

耳鸣中枢化机制与临床诊疗*

黄治物^{1,2} 吴皓^{1,2}

[摘要] 耳鸣是耳科临床最常见的病症之一,其确切机制尚不明确,普遍认为耳鸣是由耳蜗病变的异常活动导致或触发的,然而,对慢性顽固性耳鸣耳蜗(外周)机制很难解释持续产生的耳鸣感觉。本文提出耳鸣中枢化机制:源于外周听觉系统损伤后导致异常神经活动对中枢的长期刺激(包括耳鸣的刺激),被中枢界定为不良刺激,由于听觉中枢可塑性的存在,因而,外周异常信号输入后,中枢首先要对外周输入信号进行适应,中枢为了适应这些不良刺激,在对不良刺激活动产生适应性变化过程中,可能导致相应的神经元的突触活动异常,最终逐渐引起大脑皮层某些区域(如听皮层)突触超微结构的改变并出现功能重组,这种可塑性变化可能使耳鸣持续存在,导致耳鸣源于耳蜗而存在于中枢,即耳鸣被逐渐中枢化。文中最后阐述并讨论了基于耳鸣中枢化机制的临床耳鸣诊治。

[关键词] 耳鸣;听觉中枢;神经可塑性;大脑皮层

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.04.003

[中图分类号] R764.45 **[文献标志码]** C

Tinnitus: the mechanism of tinnitus centralization and clinical management

HUANG Zhiwu^{1,2} WU Hao^{1,2}

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xinhua Hospital School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200092, China; ²Ear Institute, Shanghai Jiaotong University School of Medicine)

Corresponding author: HUANG Zhiwu, E-mail: huangzw86@hotmail.com

Summary Tinnitus is the most common disease in Otolaryngology, and extremely difficult for treatment in clinic, the precise mechanism still remains unclear. There is universal agreement that tinnitus is induced or triggered by abnormal events in the cochlea (the abnormal events can result in abnormal neuronal activity in central auditory pathways that can then be finally perceived as tinnitus). Neuroplastic events at the auditory cortex (AC) have been reported to include hyperactive of cortical neurons and an increase in neuronal synchronization. Our recent studies showed the changes markedly, in the expression of the excitatory glutamate receptor subtype NR2B in mRNA and protein levels, and also some changes in synaptic ultrastructure of neurons in auditory cortex of tinnitus animal. We propose that the mechanisms of tinnitus centralization may arise from abnormal events in the cochlea, and result in abnormal neuronal activity at multiple levels which promote abnormal propagation of neural activity in the central auditory pathway. The plastic change may be positive and adaptive as with learning or memory, or in the compensation after abnormal events in the cochlea that results in new neuronal networks that restore normal function. Alternatively, the neuroplastic changes might be maladaptive leading perhaps to an imbalance in excitatory and inhibitory events in the brain. Indeed, tinnitus may be the consequence of such maladaptive neuroplastic brain alterations (synaptic structure) has even gone a step further and described tinnitus as the perceptual manifestation of plastic brain changes that result in abnormal neuronal activity. The neuroplastic changes may also make tinnitus persists, eventually leading to the existence of tinnitus cochlear-originated in the central pathway. They may also extend to non-sensory areas of the brain giving rise to the attentional and emotional aspects that often accompany the disorder. New pathophysiological insights maybe prompt the development of management approaches to directly target the neuroplastic processes correlates of tinnitus.

Key words tinnitus; central auditory pathway; neuroplastic; cerebral cortex

耳鸣是耳科临床最常见的病症之一。临床常

将耳鸣分为客观性和主观性耳鸣,本文主要讨论的是主观性耳鸣。患者耳鸣可出现在一侧、双侧或双侧,大约有 3% 的人需寻求临床治疗^[1-4]。患者对耳鸣的不同心理感受也导致其严重程度不一样,一方面,许多患者可以适应耳鸣,另一方面,在最糟糕的情况下,患者可因耳鸣难以忍受而导致自杀倾向或自杀^[1,4]。那么为什么患者对耳鸣的反应会出现

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81371091, No:81170917, No:30973298)和上海市科委重点基金项目(No:12ZZ103)资助

¹上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200092)

