

# 听觉药理学

—实验和临床基础

## 前 言

有许多药物制剂会影响与声音感受功能有关的某种或多种基本生理或生化过程。这些制剂包括可能的神经递质，改变突触生理功能的药物，影响能量运转的物质，以及引起明显听力损害的耳毒性药物。本书目的是综述新近的听觉药理学领域中的文献，并把听觉药理学与听解剖、生理与生物化学中的许多新进展联系起来。本书还包括了听源性痉挛的药理学这一章：（1）提出如何应用听觉药理学方法和（或）中枢神经系统单胺类药物（去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴）制作动物模型来研究痉挛性疾病，（2）深入观察上行听觉通路和在正常情况下与听觉无关的神经通路之间的相互作用。此外，许多药物既能影响听觉又能改变平衡功能，因此，本书也包括了前庭药理学一章，旨在着重了解这些药物作用的异同。

希望本书能作为研究生和耳鼻喉科学、神经学、听觉生理学及药理学的科研人员的有益课本，而且对临床医师也是一本重要的参考书。

作者R. DON BROWN

（美国，路易斯安那州，什里夫波特市）

ERNEST A. DAIGNEAULT

（美国，田纳西州，约翰逊市）

1981年5月

## 内 容 提 要

本书主要论述氨基糖甙类抗菌素、利尿剂等其他致聋性物质对人和动物听觉器官功能与结构的影响和作用机制,介绍耳蜗传入、传出神经及耳蜗神经核的神经递质的生理学与药理学研究的新成就,阐述与听觉药理学有关的耳的解剖学、生理学以及生物化学等方面的基础知识。全书共有十二章,分别由从事有关内容研究工作的专家撰写,内容新颖,叙述清楚,反映了这个领域中的研究现状、新的成就和发展方向,每章后附有大量的参考文献,以资查阅。

本书主要读者对象为临床耳鼻咽喉科医师,生理学和药理学研究人员,以及高等医学院校师生。

# 目 录

|      |                                                               |       |
|------|---------------------------------------------------------------|-------|
| 第一章  | 内耳的解剖.....                                                    | (1)   |
|      | <i>R. Don Brown</i>                                           |       |
| 第二章  | 听觉生理学.....                                                    | (21)  |
|      | <i>Richard P. Bobbin</i> 和 <i>Dennis L. Kisiel</i>            |       |
| 第三章  | 耳蜗生化.....                                                     | (66)  |
|      | <i>Arthur Michael Feldman</i>                                 |       |
| 第四章  | 耳蜗液: 生理学、生物化学和药理学.....                                        | (105) |
|      | <i>Arthur M. Feldman</i>                                      |       |
| 第五章  | 耳蜗传入神经和耳蜗神经核的药理学.....                                         | (127) |
|      | <i>Paul S. Guth, William F. Sewell, 和 Masayoshi Tachibana</i> |       |
| 第六章  | 耳蜗传出神经的药理学.....                                               | (181) |
|      | <i>Ernest A. Daigneault</i>                                   |       |
| 第七章  | 氨基糖甙类抗菌素的耳毒性作用.....                                           | (203) |
|      | <i>Jiri Prazma</i>                                            |       |
| 第八章  | 利尿剂的耳毒性作用.....                                                | (268) |
|      | <i>Jiri Prazma</i>                                            |       |
| 第九章  | 其他耳毒性因素.....                                                  | (320) |
|      | <i>Dennis L. Kisiel</i> 和 <i>Richard P. Bobbin</i>            |       |
| 第十章  | 听源性痉厥发作的药理学.....                                              | (379) |
|      | <i>Phillip C. Jobe</i>                                        |       |
| 第十一章 | 前庭药理学.....                                                    | (430) |
|      | <i>Charles H. Norris</i>                                      |       |
| 第十二章 | 听觉电生理学的临床应用.....                                              | (459) |
|      | <i>Charles I. Berlin</i> 和 <i>John N. Gardi</i>               |       |

# 第一章 内耳的解剖

R. DON BROWN 哲学博士

美国，路易斯安那州，什里夫波特市，

路易斯安那州立大学医学院

药理学及治疗学系，药理学教授。

## 目 录

|       |                                                                |      |
|-------|----------------------------------------------------------------|------|
| 1.1   | 引言.....                                                        | (2)  |
| 1.1.1 | 大体解剖 (2)                                                       |      |
| 1.1.2 | 显微解剖 (2)                                                       |      |
| 1.2   | 药物和内耳.....                                                     | (5)  |
| 1.2.1 | 分布 (5)                                                         |      |
| 1.2.2 | 药物作用的可能部位 (7), 毛细胞 (8), 传入和传出突触 (9), 血管纹和前庭分泌上皮 (9), 脉管系统 (10) |      |
| 1.3   | 内耳的传入和传出突触.....                                                | (11) |
| 1.4   | 耳蜗的神经支配.....                                                   | (12) |
| 1.4.1 | 耳蜗的传入神经 (12)                                                   |      |
|       | 传入神经支配的型式 (12), 上行听觉通路 (14)                                    |      |
| 1.4.2 | 耳蜗传出神经 (15)                                                    |      |
|       | 起点与行程 (15), 传出神经支配型式 (15)                                      |      |
| 1.4.3 | 交感神经支配 (16)                                                    |      |
|       | 参考文献.....                                                      | (18) |

