



噪声所致听力损失现象的物种差异及可能生理机制研究进展*

崔钟丹** 吴 菁** 唐 佳 陈其才 付子英***

(华中师范大学生命科学学院, 遗传调控与整合生物学湖北省重点实验室, 武汉 430079)

摘要 噪声广泛存在于人和动物的生活环境中, 从无脊椎动物到哺乳动物乃至人类, 都会受到噪声的负面影响. 强烈的噪声会损伤听觉系统的结构和功能, 引起噪声性听力损失 (noise-induced hearing loss, NIHL). 本文对噪声性听力损失的类型、影响因素、噪声所致不同程度听力损失形成的可能机制进行了总结, 发现 NIHL 主要与突触结构肿胀、谷氨酸引起的可逆兴奋性中毒以及活性氧引起的氧化应激、细胞凋亡、带状体损伤、 α 激动型鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (guanine nucleotide binding protein alpha stimulating, GNAS) 基因的 mRNA 及其上游 lncRNA Sept7 的表达量上调等因素有关. 比较噪声暴露后不同物种听力损失情况的差异, 发现鱼类和鸟类由于具有毛细胞再生能力而能够较快从听力损伤中恢复, 啮齿类较容易受到噪声影响, 而回声定位鲸类噪声暴露后的暂时性听觉阈移较小, 非常有趣的是回声定位蝙蝠在噪声高强度暴露后未表现出暂时性听觉阈移的现象. 上述结论提示, 对不同物种的比较生理研究可深入揭示 NIHL 机制, 并为听力保护以及噪声所致的听力损伤后修复等提供理论参考.

关键词 噪声性听力损失, 暂时性阈值偏移, 永久性阈值偏移, 隐性听力损失, 毛细胞, 物种差异, 生理机制

中图分类号 Q6, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0230

噪声广泛存在于人和动物的生活环境中, 包括非生物噪声 (abiotic noise), 如风声、雨声、流水声等, 以及生物噪声, 如其他动物的发声. 从无脊椎动物到哺乳动物乃至人类, 都会受到噪声的负面影响. 强烈的噪声会损伤听觉系统的结构和功能, 使相应的神经敏感性和行为敏锐度下降^[1]. 例如, 无脊椎动物蟋蟀, 在人为噪声环境下饲养的雌性个体, 定位配偶的能力会受到损伤, 进而导致交配、筑巢成功率以及后代存活率显著下降^[2]. 暴露在水力发电机涡轮噪声下会使一种兔脂鲤 (*Leporinus taeniatus*) 鱼群结构发生改变, 游动速度加快^[3], 也会使鱼蟹等生物应激激素水平上升, 花费更多的时间防御危险而放弃繁育后代. 暴露在交通噪声下会影响无斑雨蛙 (*Hyla arborea*) 的通讯和繁殖行为^[4], 也会使斑胸草雀 (*Taeniopygia guttata*) 胚胎死亡率上升并且会抑制雏鸟的生长速度^[5]. 对于人类来说, 长期暴露在噪声下的负面影响包括血压升高、睡眠困难、烦躁和压力, 甚至会引起耳鸣和听力损失^[6]. 20 世纪以来, 噪声所致听力损失

(noise-induced hearing loss, NIHL) 现象得到大量研究, 本文介绍了 NIHL 的类型、影响因素以及可能的机制, 并且比较了噪声暴露后不同物种听力损失现象的差异, 以期通过比较生理学的方法, 深入揭示听力损失机制, 为听力保护提供参考.

1 噪声所致听力损伤类型

通常认为噪声暴露后听力阈值能够在数小时、数天或数周恢复到正常水平的是暂时性阈值偏移 (temporary threshold shift, TTS). 而噪声暴露后随着时间推移阈值无法恢复到正常水平则称之为永久性阈值偏移 (permanent threshold shift, PTS).

* 国家自然科学基金(31200832, 31772454), 湖北省自然科学基金(2019CFB758)和中央高校基本科研业务费(CCN20TS018)资助项目.

** 并列第一作者.

*** 通讯联系人.

Tel: 027-67867229, E-mail: ccnufuzy@mail.ccnu.edu.cn

收稿日期: 2020-08-20, 接受日期: 2020-09-21

1.1 暂时性阈值偏移

Housley 等^[7]研究发现中等强度噪声导致的 TTS 依赖于 $P2X_2$ 受体, $P2X_2$ 受体是耳蜗中一种 ATP 门控的非选择性阳离子通道, 这种离子通道由 *P2RX2* 基因编码的亚基组装形成, 大量表达于耳蜗内的毛细胞、感觉上皮细胞以及螺旋神经节细胞. 噪声暴露会使 ATP 释放到耳蜗中, 激活 $P2X_2$ 受体, 从而减少毛细胞的声音传导和突触传递, 造成听阈的升高. *P2RX2* 基因敲除的小鼠在 85 dB SPL 噪声暴露 30 min 后无 TTS 现象出现, 但暴露于较高水平的噪音或较长时间的中等水平噪音时, 敲除 *P2RX2* 基因的小鼠相比于野生型小鼠对 PTS 的敏感性会有所增加, 表现为选择性高频听力损失. 这可能说明生物体对相对较低强度的噪声存在生理上的适应, 是听觉系统的一种自我保护.

高强度噪声暴露会导致内毛细胞下部听神经传入末梢的肿胀, 这种情况与谷氨酸释放过量引起的兴奋性中毒有关^[8]. 由于毛细胞过度活跃, 导致大量谷氨酸释放到听神经纤维的突触间隙中, 刺激突触后膜上的受体, 引起突触肿胀以及 TTS 现象. 这种肿胀情况以及听阈的升高会随着时间的推移逐渐恢复, 使用谷氨酸拮抗剂犬尿胺酸 (kynurenate) 预处理可预防这种现象, 同时也可有效降低 TTS 的值, 说明对耳蜗传入神经元的可逆兴奋毒性也可导致 TTS^[9]. 同时毛细胞的高度活跃需要大量的氧气供给和线粒体产能, 此过程会产生大量超氧化物, 再进一步产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和自由基, 对毛细胞造成一定程度的损伤, 导致听力受损. 如果此过程中毛细胞的线粒体结构和功能未受到不可逆损伤, 则线粒体中的 ROS 和自由基能够转化为氧气、二氧化碳以及水等无害物质, 受损的听力会随时间恢复, 过程中产生的听阈偏移也就是暂时性的^[10].

1.2 永久性阈值偏移

PTS 主要被认为与毛细胞的损伤或功能障碍有关, 单是外毛细胞损伤就可导致阈值升高约 50 dB^[11]. 毛细胞可以将机械振动转化为电信号, 利用电信号作为驱动力, 增强声音引起的感觉上皮的振动, 其中静纤毛是毛细胞换能的重要部位, 极易受到听觉创伤以及耳毒性药物的影响, 通过切断体外培养的新生沙鼠 (*Gerbils*) 毛细胞的静纤毛, 发现尽管纤毛受损的毛细胞可存活发育 2 周, 但其纤毛结构无法再生, 说明哺乳动物静纤毛损伤可能是永久性听力损失的重要原因^[12]. 此外, 广泛认

为毛细胞损伤的诱导因素是 ROS, 如超氧化物、过氧化物和羟基自由基. 噪声暴露后立即在耳蜗组织中检测, 即可检测到 ROS, 并且 ROS 也可以在噪声暴露后在耳蜗中持续存在 7~10 d, 从耳蜗基部向耳蜗顶端扩散^[13]. 将 C57BL/6J 小鼠暴露于 PTS 级噪声 1 h, ROS 水平在暴露后 1~2 h 内增加了近 4 倍, 表明噪声诱导的 PTS 与耳蜗 ROS 生成量增加以及 ROS 介导的损伤相关. 与对照组小鼠相比, 特异性敲除超氧化物歧化酶基因 *sod1* 的小鼠更容易受到噪声的影响, 证明参与 ROS 调控的基因可以影响耳蜗对噪声性听力损失的易感性^[14].

ROS 主要产生于线粒体且受线粒体内的抗氧化酶控制, 这些酶依赖还原型辅酶 II (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 进行还原反应. 在 NIH1 小鼠模型中证实烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+) 的前体烟酰胺核苷 (nicotinamide riboside, NR) 能够有效减轻细胞的氧化损伤, 对耳蜗以及突触结构具有保护作用^[15]. 当线粒体膜完整性受到破坏时, ROS 释放到细胞质中导致自由基生成的增加^[16]. 研究表明钙稳态在这一过程中起着重要的调节作用, 在暴露于破坏性噪音后, 耳蜗毛细胞中游离 Ca^{2+} 含量会立即增加^[17], Ca^{2+} 的释放导致线粒体膜电位的丧失和膜通透性的增加^[18], 大量 ROS 进入细胞质, 通过与细胞内的许多成分发生化学反应不可逆地破坏细胞成分, 包括 DNA、蛋白质、胞浆分子、细胞表面受体和膜脂等, 从而影响细胞内的多个生理过程, 最终导致细胞功能受损和死亡^[19]. ROS 除了可直接造成生化损伤外, 还能够导致耳蜗脂质过氧化, 进一步诱导细胞凋亡以及耳蜗缺血, 后经正反馈途径进一步诱导更多 ROS 产生^[20].

