

老年性聋的发病机制及干预研究进展

贺祖宏 李明 邹圣宇 丁言言 苏红果 韦春江 韦新风 慕雨容 孔维佳

华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉头颈外科, 武汉 430022

通信作者: 孔维佳, Email: entwjkong@hust.edu.cn

Research progress on pathogenesis and intervention of presbycusis

He Zuhong, Li Ming, Zou Shengyu, Ding Yanyan, Su Hongguo, Wei Chunjiang, Wei Xinfeng, Mu Yurong, Kong Weijia

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Kong Weijia, Email: entwjkong@hust.edu.cn

Fund program: National Natural Science Foundation of China (Key Program) (81230021); National Natural Science Foundation of China (General Program) (81873700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20191218-00763

【摘要】 老年性聋是指随着年龄的增加逐渐发生的以高频听力下降为主的感音神经性听力损失,其发病原因及机制复杂,目前缺乏有效的临床治疗手段。本文从发病机制,病理分型,诊断标准及干预措施等方面做一系统综述。

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81230021); 国家自然科学基金面上项目 (81873700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20191218-00763

老年性聋 (presbycusis) 又称为年龄相关性听力损失 (age-related hearing loss, ARHL), 是与年龄相关的听力损失累积的病理生理变化。其特征是进行性、不可逆的双侧对称性感音神经性听力损失。据世界卫生组织报道,老年性聋是全球老年人口中第二大常见疾病,也是全球第三大流行疾病。预计到 2025 年,随着世界人口老龄化,60 岁以上人口将超过 12 亿,其中超过 5 亿人将患老年性聋^[1]。老年性聋对老年人的身心有不利影响,如引起交流障碍、感觉剥夺可能导致认知改变、社交孤立、抑郁等不良影响^[2]。老年性聋的发病机制复杂,目前尚无特效的治疗方法,主要是使用人工听觉技术补偿听力损失,辅助以药物延缓老年性聋的发病进展。近年来,随着科学技术的发展,针对老年性聋的分子机制研究也得到极大进展。本文就老年性聋的病因、发病机制及干预进展等作一综述。

一、老年性聋的发病机制

老年性聋的病因被认为涉及多种因素的相互作用,包括衰老、氧化损伤、遗传因素及环境因素等^[3]。氧自由基学说是机体衰老的主要机制之一。耳蜗包括了许多代谢活跃的组织,其在进行声音转换及对耳蜗内电位的维持时都需要大量的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 在进行高能代谢时将产生大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 又称自由基^[4-5]。ROS 造成的氧化损伤被认为在老年性聋的发病中起到了重要作用^[6-9]。随着年龄的增长,ROS

的产生也增加,过量的 ROS 产生将导致细胞内抗氧化系统的受损和线粒体的损伤,进而引起细胞毒性反应和细胞损伤^[10-12]。线粒体作为自由基主要的攻击目标,ROS 的增加将导致线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的突变和缺失增加^[13],而 mtDNA 的突变缺失被认为是导致老年性听力损失的重要影响因素^[14-16]。在众多与机体衰老相关的假说中还包括:①老化端粒酶假说,提出细胞衰老与端粒长度的缩短和端粒末端转移酶的活性有关^[17];②分化障碍假说,提出衰老是由于正常基因的活性降低或损伤基因的活性得到活化所致^[18];③老化线粒体时钟假说,即老化膜假说,认为衰老与细胞保护及修复能力的降低导致代谢物质的长期积累及 ROS 损伤细胞膜结构有关^[19]。除上述学说与假说外,老年性耳聋的发生可能还与下列因素有关。

1. 噪声暴露: 长期外部环境噪声是导致老年性耳聋的重要因素。有学者认为,听力下降与噪声暴露有关,并且噪声暴露停止之后影响可能还会持续^[20]。长期的环境噪声可对人的听力造成潜在性损伤,待其步入老年后老年性聋的发病率明显升高^[21]。

2. 耳毒性药物: 老年人对药物的吸收、分布、代谢和排泄均发生改变,肝脏代谢、肾脏代谢和清除速度明显降低^[22],长期使用耳毒性药物可导致感音神经性聋^[23]。老年人使用的药物,如氨基糖苷类抗生素、利尿剂、抗心律失常药物奎尼丁等均可能导致听力损失^[24]。

