

基于肠道屏障-内耳轴信号通路假说下高脂饮食对听力受损研究进展

胡楠¹, 黄韵焯², 刘静³, 许芝彬⁴

1. 暨南大学附属第一医院 胃肠外科减重中心, 广东 广州 510630

2. 暨南大学附属第一医院 耳鼻喉头颈外科, 广东 广州 510630

3. 贵州省大方县人民医院 耳鼻喉科, 贵州 毕节 551699

4. 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院/国家呼吸医学中心/国家呼吸疾病临床研究中心/呼吸疾病国家重点实验室器官移植科, 广东 广州 510120

摘要:肥胖引发的并发症逐渐成为公共卫生的重点关注问题。除了心血管疾病等已知并发症外,肥胖与听力功能损害之间的正相关性特别是在高体质量指数人群中更为显著,未来仍需大量研究进一步推导验证早期干预和生活方式的改变是否能够降低听力损失的风险。高脂饮食作为肥胖症的重要诱因之一,可能存在未充分了解的机制影响听力。本文通过探讨高脂饮食如何通过破坏肠道屏障进而影响听力功能,对肠道屏障-内耳轴信号通路功能假说来进行综述。通过综合流行病学数据、动物实验和临床试验结果,深入分析高脂饮食导致的肠道菌群变化、肠道屏障功能损伤与听力下降之间的关联性。此研究结果不仅揭示肠道健康与听力之间的潜在联系,也为进一步理解生活方式因素如何通过肠道微生态系统影响远端器官功能提供新视角,对于促进跨学科研究、开发新的预防和治疗听力损失的策略具有借鉴意义。

关键词:肥胖症;肠道菌群;听力功能;肠道屏障;高脂饮食

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-3770(2025)05-0118-07

引用格式:胡楠,黄韵焯,刘静,等. 基于肠道屏障-内耳轴信号通路假说下高脂饮食对听力受损研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2025, 39(5):118-124. HU Nan, HUANG Yunye, LIU Jing, et al. Research progress on high fat diets and hearing loss based on the gut barrier- inner ear axis hypothesis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(5):118-124.

Research progress on high fat diets and hearing loss based on the gut barrier- inner ear axis hypothesis

HU Nan¹, HUANG Yunye², LIU Jing³, XU Zhibin⁴

1. Weight Loss Center of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

2. Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

3. Department of Otolaryngology, Dafang People's Hospital, Bijie 551699, Guizhou, China

4. Department of Organ Transplantation, National Key Laboratory of Respiratory Diseases, Guangzhou Institute of Respiratory Health, National Center for Respiratory Medicine, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China

Abstract: Obesity-related complications have become an increasingly important public health concern. In addition to well-known co-morbidities such as cardiovascular disease, recent research has shown a positive association between obesity and hearing impairment, which is more pronounced in individuals with a high body mass index. This finding highlights the need for further research to explore whether early intervention and lifestyle changes can reduce the risk of hearing loss. As a major contributor to obesity, a high-fat diet may involve mechanisms affecting hearing that are not yet fully understood. This review aims to investigate how a high-fat diet disrupts the gut barrier and subsequently affects hearing function, proposing and evaluating the gut barrier-internal ear axis hypothesis. By synthesising epidemiological data, animal experiments and clinical trial results, this review analyses in depth the links between high-fat diet-induced changes in gut microbiota, gut barrier dysfunction and hearing loss. The findings not only reveal potential links between gut health and hearing function, but also provide new insights into how lifestyle factors can influence distant

收稿日期:2024-07-22

基金课题:广东省自然科学基金-面上项目(2022A1515012217);广州市临床特色技术项目(2023C-TS17)

通信作者:许芝彬. E-mail:unignorable_xuzhibin@outlook.com

organ function through the gut microbiome. This understanding has significant implications for promoting interdisciplinary research and developing novel strategies for the prevention and treatment of hearing loss.

