

# 利用腺相关病毒 AAV1 探究顺铂诱导的血管纹损伤中 Gasdermin D 的作用机制

张潇涵, 朱立亚, 肖雨, 付小龙

山东第一医科大学(山东省医学科学院)医学科技创新中心, 山东 济南 250117

**摘要:**目的 探究含有细胞焦亡关键执行蛋白 Gasdermin D(GSDMD)的基因片段及绿色荧光蛋白(Green fluorescent protein, GFP)标记的 AAV1-GSDMD-GFP 病毒对进行顺铂处理后的 *Gsdmd* 敲除小鼠(*Gsdmd*<sup>-/-</sup>)模型血管纹(Stria vascularis, SV)形态学影响。方法 将 *Gsdmd*<sup>-/-</sup> 小鼠分为四组,分别为对照组(*Gsdmd*<sup>-/-</sup>)、空白对照组(*Gsdmd*<sup>-/-</sup>+AAV1-GFP)、顺铂处理组(*Gsdmd*<sup>-/-</sup>+Cisplatin)和回补 GSDMD 的顺铂处理组(*Gsdmd*<sup>-/-</sup>+AAV1-GSDMD-GFP +Cisplatin),通过荧光染色(Phalloidin、KCNQ1和 GS-IB<sub>4</sub>)来分析小鼠血管纹形态变化。结果 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>+Cisplatin 组小鼠可以抵抗顺铂耳毒性,成功回补 GSDMD 后,血管纹出现形态学上的异常(血管树突状断裂、细胞形态异常),表明 GSDMD 回补逆转了 *Gsdmd*<sup>-/-</sup> 小鼠的抵抗性。结论 通过 AAV1 回补 GSDMD 可以逆转 *Gsdmd*<sup>-/-</sup> 小鼠血管纹对顺铂耳毒性的抵抗。

**关键词:**腺相关病毒;细胞焦亡;顺铂耳毒性;血管纹损伤

**中图分类号:**R764 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2026)02-0029-06

**引用格式:**张潇涵,朱立亚,肖雨,等.利用腺相关病毒 AAV1 探究顺铂诱导的血管纹损伤中 Gasdermin D 的作用机制[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2026,40(2):29-34. ZHANG Xiaohan, ZHU Liya, XIAO Yu, et al. Investigating the mechanism of Gasdermin D in cisplatin-induced stria vascularis injury using adeno-associated virus AAV1[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(2):29-34.

## Investigating the mechanism of Gasdermin D in cisplatin-induced stria vascularis injury using adeno-associated virus AAV1

ZHANG Xiaohan, ZHU Liya, XIAO Yu, FU Xiaolong

Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences Medical Science and Technology Innovation Center, Jinan 250117, Shandong, China

**Abstract: Objective** To investigate the morphological effects of AAV1-GSDMD-GFP virus, containing the gene fragment of the key pyroptosis execution protein Gasdermin D (GSDMD) labeled with green fluorescent protein (GFP), on the stria vascularis (SV) of *Gsdmd* knockout (*Gsdmd*<sup>-/-</sup>) mice after cisplatin treatment. **Methods** *Gsdmd*<sup>-/-</sup> mice were divided into four groups: Control (*Gsdmd*<sup>-/-</sup>), blank virus control (*Gsdmd*<sup>-/-</sup>+AAV1-GFP), cisplatin-treated (*Gsdmd*<sup>-/-</sup>+Cisplatin), and GSDMD-rescued (*Gsdmd*<sup>-/-</sup>+AAV1-GSDMD-GFP+Cisplatin). Morphological changes in the SV were analyzed via fluorescence staining (Phalloidin, Kcnq1, and GS-IB<sub>4</sub>). **Results** The *Gsdmd*<sup>-/-</sup>+Cisplatin group exhibited resistance to cisplatin-induced ototoxicity. However, successful reintroduction of GSDMD via AAV1-GSDMD-GFP resulted in significant morphological abnormalities in the SV, including vascular dendritic fragmentation and cellular structural disruption, indicating that GSDMD restoration reversed the resistance phenotype. **Conclusion** Resistance to cisplatin ototoxicity in the stria vascularis of *Gsdmd*<sup>-/-</sup> mice can be reversed by AAV1 backfilling of GSDMD.