## 1.1 引言

这一章是从药理学家观点来写的。因此，本章的目的之一，就是叙述关于影响听觉和（或）平衡的药物可能作用到的部位，以及药物是如何到达这些部位的。

另一目的是为读者理解以后各章节的材料提供扎实的基础。本章不打算对内耳的解剖给予深入的评述；其详细情况可参阅这方面已发表的著作〔1~13〕。

### 1.1.1 大体解剖

内耳（迷路）位于颞骨岩部，由耳蜗和前庭器组成。整个结构是一组相互联系的骨腔（骨迷路），骨迷路内衬以许多相连通的膜性囊和管（膜迷路）。在骨迷路和膜迷路的间隙中充满液体即为外淋巴（图1-1），它的成分与细胞外液相似；显然这些液体是由流入的脑脊液以及由覆盖在骨迷路内壁的组织血管中的超滤作用所形成〔14〕。在膜迷路内有富含钾的液体为内淋巴，它与细胞内液的离子成分相似。一般认为该液体来自耳蜗血管纹和前庭器中已分化的非感觉上皮〔6, 15〕。耳蜗感受器（毛细胞）及前庭器周围的液体是通过衬垫在内淋巴腔的上皮细胞层上的紧密连接部分（tight junctions）与内淋巴分开〔16〕。

### 1.1.2 显微解剖

耳蜗是一个埋在骨腔内的螺旋形的充满液体的管道。前庭阶和鼓阶两个充满外液的腔通过开口于蜗顶的蜗孔相联系

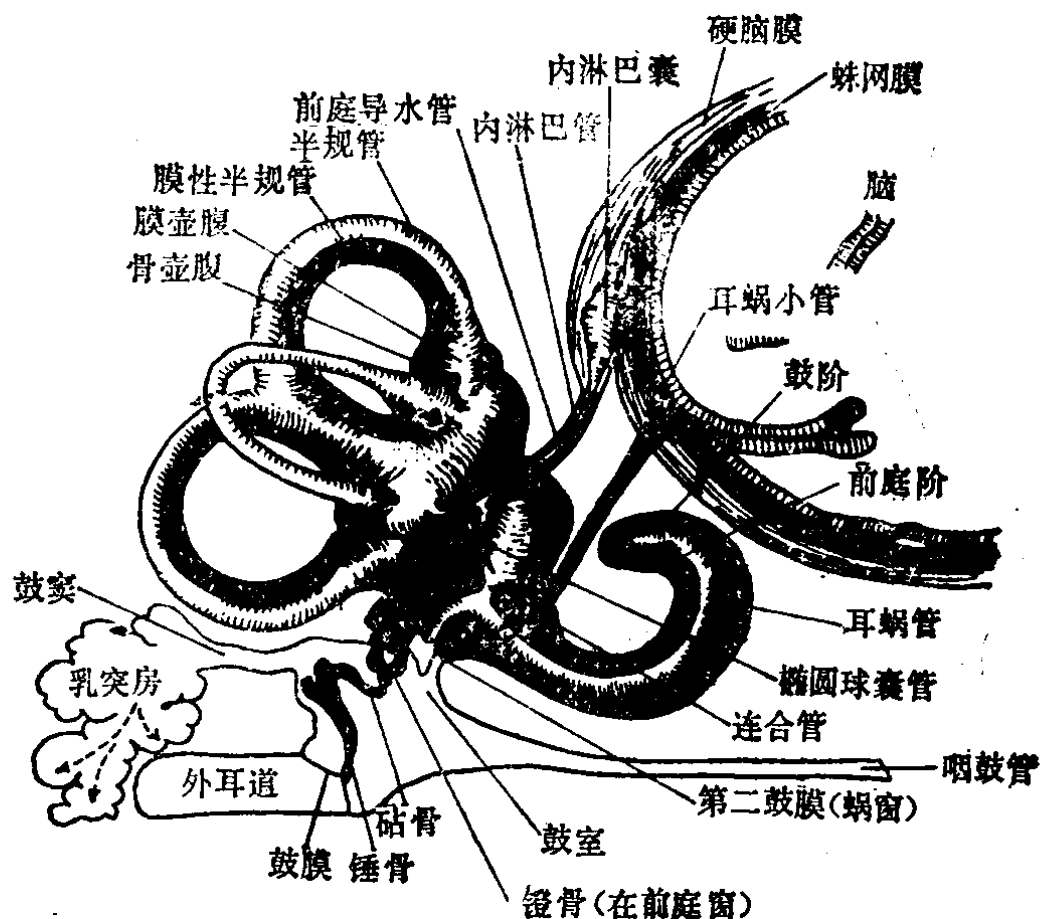


图1-1 图示前庭和耳蜗导水管与迷路系统中内淋巴及外淋巴的关系 (外淋巴腔为最暗影)。(引自Anson等〔1〕)

