

纳米载体用于内耳靶向递送的研究进展*

陈耀恒¹ 张宏征¹

[摘要] 感音神经性聋、梅尼埃病等各种内耳疾病给患者带来言语交流障碍、工作效率下降等问题,严重影响患者生活质量。内耳存在特殊的解剖结构及血-迷路屏障,目前常用的给药方式往往无法取得令人满意的疗效。纳米载体是目前纳米科技研究的前沿和热点,近年在内耳靶向递送领域取得了不少研究进展,有望最终应用于临床内耳疾病的治疗。本文着重介绍各种纳米载体在内耳靶向递送方面的优势、主要研究成果和局限性进行综述,希望为相关研究提供新的思路。

[关键词] 纳米载体;感音神经性聋;内耳;靶向给药;基因治疗

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.04.017

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Research progress in targeted delivery of inner ear using nanocarriers

CHEN Yaoheng ZHANG Hongzheng

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Zhujiang Hospital of Southern Medical University; Department of Southern Medical University Hearing Research Center, Guangzhou, 510220, China)

Corresponding author: E-mail: zhanghongzheng@vip.163.com

Abstract Various inner ear diseases such as sensorineural deafness and Meniere's disease bring about problems such as speech communication disorders and decreased work efficiency, which seriously affect the life quality of patients. Due to the special anatomical structure and blood-labyrinth barrier in the inner ear, the current drug administration methods are often unable to achieve satisfactory results. Nanocarriers are the forefront and hot spot of nanotechnology research. In recent years, a lot of research progress has been made in the field of targeted delivery of the inner ear, which is expected to be eventually applied to the treatment of clinical diseases of the inner ear. This review focuses on the advantages, main research achievements and limitations of various nanocarriers in the targeted delivery of the inner ear, hoping to provide new ideas for related research.

Key words nanocarriers; sensorineural hearing loss; inner ear; targeted delivery; gene therapy

各种原因造成的内耳疾病严重影响人们的生活质量。然而,内耳特殊的解剖结构及血-迷路屏障阻碍了药物或治疗基因递送至内耳。一方面,全身给药无法在内耳达到有效的药物浓度,并带来全身副作用;另一方面,常用的局部给药方法(如鼓室注射)虽然相比口服及静脉用药可达到更高的内耳药物浓度,但也面临着经咽鼓管清理、中耳停留时间短等问题,内耳药物浓度及治疗效果仍不尽如人意^[1]。随着纳米粒子(nanoparticles, NPs)在药物递送、基因治疗等研究不断取得进展,无毒、可降解的 NPs 有望通过高效无创的方式,靶向递送至内耳特定的组织或细胞。本文着重对 NPs 内耳靶向递送的研究进展及递送方式做一综述,总结取得的

实验研究进展和存在的不足。

1 纳米粒子内耳靶向递送的优势

人类内耳由前庭、半规管和耳蜗组成,噪声、年龄、药物等因素可造成内耳感觉细胞和(或)相关外周神经细胞的损伤及功能障碍,凝血障碍引起的内耳血供异常也可导致突发性聋及眩晕等内耳疾病的发生^[2];而人类毛细胞和螺旋神经节细胞(spiral ganglion cell, SGC)死亡后无法再生,因此保护毛细胞和 SGC 是治疗内耳疾病的关键。NPs 具有载药量大、安全性好等突出优势,经配体修饰后,可提高对特定器官或组织亲和力,改善药物的靶向递送和受控释放^[3];同时也有用于内耳成像的潜力^[4];相较于病毒载体,NPs 用于内耳基因治疗并无基因污染的风险,且免疫原性较低^[5],是理想的内耳载体。

目前内耳递送面临的困难有:①药物难以经圆窗膜高效地进入内耳;②药物易降解;③药物经咽鼓管清除,中耳停留时间短;④内耳药物的非靶向

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82271156);广东省基础与应用基础研究基金项目(No:2022A1515012036)

¹南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉头颈外科中心 南方医科大学听力研究中心(广州,510220)