**Key words:** Adeno-associated virus; Pyroptosis; Cisplatin ototoxicity; Stria Vascularis Injury

腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)属于细小病毒科,是一种小型的、非包膜的单链 DNA 病毒,其基因组大小约为 4.7 kb,两端存在反向末端重复序列<sup>[1-2]</sup>,这些序列在病毒复制和包装等关键过程中起着重要作用。目前已经发现多种 AAV 血

清型如 AAV1、AAV2、AAV5、AAV6、AAV8、AAV9 等<sup>[3]</sup>,不同血清型决定着 AAV 对组织的不同趋向性<sup>[4]</sup>。作为一种多功能病毒载体技术,AAV 可以通过工程改造将 DNA 递送至靶细胞,因其低致病性、高转导效率和广泛的组织特异性等特点被广泛应用

于基因治疗及功能研究当中。

作为一种临床上的抗肿瘤药物,顺铂(Cisplatin)在睾丸癌、肺癌、胃癌、膀胱癌、头颈癌、卵巢癌<sup>[5-8]</sup>等应用治疗,但其耳毒性会使患者面临听力损失的风险,严重影响患者生活质量。耳毒性药物进入内耳发挥其细胞毒性时,可能损伤科蒂氏器、血管纹和螺旋神经节<sup>[9-11]</sup>,既往研究多聚焦于顺铂对耳蜗毛细胞的毒性作用<sup>[12-15]</sup>,对耳毒性药物与血管纹损伤间的联系尚未明确。近年研究表明,顺铂引起的血管纹损伤与炎症密切相关<sup>[16-17]</sup>,作为一种炎症相关的细胞死亡方式,顺铂可以激活细胞焦亡的发生<sup>[18-19]</sup>。细胞焦亡是一种新型细胞程序性死亡方式,其特征是形成质膜孔,进一步导致细胞内成分和炎性因子的分泌<sup>[15,20-21]</sup>。GSDMD 是焦亡通路中的关键执行蛋白,其活化可介导细胞膜穿孔,细胞内容物泄露,炎症级联反应发生<sup>[22-24]</sup>。

本研究旨在通过构建 AAV1-GSDMD-GFP 病毒回补 *Gsdmd* 敲除小鼠,观察 GSDMD 对顺铂处理小鼠耳蜗血管纹的影响,探究 GSDMD 介导的细胞焦亡在血管纹损伤中的作用,为靶向干预顺铂耳毒性提供新思路。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验材料与试剂

本文所包含的所有实验均已获得山东第一医科大学实验动物护理和使用委员会的批准(W202406120593),符合实验动物保护指南。公母鼠均饲养在室温 22 ℃,12 h 明暗交替的环境中,自由取食饮水。实验中所用小鼠为 C57BL/6N 品系, *Gsdmd* 基因敲除小鼠来自杰克逊实验室(no. 032410),由邵峰博士(中国北京国家生物科学研究所)捐赠。所用 HEK-293T 细胞系购于中国科学院上海细胞库(GNHu17),于 37 ℃,5%CO<sub>2</sub> 培养箱中培养,细胞培养于含 10%胎牛血清和 1%青-链霉素的高糖 DMEM 中。

顺铂(索莱宝);乙二胺四乙酸(EDTA)(索莱宝);Triton X-100(索莱宝);PBS 磷酸盐缓冲液(索莱宝);多聚甲醛(PFA)(阿拉丁);山羊抗小鼠 IgG H&L(Alexa Fluor<sup>®</sup> 647)(Abcam);山羊血清(中杉金桥);KCNQ1(Santa);GS-IB<sub>4</sub>(Invitrogen);Phalloidin(Abcam);封固剂 With DAPI(Abcam);胎牛血清(FBS)(BIOEXPLORER);高糖 DMEM(源培);青-链霉素溶液(碧云天);Vetbond Tissue Adhesive 组织胶水(3M)。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 小鼠耳蜗取材及免疫荧光染色

使用颈椎脱臼法将小鼠处死后,取双侧耳蜗,浸泡于 4%PFA 中,4 ℃ 固定过夜。PBS 洗涤三次耳蜗后,在室温下用 10%EDTA 脱钙 5~6 h。脱钙后,使用 PBS 洗涤耳蜗。在 PBS 中将血管纹从耳蜗组织中剥离后,用 0.3% TritonX-100 将血管纹室温通透 15 min,用 PBS 洗涤三次,再使用 PBS 稀释的 10%山羊血清将样本在室温下封闭 1 h。一抗(KCNQ1, 1:200)4 ℃ 过夜孵育后,PBS 洗涤三次,室温下二抗(山羊抗小鼠 IgG H&L(Alexa Fluor<sup>®</sup> 647), 1:200)与凝集素 GS-IB<sub>4</sub>(1:1 000)避光孵育 1 h。PBS 洗涤三次后,Phalloidin(1:1 000)室温孵育 15 min,PBS 洗涤三次,使用 DAPI 进行封片。

#### 1.2.2 顺铂处理小鼠模型建立

用生理盐水溶解顺铂至终浓度为 0.5 mg/mL,使用 4 mg/kg 的剂量进行腹腔注射。注射以 7 d 为一个周期,其中前 4 d 连续注射顺铂,后 3 d 停药恢复,整个过程共持续两周。

