

DOI:10.13350/j.cjpb.260128

• 综述 •

血迷路屏障破坏与内耳病原体入侵的分子关联： 基于病原黏附、侵袭及炎症调控的交叉研究进展*

宋镇, 秦世成, 王晓, 杨风**

(康复大学青岛中心医院, 山东青岛 266042)

【摘要】 内耳稳态的维持高度依赖血迷路屏障(BLB)的结构完整性与功能稳定性, BLB通过复杂的细胞连接网络和选择性通透机制, 有效阻隔血液循环中的病原体及有害物质入侵。近年来研究表明, 细菌、病毒等病原体可通过精准调控黏附分子互作、激活侵袭性信号通路及扰动炎症平衡网络等多重机制破坏 BLB, 引发感音神经性聋、前庭功能障碍等一系列内耳疾病。本文系统阐述 BLB 的超微结构特征与动态调控机制, 深入解析常见病原体的黏附特异性识别、侵袭性突破策略及宿主炎症反应的级联放大效应, 重点探讨三者间的分子交叉调控网络。

【关键词】 血迷路屏障; 内耳感染; 病原体黏附; 侵袭机制; 炎症网络; 信号交叉; 综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2026)01-0133-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2026 Jan. ;21(01):133-137.]

Molecular association between blood-labyrinth barrier disruption and inner ear pathogen invasion: A cross-study based on pathogen adhesion, invasion, and inflammatory regulation

SONG Zhen, QIN Shicheng, WANG Xiao, YANG Feng (*Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266042, Shandong, China*)

【Abstract】 The maintenance of inner ear homeostasis highly depends on the structural integrity and functional stability of the blood-labyrinth barrier (BLB). Through a complex network of cell junctions and selective permeability mechanisms, the BLB effectively blocks the invasion of pathogens and harmful substances from the bloodstream. Recent studies have shown that pathogens such as bacteria and viruses can disrupt the BLB through multiple mechanisms, including precise regulation of adhesion molecule interactions, activation of invasive signaling pathways, and disturbance of the inflammatory balance network, thereby triggering a series of inner ear diseases such as sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction. This article systematically elaborates on the ultrastructural characteristics and dynamic regulatory mechanisms of the BLB, deeply analyzes the specific recognition of adhesion, invasive breakthrough strategies of common pathogens, and the cascade amplification effect of host inflammatory responses, with a focus on exploring the molecular cross-regulatory network among the three.

【Keywords】 blood-labyrinth barrier; inner ear infection; pathogen adhesion; invasion mechanism; inflammatory network; signal crosstalk; review

***人类听觉和前庭感知主要是由耳蜗和前庭器官内的细胞完成的, 血迷路屏障(blood-labyrinth barrier, BLB)作为分隔内耳与体循环的特殊结构, 在维持这一稳态中发挥着不可替代的作用^[1]。近年来, 分子影像技术的发展揭示了 BLB 为动态平衡的功能屏障, 而非静态的物理性屏障, 且 BLB 是由内皮细胞、周细胞、基底膜和支持细胞组成的功能性平衡单元, 这些细胞与细胞之间, 细胞与基底膜之间能通过细胞-细胞通讯、旁分泌信号持续调节屏障的通透性。但是, 一旦破坏这种动态平衡, 可为病原微生物入侵提供契机。临床统计表明, 约 20% 的感音神经性听力损失是由于内耳感染导致的, 其中 BLB 破坏已被公认为内耳感染成功定植病原体的必要条件^[2]。内耳病原微生物入侵 BLB 是一个多步骤的、多分子参与的复杂过程。从病原微生物通过菌毛与内皮细胞受体特异性的结合开始, 到病毒感染借助病毒包膜蛋白介导的细胞膜融合, 再到宿主炎症反应引发的屏障二次损伤, 每一环节中涉及精细的分子相互作用。近些年, 随着各相关学科的交叉研究, 揭示了很多新的机

制, 拓展了我们对 BLB-病原微生物相互作用的理解, 并为靶向治疗提供了新的分子靶点。本研究在 BLB 的结构功能层面上梳理病原体黏附、侵袭和炎症调控网络作用机制, 并深入解析三者交叉对话, 为内耳感染性疾病的机制研究和临床防治提供新思路。

1 血迷路屏障的结构与功能特征

1.1 BLB 的细胞构成与超微结构 BLB 是一个由多种细胞类型协同构成的复杂功能单位, 其结构完整性和功能稳定性依赖于细胞间的精密协作。耳蜗 BLB 的核心结构包括血管纹毛细血管内皮细胞(SVECs)、周细胞(Pericytes)、基底膜(BM)、星形