通信作者:张宏征, E-mail: zhanghongzheng@vip.163.com

递送。虽然蜗内注射、耳蜗造口等有创方法可直接将药物递送至内耳,但面临着操作复杂、损伤内耳等问题^[6]。利用 NPs 装载药物递送至内耳,配合高效、低创伤的给药方式,可提高药物靶向性,减轻内耳损伤,增加内耳药物浓度^[7],有望显著改善内耳疾病的疗效。

2 纳米粒子内耳靶向递送途径

2.1 经圆窗膜给药

目前认为药物经中耳进入内耳的主要途径是经圆窗膜。动物实验表明,圆窗膜具有类似半透膜的特征,渗透性受许多因素影响,包括药物分子量、浓度、电荷、圆窗膜厚度等。提高圆窗膜渗透性和延长 NPs 在圆窗膜的停留时间是经圆窗膜给药研究的着手点,组胺、前列腺素、透明质酸等物质虽然可以提高圆窗膜渗透性,但给药后个体差异大,且安全性较差,制约了进一步研究^[1]。

超声微泡(ultrasound microbubbles, USMB)可提高 NPs 经圆窗膜递送,大致的处理方法是 NPs 和微泡溶液注射到中耳,然后将超声作用于充满盐水的外耳道。有实验发现药物在超声诱导下,经圆窗膜进入大鼠内耳的效率提高了 2.8 倍^[8]。Lin 等^[9]利用 USMB 提高壳聚糖(Chitosan, CS)修饰的金纳米粒子(Au NPs)递送效率,小鼠圆窗膜经 USMB 处理后,将 CS-Au NPs 注入鼓室,发现 CS-Au NPs 透过圆窗膜的效率显著提高,未造成小鼠听力损失;而且圆窗膜上紧密结合蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达水平降低,推测渗透性提高可能与跨细胞通路开放和外上皮细胞间紧密连接短暂破坏有关。上述研究表明,USMB 可通过提高圆窗膜渗透性,增强 NPs 靶向内耳递送;但 USMBs 操作复杂且设备要求高,限制了向临床应用的转化。

2.2 中耳持续给药

NPs 和水凝胶(hydrogels)结合产生了新型纳米颗粒-水凝胶(NPs-gel)给药系统,水凝胶可延长药物在中耳的停留时间,而 NPs 则减少了药物的降解,有利于向内耳的靶向递送^[10]。KIM 开发了基于泊洛沙姆水凝胶的聚乳酸羟基乙酸共聚物[poly(lacticoglycolic acid), PLGA] NPs,包埋地塞米松(dexamethasone, Dex)注射至小鼠中耳 48 h 后仍可观察到 NPs-gel 在内耳的荧光信号,强度约为单独使用 NPs 对照组的 3 倍;更重要的是,相比于单独使用 Dex 或 Dex-NPs, NPs-gel 给药后耳蜗内 Dex 的浓度显著提高^[11]。最近有学者开发了一种新型基于水凝胶的,聚多巴胺(Polydopamine, PDA)表面修饰的给药系统,给药后 360°旋转或者倒置摇晃后仍可紧紧黏附于圆窗膜表面;在 5 d 内停留于小鼠中耳并释放药物,并易于注射,有望解决体位变化影响 NPs-gel 给药效率和水凝胶难以注射等问题^[12]。这些给药系统可

延长 NPs 在中耳滞留时间、发挥 NPs 靶向内耳控释给药的优势,但研究中也显露出 NPs 内耳分布不均匀、药物积聚在圆窗膜而内耳药物浓度低等问题^[13]。

2.3 经卵圆窗给药

卵圆窗被镫骨足板及环状韧带封闭,过去普遍认为物质难以经卵圆窗进入内耳。然而,研究发现相较于经圆窗膜给药,庆大霉素(Gentamicin, GM)置于镫骨底板后大鼠测得 ABR 阈值更高,且耳蜗底周的外毛细胞和椭圆囊中毛细胞显著减少,提示 GM 可能更易通过卵圆窗进入内耳^[14]。Ding 等^[15]观察到荧光标记的 NPs 经鼓室给药后,前庭内荧光强度均显著强于耳蜗荧光强度,提示 NPs 更多的分布于前庭,进一步验证了卵圆窗可能是 NPs 进入前庭的更好通路,为治疗前庭疾病提供了新思路,但具体机制及治疗效果仍待探究。