3. 内耳的血管病变:动脉硬化是人类衰老的表现,也会影响听觉系统的血管,影响氧的交换,导致代谢障碍^[25]。一项动物实验结果显示,在老年 C57 小鼠中,血管内皮生长因子受体在内耳的表达上调,纹状体血管密度减少^[26],提示内耳的血管病变可能与年龄相关性听力下降有关。内耳的血管损害导致的血流动力学改变是老年性耳聋的原因之一^[27]。一些学者用老年 C57BL/6J 小鼠模型来研究关于血管内皮生长因子受体在内耳的表达^[26],发现血管异常与年龄相关性听力下降可能存在相关。

4. 神经递质与神经活性物质的改变:谷氨酸盐是一种中枢神经兴奋性突触递质,其兴奋性被用于揭示老化进程中与低氧和局部缺血相关的脑损伤^[28]。突触后神经元受体可能会受到谷氨酸盐过度释放直接或者间接的刺激,导致离子的涌入,并随之带入大量的水,最终引起树突的急性水肿^[29],并最终导致细胞的死亡。谷氨酸盐也是耳蜗毛细胞和听神经树突之间的神经递质^[30],因此这种毒性损伤也发生在耳蜗 Corti 器的急性损伤中,引起放射状神经纤维的水肿和 I 型神经元缺失^[31],从而导致老年性聋的发生。

5. 饮食和相关因素:研究发现,长期高脂饮食的动物,在多种器官中出现氧化应激增加及线粒体功能失调^[32]。高脂血症可能使血脂代谢紊乱,血液黏滞度升高以及血小板聚集性增强^[33],导致毛细胞及支持细胞破坏,耳蜗神经及螺旋神经节退行性病变,从而造成内耳损伤^[34]。

6. 相关基因突变:有研究表明,线粒体 DNA 或核 DNA 中产生的特定突变影响线粒体功能,导致老化过程中耳蜗组织的氧化损伤、毛细胞和螺旋神经元的相关损失增加,进而导致 ARHL^[35]。老年性聋患者的颞骨切片中线粒体 DNA 缺失突变与正常听力对照组相比有所增加^[3]。

7. 表观遗传学的改变:研究发现,缝隙连接蛋白 (Connexin26, Cx26) 表达在老年性聋的动物模型中下调^[36],表明在衰老过程中缝隙连接的功能可能下降^[37]。目前已鉴定多种 Cx26 发生翻译后修饰,包括乙酰化、羟化、 γ -羧基化、甲基化和磷酸化,其中一些翻译后修饰发生在引起耳聋的突变位点^[38]。Cx26 水平的降低可能影响高能代谢物的分解,并促进老年性聋的进展^[39]。

8. 其他因素:研究发现,老年沙鼠的耳蜗侧壁的 Na^+/K^+ -ATP 酶活性下降^[40],导致耳蜗内电位下降^[41],进而影响耳蜗正常的生理功能。

二、老年性聋的分型

1964 年, Schuknecht 根据不同的发病机制将老年性聋分为以下 4 型^[42]。

1. 感音型:该型患者诊断依赖于组织病理学检查时发现的耳蜗基底毛细胞损失。Schuknecht 将这种组织病理学发现与听力图相关联,该型患者的听力图通常表现出高频区急剧下降(从 1 000 Hz 开始)的听力曲线,高频区表现为严重的听力损失^[43]。毛细胞中最早的显著退行性变化影响纤毛功能,随之 Corti 器出现扭曲扁平改变,而后出现支持细胞和毛细胞的缺失。两种细胞的顶端细胞质中均出现脂褐

素聚集。这种积累与溶酶体的存在有关,表明酶活性消耗。

2. 神经型:当耳蜗中神经元丢失超过 50% 时称为神经性老年性耳聋。在患者整个耳蜗中观察到神经元的进行性丧失^[44]。该型听力图常表现为从低频至高频逐渐下降的听力曲线。此亚型的临床表现多为运动无力及协调问题、易怒、记忆丧失和智力退化。

3. 代谢型:其定义为患者 30% 或更多的血管纹组织受到损伤。血管纹被认为在内耳动态平衡中具有重要的功能,特别是在蜗内电位的产生和维持中发挥重要作用^[45]。此型患者听力图表现为几近平坦的听力曲线,高频区出现略微的听力下降。

4. 耳蜗传导型:此型患者病理学检查发现,耳蜗没有或者仅在基底段出现极少量的毛细胞损失。该型没有明显的耳蜗病理学改变,听力学损失可能是由基底膜硬化或蜗管运动功能受损造成。其表现为下降的听力曲线^[42]。

