

TLR4/NF- κ B 信号通路在睡眠障碍诱发梅尼埃病中的作用研究*

贾玉其¹ 屈永涛² 许夏² 王册² 郭明丽²

[摘要] 目的:通过检测梅尼埃病(Meniere's disease, MD)患者外周血中 TLR4/NF- κ B(Toll-like receptor-4/nuclear factor- κ B, TLR4/NF- κ B)信号通路相关蛋白及下游促炎细胞因子含量、收集匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI),探讨睡眠障碍与 MD 可能的相关性,以及 TLR4/NF- κ B 信号通路在睡眠障碍诱发 MD 中的作用。方法:选取 MD 患者 32 例(MD 组),同期无中耳及内耳相关疾病的患者家属 20 例(对照组),收集所有受试者基本资料、PSQI、晨起空腹外周血,使用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、Toll 样受体 4(TLR4)、核因子- κ B(NF- κ B)在外周血的水平,并对所得数据进行统计学分析。结果:①MD 组 PSQI 分值显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$); MD 组 PSQI 中的 7 个因子分值均高于对照组,其中因子 2、4、6 较对照组差异有统计学意义。②在 MD 组中睡眠障碍者共 18 例,患病率为 56.25%,其中男性 6 例,患病率为 50.00%(6/12),女性 12 例,患病率为 60.00%(12/20)。③MD 组、MD 的睡眠障碍组及 MD 的非睡眠障碍组 5 个测试指标水平均高于对照组,其中 MD 组 TLR4、NF- κ B 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);睡眠障碍组 IL-1 β 、TNF- α 、TLR4、NF- κ B 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MD 的睡眠障碍组 5 个测试指标水平均高于 MD 组及 MD 患者的非睡眠障碍组,差异无统计学意义。MD 组 5 个测试指标水平均高于 MD 患者的非睡眠障碍组,差异无统计学意义。结论:①睡眠障碍可能是部分 MD 的重要诱发因素之一,睡眠障碍对 MD 的影响存在性别差异。②存在睡眠障碍的 MD 患者外周血中 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白及下游促炎细胞因子含量增加,睡眠障碍可能通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路诱发 MD。

[关键词] 梅尼埃病;睡眠障碍;TLR4/NF- κ B 信号通路

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.10.005

[中图分类号] R764.33 [文献标志码] A

The role of TLR4/NF- κ B signaling pathway in sleep deprivation induced Meniere's disease

JIA Yuqi¹ QU Yongtao² XU Xia² WANG Ce² GUO Mingli²

(¹Department of Otolaryngology, Hebei Province Chest Hospital, Shijiazhuang, 050041, China; ²Department of Otolaryngology, Hebei General Hospital)

Corresponding author: GUO Mingli, E-mail: 15933110863@163.com

Abstract Objective: By detecting the levels of proteins in the Toll-like receptor-4/nuclear factor- κ B (TLR4/NF- κ B) signaling pathway and downstream proinflammatory cytokines in peripheral blood of patients with Meniere's disease (MD), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores were collected to investigate the correlation between sleep disorders and MD and the role of TLR4/NF- κ B signaling pathway in mediating sleep disorders inducing MD. **Methods:** Thirty-two MD patients and 20 family members of patients without middle ear and inner ear related diseases were selected. Basic data, PSQI and fasting peripheral blood of all subjects were collected. Enzyme linked immunosorbent assay. The levels of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemokine-1(MCP-1), Toll-like receptor 4(TLR4) and nuclear factor- κ B(NF- κ B) in peripheral blood were detected by ELISA, and the data were statistically analyzed. **Results:** ①PSQI score of MD group was higher than that of normal control group, and the difference was statistically significant($P < 0.01$); The scores of every factors of PSQI in MD group were higher than those in normal control group, and the scores of factors 2, 4 and 6 were significantly different from those in normal control group. ②In the MD group, there were 18 patients with sleep disorders, with a prevalence rate of 56.25%, including 6 males with a prevalence rate of 50.00% and 12 fe-

*基金项目:河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(No:2020002)

¹河北省胸科医院耳鼻咽喉科(石家庄,050041)

