

老年性耳聋干预措施的研究进展

王静¹, 刘晖^{2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²陕西省人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年5月9日; 录用日期: 2024年6月1日; 发布日期: 2024年6月11日

摘要

老年性耳聋(presbycusis)是老年人中最普遍的感觉缺陷, 又称年龄相关性听力下降(Age-related hearing loss, ARHL), 是一种随着年龄增长发生听力进行性下降的老年性疾病。ARHL已被广泛证实与跌倒、抑郁、孤独、痴呆和认知能力下降的风险独立相关, 并可产生巨大的社会和家庭经济负担。ARHL的发生与多种因素紧密相关, 是多因素、多环节共同作用的产物, 其目前仍未有明确治疗手段。由于ARHL发病率高, 病因、发病机制及病理改变等复杂多样, 未来我们需要一个更加个体化和以患者为导向的方法来预防和治疗ARHL。本文对国内外ARHL的干预措施研究进展进行归纳总结, 为ARHL的预防及治疗提供参考。

关键词

听力障碍, 老年性耳聋, 预防, 治疗

Progress of Research on Interventions for Age-Related Hearing Loss

Jing Wang¹, Hui Liu^{2*}

¹Graduate Student Affairs Office of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 9th, 2024; accepted: Jun. 1st, 2024; published: Jun. 11th, 2024

Abstract

Presbycusis is the most prevalent sensory defect in the elderly, also known as age-related hearing loss (ARHL), a geriatric disease in which progressive hearing loss occurs with age. ARHL has been

*通讯作者。

文章引用: 王静, 刘晖. 老年性耳聋干预措施的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 152-160.

DOI: 10.12677/acm.2024.1461757

widely demonstrated to be independently associated with the risk of falls, depression, loneliness, dementia, and cognitive decline, and can generate a significant social and family economic burden. The development of ARHL is closely related to multiple factors and is a multifactorial, multilayered product for which there is still no clear treatment. Due to the high incidence of ARHL and the complexity of its etiology, pathogenesis, and pathological changes, a more individualised and patient-oriented approach to the prevention and treatment of ARHL is needed in the future, and this article summarises the progress of domestic and international research on interventions for ARHL, and provides a reference for the prevention and treatment of ARHL.

Keywords

Hearing Impairment, Age-Related Hearing Loss, Prevention, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

老年性耳聋(presbycusis)是老年人中最普遍的感觉缺陷,又称年龄相关性听力下降(Age-related hearing loss, ARHL),是一种随着年龄增长发生听力进行性下降的老年性疾病,主要表现为双耳对称性、缓慢进行性感音神经性听力损失,在较高频率时最为明显[1]。根据世界卫生组织[2]的数据,65岁以上的人中约有三分之一受到致残性听力损失的影响。到2025年,全球60岁以上人口将达到12亿,其中超过5亿人将因ARHL而遭受严重损害。ARHL已被广泛证实与跌倒、抑郁、孤独、痴呆和认知能力下降的风险独立相关,这一健康问题不仅给个体带来沉重的心理和情感负担,同时也给社会造成了巨大的经济压力,导致每年医疗支出高达约30亿美元。这样的影响不仅限于个体层面,更在社会层面上产生了广泛而深远的效应。随着社会的老龄化,ARHL已成为一个重大的国家健康问题,严重影响老年人的生活质量,所以对于ARHL的治疗显得尤为重要,然而目前仍未有明确治愈手段。本文对ARHL干预措施的国内外研究总结如下,为ARHL的预防及治疗提供参考。

2. 生活方式干预

2.1. 生活环境及生活习惯

生活环境及生活习惯可能会影响任何年龄的听觉表现和ARHL的进展。噪声暴露可能会引发耳蜗基底转毛细胞(HC)的退化,尤其是外毛细胞(OHC)的大量损失[3]。在一项研究中,年轻小鼠的噪音暴露显着加速/加重了ARHL的病程[4]。据研究[5]报道吸烟者或被动吸烟者发生ARHL的风险也很高,其中被动吸烟者风险更高,并且适量饮酒可以降低ARHL风险。因此,人们可以通过保持良好的生活环境和习惯来预防ARHL的发生。

