

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.17.007

文章编号 : 1005-8982 (2025) 17-0040-07

综述

听力损失相关的NOX家族蛋白研究进展*

洪银珊, 郑童婕, 樊于温, 刘明东, 薛玥, 温子贤, 翟晓燕
(延安大学延安医学院, 陕西 延安 716000)

摘要: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶(NOX)家族蛋白通过调控活性氧(ROS)的生成参与多种基础细胞生理过程, 更与多种人类疾病的发生、发展密切相关。在内耳中, ROS作为关键信号分子, 参与调控内耳细胞的代谢活动、信号传导等重要生理过程。当ROS生成失衡, 引发级联氧化应激反应, 会导致内耳细胞结构和功能的损伤。这种氧化应激机制是多种听力损失(如噪声性耳聋、老年性耳聋、药物性耳聋等)的共同病理基础。作为细胞内ROS产生的主要来源之一, NOX家族蛋白通过介导氧化应激反应, 在听力系统的发育或功能维持中扮演着重要角色。这一作用机制提示了NOX家族蛋白可能是防治听力损失的重要潜在靶点。该文综述了NOX家族蛋白在听觉系统中的功能和机制, 以及靶向NOX家族蛋白的药物研发进展, 期望对推动NOX靶向治疗、改善患者听力提供参考。

关键词: 听力损失; NOX家族蛋白; 氧化应激; 内耳; 基因治疗

中图分类号: R764.4

文献标识码: A

Research progress on NOX/DUOX family proteins in auditory physiology and pathogenesis*

Hong Yin-shan, Zheng Tong-jie, Fan Yu-wen, Liu Ming-dong, Xue Yue, Wen Zi-xian, Zhai Xiao-yan
(Medical School of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

Abstract: The NOX family proteins, as core components of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidases, regulate the production of reactive oxygen species (ROS) to mediate fundamental cellular physiological processes and are critically implicated in the pathogenesis of various human diseases. Within the inner ear, ROS serve as pivotal signaling molecules involved in modulating essential physiological functions such as metabolic activities and signal transduction in auditory cells. However, dysregulated ROS generation triggers cascading oxidative stress responses, leading to progressive structural and functional damage in cochlear cells. Studies demonstrate that such oxidative stress mechanisms constitute a common pathological basis for multiple forms of hearing loss, including noise-induced hearing loss, age-related hearing loss, and ototoxic drug-induced hearing loss. As primary intracellular sources of ROS, NOX family proteins play crucial roles in auditory system development and functional maintenance by mediating oxidative stress pathways. This mechanistic involvement highlights NOX family proteins as promising therapeutic targets for hearing loss intervention. This review systematically elucidates the functional roles and molecular mechanisms of NOX family proteins in the auditory system, establishing a foundation for comprehensively deciphering their pathophysiological contributions to hearing impairment. Targeting NOX family proteins holds significant potential for developing novel therapeutic agents and intervention strategies to ameliorate auditory dysfunction in clinical settings.

Keywords: hearing loss; NOX family proteins; oxidative stress; inner ear; gene therapy

收稿日期: 2025-03-15

*基金项目: 国家自然科学基金(No: 82360223); 博士科研启动基金(No: YAU202507648); 延安大学科研项目(No: D2024065)

[通信作者] 翟晓燕, E-mail: zhaixy@yau.edu.cn; Tel: 17392909824

听力在人类交流与社会互动中扮演着至关重要的角色, 听力损失是发病率最高的感觉障碍。作为人类信息交互的核心感知通道, 听力损失已被世界卫生组织列为全球疾病负担的重要构成部分, 其导致的社交障碍显著降低了患者的生活质量^[1]。根据报道, 听力损失目前影响着全球超过15亿人, 其中4.3亿人有中度至重度听力损失, 到2050年, 预计将有近25亿人有不同程度的听力损失^[2]。