²河北省人民医院耳鼻咽喉科

通信作者:郭明丽, E-mail:15933110863@163.com

males with a prevalence rate of 60.00%. ③The levels of five test indexes in MD group, sleep disorder group and non-sleep disorder group were higher than those in control group, and the levels of TLR4 and NF- κ B in MD group were significantly different from those in control group($P < 0.05$). The levels of IL-1 β , TNF- α , TLR4 and NF- κ B in sleep disorder group were significantly different from those in control group($P < 0.05$). The levels of five test indexes in non-sleep disorder group were not statistically significant compared with those in control group. The levels of five test indexes in the MD sleep disorder group were higher than those in the MD group and the non-sleep disorder group, with no statistical significance. The levels of five test indexes in MD group were higher than those in non-sleep disorder group, with no statistical significance($P > 0.05$). **Conclusion:** ①Sleep disorders may be one of the important predisposing factors of some MD, and the effects of sleep disorders on MD are different between the sexes. ②Sleep disorders may activate TLR4/NF- κ B signaling pathway to induce MD. The selection of TLR4/NF- κ B signaling pathway related proteins and downstream pro-inflammatory factor inhibitors to intervene MD may provide a new idea for protecting the hearing balance function of MD.

Key words Meniere's disease; sleep disorders; TLR4/NF- κ B signaling pathway

梅尼埃病(Meniere's disease, MD)病理机制复杂, MD 发病率呈逐渐升高趋势, 许多因素可诱发 MD, 其中睡眠障碍是一个重要诱因。有调查数据显示, 在 145 例各类周围性眩晕患者中, 失眠组与非失眠组比较, 眩晕发作程度重, 复发率是非失眠组的 3.5 倍^[1]。睡眠作为人类最基本的生理行为, 是保障身心健康的重要条件。睡眠障碍影响机体各系统生理功能, 严重影响人们的身体健康, 已成为国内外学者关注热点。现已有研究表明, 声损伤、耳毒性药物可激活 TLR4/NF- κ B 信号通路, 使通路相关蛋白及下游促炎细胞因子在内耳表达增加, 促炎细胞因子又可影响内耳功能^[2-4], 参与多种内耳疾病的发病机制。TLR4/NF- κ B 信号通路是调节炎症因子表达的重要途径。有动物实验证实, 睡眠剥夺可激活 TLR4/NF- κ B 信号通路, 并诱导和上调 TNF- α 、IL-1 β 和 MCP-1 等促炎细胞因子的释放^[5-6]。本研究通过收集 MD 患者外周血, 测定 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白及下游促炎细胞因子在外周血中的水平, 并收集 MD 患者的 PSQI, 评估 MD 患者的睡眠质量, 探讨睡眠障碍与梅尼埃病的相关性, 及 TLR4/NF- κ B 信号通路在伴睡眠障碍的 MD 患者中可能的作用及机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2021 年 7 月—2023 年 2 月在河北省人民医院耳鼻咽喉科病房及门诊收集 32 例 MD 患者(MD 组)的临床资料, 其中男 12 例, 女 20 例; 年龄 25~71 岁, 平均(55.97 \pm 12.68)岁; 同期以无中耳及内耳相关疾病的患者家属 20 例作为对照组, 其中男 8 例, 女 12 例; 年龄 24~60 岁, 平均(41.85 \pm 11.82)岁。本研究已得到河北省人民医院医学伦理委员会的批准, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 MD 组及对照组纳入标准

MD 组纳入标准: ①符合 2017 年 MD 诊断和治疗指南诊断标准^[1]; ②耳科检查未见明显异常; ③双耳声导抗呈“A”型图; ④1 个月内未使用过糖

皮质激素、免疫抑制剂、抗组胺药物, 无耳毒性药物使用史及噪声暴露史; ⑤2 周内无急性感染; ⑥无其他重大疾病及重大手术史, 患有糖尿病、高血压者病情控制稳定, 无其他慢性疾病病史。

