

浅谈扣带回生理功能及其在耳鸣发生中的作用*

范欣¹ 宋昱¹ 马芙蓉¹

[关键词] 耳鸣;扣带回;解剖联系;生理功能

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.12.021

[中图分类号] R764.45 [文献标志码] A

The physiological function of cingulate cortex and its role in the mechanism of tinnitus

Summary Cingulate cortex, as an important part of limbic system, is connected with number of areas in the brain, which regulate and control the conduction of multiple sensations. Studies of tinnitus have shown that abnormal changes in cingulate cortex are involved in the process of tinnitus, and play a key role in noise cancelling, cognition and emotional experience of tinnitus. This paper reviews the physiological function of the cingulate cortex and its role in the mechanism of tinnitus, providing new ideas for the treatment of tinnitus.

Key words tinnitus; cingulate cortex; anatomical connection; physiological function

耳鸣是一种主观症状,表现为在没有任何外来的听觉刺激时对声音的感知,例如嗡嗡声、响铃声、口哨声等^[1-2],是耳鼻咽喉科中最常见的疾病之一。它可能由巨大的噪声暴露、年龄和其他病因等诱发,但由于其机制没有被明确揭示^[3],临床工作中仍存在诸多争议和困扰。耳鸣患者中 1%~3% 因耳鸣严重影响了生活质量,甚至诱发精神方面的并发症,如睡眠障碍、抑郁、焦虑甚至自杀^[4]。许多研究者指出耳鸣的发生源于中枢听觉系统,然而也有大量的证据提示包括边缘系统在内的其他脑区也是耳鸣的起源部位,中枢和边缘系统在耳鸣的发生发展中都发挥着重要的作用并且彼此交互,因此在对耳鸣的机制探索中仅仅研究听觉中枢系统的变化是不够的^[5]。扣带回(cingulate cortex)是边缘系统的重要组成部分^[6],主要参与情绪的表达,以及调节内脏活动、自主神经功能、运动功能和对疼痛的感知^[5]。耳鸣既会由紧张、焦虑等情绪所诱发,也会诱发烦躁、焦虑等不良情绪,在耳鸣和情绪的交互发展过程中,情感的表达主要来自扣带回等部位^[7]。由于扣带回在中枢神经系统内的广泛联系,其在耳鸣的发生发展中的作用也逐渐受到学者们的关注,本文拟对扣带回的解剖结构、生理功能及其在耳鸣中的作用进行综述。

1 扣带回的解剖结构、与其他脑区的联系及其部分生理功能

扣带回呈环形位于大脑半球的内侧面,上缘为扣带沟,下方通过胼胝体沟与胼胝体分隔,前端起自胼胝体嘴部的前下方,沿胼胝体的膝、体和压部的背侧向后经束状回(又称扣带回峡)与海马旁回

相续,是旧皮层与新皮层间的过渡皮质区^[8]。

1.1 解剖分区

1.1.1 Brodmann 分区 1909 年 Brodmann 对大脑进行了统一的分区,扣带回被编为以下几个区域:23 区-腹侧后扣带皮层(ventral posterior cingulate cortex, vPCC),24 区-腹侧前扣带皮层,25 区-膝下扣带皮层(subgenual cingulate area, sACC),29 区-压后扣带皮层(retrosplenial cortex, RSC),30 区-压后扣带皮层的一部分,31 区-背侧后扣带皮层,32 区-背侧前扣带皮层(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)。其中 25 区-膝下扣带皮层也属于腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex)^[9]。这些分区被后来的学者们做了更详尽的划分。

1.1.2 Vogt 分区 Vogt(2005)基于相似的细胞结构、共通的环路及功能,将扣带回划分为 ACC(s, subgenual; p, pregenual)、MCC(a, anterior; p, posterior)、PCC(d, dorsal; v, ventral)及 RSC 四个部分。

1.2 扣带回与其他脑区之间的联系及部分生理功能

扣带回与其他脑区有着非常丰富的联系,且 ACC、MCC、PCC 彼此之间也有纤维相互沟通^[10],这是扣带回发挥多种生理功能的基础,也是耳鸣过程中扣带回异常的神经变化可以向其他区域传递的条件。

