

混合性耳聋的研究进展

伊卜拉依木江·玉山, 夏提姑丽·吐尔洪, 张龙芳*

新疆军区总医院耳鼻喉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2025年6月11日; 录用日期: 2025年7月4日; 发布日期: 2025年7月11日

摘要

混合性耳聋是一种特殊而复杂的听力损失类型, 涉及传导性和感音神经性两种听力损失, 病程迁延, 治疗难度大, 对患者的日常交流及心理和社会健康产生显著影响。本文通过回顾近几年的相关文献, 对混合性耳聋的病因、诊断技术和治疗方法作一综述。混合性耳聋的病因多样, 包括遗传因素、环境影响及中耳和内耳的病变。诊断技术的进步, 如听力学和影像学检查的技术更新极大地提高了对混合性耳聋的识别和评估能力。个性化治疗方案包括药物治疗、手术干预和助听设备的应用显著改善了患者的听力水平和生活质量。综合诊断和治疗对提高混合性耳聋患者的生活质量至关重要。基因治疗和精准医学将在未来的研究和治疗中发挥重要作用。

关键词

混合性耳聋, 病因, 诊断技术, 治疗方法, 病理机制

Research Progress of Mixed Deafness

Iblayimujiang·Yushan, Xiatiguli Turhon, Longfang Zhang*

Department of Otolaryngology, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 11th, 2025; accepted: Jul. 4th, 2025; published: Jul. 11th, 2025

Abstract

Mixed deafness is a special and complex type of hearing loss, involving both conductive and sensorineural hearing loss. It has a long course of disease, is difficult to treat, and has a significant impact on patients' daily communication as well as their psychological and social health. This article reviews the etiology, diagnostic techniques and treatment methods of mixed deafness by looking back at the relevant literature in recent years. The causes of mixed deafness are diverse, including genetic factors, environmental influences, and lesions in the middle and inner ears. The advancement

*通讯作者。

文章引用: 伊卜拉依木江·玉山, 夏提姑丽·吐尔洪, 张龙芳. 混合性耳聋的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 716-725. DOI: 10.12677/acm.2025.1572045

of diagnostic techniques, such as the technological updates in audiology and imaging examinations, has greatly enhanced the ability to identify and assess mixed deafness. Personalized treatment plans, including drug therapy, surgical intervention and the application of hearing AIDS, have significantly improved patients' hearing levels and quality of life. Comprehensive diagnosis and treatment are crucial for improving the quality of life of patients with mixed deafness. Gene therapy and precision medicine will play an important role in future research and treatment.

Keywords

Mixed Deafness, Cause of Illness, Diagnostic techniques, Treatment Method, Pathological Mechanism

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

耳聋是影响人们生活质量的重要健康问题，不仅限制了患者的日常交流，还带来了心理和社会上的负担。近年来，随着医学技术的不断进步，耳聋的诊断和治疗策略也取得了显著的进展。研究者们通过深入探讨耳聋的病理机制，开发出多种新的诊断及治疗手段，旨在改善患者的听力状况和生活质量。

混合性耳聋的分类与定义

耳聋按病变性质可分为器质性耳聋(organic deafness)和功能性耳聋(functional deafness)两大类。器质性聋按病变部位又分为传导性耳聋(conductive hearing loss, CHL)、感音神经性耳聋(sensorineural hearing loss, SNHL)和混合性耳聋(mixed hearing loss, MHL)三种。本文关注的混合性聋是一种复杂的听力障碍，其特点在于同时存在传导性和感音神经性听力损失。传导性听力损失主要源于外耳或中耳的结构或功能障碍，阻碍了声音的有效传导；而感音神经性听力损失则涉及内耳或听觉神经的损伤，导致声音信号无法被正确感知或传递至大脑。这意味着混合性聋患者既有外耳或中耳的病变影响声波传导，又有内耳或听觉神经的损伤影响声音信号的处理和传递。这种双重听力损失对患者的影响尤为显著。研究混合性耳聋的进展对于改善诊断和治疗策略具有重要意义[1][2]。

治疗混合性耳聋应分别处理中耳、内耳病变，了解混合性耳聋的分类和定义对于其诊断和治疗至关重要。混合性耳聋的分类主要依据其病因和病理特点。一种常见的分类方法是将混合性耳聋分为先天性和获得性两类。

可能由遗传因素、孕期感染、药物使用不当或出生缺陷等原因引起。而获得性混合性耳聋则可能由感染、外伤、噪音暴露、药物中毒、慢性疾病(如糖尿病、高血压)或老龄化等因素导致。另外根据听力损失的程度和性质，混合性耳聋可以进一步细分为不同类型，如以传导性听力损失为主的混合性耳聋和以感音神经性听力损失为主的混合性耳聋。准确的诊断有助于医生更准确地判断病情，制定个性化的治疗方案，从而最大程度地改善患者的听力水平和生活质量。