1993 年, Schuknecht 等在此基础上又增加了 2 种老年性聋亚型^[43]。

5. 混合型:此型定义为患者听觉系统中观察到多于 1 处结构出现显著的年龄相关病变,常包含多种类型的听力损失,故此类型患者没有特定的听力曲线图。

6. 不确定型:当患者的听觉系统不存在任何结构发生显著的年龄相关病变时,可归为不确定型老年性聋。

当患者听力受损时,年龄相关性病变不仅涉及上述耳蜗的细胞结构,还影响中枢神经系统的功能,特别是听觉皮层和额叶功能。后者可能与年龄增长有关,并且当中央听觉区域结构完整性下降时,其言语识别能力逐步减弱^[46]。2012 年美国听力学会提出一种观点,认为中枢性老年性聋 (central presbycusis) 是随着年龄逐渐增大,中枢系统对听觉认知及(或)言语识别的处理能力逐渐减弱的一种疾病,其症状主要为言语理解能力和听力认知障碍^[47]。

三、老年性聋对老年人认知及生活质量的影响

流行病学调查报道,我国老年性聋患者有 1 540 万^[48]。随着人口老龄化的加剧,我国老年性耳聋的发生率将逐渐增加。老年性聋常见的临床表现为双侧渐进性感音神经性耳聋,多以高频听力下降为主,常伴言语识别率降低。听力障碍将会导致老年人交流障碍,还会引发多种心理问题,严重影响老年人的生活质量及家庭关系、社会和谐。研究发现,老年性聋患者由于听力下降明显,与外界交流能力明显下降^[49]。有学者研究评价了老年性聋与认知障碍的相关性,发现老年性聋和轻度认知功能障碍有明显相关性^[50],中度听力损失的老年人伴发认知功能障碍的几率是正常听力人群的 1.4 倍,重度听力损失伴发认知功能障碍的几率则是正常听力人群的 1.6 倍^[51]。近年来, Gate 等^[52]提出中枢性老年性聋可能是阿尔兹海默症发病的先兆。因此,早期进行听力学评价和诊断、尽早预防和干预,将改善老年性聋患者的生活质量。

四、老年性聋的诊断

2007 年《柳叶刀》提出了老年性聋的诊断标准,具体

如下^[53]。

1. 病史和临床表现:老年性耳聋的危险因素包括噪音暴露、吸烟、用药、高血压和家族史。大量暴露于工作场所噪音,娱乐性噪音的人更易出现高频听力损失。吸烟亦与高频听力损失有关。使用氨基糖苷类抗生素、顺铂和利尿剂等均可能导致听力损失。此外,应评估患者是否有抑郁症和认知功能障碍,以排除隐匿性听力损失。听力损失患者通常伴有耳鸣,临床医生还应注意排除导致此类症状的其他疾病(如听神经瘤等)。

2. 体格检查:患者耳廓去除后,耳部体格检查通常正常。耳廓是引起老年人听力下降和助听器故障的常见原因,10%碳酸氢钠溶液是一种常用的耳廓溶解剂。半透明鼓膜的浑浊化对声音的传导并没有影响,仅仅是衰老的表现。

3. 筛查:通过给患者简单的提问,比如“你是否有听力障碍?”,可作为老年性耳聋简易且有效的筛查方法之一。老年听力障碍筛查量表(hearing handicap inventory for the elderly screening, HHIE-S)被广泛用于筛查老年性耳聋。标准听力筛查计在 1 kHz、2 kHz 和 3 kHz 的频率对应的声强应分别达到 25 dB、40 dB 和 60 dB,青年人群在任意频率听阈超过 25 dB 或 60 岁以上人群听阈超过 40 dB 都需要进行明确的评估。影像学检查通常只在患者听力损失为单侧或明显不对称,或者听力图无法解释耳鸣时进行。若患者近期未进行体检,则应注意排除糖尿病、肾功能不全,高血压和高脂血症等疾病。

4. 中枢听觉检查:当患者标准外周听觉检查的结果和病史之间存在很大差异时,需要进行中枢听觉检查。语音理解能力通常随着语音平衡词的出现而有所改善,当过度刺激耳蜗时,言语识别将出现失真。中枢性老年性耳聋患者在高信号强度下的语音识别可能会降低 20% 以上。常用的中枢听觉检查方法包括同侧竞争(ipsilateral competing message)的合成语句测试(synthetic sentence identification, SSI-ICM)和对侧竞争(contralateral competing message)的合成语句测试(SSC-CCM),且 SSI-ICM 检测更敏感。其他测试方法包括噪声下言语感知(speech perception in noise, SPIN)测试和交错扬扬格词(staggered spondaic word, SSW)测试。这两种方法都是使用准备好的言语材料来评估患者中枢听觉功能。

