

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424063

· 耳科疾病专栏 ·

# 橄榄苦苷调节 PRAS40/mTORC1 信号通路对噪声性耳聋大鼠耳蜗组织损伤的影响

孙亚敬, 李建红, 李震, 陈旭真, 李晓明

(中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院耳鼻咽喉头颈外科, 河北石家庄 050081)

**摘要:** **目的** 研究橄榄苦苷调节脯氨酸激酶底物蛋白 (PRAS40)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 信号通路对噪声性耳聋 (NIHL) 大鼠耳蜗组织损伤的影响。**方法** 总共选取 48 只大鼠, 随机选出 12 只大鼠作为对照组, 剩余大鼠采用白噪声来构建 NIHL 大鼠模型。随后将 NIHL 模型大鼠随机分为模型组、橄榄苦苷组、橄榄苦苷 + NV-5138 组, 每组 12 只。各组给予相应干预 7 d。检测大鼠的听性脑干反应 (ABR) 阈值; HE 染色检测大鼠耳蜗组织病理损伤; 原位末端标记法染色观察大鼠耳蜗组织细胞凋亡情况; 共聚焦显微镜观察耳蜗组织基底膜毛细胞序列变化; 蛋白印迹法检测大鼠耳蜗组织磷酸化 PRAS40 (p-PRAS40)、PRAS40、磷酸化 mTORC1 (p-mTORC1)、mTORC1、B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (Bax) 蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 模型组耳蜗组织螺旋神经节细胞数目明显减少, 形态异常, 基底膜毛细胞结构损坏严重, 未见明显的界限, 细胞排列不整齐, ABR 阈值、耳蜗组织凋亡细胞数目、p-mTORC1/mTORC1 蛋白比值、Bax 蛋白表达显著升高, p-PRAS40/PRAS40 蛋白比值显著降低 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 橄榄苦苷组耳蜗组织螺旋神经节细胞数目增加, 且形态有所恢复, 基底膜毛细胞损伤减轻, 细胞排列逐渐恢复正常, 界限逐渐清晰, ABR 阈值、耳蜗组织凋亡细胞数目、p-mTORC1/mTORC1 蛋白比值、Bax 蛋白表达显著降低, p-PRAS40/PRAS40 蛋白比值显著升高 ( $P < 0.05$ )。NV-5138 干预后减弱了橄榄苦苷对 NIHL 大鼠耳蜗组织病理损伤、基底膜毛细胞序列和上述指标的改善作用 ( $P < 0.05$ )。**结论** 橄榄苦苷可能通过调控 PRAS40/mTORC1 信号通路, 促进 PRAS40 磷酸化, 抑制 mTORC1 磷酸化, 从而减轻 NIHL 大鼠耳蜗组织损伤。

**关键词:** 耳蜗; 橄榄苦苷; 脯氨酸激酶底物蛋白; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1; 噪声性耳聋; 组织损伤

中图分类号: R764.43<sup>+</sup>3

## Effect of oleuropein on cochlear tissue damage in noise-induced hearing loss rats by regulating the PRAS40/mTORC1 signaling pathway

SUN Yajing, LI Jianhong, LI Zhen, CHEN Xuzhen, LI Xiaoming

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang 050081, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of oleuropein on cochlear tissue damage in noise-induced hearing loss (NIHL) rats by regulating the proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40)/mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling pathway. **Methods** A total of 48 rats were selected, 12 rats were randomly regarded as the control group, and the remaining rats were used to construct NIHL rat model using white noise. Subsequently, the NIHL model rats were randomly grouped into model group, oleuropein group, and oleuropein + NV-5138 group, each group consisted of 12 rats and was given corresponding intervention for 7 days. The threshold of auditory brainstem response (ABR) was evaluated. Hematoxylin-eosin staining was applied to detect pathological damage in cochlear tissue. The apoptosis of cochlear tissue was detected by TdT-mediated dUTP nick end labeling staining. The sequences of hair cells in the cochlear basement membrane were observed by confocal microscopy. Western blot was applied to detect the expression

