

糖皮质激素通过下调水通道蛋白 2 缓解精氨酸加压素诱导的膜迷路积水

李梦欣^{1,2,3}, 徐慧⁴, 张晓玲^{1,2,3,5}, 薛晴^{1,2,3,5}, 纪霜钰^{1,2,3}, 李莹莹⁶, 崔丽梅^{1,2,3}, 郭兆剑⁷, 宋西成^{1,2,3}, 孙岩^{1,2,3}, 陈良^{1,2,3}

1. 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 264099

2. 山东省耳鼻喉疾病临床医学研究中心, 山东 烟台 264099

3. 烟台市耳鼻喉疾病重点实验室, 山东 烟台 264099

4. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院 口腔科, 山东 烟台 264099

5. 滨州医学院第二临床医学院, 山东 烟台 264030

6. 阜阳市肿瘤医院, 安徽 阜阳 236001

7. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院 病理科, 山东 烟台 264099

摘要:目的 探讨糖皮质激素对精氨酸加压素诱导的膜迷路积水大鼠的治疗作用及其与水通道蛋白 2(aquaporin-2, AQP2) 表达调控的关联。方法 将 Wistar 大鼠随机分为 4 组: 对照组(生理盐水)、造模组(醋酸去氨加压素)、地塞米松干预组(DXM 组)及地塞米松联合米非司酮干预组(DXM + RU486 组)。采用 HE 染色观察耳蜗组织膜迷路积水程度, 计算中阶面积与中阶、前庭阶面积之和的比值(R 值)进行量化; 免疫组化检测 AQP2 蛋白在耳蜗中的分布与表达; qRT-PCR 检测 AQP2 mRNA 表达水平。结果 造模组较对照组出现明显膜迷路积水($P < 0.01$), 耳蜗 AQP2 mRNA 及蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$)。DXM 组积水程度较造模组减轻($P < 0.05$), AQP2 表达水平下降($P < 0.05$)。DXM+RU486 组积水程度及 AQP2 表达均较 DXM 组显著增加($P < 0.001$)。免疫组化显示 AQP2 广泛表达于血管纹(stria vascularis, SV)、螺旋韧带(spiral ligament, SL)、螺旋器(organ of Corti, OC)、前庭膜及螺旋神经节, 且定位于细胞膜。SV 与 SL 中 AQP2 表达变化与积水程度一致; OC 中 DXM 组 AQP2 表达虽下降但差异无统计学意义。结论 糖皮质激素可能通过下调耳蜗中 AQP2 的表达缓解精氨酸加压素诱导的膜迷路积水, 其作用与 SV、SL 等部位 AQP2 的调控密切相关, 该效应可被糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮部分逆转。

关键词:糖皮质激素; 膜迷路积水; 水通道蛋白 2

中图分类号: R764

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2026)03-0001-06

引用格式:李梦欣, 徐慧, 张晓玲, 等. 糖皮质激素通过下调水通道蛋白 2 缓解精氨酸加压素诱导的膜迷路积水[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(3): 1-6. LI Mengxin, XU Hui, ZHANG Xiaoling, et al. Glucocorticoids alleviate endolymphatic hydrops induced by arginine vasopressin by downregulating aquaporin-2[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(3): 1-6.

Glucocorticoids alleviate endolymphatic hydrops induced by arginine vasopressin by downregulating aquaporin-2

LI Mengxin^{1,2,3}, XU Hui⁴, ZHANG Xiaoling^{1,2,3,5}, XUE Qing^{1,2,3,5}, JI Shuangyu^{1,2,3}, LI Yingying⁶, CUI Limei^{1,2,3}, GUO Zhaojian⁷, SONG Xicheng^{1,2,3}, SUN Yan^{1,2,3}, CHEN Liang^{1,2,3}

1. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai 264099, Shandong, China

