

中药调控 Nrf2 信号通路干预感音神经性听力损失作用机制研究进展

金 婧¹, 曲中源^{2*}, 孙海波², 常可鑫¹, 曲汝鹏², 张 琦², 李 菁³, 冷 辉^{2*}
(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032; 3. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 感音神经性听力损失的患病率呈逐年上升趋势, 已成为严重威胁公众健康的重要听觉系统疾病。早期发现与及时干预是该病临床防治的关键环节。Nrf2 作为调控细胞内氧化还原平衡的关键转录调节因子, 可通过调控氧化应激、线粒体功能、炎症反应、细胞凋亡、铁死亡、自噬等多种生物学途径, 在感音神经性听力损失的发生与发展过程中发挥核心保护作用。近年来, 中医药在感音神经性听力损失的防治领域日益受到关注。多种中医药治疗手段, 包括中药活性成分、提取物及针灸疗法, 均已被证实可通过激活或调控 Nrf2 信号通路, 增强机体抗氧化防御能力, 抑制内耳毛细胞的氧化损伤与凋亡, 从而在感音神经性听力损失的治疗中展现出独特的优势与潜力。本文系统综述中药调控 Nrf2 信号通路治疗感音神经性听力损失的最新研究进展, 重点梳理不同中医药干预方式对该通路的调控机制及其在内耳保护中的作用靶点, 以期为深入理解感音神经性听力损失的发病机制及其中医药防治策略的优化提供新的理论依据与研究方向。

关键词: 中药活性成分; 中药提取物; 针灸; 感音神经性听力损失; Nrf2 信号通路; 氧化应激

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)08-2644-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.08.020

听力是人类交流与互动的核心感官。基于听觉的交流方式经历了从简单的声音示意到复杂信息传递的不断蜕变, 这一演进过程推动了语言与音乐的发展。感音神经性听力损失是指因听觉传导通路中任一环节功能异常而导致的听力障碍。据世界卫生组织估计, 全球超过 15 亿人患有不同程度的听力损失, 其中 4.66 亿人为残疾性听力损失; 而中国有 80 万人患有中度至重度感音神经性听力损失^[1]。

核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是维持细胞稳态的核心调控因子。研究表明, 激活 Nrf2 信号通路可有效防治感音神经性听力损失^[2]。中医药具有

多靶点、多作用机制、低毒性、高效性等独特优势, 已成为感音神经性听力损失治疗领域的研究热点。本文系统综述中医药通过调控 Nrf2 信号通路治疗感音神经性听力损失的研究进展, 以期为临床治疗与新药研发提供新的理论依据。

1 Nrf2 信号通路概述

Nrf2 蛋白的结构域排列见图 1^[3]。在人类内耳中, Nrf2 主要分布于螺旋器、毛细胞、支持细胞等区域, 而在螺旋神经节神经元、血管纹、螺旋韧带中几乎未检测到。由于人类内耳样本收集困难, 加之取样时间与方法存在差异, Nrf2 在人类内耳中的精确定位仍需进一步验证, 见图 2。

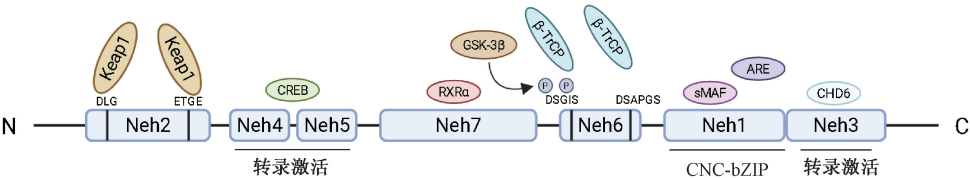


图 1 Nrf2 蛋白结构

收稿日期: 2025-07-23

基金项目: 辽宁省自然科学基金面上项目 (2024-MSLH-320); 辽宁省科学技术计划项目 (2023JH2/101300055); 沈阳市科学技术计划公共卫生研发专项项目 (22-321-34-02)

作者简介: 金 婧 (1997—), 女, 博士, 从事内耳疾病的基础与临床研究。E-mail: 1104968271@qq.com

* 通信作者: 曲中源 (1980—), 男, 硕士, 主任医师, 从事耳鼻咽喉头颈疾病的基础与临床研究。E-mail: quzhongyuan2000@163.com

冷 辉 (1976—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 从事耳鼻咽喉头颈疾病的基础与临床研究。E-mail: lengh1976@163.com

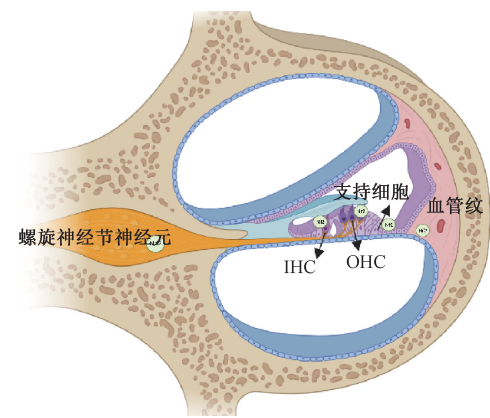


图 2 Nrf2 在内耳的定位

针对 Nrf2 信号通路的药物开发已应用于多种疾病的治疗。目前临床进展最为显著的是共价修饰 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 的化合物。例如, 富马酸二甲酯经代谢转化为富马酸单甲酯后激活 Nrf2, 已成为复发型多发性硬化症的一线用药, 但存在胃肠道不良反应^[4]。新一代药物富马酸单甲酯与富马酸二罗辛酯通过优化药动学特性, 可减轻该不良反应, 并加快起效速度^[5]。在天然产物领域, 齐墩果酸的半合成衍生物奥马索龙具有强效的 Nrf2 激活特性, 已被批准用于共济失调症的治疗^[6]。此外, 最早发现的天然 Nrf2 激活剂——异硫氰酸硫代萝卜烷及其衍生物, 现已进入针对前列腺癌及蛛网膜下腔出血的临床试验阶段^[7-8]。靶向 Keap1-Nrf2 蛋白相互作用的抑制剂, 以及基于蛋白降解靶向嵌合体技术的创新剂型, 亦正处于临床探索之中。上述进展共同推动了 Nrf2 信号通路药物的多元化发展。

