

## • 综述 •

## 听觉中枢可塑性与耳鸣发生机制的研究进展

罗扬拓<sup>1</sup> 冯帅<sup>1</sup> 姜学钧<sup>1</sup> 龚树生<sup>2</sup> 柳柯<sup>2</sup>

[关键词] 耳鸣;听觉中枢;超兴奋性;带状突触;神经可塑性

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.11.017

[中图分类号] R764 [文献标志码] A

## Research progress in auditory center plasticity and tinnitus mechanism

**Summary** Tinnitus is one of the most common clinical symptoms of otology, and its pathogenesis is still unclear. The mechanism of tinnitus has been studied through a cognitive progress from the periphery (cochlea) to auditory center to the limbic system. Auditory peripheral lesions, such as damages to ribbon synapses, may form excitatory deafferentation, then it induces the auditory center to start the compensatory gain, leading to an increase in excitatory response; If the damage is further aggravated, it may cause continuous enhancement of central gain effect, hyperexcitability may occur and leading to tinnitus. Besides, the limbic system may be involved in the maintenance or exacerbation of tinnitus symptoms. This paper reviews the recent researches on tinnitus mechanism and auditory center plasticity.

**Key words** tinnitus; auditory center; hyperexcitability; ribbon synapse; neural plasticity

## 1 耳鸣的概述

耳鸣(Tinnitus)是指无相应的外界声刺激,但患者却可以感受到耳内或颅内产生持续或间断性声音的主观感觉。成人中约10%有过耳鸣经历,而在工人或军人中这一比例可高达15%。其中4%~5%的患者受到耳鸣的长期困扰,严重影响生活质量<sup>[1]</sup>。耳鸣可影响患者的睡眠、注意力、以及日常的认知功能,甚至导致焦虑、抑郁等严重的精神症状,而这些不良情绪又进一步使患者对耳鸣更敏感,形成恶性循环<sup>[2]</sup>。

可诱发耳鸣的危险因素包括:噪声、耳毒性药物、听神经肿瘤、精神紧张、焦虑、抑郁、高血压以及老龄化<sup>[3-4]</sup>。尽管已经付出了大量努力,但对这一疾病发生发展机制的了解仍然远远不足。临床上目前针对耳鸣治疗,多围绕缓解或适应症状,然而,现有疗效远未达到患者及临床医生的期望<sup>[5]</sup>。其中最为主要的障碍源于这样一个事实:耳鸣从本质上来讲是一种主观现象,目前临床上诊断依据仅能依靠患者的主诉,尚无公认的客观检查支持耳鸣的诊断。这就导致了目前不仅临床上对耳鸣患者的确诊及分型的困难,同时也影响了动物模型的建立和其发生发展机制的研究。总而言之,耳鸣已成为影响现代人类的主要听觉系统疾病之一,相关机制的研究也成为了当前耳神经科学领域中的热点。

## 2 耳鸣发生机制的研究

关于耳鸣产生的起源究竟是外周(耳蜗)还是

听觉通路中更高级的结构一直以来都是一个被反复讨论的话题<sup>[1,6]</sup>。而通过在耳鸣人群中观察到的差异性表明,耳鸣的产生可能同时涉及几种不同的机制。目前针对耳鸣产生的确切来源和产生机制的理解远不够全面,尚未提出一种理论能够解释所有形式的耳鸣。几种不同的机制也可能在同时作用在一个人身上从而引起耳鸣。