²上海交通大学医学院耳科学研究所

通信作者:黄治物, E-mail: huangzw86@hotmail.com

如此大的反差呢?我们能否从其发病的病理生理机制上找到一些理论依据。

临床大多数耳鸣多与强声暴露、年龄(老年性聋,65岁以上老年人发病率高达33%)或耳毒性药物(如水杨酸,氨基糖苷类抗生素,奎宁或顺铂)等耳蜗损伤因素相关联^[3-6]。这些耳蜗损伤因素导致耳蜗结构损害或破坏,引起内耳功能异常并使从耳蜗输出的信号发生改变,因此,普遍认为耳鸣是由耳蜗异常的病变导致或触发的。但是,临床上也很少文献支持单纯耳蜗(外周)机制能持续产生耳鸣的感觉^[5]。耳鸣产生机制的假设很多,但一般统分外周和中枢机制两大类,近年来的观点是耳鸣源于耳蜗,而形成于中枢,其热点问题是更关注听觉中枢可塑性在耳鸣中的作用^[4-6]。本文将阐述耳鸣中枢化(重塑)机制并讨论耳鸣的临床诊疗。

1 中枢可塑性与耳鸣

神经可塑性是一个有多种意思的术语,但是其根本是指基于新经历的基础上,大脑重组其神经网络的能力。最明显的可塑性功能是肯定与记忆信息和学习同时存在的持续性大脑功能改变,听觉皮层重组也是神经可塑性的表现形式。已有研究观察到耳蜗损伤后中枢听觉系统的某些结构发生了重组,重组模式类似于肢体功能丧失后体感皮层出现的重组现象^[5,7]。

Møller等^[8]在耳鸣流行病学调查中,发现第八脑神经压迫是产生耳鸣的重要因素。对这些疾病行靠近病变部位的血管减压手术后,最佳效果出现在耳鸣病程相对短的患者身上,对于慢性顽固性耳鸣(如大于2年)的患者则难以获得满意效果。同时,他们发现许多患者听神经减压后耳鸣继续存在,尤其是有2例患者在听神经切断后耳鸣仍继续存在。他们在解释为什么慢性顽固性耳鸣患者血管减压术效果明显低于病程短的耳鸣患者时,认为中枢听觉系统通过其可塑性重组变化来适应改变了的外周输入冲动,即在慢性顽固性耳鸣形成过程中为了适应改变了的外周输入冲动,中枢可能在结构和功能上出现了可塑性重组,导致听觉中枢过度活动(产生耳鸣感觉)。当切除听神经后虽然断绝了耳蜗传入信号输入,但听觉中枢重组后过度活动依然存在,因此切除听神经后这类患者耳鸣症状也难以解除^[9]。

2 耳鸣的中枢化机制

听皮层是可塑性最强的大脑皮层之一,听觉功能可塑性(功能重组)在听皮层达到最高^[5]。我们在研究长期注射水杨酸盐的耳鸣动物中,观察到外毛细胞电能动性^[10]和耳蜗神经自发活动增强^[11],进一步的研究发现听皮层突触超微结构发生改变,还有和中枢可塑性相关即刻早期基因 Arg3.1 及 Egr-1 的 mRNA 和蛋白的表达也出现显著性改

变^[12],这些研究结果表明源于耳蜗的耳鸣在持续发展过程中听皮层出现可塑性变化。慢性顽固性耳鸣与中枢可塑性关系,是外周听觉系统或非听觉系统(自体感觉)损伤激发中枢神经系统结构及功能重组后,不同中枢水平(脑干、下丘、听觉皮层)对此适应不良以及与认知和情感障碍紧密关联互相影响的一种疾病状态^[4,13-14],因此,我们认为耳鸣存在一个逐渐中枢化问题,在此基础上我们提出耳鸣中枢化机制。

耳鸣中枢化机制:源于外周听觉系统损伤后导致异常神经活动对中枢的长期刺激(包括耳鸣的刺激),被中枢界定为不良刺激,由于听觉中枢可塑性的存在,因而,外周异常信号输入后,中枢首先要对外周输入信号进行适应,中枢为了适应这些不良刺激,在对不良刺激活动产生适应性变化过程中,可能导致相应的神经元的突触活动异常,最终逐渐引起大脑皮层某些区域(如听皮层)突触超微结构的改变并出现功能重组,这种可塑性变化可能使耳鸣持续存在,导致耳鸣源于耳蜗而存在于中枢,即耳鸣被逐渐中枢化(耳鸣由外周发展至中枢)。