Key words: Obesity; Intestinal flora; Hearing function; Intestinal barrier; High-fat diet

听力损失对个人的生活质量、认知功能、社会情感发展以及整体健康有着深远的影响。2021 年世界卫生组织发布,到 2050 年将有近 25 亿人患有某种程度的听力损失,其中至少 7 亿人将需要康复服务^[1],经济负担也相当大^[2-3]。肥胖症能够诱发诸多并发症,不仅对患者的身心健康造成严重影响,同样也给社会经济带来了重大负担。多项流行病学研究显示,身体质量指数(body mass index, BMI)与听力损失之间存在正相关关系,提示肥胖可能是听力下降的一个重要风险因素^[4-7]。此外高脂饮食不仅是肥胖的主要原因之一,也与感觉神经性耳聋(sensorineural hearing loss, SNHL)风险增加有关^[8]。多项研究结果提示,内耳微血管病变、胰岛素信号传导受损、氧化应激(oxidative stress, OS)和血脂异常被认为是高脂饮食(high-fat diet, HFD)导致听力损失的潜在机制^[9-11]。高脂饮食可能通过破坏肠道微生物菌群进一步影响肠道屏障,从而影响内耳功能^[12]。关于肥胖如何通过炎症、遗传、内分泌等因素或这些因素的综合作用增加听力损失风险方面的研究,国外已有大量报道,但国内相关研究尚少。因此本文旨在汇总现有的文献研究,进一步探讨肠道菌群与内耳功能之间的联系,基于目前肠道屏障-内耳轴假说研究,为后续研究确立科学问题及研究方向。

1 高脂饮食与肠道屏障机制研究

肠道屏障(intestinal barrier, IB)是身体免疫系统的重要组成部分,通过阻止病原进入血液循环,保护身体免受环境挑战^[13]。肠黏膜上皮细胞(Intestinal Epithelial Cells, IECs)作为免疫系统与肠道腔室之间的屏障,保持一定地通透性。然而一旦肠道屏障功能受损,病原体及其代谢物便可渗透血液,引起免疫反应。而不健康的饮食习惯尤其是高脂饮食,可能削弱肠道防御,激活免疫系统^[14]。Caminero 等^[15]研究提示,这种胃肠道稳态的失衡可能引发肠道免疫炎症反应,导致肠易激综合症、乳糜泻、炎症性肠病等疾病,甚至影响远端器官功能。当这个屏障受损时,宿主免疫系统可以启动一系列对肠道环境的炎症反应,将宿主与肠道微生物组之间的共生关系转变为病理性的^[16]。因此肠道微生物的动态平衡对健康至关重要。

肠道菌群具有促炎和抗炎特性,抗炎细菌能够在健康状态下促进黏液产生和闭合蛋白等紧密连接蛋白的表达,维护肠道屏障完整性。肠道菌群还与体质量减轻、炎症减少和提高胰岛素敏感性相关联,相对而言促炎细菌则通过产生内毒素引发炎症。促炎和抗炎共生的肠道菌群中,抗炎肠道微生物能够将复杂的碳水化合物转化为短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA),其中包括对维持肠道健康至关重要的丁酸盐,SCFA 在激活与抑制炎症反应和参与多种代谢路径中发挥关键作用^[17]。丁酸盐特别有助于防止代谢紊乱,并通过维持肠道屏障完整性,减少脂多糖通过肠上皮的转移^[18]。此外,丁酸盐通过改变肠道菌群的组成,有助于防止高脂饮食诱导的肥胖。通过激活核转录因子-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 和抑制促炎的 NF- κ B 途径^[19],丁酸盐在抗炎作用中发挥了重要作用。它还通过抑制干扰素- γ (IFN- γ) 信号传导,进一步抑制炎症反应^[20]。

Turnbaugh 等^[21]研究已证实,高脂饮食诱导的肥胖与菌群失调密切相关,体现在微生物群总体减少和肠道通透性增加。肠道的高通透性可能导致促炎微生物溶质等有毒物质渗透至血液中。诱发身体激活先天性和适应性免疫系统来引发急性炎症反应。但高脂饮食如何导致肠道屏障破坏目前尚未明确。主流观点认为,高脂饮食影响了肠道顶端连接复合体(intestinal apical junctional complexes, AJC)的表达和分布,进而导致胃肠道高通透性的产生。Poritz 等^[22]通过小鼠模型研究观察到,炎症性肠病诱发小鼠肠黏膜中肠道通透性增加,以及顶端连接复合体中紧密连蛋白表达降低。也有部分专家达成共识,高脂饮食显著增加胆汁酸的产生和分泌,胆汁酸通过乳化肠腔内脂肪并暴露其于脂肪酶介导的消化过程中,从而破坏胃肠道的黏膜层^[23-24]。