噪声造成毛细胞损伤主要是通过诱导应激和凋亡 (图 1). ROS 能够通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 介导毛细胞死亡^[21], 还可以通过激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 产生一系列压力细胞因子, 这些压力因子通过肿瘤相关因子 kRas (kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, kRas) 以及细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, cdc42) 等激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的应激活化蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK), 进一步诱导应激和凋亡基因的表达. 凋亡途

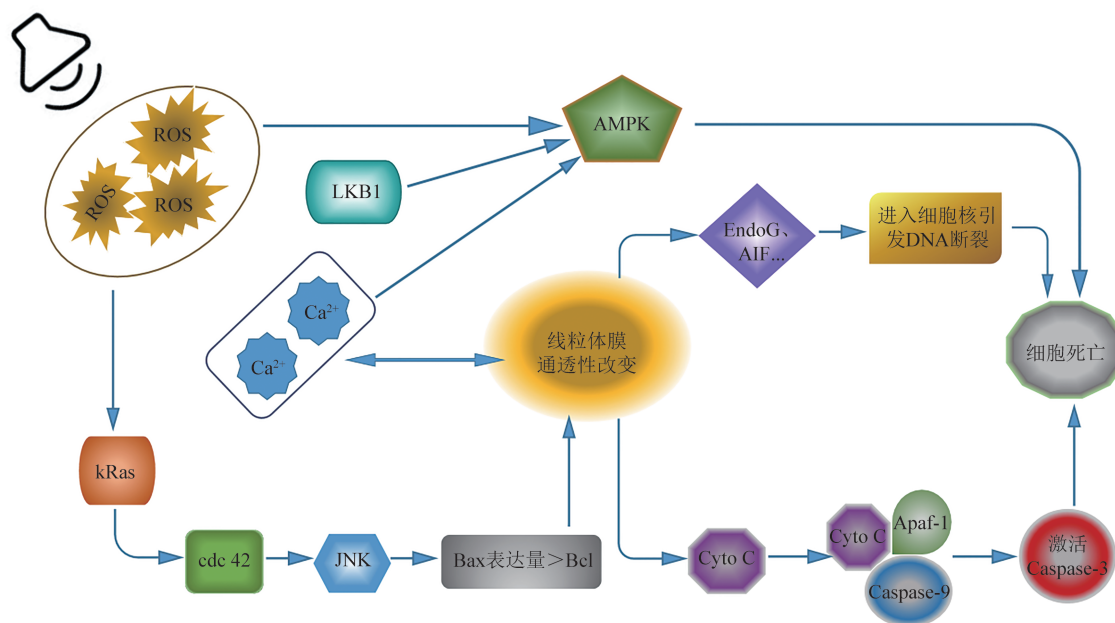


Fig. 1 The possible mechanisms of noise-induced hair cell damage

图1 噪声引起耳蜗毛细胞损伤的可能机制

噪声主要通过凋亡和应激途径造成毛细胞损伤或死亡. AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; kRas: 肿瘤相关因子; cdc 42: 细胞分裂周期蛋白42; JNK: 应激活化蛋白激酶; Bax: 凋亡促进因子; Bcl: 凋亡抑制因子; EndoG: 核酸内切酶G; AIF: 凋亡诱导因子; Cyto C: 细胞色素C; Apaf-1: 凋亡蛋白酶激活因子1; Caspase-9: 半胱氨酸蛋白酶9; Caspase-3: 半胱氨酸蛋白酶3; LKB 1: 肝激酶.

径主要是激活细胞凋亡相关的Bcl-2蛋白家族(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的成员Bax和Bcl, Bax是促凋亡因子, Bcl是抑制凋亡因子. 当Bax表达量高于Bcl即启动凋亡程序, 线粒体膜通透性改变, 释放多种细胞凋亡因子, 其中细胞色素c(cyto c)与凋亡蛋白酶激活因子1(apoptosis protease activating factor 1, Apaf-1)、半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族的Caspase-9结合形成凋亡复合体并且活化Caspase-9, Caspase-9进一步激活Caspase-3介导程序性细胞死亡, 而线粒体释放的核酸内切酶G(endonuclease G, EndoG)、凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)等则可直接进入细胞核内引发DNA链断裂, 造成细胞功能受损^[22]. 由于破坏性噪音可诱导耳蜗毛细胞中游离Ca²⁺含量增加^[17], Ca²⁺不仅能导致线粒体膜电位的丧失和膜通透性的增加^[18], 同时也可调控AMPK的激活与抑制状态, 调控细胞凋亡. ROS也会通过反应过程中产生的促炎因子, 如肿瘤坏死因子^[23]、白介素^[24]等物质引起炎症反应, 造成听力受损. 此外, 噪声暴露能够增强AMPK上游肝激酶LKB1(liver kinase B1)的活性, 通过LKB1进一步激活AMPK从而导致毛细胞死亡和突触坏死^[25].

1.3 隐性听力损失

早期研究将噪声暴露后听阈能否恢复或外毛细胞是否受损作为界定TTS和PTS的标准^[26]. 近年来的诸多研究结果均显示, 在噪声暴露后, 即使听阈能够恢复到正常水平, 其听觉脑干反应(auditory brainstem response, ABR)I波的波幅也并未得到恢复^[27], Schaette和McAlpine^[28]在对听阈正常但有耳鸣患者的研究中, 将这种现象命名为隐性听力损失(hidden hearing loss, HHL). I波来源于内毛细胞至听神经这一阶段的电活动, HHL很可能是由于内毛细胞和听神经连接处的带状体结构(synaptic ribbons)在噪声暴露中受到了损伤. 这种带状体结构是通过释放含有兴奋性神经递质的囊泡引起突触后膜兴奋, 从而对外界刺激进行编码, 并可通过改变囊泡释放速率对刺激强度进行编码. 高强度噪声暴露会损伤内毛细胞, 导致带状体数量减少、形态及位置发生改变, 使得内毛细胞与听神经的突触连接无法发挥正常作用. 并且这种损伤是有选择性的, 主要损伤靠近蜗轴一侧的、处理中高强度声音的低放电率神经纤维, 进而抵抗背景噪音的掩蔽, 而负责听阈感知的高放电率纤维几乎不受影响. 因此, 出现了噪声暴露后ABR测试听阈

正常, 但I波波幅无法恢复的现象, 这也是噪声下言语识别能力降低以及老年性听力损失的原因之一. 此外, 突触结构的损伤也是耳鸣以及听觉过敏现象的关键因素, 116 dB SPL、1 kHz带宽的噪声暴露45 min会导致小鼠出现轻度听力损伤, 50%小鼠出现耳鸣, 且这种损伤会引起小鼠下丘中央核兴奋和抑制回路发生重组^[29]. 这可能是由于外周听觉系统受损后, 中枢出现的增益调节. 对一些未进行麻醉的清醒动物研究表明, 听觉损伤或使用耳毒性药物后会观察到听皮层以及听觉中脑诱发电位振幅的增强^[30-32]. 例如, 在使用卡铂(carboplatin)损伤内毛细胞后, 由于部分传入神经结构缺失, 可观察到下丘群体神经元的抑制作用减弱^[33]. 在小鼠下丘进行的研究表明, 神经元在噪声暴露后自发反应的增强与电压门控K⁺通道Kv3有关. 使用影响Kv3活性的化合物处理, 能够降低噪声暴露导致的中脑听觉自发活动增加^[34]. 除突触结构损伤之外, 有关HHL其他分子机制的相关研究仍较少. 最近一项对NIHL动物模型的研究发现, 相比于正常听力损失小鼠, 出现隐性听力损失的C57BL/6J小鼠在噪声暴露后编码 α 激动型鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(guanine nucleotide binding protein alpha stimulating, GNAS)的mRNA及其上游的调节因子lncRNA Sept7表达量显著上调, 提示这两种分子可能直接参与HHL的形成^[35].

2 噪声所致听力损失的影响因素

2.1 噪声的性质

噪声本身的物理特性, 如强度、频带宽、时程等是直接决定听觉系统损伤程度最容易理解的因素. 此外, 还有暴露时间、调制等因素均会对NIHL的诱导、产生和恢复造成影响^[36-37].

2.2 实验对象的内在和外在因素

大量实验结果表明, 相同条件噪声暴露后的不同物种, 甚至同一物种的不同个体会出现不同程度的听力损失, 这些差异多数情况下被认为与遗传因素相关. 一项对476个人类NIHL相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)的分析表明, NIHL患者的遗传易感性高于对照组. 与遗传风险评分(genetic risk score, GRS)低的受试者相比, GRS值高的受试者患NIHL的风险更高^[38], 由此可说明遗传易感性在噪声性听力损失的发生中起着重要作用. 啮齿类动物模型研究结果显示, 一些具有年龄相关听力损伤的品系比其他品

系对NIHL更加敏感, 并且发现这种现象与10号染色体上的*Ahl*基因有关^[39-40].

饮食、体温、个体健康状况、噪声暴露史以及昼夜节律也是影响噪声性听力损失程度的重要因素. 在膳食中添加多种抗氧化成分能够有效降低内耳在噪声情况下的损伤程度^[41]. 降低体温能够降低耳蜗结构的噪声损伤程度^[42], 但也会减慢噪声后听阈偏移的恢复速度. 高血压^[43]以及糖尿病^[44]等慢性疾病本身也会造成耳蜗的损伤, 进而影响个体对NIHL易感性. 将6周龄C57BL/6J小鼠暴露于100 dB SPL白噪声2 h后产生可恢复性的噪声损伤, 待其听觉脑干反应的阈值、波幅以及耳蜗带状突触数目恢复到正常水平后再次暴露在同样噪声条件下, 发现会造成永久性阈值增加、波幅降低、突触数量降低^[45], 说明既往噪声暴露史也与噪声后听觉损伤程度相关. 此外, 昼夜节律也会对NIHL程度造成影响, 同样的噪声水平和暴露时间, 白天接受噪声的小鼠仅出现TTS, 而夜间接受暴露的小鼠会出现PTS^[46].

2.3 所采用的测量方法

人类的NIHL评估, 通常是检测各个频率下可感知到的最低声压水平即听力图. 虽然行为听力图可以在动物身上测量^[26], 但由于动物行为的复杂性, 需要花费大量时间训练动物做出反应. 因此在对动物的NIHL研究中, 大多采用微创的生理实验, 如听觉脑干反应(auditory brainstem response, ABR)或耳声发射(otoacoustic emissions, OAEs). ABR是通过头皮的皮下电极针来记录不同频率短纯音所诱发的中枢电活动, 从而判断出听力阈值. 耳蜗的电活动则通过OAEs来测量, OAEs是正常耳蜗中由声音引起的毛细胞运动所产生的机械震动, 这些震动被传送回耳道, 在外耳道中用灵敏的麦克风记录到^[47]. OAEs和ABR可用于内耳损伤部位的诊断. 当毛细胞受损时, ABR和OAEs反应均减弱; 如果只有ABR减弱, 表明毛细胞完好, 但神经纤维受损, 也就是听神经病变^[48].

比较以上实验方法所得的结果, 行为听力图对神经性病变敏感度较弱. 例如, 实验发现猫的耳蜗神经损伤导致耳蜗神经节细胞损失50%~75%, 只要毛细胞没有受损, 就不会引起行为阈值的明显升高^[49]. 同样地, 使用卡铂诱导毛丝鼠(*Chinchillas*)内毛细胞损伤实验中发现, 只要外毛细胞功能不受损, 即使大量内毛细胞受损, 其纯音听阈也不会受到影响, 行为阈值也只有在内毛细

胞损伤超过 80% 才有明显变化^[50]. 因此听力图虽然可以很好地判断毛细胞的健康状况, 但在耳蜗内毛细胞及神经纤维损伤测定方面有一定局限性. 采用解剖学结合组织化学技术, 在噪声暴露后进行检测, 可以在一定程度上弥补这一局限, 但该方法的缺点是无法持续观测动物经噪声暴露后的长期动态变化.

