

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240102.1350.008\(2024-01-02\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240102.1350.008(2024-01-02))

## 睡眠剥夺与内耳疾病相关性的研究进展\*

贾玉其<sup>1</sup>, 屈永涛<sup>2</sup>, 许夏<sup>2</sup>, 郭明丽<sup>2△</sup>

(1. 河北医科大学, 石家庄 050011; 2. 河北省人民医院耳鼻咽喉科, 石家庄 050051)

**[摘要]** 内耳疾病是耳科的常见病, 包括听力损失、耳鸣和外周前庭功能障碍, 其发病机制较为复杂, 是目前研究的热点之一。大量研究表明, 睡眠障碍是内耳疾病的一个重要诱因。该文就睡眠剥夺对内耳疾病的影响做一综述, 以期研究睡眠剥夺对内耳疾病的作用机制提供理论依据。

**[关键词]** 内耳疾病; 睡眠剥夺; TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路; 氧化应激; 综述

**[中图分类号]** R764.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)02-0286-05

### Research progress on the association between sleep deprivation and inner ear disease\*

JIA Yuqi<sup>1</sup>, QU Yongtao<sup>2</sup>, XU Xia<sup>2</sup>, GUO Mingli<sup>2△</sup>

(1. Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

**[Abstract]** Inner ear diseases are common in the field of otolaryngology, including hearing loss, tinnitus and peripheral vestibular dysfunction. Their pathogenesis is relatively complex, which is one of the hot spots in current research. A large number of studies have demonstrated that sleep disorder is an important inducement of inner ear diseases. This paper reviews the impact of sleep deprivation on inner ear diseases in order to provide a theoretical basis for the mechanisms of sleep deprivation on inner ear diseases.

**[Key words]** inner ear disease; sleep deprivation; TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway; oxidative stress; review

内耳疾病主要是由毛细胞或螺旋神经节神经元损伤引起, 严重影响人体听觉与平衡功能。人的内耳由耳蜗和前庭组成, 在处理声音和保持平衡方面起着关键作用。常见的内耳疾病包括感音神经性听力损失、前庭疾病和耳鸣。睡眠是人类最基本的生理行为, 对保障身心健康有重要作用。1957年, DEMENT等首次应用多导睡眠图(polysomnography, PSG)研究睡眠, 发现正常睡眠是非快速动眼睡眠(nonrapid-eye movement, NREM)和快速动眼睡眠(rapideye movement, REM)的反复交替过程<sup>[1]</sup>, 睡眠时长、结构和节律出现异常会影响生理和心理功能。

有调查数据显示, 在145例各类周围性眩晕患者中失眠组眩晕发作程度较非失眠组重( $P < 0.01$ ), 失眠组周围性眩晕的复发率是非失眠组的3.5倍<sup>[2]</sup>。2008年美国全国健康调查发现<sup>[3]</sup>, 约30%的前庭眩晕患者睡眠持续时间不正常, 其中15.5%为睡眠持续时间缩短, 这些研究结果均提示睡眠与前庭眩晕关系

密切。

随着生活节奏加快, 压力增大, 失眠成为常见现象。失眠是指尽管有合适的睡眠环境和睡眠机会, 依然对睡眠时间和/或质量感到不满足, 并且影响日间社会功能的一种主观体验<sup>[4]</sup>。主要症状包括入睡困难(入睡潜伏期 $\geq 30$  min)、睡眠维持障碍(整夜觉醒次数 $\geq 2$ 次)、早醒、睡眠质量下降和总睡眠时间减少(通常 $< 6.5$  h)<sup>[4]</sup>。失眠影响机体各系统生理功能, 造成生理节律的紊乱, 严重影响人们的身体健康, 已成为国内外学者关注的热点。睡眠剥夺为失眠的主要研究方法, 是由于自身原因或环境导致的睡眠缺失状态<sup>[5]</sup>, 包含多种睡眠异常, 如睡眠时间不足、睡眠质量差、节律紊乱等。导致睡眠剥夺常见的原因包括光线、噪声、温度、职业、姿势、药物、饮食等因素<sup>[6]</sup>。由于以人体为研究对象进行睡眠剥夺实验涉及伦理问题, 现阶段国内外主要通过建立动物睡眠剥夺模型代替人体睡眠剥夺来研究其对机体的影响。

