

感音神经性聋的代谢组学研究进展

杨旻, 朱晓燕, 王旭

南京中医药大学附属南京市中西医结合医院 耳鼻喉科, 江苏 南京 210014

摘要: 感音神经性聋是耳科临床常见的疾病, 是耳蜗、听神经或听觉中枢器质性病变导致的听力损失, 其发病与遗传、年龄、噪声暴露、耳毒性药物等多种因素相关, 目前发病率逐年上升且呈现年轻化的趋势。代谢组学是通过采用高通量组学技术对所有代谢物进行鉴定和定量的生命科学研究, 近年来在内耳病理生理机制研究中有一定的应用, 代谢组学从代谢改变的视角提供了病因探索的新思路, 其研究问题包括分析代谢物与感音神经性聋的关联、发现新型代谢标志物、寻找防治感音神经性聋的新策略等。代谢组学在感音神经性聋方面的应用有助于感音神经性聋的早期诊断、个体化治疗和预测其预后。论文综述了感音神经性聋的代谢组学国内外研究进展, 对临床试验、动物实验的方法和结果进行了整合和分析, 以为感音神经性聋代谢组学的研究和临床应用提供依据, 并提出展望。

关键词: 感音神经性聋; 代谢组学; 综述; 代谢标志物

中图分类号: R764.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2024)02-0113-09

引用格式: 杨旻, 朱晓燕, 王旭. 感音神经性聋的代谢组学研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(2):113-121. YANG Min, ZHU Xiaoyan, WANG Xu. Progress in metabolomics research in sensorineural hearing loss[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(2):113-121.

Progress in metabolomics research in sensorineural hearing loss

YANG Min, ZHU Xiaoyan, WANG Xu

Department of Otorhinolaryngology, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing 210014, Jiangsu, China

Abstract: Sensorineural hearing loss is a common clinical disease in otology, which is hearing loss or hearing loss caused by cochlea, auditory nerve or auditory center organic lesions, and its incidence is related to genetics, age, noise exposure, ototoxic drugs and other factors, and the current incidence is increasing year by year and showing a younger trend. Metabolomics is a life science research that uses high-throughput omics technology to identify and quantify all metabolites, and has been applied to the pathophysiological mechanism of the inner ear in recent years, metabolomics provides new ideas for etiological exploration from the perspective of metabolic changes, and its research problems include analyzing the association between metabolites and sensorineural hearing loss, discovering new metabolic markers, and finding new strategies for preventing and treating sensorineural hearing loss. The application of metabolomics in sensorineural hearing loss contributes to the early diagnosis, individualized treatment and prediction of sensorineural hearing loss. In this paper, the research progress of metabolomics of sensorineural hearing loss is reviewed at home and abroad, and the experimental methods and results of clinical trials and animal experiments are integrated and analyzed, in order to provide a basis for the research and clinical application of metabolomics of sensorineural hearing loss, and put forward a prospect.

Key words: Sensorineural hearing loss; Metabolomics; Review; Biomarkers

感音神经性聋 (sensorineural hearing loss, SNHL) 是由于内耳与听觉皮层之间的听觉通路中一个或多个部位发生功能障碍而导致的临床疾病, 从病因学角度分类常见的 SNHL 主要包括突发性耳聋、老年性聋、噪声性聋、感染性聋、自身免疫性内耳病和遗传性耳聋等^[1]。据统计目前世界上有 4.66 亿人患有

中度至重度双耳感音性聋, 其中我国重度-极重度感音性聋患者约 80 万^[2-3]。由于 SNHL 是一种多因素的进行性疾病, 其往往在遗传和环境因素相互作用下形成, 因此开发有效的治疗策略来预防或治疗 SNHL 已被证明是一个相对困难的进展, 迄今为止 SNHL 患者的治疗选择仍然很少^[4]。而代谢组学是当前对生

物体中小分子代谢物水平变化进行研究的一门新兴技术,目前已经在多个学科中得到了广泛的应用,其在研究新的疾病生物标志物、阐明疾病发病机制、协助早期诊断和鉴别诊断以及监测药物治疗反应等方面具有独特的优势。虽然目前代谢组学在耳鼻喉科学领域仍然处于起步阶段,但是已有文献证明了代谢组学应用对于探索耳鼻喉科疾病中显著变化的代谢物、可能涉及的信号通路等方面具有相当的研究价值^[5],SNHL 作为耳鼻喉科的常见病和难治病,亦有不少学者对其进行了代谢组学应用和分析,因此本文就近年来代谢组学在 SNHL 中的研究进行综述,为其诊断和治疗提供新的研究方向。

1 代谢组学概述

1.1 代谢组学研究意义

代谢组学主要针对体液、细胞、组织等样本中的小分子代谢物,利用高分辨、高灵敏、高通量的技术手段,对其进行定性、定量分析,并在活体水平上揭示其代谢通路及功能变化,从而为疾病的早期诊断提供依据。是继三大组学(基因组学、转录组学和蛋白质组学)后出现的新兴组学,并已广泛用于新药研发、疾病诊断、个性化治疗等领域。代谢组学可根据研究目标分为非靶向代谢组学和靶向代谢组学,前者是对样品中所有可测量的分析物(包括化学未知物)进行预期综合分析,能够全面、系统地分析来自于机体的全部代谢物,具有无偏向性,能够发现新的生物标志物;而后者则是对样本中某一特定代谢物的富集情况进行准确的定量定性分析^[6]。前者提出假设,后者则由假设驱动。代谢组学研究对象通常是相对分子质量 1 000 以内的小分子物质,其研究样本的范围广泛,包括从细胞、血液、组织液、粪便,到组织、器官,甚至是完整的活体标本。医学研究中较为常用的样本是血浆/血清、唾液、胆汁和组织提取物等生物体液及组织器官等^[7]。