#### 1.2.3 质粒的重组与提取

扩增野生型小鼠(C57BL/6N)cDNA 文库中的 GSDMD 片段,通过同源重组将其连接到酶切载体(pAAV-CAG-EGFP)上并将得到的重组载体在大肠杆菌细胞中转化。通过 PCR 鉴定、测序确认转化菌落无误后利用质粒微型提取试剂盒提取质粒。

#### 1.2.4 病毒包装和圆窗注射

在 15 cm 培养皿中培养 HEK-293T 细胞至密度约为 90%时进行质粒转染。将 PEI、DMEM 与病毒载体 AAV1、CAG-GSDMD-GFP 和辅助质粒混合后,室温静置 20 min,将混合体系均匀滴加至培养皿中,培养 12 h 后弃上清,加入含 1%FBS 和 1%青-链霉素的高糖 DMEM 培养基。继续培养 24 h 后收集上清液,更换相同培养基。96 h 后收集细胞,进行病毒纯化并测量病毒滴度,置于-80 ℃ 中长期保存。AAV1-GFP 病毒包装过程与上述相同。进行圆窗注射时,需提前冰浴麻醉 2~4 d 的 *Gsdmd*<sup>-/-</sup> 小鼠,再从其左耳后切开,暴露颞骨后识别圆窗,分别将滴度为  $1 \times 10^{12}$  vg/mL 的 AAV1-GSDMD-GFP 病毒和 AAV1-GFP 病毒通过圆窗膜注射,每只耳蜗 1.5 μL。注射后使用 Vetbond Tissue Adhesive 组织胶水将切口闭合并将小鼠放到 37 ℃ 加热垫上保持体温及苏醒。待小鼠苏醒后将其放回笼中继续进行母乳喂养,3 周后测定左耳蜗的感染效率并检验效果(图 1)。

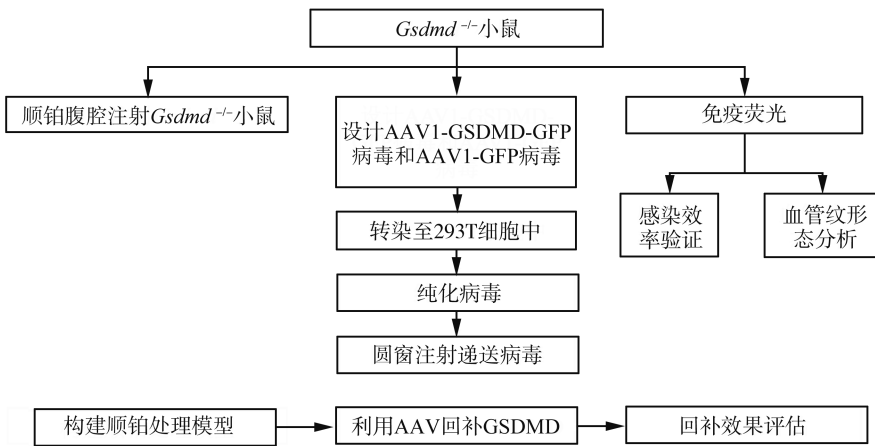


图1 实验方法流程图  
Figure 1 Experimental methodology flowchart

## 2 结果

### 2.1 AAV1-GSDMD-GFP 特异性感染小鼠耳蜗血管纹

在顺铂诱导下, Gasdermin D (GSDMD) 发生自切割, 分离活性 N 端 (GSDMD-N) 在质膜上组装成孔, 导致细胞内容物泄露, 激发强烈的炎症反应<sup>[25-28]</sup>。为了探究顺铂耳毒性中 GSDMD 的作用, 我们利用 AAV1 将 GSDMD 回补到 *Gsdmd*<sup>-/-</sup> 小鼠耳蜗中。从野生型小鼠 (C57BL/6N) 的 cDNA 文库中扩增 GSDMD 片段, 通过同源重组将片段与酶切载体 (pAAV-CAG-EGFP) 连接, 并经转化、鉴定、测

序后提取质粒。随后, 将获得的质粒与 AAV1、辅助质粒和 PEI、DMEM 混合进行细胞转染, 将转染进细胞的病毒收集并纯化后, 测量病毒滴度。作为空白对照, 我们同时构建了不含 GSDMD 片段的 AAV1-GFP 病毒以排除 AAV1 本身可能带来的影响。将所得病毒以滴度  $1 \times 10^{12}$  vg/mL 通过圆窗注射入 2~4 d 小鼠左耳蜗, 对苏醒后的小鼠放回笼中继续进行母乳喂养。注射 3 周后荧光染色显示, 小鼠血管纹内呈现 GFP 自发绿色荧光, 这表明 AAV1-GFP 和 AAV1-GSDMD-GFP 成功递送至 *Gsdmd*<sup>-/-</sup> 小鼠的左耳蜗血管纹当中 (图 2)。