2. Shandong Provincial Clinical Research Center for Otorhinolaryngologic Diseases, Yantai 264099, Shandong, China

3. Yantai Key Laboratory of Otorhinolaryngologic Diseases, Yantai 264099, Shandong, China

4. Department of Stomatology, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai 264099, Shandong, China

5. The Second Medical College of Binzhou Medical University, Yantai 264030, Shandong, China

6. Fuyang Cancer Hospital, Fuyang 236001, Anhui, China

7. Department of Pathology, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai 264099, Shandong, China

收稿日期: 2025-03-27

基金课题: 国家自然科学基金项目(#82371153); 山东省自然科学基金项目(#ZR2021MH378); 烟台毓璜顶医院基金项目(FZ202401)

共同第一作者: 李梦欣. E-mail: 2406630823@qq.com; 徐慧. E-mail: kqxuhui@163.com

通信作者: 陈良. E-mail: entchenliang@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of glucocorticoids on arginine vasopressin (AVP)-induced endolymphatic hydrops (ELH) in rats and its association with the regulation of aquaporin-2 (AQP2) expression. **Methods** Wistar rats were randomly divided into four groups: control (normal saline), model (desmopressin acetate), dexamethasone (DXM) intervention, and DXM + mifepristone (RU486) intervention groups. Cochlear tissues were collected for hematoxylin-eosin staining to assess the degree of ELH, quantified by the ratio (R value) of the scala media area to the sum of scala media and scala vestibuli areas. Immunohistochemistry was performed to analyze the distribution and expression of AQP2 protein in the cochlea, and qRT-PCR was used to detect AQP2 mRNA expression levels. **Results** Compared with the control group, the model group showed significant ELH ($P < 0.01$) and markedly increased AQP2 mRNA and protein expression ($P < 0.05$). The DXM group exhibited reduced ELH ($P < 0.05$) and decreased AQP2 expression ($P < 0.05$) compared with the model group. In the DXM+RU486 group, both ELH severity and AQP2 expression were significantly higher than those in the DXM group ($P < 0.001$). Immunohistochemistry revealed widespread AQP2 expression in the stria vascularis (SV), spiral ligament (SL), organ of Corti (OC), Reissner's membrane, and spiral ganglion neurons, with predominant localization to the cell membrane. Changes in AQP2 expression in the SV and SL were consistent with the degree of hydrops. In the OC, although AQP2 expression decreased in the DXM group, the difference was not statistically significant. **Conclusion** Glucocorticoids may alleviate AVP-induced ELH by downregulating AQP2 expression in the cochlea, particularly in the SV and SL. This effect can be partially reversed by the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone.

Key words: Glucocorticoid; Endolymphatic Hydrops; Aquaporin-2

膜迷路积水 (endolymphatic hydrops, ELH) 是梅尼埃病 (Meniere's disease, MD) 的特征性病理改变^[1], 其核心在于内淋巴液稳态的失衡^[2]。近年来, 除传统的水、离子通道研究外^[3], 局部炎症、自身免疫等因素在其发病机制中的作用日益受到关注^[4-6], 这为临床治疗提供了新的视角。

尽管发病机制多样, 但糖皮质激素已成为控制 MD 急性症状的关键药物^[7-8], 但其发挥治疗作用的具体分子机制尚不明确。现有研究多集中于激素对离子通道的调控^[9], 但这可能并非其缓解积水的唯一或核心途径。明确这一“黑箱”机制, 是提升糖皮质激素治疗靶向性与疗效可靠性的现实需求。

研究表明, “精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP)-精氨酸加压素 2 型受体 (arginine vasopressin type 2 receptor, V2R)-水通道蛋白 2 (aquaporin-2, AQP2)” 信号轴在积水形成中扮演重要角色^[10], 且 V2R 可能受到免疫因素调控^[11], 提示 AQP2 可能是连接糖皮质激素抗炎/免疫调节作用与内耳水平衡的枢纽。基于此, 本研究通过构建 AVP 诱导的大鼠 ELH 模型, 并施加地塞米松及受体拮抗剂干预, 旨在系统观察糖皮质激素对 ELH 及耳蜗 AQP2 表达的影响, 初步揭示其分子机制, 为糖皮质激素的治疗作用提供更为坚实的实验证据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物