1.2 代谢组学研究方法

代谢组学的步骤通常分为样品预处理、代谢物测定及数据处理与分析 3 大步骤。核磁共振技术(nuclear magnetic resonance, NMR)、气相色谱-质谱联用技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)、液相色谱-质谱联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)、毛细管电泳质谱联用技术(capillary electrophoresis-mass spectrometry, CE-MS)是目前代谢组学研究中应用最广的分析技术^[8]。NMR 是代谢组学研究常采取的分

析技术之一,其具有高稳定性、样品制备方案简单、强定量特性、非破坏性特性等优势,然而由于其灵敏性相对较低、采集速度相对更慢、维护成本较高且无法访问代谢组学常见大型谱库的缺点,目前在代谢组学研究领域,相较质谱法而言使用频率更低^[9]。GC-MS 与 NMR 相比更具有灵敏性,然而其衍生化处理步骤繁琐,需要将代谢物提取物衍生化为挥发性和热稳定衍生物^[10]。而 LC-MS 因其具有可分析热稳定性差、非挥发性、不易衍生化及相对分子质量较大的代谢产物的优点^[11],目前已经成为极性和非极性小分子分析的领先技术^[12],在本次文献检索出的 17 篇论文的结果里可以发现运用 LC-MS 技术有 13 篇、GC-MS 有 3 篇、NMR 有 1 篇,与目前代谢组学研究的技术应用趋势相一致,LC-MS 虽然在灵敏度、动态范围等方面具有独特的优势,但其仍然具有离子抑制的缺点^[13]。而检索结果中并没有运用 CE-MS 的研究,可能是因为与 GC-MS 和 LC-MS 相比,CE-MS 在技术上具有挑战性且可重复性较差^[6]。代谢组学数据统计分析主要分为单变量统计分析和多维统计分析,单变量统计分析包括相关性分析,例如皮尔森相关性系数、斯皮尔曼相关性系数、方差分析和 *t* 检验分析等;而多维统计分析目前最为主要的数据分析方法有两种,即主成分分析(principal components analysis, PCA)和偏最小二乘法-显著性分析联合法(partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)^[14]。

2 代谢组学在 SNHL 研究中的应用

近年来,越来越多的研究表明 SNHL 与代谢之间存在着相当密切的关系,因此代谢组学及其在内耳疾病方面的应用成为目前较为新兴的研究方向,一些国内外学者对来自各种类型的听力损失患者和动物模型的血浆、尿液、外淋巴标本等进行了代谢组学研究,鉴定了各种疾病特异性代谢途径和代谢物,这些结果表明代谢组学是阐明听力损失内耳病变的可靠方法之一,在揭示疾病生理病理机制及预测转归方面都有较强的指导意义^[15]。

Pudrith 等^[16]研究发现 SNHL 患者尿液中巯基酸浓度显著增加,其中代表性的母体化合物包括丙烯腈、苯乙烯、1,3-丁二烯、丙烯酰胺和 N,N-二甲基甲酰胺。巯基酸不仅与氧化应激有关,更与香烟烟雾、纤维、皮革、橡胶等环境毒素密切相关,其研究结果表明 SNHL 与挥发性有机化合物代谢物之间存在着关联。该研究更多地提示人们关注能够导致且影响 SNHL 发生发展的潜在变量,如噪声、环境毒

素、代谢调节、心血管健康等,但由于目前专家学者们对其研究有限,其中的机制仍需进一步探索。

Kaderbay 等^[17]首次使用多孔硅芯片 (porous silicon chips, PSCs) 分析 SNHL 患者外淋巴蛋白质组和代谢组,证实了可以使用 PSCs 分析外淋巴的低分子量蛋白质组和代谢组含量,该项技术或可解决 SNHL 研究样本获取受限的难题,成为未来了解 SNHL 发病机制以及发现潜在治疗靶点的宝贵突破口。

Peter 等^[18]研究发现从圆窗膜进行外淋巴取样可以推进 SNHL 诊断和治疗,证实了未来通过外淋巴取样和分析对内耳病理生理学的了解和治疗效果的预测都有着相当光明的前景。另有学者^[19]对人工耳蜗植入患者的外淋巴样本进行代谢组学分析,结果显示 N-乙酰神经氨酸、戊二酸、L-胱氨酸、2-甲基丙酸酯、丁酸酯等代谢产物水平与听力损失持续时间之间存在密切联系。其中 N-乙酰神经氨酸为唾液酸的衍生物,已有研究证明唾液酸作为糖缀合物的末端糖存在,在细胞间黏附、免疫防御、肿瘤细胞转移和炎症等各种生理和病理过程中起重要作用^[20],而唾液酸的水平由唾液酸转移酶的水平 and 活性控制,虽然目前尚无研究表明唾液酸与听力损失有直接的关联,但是就上文已有的研究结果表明二者之间存在密切联系,具有一定的研究价值,而唾液酸转移酶抑制是否有可能成为 SNHL 的潜在治疗策略亟待开展更多的基础与临床研究进行验证。以上研究证实了代谢组学技术在 SNHL 研究中的巨大潜力和广阔前景,还有很多学者针对不同病因导致的 SNHL 做出了相应的代谢组学分析,以此可以更精准地探究 SNHL 的发病机制和生理病理改变,从而为 SNHL 的防治提出更加实用的建议。以下对目前研究较多的几种 SNHL 进行具体的阐述。

2.1 噪声性聋

噪声性聋 (noise induced hearing loss, NIHL) 是指暴露于职业、环境或娱乐性响亮声音源后听觉结构多因素损伤的感觉性耳聋,也是导致感音神经性听力损失的重要原因之一,是完全可预防的不可逆性疾病^[21]。到目前为止,氧化应激、炎症、钙超负荷、谷氨酸兴奋性毒性、能量代谢紊乱和基因变异被认为是 NIHL 的主要原因^[22]。目前代谢组学技术在 NIHL 研究中应用最为成熟和广泛,动物实验开展的数量较多,其研究集中于耳蜗淋巴液代谢物的变化情况,有助于全面追踪 NIHL 的发病过程及转归。