然而,上述诊断标准尚未提出如何对筛查人群进行听力评估。根据老年性耳聋的定义、分型及临床表现,老年性耳聋的听力评估还包括以下几种方法。①当患者临床听学校检查结果中,纯音测听结果为感音神经性听力损失,纯音听力图显示为高频缓降型、高频陡降型或平坦型时,通过扩展高频测听和耳声发射可发现听觉退化的早期表现^[54]。②阈上功能测试可判断患者有无重振现象,帮助临床医生区分耳蜗与蜗后病变,患者耳蜗性听力损失出现时,重振现象呈阳性。③畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emissions, DPOAE)与听觉脑干反应(auditory brainstem

response, ABR)联合应用可以帮助医生了解患者内耳毛细胞和听神经功能。老年性聋患者中耳功能正常,声导抗鼓室图为 A 型^[55]。④言语识别率检查检查显示,老年性聋患者言语识别率降低者较多,且与纯音听力下降的程度常不一致。部分患者纯音听力图仅示轻、中度损害,但其言语识别率却明显下降;部分患者以听觉外周病变为主的患者,言语识别率轻度降低,而纯音测听下降明显^[56]。

五、老年性聋的预防措施及干预方法

目前通过积极预防,药物和手术治疗等手段可以在一定程度上延缓老年性聋的发生发展,改善患者听力,提高患者生活质量。

1. 预防措施:根据老年性聋的病因及各种学说、假说及影响因素,老年性聋的预防包括:①注意饮食、减少高脂肪食物的摄入^[57],脂质代谢障碍可致内耳血液供应减少,血清和内耳组织中过氧脂质增多,从而引起内耳损伤;②避免接触噪声^[58],在噪声环境下应佩戴耳塞,对于刺激性声音应当远避或掩耳,以免损伤鼓膜及内耳毛细胞;③改善脑部及内耳血液循环:通过手术治疗可改善局部血液循环,使内耳可逆损害部分恢复功能^[59];④适当运动并注意劳逸结合:研究表明,长期运动可以通过减少炎症和年龄相关的毛细损失,延迟老年性耳聋的进展^[60]。

2. 干预方法:干预方法主要包括以下几种方式。①一般药物治疗,首先治疗与老年性聋密切相关的原发病如高血压、高脂血症、糖尿病等,此类疾病可导致内耳微循环障碍,是老年性聋的重要诱因^[61],其次是采用扩血管、营养神经等药物,进一步延缓听觉神经的退行性变^[62]。②佩戴人工听觉装置,针对老年性聋听力损失,助听器是一种提高声音强度的装置,可帮助一些听力障碍患者充分利用残余听力,进而补偿聋耳的听力损失,一般来说中度听力损失者使用助听器后获益最大^[63]。助听器根据声波传导途径可大致分为气导助听器和骨导助听系统,气导助听器根据佩戴方式分为耳背式、耳道式、耳内式;骨导助听系统分为骨导助听器、骨锚助听器、振动声桥、骨桥、口内振动骨导助听器等^[64]。除助听器之外,人工耳蜗(CI)亦应用于老年性聋^[65-66]。在过去的二十年中,基于语言感知结果的几项研究比较了年轻和年长的成人 CI 接受者,接受 CI 的老年人在语言感知性能评分方面取得了显著的改善,且老年人可以继续受益于长期使用的人工耳蜗植入术^[67]。但就人工耳蜗植入对认知是否有益处,结果尚无定论。③神经因子与基因治疗,相关研究的免疫组织学和 ABR 结果显示,通过神经营养因子治疗的患者出现耳蜗病变水平的降低,提供了其具有保护作用的有力证据^[68]。基因治疗也是目前研究的热点。有研究证实 Math1 基因可促进毛细胞生长,从而促进小鼠听觉功能的恢复^[69]。除此之外,ROS 与老年性聋密切相关,线粒体是 ROS 的主要来源,一些人体研究试图找到常见线粒体突变与老年性聋之间的关联,最常见的线粒体缺失称为 mtDNA4977 片段缺失或常见缺失(common deletion, CD),人类颞骨研究中,CD 已被证明与感音神经性耳聋有

关^[70]。近年来,全基因组关联研究(GWAS)试图鉴定可能与 ARHL 相关的单核苷酸多态性(SNP)^[71]。一项针对欧洲人群的 GWAS 研究中发现了一些与 ARHL 关联性较强的 SNP,其中 rs161927 位于代谢型谷氨酸受体-7 基因(GRM7)的紧邻下游,且 GRM7 已被认为在 ARHL 中起作用^[72]。Falah 等证实了来自伊朗 ARHL 受试者的外周血样本中 BAK1 基因表达和 BAK1/BCL2 比率的上调,其认为外周血样本中的基因表达变化可以用作早期检测的、快速且简单的生物标志物^[73]。研究提示,CCR3 和 GILZ 基因在老年性聋的发病机制中起重要作用,可能是通过调节趋化因子受体,T 细胞凋亡或 T 细胞激活途径^[74]。因此,CCR3 和 GILZ 基因也可用作潜在的老年性聋的生物标志物。