3 耳鸣中枢化与耳鸣临床多样性表现

大脑可塑性受经验、训练和损伤等许多因素影响。经验对大脑影响有时是积极的,但有时是消极的。同样听觉中枢可塑性也受诸多因素的影响,因此,临床上耳鸣表现的多样性和复杂性(如耳鸣病因多样性、发展、持续维持、耐受度和适应性等存在极大的差异性),可以解释为很多因素影响到耳鸣中枢化过程所致,此外,中枢对耳鸣刺激的适应不良(maladaptive),也可以扩展至大脑非感觉区域,引起常伴有的注意力和情感等方面失调^[4,5,14]。这些将对耳鸣活动的维持和出现以及和耳鸣相关联的诸多方面起作用,尤其是可能对耳鸣的感受起负性作用,从而进一步加速耳鸣的中枢化进程。

当然,在大脑发生可塑性变化过程中,伴随着行为层面的改变,大脑结构、功能层面到底发生了哪些变化,这些变化是如何产生的,大脑不同皮层区域,或者说大脑在加工不同的任务时其可塑性的表现模式、内在机制及其影响因素是特异性的,还是受共同机制的调节,目前都不是十分清楚。耳鸣中枢化过程中其他皮层区以及其他神经结构(边缘系统和植物神经系统等)的可塑性是如何参与的,可塑性是起到积极一面,还是消极的一面,就更增加了耳鸣的多样性和复杂性(千奇百怪的耳鸣诱因,耳鸣加重与减轻,对耳鸣的耐受性,对耳鸣的厌烦程度,响度感觉,耳鸣与情绪、记忆和注意力、睡眠乃至抑郁症的关系)。因此,对耳鸣中枢化过程的研究有利于指导耳鸣的临床治疗。

4 耳鸣中枢化机制与耳鸣诊疗

基于耳鸣中枢化机制的治疗原则:是如何切断

耳鸣中枢化的途径,即切断耳蜗或其他外界的不良刺激(包括生理性和心理性),以及如何使患者对不良刺激产生适应(包括生理和心理适应),充分利用中枢皮层可塑性的积极一面,避免可塑性的消极面。耳鸣的治疗干预目的不是根除耳鸣(使耳鸣消失),而是改善和重塑对耳鸣的感觉(耳鸣去中枢化),因此耳鸣治疗干预以下几点值得关注。

4.1 重视耳鸣病因的诊断治疗

耳鸣诊断目的应达到:①病变部位诊断;②病因诊断;③严重程度诊断(包括心理学评价和耳鸣主观评估),以求能确定治疗方法和便于病情变化过程中的观察。

病因治疗:正对病因积极治疗是切断耳鸣中枢化的最佳途径,因此,耳鸣治疗首要问题是要积极找出原发病因,并采取相应的特殊治疗,则不论是主观性或是客观性耳鸣,均能获得较好的治疗效果。当然多数耳鸣病因是无法确定的,如果病因无法确定,或是病因虽能确定但却无法针对病因进行治疗,则建议采用文中提到的个性化治疗干预方案。

4.2 注重耳鸣严重程度的主观评估

耳鸣已经让临床医师和患者意识到目前药物和手术并非根除耳鸣的有效手段,现有的医疗技术还难以彻底根除耳鸣(耳鸣消失),因此,将改善耳鸣患者的主观感受和生活质量等作为治疗干预的目标更为可行,而确定治疗干预方案和治疗干预过程中对耳鸣严重程度的评估(包括心理学评价和耳鸣主观评估)就显得特别重要,尤其是便于对病情变化过程的观察。

4.3 耳鸣中枢化与去中枢化转归干预模式

以往的治疗多着重于疾病生理方面,如药物和手术治疗,但目前已无法满足耳鸣的治疗效果和需求。而注重对可影响中枢可塑性环节的干预方法的使用,探讨耳鸣去中枢化的转归干预模式可望让患者在耳鸣治疗干预中受益,如:①提倡对耳鸣的早期治疗和干预(尽量避免耳鸣的中枢化形成),重视急性耳鸣的治疗,及早去除不良刺激,避免耳鸣的中枢化;②以去中枢化转归干预模式为主导,确定个性化治疗干预方案,避免耳鸣对患者日常生活和社会参与造成严重后果,改善耳鸣不良影响,从而提高生活质量,达到治疗干预目的。