2. 混合性耳聋的临床研究进展

2.1. 流行病学

在混合性耳聋的研究中，流行病学具有重要意义。通过流行病学调查，我们可以了解混合性耳聋在

不同地区、不同人群中的发病率、患病率以及流行趋势,为制定有效的防控策略提供科学依据。近年来,随着人口老龄化的加剧和环境因素的改变,混合性耳聋的发病率呈现出逐年上升的趋势。流行病学研究还发现,混合性耳聋的发病与多种因素有关,不同年龄段、性别和种族的人群中混合性耳聋的发病率表现出显著差异。在慢性化脓性中耳炎(chronic suppurative otitis media, CSOM)患者中,感音神经性耳聋(sensorineural hearing loss, SNHL)和混合性耳聋(mixed hearing loss, MHL)的发生率尤其值得关注。Jha 和 Singh 的研究评估了年龄在 15 至 50 岁之间的 149 名 CSOM 患者,发现 SNHL 的发生率为 25.5%,而传导性和混合性耳聋的发生率分别为 69.8%和 4.7% [3]。Ngamdu 等人的研究通过回顾性分析,发现听力损失的患病率为 5.8%,其中大多数患者表现为双侧中度混合性听力损失[4]。Oh 等人在一项长期队列研究中调查了 45 至 75 岁中老年人群中听力损失的发生率和进展情况,发现随着年龄增加,混合性耳聋的发生率显著上升,尤其是男性和患有糖尿病的人群[5]。Gupta 等人在印度北部地区进行了一项随机观察性研究,以评估慢性化脓性中耳炎患者的听力损失模式。结果显示,22.5%的患者表现出混合性耳聋[6]。Vladimirova 等人在俄罗斯萨马拉地区对 2016 至 2019 年期间成年人口的耳部疾病结构进行了回顾分析,发现混合性耳聋和感音神经性耳聋在老年人口中显著增加,其病例数量显著高于工作年龄段人口 [7]。

识别混合性耳聋的高危人群及其相关风险因素对于预防和早期干预具有重要意义。听力损失的常见风险因素包括遗传因素、家族史、近亲婚姻和孕期母体感染等产前因素,以及长时间机械通气、黄疸、窒息、早产、低出生体重、先天性异常和耳毒性药物使用等产后因素。研究表明,个体的风险因素越多,听力损失的可能性和严重程度越大[8]。父母近亲结婚也是儿童听力损失的一个显著风险因素。与无风险因素的对照组相比,父母近亲结婚的儿童听力筛查结果异常率更高,显示出较高的感音神经性和混合性听力损失风险[9]。此外,韩国的一项基于全国健康保险数据的研究显示,脑损伤、母体听力障碍、使用耳毒性药物以及新生儿重症监护病房住院时间超过 5 天是生命早期听力损失的重要风险因素[10]。通过对这些因素的深入研究,我们可以进一步揭示混合性耳聋的发病机制和影响因素,为制定个性化的预防和治疗措施提供有力支持。

2.2. 诊断评估方法进展

耳聋的诊断通常依赖于多种听力学和影像学检查,以全面评估听力损失的性质和程度[2]。在评估混合性耳聋时,听力学检查的应用至关重要。纯音测听(pure tone audiometry, PTA)是最常用的听力学检查方法之一,能够通过测量不同频率下的听力阈值来评估听力损失的严重程度和类型[8]。典型的混合性聋纯音测听结果表现为骨导、气导阈值一致性下降,并存在气骨导差。声导抗检查(Tympanometry)是另一种重要的听力学检查方法,主要用于评估中耳功能。通过测量鼓膜的顺应性和压力变化,声导抗检查能够检测中耳是否存在液体、耳膜是否完好及咽鼓管功能是否正常[10]。听觉脑干反应(auditory brainstem response, ABR)是一种客观听力测试,通过记录听觉神经和脑干的电活动来评估听力损失的程度和类型,用于判断听觉通路的完整性和功能。在突发性耳聋患者的研究中,ABR 与高频 PTA 结果高度相关,而 40 Hz 听觉事件相关电位(auditory event-related potential, AERP)与低频 PTA 结果相关,两者的综合使用可以更全面地反映听力损失的严重程度[8]。近年来,听觉稳态反应(auditory steady-state response, ASSR)作为一种新兴的听力评估工具,显示出较高的客观性和可靠性。研究表明,ASSR 在诊断非器质性听力障碍中的优势明显,特别是在频率间差异较大的情况下,ASSR 优于传统的 ABR 和 PTA [11]。

混合性耳聋常见于慢性中耳炎、耳硬化症和先天性内耳畸形等疾病,需采用精准的影像学手段明确患者的具体病变部位和性质。根据国内文献报道,高分辨率 CT (high resolution computed tomography, HRCT)在成人传导性及混合性听力损失的临床评估中仍为首选影像学检查手段,其核心诊断价值在于精准显示

外耳道、中耳腔及卵圆窗等关键解剖结构的病理改变,包括但不限于外耳道炎性病变、占位性病灶等[12]。当 HRCT 检测到外耳或中耳占位性病变时,需联合磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)进行多模态评估。MRI 凭借其卓越的软组织分辨率,可清晰界定病灶的侵袭范围,精确分析病变与面神经、颅底血管及脑组织等相邻结构的空間关系,从而为制定治疗方案提供关键性影像依据[12]。这种综合影像学检查方法能够为患者提供更加全面的诊断信息,针对不同类型的损伤,制定个性化的治疗策略,如手术修复、中耳植入、助听器或人工耳蜗等,可以显著提高患者的听力水平和生活质量[13]。