目前,老年性聋病因尚不十分明确,干预方法主要以改善听力为主。患者受益于改进的人工听觉技术。人工耳蜗植入物的适应证也得到了扩展。尽管在内耳再生与基因治疗方面取得了长足的科学研究进展,并且正在进行一些早期临床研究,但临床应用的道路尚漫长,有待更深入的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Vaisbuch Y, Santa Maria PL. Age-related hearing loss: innovations in hearing augmentation otolaryngol[J]. Clin North Am, 2018,51(4):705-723. DOI: 10.1016/j.otc.2018.03.002.
- [2] Tu NC, Friedman RA. Age-related hearing loss: Unraveling the pieces[J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2018, 3(2): 68-72. DOI: 10.1002/lio2.134.
- [3] Yamasoba T, Lin FR, Someya S, et al. Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways[J]. Hear Res, 2013, 303: 30-38. DOI: 10.1016 / j. heares.2013.01.021.
- [4] Liu XZ, Yan D. Ageing and hearing loss[J]. J Pathol, 2007,211 (2):188-197. DOI: 10.1002/path.2102.
- [5] Böttger EC, Schacht J. The mitochondrion: a perpetrator of acquired hearing loss[J]. Hear Res, 2013, 303: 12-19. DOI: 10.1016/j.heares.2013.01.006.
- [6] Someya S, Prolla TA. Mitochondrial oxidative damage and apoptosis in age-related hearing loss[J]. Mech Ageing Dev, 2010,131(7-8):480-486. DOI: 10.1016/j.mad.2010.04.006.
- [7] Darrat I, Ahmad N, Seidman K, et al. Auditory research involving antioxidants[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 15(5): 358-363. DOI: 10.1097 / MOO.0b013e3282efa641.
- [8] Seidman MD. Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis[J]. Laryngoscope, 2000, 110(5 Pt 1): 727-738. DOI: 10.1097/00005537-200005000-00003.
- [9] Yamasoba T, Someya S, Yamada C, et al. Role of mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA mutations in age-related hearing loss[J]. Hear Res, 2007, 226(1-2): 185-193. DOI: 10.1016/j.heares.2006.06.004.
- [10] Jiang H, Talaska AE, Schacht J, et al. Oxidative imbalance in the aging inner ear[J]. Neurobiol Aging, 2007, 28(10): 1605-1612. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.025.
- [11] Coling D, Chen S, Chi LH, et al. Age-related changes in antioxidant enzymes related to hydrogen peroxide metabolism in rat inner ear[J]. Neurosci Lett, 2009, 464(1): 22-25. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.015.
- [12] Mikhed Y, Daiber A, Steven S. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(7): 15918-15953. DOI: 10.3390/ijms160715918.
- [13] Barja G. Free radicals and aging[J]. Trends Neurosci, 2004, 27 (10):595-600. DOI: 10.1016/j.tins.2004.07.005.
- [14] Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial deafness[J]. Ear Hear, 2003, 24(4): 303-313. DOI: 10.1097 / 01. AUD.0000079802.82344.B5.
- [15] Fischel-Ghodsian N, Kopke R. D, Ge XX. Mitochondrial dysfunction in hearing loss[J]. Mitochondrion, 2004, 4(5-6): 675-694. DOI: 10.1016/j.mito.2004.07.040.
- [16] Pickles JO. Mutation in mitochondrial DNA as a cause of presbycusis[J]. Audiol Neurotol, 2004, 9(1): 23-33. DOI: 10.1159/000074184.
- [17] Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing[J]. Mech Ageing Dev, 2008, 129(1-2): 3-10. DOI: 10.1016 / j. mad.2007.11.007.
- [18] Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points [J]. Cell, 2004,116(2):205-219. DOI: 10.1016/s0092-8674(04) 00046-7.
- [19] Moon H, Baek D, Lee B, et al. Soybean ascorbate peroxidase suppresses Bax-induced apoptosis in yeast by inhibiting oxygen radical generation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002,290(1):457-462. DOI: 10.1006/bbrc.2001.6208.
- [20] Gates GA, Schmid P, Kujawa SG, et al. Longitudinal threshold changes in older men with audiometric notches[J]. Hear Res, 2000, 141(1-2): 220-228. DOI: 10.1016 / s0378-5955(99) 00223-3.
- [21] Alvarado JC, Fuentes-Santamaría V, Gabaldón-Ull MC, et al. Age-Related Hearing Loss Is Accelerated by Repeated Short-Duration Loud Sound Stimulation[J]. Front Neurosci, 2019,13:77. DOI: 10.3389/fnins.2019.00077.
- [22] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly [J]. Drug Metab Rev, 2009, 41(2): 67-76. DOI: 10.1080 / 03602530902722679.
- [23] Liberman MC, Kujawa SG. Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms[J]. Hear Res, 2017, 349: 138-147. DOI: 10.1016 / j. heares.2017.01.003.
- [24] Drug-induced deafness[J]. Jama, 1973, 224(4): 515-516. DOI: 10.1001/jama.1973.03220170041009.
- [25] Pirodda A, Brandolini C, Borghi C. The influence of systemic circulation on hearing: The reliability of a different impact of microcirculatory defects and atherosclerosis[J]. Med Hypotheses, 2016,91:6-8. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.03.010.
- [26] Clinkard D, Amoodi H, Kandasamy T, et al. Changes in the cochlear vasculature and vascular endothelial growth factor and its receptors in the aging c57 mouse cochlea[J]. ISRN Otolaryngol, 2013,2013:430625. DOI: 10.1155/2013/430625.
- [27] Carraro M, Harrison RV. Degeneration of stria vascularis in age-related hearing loss; a corrosion cast study in a mouse model[J]. Acta Otolaryngol, 2016, 136(4): 385-390. DOI: 10.3109/00016489.2015.1123291.
- [28] Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology[J]. J Nutr, 2000, 130(4S Suppl):1007S-15S. DOI: 10.1093/jn/130.4.1007S.
- [29] Pujol R, Rebillard G, Puel JL, et al. Glutamate neurotoxicity