4.4 确定个性化治疗干预方案——依赖于良好的耳鸣咨询

临床耳鸣表现与情感障碍、中枢及神经可塑性和患者心理状态极为密切,当患者受耳鸣之苦时,特别是令人心烦的持续性耳鸣,很多患者都陷于痛苦和茫然失措之中,尽管他们情绪反应千差万别,然而,有个共同疑团在困扰,即耳鸣究竟是怎么回事?是否预示着什么灾难性后果?继之而来则可

能产生不安、忧虑、焦躁、易怒、抑郁甚或恐惧等一系列心理障碍,这些都属于不良的刺激,可能会加重耳鸣中枢化,成为可塑性的消极面,这种情形耳鸣咨询(有益的咨询)将起到重要作用。耳鸣咨询是使患者了解耳鸣病因、发病机制和主要治疗方法,针对具体病情进行分析,解除患者对耳鸣的不良看法,消除患者的心理障碍(过分忧虑和恐惧等),将耳鸣与心理障碍的恶性循环链切断^[14-15]。咨询的作用在于使患者对耳鸣这一症状有正确认识,意识到此病有希望治疗或好转(缓解),而不是不治之症,使紧张情绪得以松弛和缓解,树立适应耳鸣的信心,积极配合各项治疗措施以期早日康复或适应,减轻患者的心理障碍和压力。此外,咨询还可以获得耳鸣持续存在或加重的根源以及患者目前急需要解决的主要矛盾等个性化问题,从而确定“个性化治疗干预方案”。如:①患者很相信传统中医中药,那首选的治疗方案应该是中药的调理,或将传统中医气功等引入治疗方案中。②对耳鸣残留抑制试验结果阳性的患者,耳鸣掩蔽疗法因其可以让患者在治疗时感到耳鸣消失(耳鸣声被掩蔽掉),是种很好的去除不良刺激的方式,有利于去中枢化,当然是这类患者首选方案,尤其是伴睡眠障碍患者。③对耳鸣致烦躁及情绪波动者,或精神抑郁者,可以选择耳鸣行为认知疗法^[16]、习服疗法或掩蔽疗法,甚至药物和安慰剂等治疗方式,通过评估对去除耳鸣、情绪和心理等不良刺激效果,来确定首选治疗方案。④耳鸣伴听力障碍者,可能日常交流困难是其主要问题,此外,助听器放大的声音对患者耳鸣很可能有抑制作用,可很好解除耳鸣对中枢的不良刺激,因此,此类患者佩戴助听器应为首选方案,效果评估以6个月为基本疗程。

总之,对慢性顽固性耳鸣治疗需要在详尽耳鸣咨询基础上,结合患者的个性化情况,医师根据自己了解和掌握的治疗方法来确定治疗干预方案。当然,应该鼓励对现有治疗方法进行因地制宜的改良(注重于影响中枢可塑性因素的有效利用,使治疗干预朝有利于去中枢化的方面进行),虽然,耳鸣的中枢化机制可解析临床上很多耳鸣现象,也为我们对耳鸣的临床干预治疗提供较好思路,但是临床中如何利用这一现象指导耳鸣治疗干预是更值得我们关注和深入研究的问题。

参考文献

- [1] BAGULEY D, MCFERRAN D, HALL D. Tinnitus[J]. Lancet, 2013, 382: 1600—1607.
- [2] CIMA R F, MAES I H, JOORE M A, et al. Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379: 1951—1959.
- [3] LANGGUTH B, KREUZER P M, KLEINJUNG T,

