

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.12.031

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190225.1722.004.html>(2019-02-27)

感音神经性耳聋治疗进展

朱 媛,杜 梅 综述,骆文龙[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院耳鼻喉科,重庆 400010)

[摘要] 感音神经性耳聋是由先天性或后天性因素导致的听觉系统对声音的感受和处理过程异常而致的听力障碍,主要病理改变为内耳螺旋器毛细血管的损伤,因其病因、发病机制、病理改变等的复杂性,目前的治疗手段有限。近年来,发展较快的有助听设备及人工耳蜗植入,这两种治疗手段目前都有弊端,仍然需要积极探索其他保护残存听力的方法,以促进内耳感觉细胞的修复和再生,预防内耳感觉细胞的凋亡。本文就感音神经性耳聋治疗在毛细胞再生、预防凋亡方面的研究进展进行综述。

[关键词] 感音神经性耳聋;毛细胞;治疗;进展**[中图分类号]** R764.35**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)12-2111-03

感音神经性耳聋是因先天性或后天性因素导致的听觉系统对声音的感受和处理过程异常而致的听力障碍,主要病理改变为内耳螺旋器毛细血管的损伤。感音神经性耳聋是由遗传因素、环境因素或两者共同影响所致,常见的环境因素包括围生期感染、耳毒性药物、噪声、听觉损伤和衰老等。成人听力损失造成的主要问题是沟通障碍,也可能增加老年人的人身损伤及痴呆、抑郁等精神问题风险^[1]。最新的全球疾病负担研究显示,全球有近 5 亿人患有致残性的听力损失,并呈现上升趋势,亚太地区、南亚和非洲地区更加严重^[2]。

目前,感音神经性耳聋的治疗手段有限,发展最快的是助听装置的应用。助听器从单纯的放大器发展为数字化助听器,技术上取得了飞跃,佩戴更舒适。但助听装置的缺点是价格偏贵,相对失真,且需要残存听力作为基础;若听力严重损失,则助听器效果欠佳,需要进行人工耳蜗移植。目前人工耳蜗移植技术也取得了较快发展,但该技术仍需要提高噪声环境中的言语识别率^[3],且存在对残存听力损害的风险^[4],如何保护残存听力是耳蜗植入术发展的一个重要方向。

无论是助听器还是耳蜗植入都有弊端,感音神经性耳聋需要积极探索其他的治疗方法,以促进内耳感觉细胞的修复和再生,预防内耳感觉细胞的凋亡。本文对感音神经性耳聋治疗在毛细胞再生、预防凋亡方面的进展进行综述。

1 预防毛细胞凋亡通路的治疗

1.1 JNK 激酶抑制剂 细胞受到应激或者损伤时会激活细胞的凋亡通路,引发一系列生化改变,如自由基、活性氧簇、细胞质 pH 改变及蛋白变性等,最终导致细胞死亡。耳毒性药物、噪声、创伤等均可激活细胞凋亡通路,致使感觉上皮细胞凋亡,从而导致感音

神经性耳聋。研究发现,丝裂原活化蛋白激酶/c-Jun 氨基末端激酶(MAPK-JNK)是重要的信号通路,自由基、活性氧作用于 JNK 激酶,激活 c-Jun,活化的 c-Jun 转录因子与其他的转录因子复合体结合,最终导致内耳毛细胞完全丢失^[5]。在小鼠和豚鼠实验中,JNK 激酶抑制剂可几乎完全预防因暴露于噪音、耳毒性药物、创伤等导致的听力损失。JNK 激酶抑制剂 AM-111 目前已经完成了 II 期临床试验阶段,该多中心、随机双盲试验对 210 位 18~60 岁的突发性耳聋的患者进行研究,纳入标准为纯音听阈测试 30 dB 以上,病程不超过 48 h。该研究结果表明 AM-111 是可耐受且安全的。对于重度感音神经性耳聋,AM-111 干预组较对照组在纯音听阈测试、言语识别率提升上有明显作用^[6]。