7~8 周龄、雌雄不限的 Wistar 大鼠 48 只, 购自济南朋悦实验动物繁育有限公司, 于烟台毓璜顶医院实验动物中心屏障环境中饲养。本研究方案已获烟台毓璜顶医院伦理委员会批准 (批号: 2025-015)。

1.1.2 试剂

醋酸去氨加压素 (货号: GC11265, 美国 GLP BIO); 地塞米松 (货号: GC40775, 美国 GLP BIO); 米非司酮 (货号: GC11637, 美国 GLP BIO); HiScript II Q RT SuperMix for qPCR 试剂盒 (货号: R222-01, 南京诺唯赞生物科技股份有限公司)、ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒 (货号: Q711-02, 南京诺唯赞生物科技股份有限公司)、兔抗 AQP2 多克隆抗体 (货号: A16209, 武汉爱博泰克生物技术有限公司)、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗 (货号: EF0002, 山东思科捷生物技术有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组与模型建立

采用随机数字表法将大鼠分为 4 组, 每组 12 只: ①对照组: 腹腔注射等体积生理盐水 (1 mL/kg), 连续 7 d; ②造模组: 腹腔注射醋酸去氨加压素 (50 μ g/kg), 连续 7 d, 构建 ELH 模型^[12]; ③DXM 组: 按造模组方法建模后, 第 8 天开始, 腹腔注射地塞米松 (1 mg/kg), 连续 5 d; ④DXM+RU486 组: 在 DXM 组干预前 30 min, 肌肉注射糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮 (100 mg/kg)^[13], 连续 5 d。

1.2.2 组织标本处理与切片制备

各组大鼠于末次给药后, 分别随机选取部分动物处死并取双侧耳蜗组织。部分 (每组 $n \geq 2$) 即刻用于 RNA 提取; 剩余动物经异氟烷麻醉后^[14], 以生理盐水及 4% 多聚甲醛行心脏灌注固定, 完整取出耳蜗。固定后的耳蜗经 EDTA 脱钙、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋, 制成 4 μ m 厚连续切片, 用于后续形态学及蛋白定位分析。

1.2.3 qRT-PCR 法检测耳蜗组织 AQP2 mRNA 表达
取新鲜耳蜗组织, 采用 Sparkzol 试剂提取总

RNA、HiScript II Q RT SuperMix for qPCR 试剂盒 (Vazyme) 逆转录为 cDNA。以 cDNA 为模板,使用 ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒 (Vazyme) 在荧光定量 PCR 仪上进行扩增反应。以 GAPDH 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 AQP2 mRNA 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因名	方向	序列
GAPDH	正向	5'-GACAACCTTTGGCATTGTGG-3'
GAPDH	反向	5'-ATGCAGGGATGATGTTCTG-3'
AQP2	正向	5'-CACTGGGTCTTCTGGATCGG-3'
AQP2	反向	5'-CTTCACGTTCTCCAGTCG-3'

1.2.4 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色评价 ELH 程度

对石蜡切片进行常规 HE 染色。于光学显微镜下采集耳蜗中回相同位置的清晰图像,使用 Image J 软件分别测量中阶与前庭阶的面积。通过计算中阶面积与中阶、前庭阶面积之和的比值 (R 值) 来量化 ELH 程度, R 值越大表示积水越严重^[15]。

1.2.5 免疫组织化学法分析 AQP2 蛋白的定位与表达

石蜡切片经柠檬酸盐缓冲液微波修复抗原后,

依次进行内源性过氧化物酶阻断、血清封闭,滴加兔抗 AQP2 一抗 (1:200) 4 °C 孵育过夜,再与 HRP 标记的二抗 (1:200) 室温孵育,DAB 显色,苏木素复染核。采用 Image-Pro Plus6.0 对相同染色条件下获得的图像进行批量分析,测定 AQP2 蛋白表达的累计光密度 (integrated optical density, IOD) 值。

1.3 统计学处理

采用 Graphpad Prism9.5.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 Tukey 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 HE 染色评估大鼠 ELH 程度