吉佳慧等^[23]通过代谢组学技术对处于职业噪声暴露人群血清进行非靶向筛选,结果表明职业性

噪声暴露引起血清中 9 种小分子代谢产物水平显著改变,涉及甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢,同时通过模拟职业性噪声暴露大鼠模型,发现噪声暴露可引起大鼠血脂水平改变,导致大鼠血清和尿液中诸多小分子代谢物表达改变,其代谢通路集中于甘油磷脂代谢和苯丙氨酸代谢。Miao 等^[24]对 NIHL 工人的血浆进行了代谢组学分析,研究结果表明甘油磷脂代谢、糖基磷脂酰肌醇锚定生物合成、自噬、胆碱代谢、 α -亚麻酸代谢和亚油酸代谢以及逆行内源性大麻素途径与 NIHL 显著相关。Zhang 等^[25]亦对噪声暴露下的工人血浆和 NIHL 小鼠的耳蜗组织进行了代谢组学分析,研究表明 NIHL 病例和非 NIHL 个体之间的代谢物谱之间存在显著差异,噪声暴露可能导致各种生物途径失调,特别是免疫反应和细胞死亡相关过程,这些途径包括逆行内源性大麻素信号传导、鞘脂信号传导途径、维生素消化和吸收、抗体 γ 受体介导的吞噬作用、磷脂酶 D 信号通路和癌症中的中心碳代谢。Ji 等^[26]采用 LC-MS 代谢组学分析了噪声对小鼠耳蜗组织代谢的影响,并通过靶向代谢组学分析了中央碳代谢中主要代谢途径 (包括糖酵解,三羧酸循环,磷酸戊糖途径,氨基酸和核苷酸代谢等) 中 220 种代谢物的相对丰度。其中差异代谢物的途径分析表明,上调对丙氨酸、天冬氨酸、嘌呤、谷氨酰胺和谷氨酸代谢的影响最显著,而下调代谢物则大多参与苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸代谢。Boullaud 等^[27]选择绵羊作为动物模型,采用液相色谱与质谱光度法对暴露在严重噪音下的 NIHL 绵羊模型外淋巴中的 213 种代谢物进行了鉴定,发现了一些具有显著变化的代谢物改变,更重要的是揭示了 3 种可以被噪音暴露改变的代谢途径,分别是泛酸和辅酶 A 生物合成、 β -丙氨酸代谢和嘧啶代谢。Miao 等^[28]采用 LC-MS 对小鼠耳蜗进行制备和分析,研究发现亚精胺可能是噪声刺激触发的小鼠耳蜗中的重要调节因子,且再次证明了 NIHL 与自噬存在密切的关联。He 等^[29]通过 LC-MS 发现大鼠的听觉创伤导致许多大脑区域的代谢物谱发生显著变化。此外,听觉创伤对许多代谢途径亦产生重大影响,其中包括嘌呤、谷氨酸和精氨酸代谢的代谢途径。Fujita 等^[30]通过 LC-MS 对豚鼠内耳液进行代谢组学分析,共检测出 77 种差异代谢产物,其中在噪声暴露下代谢产物水平发生显著变化的有:22-羟基丁酸酯、甘油、富马酸、半乳糖胺、丙酮酸+草乙酸、磷酸盐、内消旋赤藓糖醇、柠檬酸+异柠檬酸、甘露糖和肌醇。以上大部分学者的研究得出了一致性的结果,其影响 NIHL 的代谢途

径主要为细胞自噬、内源性大麻素途径、脂代谢途径、中心碳代谢途径,其中影响较为显著的代谢差异物有谷氨酸、甘油、嘌呤等,其结果证明了代谢组学技术对 NIHL 的进展具有可行性和相当重要的研究意义。此外,除了有学者通过代谢组学技术对 NIHL 的发病机制和病理学变化进行探究,更有学者在 NIHL 临床治疗方面开辟了新的思路,例如 Pirttilök 等^[31]采用液相色谱-质谱联用技术对噪声暴露下的豚鼠外淋巴进行非靶向代谢组学分析,结果显示其代谢产物存在明显差异并证实氢气可以减轻由氧化应激引起的听力损失。以上内容均能表明这种新兴的组学技术可能为听觉创伤引发的外淋巴代谢组变化提供新的见解。

2.2 突发性聋

突发性聋 (sudden sensorineural hearing loss, SSNHL) 是指突然发生的,可在数分钟、数小时或 3 d 以内出现的,原因不明的感音神经性听力损失,至少在 2 个相邻频率听力下降 ≥ 20 dB。SSNHL 是耳鼻喉头颈外科的急症之一,需要立即诊断和处理,然而迄今为止,该病的病因及发病机制仍未明确。目前认为可能与自身免疫性疾病、感染、功能异常、代谢紊乱、血管疾病及创伤性原因等相关^[32]。目前代谢组学在突发性耳聋领域应用较少,主要集中于临床研究,大部分采取患者的体液作为样本,取样较为容易。