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶(NOX)家族蛋白包含NOX1~NOX5及双氧化酶(dual oxidase, DUOX)1、2共7个亚型, 其核心功能是NADPH氧化生成超氧阴离子O₂⁻和过氧化氢H₂O₂等活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[3]。在听力的正常发育、维持及涉及听力障碍的进程中, NOX家族发挥着复杂而关键的作用。NOX家族产生的适量ROS作为正常生理信号, 参与细胞代谢调节, 维持内耳氧化还原稳态。而ROS生成过量时, 细胞内抗氧化防御系统便会被激活, 该系统包含超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等, 其共同协作以维持ROS的动态平衡。哺乳动物耳蜗毛细胞作为听力感受器细胞是不可再生的^[4], 其高代谢需求很大程度上依赖线粒体产生的能量, 而毛细胞线粒体很容易受到过量ROS损伤, 因此病理情况下, NOX产生过量ROS会损伤听觉感受器细胞, 导致患者出现不可逆的听力损失。研究表明, 年龄增长、噪声暴露或药物(如顺铂)等因素均可通过干扰NOX家族蛋白的表达及活性, 导致ROS水平升高和氧化应激反应失衡, 进而引发听力损失^[5]。

目前, NOX家族蛋白在听力损失领域的研究呈明显的亚型特异性分布。现有证据表明, NOX2、NOX3、NOX4和DUOX2是听觉系统中研究较为深入的几大亚型。本综述系统梳理了NOX家族蛋白的分子结构和组织分布特点, 重点关注与听力损失具有明确实验证据和临床相关性的NOX亚型, 以期在此基础上, 随着新技术的进步, 在未来揭示更多NOX亚型在内耳中的表达与功能, 为听力损失的精准治疗提供潜在靶点, 实现临床转化价值。

1 NOX家族蛋白的分子结构与组织分布

NOX家族是一类多次跨膜蛋白家族, 具有多个保守的结构域, 包括N端跨膜区、胞质侧黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)和NADPH结合域。其N端是多个跨膜α-螺旋结构域(NOX1~NOX5含有6次跨膜结构域, DUOX1、DUOX2含有7次跨膜结构域), 这些跨膜结构域能将NOX蛋白定位到细胞质膜或细胞器膜上, 在膜表面参与电子传递和ROS形成^[6]。在跨膜区中嵌入的2个血红素基团(分别位于第3和第5跨膜螺旋)是血红素结合结构域(Heme-Binding Domain), 介导电子从胞质侧递至膜外的氧分子。C端位于胞质侧, 包含多个结构域, 依次是FAD和NADPH结合结构域。FAD结合结构域结合FAD, 作为电子传递中间体, 接受来自NADPH的电子。NADPH结合结构域结合NADPH, 为整个氧化还原反应提供电子来源, 启动反应链。除了这几个共同的结构域外, 某些NOX蛋白还有其独特的一些调节结构域, 例如, NOX5蛋白N端有4个钙离子结合EF手形结构域, 其氧化酶性受到细胞内钙离子浓度的调节, 细胞内钙离子浓度升高时, NOX5构象变化而被激活产生ROS, 而NOX1~NOX4需依赖其他调节亚基(如p22^{phox})才能被激活。DUOX1、DUOX2N端有2个EF手形结构域和1个过氧化物酶样结构域, 也可通过结合钙离子激活酶活性, 产生活性氧如H₂O₂^[7]。NOX家族蛋白因其不同的组织分布和激活机制, 在机体不同组织发挥各自的功能。这些成员在组织分布和生理功能上存在一定的特异性^[8]。例如, NOX1在结肠上皮细胞、血管平滑肌细胞等多种细胞中表达, 参与细胞增殖、血管张力调节等生理过程; NOX2主要表达于吞噬细胞, 在免疫防御中发挥核心作用; NOX3在内耳组织中高度表达, 与听觉功能的维持密切相关; NOX4广泛分布于肾脏、血管内皮细胞等, 参与肾素分泌调节、血管稳态维持; NOX5主要在睾丸、大脑等组织中表达, 其活性受钙离子浓度调控; DUOX1和DUOX2主要表达于呼吸道上皮细胞、甲状腺等组织, 参与宿主防御和甲状腺激素合成^[9~12]。