(图1-1)。中间的腔为中阶，近似于三角形并以前庭膜、基底膜和血管纹为界(图1-2)。柯替氏器位于基底膜上，包括一排内毛细胞、三排外毛细胞、支持细胞(代特氏细胞、亨森氏细胞、克劳迪厄斯氏细胞)，杆、柱及柯替氏隧道，柱状细胞，传入和传出神经末梢，基底膜及盖膜。为前庭膜和基底膜所围绕的叫蜗管或耳蜗间隔(某些学者以盖膜为界将柯替氏器与蜗管隔开，而不是基底膜作为蜗管的界限之一)。毛细胞顶部表面，支持细胞突起构成网架(其中固定有毛细胞)以及柯替氏杆上端的表面构成耳蜗的网状板。蜗轴通过

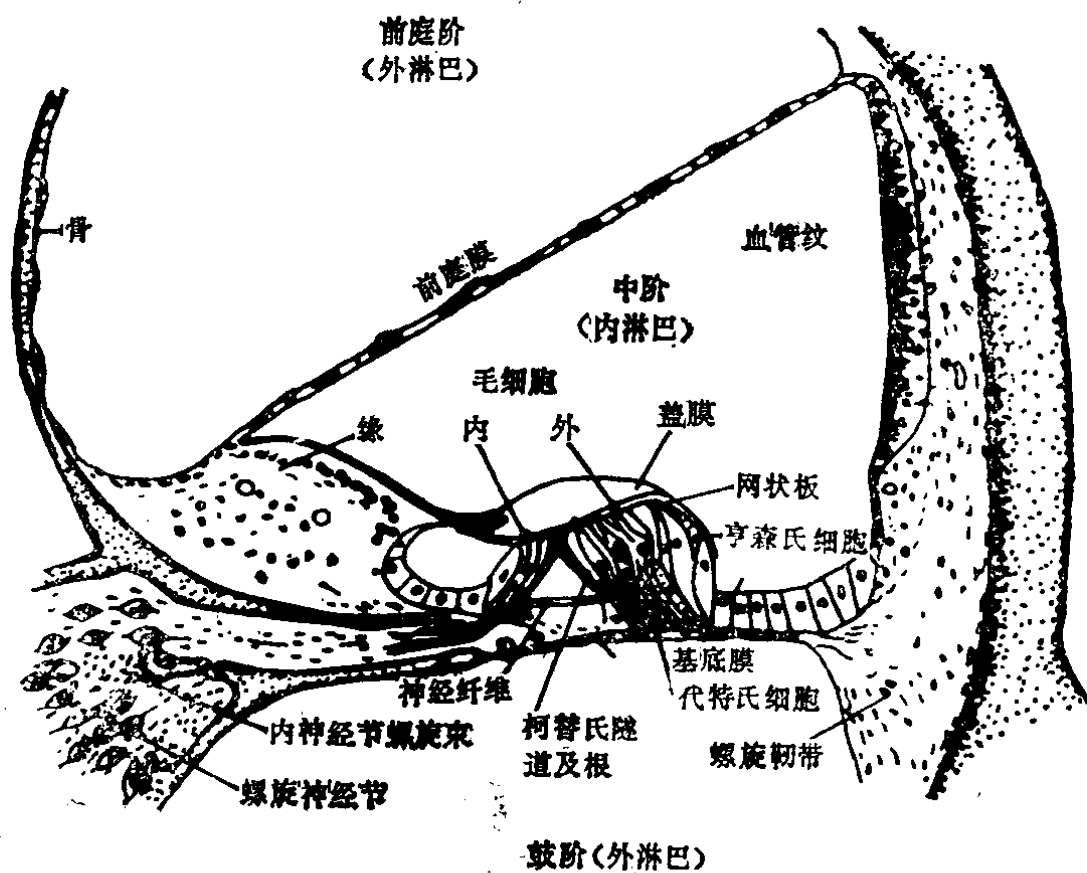


图1-2 豚鼠耳蜗第二回横切面。(引自 Davis 等[13])

耳蜗螺旋管的中心而向上行,蜗轴中有螺旋神经节(第一级听觉传入的神经细胞体)和中间神经螺旋束(耳蜗传出轴突)。耳蜗传入和传出神经纤维穿过颞骨通过缠孔并经过不同的行程之一到达感觉上皮(这些行程在以后详述)。

前庭包含若干上皮特殊分化区:壶腹嵴和球囊斑及椭圆囊斑。在内淋巴腔壁上衬以一层单层上皮,其下面是一层结缔组织,大部分的内衬上皮是未分化的或鳞状上皮。而在这些特殊分化区域中,上皮细胞分化为分泌性上皮及感觉上皮[6]。衬在内淋巴腔壁上的上皮及结缔组织基质借疏松结缔组织固定在外淋巴腔壁的外缘(图1-3);前庭内设有类似耳蜗前庭膜与基底膜的结构。前庭传入神经的细胞体组成