动物研究发现,对大鼠进行 9 d 的睡眠剥夺后,其听性脑干反应(auditory brainstem response audiometry, ABR)8、16 和 32 kHz 阈值明显高于对照组,畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emissions, DPOAE)在 6、10、16、24 和 32 kHz 幅值水平明显降低,电子显微镜下可见睡眠剥夺后大鼠 Reissner 膜的破裂<sup>[7]</sup>,说明睡眠剥夺会损害大鼠耳蜗的结构和功能。

国内外大量研究证实,睡眠剥夺通过多个系统对机体产生影响,包括免疫系统、内分泌系统、循环系统和神经系统等,且有证据证明睡眠剥夺可诱发机体的氧化应激。本文对睡眠剥夺通过免疫系统和氧化应激过程导致内耳疾病进行综述。

### 1 睡眠剥夺通过免疫系统对内耳的影响

研究显示,内耳疾病的发生及发展可能有免疫机制参与。睡眠剥夺主要通过以下几种信号转导途径,包括核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号系统、经典激素和生长因子反应路径,对细胞因子产生影响,进而影响人体的免疫系统<sup>[8]</sup>。下面主要介绍睡眠剥夺通过 NF- $\kappa$ B 信号系统影响细胞因子进而对内耳产生作用。

#### 1.1 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)4/NF- $\kappa$ B 信号通路

TLR 属于 I 型跨膜蛋白的天然免疫模式识别受体,分布于单核-巨噬细胞表面<sup>[9]</sup>。TLR4 是人类发现的第 1 个 TLRs 相关蛋白,其在免疫炎症反应的调节中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。NF- $\kappa$ B 是与基因启动子上  $\kappa$ B 序列特异性结合而启动基因转录功能的蛋白,主要以 p50/p65 异源二聚体形式存在,其中 p65 是其主要的亚基,参与机体的炎症和免疫应答<sup>[9]</sup>。

TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路是调节炎症因子表达的重要途径。该通路的传导有髓样分化蛋白 88(myeloid differentiation factor 88, MyD 88)非赖途径和 MyD 88 依赖途径两种<sup>[10]</sup>。这两种途径中 TLR4 上的 TLR 结构域可分别与 MyD 88 接头蛋白(MyD 88-adaptor like, MAL)及 MyD 88 蛋白结构中的羧基端作用,使 NF- $\kappa$ B p65 从细胞质转移至细胞核,诱导和调控促炎细胞因子的表达<sup>[9]</sup>。炎症介质又可以反馈性地激活 NF- $\kappa$ B,二者的相互促进使炎症反应放大与延续<sup>[11]</sup>。

#### 1.2 睡眠剥夺对 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响

吴东南等<sup>[12]</sup>发现,睡眠剥夺大鼠血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 表达水平及海马体中 TLR4、NF- $\kappa$ B p65 mRNA 及蛋白表达水平较对照组明显升高,考虑睡眠剥夺可能是通过激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,诱导促炎细胞因子的分泌,从而加重神经炎症。XU 等<sup>[13]</sup>探究睡眠剥夺对蛛网膜下腔出血

(SAH)的影响,发现睡眠剥夺明显增加了 TLR4 和 MyD 88 的激活,且用 TLR4 抑制剂 TAK-242 或 MyD 88 抑制剂 ST2825 治疗可明显减轻 SAH 后睡眠剥夺引起的脑损伤和神经炎症。说明睡眠剥夺增加小胶质细胞的活化、激活 TLR4-MyD 88 级联和上调神经炎症,加剧大鼠实验性 SAH 后的脑损伤和神经功能障碍。