2 Nrf2 信号通路对感音神经性听力损失的调控作用

2.1 减少氧化应激 耳蜗极易受到氧化应激 (oxidative stress, OS) 的影响。研究发现, 在噪声中暴露 7 d 后, Nrf2^{-/-}小鼠的听力阈值发生永久性偏移, 且毛细胞氧化损伤程度较野生型小鼠更为严重^[9]。在噪声暴露前使用 Nrf2 激活剂, 可保留野生型小鼠耳蜗毛细胞的完整性及听力水平, 其作用机制为升高抗氧化酶活性^[10]; 而在 Nrf2^{-/-}小鼠中则未见上述保护效应。因此, 激活 Nrf2 信号通路可保护听觉系统免受氧化应激损伤。

2.2 改善线粒体功能 线粒体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过量产生会对线粒体 DNA、线粒体膜、呼吸链蛋白等关键组分造成氧化

损伤, 进而诱发线粒体功能障碍。线粒体功能障碍又可通过正反馈回路进一步促进线粒体 ROS 的生成, 最终导致细胞凋亡。研究发现, 老龄大鼠听觉皮层中核内 Nrf2 表达降低, 抗氧化能力增强; 而使用 Nrf2 激活剂吡嗪酮, 可保护细胞免受 D-半乳糖诱导的线粒体功能障碍, 进而抑制听皮层细胞凋亡, 延缓衰老^[11]。因此, 激活 Nrf2 信号通路可通过改善线粒体功能, 从而发挥耳保护作用。

2.3 抑制炎症反应 Nrf2 信号通路与炎症介质的表达、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路的激活以及巨噬细胞的代谢状态密切相关。研究表明, Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase, HO-1) /一氧化碳介导的反馈环路, 以及 Nrf2 介导的核受体亚家族 0 组 B 成员 2 途径, 可协同激活抗炎因子, 抑制 NF- κ B 促炎信号通路, 从而改善次氯酸诱导的耳蜗细胞损伤。时钟基因——脑和肌肉芳香烃受体核转位蛋白 1 是 Nrf2 的上游调控因子, 其激动剂可通过激活 Nrf2 信号通路并抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用, 从而改善毛细胞衰老^[12]。

2.4 调控细胞凋亡 细胞凋亡的核心机制在于促凋亡因子 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 表达升高, 以及抗凋亡因子 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达降低。研究表明, 激活 Nrf2 信号通路可抑制天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase) 活化和 Bax 表达, 从而阻断毛细胞凋亡进程, 发挥对感音神经性听力损失的防治作用^[13]。

2.5 抑制铁死亡 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是调控铁死亡的核心分子, 其功能缺失将直接引发细胞内脂质过氧化物的异常蓄积。Nrf2/HO-1 信号通路可通过调节铁代谢相关基因发挥升高 GPX4 活性的作用。研究发现, 敲除 Nrf2 可降低转铁蛋白受体蛋白-1 表达, 升高 GPX4 活性, 从而抑制顺铂诱导的 HEI-OC1 细胞死亡^[14]。而 Nrf2 特异性激活剂 4-辛基异戊二酸可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路来抑制顺铂诱导的铁死亡, 从而有效减轻听觉细胞损伤^[15]。

2.6 促进自噬途径 激活自噬可提高毛细胞在耳毒性^[16]及衰老^[17]环境中的存活率。p62 作为一种自噬衔接蛋白, 可通过竞争性结合 Keap1, 有效干扰 Keap1-Nrf2 复合物的形成, 促使 Nrf2 解离并转位至细胞核内, 进而激活下游抗氧化基因的转录,

调控抗氧化效应^[18]。因此, p62 对 Nrf2/Keap1 信号通路的调控可能构成治疗感音神经性听力损失的潜在机制。

3 中医药调控 Nrf2 信号通路干预感音神经性听力损失

3.1 中药活性成分

3.1.1 萜类 雷公藤红素是从雷公藤中提取的三萜化合物, 可通过诱导 Nrf2 易位至细胞核, 激活 HO-1 表达, 并抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 的活化, 从而减轻氨基糖苷类药物所致的耳毒性^[19]。人参皂苷是从人参中提取的三萜皂苷类化合物, 可通过激活蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /Nrf2 信号通路, 升高抗氧化酶活性, 降低凋亡蛋白表达, 进而拮抗顺铂诱导的耳毒性^[20]。三七总皂苷是从三七中提取的一组三萜皂苷类活性成分, 主要包含人参皂苷 Rb1、Rg1 及三七皂苷 R1 等二十余种皂苷化合物。研究表明, 三七总皂苷通过激活 Akt/Nrf2 信号通路, 抑制 ROS 的产生及细胞凋亡, 从而保护 HEI-OC1 细胞免受顺铂的损伤^[21]。