过去普遍认为耳鸣大多是由外周机制,即耳蜗损伤导致的,但临床发现部分听神经瘤患者在切除听神经后仍会出现耳鸣症状<sup>[7]</sup>,证实中枢听觉系统在耳鸣形成过程中的关键作用。随着研究的不断深入,人们认识到听觉中枢可能是发挥主要作用的部位。听觉中枢具有很强的可塑性,可对声音输入信号同时施加兴奋和抑制两种作用,在生理条件下,这两种作用处于一种平衡状态。在耳蜗由于噪声、衰老或药物等因素造成的损害中,来自外周的耳蜗神经传入信号减弱,导致听觉中枢内兴奋-抑制之间的平衡被打破,而中枢则因过度补偿而出现神经超兴奋性(hyperactivity),是诱发耳鸣产生的重要原因<sup>[8]</sup>。目前多认为外周(耳蜗)是耳鸣产生的起始部位,而其引发的听觉中枢可塑性变化是耳鸣发生的关键因素,因而耳鸣也被认为是一种“中枢重塑性疾病”<sup>[9]</sup>。

## 3 外周传入神经阻滞可能是耳鸣的启动条件

现有证据表明,外周向中枢的传入降低很可能是耳鸣产生的启动因素。有研究发现内源性强啡肽类、谷氨酸与N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体可能参与介导应激下的I型听觉神经元变性从而诱发耳鸣<sup>[10]</sup>;另外,也有研究发现内毛细胞兴奋阈

\*基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:81830030);国家自然科学基金面上项目(No:82071037)

<sup>1</sup>中国医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科(沈阳,110001)

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:罗扬拓,E-mail:luoyt@live.cn

值改变、听觉传入系统(外周)的异常电活动等因素有可能导致耳鸣,即耳鸣的发生与听神经功能异常有关<sup>[11]</sup>。Liu 和 Liberman 等发现,耳蜗内毛细胞带状突触在噪声、药物和衰老等因素的损害过程中是最容易受到损伤的亚细胞结构<sup>[12-13]</sup>,带状突触的损伤导致了声音信号向听觉中枢输入水平的下降,因而可以推测,该结构在引发中枢可塑性变化进而导致耳鸣发生的过程中可能发挥着重要的作用。

带状突触是声音信号在基底膜经过内毛细胞-螺旋神经元转换为电信号的关键位点,是多种听力损伤如耳毒性药物、噪声暴露或衰老的首要作用靶点<sup>[12,14]</sup>,其损伤主要表现为数量减少。研究发现,带状突触的损伤可不依赖于毛细胞和听神经的损伤或缺失而独立存在<sup>[12,15]</sup>。带状突触数量的显著下降,造成突触间隙递质释放水平下降,向听觉中枢系统传入信号的减少,可引起听觉传导通路中的兴奋性传导阻滞(Deafferentation),导致中枢兴奋性异常升高,产生耳鸣<sup>[16]</sup>。

目前可以肯定的是,无论噪声暴露、耳毒性药物、衰老是否导致动物出现显著的听力损失,受到这些不利因素影响的动物都会存在耳蜗损伤,而内毛细胞带状突触作为极为敏感的结构,都会对突触数量和功能造成实质性的损害<sup>[12-13]</sup>。耳蜗突触病变可能触发了耳鸣的形成,病变造成突触间隙递质释放水平下降,进而导致听觉传导通路中来自外周的传入神经阻滞,听觉中枢对减弱的传入信号过度补偿,最终诱发听觉中枢产生超兴奋性<sup>[17]</sup>。

