

氧化应激在老年性聋发病机制中的研究进展

周颖东¹, 张梦娴¹, 王青玲¹, 康浩然², 郭向东²

1. 河南中医药大学 第一临床医学院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院 耳鼻咽喉科, 河南 郑州 450000

摘要:老年性聋是由于内耳与听皮层老化导致的感音神经性听力损失。氧化应激在老年性聋的发生和发展中起着关键的作用。衰老过程中线粒体损伤与活性氧(reactive oxygen species, ROS)的释放相互促进,导致氧化应激以及后续多种病理生理过程,如线粒体质量控制失衡、泛素-蛋白酶体系统障碍以及细胞程序性死亡等。抗氧化剂在清除 ROS、调节线粒体功能和抑制细胞程序性死亡等方面发挥作用,对于老年性聋的防治展现出巨大潜能。总结近年来氧化应激及后续细胞过程在老年性聋中的发病机制以及抗氧化剂延缓老年性聋相关的研究进展,旨在为老年性聋的治疗提供理论基础。

关键词:老年性聋;氧化应激;线粒体质量控制;细胞程序性死亡

中图分类号:R764.35

文献标志码:A

文章编号:1673-3770(2024)01-0072-07

引用格式:周颖东,张梦娴,王青玲,等.氧化应激在老年性聋发病机制中的研究进展[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2024,38(1):72-78. ZHOU Yingdong, ZHANG Mengxian, WANG Qingling, et al. Progress of research of oxidative stress in the pathogenesis of presbycusis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(1):72-78.

Progress of research of oxidative stress in the pathogenesis of presbycusis

ZHOU Yingdong¹, ZHANG Mengxian¹, WANG Qingling¹, KANG Haoran², GUO Xiangdong²

1. School of the 1st Clinical Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China

2. Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China

Abstract: Presbycusis is a sensorineural hearing loss caused by senescence of the inner ear and auditory cortex. Oxidative stress plays a key role in the occurrence and development of presbycusis. During aging, mitochondrial damage and the release of reactive oxygen species (ROS) promote each other, leading to oxidative stress and a variety of subsequent pathophysiological processes such as an imbalance in mitochondrial quality control, ubiquitin-proteasome system disorders, and programmed cell death. Antioxidants play a role in scavenging ROS, regulating mitochondrial function and inhibiting programmed cell death, and have shown great potential in the prevention and treatment of presbycusis. This review focuses on the progress of research of oxidative stress and subsequent cellular processes in the pathogenesis of presbycusis and antioxidants in delaying presbycusis in order to provide a theoretical basis for its treatment.

Key words: Presbycusis; Oxidative stress; Mitochondrial quality control; Programmed cell death

老年性聋是随着年龄的增长而发生的双耳渐进性的感音神经性听力损失。老年性聋影响约 1/3 的 65 岁以上老年人,严重影响患者生活质量与精神状态^[1]。氧化应激是活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度产生或清除障碍导致细胞受到氧化损伤的过程,其参与多种神经退行性疾病的发生发展。在内耳和听觉中枢衰老过程中,老化或损伤的线粒体释放大量 ROS,ROS 进一步氧化线粒体内外

的脂质、蛋白质和核酸,影响细胞结构与功能完整、甚至诱导细胞凋亡,导致老年性聋^[2]。氧化应激与遗传信息改变、线粒体质量控制失衡和泛素-蛋白酶体系统障碍等病理生理过程,以及铁死亡、程序性坏死等细胞程序性死亡方式密切相关。论文主要总结近年来氧化应激与这些细胞过程之间的潜在联系,以及抗氧化剂治疗老年性聋的机制研究进展,旨在更全面的了解氧化应激导致老年性聋的机制。

收稿日期:2022-12-07

基金课题:国家自然科学基金项目(81403439);河南省科技攻关计划项目(222102310604);河南省中医药科学研究专项重点课题项目(20-21ZY1045);河南省高等学校重点科研项目(23A360028)