3 噪声所致听力损伤的物种差异及其可能生理机制

3.1 鱼类

声信号对于鱼类极其重要, 在鱼类的通讯交流、觅食、导航和繁殖中发挥着重要作用^[51]. 研究发现, 人类活动所产生的噪音频率范围与鱼类的听觉范围有很大重叠, 因此这类噪音会对鱼类的生理和一系列行为产生很大影响^[52-53]. 鱼类没有中耳和外耳, 只有两个内耳, 内耳上部由 3 个半规管和椭圆囊组成, 下部由球状囊和瓶状囊组成 (又称耳石器官), 这两种结构因有毛细胞而被认为具有听觉作用^[54]. 毛细胞纤毛束由一个动纤毛和多个静纤毛组成, 伸入腔内与耳石接触. 当声波到达内耳时, 毛细胞和耳石之间发生相对运动, 导致纤毛弯曲, 将声信号转换为电信号, 从而被神经系统识别^[55]. 研究表明鱼类毛细胞在受到噪声或耳毒性物质损伤后可以通过支持细胞进行有丝分裂或转分化而再生^[56]. 通常可将鱼分为骨鳔鱼 (含韦伯氏器) 类、非骨鳔鱼类、无鳔鱼类. 骨鳔类鱼利用韦伯氏小骨作为辅助听觉结构, 能够将声音振动从鱼鳔传递到耳石器官^[57], 具有较强的听力敏感性, 也更容易产生 NIHL, 因此作为骨鳔类的金鱼 (*Carassius auratus*) 被广泛应用于 NIHL 研究^[58].

随着水域中环境噪声的增加, 鱼类听觉器官接收相关声波的能力受到了显著影响, 直观表现为听觉阈值升高^[53, 59]. 人们对鱼类听觉问题的兴趣始于 1976 年, 当时 Popper 等^[60] 将金鱼暴露于 300、500、800、1 000 Hz, 149 dB SPL 的纯音 4 h 后, 测试其在 500 Hz 和 800 Hz 频率下的阈值变化情况, 结果显示金鱼出现了 TTS 且阈值能够在一天内恢复到正常水平. 随后越来越多的研究更充分地揭示了金鱼 NIHL 的一些规律: a. TTS 随着噪声暴露时间的延长而增加, 暴露后随时间的推移逐渐恢复到正常水平^[61-63]; b. TTS 随噪声强度增加而线性增加^[64]; c. 金鱼在其最敏感的频率范围内表现出最大的听力损失^[62, 65]; d. 球状囊具有粗糙的拓扑结

构, 强烈的低频和低频噪声分别使球状囊尾侧和吻侧的毛细胞损伤或丢失^[65], 因此, 金鱼经低频率的噪声暴露在听力图低频率表现出更大的 TTS, 经高频率的噪声暴露在高频率上具有更大的听力损失^[65]; e. 球状囊毛细胞损失与听力损失相关且听力恢复与毛细胞再生相关^[65-66]. 同时, 除 TTS 外, 鱼类受噪声影响会产生 PTS. 将鲮鱼 (*Pimephales promelas*) 暴露于 0.3~4 kHz、142 dB SPL 的白噪声 2 h 后产生 TTS, 而持续暴露 24 h 后产生了 PTS^[58]. 总体来说, 由于鱼类具有毛细胞再生能力, 一定程度的噪声损伤后短时间内会出现 TTS, 但随着毛细胞的再生, 听阈很快能够恢复到正常水平.

3.2 鸟类

鸟类的耳包括外耳、中耳、内耳 3 部分. 中耳只有一块听小骨, 内耳耳蜗管内部被分割成彼此相连的 3 个空腔, 上到下依次称为前庭阶、蜗管和鼓阶, 每个空腔都充满了淋巴液. 耳蜗管中的核心部位是基底乳头, 为鸟类的听觉感受器, 由毛细胞、支持细胞、神经纤维、覆膜和基底膜等组成^[67]. 毛细胞在基底乳头表面分散排列, 有两种形态: 分别为短毛细胞 (short hair cells, SHC) 和高毛细胞 (tall hair cells, THC), 类似于哺乳动物的外毛细胞和内毛细胞^[68]. 基底乳头呈拓扑结构, 顶端的毛细胞主要是 THC, 对低频反应最好; 基部毛细胞以 SHC 为主, 对高频反应最好^[69]. SHC 是一种声波放大器, 它们利用纤毛束运动来进行高频机械放大, 频率响应最高可达 10 kHz. THC 和哺乳动物的内毛细胞一样为听觉的主要感觉细胞^[70]. 同鱼类一样, 鸟类毛细胞在受到损伤后同样可以通过支持细胞进行有丝分裂或直接转分化而再生^[67].

一些研究表明不同鸟类的 TTS 现象中也存在一些普遍规律: 同鱼类一样 TTS 随噪声强度的增加而增加, 随噪声暴露时间延长而增加, 至稳定水平后随暴露后时间的推移而降低直至恢复^[71-72]. 此外, 在 NIHL 的损伤程度和恢复进程上, 即使在噪声条件、实验流程和测试方法相同的情况下, 不同鸟类之间也存在着相当大的差异. 如将金丝雀 (*Serinus canaria*) 和虎皮鹦鹉 (*Melopsittacus undulates*) 暴露于 2~6 kHz、120 dB SPL 窄带噪声中 24 h 后, 在 2.86 kHz 处进行行为阈值检测. 结果发现噪声暴露后 1 d 金丝雀出现 50 dB 的 TTS, 暴露后 30 d 便恢复至正常水平. 进一步发现在整个基底乳头上只有很少的毛细胞损失且很快再生. 相

反, 虎皮鹦鹉在噪声暴露后 1 d 同样出现约 50 dB 的阈值升高, 但在噪声暴露后的 70 d 仍存在 20 dB 的 PTS, 且在毛细胞损伤最严重的区域内没有出现毛细胞的再生, 表明高强度的噪声暴露使其周围的支持细胞受损^[73]. 研究表明造成这种差异的原因可能是基底乳头的宽度和毛细胞数量: 虎皮鹦鹉的整个基底乳头较宽, 毛细胞较多. 在毛细胞损失最严重区域的基底乳头最宽, 毛细胞最多, 从而对噪音更加敏感. 相反, 金丝雀的基底乳头宽度相对较小, 毛细胞数量较少, 对噪音的敏感性较低^[73].

噪声导致鸟类听阈升高主要是由于毛细胞损伤, 高频噪声主要损伤基底乳头基部的毛细胞, 低频噪声主要损伤顶端毛细胞. 且毛细胞损伤的位置和程度与年龄有关, 即随着年龄的增长, 毛细胞损失的整体区域和最大损失的位置由基部向顶端移动^[74]. 研究进一步发现毛细胞恢复的时间过程与听力阈值恢复的时间过程吻合, 说明毛细胞的恢复是听力恢复的基础^[75]. 这种现象也发生在鹌鹑、鸽子和各种鸣禽身上^[76-78].

3.3 海洋哺乳类

海洋是一个充满声音的世界, 主要是因为声信号是水下最为有效的能量传播方式. 为适应水生环境, 海洋哺乳动物在长期的进化过程中进化出了高度发达的发声和听觉能力. 其中, 齿鲸亚目动物还进化出了高度发达的回声定位能力, 它们通过鼻腔的发声复合体(喉唇)发出高频脉冲信号, 经头部的脂肪团(额隆)聚焦并向水中发射, 回声由下颌脂肪腔接收并传至中耳, 再至内耳产生听觉反应, 从而完成定位、导航、觅食等任务^[79-80]. 齿鲸亚目的外耳退化成一个小孔, 被认为基本不具备声音接收的功能, 其下颌脂肪腔相当于外耳, 行使声音接收的功能^[81]. 中耳如陆地哺乳动物一样由锤骨、砧骨、镫骨组成听骨链, 形成第一个杠杆, 鼓室周围骨复合体结构使鼓室板旋转, 形成第二个杠杆, 进一步将来自下颌脂肪腔的声波力放大, 并输入到内耳, 为下一步的听觉转导做准备^[81]. 内耳与陆地哺乳动物相比发生了一些特化, 即基底膜底部转弯处变得窄而厚, 有一个骨化的二级螺旋板(secondary spiral lamina), 具有大的克劳迪斯细胞(claudius cells), 耳蜗大部分区域存在瓶状细胞(böttcher cells), 螺旋神经节的细胞数量是非回声定位动物的 3 倍. 这些特化结构为齿鲸亚目耳蜗接收高频信号提供结构基础^[82]. 可见哺乳动物听觉外周的结构和功能会发生广泛的适应性变化, 甚至

到了鲸目动物形成全新的附属结构, 而这些附属结构在陆生物种中是不存在的^[83].

在过去几十年里, 人类在海洋中行驶船舶, 勘探石油和天然气, 构建军事基地等, 产生大量海洋噪声, 对许多海洋生物的通讯、定位、觅食等行为, 以及其听觉系统造成了严重影响. 与鱼类、鸟类中得到的 TTS 普遍规律一样, 已研究的海洋哺乳动物经倍频带噪声和纯音暴露后 TTS 随噪声暴露强度的增加而增加^[84-85], 随噪声暴露时间的延长而增加^[84, 86]. 研究进一步发现不同种类的海洋哺乳动物在不同频率下 TTS 的发生规律存在差异: 宽吻海豚(*Tursidps truncatus*)和白鲸(*Delphinapterus leucas*)经不同强度、不同时程的噪声暴露后其最大 TTS 出现在暴露的纯音和倍频带中心频率以上半个倍频程处, 而在更高频区域未出现阈值的增加^[86-87]; 鼠海豚(*Phocoena phocoena*)和港海豹(*Phoca vitulina*)的最大 TTS 则随着噪声强度的增加, 从噪声暴露的中心频率变为噪声中心频率以上半个倍频程处, 即最大 TTS 发生的频率取决于噪声水平^[85-88]. 此外, 研究发现海洋哺乳动物对脉冲噪声具有抵抗力: 宽吻海豚和白鲸暴露于高强度单个脉冲噪声后没有出现 TTS^[37]; 鼠海豚暴露于多个脉冲噪声后只出现很小的 TTS, 约 4 dB^[89]. 除了上述差异外, 在 TTS 的测量方法中, 行为阈值与听觉诱发电位(auditory evoked potentials, AEPs)阈值也存在差异. 有研究将宽吻海豚暴露于 20 kHz、185 dB SPL 的纯音中持续 64 s 后用行为 and AEP 两种方式测量阈值, 在受噪声影响最大的频率处, 用 AEP 测定的 TTS 值总是大于行为测定的 TTS 值, 且测量的阈值偏移需要更长的时间来恢复. 并且在行为测量没有相应阈值升高的情况下, AEP 测量的 TTS 可高达 10 dB^[87]. 然而, 一项研究将斑海豹暴露于一系列噪声强度和时程下, 阈值并没有随之增长. 并且, 在多次噪声暴露后, 在噪声频率之上半倍频程处陡然出现约 47 dB 的阈值增长, 在 10 年后都未恢复到正常范围, 仍保持 8 dB 的 PTS. 表明从无影响的噪声水平到有影响的噪声水平并不总是产生可预测的 TTS^[90].