图1-3 椭圆囊及外侧半规管部分及其壶腹嵴。（引自 Anson 及 Donaldson〔7〕）

Scarpa's神经节而且位于包围迷路的骨囊内。前庭传入和传出神经纤维穿入颞骨通过筛斑区而直接到达感觉上皮（图1-3）。

## 1.2 药物和内耳

### 1.2.1 分布

不同因素控制药物在内耳液体腔内的分布，从而使药物容易进入感受器而与神经末梢结合。图1-1表示耳蜗与前庭的内淋巴腔与外淋巴腔之间的大体解剖联系。然而仔细观察发现内淋巴腔不是连续的。在许多种属的动物中球囊与椭圆囊

之间的内淋巴联系通道是很小的，并且在某些动物中内淋巴管的椭圆囊侧有一瓣膜关闭这通道；而且在前庭器内的内淋巴循环与耳蜗是分开的〔17〕。因此那些进入耳蜗或前庭器内淋巴的药物似乎不可能通过内淋巴管而分布到其它系统中去。

（然而应该认识到在疾病情况下，如梅尼尔氏病时，流体静压的变化可从两系统反映出来）。

相反，耳蜗的外淋巴腔与前庭器的外淋巴腔是相连的\*。曾提出在柯替氏器内特有的细胞间液即柯替氏淋巴液（图1-2）在离子成分方面与外淋巴相似，而且与鼓阶外淋巴相通〔14〕。在前庭器内没有类似基底膜的结构来限制外淋巴进入到前庭感觉上皮。因此易于进入外淋巴的药物能分布到整个淋巴腔而且能全部地进入耳蜗和前庭感受器及它们的神经末梢。

耳蜗的血管纹看来是形成内耳的另一个独立的区域（图1-4）〔16〕。药物的扩散或主动转运到血管纹区域的作用可以解释袢利尿剂对耳蜗的选择性毒性作用。这些药物首先对耳蜗血管纹发生作用〔20〕。另一方面，分泌性上皮、前庭器的类似组织不是独立的部分；这可解释袢利尿剂对前庭毒性比较低。

药物进入感受器区域的另一途径是，通过供应这些特殊区域的血管系统的毛细血管床的被动或主动转运作用；即耳蜗基底膜的小动脉及供应壶腹和椭圆囊及球囊的小动脉。然而存在血-耳蜗屏障（图1-4）。这种屏障似乎与“血脑屏

---

\*在某些动物，特别是豚鼠，有结缔组织隔膜将外淋巴腔分隔为前庭和耳蜗两部分〔11〕。即使在这种动物，前庭和耳蜗两部分之间是否存在解剖上的交通还不清楚；该膜对离子、营养物及药物是否存在有效扩散屏障作用还没有证实。

障”相似[21,22]，而且很肯定该屏障在决定那些药物能进入耳蜗起着很重要的作用。（在内耳的前庭部分是否存在类似的屏障还不知道）。

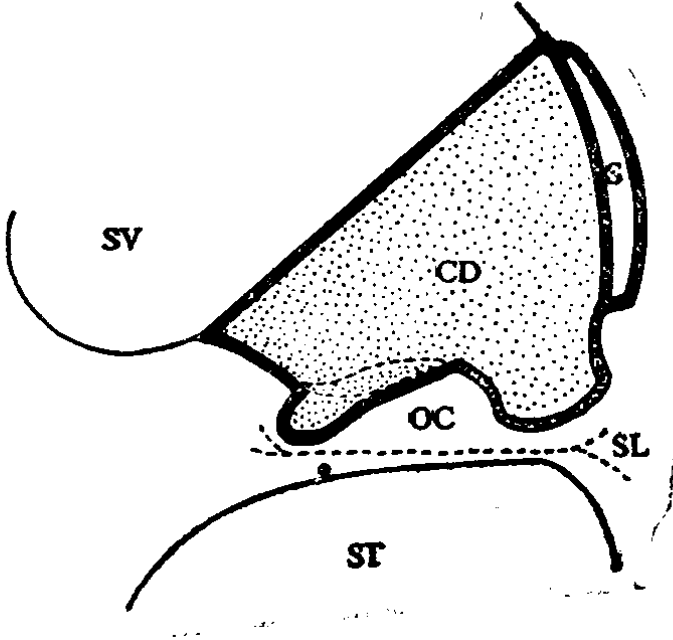


图1-4 耳蜗和血管纹的外淋巴-内淋巴屏障。本图概括了蜗管壁和血管纹内细胞间隙之间紧密连结的观察结果。SV = 前庭阶，ST = 鼓阶，CD = 耳蜗管，OC = 柯替氏器，S = 血管纹，SL = 螺旋韧带。衬在耳蜗管内的非感觉性上皮具有中间型到紧密型的闭合带（点线）。相反，耳蜗感觉上皮闭合带以及血管纹基底细胞连结是非常紧密的（粗黑线）。图中圆圈代表血管，所有这些血管紧密联结，这样使它们的无孔内皮细胞也形成屏障。（引自 Jahnke[16]）