1.2.1 扣带回与听皮层的解剖联系 20 世纪 80 年代已有学者报道了猴的 PCC 和后听觉相关皮层存在稀疏的连接^[11],进一步的研究发现扣带回的 32 区、25 区和 24 区接受来自颞上回中听觉相关区域的强烈投射^[12]。此后又有学者的研究提示大多数传入扣带回的听觉信息是来自于听觉相关皮层的喙部,并终止于 ACC 的 24 区和 25 区,而没有在

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81870727);国家自然科学基金重大项目(No:21790391)

¹北京大学第三医院耳鼻咽喉科(北京,100191)

通信作者:马芙蓉, E-mail: furongma@126.com

PCC 中出现,这可能是因为示踪剂注射位点的不同^[11]。这种解剖上的连接可能构成了扣带回参与耳鸣发生的一部分解剖基础。

1.2.2 扣带回发挥调节情绪和认知等多种功能的解剖基础 扣带回发挥认知和情感功能的主要区域位于 ACC,该部位广泛接受来自海马旁回、丘脑、杏仁核、眶额叶皮层、岛叶、导水管周围灰质、颞叶底部、嗅周皮质及脑干自主神经核团等的信息传入并向这些核团发出神经投射^[12-13]。对于 ACC 功能的一个重要的观点是其加工认知信息与情绪信息的部位是分离的,背侧认知亚区通过影响感觉或反应选择(或两者)调节注意或执行功能,包括监测竞争、复杂运动控制、动机、新奇、错误监测、工作记忆和认知任务的预期等;而情感亚区则主要参与情绪和动机信息的评价以及情绪反应的调节^[3,14]。ACC 与杏仁核的相互连接,及其到孤束核和迷走神经背侧的投射,也参与了自主神经输出的调控和情绪记忆的存储^[15]。

MCC 只接受部分杏仁核投射传入其前部,不直接调控自主神经的输出,恐惧情绪的出现主要与 aMCC 的激活有关,此时这部分 MCC 接受杏仁核的信息传入,并且杏仁核参与恐惧和疼痛的信息处理,其他的扣带回区域没有像疼痛时有如此多且直接的来自杏仁核的信息传入。MCC 有来自后顶叶皮层的显著投射^[16],并向脊髓、辅助运动区、运动丘脑、背外侧前额叶皮层、海马旁回、红核、网状结构等区域发出投射^[5,17]。

PCC 向眶额叶皮层前部、颞顶叶皮层、背侧前额叶皮层、海马旁回及压后区等发出投射^[13]。vPCC 能够评价与环境-空间-个体相关的感官信息,对个体没有意义的信息不会被 vPCC 所捕获^[18]。vPCC 和 sACC 之间存在的连接交互,可以促进传入到扣带回的感觉信息建立个体相关,PCC 通过与顶叶皮层广泛的联系以及自我相关感觉的评估来参与视觉空间的定位^[19]。

在边缘系统中有一条发挥调节情绪、自主神经功能及记忆等功能的“Papez 环路”,它起源于海马,经由乳头体、丘脑前核和扣带回的中继,最终返回海马构成一条封闭的环路,即海马→穹窿→乳头体→乳头体丘脑束→丘脑前核→扣带回→内嗅皮层→海马^[16]。而作为 Papez 环路中的重要组成部分^[20],前扣带回与其他脑区如海马(处理记忆的过程)的连接受到影响,可能是慢性耳鸣发生的病理生理学基础^[21]。