2.4 经人工耳蜗植入的内耳递送

人工耳蜗是目前治疗极重度感音神经性听觉损失最有效的方法,相关研究表明,听障儿童植入人工耳蜗后听觉等各方面的获益是显著的^[16]。许多因素影响人工耳蜗植入疗效,包括残留 SGC 数量、电极与神经纤维的距离、植入操作造成的损伤、内耳纤维化和骨化、电极表面形成纤维组织等^[17]。NPs 经人工耳蜗电极内耳靶向递送为解决上述问题提供了新的研究方向。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可以保护 SGC,并维持 SGC 发挥正常功能。Wey 等^[5]用磷酸钙(Calcium phosphate, CaP) NPs 装载表达 BDNF 的质粒转染大鼠螺旋神经节,3 d 后发现螺旋神经节内高水平表达并分泌 BDNF,SGC 的轴突明显延长;最重要的是,通过层层自组装技术制成的 CaP 电极涂层对电极导电性能的影响没有产生明显影响,有望经人工耳蜗电极植入后,刺激神经纤维生长,缩短与电极间的间距和保护 SGC,改善人工耳蜗的植入疗效。

聚吡咯(polypyrrole)是一种电活性聚合物,可以通过电刺激控制药物的释放,有望用于人工耳蜗控释给药。将装载 NT-3 的聚吡咯涂层电极植入耳毒性耳聋大鼠,并在 4 周内间断给予电刺激,发现与植入对照电极的大鼠比较,SGC 的存活率明显提高,ABR 阈值显著降低^[18]。也有研究使用聚吡咯及 PDA 修饰 NPs,用于精确控制 Dex 释放,修饰后的 NPs 具有较高的载药率,且施加电刺激后 Dex 的释放率明显提高^[19]。然而,聚吡咯相对较小且有限的神经因子装载量限制了其在 SGC 保护的进一步研究应用^[20]。

电极植入后巨噬细胞迁移并分泌高水平转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$),在纤维化过程中起着重要作用。Chen 等^[17]在体外实验中,利用 MSN 负载

TGF β 1-siRNA 处理巨噬细胞,发现处理后巨噬细胞 TGF β 1 的表达明显下调,且 MSN-siRNA 可大量吸附于人工耳蜗电极表面,具有抗电极植入后纤维化的潜力。

3 纳米载体应用于内耳靶向递送

SPION 一种磁性 NPs,磁场引导下可显著提高穿透圆窗膜的效率;同时显著提高其内耳浓度^[21-22],具有内耳局部靶向递送的潜力;并且具有良好的安全性^[23]。Ramaswamy 等^[21]将载有泼尼松龙的 SPION 注射入顺铂耳毒性模型小鼠的中耳,并使用磁场加快 SPION 穿过圆窗膜的速率,结果小鼠各频率听力均有不同程度恢复,特别是 16~32 kHz 的高频听力,且外毛细胞存活率明显提高。Kayyali 等^[24]开发了封装在胶束疏水核心内的 SPION,该胶束能够螯合顺铂,降低溶液中游离顺铂浓度;而且可提高顺铂处理后 HEI-CO1 细胞的存活率,有望同时实现内耳药物递送、降低内耳顺铂浓度及其耳毒性。

腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)作为病毒载体用于基因治疗研究,但 AAV 往往经有创的方式进入内耳,因此开发 AAV 无创高效进入内耳的载体十分重要。有研究利用 SPION 在磁场作用下协助 AAV 经圆窗进入内耳,显著提高了穿过圆窗进入内耳的效率,且没有造成内耳的结构及功能损害^[25]。另外,相较于常规的 AAV1,外泌体相关的 AAV1(Exo-AAV1)经圆窗膜注射及耳蜗造口两种方法注入小鼠内耳后,在耳蜗各部位转染的毛细胞数量及比例明显更高,且可更有效的转染外毛细胞^[26],表现出了更好的转染效果。这种 NPs 协助病毒载体用于内耳基因治疗的方法结合了两者的无创进入内耳及转染效率高等优势,为内耳基因治疗提供了新思路。