### 1.2.2 药物作用的可能部位

在内耳药物作用的部位包括：（1）感受器（机械感受器即毛细胞），（2）它们的传入和传出神经末梢，（3）耳蜗血管纹和（或）前庭器官的类似结构，（4）耳蜗和前庭器的脉管系统（另外，抗运动病药物的作用部位推测是在脑干；这些在第十一章进行讨论）。

毛细胞

在耳蜗及前庭器中有两种机械感受器。每种感受器有不同的基本形状和神经支配型式（图1-5和1-6）。两种类型的毛细胞都具有静纤毛，并且认为纤毛的机械变形引起内耳的换能过程。Ⅰ型毛细胞呈烧瓶形而且直接与传入纤维形成突触。相反，传出纤维与传入纤维树突形成突触，而不是与毛细胞本身形成突触。耳蜗的内毛细胞以及与传入神经杯连接的前庭毛细胞是Ⅰ型毛细胞。Ⅱ型毛细胞呈圆柱形并与传入及传出神经末梢有直接的突触性接触。缺乏传入神经杯的耳蜗外毛细胞和前庭毛细胞是属Ⅱ型毛细胞。看来氨基糖甙类所引起的耳毒性主要是由于对毛细胞的直接作用，对耳

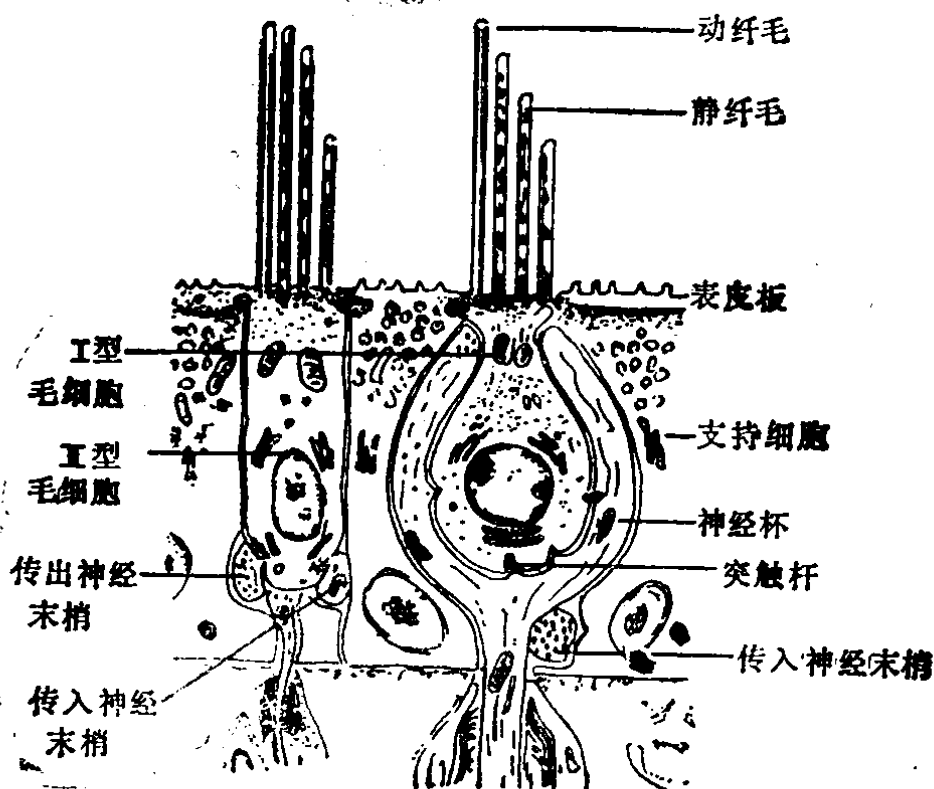