对照组纳入标准: 满足 MD 组纳入标准②~⑥, 且所有受试者不伴耳、鼻科疾病, 无眩晕疾病, 粗测听力正常。

1.3 MD 患者分组标准

根据 PSQI 得分将 MD 患者分为睡眠障碍组 18 例(PSQI $>$ 7)与非睡眠障碍组 14 例(PSQI \leq 7)。

1.4 研究方法

1.4.1 收集所有受试者基本资料 ①详细登记基本信息, 包括姓名、年龄、性别、用药史、既往史(高血压、糖尿病、自身免疫性疾病等)、个人史(吸烟、饮酒、家族、噪声暴露等); ②耳科常规检查; ③MD 组由听力技师在河北省人民医院听力室完成纯音测听和声导抗测听, 对照组完成声导抗测听; ④本院和外院相关影像学资料; ⑤对 MD 患者进行前庭功能检查(由专业技师完成)评估患者前庭功能。

1.4.2 睡眠评估 统一采用 PSQI 评估受试者的睡眠情况, 适用于评价近 1 个月的睡眠质量。由 19 个自评题目和 5 个他评题目组成, 其中第 19 个自评题目与他评题目仅供临床参考, 不计入总分。余 18 个自评题目参与加分, 并构成 7 个成分, 包括主观睡眠质量、睡眠潜伏时间、总睡眠时间、睡眠效率、睡眠紊乱、催眠用药和日间功能障碍情况。每题的评分范围为 0~3, 总分在 0~21 之间。得分越高, 说明睡眠质量越差。根据 PSQI 效度和信度分析结果^[7], 将 PSQI $>$ 7 分定义为睡眠障碍。

1.4.3 ELISA 检测外周血 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1、TLR4、NF- κ B 水平 MD 组于眩晕发作 48 h 内, 晨起空腹采集外周血 5 mL; 对照组晨起, 无应激状态下, 空腹采集外周血 5 mL。均在室温静置 2 h, 待自然凝固。室温状态以 4 000 r/min 离心 10 min 后分离吸取上层血清, 保存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱。采用酶联免

疫吸附法(ELISA)检测,对样本的处理、实验步骤及最终浓度计算,均按照使用说明书进行操作。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,计量资料先行正态性及方差齐性检验,两者均满足者,两组间比较采用独立样本 *t* 检验进行统计,多组间比较采用 One-Way ANOVA 的 LSD 法进行统计,结果以 $\bar{X} \pm S$ 表示;不满足正态分布或方差齐性的计量资料,两独立样本比较采用 Mann-Whitney *U* 检验进行统计,多组建比较用 Kruskal-Wallis 检验进行统计,结果采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 睡眠障碍与 MD 的关系

2.1.1 MD 组与对照组 PSQI 分值比较 按照 PSQI 评分标准计算所有受试者 PSQI 总分,MD 组 PSQI 分值为 8.00(4.00,11.75),对照组为 4.00(2.25,6.50),MD 组 PSQI 分值明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01, Z = -3.146$)。

2.1.2 MD 组与对照组 PSQI 的 7 个因子分值比较 将所有受试者 PSQI 的 7 个因子分值进行比较,结果显示 MD 组的 7 个因子分值均高于对照组,其中因子 2、4、6 分值的差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01, P < 0.05$),见表 1。

表 1 MD 组与对照组 PSQI 的 7 个因子分值对比

$\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

评分	MD 组	对照组	Z/F	P
主观睡眠质量	1.59 ± 0.84	1.30 ± 0.73	0.457	0.502
睡眠潜伏时间	2.00(1.00,3.00)	1.00(0.00,1.75)	-2.530	0.011
总睡眠时间	0.84 ± 0.81	0.70 ± 0.57	1.426	0.238
睡眠效率	1.00(0.00,2.00)	0.00(0.00,1.00)	-2.633	0.008
睡眠紊乱	1.19 ± 0.47	0.70 ± 0.47	0.731	0.396
催眠用药	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,0.00)	-2.571	0.010
日间功能障碍	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,0.75)	-1.653	0.098

2.1.3 MD 组睡眠障碍占比及性别分布 32 例 MD 患者中有睡眠障碍者 18 例(56.25%),其中男 6 例(占男性患者 50.00%),女 12 例(占女性患者 60.00%)。

2.2 IL-1β、TNF-α、MCP-1、TLR4、NF-κB 在各组外周血中含量比较

采用 ELISA 检测所有受试者外周血中 IL-1β、TNF-α、MCP-1、TLR4、NF-κB 含量,结果显示 MD 组、MD 的睡眠障碍组及 MD 的非睡眠障碍组 IL-1β、TNF-α、MCP-1、TLR4、NF-κB 水平高于对照组,其中 MD 组 TLR4、NF-κB 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),IL-1β、TNF-α、MCP-1