#### 4 听觉中枢超兴奋性可能是耳鸣发生的关键原因

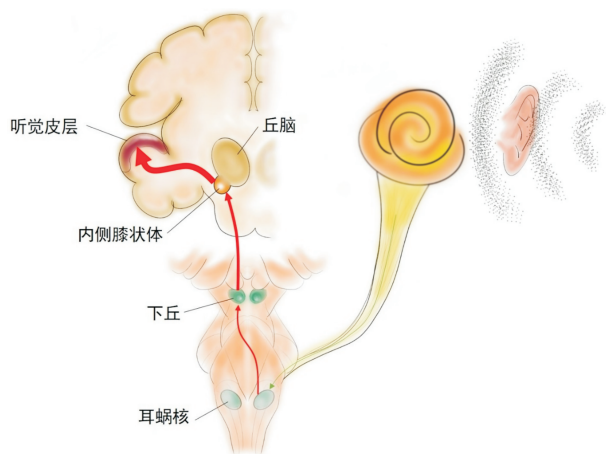
由于神经的可塑性,异常听觉信号在向中枢传入的过程中出现过度增益,很可能是导致耳鸣的关键原因,这种“中枢化”的形成机制目前尚不明确。有研究发现耳鸣的产生与听觉中枢神经系统损伤后的调节失衡有关,即听力损失可能导致中枢神经系统兴奋和抑制的平衡被打破,即“中枢增益”(central gain)<sup>[6]</sup>。人们分析这种中枢神经超兴奋性可能源于对局部神经通路的直接损伤也可能是由于耳蜗神经活动减弱造成的继发改变<sup>[18]</sup>。相关的动物实验证实了耳蜗背侧核(dorsal cochlear nucleus, DCN)以及下丘(inferior colliculus, IC)可能是在耳鸣形成与调控的过程中起到重要作用的结构<sup>[19-20]</sup>。噪声暴露或耳毒性药物会减弱 DCN 及 IC 中由 GABA 介导的抑制性调节作用,并且同时可观察到自发性神经活动的增强<sup>[21]</sup>。有实验证实,在噪声暴露后数周内切除耳蜗或 DCN,可部分逆转噪声诱发的下丘核的神经超兴奋性,提示在暴露初期听觉中枢对外周神经电活动的依赖<sup>[22]</sup>;切除噪声暴露后长期饲养( $\geq 12$  周)的豚鼠耳蜗或 DCN,则无法改变听觉中枢的超极化电活动,表明其能够不依赖外周的影响而独立存在<sup>[23]</sup>。这一结

果与既往临床上报道的长期耳鸣患者在手术切断耳蜗神经后耳鸣症状不消失相一致<sup>[7]</sup>。另外,临床调查发现,先天性聋患者几乎没有耳鸣的经历,而后天性聋常见,提示有过听觉刺激,损伤后出现神经重塑,可能是耳鸣发生的前提<sup>[24]</sup>。噪声暴露、耳毒性药物、衰老等因素引起的耳鸣,可能存在非适应性神经重塑,导致听觉中枢神经自发放电率增加以及中枢结构同步化<sup>[25]</sup>。听神经损伤或耳蜗损伤会使耳蜗核抑制性神经递质减少、兴奋性神经递质增加,甚至会增强非听觉相关的兴奋性神经的投射,由此导致耳蜗核的过度活化<sup>[26]</sup>,耳蜗核的超级电活动会直接或通过旁路上传至下丘核再达内侧膝状体和听觉皮层,因而,耳鸣的中枢性重塑或许是由外周传入信息改变所致<sup>[27]</sup>。对单耳施加声音刺激会同时诱发双侧听觉皮层的神经活动,为了探究耳鸣对大脑代谢以及血流的影响,于是正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)以及功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)常被用于研究单侧耳鸣相关的大脑活动<sup>[28-29]</sup>。研究结果提示耳鸣并不是直接由耳蜗活动改变诱发的,而是来自于听觉神经通路中更高级的结构。有听力损失的耳鸣患者相比听力正常患者,可发现诱发电磁听觉反应的源位置发生了改变<sup>[6]</sup>。

当内耳损伤导致听觉中枢神经元发生可塑性变化时,神经元表现为兴奋性增强,自发及同步放电活动增加,其结果是即使在安静的条件下,大脑听觉皮层依然表现出类似于听觉信号刺激下的反应,即听觉中枢神经元静息状态下的超兴奋性(hyperactivity)<sup>[9]</sup>。例如,当耳蜗声刺激信号输入减弱时,下丘核由于不能得到正常水平的信号刺激,下丘核-内侧膝状体-听放射-听皮层-下丘核的中枢环路增益不断提高,这种增益现象如果不能在一定时间内得到纠正,则可导致耳鸣不依赖于外周传入信号而独立存在<sup>[26,30]</sup>,见图 1。