2.3. 治疗方法进展

近年来,混合性耳聋的治疗策略取得了显著进展。混合性耳聋的药物治疗涉及抗生素和激素治疗,旨在控制感染和减轻炎症。抗生素治疗主要用于中耳和内耳感染的控制。CSOM 是混合性耳聋的主要病因。Chong 团队通过随机对照试验评估了全身性抗生素治疗 CSOM 患者的临床疗效,揭示了该疗法在控制感染进程中的潜在价值及其应用局限性。尽管全身性抗生素在某些情况下能有效清除耳分泌物,但整体效果有限,并且常伴有不良反应[14]。相比之下,局部使用抗生素在早期阶段可能更为有效,特别是在迅速清除感染方面显示出优势[15]。近期, Jung 等人研究了一种双粘度混合物载体,用于鼓室内注射地塞米松治疗急性感音神经性听力损失。研究结果表明,该治疗方法显著调节了与炎症和氧化应激相关的蛋白表达,减少了氧化应激反应和炎症,从而保护了听力[16]。

耳膜修补术(Tympanoplasty)主要用于修复因慢性中耳炎等疾病导致的耳膜穿孔, I 型耳膜修补术后患者听力显著改善,耳膜修补成功率高达 80% [17]。镫骨手术(Stapedectomy)则用于治疗耳硬化症等引起的传导性听力损失。Marszał 等人的研究体现了 Osia®主动压电骨传导听力植入装置在改善听力和生活质量方面的中期效果,术后一年后患者听力显著改善,纯音听阈平均提高了 52.2 dB,言语理解率在安静和噪音环境中均有显著提高[18]。针对双侧耳硬化合并混合性聋的特殊病例, Bianchin 研究团队证实骨桥植入技术(Bonebridge)可带来 35 dB HL 阈值的显著改善。多中心临床研究进一步验证了 Bonebridge 系统的长期疗效,该装置在传导性与混合性聋患者群体中表现出持续性的听觉补偿效果,术后追踪数据显示功能性增益维持在 24~37 dB 区间,言语识别准确率由初始不足四分之一跃升至七成以上[19]。骨桥植入术后两年随访期内疗效稳定性获得证实,患者自评满意度调查结果达到优良等级[20]。助听器和人工耳蜗是恢复听力功能的重要工具,特别是在混合性耳聋的治疗中发挥着关键作用。近年来,相关研究不断推进,揭示了这些设备在听力恢复中的有效性和潜力。助听器作为最常见的听力辅助设备,通过放大声音帮助患者更好地听到环境声音。传统大功率骨导助听装置主要面向传导性听力损伤、单侧聋以及 0.5、1、2、4 kHz 四频率平均骨导听阈小于等于 65 dB HL 的混合性耳聋患者[21]。我国学者最新研究表明,后挂式骨导助听装置可有效改善三类听损患者的听觉功能:适用于传导性听力障碍,以及骨导纯音听阈在 0.5~4 kHz 频率范围内≤60 dB HL 的混合性聋与感音神经性聋患者。临床数据显示,该技术能显著提升患者的言语理解能力及整体听觉感知水平[22]。Yeo 等人的系统综述和荟萃分析评估了助听器和人工耳蜗对认知衰退和痴呆的影响。结果显示,使用听力恢复设备的患者,其认知衰退风险降低了 19%,短期认知测试评分提高了 3% [23]。人工耳蜗则通过直接刺激听觉神经来恢复听力功能。Shekar 和 Hansen 提出了一个用于评估助听器和人工耳蜗技术研究平台的框架,并通过 Costakis Cochlear Implant Mobile (CCi-MOBILE)的案例研究,展示了该框架在评估操作安全性和可靠性方面的可行性[24]。Ajay 等人总结了用于改善人工耳蜗功能或替代的生物和药物疗法的最新进展。这些新方法包括通过重编程前体细胞恢复耳蜗感觉毛细胞群体、基因治疗和基因编辑,以治疗遗传和获得性听力损失。此外,文章还探讨了光遗传学(Optogenetics)作为替代或补充电刺激的潜力[25]。这些前沿研究展示了未来在听力恢复领域的广阔前景。

3. 病理机制研究进展

3.1. 遗传因素

混合性耳聋(MHL)的遗传背景高度一致。全基因组关联、外显子测序和整合转录组研究显示,超过八十多个基因与该表型相关;它们共同收敛到自噬-溶酶体、钙离子稳态-线粒体耦联、焦亡(pyroptosis)和基底膜稳定四条核心通路,这些通路在老化、噪声和耳毒性模型中均被重复验证[26][27]。