2 听力损失相关的NOX家族关键蛋白

2.1 NOX2蛋白

NOX2作为NADPH氧化酶家族的成员之一,在人类中由NOX2基因编码。NOX2在吞噬细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞等)中表达,其产生的ROS可以作为信号分子,参与细胞内的信号转导过程^[11]。VLAHOS等^[13]的研究表明NOX2亚型的激活会促进由低致病性到高致病性的甲型流感病毒引起的肺部氧化应激、炎症、损伤和功能障碍,阻碍病毒清除。ANSARI等^[14]研究发现,在轻度认知障碍患者的大脑2个半球中,NOX活性均有所增加,并且在轻度/中度阿尔茨海默病患者中仍处于较高水平。此外,NOX2的关键亚基p47^{phox}和p67^{phox}的膜定位表明,NOX2的激活在轻度认知障碍中可能有所升高,并且随着阿尔茨海默病病情的发展进入更严重的阶段而持续升高,从而产生过量的ROS,使氧化应激水平升高^[14]。在听力损失中,NOX2也发挥了重要的作用。

DU等^[15]在注射D-半乳糖引起的衰老大鼠模型中发现,大鼠蜗腹侧核的H₂O₂水平和NOX2及其相应亚基P22^{phox}、P47^{phox}和P67^{phox}的表达显著增加,大鼠的蜗腹侧核中氧化应激的典型生物标志物8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHDG)水平和线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)共同缺失的积累也显著增加,还观察到线粒体超微结构损伤、三磷酸腺苷水平下降、线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)丧失及Caspase-3激活。该研究表明NOX2介导的氧化应激造成的线粒体损伤和中枢神经系统中Caspase-3依赖性的细胞凋亡可能是年龄相关性(或老年性)耳聋的原因之一。在氨基糖苷类抗生素诱导的耳聋模型中,QI等^[16]发现,新霉素造成的耳聋就是由NOX2产生过量ROS引起外耳毛细胞损伤所致。顺铂是常见的治疗癌症的药物,其严重的耳毒性限制了其的使用。顺铂会引起耳蜗ROS的生成,通过p38-MAPK通路诱导细胞凋亡,也可以通过炎症信号途径触发耳蜗内的一连串炎症反应,从而引起内耳毛细胞死亡并最终导致听力损失^[17]。在顺铂诱导的耳聋模型中,MA等^[18]发现在小鼠耳蜗毛细胞

系(house ear institute-organ of corti 1, HEI-OC1)中,具有抗炎、抗凋亡和抗氧化作用的银杏内酯B能减少NOX2和p47^{phox}表达,同时降低核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)表达,且阻止了顺铂诱导的蛋白激酶B(Akt)磷酸化减少,这证明银杏内酯B通过Akt-Nrf2-HO-1途径减少了ROS产生,抑制顺铂激活的线粒体凋亡,降低顺铂诱导的耳毒性。

以上研究表明,NOX2在年龄相关性听力损失和药物诱导的耳蜗细胞毒性引发的听力损失中均扮演重要角色,而针对NOX2相关机制的研究,无论是对于深入理解听力损失的发病机制,还是开发相应的预防和治疗手段,都具有重要的理论和实际意义。

2.2 NOX3蛋白

NOX3是NADPH氧化酶家族中较为独特的成员,其具有组织特异性表达和对氧化应激的高度敏感性。与家族其他成员(如广泛分布于免疫细胞的NOX2)不同,NOX3在正常生理状态下主要富集于内耳(尤其是耳蜗的毛细胞、支持细胞及血管纹)和部分神经组织中。在正常生理条件下,NOX3产生的低水平ROS可能参与内耳信号传导和离子通道调控,例如通过调节钾离子循环维持耳蜗内电位,从而保障声音信号的高效传递^[19]。然而,当内耳暴露于噪声、耳毒性药物(如顺铂)或随年龄增长出现代谢衰退时,NOX3的表达或活性会异常升高,细胞内Ca²⁺浓度升高也会触发EF手形构象变化,进而导致ROS生成,Rac1通过结合NOX3的胞内域,增强其ROS生成能力,导致ROS过量累积,引发氧化应激级联反应——损伤线粒体DNA、破坏毛细胞静纤毛结构,甚至触发细胞凋亡^[20]。

MOHRI等^[10]通过复制NOX3-Cre;tdTomato(NOX3-Cre敲入小鼠,NOX3被Cre重组酶取代)小鼠模型,确定了NOX3在小鼠耳蜗支持细胞、外毛细胞、内毛细胞和螺旋神经节神经元中表达,并且NOX3表达随顺铂的使用、年龄的增加及噪声侵害而增加,小鼠表现出外毛细胞的凋亡。MUKHERJEA等^[21]研究发现顺铂处理大鼠耳蜗后,耳蜗中NOX3表达增加,导致毛细胞线粒体功能障