2.2. 热量限制

ARHL是最常见的听力损失形式,也是与衰老相关的主要神经退行性疾病。有研究[6]表明长期热量限制(CR)可以延缓与年龄相关疾病的发展,进而延长最长寿命。有研究表明在热量限制条件下可增加烟酰胺N-甲基转移酶(Nnmt)水平,进一步SIRT3的表达,SIRT3[7]是一种线粒体Sirt,能激活谷胱甘肽介导的线粒体抗氧化防御系统。因此,CR[8]在延长寿命和延迟与年龄有关的疾病(如哺乳动物的ARHL)

的发病方面具有重要意义。

2.3. 长期锻炼及体育活动

有研究显示长期的身体活动可以延长老年人的活动能力[9], 而闲暇时间的身体活动可以降低患 13 种癌症的风险并延长预期寿命[10]。与人类数据一致, 动物的终生自愿轮跑(WR)可减轻体重和心脏氧化损伤, 并显著延长中位寿命。有研究人员研究[11]了长期自愿轮跑对小鼠 ARHL 的影响, 结果表明长期锻炼可减少与炎症相关的纹状体及毛细血管的老化损失, 从而延缓 ARHL 的进展。

3. 药物干预

3.1. 抗氧化剂

氧化应激, 活性氧(ROS)的生成与生物体抗氧化防御机制之间的失衡, 是 ARHL 发生的重要机制之一[12]。目前, 抗氧化剂作为防治 ARHL 的热门药物, 主要通过缓解氧化应激损伤来延缓听力损失。抗氧化剂主要分为直接和间接两类[13]。直接抗氧化剂, 如辅酶(Co) Q10 和 N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC), 能直接与 ROS 反应进而降低氧化应激水平; 而间接抗氧化剂, 如酚类化合物和某些营养物质, 则通过激活细胞氧化还原酶来发挥保护作用。有研究发现重水(D₂O)可调节新陈代谢, 抑制啮齿类动物体内 ROS 的产生, 延缓衰老的进程[14]。近期有研究[15]表明在小鼠模型中补充 D₂O 可以减缓新陈代谢的速度, 减少耳蜗中内源性氧化应激的产生, 从而阻碍小鼠模型中 ARHL 的发展。另外抗氧化剂除了常见的化合物外, 中药也是一个巨大的资源宝库, 其种类繁多, 尚有许多我们不清楚的抗氧化成分等待我们探索[16]。尽管在 ARHL 的动物模型中, 许多抗氧化剂展现出了延缓年龄相关性听力损失的潜力, 但目前大部分药物仍缺乏深入的药理学研究和足够的临床研究支持。因此, 这些抗氧化剂距离真正的临床应用仍有较长的路程。

3.2. 钙离子通道阻滞剂

据报道 ARHL 在使用钙通道阻滞剂的女性中发病率较低。钙信号在听觉系统中发挥重要作用, 钙通道阻滞剂可能会影响耳蜗中的 L 型、T 型甚至其他离子通道。在 Yu 等人[17]的一项研究中, 服用 T 型钙通道阻滞剂四周后, 畸变产物耳声发射(DPOAE)振幅和 24 kHz 听性脑干反应(ABR)阈值显著改善, OHC 的功能和形态也得到改善。同时该研究表明钙通道阻滞剂可以通过改善螺旋神经节神经元(SGNs)的钙过载来保护神经元, 进而保护听力。

3.3. 钾离子通道激活剂

有文献报道[18]听觉功能和感觉毛细胞的存活很大程度上取决于 Kv7.4 (KCNQ4)通道, 这是一种在 OHC 中表达的电压门控钾通道, 其功能受损或活性降低与 ARHL 相关。Barbara 等人[19]研究了一种新型强效小分子 Kv7.4 激动剂 ACOU085 对老化加速小鼠易感品系 8 (SAMP8)小鼠模型中 ARHL 的影响, 首次在体内证明 Kv7.4 激活剂可以显著减少 SAMP8 模型中 ABR 年龄相关阈值变化以及 OHC 的损失。

3.4. 他汀类药物

有研究表明[20], 他汀类药物可抑制血管炎症来减缓 ARHL, 进而提高 HC 的存活率, 并获得更大振幅的 DPOAEs。近期 Lee [21]等人发现阿托伐他汀可以通过在衰老过程中抑制雷帕霉素复合物靶标 1 (mTORC1)和激活转录因子 EB (TFEB)来维持溶酶体功能和自噬, 进而预防 ARHL。

