

慢性老年性疾病导致耳蜗血管纹损伤机制及预测方法

陈子尧¹ 仇静静² 崔丽梅² 孙岩^{2*}

1. 滨州医学院 山东烟台 264000

2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院耳鼻咽喉头颈外科 山东烟台 264000

摘要: 老年性耳聋 (presbycusis) 又称年龄相关性听力损失 (Age-related hearing loss, ARHL) 是全球老年人口中第二大常见疾病。目前老年性聋的发病机制复杂, 尚无有效的治疗方法, 探究其发病机制及预测方法是领域内亟待解决的难题。既往研究发现, 心血管疾病 (Cardiovascular disease, CVD) 等老年多发慢性疾病与老年性耳聋发生发展密切相关, 本文通过分析 CVD、糖尿病 (diabetes mellitus, DM)、高脂血症造成血管损伤的病理过程, 讨论了其引发耳蜗血管纹微血管损伤的机制; 并分析了年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的视网膜血管变性与耳蜗微血管损伤之间的关联。并根据耳蜗微血管损伤与视网膜血管变性的相关性, 提出了眼底荧光素血管造影或可以成为早期预测老年性耳聋的辅助检查。

关键词: 慢性老年性疾病; 老年性耳聋; 血管纹; 微血管损伤; 眼底荧光素血管造影

有研究^[1]指出老年性聋有可能是一种微循环障碍引起的慢性血管疾病。例如心血管疾病 CVD、DM、高脂血症均可通过促进患者听觉系统耳蜗血管纹微血管病变, 血管渗透性增加等变化, 最终导致老年性聋。本文旨在讨论 CVD、DM、高脂血症造成血管损伤的病理过程, 及其引发耳蜗血管纹微血管损伤最终导致老年性耳聋的机制。同时分析 AMD 的视网膜血管变性与耳蜗微血管损伤之间的关联; 根据视网膜血管病变与耳蜗微血管损伤的相关性, 提出了眼底荧光素血管造影或可以成为提前预测老年性耳聋的发作的检查手段。

1. CVD 引起微血管损伤进而导致老年性聋发病的作用机制

在临床中老年性耳聋患者中 70% 患有动脉粥样硬化, 且观察到耳聋轻重与动脉硬化程度呈正相关, 这表明心血管疾病过程本身可能会影响老年人的低频听力敏感性^[2]。鉴于耳蜗血管纹丰富的毛细血管供应及其对动脉血液供应中断的敏感性, 我们推测 CVD 可能通过减少耳蜗的血管供应来导致听力损失。内耳血管病变及血液流变学变化研究表明, CVD 可导致患者听觉系统血管渗透性增加, 影响细胞离子运输和营养代谢^[3]。

动脉粥样硬化导致内听动脉的硬化或收缩可引起流向耳蜗的血流减少, 导致营养供应不足、内耳的化学平衡遭到

破坏、立体纤毛死亡; 这反过来又影响毛细胞的电信号传递, 随后影响听觉神经的激活; 最终引起听力敏感度降低^[4]。2009 年 Friedland 等人发现, 低频听力损失与 CVD 和危险因素之间存在显著关联, 在控制年龄、高血压、糖尿病、吸烟和高脂血症等变量时, 低频老年性聋与颅内血管病变 (如中风和短暂性脑缺血发作) 显著相关; 与外周血管疾病、冠状动脉疾病和心肌梗死病史也有显著关联^[5], 进一步证实了该理论。

高血压导致的耳蜗血流不足可能是导致与年龄相关的听力损失的一种机制, 该机制已得到动物模型研究的支持^[6]。首先, 血压升高可引起平滑肌细胞过度增殖、脂类代谢异常、内皮细胞血管紧张素转化酶活性降低等改变, 导致血管壁增厚、结构壁破坏、舒张功能减弱, 构成高血压及动脉粥样硬化的病理基础^[7]。其次, 高血压可损害内皮一氧化氮源性血管舒张活性, 从而导致内皮细胞功能损伤。以上变化均可直接或间接引起耳蜗血管纹的毛细血管网络损伤。