内耳疾病往往是内耳感觉或神经细胞损伤或功能障碍所致,若以这些细胞特异表达的分子作为靶点,将与靶点特异结合的配体(如多肽或抗体等)修饰 NPs,可使 NPs 靶向作用于特定细胞,从而实现药物靶向递送。Prestin 是一种在外毛细胞细胞膜特异表达的运动蛋白,是内耳靶向治疗的理想靶点。氧化应激损伤是目前公认的听力损失机制之一,佛司可林(forskolin, FSK)具有抗氧化及抗炎作用,目前还没有用于内耳保护的研究;LS19 肽可特异识别 Prestin, An 等^[27]将 LS19 连接到脂质体 NPs 表面并封装 FSK 后得到 LS19-FSK-NPs。发现 LS19-FSK-NPs 广泛分布于斑马鱼胚胎的外毛细胞;注射到小鼠中耳 3 d 后噪声处理,发现与未偶联 LS19 的 NPs 比较,LS19-FSK-NPs 在 Corti 器、螺旋神经节和血管纹的分布明显更高,而且小鼠听力显著恢复。hNgf_EE 肽(一种神经生长因子衍生肽)可特异性结合 SGC、Schwann 细胞和神

经纤维的 Trks(酪氨酸激酶受体)和 p75 神经营养蛋白受体。Roy 等^[28]将 hNgf_EE 肽连接在 NPs 表面,发现离体的 SGC 及 Schwann 细胞明显增加对修饰的 NPs 摄取,表现出对 SGC 及 Schwann 细胞的靶向能力,为 SGC 的靶向递送提供了新的研究方向。

线粒体靶向递送也是内耳药物靶向递送重要研究方向,SS31 肽可靶向线粒体递送药物,并减轻氨基糖苷类药物造成的毛细胞损伤^[29]。在长期暴露于庆大霉素的斑马鱼模型中,SS-31 肽修饰的载有米诺环素的脂质体 NPs 显著提高了毛细胞存活率,并且不影响毛细胞摄取庆大霉素,因此不会影响庆大霉素的杀菌效果^[30]。Zhou 等^[31]开发了一种新型线粒体穿透肽(Mitochondriapenetrating peptide, MPP),并发现 MPP 修饰的 NPs 具有对斑马鱼毛细胞线粒体靶向递送的能力,同样也可以在不影响庆大霉素杀菌效果的情况下,显著改善替普瑞酮(Teprenone)对庆大霉素诱导的毛细胞损伤的保护作用。靶向配体修饰 NPs 是内耳靶向递送的新兴研究方向,但长期的安全性与有效性仍需进一步探究。

另外,配体修饰亦可使 NPs 具有更高的安全性、提高进入内耳效率并更高效的被内耳细胞摄取,取得更好的治疗效果。常见的是利用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰,提高生物相容性和内耳靶向性。Sun 等^[32]利用 PEG 修饰 NPs,经圆窗膜给药后在 Corti 器、血管纹和 SGC 观察到 NPs 广泛分布,穿透圆窗膜效率明显提高,没有损伤内耳组织细胞。此外,低聚精氨酸肽(Arg8)可通过 NPs 的巨胞饮作用,提高 NPs 穿透圆窗膜的能力,具有细胞快速内化的特点。Luo 等^[7]利用 Arg8 修饰的 NPs 封装 Dex 递送至内耳,鼓室注射 NPs-Dex 后发现 NPs-Dex 分布于内、外毛细胞及 SGC;且内耳细胞 NPs 的摄取明显提高。