通信作者:郭向东。E-mail: guoxiangdong0618@126.com

1 氧化应激导致遗传学与表观遗传调控变化

mtDNA 编码了氧化磷酸化相关的线粒体 RNA、线粒体核糖体 RNA 以及多个 tRNA,但由于缺乏核膜保护极易受到氧化损伤。目前普遍认为,衰老过程中氧化应激诱导 mtDNA 突变,mtDNA 突变积累,影响线粒体正常蛋白质表达与功能,可诱导细胞凋亡,导致老年性聋。其中最常见的是人类 mtDNA 的 4977 bp 缺失(common deletion, CD),并且 CD 随年龄增长而增加^[3]。目前 CD 普遍作为听觉神经系统衰老和评估治疗策略疗效的生物标志物^[4]。年轻时较高水平的 CD 能通过克隆扩增导致早发性老年性聋^[5]。

氧化应激也可以改变表观遗传修饰,影响细胞内核酸或蛋白质的表达与功能,导致老年性聋。锰超氧化物歧化酶(superoxide dismutase 2, SOD2)主要表达在线粒体基质,除了直接清除 ROS 外,SOD2 还通过调节 PI3K/MAPK 信号通路减轻大鼠内耳边缘细胞(marginal cell, MC)、毛细胞(hair cell, HC)和螺旋神经节神经元(spiral ganglion neuron, SGN) CD 积累,减少凋亡并减轻衰老大鼠听力损失^[6]。氧化应激可以诱导 SOD2 基因启动子甲基化,影响 SOD2 的表达^[7]。此外,氧化应激还抑制线粒体 tRNA 的 2-甲硫基修饰,损害线粒体蛋白质的合成,导致线粒体功能缺陷,加速小鼠内耳衰老与老年性聋^[8]。然而,这些研究尚停留在致病机制研究阶段,调控表观遗传修饰可作为后续老年性聋治疗研究的重点。

2 氧化应激与线粒体质量控制

线粒体质量控制是细胞维持线粒体的形态、数量及功能动态平衡的过程,既需要线粒体自噬去除功能失调的线粒体,又需要线粒体生物合成的过程来合成新的线粒体。无论是 SGN 和听皮层神经元神经递质的释放和动作电位的传递,还是耳蜗 HC 和血管纹细胞上的离子通道功能都需要消耗大量能量,因此,维持线粒体的稳态对听觉细胞至关重要^[9]。

2.1 氧化应激影响线粒体生物合成与线粒体自噬的平衡

细胞通过自噬-溶酶体选择性清除功能受损或老化线粒体的过程称为线粒体自噬^[10]。氧化应激可以损伤线粒体膜,线粒体外膜去极化诱导 PINK1

自身磷酸化,随后 PINK1 在线粒体外膜招募并激活 Parkin,将线粒体外膜的自噬受体泛素磷酸化,被泛素磷酸化的自噬受体与 LC3 相互作用,启动线粒体自噬。另外,BNIP3L 与 NIX 作为自噬受体也可以不依赖泛素介导线粒体自噬^[11]。在耳蜗和听皮层中,都观察到 PINK1、Parkin、NIX 和 BNIP3 的表达水平以年龄相关的方式下调,这提示线粒体自噬障碍可能是老年性聋发展过程中细胞损伤的原因^[12-13]。并且在 H₂O₂ 诱导的耳蜗外植体和小鼠耳蜗毛细胞系(house ear institute-organ of corti 1, HEI-OC1)细胞中线粒体自噬相关蛋白显著降低,引起了线粒体自噬功能下降及细胞加速衰老^[14-15]。说明衰老小鼠线粒体自噬功能的减弱可能是持续的氧化应激造成的。动力蛋白相关蛋白 1(dynamine-related protein1, Drp1)介导的线粒体分裂将线粒体受损的部分与健康的部分分离,形成一个新的健康的线粒体和膜电位进一步去极化的线粒体,继而促进线粒体自噬清除受损部分。氧化应激能下调 Drp1 的表达与活性,通过抑制线粒体分裂来抑制线粒体自噬,增加受损线粒体的积累,导致耳蜗的衰老^[16]。