既往研究显示,高脂饮食通过脂多糖转换机制触发肠道高通透性^[25],脂多糖通过直接调控紧密连接的结构、激活 Toll 样受体 4-CD14(Toll-like receptors 4-CD14, TLR4-CD14)介导的 NF κ B 激活以及导致肠上皮细胞功能障碍,进而引发肠道高通透性^[26]。脂多糖中的脂质 A 部分,含有支链短链脂肪酸,是肠上皮细胞和免疫细胞中促炎的 TLR4-CD14 信号复合体的结合位点^[27]。此外,脂多糖还

可通过脂质 A 尾部,被包裹在胆固醇微粒中,这些微粒负责从肠道运输膳食脂肪至血液,引发全身炎症反应^[28]。因此,膳食脂肪能够提高血清中的脂多糖水平,引起内毒素血症。

2 肠道菌群与听力功能的相关性研究

肠道微生物菌群通过若干条信号通路与大脑产生信号冲动,并且通过肠道微生物群多种机制影响听力功能,形成微生物-肠-大脑信号轴通路(microbiota-gut-brain message axis, MGBMA)^[29]。这些信号通路途径包括色氨酸代谢、迷走神经-微生物代谢产物、免疫系统及其介导的炎症反应。肠道微生物与宿主组织之间的相互作用可导致化学趋化因子、细胞因子、神经递物、内分泌信号、神经肽及内毒素(例如脂多糖)的释放。这些分子随后能够穿越血液和淋巴系统,影响内耳的血-迷路屏障(blood-labyrinth barrier, BLB)的完整性,从而引起内耳的炎症反应。尽管研究已经揭示了这些信号轴的潜在联系,仍需进一步探索其在实际病理生理机制中的具体作用。

近来研究发现,膳食中的炎症因素与感音神经性听力损失(sensorineural hearing loss, SNHL)有显著关联^[30]。一项孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析显示,某些特定的肠道菌群可能通过增加炎症反应和肠道通透性,进一步影响听力健康^[31]。在这项研究中,研究者通过全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据筛选出与 34 种饮食偏好和 211 种肠道菌群相关的独立单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs),作为工具变量来评估其与 SNHL 之间的因果关系。使用反向方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)作为主要分析工具,MR 分析结果显示,富含鱼类的饮食显著降低了 SNHL 的风险($OR = 0.87, 95\% CI = 0.81-0.93, P < 0.001$),然而,这些结果主要基于特定人群的 GWAS 数据,研究的普适性仍有待进一步验证。更大规模、多样性更高的人群研究将有助于确认这些关联的强度和一致性。有研究提出了“炎症饮食(inflammatory diet, ID)”的概念,指那些能够引发或加剧全身炎症反应的食物或饮食模式,通常包括高能量、高脂肪、高糖且膳食纤维含量较低的食物。这些饮食可以通过改变肠道菌群、增加肠道渗透性以及促进促炎因子的释放,导致系统性炎症。炎症饮食的长期影响不仅限于局部炎症,而是通过慢性低度炎症影响多个器官,包括内耳。这一现象突显了炎症饮食作为听力

损伤风险因素的复杂性。未来研究应重点探讨哪些饮食成分具有最强的促炎效应,以及如何通过饮食调整来减轻这些负面影响。研究发现炎症性饮食则与 SNHL 风险增加显著相关($OR = 1.25, 95\% CI = 1.15-1.35, P < 0.001$)。此外,敏感性分析(包括 MR-Egger 回归和加权中位数法)未发现明显的多效性或异质性问题,这表明分析结果的稳健性。研究还识别了与 SNHL 显著相关的 6 种肠道菌群,RikenellaceaeRC9 与肥胖和炎症相关,可能通过加剧肠道通透性增加听力损失的风险;Porphyromonadaceae 被认为与肠道通透性增加和炎症性疾病相关;Bifidobacterium 尽管通常与抗炎相关,但在这项研究中反而显示出与 SNHL 风险增加相关的正效应;炎症饮食会减少 Flavonifractor 丰度,进而影响葡萄糖稳态和加重全身性炎症;Oscillospira 可能通过改变脂质代谢和肠道健康对 SNHL 产生影响;而 Lactobacillus 尽管通常认为是有益菌群,但在某些炎症状态下可能产生负面效应。需要注意的是,关于这些肠道菌群与 SNHL 之间的具体作用机制仍不完全清楚。虽然某些菌群如 RikenellaceaeRC9 与肥胖和炎症的关系得到了较为充分的研究,但如何通过肠道-内耳轴影响听力功能仍需要进一步的实验和机制性研究。此外,不同个体的肠道菌群组成差异巨大,菌群变化对听力功能的影响可能具有个体特异性,这使得菌群与 SNHL 关联的广泛性和因果性仍需更多的验证。大多数宿主与微生物的互动发生在肠壁中,通过分子交换介导肠道与免疫系统之间的沟通。肠上皮细胞在先天免疫系统的响应中发挥关键作用,能够释放促炎和抗炎的细胞因子与化学趋化因子,而派尔集合淋巴结(Peyer patch)中的 B 细胞则负责产生免疫球蛋白。肠上皮的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)能够识别特定微生物的独特分子模式,并通过 TLR4 等信号通路激活促炎反应^[32]。