HE 染色结果显示,造模组出现明显的前庭膜向前庭阶膨出,表现为 ELH。 R 值的统计分析显示,4 组间 R 值差异具有统计学意义 ($F = 30.07, P < 0.001$); 两两比较结果显示,造模组 R 值 (0.54 ± 0.01) 较对照组 (0.37 ± 0.06) 增加 ($P < 0.01$),DXM 组 R 值 (0.43 ± 0.04) 较造模组减少 ($P < 0.05$),DXM+RU486 组 R 值 (0.67 ± 0.05) 较 DXM 组增加 ($P < 0.001$),且较造模组亦增加 ($P < 0.01$)。见图 1。

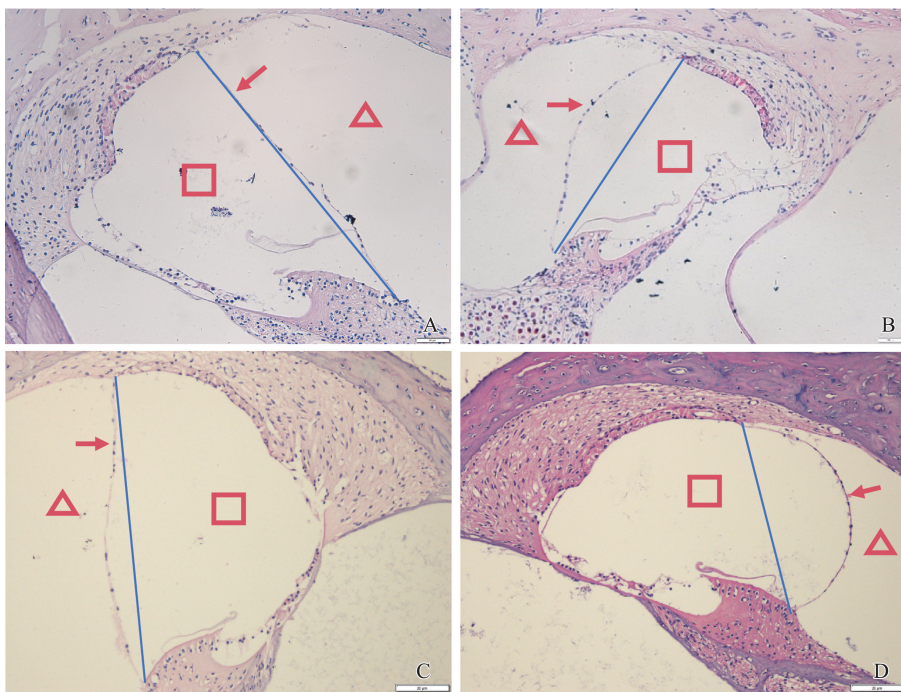


图 1 四组大鼠耳蜗 HE 染色结果 ($\times 20$)
A: 对照组; B: 造模组; C: DXM 组; D: DXM+RU486 组
→: 前庭膜; Δ : 前庭阶; \square : 中阶; 蓝色线: 正常前庭膜位置。

Figure 1 Hematoxylin-eosin staining of the cochlea in four groups of rats ($\times 20$)
A: Control group; B: Model group; C: DXM group; D: DXM+RU486 group
→: Reissner's membranes; Δ : Scala vestibuli; \square : Scala media; Blue line: normal position of Reissner's membrane.

2.2 qPCR 分析耳蜗中 AQP2 mRNA 水平的变化

qPCR 结果显示,4 组间 AQP2 mRNA 表达水平

的差异具有统计学意义 ($F = 34.00, P < 0.001$); 两两比较结果显示,造模组耳蜗中 AQP2 mRNA 表达水

平(4.97 ± 1.80)较对照组(1.00 ± 0.004)升高($P < 0.05$)。DXM组(1.12 ± 0.18)较造模组 AQP2 mRNA 水平降低($P < 0.05$)。DXM+RU486组(11.29 ± 3.47)较DXM组 AQP2 mRNA 水平升高($P < 0.001$)。