由于大量文献支持,这一假说正逐渐成为主流观点<sup>[5-6]</sup>。然而,在向临床转化的过程中,基于“逆中枢化”的治疗思路,即增加外周刺激以逆转神经可塑性改变如声治疗、人工耳蜗植入等手段的有效性尚未达成共识,仍缺乏大样本临床对照试验进一步确证<sup>[5,24,31]</sup>。不仅如此,近期 Hayes 等<sup>[32]</sup>对耳鸣大鼠植入电极和药物套管的在体研究发现,单纯阻断听觉皮层 GABA 的抑制功能即可引发耳鸣,但通过电刺激或药物直接诱发听觉中枢过度增益则并不一定出现耳鸣。还有观点认为,耳鸣的发生可能是来自皮质下听觉通路的高级感知网络间绕过听觉皮层直接建立神经联系,或者是听觉记忆或邻近正常功能区的去传入听觉皮层的激活<sup>[6]</sup>。Sedley 等<sup>[33]</sup>提出耳鸣的感知或许是自发同步活动和自

上而下形成的协调听觉感知的预测间的相互作用的结果。因此,耳鸣的机制必然涉及神经系统多个层面、多个脑区间复杂的神经活动。



耳蜗受到损伤后向听觉中枢传递的刺激信号水平下降,听觉中枢为补偿这种下降,在耳蜗核水平开始出现增益现象,增益在下丘、内侧膝状体等部位逐渐增强,在中枢达到最高水平,最终导致耳鸣产生。

图 1 耳鸣产生过程中听觉中枢出现增益的模式图

### 5 边缘系统的异常调控参与了耳鸣的发展和维持过程

近年来的研究表明听觉神经系统之外的脑区结构包括大脑边缘系统(limbic system)、顶叶和前额叶等也参与了耳鸣的维持过程<sup>[34-35]</sup>。大脑边缘系统包括海马结构、海马旁回、扣带回、齿状回、杏仁核和乳头体等,这些部位与内脏活动、情绪调节、听觉、视觉和痛觉等感觉密切相关。这些部位也可能通过影响认知、情感以及行为等因素介导了自主意识对于耳鸣的感知<sup>[34,36]</sup>。有研究发现非初级听觉皮层与以上这些涉及耳鸣的脑区之间有着丰富的神经连接<sup>[37]</sup>。Jastreboff 等<sup>[38]</sup>认为耳鸣与认知、情绪以及行为等因素有关,边缘系统调控异常是耳鸣持续存在的生理基础。Rauschecker 等<sup>[39]</sup>近期研究则提出边缘系统的参与可能是导致耳鸣产生和意识的主要原因。例如功能异常的腹内侧前额叶皮层、扣带回不能对耳鸣信号进行有效抑制,导致丘脑网状核持续兴奋,是导致耳鸣长期持续存在的原因之一<sup>[34,40]</sup>。

综上所述,耳鸣正逐渐成为困扰人类健康的严重听觉系统疾病,然而耳鸣的发生机制仍不明确。越来越多的证据表明,耳蜗带状突触的损伤,可能是耳鸣发生的起始部位,进而诱发的听觉中枢神经可塑性变化可能是噪声暴露、耳毒性药物、老龄化等一系列不利因素最终导致耳鸣发生的主要机制。外周信号传入水平下降,可能造成中枢的兴奋性改变,自发放电及神经活动同步率增加,导致中枢兴