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是细胞分泌的脂质 NPs,大小 30~150nm,通过运送蛋白质、核酸或代谢产物实现细胞间信息传递,具有良好的生物相容性、稳定性、靶向性和渗透性,被广泛用于药物递送研究^[33]。研究表明,小鼠内耳来源的 HEI-OCI 细胞分泌的 EVs 可携带 Dex^[34]或者阿司匹林等抗炎药物^[35]进入内耳,发挥抗炎作用。目前 NPs 进入内耳的途径多数是有创的,会在中耳或内耳局部产生炎症反应;而 EVs 携带特定表面标记物,通过静脉给药,靶向特定细胞以获得更局部的浓度,对中耳或内耳的损害,近年有研究探究静脉内注射间充质干细胞分泌的 EVs(MSC-EVs),用于治疗骨关节炎等疾病,取得了一定的效果^[36]。但由于血液流动及体内代谢等因素, MSC-EVs 难以在特定部位持续缓慢释放^[37],

限制了在内耳缓释给药的研究。而 EVs 与水凝胶结合的策略,可用于局部持续靶向给药。有学者制备了包裹 EVs 的水凝胶,与定制的纳米支架结合,增强了 EVs 的稳定性及体内停留时间,通过促进局部血管生成来改善骨组织的修复及再生^[38]。目前 EVs 用于内耳靶向递送的相关研究仍较少, EVs 结合水凝胶应用于内耳给药也许是未来的内耳药物递送的重要方向之一。

4 内耳纳米载体的改良优化方向

4.1 提高 NPs 的安全性

安全性是 NPs 内耳研究的最根本要求。带正电的 NPs 更易被细胞摄取^[39],但带正电的 NPs 与带负电的细胞膜相互作用,可能导致细胞膜损伤,增加内耳损伤的风险^[7]。另外 NPs 的降解产物是否具有耳毒性,在内耳是否出现慢性异物排斥反应等问题,仍需要重视和进一步探究。

4.2 多功能 NPs

NPs 的多功能化包括药物共递送、pH 响应性 NPs 等^[40]。Luo 等^[7]开发了一种新型树枝状 NPs 装载 Dex,可高效地经圆窗膜递送至链霉素耳毒性小鼠内耳,使小鼠各频率听力得到不同程度恢复,同时用作内耳 CT 成像剂的潜力。药物共递送可能会取得比单独给药更好的效果,Yoon 等^[41]在针对 HEI-OC1 细胞的体外实验中发现,NPs 同时负载 Dex 与 siRNA 可提高 siRNA 的沉默效率;同时负载 Dex 与质粒也可提高质粒转染效率和目标产物的表达,为提高 NPs 内耳基因治疗的疗效提供了新思路。

pH 响应性 NPs 载药系统是目前最常用于将药物递送至炎症部位的策略之一,炎症组织相较于正常的组织 pH 更低,而且不同细胞器 pH 也不同,使得 pH 响应性 NPs 可增加在目标细胞中药物浓度。有学者利用新型 pH 响应性 NPs,于疏水核心携带 Dex,用于预防顺铂诱导的听力损失;发现 NPs 在模拟炎症组织的体外酸性环境下释放的药物增加,NPs 给药后细胞释放的 IL-1 β 、caspase-3/7 的活性和胞内积累的 ROS 显著降低;同时,稳态听觉反应(ASSR)测试结果也验证了载药 NPs 具有保护大鼠听觉功能免受顺铂影响的能力^[42]。

4.3 提高 NPs 的细胞摄取

配体修饰 NPs 是提高细胞摄取效率的方法,例如,低聚精氨酸肽基(Arg8)修饰可提高 NPs 穿过圆窗膜的效率^[7]。Wen 等^[43]比较了不同的亲水性配体修饰的 PLGA 的细胞毒性、细胞摄取和在耳蜗内的分布,发现 CS、PEG 和泊洛沙姆 407(P407)这几种配体均可以提高外毛细胞对 NPs 的摄取,且体内外实验均表现出良好的生物安全性;其中 P407 修饰的 NPs 穿过圆窗膜进入外毛细胞的效率提高最显著,提示亲水性配体同样具有提高