2.3 免疫组化观察 AQP2 在耳蜗中的表达

2.3.1 AQP2 在耳蜗中的阳性表达定位

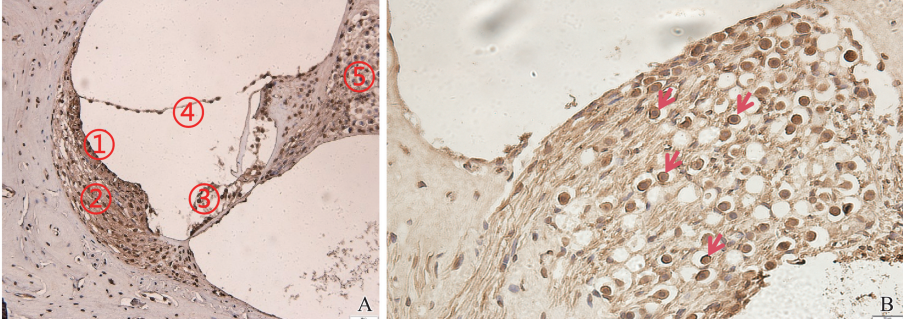


图2 AQP2蛋白在大鼠耳蜗中的分布与定位

A:AQP2在耳蜗各结构的表达($\times 20$):①SV;②SL;③OC;④RM;⑤SGN;
B:AQP2阳性表达定位于细胞膜(红色箭头, $\times 40$)

Figure 2 Distribution and localization of AQP2 protein in the rat cochlea

A: AQP2 expression in various structures of the cochlea ($\times 20$): ① SV; ② SL; ③ OC; ④ RM; ⑤ SGN; B: AQP2 positive staining was localized to the cell membrane (red arrows, $\times 40$)

2.3.2 免疫组化评估大鼠 SL 及 SV 处 AQP2 蛋白水平的变化

对 SV 与 SL 处 AQP2 蛋白表达水平的分析显示,4组间总体差异具有统计学意义($F = 25.33, P < 0.001$)。两两比较结果显示,造模组 IOD 值($102.33 \pm$

免疫组化检测结果显示,AQP2在大鼠耳蜗中广泛表达,主要分布于血管纹(stria vascularis, SV)、螺旋韧带(spiral ligament, SL)、螺旋器(organ of corti, OC)、螺旋神经节(spiral ganglion neurons, SGN)及前庭膜(reissner's membrane, RM)处,且定位于细胞膜。见图2。

1.43)较对照组(72.55 ± 18.28)升高($P < 0.05$);DXM组(69.63 ± 14.15)较造模组下降($P < 0.05$);DXM+RU486组(130.83 ± 11.44)较DXM组 IOD 值升高($P < 0.001$),且较造模组亦升高($P < 0.05$)。见图3。