奋性异常升高,从而导致耳鸣的发生。在耳鸣状态下听觉神经通路的电生理活动、神经递质释放以及相关基因表达均发生了可塑性改变。针对这一理论,临床上已有声治疗或植入电极等以增加外周输入,通过抑制中枢化来治疗耳鸣的尝试与经验<sup>[1,31]</sup>。除此之外,包括大脑边缘系统等在内的听觉神经系统之外的脑区结构在耳鸣症状的维持与感知的过程中也发挥了重要作用。尽管,相关学者在过去的 20 年来进行了大量研究,关于耳鸣的病理生理过程仍然有许多疑问尚未得到解答。继续深入探索并扩展我们对耳鸣的认识,可以为耳鸣的临床治疗提供新的干预靶点,并且为其他听觉神经疾病提供新的诊疗思路。

### 参考文献

- [1] Piccirillo JF, Rodebaugh TL, Lenze EJ. Tinnitus[J]. JAMA, 2020.
- [2] 贾若,刘博,成雷,等. 耳鸣患者睡眠质量的临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(10): 961-965.
- [3] Vona B, Nanda I, Shehata-Dieler W, et al. Genetics of Tinnitus: Still in its Infancy[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 236.
- [4] Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus[J]. Lancet, 2013, 382(9904): 1600-7.
- [5] Sheppard A, Stocking C, Ralli M, et al. A review of auditory gain, low-level noise and sound therapy for tinnitus and hyperacusis[J]. Int J Audiol, 2020, 59(1): 5-15.
- [6] Sedley W. Tinnitus: Does Gain Explain? [J]. Neuroscience, 2019, 407: 213-228.
- [7] Jackson P. A comparison of the effects of eighth nerve section with lidocaine on tinnitus[J]. J Laryngol Otol, 1985, 99(7): 663-666.
- [8] Liberman MC, Kujawa SG. Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms[J]. Hear Res, 2017, 349: 138-147.
- [9] Strumila R, Lengvenytė A, Vainutienė V, et al. The role of questioning environment, personality traits, depressive and anxiety symptoms in tinnitus severity perception[J]. Psychiatr Q, 2017, 88(4): 865-877.
- [10] Sahley TL, Hammonds MD, Musiek FE. Endogenous dynorphins, glutamate and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors may participate in a stress-mediated Type-I auditory neural exacerbation of tinnitus[J]. Brain Res, 2013, 1499: 80-108.
- [11] Kobel M, Le Prell CG, Liu J, et al. Noise-induced cochlear synaptopathy: Past findings and future studies[J]. Hear Res, 2017, 349: 148-154.
- [12] Kujawa SG, Liberman MC. Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss[J]. Hear Res, 2015, 330(Pt B): 191-199.
- [13] Liu K, Jiang X, Shi C, et al. Cochlear inner hair cell



