

脐带间充质干细胞在噪声性耳聋 听力保护中的作用

廖康^{1,2} 潘明杰¹ 李美华¹ 何四海¹ 祝园平² 姜鸿彦^{2*}

【摘要】目的 探讨人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)经尾静脉注射对噪声性耳聋小鼠听力和耳蜗毛细胞的干预作用。**方法** 通过hUC-MSCs的原代分离与培养,获得具有间充质干细胞特性的细胞群。选取6周龄听力正常的雄性C57BL/6J小鼠15只,将其随机分为对照组、噪声暴露组、噪声暴露+hUC-MSCs组各5只。3组小鼠分别在噪声暴露前1 d及暴露后第1、3、7、14 d进行听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)测试,评估听力阈值。实验结束后,以颈椎脱位法处死小鼠,取出耳蜗进行固定、脱钙和基底膜铺片,再使用Alexa Flour 488-Phalloidin和4',6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸盐(4',6-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride, DAPI)进行免疫荧光染色,评估听觉毛细胞损伤情况。**结果** 人脐带中分离培养出的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有贴壁生长特性、符合鉴定标准。噪声暴露后,噪声暴露组、噪声暴露+hUC-MSCs组短声,8、16、32 kHz时ABR阈值均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。噪声暴露+hUC-MSCs组短声,8、16 kHz时ABR阈值低于噪声暴露组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。噪声暴露+hUC-MSCs组32 kHz时ABR阈值与噪声暴露组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。噪声暴露后,噪声暴露组与噪声暴露+hUC-MSCs组耳蜗顶回OHCs仍排列整齐,无明显缺失,中回OHCs可见部分缺失,底回OHCs大量缺失,残余OHCs排列明显不规则,噪声暴露+hUC-MSCs组中回、底回OHCs损伤程度轻于噪声暴露组,小鼠耳蜗OHCs缺失率从顶回至底回呈现指数增加趋势,噪声暴露+hUC-MSCs组OHCs缺失率低于噪声暴露组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 经尾静脉注射间充质干细胞,可有效改善噪声暴露小鼠的听觉功能,减轻耳蜗毛细胞损伤。

【关键词】 噪声性耳聋;脐带间充质干细胞;听力保护;耳蜗毛细胞

Protective Effects by Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells against Noise-Induced Hearing Loss

LIAO Kang^{1,2}, PAN Mingjie¹, LI Meihua¹, HE Sihai¹, ZHU Yuanping², JIANG Hongyan^{2*}

(College of Clinical Medicine, Hainan Medical University, Haikou 571199, China)

【Abstract】Objective To investigate the therapeutic potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) in mitigating noise-induced hearing loss and cochlear hair cell damage in mice. **Methods** hUC-MSCs were isolated from human umbilical cords and cultured, and a cell population with mesenchymal stem cell characteristics was established. Fifteen six-weeks-old male C57BL/6J mice with normal hearing thresholds were randomly divided a control, a noise exposure only and a noise exposure + hUC-MSCs treatment group. Auditory brainstem responses (ABRs) were tested on the day before noise exposure and on days 1, 3, 7 and 14 post-exposure to assess hearing thresholds. Following the experiment, mice were euthanized by cervical dislocation, and the cochlea was extracted for fixation, decalcification, and basilar membrane preparation. Immunofluorescence staining with Alexa Flour 488-Phalloidin and 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) was then performed to assess the damage to auditory hair cells. **Results** The MSCs isolated from human umbilical cords demonstrated adherent growth characteristics and met the criteria for identification. Following noise exposure, ABR thresholds were significantly higher in the noise exposure and noise exposure + treatment groups than in the control group with no noise exposure at 8, 16 and 32 kHz ($P<0.05$), although thresholds in the noise exposure + treatment group were significantly lower than in the

DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2025.01.022

基金项目: 国家自然科学基金项目(81960191); 海南省自然科学基金项目(823RC558); 海南省重大科技项目(ZDKJ2021040)