NPs 细胞摄取的应用潜力。

5 总结与展望

NPs 具有易于修饰及安全性好等优势,近年来在内耳靶向递送的研究取得了许多进展,为多种内耳疾病治疗提供了新选择。未来的改良优化方向包括安全性、控释性、靶向性和多功能化等,NPs 独特的理化性质和多种修饰方法可使其更好的靶向递送至内耳,并改善疗效。但 NPs 内耳靶向递送的相关研究也暴露出许多问题和不足,如 NPs 内耳分布和药代动力学特征并未明确;体内长期生物安全性仍待进一步探究;现有的给药方式尚不能精确调控进入内耳剂量,并可能造成内耳结构和功能损伤等。除此以外,还需要更多的研究来开发更安全有效的用于内耳疾病基因治疗的 NPs。总体而言,NPs 内耳靶向递送研究仍有许多问题及不足,仍需进一步探究 NPs 的体内降解代谢,开发更高效无创的内耳给药方法,以促进相关实验成果向临床应用的转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Creber NJ, Eastwood HT, Hampson AJ, et al. Adjuvant agents enhance round window membrane permeability to dexamethasone and modulate basal to apical cochlear gradients [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 126:69-81.
- [2] 陆翼年,雍军,夏寅,等. 突发性聋听力损失程度及疗效的多因素分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022,36(11):827-834.
- [3] Lin Q, Guo Q, Zhu M, et al. Application of Nanomedicine in Inner Ear Diseases[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022,9:809443.
- [4] Hu Y, Li D, Wei H, et al. Neurite Extension and Orientation of Spiral Ganglion Neurons Can Be Directed by Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in a Magnetic Field [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 4515-4526.
- [5] Wey K, Schirrmann R, Diesing D, et al. Coating of cochlear implant electrodes with bioactive DNA-loaded calcium phosphate nanoparticles for the local transfection of stimulatory proteins [J]. *Biomaterials*, 2021, 276:121009.
- [6] Gunewardene N, Lam P, Ma Y, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of supraparticle-delivered neurotrophin 3 in the guinea pig cochlea[J]. *J Control Release*, 2022,342:295-307.
- [7] Luo J, Lin X, Li L, et al. Corrigendum: β -Cyclodextrin and Oligoarginine Peptide-Based Dendrimer-Entrapped Gold Nanoparticles for Improving Drug Delivery to the Inner Ear [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022,10:921652.
- [8] Liao AH, Wang CH, Weng PY, et al. Ultrasound-induced microbubble cavitation via a transcanal or tran-