1.2 抗氧化药物

1.2.1 N-乙酰半胱氨酸 噪声、病毒感染、耳毒性药物引起内耳自由基的产生,可导致内耳细胞的凋亡。N-乙酰半胱氨酸在临床上的应用:(1)作为肺部疾病的黏液溶解剂;(2)治疗乙酰氨基酚过量服用引起的肝毒性。作为谷胱甘肽合成的前体和关键分子,除了有黏液溶解及增强谷胱甘肽活性的作用,N-乙酰半胱氨酸也是一种自由基清除剂^[7],可以抑制 JNK、p38 MAPK 和核因子 κ B(NF- κ B)活性的激活,促进细胞存活,并通过激活细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)途径防止凋亡^[8]。目前,关于 N-乙酰半胱氨酸对多种类型感音神经性耳聋的疗效已有一系列的临床研究,研究证明其对噪声性聋、突发性耳聋及药物性耳聋等急性听力损失疾病有良好的临床应用前景,但尚未完全达到预期。有研究者将 α -苯基叔丁基硝基酮(HPN-07)与 N-乙酰半胱氨酸二联用药,即 NHPN-1010 应用于爆震性听力损失的小鼠,结果表明其可明显减少爆震对外毛细胞、听神经突触和脑干的损伤^[9]。

1.2.2 谷胱甘肽过氧化物酶模拟物 化疗药物顺铂可通过产生自由基直接对耳蜗造成毒性作用,同时消耗耳蜗的谷胱甘肽和其他抗氧化酶。有研究用有抗氧化特性的药物对抗顺铂的耳毒性,结果表明这种特性的确能预防耳蜗毛细胞的损伤^[10]。依布硒啉是一种内源性谷胱甘肽过氧化物酶和磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶模拟物,多用作神经保护剂,有着较强的抗炎抗氧化作用。感音神经性耳聋相关研究显示,依布硒啉有着良好的耳保护作用,其作用机制可能为通过上调血红素加氧酶-1(HO-1)的表达衰减顺铂产生的螺旋器损伤。目前,试验药物 SPI-1005 已进入临床试验阶段^[11]。

1.2.3 其他药物 其他抗氧化剂如维生素 E、D-蛋氨酸、氟桂利嗪均表现出较好的耳保护性。D-蛋氨酸的具体作用机制目前尚不清楚,可能与清除自由基,以及协同其他抗氧化酶的作用,降低细胞的氧化应激反应有关,目前 D-蛋氨酸已进入了临床试验阶段。维生素 E 作为一种脂溶性的抗脂质过氧化物,可以维持细胞膜的完整性,避免细胞进一步损伤,有全身抗氧化作用,与 D-蛋氨酸一样可以口服给药,应用方便,目前有动物研究证实其有较显著的耳保护作用^[12],但临床研究较少,且缺乏明确的剂量-作用关系,仍需进一步更大规模、更高质量的研究证实。氟桂利嗪对顺铂所致耳毒性的保护作用在体外研究中可见明显效果^[13],但在体内研究中疗效较差^[14],具体原因有待更进一步的研究。

1.3 化疗药物螯合剂 硫代硫酸钠可以直接与铂类化疗药物结合,若在一定时间窗内延迟给药,可在不影响化疗药物抗肿瘤作用的基础上同时发挥耳保护作用^[15]。研究显示,使用铂类化疗药物联合硫代硫酸钠可以有效防止听力受损,与未使用硫代硫酸钠的对照组比较,试验组仅出现超高频听力受损,而对照组高频、超高频均受损^[16]。一项多中心、随机对照的 III 期临床研究显示,硫代硫酸钠对于使用顺铂的儿童有保护听力的作用,并且不会导致严重的不良反应。该研究纳入了 125 位被新诊断为癌症,听力正常并接受顺铂化疗方案的患者(1~18 岁),按照 1:1 的比例随机分为硫代硫酸钠治疗组和对照组。治疗组患者每次输注顺铂 6 h 后接受静脉输注硫代硫酸钠 16 g/m²,对照组不做处理,检测最后一次输注顺铂 4 周后的听力损失情况。研究结果表明治疗组听力损失发生率为 28.6%,对照组为 56.4%($P=0.00022$),而两组化疗后的不良反应发生率无明显差异^[17]。