#### 1.3 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对内耳功能的影响

MÖLLER 等<sup>[14]</sup>发现 TLR4 在人类内淋巴囊中高表达,说明人类内淋巴囊可以合成先天免疫系统的成分,从而对入侵内耳的病原体即时防御,反映了 TLR4 在内耳免疫过程中起着重要的作用。国内外研究表明,声损伤、耳毒性药物可激活 TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路,导致耳蜗无菌炎症。ZHANG 等<sup>[9]</sup>探讨 TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路与声损伤诱发的耳蜗炎症的相关性,其 Western blot 结果显示噪声暴露 3 d 后, Sprague-Dawley 大鼠耳蜗中 TLR-4、NF- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$ 、下游分子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和单核趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)表达水平明显升高;螺旋神经节细胞和螺旋韧带纤维细胞的 TLR4、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  免疫染色强度明显增强,说明 TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路在噪声暴露的耳蜗中被激活,参与了声损伤引起的耳蜗炎症。OH 等<sup>[15]</sup>发现,注射顺铂后小鼠耳蜗组织、Corti 器和 HEI-OC1 听觉细胞中 TLR4 mRNA 表达水平明显升高。此外, VETHANAYAGAM 等<sup>[16]</sup>研究 TLR4 缺陷对听觉功能障碍和耳蜗免疫活动的影响,发现 TLR4 敲除能抑制巨噬细胞中主要组织相容性复合体 II 类(一种抗原呈递分子)的表达水平,在生理条件下不影响听觉细胞的生存能力,但可减少听觉细胞的损伤和一定程度上保护耳蜗功能不受损,说明 TLR4 可能参与了听觉创伤后巨噬细胞的抗原呈递功能。TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活可诱导和上调包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 MCP-1 等促炎细胞因子的释放<sup>[17]</sup>,促炎细胞因子激活其下游信号通路从而影响内耳功能<sup>[18]</sup>,参与多种内耳疾病的发病机制。

##### 1.3.1 IL-1

IL-1 是急性期免疫反应的主要细胞因子,主要由活化的单核-巨噬细胞产生,以 IL-1 $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  两种表达形式存在。其中 IL-1 $\beta$  可与靶细胞上的受体 IL-1R 结合后激活靶细胞内的 NF- $\kappa$ B 及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等下游信号通路,扩大炎症反应<sup>[19]</sup>。多项研究表明,IL-1 参与了内耳疾病的发生、发展。IL-1 在水杨酸钠致耳鸣的动物模型的耳蜗、下丘和耳蜗核中表达增加,并与动物耳鸣行为呈正相关<sup>[20]</sup>。SATO 等<sup>[21]</sup>研究发现,钥孔虫咸血蓝蛋白(KLH)致敏的小鼠耳蜗及内淋

巴囊可见 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达。FREJO 等<sup>[22]</sup> 通过病例对照研究发现, 21% 的梅尼埃病患者外周血单核细胞中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等促炎细胞因子水平升高。KIM 等<sup>[23]</sup> 发现, 在用 IL-1 $\beta$  (10 nmol/L, 24 h) 处理后, 内淋巴囊上皮细胞 ENaC mRNA 表达水平和 ENaC 依赖性电流降低, 认为 IL-1 $\beta$  可能通过下调内淋巴囊上皮 Na<sup>+</sup> 通道的表达从而引起电解质转运的变化, 降低内淋巴囊上皮细胞的液体吸收能力, 导致内耳液体稳态遭到破坏, 从而造成膜迷路积水。

### 1.3.2 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  由活化的单核细胞、巨噬细胞、B 细胞和 T 细胞等分泌, 是机体受到有害刺激后最先分泌的细胞因子, 是启动炎症反应的关键细胞因子<sup>[24]</sup>。在耳蜗中, TNF- $\alpha$  主要由螺旋韧带纤维细胞、Corti 器的支持细胞和外毛细胞释放, 其导致免疫细胞进入耳蜗<sup>[19]</sup>。多项研究表明, TNF- $\alpha$  参与了内耳疾病的发生、发展。KOUHI 等<sup>[25]</sup> 对比梅尼埃病患者及健康对照组的促炎细胞因子的基因多态性, 发现 TNF- $\alpha$  与梅尼埃病易感性之间存在联系。许丽娟等<sup>[26]</sup> 发现以 KLH 全身免疫后的豚鼠内耳中 TNF- $\alpha$  及 TNFR1 mRNA 表达水平升高, 认为 TNF- $\alpha$ /TNFR1 是调节内耳免疫重要的细胞因子和信号转导途径之一。研究表明 TNF- $\alpha$  可激活血管 1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 信号通路, 导致耳蜗微循环处于收缩状态, 使耳蜗血流减少, 从而导致听力下降<sup>[27]</sup>。KATSUMI 等<sup>[28]</sup> 研究发现 TNF- $\alpha$  具有神经毒性作用, 可降低复合动作电位 (CAP) 幅度从而诱导豚鼠的感觉神经性听力丧失和突触变性。李琪等<sup>[29]</sup> 发现浓度高的 TNF- $\alpha$  可明显降低豚鼠耳蜗血管纹微血管内皮细胞中纤维肌动蛋白 (F-actin) 的分布密度, 肌动蛋白是调节微血管内液体及各种大分子物质外渗屏障功能的重要因素, F-actin 分布密度的降低使细胞间出现了裂隙, 从而使细胞屏障功能受损, 继而改变耳蜗血管纹微血管的通透性。