除三萜类化合物外, 其他萜类化合物如从银杏叶中提取的双环二萜类化合物银杏内酯 B, 可通过增强 Akt/Nrf2/HO-1 信号通路的活性, 抑制顺铂诱导的 HEI-OC1 细胞线粒体凋亡^[22]。此外, 从丹参根茎中提取的二萜类化合物丹参酮 II_A, 可通过升高叉头框蛋白 P3 (Forkhead box P3, FoxP3) 的达以激活 Nrf2 表达, 并上调组蛋白脱乙酰基酶 2 (histone deacetylase 2, HDAC2) 活性, 从而增强 HEI-OC1 细胞对糖皮质激素的敏感性, 缓解突发性耳聋患者的耐药性^[23]。芍药苷是从芍药中提取的单萜类糖苷化合物, 可通过激活 Nrf2/溶质载体家族 7 成员 11/GPX4 轴, 抑制氧化应激和铁死亡。此外, 芍药苷还能直接抑制高迁移率族蛋白 B1 表达, 增强其激活 Nrf2 信号通路的能力^[24]。

3.1.2 多酚类 迷迭香酸是从迷迭香中提取的天然酚酸类化合物, 可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路影响毛细胞的存活率以及初级传入神经元向中枢听觉通路的信号传递, 降低噪声和顺铂诱导的螺旋器损伤^[25]。与迷迭香酸作用相似, 阿魏酸^[26]和丹参素钠^[27]也可通过激活 Nrf2 信号通路发挥抗氧化、抗凋亡作用, 从而减轻顺铂耳毒性。然而, 与姜黄素 (从姜黄中提取的一种植物多酚) 相比, 阿魏酸不能影响炎症信号通路, 仅表现出剂量依赖性的抗氧化作用以及对促增殖分子靶点的双相调控行

为^[28]。因此, 高浓度阿魏酸对肿瘤细胞的保护作用可能限制其在与顺铂等化疗药物联合使用时的临床应用。而低剂量姜黄素作为热休克蛋白的共诱导剂和 HO-1 的直接诱导剂, 主要通过靶向调控信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 磷酸化及 Nrf2 信号通路^[29-32], 进而抑制 NF- κ B 信号通路, 发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡作用, 从而减轻感音神经性听力损失。

白藜芦醇是天然存在的二苯乙烯类多酚化合物。作为 Nrf2 激动剂, 其通过抑制铁调节蛋白 2 (iron regulatory protein-2, IRP-2) 表达并逆转 GPX4 表达, 从而减轻奥沙利铂诱导的毛细胞损伤^[33]。与白藜芦醇相比, 其葡萄糖苷衍生物白藜芦醇苷口服吸收更佳, 可通过激活 Nrf2/HO-1 途径减轻顺铂耳毒性^[34], 在体内表现出更好的抗氧化作用。

红景天苷是从红景天中提取的酚苷类化合物, 对重金属锰、顺铂和庆大霉素诱导的耳毒性均具有保护作用。在锰暴露模型^[35]和顺铂耳毒性模型^[36]中, 红景天苷可通过激活 Nrf2/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路发挥抗氧化和抗凋亡效应。而在庆大霉素耳毒性模型中, 红景天苷可通过激活磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt 信号通路及下游 Nrf2/HO-1 信号通路, 抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 活化, 降低 NF- κ B 表达, 从而发挥抗炎和抗氧化作用^[37]。

3.1.3 黄酮类 川陈皮素是从陈皮中提取的柑橘类黄酮化合物, 其耳保护机制可能通过激活细胞自噬以及抑制 Nrf2/GPX4 介导的铁死亡实现^[38]。川陈皮素可升高 p62 表达, 阻断 Keap1-Nrf2 的相互作用, 促进 Nrf2 核转位及下游基因表达。核转位后的 Nrf2 又可通过激活 p62, 促进 Keap1 降解, 进而进一步增强 Nrf2 激活, 这一正反馈环经自噬途径降解 Keap1, 从而放大抗氧化应激信号。

橙皮苷是存在于柑橘类水果中的天然黄酮类化合物, 能通过促进 Nrf2 核转位, 升高醌 NADH 脱氢酶 1 活性, 抑制顺铂诱导的毛细胞凋亡^[39]。然而, 该研究并未在螺旋神经节神经元和血管纹中检测到顺铂损伤所致的病理变化。

芒柄花素是从黄芪中分离得到的黄酮类化合物, 其抗氧化潜力可抑制顺铂诱导的氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG) 积累, 有效维持

还原型谷胱甘肽（glutathione, GSH）与 GSSG 之间的生理平衡。此外，芒柄花素能激活“PI3K/Akt-Nrf2-抗氧化/抗凋亡”级联保护网络，特异性调节凋亡蛋白表达，从而发挥保护毛细胞的作用^[40]。

芹菜素^[41]、原花青素^[42]、根皮素^[43]、山柰酚^[44]等黄酮类化合物也可通过激活 Nrf2/ARE 或 JNK 信号通路，升高抗氧化基因表达，抑制 ROS 积累和线粒体凋亡，从而保护毛细胞免受氧化应激损伤。

3.1.4 生物碱类 前期研究表明，从川芎中提取的生物碱类活性成分川芎嗪展现出抗氧化及抗凋亡效应，可通过激活 Nrf2 信号通路有效缓解顺铂诱导的耳蜗氧化应激损伤^[45-47]。从益母草中提取的益母草碱与川芎嗪的作用机制高度相似，可保护豚鼠耳蜗毛细胞、支持细胞、螺旋神经节神经元、带状突触免受顺铂损伤，并维持这些细胞的正常形态结构^[48]。此外，从胡椒中提取的胡椒碱也可通过调控 Nrf2、JNK 信号通路，抑制顺铂诱导的听觉细胞凋亡^[49]。

3.1.5 多糖类 岩藻多糖是从褐藻中提取的硫酸化多糖，可通过激活 Nrf2 信号通路，降低 ROS 水平，并有效抑制线粒体凋亡信号通路的激活，从而减轻顺铂诱导的 UB/OC-2 细胞损伤^[50]。