常染色体显性遗传模式在混合性耳聋的发病机制中占据重要地位,研究这些基因突变及其致病机制对于理解和治疗此类耳聋至关重要。在常染色体显性谱系中,OSBPL2 框移突变编码的富含亮氨酸重复蛋白无法正确递送至溶酶体,堆积的突变体与 p62-LC3 复合物紧密结合,阻断自噬通量并触发溶酶体碱化;雷帕霉素激活 ULK1-LC3 轴,可部分清除聚集体并恢复毛细胞生存,提示“自噬增强”属于潜在药靶[26]。TMC1 的 c.1534C>T 创始突变打断机械敏感通道孔径,毛细胞无法产生瞬时 Ca^{2+} 内流峰值,继而发生线粒体超负荷与 ROS 爆发;补偿性 PERK-eIF2 α 应激信号随后上调 CHOP-BAX,诱导细胞凋亡并形成进行性高频听阈上升[27]。GSDME 的外显子 8 插入导致翻译后裂解片段 N-GSDME 穿孔质膜,快速释放 IL-1 β 并激活 NLRP3-caspase-1 焦亡通路;毛细胞内 JNK-BAX 信号得到协同放大,表现为青年期起病的混合性听损并伴气-骨导差波动[28][29]。显性队列中还累积了 MYO6、TECTA、ACTG1、WFS1、POU4F3 等多基因变异,它们分别影响立体纤毛张力、胶原网络或内质网应激,进一步印证显性 MHL 的多病理拼图[30]。

常染色体隐性遗传模式在混合性耳聋的致病机制中同样具有重要意义。Dianatpour 等人的研究通过 Sanger 测序和全外显子组测序鉴定了 10 个家族中与 ARNSHL 相关的突变。研究发现,在 6 个家族中鉴定了 GJB2 基因的纯合突变,其他家族中则发现了 ESRRB、MYO15A 和 TMC1 基因的致病突变[31]。GJB2 缺损切断钾离子循环,MYO15A 影响立体纤毛延伸,ESRRB 低表达损伤支持细胞新陈代谢;这些事件最终通过线粒体 ROS-MAPK 环路汇聚到毛细胞凋亡。伊朗阿塞拜疆族队列研究证实, c.235delC 与 c.238C>A 是该人群的主要致病等位基因[31]。最后, Guan 等人的研究通过家庭三联体测序分析了 404 例散发性双侧听力损失患者,发现了多种常染色体隐性和新生突变[32]。

除了以上两种混合性耳聋的致病机制外,线粒体遗传和 X 连锁遗传也在其中扮演着重要角色。X 连锁遗传是导致混合性耳聋的一个重要因素。Dykxhoorn 等人的研究描述了从携带 SMPX 基因新型剪接变异(c.133-1 G>A)的个体 SMPX 基因功能丧失,进而引发 X 连锁的 4 型耳聋(DFNX4)[33]。O'Brien 等人的研究报道了两个家庭中识别出的与 X 连锁 NSHL 相关的 COL4A6 基因变异。研究通过体外剪接分析,确认了这些变异在内耳畸形中的致病作用[34]。X-连锁基因中, SMPX 剪接位点突变削弱立体纤毛 F-actin 稳定性,激活 Cofilin-LIMK1 裂解通路;COL4A6 突变破坏 IV 型胶原,导致血-迷路屏障渗透性升高并抑制 PI3K-AKT 保护信号,两者均可产生混合型阈移并易伴耳蜗畸形[34][35]。线粒体遗传也是混合性耳聋的重要致病机制之一。Chen 和 Guan 通过 CRISPR/Cas9 技术校正 TRMU 基因突变,恢复了患有听力损失的患者来源的 iPSC 衍生毛细胞的线粒体功能。研究表明, TRMU 基因与 m.1555A>G 突变的协同作用可诱导线粒体功能障碍,而通过遗传学干预校正后,患者细胞的形态学特征及生理功能均呈现显著恢复趋势[35]。线粒体修饰基因 TRMU 在 m.1555A>G 背景下放大 OXPHOS 抑制效应。CRISPR/Cas9 精准纠正 TRMU c.28G>T 后,来源于患者的 iPSC-毛细胞模型恢复 ATP 生成与内膜电位,证实该基因是核-线粒体互作调节听觉功能的关键纽扣,也提示线粒体基因可通过体外编辑逆转表型[35]。

在针对混合性耳聋遗传机制的研究中,国内学者发现常染色体显性遗传模式下 EYA1 基因变异与疾病发生存在显著关联。杨欢、冯海锋、卢伟等研究者通过对 13 例鳃耳肾综合征(Branchio Oto Renal/Branchio Oto Syndrome, BOS/BORS)患者的临床分析发现,该综合征患者多表现为双侧混合性耳聋,其核心发病机

制涉及 EYA1 基因的致病性变异[36]。该基因作为转录辅激活因子，同时调控 Notch-Jagged1 与 FGF10 信号，决定第二鳃弓与中耳结构发育[36]。这些发现揭示了 EYA1 基因在听觉系统发育及功能维持中的重要作用，为混合性耳聋的遗传诊断提供了分子层面的理论依据。

3.2. 分子机制

在分子机制方面，研究人员致力于揭示内外毛细胞损伤、听觉神经退化以及耳蜗微环境变化的详细过程。通过高通量测序、蛋白质组学和代谢组学等先进技术，科学家们已经鉴定出一系列在混合性耳聋发病过程中起关键作用的分子和信号通路。这些发现不仅为我们提供了混合性耳聋发病机制的全新视角，也为开发新的治疗策略提供了理论基础。