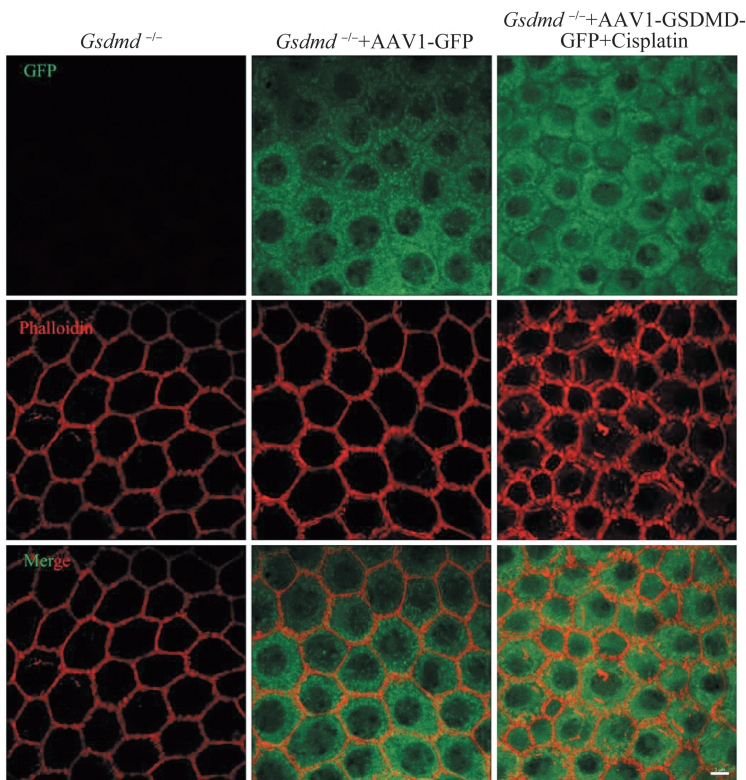


图2 AAV1-GFP 和 AAV1-GSDMD-GFP 病毒的转染效率  
Figure 2 Transfection efficiency of AAV1-GFP and AAV1-GSDMD-GFP virus

### 2.2 回补 GSDMD 抵消 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>小鼠对顺铂诱导的血管纹损伤的抵抗

为了探究顺铂诱导 GSDMD 的活化对小鼠血管纹血管的影响,我们对 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>小鼠和注射 AAV1-GSDMD-GFP 的 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>小鼠以 4 mg/kg 的剂量腹腔注射 0.5 mg/mL 顺铂,每周期 7 d,前 4 d 连续注射顺铂,后 3 d 停药恢复,共持续两个周期。剥离 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>+AAV1-GSDMD-GFP+Cisplatin 小鼠的左

耳血管纹。作为对照,剥离同天数 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>、*Gsdmd*<sup>-/-</sup>+AAV1-GFP 和 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>+Cisplatin 小鼠同侧耳蜗血管纹。对四组血管纹使用凝集素 GS-IB<sub>4</sub> 标记观察血管形态,与 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>+Cisplatin 组相比,*Gsdmd*<sup>-/-</sup>+AAV1-GSDMD-GFP+Cisplatin 组小鼠耳蜗血管形态出现明显的树突状断裂。这表明将 GSDMD 回补到 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>小鼠体内后,小鼠耳蜗血管纹内血管在顺铂治疗后开始受到影响(图 3)。

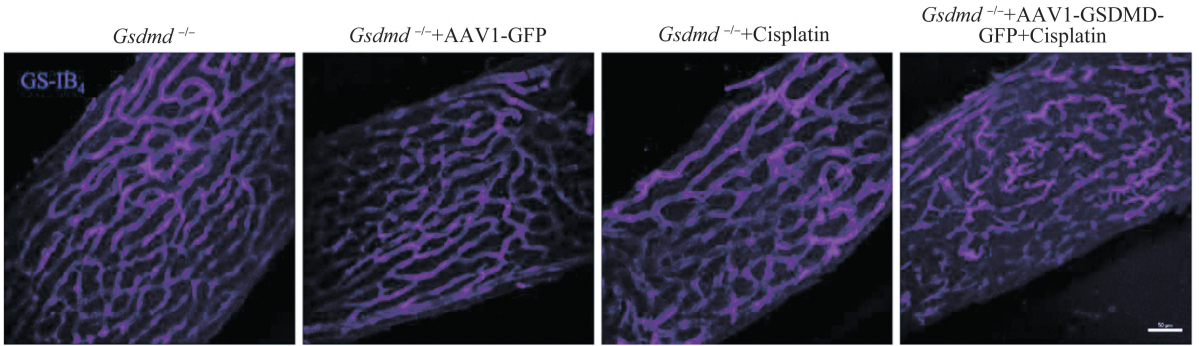


图 3 AAV1-GSDMD-GFP 病毒对血管纹血管形态的影响  
Figure 3 Effect of AAV1-GSDMD-GFP virus on vascular morphology of stria vascularis