- et al. Tinnitus: causes and clinical management[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 920-930.
- [4] 韩德民. 2009 年耳鼻咽喉-头颈外科新进展[M]//黄治物. 耳鸣产生机制新进展和临床诊断治疗. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 47-64.
- [5] SAUNDERS J C. The role of central nervous system plasticity in tinnitus[J]. *J Commun Disord*, 2007, 40: 313-334.
- [6] ENGINEER N D, RILEY J R, SEALE J D, et al. Reversing pathological neural activity using targeted plasticity[J]. *Nature*, 2011, 470: 101-104.
- [7] HU S S, MEI L, CHEN J Y, et al. Effects of Salicylate on the Inflammatory Genes Expression and Synaptic Ultrastructure in the Cochlear Nucleus of Rats [J]. *flammation*, 2013, [Epub ahead of print].
- [8] MØLLER M B, MØLLER A R, JANNETTA P J, et al. Vascular decompression surgery for severe tinnitus: selection criteria and results [J]. *Laryngoscope*, 1993, 103(4 Pt 1): 421-427.
- [9] MØLLER A R. Neural plasticity in tinnitus [J]. *Prog Brain Res*, 2006, 157: 365-372.
- [10] HUANG Z W, LUO Y Y, WU Z Y, et al. Paradoxical enhancement of active cochlear mechanics in long-term administration of salicylate[J]. *J Neurophysiol*, 2005, 93: 2053-2061.
- [11] CAZALS Y, HORNER K C, HUANG Z W. Alterations of average spectrum of cochleoneural activity by long-term salicylate treatment in guinea pig: a plausible index of tinnitus [J]. *J Neurophysiol*, 1998, 80: 2113-2120.
- [12] 胡守森, 黄治物, 吴皓, 等. 水杨酸盐诱发大鼠听皮层中 Egr-1 基因表达的改变 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2012, 20(6): 561-565.
- [13] JASTREBOFF P J, GRAY W C, GOLD S L. Neurophysiological approach to tinnitus patients [J]. *Am J Otol*, 1996, 17: 236-240.
- [14] JASTREBOFF P J. Tinnitus retraining therapy [J]. *Prog Brain Res*, 2007, 166: 415-423.
- [15] 黄治物, 常伟, 李骏. 临床耳鸣治疗中咨询问题和模式的建立 [J]. *中华耳科学杂志*, 2007, 5(3): 233-235.
- [16] 黄治物, 王陈荣, 李蕴, 等. 耳鸣的认知行为疗法 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2010, 18(4): 309-311.

(收稿日期: 2014-01-14)

耳鸣听力学治疗: 理论框架和临床应用*

Audiological management for tinnitus: the theoretical framework and clinical applications

蒋涛¹ 龚树生² 王杰³

[关键词] 耳鸣; 听力学

Key words tinnitus; audiology

doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2014.04.004

[中图分类号] R764.45 [文献标志码] C

耳鸣听力学治疗是基于笔者多年临床实践和应用研究, 结合世界卫生组织所倡导的“ICF 模式”的理论框架, 提出来的一种治疗干预方法的分类及其应用, 其目的是让临床医师和患者意识到, 耳鸣的医学治疗并非唯一手段, 内科的药物和外科手术并非根除耳鸣病因的有效治疗手段, 其无法彻底解决耳鸣的根本问题。耳鸣听力学治疗这种提法并不十分准确, 不过却能较客观地反映出, 作为医生对于耳鸣诊疗疗效不佳的困惑, 折射出作为患者

对于耳鸣治疗效果期望过高的尴尬, 展示出学界对于耳鸣这个顽疾治疗前景不明, 却依然在不懈努力探索的意愿。简言之, 从听力学角度来考评耳鸣治疗效果的现状和进展, 可能远比从药物和手术层面更具有实际意义和应用价值; 将耳鸣患者生活质量的改善作为干预和治疗的目标, 可能比彻底消除耳鸣作为一种无外部刺激的声音信号的病因, 还更容易实现一些。需指出, 探讨耳鸣听力学治疗, 笔者毫无试图创建一种理论学说之意, 只不过是寻找一种既能说服耳鸣患者接受更多的治疗, 又能给临床医师提供更多干预手段的尝试而已, 这便是本文之初衷。

* 基金项目: 国家科技支撑计划课题(No: 2012BAI12B05)

¹ 四川微迪数字技术有限公司(成都, 610021)

² 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科

³ 北京市人工听觉工程技术研究中心

通信作者: 蒋涛, E-mail: jiang.david1@gmail.com