传导性耳聋(CHL)的主要病因包括中耳炎、鼓室占位、外伤、中耳畸形及耳硬化症等。其中，中耳畸形的发病机制涉及胚胎发育异常，并具有一定的遗传倾向。通过动物模型研究，学者们探索了相关基因在听小骨胚胎发育中的具体作用[37]。例如，Hoxa2^{-/-}基因缺失的小鼠表现出第二个腮弓衍生物转化为第一个腮弓的现象，导致鼓室环、锤骨和砧骨出现镜像复制，同时镫骨缺失[38]。此外，携带 Dusp6 基因突变的小鼠在听骨和耳囊的发育中表现出不同程度的畸形[39]。Bapx1 基因则被发现与锤骨的发育相关，但对砧骨和镫骨的发育没有显著影响[40]；另外，对 Tcof1/Dda1^{+/-}基因杂合缺失小鼠的中耳进行染色分析，发现其胚胎发育过程中膜内骨增殖减少，听大泡形成受限，最终导致传导性耳聋的表现[41]。这些研究为理解中耳畸形的分子机制提供了重要线索。

感音神经性耳聋(SNHL)通常源于内耳及听神经的病变，Nicolson 的研究综述了遗传性听力损失在内耳病理学中的表现，特别是在耳蜗内的 SNHL。研究表明，大多数遗传性听力损失涉及感受器缺陷以及通过听觉神经向大脑传递信号的障碍。这些研究利用动物模型和患者衍生细胞，揭示了内耳病变的具体机制及其治疗潜力[42]。Guo 等人的研究提示自噬在噪音、耳毒性药物和年龄引起的 SNHL 中的作用。研究指出，内耳毛细胞和螺旋神经节神经元在遗传缺陷、噪音暴露、耳毒性药物和老化过程中容易受损，自噬能够调节这些细胞的生存[43]。Petrova 等人的研究发现，GIPC3 基因的 c.245A>G 变异是俄罗斯楚瓦什族群中常见的遗传性非综合征性 SNHL 的主要原因，这一基因变异导致内耳听觉器官和听觉神经的损伤[44]。最后，Chen 等人的研究通过整合功能转录组分析，揭示了不同类型 SNHL 中的共同分子通路。研究在由老化、噪音暴露和顺铂耳毒性引起的 SNHL 小鼠模型中，构建了耳蜗转录组数据的基因共表达网络，发现多个基因模块与凋亡、免疫和炎症等生物功能相关[26]。这些发现为探索 SNHL 的治疗靶点提供了新的视角，随着 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术的发展，有望修复引起耳聋的基因突变，从根本上治疗遗传性听力损失。

4. 未来研究方向展望

4.1. 从单基因替换迈向面向发育窗口的精准疗法

AAV-OTOF (DB-OTO)代表了听觉基因治疗从概念验证迈入临床实践的重大跃迁。在 CHORD 试验中，11 名 OTOF 缺陷婴幼儿中有 10 名实现了≥30 dB 的听阈改善，其中 4 名语频段听力恢复至正常，并伴随语言能力同步提升。这一结果首次在人群层面验证了“关键发育窗内一次给药，可重塑听觉通路”的生物学可行性[45] [46]。未来的基因治疗不仅需优化转导效率，还需围绕发育时间窗精确调控表达时序和剂量，以防止过表达带来的突触毒性和电生理紊乱。

4.2. 碱基与 Prime 编辑：从“裁剪”走向“改字”

传统 CRISPR-Cas9 常引发 DNA 双链断裂和不可预测的修复路径，而新一代碱基编辑技术则可实现

“无断裂”的精准替换。NG-ABE8e 系统通过双 rAAV 成功在 Baringo 小鼠体内纠正 Tmc1 c.A545G 点突变,毛细胞存活率超过 70%,听觉功能稳定维持数月,无新增神经毒性表现。同时,Prime editing 通过“引导序列 + 逆转录模板”的设计解决了 MYO6、WFS1 等大基因无法封装入单个病毒载体的限制,大幅拓展了治疗谱系[47][48]。这一转向预示着未来治疗将聚焦在突变“精准改字”而非粗放修剪之上,为先天性混合性耳聋提供更安全持久的修复策略。

4.3. 再生医学由“细胞补偿”走向“胞外体修复”

干细胞治疗虽已在多个听力模型中取得进展,但异体细胞源的免疫风险与可控性问题始终限制其临床转化。近年研究发现,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)来源的外泌体可负载 miR-182/miR-96,在不穿破鼓膜的条件下跨越血-迷路屏障,激活 Sox2-Atoh1 通路,诱导支持细胞向毛细胞转分化。外泌体兼具低免疫原性、可冻存和批量生产的优势,被视为新一代“离体再生药物”,相关产品正处于临床前生产验证阶段,其转化瓶颈集中在 GMP 纯化标准与组织递送可视化[49]。

4.4. 单细胞 - 多组学技术成为靶点与窗口的发现引擎

2024 年的人耳蜗-前庭系统单细胞图谱揭示出 38 万个细胞的精细亚群,发现即便受损,部分毛细胞仍表达 Lhx3、Gfi1b 等再生枢纽基因。这一发现证明了内耳存在内源性再生潜力。跨物种比较还鉴定出 15 个进化保守调控模块,具备高预测性与转化潜力[50]。下一步,空间转录组与 CRISPR-perturb-seq 的结合将有望重建从“损伤→修复”的时序调控网络,为精准窗口干预提供计算基础。