3.5. 雷帕霉素

雷帕霉素靶标(mTOR)是自噬的负调节因子。雷帕霉素是一种广泛使用的 mTOR 复合体 1 (mTORC1)

特异性抑制剂,有研究[22]发现 mTORC1 信号在衰老小鼠的耳蜗神经感觉上皮(NSE)中被高度特异性激活,进而破坏了 NSE 中的氧化还原平衡,从而导致 HC 的早发性死亡和进行性听力损失,而用雷帕霉素抑制 mTORC1 或通过删除 Raptor (mTORC1 的重要组成部分)在 NSE 中遗传/降低 mTORC1 活性,减轻了 C57BL/6J 小鼠的 ARHL。另外有研究表明雷帕霉素还能通过抑制 mTOR 的激活来促进 SGNs 的自噬,从而改善 ARHL 的治疗效果[23]。靶向自噬的治疗策略可能为治疗 ARHL 提供一种潜在的方法,然而雷帕霉素免疫抑制的副作用是其在临床应用上重要难题。

3.6. 耳蜗血管扩张剂

随着年龄的增长,耳蜗血流量和血管传导会减少,血管纹的改变可能是衰老过程中听力损失的主要原因[24]。血管扩张剂可以调节耳蜗血流量,有研究表明[24]无论是药物还是有机血管扩张剂,都能显著恢复血管纹的血流量,使耳蜗内电位恢复平衡,稳定离子平衡,从而改善听力功能,研究人员建议,同时使用耳蜗血管扩张剂和天然抗氧化剂可以产生协同效应,为 ARHL 提供有希望的有效治疗选择。

3.7. 神经营养因子/神经生长因子

有研究表明[25]耳蜗神经营养蛋白-3 (Ntf3)表达减少是导致 ARHL 的原因之一,而补充 Ntf3 可作为 ARHL 的治疗方法。研究表明,胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)缺乏与噪音性聋(NIHL)易感性直接相关[26],IGF-1 还被证明可以通过激活 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 通路来保护耳蜗 HC,从而改善听力[26]。另外典型的营养性神经调节剂,如维生素 B12,也可以滋养神经,恢复内耳神经活力。

3.8. 抗炎治疗

人体免疫系统中的炎症机制是抵御各类疾病、感染与组织损伤的天然防线。当前,炎症被视作诸多疾病与生理障碍的核心要素之一,其中便包括噪音和药物所诱发的 ARHL。目前大量研究[27]表明 ARHL 患者全身炎症相关标志物(白细胞介素-6、C 反应蛋白、白细胞和中性粒细胞计数)表达同 ARHL 相关。因此开发抗炎药治疗 ARHL 是目前较为普遍的方法。ASPREE-HEARING 研究是目前唯一一个研究 ARHL 炎症的小组[28],该小组正在研究低剂量阿司匹林(一种弱抗炎剂)对 ARHL 的潜在治疗益处,该调查的目的是确定这种基本疗法是否会减轻老年人的疾病进展,为预防或减少 ARHL 提供了一种极其便宜但可行的治疗方案,但遗憾的是目前该研究成果仍未有明确文献报道。另一项研究[29]将缺乏调节性 T 细胞的 CD4⁺ T 细胞和表达 IL1 受体 2 型的 T 细胞接种到 ARHL 小鼠模型中,发现它可以阻止 ARHL 的发展和 SGN 变性。近期有研究[30]发现同基因年轻供体中收集并冷冻储存的淋巴细胞可以抑制 ARHL 的进展。这些新发现都为治疗 ARHL 提供个新思路。

3.9. 线粒体功能调节剂

沉默信息调节因子 1 (SIRT1)被认为是细胞周期、氧化/抗氧化平衡和线粒体功能的调节因子[31]。白藜芦醇是一种可以激活 SIRT1 的天然多酚化合物,有研究[32]表明白藜芦醇可有效减轻衰老过程中听觉皮层线粒体氧化损伤,进一步改善衰老小鼠的听功能。此外,烟酰胺核糖的还原形式(NRH),通过增加耳蜗中 NAD⁺ 水平和激活 SIRT1,改善氨基糖苷诱导的听力损失和减轻 HC 损伤[33]。利用药物激活 SIRT1 预防或治疗 ARHL 是未来研究的热点。