碍和凋亡。使用NOX抑制剂(如apocynin)或NOX3特异性siRNA可减少ROS产生并保护听力功能。NOX3在顺铂耳毒性中起核心作用,靶向抑制NOX3可能减轻化疗药物引起的听力损失。基于上述结果,推测NOX3可能在顺铂引起的耳毒性机制中起到连接氧化应激、细胞炎症与凋亡的作用。因此,开发NOX3特异性抑制有望成为临床防治耳毒性药物的一种有效策略。

MOHRI等^[10]对野生与NOX3-KO小鼠做了不同年龄听力检测,发现野生小鼠相比敲除小鼠更容易随着年龄增大表现出听力损失尤其是高频听力损失,其研究发现NOX3能通过促进ROS合成而减少毛细胞带状突触数量。NOX3驱动的氧化应激是年龄相关性听力损失的重要机制,抗氧化干预可能延缓老年性耳聋进展。

ROUSSET等^[22]研究发现缺乏NOX3或其关键亚基p22^{phox}的小鼠,在8~16 kHz、116~120 dB环境下,每天2 h单次噪声暴露后的第7天,与野生型同窝小鼠相比,听力恢复更明显。BÁNFI等^[23]也发现暴露于高强度噪声(110 dB 1 h)后,野生型小鼠耳蜗中NOX3表达显著上调,伴随ROS水平升高和毛细胞凋亡,而NOX3-KO小鼠的毛细胞损伤和听力阈值偏移显著减轻。以上研究表明功能性NOX3的缺失可增强噪声创伤后的听力恢复阶段,这为药物或分子干预打开了一个临床窗口,为预防噪声引起的听力损失提供了一定依据。

由此可见,NOX3通过氧化应激方式参与噪声、衰老、药物(如顺铂)及遗传因素引起的听力损失,靶向NOX3的抗氧化干预(如抑制剂、基因沉默或抗氧化剂)在动物模型中展现出显著保护作用。

2.3 NOX4蛋白

NOX4蛋白广泛分布于内皮细胞、成纤维细胞和肾小管上皮细胞等多种细胞中,也可通过生成ROS在细胞信号传导、氧化应激和炎症反应中发挥关键作用^[24]。有报道表明,NOX4通过产生H₂O₂,激活转化生长因子β信号通路,促使成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,从而加剧肺、肝等组织的纤维化进程^[25]。针对NOX4的小分子抑制剂(如GLX7013114)在动物模型中显示出抗纤维化效果,为临床治疗提供了潜在方向。NOX4通过对氧化应激和炎症的调控在纤维化、癌症、心血管疾病、神经

退行性疾病和代谢性疾病中发挥重要作用。NOX4在听觉系统中的相关研究较少,有研究发现NOX4与噪声性听力损失和药物所致听力损失关系密切。

MORIOKA等^[26]通过构建表达人NOX4的转基因小鼠系(NOX4-TG)复制了ROS过量生产的动物模型,并在NOX4-TG小鼠的耳蜗中检测到过量ROS产生,但在正常条件下其表现出正常的听力功能。而一旦暴露于强烈噪声时,NOX4-TG小鼠则表现出听力功能脆弱性,尤其是在高频声音中,伴有耳蜗外毛细胞的损失,表明NOX4与噪声性听力损失相关;此外,还发现NOX4过表达可上调HEK293细胞的热休克蛋白47水平。热休克蛋白47可能是一种内源性抗氧化因子,能够补偿体内慢性ROS的过度暴露,并对抗ROS相关的听力损失。高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box 1, HMGB1)作为一种炎性介质,其活性会因氧化还原修饰而变化,这种变化与ROS的生成有关。SHIH等^[27]给小鼠腹膜内注射HMGB1抗体后再进行白噪声暴露,发现小鼠的ROS及NOX4水平降低,听力阈值变化和外毛细胞丢失情况显著改善,表明该方法可能有治疗噪声性听力损失的潜力。