* **【基金项目】** 山东省卫健委课题(No. 23-WJZD208)。

** **【通信作者】** 杨 风, E-mail: 1281961256@qq.com。

【作者简介】 宋 镇(1983-), 男, 山东青岛人, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 耳科学。E-mail: qdsz1983@163.com

胶质细胞样支持细胞(ASLCs)。

SVECs 作为 BLB 的主要物理屏障, SVECs 具有独特的形态特征-胞质稀薄、核质比高, 细胞膜富含皱褶样突起。最显著的结构特点是细胞间存在连续的紧密连接(TJs), 通过冷冻电镜技术可观察到由 Claudin-5、Occludin 和 ZO-1 等蛋白构成的条索状结构, 形成“焊接点”样密封带, 其电阻值可达 $1\ 500\ \Omega/\text{cm}^2$, 显著高于脑微血管内皮细胞($800\ \Omega/\text{cm}^2$)。最新研究发现, SVECs 还表达特殊的离子通道组合, 如 Kir4.1 钾通道和 CFTR 氯离子通道, 这些通道不仅参与内淋巴离子稳态调控, 还通过与 TJ 蛋白的直接相互作用影响屏障通透性^[3]。Pericytes 包裹于毛细血管内皮细胞外层, 通过突触样结构与内皮细胞形成直接通讯。在耳蜗血管纹区域, 周细胞的覆盖率达 85%, 远高于脑内毛细血管(约 30%)^[4]。周细胞通过分泌 TGF- β 1 和 PDGF-BB 维持内皮细胞的分化表型, 其缺失会导致 Claudin-5 表达下调 30% 以上, 屏障通透性显著增加^[5]。单细胞测序研究显示, BLB 周细胞存在两种功能亚型: 收缩型和修复型, 分别参与血管张力调节和损伤修复。BM 由 IV 型胶原、层粘连蛋白、硫酸乙酰肝素蛋白多糖等构成的网状结构, 不仅为内皮细胞提供机械支撑, 还通过整合素与细胞连接蛋白形成信号轴。研究发现, 基底膜成分的糖基化修饰状态可影响其与内皮细胞的相互作用, 例如层粘连蛋白-511 的唾液酸化水平降低会导致 ZO-1 磷酸化增加, 屏障稳定性下降。ASLCs 位于血管纹外侧, 通过缝隙连接与内皮细胞和周细胞形成功能合胞体。ASLCs 高表达谷胱甘肽过氧化物酶, 可清除局部 reactive oxygen species(ROS), 其条件性敲除会导致氧化应激介导的 TJ 蛋白降解。前庭 BLB 与耳蜗结构上存在较大差异, 其内皮细胞 TJ 密度小, 无完整周细胞包裹, 可能是前庭系统对于血流动力学变化更为敏感的结构基础。椭圆囊区域的 BLB 还表达特殊的水通道蛋白 AQP4, 该蛋白可通过与 Claudin-11 交互作用来调节渗透压依赖的屏障通透性改变。

1.2 BLB 的动态调控机制 BLB 的屏障功能处于精密的动态调控中, 受生理状态和病理刺激的双重影响。

1.2.1 生理状态下的节律性调节 小鼠模型研究显示, BLB 通透性存在昼夜节律-凌晨 4 时的通透性较下午 4 时高 25%, 这与时钟基因 Bmal1 调控的 Claudin-5 周期性表达相关^[6]。雌激素可通过 ER α 介导的转录激活作用, 使 Occludin 表达增加 1.8 倍, 这可能解释女性在绝经后内耳感染风险升高的现象^[7]。

1.2.2 损伤后的修复机制 轻度损伤后, BLB 可通过“快速密封”和“结构重建”两阶段恢复。在损伤后 2 h 内, 血小板内皮细胞黏附分子(PECAM-1)介导的同型黏附可快速减少血管渗漏; 24 h 后启动结构修复程序, 由周细胞来源的外泌体携带 miR-125b 靶向抑制 MMP-9, 促进 TJ 蛋白重新组装。研究发现, Wnt/ β -catenin 通路在修复过程中起核心作用, 其激活可使屏障功能恢复速度加快 2 倍^[8]。

2 内耳病原体的种类与入侵途径的分子特异性

2.1 病原体的种类与组织嗜性 不同病原体对内耳组织的入侵具有显著的组织嗜性, 这种特异性源于其与 BLB 细胞表面受体的匹配程度。

2.1.1 细菌类 脑膜炎奈瑟菌具有高度的内耳嗜性, 其血清群 B 株的感染可导致高达 40% 的感音神经性聋发生率^[9]。这种嗜性源于其菌毛蛋白 PilQ 与 SVECs 表面 CD147 的特异性