线粒体自噬与线粒体生物合成之间的平衡对维持线粒体功能及细胞能量代谢至关重要。最近有研究观察到,在小鼠耳蜗衰老过程中,受损的线粒体同时激活线粒体生物合成和线粒体自噬,但由于自噬流受阻、以及过多受损的线粒体来不及被清理,导致功能障碍的线粒体积累;而在 HEI-OC1 细胞中,氧化应激激活线粒体自噬,但抑制了线粒体的生物合成,也同样导致线粒体质量下降和线粒体功能障碍^[17]。

2.2 氧化应激参与线粒体质量控制的机制

尽管大量证据表明氧化应激参与线粒体质量控制,但上述体内、外实验结果的差异也提示在衰老耳蜗中存在复杂的调控机制来维持线粒体的稳态。

2.2.1 氧化应激抑制沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator 2-related enzyme 1, SIRT1) 表达

SIRT1 是一种依赖烟酰胺腺苷二核苷酸的赖氨酸去乙酰化酶,可通过对 p53、PGC-1 α 和 ATG9A 等多种细胞因子的去乙酰化,参与自噬、线粒体生物合成和细胞凋亡等多种细胞过程^[18]。在 HEI-OC1 中,SIRT1 使自噬诱导相关蛋白 ATG9A、ATG7、ATG5 和 ATG8 去乙酰化激活自噬,并通过调节线粒体解偶联蛋白参与 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬途径。此外,SIRT1 也通过激活 PGC-1 α 来调节线粒体的生物合成,从而改善衰老过程中氧化应激导致的耳蜗 HC 线粒体损伤^[17, 19]。越来越多的证据表

明,在衰老的耳蜗组织中,SIRT1 的表达随增龄而下降,损害了线粒体功能,从而促进了老年性聋的发生。其原因可能是氧化应激增加了一些微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 的表达,如 miR-29b、miR-34a、miR-653-5p^[17,20-22],这些非编码单链 RNA 分子可以通过抑制 SIRT1 的 mRNA 翻译来降低 SIRT1 的表达。

2.2.2 氧化应激导致长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 紊乱

lncRNA 是一种不编码蛋白质的 RNA,但在基因表达调控中发挥重要作用并参与线粒体质量控制。过表达 lncRNA Gm44593 通过下调 miR-29b,降低了 H₂O₂ 诱导的 HEI-OC1 细胞 ROS 的含量并维持线粒体的功能,减少凋亡^[20]。lncRNA AW112010 通过激活腺苷一磷酸依赖的蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路激活线粒体的生物合成,以维持氧化应激时的线粒体的功能^[23]。lncRNA MIAT 可以调节 miR-29b/SIRT1/PGC-1 α 信号途径激活线粒体生物合成^[21]。lncRNA H19 调控 miR-653-5p/SIRT1 信号途径维持正常的线粒体功能,抑制耳蜗 HC 氧化应激与凋亡^[22]。氧化应激可导致 lncRNA 紊乱,促进老年性聋,但这个过程相当复杂,是综合作用的结果。在衰老的耳蜗组织中,ROS 激活 lncRNA Gm44593 和 lncRNA AW112010 以修复氧化应激导致的线粒体损伤;而 lncRNA H19 和 lncRNA MIAT 受氧化应激抑制,加速老年性聋的发展。近年来靶向 lncRNA 的药物也成为热门话题,通过调控 lncRNA 治疗老年性聋也值得进一步研究。