作者单位: 1 海南医科大学(海口 571199); 2 海南省人民医院(海南医科大学附属海南医院)耳鼻咽喉头颈外科

作者简介: 廖康, 硕士研究生, 研究方向: 噪声性耳聋及干细胞治疗

*通信作者: 姜鸿彦, Email: hyjiangus@163.com

noise exposure only group at 8 and 16 kHz ($P < 0.05$), but not at 32 kHz ($P > 0.05$). In both the noise exposure and noise exposure + treatment groups, outer hair cells (OHCs) were neatly arranged without significant loss in the apex, but showed partial loss in the middle turn and substantial loss in the basal turn, with the remaining OHCs showing irregular patterns. Damage to OHCs in the middle and basal turns in the noise exposure + treatment group was less severe than that in the noise exposure only group. Loss of OHCs increased exponentially from the apex to the basal turn, and was less severe in the noise exposure + treatment group than in the noise exposure only group ($P < 0.05$).

Conclusion Intravenous administration of mesenchymal stem cells effectively improves hearing function and reduces cochlear hair cell damage in mice exposed to noise.

【Key words】 noise-induced hearing loss; umbilical cord mesenchymal stem cells; hearing protection; cochlear hair cell

噪声性耳聋(noise induced hearing loss, NIHL)是常见的感音神经性听力损失类型之一,主要由长时间噪声暴露导致内耳毛细胞或听觉神经损伤^[1]。根据世界卫生组织2021年发布的《全球听力报告》,全球约有15亿人受到听力损失的影响,听力损失已成为全球最主要的致残因素之一。约20%的听力损失是由噪声暴露所致^[2]。证据表明,长期低强度噪声暴露可加速年龄相关性听力下降,引发社交孤立感和心理抑郁,严重影响个人生活品质,同时加重社会经济负担^[3-5]。当前医学实践尚未发现针对噪声性耳聋确凿有效的治疗方法。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类中胚层来源的多能干细胞,包括骨髓、脂肪、脐带、胎盘和羊水等,具备多向分化潜能、低免疫原性和免疫调节能力,可迁移至炎症损伤区域,减轻细胞凋亡并促进组织修复^[6-10]。MSCs分泌的多种细胞因子,可有效治疗炎症、缺血再灌注损伤和神经退行性变疾病^[11-13]。然而,目前鲜有MSCs应用于噪声性耳聋防治方面的相关研究。由于脐带组织富含间充质干细胞,且获取不存在伦理争议,不受供体年龄影响,人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)已成为目前应用最广泛的类型之一^[14]。本研究旨在利用小鼠模型,探究hUC-MSCs对噪声性耳聋的干预效果,为噪声性耳聋的防治提供新的策略及数据支撑。

1 资料与方法

1.1 材料及试剂

人脐带组织由海南省人民医院产科提供,新生儿为健康、足月、剖宫产儿,产妇身体健康,乙肝、丙肝、梅毒和艾滋病等血清病原学检测均呈阴性。DMEM/F12培养液、0.25% Trypsin-EDTA(胰酶)均购自美国

Gibco公司。胎牛血清购自武汉普赛诺生命科技有限公司。流式抗体均购自eBioscience公司。hUC-MSCs成脂和成骨诱导分化培养试剂购自赛业生物科技有限公司。本研究经海南省人民医院医学伦理委员会审批([2023]310)。

1.2 实验动物及分组

本研究使用6周龄SPF级雄性C57BL/6J小鼠15只,体质量19~25 g,购自长沙天勤生物技术有限公司(生产许可证号SCXK[湘]2022-0011),饲养于海南医科大学实验动物中心(许可证号SYXK[琼]2017-0013)。实验小鼠听力阈值正常,耳廓反射灵敏。小鼠饲养1周后,随机分为3组,每组5只。对照组:正常条件饲养,不接受噪声暴露,与其他组小鼠同时注射等体积的无菌磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)。噪声暴露组:噪声暴露前1 d起,经尾静脉注射等量无菌PBS。噪声暴露+hUC-MSCs组:噪声暴露前1 d起,经尾静脉注射hUC-MSCs细胞悬液200 μ L,约 1×10^6 个细胞,1次/d,连续注射5 d。

1.3 噪声暴露

将清醒状态下的小鼠暴露于频率8~20 kHz、响度100 dB SPL的窄带噪声中2 h,建立噪声性耳聋动物模型。噪声由Audacity多轨音频编辑器软件制作而成。