- scranial approach facilitates inner ear drug delivery [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(3):e132880.
- [9] Lin YC, Shih CP, Chen HC, et al. Ultrasound Micro-bubble-Facilitated Inner Ear Delivery of Gold Nanoparticles Involves Transient Disruption of the Tight Junction Barrier in the Round Window Membrane[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:689032.
- [10] Jaudoin C, Agnely F, Nguyen Y, et al. Nanocarriers for drug delivery to the inner ear: Physicochemical key parameters, biodistribution, safety and efficacy[J]. *Int J Pharm*, 2021, 592:120038.
- [11] Kim DH, Nguyen TN, Han YM, et al. Local drug delivery using poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles in thermosensitive gels for inner ear disease treatment [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1):2268-2277.
- [12] Chen K, Wang F, Ding R, et al. Adhesive and Injectable Hydrogel Microspheres for Inner Ear Treatment [J]. *Small*, 2022, 18(36):e2106591.
- [13] El Kechai N, Mamelle E, Nguyen Y, et al. Hyaluronic acid liposomal gel sustains delivery of a corticoid to the inner ear [J]. *J Control Release*, 2016, 226:248-257.
- [14] King EB, Salt AN, Kel GE, et al. Gentamicin administration on the stapes footplate causes greater hearing loss and vestibulotoxicity than round window administration in guinea pigs[J]. *Hear Res*, 2013, 304:159-166.
- [15] Ding S, Xie S, Chen W, et al. Is oval window transport a royal gate for nanoparticle delivery to vestibule in the inner ear? [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 126:11-22.
- [16] 杨焯, 高珺岩, 姜耀锋, 等. 人工耳蜗植入儿童听觉效果的远期获益 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(3):197-200, 205.
- [17] Chen A, Chen Y, Liu S, et al. Mesoporous silica nanoparticle-modified electrode arrays of cochlear implants for delivery of siRNA-TGF β 1 into the inner ear[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 218:112753.
- [18] Richardson RT, Wise AK, Thompson BC, et al. Polypyrrole-coated electrodes for the delivery of charge and neurotrophins to cochlear neurons[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(13):2614-2624.
- [19] Caldas M, Santos AC, Rebelo R, et al. Electro-responsive controlled drug delivery from melanin nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2020, 588:119773.
- [20] Thompson BC, Moulton SE, Richardson RT, et al. Effect of the dopant anion in polypyrrole on nerve growth and release of a neurotrophic protein[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(15):3822-3831.
- [21] Ramaswamy B, Roy S, Apolo AB, et al. Magnetic Nanoparticle Mediated Steroid Delivery Mitigates Cisplatin Induced Hearing Loss[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11:268.
- [22] Du X, Chen K, Kuriyavar S, et al. Magnetic targeted delivery of dexamethasone acetate across the round window membrane in guinea pigs[J]. *Otol Neurotol*, 2013, 34(1):41-47.
- [23] Shimoji M, Ramaswamy B, Shukoor MI, et al. Toxicology study for magnetic injection of prednisolone into the rat cochlea [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 126:33-48.
- [24] Kayyali MN, Ramsey AJ, Higbee-Dempsey EM, et al. The Development of a Nano-based Approach to Alleviate Cisplatin-Induced Ototoxicity [J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2018, 19(2):123-132.
- [25] Mukherjee S, Kuroiwa M, Oakden W, et al. Local magnetic delivery of adeno-associated virus AAV2 (quad Y-F)-mediated BDNF gene therapy restores hearing after noise injury[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2):519-533.
- [26] György B, Sage C, Indzhykulian AA, et al. Rescue of Hearing by Gene Delivery to Inner-Ear Hair Cells Using Exosome-Associated AAV[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(2):379-391.
- [27] An X, Wang R, Chen E, et al. A forskolin-loaded nanodelivery system prevents noise-induced hearing loss [J]. *J Control Release*, 2022, 348:148-157.
- [28] Roy S, Johnston AH, Newman TA, et al. Cell-specific targeting in the mouse inner ear using nanoparticles conjugated with a neurotrophin-derived peptide ligand: potential tool for drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2010, 390(2):214-224.
- [29] Kuang X, Zhou S, Guo W, et al. SS-31 peptide enables mitochondrial targeting drug delivery: a promising therapeutic alteration to prevent hair cell damage from aminoglycosides[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1):1750-1761.
- [30] Hou S, Yang Y, Zhou S, et al. Novel SS-31 modified liposomes for improved protective efficacy of minocycline against drug-induced hearing loss[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(6):1627-1635.
- [31] Zhou S, Sun Y, Kuang X, et al. Mitochondria-targeting nanomedicine: An effective and potent strategy against aminoglycosides-induced ototoxicity[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 126:59-68.
- [32] Sun C, Wang X, Zheng Z, et al. A single dose of dexamethasone encapsulated in polyethylene glycol-coated polylactic acid nanoparticles attenuates cisplatin-induced hearing loss following round window membrane administration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10:3567-3579.
- [33] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478):eaau6977.
- [34] Kalinec GM, Cohn W, Whitelegge JP, et al. Preliminary Characterization of Extracellular Vesicles From Auditory HEI-OC1 Cells[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2019, 128(6_suppl):52S-60S.
- [35] Kalinec GM, Gao L, Cohn W, et al. Extracellular Vesicles