3.1.6 其他 紫草素是从紫草中提取的萘醌类活性成分，可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路有效降低螺旋神经节神经元及支持细胞的氧化应激水平，促进螺旋神经节神经元的增殖与分化，减轻哇巴因诱导的轴突生长抑制、细胞凋亡及线粒体膜电位去极化等螺旋神经节神经元损伤相关病理改变^[51]。

二苯乙烯苷是从何首乌中提取的多羟基芪类活性成分，其对过氧化氢（H₂O₂）诱导的耳蜗损伤具有保护作用^[52]。其作用机制一是抑制线粒体凋亡途径，减少 UB/OC-2 细胞凋亡；二是其分子结构中丰富的极性羟基通过调控丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）/细胞外信号调节激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）途径激活 Nrf2 信号通路，发挥抗氧化作用，但其抗氧化作用主要通过细胞外信号转导机制实现，而非直接渗透进入细胞内。

虾青素属于萜烯类不饱和化合物，其分子结构中的羟基和酮基赋予其更强的抗氧化能力，是一种强效抗氧化类胡萝卜素。研究表明，虾青素通过结合 Keap1 的 Arg415 残基竞争性抑制 Keap1-Nrf2 相互作用，从而减轻顺铂诱导的耳毒性损伤^[53]。此外，虾青素还能通过激活 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路，抑制细胞内 ROS 和线粒体超氧化物的积累，从而减轻 HEI-OC1 细胞凋亡，对年龄相关性听力损失具有保护作用^[54]。

综上所述，中药活性成分可通过调控 Nrf2 信号通路发挥防治感音神经性听力损失的作用，详见表 1。上述活性成分通过 Nrf2 核转位、下游基因激活及多通路协同，实现抗氧化、抗凋亡、抗炎、调控自噬、铁死亡等整合效应，从而防治感音神经性听力损失。其中，萜类化合物侧重多靶点调控；多酚类化合物多以抗氧化与抗炎协同作用为主；黄酮类化合物以调控自噬和核转位为特色；生物碱类化合物直接干预 Keap1-Nrf2 相互作用；其他化合物则拓展了在感音神经性听力损失神经保护中的应用。

表 1 中药活性成分调控 Nrf2 信号通路干预感音神经性听力损失作用机制

类型	活性成分	来源	研究模型	生物效应	作用机制	文献
萜类	雷公藤红素	雷公藤	CBA/J、Hsf-1 ^{-/-} 和 HSP70 ^{-/-} 小鼠鼠囊;卡那霉素耳毒性	HO-1、HSP70 表达升高, p-JNK 表达降低	抗氧化、抗凋亡	[19]
	人参皂苷 Rg1	人参	豚鼠;顺铂耳毒性	SOD、MDA 活性和 p-Akt、Nrf2 表达升高, Caspase-3、p53 表达降低	抗氧化、抗凋亡	[20]
	三七总皂苷	三七	HEI-OC1 细胞;顺铂耳毒性	ROS 水平降低, GCLC、NQO1、HO-1、p-Akt、Nrf2 表达升高	抗氧化	[21]
	银杏内酯 B	银杏叶	SD 大鼠和 HEI-OC1 细胞;顺铂耳毒性	Bax、Cyt C、Caspase-3、Caspase-9、PARP、NOX-2、p47 ^{phox} 表达降低, Bcl-2、HO-1、p-Akt、Nrf2 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[22]
	丹参酮Ⅱ _A	丹参	HEI-OC1 细胞;突聋	Bax 表达降低, Bcl-2、GR、HDAC2、Nrf2、FoxP3 表达升高	抗凋亡	[23]
多酚类	芍药苷	芍药	HEI-OC1 细胞和 C57BL/6J 小鼠;顺铂耳毒性	ROS 水平和 Bax、细胞质 Nrf2、HMGB1 表达降低, Bcl-2、细胞核 Nrf2、SLC7A11、GPX4 表达升高	减少氧化应激和铁下垂	[24]
	迷迭香酸	迷迭香	Wistar 大鼠;噪声性听力损失	ROS、4-HNE 水平和细胞质 Nrf2 表达降低, SOD1、SOD2 活性和 HO-1、细胞核 Nrf2 表达升高	抗氧化	[25]
	阿魏酸	当归、川芎等	HEI-OC1 细胞;顺铂耳毒性	ROS 水平和 Caspase-3、PARP 表达降低, SOD2、CAT 活性和 GPX2、GCLC、Nrf2 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[26]