### 2.3 回补 GSDMD 影响顺铂处理的 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>小鼠血管纹细胞

为了进一步观察小鼠耳蜗血管纹的变化,我们对剥离的血管纹进行 KCNQ1 和 Phalloidin 染色,观察血管纹细胞是否在顺铂处理后产生变化。实验结

果表明,在顺铂处理后,*Gsdmd*<sup>-/-</sup>+AAV1-GSDMD-GFP+Cisplatin 组小鼠耳蜗血管纹细胞较 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>+Cisplatin 组产生异常,说明顺铂会激活 GSDMD 引起小鼠耳蜗血管纹细胞的形态学异常(图 4)。

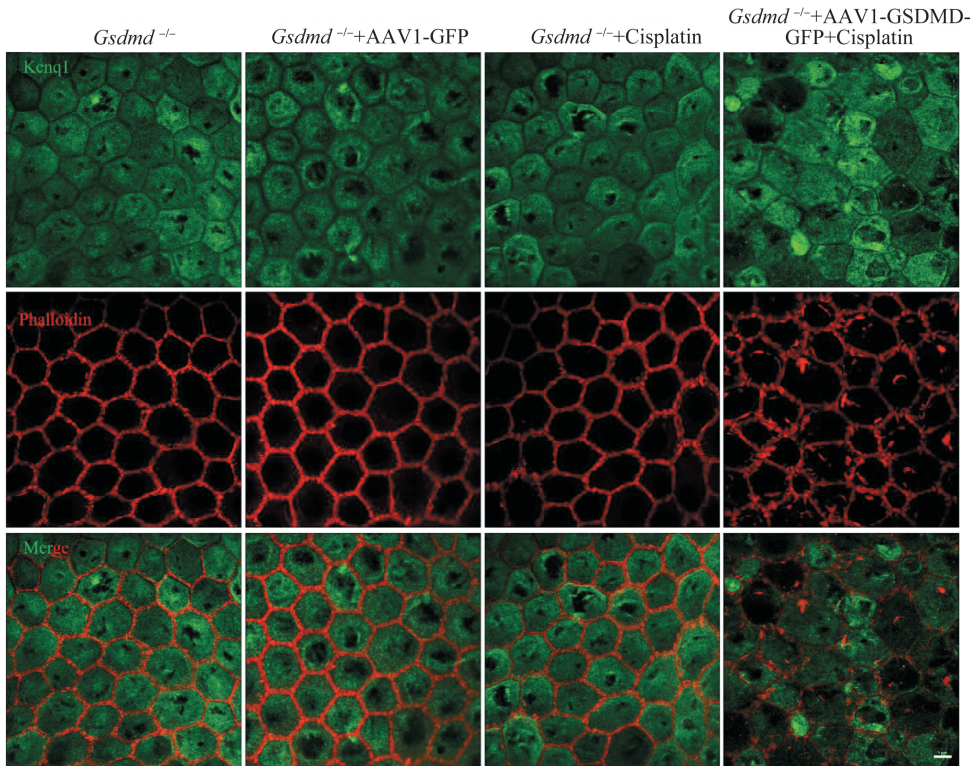


图 4 AAV1-GSDMD-GFP 病毒对血管纹细胞形态的影响  
Figure 4 Effect of AAV1-GSDMD-GFP virus on the morphology of vascular striated cells

### 3 讨论

近年来,作为基因递送载体,AAV 凭借其低免疫原性、组织特异性及高效转导能力在基因治疗研究当中展现出显著潜力<sup>[29-30]</sup>。尤其在听力领域已有多项研究证实,通过 AAV 递送基因(*Tmc1*、*Otof* 等)<sup>[31-33]</sup>可有效恢复耳蜗毛细胞功能,为遗传性耳聋的基因治疗提供了重要依据。本研究首次将 AAV1 应用于血管纹特异性递送 *Gsdmd* 基因,成功构建血管纹靶向的 GSDMD 回补小鼠模型,揭示了 GSDMD 介导的细胞焦亡在顺铂耳毒性中的关键作用,为探索血管纹损伤机制提供新视角。