Wang 等^[33]采用液相色谱-质谱分析法对 20 例 SSNHL 患者和 20 例健康人群的血清样本进行了检测筛选和分析,检测结果表明血清 5-甲基尿嘧啶核苷和鞘氨醇对突聋的诊断具有较高的价值,脂肪酸代谢和鞘脂代谢在 SSNHL 患者血清中受到显著的干扰,而 N4-乙酰胞苷、对苯二胺、鞘氨醇、甘油-3-磷酸胆碱和十九烷酸对 SSNHL 患者听力恢复具有良好的预测性。王思琪^[34]亦通过液相色谱-质谱联用技术对 SSNHL 患者血浆进行研究分析,结果表明 SSNHL 患者与健康人群血浆之间的差异代谢物主要集中在甘油磷脂代谢途径和丙酮酸代谢途径,较为代表的产物有花生四烯酸、亚油酸、嘌呤、丙酮酸、谷胱甘肽。其中花生四烯酸、亚油酸属于不饱和脂肪酸,丙酮酸是糖酵解的重要产物之一,葡萄糖保护耳蜗毛细胞免受氧化应激,并减轻小鼠噪声引起的听力损失^[35],谷胱甘肽是一种天然的抗氧化剂,能够清除自由基,是氧化应激的重要标志物,有研究表明氧化应激在 SSNHL 的发生与发展过程中均发挥着重要的作用^[36],谷胱甘肽水平的升高对于 SSNHL 患者来说是一个非常重要且有价值的信号。

此外脂肪酸代谢、鞘脂代谢、不饱和脂肪酸代谢、甘油磷脂代谢等均属于脂代谢。以上两项研究结果表明,脂代谢与 SSNHL 患者听力损失的机制有着密切的关系,此外,这种关联还可能会影响 SSNHL 患者的预后。因此,了解脂代谢与 SSNHL 患者听力损失机制之间的联系,对于指导临床实践和改善患者预后都有重要意义。另外已有相关研究表明脂代谢异常会增加低切全血黏度及引起血管内径减小从而对微循环导致听力损失^[37-38],更加佐证了这一猜测。Carta 等^[39]则对 SSNHL 患者尿液样本进行代谢组学分析,发现了大量与 SSNHL 预后相关的代谢物,其中柠檬酸盐和肌酐在预后良好的患者中更高;而 β -丙氨酸、3-羟基丁酸和氧化三甲胺尿在结局不良的患者中更高。这些代谢物在与 SSNHL 相关的代谢谱中表现出了显著的变化。其中柠檬酸盐和肌酐都是人体内能量代谢的产物,其在预后良好的患者尿液中水平的升高源于类固醇促进的保护性活性机制,而 β -丙酮酸、3-羟基丁酸、氧化三甲胺尿的水平升高则从缺氧、酮体浓度升高、耳蜗血管网络的整体变弱 3 个方面提示耳蜗出现的严重损伤从而导致了结局不良。类固醇治疗目前已经是 SSNHL 的一线治疗方案^[40],然而酮体代谢与听力损失之间的关联目前还是一个全新的研究方向, β -丙酮酸、3-羟基丁酸均为酮体代谢的产物,已有研究证实酮症状态和酮体能够调节炎症和氧化应激^[41],酮体 β -羟基丁酸脂可以通过激活 GPR109A 受体以及通过抑制 NLRP3 炎症小体来发挥抗炎作用,然而高浓度的酮体反而可能会引发促炎反应^[42]。

2.3 老年性聋

老年性聋又称年龄相关性听力损失 (age-related hearing loss, ARHL),是导致感音性神经性聋的主要原因,其起病缓慢、病情隐匿,对老年患者产生较大的不良影响,目前人们认为离子通道异常、耳蜗突触病变、活性氧自由基、线粒体异常、激素作用、遗传因素等因素导致了 ARHL 的发生^[43]。Wang 等^[44]采用超高效液相色谱-串联质谱技术对不同周龄的小鼠耳蜗组织进行了准靶向代谢组学分析,其中鉴定出的差异代谢物有色氨酸、哌啶、蛋氨酸、L-精氨酸、组胺、血清素、乙酰胆碱和 4-氨基丁酸,这些代谢物参与氧化应激相关氨基酸的消化和吸收、血清素、泛酸和辅酶 A 生物合成的突触囊泡循环相关的 KEGG 途径。目前代谢组学技术在 ARHL 研究中的发现与应用较有限,但是以上学者的研究为使用代谢组学分析进一步探索 ARHL 的机制提供了大量的可能性。

2.4 药物性聋

药物性聋指使用某些药物治疗或人体接触某些化学制剂所引起的位听神经系统中毒性损害而产生的听力下降、眩晕甚至全聋。目前已知的耳毒性药物主要有氨基糖苷类抗生素、抗肿瘤药、解热镇痛抗炎药、抗疟药、袢利尿药^[45]。国外学者 Videhult 等^[46]通过研究抗癌药物顺铂诱导的血清代谢物谱变化及其与耳毒性的关联后发现顺铂治疗显著改变了豚鼠血清的代谢物谱,并发现对照组中的 L-乙酰肉碱、N-乙酰神经氨酸、神经酰胺和半胱氨酸与高频听力损失呈显著负相关,其中 N-乙酰神经氨酸在上文的实验结果中曾出现,证实了唾液酸代谢在听力损失方面可能有相同的作用机制。此外神经酰胺是鞘脂代谢的核心代谢产物,能够通过半胱天冬酶活化诱导细胞凋亡,且另外具有促炎的功能^[47]。然而此处的研究结果显示其与药物性聋豚鼠的高频听力损失呈现一个负相关的趋势,这其中是否有作用机制尚未研究透彻,亦或是不同频率的听力损失对相关代谢产物的水平会产生不同的影响,这其中的机制仍然需要进一步的探索。此外鞘脂代谢在上文的研究结果中显示与 SSNHL 之间有着相当密切的关系,其在药物性聋中的影响机制是否与 SSNHL 中一致依然需要实验去验证。另有 Fransson 等^[48]通过豚鼠鼓膜外淋巴代谢组学分析验证了氢气给药对顺铂所诱导的耳毒性有减轻的作用,其一方面佐证了代谢组学技术在药物性聋方面也有一定的应用前景,又在另一方面与上文的氢气可以减轻由噪声引起的 SNHL 的结果相照应,或可为未来 SNHL 的