此外某些共生细菌的代谢产物(如短链脂肪酸和脂多糖)能够通过直接或间接的机制调节先天免疫系统,这些代谢产物还能够通过血液运输至远端器官(如内耳),通过影响血-迷路屏障的完整性,直接导致耳蜗炎症,从而加剧听力损失。这一理论为“肠道-内耳轴”提供了支持,表明肠道微生物群失衡可能通过全身炎症和代谢失调间接影响耳蜗的功能。然而,未来研究仍需进一步探讨不同细菌代谢产物对内耳健康的具体作用,以确定肠道菌群如何通过系统性调节耳蜗的炎症和免疫反应。尽管这些机制仍需进一步研究,但已有的证据能够说明肠道

屏障-内耳轴信号通路可能存在,强调了肠道微生物群在维持听力功能中的关键作用。

3 肠道微生物群与内耳功能交互作用的机制研究

肠道微生物通过调节宿主的免疫反应、代谢产物的产生以及炎症反应通路,间接影响耳蜗功能,进而可能导致听力功能受损。具体机制上,肠道微生物群失衡可通过增加肠道通透性和促进促炎因子(如脂多糖 LPS)进入血液循环,进而引发系统性炎症。这种全身性炎症与内耳的免疫反应之间的联系正逐渐被揭示。肠道微生物失衡可能导致全身性炎症状态,这种炎症状态通过血液循环可以影响血-迷路屏障(the blood-labyrinth barrier, BLB)的完整性,类似于肠道微生物影响血脑屏障作用。随着 BLB 的功能受损,耳蜗内的免疫反应和代谢环境将被改变,导致进一步的听力损伤。破坏血-迷路屏障的完整性可能会让有害物质渗透到内耳,引发炎症反应,从而影响听力和平衡功能。因此,维护肠道微生物群的健康平衡不仅对整体健康有益,还可能为保护内耳功能提供新的干预策略。

3.1 BLB 生理功能肠道屏障-内耳轴信号机制

内耳的构造相当复杂故称为迷路,包括骨迷路和膜迷路两部分^[33]。这些结构对于维持内耳的稳态及听觉传导起到重要作用。研究表明,内耳具备与大脑类似的先天免疫系统,因此其同样易受肠道微生物群的影响^[34]。耳蜗包含一个复杂的血管系统,维持细胞代谢和内耳电位,是听觉感觉转换的驱动力。BLB 通过限制分子渗透耳蜗,起到保护作用,这与大脑中的血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能类似^[35]。耳蜗侧壁的血管纹状体和螺旋韧带是研究 BLB 功能的主要区域,这些区域的血管内皮细胞通过紧密连接形成屏障的第一道防线,限制外界溶质进入内耳。同时,周围血管驻留的巨噬细胞和周细胞构成了第二道防线,它们负责维持组织稳态,清除外来蛋白质,并在组织损伤时启动炎症反应^[36]。与肠道屏障类似,BLB 的完整性对于防止外界病原体 and 促炎因子的进入至关重要。肠道微生物群失衡可能通过增加系统性炎症、破坏 BLB 完整性而进一步导致耳蜗损伤。

炎症是一种自限性的生理过程,旨在阻止进一步的损害和感染。然而,慢性低度的炎症状态常见于肥胖和代谢疾病,这些疾病与耳蜗功能退化之间的关系也日益明确。持续的低度慢性炎症未得到控制时,会导致更多的组织损伤和功能退化。这种慢