相较于既往聚焦于毛细胞的研究<sup>[12-15,34-35]</sup>,本研究首次从血管纹出发,探索 GSDMD 在血管纹损伤中的关键作用。作为维持耳蜗内淋巴液电位及离子平衡的关键结构,血管纹损伤可能通过破坏内环境稳态加剧听力损失<sup>[36-37]</sup>。实验表明,AAV1-GFP 和 AAV1-GSDMD-GFP 病毒可高效感染耳蜗血管纹,其转染效率通过 GFP 荧光标记可以验证(图 2)。值得注意的是,与未注射病毒的 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>+Cisplatin 组相比,回补 GSDMD 后的 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>小鼠经顺铂处理后,血管纹血管呈现明显的树突状断裂(图 3),血管纹细胞出现形态异常(图 4)。这一现象与既往研究一致,即 GSDMD 的 N 端通过形成质膜孔介导细胞焦亡,导致细胞内容物外流及炎症级联反应<sup>[22]</sup>。本研究进一步表明,顺铂通过激活 GSDMD 介导的细胞焦亡引发血管纹损伤,敲除 *Gsdmd* 可显著抑制此类损伤。而通过 AAV 回补 GSDMD 可逆转 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>小鼠对顺铂耳毒性的抵抗,这提示 GSDMD 是顺铂耳毒性作用于血管纹的核心分子靶点,抑制 GSDMD 活性或可成为减轻顺铂耳毒性的潜在策略,未来可以尝试开发小分子抑制剂阻断 GSDMD 的 N 端质膜孔形成,保护血管纹完整性,从而降低听力损失的风险。这一发现不仅深化了对顺铂耳毒性机制的认知,也为靶向干预 GSDMD 通路提供了实验依据。

尽管本研究明确了 GSDMD 在血管纹损伤中的关键作用,但仍存在一定的局限性。首先,本研究通过免疫荧光集中于形态学观察 AAV1 的感染效率以及血管纹损伤的情况,未深入探究焦亡通路下游炎症信号(如 IL-1 $\beta$ 、IL-18)等相关蛋白的变化。可以通过检测血管纹中 GSDMD 及其下游信号通路相关蛋白的表达来进一步验证 AAV1 的转染成果,探索下游炎症信号的释放对听力功能的影响。其次,本研究当中实验样本量较小,后续研究会进一步扩

大样本量以验证结果的稳健性,并结合听觉脑干反应检测等全面评估小鼠的各项指标。此外,AAV1 的长期安全性和有效性后续仍需进行 6 个月以上的长期观察实验来验证。

除顺铂耳毒性外,GSDMD 介导的焦亡通路可能广泛参与多种耳毒性损伤。已有研究表明,氨基糖苷类药物同样可以激活炎性小体<sup>[38]</sup>,但是否可以通过 GSDMD 依赖途径损伤血管纹目前尚未得知。在后续研究中,可以通过比较不同耳毒性药物中 GSDMD 的激活模式,来探讨其不同耳毒性中的潜在作用。除此之外,GSDMD 介导的焦亡通路还可能与其他细胞死亡通路(如凋亡、坏死性凋亡等)存在交互作用<sup>[20]</sup>,未来可利用转录组学技术等进一步解析其调控网络。

综上所述,本研究通过构建 AAV1-GSDMD-GFP 病毒回补 *Gsdmd*<sup>-/-</sup>小鼠血管纹处 GSDMD,首次揭示了 GSDMD 介导的焦亡在顺铂诱导血管纹损伤中的关键作用。这一发现不仅为顺铂耳毒性的分子机制提供了新的视角,也为开发靶向 GSDMD 的耳保护策略奠定了理论基础。未来研究可结合临床需求,探索抑制 GSDMD 活化或阻断焦亡通路的干预手段,以减轻顺铂治疗中听力损伤的风险。

### 参考文献:

- [1] Asaad W, Volos P, Maksimov D, et al. AAV genome modification for efficient AAV production[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e15071. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15071
- [2] Martinez-Navio JM, Paulk NK, Gao GP. Editorial: "AAV gene therapy: immunology and immunotherapeutics"[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 822389. doi: 10.3389/fimmu.2021.822389
- [3] Liu D, Zhu MY, Zhang YQ, et al. Crossing the blood-brain barrier with AAV vectors[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(1): 45-52. doi: 10.1007/s11011-020-00630-2
- [4] Dhungel BP, Bailey CG, Rasko JEJ. Journey to the center of the cell: tracing the path of AAV transduction[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(2): 172-184. doi: 10.1016/j.molmed.2020.09.010
- [5] Dasari S, Njiki S, Mbemi A, et al. Pharmacological effects of cisplatin combination with natural products in cancer chemotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1532. doi: 10.3390/ijms23031532
- [6] Ni MW, Zhou J, Zhu ZH, et al. Shikonin and cisplatin synergistically overcome cisplatin resistance of ovarian cancer by inducing ferroptosis via upregulation of HMOX1 to promote Fe(2+) accumulation[J]. *Phyto-*