续表 1

类型	活性成分	来源	研究模型	生物效应	作用机制	文献
	丹参素钠	丹参	HEI-OC1 细胞;顺铂耳毒性	4-HNE、ROS 水平和 Caspase-3 表达降低,Nrf2、HO-1 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[27]
	姜黄素	姜黄	Wistar 大鼠;顺铂耳毒性、噪声性听力损失	4-HNE 水平和 p-STAT3 表达降低,细胞核 Nrf2、HO-1 表达升高	抗氧化、抗炎	[29-31]
	白藜芦醇/ 白藜芦醇苷	虎杖	C57BL/6 小鼠和 HEI-OC1 细胞;年龄相关性听力损失	Caspase-3、p21、 γ -H2AX 表达降低,p-Akt、p-ERK1/2、HO-1、细胞核 Nrf2 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[32]
			OC1 细胞和耳蜗外植体;奥沙利铂耳毒性	ROS 水平和 GPX4 表达降低,IRP-2、HO-1、Nrf2 表达升高	抑制铁死亡	[33]
			豚鼠;顺铂耳毒性	iNOS、Caspase-3 表达降低,Nrf2、HO-1 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[34]
			C57 小鼠、HEI-OC1 细胞和耳蜗外植体;锰耳毒性	ROS 水平和 Caspase-3、 γ -H2AX、NF- κ B、Bok、Bax 表达降低,Nrf2、Keap1、Bcl-2 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[35]
	红景天苷	红景天	HEI-OC1 细胞和耳蜗外植体;顺铂耳毒性	ROS 水平和 Bax、Caspase-3 表达降低,线粒体膜电位和 NQO1、Bcl-2、Nrf2 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[36]
			耳蜗外植体;庆大霉素耳毒性	Caspase-3、p-p65 表达降低,Nrf2、HO-1、p-Akt、p-GSK3 β 表达升高	抗炎、抗氧化	[37]
	川陈皮素	陈皮	HEI-OC1 细胞和耳蜗外植体;顺铂耳毒性	SOD1 活性和 Nrf2、HO-1、p-Akt、p-GSK3 β 、LC3B、SQSTM1、细胞核 Nrf2、HMOX1、NQO1、GPX4、SLC7A11、FTH、FTL 表达升高,4-HNE 水平和 p-p65、细胞质 Nrf2、Caspase-3 表达降低	抗氧化、抗凋亡、激活自噬、抑制铁死亡	[38]
	橙皮苷	柑橘类	C57BL/6J 小鼠和 HEI-OC1 细胞;顺铂耳毒性	ROS 水平和 Caspase-3、PARP 表达降低,Bcl-2、Nrf2、NQO1 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[39]
	芒柄花素	黄芪	耳蜗外植体;顺铂耳毒性	ROS 水平和 Caspase-3、Bax 表达降低,Bcl-2、Nrf2、p-Akt、PI3K 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[40]
	芹菜素	芹菜、洋甘菊等	耳蜗外植体;新霉素耳毒性	ROS 水平和 GPX1 表达降低,SOD2 活性和 GCLC、GCLM、Nrf2 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[41]
	原花青素	绿茶、银杏叶等	HEI-OC1 细胞;t-BHP 耳毒性	ROS 水平和 Bax、Caspase-3 表达降低,GCLM、GST- α 1、Nrf2、Bcl-2、HO-1 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[42]
	根皮素	桑叶、苦参	HEI-OC1 细胞;顺铂耳毒性	细胞质 Nrf2、Bax 表达降低,细胞核 Nrf2、p-ERK、p-p38、p-JNK、Bcl-2、HO-1 表达升高	抗凋亡	[43]
	山柰酚	茶叶	HEI-OC1 细胞;顺铂耳毒性	Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、细胞质 Nrf2、Keap 表达降低,GCLC、细胞核 Nrf2、p-JNK、HO-1 表达升高	抗凋亡	[44]
	川芎嗪	川芎	SD 大鼠;顺铂耳毒性	NO 水平、H ₂ O ₂ 活性和 Beclin1、p62 表达降低,CAT、GSH-Px、MDA、SOD 活性和 Maf、NQO1、HO-1、Nrf2、p-Nrf2、Keap、LC3、ATG3、ATG7 表达升高	促进自噬、抗氧化	[45-47]
	益母草碱	益母草	HEI-OC1 细胞,耳蜗外植体,豚鼠;顺铂耳毒性	ROS 水平和 Caspase-3 表达降低,Nrf2、NQO1、Bcl-2 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[48]
	胡椒碱	黑胡椒	HEI-OC1 细胞;顺铂耳毒性	细胞质 Nrf2 表达降低,细胞核 Nrf2、p-JNK、p-p38、p-ERK、HO-1 表达升高	抗凋亡	[49]
多糖类	岩藻多糖	昆布、海带等	UB/OC-2 细胞;顺铂耳毒性	ROS、8-OHdG 水平和 Bcl-2、细胞核 Nrf2、HO-1、NQO1 表达降低,SOD1、SOD2、CAT、GPX 活性和 Cyt C、Bax、Caspase-9、Caspase-3、PARP、细胞质 Nrf2 表达降低	改善线粒体功能、抗氧化、抗凋亡	[50]
其他	紫草素	紫草	C57BL/6 小鼠和耳蜗外植体;哇巴因耳毒性	ROS、MDA 水平和 Bax、Caspase-3、SQSTM1、GAT1 表达降低,SOD、GSH 活性和 Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2、LC3B、VGLUT1 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[51]
	二苯乙烯苷	何首乌	UB/OC-2 细胞;H ₂ O ₂ 诱导氧化应激损伤	GST、UGT 活性和 Nrf2、NQO1、HO-1 表达升高,Caspase-9、Caspase-3、PARP 表达降低	抗氧化、抗凋亡	[52]
	虾青素	雨生红球藻等	FVB 小鼠、HEI-OC1 细胞和耳蜗外植体;顺铂耳毒性	ROS 水平和 Bax、Caspase-3 表达降低,Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[53]
			HEI-OC1 细胞;年龄相关性听力损失	ROS 水平和 Bax 表达降低,GCLC、GCLM、p-Akt、p-Nrf2、Nrf2、NQO1、HO-1、Bcl-2 表达升高	抗氧化、抗凋亡	[54]

3.2 中药提取物

花生芽提取物是从花生芽中提取加工而成的酚类活性成分,富含白藜芦醇、原儿茶酸、没食子酸、咖啡酸等。传统花生以补脾润肺为主,而发芽后其白藜芦醇含量增加,功能拓展至抗氧化和代谢调节。研究发现,花生芽提取物可通过调控 Akt/Nrf2 信号通路,协同增强细胞的抗氧

化和抗凋亡能力，从而减轻顺铂诱导的耳毒性^[55]。

黄芪提取物是从黄芪干燥根中提取加工而成，含有黄芪甲苷、黄芪多糖等活性成分。传统黄芪以补气固表为要，而提取物在抗衰老和神经保护方面进一步深化了其传统功效的分子机制。黄芪注射液是以黄芪提取物为主要成分的处方类注射剂。研究发现，黄芪注射液可改善 SAMP8 小鼠的年龄相关性听力损失，降低毛细胞中氧化应激标记物表达和耳蜗组织炎症因子水平，其分子机制可能与过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α) /Nrf2 信号通路的激活有关^[56]。