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20231311)。

第一作者简介: 孙亚敬, 女, 博士, 副主任医师。

通信作者: 李晓明, Email: lixiaom66@126.com

of phosphorylated PRAS40 (p-PRAS40), PRAS40, phosphorylated mTORC1 (p-mTORC1), mTORC1, and B-lymphoblastoma-2 related X protein (Bax) in rat cochlear tissue. **Results** Compared with control group, the number of spiral ganglion cells in the cochlear tissue in the model group was significantly reduced, the morphology was abnormal, the structure of basal membrane hair cells was severely damaged, no obvious boundary could be seen, the cell arrangement was not orderly, the ABR threshold, the number of apoptotic cells in cochlear tissue, the p-mTORC1/mTORC1 protein ratio, and the expression of Bax protein were significantly increased, the p-PRAS40/PRAS40 protein ratio was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, the number of spiral ganglion cells in the cochlear tissue of oleuropein group increased and their shape recovered, the damage of basement membrane hair cells was reduced, the cell arrangement gradually returned to normal, the boundary became clear, and the ABR threshold, the number of apoptotic cells in cochlear tissue, the p-mTORC1/mTORC1 protein ratio and the expression of Bax protein were significantly decreased, and the p-PRAS40/PRAS40 protein ratio was significantly increased ( $P < 0.05$ ). After the intervention of NV-5138, the improvement effects of oleuropein on the pathological injury of cochlear tissue, basal membrane hair cell sequence and the above indexes in NIHL rats were weakened ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Oleuropein may promote PRAS40 phosphorylation and inhibit mTORC1 phosphorylation by regulating PRAS40/mTORC1 signaling pathway, thereby alleviating cochlear tissue injury in NIHL rats.

**Keywords:** Cochlear; Oleuropein; Proline-rich Akt substrate of 40 kDa; Mammalian target of rapamycin complex 1; Noise-induced hearing loss; Tissue damage

噪声性耳聋 (noise-induced hearing loss, NIHL)

也称为噪音性听力损失,是由于听觉系统长期暴露在嘈杂的环境中,内耳耳蜗中毛细胞受到损害以及螺旋神经节神经元的退化而引起,使高频听力阈值偏移并且使听力永久受损<sup>[1-2]</sup>。目前研究人员仍然在探索 NIHL 的作用机制,致力于开发更有效的预防和治疗方法<sup>[3]</sup>,所以针对 NIHL 仍然需要更广泛的研究并探索新的治疗药物。橄榄苦苷提取自橄榄的叶和果实,是一种酚类化合物。报道显示橄榄苦苷具有抗氧化、抗高血压及抗炎等生物活性,对肥胖、癌症和微生物感染等具有治疗潜力<sup>[4-5]</sup>。近年来有研究显示橄榄苦苷可能对 NIHL 有部分保护作用<sup>[6]</sup>。在体内脯氨酸蛋白激酶底物蛋白 (proline-rich Akt substrate of 40 kDa, PRAS40) 在多种组织中表达,其活性与磷酸化相关,PRAS40 可参与细胞生长、氧化应激及自噬等,并且与多种信号通路有关<sup>[7]</sup>。在众多信号通路中,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 已被证明与年龄相关的听力损失有关,在衰老小鼠中高度激活,使用 mTORC1 抑制剂则可以起到预防听力损失的作用<sup>[8]</sup>。而对 PRAS40/mTORC1 信号通路在癌症中研究较多,研究显示 PRAS40 的磷酸化可以调节 mTORC1 的活性,进而影响细胞生长<sup>[9]</sup>。PRAS40/mTORC1 信号通路对 NIHL 的作用尚不清楚,因此本文探索橄榄苦苷是否可以通过调节 PRAS40/mTORC1 通路对 NIHL 大鼠的耳蜗组织损伤产生影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

48 只 8 周龄、体质量为  $(318 \pm 20)$  g 的 SD 雄性大鼠购自西安益丰达生物科技有限公司 [生产许可证号为 SCXK(陕)2020-003], 然后饲养在本院实验动物中心,本研究已经获得本院动物伦理委员会的批准。