2 靶向毛细胞再生的基因治疗

感觉前体细胞分化形成毛细胞和支持细胞,一排内、三排外的毛细胞与支持细胞共同组成感觉上皮。已有多种基因被发现与毛细胞分化相关,包括 Atoh1 基因、Sox2 基因^[18]、Math1 基因^[19]、MYO7A 基因、CDK 抑制蛋白(P27/Kipl)基因等^[20]。其中,Atoh1

基因是最早被发现的小鼠耳蜗毛细胞再生的关键调节因子,在一些耳蜗感觉前体细胞中表达并促使前体细胞分化成毛细胞。IZUMIKAWA 等^[21]研究表明,Atoh1 基因可以使药物性耳聋的天竺鼠耳蜗 corti 器中内、外毛细胞不同程度再生,明显提升其听力。有研究表明,支持细胞可以作为新生毛细胞的来源,分化良好的支持细胞是 Atoh1 基因治疗成功的必要条件^[22]。进一步的研究表明,突发性耳聋患者的毛细胞和支持细胞均受到损伤,噪声性耳聋患者的支持细胞损伤较药物性耳聋和突发性耳聋小。陈伟等^[23]研究表明,噪声性耳聋的小鼠在 Math1 基因导入后,听觉功能恢复,且改善的时间点较药物性耳聋提前,其原因可能在于噪声损伤后残存的支持细胞没有受到顺铂等耳毒性药物导致的延续损伤,细胞状态更好。因为不同类型的听力损失中支持细胞的受损情况是不一样的,因此需要进一步研究不同听力损失模型对基因治疗的反应性,确定治疗的时间窗,追踪新生毛细胞的功能状态。目前,Atoh1 基因尚未直接应用于人体,但腺病毒编码的 Atoh1 转录因子即 CGF166 已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准进入 I/II 期临床试验,作为首个进入临床试验的耳聋基因治疗方案,具有重要的意义。

基因的递送技术也是需要进一步探索的问题,安全高效的载体和导入方式非常重要。目前,动物实验中常使用的基因递送技术有经完整圆窗海绵胶滴注、经鼓阶打孔渗透性微量泵、经鼓阶打孔显微注射、经圆窗膜显微注射、经静脉注射等,这些途径各有优缺点。目前研究得较多的载体主要是腺病毒、腺相关病毒、Anc80L65 等病毒载体,以及纳米颗粒基因载体等非病毒载体^[24],病毒载体和非病毒载体均显示出较大的应用潜力。

基因治疗感音神经性耳聋在理论及实践中均显示出良好的发展前景,笔者认为,应积极进行多学科融合,建立多种耳聋疾病模型,探索基因治疗应用的安全性和有效性,同时探索更为高效、安全、靶向性的基因递送策略和方法,寻找更适宜的载体。

3 干细胞移植治疗

干细胞移植治疗拟利用干细胞多能性恢复或代替螺旋神经节细胞和毛细胞的功能。骨髓间充质干细胞、胚胎干细胞(ESCs)、成年内耳干细胞和神经干细胞通过诱导增殖和分化可以获得内耳毛细胞样细胞。KIL 等^[25]实验表明,脐带血来源的间充质干细胞能在试管中分化成听毛细胞和神经元细胞,可使实验小鼠的听力得到一定程度的恢复。该研究进一步将自体同源的骨髓来源的间充质干细胞经锁骨下静脉注射至患有感音神经性耳聋的患者体内,证实了自体移植骨髓来源的间充质干细胞治疗感音神经性耳聋的安全性^[26]。XU 等^[27]研究发现将嗅上皮神经干细胞移植入内耳后,不仅能存活,而且可迁徙至