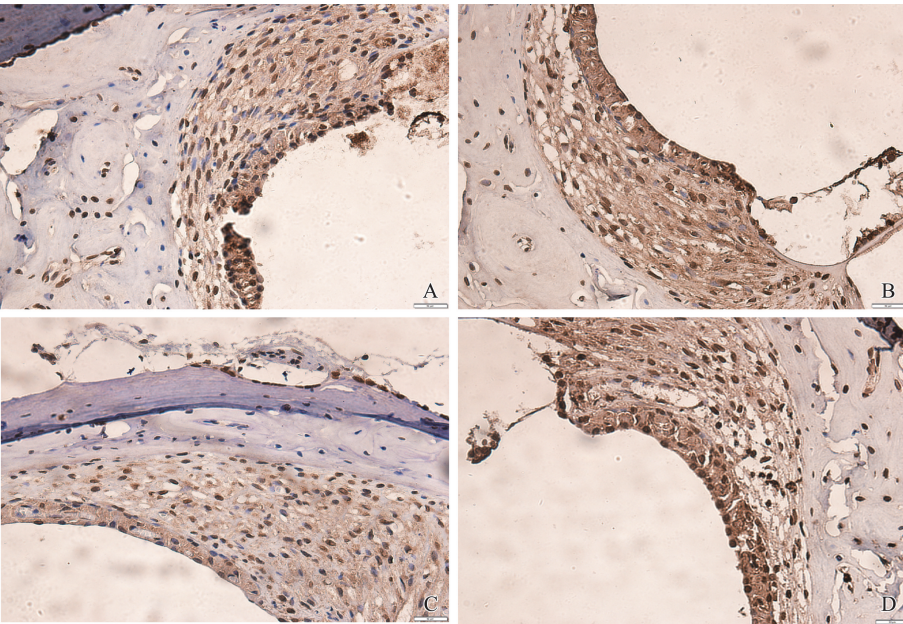


图3 四组大鼠耳蜗 SL 与 SV 处 AQP2 免疫组化染色结果($\times 40$)

A:对照组; B:造模组; C:DXM组; D:DXM+RU486组

Figure 3 Immunohistochemical staining of AQP2 in the SL and SV of the cochlea in four groups of rats ($\times 40$)

A: Control group; B: Model group; C: DXM group; D: DXM + RU486 group

2.3.3 免疫组化评估大鼠 OC 处 AQP2 蛋白水平的变化

对 OC 处 AQP2 蛋白表达水平的分析显示,4 组间总体差异具有统计学意义($F=16.16, P<0.001$)。两两比较结果显示,造模组 IOD 值(122.12 ± 18.34)

较对照组(47.35 ± 8.14)升高($P<0.05$);DXM 组(79.03 ± 21.38)较造模组虽下降,但差异无统计学意义;DXM+RU486 组(210.96 ± 87.56)较 DXM 组 IOD 值升高($P<0.001$),且较造模组亦升高($P<0.05$)。见图 4。

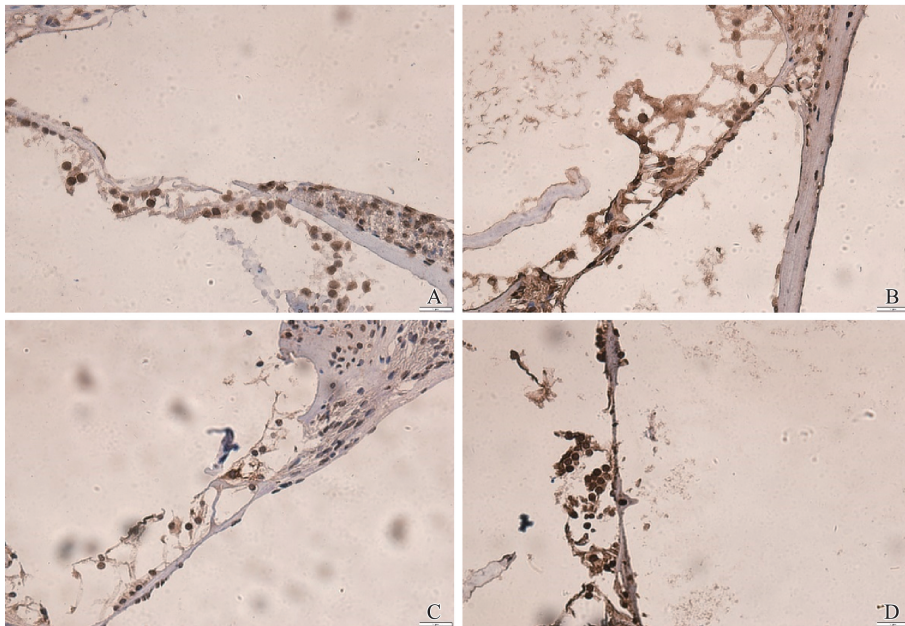


图 4 四组大鼠耳蜗 OC 处 AQP2 免疫组化染色结果($\times 40$)

A: 对照组; B: 造模组; C: DXM 组; D: DXM+RU486 组

Figure 4 Immunohistochemical staining of AQP2 in OC of the cochlea in four groups of rats ($\times 40$)