2.3 抗氧化剂可以保护线粒体功能

通过药物调控线粒体质量控制相关通路能有效改善听觉细胞线粒体功能,延缓老年性聋。Urolithin A 能增加线粒体自噬相关蛋白 PINK1、Parkin 和 BNIP3 表达并降低衰老相关的 p53 和 p21 表达,延缓 H₂O₂ 诱导的 HEI-OC1 细胞和耳蜗外植体衰老^[15]。熊去氧胆酸和白藜芦醇通过 miR-34a/SIRT1 信号途径增强线粒体自噬与线粒体生物合成,保护衰老小鼠耳蜗 HC 和 SGN 免受氧化应激的影响^[17]。 β -lapachone 可通过提高细胞内 NAD⁺ 水平来恢复衰老小鼠耳蜗组织 SIRT1 活性,激活线粒体生物合成,有助于维持正常的线粒体结构和功能,减少细胞凋亡并有效改善衰老小鼠听力损失^[24]。

3 泛素-蛋白酶体系统

泛素-蛋白酶体系统是不依赖溶酶体的蛋白质降解途径,是维持细胞内蛋白质稳态的重要系统,蛋

白质先被泛素标记,再被蛋白酶体识别和降解。在衰老早期,适度的氧化应激可以激活蛋白酶体的表达与活性,刺激蛋白酶体降解氧化蛋白质的能力,而伴随着衰老,听皮层蛋白酶体活性随年龄增长而减弱,导致氧化损伤、老化和毒性物质损伤的蛋白质过度产生并聚集,造成细胞损伤。泛素-蛋白酶体不仅可以降解失去正常功能的蛋白质,还可以降解具有信使功能的蛋白质,调节多种细胞过程。氧化应激损伤激活抑癌基因 p53 介导的线粒体凋亡途径,而 p53 主要通过蛋白酶体在细胞内降解来维持动态平衡。在衰老听觉皮层中,受损的蛋白酶体降解 p53 能力减弱,细胞内 p53 增加,从而触发神经细胞凋亡^[25]。

听皮层蛋白酶体活性减弱的机制尚不完全清楚。细胞内错误折叠、聚集和氧化的蛋白质的积累可以直接影响蛋白酶体相关蛋白的表达与组装;衰老过程中,AMPK α 2 水平下降,通过下调 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 11 表达,降低蛋白酶体活性^[25];持续的氧化应激可导致泛素羧基端酯酶 L1 水平降低,不能裂解泛素-蛋白质结合物,导致蛋白质无法结合蛋白酶体^[26]。这些因素均降低了蛋白质水解的能力,从而导致听皮层损伤的积累。

4 氧化应激与细胞程序性死亡

以往的研究发现,氧化应激可以诱导细胞凋亡,引起听觉细胞丢失,导致老年性聋。而最近的研究发现,除细胞凋亡外,还有多种细胞程序性死亡与氧化应激引起的老年性聋有关(图 1)。

4.1 氧化应激与细胞凋亡

4.1.1 氧化应激损伤线粒体诱导细胞凋亡

衰老过程中,氧化损伤和老化的线粒体积聚,当线粒体质量控制失败时,细胞可以通过外源性或内源性途径诱导的 caspase 依赖性细胞凋亡,或通过 mtDNA 诱导的 caspase 非依赖性细胞凋亡^[20,22,24]。氧化应激激活 Bax/Bak,在线粒体膜上形成孔道,线粒体完整性受损后,细胞色素 C、线粒体 DNA 和凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 从线粒体释放,细胞色素 C 在胞质中与凋亡蛋白酶激活因子 1 (apoptotic protease activating factor 1, Apaf-1) 结合,组装凋亡体,触发 caspase 依赖性细胞凋亡^[27];而释放到胞质中的 mtDNA 被环腺苷酸鸟苷合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 识别,激活干扰素刺激基因 (stimulator of interferon genes, STING),诱导干扰素 β 转录和分泌,以 caspase 非依赖性途径触发细胞凋亡^[28];而 AIF 则转移到细胞核,引起染色质凝聚和 DNA 断裂^[29]。