### 1.2 主要药物、试剂及仪器

橄榄苦苷 (原料药,纯度  $\geq 99.58\%$ ) 购自上海源叶生物科技有限公司; mTORC1 激活剂 NV-5138 购自菏泽开发区创鑫化工科技有限公司; 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒购自北京绿源伯德生物科技有限公司; 原位末端标记法 (TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL) 检测试剂盒购自上海嘉楚生物工程有限公司; 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚 (4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染色试剂盒购自上海杰美基因医药科技有限公司; 兔源肌球蛋白 VII-抗购自南京安研生物科技有限公司; 兔源磷酸化 PRAS40 (phosphorylated PRAS40, p-PRAS40)、PRAS40、磷酸化 (phosphorylated mTORC1, p-mTORC1)、mTORC1-抗购自上海钰博生物科技有限公司; 兔源 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-lymphoblastoma-2 related X protein, Bax)-抗购自上海研谨生物科技有限公司; 兔源  $\beta$ -肌动蛋白 ( $\beta$ -actin)-抗购自上海圻明生物科技有限公司; 蛋白质裂解缓冲液、蛋白定量试剂盒、Fluor555 标记的

山羊抗兔二抗、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗湖北艾普蒂生物工程有限公司。TDT听觉刺激系统、显微镜、蛋白凝胶成像系统购自苏州格罗贝尔生物科技有限公司。

### 1.3 NIHL大鼠模型的构建及分组

使用常规的方法构建NIHL大鼠模型<sup>[10]</sup>。操作如下:在隔音室内播放120 dB SPL的白噪声,将大鼠放置于音源正前方,每天连续暴露4 h,白噪声刺激进行4 d,以建立NIHL大鼠模型。然后随机将NIHL大鼠分为模型组、橄榄苦苷组、橄榄苦苷+NV-5138组,每组12只大鼠;对照组的12只大鼠则在正常环境中饲养,不做其他外界干扰。

橄榄苦苷组使NIHL大鼠口服50 mg/kg的橄榄苦苷<sup>[6]</sup>;橄榄苦苷+NV-5138组则使NIHL大鼠口服50 mg/kg的橄榄苦苷外还需口服160 mg/kg mTORC1激活剂NV-5138<sup>[11]</sup>;模型组、对照组大鼠则口服等体积的生理盐水。每天干预1次,连续干预7 d。

### 1.4 大鼠的听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)检测

首先将各组大鼠通过水合氯醛麻醉后,在噪声暴露前和给药结束后(末次给药结束后的第1天)分别采用TDT听觉刺激系统对大鼠的ABR阈值进行检测<sup>[12]</sup>。

### 1.5 HE染色检测大鼠耳蜗组织病理变化

每组选取6只大鼠,处死并收集耳蜗组织,置于10%的福尔马林溶液中固定,然后在5%冰醋酸中脱钙,洗涤,进行常规石蜡包埋,切片用HE进行染色,通过光学显微镜对组织切片进行病理学观察。

### 1.6 TUNEL染色观察大鼠耳蜗组织细胞凋亡情况

将步骤1.5中部分耳蜗组织进行TUNEL检测。将耳蜗组织固定、包埋、切片烤片后,然后脱蜡、水化并用蛋白酶K处理。随后用3%的BSA将切片在37℃下封闭15 min,平衡10 min,再在TdT酶反应液中孵育1 h,洗涤,最后使用荧光显微镜观察计数凋亡细胞。

### 1.7 共聚焦显微镜观察大鼠耳蜗组织基底膜毛细细胞序列

取每组剩余的6只大鼠的耳蜗组织,分离出科蒂氏器官,PBS漂洗,然后进行染色,先将组织透化并封闭1 h,然后将其与兔源肌球蛋白VII抗体孵育过夜,染色毛细细胞,然后洗涤,再用Fluor555标记的山羊抗兔二抗孵育1 h,洗涤。最后加入DAPI染色液孵育10 min,洗涤,使用激光扫描共聚焦显微镜进行

观察,采用Image J软件处理。

### 1.8 蛋白印迹法检测大鼠耳蜗组织 p-PRAS40、PRAS40、p-mTORC1、mTORC1、Bax 蛋白表达

取1.5中的剩余耳蜗组织,用冷的PBS洗涤后加入蛋白质裂解缓冲液裂解,提取蛋白。使用蛋白定量试剂盒确定蛋白质浓度,使用10%的SDS凝胶进行电泳分离,然后转移至PVDF膜上,封闭。在膜中加入一抗 p-PRAS40(1:1 000)、PRAS40(1:1 000)、p-mTORC1(1:1 000)、mTORC1(1:1 000)、Bax(1:1 000)、 $\beta$ -actin(1:1 000)于4℃下孵育过夜后,加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(1:3 900)与膜在室温下孵育2 h,再加入化学发光试剂,使用Image J软件分析相应蛋白,计算各蛋白的相对表达水平。

