premature senescence[J]. NPJ Aging, 2022, 8(1):3-3.
- [18] Tian G, Sawashita J, Kubo H, et al. Ubiquinol-10 supplementation activates mitochondria functions to decelerate senescence in senescence-accelerated mice[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(16): 2606-2620.
- [19] Xue T, Wei L, Zha DJ, et al. [Corrigendum] miR-29b overexpression induces cochlear hair cell apoptosis through the regulation of SIRT1/PGC-1 α signaling: Implications for age-related hearing loss[J]. Int J Mol Med, 2022, 49(4):1-2.
- [20] Baird L, Yamamoto M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(13):e00099-20.
- [21] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in

- oxidative and reductive stress[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018,1865(5):721-733.
- [22] Yamamoto M,Kensler TW,Motohashi H. The KEAP1-NRF2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis[J]. Physiol Rev, 2018, 98(3):1169-1203.
- [23] Hosokawa K, Hosokawa S, Ishiyama G, et al. Immunohistochemical localization of Nrf2 in the human cochlea[J]. Brain Res, 2018, 1700 (12):1-8.
- [24] Fetoni AR,Zorzi V,Paciello F,et al. Cx26 partial loss causes accelerated presbycusis by redox imbalance and dysregulation of Nfr2 pathway[J]. Redox Biol, 2018,19(10):301-317.
- [25] Kishimoto-Urata M, Urata S, Fujimoto C, et al. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Acquired Inner Ear Disorders[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(8):1469-1469.
- [26] Oishi T,Matsumaru D,Ota N,et al. Activation of the NRF2 pathway in Keap1-knockdown mice attenuates progression of age-related hearing loss[J]. NPJ Aging Mech Dis, 2020, 6(1):14-14.
- [27] Shi X,Qiu S,Zhuang W,et al. NLRP3-inflammasomes are triggered by age-related hearing loss in the inner ear of mice[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(12):5611-5618.
- [28] Uruguchi K,Maeda Y,Takahara J,et al. Upregulation of a nuclear factor-kappa B-interacting immune gene network in mice cochleae with age-related hearing loss[J]. PLoS One, 2021, 16(10):e0258977.
- [29] Kim HJ, Cao W, Oh GS, et al. Augmentation of cellular NAD⁺ by NQO1 enzymatic action improves age-related hearing impairment[J]. Aging Cell, 2019, 18(5):e13016.
- [30] Li L,Xu K,Bai X,et al. UCHL1 regulated by Sp1 ameliorates cochlear hair cell senescence and oxidative damage[J]. Exp Ther Med, 2023, 25 (2):94-94.

收稿日期 2023-04-13

责任编辑 蒋 春

2023年本刊可直接使用缩略语的常用词汇

为节约版面,本刊自2010年起对常用的英文缩略语词汇作如下规定:以下词汇在正文中(摘要除外)首次出现时写出中文全称和英文缩略语即可,不再要求写出英文全称,再次出现时可直接使用缩略语。

非综合征性听力损失(nonsyndromic hearing loss,NSHL)
感音神经性听力损失(sensorineural hearing loss,SNHL)
听神经瘤(acoustic neuroma,AN)
大前庭水管综合征(large vestibular aqueduct syndrome,LVAS)
分泌性中耳炎(secretory otitis media,SOM)
听性脑干反应(auditory brainstem response,ABR)
电诱发听性脑干反应(electrically evoked auditory brainstem response,EABR)
耳蜗微音电位(cochlear microphonic,CM)
听觉事件相关电位 (auditory event related potential,AERP)
耳声发射(otoacoustic emission,OAE)
畸变产物耳声发射(distortion-product otoacoustic emission,DPOAE)
瞬态声诱发耳声发射(transient evoked otoacoustic emission,TEOAE)
自发性耳声发射(spontaneous otoacoustic emission,SOAE)
耳蜗电图(electrocochleography,ECochG)
听觉稳态反应(auditory steady-state response,ASSR)
总和电位(summating potential,SP)
动作电位(action potential,AP)
复合动作电位(compound action potential,CAP)
电诱发复合动作电位(electrically evoked compound action potential,ECAP)
神经反应遥测(neural response telemetry,NRT)
最长声时(maximum phonation time,MPT)
信噪比(signal-to-noise ratio,SNR)
永久性阈移(permanent threshold shift,PTS)
暂时性阈移(temporary threshold shift,TTS)

纯音平均听阈(pure-tone average,PTA)
行为观察测听法(behavioral observation audiometry,BOA)
视觉强化测听法(visual reinforcement audiometry,VRA)
游戏测听法(play audiometry,PA)
患者导向的听觉改善分级(client oriented scale of improvement,COSI)
助听器效果国际调查问卷(international outcome inventory for hearing aids,IOI-HA)
助听器效果评估简表(abbreviated profile of hearing aid benefit,APHAB)
助听器日常使用满意度量表(satisfaction with amplification in daily life,SADL)
噪声下言语感知测试(speech perception in noise,SPIN)
噪声下听力测试(hearing in noise test,HINT)
人工耳蜗(cochlear implant,CI)
内毛细胞(inner hair cell,IHC)
外毛细胞(outer hair cell,OHC)
失匹配负波(mismatch negativity,MMN)
真耳-耦合腔差值(real-ear to coupler difference,RECD)
磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)
计算机体层成像(computed tomography,CT)
高分辨CT(high resolution computed tomography,HRCT)
言语识别阈(speech recognition threshold,SRT)
聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)
声门噪声能量(normalized noise energy,NNE)
自动听性脑干反应(automated auditory brainstem response,AABR)
噪谐比(noise-to-harmonic ratio,NHR)