3.4 啮齿类

啮齿类是研究 NIHL 的常用模型, 它们在安静的自然环境中进化, 更容易受到强烈噪音的影响^[91]. 如蒙古沙鼠(*Meriones unguiculatus*)暴露于不同强度的白噪声后, TTS 随着噪声强度的增加而增加, 并近似呈指数形式恢复. 若噪声强度进一

步增加则出现PTS, 并伴随着大部分外毛细胞和少部分内毛细胞的丢失^[92]. 类似的结果也发生在毛丝鼠身上^[93]. 研究表明PTS的发生是由于耳蜗毛细胞被破坏或其机械感觉毛束受损^[94]. 蒙古沙鼠虽然受到噪声影响出现TTS和PTS, 但也对噪声有一定的抵抗力, 即在某些纯音频率下有相当大的TTS, 但经多次噪声暴露之后, 阈值偏移的幅度减小, 而不是累积^[95]. 这种现象同样存在于毛丝鼠^[96]、豚鼠^[97]上. 这种间歇性的噪声暴露引起的外毛细胞损失小于持续性噪声暴露^[98], 因此认为外毛细胞是产生抵抗力的原因之一^[99].

随后更多的研究以CBA/CaJ小鼠为模型, 并取得了大量有意义的结果. CBA/CaJ小鼠暴露于宽带噪声后同样出现TTS, 且组织学检测发现, 在噪声暴露后24 h内, 内毛细胞与耳蜗神经纤维末梢突触处出现肿胀, 可能是谷氨酸兴奋性中毒所引起^[100]. 研究进一步发现CBA/CaJ小鼠在噪声诱导的TTS现象中存在隐性听力损失, 即经宽带噪声暴露后24 h, 毛细胞数量没有损失且静纤毛保持正常, 但在整个耳蜗高频(基底)内毛细胞区, 突触前带状体数量减少, 许多剩余的带状体异常肿大, 还有一些带状体移向细胞核, 最终使受影响的螺旋神经元沉默. 进一步发现噪声暴露后1年螺旋神经元数量持续降低^[27]. Jensen等^[101]也在6周龄的CBA/CaJ小鼠上得到同样的结果, 即尽管存在完全可逆的TTS和数量完好的毛细胞, 但啮齿动物经中等强度的噪声暴露会导致带状体突触的急性丢失和听神经的延迟退化, 这种现象同样在豚鼠^[102]、大鼠和毛丝鼠^[103]得到证实. 研究发现, 噪声性耳蜗神经病变对自发放电率(spontaneous discharge rates, SRs)低的神经纤维有选择性, 即低SRs突触在受到高强度噪音^[104]和耳毒物质^[105]影响时首先退化. 每根神经纤维通过一个带状突触接收来自单个内毛细胞的信号, 但每个毛细胞有10~30根纤维与其接触, 与单个毛细胞接触的神经纤维对声音刺激的SRs和阈值不同^[106-107]. 随着噪声水平的升高, 低阈值、高SR神经纤维达到“饱和”放电率, 只剩下高阈值、低SRs神经纤维携带噪声中的刺激信息^[108], 而这种高阈值神经元正是啮齿类在嘈杂环境所必需的. 此外隐性听力损失还会选择性地损害神经系统对噪声环境的适应能力, 经噪声暴露后的小鼠下丘神经元对噪声环境的适应能力较低, 传递的声强信息较少, 对变化的声环境的适应能力受损^[109]. 最新研究还评估了CBA/CaJ小鼠经一系列

噪声暴露的耳蜗生理和组织学后果, 经一系列的噪声暴露, 内毛细胞与螺旋神经元连接的突触最容易受到损伤, 接着是外毛细胞, 最后是内毛细胞, 同时发现噪声暴露水平的增加比暴露时程增长更易引起耳蜗生理和组织损伤^[110].

已知鱼类和鸟类可通过毛细胞再生恢复听力, 噪声暴露后哺乳动物毛细胞的再生研究也尤为重要. 已有研究发现新生啮齿类动物静纤毛损伤的毛细胞可存活约2周^[12], 将*Atoh1*基因导入噪声暴露后7 d的成年豚鼠耳蜗, 发现能够显著降低听力阈值, 且*Atoh1*处理后静纤毛数量显著提高, 提示在这一窗口期使用基因治疗或化学干预来拯救和修复毛细胞可能是至关重要的^[111]. 另外, 有研究表明可在一定时期内通过诱导新生小鼠耳蜗毛细胞相邻支持细胞转化再生行使毛细胞功能^[112]. 未来对相关问题研究可能进一步揭示毛细胞再生的方法, 为哺乳动物听力恢复找到新的出发点.

3.5 回声定位蝙蝠

包括回声定位蝙蝠在内的大多数蝙蝠都是群居生活, 成群捕食. 一群蝙蝠离开巢穴或一起觅食时产生的生物声纳可以达到110~140 dB SPL^[113-114]. 在这种声音杂乱的环境中, 蝙蝠仍然能够成功地定位、导航和捕捉猎物.

为了探究回声定位蝙蝠是否会受到NIHL的影响, Simmons等进行了一系列实验. 实验比较日本家蝠(*Pipistrellus abramus*)在10~80 kHz、90 dB SPL宽带噪声暴露30 min前后的ABR. 结果显示, 暴露后立即测量和暴露后30 min测量的ABR与暴露前相比未出现阈值偏移^[115]. 之后又利用大棕蝠(*Eptesicus fuscus*)进行心理物理实验, 测量了大棕蝠在10~100 kHz、152 dB SPL宽带噪声暴露1 h的听力阈值变化情况, 结果表明暴露后20 min、2 h、24 h行为听力阈值与暴露前相比并无明显差异^[91]. 为进一步探究噪声暴露是否会影响蝙蝠的回声定位行为, 训练大棕蝠在暴露于152 dB SPL、10~100 kHz噪声20 min后穿过复杂的链阵, 结果4只蝙蝠在噪声暴露后20 min、24 h及48 h后, 相比于未经噪声暴露时, 飞行任务成功率、发声脉冲数、时程和强度均没有显著性变化^[116]. 结果提示, 暴露于类似于生存环境的宽频带噪声之后, 大棕蝠仍然能够顺利完成困难的回声定位任务. 实验还将大棕蝠暴露于152 dB SPL、10~50 kHz噪声中1 h, 测量蝙蝠暴露之前以及噪声暴露后2 min、5 min和24 h对窄带调频声的敏感性, 结果显示大棕蝠在暴

露于强烈噪声后仍能保持听觉灵敏度^[117]。

回声定位蝙蝠作为不受噪声性听力损失影响的特殊生物,可能与其独特的生存环境有关。啮齿类等脊椎动物大都生活在安静的环境中,通常不会经历强烈持久的噪声暴露。而蝙蝠在飞行以及觅食时,会持续暴露在彼此发出的以及周围物体返回的高强度声纳中,对于这样一个依靠听觉生存的物种来说,减少对TTS的敏感性将是一种有效的适应噪音环境的方法^[117]。另外,可能还与其自外周到中枢均呈现特化的听觉系统有关^[118]:巨大可转动的耳廓,一些种类还具有耳屏,帮助其更好进行声源定位;听觉中脑增大并出现结构和功能分化,有助于中枢对声信息的精确处理;恒频-调频蝙蝠特化出的多普勒频移补偿能力使得回声频率保持在一定范围内^[119];基底膜上特化出对回声敏感的“听觉中央凹”结构^[120];听皮层特化出多个独立分区以处理不同的声信息^[121]等等。

3.6 人类

对于人类来说,噪声暴露对听觉系统的损伤是真实存在的,但是由于此类实验极少在人类身上开展,同时不同个体遗传易感性以及所处声环境存在巨大差异,因此噪声所致人类听力损失相关机制、规律仍未十分清晰。

早期关于人类的噪声暴露实验是Ward等^[36]最先开展。在1958年对13名25岁男性大学生进行宽频噪声暴露后,测量4 kHz处听阈偏移量。研究结果显示,尽管存在较大的个体差异,但噪声性听力损失的规律是一致的,即在4 kHz处的TTS值随暴露时间的对数而线性增加。若TTS值小于50 dB,则听阈随时间的恢复也是线性的,2 h的暴露引起的阈值偏移可在16 h恢复。若TTS超过50 dB,恢复速度则会很缓慢。之后使用听觉灵敏度范围内的1.2~2.4 kHz倍频程噪声暴露2 h,结果显示大多数受试者24 h后TTS值约为20~30 dB^[122]。与2015年的一项啮齿类噪声暴露实验相比较,同样使用100 dB SPL听力灵敏度范围内的8~16 kHz倍频程噪声暴露2 h,24 h后小鼠的平均TTS为35~50 dB^[123]。提示人类的抗噪能力可能优于啮齿类动物。

近年来关于噪声对人类听觉影响的直接研究已较少采用模拟噪声暴露,主要探究日常生活中的噪声以及职业性噪声对听觉系统的影响。Valderrama等^[124]2018年一项实验探究74名听力正常的中年人日常噪声暴露(lifetime noise exposure, LNE)