Rosenthal 管的螺旋神经节内;该研究还表明嗅上皮神经干细胞分泌的细胞因子血清神经生长因子(NGF)、神经营养因子 3(NT-3)可预防神经损伤。虽然干细胞移植研究已经取得了较大突破,但是仍然有许多问题等待解决,如干细胞分化成耳蜗感觉上皮细胞后在体内的存活时间长度,及生理功能是否能正常发挥;如何将干细胞植入正确的位置;如何避免机体的免疫排斥反应等。同时,还有技术层面的问题需要解决,植入后长期的疗效也需进一步检测评估。

综上所述,近年来感音神经性耳聋的治疗取得了很大的突破,基因治疗、生物治疗、药物治疗均进入了临床试验阶段,干细胞移植治疗尚处于动物实验阶段,离临床应用还有很长的路要走。由于不同治疗方案的原理不尽相同,应建立不同的感音神经性耳聋模型,分别对各种不同的治疗方案进行探讨,同时可结合现有的治疗手段如佩戴助听器、人工耳蜗植入探索治疗的新契机。

参考文献

[1] ROPPER A H, CUNNINGHAM L L, TUCCI D L. Hearing Loss in Adults[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2465-2473.

[2] WILSON B S, TUCCI D L, MERSON M H, et al. Global hearing health care: new findings and perspectives[J]. *Lancet*, 2017, 390(11111): 2503-2515.

[3] 王斌,魏朝刚,曹克利,等. 同期双侧人工耳蜗植入者言语识别长期效果研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(3): 189-195.

[4] 刘军,李万鑫. 人工耳蜗植入的残余听力保留技术[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2017, 15(1): 1-5.

[5] ESHRAGHI A A, ARANKE M, SALVI R, et al. Preclinical and clinical otoprotective applications of cell-penetrating peptide D-JNKI-1 (AM-111) [J]. *Hear Res*, 2018 (368): 86-91.

[6] SUCKFUELL M, LISOWSKA G, DOMKA W, et al. Efficacy and safety of AM-111 in the treatment of acute sensorineural hearing loss: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study[J]. *Otol Neurotol*, 2014, 35(8): 1317-1326.

[7] RUSHWORTH G F, MEGSON I L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 150-159.

[8] WU Y J, MULDOON L L, NEUWELT E A. The chemoprotective agent N-acetylcysteine blocks cisplatin-induced apoptosis through caspase signaling pathway[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(2): 424-431.

[9] EWERT D, HU N, DU X P, et al. HPN-07, a free radical spin trapping agent, protects against functional, cellular and electrophysiological changes in the cochlea induced by acute acoustic trauma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183089.

[10] GUISCARDO L, STAVROS H, GORAN L, et al. Dose-dependent protection on cisplatin-induced ototoxicity-an

electrophysiological study on the effect of three antioxidants in the sprague-dawley rat animal model[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(8): 179-186.

[11] KIL J, LYNCH E D, GRIFFITHS S, et al. Efficacy of SPI-1005 for prevention of noise-induced hearing loss: phase 2 clinical trial results[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(1): 83-84.

[12] VILLANI V, ZUCHELLA C, CRISTALLI G, et al. Vitamin E neuroprotection against cisplatin ototoxicity: preliminary results from a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1: S2118-2121.

[13] SO H S, KIM H J, KIM Y, et al. Evidence that cisplatin-induced auditory damage is attenuated by downregulation of pro-inflammatory cytokines via Nrf2/HO-1[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2008, 9(3): 290-306.

[14] SUMIT P, GURBAX S, MOHIT V, et al. Protective role of calcium channel blocker flunarizine on cisplatin induced ototoxicity: a clinical study[J]. *Int J Contem Med Res*, 2016, 3(5): 2454-7379.

[15] MULDOON L L, PAGEL M A, KROLL R A, et al. Delayed administration of Sodium thiosulfate in animal models reduces platinum ototoxicity without reduction of anti-tumor activity[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(1): 309-315.