5. 总结

混合性耳聋的管理需要多学科的合作,包括耳鼻喉科医生、听力学家、遗传学家和康复治疗师等。研究其社会和心理影响也有助于为患者提供更全面的康复支持,提升整体生活质量[51]。综合诊断和治疗对于提高治疗效果至关重要。多种听力学检查方法,如纯音测听、声导抗检查和听觉脑干反应,结合影像学检查,可以全面评估患者的听力损失性质和程度。此外,遗传学检测有助于识别耳聋的遗传因素,为制定个性化的治疗方案提供依据。综合治疗策略,包括药物治疗、手术干预和助听设备的应用,可以更好地满足患者的需求,提高他们的生活质量。未来在混合性耳聋的研究和治疗中,基因治疗和精准医学将发挥重要作用。

参考文献

- [1] Noureen, L., Ghayas Khan, M.S., Ikram, A., Hussain, R., Ehsaan, F. and Akram, F. (2021) Assessment of Quality of Life in Adults with Hearing Impairment. *Journal of Scientific Research and Reports*, 27, 11-18. <https://doi.org/10.9734/jsrr/2021/v27i930431>
- [2] Aryal, S., Bhattarai, B., Prabhu, P. and Bhattarai, B. (2022) Impact of Hearing Loss on the Quality of Life in Adults with Hearing Impairment. *Nepalese Medical Journal*, 5, 597-601. <https://doi.org/10.3126/nmj.v5i2.48294>
- [3] Jha, S. and Singh, R.K. (2022) The Evaluation of the Incidence of Sensorineural Component of Hearing Loss in Chronic Suppurative Otitis Media. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 10, 2898-2903. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20223095>
- [4] Ngamdu, Y.B., Kirfi, A.M., Fufore, M.B. and Ahmad, B.M. (2021) Prevalence and Pattern of Hearing Loss at a State Tertiary Health Facility in Damaturu, North-Eastern Nigeria. *Jewel Journal of Medical Sciences*, 2, 49-54. <https://doi.org/10.56167/jjms.2021.0201.06>
- [5] Oh, K.H., Cho, H., Lee, S.K., Shin, C. and Choi, J. (2023) Characteristics of Hearing Loss among Older Adults in the Korean Genome and Epidemiology Study: A Community-Based Longitudinal Cohort Study with an 8-Year Follow-Up. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 16, 132-140. <https://doi.org/10.21053/ceo.2022.01557>
- [6] Gupta, S. and Gupta, V. (2022) A Randomized Observational Study into the Pattern of Hearing Loss in Chronic Suppurative Otitis Media. *International Journal of Clinical Trials*, 9, 251-254.