结合, 晶体结构显示二者的结合解离常数(Kd)低至 $2.3 \times 10^{-9}\ \text{M}$ ^[10]。流感嗜血杆菌是非分型菌株更易引发内耳感染, 其表面蛋白 Hap 可通过锌依赖的蛋白酶活性降解层粘连蛋白, 这种活性在 pH 7.4(内耳环境)时比 pH 6.8(鼻咽部)高 3 倍^[11]。铜绿假单胞菌在囊性纤维化患者中常引发内耳并发症, 其分泌的 Cif 蛋白可特异性抑制 BLB 内皮细胞的泛素化系统, 导致 Claudin-5 降解减少, 反而有利于细菌的持续黏附。

2.1.2 病毒类 腮腺炎病毒(MuV)具有严格的耳蜗嗜性, 其血凝素-神经氨酸酶(HN)蛋白识别 SVECs 表面的 $\alpha 2, 3$ -唾液酸受体, 这种受体在血管纹区域的表达量是前庭区域的 5 倍^[12]。最新研究发现, MuV 还可通过劫持外泌体实现细胞间传播, 这种方式可逃避抗体中和^[13]。水痘-带状疱疹病毒(VZV)偏好侵袭前庭 BLB, 其糖蛋白 gE 与前庭内皮细胞的 nectin-1 结合, 该受体在前庭区域的表达具有年龄依赖性, 这解释了老年患者更易发生前庭功能障碍的现象。先天性巨细胞病毒(CMV)感染中, 病毒通过胎盘后优先感染耳蜗基底回 BLB, 因其内皮细胞高表达整合素 $\alpha v\beta 5$, 该整合素与 CMV gH/gL 复合物的结合可启动病毒内化。

2.1.3 其他病原体 梅毒螺旋体通过 Tp0751 蛋白与 BLB 内皮细胞的 annexin A2 结合, 这种相互作用可被其表面的 glycosaminoglycan 模拟肽增强, 使螺旋体的跨屏障效率显著提高。弓形虫速殖子通过分泌棒状体蛋白 ROP18 磷酸化 BLB 内皮细胞的 STAT3, 抑制 IFN- γ 介导的抗病毒反应, 这种机制具有宿主特异性。

2.2 入侵途径的分子机制差异 病原体入侵内耳的途径具有显著的分子机制差异, 决定了其引发的病理特征。

2.2.1 血行途径的突破策略 跨细胞转运(Transcellular pathway)。脑膜炎奈瑟菌通过 PilC 与 CD46 结合后, 激活 Src 家族激酶, 使 caveolin-1 磷酸化并募集至细胞膜, 形成含菌的 caveolae 小泡。这些小泡通过与 Rab11 阳性 recycling endosome 的融合实现跨细胞转运, 全程不破坏 TJ 结构。定量分析显示, 该过程可使每小时约 2% 的细菌通过 BLB, 远高于随机扩散效率^[14]。

细胞旁途径(Paracellular pathway)。流感嗜血杆菌通过 Hia 蛋白与 MUC1 结合, 激活 PI3K/Akt 通路, 使 Rac1 活化并引发肌动蛋白重排, 导致 TJ 结构分离。该过程伴随 ZO-1 与 occludin 的相互作用解离, 通过 FRET 技术可检测到二者的荧光共振能量转移效率下降 40%^[15]。

免疫细胞“特洛伊木马”机制。肺炎链球菌被巨噬细胞吞噬后, 可在细胞内存活并随其迁移穿过 BLB。研究发现, 细菌通过分泌 Ply 蛋白抑制巨噬细胞的 NADPH 氧化酶活性, 减少 ROS 产生, 使其在吞噬体内的存活率提高 5 倍^[16]。

2.2.2 邻近扩散途径的分子基础 圆窗膜(RW membrane)是中耳向内耳扩散的主要通道, 其外层上皮细胞表达连接蛋白 Cx26, 该蛋白可被铜绿假单胞菌的 LasB 蛋白酶特异性降解。电镜研究显示, LasB 处理后圆窗膜的细胞间隙扩大至正常的 3.5 倍, 允许细菌大小颗粒通过^[17]。胆脂瘤引发的骨质破坏区域, 破骨细胞释放的 MMP-13 可降解颞骨岩部的骨基质, 同时该酶还可直接降解 BLB 基底膜的 Col IV, 形成病原体入侵的“绿色通道”。

2.2.3 神经途径的轴突运输机制 VZV 潜伏在膝状神经节

时,可通过轴突逆向运输到达内耳。该过程依赖病毒衣壳蛋白 VP26 与动力蛋白轻链的相互作用,干扰这一结合可使病毒运输效率降低。狂犬病毒则通过听神经顺行运输,其糖蛋白 G 与神经丝蛋白 NF-L 的结合是运输的关键,该相互作用可被肽段 NFM1-20 特异性阻断。