4. 激素

激素水平可能会影响 ARHL。有研究发现接受雌激素治疗的老年 ARHL 女性比未接受雌激素治疗的老年 ARHL 女性恢复得更好[34],而患有特纳综合征的女性由于缺乏雌激素,她们与正常女性相比,感

音神经性听力损失的风险更高[35]。另外 Frisina 等[36]人发现醛固酮(ALD)通过减少翻译后蛋白质修饰、保存 HC 和螺旋神经节细胞以及部分阻断凋亡和细胞死亡途径来上调盐皮质激素受体, 预防或减缓衰老小鼠 ARHL。也有研究[37]认为, 它可能通过维持耳蜗外侧壁细胞中的主要离子泵, 包括参与蜗内电位稳态维持的 Na-K-Cl 共转运体(NKCC1)及 Na⁺-K⁺ 泵(NKA), 来延缓或逆转衰老引起的纹状体代谢, 进而延缓 ARHL 的发生。还有其他多种激素对听觉功能产生深远影响, 胰岛素样生长因子、褪黑激素、生长激素、甲状腺激素以及皮质醇[38]等, 这些激素在成年期内耳的发育以及耳蜗细胞的存活和增殖过程中扮演着不可或缺的角色。未来可以进一步深入研究这些激素的作用机制, 以期为听觉相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。

5. 基因及细胞治疗

5.1. 基因治疗

ARHL 的基因主要包括致聋单基因、神经递质相关基因、氧化应激相关基因和线粒体功能相关基因。人们采用了不同的技术来鉴定与 ARHL 相关的基因, 并发现许多基因与 ARHL 进展可能存在关联, 例如 DFNA5、MYO6、GRM7、GRHL2、KCNQ4、SLC26A4 和 CDH23 [39]。这些基因以及其他基因可能是基因治疗 ARHL 的潜在靶基因, 其中一些基因被用来建立 ARHL 模型和新的治疗方法。例如, 一种新的小鼠 CDH23 基因突变与早发性听力损失的出现, 促进了耳保护药物对某些与 CDH23 基因突变相关的内耳疾病(如 ARHL)的评估[40]。基因治疗作为一种前沿的医疗技术, 在听觉功能恢复等领域展现出了巨大的潜力。然而, 尽管基础研究取得了一定的进展, 但基因治疗仍处于临床转化的初级阶段, 距离真正的临床应用仍有相当长的距离, 比如伦理问题、最佳治疗基因、理想基因载体及载体导入途径等, 需要逐一克服和解决。

5.2. 细胞治疗

治疗感觉神经性听力损失的其他方法集中在 HC 再生上。在实验动物模型中, 通过遗传或药理操作在内耳中过度表达 *Atoh1* 基因已被证明可诱导耳蜗支持细胞向新 HC 形成的反式分化并恢复听力[41]。许多类型的研究都集中在再生 HC 的 *Atoh1* 上, 并将这种方法改进为包括 ARHL 在内的感觉神经性听力损失的一种选择。然而, 研究结果存在争议。Walters 等人[42]的一项研究表明, 除了 *Atoh1* 外, 操纵 p27Kip1、GATA3 和 POU4F3 等其他因子可以更有效地将支持细胞转分化为新的 HC, 并治疗 ARHL 和 NIHL。另一种 HC 再生方法是使用干细胞。许多研究已经评估了使用干细胞治疗内耳疾病的方法, 包括胚胎干细胞(ESC)、诱导多能干细胞(iPS)和间充质干细胞(MSC)等方法。干细胞治疗正逐步由实验室研究向临床应用转型, 然而, 此过程亟需深入探讨诸多课题。首先, 如何将体内诱导的移植干细胞有效分化为具备正常功能的 HC, 是实现其临床应用的关键所在。其次, 必须明确重建新生 HC 与 SGNs 间连接的具体机制。最后, 减少移植干细胞的细胞毒性和致瘤性, 也是确保其安全性的必要条件。以上问题的解决, 均需大量严谨、专业的实验研究和临床试验来支持。