### 1.9 统计学分析

使用GraphPad Prism 9.0分析实验数据,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。单因素方差分析用于确定多组之间的差异,两组间比较采用SNK-*q*检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠ABR阈值比较

各组大鼠在噪声暴露前的ABR阈值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。给药结束后,与对照组比较,模型组ABR阈值显著升高( $q = 31.718, P < 0.05$ );与模型组比较,橄榄苦苷组ABR阈值显著降低( $q = 21.901, P < 0.05$ );与橄榄苦苷组比较,橄榄苦苷+NV-5138组ABR阈值显著升高( $q = 7.784, P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 各组大鼠耳蜗组织病理损伤观察

对照组大鼠耳蜗组织螺旋神经节细胞数目正常,形态较好;模型组大鼠耳蜗组织螺旋神经节细胞数目明显减少,形态异常;与模型组比较,橄榄苦苷组大鼠耳蜗组织螺旋神经节细胞数目增加,且形态有所恢复;与橄榄苦苷组比较,橄榄苦苷+NV-5138组大鼠耳蜗组织螺旋神经节细胞数目再次减少,形态出现损伤。见图1。

### 2.3 各组大鼠耳蜗组织凋亡细胞数目比较

与对照组比较,模型组耳蜗组织凋亡细胞数目显著升高( $q = 19.881, P < 0.05$ );与模型组比较,橄榄苦苷组耳蜗组织凋亡细胞数目显著降低( $q = 11.975, P < 0.05$ );与橄榄苦苷组比较,橄榄苦苷+NV-5138组耳蜗组织凋亡细胞数目显著升高( $q =$

7.635,  $P < 0.05$ )。见表2。

#### 2.4 各组大鼠耳蜗组织基底膜毛细胞序列情况

对照组大鼠耳蜗组织基底膜毛细胞结构完整,排列整齐;模型组大鼠耳蜗组织基底膜毛细胞结构损坏严重,看不出明显的界限,细胞排列不整齐;与模型组比较,橄榄苦苷组大鼠耳蜗组织基底膜毛细胞损伤减轻,细胞排列逐渐恢复正常,界限逐渐清晰;与橄榄苦苷组比较,橄榄苦苷 + NV-5138 组大鼠耳蜗组织基底膜毛细胞损伤再次加重,细胞界限模糊,序列受影响。见图2。

#### 2.5 各组大鼠耳蜗组织 p-PRAS40、PRAS40、p-mTORC1、mTORC1、Bax 蛋白表达比较

与对照组比较,模型组耳蜗组织 p-PRAS40/PRAS40 蛋白比值显著降低( $q = 15.556, P < 0.05$ ), p-mTORC1/mTORC1 蛋白比值、Bax 蛋白表达显著

升高( $q = 18.773, 25.017, P$  均  $< 0.05$ );与模型组比较,橄榄苦苷组耳蜗组织 p-PRAS40/PRAS40 蛋白比值显著升高( $q = 11.314, P < 0.05$ ), p-mTORC1/mTORC1 蛋白比值、Bax 蛋白表达显著降低( $q = 10.923, 17.579, P$  均  $< 0.05$ );与橄榄苦苷组比较,橄榄苦苷 + NV-5138 组耳蜗组织 p-PRAS40/PRAS40 蛋白比值显著降低( $q = 3.960, P = 0.013$ ), p-mTORC1/mTORC1 蛋白比值、Bax 蛋白表达显著升高( $q = 6.827, 7.775, P = 0.001, P < 0.05$ )。见表3。

### 3 讨论

世界卫生组织称世界上多达5%的人口承受着听力损伤,而且预计到2050年每10个人里将有一个人有一定程度的听力损伤,并且会随着时间累积。

表1 各组大鼠 ABR 阈值比较 (dB,  $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	噪声暴露前 ABR 阈值	给药结束后 ABR 阈值
对照组	30.29 ± 3.35	29.81 ± 3.82
模型组	28.69 ± 3.65	68.97 ± 4.69*
橄榄苦苷组	30.73 ± 3.99	41.93 ± 4.16 <sup>#</sup>
橄榄苦苷 + NV-5138 组	30.40 ± 3.85	51.54 ± 4.39 <sup>@</sup>
<i>F</i>	0.721	179.313
<i>P</i>	0.545	<0.001