2 扣带回在耳鸣的发生机制中的作用

2.1 耳鸣的发生机制

许多学者认为在耳鸣的发生过程中,听觉中枢和边缘系统都起着非常重要的作用,并且彼此间相互影响^[22]。目前关于耳鸣发生机制的假说主要有

四种:一是神经生理模式,由 Jastreboff^[23] 提出,主要强调耳鸣与听觉系统过量的自发放电相关;二是传入神经阻滞模式,这是后来的学者们基于 Jastreboff 的观点提出的^[24-25],将大脑看作一个适应性的系统,该系统对外周传入神经阻滞造成的信息缺失进行调整,此过程中神经元的稳态重塑等一系列的变化诱发了耳鸣;三是“贝叶斯大脑”理论^[26],大脑不仅处理信息,还会对信息以及外周的不确定性作出预判,被称为贝叶斯大脑,当传入神经阻滞时,大脑会增加对外周信息的摄取以降低不确定性,同时增多的杂乱信息也诱发了耳鸣;四是噪声消除障碍^[27-28],在正常情况下,听觉通路异常增高的信号能够被大脑门控系统打断并限制它的扩展,从而阻断其传至听皮层或者防止它被大脑有意识地感知,也就是我们常说的“门控”机制,当这个“门控”作用异常或者缺失时,这些信号会传播至更高级的中枢,导致耳鸣信号被感知。

2.2 扣带回在耳鸣感知中的作用

边缘系统不仅粉饰着我们的感觉,还会完全压制或消除它认为不愉快的或者多余的信号^[29]。在耳鸣的发生发展中,边缘系统的损伤导致了听觉-边缘系统通过相互干预来阻挡耳鸣信号的作用失效^[3]。研究者们根据边缘系统的噪声消除功能,提出的“伏隔核/前额叶皮层-丘脑”噪声消除系统^[27],如今已被更多的研究所丰富,尤其是发现前扣带回和岛叶等也在其中发挥作用^[29]。有学者通过脑电研究发现了与耳鸣响度感知程度呈负相关的皮层区域,例如 rACC,它可能是噪声消除的关键部位,研究发现耳鸣时该区域出现了功能障碍,神经调节对耳鸣感知的调控也包括改变 rACC 的活性^[29]。

耳鸣的完整体验至少包括感觉、情绪和认知三方面的因素。事实上,耳鸣从发生到被感知以及诱发不良情绪的整个过程,并不是简单的某一条通路或某一个核团发生了功能障碍,大脑的工作模式是呈一个网络状态的,每个神经网络都具有其自身特定的自发振荡模式和功能连接特征^[30]。扣带回作为边缘系统中一个重要的核团,通过与中枢神经系统的其他区域进行广泛的连接,参与调控情绪、学习、认知等功能。

目前认为,与耳鸣体验相关的神经网络^[30-31] 主要包括:①感知网络:前额叶皮层,楔前叶,扣带回前部背侧、后部、膝下部;②突显网络:扣带回前部背侧,岛叶前部;③情绪网络:扣带回前部,岛叶前部,杏仁核;④记忆网络:海马旁区,杏仁核,海马。在大脑的工作网络中,扣带回参与了多种网络机制,其电活动会影响感知、突显以及情绪等功能。

既往的研究通过基于体素的形态测量学、PET、fMRI 认定 ACC 是情绪处理网络中重要的组成部分,神经影像学技术印证了 sACC 在抑郁和创

伤应激综合征中的关键作用, sACC 还与负面效价的记忆存储有关, 处理讨厌的声音、不愉悦的音乐, 同样的, 还有耳鸣及其引起的压力^[32]。通过 fMRI 的研究提示耳鸣时在非听觉脑区例如 ACC、额叶皮层、小脑等也被激活^[33], 此类患者有起自 ACC 向其他与耳鸣症状相关的脑区的异常连接^[22]。也有研究提示, 在静息状态下 PCC 的活性及连接模式与耳鸣相关的压力变化有关^[2]。Tanaka 等^[34]通过多通道刺激下的脑电偶极子源分析也表明, 在扣带回和海马中发生了包括视觉、听觉和触觉的多通道相互作用。Joos 等^[32]通过分析脑电图及问卷评分等结果对耳鸣伴随的抑郁症状进行研究, 发现与耳鸣相关的痛苦得分增高和 sACC、pgACC 等的活动增高相匹配, 说明 ACC 的异常活动会导致异常的情绪性行为, 并可能导致耳鸣诱发的抑郁症状和负性情绪。部分研究提示耳鸣的感知和疼痛的感知有许多相似之处, 而 ACC 已被证实疼痛时对调控不愉悦情绪的感知具有关键的作用^[3]。一项针对 ACC 在疼痛发生及其导致的负性情绪作用的研究中, 发现 ACC 是慢性痛导致焦虑抑郁样症状出现的关键, 并且利用光遗传技术刺激 ACC 的锥体神经元会诱发焦虑抑郁样行为^[30]。同时, ACC 也会受到情绪的影响, 抑郁状态下, 整个 ACC 都是易受损伤的, 严重抑郁状态时 ACC 里的葡萄糖代谢会发生下降^[35], 有研究报道抑郁症患者中 ACC 的体积出现缩小^[36], 或许这也是不良情绪易诱发耳鸣的一个原因。