6. 电刺激

有研究声称, 通过直流电压增强耳蜗内电位, 老年蒙古沙鼠的听力灵敏度可以恢复到约 40 dB [43]。近期有研究在 Wistar 大鼠自发衰老模型中, 发现重复交流电刺激可延缓 ARHL 发展[44]。目前关于电刺激治疗的研究仍较少, 未来仍需要不断探讨相关治疗。

7. 助听器及人工耳蜗

助听器是一种放大声音以提高听力损失患者对声音感知的装置。助听器虽然无法恢复患者受损的听

力, 但它可以利用患者的残余听力来增强患者的语音识别能力, 提高患者的生活和工作质量[45]。它是目前对听力受损患者应用最广泛的治疗方法。在临床助听治疗后, ARHL 组出现了视觉到听觉皮层跨模态重组的逆转, 并伴有言语感知和认知功能的改变[46]。人工耳蜗适用于那些患有重度或极重度耳聋的成人和儿童, 尤其是那些双耳听阈大于 90 分贝以上的患者, 且佩戴大功率助听器无效的情况下。它模仿耳蜗的功能, 将声音信号转换为电信号, 取代受损的 HC 的功能, 直接刺激 SGN, 然后将电信号传递给大脑, 产生听觉。研究发现[47], 在手术后一年的认知功能测试中, 有认知障碍的老年人在植入人工耳蜗前的认知获益尤为突出, 甚至超过了认知正常的受试者。这一发现表明, 人工耳蜗植入不仅能提升老年人的听力水平, 还可能对他们的认知能力产生积极影响, 尤其是在有认知障碍的老年人群中效果更显著。然而, 很多老年人由于身体状况及经济条件无法行人工耳蜗手术, 而且人工耳蜗手术可诱发细胞炎症反应和异物反应, 导致耳蜗损伤, 可能进一步加重听力损失。目前助听器和人工耳蜗的听觉系统的分辨和处理能力仍然不足, 这限制了患者对一些细微声音的感知[48], 未来可以进一步升级音频处理器, 使其在未来使用中更加高效。

目前, 人们研究了大量 ARHL 的干预措施。首先, 生活方式干预通过改善生活环境和习惯、限制热量摄入以及长期锻炼, 有助于预防 ARHL 的发生。其次, 药物治疗方面, 抗氧化剂、钙离子通道阻滞剂、钾离子通道激活剂、他汀类药物以及雷帕霉素等显示出对 ARHL 的治疗潜力, 但多数药物仍缺乏深入的药理学研究和足够的临床研究支持。此外, 激素治疗, 特别是雌激素和醛固酮, 对 ARHL 的影响也受到了研究者的关注。由于 ARHL 的发病机制涉及多个因素, 包括听觉系统组织、细胞的自然衰老过程、遗传因素以及外在环境的影响, 而且遗传因素在 ARHL 的发病年龄及其发展速度上起着重要作用, 因此不同治疗的效果也因人而异。

其中干细胞植入及基因靶向治疗绝对是未来很有前途的一些方法, 它们必然会成为预防和治疗基因相关疾病的理想解决方案。尽管目前已经在动物研究中得到验证, 但目前仍处于临床转化的初步阶段, 其在人体内耳组织中如何克服与内耳给药相关的解剖方面的生理屏障仍是目前治疗的最大瓶颈。

而对于 ARHL 患者来说, 选择使用助听器还是人工耳蜗需要根据具体的听力损失程度、身体状况和个人需求来决定。在早期阶段, 助听器可能是一个有效的选择。然而, 随着听力损失的加重, 如果患者发现助听器无法满足其听力需求, 那么人工耳蜗可能是一个更好的选择。需要注意的是, 无论是使用助听器还是人工耳蜗, 都需要进行专业的评估和调试, 以确保其效果和安全性。同时, 患者还需要接受一定的听觉训练和康复, 以更好地适应和利用这些设备带来的听力改善。

ARHL 的发生与多种因素紧密相关, 是多因素、多环节共同作用的产物, 未来我们需要一个更加个体化和以患者为导向的方法来预防和治疗 ARHL, 明确其具体类型, 进一步确定治疗方法。未来的研究应继续探索新的治疗策略和技术, 以期为患者提供更有效、更个性化的治疗方案。同时, 对于现有治疗方法的安全性、有效性和长期影响也需要进行更深入的研究和评估。未来 ARHL 防治仍然任重道远。