1.4 hUC-MSCs培养

1.4.1 hUC-MSCs原代分离培养

将脐带使用含有1%双抗的生理盐水充分洗涤后,将华通氏胶剪碎至2~3 mm³组织块,均匀分布至100 mm细胞培养皿内,加入MSCs完全培养基,置于37 $^{\circ}$ C、5%的CO₂的培养箱内。待贴壁细胞爬出后,移除组织块,用胰酶消化离心,收集后标记为原代hUC-MSCs。

1.4.2 hUC-MSCs 标记物鉴定

将 hUC-MSCs 传代培养至第 4 代, 使用胰酶进行消化离心, 加入 PBS 溶液重悬, 调整细胞浓度, 加入 5 支 1.5 mL 的 EP 管中, 分别加入不同荧光素标记的单克隆抗体: CD90、CD105、CD73、CD34、HLA-DR, 振荡混匀后在 4 °C 条件下避光孵育 30 min。再次离心, 除去未结合抗体, 进行流式细胞术检测。

1.4.3 hUC-MSCs 诱导分化

将第 4 代 hUC-MSCs 接种至 6 孔板中培养, 待细胞汇合度达到 70% 时, 更换为诱导分化培养液培养约 2 周, 使用 4% 多聚甲醛固定细胞后, 进行油红 O 或茜素红染色, 在显微镜下观察 hUC-MSCs 诱导为脂或骨组织的情况。

1.5 听力阈值检测

使用美国 Tucker Davis Technology (TDT) System III 及 SigGen/Biosig 测听设备在隔声屏蔽室内测定小鼠听性脑干反应 (auditory brainstem response, ABR) 阈值。测听前, 经腹腔注射 3% 戊巴比妥钠 (45 mg/kg) 对小鼠进行麻醉, 刺激小鼠无反应后进行听力测定。分别选择短声及频率为 8、16、32 kHz 的短纯音作为刺激声音。起始强度 90 dB SPL, 以 5 或 10 dB 逐次递减, 以引出 I 波的最低强度为 ABR 阈值。各组小鼠分别在噪声暴露前 1 d 和噪声暴露后第 1、3、7、14 天测定听力。

1.6 耳蜗基底膜铺片和毛细胞免疫荧光染色

使用颈椎脱臼法处死各组小鼠, 断头, 取出听泡, 以 4% 多聚甲醛溶液固定, 4 °C 过夜。再以 10% 乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 溶液脱钙。在显微镜下取出耳蜗侧壁及盖膜, 分离出耳蜗蜗轴及基底膜。耳蜗基底膜经 3% Triton100-X 处理、PBS 漂洗后, 加入 10% 的山羊血清封闭抗体 30 min; 充分漂洗后, 先加入 1% Alexa Fluor 488-Phalloidin 避光孵育 30 min; 再加入 0.1% 的 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸盐 (4', 6-diamidino-2'-phenylindole dihydrochloride, DAPI) 染核, 避光孵育 10 min。依次将耳蜗基底膜平铺于载玻片中央荧光凝胶中, 封片保存。使用 20× 倒置荧光显微镜计数耳蜗毛细胞, 同时测量记录基底膜全长, 计算每 0.5 mm 基底膜外毛细胞的丢失率, 据此绘制耳蜗毛细胞图。

1.7 统计学方法

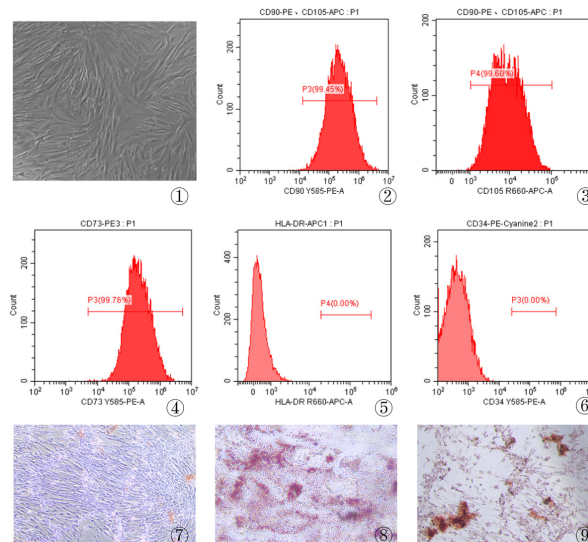
采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 *t* 检验, 多组比较根据是否符合正态分布及方差齐性选定单因素