水平较对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$);睡眠障碍组 IL-1β、TNF-α、TLR4、NF-κB 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),MCP-1 水平较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$);非睡眠障碍组 IL-1β、TNF-α、MCP-1、TLR4、NF-κB 水平较对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。MD 的睡眠障碍组 IL-1β、TNF-α、MCP-1、TLR4、NF-κB 水平均高于 MD 组及 MD 患者的非睡眠障碍组,差异均无统计学意义($P > 0.05$),MD 组 IL-1β、TNF-α、MCP-1、TLR4、NF-κB 水平均高于 MD 患者的非睡眠障碍组,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同组 IL-1β、TNF-α、MCP-1、TLR4、NF-κB 含量比较

pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$

	IL-1β	TNF-α	MCP-1	TLR4	NF-κB
MD 睡眠障碍组	17.48 (11.34,139.21) ¹⁾	30.42 (21.63,60.08) ¹⁾	127.30 (85.25,166.85)	167.63 (142.62,191.54) ¹⁾	37.66 (30.82,41.98) ¹⁾
MD 非睡眠障碍组	15.89 (11.28,24.00)	25.72 (17.58,35.36)	115.34 (80.72,146.98)	157.41 (149.70,167.51)	31.91 (28.97,39.13)
MD 组	15.89 (11.70,28.75)	28.91 (19.39,41.53)	120.04 (85.12,141.53)	163.61 (147.50,175.66) ¹⁾	34.23 (29.98,41.51) ¹⁾
对照组	9.84 (6.84,16.34)	20.95 (16.75,25.81)	83.09 (79.19,149.49)	134.83 (124.43,148.05)	26.99 (21.81,33.91)
H	10.514	9.299	2.873	15.592	11.996
P	0.015	0.026	0.412	0.001	0.007

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

多数学者认为 MD 是一种多因素参与的疾病,包括劳累、压力大、睡眠障碍、情绪紧张等,导致 MD 的治疗效果不确定或反复发作。其中睡眠障碍为常见的诱因。睡眠障碍是指在适宜的睡眠环境中无法获得正常的睡眠时间或质量,出现睡眠节律异常,或者睡眠中出现异常行为^[8]。据统计,全世界有 40%~50% 的人口睡眠不足^[9],《2020 中国睡眠指数》报告显示,中国有超过 3 亿人出现睡眠障碍,有 36.1% 的成年人发生经常性失眠。睡眠障碍与前庭性眩晕关系密切,有调查数据显示,在 145 例各类周围性眩晕患者中,失眠组与非失眠组比较,眩晕发作程度重($P < 0.01$),复发率是非失眠组的 3.5 倍^[1]。本研究结果显示,MD 组 PSQI 总分值显著高于对照组,MD 组的 7 个因子分值均高于对照组,其中睡眠潜伏时间、睡眠效率及催眠用药分值较对照组差异有统计学意义。以上结果说明 MD 患者在发病前 1 个月内睡眠质量较对照组差,其中睡眠潜伏时间即入睡时间较对照组明显延长、睡眠效率较对照组低,使用催眠药物的频率高于对照组。睡眠潜伏时间延长,从而使有效睡眠时间减少;睡眠紊乱导致睡眠碎片化,使睡眠效率降低,深睡眠时间不能满足神经系统修复的需求,并导致某些受昼夜节律影响的激素,如去甲肾上腺素、催乳素、生长激素,在睡眠剥夺期间丧失了分泌的节律性,出现内分泌紊乱。从而影响内耳功能诱导 MD 发作。MD 患者又因眩晕、耳鸣及耳聋等症状的反复发作导致情绪紧张,心理压力增加,从而加重了睡眠障碍,形成恶性循环。