参考文献

- [1] Bowl, M.R. and Dawson, S.J. (2019) Age-Related Hearing Loss. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **9**, a033217. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033217>
- [2] Chadha, S. and Cieza, A. (2018) World Health Organization and Its Initiative for Ear and Hearing Care. *Otolaryngologic Clinics of North America*, **51**, 535-542. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.01.002>
- [3] Chen, G.D. and Fechter, L.D. (2003) The Relationship between Noise-Induced Hearing Loss and Hair Cell Loss in Rats. *Hearing Research*, **177**, 81-90. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(02\)00802-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(02)00802-X)
- [4] Fetoni, A.R., Pisani, A., Rolesi, R., et al. (2022) Early Noise-Induced Hearing Loss Accelerates Presbycusis Altering Aging Processes in the Cochlea. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 803973. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.803973>

- [5] Dawes, P., Cruickshanks, K.J., Moore, D.R., *et al.* (2014) Cigarette Smoking, Passive Smoking, Alcohol Consumption, and Hearing Loss. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, **15**, 663-674. <https://doi.org/10.1007/s10162-014-0461-0>
- [6] Someya, S., Yamasoba, T., Weindruch, R., *et al.* (2007) Caloric Restriction Suppresses Apoptotic Cell Death in the Mammalian Cochlea and Leads to Prevention of Presbycusis. *Neurobiology of Aging*, **28**, 1613-1622. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.024>
- [7] Meng, H., Yan, W.Y., Lei, Y.H., *et al.* (2019) SIRT3 Regulation of Mitochondrial Quality Control in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **11**, Article 313. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00313>
- [8] Miwa, T. (2021) Protective Effects of N1-Methylnicotinamide against High-Fat Diet- and Age-Induced Hearing Loss via Moderate Overexpression of Sirtuin 1 Protein. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 634868. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.634868>
- [9] Pahor, M., Guralnik, J.M., Ambrosius, W.T., *et al.* (2014) Effect of Structured Physical Activity on Prevention of Major Mobility Disability in Older Adults: The LIFE Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **311**, 2387-2396. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5616>
- [10] Arem, H., Moore, S.C., Patel, A., *et al.* (2015) Leisure Time Physical Activity and Mortality: A Detailed Pooled Analysis of the Dose-Response Relationship. *JAMA Internal Medicine*, **175**, 959-967. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0533>
- [11] Han, C., Ding, D., Lopez, M.C., *et al.* (2016) Effects of Long-Term Exercise on Age-Related Hearing Loss in Mice. *The Journal of Neuroscience*, **36**, 11308-11319. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2493-16.2016>
- [12] 于慧柠, 郑体花, 郑庆印. 氧化应激在年龄相关性耳聋中的作用研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17(5): 777-782.
- [13] 欧阳朝明, 董杨. 抗氧化剂防治老年性聋的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14): 3126-3129.