2. DM 导致微血管损伤的机制

DM 导致的高血糖会对听觉系统功能造成严重的负面结果, 其中以微血管病变为主要损伤^[8]。临床研究中发现糖尿病患者的耳蜗血管会发生基底膜增厚, 血管壁显著扩张, 血管纹萎缩, 以及毛细胞和螺旋神经节细胞的缺失等一系列变化, 从而导致轻度至重度听力损失^[9]。持续高血糖引起体内

多种蛋白质非酶糖基化及由此形成的晚期糖基化终末产物 (Advanced glycation endproducts, AGEs) 可造成血管功能形态紊乱, 引起各种慢性退化性疾病, 加速人体的衰老。一方面, AGEs 可捕获渗出血管外可溶性血浆蛋白如富含胆固醇的低密度脂蛋白, 致其在局部堆积, 改变血管的功能形态, 促进动脉粥样硬化形成, 耳蜗的供血减少, 导致听力下降。另一方面, AGEs 可诱导血管平滑肌细胞的增殖、迁移和钙化等, 从而增加活性氧物质的产生, 降低一氧化氮的生物利用度和上调各种细胞因子或生长因子的产生^[10], 最终造成血管舒缩功能紊乱和毛细血管通透性的改变。

葡萄糖代谢异常导致多元醇途径 (polyol pathway, PP) 失调, 而 PP 的激活会导致血流动力学异常及血管功能损害。醛糖还原酶 (aldose reductase, AR) 是 PP 代谢的关键酶, 机体血糖正常时, AR 活性较低, 而在高糖环境中, AR 活性明显增强, 此时 PP 被激活, 生成大量的山梨醇, 造成了山梨醇在细胞内的大量堆积。山梨醇是强极性化合物, 具有较强的渗透性, 使细胞发生渗透性肿胀及损伤, 另一方面还会造成肌醇、钾离子丢失、细胞 Na⁺ K⁺ ATPase 活性下降, 扩血管类 PG 产生增加; 细胞结构和功能异常最终引起血流动力学异常; 醛糖增高还可导致胶原合成增加, 细胞外基质中胶原成分的非酶糖基化作用增强, 胶原降解减少促进基底膜增厚; 最终可导致耳蜗细胞内例子平衡失调及细胞代谢和血管功能损害^[11]。