预防和治疗提供新的靶点。目前代谢组学在药物性聋研究方面的应用方向只有顺铂诱导的耳毒性损伤一种,因此其研究结果具有一定的局限性,目前已有研究表明不同耳毒性药物所产生的耳毒性损伤存在明显的特点和差异^[49],因此其代谢组学分析应当也存在差异性,期待未来能有学者对不同耳毒性药物诱导后的药物性聋患者或动物标本进行代谢组学分析以期对不同药物性聋的具体机制进行阐明,从而帮助临床医生更好地进行认识、诊断与治疗。

3 讨论

通过文献检索,共发现相关论文 17 篇(表 1),其中 SNHL 有 2 篇,NIHL 有 9 篇,SSNHL 有 3 篇,ARHL 有 1 篇,药物性聋有 2 篇;LC-MS 技术有 13 篇,GC-MS 有 3 篇,NMR 有 1 篇;动物实验有 10 篇,临床试验有 7 篇;其中大部分论文侧重于实验结果的分析,以此来研究和探讨 SNHL 诊断与治疗的潜在靶点与策略,其中涉及到的与 SNHL 发病相关的主要机制有细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应等,主要代谢有脂代谢、氨基酸代谢、中心碳代谢、酮体代谢等;而脂代谢中的神经酰胺和鞘氨醇、氨基酸代谢中的谷氨酸等代谢产物也有望成为诊断 SNHL 及其预后分析的新型代谢标志物;此外在治疗方面,氢气治疗及类固醇治疗的效果再次通过代谢组学分析得到佐证,另有唾液酸转移酶抑制、酮体浓度调节等较为新颖的方案亟待进一步的探索与验证,或许可能在未来成为 SNHL 的治疗新策略。

表 1 感音神经性聋的代谢组学相关研究

Table 1 Metabolomics studies of sensorineural hearing loss

文献	病理类型	参与者	样本	代谢组学技术	主要发现
Pudrith 等 ^[16]	SNHL	人	尿液	HPLC-ESI-MS/MS	尿代谢物可能有助于解释对氧化应激诱发的听力损失的易感性。
Trinh 等 ^[19]	SNHL	人	外淋巴	LC-MS	外淋巴的代谢组学特征与听力损失的持续时间之间存在相关性。
Miao 等 ^[24]	NIHL	人	血浆	LC-MS	自噬信号通路可能参与 NIHL 的发生和发展。
Zhang 等 ^[25]	NIHL	人	血浆	LC-MS	噪声暴露可能导致免疫反应和细胞凋亡相关过程的失调。
Boullaud 等 ^[27]	NIHL	绵羊	外淋巴	LC-MS	NIHL 涉及与机械破坏、氧化应激、神经传递和神经损伤相关的几种代谢途径。
Miao 等 ^[28]	NIHL	小鼠	耳蜗组织	GC-MS	亚精胺可被视为 NIHL 诊断的重要代谢标志物。
He 等 ^[29]	NIHL	大鼠	脑组织	GC-MS	听觉创伤可以诱导多种代谢途径。
Fujita 等 ^[30]	NIHL	豚鼠	内耳液	GC-MS	在噪声暴露下代谢产物水平发生显著变化的有: 22-羟基丁酸酯、甘油、富马酸、半乳糖胺、丙酮酸+草乙酸、磷酸盐、内消旋赤藓糖醇、柠檬酸+异柠檬酸、甘露糖和肌醇。
Pirttilä 等 ^[31]	NIHL	豚鼠	外淋巴	LC-MS	暴露在噪声暴露的豚鼠的外淋巴代谢组在有无 H ₂ 治疗的条件下存在显著差异。

续表

文献	病理类型	参与者	样本	代谢组学技术	主要发现
Ji 等 ^[26]	NIHL	小鼠	耳蜗组织	LC-MS	NIHL 的差异代谢物的途径分析表明,上调对丙氨酸、天冬氨酸、嘌呤、谷氨酰胺和谷氨酸代谢的影响最显著,而下调代谢物则大多参与苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸代谢。
吉佳慧等 ^[23]	NIHL	大鼠	尿液、血清	LC-MS	噪声暴露干扰干扰甘油磷脂代谢,亚油酸代谢和苯丙氨酸代谢等代谢通路。
Wang 等 ^[33]	SSNHL	人	血清	LC-MS	N4-乙酰胞苷、对苯二胺、鞘氨醇、甘油-3-磷酸胆碱和十九烷酸对 SSNHL 患者听力恢复具有良好的预测性。
Carta 等 ^[39]	SSNHL	人	尿液	NMR	类固醇促进的活性保护机制对 SSNHL 的预后有着积极的影响。
王思琪 ^[34]	SSNHL	人	血浆	LC-MS	SSNHL 患者与健康人群血浆之间的差异代谢物主要集中在甘油磷脂代谢途径和丙酮酸代谢途径。
Wang 等 ^[44]	ARHL	小鼠	耳蜗组织	LC-MS	差异代谢物涉及氧化应激相关氨基酸的消化和吸收、血清素、泛酸和辅酶 A 生物合成的突触囊泡循环相关的 KEGG 途径。
Videhult 等 ^[46]	药物性聋	豚鼠	血清	LC-MS	L-乙酰肉碱、N-乙酰神经氨酸、神经酰胺、半胱氨酰丝氨酸以及高频听力损失之间存在着明显的反相关
Fransson 等 ^[48]	药物性聋	豚鼠	外淋巴	LC-MS	H ₂ 能防止顺铂引起的耳毒性,保护耳蜗。

代谢组学通过检测生物样本中所有代谢物的浓度来确定其在生物体内的存在情况,从而提供了关于生物分子如何影响或调节组织功能以及疾病发生的重要信息。近年来,代谢组学研究取得了长足进步,但其在耳科领域的应用尚处于起步阶段,尤其在听力损失方面的研究还很少。