性炎症是与年龄相关的听力损失(age-related hearing loss, ARHL)和 SNHL 的基础病理过程之一^[37]。耳蜗的急性炎症过程涉及两个部分:初始的免疫反应和随后的修复过程,包括从天然免疫系统的快速响应到适应性免疫系统的激活。在这些过程中,促炎因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β)发挥了重要作用,而这些因子也常与肠道微生物失衡和系统性炎症状态有关联。一项研究表明,低度的系统性炎症与 ARHL 之间存在明显的关联^[38]。促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 被认为在这一过程中发挥了关键作用,促使了与年龄相关的细胞退化。然而,慢性炎症与 SNHL 之间的具体机制尚不完全清楚。

研究表明长期的高脂饮食增加了听力损失的风险,这种关系产生的原因,一部分可通过肠道屏障-内耳轴信号路径来解释^[39]。越来越多的证据显示,饮食诱导的肥胖和代谢病存在关联。例如,Scinicariello 等^[6]发现,与正常体质量青少年相比,肥胖青少年高频听力损失的患病率显著更高。另一项横断面研究提示,高体质量指数和肥胖增加了感音神经性听力损失的风险^[40]。这些发现突出了肥胖和高体质指数对耳蜗血液供应和听力健康的潜在影响。此外,炎症性肠病和乳糜泻等肠道疾病也增加了 SNHL 的风险^[41]。这些疾病的共同特征是肠道炎症和微生物群失衡,因此推测肠道健康通过调节系统性炎症和代谢途径,可能间接影响内耳功能和听力损失。进一步理解肠道屏障-内耳轴信号通路的作用机制,对于开发预防和治疗 SNHL 的新策略具有重要意义。

3.2 耳蜗先天免疫与血-迷路屏障炎症机制

肠道微生物群的失衡不仅通过全身性炎症影响其他远端器官,也可能通过系统性炎症对耳蜗的免疫反应和 BLB 产生直接影响。耳蜗的先天免疫系统是防御促炎因子的关键机制,而 BLB 则是耳蜗内的保护性屏障。当肠道屏障受损,促炎因子通过血液循环到达耳蜗,可能破坏 BLB 的完整性,进而引发耳蜗的免疫反应和炎症反应。

耳蜗的先天免疫系统在抵抗病原体和外源性压力引起的细菌性及无菌性炎症中扮演着重要角色。炎症的发生源于病原体识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),这些受体能够识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)^[42]。PRRs 的激活导致促炎细胞因子的增加,吸引白细胞到达炎症部位,清除细胞残骸和外来抗原,促进受损细胞结构的凋亡,

这是清除感染和开始组织修复过程的重要步骤^[43]。在耳蜗中,促炎反应虽有助于早期免疫防御,但其长期激活可能导致过度炎症,进而导致组织损伤和听力下降。这与肠道微生物群失衡所诱发的慢性全身炎症具有相似的病理机制。血-迷路屏障限制浸润性白细胞从血液中的渗出,以减少炎症导致的耳蜗损伤^[44]。然而有研究证据表明,在耳蜗炎症期间,血-迷路屏障的功能可能受到损害,其限制免疫细胞和炎症或感染因子进入耳蜗的能力可能会下降,进而加剧耳蜗损伤^[45]。这种功能障碍加剧炎症反应,提示炎症经由肠道屏障-内耳轴信号通路影响获得性听力损失的机制。这些机制进一步证明了肠道微生物群失衡可能通过多重途径加剧耳蜗炎症,并导致听力功能的恶化。

Dhukhwa 等^[46]通过大鼠模型,观察到噪声暴露后耳蜗内特定分子的表达变化。包括 NADPH 氧化酶 3 (NADPH Oxidase 3, NOX3)、瞬时受体电位香草酮 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、可诱导的一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX2)。在暴露 48 h 后,这些分子的表达上调,其中 TRPV1 和 TNF- α 的表达在 21 d 时进一步显著升高,表明持续的炎症反应未得到解决可导致耳蜗细胞损伤和凋亡,最终可能导致听力损失。此外,TRPV1 通道的慢性激活引起耳蜗结构中表达这些通道的细胞内 Ca^{2+} 的积累,这提示了 Ca^{2+} 超载与细胞凋亡和炎症反应的增加密切相关,这一现象在许多组织中已被观察到^[47]。因此, Ca^{2+} 的失衡可能是耳蜗组织损伤和听力损失的重要机制之一,这也进一步证明了耳蜗内的慢性炎症如何通过肠道屏障-内耳轴机制影响听力功能