A: Control group; B: Model group; C: DXM group; D: DXM+RU486 group

3 讨论

既往研究表明,内淋巴液主要生成于 SV,并在内淋巴囊(endolymphatic sac, ES)处吸收^[16],其产生过多或吸收不足均可引起 ELH,进而出现 MD 相关症状。MD 发作与患者血浆 AVP 水平升高相关^[17],且动物实验证实 AVP 可诱导 ELH 发生^[18]。AVP 通过与 V2R 结合,影响下游 AQP2 的功能;SV 与 ES 上 AVP-V2R-AQP2 通路的正常运作是维持内淋巴液体积稳定的关键^[11,19]。MD 患者体内促炎因子基础水平较高^[20],而炎症等因素又可上调 V2R 表达^[11]。本研究提出一种阐释 ELH 治疗机制的新思路,即糖皮质激素作为一类具有抗炎与免疫调节作用的药物,在 MD 治疗中可能通过耳蜗内 AQP2 表达发挥作用,这为深入探讨糖皮质激素与内耳水稳态的关系提供了重要依据。

Sato 等^[21]研究发现,耳蜗中糖皮质激素调节分子可能与 TNF 通路及其下游 P38-MAPK 发生相互作用,廖行伟等^[22]研究显示,P38-MAPK 通路激活可上调 AQP2 并引起 ELH;Gao 等^[23]研究提示,糖皮质激素可作用于内耳相关炎症免疫通路发挥作

用。本研究发现,糖皮质激素通过调控 AQP2 的表达改善 ELH,与上述研究结论一致,为进一步探究连接二者的炎症免疫通路提供了线索。

SL 和 SV 在结构上紧密相连。Johns 等^[24]研究显示,二者共同参与内淋巴液的稳态维持;Terakado 等^[25]研究表明 SV 及 SL 存在糖皮质激素作用的直接靶点;Froehlich 等^[26]研究提示糖皮质激素可调节 SV 及 SL 处的水转运过程。本研究发现 SL 及 SV 中存在 AQP2 表达,且该表达受糖皮质激素调控,与上述研究结论一致,揭示了糖皮质激素调控内耳水稳态的一种可能分子机制。

OC 是与基底膜相邻的结构,内含与听觉功能密切相关的毛细胞等。Inagaki 等^[27]研究提示 ELH 可通过影响基底膜进而损害 OC 处毛细胞功能;Liang 等^[28]研究进一步表明,毛细胞硬化可加重结构负担,改变基底膜各区域活动幅度,从而逐渐损伤正常毛细胞。本研究发现,地塞米松虽可改善 ELH,但对 OC 处 AQP2 的下调作用有限,这为今后探讨 AQP2 与毛细胞形态的关系以及 ELH 相关听力损失的深层机制提供思路。

本研究存在一定的局限性:①仅对糖皮质激素

与下游 AQP2 之间关系进行了初步探讨,未来还需设计更多实验以明确 V2R 等完整通路的作用;②虽检测到 SGN 处存在 AQP2 表达,但未作深入探讨,后续需进一步研究 AQP2 在完整听觉传导通路中的表达与功能。

综上所述,本研究初步证实糖皮质激素通过调控耳蜗 SV、SL 及 OC 等处 AQP2 的表达,改善大鼠 ELH,为今后深入阐明糖皮质激素治疗 ELH 的具体分子机制及开发基于 AQP2 的治疗策略提供了参考依据。

参考文献:

- [1] Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of ménière's syndrome: (section of otology) [J]. *Proc R Soc Med*, 1938, 31(11): 1317-1336. doi: 10.1177/003591573803101112
- [2] Pender DJ. Meniere's disease: Structural considerations in early cochlea Hydrops[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2024, 9(6): e70041. doi:10.1002/lio2.70041
- [3] Thulasiram MR, Ogier JM, Dabdoub A. Hearing function, degeneration, and disease: spotlight on the stria vascularis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 841708. doi:10.3389/fcell.2022.841708
- [4] Huang C, Wang Q, Pan XY, 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. doi:10.3389/fneur.2022.781031
- [5] Kim SH, Kim JY, Lee HJ, et al. Autoimmunity as a candidate for the etiopathogenesis of Meniere's disease: detection of autoimmune reactions and diagnostic biomarker candidate[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111039. doi: 10.1371/journal.pone.0111039
- [6] Egami N, Kakigi A, Takeda T, et al. Type 1 allergy-induced endolymphatic Hydrops and the suppressive effect of H1-receptor antagonist (olopatadine hydrochloride) [J]. *Otol Neurotol*, 2014, 35(3): 104-109. doi: 10.1097/mao.0000000000000195
- [7] Das S, Bakshi SS, Seepana R. Demystifying autoimmune inner ear disease[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(12): 3267-3274. doi: 10.1007/s00405-019-05681-5
- [8] Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease[J]. *Lancet*, 2008, 372(9636): 406-414. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61161-7
- [9] Xue Q, Xing WW, Liu YX, et al. Effects of intratympanic injection of dexamethasone on endolymphatic Hydrops and changes in guinea pigs inner ear CFTR expression[J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 28(19): 1483-1486. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2014.19.009
- [10] Takeda T, Takeda S, Kakigi A, et al. Hormonal aspects

of Ménière's disease on the basis of clinical and experimental studies[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2010, 71(1): 1-9. doi: 10.1159/000265113

- [11] Maekawa C, Kitahara T, Kizawa K, et al. Expression and translocation of aquaporin-2 in the endolymphatic sac in patients with Meniere's disease[J]. *J Neuroendocrinol*, 2010, 22(11): 1157-1164. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02060.x
- [12] Gu FM, Han HL, Zhang LS. Effects of vasopressin on gene expression in rat inner ear [J]. *Hear Res*, 2006, 222(1/2): 70-78. doi: 10.1016/j.heares.2006.08.016
- [13] Luo Y, Zhang DG, Chen YL, et al. Dexamethasone protects against arsanilic acid-induced rat vestibular dysfunction through the BDNF and JNK 1/2 signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3): 1781-1790. doi: 10.3892/mmr.2019.9835
- [14] 张斯, 王林娥, 刘攀, 等. 圆窗膜挑开前后豚鼠听功能变化研究[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2024, 22(4): 433-437, 446. doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2024.04.024
ZHANG Si, WANG Line, LIU Pan, et al. Effect of opening round window membrane on auditory function of healthy guinea pigs [J]. *Chinese Scientific Journal of Hearing and Speech Rehabilitation*, 2024, 22(4): 433-437, 446. doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2024.04.024
- [15] Jiang LY, He JJ, Chen XX, et al. Arginine vasopressin-aquaporin-2 pathway-mediated dehydration effects of electroacupuncture in guinea pig model of AVP-induced endolymphatic Hydrops[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(10): 763-769. doi: 10.1007/s11655-017-2411-2
- [16] Lundquist P G, Kimura R, Wersaell J. Experiments in endolymph circulation [J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1964, 188: 198. doi: 10.3109/00016486409134562
- [17] Takeda T, Takeda S, Kakigi A. A possible mechanism of the formation of endolymphatic Hydrops and its associated inner ear disorders [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020, 47(1): 25-41. doi: 10.1016/j.anl.2019.09.005
- [18] Sun SJ, Zhang DG, Sun GY, et al. Solute carrier family 4 member 1 might participate in the pathogenesis of Meniere's disease in a murine endolymphatic hydrop model[J]. *Acta Oto Laryngol*, 2019, 139(11): 966-976. doi: 10.1080/00016489.2019.1663365
- [19] Nishioka R, Takeda T, Kakigi A, et al. Expression of aquaporins and vasopressin type 2 receptor in the stria vascularis of the cochlea[J]. *Hear Res*, 2010, 260(1/2): 11-19. doi: 10.1016/j.heares.2009.09.011
- [20] Frejo L, Gallego-Martinez A, Requena T, et al. Proinflammatory cytokines and response to molds in mononuclear cells of patients with Meniere disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5974. doi: 10.1038/s41598-018-23911-4. doi: 10.1038/s41598-018-23911-4