本研究结果显示,32 例 MD 患者中睡眠障碍者 18 例,发生率为 56.25%;其中男 6 例,女 12 例,男性睡眠障碍发生率 50.00%,女性睡眠障碍发生率 60.00%,结果表明 MD 中睡眠障碍的发生率女性高于男性。女性对不良刺激的敏感性明显高于男性,女性更易受到情绪、压力、家庭、工作等的影响^[10],同时女性具有特殊的生理周期,可发生复杂的激素水平变化。雌激素受体在耳蜗的血管纹、螺旋神经节及毛细胞等部位广泛表达,可兴奋神经元,提高神经传导,对听觉器官起到保护作用。据报道,在雌激素显著升高时听觉功能会更加敏感,表现为卵泡期患者平均听阈值显著低于黄体期、月经期及绝经期^[11]。另有研究报道,雌激素可通过影响血脂代谢保护血管,水平降低会导致血液高黏性,影响内耳微循环^[12]。绝经后 MD 患者雌激素水平较健康绝经女性低,雌激素水平越低,前庭功能下降越明显,表现为双温试验单侧前庭功能减弱程度增加^[13]。

睡眠障碍可通过多种途径影响人体免疫系统,

包括 NF- κ B 炎症信号系统、经典激素和生长因子反应路径^[14],其中 TLR4/NF- κ B 信号通路是调节炎症因子表达的重要途径。动物实验显示,睡眠剥夺大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平以及海马中 TLR4、NF- κ B p65 mRNA 和蛋白表达水平较对照组显著升高,用 TLR4 抑制剂 TAK-242,可显著减轻蛛网膜下腔出血(SAH)后睡眠剥夺引起的脑损伤和神经炎症,这说明睡眠剥夺可能通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路,诱导及上调促炎细胞因子的分泌,从而加重神经炎症,造成神经损伤^[5-6]。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是天然免疫模式识别受体,TLR4 是人类发现的第 1 个 TLRs 相关蛋白,在诱导和调节免疫炎症的过程中发挥重要作用。TLR4 基因敲除后可减轻噪声暴露导致的耳蜗感觉细胞和听功能损伤的程度^[15],这提示 TLR4 在内耳免疫炎症发生中起着一定作用。NF- κ B 主要以 p50/p65 异源二聚体形式存在,其中 p65 是其主要亚基,参与机体的炎症反应和免疫应答,动物实验证明 NF- κ B p65 表达于内耳细胞^[16]。TLR4/NF- κ B 信号通路通过髓样分化蛋白 88(myeloid differentiation factor 88, MyD 88)非依赖途径和 MyD 88 依赖途径两条途径使 TLR4 受体上的 TLR 结构域分别与 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,将 NF- κ B p65 从细胞质转移至细胞核,诱导和调控促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 的表达^[17]。

本研究结果显示,MD 组、MD 睡眠障碍组及 MD 非睡眠障碍组 5 个测试指标水平均高于对照组,其中 MD 组 IL-1 β 、TLR4、NF- κ B 水平较对照组差异有统计学意义;睡眠障碍组 IL-1 β 、TNF- α 、TLR4、NF- κ B 水平显著高于对照组,差异有统计学意义;非睡眠障碍组 5 个测试指标水平较对照组差异无统计学意义。提示 MD 的发病可能与 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活有关。睡眠障碍组 5 个测试指标水平均高于非睡眠障碍组,差异无统计学意义。而睡眠障碍组以上各指标水平均呈上升趋势,提示睡眠障碍可能激活 TLR4/NF- κ B 信号通路,诱导和调控促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 的表达参与 MD 的发生发展。而 MD 的睡眠障碍组较非睡眠障碍组差异无统计学意义,考虑可能与总样本量较小有关。