制约研究发展的因素有以下几个方面:①临床样本量不足,目前已有的 SNHL 研究纳入的受试者数量都偏少,通常都少于 30 例,这意味着大部分的研究都仅限于发现阶段,未来应该通过对更大的患者队列进行一定的验证研究;②研究样本来源少,内耳组织和液体获取受限,目前应用于 SNHL 研究的代谢组学数据大部分来自少量的临床样本,这些样本主要包括患者血液、尿液、内耳液等,其中血液、尿液属于临床最易收集到的研究样本,研究的可行性最大,而内耳淋巴液作为人耳代谢变化最为直接和全面的反应载体^[50],是最理想的研究样本,但目前由于能够安全、稳定获取内耳淋巴液的方式还较少,大大限制了代谢组学在 SNHL 领域的临床研究,如果未来能在此问题上有所突破,代谢组学在 SNHL 研究中的应用水平定会上一个崭新的台阶;③动物模型构建难度大,动物实验数据也相对不足,目前实验选用的动物主要是大鼠、小鼠、豚鼠,仅有 1 例研究选取的实验动物是绵羊,难以获得足够的实验结果来证实其

数据的准确性和真实性;④代谢组学分析后的结果存在差异性,体现在不同人群和不同体液所分析出的结果都有所不同,缺乏权威数据参照。因此除了临床实验和动物实验外,还可以进行体外细胞及体外器官的实验,目前干细胞技术、类器官培养技术的快速发展已经为体外实验提供了大量的可行性^[51]。

代谢组学在 SNHL 诊断、发病机制研究、新药研发和新技术应用等领域具有重要的应用价值,亟待深入研究,今后可在大样本、多中心、盲性和随机化的条件下进行更深入的研究。近年来,随着高通量技术的进步,多组学技术在精准医学领域的应用也愈加广泛。通过将传统的多组学研究方法与新兴的代谢组学相结合,可以更细致、更准确地发现 SNHL 发生发展中相关的代谢变化和生物标志物,为 SNHL 诊疗提供新靶点和新策略。此外通过文献检索发现,代谢组学在噪声性聋领域的研究目前是最广泛的,其次是突发性聋、老年性聋以及药物性聋,而在遗传性聋、感染性聋及自身免疫性聋等诸多领域,迄今为止几乎是空白的,因此在今后的发展中,可根据实际情况开展一些初步的探索与研究。同时笔者认为在未来也可针对 SNHL 不同频率的听力下降分别进行代谢组学分析并建立相应的标准,其结果或许能为 SNHL 患者提供更加精准且个性化的治疗。

参考文献:

- [1] 塞娜, 韩维举. 感音神经性聋相关内耳免疫及炎症机制的研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(2): 221-226. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2018.02.018
SAI Na, HAN Weiju. Mechanisms of inner ear immune and inflammation related to sensorineural hearing loss[J]. Chinese Journal of Otolaryngology, 2018, 16(2): 221-226. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2018.02.018
- [2] 王香香, 孙建军, 刁明芳. 氧化应激在感音神经性耳聋中的作用机制[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2023, 21(1): 56-60. doi:10.3969/j.issn.1672-4933.2023.01.014
WANG Xiangxiang, SUN Jianjun, DIAO Mingfang. Mechanisms of oxidative stress in sensorineural deafness[J]. Chinese Scientific Journal of Hearing and Speech Rehabilitation, 2023, 21(1): 56-60. doi:10.3969/j.issn.1672-4933.2023.01.014
- [3] 唐菲, 杨崇灵, 刘昭颖, 等. 人工耳蜗植入术前筛查的注意事项[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2023, 21(1): 97-100. doi:10.3969/j.issn.1672-4933.2023.01.026
TANG Fei, YANG Chongling, LIU Zhaoying, et al. The issues relating to preoperative screening of cochlear implantation[J]. Chinese Scientific Journal of Hearing and Speech Rehabilitation, 2023, 21(1): 97-100. doi:10.3969/j.issn.1672-4933.2023.01.026
- [4] Ren HM, Hu B, Jiang GL. Advancements in prevention and intervention of sensorineural hearing loss[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2022, 13: 20406223221104987. doi:10.1177/20406223221104987
- [5] Noto A, Piras C, Atzori L, et al. Metabolomics in otorhinolaryngology[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 934311. doi:10.3389/fmolb.2022.934311
- [6] Roberts LD, Souza AL, Gerszten RE, et al. Targeted metabolomics[J]. Curr Protoc Mol Biol, 2012, Chapter 30: Unit30.2.1-Unit30.224. doi:10.1002/0471142727.mb3002s98
- [7] Gika HG, Zisi C, Theodoridis G, et al. Protocol for quality control in metabolic profiling of biological fluids by U(H) PLC-MS[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1008: 15-25. doi:10.1016/j.jchromb.2015.10.045
- [8] Zhang W, Ramautar R. CE-MS for metabolomics: developments and applications in the period 2018-2020[J]. Electrophoresis, 2021, 42(4): 381-401. doi:10.1002/elps.202000203
- [9] Wishart DS. NMR metabolomics: a look ahead[J]. J Magn Reson, 2019, 306: 155-161. doi:10.1016/j.jmr.2019.07.013
- [10] Papadimitropoulos ME P, Vasilopoulou CG, Maga-Nteve C, et al. Untargeted GC-MS metabolomics[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1738: 133-147. doi:10.1007/978-1-4939-7643-0_9
- [11] 金拓, 高卫萍. 代谢组学在干眼研究中的应用进展[J]. 眼科新进展, 2022, 42(4): 329-332. doi:10.13389/j.cnki.rao.2022.0066
JIN Tuo, GAO Weiping. Advances in the application of metabolomics in dry eye research[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2022, 42(4): 329-332. doi:10.13389/j.cnki.rao.2022.0066
- [12] Schrimpe-Rutledge AC, Codreanu SG, Sherrod SD, et al. Untargeted metabolomics strategies-challenges and emerging directions[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2016, 27(12): 1897-1905. doi:10.1007/s13361-016-1469-y
- [13] 王治财, 仓彦. 代谢组学在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. 安徽医药, 2023, 27(7): 1293-1297. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.07.005
WANG Zhicai, CANG Yan. Research progress on metabolomics of coronary heart disease[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2023, 27(7): 1293-1297. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.07.005
- [14] 黄文洁, 吴绍文, 刘蕊, 等. 基于质谱的代谢组学数据分析技术研究进展[J]. 广东农业科学, 2022, 49(11): 96-109. doi:10.16768/j.issn.1004-874X.2022.11.011
HUANG Wenjie, WU Shaowen, LIU Rui, et al. Progress in mass spectrometry-based metabolomics data analysis techniques[J]. Guangdong Agricultural Sciences, 2022, 49(11): 96-109. doi:10.16768/j.issn.1004-874X.2022.11.011
- [15] Boullaud L, Blasco H, Trinh TT, et al. Metabolomic studies in inner ear pathologies[J]. Metabolites, 2022, 12(3): 214. doi:10.3390/metabo12030214
- [16] Pudrith C, Dudley WN. Sensorineural hearing loss and volatile organic compound metabolites in urine[J]. Am J Otolaryngol, 2019, 40(3): 409-412. doi:10.1016/j.amjoto.2019.03.001
- [17] Kaderbay A, Berger F, Bouamrani A, et al. Perilymph metabolomic and proteomic MALDI-ToF profiling with porous silicon chips: a proof-of-concept study[J]. Hear Res, 2022, 417: 108457. doi:10.1016/j.heares.2022.108457
- [18] Peter MS, Warnecke A, Staecker H. A window of opportunity: perilymph sampling from the round window membrane can advance inner ear diagnostics and therapeutics[J]. J Clin Med, 2022, 11(2): 316. doi:10.3390/jcm11020316
- [19] Trinh TT, Blasco H, Emond P, et al. Relationship between metabolomics profile of perilymph in cochlear-im-