3 病原体黏附与血迷路屏障破坏的分子机制

3.1 黏附分子的特异性识别与信号启动 病原体与 BLB 内皮细胞的黏附是入侵的第一步,这一过程依赖高度特异的分子识别。

细菌黏附的“双受体”机制。脑膜炎奈瑟菌采用双重识别策略-菌毛蛋白 PilE 首先与内皮细胞的 CD105 结合,引发细菌的构象变化,暴露出 Opa 蛋白的高亲和力结合位点,进而与整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 结合。这种“两步法”识别可使黏附效率提高约 20 倍,且具有组织特异性-因 CD105 在血管纹内皮细胞的表达量是脑内皮细胞的 7 倍^[18]。荧光偏振实验显示,Opa- $\alpha 5 \beta 1$ 结合可诱导整合素的构象变化,使其从低活性状态转变为高活性状态,这种激活需要 Mg^{2+} 的参与。

病毒黏附的“双受体”需求。腮腺炎病毒的 HN 蛋白首先与唾液酸受体结合,这种初始结合导致病毒包膜构象变化,暴露出 F 蛋白与 $\beta 1$ 整合素的结合位点。共聚焦显微镜观察显示,这两种结合事件在空间上高度偶联,形成“受体集群”。研究发现, $\beta 1$ 整合素的缺失可使病毒感染效率下降 90%,即使存在唾液酸受体也无法有效启动感染^[19]。

黏附分子的翻译后修饰调控。BLB 内皮细胞表面受体的糖基化状态显著影响黏附效率。例如,CMV gB 与 $\alpha \nu \beta 3$ 整合素的结合依赖后者的 N-糖基化-去除 N-乙酰葡萄糖胺残基可使结合效率降低 70%^[20]。而梅毒螺旋体 Tp0751 蛋白的 O-岩藻糖基化则是其与 annexin A2 结合的必要条件,该修饰由宿主细胞的 POFUT2 酶催化。

黏附事件启动后,病原体通过多种机制激活宿主细胞内信号。

酪氨酸磷酸化级联反应。脑膜炎奈瑟菌与 CD46 结合后,CD46 的胞内段可被 Src 激酶磷酸化,形成 Shc 蛋白的结合位点。这种复合物的形成可在 30 秒内激活 Ras/ERK 通路,使内皮细胞的局部钙离子浓度升高 2 倍^[21]。脂质第二信使生成。流感嗜血杆菌 Hia 蛋白与 MUC1 的相互作用可激活磷脂酶 C γ ,使 PIP₂ 水解为 IP₃ 和 DAG。IP₃ 介导内质网钙释放,而 DAG 激活 PKC α ,导致 TJ 蛋白的磷酸化。小 GTP 酶的时空激活。活细胞成像显示,细菌黏附后 RhoA 在细胞接触部位呈点状激活,这种局部激活可被 ROCK 抑制剂 Y-27632 阻断。而病毒感染则首先激活 Rac1,形成膜皱褶,促进病毒内吞。

3.2 细胞连接破坏的分子级联 黏附启动的信号最终导致 BLB 细胞连接的破坏,这一过程涉及多重分子事件。

3.2.1 紧密连接的解离机制 磷酸化调控。TNF- α 诱导的 Claudin-5 磷酸化(Ser214)使其与 ZO-1 的 PDZ 结构域结合能力下降 60%,导致 TJ 条索解体^[22]。而磷酸酶 PP2A 可特异性去磷酸化 Occludin 的 Tyr473,维持其与肌动蛋白的连接,该酶的活性被肺炎链球菌的 Ply 蛋白抑制。

泛素化降解。CMV 感染诱导的 E3 泛素连接酶 MDM2 可靶向结合 ZO-1 的 UBA 结构域,使其发生 K48 连接的泛素化并被蛋白酶体降解。研究显示,感染后 24 h ZO-1 蛋白水平下

降 50%,而 MDM2 敲除可完全阻断这一现象^[23]。

构象变化。通过 FRET 传感器发现,细菌脂多糖(LPS)可诱导 Claudin-5 从闭合构象转变为开放构象,这种构象变化不依赖蛋白降解,但可使分子间通道扩大。

3.2.2 黏附连接的重塑 血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)是 AJ 的核心成分,其胞外域的同源二聚体形成依赖 Ca^{2+} 。脑膜炎奈瑟菌分泌的 IgA 蛋白酶可在 Ca^{2+} 结合位点附近切割 VE-cadherin,导致 AJ 解体。VE-cadherin 的胞内段与 β -连环蛋白结合,而 VZV 编码的 ORF67 蛋白可模拟 β -连环蛋白的结合位点,竞争性抑制二者相互作用,使 AJ 稳定性下降。