- [14] Shchepinov M.S. (2007) Reactive Oxygen Species, Isotope Effect, Essential Nutrients, and Enhanced Longevity. *Rejuvenation Research*, **10**, 47-59. <https://doi.org/10.1089/rej.2006.0506>
- [15] Hou, S., Chen, P., He, J., *et al.* (2022) Dietary Intake of Deuterium Oxide Decreases Cochlear Metabolism and Oxidative Stress Levels in a Mouse Model of Age-Related Hearing Loss. *Redox Biology*, **57**, Article ID: 102472. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102472>
- [16] Hu, S., Sun, Q., Xu, F., *et al.* (2023) Age-Related Hearing Loss and Its Potential Drug Candidates: A Systematic Review. *Chinese Medicine*, **18**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00825-6>
- [17] Yu, Y.F., Wu, W.Y., Xiao, G.S., *et al.* (2015) Effect of T-Type Calcium Channel Blockers on Spiral Ganglion Neurons of Aged C57BL/6J Mice. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 15466-15473.
- [18] Van Eyken, E., Van Laer, L., Franssen, E., *et al.* (2006) KCNQ4: A Gene for Age-Related Hearing Impairment? *Human Mutation*, **27**, 1007-1016. <https://doi.org/10.1002/humu.20375>
- [19] Peixoto Pinheiro, B., Müller, M., Börs, M., Guezguez, J., *et al.* (2022) A Potassium Channel Agonist Protects Hearing Function and Promotes Outer Hair Cell Survival in a Mouse Model for Age-Related Hearing Loss. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 595. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04915-5>
- [20] Gopinath, B., Flood, V.M., Teber, E., *et al.* (2011) Dietary Intake of Cholesterol Is Positively Associated and Use of Cholesterol-Lowering Medication Is Negatively Associated with Prevalent Age-Related Hearing Loss. *The Journal of Nutrition*, **141**, 1355-1361. <https://doi.org/10.3945/jn.111.138610>
- [21] Lee, Y.Y., Ha, J., Kim, Y.S., *et al.* (2023) Abnormal Cholesterol Metabolism and Lysosomal Dysfunction Induce Age-Related Hearing Loss by Inhibiting MTORC1-TFEB-Dependent Autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 17513. <https://doi.org/10.3390/ijms242417513>
- [22] Fu, X., Sun, X., Zhang, L., *et al.* (2018) Tuberous Sclerosis Complex-Mediated MTORC1 Overactivation Promotes Age-Related Hearing Loss. *The Journal of Clinical Investigation*, **128**, 4938-4955. <https://doi.org/10.1172/JCI98058>
- [23] Liu, H., Li, F., Li, X., *et al.* (2022) Rapamycin Ameliorates Age-Related Hearing Loss in C57BL/6J Mice by Enhancing Autophagy in the SGNs. *Neuroscience Letters*, **772**, Article ID: 136493. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136493>
- [24] Alvarado, J.C., Fuentes-Santamaría, V., Melgar-Rojas, P., *et al.* (2015) Synergistic Effects of Free Radical Scavengers and Cochlear Vasodilators: A New Otoprotective Strategy for Age-Related Hearing Loss. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **7**, Article 134538. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00086>
- [25] Cassinotti, L.R., Ji, L., Borges, B.C., *et al.* (2022) Cochlear Neurotrophin-3 Overexpression at Mid-Life Prevents Age-Related Inner Hair Cell Synaptopathy and Slows Age-Related Hearing Loss. *Aging Cell*, **21**, e13708. <https://doi.org/10.1111/acer.13708>