对阈上水平ABR幅度和背景噪声下言语识别率的影响,结果显示ABR波幅与LNE呈中度负相关,并且发现在经历噪声后中枢增益现象同样存在于人类。这项工作也指出,由于对噪音敏感性存在巨大的个体差异,噪音暴露对听觉系统的影响是不可预测的。也有对60名听力正常的年轻人(34名18~30岁女性)的研究发现ABR I波幅与噪声暴露之间没有统计学上的显著相关^[125]。此外还有很多研究者选择采用问卷调查的方式评估噪声暴露对听力损伤的影响程度,但这些问卷会受到个人偏见和回忆错误的影响,同时由于这些调查问卷缺乏标准化,所涵盖的时间框架也不同,因此很难对不同研究的结果进行比较。

除了以上环境因素的作用,在NIHL个体差异原因研究方面,遗传学研究发现NIHL易感性主要与4种基因相关:一是氧化应激相关基因,由于氧化应激是多种疾病发生过程中细胞死亡和神经退化的重要诱因,因此与线粒体以及内源性抗氧化防御相关的基因缺失或突变都会导致易感性的差异,线粒体基因*MTRNR1*^[126]以及*MTTS1*^[127]在不同位点的突变均会影响个体对NIHL的易感性。另外有研究显示参与谷胱甘肽代谢的谷胱甘肽-S-转移酶相关功能基因*GSTM1*缺失的工人会更容易受到噪声的影响^[128]。二是编码钙黏蛋白相关的基因*CDH23*和*PCDH15*,它们分别编码钙黏蛋白23和原钙黏蛋白15,是组成耳蜗毛细胞尖端连接的重要成分^[129],这两种基因突变与NIHL显著相关。三是编码肌球蛋白14的基因*MYH14*,肌球蛋白是肌动蛋白依赖的运动蛋白,能够调节毛细胞的运动和极性,它的突变会导致人类常染色体显性遗传的听力障碍^[130]。四是热休克蛋白相关基因*HSP70-1*、*HSP70-2*和*HSP70-hom*。热休克蛋白协助其他多种蛋白质的合成、折叠、装配和运输,在噪声暴露情况下它们的表达量会增加,在首次接触中等强度噪声时,可以减少听觉系统受到的影响^[131],因此编码它们的基因的变异同样会影响个体对NIHL的易感性。

通过不同噪声暴露后各物种听力损失差异与恢复比较(表1)可以看出,尽管不同物种,甚至同一物种在不同噪声条件以及同一物种在相同噪声条件暴露后,其听力损伤情况均存在差异,但仍不难发现一些普遍性规律:除回声定位蝙蝠外,其他动物在一定程度噪声暴露后都会出现NIHL,只是程度不同。所产生的TTS几乎都与噪声特性有关——

随噪声强度和暴露时间的增加而增加, 增加到一定程度后到达峰值, 随后以不同的速率恢复. 鱼类和鸟类由于具有毛细胞再生能力, 因此能够以较快的速度从听力损伤中恢复. 与其他动物相比, 啮齿类动物更容易受到噪声的影响, 即在相对较小的噪声强度和暴露时间下有更大的 TTS, 所需恢复时间比其他动物更长, 且更容易出现 PTS. 较为特殊的是回声定位蝙蝠不受噪声暴露的影响, 推测可能是其对于独特生存环境的一种适应, 对其这种特殊能力背后机制的探究对人类在噪声环境下的听力保护具有深远的意义.

Table 1 The difference and recovery of hearing loss of each species after different noise exposure										
表1 不同噪声暴露后各物种听力损失差异与恢复比较										
物种		噪声频谱	噪声强度 /dB SPL	暴露 时间	测试方法	测试时间 (暴露后)	噪声损伤程度 (TTS值)	恢复时间	文献	
鱼类	金鱼 <i>(Carassius auratus)</i>	0.3~1 kHz	149	4 h	行为阈值	立即	0.5 kHz 12.5 dB	无	[60]	
								0.8 kHz 13.8 dB		
			0.1 kHz	176	48 h	听觉诱发电位	立即	0.1 kHz 26 dB	2 w	[65]
			0.4 kHz					0.4 kHz 25 dB		
			0.8 kHz					0.8 kHz 24 dB		
			2 kHz					2 kHz 20 dB		
			4 kHz					4 kHz 18 dB		
			0.1~10 kHz	160~170	24 h	听觉脑干反应	10 min	0.1~4 kHz 5 dB	2 w	[61]
							2.5 h	0.1~4 kHz 15 dB		
							24 h	0.1~4 kHz 28 dB		
			130	24 h	听觉脑干反应	立即	0.6~4 kHz 7 dB	2 w	[64]	
			140				0.6~4 kHz 15 dB			
			160				0.6~4 kHz 27 dB			
			170				0.6~4 kHz 32 dB			
			164~170	7 d	听觉脑干反应	立即	0.8 kHz 25 dB	无		
			170	48 h	听觉诱发电位	立即	0.2~2 kHz 13~20 dB	7 d	[62]	
			170	48 h	听觉诱发电位	立即	0.2~2 kHz 13.6 dB	7.5 d	[66]	
		罗非鱼 (<i>Oreochromis niloticus</i> L.)	0.1~10 kHz	164~170	7 d	听觉脑干反应	立即	0.8 kHz 0 dB	无	[64]
				28 d			0.8 kHz 10 dB			
	鲮鱼 (<i>Pimephales promelas</i>)	0.3~4 kHz	142	2 h	听觉脑干反应	立即	0.3~4 kHz 13.4 dB	6 d	[58]	
			24 h			0.3~4 kHz 14.7 dB	PTS, 不可恢复			
鸟类	虎皮鹦鹉 (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	1.0~5.7 kHz	86	72 h	行为阈值	8 min	2 kHz 21 dB	9 h	[71]	
							2.86 kHz 3 dB			
							4 kHz 0 dB			
			96				2 kHz 25 dB	48~72 h		
							2.86 kHz 10 dB			
							4 kHz 6 dB			
	出生9~13天雏鸡 (<i>Gallus domesticus</i>)	0.9 kHz	111	48 h	复合动作电位	立即	0.9 kHz 50 dB	10 d	[75]	
	出生1天雏鸡 (<i>Gallus domesticus</i>)	0.9 kHz	120	1~200 h	听觉脑干反应	立即	0.9~1.5 kHz 54~58 dB	无	[72]	
	鹌鹑 (<i>Coturnix coturnix</i>)	2.86 kHz	112	12 h	行为阈值	1 d	2.86 kHz 70 dB	PTS 20 dB 不可恢复	[73]	
	虎皮鹦鹉 (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	2.86 kHz	112	12 h	行为阈值	12 h	2.86 kHz 40 dB	3 d		
		2~6 kHz	120	24 h		1 d	2~6 kHz 50 dB	20 dB PTS 不可恢复		

续表1

	物种	噪声频谱	噪声强度 /dB SPL	暴露 时间	测试方法	测试时间 (暴露后)	噪声损伤程度 (TTS值)	恢复时间	文献
	金丝雀 (<i>Serinus canaria</i>)	2~6 kHz	120	24 h	行为阈值	1 d	2~6 kHz 50 dB	30 d	
	斑胸草雀 (<i>Taenopyga guttata</i>)					1 d	2~6 kHz 45 dB	30 d	
海洋哺乳动物	宽吻海豚 (<i>Tursidps truncatus</i>)	20 kHz	185	64 s	听觉诱发电位	5 min	30 kHz 40 dB 40 kHz 30 dB	4 d	[87]
					行为阈值		30 kHz 33 dB 40 kHz 19 dB	1.25 d	
	白鲸 (<i>Delphin-apterus leucas</i>)	中心频率在11.2、22.5、45、90 kHz的噪声带	165	1~30 min	听觉诱发电位	立即	雄性16、32、64、128 kHz最大TTS 分别为37.5、47.5、25、10 dB 雌性最大TTS 分别为50、62.5、43.8、31.3 dB	24 h	[86]
	鼠海豚 (<i>Phocoena phocoena</i>)	6.5 kHz	118~154	60 min	行为阈值	立即	6.5 kHz 14 dB 9.2 kHz 22 dB 13 kHz 13.4 dB 16 kHz 3 dB	96 min 24~48 h 144 min~24 h 无	[85]
		0.1~100 kHz 124 ms, 间隔1.3 s	146	60 min	行为阈值	立即	4 kHz 2.3 dB 8 kHz 3.6 dB 125 kHz 0 dB	48 min	[89]
	斑海豹 (<i>Phoca vitulina</i>)	6.5 kHz	123~159	60 min	行为阈值	立即	6.5 kHz 5.6 dB 9.2 kHz 18.4 dB	60 min 24~48 h	[88]
		4.1 kHz	117~182	12~60 s	行为阈值	立即	5.8 kHz 47 dB	8 dB PTS 不可恢复	[90]
啮齿类	蒙古沙鼠 (<i>Meriones unguiculatus</i>)	1414~5656 Hz	100 110 120	1 h	行为阈值	30 min	3~8 kHz 30~40 dB 1~8 kHz 60~70 dB 1~8 kHz 95~110 dB	20 d 5~15 dB PTS 不可恢复 40~70 dB PTS不可恢复	[92]
		0.5~8 kHz	80	6h/1 d, 12 d	听觉脑干反应	立即	第1天: 4~8 kHz TTS 20~50 dB; 第12天: 4~8 kHz TTS < 10 dB	12 d	[95]
	16周龄CBA/CaJ小鼠	8~16 kHz	100	2 h	听觉脑干反应 耳声发射	24 h	30~50 kHz 35~40 dB	2 w	[27]
	6周龄CBA/CaJ小鼠	8~16 kHz	94 97 100	2 h	听觉脑干反应 耳声发射	6 h	10~50 kHz 20~55dB 10~50 kHz 20~58 dB 10~50 kHz 40~58 dB	2 w 45 kHz处10 dB PTS其他频率 2 w恢复 20 dB PTS 不可恢复	[101]
	豚鼠 (<i>Cavia porcellus</i>)	4~8 kHz	106	2 h	听觉脑干反应 耳声发射	12 h	3~8 kHz 40~50 dB	2 w	[104]
回声定位蝙蝠	日本家蝠 (<i>Pipistrellus abramus</i>)	10~80 kHz	90	30 min	听觉脑干反应	立即 30 min	未出现TTS		[115]

续表1							
物种	噪声频谱	噪声强度 /dB SPL	暴露 时间	测试方法	测试时间 (暴露后)	噪声损伤程度 (TTS值)	恢复时间 文献
大棕蝠 (<i>Eptesicus fuscus</i>)	10~100 kHz	152	1 h	心理物理实验	20 min 2 h 24 h	未出现TTS	[91]
	10~100 kHz	152	20 min	飞行实验	20 min 2 h 24 h	均可成功完成回声定位任务且发声脉冲重 复率、时程、强度均无明显变化	[116]
	10~50 kHz	152	1 h	对FM声敏感 性的心理物理 实验	2 min 5 min 24 h	噪声暴露后仍可保持对FM声的极高灵敏度	[117]
人类 13名25岁男性	0.075~ 10 kHz	85~110	2 h	行为阈值	2 min	随噪声强度增大	TTS < 50 dB 16 h恢复 [36]
12名大学生	1.2~2.4 kHz	105	2 h	行为阈值	24 h	20~30 dB	约50 h恢复 [122]

4 总结与展望

NIHL是仅次于衰老性听力损失的第二大听力损失方式. 职业性噪声暴露可导致暂时性或永久性阈值变化, 因此对噪声性听力损失机制的探究有助于预防以及治疗噪声性耳鸣、听觉过敏等疾病. 已有多种理论解释噪声性听力损失的发病机制, 例如氧化应激、突触结构损伤、谷氨酸兴奋性中毒等. 实际情况下听力受损是特定损伤所造成、还是多种机制混合作用的结果, 有待进一步探究.