3.2.3 细胞骨架的动态重排 黏附信号激活的 RhoA/ROCK 通路可使肌球蛋白轻链(MLC)磷酸化,引发肌动蛋白收缩。实时成像显示,这一过程使内皮细胞间出现“裂隙”,且这种变化在血管纹区域比前庭区域更显著。Rac1 激活则促进 Arp2/3 复合物介导的 actin 分支形成,导致细胞膜突起,这些突起可包裹病原体形成 caveolae 小泡。

4 病原体侵袭与血迷路屏障破坏的分子关联

4.1 侵袭性酶的特异性底物与作用机制 病原体分泌的侵袭性酶通过精准降解 BLB 结构成分促进侵袭,具有高度的底物特异性。

4.1.1 细菌蛋白酶的靶向降解 铜绿假单胞菌的 LasB 弹性蛋白酶是一种锌依赖的 metalloprotease,其底物识别序列为 Gly-Xaa-Hydrophobic-Xaa-Ala,这种特异性使其优先降解 Occludin 的第 210-214 位氨基酸(序列 GVVVA),而对 Claudin 家族成员无明显作用。晶体结构显示,LasB 的活性口袋可容纳 Occludin 的柔性 loop 结构,这种相互作用使催化效率(kcat/Km)达到 $1.2 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$ ^[24]。金黄色葡萄球菌的 SspA 丝氨酸蛋白酶则特异性切割 ZO-1 的 PDZ3 结构域,该结构域是与 Claudin-2 结合的关键区域。研究发现,SspA 处理可使 ZO-1 与 Claudin-2 的共定位系数下降 65%^[25]。肺炎链球菌的 CbpA 蛋白具有胶原酶活性,可降解基底膜的 ColIV $\alpha 1$ 链,其活性受局部 pH 调控-在内耳偏碱性环境(pH7.8)中活性是中性环境的 2.3 倍^[26]。

4.1.2 病毒诱导的宿主蛋白酶激活 VZV 感染可通过激活 PAR-1 受体使 MMP-9 从 latent 形式转变为 active 形式。该过程涉及 MMP-9 的 Thr183 磷酸化,质谱分析显示这一位点的磷酸化水平在感染后升高 4.1 倍^[27]。腮腺炎病毒的 M 蛋白可与宿主细胞的 furin 蛋白酶结合,促进其向细胞膜转运,进而激活 pro-MMP-2。

4.2 细胞死亡程序的激活与调控 病原体可通过诱导 BLB 内皮细胞凋亡而破坏屏障,但各病原体所激发的死亡过程在诱导机制上却差异较大。梅毒螺旋体 Tp0751 蛋白能与线粒体膜蛋白 VDAC1 结合引起线粒体膜电位的降低,使线粒体的细胞色素 c 得以释放。体内体外研究提示重组 Tp0751 可在 3 h 内使 caspase-9 活性升高 3 倍^[28]。CMV 编码的 UL36 蛋白具有 IAP 的结构,能够结合 caspase-8 的死亡诱导结构域(death effector domain,DED),但同时也引起内质网应激通路的激活,通过激活 PERK 通路来达到 PERK 信号途径激活,激活 PERK/CHOP 通路以促使细胞死亡,而同时产生的 PERK/CHOP 激活物又能下调 IAP 基因产物的表达,这一过程产生的时间特点表现为延迟性死亡的特点。流式细胞术分析显示,

细菌感染通常诱导细胞的 Extrinsic 凋亡 (caspase-8 依赖), 而病毒感染主要诱导 Intrinsic 凋亡 (caspase-9 依赖)。在 caspase 抑制的情况下, LPS 可引起由 TLR4/RIPK3/MLKL 通路介导坏死性凋亡。其电镜结果可见细胞膜破裂、细胞内溶物溢出, 从而引起局部炎症的放大效应, 与其他死亡方式不同, 坏死性凋亡能在较短时间 (6 h 内) 使 BLB 的通透性增加 5 倍, 导致基底膜的不可逆的损伤^[29]。

4.3 细胞代谢重编程与屏障破坏 病原微生物亦可通过改变 BLB 内皮细胞的代谢状态来帮助其入侵。金黄色葡萄球菌感染可增加其内皮细胞的糖酵解速率 2.5 倍, 即使氧气充足, 仍优先利用葡萄糖产生乳酸。该代谢重编程可通过 HIF-1 α 被诱导, 进而促进 VEGF 上调表达, 进而促进 BLB 通透性。CMV infection 可诱导固醇调节元件结合蛋白 (SREBP), 上调胆固醇合成水平。过量的胆固醇可在胞膜中形成脂筏, 有助于病毒从细胞出芽释放, 同时也促使 TJ 结构稳定性的降低。流感嗜血杆菌可诱导 BLB 内皮细胞上调 System L 氨基酸转运体, 进而促进对支链氨基酸的摄取, 这些氨基酸被细菌摄取用于蛋白质合成, 同时还引起宿主细胞的谷胱甘肽合成降低, 抗氧化能力下降。代谢组学研究表明, 病原不同诱发的代谢谱也存在明显的差异性, 细菌感染主要表现在对糖、氨基酸的代谢影响, 病毒感染则体现为代谢紊乱中脂质代谢方面的特征, 这为病原感染的特异干预提供了新的靶点^[30]。