方差分析 (one-factor ANOVA), 根据在各个时间点不同组的听力阈值使用 Boferroni 法进行两两组比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 hUC-MSCs 的原代培养

脐带组织块培养至第 8~12 天, 可观察到其边缘处大量细胞贴壁生长, 形态不一, 多呈长梭形 (图 1①)。传代培养至第 4 代时, 流式细胞术结果显示, 细胞表面标志物 CD90、CD105 及 CD73 均呈高表达, 阳性率依次为 99.45%、99.60% 及 99.76%, 但并不表达 CD34 和 HLA-DR (图 1②~图 1⑥)。细胞未进行诱导分化时生长状态 (图 1⑦), 经成脂诱导分化后, 该细胞质内脂滴均被油红 O 染成红色 (图 1⑧); 使用成骨诱导培养基后, 该细胞群中经茜素红染色可见暗红色钙化结节产生 (图 1⑨)。该细胞系符合国际细胞治疗协会 (International Society for Cell and Gene Therapy, ISCT) 制定的 MSCs 鉴定标准, 提示已建立成熟、稳定的 hUC-MSCs 原代培养体系。



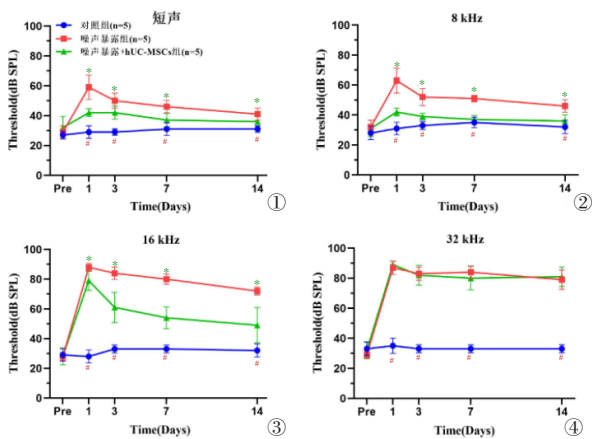
①倒置显微镜下见呈长梭形细胞 × 100; ②CD90(+) 流式细胞术检测细胞标志物结果; ③CD105(+) 流式细胞术检测细胞标志物结果; ④CD73(+) 流式细胞术检测细胞标志物结果; ⑤HLA-DR(-) 流式细胞术检测细胞标志物结果; ⑥CD34(-) 流式细胞术检测细胞标志物结果; ⑦正常状态的 hUC-MSCs × 100; ⑧成脂诱导分化后油红 O 染色 × 100; ⑨成骨诱导分化后茜素红染色 × 100

图 1 hUC-MSCs 的原代分离培养及鉴定

Fig.1 Isolation and characterization of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs)

2.2 对照组、噪声暴露组、噪声暴露+hUC-MSCs 组不同频率 ABR 听力阈值比较

噪声暴露前, 对照组、噪声暴露组、噪声暴露+hUC-MSCs组短声, 8、16、32 kHz时ABR阈值比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。噪声暴露后, 噪声暴露组、噪声暴露+hUC-MSCs组短声, 8、16、32 kHz时ABR阈值均高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 噪声暴露+hUC-MSCs组短声, 8、16 kHz时ABR阈值均低于噪声暴露组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 噪声暴露+hUC-MSCs组32 kHz时ABR阈值与噪声暴露组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 图2)。