诱导的衰老大鼠听皮层细胞中出现了铁蓄积,并观察到了与铁死亡一致的线粒体超微结构变化:线粒体变小,膜密度增加,线粒体嵴减少或消失等。并且,在神经细胞系 PC12 细胞中,使用去铁胺清除过多的铁或敲除 IRP2 以抑制铁进入细胞,均可以抑制铁死亡,延缓神经细胞衰老^[43]。然而,尚没有体内实验证据证明抑制铁死亡能治疗老年性聋。值得注意的是,氧化应激介导的 p53 上调也对铁死亡具有促进作用^[44]。然而在氧化应激时,听觉细胞选择凋亡还是铁死亡的机制仍不清楚。

4.3 氧化应激与程序性坏死

近年来,越来越多的研究表明,细胞坏死也受细胞内分子的调节,这种新的死亡模式被称为程序性坏死。程序性坏死主要由肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)启动,随后受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 和受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3) 相互作用,募集并磷酸化激活混合谱系激酶结构域样假激酶(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL),形成坏死体,诱导细胞坏死溶解,并引发炎症反应^[45]。ROS 参与了程序性细胞坏死的信号转导。RIPK3 通过上调糖原磷酸化酶和丙酮酸脱氢酶复合体的 E1 α 亚基,促进线粒体能量代谢和线粒体 ROS 的产生^[46]。此外,RIPK3 还上调线粒体 NADPH 氧化酶 4、下调线粒体复合物 I 和 III 亚基的表达水平,导致线粒体损伤并增加 ROS 的产生^[47]。此外,ROS 还可以反过来促进 RIPK1 的自身磷酸化和 RIPK3 的招募。老年小鼠耳蜗出现明显的促炎反应和程序性坏死,表现为线粒体膜功能障碍、嵴缺失和排列紊乱,并且多种促炎细胞因子的合成增强^[48]。H₂O₂ 处理可显著诱导 HEI-OC1 细胞多种炎症和程序性坏死相关基因的表达^[49]。

最近的研究发现,内质网应激不仅能够诱导 HEI-OC1 细胞凋亡,还能诱导程序性坏死,caspase8 在细胞死亡方式的选择上发挥关键作用^[50]。活化的 caspase8 破坏 RIPK1 和 RIPK3 的相互作用,同时激活下游 caspase3 和 7,诱导细胞凋亡,而在 caspase8 抑制情况下,程序性坏死作为一种替代性的细胞死亡方式被激活^[51]。因此仅通过调控细胞凋亡来保护听觉细胞是不够的,同时调节程序性坏死来延缓老年性聋值得进一步研究。小剂量白藜芦醇通过抑制 RIPK3 介导的程序性坏死延缓老年性聋^[52]。

5 小结与展望

随着人口老龄化,老年性聋患者持续增加,临床

治疗手段与疗效却十分有限。在这篇综述中,我们总结了氧化应激导致细胞损伤在内耳和听觉中枢衰老中的潜在分子机制,并预测了可能治疗老年性聋的靶点。当听觉细胞衰老时,ROS 大量产生造成氧化应激损伤,线粒体自噬及线粒体生物合成之间平衡失调、受损的细胞结构清除与更新缺陷以及合成代谢的抑制,共同导致 HC、SGN 和听皮层神经元的生理功能紊乱,最终通过多种途径诱导听觉细胞死亡。值得注意的是,氧化应激能促进多种类型的细胞死亡方式,在耳蜗和听皮层在衰老过程中,多种细胞死亡方式混合存在于细胞之间,过往研究多关注细胞凋亡的作用,而细胞在何种条件下激活铁死亡、程序性坏死尚不明确,仅抑制细胞凋亡显然不足以完全治疗老年性聋,值得进一步研究。

抗氧化剂可以通过清除 ROS、调控线粒体质量或抑制细胞程序性死亡,在延缓老年性聋发展方面具有巨大潜力,但多数抗氧化剂仅停留在体外研究阶段,动物研究与临床研究较少,难以临床应用。值得注意的是,听觉中枢退行性病变也是导致老年性聋的不可忽视的原因,部分研究仅观察了抗氧化剂对内耳老化的治疗效果,其是否能透过血-脑-脊液屏障在听皮层发挥作用还不确定。并且大多抗氧化剂是单成分药物,仅针对单一靶点,而老年性聋致病机制复杂,需要进一步研究更综合的治疗方案。