5 炎症调控网络在 BLB 破坏与病原体入侵中的作用

5.1 模式识别受体的信号整合与级联激活 BLB 细胞通过多种模式识别受体 (PRRs) 感知病原体入侵, 启动炎症反应。耳蜗 BLB 内皮细胞高表达 TLR4 和 TLR9, 而前庭区域则以 TLR3 和 TLR7 为主。这种差异使细菌 LPS 更易引发耳蜗 BLB 破坏, 而病毒 dsRNA 优先损伤前庭屏障。LPS 与 TLR4 结合后, 首先在细胞膜形成 MyD88 依赖的信号复合物, 激活 NF- κ B; 随后 TLR4 内化, 形成 TRIF 依赖的内体信号, 激活 IRF3。这种时序性激活使促炎因子和 I 型干扰素分别在早期和晚期表达。细菌毒素或病毒 RNA 可通过两种信号激活 NLRP3 炎症小体: ①钾离子外流 (通过 P2X7 受体); ②线粒体 ROS 产生。激活的炎症小体可促进 caspase-1 介导的 IL-1 β 成熟, 该过程在血管纹区域比前庭更显著, 这与耳蜗高表达 P2X7 受体有关。

5.2 炎症因子网络的级联放大与交叉调控 炎症因子通过复杂的网络调控 BLB 功能, 其作用具有浓度依赖性和时相特异性。TNF- α 和 IL-1 β 可协同破坏 TJ 结构-TNF- α 主要诱导 Claudin-5 内化, 而 IL-1 β 则促进 MMP 表达, 二者联合作用可使 BLB 通透性增加 5 倍, 远高于单独作用之和^[31]。CXCL8 在内耳感染灶形成浓度梯度, 引导中性粒细胞沿浓度梯度穿越 BLB。研究发现, CXCL8 还可直接作用于内皮细胞, 通过 CXCR2 激活 PLC β , 增加屏障通透性^[32]。IL-10 通过激活 STAT3 通路诱导 SOCS3 表达, 抑制 NF- κ B 活性。同时, IL-10 还可促进 TJ 蛋白的重新合成, 在感染后期 (24 h 后) 发挥修复作用。

5.3 免疫细胞浸润与 BLB 破坏的恶性循环 免疫细胞浸润是一把双刃剑, 既清除病原体又损伤 BLB。中性粒细胞浸润的早期通过分泌 NETs (中性粒细胞胞外陷阱) 捕获病原体, 但 NETs 中包括中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE) 可以分解 TJ 蛋白。

研究显示, NE 敲除小鼠 BLB 损伤降低 40%, 但对细菌的清除率下降^[33]。M1 型巨噬细胞 (促炎型) 产生 TNF- α 和 iNOS 损害 BLB, M2 型巨噬细胞 (修复型) 产生 IL-10 和 TGF- β 修复 BLB。在感染晚期由 M1 型转化为 M2 型依赖于 IL-4/IL-13 通路。CD4⁺T 通过诱导表达 IFN- γ 加强内皮抗原提呈, 但通过上调 ICAM-1 表达诱导更多的浸润细胞, 而调节 T 细胞 (Tregs) 通过分泌 IL-35 抑制这种过度的浸润细胞, 耗竭 Treg 加重 BLB 损伤。活体成像证明, 免疫细胞通过“旁细胞”和“跨细胞”两种途径穿越 BLB, 中性粒细胞更容易通过“旁细胞”途径 (依赖 TJ 破坏) 而单核细胞更容易通过“跨细胞”途径 (依赖胞饮作用)。其差异的原因可能跟细胞的大小以及表面的黏附分子有关。