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与橄榄苦苷组比较,<sup>@</sup> $P < 0.05$ 。下表同。

表2 各组大鼠耳蜗组织凋亡细胞数目比较 (个,  $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	凋亡细胞数目
对照组	84.57 ± 9.83
模型组	173.34 ± 12.74*
橄榄苦苷组	119.87 ± 10.28 <sup>#</sup>
橄榄苦苷 + NV-5138 组	153.96 ± 10.67 <sup>@</sup>
<i>F</i>	76.653
<i>P</i>	<0.001

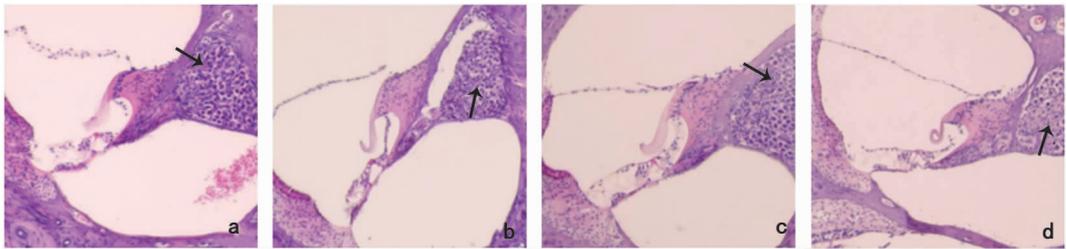


图1 各组大鼠耳蜗组织病理变化 (HE ×100) a:对照组;b:模型组;c:橄榄苦苷组;d:橄榄苦苷 + NV-5138 组 注:黑色箭头所示为螺旋神经节细胞。

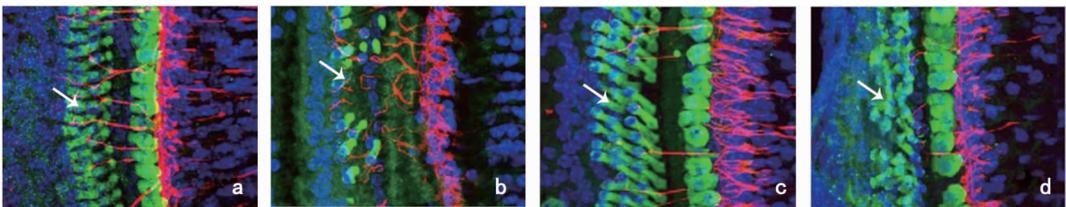


图2 各组大鼠耳蜗组织基底膜毛细胞序列 (DAPI ×200) a:对照组;b:模型组;c:橄榄苦苷组;d:橄榄苦苷 + NV-5138 组 注:白色箭头所示为基底膜毛细胞。

表3 各组大鼠耳蜗组织中 p-PRAS40、PRAS40、p-mTORC1、mTORC1、Bax 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	p-PRAS40/ PRAS40	p-mTORC1/ mTORC1	Bax/ $\beta$ -actin
对照组	0.97 ± 0.11	0.29 ± 0.05	0.37 ± 0.05
模型组	0.42 ± 0.07*	0.84 ± 0.09*	1.11 ± 0.10*
橄榄苦苷组	0.82 ± 0.09 <sup>#</sup>	0.52 ± 0.06 <sup>#</sup>	0.59 ± 0.06 <sup>#</sup>
橄榄苦苷 + NV-5138 组	0.68 ± 0.07 <sup>@</sup>	0.72 ± 0.08 <sup>@</sup>	0.82 ± 0.07 <sup>@</sup>
F	43.753	67.680	114.848
P	<0.001	<0.001	<0.001

NIHL 还与一些特定的职业相关,而且职业性 NIHL 是不可逆的,发病率很高<sup>[13-14]</sup>,可见开发对其有效的治疗药物,提高患者的生活品质意义重大。所以本研究对大鼠采用白噪声干扰构建 NIHL 大鼠模型,对 NIHL 进行临床前研究。实验结果显示,与对照组比较,模型组大鼠 ABR 阈值增加,表明成功建立 NIHL 大鼠模型。而且模型组大鼠耳蜗组织与基底膜毛细胞损伤严重,细胞凋亡增加,表明 NIHL 会导致正常大鼠耳蜗组织受到损伤并且听力受损。