- medicine, 2023, 112: 154701. doi:10.1016/j.phymed.2023.154701
- [7] Li Q, Chen SW, Wang X, et al. Cisplatin-based combination therapy for enhanced cancer treatment [J]. *Curr Drug Targets*, 2024, 25 (7): 473-491. doi:10.2174/0113894501294182240401060343
- [8] Elmorsy EA, Saber S, Hamad RS, et al. Advances in understanding cisplatin-induced toxicity: Molecular mechanisms and protective strategies [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2024, 203: 106939. doi:10.1016/j.ejps.2024.106939
- [9] Qiao XY, Li W, Zheng ZW, et al. Inhibition of the HMGB1/RAGE axis protects against cisplatin-induced ototoxicity via suppression of inflammation and oxidative stress [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(2): 784-800. doi:10.7150/ijbs.82003
- [10] Lu XC, Yin N, Chen C, et al. Mangiferin alleviates cisplatin-induced ototoxicity in sensorineural hearing loss [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117174. doi:10.1016/j.biopha.2024.117174
- [11] Li Y, Zeng S, Zhou FJ, et al. Overexpression of XIAP inhibits cisplatin-induced hair cell loss [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(4): 119204. doi:10.1016/j.bbamer.2021.119204
- [12] Li ZZ, Yao QX, Tian YX, et al. Trehalose protects against cisplatin-induced cochlear hair cell damage by activating TFEB-mediated autophagy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 197: 114904. doi:10.1016/j.bcp.2021.114904
- [13] Liu ZY, Zhang HB, Hong GD, et al. Inhibition of Gpx4-mediated ferroptosis alleviates cisplatin-induced hearing loss in C57BL/6 mice [J]. *Mol Ther*, 2024, 32 (5): 1387-1406. doi:10.1016/j.ymthe.2024.02.029
- [14] Sung CYW, Hayase N, Yuen PST, et al. Macrophage depletion protects against cisplatin-induced ototoxicity and nephrotoxicity [J]. *Sci Adv*, 2024, 10 (30): eadk9878. doi:10.1126/sciadv.adk9878
- [15] Li M, Liu JW, Liu D, et al. Naringin attenuates cisplatin- and aminoglycoside-induced hair cell injury in the zebrafish lateral line via multiple pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2): 975-989. doi:10.1111/jcmm.16158
- [16] Lyu AR, Kim SJ, Park MJ, et al. CORM-2 reduces cisplatin accumulation in the mouse inner ear and protects against cisplatin-induced ototoxicity [J]. *J Adv Res*, 2024, 64: 183-194. doi:10.1016/j.jare.2023.11.020
- [17] Wang XL, Zhou YY, Wang DL, et al. Cisplatin-induced ototoxicity: From signaling network to therapeutic targets [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114045. doi:10.1016/j.biopha.2022.114045
- [18] Shen XJ, Wang HB, Weng CH, et al. Caspase 3/GS-DME-dependent pyroptosis contributes to chemotherapy drug-induced nephrotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 186. doi:10.1038/s41419-021-03458-5
- [19] Xu JJ, Zhang B, Chu ZL, et al. Wogonin alleviates cisplatin-induced cardiotoxicity in mice via inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(4): 597-603. doi:10.1097/FJC.0000000000001085
- [20] Liu X, Xia SY, Zhang ZB, et al. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20 (5): 384-405. doi:10.1038/s41573-021-00154-z
- [21] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121. doi:10.1038/s41423-020-00630-3
- [22] Zhang ZB, Zhang Y, Lieberman J. Lighting a fire: can we harness pyroptosis to ignite antitumor immunity? [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(1): 2-7. doi:10.1158/2326-6066.CIR-20-0525
- [23] Ai YL, Wang WJ, Liu FJ, et al. Mannose antagonizes GSDME-mediated pyroptosis through AMPK activated by metabolite GlcNAc-6P [J]. *Cell Res*, 2023, 33(12): 904-922. doi:10.1038/s41422-023-00848-6
- [24] Loveless R, Bloomquist R, Teng Y. Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 264. doi:10.1186/s13046-021-02065-8
- [25] Zhang N, Zhang J, Yang YX, et al. A palmitoylation-depalmitoylation relay spatiotemporally controls GSDMD activation in pyroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26 (5): 757-769. doi:10.1038/s41556-024-01397-9
- [26] Xing YQ, Zhang FY, Ji PP, et al. Efficient delivery of GSDMD-N mRNA by engineered extracellular vesicles induces pyroptosis for enhanced immunotherapy [J]. *Small*, 2023, 19 (20): e2204031. doi:10.1002/smll.202204031
- [27] Li LR, Chen L, Sun ZJ. Igniting hope: harnessing NLRP3 inflammasome-GSDMD-mediated pyroptosis for cancer immunotherapy [J]. *Life Sci*, 2024, 354: 122951. doi:10.1016/j.lfs.2024.122951
- [28] Balasubramanian A, Hsu AY, Ghimire L, et al. The palmitoylation of gasdermin D directs its membrane translocation and pore formation during pyroptosis [J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(94): eadn1452. doi:10.1126/sciimmunol.adn1452
- [29] Crane R, Conley SM, Al-Ubaidi MR, et al. Gene therapy to the retina and the cochlea [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 652215. doi:10.3389/fnins.2021.652215