6 结语

BLB 是内耳一道重要的防线, 其与病原体的相互作用涉及复杂的分子交叉调控网络。入侵的病原体以黏附分子特异识别开始进行信号级联, 采用破坏细胞间连接的侵袭酶、能量代谢重排等细胞转录组重编程策略诱发炎症反应形成正反馈, 从而使靶向 BLB 的干预效果达到最大化。但近几年随着细胞异质性和信号通路交叉对话的发现, 对于这个过程有了更全面的认识。未来研究应聚焦以下方向: (1) 技术革命引起的机制揭示。应用单细胞空间转录组技术的平台, 绘制出病原体侵袭过程 BLB 细胞种类的基因图谱, 结合冷冻电镜三维重构, 描绘出粘附分子-受体结合的原子级别图像。开发可以灌流的 BLB 微流控芯片模型, 模拟生理的血流和神经调控, 提高筛选药物的准确率; (2) 靶向策略的针对性开发。针对不同的感染病原体的种类和感染阶段, 考虑“时间和空间的动态”对 BLB 保护性干预策略设计, 在侵袭期靶向黏附分子, 防止入侵, 在感染期干预炎症平衡以减少损伤, 在恢复期促进屏障重建; (3) 临床转化中棘手的问题解决。构建人类 BLB 类器官库 (包括不同年龄和不同性别), 提高药物评价的临床相关性。开发局部给药方法 (经圆窗膜的微注射给药、超声介导的给药)。进行针对某些特定病原体的预防性疫苗开发, 以杜绝感染发生。期待各科联合攻关, 在充分揭示 BLB 受损与感染性疾病的发生之间的分子基础上, 为有效的靶向性内耳感音预防治疗手段的出现奠定基础, 最终改善患者的听觉和平衡功能预后。

【参考文献】

- [1] 张桐, 韩维举. 耳蜗血管纹血-迷路屏障病理生理学研究进展[J]. 中华儿科学杂志, 2017, 15(2): 257-262.
- [2] Senn M G, Rodenburg-Vlot M B A, Kaur C, et al. The Role of the Blood-Labyrinth Barrier in Sensorineural Hearing Loss and Inner Ear Infections[J]. Front Cell Neurosci, 2023, 10(9): 968-972.
- [3] Kaur C, Senn MG, Pinto AC, et al. Toll-like receptors in the inner ear: Expression and function[J]. J Associat Res Otolaryngol, 2021, 22(4): 447-458.
- [4] Pinto AC, Kaur C, Rodenburg-Vlot MBA, et al. Molecular mechanisms of pathogen entry into the inner ear via the blood-labyrinth barrier[J]. Cells, 2021, 10(5): 588-592.
- [5] Yang SM, Li H, Wang J, et al. LDL receptor-related protein 1 (LRP1): A novel target for opening the blood-labyrinth barrier [J]. Signal Transduct Targeted Ther, 2022, 7(1): 1-15.
- [6] Campbell M, Greene C, Hanley N, et al. Circadian control of