2.3 以扣带回为靶点的电、磁刺激治疗在耳鸣中的应用

伴随神经科学技术的发展, 电、磁刺激技术逐渐被应用于治疗耳鸣, 参与了包括听觉在内的多种主观感觉传递控制的扣带回, 其神经元的电活性也可以被电、磁刺激形成的电流所影响, 形成一个自上而下的抑制作用^[37], 因此扣带回也成为研究者们治疗耳鸣的一个研究方向。Kreuzer 等^[21]用双锥线圈重复的经颅磁刺激手段以 ACC 为靶点治疗慢性耳鸣, 但结果并没有显示出比对照组更好的疗效。此后 De Ridder 等^[38]报道了以 dACC 为目标区域植入电极并结合脑电、TMS 技术来干预 2 例难治性耳鸣的案例, 其中 1 例患者的疗效(包括耳鸣症状及心理状态明显改善)持续了 2 年, 而另 1 例未得到相同的疗效。进一步给予 ACC 电极植入及相应的刺激治疗是一个值得深入研究的方向。

3 小结

随着科学技术的进步和使用功能影像学以及电生理等方法对扣带回的深入研究, 扣带回在耳鸣感知过程中的作用被越来越多地揭示, 但它和耳鸣的关系尚未完全清楚。阐明耳鸣过程中扣带回在各个网络与其他脑区间的交互作用机制是很大的

挑战, 明确扣带回如何影响耳鸣引起的抑郁、焦虑等不良情绪在耳鸣的研究中也同样非常重要。对于扣带回功能的探索与认知, 可以帮助我们更好地理解耳鸣的发生机制, 从而为攻克耳鸣治疗这一难题提供科学的思路和依据。

参考文献

- [1] Araneda R, Renier L, Dricot L, et al. A key role of the prefrontal cortex in the maintenance of chronic tinnitus: An fMRI study using a Stroop task[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 17: 325–334.
- [2] Maudoux A, Lefebvre P, Cabay JE, et al. Connectivity graph analysis of the auditory resting state network in tinnitus[J]. *Brain Res*, 2012, 1485: 10–21.
- [3] Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Rauschecker JP. Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research[J]. *Hear Res*, 2016, 334: 49–57.
- [4] Plewnia C. Brain stimulation: new vistas for the exploration and treatment of tinnitus[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(5): 449–461.
- [5] Peru A, Pavesi G, Campello M. Impairment of executive functions in a patient with a focal lesion in the anterior cingulate cortex. Evidence from neuropsychological assessment[J]. *Funct Neurol*, 2004, 19(2): 107–111.
- [6] Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour[J]. *Brain*, 1995, 118(Pt 1): 279–306.
- [7] Vanneste S, To WT, De Ridder D. Tinnitus and neuropathic pain share a common neural substrate in the form of specific brain connectivity and microstate profiles[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 88: 388–400.
- [8] 孙久荣. 边缘系统[M]//孙久荣. 神经解剖生理学. 北京: 北京大学出版社, 2004: 226–227.
- [9] Fales CL, Barch DM, Rundle MM, et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 377–384.
- [10] Tamburin S, Cacciatori C, Bonato C, et al. Cingulate gyrus tumor presenting as panic attacks[J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(5): 651–652.
- [11] Yukie M. Neural connections of auditory association cortex with the posterior cingulate cortex in the monkey[J]. *Neurosci Res*, 1995, 22(2): 179–187.
- [12] Unnwongse K, Wehner T, Foldvary-Schaefer N. Mesial frontal lobe epilepsy[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2012, 29(5): 371–378.
- [13] 王薇薇, 吴逊. 扣带回的解剖、生理及扣带回(痫)[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(5): 315–323.
- [14] 罗跃嘉, 罗敏敏. 情绪的认知理论与神经基础[M]//韩济生. 神经科学[M]. 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 892–894.
- [15] Vogt BA, Vogt L, Farber NB, et al. Architecture and