- [26] Celaya, A.M., Rodríguez-de la Rosa, L., Bermúdez-Muñoz, J.M., *et al.* (2021) IGF-1 Haploinsufficiency Causes Age-Related Chronic Cochlear Inflammation and Increases Noise-Induced Hearing Loss. *Cells*, **10**, Article 1686. <https://doi.org/10.3390/cells10071686>
- [27] Kociszewska, D. and Vljakovic, S. (2022) Age-Related Hearing Loss: The Link between Inflammaging, Immunosenescence, and Gut Dysbiosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7348. <https://doi.org/10.3390/ijms23137348>
- [28] Lowthian, J.A., Britt, C.J., Rance, G., *et al.* (2016) Slowing the Progression of Age-Related Hearing Loss: Rationale and Study Design of the ASPIRIN in HEARING, Retinal Vessels Imaging and Neurocognition in Older Generations (ASPREE-HEARING) Trial. *Contemporary Clinical Trials*, **46**, 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.11.014>
- [29] Iwai, H., Inaba, M., Van Bui, D., *et al.* (2021) Treg and IL-1 Receptor Type 2-Expressing CD4⁺ T Cell-Deleted CD4⁺ T Cell Fraction Prevents the Progression of Age-Related Hearing Loss in a Mouse Model. *Journal of Neuroimmunology*, **357**, Article ID: 577628. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577628>
- [30] Mitani, A., Iwai, H., Inaba, M., *et al.* (2023) Inoculation of Lymphocytes from Young Mice Prevents Progression of Age-Related Hearing Loss in a Senescence-Associated Mouse Model. *Experimental Gerontology*, **177**, Article ID: 112184. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112184>
- [31] Zhao, T. and Tian, G. (2022) Corrigendum: Potential Therapeutic Role of SIRT1 in Age-Related Hearing Loss. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**, Article 1099324. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1099324>
- [32] 高进良, 彭梦萍, 刘成, 等. 白藜芦醇减轻衰老小鼠听皮层线粒体氧化损伤[J]. 中华耳科学杂志, 2023, 21(4): 509-513.
- [33] Fang, J., Wu, H., Zhang, J., *et al.* (2022) A Reduced Form of Nicotinamide Riboside Protects the Cochlea against Aminoglycoside-Induced Ototoxicity by SIRT1 Activation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **150**, Article ID: 113071. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113071>
- [34] Hultcrantz, M., Simonoska, R. and Stenberg, A.E. (2006) Estrogen and Hearing: A Summary of Recent Investigations. *Acta Oto-Laryngologica*, **126**, 10-14. <https://doi.org/10.1080/00016480510038617>
- [35] Bonnard, Å., Bark, R. and Hederstierna, C. (2019) Clinical Update on Sensorineural Hearing Loss in Turner Syndrome and the X-Chromosome. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, **181**, 18-24. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31673>
- [36] Frisina, R.D., Ding, B., Zhu, X., *et al.* (2016) Age-Related Hearing Loss: Prevention of Threshold Declines, Cell Loss and Apoptosis in Spiral Ganglion Neurons. *Aging*, **8**, 2081-2099. <https://doi.org/10.18632/aging.101045>
- [37] Halonen, J., Hinton, A.S., Frisina, R.D., *et al.* (2016) Long-Term Treatment with Aldosterone Slows the Progression of Age-Related Hearing Loss. *Hearing Research*, **336**, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.001>
- [38] 丁文吉, 刘洋, 李琳, 等. 体内激素水平对老年性耳聋的影响[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(10): 1556-1558.
- [39] 陈琪, 赵立东, 王秋菊. 年龄相关性听力损失的易感基因研究进展[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2022, 30(5): 550-554.
- [40] Han, F., Yu, H., Tian, C., *et al.* (2012) A New Mouse Mutant of the Cdh23 Gene with Early-Onset Hearing Loss Facilitates Evaluation of Otoprotection Drugs. *The Pharmacogenomics Journal*, **12**, 30-44. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.60>
- [41] Cheng Y.F. (2019) Atoh1 Regulation in the Cochlea: More than Just Transcription. *Journal of Zhejiang University: Science B*, **20**, 146-155. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1600438>
- [42] Walters, B.J., Coak, E., Dearman, J., *et al.* (2017) *In vivo* Interplay between P27^{Kip1}, GATA3, ATOH1, and POU4F3 Converts Non-Sensory Cells to Hair Cells in Adult Mice. *Cell Reports*, **19**, 307-320. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.044>
- [43] Boettcher, F.A., Mills, J.H., Norton, B.L., *et al.* (1993) Age-Related Changes in Auditory Evoked Potentials of Gerbils. II. Response Latencies. *Hearing Research*, **71**, 146-156. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(93\)90030-5](https://doi.org/10.1016/0378-5955(93)90030-5)
- [44] Fernández Del Campo, I.S., Carmona-Barrón, V.G., Diaz, I., *et al.* (2024) Multisession Anodal Epidural Direct Current Stimulation of the Auditory Cortex Delays the Progression of Presbycusis in the Wistar Rat. *Hearing Research*, **444**, Article ID: 108969. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2024.108969>
- [45] 孙晋, 牟宏宇, 沈志豪, 等. 听力损失老年人佩戴助听器前后皮层听觉诱发电位与言语感知的研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2022, 30(1): 11-16.
- [46] Glick, H.A. and Sharma, A. (2020) Cortical Neuroplasticity and Cognitive Function in Early-Stage, Mild-Moderate Hearing Loss: Evidence of Neurocognitive Benefit from Hearing Aid Use. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article 93. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00093>
- [47] Gurgel, R.K., Duff, K., Foster, N.L., *et al.* (2022) Evaluating the Impact of Cochlear Implantation on Cognitive Func-

tion in Older Adults. *The Laryngoscope*, **132**, S1-S15. <https://doi.org/10.1002/lary.29933>

- [48] Moore, B.C.J. (2022) Listening to Music through Hearing Aids: Potential Lessons for Cochlear Implants. *Trends in Hearing*, **26**. <https://doi.org/10.1177/23312165211072969>