- in the cochlea: a possible consequence of ischaemic or anoxic conditions occurring in ageing[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1990,476:32-36. DOI: 10.3109/00016489109127253.
- [30] Pangrsic T, Vogl C. Balancing presynaptic release and endocytic membrane retrieval at hair cell ribbon synapses[J]. *FEBS letters*, 2018, 592(21): 3633-3650. DOI: 10.1002 / 1873-3468.13258.
- [31] Pujol R, Rebillard G, Puel JL, et al. Glutamate neurotoxicity in the cochlea: a possible consequence of ischaemic or anoxic conditions occurring in ageing[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1990,476:32-36. DOI: 10.3109/00016489109127253.
- [32] Du Z, Yang Y, Hu Y, et al. A long-term high-fat diet increases oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in the inner ear of D-galactose-induced aging rats[J]. *Hear Res*, 2012, 287(1-2):15-24. DOI: 10.1016/j.heares.2012.04.012.
- [33] Sener A, Ozsavci D, Oba R, et al. Do platelet apoptosis, activation, aggregation, lipid peroxidation and platelet-leukocyte aggregate formation occur simultaneously in hyperlipidemia? [J]. *Clin Biochem*, 2005, 38(12): 1081-1087. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.09.005.
- [34] Martín Villares C, San Román Carbajo J, Domínguez Calvo J, et al. [Lipid profile and hearing-loss aged-related] [J]. *Nutr Hosp*, 2005,20(1):52-57.
- [35] Tavanai E, Mohammadkhani G. Role of antioxidants in prevention of age-related hearing loss: a review of literature[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(4): 1821-1834. DOI: 10.1007/s00405-016-4378-6.
- [36] Wu X, Wang Y, Sun Y, et al. Reduced expression of Connexin26 and its DNA promoter hypermethylation in the inner ear of mimetic aging rats induced by d-galactose[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3): 340-346. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.063.
- [37] Martinez AD, Acuna R, Figueroa V, et al. Gap-junction channels dysfunction in deafness and hearing loss[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(2): 309-322. DOI: 10.1089 / ars.2008.2138.
- [38] Locke D, Bian SJ, Li H, et al. Post-translational modifications of connexin26 revealed by mass spectrometry[J]. *Biochem J*, 2009, 424(3):385-398. DOI: 10.1042/BJ20091140.
- [39] Wu X, Wang Y, Sun Y, et al. Reduced expression of Connexin26 and its DNA promoter hypermethylation in the inner ear of mimetic aging rats induced by d-galactose[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3): 340-346. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.063.
- [40] Spicer SS, Schulte BA. Spiral ligament pathology in quiet-aged gerbils[J]. *Hear Res*, 2002, 172(1-2): 172-185. DOI: 10.1016/s0378-5955(02)00581-6.
- [41] Gratton MA, Smyth BJ, Lam CF, et al. Decline in the endocochlear potential corresponds to decreased Na, K-ATPase activity in the lateral wall of quiet-aged gerbils[J]. *Hear Res*, 1997, 108(1-2):9-16. DOI: 10.1016/s0378-5955(97) 00034-8.
- [42] Schuknecht HF. Further observations on the pathology of presbycusis[J]. *Arch Otolaryngol*, 1964, 80: 369-382. DOI: 10.1001/archoto.1964.00750040381003.
- [43] Schuknecht HF, Gacek MR. Cochlear pathology in presbycusis [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1993, 102(1 Pt 2): 1-16. DOI: 10.1177/00034894931020S101.
- [44] Bianchi LM, Conover JC, Fritzsche B, et al. Degeneration of vestibular neurons in late embryogenesis of both heterozygous and homozygous BDNF null mutant mice[J]. *Development*, 1996,122(6):1965-1973.
- [45] Hirai S, Cureoglu S, Schachern A.P, et al. Large vestibular aqueduct syndrome: a human temporal bone study[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(11): 2007-2011. DOI: 10.1097 / 01.mlg.0000237673.94781.0a.
- [46] Eckert MA, Walczak A, Ahlstrom J, et al. Age-related effects on word recognition: reliance on cognitive control systems with structural declines in speech-responsive cortex[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2008, 9(2): 252-259. DOI: 10.1007 / s10162-008-0113-3.
- [47] Parham K, Lin FR, Coelho DH, et al. Comprehensive management of presbycusis: central and peripheral[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148(4): 537-539. DOI: 10.1177/0194599813477596.
- [48] Ji F, Chen AT, Wang QJ. Hearing loss in the aged: Status and interventions in China[J]. *Hearing Balance Commun*, 2015,13 (2): 51-57. DOI: 10.3109/21695717.2015.1032719.
- [49] 朱玉华, 冀飞, 于宁, 等. 北京某社区老年人群听力水平分布情况及自我认知能力的调查研究[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2013, (3): 185-187. DOI: 10.3969 / j. issn.1672-4933.2013.03.005.
- [50] Quaranta N, Coppola F, Casulli M, et al. The prevalence of peripheral and central hearing impairment and its relation to cognition in older adults[J]. *Audiol Neurotol*, 2014, 19 Suppl 1:10-14. DOI: 10.1159/000371597.
- [51] Davies HR, Cadar D, Herbert A, et al. Hearing Impairment and Incident Dementia: Findings from the English Longitudinal Study of Ageing[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017,65(9): 2074-2081. DOI: 10.1111/jgs.14986.
- [52] Gates GA, Anderson ML, McCurry SM, et al. Central auditory dysfunction as a harbinger of Alzheimer dementia[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 137(4): 390-395. DOI: 10.1001/archoto.2011.28.
- [53] Gates GA, Mills JH. Presbycusis[J]. *Lancet*, 2005, 366(9491): 1111-1120. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67423-5.
- [54] Lee J, Dhar S, Abel R, et al. Behavioral hearing thresholds between 0.125 and 20 kHz using depth-compensated ear simulator calibration[J]. *Ear Hear*, 2012, 33(3): 315-329. DOI: 10.1097/AUD.0b013e31823d7917.
- [55] 孔维佳. 老年性聋的研究进展[J]. *中国医学文摘(耳鼻咽喉科学)*, 2010, (3): 159-160. DOI: 10.19617 / j. issn1001-1307.2010.03.018.
- [56] 黄兆兆, 汪吉宝, 孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008,.
- [57] Kurien M, Thomas K, Bhanu TS. Hearing threshold in patients with diabetes mellitus[J]. *J Laryngol Otol*, 1989, 103(2): 164-168. DOI: 10.1017/s0022215100108345.
- [58] Niu X, Canlon B. Protective mechanisms of sound conditioning [J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2002, 59: 96-105. DOI: 10.1159 / 000059246.
- [59] 李婷婷(综述), 张兆辉(审校). 脑血管疾病致听力障碍的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(10): 1089-1092. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.10.026.
- [60] Han C, Ding D, Lopez MC, et al. Effects of Long-Term Exercise on Age-Related Hearing Loss in Mice[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(44): 11308-11319. DOI: 10.1523 / JNEUROSCI.2493-16.2016.
- [61] Fortunato S, Forli F, Guglielmi V, et al. A review of new insights on the association between hearing loss and cognitive decline in ageing[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2016, 36(3): 155-166. DOI: 10.14639/0392-100X-993.