- planted patients and duration of hearing loss[J]. *Metabolites*, 2019, 9(11): 262. doi:10.3390/metabo9110262
- [20] Wang LB, Liu Y, Wu LJ, et al. Sialyltransferase inhibition and recent advances [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1864(1): 143-153. doi:10.1016/j.bbapap.2015.07.007
- [21] Natarajan N, Batts S, Stankovic KM. Noise-induced hearing loss[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(6): 2347. doi:10.3390/jcm12062347
- [22] Mao HY, Chen Y. Noise-induced hearing loss: updates on molecular targets and potential interventions[J]. *Neural Plast*, 2021: 4784385. doi:10.1155/2021/4784385
- [23] 吉佳慧, 苗龙, 万柳, 等. 噪声暴露对大鼠代谢组学的影响[J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(5): 433-439. doi:10.13213/j.cnki.jeom.2020.20059
- Ji Jiahui, MIAO Long, WAN Liu, et al. Metabolomic effects of noise exposure on rats[J]. *Journal of Environmental and Occupational Medicine*, 2020, 37(5): 433-439. doi:10.13213/j.cnki.jeom.2020.20059
- [24] Miao L, Wang BS, Zhang J, et al. Plasma metabolomic profiling in workers with noise-induced hearing loss: a pilot study [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(48): 68539-68550. doi:10.1007/s11356-021-15468-z
- [25] Zhang XZ, Li NN, Cui YN, et al. Plasma metabolomics analyses highlight the multifaceted effects of noise exposure and the diagnostic power of dysregulated metabolites for noise-induced hearing loss in steel workers[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 907832. doi:10.3389/fmolb.2022.907832
- [26] Ji LC, Lee HJ, Wan GQ, et al. Auditory metabolomics, an approach to identify acute molecular effects of noise trauma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9273. doi:10.1038/s41598-019-45385-8
- [27] Boullaud L, Blasco H, Caillaud E, et al. Immediate-early modifications to the metabolomic profile of the perilymph following an acoustic trauma in a sheep model[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(16): 4668. doi:10.3390/jcm11164668
- [28] Miao L, Zhang J, Yin LH, et al. Metabolomics analysis reveals alterations in cochlear metabolic profiling in mice with noise-induced hearing loss [J]. *Biomed Res Int*, 2022: 9548316. doi:10.1155/2022/9548316
- [29] He J, Zhu YJ, Aa JY, et al. Brain metabolic changes in rats following acoustic trauma [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 148. doi:10.3389/fnins.2017.00148
- [30] Fujita T, Yamashita D, Irino Y, et al. Metabolomic profiling in inner ear fluid by gas chromatography/mass spectrometry in guinea pig cochlea [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 606: 188-193. doi:10.1016/j.neulet.2015.09.001
- [31] Pirttilö K, Videhult Pierre P, Hagláf J, et al. An LCMS-based untargeted metabolomics protocol for cochlear perilymph: highlighting metabolic effects of hydrogen gas on the inner ear of noise exposed guinea pigs[J]. *Metabolomics*, 2019, 15(10): 138. doi:10.1007/s11306-019-1595-1
- [32] Tripathi P, Deshmukh P. Sudden sensorineural hearing loss: a review[J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e29458. doi:10.7759/cureus.29458
- [33] Wang XS, Gao Y, Jiang RR. Diagnostic and predictive values of serum metabolic profiles in sudden sensorineural hearing loss patients [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 982561. doi:10.3389/fmolb.2022.982561
- [34] 王思琪. 基于液相色谱—质谱联用技术的突发性聋血浆代谢组学初步研究[D]. 南京: 东南大学, 2021
- [35] Xiong H, Lai L, Ye YY, et al. Glucose protects cochlear hair cells against oxidative stress and attenuates noise-induced hearing loss in mice [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(5): 657-668. doi:10.1007/s12264-020-00624-1
- [36] 龙梦琦, 冯永, 吴学文. 氧化应激相关基因多态性与突发性聋的研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2020, 18(2): 358-362. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2020.02.027
- LONG Mengqi, FENG Yong, WU Xuewen. Progress in research on oxidative stress-related gene polymorphisms and sudden sensorineural hearing loss [J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2020, 18(2): 358-362. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2020.02.027
- [37] 顾向阳, 柯红林, 曹明根. 突发性聋患者血液流变学特性及脂代谢研究 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2012, 19(9): 487-489. doi:10.16066/j.1672-7002.2012.09.009
- GU Xiangyang, KE Honglin, CAO Minggen. Hemorheology and lipid metabolism of sudden deafness [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2012, 19(9): 487-489. doi:10.16066/j.1672-7002.2012.09.009
- [38] Rashnuodi P, Amiri A, Omidi M, et al. The effects of dyslipidemia on noise-induced hearing loss in petrochemical workers in the Southwest of Iran [J]. *Work*, 2021, 70(3): 875-882. doi:10.3233/WOR-213607
- [39] Carta F, Lussu M, Bandino F, et al. Metabolomic analysis of urine with Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a preliminary study [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2017, 44(4): 381-389. doi:10.1016/j.anl.2016.10.003
- [40] Mirsalehi M, Ghajarzadeh M, Farhadi M, et al. Intra-tympanic corticosteroid injection as a first-line treatment of the patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss compared to systemic steroid: a systematic re-