当机体处于炎症状态或发生免疫反应时,IL-1 β 参与细胞增殖、分化和迁移等多种活动。动物实验显示,IL-1 β 抑制剂阿那白滞素可减轻脂多糖诱导的小鼠听力损失和前庭功能障碍^[18]。IL-1 β 引起的炎症反应可导致进行性感音神经性听力损失,通过下调内淋巴囊上皮 Na⁺ 通道的表达,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^[19]。TNF- α 主要来自单核细胞和巨噬细胞,TNF- α 水平的升高被认为与诸多中耳和内耳疾病的免疫细胞增殖、炎症反应延长和组织重塑有关^[20]。据报道,TNF- α 与 MD 的易感性有关^[21]。TNF- α 可激活血管 1-磷酸鞘氨醇(S1P)信号通路^[22],使内耳血管处于收缩状态,影响内耳微循环。临床研究显示^[23],TNF- α 在 MD 患者内淋巴囊腔液中表达增多,使内淋巴囊细胞变性和功能障碍,从而导致内淋巴离子失衡,出现膜迷路积水。MCP-1 是体内重要的趋化因子家族成员,可激活下游巨噬细胞和单核细胞,促进炎症因子释放,导致血管损伤^[24],可能在多种血管性疾病的发生发展中起着重要的调控作用。MCP-1 可损害 II 型螺旋韧带纤维细胞^[25],螺旋韧带纤维细胞可以分泌抗炎趋化因子,保护耳蜗免受炎症破坏从而导致的听力损失^[26]。动物实验显示,在膜迷路积水大鼠的耳蜗螺旋器、血管纹螺旋韧带及神经节细胞可见 MCP-1 表达升高^[27]。外周血中 MCP-1 的增加与 MD 患者听力障碍的进展有关,MCP-1 增加促炎细胞因子分泌,使内耳微循环功能障碍,导致 MD 患者听力受损^[25]。

综上所述,睡眠障碍可激活 TLR4/NF- κ B 信号通路,上调促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 表达,同时 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 可反馈性刺激 NF- κ B 表达增强,激活炎症级联反应,使炎症反应放大延续^[28],从而导致内耳微血管循环功能障碍及破坏耳蜗的液体吸收和离子稳态诱发 MD。

本研究结果提示,睡眠障碍为 MD 的重要诱发因素之一。研究结果显示 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白及下游促炎细胞因子在 MD 患者伴有睡眠障碍者的外周血中含量增加,但未观察 MD 患者缓解期及发作前外周血中 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1、TLR4、NF- κ B 的水平。在后续的研究中,应扩大样本量,观察 TLR4/NF- κ B 信号通路及相关因子在 MD 患者缓解期及发病前期的表达水平,可尝试选用 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白及下游促炎因子抑制剂对 MD 进行干预,为 MD 的听平衡保护作用提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张润婷,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(电子版),2019,8(4):65-66.
- [2] Frye MD, Ryan AF, Kurabi A. Inflammation associated with noise-induced hearing loss[J]. J Acoust Soc Am,2019,146(5):4020.
- [3] Zhang G, Zheng H, Pyykko I, et al. The TLR4/NF- κ B signaling pathway activation in cochlear inflammation of rats with noise-induced hearing loss[J]. Hear Res,2019,379:59-68.
- [4] Wang X, Zhou Y, Wang D, et al. Cisplatin-induced ototoxicity: From signaling network to therapeutic targets[J]. Biomed Pharmacother,2023,157:114045.
- [5] 吴东南,丁瑞丛,纪可,等. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺大鼠学习记忆及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(6):18-24.
- [6] Xu YP, Tao YN, Wu YP, et al. Sleep deprivation aggravates brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage via TLR4-MyD88 pathway [J]. Aging (Albany NY),2021,13(2):3101-3111.
- [7] 姚慧,万文锦. 健康教练技术联合声刺激对耳鸣患者睡眠质量和负性情绪的影响[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2021,29(5):376-380.
- [8] 卫巧芳. 疑诊冠心病患者睡眠障碍与冠脉病变程度的相关性[D]. 天津:天津医科大学,2020.
- [9] Bin Heyat MB, Akhtar F, Ansari MA, et al. Progress in Detection of Insomnia Sleep Disorder: A Comprehensive Review[J]. Curr Drug Targets,2021,22(6):672-684.
- [10] Zhang JP, Wang YQ, Yan MQ, et al. Menopausal Symptoms and Sleep Quality During Menopausal Transition and Postmenopause[J]. Chin Med J (Engl),2016,129(7):771-777.
- [11] 赵宇亮,王翠玲,王建平,等. 女性不同生理周期与突发性聋的相关性研究[J]. 中华耳科学杂志,2020,18(6):1054-1059.
- [12] 王淑芳,张莉,李国慧,等. 围绝经期女性良性阵发性位置性眩晕患者雌孕激素水平和血钙浓度的变化[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(4):287-290.
- [13] 雷培良,马静,张义,等. 围绝经期突发性耳聋患者性激素的临床观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019,25(5):533-536.
- [14] Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, 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.
- [15] 杨卫平,许阳,胡博华,等. TLR4 基因敲除小鼠对噪声性耳蜗损伤的反应[J]. 中华耳科学杂志,2019,17(6):947-952.
- [16] 宝东艳,王爱梅. NF- κ B 与内耳[J]. 中华耳科学杂志,2007,5(3):334-337.
- [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] Zhang N, Li N, Wang S, et al. Protective effect of anakinra on audiovestibular function in a murine model of endolymphatic hydrops[J]. Front Cell Neurosci,2022,16:1088099.
- [19] Kuemmerle-Deschner JB, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an