图1-5 两种感觉器官的示意图，表示前庭器的Ⅰ型、Ⅱ型感觉细胞的细微组织结构及其神经支配。（引自 Wersall 和 Bagger-Sjoberg [6]）

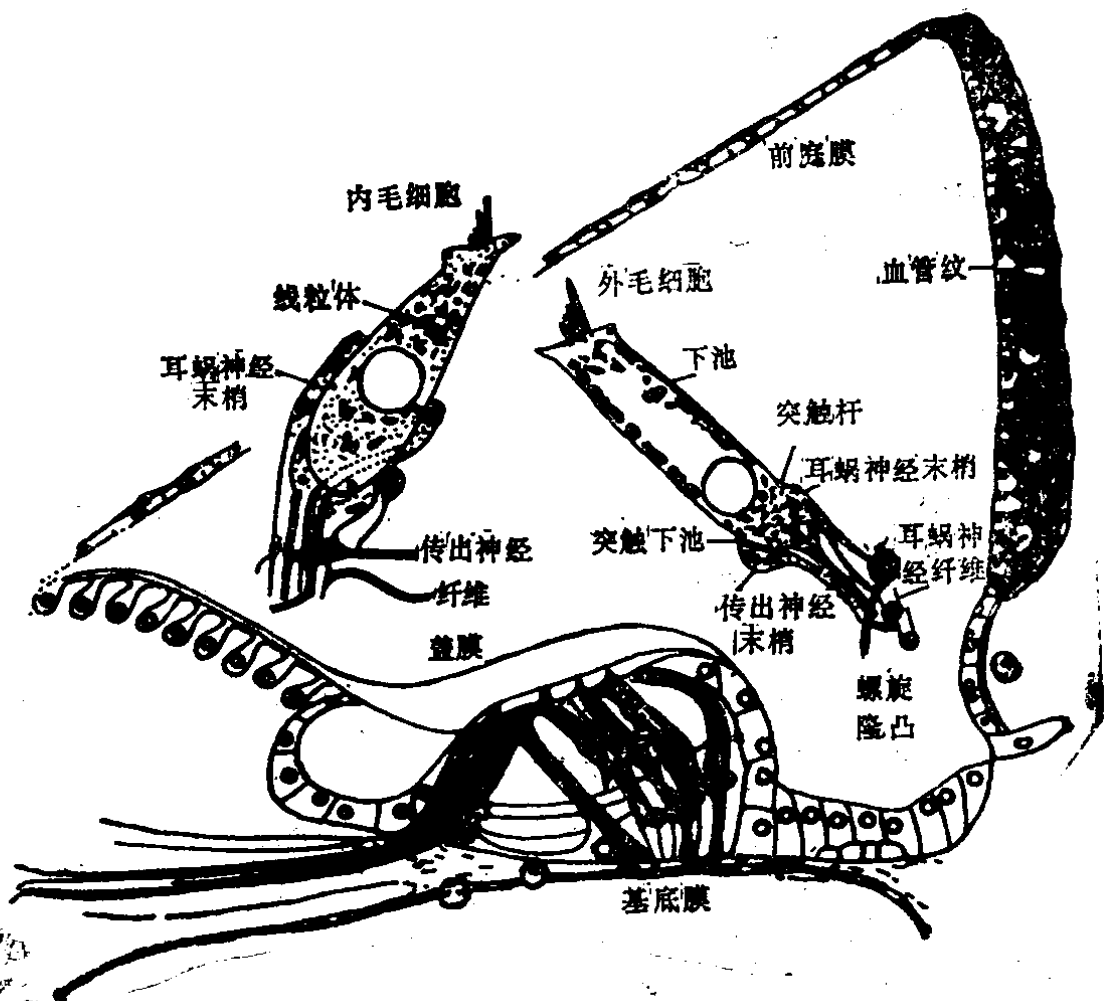


图1-6 图为豚鼠耳蜗管第二回近期的详细资料。(引自 Smith〔5〕)  
蜗和（或）前庭的选择性毒性是取决于氨基糖甙的种类。

### 传入和传出突触

内耳的传入和传出突触的形态在本章的后部分介绍，而突触的生理学及药理学是以后几章的主题。应该指出，由于直接对传入和（或）传出突触的作用，而使这些突触发生的生理功能改变，尚未证实药物治疗效应或毒性作用是其中的一个重要部分。

### 血管纹和前庭分泌上皮

如前所述，耳蜗的血管纹和前庭器的类似组织(分化的、

非感觉上皮) 是内淋巴的发源处。血管纹也被认为在正相耳蜗内淋巴直流电位的产生过程中起作用; 前庭系统的类似组织被推测为正相的、较低的前庭内淋巴直流电位的发源处[10,20,23,24]。袢利尿剂表现的耳毒性作用是由于扰乱了这些特殊分泌细胞的功能。