3.3 针灸 针灸已被证实是挽救听力损失的一种有前景的途径^[57]。Yu 等^[58] 在听宫、听会及翳风穴对庆大霉素诱导的耳毒性老年小鼠进行每天 10 min、连续 10 d 的针刺干预后发现，针灸能特异性激活 Nrf2 信号通路，减轻氧化应激损伤，从而发挥耳保护作用。

4 结语与展望

从最初被鉴定为氧化应激的核心调控因子，到如今被确认为作用范围涵盖氧化还原平衡调控、免疫应答调节、代谢重编程、蛋白质质量控制等多个关键生物学过程的多功能调控因子，Nrf2 广泛的调控网络突显了其在维持细胞稳态中的核心地位。从天然草药中提取的天然产物凭借低毒性、易获得性及多靶点协同作用优势，已成为靶向 Nrf2 的理想治疗策略，可有效规避单靶点药物的局限性，并在涉及多重病理机制的感音神经性听力损失这一复杂疾病中展现出独特的治疗价值，见图 3。目前，靶向 Nrf2 信号通路的银杏叶提取物和丹参注射液在临床实践中已得到广泛应用。一项针对中国突发性耳聋患者的荟萃分析发现，银杏叶提取物辅助治疗效果优于常规治疗，治疗后患者的纯音听力阈值和血液流变学指标均得到改善，其机制既包括改善内耳微循环的传统活血化瘀作用^[59]，也包括新发现的神经保护功能^[60]。而丹参注射液则可通过其活血化瘀作用有效改善血瘀型患者的耳蜗供血^[61]。

当前仍存在若干亟待解决的问题，需要进一步深入研究。第一，中医药在动物模型中已被证明具有较好的听力保护作用，但基于 Nrf2 信号通路防治感音神经性听力损失的研究仍处于探索阶段，其上下游调控网络尚不完全清楚。第二，现阶段关于中医药调控 Nrf2 信号通路干预感音神经性听力损失的机制研究，多以中药活性成分为主，对中药复

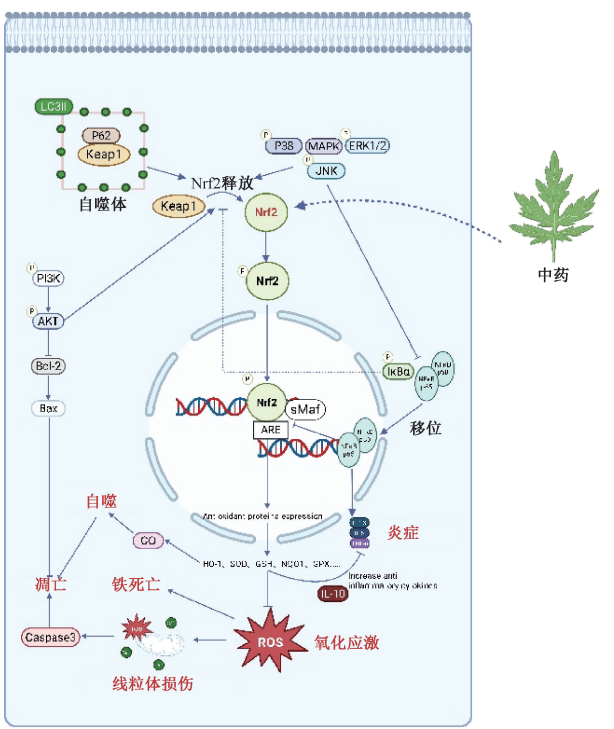


图 3 中药调控 Nrf2 信号通路干预感音神经性听力损失的可能机制

方的基础研究不足。单一或若干活性成分并不能完全阐释中医药治疗感音神经性听力损失的科学内涵，未来应深入挖掘。第三，中医药治疗感音神经性听力损失是多信号通路共同作用的结果，其他通路的协同机制亦有待深入探索。第四，毛细胞的修复与再生是目前公认的感音神经性听力损失患者恢复听力功能的主要生物学途径。现有研究涉及的技术指标仅限于耳蜗形态学观察和听觉功能检验，在今后的研究中应着重关注毛细胞的修复与再生。第五，目前大多数中医药治疗感音神经性听力损失的研究仍处于细胞和动物实验阶段，尚需开展大规模、多中心、高质量的循证研究以进一步验证其疗效。

综上所述，中医药在治疗感音神经性听力损失中已显现出独特优势。新型纳米制剂的开发实现了内耳靶向给药，显著提升了治疗效果。因此，未来中医药在该领域的研究需聚焦三大方向。第一，应优化活性成分的分离纯化技术，并结合材料科学与生物工程手段，开发更高效的药物递送系统；第二，应采用基因编辑、单细胞测序等前沿技术，系统解析中医药治疗感音神经性听力损失的分子生物学通路；第三，应建立“基础研究-靶点验证-临床方案”的完整闭环，推动传统复方配伍理论的现代化应用。

参考文献:

[1] Ren H M, Hu B, Jiang G L. Advancements in prevention and intervention of sensorineural hearing loss[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13: 20406223221104987.

[2] Li D F, Zhao H Y, Cui Z K, *et al.* The role of Nrf2 in hearing loss[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 620921.

[3] Rojo de la Vega M, Chapman E, Zhang D D. NRF2 and the hallmarks of cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(1): 21-43.

[4] Svenningsson A F T, Burman J, Salzer J, *et al.* Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(8): 693-703.