- update for clinicians[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013,5(6):315-329.
- [20] Trune DR, Kempton B, Hausman FA, et al. Correlative mRNA and protein expression of middle and inner ear inflammatory cytokines during mouse acute otitis media[J]. *Hear Res*, 2015,326:49-58.
- [21] 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.
- [22] Chen X, Fu YY, Zhang TY. Role of viral infection in sudden hearing loss[J]. *J Int Med Res*, 2019,47(7):2865-2872.
- [23] Huang C, Wang Q, Pan X, et al. Up-Regulated Expression of Interferon-Gamma, Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Endolymphatic Sac of Meniere's Disease Suggesting the Local Inflammatory Response Underlies the Mechanism of This Disease[J]. *Front Neurol*, 2022,13:781031.
- [24] Manna K, Mishra S, Saha M, et al. Amelioration of diabetic nephropathy using pomegranate peel extract-stabilized gold nanoparticles; assessment of NF- κ B and Nrf2 signaling system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019,14:1753-1777.
- [25] 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.
- [26] Peeleman N, Verdoodt D, Ponsaerts P, et al. On the Role of Fibrocytes and the Extracellular Matrix in the Physiology and Pathophysiology of the Spiral Ligament[J]. *Front Neurol*, 2020,11:580639.
- [27] 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.
- [28] 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.

(收稿日期:2023-06-11)

(上接第 789 页)

- [10] Fu W, He F, Bai Y, et al. Risk Factors of Residual Dizziness After Successful Treatment for Benign Paroxysmal Positional Vertigo in Middle-Aged and Older Adults[J]. *Front Neurol*, 2022,13:850088.
- [11] 杨晓凯, 郑炎焱, 杨晓国, 等. 外半规管良性阵发性位置性眩晕复位方法理论探讨[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2016,23(12):681-685.
- [12] Imai T, Ito M, Takeda N, et al. Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Neurology*, 2005,64(5):920-921.
- [13] 田军茹. 眩晕诊治[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:238-238.
- [14] 李溪, 陈钢钢, 曾玮, 等. 良性阵发性位置性眩晕复位后残余头晕的研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022,36(3):228-232.
- [15] Giommetti G, Lapenna R, Panichi R, et al. Residual Dizziness after Successful Repositioning Maneuver for Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Review[J]. *Audiol Res*, 2017,7(1):178.
- [16] Martellucci S, Stolfi A, Castellucci A, et al. Recovery of Regular Daily Physical Activities Prevents Residual Dizziness after Canalith Repositioning Procedures[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022,19(1):490.
- [17] 李玉娟, 刘鹏, 杨丹. SRM-IV 前庭功能诊疗系统改良坐-卧位试验对良性阵发性位置性眩晕的指导意义[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019,14(11):590-592.
- [18] 王霞, 田彦静, 单静. 心理干预联合手法复位对老年人良性阵发性位置性眩晕的疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018,32(4):264-269.
- [19] 孙利兵, 郑智英, 王斌全, 等. 前庭康复训练对良性阵发性位置性眩晕复位后残余症状的疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017,31(12):897-900,905.
- [20] Faralli M, Manzari L, Panichi R, et al. Subjective visual vertical before and after treatment of a BPPV episode[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2011,38:307-311.
- [21] 邢娟丽, 杨盼, 任瑞, 等. 体重指数对水平半规管良性阵发性位置性眩晕复位治疗效果的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022,36(11):869-871,874.

(收稿日期:2023-05-10)