KIM等^[28]发现顺铂会诱导HEI-OC1细胞中NOX1和NOX4表达,用NOX抑制剂单独抑制NOX1或NOX4表达能消除顺铂诱导的细胞的ROS产生和凋亡,表明顺铂耳毒性中由激活NADPH氧化酶产生部分ROS是与NOX4有关的。

以上研究表明在噪声引起的听力损失及顺铂诱导的耳蜗细胞毒性所引发的听力损失中,NOX4都发挥着关键作用。

2.4 DUOX2蛋白

DUOX2负责编码一种从滤泡上皮细胞顶膜催化产生H₂O₂的酶,这对于甲状腺球蛋白酪氨酸残基的碘化是必不可少的,在甲状腺激素合成、先天免疫应答及细胞信号传导中起关键作用^[29]。DUOX2主要在上皮细胞(如甲状腺、呼吸道和胃肠道)中表达,与伴侣蛋白DUOXA2相结合形成异源二聚体后发挥作用^[30]。当其发生突变或功能异常时常导致多种疾病,如先天性甲状腺功能减退症、慢性炎症性肠病和呼吸道感染等。DUOX2在听力损失中的相关研究较少,但近年来某些学者的研究表明了DUOX2不仅在甲状腺等上皮细胞中表达,也在耳蜗的毛细

胞、支持细胞等与听力相关的细胞中有一定量的表达。

JOHNSON 等^[31]的研究指出, Duox2^{thyd/thyd} 突变小鼠表现出甲状腺激素生成障碍伴随严重的听力损伤, 这种纯合突变小鼠 DUOX2 第 674 氨基酸由 V 变成 G 导致蛋白结构变异, 可能通过影响与其成熟因子 DUOXA2 的相互作用, 干扰 H₂O₂合成, 导致甲状腺激素合成障碍, 同时该突变小鼠还出现内沟和螺旋器形成延迟、盖膜异常增厚等内耳结构的畸形变异, 引起听力损失。此外, PEIXOTO 等^[32]在 1 例先天性甲状腺功能减退症伴中重度进行性感音神经性听力损失的患者中发现 DUOX2 基因的纯合变异: DUOX2 变体 c.1709A > T (p.Q570L) 导致过氧化物酶样结构域中一个高度保守的氨基酸发生非保守替换, 该变体与 DUOX2 活性降低有关。此外, 也曾有报道显示噪声诱导的 NOX1 和 DUOX2 表达上调可能与耳蜗损伤有关, 抑制 NADPH 氧化酶或成为治疗噪声性听力损失的一种新途径^[33]。

综上所述, DUOX2 作为 NOX 家族的重要组成部分, 在听力发育过程中发挥着重要作用。其发生基因纯合突变时, 可能通过影响甲状腺激素的生物合成过程, 导致甲状腺激素合成障碍, 间接干扰内耳毛细胞的正常发育与功能成熟, 最终导致听力损失。这种机制提示 DUOX2 基因缺陷可能是先天性听力损失的重要致病因素。但是, DUOX2 是否通过调控 H₂O₂合成调控内耳氧化应激进而调控听力发育或维持则需要更深入的研究。

3 靶向 NOX 家族蛋白的药物研发进展

近几十年来的研究表明, 氧化应激是多种获得性感音神经性听力损失的共同病理特征^[10]。NADPH 氧化酶家族作为哺乳动物体内产生 ROS 酶的重要来源与氧化应激导致的听力损失密切相关^[34]。其中 NOX3 被证实是氧化损伤的核心介质, 也可能是几种性感音神经性听力损失的共同治疗靶点^[22]。从听力损失的病理机制来看, 噪声性聋(最为常见)和药物性聋(顺铂诱导为主)均与 NOX 家族调控的 ROS 失衡密切相关。噪声暴露可诱导耳蜗中 DUOX2 和 NOX1 异常上调, 从而促进超氧自由基等 ROS 大量生成, 进而攻击耳蜗内的毛细胞和支持细胞, 导致细胞结构破坏及听觉信号传导障碍, 最终

干扰耳蜗正常听觉功能^[33]。在顺铂耳毒性机制中, NOX1、NOX3 和 NOX4 的表达上调, 显著增加细胞内 ROS 生成, 通过激活 p38-MAPK 通路, 引发氧化应激反应, 导致毛细胞凋亡及听力损失^[35]。