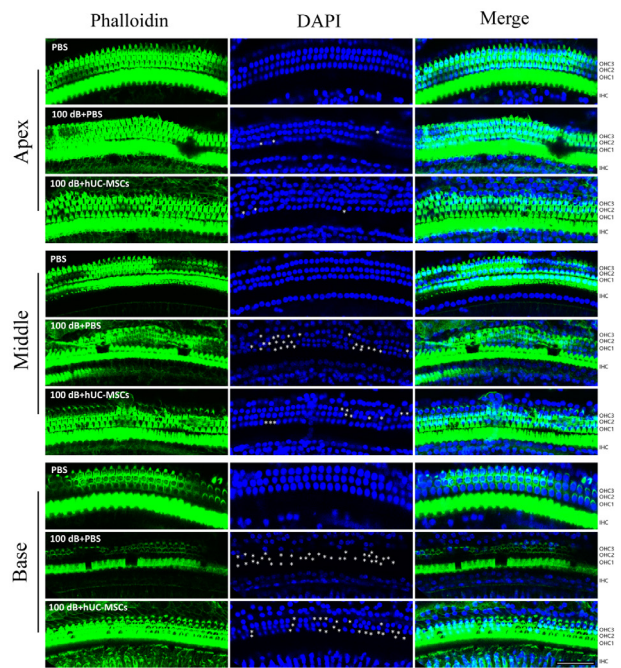
①短声 ABR 阈值变化折线图; ②8 kHz 时 ABR 阈值变化折线图; ③16 kHz 时 ABR 阈值变化折线图; ④32 kHz 时 ABR 阈值变化折线图; ABR: 听性脑干反应; 噪声暴露+hUC-MSCs 组与噪声暴露组比较, $^*P<0.05$; 噪声暴露组与对照组比较, $^{\#}P<0.05$

图2 对照组、噪声暴露组、噪声暴露+hUC-MSCs 组不同频率 ABR 听力阈值比较

Fig.2 Comparison of ABR Thresholds at Different Frequencies in Control Group, Noise Exposure Group, and Noise Exposure+hUC-MSCs Group

2.3 对照组、噪声暴露组、噪声暴露+hUC-MSCs 组耳蜗外毛细胞(outer hair cells, OHCs)损伤比较

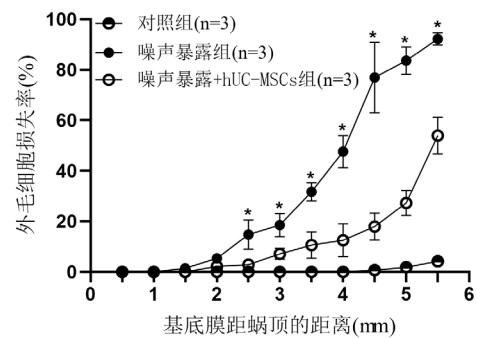
免疫荧光检测显示, 对照组耳蜗顶回、中回和底回 OHCs 排列整齐, 纤毛无缺失。噪声暴露后 14 d, 噪声暴露组与噪声暴露+hUC-MSCs 组耳蜗顶回 OHCs 仍排列整齐, 无明显缺失, 中回 OHCs 可见部分缺失, 底回 OHCs 大量缺失, 残余 OHCs 排列明显不规则。噪声暴露+hUC-MSCs 组中回、底回 OHCs 损伤程度均轻于噪声暴露组(图3)。噪声暴露后, 小鼠耳蜗 OHCs 缺失率从顶回至底回呈指数增加趋势, 噪声暴露+hUC-MSCs 组 OHCs 缺失率低于噪声暴露组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图4)。



OHCs: 耳蜗外毛细胞; Phalloidin 标记毛细胞膜及纤毛(绿色), DAPI 标记细胞核(蓝色), 星号表示丢失毛细胞, 比例尺: 50 μ m

图3 对照组、噪声暴露组、噪声暴露+hUC-MSCs 组 OHCs 损伤比较

Fig.3 Evaluation of Outer Hair Cell Damage in Control, Noise Exposure, and Noise Exposure+hUC-MSCs Groups



噪声暴露+hUC-MSCs 组 OHCs 缺失与噪声暴露组比较, $^*P<0.05$

图4 对照组、噪声暴露组、噪声暴露+hUC-MSCs 组耳蜗蜗顶至蜗底 OHC 丢失率情况

Fig.4 Outer Hair Cell (OHC) Loss Rates from the Apex to the Base of the Cochlea in Control, Noise Exposure, and Noise Exposure+hUC-MSCs Groups