- [62] Seidman MD, Khan MJ, Bai U, et al. Biologic activity of mitochondrial metabolites on aging and age-related hearing loss[J]. Am J Otol, 2000, 21(2): 161-167. DOI: 10.1016 / s0196-0709(00)80003-4.
- [63] Lotfi Y, Mehrkian S, Moossavi A, et al. Quality of life improvement in hearing-impaired elderly people after wearing a hearing aid[J]. Arch Iran Med, 2009,12(4):365-370.
- [64] 银力, 屠文河, 高姗仙, 等. 耳聋与助听设备的选择[J]. 中国医疗器械信息, 2016,22(5):23-29,63.
- [65] Eshraghi AA, Rodriguez M, Balkany TJ, et al. Cochlear implant surgery in patients more than seventy-nine years old [J]. Laryngoscope, 2009, 119(6): 1180-1183. DOI: 10.1002 / lary.20182.
- [66] Lenarz M, Sonmez H, Joseph G, et al. Cochlear implant performance in geriatric patients[J]. Laryngoscope, 2012, 122 (6):1361-1365.D0I:10.1002/lary.23232.
- [67] Nardo W.D, Anzivino R, Giannantonio S, Schinaia, et al. The effects of cochlear implantation on quality of life in the elderly [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, 271(1): 65-73. DOI: 10.1007/s00405-013-2396-1.
- [68] Sly DJ, Campbell L, Uschakov A, et al. Applying Neurotrophins to the Round Window Rescues Auditory Function and Reduces Inner Hair Cell Synaptopathy After Noise-induced Hearing Loss[J]. Otol Neurotol, 2016, 37(9): 1223-1230. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001191.
- [69] Han Z, Yang JM, Chi FL, et al. Survival and fate of transplanted embryonic neural stem cells by Atoh1 gene transfer in guinea pigs cochlea[J]. Neuroreport, 2010, 21(7): 490-496. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283383410.
- [70] Ueda N, Oshima T, Ikeda K, et al. Mitochondrial DNA deletion is a predisposing cause for sensorineural hearing loss [J]. Laryngoscope, 1998,108(4 Pt 1):580-584. DOI: 10.1097 / 00005537-199804000-00022.
- [71] Van Laer L, Huyghe JR, Hannula S, et al. A genome-wide association study for age-related hearing impairment in the Saami[J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18(6): 685-693. DOI: 10.1038/ejhg.2009.234.
- [72] Van Laer L, Huyghe JR, Hannula S, et al. A genome-wide association study for age-related hearing impairment in the Saami[J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18(6): 685-693. DOI: 10.1038/ejhg.2009.234.
- [73] Falah M, Najafi M, Houshmand M, et al. Expression levels of the BAK1 and BCL2 genes highlight the role of apoptosis in age-related hearing impairment[J]. Clin Interv Aging, 2016,11: 1003-1008. DOI: 10.2147/CIA.S109110.
- [74] Dong Y, Li M, Liu P, et al. Genes involved in immunity and apoptosis are associated with human presbycusis based on microarray analysis[J]. Acta Otolaryngol, 2014, 134(6): 601-608. DOI: 10.3109/00016489.2014.880795.