[16] ISHIKAWA E, SUGIMOTO H, HATANO M, et al. Protective effects of sodium thiosulfate for cisplatin-mediated ototoxicity in patients with head and neck cancer[J]. *Acta Otolaryngol*, 2015(135): 919-924.

[17] FREYER D R, CHEN L, KRAILO M D, et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 63-74.

[18] 陈道森,熊鹰. Sox2 在内耳发育中的作用[J]. *生命科学*, 2011, 23(1): 32-36.

[19] BERMINGHAM N A, HASSAN B A, PRICE S D, et al. Math1: an essential gene for the generation of inner ear hair cells[J]. *Science*, 1999, 284(5421): 1837-1841.

[20] CROWSON M G, HERTZANO R, TUCCI D L. Emerging therapies for sensorineural hearing loss [J]. *Otol Neurotol*, 2017, 38(6): 792-803.

[21] IZUMIKAWA M, MINODA R, KAWAMOTO K, et al. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals[J]. *Nat Med*, 2005, 11(3): 271-276.

[22] IZUMIKAWA M, BATTIS S A, MIYAZAWA T, et al. Response of the flat cochlear epithelium to forced expression of Atoh1[J]. *Hear Res*, 2008, 240(1/2): 52-56.

[23] 陈伟,郭维维,胡吟燕,等. Math1 基因内耳导入后噪声性聋豚鼠听功能改变观察[J]. *中华耳科学杂志*, 2009, 7(4): 352-356.

[24] KAYYALI M N, WOOLTORTON J R, RAMSEY A J, et al. A novel nanoparticle delivery system for targeted therapy of noise-induced hearing loss[J]. *J Control Release*, 2018(279): 243-250.

[25] KIL K, CHOI M Y, KONG J S, et al. (下转第 2117 页)

肿胀可能预示着急性损伤后存在隐性的骨损伤,术后愈合后期,因术中切开了旋前方肌,缝合与不缝合都会出现旋前方肌萎缩,其厚度较术前明显减小^[7,13,20]。笔者通过术后超声检测,发现两组患侧的旋前方肌厚度都有所减少,考虑是因术后旋前方肌的部分萎缩造成,但观察组术后 6 个月旋前方肌厚度减少相对较轻,提示此种方式肌肉萎缩的程度更少,在保留旋前方肌作用中更有优势。

本次研究不足在于各组病例数相对较少,且仅为回顾性研究;时间稍短,对数年以后远期腕关节功能影响缺乏数据,包括超声在内的术后辅助性评定方面的临床价值还需要进一步研究。

总之,劈开桡肌止点旋前方肌下置钢板内固定治疗方法可更大范围保留旋前方肌,使暴露更加充分,便于锁定钢板放置,术后腕关节功能恢复更好,是临床医师治疗桡骨远端不稳骨折时可以尝试的一种新的手术方法。

参考文献

- [1] CHUNG K C, SPILSON S V. The frequency and epidemiology of hand and forearm fractures in the United States [J]. *J Hand Surg Am*, 2001, 26(5): 908-915.
- [2] 殷斌, 刘磊, 陈伟, 等. 2003—2012 年河北医科大学第三医院成人尺桡骨远端骨折的流行病学研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2014, 16(4): 316-319.
- [3] ROZENTAL T D, BLAZAR P E, FRANKO O I, et al. Functional outcomes for unstable distal radial fractures treated with open reduction and internal fixation or closed reduction and percutaneous fixation. A prospective randomized trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(8): 1837-1846.
- [4] 刘杰, 李少华, 楼列名, 等. 掌侧锁定钢板治疗不稳定型桡骨远端骨折疗效及并发症分析[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(5): 796-798.
- [5] 刘兆杰, 张银光, 胡永成. 锁定加压钢板治疗不稳定型桡骨远端骨折[J]. *中华创伤杂志*, 2011, 27(8): 698-702.
- [6] 卢芸, 童培建. 桡骨远端骨折治疗概述与进展[J]. *浙江临床医学*, 2011, 13(4): 446-450.
- [7] AHSAN Z S, YAO J. The importance of pronator quadrates repair in the treatment of distal radius fractures with volar plating[J]. *Hand*, 2012, 7(3): 276-280.
- [8] TOSTI R, ILYAS A M. Ilyas AM prospective evaluation of pronator quadratus repair following volar plate fixation of distal radius fractures[J]. *J Hand Surg*, 2013, 38(9):

1678-1684.