脉管系统

小脑下前动脉的分支——迷路或内听动脉供应整个膜迷路(图1-7)。耳蜗的动脉螺旋式向上穿过蜗轴再反复分支为

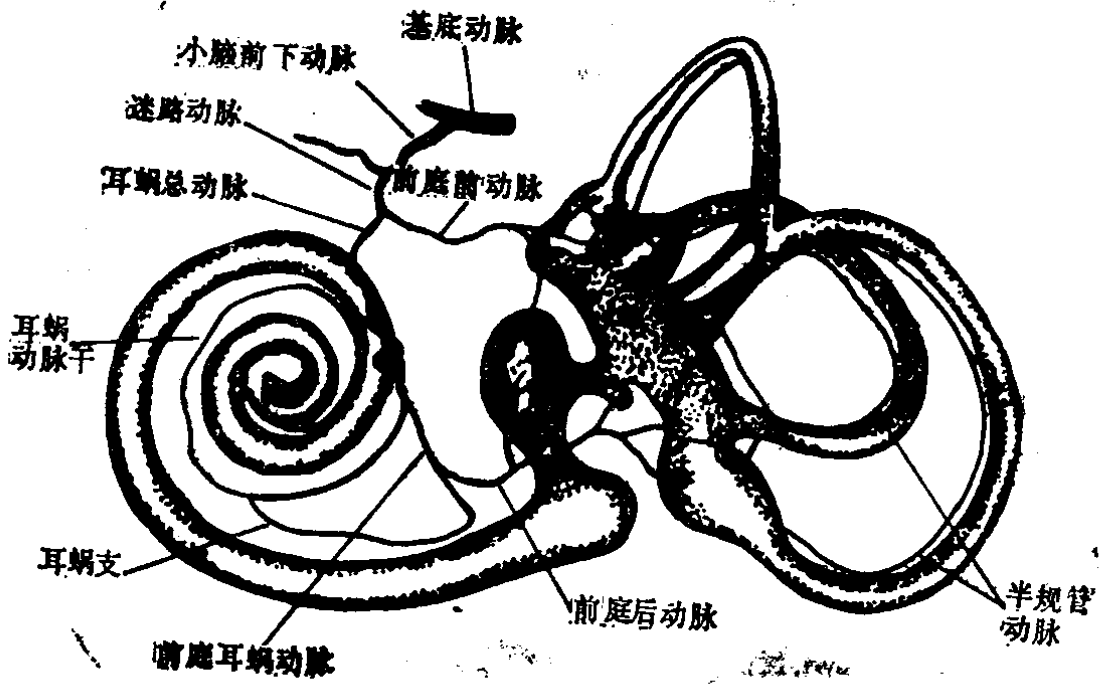


图1-7 图解示哺乳动物膜迷路的动脉系统。(引自Schuknecht[11])

许多小动脉而供应大部分耳蜗。这些小动脉形成毛细血管网供应耳蜗有关结构[11,12]。前庭耳蜗动脉的耳蜗支以类似的方式支配耳蜗的其它部位与耳蜗基底部[11,12]。

前庭器的血液供应不如耳蜗那样复杂。它主要是由位于各个特殊上皮区下面的小动脉和小静脉形成的毛细血管网所组成。这小动脉和小静脉伴随供应该结构的神经。由小动脉

和小静脉形成的一个分散的、疏松连结的毛细血管网扩展到整个构成外淋巴腔的前庭部分的外侧边界的结缔组织中去。

内耳的脉管系统被推测是非类固醇抗炎性制剂及奎宁的耳毒性作用的作用部位<sup>[20]</sup>。另外，由于血栓而使内耳血液供应中断被认为是突发性听力丧失的原因；在妇女口服避孕药时会发生这种情况；因而曾经采用扩张血管治疗法试图恢复耳蜗正常血循环<sup>[25]</sup>。

### 1.3 内耳的传入和传出突触

内耳突触的形态学与其它化学传递的突触相似<sup>[9, 26]</sup>。存在两种类型的感受器神经性突触 (receptoneural synapses)：传入性突触存在于Ⅰ型和Ⅱ型毛细胞上 (图1-5和1-6)。其它的感受器神经性突触主要存在于Ⅱ型毛细胞 (即耳蜗的外毛细胞) 与它们的传出神经末梢之间 (图1-5和1-6)；只有很少的传出末梢与Ⅰ型毛细胞接触。

在传出纤维的囊泡膨大部分与从细胞发出的传入性树突之间的Ⅰ型毛细胞下面的区域存在有第Ⅲ型突触 (图1-5和1-6)；该型突触很少发现在Ⅱ型毛细胞下面区域。

树突-树突型突触是最近发现的。到目前为止已证实这突触仅存在于耳蜗，并且显然是局限于支配外毛细胞的传入神经树突之间的突触。Bodian<sup>[26]</sup>认为成对的、假定的传入突起之间的连结，提示树突-树突相互作用可能局限于外毛细胞系统。

最后，必须指出解剖学基础并不能肯定人们经常推测的耳蜗内外毛细胞有关功能上的相互作用 (见第二章的进一步讨论)。Adamo和Daigneault<sup>[27]</sup>报道，可能起到这个作用的候选者是在螺旋神经节中的非典型的类似桥粒样小体的

连结 (desmosomelike junctions) 。

## 1.4 耳蜗的神经支配

本章这节仅限于描述耳蜗的神经支配。前庭器的神经支配在第十一章中详细介绍。

### 1.4.1 耳蜗的传入神经

传入神经支配的型式

耳蜗的传入神经支配型式通过切断第八对脑神经的实验已弄清楚了[28,29]。螺旋神经明显地有三种类型。螺旋神经节细胞中的绝大部分 ( $\simeq 95\%$ )，即 I 型神经元 (图1-8)，是与直接到内毛细胞的内放射形纤维相伴行的。每个内毛细胞有20多个 I 型神经元支配 (图 1-9) 。