- <https://doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20222070>
- [7] Vladimirova, T.Y., Baryshevskaya, L.A. and Martynova, A.B. (2020) Chronic Sensorineural Hearing Impairment in the Morbidity Structure of the Adult Population of the Samara Region. *Russian Otorhinolaryngology*, **19**, 23-29. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-23-29>
 - [8] Rahim, T.H. (2023) Hearing Screening and Risk Factors of Hearing Loss: A Systematic Review. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **11**, 259-264. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2023.10663>
 - [9] Leal, B., Lopes, A.C., Peixoto, D., Correia, L., Almiro, M.M., Vilar, J., *et al.* (2023) Parental Consanguinity and Risk for Childhood Hearing Loss: A Retrospective Cohort Study. *Acta Médica Portuguesa*, **36**, 336-342. <https://doi.org/10.20344/amp.18607>
 - [10] Jeong, J., Youk, T.M., Oh, J., Eo, T.S. and Choi, H.S. (2021) Neonatal and Maternal Risk Factors for Hearing Loss in Children Based on Population-Based Data of Korea. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **147**, Article ID: 110800. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110800>
 - [11] Lee, J.A., Mehta, C.H., Nguyen, S.A. and Meyer, T.A. (2020) Hearing Outcomes in Children of Diabetic Pregnancies. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **132**, Article ID: 109925. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.109925>
 - [12] 中华医学会放射学分会头颈学组. 耳部 CT 和 MRI 检查及诊断专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(9): 654-659.
 - [13] Gao, J., Chen, J., Xu, J., Liang, S. and Yi, H. (2022) Middle Ear Surgeries for Chronic Otitis Media Improve Cognitive Functions and Quality of Life of Age-Related Hearing Loss Patients. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 786383. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.786383>
 - [14] Chong, L.Y., Head, K., Webster, K.E., *et al.* (2021) Systemic Antibiotics for Chronic Suppurative Otitis Media. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD013052.
 - [15] Chong, L., Head, K., Webster, K.E., Daw, J., Richmond, P., Snelling, T., *et al.* (2021) Topical versus Systemic Antibiotics for Chronic Suppurative Otitis Media. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD013053. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013053.pub2>
 - [16] Jung, J.W., Li, H., Lee, J.H., Hwang, Y., Dan, K., Park, M.K., *et al.* (2023) Dual Viscosity Mixture Vehicle for Intratympanic Steroid Treatment Modifies the ROS and Inflammation Related Proteomes. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1081724. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1081724>
 - [17] Devi, K., Singh, M., Maan, A., Thomas, O., Kaur, G., Arya, S., *et al.* (2021) Effect of Type 1 Tympanoplasty on the Quality of Life of Patients Suffering from Chronic Otitis Media (Safe Type). *Nigerian Journal of Clinical Practice*, **24**, 1641-1644. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_23_21
 - [18] Marszał, J., Gibasiewicz, R., Błaszczyk, M., Gawłowska, M. and Gawęcki, W. (2021) Piezoelectric Bone Conduction Hearing Implant Osia®—Audiological and Quality of Life Benefits. *Otolaryngologia Polska*, **75**, 11-22. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.9342>
 - [19] Bianchin, G., Bonali, M., Russo, M. and Tribi, L. (2015) Active Bone Conduction System: Outcomes with the Bonebridge Transcutaneous Device. *ORL*, **77**, 17-26. <https://doi.org/10.1159/000371425>
 - [20] Sprinzl, G.M. and Wolf-Magele, A. (2016) The Bonebridge Bone Conduction Hearing Implant: Indication Criteria, Surgery and a Systematic Review of the Literature. *Clinical Otolaryngology*, **41**, 131-143. <https://doi.org/10.1111/coa.12484>
 - [21] Ellsperman, S.E., Nairn, E.M. and Stucken, E.Z. (2021) Review of Bone Conduction Hearing Devices. *Audiology Research*, **11**, 207-219. <https://doi.org/10.3390/audiolres11020019>
 - [22] 李蕴, 张宏征, 蔡洁青, 等. 后挂式骨导助听器听力干预短期效果的临床评估[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2025, 33(1): 50-54.
 - [23] Yeo, B.S.Y., Song, H.J.J.M.D., Toh, E.M.S., Ng, L.S., Ho, C.S.H., Ho, R., *et al.* (2023) Association of Hearing Aids and Cochlear Implants with Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurology*, **80**, 134-141. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4427>
 - [24] Shekar, R.C.M.C. and Hansen, J.H.L. (2021) An Evaluation Framework for Research Platforms to Advance Cochlear Implant/Hearing Aid Technology: A Case Study with CCI-MOBILE. *The Journal of the Acoustical Society of America*, **149**, 229-245. <https://doi.org/10.1121/10.0002989>
 - [25] Ajay, E., Gunewardene, N. and Richardson, R. (2022) Emerging Therapies for Human Hearing Loss. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **22**, 689-705. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2072208>
 - [26] Chen, P., Hao, J., Li, M., Bai, J., Guo, Y., Liu, Z., *et al.* (2022) Integrative Functional Transcriptomic Analyses Implicate Shared Molecular Circuits in Sensorineural Hearing Loss. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **16**, Article 857344. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.857344>
 - [27] Koh, Y.I., Oh, K.S., Kim, J.A., Noh, B., Choi, H.J., Joo, S.Y., *et al.* (2022) OSBPL2 Mutations Impair Autophagy and