- view and meta-analysis[J]. *Am J Otolaryngol*, 2022, 43(5): 103505. doi:10.1016/j.amjoto.2022.103505
- [41] Rojas-Morales P, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis[J]. *Redox Biol*, 2020, 29: 101395. doi:10.1016/j.redox.2019.101395
- [42] Puchalska P, Crawford PA. Metabolic and signaling roles of ketone bodies in health and disease[J]. *Annu Rev Nutr*, 2021, 41: 49-77. doi:10.1146/annurev-nutr-111120-111518
- [43] 王青玲, 郭向东. 老年性聋发病机制的研究进展[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2022, 30(1): 96-100. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2022.01.024
WANG Qingling, GUO Xiangdong. Research progress on the pathogenesis of presbycusis[J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2022, 30(1): 96-100. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2022.01.024
- [44] Wang C, Qiu JJ, Li GJ, et al. Application and prospect of quasi-targeted metabolomics in age-related hearing loss[J]. *Hear Res*, 2022, 424: 108604. doi:10.1016/j.heares.2022.108604
- [45] 赵艳, 蒋军, 陈学敏, 等. 耳毒性药物的种类及其对内耳的损伤机制与预防[J]. *西北国防医学杂志*, 2019, 40(11): 718-723. doi:10.16021/j.cnki.1007-8622.2019.11.013
ZHAO Yan, JIANG Jun, CHEN Xuemin, et al. Types of ototoxic drugs and mechanisms of inner ear injury and its prevention[J]. *Medical Journal of National Defending Forces in Northwest China*, 2019, 40(11): 718-723. doi:10.16021/j.cnki.1007-8622.2019.11.013
- [46] Videhult Pierre P, Haglöf J, Linder B, et al. Cisplatin-induced metabolome changes in serum: an experimental approach to identify markers for ototoxicity[J]. *Acta Otolaryngol*, 2017, 137(10): 1024-1030. doi:10.1080/00016489.2017.1325006
- [47] Balram A, Thapa S, Chatterjee S. Glycosphingolipids in diabetes, oxidative stress, and cardiovascular disease: prevention in experimental animal models[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15442. doi:10.3390/ijms232315442
- [48] Fransson AE, Kisiel M, Pirttilä K, et al. Hydrogen inhalation protects against ototoxicity induced by intravenous cisplatin in the guinea pig[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 280. doi:10.3389/fncel.2017.00280
- [49] 杨琨, 陈利娟, 何小丹, 等. 卡那霉素和 2-羟丙基-β-环糊精耳毒性的比较研究[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(4): 6-11. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.195
YANG Kun, CHEN Lijuan, HE Xiaodan, et al. Comparative study of ototoxicity between kanamycin and 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(4): 6-11. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.195
- [50] 戚国伟, 于宁, 杨仕明, 等. 代谢组学技术在噪声性聋研究中的应用[J]. *中华耳科学杂志*, 2022, 20(2): 242-246. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2022.02.015
QI Guowei, YU Ning, YANG Shiming, et al. Application of metabolomics in research on noise induced hearing loss[J]. *Chinese Journal of Otology*, 2022, 20(2): 242-246. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2022.02.015
- [51] Roccio M, Edge ASB. Inner ear organoids: new tools to understand neurosensory cell development, degeneration and regeneration[J]. *Development*, 2019, 146(17): dev177188. doi:10.1242/dev.177188

(编辑:王磊)

(上接第 112 页)

- [17] 张永鹏, 庞秀琴, 赵颖. 外伤性眼球脱臼临床分析[J]. *眼外伤职业眼病杂志*, 2008(10): 764-767
- [18] 尚彦霞, 赵迷英. 眼球脱臼伴视神经撕脱一例[J]. *眼科*, 2018, 27(3): 237-238. doi:10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2018.03.019
SHANG Yanxia, ZHAO Miying. A case of dislocation of eyeball with optic nerve avulsion[J]. *Ophthalmology in China*, 2018, 27(3): 237-238. doi:10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2018.03.019
- [19] 赖钟祺, 李惠娜, 李维娜. 眼球半脱臼 1 例[J]. *临床眼科杂志*, 2017, 25(6): 493. doi:10.3969/j.issn.1006-8422.2017.06.004
LAI Zhongqi, LI Huina, LI Weina. Hemidislocation of eyeball: a case report[J]. *Journal of Clinical Ophthalmology*, 2017, 25(6): 493. doi:10.3969/j.issn.1006-8422.2017.06.004

(编辑:王磊)