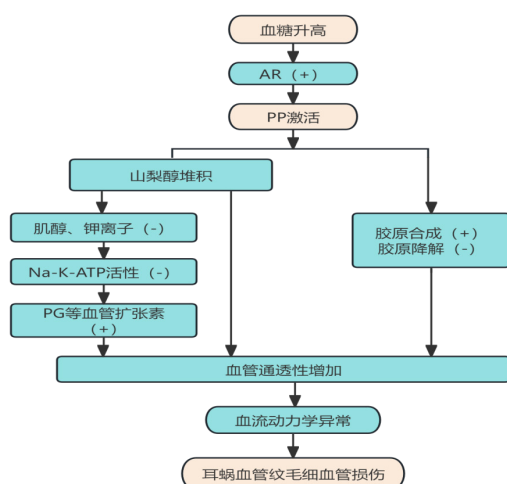


图1 多元醇途径导致微血管损伤的机制

3. 高脂血症导致微血管损伤的机制

高脂血症被认为可促进老年性耳聋的发展。高脂血症

会增加血液粘度并损伤血管^[12]; 降低小动脉弹性指数, 使血管内皮细胞功能性减弱, 同时过高的三酰甘油酯水平, 会对凝血因子产生激活作用, 从而增加血小板聚集能力, 诱发耳蜗微循环障碍^[13]; 增加的血浆脂质还会在耳蜗附近的小动脉中产生脂质沉积物并损害耳蜗神经细胞, 随后阻断发送给大脑的听觉信号。胆固醇水平增高会导致动脉硬化和管腔变窄, 耳蜗的缺血性损伤导致血管纹结构和功能破坏^[14]。血脂异常还会导致活性氧的产生增加和随后的细胞凋亡; 也可能破坏促凋亡因子和抗凋亡因子相互的平衡并加速听力损失的进展^[15]。此外, 高血脂往往伴随向心性肥胖, 2009年的研究确定了向心性肥胖与 ARHL 之间的关联^[16]。既往研究发现, 肥胖特别是向心性肥胖及其合并症通过胰岛素抵抗增加、脂联素水平降低导致老年性耳聋^[17]。胰岛素抵抗会减少内皮细胞一氧化氮的产生, 这可能会抑制血管舒张导致耳蜗血管灌注受损; 其次与胰岛素抵抗相关的 Na-K-2Cl 协同转运蛋白 1 下调, 导致耳蜗内电位下降及耳蜗微血管病, 加速老年性耳聋的发展^[18]; 且胰岛素抵抗导致 DM 的发展, 进一步促进老年性耳聋。脂联素与其受体结合后, 通过激活腺苷酸活化蛋白激酶、p38 丝裂原活化蛋白激酶和过氧化物酶体增殖物激活受体等信号分子发挥抗炎、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化等多种生物学作用^[19], 故而脂联素缺乏会导致老年性耳聋。

4. 视网膜脉管系统与中枢听觉处理病理有关

综上所述, CVD、DM、高脂血症等老年人常见的疾病都会引起耳蜗微血管损伤从而影响听力, 但由于解剖因素, 耳蜗微血管系统无法在体内直接检测; 所以目前需要一种更准确的流行病学研究参数, 来更好地预测耳蜗微血管病变程度。有研究证实, 视网膜病变是微血管疾病的标志物, 并且与脑微血管健康有关^[20]; 视网膜中央动脉的小血管损伤使血流减少, 导致视网膜微血管病变, 微血管疾病的后果可能延伸到耳蜗, 微血管视网膜体征可能为检查耳蜗血管纹微血管病变提供窗口^[21]。房室切口对应于小动脉和静脉交界处的变化, 也可以反映特定血管的变化, 例如前庭耳蜗动脉, 它供应负责高频信号编码的耳蜗基底端^[22]。故视网膜微血管异常可能作为全身性微血管损伤标志物, 来间接的反应耳蜗血管纹微血管病变程度。Istrate M 等人通过光学相干断层扫描和荧光素血管造影对受试者的检查也发现 AMD 与听力障碍的相关性有统计学意义^[23]。除了解剖学上的相关性以

外, 视网膜和耳蜗损伤之间的关联的一种潜在分子机制可能是黑色素功能障碍。由于富含黑色素的细胞在外视网膜和内耳中均存在, 黑色素降解可能是老年人听力和视力同时受损的主要原因, 该理论已经得到了临床的验证^[23]。视网膜色素上皮 (RPE) 中的黑色素可保护感光细胞免受光相关毒性, 并在 AMD 的发病机制中起关键作用。耳蜗的黑色素细胞主要定位于血管纹结构中, 血管纹中的耳蜗血迷路屏障 (blood-labyrinth barrier BLB) 周围常驻有巨噬样色素细胞。巨噬样色素细胞起源于耳蜗神经嵴黑色素细胞, 随着发育迁移至耳蜗血管纹具有黑素细胞的特性, 其内含有大量的黑色素和表达黑素细胞标记蛋白。大量的研究证实^[24], 黑色素通过缓冲钙、清除重金属、外源蛋白质及脂质、促进抗氧化活性而维持组织稳态, 达到对老年性耳聋的保护作用。目前由于研究的样本量小, 暂时无法得出明确的结论, 但是视网膜脉管系统与中枢听觉处理病理有关, 我们有理由相信视网膜脉管系统可能在早期检测和干预老年性耳聋中发挥重要作用。

总结: CVD、DM、高脂血症等老年人常见的慢性疾病都会导致微血管损伤, 从而引发耳蜗血管纹微血管的损伤, 导致老年性耳聋; 鉴于视网膜血管变化可能延伸到耳蜗微血管系统的特点, 可以通过眼底荧光血管造影间接预测耳蜗微血管系统的风险, 弥补耳蜗微血管系统不能在体内直接检测的不足。

参考文献:

- [1] 陈雪萌, 宋琦. 老年性聋病因及发病机理的认识进展 [J]. 中华耳科学杂志, 2023, 21(02): 145-149.
- [2] Helzner EP, Cauley JA, Pratt SR, et al. Race and Sex Differences in Age-Related Hearing Loss: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Amer Geriatr Soc.* 2005;53:2119 - 2127.
- [3] 许庆庆, 郭维维, 翟所强, 等. 耳蜗血管纹细胞离子转运的研究进展 [J]. 中华耳科学杂志, 2015, 13(01): 30-36.
- [4] 陈克光, 戴培东. 耳蜗血流调节及其与内耳疾病的关系 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2012, 12(06): 401-403. DOI:10.14166/j.issn.1671-2420.2012.06.025.
- [5] Friedland DR, Cederberg C, Tarima S. Audiometric pattern as a predictor of cardiovascular status: development of a model for assessment of risk. *Laryngoscope.* 2009 Mar;119(3):473-86. doi: 10.1002/lary.20130. PMID: 19235737.
- [6] Nakashima T, Naganawa S, Sone M, et al. Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Rev.* 2003;43(1):17 - 28.
- [7] 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).
- [8] Fukushima H., Cureoglu S., Schachern P.A., Kusunoki T., Oktay M.F., Fukushima N., et al. Cochlear changes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:100 - 106.
- [9] Frisina S T, Mapes F, Kim S, et al. Characterization of hearing loss in aged type II diabetics [J]. *Hear Res.* 2006, 211(1-2): 103-13.
- [10] 李轶, 刘会占, 龚树生, 等. 耳蜗毛细胞与血管纹的相互依存关系的研究 [J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(03): 475-480.
- [11] Williamson JR, Chang K, Frangos M, et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes.* 1993;42:801 - 813.
- [12] 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.
- [13] Guo Y., Zhang C., Du X., Nair U., Yoo T.J. Morphological and functional alterations of the cochlea in apolipoprotein E gene deficient mice. *Hear. Res.* 2005;208:54 - 67.
- [14] Nomiya R, Nomiya S, Kariya S, et al. Generalized arteriosclerosis and changes of the cochlea in young adults [J]. *Otol Neurotol,* 2008, 29(8): 1193-7.
- [15] De Mello A.H., Costa A.B., Engel J.D.G., Rezin G.T. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sci.* 2018;192:26 - 32. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.019.
- [16] Hwang J.H., Wu C.C., Hsu C.J., Liu T.C., Yang W.S. Association of central obesity with the severity and audiometric configurations of age-related hearing impairment. *Obesity.* 2009;17:1796 - 1801.
- [17] Tang TH, Hwang JH, Yang TH, Hsu CJ, Wu CC, Liu TC. Can Nutritional Intervention for Obesity and Comorbidities Slow

Down Age-Related Hearing Impairment? *Nutrients*. 2019 Jul 21;11(7):1668.

[18]Seidman M.D., Quirk W.S., Shirwany N.A. Mechanisms of alterations in the microcirculation of the cochlea. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999;884:226 – 232.

[19]Guo Y., Zhang C., Du X., Nair U., Yoo T.J. Morphological and functional alterations of the cochlea in apolipoprotein E gene deficient mice. *Hear. Res.* 2005;208:54 – 67.

[20]Wong TY, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*. 2001;358(9288):1134–1140.

[21]Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122(1):200–210.

[22]Mei X, Atturo F, Wadin K, et al. Human inner ear blood supply revisited: the Uppsala collection of temporal bone: an international resource of education and collaboration. *Ups J Med Sci.* 2018;123(3):131–142.

[23]Istrate M, Hasbei-Popa M, Iliescu DA, et al. Dual Sensory Impairment: The Correlation between Age Related Macular Degeneration and Sensorineural Hearing Loss. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 14;58(2):291.

[24]Gu J, Tong L, Lin X, et al. The disruption and hyperpermeability of bloodlabyrinth barrier mediates cisplatin-induced ototoxicity [J]. *Toxicol Lett*, 2022, 354: 56–6.

作者简介:

陈子尧（1990—），女，汉族，湖北省荆州市人，本科，单位：滨州医学院；学生，研究方向：老年性耳聋。