- ety and depression impacts on the correlation between symptom and radiological severity in patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2020, 58(6): 568-573. doi: 10.4193/Rhin20.075
- [22] Kazi A, West E, Rahman S, et al. Pain catastrophizing and quality of life in adults with chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(9): 1939-1945. doi: 10.1002/lary.29405
- [23] Jung YG, Lee JS, Park GC. Does post-infectious olfactory loss affect mood more severely than chronic sinusitis with olfactory loss? [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(11): 2456-2460. doi: 10.1002/lary.24691
- [24] Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(3): 1133-1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063
- [25] Wu C, Zhan XJ. Sleep and psychological disorders seriously affect the quality of life of chronic rhinosinusitis patients[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024, 281(7): 3615-3623. doi: 10.1007/s00405-024-08505-3
- [26] 吕宝娇, 陈莉莉, 任守艳, 等. 鼻部特异性症状对慢性鼻窦炎术后病人生活质量的影响及负性情绪的中介作用[J]. *全科护理*, 2024, 22(20): 3941-3945. doi: 10.12104/j.issn.1674-4748.2024.20.042
- [27] Bengtsson C, Lindberg E, Jonsson L, et al. Chronic rhinosinusitis impairs sleep quality: results of the GA2LEN study[J]. *Sleep*, 2017, 40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw021. doi: 10.1093/sleep/zsw021
- [28] Vlaykov AN. Application of SNOT-22 test and visual analogue scale in quality of life evaluation in patients with allergic rhinitis [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2021, 63(3): 337-347. doi: 10.3897/folmed.63.e55256
- [29] Chen YP, Jiang J, Xu CZ, et al. Associations between different anatomical types of chronic rhinosinusitis and anxiety and depression [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2024, 85(7): 1-9. doi: 10.12968/hmed.2024.0104
- [30] DeJean D, Giacomini M, Vanstone M, et al. Patient experiences of depression and anxiety with chronic disease: a systematic review and qualitative meta-synthesis [J]. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 2013, 13(16): 1-33
- (编辑:李伟)
- (上接第 34 页)
- [30] Taiber S, Cohen R, Yizhar-Barnea O, et al. Neonatal AAV gene therapy rescues hearing in a mouse model of SYNE4 deafness[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(2): e13259. doi:10.15252/emmm.202013259
- [31] Marcovich I, Baer NK, Shubina-Oleinik O, et al. Optimized AAV vectors for TMC1 gene therapy in a humanized mouse model of DFNB7/11 [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 914. doi:10.3390/biom12070914
- [32] Qi JY, Zhang LY, Tan FZ, et al. Preclinical efficacy and safety evaluation of AAV-OTOF in DFNB9 mouse model and nonhuman primate [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(3): 2306201. doi:10.1002/advs.202306201
- [33] Qi JY, Tan FZ, Zhang LY, et al. AAV-mediated gene therapy restores hearing in patients with DFNB9 deafness [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(11): 2306788. doi:10.1002/advs.202306788
- [34] Zhang L, Song WA, Li H, et al. 4-octyl itaconate alleviates cisplatin-induced ferroptosis possibly via activating the NRF2/HO-1 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(7): e18207. doi:10.1111/jcmm.18207
- [35] Jiang YM, Li ZZ, Ma Q, et al. Aucubin protects mouse cochlear hair cells from cisplatin-induced ototoxicity via activation of the PI3K/AKT/STAT3 pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 209: 115440. doi:10.1016/j.bcp.2023.115440
- [36] Bovee S, Klump GM, Köppl C, et al. The stria vascularis: renewed attention on a key player in age-related hearing loss [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5391. doi:10.3390/ijms25105391
- [37] Lang HN, Noble KV, Barth JL, et al. The stria vascularis in mice and humans is an early site of age-related cochlear degeneration, macrophage dysfunction, and inflammation [J]. *J Neurosci*, 2023, 43(27): 5057-5075. doi:10.1523/JNEUROSCI.2234-22.2023
- [38] Fang J, Li ZZ, Wang PJ, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome attenuates spiral ganglion neuron degeneration in aminoglycoside-induced hearing loss [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(10): 3025-3039. doi:10.4103/NRR.NRR-D-23-01879
- (编辑:王磊)