针对上述机制, NOX 家族蛋白抑制剂开发包括两大方向: 非特异性抑制剂(泛 NOX 抑制剂, 如二苯基氯化碘盐)和特异性抑制剂(亚型选择性抑制剂)。尽管二苯基氯化碘盐通过抑制 NOX 活性抑制 ROS 生成, 可在一定程度上保护听觉毛细胞免受顺铂损伤及减轻噪声性听力损失, 但其特异性差, 可能存在细胞代谢干扰、剂量把控困难等局限性^[33]。相比之下, 特异性抑制剂如 NOX3 siRNA 可通过降低 NOX3 表达发挥耳蜗细胞保护作用, KR-22332[3-氨基-3-(4-氟苯基)-1H-喹啉-2,4-二酮, 一种新型合成化合物]则通过抑制线粒体功能障碍和 ROS 生成预防耳毒性, 银杏内酯 B 和杨梅素等抗氧化剂通过清除自由基与调控 NOX 活性亦具有耳蜗保护功能, 这些特异性抑制剂在耳聋的干预策略中展现出更佳的前景^[36-37]。值得注意的是, NOX 抑制剂展现出多靶点调控潜力已延伸到多系统疾病, 如 NOX4 抑制剂 GLX351322 可阻断肝癌的癌相关成纤维细胞活化、人参皂苷 Rg1 通过调节 NOX4/ROS 轴延缓肾纤维化进程, 这些跨学科发现可以为听力损失的治疗提供新的借鉴思路。

总之, 在未来研究中, 可通过 CRISPR-Cas 系统进行高通量基因系统性筛选^[38], 深入探究 NOX 蛋白相关耳聋治疗的潜在效果。通过联合基因编辑技术与靶向给药系统, 有望实现特异性 ROS 调控, 为重度或极重度听力损失患者提供突破性的治疗效果。

4 总结与展望

近年来, NOX 家族蛋白在听力损失中的“双刃剑”作用受到国际学术界的广泛关注^[7]。NOX3 作为内耳特异性表达 NOX 蛋白, 生理状态下其适度激活可以维持耳蜗正常功能, 但过度活化则会通过 p38-MAPK 通路调控氧化应激, 引起毛细胞死亡。病理状态如噪声、衰老或药物刺激等会导致 NOX2 和 NOX4 依赖性氧化应激, 前者可能导致线粒体损伤及能量代谢紊乱, 后者则在衰老过程中激活 Caspase-3 依赖性细胞凋亡途径加速毛细胞退

化^[27,39]。值得注意的是,近年来发现NOX家族的重要成员DUOX2也可能通过改变内耳毛细胞的氧化还原环境,影响毛细胞存活,最终影响听力^[31]。

靶向NOX家族的干预策略展现出强大的转化潜力。虽然NOX家族蛋白抑制剂在多种听力损失动物模型中展现出良好的治疗效果,但在临床中依然面临亚型选择性不足及药物递送效率低下等难题^[22]。目前针对NOX相关通路设计的药物,在应对听力损失问题上各有优劣。相较于传统干预手段的症状缓解策略(如助听器,虽能部分改善听力,但无法从根本上解决内耳病变问题),新兴的基因治疗策略通过CRISPR-Cas系统针对性调控NOX家族蛋白相关基因,在精确维持氧化平衡及内耳再生方面展现出独特优势,为患者带来更多希望^[40]。然而,NOX基因的调控复杂性、潜在脱靶效应及治疗安全性仍是临床转化治疗所面临的重要挑战。

未来研究应聚焦于创新性结合,从NOX家族蛋白在听力损失发病机制的分子通路入手,联合基因治疗,开发靶向NOX的精准疗法。例如,以基础研究系统阐明耳蜗中NOX亚型的特异性分布及功能机制为切入点,结合临床前动物模型的验证结果及临床试验数据,进一步通过与新兴纳米技术结合包裹药物靶向递送等,在转化医学层面推进耳聋相关疾病的创新治疗策略。这些跨学科的多领域创新研究将会推动NOX靶向治疗迈向新模式,为患者带来更多有效治疗手段。

参考文献:

- [1] GBD 2019 Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the global burden of disease study 2019[J]. Lancet, 2021, 397(10278): 996-1009.
- [2] CHADHA S, KAMENOV K, CIEZA A. The world report on hearing, 2021[J]. Bull World Health Organ, 2021, 99(4): 242-242A.
- [3] 薛嘉虹, 朱参战, 胡艳超, 等. ABCG1在肿瘤坏死因子 α 诱导的氧化应激中的机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(11): 14-19.
- [4] 陈杰, 高下. HATH1基因的重组腺病毒转染新生小鼠耳蜗成纤维细胞的初步研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(6): 24-27.
- [5] MANIACI A, la VIA L, LECHIEN J R, et al. Hearing loss and oxidative stress: a comprehensive review[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(7): 842.
- [6] OGOBO B C, GRABOVYY U V, MAINI A, et al. Architecture of the NADPH oxidase family of enzymes[J]. Redox Biol, 2022, 52: 102298.
- [7] VERMOT A, PETIT-HÄRTLEIN I, SMITH S M E, et al. NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(6): 890.
- [8] WARD J, ZHANG S S, SIKORA A, et al. VEO-IBD NOX1 variant highlights a structural region essential for NOX/DUOX catalytic activity[J]. Redox Biol, 2023, 67: 102905.
- [9] LIU X Y, SHI Y T, LIU R, et al. Structure of human phagocyte NADPH oxidase in the activated state[J]. Nature, 2024, 627(8002): 189-195.
- [10] MOHRI H, NINOYU Y, SAKAGUCHI H, et al. Nox3-derived superoxide in cochleae induces sensorineural hearing loss[J]. J Neurosci, 2021, 41(21): 4716-4731.
- [11] ZHOU R, CHEN S H, ZHAO Z, et al. Complement C3 enhances LPS-elicited neuroinflammation and neurodegeneration via the Mac1/NOX2 pathway[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(9): 5167-5183.
- [12] 卢彩红, 朱锦明, 李蕾, 等. 子痫前期孕妇外周血NOX2和胎盘组织中NOX2、ROS的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(12): 79-85.
- [13] VLAHOS R, SELEMIDIS S. NADPH oxidases as novel pharmacologic targets against influenza A virus infection[J]. Mol Pharmacol, 2014, 86(6): 747-759.
- [14] ANSARI M A, SCHEFF S W. NADPH-oxidase activation and cognition in Alzheimer disease progression[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(1): 171-178.
- [15] DU Z, YANG Q, LIU L, et al. NADPH oxidase 2-dependent oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in the ventral cochlear nucleus of D-galactose-induced aging rats[J]. Neuroscience, 2015, 286: 281-292.
- [16] QI M H, QIU Y, ZHOU X Y, et al. Regional up-regulation of NOX2 contributes to the differential vulnerability of outer hair cells to neomycin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(2): 110-116.
- [17] ZHENG Z W, NAN B Y, LIU C, et al. Inhibition of histone methyltransferase PRMT5 attenuates cisplatin-induced hearing loss through the PI3K/Akt-mediated mitochondrial apoptotic pathway[J]. J Pharm Anal, 2023, 13(6): 590-602.
- [18] MA W J, HU J, CHENG Y, et al. Ginkgolide B protects against cisplatin-induced ototoxicity: enhancement of Akt-Nrf2-HO-1 signaling and reduction of NADPH oxidase[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 75(5): 949-959.
- [19] HERB M. NADPH oxidase 3: beyond the inner ear[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(2): 219.
- [20] ZHAO T Y, WANG Y N, LI Z, et al. Associations of noise kurtosis, genetic variations in NOX3 and lifestyle factors with noise-induced hearing loss[J]. Environ Health, 2020, 19(1): 13.
- [21] MUKHERJEA D, JAJOO S, KAUR T, et al. Transtympanic administration of short interfering (si)RNA for the NOX3