3 讨论

本研究成功从脐带中分离出原代 MSCs, 根据细胞形态、细胞表面分子标记物以及其多向分化潜能, 我们确认这些细胞符合 ISCT 制定的 MSCs 的鉴定标准^[15]。培养至第 4 代时, 我们将 hUC-MSCs 经小鼠尾

静脉移植,可以减轻噪声暴露引起的听力损失,并改善毛细胞损伤情况,表明hUC-MSCs在预防和减轻噪声性耳聋方面具有潜在的治疗作用。

NIHL的主要病理表现为耳蜗毛细胞和螺旋神经节细胞损伤,具体发病机制尚不明确^[16]。目前,主要分为机械性损伤和继发性代谢损伤^[17-18]。暴露于高噪声水平会触发耳蜗中活性氧产生,引起氧化应激反应,导致细胞损伤,这种损伤又会引发听觉系统内炎症反应,进一步导致毛细胞和支持细胞的结构损害,导致永久性听力损失^[19-21]。MSCs的抗炎、抗氧化特性有助于减轻氧化应激和炎症损伤,提高受损神经元的存活率^[22]。Kim等^[23]在SD大鼠噪声暴露前经尾静脉注射胚胎干细胞来源的MSCs,噪声暴露后2周,与模型组相比,移植MSCs组记录到4、8、16、32 kHz的ABR阈值均有明显改善。Warnecke等^[24]通过后半规管移植hUC-MSCs治疗噪声暴露后的小鼠,同样观察到4、8、32 kHz的听力阈值较模型组明显降低,且耳蜗中回毛细胞损失减少。本实验使用100 dB的白噪声对小鼠进行噪声暴露,经尾静脉注射hUC-MSCs进行干预,噪声暴露+hUC-MSCs组短声,8、16 kHz时ABR阈值低于噪声暴露组($P<0.05$),但噪声暴露+hUC-MSCs组32 kHz时ABR阈值与噪声暴露组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。这与先前研究结果不完全一致,可能与MSCs的种类、干细胞注射方式和使用的动物模型等因素有关。与骨髓和胚胎干细胞来源的MSCs相比,脐带来源的MSCs数量多,扩增效率高,移植后不存在成瘤和畸变等风险,被认为是更好的干细胞替代类型^[25]。在干细胞移植方法方面,尽管经半规管注射可以更直接地将MSCs定位到耳蜗中,但存活率可能受耳蜗淋巴液影响。相反,经尾静脉注射的方法无需有创操作,避免对内耳结构造成人为损伤,并且移植效率较高。此外,经尾静脉注射可以多次进行,使MSCs能够在全身范围内分布,增加MSCs在受损耳蜗中的分布和发挥作用。

本研究首次利用hUC-MSCs通过尾静脉移植观察到对小鼠噪声性耳聋起到保护作用,具有创新性。然而,NIHL的病因和发病机制复杂,尚未深入研究内在干预机制。MSCs除具有多向分化潜能外,还通过旁分泌作用发挥关键作用,MSCs分泌的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)、生物活性分子等参与机体免疫调节反应,血管生成及组织修复过程^[26]。外泌体是EVs的主要亚型之一,内含mRNA、miRNA

和LncRNA等,可被转移到目标细胞,介导细胞之间的通讯和免疫调节发挥听力作用。因此,接下来需要结合新技术对MSCs本身及其分泌的细胞因子和外泌体进行深入研究,以阐明hUC-MSCs对噪声性耳聋的保护机制。