3.3 高脂饮食引起的肥胖间接导致听力功能受损

肠道微生物失衡,尤其是高脂饮食引起的肠道屏障功能障碍,可能通过破坏 BLB,加剧内耳炎症反应,从而引发听力损失^[48]。研究发现,高脂饮食诱导的肥胖是发生胰岛素抵抗的主要危险因素,也是 2 型糖尿病的临床表现之一,这些代谢异常通过影响耳蜗的血液微循环和神经元功能,进一步加剧听力下降。Hwang 等^[49]在小鼠模型中发现了微血管病性改变,耳蜗中血管纹状层 (stria vascularis, SV) 的血管壁出现厚度增加。肥胖小鼠耳蜗血管的直径减小和壁厚增加,可能导致 SV 萎缩,缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)、TNF- α 、NF- κ B、半胱天冬酶和细胞凋亡诱导因子在肥胖小

鼠螺旋神经节和螺旋韧带 (spiral ligament, SL) 中的表达水平显著升高,指示了慢性高脂饮食引起的慢性全身炎症是胰岛素信号传导减少、肥胖、神经退行性变和听力损失的关键机制。血脂异常特别是胆固醇和脂筏 (Lipid Raft) 在耳蜗血管中的积聚,也可能是听力损失的原因之一^[50]。脂筏可能与内皮细胞膜中产生 ROS 的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (niacinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶相互作用,诱导 ROS 过量产生,进一步导致耳蜗组织细胞凋亡。肥胖及其引发的胰岛素抵抗可能通过减少耳蜗血流和增加听觉血管灌注障碍,导致耳蜗缺血和感音神经及分泌组织受损。

这些因素共同作用,加剧了耳蜗的炎症状态和听力损害。此外,肠道菌群失衡还与血糖调节异常和胰岛素信号的损害有关,这些代谢异常也可能通过影响耳蜗的血液微循环和神经元功能,进一步加剧听力下降。因此,肠道微生物失衡通过促进系统性炎症反应,损害血-迷路屏障的完整性以及影响代谢健康,构成了一条潜在的肠道屏障-内耳轴信号通路,链接了肠道健康与听力健康。这一调控机制,提示了通过调节肠道菌群平衡、改善肠道健康可能成为预防和治疗代谢性听力损失的新策略。

4 小 结

肥胖和听力受损都是目前全球普遍面临的严重挑战。未能及时识别和应对听力损失不仅会在各个生命周期严重降低个体的生活质量,如影响语言发展、减少社交参与、损害经济自立和教育机会,还会增加长期认知衰退和痴呆的风险。因此,关注高脂饮食和高脂饮食诱发的肥胖,采取适当的干预措施是减轻听力受损疾病整体负担的关键。本综述通过强调肠道微生物失衡与内耳炎症之间的联系,推测肥胖和高脂饮食可能通过肠道屏障-内耳轴的机制影响听力功能,尽管这需要进一步的实验验证,但这一新颖视角不仅为研究肠道健康与听力之间的相互作用提供了基础,也为开发预防和治疗策略提供了新的方向,增加了未来通过营养和生活方式的调整来减少听力损失的可能性,为全球广泛存在的肥胖和听力损失问题提供了新的解决方案。

参考文献:

- [1] Chadha S, Kamenov K, Cieza A. The world report on hearing, 2021 [J]. Bull World Health Organ, 2021, 99 (4): 242-242A. doi:10.2471/BLT.21.285643
- [2] Global costs of unaddressed hearing loss and cost-effec-