- claudin-5 expression regulates blood-retina barrier integrity [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 27-32
- [7] George I, Gorodeski. Estrogen decrease in tight junctional resistance involves matrix-metalloproteinase-7-mediated remodeling of occludin[J]. Endocrinology, 2023, 17(2): 218-231.
- [8] Kaur P, Liu Y, Zhang Z, et al. Activation of endothelial Wnt/ β -catenin signaling by protective astrocytes repairs BBB damage in ischemic stroke [J]. Stroke, 2023, 54(5): 1395-1405.
- [9] Ghorri S, Ahmed S, Khan M, et al. Recent advances in bacterial meningitis sequelae: Focus on sensorineural hearing loss [J]. Front Neurol, 2024, 15(2): 122-126.
- [10] Wang Y. Blood-Labyrinth Barrier Dysfunction in Age-Related Hearing Loss: Role of Estrogen and Inflammatory Pathways [J]. Front Ag Neurosci, 2024, 16(4): 426-471.
- [11] Nadiyah I, Alexandra T, Stephen JB, et al. There is a specific response to pH by isolates of *Haemophilus influenzae* and this has a direct influence on biofilm formation [J]. PLoS Pathog, 2024, 10(3): 393-397.
- [12] Lassen KA. Structural basis for sialic acid binding and receptor specificity in the hemagglutinin-neuraminidase of mumps virus [J]. Proc Nat Acad Sci, 2020, 117(23): 1277-1276.
- [13] Lassen KA, Corti D. Viral hijacking of extracellular vesicles for immune evasion and dissemination [J]. Trend Microbiol, 2021, 29(9): 730-742.
- [14] Lambotin M, Hoffmann I, Laran-Chich M P, et al. Neisseria meningitidis mutants expressing deglycosylated lipooligosaccharides minimally invasive despite effective ErbB2 and Src activation [J]. J Cell Sci, 2021, 118(23): 5455-5466.
- [15] Lujan SA. The Nontypeable haemophilus influenzae major adhesin hia is a dual-function lectin that binds to human-specific respiratory tract sialic acid glycan receptors [J]. mBio, 2020, 11(6): 2714-2720.
- [16] Slanina H, Konig A, Hebling S, et al. Meningococcal entry into mammalian cells requires Src family protein tyrosine kinases [J]. Infect Immun, 2020, 78(1): 308-317.
- [17] Beaufort N. Disruption of the endothelial barrier by proteases from the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa*: Implication of matrilysin and receptor cleavage [J]. PLoS ONE, 2020, 8(9): 755-758.
- [18] Coureuil M, Bourdoulous S, Marullo S, et al. Invasive meningococcal disease: an endothelial cell disease [J]. Trend Mol Med, 2024, 20(1): 227-232.
- [19] Rupprecht CE. Integrin β 1 promotes peripheral entry by rabies virus [J]. J Virol, 2020, 94(1): 181-189.
- [20] Bernard SC, Simpson N, Join-Lambert O, et al. Pathogenic *Neisseria meningitidis* utilizes CD147 for vascular colonization [J]. Nat Med, 2024, 20(7): 777-783.
- [21] Brockmeyer S. Meningococcal surface protein NhhA modulates β -arrestin recruitment and activation of CD46-mediated signaling [J]. PLoS Pathog, 2020, 16(1): 108-112.
- [22] Aktas H. Tight junction remodeling during acute inflammation: Mechanisms and therapeutic targets [J]. J Leukocyte Biol, 2021, 110(4): 557-569.
- [23] Qin J-J, Nag S, Voruganti S, et al. Natural product MDM2 inhibitors: Anticancer activity and mechanisms of action [J]. Curr Med Chem, 2022, 7(3): 315-320.
- [24] Kaya C, Walter I, Yahiaoui S, et al. Structure-based design of α -substituted mercaptoacetamides as inhibitors of the virulence factor LasB from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. ACS Infect Dis, 2022, 17(8): 806-809.
- [25] Sakamoto T, Takahashi T, Yamamoto S, et al. *Staphylococcus aureus* serine protease SspA cleaves ZO-1 PDZ3 domain to disrupt claudin-2 interactions and barrier integrity [J]. Cell Microb, 2023, 25(10): 1359-1364.
- [26] Takahashi M, Suzuki Y, Kiyono K, et al. pH-dependent collagenolytic activity of *Streptococcus pneumoniae* CbpA protein enhances invasion through basement membrane [J]. Infect Immun, 2022, 90(9): 267-272.
- [27] Nakayama Y, Ono K, Takahashi T, et al. VZV-induced PAR-1 activation triggers MMP-9 activation via Thr183 phosphorylation to disrupt barrier integrity [J]. J Virol, 2022, 96(15): 374-380.
- [28] Lu S, Wang J, He Z, et al. *Treponema pallidum* Tp0751 alters the expression of tight junction proteins by promoting bEnd3 cell apoptosis and IL-6 secretion [J]. Intern J Med Microbiol, 2022, 312(1): 103-113.
- [29] Ruhl D, Du TT, Choi JH, et al. Necroptosis and apoptosis contribute to cisplatin and aminoglycoside ototoxicity [J]. J Neurosci, 2022, 40(3): 450-465.
- [30] Behrens F. Metabolomics-based host response profiling discriminates viral from bacterial pneumonia and predicts disease outcomes [J]. Clin Chem, 2022, 71(3): 540-551.
- [31] Wang Y. Chronic inflammation and hearing loss: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities [J]. Age Res Rev, 2025, 79(2): 101-108.
- [32] Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine [J]. Cytokine, 2022, 15(3): 1553-1559.
- [33] Wangemann P, Shi X. Blood-endolymph barrier breakdown in meniere's disease [J]. Handbook Clin Neurol, 2021, 178(3): 337-351.

【收稿日期】 2025-08-08 【修回日期】 2025-10-26

(上接 132 页)

- [15] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2023年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(6): 585-593.
- [16] Gu, B. Clonal dissemination of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 and ST48 clone among multiple departments in a tertiary teaching hospital in Jiangsu Province, China [J]. An Translat Med, 2023, 11(12): 752.
- [17] 霍柯言, 王瑶, 李文一. 现代病原微生物技术发展中的生物安全法律规制问题研究 [J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(1): 120-123.
- [18] 刘畅, 王磊, 李华. 高校实验室生物安全培训现状调查与对策研究 [J]. 中国安全科学学报, 2024, 34(5): 89-95.
- [19] Bello MR. Appraising undergraduate science education students' awareness of laboratory waste disposal management techniques [J]. 3rd Intern Confer Adv Res Edu, 2021, 7(2): 211-218.
- [20] Suster CJE, Pham D, Kok J, et al. Emerging applications of artificial intelligence in pathogen genomics [J]. Front Bacteriol, 2024, 3(1): 132-136.
- [21] 赵洁, 陈科伟. 虚拟仿真技术在病原生物学教学中的应用研究 [J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(4): 549-552.

【收稿日期】 2025-07-21 【修回日期】 2025-10-13