[5] Dinkova-Kostova A T, Copple I M. Advances and challenges in therapeutic targeting of NRF2[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(3): 137-149.

[6] Lee A. Omaveloxolone: First approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(8): 725-729.

[7] Liu H, Zimmerman A W, Singh K, *et al.* Biomarker exploration in human peripheral blood mononuclear cells for monitoring sulforaphane treatment responses in autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5822.

[8] Egner P A, Chen J G, Zarth A T, *et al.* Rapid and sustainable detoxication of airborne pollutants by broccoli sprout beverage; results of a randomized clinical trial in China[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7(8): 813-823.

[9] Honkura Y, Matsuo H, Murakami S, *et al.* NRF2 is a key target for prevention of noise-induced hearing loss by reducing oxidative damage of cochlea[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19329.

[10] Hoshino T, Tabuchi K, Nishimura B, *et al.* Protective role of Nrf2 in age-related hearing loss and gentamicin ototoxicity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(1): 94-98.

[11] Li Y Q, Zhao X Y, Hu Y J, *et al.* Age-associated decline in Nrf2 signaling and associated mtDNA damage may be involved in the degeneration of the auditory cortex: Implications for central presbycusis[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42 (6): 3371-3385.

[12] 何妍彦. SR8278 通过时钟基因 Bmal1 调控 Nrf2 表达在年龄相关性听力损失中保护作用的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.

[13] Zhang H L, Wu G L, Dong K F. Protective effect and mechanism of saikosaponin A against oxidative damage in cochlear hair cells *in vitro*[J]. *Nutr Neurosci*, 2026, 29(2): 267-278.

[14] Wang W L, Ma P W, Gao W, *et al.* Nrf2 knockout affected the ferroptosis signaling pathway against cisplatin-induced hair cell-like HEI-OC1 cell death[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2210733.

[15] Zhang L, Song W A, Li H, *et al.* 4-octyl itaconate alleviates cisplatin-induced ferroptosis possibly *via* activating the NRF2/HO-1 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(7): e18207.

[16] He Z H, Guo L N, Shu Y L, *et al.* Autophagy protects auditory hair cells against neomycin-induced damage[J]. *Autophagy*, 2017, 13(11): 1884-1904.

[17] Sun Y, Zou S Y, He Z H, *et al.* The role of autophagy and ferroptosis in sensorineural hearing loss[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 1068611.

[18] Bartolini D, Dallaglio K, Torquato P, *et al.* Nrf2-p62 autophagy pathway and its response to oxidative stress in hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Res*, 2018, 193: 54-71.

[19] Francis S P, Kramarenko, I I, Brandon C S, *et al.* Celastrol inhibits aminoglycoside-induced ototoxicity *via* heat shock protein 32[J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(8): e195.

[20] 孙宪昌, 郭 俊, 姜明春, 等. 人参皂苷 Rg1 通过 Akt-Nrf2 信号通路拮抗顺铂诱导的豚鼠耳毒性作用研究[J]. *中草药*, 2018, 49(14): 3309-3317.

[21] Fei B, Liu Z B, Xie L S, *et al.* *Panax notoginseng* Saponins protect auditory cells against cisplatin-induced ototoxicity by inducing the AKT/Nrf2 signaling-mediated redox pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 3533-3540.

[22] 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.

[23] Li J, Zhu X Y, Ye S M, *et al.* Tanshinone IIA potentiates the therapeutic efficacy of glucocorticoids in lipopolysaccharide-treated HEI-OC1 cells through modulation of the FOXP3/Nrf2 signaling pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 57(5): 727-737.

[24] Chen S L, Zheng W, Wang Y C, *et al.* Paeoniflorin attenuates cisplatin induced ototoxicity by inhibiting ferroptosis mediated by HMGB1/NRF2/GPX4 pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2025, 202: 115550.

[25] Fetoni A R, Paciello F, Rolesi R, *et al.* Rosmarinic acid up-regulates the noise-activated Nrf2/HO-1 pathway and protects against noise-induced injury in rat cochlea[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 85: 269-281.

[26] Jo E R, Youn C K, Jun Y, *et al.* The protective role of ferulic acid against cisplatin-induced ototoxicity[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019, 120: 30-35.

[27] 郭 娜, 胡 俊, 刘子熠, 等. 丹参素钠对顺铂耳毒性抑制作用的实验研究[J]. *实验动物科学*, 2024, 41(2): 66-73.

[28] Paciello F, Fetoni A R, Mezzogori D, *et al.* The dual role of curcumin and ferulic acid in counteracting chemoresistance and cisplatin-induced ototoxicity[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1063.

[29] Fetoni A R, Paciello F, Mezzogori D, *et al.* Molecular targets for anticancer redox chemotherapy and cisplatin-induced ototoxicity: the role of curcumin on pSTAT3 and Nrf-2 signalling[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(10): 1434-1444.

[30] Fetoni A R, Eramo S L, Paciello F, *et al.* *Curcuma longa* (curcumin) decreases *in vivo* cisplatin-induced ototoxicity through heme oxygenase-1 induction[J]. *Otol Neurotol*, 2014, 35(5): e169-e177.

[31] Haryuna T S H, Amellya D, Munir D, *et al.* The benefits of

2650

curcuminoid to expression nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (NRF2) and signal to noise ratio (SNR) value in the noise exposed organ of corti of rattus norvegicus[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2021, 10(3): 373-379.

[32] Li N, Yan X R, Huang W L, *et al.* Curcumin protects against the age-related hearing loss by attenuating apoptosis and senescence *via* activating Nrf2 signaling in cochlear hair cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 212: 115575.

[33] Xu K, Chang X, Bai X, *et al.* Activation of Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against oxaliplatin-induced ototoxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115248.