参考文献:

- [1] 郭向东,王青玲,张梦娴,等.基于自噬与凋亡平衡探讨补肾活血汤对衰老耳蜗毛细胞株 HEI-OC1 的保护作用[J].中国老年学杂志,2022,42(2):371-376. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.02.031
GUO Xiangdong, WANG Qingling, ZHANG Mengxian, et al. Protective effect of Bushen Huoxue Decoction on aging cochlear hair cell line HEI-OC1 based on autophagy and apoptosis balance[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42(2): 371-376. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.02.031
- [2] Qi F, Zhang RS, Chen J, et al. Down-regulation of Cav1.3 in auditory pathway promotes age-related hearing loss by enhancing calcium-mediated oxidative stress in male mice[J]. Aging, 2019, 11(16): 6490-6502. doi:10.18632/aging.102203
- [3] Han BA, Zhou T, Tu YQ, et al. Correlation between mitochondrial DNA 4977 bp deletion and presbycusis; a system review and meta-analysis[J]. Medicine, 2019, 98(27): e16302. doi:10.1097/MD.00000000000016302
- [4] Du ZD, He L, Tu CM, et al. Mitochondrial DNA 3,860-bp deletion increases with aging in the auditory nerv-

- ous system of C57BL/6J mice[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2019, 81(2/3): 92-100. doi:10.1159/000499475
- [5] Kim MJ, Haroon S, Chen GD, et al. Increased burden of mitochondrial DNA deletions and point mutations in early-onset age-related hearing loss in mitochondrial mutator mice[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 125: 110675. doi:10.1016/j.exger.2019.110675
- [6] Zhang Y, Huang S, Dai X, et al. SOD2 alleviates hearing loss induced by noise and kanamycin in mitochondrial DNA4834-deficient rats by regulating PI3K/MAPK signaling[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(3): 587-596. doi:10.1007/s11596-021-2376-4
- [7] Li J, Dai X, He XL, et al. Effect of SOD2 methylation on mitochondrial DNA4834-bp deletion mutation in marginal cells under oxidative stress[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(1): 70-77. doi:10.17305/bjbm.2019.4353
- [8] Miwa T, Wei FY, Tomizawa K. Cdk5 regulatory subunit-associated protein 1 knockout mice show hearing loss phenotypically similar to age-related hearing loss[J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 82. doi:10.1186/s13041-021-00791-w
- [9] 魏薇, 杨丽辉, 熊伟, 等. 老年性聋小鼠耳蜗带状突触损伤特点及机制研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(2): 198-202. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2019.02.011
WEI Wei, YANG Lihui, XIONG Wei, et al. Characteristics of cochlear ribbon synapses damage in aging mice and possible mechanisms [J]. *Chinese Journal of Otology*, 2019, 17(2): 198-202. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2019.02.011
- [10] 索安奇, 杨欣欣. 线粒体自噬与头颈部鳞状细胞癌关系的研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(3): 111-117. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.147
SUO Anqi, YANG Xinxin. Research progress on the relationship between mitochondrial autophagy and squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(3): 111-117. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.147
- [11] Jiao LL, Du XX, Li Y, et al. Role of mitophagy in neurodegenerative diseases and potential tagarts for therapy [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(11): 10749-10760. doi:10.1007/s11033-022-07738-x