造成噪声性听力损失的关键因素是毛细胞的损伤. 比较不同物种在经历噪声暴露后的听觉损伤程度, 可以发现鱼类、鸟类等非哺乳动物由于具有毛细胞再生能力, 其所受到的听力损失低于啮齿类等哺乳动物. 因此, 如何诱导毛细胞再生成为研究噪声所致听力损伤治疗的热点领域. 已有研究显示, 利用干细胞定向诱导分化形成毛细胞或神经细胞以及干细胞移植等是治疗听力损失的有效方法^[132]. 但如何控制干细胞分化的速度和方向? 分化后正常生理活性以及功能如何维持? 这些问题还有待进一步探究. 此外, 不同个体遗传易感性的差异也是噪声性听力损失的成因之一. 关于噪声性听力损失的遗传学研究也是目前研究的热点. 通过基因检测来预测个体对噪声性听力损失的敏感性是预防听力受损的重要方法.

对回声定位蝙蝠和鲸类的比较研究提示, 可能这些动物在其自身的声纳频率范围有着对TTS出色的耐受能力, 但其神经机制是什么? 是否存在耳蜗组织化学以及形态上的差异? 又是否涉及到基因

层面的差异, 例如某些噪声性听力损失易感基因在其体内的表达水平低于其他哺乳动物? 通过比较生理学的手段, 对这些问题的探究有助于从新的层面来认识噪声性听力损失, 也有助于我们从新的角度来解决和治疗噪声性听力损失.

参 考 文 献

[1] Gold J R, Bajo V M. Insult-induced adaptive plasticity of the auditory system. *Frontiers in Neuroscience*, 2014, **8**: 110

[2] Gurule-Small G A, Tinghitella R M. Developmental experience with anthropogenic noise hinders adult mate location in an acoustically signalling invertebrate. *Biology Letters*, 2018, **14**(2): 20170714

[3] Duarte M H L, Melo R M C, Scarpelli M D A, *et al.* Effects of hydroelectric turbine noise on the behaviour of *Leporinus taeniatus* (Characiformes: Anostomidae) in captivity. *Journal of Ethology*, 2018, **37**: 59-65

[4] Lengagne T. Traffic noise affects communication behaviour in a breeding anuran, *Hyla arborea*. *Biological Conservation*, 2008, **141**(8): 2023-2031

[5] Potvin D A, MacDougall-Shackleton S A. Traffic noise affects embryo mortality and nestling growth rates in captive zebra finches. *Journal of Experimental Zoology*, 2015, **323**(10): 722-730

[6] Nelson D I, Nelson R Y, Concha-Barrientos M, *et al.* The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *American Journal of Industrial Medicine*, 2005, **48**(6): 446-458

[7] Housley G D, Morton-Jones R, Vljakovic S M, *et al.* ATP-gated ion channels mediate adaptation to elevated sound levels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(18): 7494-7499

[8] Matsubara A, Laake J H, Davanger S, *et al.* Organization of AMPA receptor subunits at a glutamate synapse: a quantitative immunogold analysis of hair cell synapses in the rat organ of Corti.

- Journal of Neuroscience, 1996, **16**(14): 4457-4467
- [9] Puel J L, Ruel J, Gervais d'Aldin C, *et al.* Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport*, 1998, **9**(9): 2109-2114
- [10] Lin C Y, Wu J L, Shih T S, *et al.* N-Acetyl-cysteine against noise-induced temporary threshold shift in male workers. *Hearing Research*, 2010, **269**(1-2): 42-47
- [11] Dallos P, Harris, Özdamar Ö, *et al.* Behavioral, compound action potential, and single unit thresholds: relationship in normal and abnormal ears. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1978, **64**(1): 151-157
- [12] Jia S, Yang S, Guo W, *et al.* Fate of mammalian cochlear hair cells and stereocilia after loss of the stereocilia. *Journal of Neuroscience*, 2009, **29**(48): 15277-15285
- [13] Yamane H, Nakai Y, Takayama M, *et al.* Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma. *European Archives Oto-rhino-laryngology*, 1995, **252**(8): 504-508
- [14] Ohlemiller K K, McFadden S L, Ding D L, *et al.* Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise-induced hearing loss. *Audiology & Neuro-otology*, 1999, **4**(5): 237-246
- [15] Han S, Du Z, Liu K, *et al.* Nicotinamide riboside protects noise-induced hearing loss by recovering the hair cell ribbon synapses. *Neuroscience Letters*, 2020, **725**: 134910
- [16] Batandier C, Leverve X, Fontaine E. Opening of the mitochondrial permeability transition pore induces reactive oxygen species production at the level of the respiratory chain complex I. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, **279**(17): 17197-17204
- [17] Fridberger A, Flock A, Ulfendahl M, *et al.* Acoustic overstimulation increases outer hair cell Ca^{2+} concentrations and causes dynamic contractions of the hearing organ. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(12): 7127-7132
- [18] Esterberg R, Hailey D W, Rubel E W, *et al.* ER-mitochondrial calcium flow underlies vulnerability of mechanosensory hair cells to damage. *Journal of Neuroscience*, 2014, **34**(29): 9703-9719
- [19] Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 2002, **82**(1): 47-95
- [20] Yamashita D, Jiang H Y, Schacht J, *et al.* Delayed production of free radicals following noise exposure. *Brain Research*, 2004, **1019**(1-2): 201-209
- [21] Wu F, Xiong H, Sha S. Noise-induced loss of sensory hair cells is mediated by ROS/AMPK α pathway. *Redox Biology*, 2020, **29**: 101406
- [22] Kurabi A, Keithley E M, Housley G D, *et al.* Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hearing Research*, 2017, **349**: 129-137
- [23] Keithley E M, Wang X, Barkdull G C. Tumor necrosis factor alpha can induce recruitment of inflammatory cells to the cochlea. *Otology & Neurotology*, 2008, **29**(6): 854-859
- [24] Wakabayashi K, Fujioka M, Kanzaki S, *et al.* Blockade of interleukin-6 signaling suppressed cochlear inflammatory response and improved hearing impairment in noise-damaged mice cochlea. *Neuroscience Research*, 2010, **66**(4): 345-352
- [25] Hill K, Yuan H, Wang X, *et al.* Noise-induced loss of hair cells and cochlear synaptopathy are mediated by the activation of AMPK. *Journal of Neuroscience*, 2016, **36**(28): 7497-7510
- [26] Miller J D, Watson C S, Covell W P. Deafening effects of noise on the cat. *Acta Oto-Laryngologica Suppl*, 1963, **176**: 1-91
- [27] Kujawa S G, Liberman M C. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. *Journal of Neuroscience*, 2009, **29**(45): 14077-14085
- [28] Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *Journal of Neuroscience*, 2011, **31**(38): 13452-13457
- [29] Sturm J J, Zhang-Hooks Y X, Roos H, *et al.* Noise Trauma-Induced behavioral gap detection deficits correlate with reorganization of excitatory and inhibitory local circuits in the inferior colliculus and are prevented by acoustic enrichment. *Journal of Neuroscience*, 2017, **37**(26): 6314-6330
- [30] Berger J I, Coomber B, Hill S, *et al.* Effects of the cannabinoid CB1 agonist ACEA on salicylate ototoxicity, hyperacusis and tinnitus in guinea pigs. *Hearing Research*, 2017, **356**: 51-62
- [31] Qiu C, Salvi R, Ding D, *et al.* Inner hair cell loss leads to enhanced response amplitudes in auditory cortex of unanesthetized chinchillas: evidence for increased system gain. *Hearing Research*, 2000, **139**(1-2): 153-171
- [32] Wang J, Salvi R J, Powers N. Plasticity of response properties of inferior colliculus neurons following acute cochlear damage. *Journal of Neurophysiology*, 1996, **75**(1): 171-183
- [33] Alkhatib A, Biebel U W, Smolders J W. Reduction of inhibition in the inferior colliculus after inner hair cell loss. *Neuroreport*, 2006, **17**(14): 1493-1497
- [34] Anderson L A, Hesse L L, Pilati N, *et al.* Increased spontaneous firing rates in auditory midbrain following noise exposure are specifically abolished by a Kv3 channel modulator. *Hearing Research*, 2018, **365**: 77-89
- [35] Wei W, Shi X, Xiong W, *et al.* RNA-seq profiling and co-expression network analysis of long noncoding RNAs and mRNAs reveal novel pathogenesis of noise-induced hidden hearing loss. *Neuroscience*, 2020, **434**: 120-135
- [36] Ward W D, Glorig A, Sklar D L. Dependence of temporary threshold shift at 4 kc on intensity and time. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1958, **30**(10): 944-954
- [37] Finneran J J. Noise-induced hearing loss in marine mammals: a review of temporary threshold shift studies from 1996 to 2015. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 2015, **138**(3): 1702-1726
- [38] Zhang X, Ni Y, Liu Y, *et al.* Screening of noise-induced hearing loss (NIHL)-associated SNPs and the assessment of its genetic susceptibility. *Environmental Health*, 2019, **18**(1): 30
- [39] Erway L C, Shiau Y W, Davis R R, *et al.* Genetics of age-related hearing loss in mice. III. Susceptibility of inbred and F1 hybrid strains to noise-induced hearing loss. *Hearing Research*, 1996,