[34] Li D F, Zhao H Y, Xu P, *et al.* Polydatin activates the Nrf2/HO-1 signaling pathway to protect cisplatin-induced hearing loss in guinea pigs[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 887833.

[35] 丁雪瑞. 红景天苷对锰诱导耳毒性保护作用的研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2020.

[36] 赵紫瑞. 红景天苷通过 NRF2/ARE 通路抑制顺铂所致耳毒性的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.

[37] Zhang Y, Yu S Y, Guo X Y, *et al.* Therapeutic potential of salidroside in preserving rat cochlea organ of corti from gentamicin-induced injury through modulation of NRF2 signaling and GSK3 β /NF- κ B pathway[J]. *PLoS One*, 2024, 19(3): e0298529.

[38] Song W A, Zhang L, Cui X L, *et al.* Nobilletin alleviates cisplatin-induced ototoxicity *via* activating autophagy and inhibiting NRF2/GPX4-mediated ferroptosis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7889.

[39] Lou J T, Wu F, He W H, *et al.* Hesperidin activates Nrf2 to protect cochlear hair cells from cisplatin-induced damage[J]. *Redox Rep*, 2024, 29(1): 2341470.

[40] Li Y M, Wu J F, Yu H Q, *et al.* Formononetin ameliorates cisplatin-induced hair cell death *via* activation of the PI3K/AKT-Nrf2 signaling pathway[J]. *Heliyon*, 2023, 10(1): e23750.

[41] Jia G G, Mao H Y, Zhang Y P, *et al.* Apigenin alleviates neomycin-induced oxidative damage *via* the Nrf2 signaling pathway in cochlear hair cells[J]. *Front Med*, 2021, 16(4): 637-650.

[42] 薛昌红. 原花青素在 t-BHP 致 HEI-OC1 细胞氧化损伤中的作用及机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2018.

[43] Choi B M, Chen X Y, Gao S S, *et al.* Anti-apoptotic effect of phloretin on cisplatin-induced apoptosis in HEI-OC1 auditory cells[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(3): 708-716.

[44] Gao S S, Choi B M, Chen X Y, *et al.* Kaempferol suppresses cisplatin-induced apoptosis *via* inductions of heme oxygenase-1 and glutamate-cysteine ligase catalytic subunit in HEI-OC1 cell[J]. *Pharm Res*, 2010, 27(2): 235-245.

[45] 金 婧, 马贤德, 舒 福, 等. 川芎嗪对顺铂耳毒性大鼠耳蜗组织 Nrf2/NQO1 信号通路相关蛋白表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(2): 28-32.

[46] 冷 辉, 潘玉真, 石 磊, 等. 川芎嗪干预顺铂致聋大鼠中对 Beclin1 及 LC3 影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 13-16; 275.

[47] 舒 福, 冷 辉, 马贤德, 等. 川芎嗪激活 Keap1/Nrf2 通路抗顺铂致聋模型大鼠氧化应激损伤的作用研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2023, 31(5): 443-448.

[48] Zeng Z, Han L, Dong D D, *et al.* Leonurine protects against cisplatin-induced ototoxicity through its anti-oxidation and anti-apoptosis properties[J]. *Toxicol Lett*, 2025, 410: 1-15.

[49] Choi B M, Kim S M, Park T K, *et al.* Piperine protects cisplatin-induced apoptosis *via* heme oxygenase-1 induction in auditory cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2007, 18(9): 615-622.

[50] Hsieh C Y, Lin J N, Kang T Y, *et al.* Otoprotective effects of fucoidan reduce cisplatin-induced ototoxicity in mouse cochlear UB/OC-2 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3561.

[51] Du H J, Zhou X C, Shi L, *et al.* Shikonin attenuates cochlear spiral ganglion neuron degeneration by activating Nrf2-ARE signaling pathway[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 829642.

[52] Wu T Y, Lin J N, Luo Z Y, *et al.* 2, 3, 4', 5-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside (THSG) activates the Nrf2 Antioxidant pathway and attenuates oxidative stress-induced cell death in mouse cochlear UB/OC-2 cells[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 465.

[53] Nan B Y, Zhao Z R, Jiang K L, *et al.* Astaxanthine attenuates cisplatin ototoxicity *in vitro* and protects against cisplatin-induced hearing loss *in vivo*[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 167-181.

[54] 张 媛. 虾青素对低表达柠檬酸合成酶耳蜗细胞的保护作用[D]. 滨州: 滨州医学院, 2022.

[55] Youn C K, Jo E R, Sim J H, *et al.* Peanut sprout extract attenuates cisplatin-induced ototoxicity by induction of the Akt/Nrf2-mediated redox pathway[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017, 92: 61-66.

[56] 谢 慧, 赵小君, 张玉箫, 等. 黄芪介导 PGC-1 α /Nrf2 通路对年龄相关听力损失保护作用的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(8): 1249-1253.

[57] 张佳佳, 王新茹, 石安妮, 等. 基于“心寄窍于耳”论治针刺治疗突发性聋[J]. 世界中医药, 2023, 18 (12): 1698-1702.

[58] Yu L, Cao L H, Guan N N, *et al.* Acupuncture attenuates ototoxicity induced by gentamicin in mice[J]. *Altern Ther Health Med*, 2022, 28(2): 78-83.

[59] Yuan C, Zhang H, Sun C C, *et al.* Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract as an adjuvant in the treatment of Chinese patients with sudden hearing loss: a meta-analysis[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 610-620.

[60] Singh S K, Srivastav S, Castellani R J, *et al.* Neuroprotective and antioxidant effect of *Ginkgo biloba* extract against AD and other neurological disorders[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 666-674.

[61] 郭玉龙, 李宗华, 孙静波. 高压氧加丹参注射液联合治疗突发性耳聋的疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2003, 31(4): 36-37.