- [12] Youn CK, Jun Y, Jo ER, et al. Age-related hearing loss in C57BL/6J mice is associated with mitophagy impairment in the central auditory system[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7202. doi:10.3390/ijms21197202
- [13] Oh J, Youn CK, Jun Y, et al. Reduced mitophagy in the cochlea of aged C57BL/6J mice [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 137: 110946. doi:10.1016/j.exger.2020.110946
- [14] Kim YJ, Choo OS, Lee JS, et al. BCL2 interacting protein 3-like/NIX-mediated mitophagy plays an important role in the process of age-related hearing loss[J]. *Neuroscience*, 2021, 455: 39-51. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.12.005
- [15] Cho SI, Jo ER, Song H. Urolithin A attenuates auditory cell senescence by activating mitophagy [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7704. doi:10.1038/s41598-022-11894-2
- [16] Lin HQ, Xiong H, Su ZW, et al. Inhibition of DRP-1-dependent mitophagy promotes cochlea hair cell senescence and exacerbates age-related hearing loss[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 550. doi:10.3389/fncel.2019.00550
- [17] Xiong H, Chen SJ, Lai L, et al. Modulation of miR-34a/SIRT1 signaling protects cochlear hair cells against oxidative stress and delays age-related hearing loss through coordinated regulation of mitophagy and mitochondrial biogenesis [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 79: 30-42. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.013
- [18] 张依, 王文俊, 杨安怀. SIRT1 激动剂白藜芦醇在眼部疾病中的研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(2): 151-156. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.070
ZHANG Yi, WANG Wenjun, YANG Anhuai. Research progress of SIRT1 activation by resveratrol in ocular diseases[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(2): 151-156. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.070
- [19] Pang JQ, Xiong H, Ou YK, et al. SIRT1 protects cochlear hair cell and delays age-related hearing loss via autophagy [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 80: 127-137. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.003
- [20] Li Q, Zang YZ, Sun ZW, et al. Long noncoding RNA Gm44593 attenuates oxidative stress from age-related hearing loss by regulating miR-29b/WNK1[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 573-582. doi:10.1080/21655979.2021.2012062
- [21] Hao SJ, Wang L, Zhao K, et al. Rs1894720 polymorphism in MIAT increased susceptibility to age-related hearing loss by modulating the activation of miR-29b/SIRT1/PGC-1 α signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 4975-4986. doi:10.1002/jcb.27773
- [22] Xie W, Shu T, Peng HS, et al. LncRNA H19 inhibits oxidative stress injury of cochlear hair cells by regulating miR-653-5p/SIRT1 axis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(3): 332-339. doi:10.3724/abbs.2022018
- [23] Su ZW, Xiong H, Pang JQ, et al. LncRNA AW112010 promotes mitochondrial biogenesis and hair cell survival; implications for age-related hearing loss [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 6150148. doi:10.1155/2019/