(收稿日期:2019-12-18)

(本文编辑:杨力实 金昕)

·读者·作者·编者·

《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》2021 年征订启事

《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》2021 年为月刊,全年 12 期,出版日每月 7 日,订价 30 元/册,全年 360 元。

• 微信订阅:

关注微信公众号“菁医汇”(微信号“cmayouth”)

点击底部菜单:“商城”进入菁医汇商城订阅

或扫描右侧二维码,进入菁医汇商城《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》

订阅页面 菁医汇 直接订阅

• 网站订阅:登录中华医学期刊网 <http://medjournals.cn/>, 首页导航栏“期刊商城”

• 邮局订阅:邮发代号 2-68



菁医汇



直接订阅

《世界耳鼻咽喉头颈外科杂志(英文)》2021 年征订启事

《世界耳鼻咽喉头颈外科杂志(英文)》2021 年为季刊,全年 4 期,出版日 3、6、9、12 月 30 日,订价 40 元/册,全年 160 元。

• 微信订阅:

关注右侧微信公众号“菁医汇”(微信号“cmayouth”)

点击底部菜单:“微信商城”进入菁医汇商城订阅

或扫描右侧二维码,直接进入菁医汇商城《世界耳鼻咽喉头颈外科杂志(英文)》

订阅页面 菁医汇 直接订阅

• 网站订阅:登录中华医学期刊网 <http://medjournals.cn/>, 首页导航栏“期刊商城”



菁医汇



直接订阅