- [9] 石展英, 赵良军, 李百川, 等. 单侧多功能组合架与锁定加压钢板治疗 C 型桡骨远端骨折的疗效分析[J]. *中华手外科杂志*, 2013, 29(1): 13-14.
- [10] ATESCHRANG A, STUBY F, WERDIN F, et al. Flexor tendon irritations after locked plate fixation of the distal radius with the 3.5 mm T-Plate: identification of risk factors[J]. *Z Orthop Unfall*, 2010, 148(3): 319-325.
- [11] SWIGART C R, BADON M A, BRUEGEL V L, et al. Assessment of pronator quadratus repair integrity following volar plate fixation for distal radius fractures: a prospective clinical cohort study[J]. *J Hand Surg Am*, 2012, 37(9): 1868-1873.
- [12] FIGL M, WENINGER P, LISK M, et al. Volar fixed-angle plate osteosynthesis of unstable distal radius fractures: 12 months results[J]. *Aech Orthop Trauma Surg*, 2009, 129(5): 661-669.
- [13] 李当科, 吕夫新, 孙正考, 等. 探讨旋前方肌缝合与否对腕关节功能无明显影像的原因[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2015, 17(6): 536-538.
- [14] 罗卫华, 叶峥, 朱剑. 桡掌侧入路锁定钢板治疗桡骨远端粉碎性骨折[J]. *临床骨科杂志*, 2014, 17(1): 56-58.
- [15] HERSHMAN S H, IMMERMANN I, BECHTEL C, et al. The effect of pronator quadrates repair on outcome after volar plating of distal radius fractures[J]. *J Orthop Trauma*, 2013, 27(3): 130-133.
- [16] MULDER M A M, WALENKAMP M M J, BOS F J M E, et al. Repair of the pronator quadratus after volar plate fixation in distal radius fractures: a systematic review[J]. *Strategies Trauma Limb Reconstr*, 2017, 12(3): 181-188.
- [17] NHO J H, GONG H S, SONG C H, et al. Examination of the pronator quadratus muscle during hardware removal procedures after volar plating for distal radius fractures [J]. *Clin Orthop Surg*, 2014, 6(3): 267-272.
- [18] LO H Y, CHENG H Y. Clinical study of the pronator quadratus muscle: anatomical features and feasibility of pronator-sparing surgery [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014(15): 136.
- [19] 孔倩倩, 田军, 孙博. 旋前方肌的影像解剖学研究及其临床意义[J]. *医学影像学杂志*, 2013, 23(3): 450-453.
- [20] SATO J, ISHII Y, NOGUCHI H, et al. Sonographic swelling of pronator quadrates muscle in patients with occult bone injury[J]. *BMC Med Imaging*, 2015(15): 9.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-03-29)

(上接第 2113 页)

Regenerative efficacy of mesenchymal stromal cells from human placenta in sensorineural hearing loss[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016(91): 72-81.

- [26] LEE H S, KIM W J, GONG J S, et al. Clinical safety and efficacy of autologous bone Marrow-Derived mesenchymal stem cell transplantation in sensorineural hearing loss pa-

tients[J]. *J Audiol Otol*, 2018, 22(2): 105-109.

- [27] XU Y P, SHAN X D, LIU Y Y, et al. Olfactory epithelium neural stem cell implantation restores noise-induced hearing loss in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2016(616): 19-25.

(收稿日期: 2018-12-08 修回日期: 2019-02-14)