- 6150148
- [24] Kim HJ, Cao W, Oh GS, et al. Augmentation of cellular NAD⁺ by NQO1 enzymatic action improves age-related hearing impairment[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(5): e13016. doi:10.1111/acel.13016
- [25] Wu H, Sun HY, He ZH, et al. The effect and mechanism of 19S proteasome PSMD11/Rpn6 subunit in D-Galactose induced mimetic aging models[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 394(1): 112093. doi:10.1016/j.yexcr.2020.112093
- [26] Zhang Y, Huang X, Zhao XY, et al. Role of the ubiquitin C-terminal hydrolase L1-modulated ubiquitin proteasome system in auditory cortex senescence[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2017, 79(3): 153-163. doi:10.1159/000468944
- [27] Villalpando-Rodriguez GE, Gibson SB. Reactive oxygen species (ROS) regulates different types of cell death by acting as a rheostat[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021; 9912436. doi:10.1155/2021/9912436
- [28] Murthy AMV, Robinson N, Kumar S. Crosstalk between cGAS-STING signaling and cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(11): 2989-3003. doi: 10.1038/s41418-020-00624-8
- [29] Chen C, Zhang JY, Guo ZB, et al. Effect of oxidative stress on AIF-mediated apoptosis and bovine muscle tenderness during postmortem aging[J]. *J Food Sci*, 2020, 85(1): 77-85. doi:10.1111/1750-3841.14969
- [30] Wang L, Liu Y, Zhang X, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 864426. doi:10.3389/fncel.2022.864426
- [31] Lee YY, Gil ES, Jeong IH, et al. Heat shock factor 1 prevents age-related hearing loss by decreasing endoplasmic reticulum stress[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2454. doi:10.3390/cells10092454
- [32] Xu A, Shang WJ, Wang Y, et al. ALA protects against ERS-mediated apoptosis in a cochlear cell model with low citrate synthase expression[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 688: 108402. doi:10.1016/j.abb.2020.108402
- [33] Cai H, Han BA, Hu YJ, et al. Metformin attenuates the Dgalactose-induced aging process via the UPR through the AMPK/ERK1/2 signaling pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(3): 715-730. doi:10.3892/ijmm.2020.4453
- [34] Li HC, Lu MS, Zhang HW, et al. Downregulation of REST in the cochlea contributes to age-related hearing loss via the p53 apoptosis pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 343. doi:10.1038/s41419-022-04774-0
- [35] Zhu RZ, Li BS, Gao SS, et al. Luteolin inhibits H₂O₂-induced cellular senescence via modulation of SIRT1 and p53[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(4): 297-305. doi:10.4196/kjpp.2021.25.4.297
- [36] 楚敏, 阎希芮, 龚永昌, 等. 耳聋左慈丸对 H₂O₂ 损伤小鼠耳蜗基底膜 miR-34a 的作用及机制[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(12): 1757-1762. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.021
- CHU Min, YAN Xirui, GONG Yongchang, et al. Effects of Erlong Zuoci Wan on miR-34a in H₂O₂ damaged cochlear basilar membranes and mechanism research[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2021, 37(12): 1757-1762. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.021
- [37] 龚永昌, 李宁, 王艺蓉, 等. 耳聋左慈丸通过调节 miR-34a 对 HEI-OC1 听细胞自噬和凋亡的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 740-744
- GONG Yongchang, LI Ning, WANG Yirong, et al. Effects of Erlong Zuoci Pills on autophagy and apoptosis of HEI-OC1 cells by regulating miR-34a[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2022, 37(2): 740-744
- [38] He ZH, Li M, Fang QJ, et al. FOXG1 promotes aging inner ear hair cell survival through activation of the autophagy pathway[J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4341-4362. doi:10.1080/15548627.2021.1916194
- [39] Abdel Salam S, Mostafa F, Alnamshan MM, et al. Thymoquinone ameliorates age-related hearing loss in C57BL/6J mice by modulating Sirt1 activity and Bak1 expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112149. doi:10.1016/j.biopha.2021.112149
- [40] Zhao JJ, Li G, Zhao X, et al. Down-regulation of AMPK signaling pathway rescues hearing loss in TFB1 transgenic mice and delays age-related hearing loss[J]. *Aging*, 2020, 12(7): 5590-5611. doi:10.18632/aging.102977
- [41] Sánchez-Rodríguez C, Cuadrado E, Riestra-Ayora J, et al. Polyphenols protect against age-associated apoptosis in female rat cochleae[J]. *Biogerontology*, 2018, 19(2): 159-169. doi:10.1007/s10522-018-9747-7
- [42] Li J, Jia BW, Cheng Y, et al. Targeting molecular mediators of ferroptosis and oxidative stress for neurological disorders[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022: 3999083. doi:10.1155/2022/3999083
- [43] Chen X, Li D, Sun HY, et al. Relieving ferroptosis may partially reverse neurodegeneration of the auditory cortex[J]. *FEBS J*, 2020, 287(21): 4747-4766. doi: 10.1111/febs.15266
- [44] Zhang L, Hou NN, Chen B, et al. Post-translational modifications of p53 in ferroptosis: novel pharmacological targets for cancer therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 908772. doi:10.3389/fphar.2022.908772
- [45] Tian CW, Liu YF, Li ZS, et al. Mitochondria related cell death modalities and disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 832356. doi:10.3389/fcell.2022.832356