- ribbon synapse is the primary target of ototoxic aminoglycoside stimuli[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3): 647-654.
- [14] Moser T, Grabner CP, Schmitz F. Sensory Processing at Ribbon Synapses in the Retina and the Cochlea[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(1): 103-144.
- [15] 柳柯, 龚树生. 隐匿性听力损失和耳蜗带状突触病变—对听觉损害与保护的新考量[J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(2): 150-153.
- [16] Zhang W, Peng Z, Yu S, et al. Loss of Cochlear Ribbon Synapse Is a Critical Contributor to Chronic Salicylate Sodium Treatment-Induced Tinnitus without Change Hearing Threshold[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 3949161.
- [17] Singer W, Zuccotti A, Jaumann M, et al. Noise-induced inner hair cell ribbon loss disturbs central arc mobilization; a novel molecular paradigm for understanding tinnitus[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(1): 261-279.
- [18] Hickox AE, Liberman MC. Is noise-induced cochlear neuropathy key to the generation of hyperacusis or tinnitus? [J]. *J Neurophysiol*, 2014, 111(3): 552-564.
- [19] Kaltenbach JA, Afman CE. Hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure and its resemblance to tone-evoked activity: a physiological model for tinnitus[J]. *Hear Res*, 2000, 140(1-2): 165-172.
- [20] Salvi RJ, Saunders SS, Gratton MA, et al. Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma [J]. *Hear Res*, 1990, 50(1-2): 245-257.
- [21] Bilak M, Kim J, Potashner SJ, et al. New growth of axons in the cochlear nucleus of adult chinchillas after acoustic trauma[J]. *Exp Neurol*, 1997, 147(2): 256-268.
- [22] Mulders WH, Robertson D. Hyperactivity in the auditory midbrain after acoustic trauma: dependence on cochlear activity[J]. *Neuroscience*, 2009, 164(2): 733-746.
- [23] Mulders WH, Robertson D. Progressive centralization of midbrain hyperactivity after acoustic trauma[J]. *Neuroscience*, 2011, 192: 753-760.
- [24] Knipper M, van Dijk P, Schulze H, et al. The Neural Bases of Tinnitus: Lessons from Deafness and Cochlear Implants[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(38): 7190-7202.
- [25] Auerbach BD, Rodrigues PV, Salvi RJ. Central gain control in tinnitus and hyperacusis[J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 206.
- [26] Ngodup T, Goetz JA, McGuire BC, et al. Activity-dependent, homeostatic regulation of neurotransmitter release from auditory nerve fibers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(20): 6479-6484.
- [27] Zheng Y, Dixon S, McPherson K, et al. Glutamic acid decarboxylase levels in the cochlear nucleus of rats with acoustic trauma-induced chronic tinnitus [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 586: 60-64.
- [28] Ueyama T, Donishi T, Ukai S, et al. Alterations of Regional Cerebral Blood Flow in Tinnitus Patients as Assessed Using Single-Photon Emission Computed Tomography[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137291.
- [29] Job A, Jaroszynski C, Kavounoudias A, et al. Functional Connectivity in Chronic Nonbothersome Tinnitus Following Acoustic Trauma: A Seed-Based Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study[J]. *Brain Connect*, 2020, 10(6): 279-291.
- [30] Niu Y, Kumaraguru A, Wang R, et al. Hyperexcitability of inferior colliculus neurons caused by acute noise exposure[J]. *J Neurosci Res*, 2013, 91(2): 292-299.
- [31] 李刚, 李明, 张剑宁. 个性化音乐治疗耳鸣的机制及研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(1): 91-95.
- [32] Hayes SH, Schormans AL, Sigel G, et al. Uncovering the contribution of enhanced central gain and altered cortical oscillations to tinnitus generation [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 196: 101893.
- [33] Sedley W, Alter K, Gander PE, et al. Exposing Pathological Sensory Predictions in Tinnitus Using Auditory Intensity Deviant Evoked Responses[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(50): 10096-10103.
- [34] Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Rauschecker JP. Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research[J]. *Hear Res*, 2016, 334: 49-57.
- [35] Qu T, Qi Y, Yu S, et al. Dynamic Changes of Functional Neuronal Activities Between the Auditory Pathway and Limbic Systems Contribute to Noise-Induced Tinnitus with a Normal Audiogram[J]. *Neuroscience*, 2019, 408: 31-45.
- [36] Kopolowicz MR, Thompson LT. Plasticity in Limbic Regions at Early Time Points in Experimental Models of Tinnitus[J]. *Front Syst Neurosci*, 2019, 13: 88.
- [37] Sedley W, Gander PE, Kumar S, et al. Intracranial Mapping of a Cortical Tinnitus System using Residual Inhibition[J]. *Curr Biol*, 2015, 25(9): 1208-1214.
- [38] Jastreboff PJ, Hazell JW. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications[J]. *Br J Audiol*, 1993, 27(1): 7-17.
- [39] Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus[J]. *Neuron*, 2010, 66(6): 819-826.
- [40] Chen YC, Li X, Liu L, et al. Tinnitus and hyperacusis involve hyperactivity and enhanced connectivity in auditory-limbic-arousal-cerebellar network [J]. *Elife*, 2015, 4: e06576.