- cles From Auditory Cells as Nanocarriers for Anti-inflammatory Drugs and Pro-resolving Mediators[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:530.
- [36] Ni Z, Zhou S, Li S, et al. Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis[J]. *Bone Res*, 2020, 8:25.
- [37] Zeng Y, Qiu Y, Jiang W, et al. Biological Features of Extracellular Vesicles and Challenges[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:816698.
- [38] Zhang Y, Xie Y, Hao Z, et al. Umbilical Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome-Encapsulated Hydrogels Accelerate Bone Repair by Enhancing Angiogenesis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(16):18472-18487.
- [39] Lee S, Lee SY, Park S, et al. In vivo NIRF imaging of tumor targetability of nanosized liposomes in tumor-bearing mice[J]. *Macromol Biosci*, 2012, 12(6):849-856.
- [40] Kim D, Shin K, Kwon SG, et al. Synthesis and Biomedical Applications of Multifunctional Nanoparticles[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(49):e1802309.
- [41] Yoon JY, Yang KJ, Park SN, et al. The effect of dexamethasone/cell-penetrating peptide nanoparticles on gene delivery for inner ear therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:6123-6134.
- [42] Martín-Saldaña S, Palao-Suay R, Aguilar MR, et al. pH-sensitive polymeric nanoparticles with antioxidant and anti-inflammatory properties against cisplatin-induced hearing loss[J]. *J Control Release*, 2018, 270:53-64.
- [43] Wen X, Ding S, Cai H, et al. Nanomedicine strategy for optimizing delivery to outer hair cells by surface-modified poly(lactic/glycolic acid) nanoparticles with hydrophilic molecules[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:5959-5969.
- (收稿日期:2023-02-01 修回日期:2023-07-06)

(上接第347页)

- [37] Wan L, Zhang L, Sun P, et al. Association between UBAC2 gene polymorphism and the risk of noise-induced hearing loss: a cross-sectional study[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(22):32947-32958.
- [38] Wagner EL, Shin JB. Mechanisms of Hair Cell Damage and Repair[J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(6):414-424.
- [39] 郑晨,王瑾琳,张素伟,等. 钙黏蛋白23基因多态性与飞行学员噪声性听力损失的关系[J]. *中国耳鼻咽喉科杂志*, 2017, 17(3):162-165.
- [40] 焦洁,谷桂珍,陈国顺,等. *CDH23* 基因多态性与噪声性听力损失发生风险关系研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2020, 2:84-90.
- [41] Jiang Z, Fa B, Zhang X, et al. Identifying genetic risk variants associated with noise-induced hearing loss based on a novel strategy for evaluating individual susceptibility[J]. *Hear Res*, 2021, 407:108281.
- [42] Niu Y, Xie C, Du Z, et al. Genome-wide association study identifies 7q11.22 and 7q36.3 associated with noise-induced hearing loss among Chinese population[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1):411-420.
- [43] Zhao T, Wang Y, Li Z, et al. Associations of noise kurtosis, genetic variations in *NOX3* and lifestyle factors with noise-induced hearing loss[J]. *Environ Health*, 2020, 19(1):13.
- [44] Miao L, Wang B, Ji J, et al. *CARD8* polymorphism rs2043211 protects against noise-induced hearing loss by causing the dysfunction of *CARD8* protein[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(7):8626-8636.
- [45] Xu S, Wang B, Han L, et al. Polymorphisms in the *FAS* gene are associated with susceptibility to noise-induced hearing loss[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(17):21754-21765.
- [46] Wu Y, Ni J, Qi M, et al. Associations of genetic variation in *CASP3* gene with noise-induced hearing loss in a Chinese population: a case-control study[J]. *Environ Health*, 2017, 16(1):78.
- [47] 齐明键,高鹤,曹承建,等. *CASP3* 和 *CASP7* 基因多态性与噪声性听力损失易感性关系[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33:905-911.
- [48] Lavinsky J, Ge M, Crow AL, et al. The Genetic Architecture of Noise-Induced Hearing Loss: Evidence for a Gene-by-Environment Interaction[J]. *G3 (Bethesda)*, 2016, 6(10):3219-3228.
- [49] 薛鑫淼,陈学敏,徐瑾,等. 噪声性耳聋相关易感基因的研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2020, 18(1):168-173.
- (收稿日期:2023-01-03)