### 1.3.3 MCP-1

MCP-1 是趋化因子 CC 亚族成员, 与白细胞表面的 CC 趋化因子受体 2 (CCR2) 结合, 触发细胞骨架发生变化及与细胞外基质和细胞表面产生黏附性相互作用<sup>[30]</sup>。单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞等在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、IL-1、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、 $\gamma$ -干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 或某些病毒刺激下均可被诱导分泌 MCP-1。MCP-1 可趋化单核-巨噬细胞和 T 淋巴细胞, 并且诱导单核细胞、内皮细胞表达黏附分子和释放组胺, 使炎性细胞向炎性发生部位聚集, 巨噬细胞产生自由基, 释放溶酶体酶, 促进促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的分泌, 从而加重组织炎症<sup>[31]</sup>。

国内外大量研究已证实, 肾脏与内耳在形态结构和生理功能上具有较多相似之处。KIM 等<sup>[32]</sup> 报道在肾积水的病肾纤维组织中, MCP-1 及其受体的表达明显升高。有研究表明, 血清 MCP-1 水平与糖尿病肾病患者肾损伤及预后不良密切相关<sup>[33]</sup>。IINUMA 等<sup>[34]</sup> 临床观察发现, 促炎过程的血浆 MCP-1 水平升高与听力障碍的进展和双侧受累的梅尼埃病有关, 认为 MCP-1 水平升高促进促炎细胞因子分泌, 从而使内耳的微血管循环功能障碍, 导致梅尼埃病患者的听力受损。而在膜迷路积水大鼠的耳蜗螺旋器、血管纹螺旋韧带和神经节细胞组织及前庭膜上均有 MCP-1 明显表达, 提示 MCP-1 与梅尼埃病的发生有一定的关联, 推测 MCP-1 通过诱导促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  的表达从而诱导膜迷路积水<sup>[35]</sup>。

## 2 睡眠剥夺对氧化应激过程的影响

### 2.1 氧化应激及抗氧化防御系统

氧化应激是指活性氧簇 (ROS) 及活性氮簇 (RNS) 等高氧化分子过量产生, 导致机体内氧化物和抗氧化物的平衡失衡<sup>[36]</sup>, 过量的氧化物通过氧化蛋白质、脂质和脱氧核糖核酸而导致细胞损伤。体内的抗氧化防御机制包括酶和非酶系统, 其中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 是已知唯一可清除体内 ROS 的酶, 当 SOD 活力下降时, 机体抗氧化能力下降。氧化应激的增加也可通过释放促炎细胞因子, 如 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  诱导炎症反应。

### 2.2 睡眠剥夺诱发氧化应激机制的途径

国内外大量研究发现睡眠剥夺可导致自由基产生增加, 机体抗氧化能力降低, 通过内质网应激间接引起氧化应激这 3 个方面导致机体的氧化应激<sup>[37]</sup>。谷冬梅等<sup>[38]</sup> 发现睡眠剥夺大鼠肾脏内丙二醛 (maleic dialdehyde, MDA) 水平较对照明显升高, 而 SOD 水平较对照组明显降低, 说明睡眠剥夺会导致机体的自由基产生增加及抗氧化能力降低。TU 等<sup>[39]</sup> 报道内质网可通过二硫键氧化还原方式直接产生 ROS。

### 2.3 氧化应激对内耳的影响

耳蜗是有氧代谢非常旺盛的器官。在耳蜗中, 能量由血管纹及 Corti 器产生, 在产生能量的同时也会产生大量的氧自由基<sup>[40]</sup>。正常情况下, ROS 与耳蜗内抗氧化防御系统保持动态平衡, 当 ROS 过量产生时, 就会对耳蜗造成一系列的损伤<sup>[41]</sup>。ROS 可诱导耳蜗脂质发生过氧化, 产生 MDA 和 4-羟基壬醛 (HNE) 等副产物, 这些脂质过氧化物本身可导致细胞凋亡, 还可导致耳蜗血流量减少, 引起内耳继发性损伤<sup>[41]</sup>。CALABRESE 等<sup>[42]</sup> 通过检测梅尼埃病患者蛋白质羰基 (PC)、HNE、硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 和热休克蛋白 (heat shock protein 70, Hsp70) 在淋巴细胞中的表达以确定细胞应激程度, 结果显示梅尼埃