- 93(1-2): 181-187
- [40] Davis R R, Kozel P, Erway L C. Genetic influences in individual susceptibility to noise: a review. *Noise & Health*, 2003, **5**(20): 19-28
- [41] Le Prell C G, Gagnon P M, Bennett D C, *et al.* Nutrient-enhanced diet reduces noise-induced damage to the inner ear and hearing loss. *Translational Research*, 2011, **158**(1): 38-53
- [42] Henry K R, Chole R A. Hypothermia protects the cochlea from noise damage. *Hearing Research*, 1984, **16**(3): 225-230
- [43] Tachibana M, Yamamichi I, Nakae S, *et al.* The site of involvement of hypertension within the cochlea: a comparative study of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Oto-Laryngologica*, 1984, **97**(3): 257-265
- [44] Makishima K, Tanaka K. Pathological changes of the inner ear and central auditory pathway in diabetics. *Annals of Otology Rhinology & Laryngology*, 1971, **80**(2): 218-228
- [45] Luo Y, Qu T, Song Q, *et al.* Repeated moderate sound exposure causes accumulated trauma to cochlear ribbon synapses in mice. *Neuroscience*, 2020, **429**: 173-184
- [46] Meltser I, Cederroth C R, Basinou V, *et al.* TrkB-mediated protection against circadian sensitivity to noise trauma in the murine cochlea. *Current Biology*, 2014, **24**(6): 658-663
- [47] Kemp D T. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *British Medical Bulletin*, 2002, **63**: 223-241
- [48] Santarelli R, Del Castillo I, Rodríguez-Ballesteros M, *et al.* Abnormal cochlear potentials from deaf patients with mutations in the otoferlin gene. *Journal of Association Research Otolaryngology*, 2009, **10**(4): 545-556
- [49] Schuknecht H F, Woellner R C. An experimental and clinical study of deafness from lesions of the cochlear nerve. *Journal of Laryngology Otolaryngology*, 1955, **69**(2): 75-97
- [50] Lobarinas E, Salvi R, Ding D. Insensitivity of the audiogram to carboplatin induced inner hair cell loss in chinchillas. *Hearing Research*, 2013, **302**: 113-120
- [51] Amorim M C P, de Jong K, Fonseca P J, *et al.* Noise can affect acoustic communication and subsequent spawning success in fish. *Environmental Pollution*, 2018, **237**: 814-823
- [52] Slabbekoorn H, Bouton N, van Opzeeland I, *et al.* A noisy spring: the impact of globally rising underwater sound levels on fish. *Trends in Ecology & Evolution*, 2010, **25**(7): 419-427
- [53] Liu M, Wei Q W, Du H, *et al.* Ship noise-induced temporary hearing threshold shift in the Chinese sucker *Myxocyprinus asiaticus* (Bleeker, 1864). *Journal of Applied Ichthyology*, 2013, **29**: 1416-1422
- [54] Schulz-Mirbach T, Ladich F, Plath M, *et al.* Enigmatic ear stones: what we know about the functional role and evolution of fish otoliths. *Biological Reviews of Cambridge Philosophical Society*, 2019, **94**(2): 457-482
- [55] Mélotte G, Parmentier E, Michel C, *et al.* Hearing capacities and morphology of the auditory system in Serrasalmidae (Teleostei: Otophysi). *Scientific Reports*, 2018, **8**(1): 1281
- [56] Monroe J D, Rajadinakaran G, Smith M E. Sensory hair cell death and regeneration in fishes. *Front Cell Neuroscience*, 2015, **9**: 131
- [57] Bang P I, Sewell W F, Malicki J J. Morphology and cell type heterogeneities of the inner ear epithelia in adult and juvenile zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Comparative Neurology*, 2001, **438**(2): 173-190
- [58] Scholik A R, Yan H Y. Effects of underwater noise on auditory sensitivity of a cyprinid fish. *Hearing Research*, 2001, **152**(1-2): 17-24
- [59] Ladich F, Fay R R. Auditory evoked potential audiometry in fish. *Reviews in Fish Biology and Fisheries*, 2013, **23**(3): 317-364
- [60] Popper A N, Clarke N L. The auditory system of the goldfish (*Carassius auratus*): effects of intense acoustic stimulation. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1976, **53**(1): 11-18
- [61] Smith M E, Kane A S, Popper A N. Noise-induced stress response and hearing loss in goldfish (*Carassius auratus*). *Journal of Experimental Biology*, 2004, **207**(Pt 3): 427-435
- [62] Smith M E, Coffin A B, Miller D L, *et al.* Anatomical and functional recovery of the goldfish (*Carassius auratus*) ear following noise exposure. *Journal of Experimental Biology*, 2006, **209**(Pt 21): 4193-4202
- [63] Nissen A C, Vetter B J, Rogers L S, *et al.* Impacts of broadband sound on silver (*Hypophthalmichthys molitrix*) and bighead (*H. nobilis*) carp hearing thresholds determined using auditory evoked potential audiometry. *Fish Physiology and Biochemistry*, 2019, **45**(5): 1683-1695
- [64] Smith M E, Kane A S, Popper A N. Acoustical stress and hearing sensitivity in fishes: does the linear threshold shift hypothesis hold water?. *Journal of Experimental Biology*, 2004, **207**(Pt 20): 3591-3602
- [65] Smith M E, Schuck J B, Gilley R R, *et al.* Structural and functional effects of acoustic exposure in goldfish: evidence for tonotopy in the teleost saccule. *BMC Neuroscience*, 2011, **12**: 19
- [66] Smith M E. Relationship between hair cell loss and hearing loss in fishes. *Advances in Experimental Medicine Biology*, 2016, **875**: 1067-1074
- [67] Saunders J C. The role of hair cell regeneration in an avian model of inner ear injury and repair from acoustic trauma. *ILAR Journal*, 2010, **51**(4): 326-337
- [68] Janesick A S, Heller S. Stem cells and the bird cochlea-where is everybody?. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, **9**(4): a033183
- [69] Zeyl J N, den Ouden O, Köppl C, *et al.* Infrasonic hearing in birds: a review of audiometry and hypothesized structure-function relationships. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*. 2020, **75**(4): 1036-1054
- [70] Köppl C. Birds--same thing, but different? Convergent evolution in the avian and mammalian auditory systems provides informative comparative models. *Hearing Research*, 2011, **273**(1-2): 65-71
- [71] Saunders J, Dooling R. Noise-induced threshold shift in the parakeet (*Melopsittacus undulatus*). *Proc the Natl Acad Sci USA*, 1974, **71**(5): 1962-1965
- [72] Saunders J C, Torsiglieri A J, DeDio R M. The growth of hearing

- loss in neonatal chicks exposed to intense pure tones. Hearing Research, 1993, **69**(1-2): 25-34
- [73] Ryals B M, Dooling R J, Westbrook E, *et al.* Avian species differences in susceptibility to noise exposure. Hearing Research, 1999, **131**(1-2): 71-88
- [74] Rubel E W, Ryals B M. Development of the place principle: acoustic trauma. Science, 1983, **219**(4584): 512-514
- [75] Corwin J T, Cotanche D A. Regeneration of sensory hair cells after acoustic trauma. Science, 1988, **240**(4860): 1772-1774
- [76] Woolley S M, Wissman A M, Rubel E W. Hair cell regeneration and recovery of auditory thresholds following aminoglycoside ototoxicity in *Bengalese finches*. Hearing Research, 2001, **153**(1-2): 181-195
- [77] Ryals B M, Rubel E W. Hair cell regeneration after acoustic trauma in adult Coturnix quail. Science, 1988, **240**(4860): 1774-1776
- [78] Smolders J W. Functional recovery in the avian ear after hair cell regeneration. Audiology & Neuro-otology, 1999, **4**(6): 286-302
- [79] Park T, Fitzgerald E M, Evans A R. Ultrasonic hearing and echolocation in the earliest toothed whales. Biology Letters, 2016, **12**(4): 20160060
- [80] Park T, Mennecart B, Costeur L, *et al.* Convergent evolution in toothed whale cochleae. BMC Evolutionary Biology, 2019, **19**(1): 195
- [81] Nummela S, Thewissen J G, Bajpai S, *et al.* Sound transmission in archaic and modern whales: anatomical adaptations for underwater hearing. Anatomical Record, 2007, **290**(6): 716-733
- [82] Vater M, Kössl M. Comparative aspects of cochlear functional organization in mammals. Hearing Research, 2011, **273**(1-2): 89-99
- [83] Solntseva G N, Rodionov V A. Structural and functional organization of sound generation and sound perception organs in dolphins. Doklady Biological Sciences, 2007, **417**: 476-479
- [84] Kastak D, Reichmuth C, Holt M M, *et al.* Onset, growth, and recovery of in-air temporary threshold shift in a California sea lion (*Zalophus californianus*). Journal of the Acoustical Society America, 2007, **122**(5): 2916-2924
- [85] Kastelein R A, Schop J, Gransier R, *et al.* Frequency of greatest temporary hearing threshold shift in harbor porpoises (*Phocoena phocoena*) depends on the noise level. Journal of the Acoustical Society America, 2014, **136**(3): 1410
- [86] Popov V V, Supin A Y, Rozhnov V V, *et al.* Hearing threshold shifts and recovery after noise exposure in beluga whales, *Delphinapterus leucas*. Journal of Experimental Biology, 2013, **216**(Pt9): 1587-1596
- [87] Finneran J J, Schlundt C E, Branstetter B, *et al.* Assessing temporary threshold shift in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) using multiple simultaneous auditory evoked potentials. Journal of the Acoustical Society America, 2007, **122**(2): 1249-1264
- [88] Kastelein R A, Helder-Hoek L, Gransier R. Frequency of greatest temporary hearing threshold shift in harbor seals (*Phoca vitulina*) depends on fatiguing sound level. Journal of the Acoustical Society America, 2019, **145**(3): 1353
- [89] Kastelein R A, Gransier R, Marijt M A, *et al.* Hearing frequency thresholds of harbor porpoises (*Phocoena phocoena*) temporarily affected by played back offshore pile driving sounds. Journal of the Acoustical Society America, 2015, **137**(2): 556-564
- [90] Reichmuth C, Sills J M, Mulsow J, *et al.* Long-term evidence of noise-induced permanent threshold shift in a harbor seal (*Phoca vitulina*). Journal of the Acoustical Society America, 2019, **146**(4): 25-52
- [91] Simmons A M, Hom K N, Warnecke M, *et al.* Broadband noise exposure does not affect hearing sensitivity in big brown bats (*Eptesicus fuscus*). Journal of Experimental Biology, 2016, **219**(Pt 7): 1031-1040
- [92] Ryan A, Bone R C. Noise-induced threshold shift and cochlear pathology in the Mongolian gerbil. Journal of the Acoustical Society America, 1978, **63**(4): 1145-1151
- [93] Carder H M, Miller J D. Temporary threshold shifts from prolonged exposure to noise. Journal of Speech and Hearing Research, 1972, **15**(3): 603-623
- [94] Liberman M C, Dodds L W. Single-neuron labeling and chronic cochlear pathology. III. Stereocilia damage and alterations of threshold tuning curves. Hearing Research, 1984, **16**(1): 55-74
- [95] Boettcher F A. Auditory brain-stem response correlates of resistance to noise-induced hearing loss in Mongolian gerbils. Journal of the Acoustical Society America, 1993, **94**(6): 3207-3214
- [96] Subramaniam M, Henderson D, Spongr V P. Protection from noise induced hearing loss: is prolonged 'conditioning' necessary?. Hearing Research, 1993, **65**(1-2): 234-239
- [97] Canlon B, Borg E, Flock A. Protection against noise trauma by pre-exposure to a low level acoustic stimulus. Hearing Research, 1988, **34**(2): 197-200
- [98] Bohne B A, Yohman L, Gruner M M. Cochlear damage following interrupted exposure to high-frequency noise. Hearing Research, 1987, **29**(2-3): 251-264
- [99] Canlon B, Löfstrand P, Borg E. Ultrastructural changes in the presynaptic region of outer hair cells after acoustic stimulation. Neuroscience Letters, 1993, **150**(1): 103-106
- [100] Wang Y, Hirose K, Liberman M C. Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. Journal of the Association for Research Otolaryngology, 2002, **3**(3): 248-268
- [101] Jensen J B, Lysaght A C, Liberman M C, *et al.* Immediate and delayed cochlear neuropathy after noise exposure in pubescent mice. Plos One, 2015, **10**(5): e0125160
- [102] Lin H W, Furman A C, Kujawa S G, *et al.* Primary neural degeneration in the Guinea pig cochlea after reversible noise-induced threshold shift. Journal of the Association for Research Otolaryngology, 2011, **12**(5): 605-616
- [103] Hickox A E, Larsen E, Heinz M G, *et al.* Translational issues in cochlear synaptopathy. Hearing Research, 2017, **349**: 164-171
- [104] Furman A C, Kujawa S G, Liberman M C. Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. Journal of Neurophysiology, 2013, **110**(3): 577-586