橄榄苦苷目前在多种疾病中都有研究,并且显示了出色的生物活性。研究显示,橄榄苦苷可以调节胰岛素分泌、修复胰岛形态,从而改善胰岛素抵抗,发挥抗糖尿病的作用;另外橄榄苦苷可以诱导细胞凋亡和自噬,增强大脑抗氧化,并使小胶质细胞失活减少炎症因子释放,防止神经炎症、神经相关疾病的发生<sup>[15-16]</sup>。橄榄苦苷对顺铂诱导的耳毒性、肾毒性具有保护作用,在 NIHL 中的初步研究显示,橄榄苦苷使大鼠阈值恢复并且保护了耳蜗组织免于损伤<sup>[6]</sup>。橄榄苦苷具有的多种药理作用已经有多种研究报道,显示出很好的治疗效果,所以本文选取橄榄苦苷在已有研究的基础上对 NIHL 进行进一步探索。本研究结果与上述报道类似,显示当使用橄榄苦苷干预 NIHL 大鼠后,与模型组大鼠相比,其 ABR 阈值降低,有趋于正常的趋势;大鼠耳蜗组织中病理损伤减轻、细胞凋亡减少;在耳蜗组织基底膜中的毛细胞序列有些许恢复。上述结果都表明橄榄苦苷可以减轻 NIHL 大鼠的耳蜗组织损伤,有望成为新的治疗 NIHL 的药物。

mTOR 由 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物组成,它们在细胞的生长和增殖过程中起重要调节作用。而 PRAS40 是靶向 mTORC1 信号传导的调节剂,是 mTORC1 复合物的组成部分,可以负调节 mTORC1 的信号传导,作用于多种疾病<sup>[17-18]</sup>。PRAS40 在癌症、神经性疾病中研究较多,可调节细

胞自噬和凋亡<sup>[19]</sup>;而对于 mTORC1,其在听力相关损伤中的研究相对较多,例如听觉系统中的 mTORC1 对过氧化物酶体缺乏引发的患者听力功能障碍具有调节作用;mTORC1 抑制剂雷帕霉素能够减轻中耳炎引发的小鼠听力损失和严重并发症<sup>[20-21]</sup>。本文进一步探索 PRAS40/mTORC1 信号通路在 NIHL 中的作用。结果显示,模型组大鼠耳蜗组织中 p-PRAS40/PRAS40 蛋白比值明显降低,p-mTORC1/mTORC1 蛋白比值、Bax 蛋白表达明显升高;橄榄苦苷治疗后大鼠耳蜗组织 p-PRAS40/PRAS40 蛋白比值升高,p-mTORC1/mTORC1 蛋白比值、Bax 蛋白表达降低;表明 NIHL 对大鼠的 PRAS40、mTORC1 表达有一定影响,并猜测橄榄苦苷可能通过调控 PRAS40/mTORC1 信号通路从而减轻 NIHL 大鼠的耳蜗组织损伤。为了验证该猜想,本研究利用 mTORC1 激活剂 NV-5138 来干预橄榄苦苷处理的 NIHL 大鼠,结果显示,NV-5138 减弱了橄榄苦苷对 NIHL 大鼠耳蜗组织损伤的改善作用,证明了橄榄苦苷可能通过调节 PRAS40/mTORC1 通路改善 NIHL 大鼠耳蜗组织损伤,具有成为治疗 NIHL 的潜在药物。

综上所述,橄榄苦苷可能通过调控 PRAS40/mTORC1 信号通路,促进 PRAS40 磷酸化,抑制 mTORC1 磷酸化,从而减轻 NIHL 大鼠耳蜗组织损伤。本研究为 NIHL 的治疗提供了新思路,但影响 NIHL 的通路较多,橄榄苦苷能否通过调控其他通路发挥对 NIHL 的治疗作用有待后续深入探究。