病患者体内 PC、HNE 及 Hsp70 水平均有所升高,提示氧化应激过程与梅尼埃病之间存在某种联系<sup>[42]</sup>。有学者发现<sup>[43]</sup>,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在膜迷路积水耳蜗的血管纹和螺旋神经节细胞的表达增强,提示一氧化氮参与了膜迷路积水的病理生理过程。

### 3 小 结

内耳疾病的产生机制尚不明确,是多种因素综合作用的结果。睡眠障碍是公认的内耳疾病诱导因素之一,本文将睡眠剥夺通过对免疫系统的影响及对氧化应激机制的影响从而诱导内耳疾病的过程进行总结,为睡眠剥夺所导致的内耳疾病在治疗方面提供更多的可能性。

### 参考文献

- [1] 赵忠新. 临床睡眠障碍学[M]. 上海:第二军医大学出版社,2003:25-45.
- [2] 张润娉,李建平,唐小琴,等. 周围性眩晕与失眠相关性分析[J]. 心血管外科杂志,2019,8(4):65-66.
- [3] 费樱平,郑芸. 眩晕与睡眠障碍的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(12):1214-1216.
- [4] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
- [5] LOWE C J, SAFATI A, HALL P A. The neurocognitive consequences of sleep restriction; a meta-analytic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2017,80:586-604.
- [6] 刘艳骄,胡志安,陈芳,等. 睡眠剥夺及相关研究[J]. 世界睡眠医学杂志,2018,5(3):291-297.
- [7] JUNG J H, KIM M, LEE S J, et al. Effect of sleep deprivation on hearing levels in rats[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*,2018,112:169-175.
- [8] IRWIN M R, WANG M, CAMPOMAYOR C O, et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation[J]. *Arch Intern Med*,2006,166(16):1756-1762.
- [9] ZHANG G, ZHENG H, PYYKKO I, et al. The TLR-4/NF- $\kappa$ B signaling pathway activation in cochlear inflammation of rats with noise-induced hearing loss[J]. *Hearing Res*,2019,379:59-68.
- [10] 常璐,王显鹤,张洋,等. TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路在早产儿脑损伤中的研究进展[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2019,19(35):131-132.
- [11] 李东楠,王海,邢鑫鑫. 支气管哮喘上皮-间质转化发生机制相关信号通路的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2022,17(4):843-848.
- [12] 吴东南,丁瑞丛,纪可,等. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺大鼠学习及记忆 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(6):18-24.
- [13] XU Y P, TAO Y N, WU Y P, et al. Sleep deprivation aggravates brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage via TLR4-MyD88 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*,2021,13(2):3101-3111.
- [14] MØLLER M N, KIRKEBY S, VIKESA J, et al. Gene expression demonstrates an immunological capacity of the human endolymphatic sac[J]. *Laryngoscope*,2015,125(8):269-275.
- [15] OH G S, KIM H J, CHOI J H, et al. Activation of lipopolysaccharide-TLR4 signaling accelerates the ototoxic potential of cisplatin in mice [J]. *J Immunol*,2011,186(2):1140-1150.
- [16] VETHANAYAGAM R R, YANG W, DONG Y, et al. Toll-like receptor 4 modulates the cochlear immune response to acoustic injury[J]. *Cell Death Dis*,2016,7(6):e2245.
- [17] FENG Q, LIU D, LU Y, et al. The interplay of renin-angiotensin system and toll-like receptor 4 in the inflammation of diabetic nephropathy [J]. *J Immunol Res*,2020,2020:6193407.
- [18] FRYE M D, RYAN A F, KURABI A, et al. Inflammation associated with noise-induced hearing loss[J]. *J Acoust Soc Am*,2019,146(5):4020.
- [19] 刘宇超,尹时华. 炎症因子及其相关信号通路在内耳疾病中的研究进展[J]. 中华耳科学杂志,2021,19(3):506-510.
- [20] 胡守森,梅玲,陈建勇,等. 水杨酸盐毒性与大鼠耳蜗核炎症因子表达[J]. 中华耳科学杂志,2015,13(1):136-140.
- [21] SATOH H, FIRESTEIN G S, BILLINGS P B, et al. Proinflammatory cytokine expression in the endolymphatic sac during inner ear inflammation[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*,2003,4(2):139-147.
- [22] FREJO L, GALLEGO-MARTINEZ A, REQ- UENA T, et al. Proinflammatory cytokines