- isoform of NADPH oxidase protects against cisplatin-induced hearing loss in the rat[J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 13(5): 589-598.
- [22] ROUSSET F, NACHER-SOLER G, KOKJE V B C, et al. NADPH oxidase 3 deficiency protects from noise-induced sensorineural hearing loss[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 832314.
- [23] BÁNFI B, MALGRANGE B, KNISZ J, et al. NOX3, a superoxide-generating NADPH oxidase of the inner ear[J]. J Biol Chem, 2004, 279(44): 46065-46072.
- [24] ZIMNOL A, SPICKER N, BALHORN R, et al. The NADPH oxidase isoform 1 contributes to angiotensin II-mediated DNA damage in the kidney[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(7): 586.
- [25] ZHANG Y, TANG H M, LIU C F, et al. TGF- β 3 induces autophagic activity by increasing ROS generation in a NOX4-dependent pathway[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 3153240.
- [26] MORIOKA S, SAKAGUCHI H, YAMAGUCHI T, et al. Hearing vulnerability after noise exposure in a mouse model of reactive oxygen species overproduction[J]. J Neurochem, 2018, 146(4): 459-473.
- [27] SHIH C P, KUO C Y, LIN Y Y, et al. Inhibition of cochlear HMGB1 expression attenuates oxidative stress and inflammation in an experimental murine model of noise-induced hearing loss[J]. Cells, 2021, 10(4): 810.
- [28] KIM H J, LEE J H, KIM S J, et al. Roles of NADPH oxidases in cisplatin-induced reactive oxygen species generation and ototoxicity[J]. J Neurosci, 2010, 30(11): 3933-3946.
- [29] WANG F Q, ZANG Y C, LI M M, et al. DUOX2 and DUOX4 variants confer susceptibility to thyroid dysgenesis and gland-*in situ* with congenital hypothyroidism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 237.
- [30] GRASBERGER H, MAGIS A T, SHENG E, et al. DUOX2 variants associate with preclinical disturbances in microbiota-immune homeostasis and increased inflammatory bowel disease risk[J]. J Clin Invest, 2021, 131(9): 141676.
- [31] JOHNSON K R, MARDEN C C, WARD-BAILEY P, et al. Congenital hypothyroidism, dwarfism, and hearing impairment caused by a missense mutation in the mouse dual oxidase 2 gene, *Duox2*[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(7): 1593-1602.
- [32] PEIXOTO DE BARCELOS I, LI D, WATSON D, et al. Multiple independent gene disorders causing Bardet-Biedl syndrome, congenital hypothyroidism, and hearing loss in a single Indian patient[J]. Brain Sci, 2023, 13(8): 1210.
- [33] VLAJKOVIC S M, LIN S C Y, WONG A C Y, et al. Noise-induced changes in expression levels of NADPH oxidases in the cochlea[J]. Hear Res, 2013, 304: 145-152.
- [34] ROUSSET F, NACHER-SOLER G, COELHO M, et al. Redox activation of excitatory pathways in auditory neurons as mechanism of age-related hearing loss[J]. Redox Biol, 2020, 30: 101434.
- [35] RAMKUMAR V, MUKHERJEA D, DHUKHWA A, et al. Oxidative stress and inflammation caused by cisplatin ototoxicity[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(12): 1919.
- [36] BAHALOO M, REZVANI M E, FARASHAHI YAZD E, et al. Effect of myricetin on the gene expressions of NOX3, TGF- β 1, prestin, and HSP-70 and anti-oxidant activity in the cochlea of noise-exposed rats[J]. Iran J Basic Med Sci, 2020, 23(5): 594-599.
- [37] SHIN Y S, SONG S J, KANG S U, et al. A novel synthetic compound, 3-amino-3-(4-fluoro-phenyl)-1H-quinoline-2, 4-dione, inhibits cisplatin-induced hearing loss by the suppression of reactive oxygen species: *in vitro* and *in vivo* study[J]. Neuroscience, 2013, 232: 1-12.
- [38] HRYHOROWICZ M, LIPIŃSKI D, ZEYLAND J. Evolution of CRISPR/Cas systems for precise genome editing[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 14233.
- [39] PENG Z, ZHAO C L, YANG Z J, et al. D-galactose-induced mitochondrial oxidative damage and apoptosis in the cochlear stria vascularis of mice[J]. BMC Mol Cell Biol, 2023, 24(1): 27.
- [40] ZOU B, MITTAL R, GRATI M, et al. The application of genome editing in studying hearing loss[J]. Hear Res, 2015, 327: 102-108.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 洪银珊, 郑童婕, 樊于温, 等. 听力损失相关的NOX家族蛋白研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(17): 40-46.

Cite this article as: HONG Y S, ZHENG T J, FAN Y W, et al. Research progress on NOX/DUOX family proteins in auditory physiology and pathogenesis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(17): 40-46.