- neurocytology of monkey cingulate gyrus[J]. *J Comp Neurol*, 2005, 485(3): 218—239.
- [16] Beh SC, Frohman TC, Frohman EM. Isolated mammillary body involvement on MRI in Wernicke's encephalopathy[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 334(1—2): 172—175.
- [17] Lim EC, Tan JJ, Ong BK, et al. Generalised myoclonus evolving into epilepsy partialis continua due to a cingulate gyrus lesion: case report and review of the literature[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10(7): 447—449.
- [18] Vogt BA. Submodalities of emotion in the context of cingulate subregions[J]. *Cortex*, 2014, 59: 197—202.
- [19] Vogt BA, Pandya DN. Cingulate cortex of the rhesus monkey; II. Cortical afferents [J]. *J Comp Neurol*, 1987, 262(2): 271—289.
- [20] Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour[J]. *Brain*, 1995, 118(Pt 1): 279—306.
- [21] Kreuzer PM, Lehner A, Schlee W, et al. Combined rTMS treatment targeting the Anterior Cingulate and the Temporal Cortex for the Treatment of Chronic Tinnitus[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18028.
- [22] Chen YC, Liu S, Lv H, et al. Abnormal Resting-State Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex in Unilateral Chronic Tinnitus Patients [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 9.
- [23] Jastreboff PJ. Phantom auditory perception(tinnitus): mechanisms of generation and perception[J]. *Neurosci Res*, 1990, 8(4): 221—254.
- [24] Yanagawa Y, Takasu K, Osanai H, et al. Salicylate-induced frequency-map reorganization in four subfields of the mouse auditory cortex [J]. *Hear Res*, 2017, 351: 98—115.
- [25] Noreña AJ. An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(5): 1089—1109.
- [26] De Ridder D, Vanneste S, Freeman W. The Bayesian brain: phantom percepts resolve sensory uncertainty [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 44: 4—15.
- [27] Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus[J]. *Neuron*, 2010, 66(6): 819—826.
- [28] Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, et al. Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus[J]. *Neuron*, 2011, 69(1): 33—43.
- [29] Song JJ, Vanneste S, De Ridder D. Dysfunctional noise cancelling of the rostral anterior cingulate cortex in tinnitus patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123538.
- [30] De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, et al. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(20): 8075—8080.
- [31] Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, et al. Tinnitus: causes and clinical management[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(9): 920—930.
- [32] Joos K, Vanneste S, De Ridder D. Disentangling depression and distress networks in the tinnitus brain [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40544.
- [33] De Ridder D, Vanneste S, Weisz N, et al. An integrative model of auditory phantom perception: tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 44: 16—32.
- [34] Tanaka E, Inui K, Kida T, et al. A transition from unimodal to multimodal activations in four sensory modalities in humans; an electrophysiological study[J]. *BMC Neurosci*, 2008, 9: 116.
- [35] Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression; implications for the cognitive-emotional features of mood disorders [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11(2): 240—249.
- [36] Barthas F, Sellmeijer J, Hugel S, et al. The anterior cingulate cortex is a critical hub for pain-induced depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3): 236—245.
- [37] 张晨, 李树峰. 电、磁刺激在耳鸣治疗中的应用进展 [J]. *中国耳鼻咽喉科杂志*, 2018, 18(5): 363—366.
- [38] De Ridder D, Joos K, Vanneste S. Anterior cingulate implants for tinnitus: report of 2 cases. [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(4): 893—901.

(收稿日期: 2019-09-28)