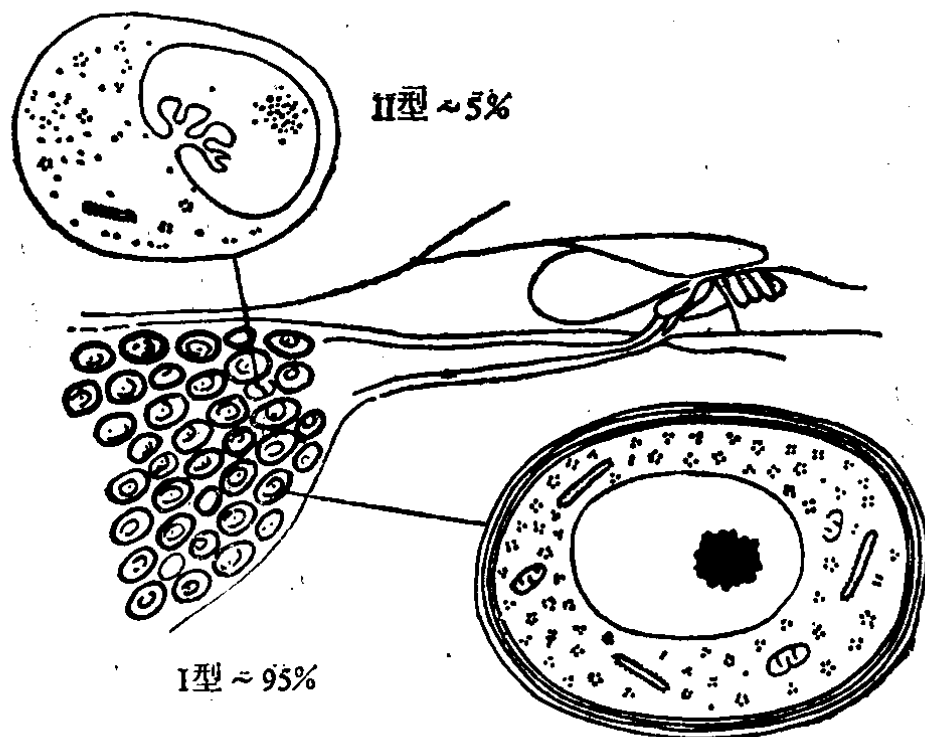


图1-8 表示螺旋神经节两种类型的神经节细胞以及它们的相对百分比示意图。(引自 Spoendlin[28])

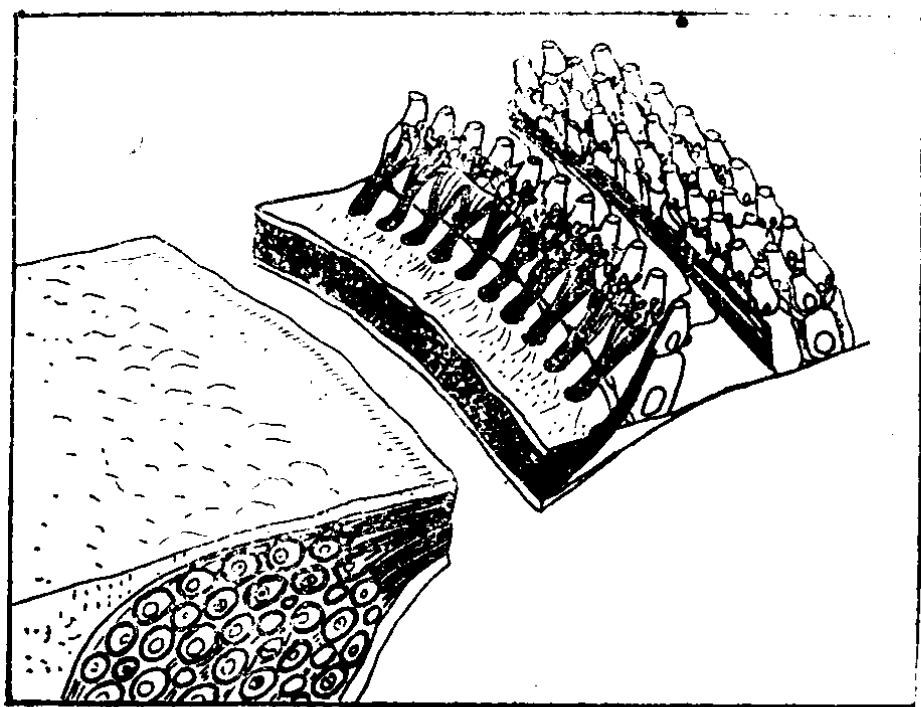


图1-9 概括说明柯替氏器的传入神经支配型式，图中出现的都是螺旋神经节细胞示意图。（引自 Spoendlin [28]）

**I型螺旋神经节细胞**（ $\approx 5\%$ ）发出外侧螺旋纤维，该纤维在柯替氏隧道的下面通过，再向上到耳蜗，然而以分散方式支配外毛细胞。每个**I型**神经元支配10个或10个以上的外毛细胞。

**II型螺旋神经节细胞**（ $< 1\%$ ）除了有1个卫星状细胞（satellite cell）包围外，其它与**I型**细胞相似；该型细胞缺乏髓鞘。每一个神经元连系几个内毛细胞。

关于传入神经支配型式的生理意义将在第二章中讨论，但是表面上对耳蜗毒性的相反的作用应予以指出。外毛细胞对药物毒性作用比内毛细胞更为敏感，并且选择性地破坏外毛细胞而导致严重的听力损失。尽管95%的传入到中枢神经系统（CNS）去的纤维是来自支配内毛细胞的散在神经纤维，但该听力损失仍出现。这些观察资料可用两种方式来解决