- and response to molds in mononuclear cells of patients with Meniere disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):5974.
- [23] KIM S H, PARK H Y, CHOI H S, et al. Functional and molecular expression of epithelial sodium channels in cultured human endolymphatic sac epithelial cells [J]. *Otol Neurotol*, 2009, 30(4):529-534.
- [24] MEHTA A K, GRACIAS D T, CROFT M. TNF activity and T cells [J]. *Cytokine*, 2018, 101:14-18.
- [25] KOUHI A, SHAKERI S, YAZDANI N, et al. Association of pro-inflammatory cytokine gene polymorphism with Meniere's disease in an Iranian sample [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2021, 20(6):734-739.
- [26] 许丽娟, 龚树生, 汪吉宝, 等. TNF- $\alpha$ /TNFR1 在内耳免疫反应中的表达 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2010, 39(5):679-683.
- [27] CHEN X, FU Y Y, ZHANG T Y. Role of viral infection in sudden hearing loss [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(7):2865-2872.
- [28] KATSUMI S, SAHIN M I, LEWIS R M, et al. Intracochlear perfusion of tumor necrosis factor-alpha induces sensorineural hearing loss and synaptic degeneration in guinea pigs [J]. *Front Neurol*, 2020, 10:1353.
- [29] 李琪, 张学渊. 肿瘤坏死因子对豚鼠耳蜗血管纹微血管内皮细胞纤维肌动蛋白的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2009, 31(1):82-84.
- [30] LIN J, KAKKAR V, LU X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(28):4580-4588.
- [31] KANG Z, ZENG J, ZHANG T, et al. Hyperglycemia induces NF- $\kappa$ B activation and MCP-1 expression via downregulating GLP-1R expression in rat mesangial cells: inhibition by metformin [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(8):940-953.
- [32] KIM M J, TAM F W. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(23/24):2022-2030.
- [33] AN Z, QIN J, BO W, et al. Prognostic value of serum interleukin-6, NF- $\kappa$ B plus MCP-1 assay in patients with diabetic nephropathy [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:4428484.
- [34] IINUMA R, OKUDA H, OBARA N, et al. Increased monocyte chemotactic protein-1 accompanying pro-inflammatory processes are associated with progressive hearing impairment and bilateral disability of Meniere's disease [J]. *Audiol Neurootol*, 2022, 27(3):208-216.
- [35] 王娜, 李旻, 王静, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 及脂蛋白(a)与梅尼埃病关系的研究 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2021, 29(1):54-58.
- [36] JAGANJAC M, MILKOVIC L, ZARKOVIC N, et al. Oxidative stress and regeneration [J]. *Free Radical Bio Med*, 2022, 181:154-165.
- [37] 王新源, 潘燕, 李玲, 等. 非器质性失眠症患者外周血清氧化应激因子水平研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(12):744-747.
- [38] 谷冬梅, 刘孟琦, 张秋萍, 等. 长期慢波睡眠剥夺对大鼠肾功能和肾形态及氧化应激水平的影响 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(9):705-708.
- [39] TU B P, WEISSMAN J S. Oxidative protein folding in eukaryotes: mechanisms and consequences [J]. *J Cell Biol*, 2004, 164(3):341-346.
- [40] 吴雄辉, 孙虹. 超氧化物歧化酶与氧化应激相关内耳疾病的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(15):2982-2985.
- [41] URABI A, KEITHLEY E M, HOUSLEY G D, et al. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss [J]. *Hear Res*, 2017, 349:129-137.
- [42] CALABRESE V, CORNELIUS C, MAIOLINO L, et al. Oxidative stress, redox homeostasis and cellular stress response in Meniere's disease: role of vitagenes [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(12):2208-2217.
- [43] GRECO A, GALLO A, FUSCONI M, et al. Meniere's disease might be an autoimmune condition? [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(10):731-738.

(收稿日期:2023-03-18 修回日期:2023-08-22)

(编辑:唐 璞)