- tiveness of interventions [R]. Geneva: World Health Organization, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254659/1/9789241512046-eng.pdf?ua=1> [cited 2020 Nov 26]
- [3] 曲伸, 林紫薇. 中国肥胖症临床研究与实践的现状 & 展望[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(11): 909-916. doi:10.3760/cma.j.cn311282-20230403-00149
- QU Shen, LIN Ziwei. Current status and outlook of clinical research and practice on obesity in China[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2023, 39(11): 909-916. doi:10.3760/cma.j.cn311282-20230403-00149
- [4] Croll PH, Voortman T, Vermooij MW, et al. The association between obesity, diet quality and hearing loss in older adults[J]. *Aging*, 2019, 11(1): 48-62. doi:10.18632/aging.101717
- [5] Hu HH, Tomita K, Kuwahara K, et al. Obesity and risk of hearing loss: a prospective cohort study[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(3): 870-875. doi:10.1016/j.clnu.2019.03.020
- [6] Scinicariello F, Carroll Y, Eichwald J, et al. Association of obesity with hearing impairment in adolescents[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1877. doi:10.1038/s41598-018-37739-5
- [7] Yang JR, Hidayat K, Chen CL, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of hearing loss: a meta-analysis and systematic review of observational study[J]. *Environ Health Prev Med*, 2020, 25(1): 25. doi:10.1186/s12199-020-00862-9
- [8] Tavanai E, Rahimi V, Khalili ME, et al. Age-related hearing loss: an updated and comprehensive review of the interventions[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2024, 27(3): 256-269. doi:10.22038/IJBMS.2023.72863.15849
- [9] Lee YY, Ha J, Kim YS, et al. Abnormal cholesterol metabolism and lysosomal dysfunction induce age-related hearing loss by inhibiting mTORC1-TFEB-dependent autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17513. doi:10.3390/ijms242417513
- [10] Gopinath B, Sue CM, Flood VM, et al. Dietary intakes of fats, fish and nuts and olfactory impairment in older adults[J]. *Br J Nutr*, 2015, 114(2): 240-247. doi:10.1017/S0007114515001257
- [11] Gopinath B, Flood VM, Teber E, et al. Dietary intake of cholesterol is positively associated and use of cholesterol-lowering medication is negatively associated with prevalent age-related hearing loss[J]. *J Nutr*, 2011, 141(7): 1355-1361. doi:10.3945/jn.111.138610
- [12] Kociszewska D, Chan J, Thorne PR, et al. The link between gut dysbiosis caused by a high-fat diet and hearing loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13177. doi:10.3390/ijms222413177
- [13] 杨靖源, 蒙俊, 杨堃. 肠紧密连接蛋白与肠道屏障功能[J]. 医学综述, 2022, 28(2): 235-239. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2022.02.005
- YANG Jingyuan, MENG Jun, YANG Kun. Intestinal tight junction protein and intestinal barrier function[J]. *Medical Recapitulate*, 2022, 28(2): 235-239. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2022.02.005
- [14] 王安洋, 李超友, 薛刚, 等. 肠道菌群与甲状腺疾病的关系[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(1): 132-139. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.482
- WANG Anyang, LI Chaoyou, XUE Gang, et al. Relationship between intestinal flora and thyroid diseases[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(1): 132-139. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.482
- [15] Caminero A, Pinto-Sanchez MI. Host immune interactions in chronic inflammatory gastrointestinal conditions [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020, 36(6): 479-484. doi:10.1097/MOG.0000000000000673
- [16] Li DF, Yang MF, Xu J, et al. Extracellular vesicles: the next generation theranostic nanomedicine for inflammatory bowel disease [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 3893-3911. doi:10.2147/IJN.S370784
- [17] Van K, Burns JL, Monk JM. Effect of short-chain fatty acids on inflammatory and metabolic function in an obese skeletal muscle cell culture model[J]. *Nutrients*, 2024, 16(4): 500. doi:10.3390/nu16040500
- [18] Bach Knudsen KE, Lærke HN, Hedemann MS, et al. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1499. doi:10.3390/nu10101499
- [19] Ferrer-Picón E, Dotti I, Corraliza AM, et al. Intestinal inflammation modulates the epithelial response to butyrate in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(1): 43-55. doi:10.1093/ibd/izz119
- [20] Silva JPB, Navegantes-Lima KC, Oliveira ALB, et al. Protective mechanisms of butyrate on inflammatory bowel disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(35): 4154-4166. doi:10.2174/1381612824666181001153605
- [21] Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice[J]. *Sci Transl Med*, 2009, 1(6): 6ra14. doi:10.1126/scitranslmed.3000322
- [22] Poritz LS, Garver KI, Green C, et al. Loss of the tight junction protein ZO-1 in dextran sulfate sodium induced colitis[J]. *J Surg Res*, 2007, 140(1): 12-19. doi:10.1016/j.jss.2006.07.050
- [23] Yin C, Zhong RQ, Zhang WD, et al. The potential of bile acids as biomarkers for metabolic disorders[J]. *Int J*