综上,经尾静脉注射hUC-MSCs,可有效改善噪声暴露小鼠的听觉功能,并减轻耳蜗毛细胞的损伤。

所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱恒涛,管俐娜,江红群.噪声性耳聋病理机制的研究进展[J].中华耳科学杂志,2016,14(5):681-685.
Zhu HT,Guan LN,Jiang HQ.Pathological mechanisms of noise-induced hearing loss: A review of recent research[J].Chinese Journal of Otolaryngology,2016,14(5):681-685.
- [2] World Health Organization.World Report on Hearing[M].Geneva:World Health Organization,2021.
- [3] Kiely KM,Anstey KJ,Luszcz MA.Dual sensory loss and depressive symptoms: the importance of hearing,daily functioning,and activity engagement[J].Front Hum Neurosci,2013,7:837.
- [4] Bamini G,Louise H,Julie S,et al.Hearing-impaired adults are at increased risk of experiencing emotional distress and social engagement restrictions five years later[J].Age Ageing,2012,41(5):618-623.
- [5] Kim SY,Min CY,Yoo DM,et al.Hearing Impairment Increases Economic Inequality[J].Clin Exp Otorhinolaryngol,2021,14(3):278-286.
- [6] Yew TL,Chang MC,Hsu YT,et al.Efficient expansion of mesenchymal stem cells from mouse bone marrow under hypoxic conditions[J].J Tissue Eng Regen Med,2012,7(12):984-993.
- [7] Ling L,Feng X,Wei T,et al.Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism[J].Stem Cell Res Ther,2019,10(1):46.
- [8] Kil K,Choi MY,Kong JS,et al.Regenerative efficacy of mesenchymal stromal cells from human placenta in sensorineural hearing loss[J].Int J Pediatr Otorhinolaryngol,2016,91:72-81.
- [9] Huang JY,Zhang WW,Yu J,et al.Human amniotic mesenchymal stem cells combined with PPCNg facilitate injured endometrial regeneration[J].Stem Cell Res Ther,2022,13(1):17.
- [10] Mishra VK,Shih HH,Parveen F,et al.Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells[J].Cells,2020,9(5):1145.
- [11] Huang Y,Wu Q,Tam PKH.Immunomodulatory Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells and Their Potential Clinical Applications[J].Int J Mol Sci,2022,23(17):10023.
- [12] Yao J,Zheng J,Cai J,et al.Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate rat hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and neutrophil inflammatory response[J].FASEB J,2019,33(2):1695-1710.

- [13] Ma YB, Dong LY, Zhou D, et al. Extracellular vesicles from human umbilical cord mesenchymal stem cells improve nerve regeneration after sciatic nerve transection in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2822-2835.
- [14] Li T, Xia M, Gao Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy[J]. *Expert opinion on biological therapy*, 2015, 15(9): 1293-1306.
- [15] Dominici M, Le BK, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [16] Natarajan N, Batts S, Stankovic KM. Noise-Induced Hearing Loss[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(6): 2347.
- [17] Wang Y, Hirose K, Liberman MC. Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2002, 3(3): 248-268.
- [18] Hirose K, Liberman MC. Lateral wall histopathology and endocochlear potential in the noise-damaged mouse cochlea[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2003, 4(3): 339-352.
- [19] 张国平, 邹静. 耳蜗炎症反应在噪声性耳聋中的作用机制[J]. *中华耳科学杂志*, 2018, 16(5): 701-705.
Zhang GP, Zou J. Cochlear Inflammation Contributes to Noise-Induced Hearing Loss[J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2018, 16(5): 701-705.
- [20] Xu K, Xu B, Gu J, et al. Intrinsic mechanism and pharmacologic treatments of noise-induced hearing loss[J]. *Theranostics*, 2023, 13(11): 3524-3549.
- [21] 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.
Sai N, Han WJ. Mechanisms of Inner Ear Immune and Inflammation Related to Sensorineural Hearing Loss[J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2018, 16(2): 221-226.
- [22] Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine[J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45(11): e54.
- [23] Kim SY, Lee JE, Kang SH, et al. The Protective Effects of Human Embryonic Stem Cell-Derived Mesenchymal Stem Cells in Noise-Induced Hearing Loss of Rats[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3524.
- [24] Warnecke A, Harre J, Shew M, et al. Successful Treatment of Noise-Induced Hearing Loss by Mesenchymal Stromal Cells: An RNAseq Analysis of Protective Repair Pathways[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 656930.
- [25] Ding DC, Chang YH, Shyu WC, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(3): 339-347.
- [26] Ahangar P, Mills SJ, Cowin AJ. Mesenchymal Stem Cell Secretome as an Emerging Cell-Free Alternative for Improving Wound Repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7038.

收稿日期: 2023-08-24