#### 参考文献:

- [1] Asghari M, Gorji R, Moradzadeh R, et al. A risk model for occupational noise-induced hearing loss in workers[J]. *Work*, 2024, 77(3):1017-1022.
- [2] Mao H, Chen Y. Noise-induced hearing loss: Updates on molecular targets and potential interventions[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021:4784385.
- [3] 赵颖,李伟,王利军,等. 继发于突发性聋的 BPPV 与原发性 BPPV 的疗效和转归比较[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(5):36-40.
- [4] 汪浅,葛怡青,全涛. 橄榄苦苷的生物活性研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(19):479-486.
- [5] Khalil AA, Rahman MM, Rauf A, et al. Oleuropein: Chemistry, extraction techniques and nutraceutical perspectives-An update[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(27):9933-9954.
- [6] Kümüş Ö, Olgun Y, Mungan Durankaya S, et al. Oleuropein effect on noise-induced hearing loss[J]. *J Int Adv Otol*, 2022, 18(2):118-124.

- [7] Zhou Q, Tang S, Zhang X, et al. Targeting PRAS40: a novel therapeutic strategy for human diseases[J]. *J Drug Target*, 2021, 29(7):703 – 715.
- [8] Fu X, Sun X, Zhang L, et al. Tuberous sclerosis complex-mediated mTORC1 overactivation promotes age-related hearing loss[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11):4938 – 4955.
- [9] Jhanwar-Uniyal M, Wainwright JV, Mohan AL, et al. Diverse signaling mechanisms of mTOR complexes: mTORC1 and mTORC2 in forming a formidable relationship[J]. *Adv Biol Regul*, 2019, 72:51 – 62.
- [10] 唐一萍, 冯俊, 马鹏, 等. miRNA-183 在噪声性耳聋大鼠耳蜗组织中的表达及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(5): 538 – 541.
- [11] Kato T, Pothula S, Liu RJ, et al. Sestrin modulator NV-5138 produces rapid antidepressant effects via direct mTORC1 activation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6):2542 – 2554.
- [12] 李林, 陈昶. 噪声刺激对大鼠 ABR 反应阈值及耳蜗细胞凋亡的影响[J]. *吉林医学*, 2019, 40(3):445 – 447.
- [13] Wu F, Hill K, Fang Q, et al. Traumatic-noise-induced hair cell death and hearing loss is mediated by activation of CaMKK $\beta$ [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5):249.
- [14] Alqarny M. Noise-Induced Hearing loss and use of hearing protection awareness among medical students in Saudi Arabia: mixed qualitative and quantitative study[J]. *Int Tinnitus J*, 2024, 27(2):119 – 125.
- [15] Zheng S, Huang K, Tong T. Efficacy and mechanisms of oleuropein in mitigating diabetes and diabetes complications[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(22):6145 – 6155.
- [16] Butt MS, Tariq U, Iahisham-Ul-Haq, et al. Neuroprotective effects of oleuropein: Recent developments and contemporary research[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(12):e13967.
- [17] Wang C, Jiang D. Exogenous PRAS40 reduces KLF4 expression and alleviates hypertrophic scar fibrosis and collagen deposition through inhibiting mTORC1[J]. *Burns*, 2024, 50(4):936 – 946.
- [18] Yao L, Xuan Y, Zhang H, et al. Reciprocal REG $\gamma$ -mTORC1 regulation promotes glycolytic metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(3):677 – 692.
- [19] Zhao J, Dong Y, Chen X, et al. p53 Inhibition protects against neuronal ischemia/reperfusion injury by the p53/PRAS40/mTOR pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:4729465.
- [20] Fu X, Wan P, Lu L, et al. Peroxisome deficiency in cochlear hair cells causes hearing loss by deregulating BK channels[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(20):e2300402.
- [21] Xie D, Zhao T, Zhang X, et al. Autophagy contributes to the rapamycin-induced improvement of otitis media[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 15:753369.

(收稿日期:2024-02-26)

**本文引用格式:**孙亚敬,李建红,李震,等. 橄榄苦苷调节 PRAS40/mTORC1 信号通路对噪声性耳聋大鼠耳蜗组织损伤的影响[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(6):20 – 25. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424063

**Cite this article as:**SUN Yajing, LI Jianhong, LI Zhen, et al. Effect of oleuropein on cochlear tissue damage in noise-induced hearing loss rats by regulating the PRAS40/mTORC1 signaling pathway[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(6):20 – 25. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424063