- Mol Sci, 2023, 24 (15): 12123. doi: 10.3390/ijms241512123
- [24] Stenman LK, Holma R, Korpela R. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18 (9): 923-929. doi:10.3748/wjg.v18.i9.923
- [25] Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, et al. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: a review [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11 (1): 77-91. doi:10.1093/advances/nmz061
- [26] Cao ST, Zhang QH, Wang CC, et al. LPS challenge increased intestinal permeability, disrupted mitochondrial function and triggered mitophagy of piglets [J]. *Innate Immun*, 2018, 24 (4): 221-230. doi: 10.1177/1753425918769372
- [27] Stephens M, von der Weid PY. Lipopolysaccharides modulate intestinal epithelial permeability and inflammation in a species-specific manner [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11 (3): 421-432. doi:10.1080/19490976.2019.1629235
- [28] Tomassen MMM, Govers C, Vos AP, et al. Dietary fat induced chylomicron-mediated LPS translocation in a bicameral Caco-2cell model [J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 4. doi:10.1186/s12944-022-01754-3
- [29] Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-gut-brain axis; new therapeutic opportunities [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 477-502. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628
- [30] Wang X, Pan L, Gu JY, et al. Associations between gut microbiota and alcohol abuse: a Mendelian randomisation and bioinformatics study [J]. *J Mol Neurosci*, 2024, 74(3): 80. doi:10.1007/s12031-024-02259-7
- [31] Wang YX, Nie JY, Yan KG, et al. Inflammatory diet, gut microbiota and sensorineural hearing loss: a cross-sectional and Mendelian randomization study [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1458484. doi: 10.3389/fnut.2024.1458484
- [32] Xie YY, Fang C, Lu LH, et al. Extract of *Tinospora sinensis* alleviates LPS-induced neuroinflammation in mice by regulating TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 337 (Pt 1): 118807. doi:10.1016/j.jep.2024.118807
- [33] Shi XR. Pathophysiology of the cochlear intrastrial fluid-blood barrier (review) [J]. *Hear Res*, 2016, 338: 52-63. doi:10.1016/j.heares.2016.01.010
- [34] Mammano F. Inner ear connexin channels: roles in development and maintenance of cochlear function [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(7): a033233. doi:10.1101/cshperspect.a033233
- [35] Semyachkina-Glushkovskaya O, Esmat A, Bragin D, et al. Phenomenon of music-induced opening of the blood-brain barrier in healthy mice [J]. *Proc Biol Sci*, 2020, 287(1941): 20202337. doi:10.1098/rspb.2020.2337
- [36] Ito T, Kurata N, Fukunaga Y. Tissue-resident macrophages in the stria vascularis [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 818395. doi:10.3389/fneur.2022.818395
- [37] Gupta S, Curhan SG, Curhan GC. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident hearing loss [J]. *Ear Hear*, 2019, 40(4): 981-989. doi:10.1097/AUD.0000000000000678
- [38] Lassale C, Vullo P, Cadar D, et al. Association of inflammatory markers with hearing impairment; the English Longitudinal Study of Ageing [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 83: 112-119. doi:10.1016/j.bbi.2019.09.020
- [39] Denton AJ, Godur DA, Mittal J, et al. Recent advancements in understanding the gut microbiome and the inner ear axis [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2022, 55(5): 1125-1137. doi:10.1016/j.otc.2022.07.002
- [40] Hwang JH, Wu CC, Hsu CJ, et al. Association of central obesity with the severity and audiometric configurations of age-related hearing impairment [J]. *Obesity*, 2009, 17(9): 1796-1801. doi:10.1038/oby.2009.66
- [41] Kociszewska D, Vlajkovic SM. The association of inflammatory gut diseases with neuroinflammatory and auditory disorders [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2022, 14(2): 8. doi:10.31083/j.fbe1402008
- [42] Roh JS, Sohn DH. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases [J]. *Immune Netw*, 2018, 18 (4): e27. doi:10.4110/in.2018.18.e27
- [43] Hu BH, Zhang CL, Frye MD. Immune cells and non-immune cells with immune function in mammalian cochlea [J]. *Hear Res*, 2018, 362: 14-24. doi:10.1016/j.heares.2017.12.009
- [44] Wang XL, Gu JY, Xu K, et al. Sound conditioning strategy promoting paracellular permeability of the blood-labyrinth-barrier benefits inner ear drug delivery [J]. *Bioeng Transl Med*, 2024, 9 (1): e10596. doi:10.1002/btm2.10596
- [45] Jiang H, Wang XH, Zhang JH, et al. Microvascular networks in the area of the auditory peripheral nervous system [J]. *Hear Res*, 2019, 371: 105-116. doi:10.1016/j.heares.2018.11.012
- [46] Dhukhwa A, Bhatta P, Sheth S, et al. Targeting inflammatory processes mediated by TRPV1 and TNF- α for treating noise-induced hearing loss [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 444. doi:10.3389/fncel.2019.00444