- [105] Bourien J, Tang Y, Batrel C, *et al.* Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. *Journal of Neurophysiology*, 2014, **112**(5): 1025-1039
- [106] Stamatakis S, Francis H W, Lehar M, *et al.* Synaptic alterations at inner hair cells precede spiral ganglion cell loss in aging C57BL/6J mice. *Hearing Research*, 2006, **221**(1-2): 104-118
- [107] Liberman M C. Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1978, **63**(2): 442-455
- [108] Liberman M C. Noise-induced and age-related hearing loss: new perspectives and potential therapies. *F1000 Research*, 2017, **6**: 927
- [109] Bakay W M H, Anderson L A, Garcia-Lazaro J A, *et al.* Hidden hearing loss selectively impairs neural adaptation to loud sound environments. *Nature Communications*, 2018, **9**(1): 42-98
- [110] Fernandez K A, Guo D, Micucci S, *et al.* Noise-induced cochlear synaptopathy with and without sensory cell loss. *Neuroscience*, 2020, **427**: 43-57
- [111] Yang S M, Chen W, Guo W W, *et al.* Regeneration of stereocilia of hair cells by forced Atoh1 expression in the adult mammalian cochlea. *Plos One*, 2012, **7**(9): e46355
- [112] Cox B C, Chai R, Lenoir A, *et al.* Spontaneous hair cell regeneration in the neonatal mouse cochlea *in vivo*. *Development*, 2014, **141**(4): 816-829
- [113] Jakobsen L, Brinkløv S, Surlykke A. Intensity and directionality of bat echolocation signals. *Frontiers in Physiology*, 2013, **4**: 89
- [114] Kloepper L N, Linnenschmidt M, Blowers Z, *et al.* Estimating colony sizes of emerging bats using acoustic recordings. *R Soc Open Sci*, 2016, **3**(3): 160022
- [115] Simmons A M, Boku S, Riquimaroux H, *et al.* Auditory brainstem responses of Japanese house bats (*Pipistrellus abramus*) after exposure to broadband ultrasonic noise. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2015, **138**(4): 2430-2437
- [116] Hom K N, Linnenschmidt M, Simmons J A, *et al.* Echolocation behavior in big brown bats is not impaired after intense broadband noise exposures. *Journal of Experimental Biology*, 2016, **219**(Pt 20): 3253-3260
- [117] Simmons A M, Hom K N, Simmons J A. Big brown bats (*Eptesicus fuscus*) maintain hearing sensitivity after exposure to intense band-limited noise. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2017, **141**(3): 1481
- [118] 徐娜, 付子英, 陈其才. 恒频-调频蝙蝠特化的听觉系统对回声定位的适应. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(6): 542-550
Xu N, Fu Z Y, Chen Q C. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(6): 542-550
- [119] Schnitzler H U. Control of doppler shift compensation in the greater horseshoe bat, *Rhinolophus ferrumequinum*. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 1973, **82**: 79-92
- [120] Schuller G, Pollak G. Disproportionate frequency representation in the inferior colliculus of doppler-compensating greater horseshoe bats: Evidence for an acoustic fovea. *Journal of Comparative Physiology*, 1979, **132**: 47-54
- [121] Suga N, Niwa H, Taniguchi I. Representation of biosonar information in the auditory cortex of the mustached bat, with emphasis on representation of target velocity information // Ewert J P, Capranica R R, Ingle D J. *Advances in Vertebrate Neuroethology*. New York: Plenum Press, 1983: 829-867
- [122] Ward W D. Recovery from high values of temporary threshold shift. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1960, **32**(4): 497-500
- [123] Fernandez K A, Jeffers P W, Lall K, *et al.* Aging after noise exposure: acceleration of cochlear synaptopathy in "recovered" ears. *Journal of Neuroscience*, 2015, **35**(19): 7509-7520
- [124] Valderrama J T, Beach E F, Yeend I, *et al.* Effects of lifetime noise exposure on the middle-age human auditory brainstem response, tinnitus and speech-in-noise intelligibility. *Hearing Research*, 2018, **365**: 36-48
- [125] Fulbright A N C, Le Prell C G, Griffiths S K, *et al.* Effects of recreational noise on threshold and suprathreshold measures of auditory function. *Seminars in Hearing*, 2017, **38**(4): 298-318
- [126] Estivill X, Govea N, Barceló E, *et al.* Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *American Journal of Human Genetics*, 1998, **62**(1): 27-35
- [127] Sue C M, Tanji K, Hadjigeorgiou G, *et al.* Maternally inherited hearing loss in a large kindred with a novel T7511C mutation in the mitochondrial DNA tRNA(Ser(UCN)) gene. *Neurology*, 1999, **52**(9): 1905-1908
- [128] Rabinowitz P M, Pierce Wise J Sr, Hur Mobo B, *et al.* Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers. *Hearing Research*, 2002, **173**(1-2): 164-171
- [129] Sakaguchi H, Tokita J, Müller U, *et al.* Tip links in hair cells: molecular composition and role in hearing loss. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2009, **17**(5): 388-393
- [130] Sliwinska-Kowalska M, Pawelczyk M. Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: a human studies review. *Mutation Research*, 2013, **752**(1): 61-65
- [131] Lim H H, Jenkins O H, Myers M W, *et al.* Detection of HSP 72 synthesis after acoustic overstimulation in rat cochlea. *Hearing Research*, 1993, **69**(1-2): 146-150
- [132] Chen W, Jongkamonwivat N, Abbas L, *et al.* Restoration of auditory evoked responses by human ES-cell-derived otic progenitors. *Nature*, 2012, **490**(7419): 278-282

Research Progress in Species Differences and Underlying Physiological Mechanism of Noise-induced Hearing Loss*

CUI Zhong-Dan**, WU Jing**, TANG Jia, CHEN Qi-Cai, FU Zi-Ying***

(College of Life Sciences, Hubei Key Laboratory of Genetic Regulation and Integrative Biology, Central China Normal University, Wuhan 430079, China)

Abstract Noise widely exists in animals and human everyday life, it has negative influence on animals from invertebrates to mammals, and even human beings. High level noise can cause damage to auditory structure and function, decrease auditory neural sensitivity and behavioral acuity, and even lead to noise-induced hearing loss (NIHL). In this review, we summarized influence impacts and classification of NIHL, and possible mechanisms underlying the NIHL. Previous research on NIHL showed that the NIHL was related to postsynaptic terminals swelling, reversible excitotoxicity induced by glutamate and reactive oxygen species (ROS) evoked oxidative stress, cell apoptosis, synaptic ribbons damage and increasing express level of mRNA of guanine nucleotide binding protein alpha stimulating (GNAS) and their upstream lncRNAs Sept7. We further compared the differences in hearing loss among different species, and found that all species exhibited various degree of hearing loss after noise exposure excepting the echolocation bats. The fishes and birds can quickly recover from the hearing damage because their hair cells have the ability to regenerate. Comparing with the rodent which is more susceptible to noise influence, the echolocation cetacean have a small temporary threshold shift (TTS) after high intensity noise exposure, and the specialized inner ear structure is thought to be the possible reason. It is interesting that the echolocation bat do not exhibit TTS even exposed to high intensity noise, which is thought to be an adaption to their living environment, and forward studies on the underlying neurophysiological mechanisms will help us fully understand and solve the NIHL. These conclusions indicated that comparative physiological study on different species can help us deeply reveal the mechanism underlying NIHL, and provide a reference for hearing protection and repairing of noise induced hearing loss.

Key words noise-induced hearing loss, temporary threshold shift, permanent threshold shift, hidden hearing loss, hair cell, species differences, physiological mechanism

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0230

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31200832, 31772454), Hubei Provincial Natural Science Foundation of China (2019CFB758) and the Fundamental Research Funds for Central Universities (CCNU20TS018).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-27-67867229, E-mail: ccnuфуzy@mail.ccnu.edu.cn

Received: August 20, 2020 Accepted: September 21, 2020