- Lead to Hearing Loss, Potentially Remedied by Rapamycin. *Autophagy*, **18**, 2593-2614. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2040891>
- [28] Kraatari-Tiri, M., Haanpää, M.K., Willberg, T., Pohjola, P., Keski-Filppula, R., Kuismin, O., *et al.* (2022) Clinical and Genetic Characteristics of Finnish Patients with Autosomal Recessive and Dominant Non-Syndromic Hearing Loss Due to Pathogenic TMC1 Variants. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 1837. <https://doi.org/10.3390/jcm11071837>
- [29] Cheng, J., Li, T., Tan, Q., Fu, J., Zhang, L., Yang, L., *et al.* (2023) Novel, Pathogenic Insertion Variant of GSDME Associates with Autosomal Dominant Hearing Loss in a Large Chinese Pedigree. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e18004. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18004>
- [30] Abbaspour Rodbane, E., Panahi, M., Rahimi, B., Mokabber, H., Farajollahi, R. and Davarnia, B. (2021) GJB2 Mutations in Iranian Azeri Population with Autosomal Recessive Nonsyndromic Hearing Loss (ARNSHL): First Report of C.238 C>A Mutation in Iran. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **35**, e24024. <https://doi.org/10.1002/jcla.24024>
- [31] Dianatpour, M., Smith, E., Hashemi, S.B., Farazifard, M.A., Nezafat, N., Razban, V., *et al.* (2021) Identification of Homozygous Mutations for Hearing Loss. *Gene*, **778**, Article ID: 145464. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145464>
- [32] Guan, J., Li, J., Chen, G., Shi, T., Lan, L., Wu, X., *et al.* (2021) Family Trio-Based Sequencing in 404 Sporadic Bilateral Hearing Loss Patients Discovers Recessive and De Novo Genetic Variants in Multiple Ways. *European Journal of Medical Genetics*, **64**, Article ID: 104311. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104311>
- [33] Dykxhoorn, D.M., Tong, X., Gosstola, N.C. and Liu, X.Z. (2021) Derivation of iPSC Line Umi029-A Bearing a Hearing-Loss Associated Variant in the SMPX Gene. *Stem Cell Research*, **54**, Article ID: 102405. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102405>
- [34] O'Brien, A., Aw, W.Y., Tee, H.Y., Naegeli, K.M., Bademci, G., Tekin, M., *et al.* (2021) Confirmation of COL4A6 Variants in X-Linked Nonsyndromic Hearing Loss and Its Clinical Implications. *European Journal of Human Genetics*, **30**, 7-12. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00881-2>
- [35] Chen, C. and Guan, M. (2022) Genetic Correction of TRMU Allele Restored the Mitochondrial Dysfunction-Induced Deficiencies in iPSCs-Derived Hair Cells of Hearing-Impaired Patients. *Human Molecular Genetics*, **31**, 3068-3082. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac096>
- [36] 杨欢, 冯海锋, 卢伟. 鳃耳(肾)综合征患者颞骨 CT 表现和临床特点[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 59(4): 366-372.
- [37] 吴谢东, 王国建, 黄莎莎, 等. 中耳畸形相关综合征的分子病因学研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2023, 21(5): 728-733.
- [38] Fuchs, J.C. and Tucker, A.S. (2015) Development and Integration of the Ear. *Current Topics in Developmental Biology*, **115**, 213-232. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.007>
- [39] Li, C., Scott, D.A., Hatch, E., Tian, X. and Mansour, S.L. (2007) *Dusp6(Mkp3)* Is a Negative Feedback Regulator of FGF-Stimulated ERK Signaling during Mouse Development. *Development*, **134**, 167-176. <https://doi.org/10.1242/dev.02701>
- [40] Tucker, A.S., Watson, R.P., Lettice, L.A., Yamada, G. and Hill, R.E. (2004) *Bapx1* Regulates Patterning in the Middle Ear: Altered Regulatory Role in the Transition from the Proximal Jaw during Vertebrate Evolution. *Development*, **131**, 1235-1245. <https://doi.org/10.1242/dev.01017>
- [41] Richter, C.A., Amin, S., Linden, J., Dixon, J., Dixon, M.J. and Tucker, A.S. (2010) Defects in Middle Ear Cavitation Cause Conductive Hearing Loss in the Tcof1 Mutant Mouse. *Human Molecular Genetics*, **19**, 1551-1560. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq028>
- [42] Nicolson, T. (2021) Navigating Hereditary Hearing Loss: Pathology of the Inner Ear. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 660812. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.660812>
- [43] Guo, L., Cao, W., Niu, Y., He, S., Chai, R. and Yang, J. (2021) Autophagy Regulates the Survival of Hair Cells and Spiral Ganglion Neurons in Cases of Noise, Ototoxic Drug, and Age-Induced Sensorineural Hearing Loss. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 760422. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.760422>
- [44] Petrova, N.V., Marakhonov, A.V., Balinova, N.V., Abruikova, A.V., Konovalov, F.A., Kutsev, S.I., *et al.* (2021) Genetic Variant C.245A>G (p. Asn82Ser) in GIPC3 Gene Is a Frequent Cause of Hereditary Nonsyndromic Sensorineural Hearing Loss in Chuvash Population. *Genes*, **12**, Article 820. <https://doi.org/10.3390/genes12060820>
- [45] Regeneron Pharmaceuticals Inc (2025) Latest DB-OTO Results Demonstrate Clinically Meaningful Hearing Improvements in Nearly All Children with Profound Genetic Hearing Loss in CHORD Trial. <https://www.regeneron.com>
- [46] Singh, P. (2025) Regeneron's Gene Therapy Study Shows Improved Hearing in Children with Congenital Deafness. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/regenerons-gene-therapy-study-shows-improved-hearing-children-with-congenital-2025-02-24/>
- [47] Cavazza, A., Molina-Estévez, F.J., Reyes, Á.P., Ronco, V., Naseem, A., Malenšek, Š., *et al.* (2025) Advanced Delivery

- Systems for Gene Editing: A Comprehensive Review from the Gene-Humdi COST Action Working Group. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **36**, Article ID: 102457. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102457>
- [48] Zhang, L., Tan, F., Qi, J., Lu, Y., Wang, X., Yang, X., *et al.* (2024) AAV-Mediated Gene Therapy for Hereditary Deafness: Progress and Perspectives. *Advanced Science*, **11**, e2402166. <https://doi.org/10.1002/advs.202402166>
- [49] Zhu, K., Wang, T., Li, S., Liu, Z., Zhan, Y. and Zhang, Q. (2024) ncRNA: Key and Potential in Hearing Loss. *Frontiers in Neuroscience*, **17**, Article 1333131. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1333131>
- [50] Wang, T., Ling, A.H., Billings, S.E., Hosseini, D.K., Vaisbuch, Y., Kim, G.S., *et al.* (2024) Single-Cell Transcriptomic Atlas Reveals Increased Regeneration in Diseased Human Inner Ear Balance Organs. *Nature Communications*, **15**, Article No. 4833. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48491-y>
- [51] Safaan, N., Abd El-Aal, B., Emam, H., *et al.* (2021) Quality of Life of Elderly People with Hearing Impairment. *Tanta Scientific Nursing Journal*, **20**, 156-179. <https://doi.org/10.21608/tsnj.2021.171330>