

本文引文格式:唐薇,凌赛泳,向澎,等.不同强度白噪声建立噪声性耳鸣动物模型效果比较及对听皮层生长相关蛋白-43表达的影响[J].右江民族医学院学报,2023,45(2):259-262,286.

【论著与临床报道】

不同强度白噪声建立噪声性耳鸣动物模型效果比较 及对听皮层生长相关蛋白-43表达的影响

唐薇¹,凌赛泳²,向澎³,胡玉琳¹,路雪妍³,林世童¹,刘津³

- (1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院儿童保健康复科,广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科,广西 百色 533000)

摘要:目的 探究适宜的噪声性耳鸣动物模型构建方法及生长相关蛋白-43(growth associated protein,GAP-43)在耳鸣产生中的作用。**方法** 将54只C57小鼠随机分为对照组、BBN-90dB实验组、BBN-100dB实验组,各组18只。这3组在噪声暴露后3 d、7 d、14 d进行听觉惊跳反射间隔前刺激抑制(GPIAS)检测,每组6只。分别采用90dB SPL、100dB SPL宽频带白噪声对BBN-90dB实验组、BBN-100dB实验组的C57小鼠进行单次噪声暴露2 h,随后按照时间点进行GPIAS检测以判断是否出现耳鸣行为。在检测结束后3 d组、7 d组及14 d组采用Western Blot方法检测各组听皮层中GAP-43表达变化。**结果** 与对照组相比,在90dB SPL宽频带白噪声的条件下,C57小鼠的GPIAS%值在噪声暴露后3 d、7 d、14 d均降低($P < 0.05$)。但100dB SPL宽频带白噪声使C57小鼠的GPIAS%值较前者下降更为显著($P < 0.01$)。听皮层GAP-43表达较同期对照组而言,在噪声暴露后3 d、14 d于BBN-90dB组中呈升高趋势($P < 0.05$),在BBN-100dB组中于噪声暴露后3 d、7 d、14 d升高更为明显($P < 0.01$)。**结论** 100dB SPL宽频带白噪声可能更适合高效、便捷地构建噪声性耳鸣动物模型,同时噪声可能通过上调GAP-43的表达,对耳鸣发生发展产生影响。

关键词:耳鸣;动物模型;反射;惊跳;GAP-43蛋白

中图分类号:R764.45 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2023)02-0259-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.02.016

Comparison of animal models of noise-induced tinnitus established by white noise of different intensities and its effect on the expression of growth-associated protein-43 in auditory cortex

Tang Wei¹, Ling Saiyong², Xiang Peng³, Hu Yulin¹, Lu Xueyan³, Lin Shitong¹, Liu Jin³

- (1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Department of Child Health and Rehabilitation, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore a suitable method for establishing noise-induced tinnitus animal model and the role of growth associated protein (GAP-43) in the occurrence of tinnitus. **Methods** Fifty-four C57 mice were randomly divided into control group, BBN-90dB experimental group and BBN-100dB experimental

基金项目:右江民族医学院附属医院2019年度第一批高层次人才科研项目(R20196318)

第一作者简介:唐薇(1997-),女,在读硕士研究生,研究方向:耳鸣机制的基础研究,E-mail:20201002098@stu.yjmcn.edu.cn

通讯作者简介:刘津(1983-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:噪声性耳鸣的基础研究,E-mail:1215@ymcn.edu.cn

group, with 18 mice in each group. Gap prepulse inhibition of acoustic startle (GPIAS) tests were performed for three groups at 3, 7 and 14 days after noise exposure, with 6 mice in each group. C57 mice in BBN-90dB group and BBN-100dB group were exposed to 90dB SPL and 100dB SPL broadband white noise for 2 hours respectively, and then GPIAS were performed at time points to determine whether tinnitus occurred. After the detection, Western Blot was used to detect the expression changes of GAP-43 in auditory cortex in 3-day, 7-day and 14-day groups. **Results** Compared with the control group, the GPIAS% value of C57 mice exposed to 90dB SPL broadband white noise decreased at 3, 7, and 14 days after noise exposure ($P < 0.05$). However, the GPIAS% value of C57 mice exposed to 100dB SPL broadband white noise decreased more significantly than the former ($P < 0.01$). Compared with the control group, the expression of GAP-43 increased in BBN-90dB group at 3 and 14 days after noise exposure ($P < 0.05$), and increased more significantly in BBN-100dB group at 3, 7 and 14 days after noise exposure ($P < 0.01$). **Conclusion** 100dB SPL broadband white noise may be more efficient and convenient to establish noise-induced tinnitus animal models, and noise may affect the occurrence and development of tinnitus by up-regulating the expression of GAP-43.

Key words: tinnitus; animal model; reflect, startle; growth associated protein-43

耳鸣是指患者在无外界声学刺激的前提下,在耳内或者颅内感受的异常声音。据研究表明,全球有7.4亿成年人被耳鸣影响,且患病率随年龄增加正逐年上升^[1]。耳鸣患者伴或者不伴听力下降,注意力不集中等不良心理反应,并存在明显睡眠障碍,同时增加对压力源的敏感度,从而对个人生活和情绪造成严重影响^[2]。耳鸣发病机制复杂多样,虽有众多学说,但目前尚未被完全定论,因而治疗效果往往不尽如人意。

近年来通过水杨酸等药物诱导结合“饮水抑制”等行为学检测方法构建的耳鸣动物模型被广泛应用,虽有利于开展耳鸣致病机制研究,但结合临床患者就诊原因分析,暂未发现经由水杨酸等药物导致的耳鸣症状^[3],并且“饮水抑制”这类行为学方法用以判断耳鸣行为过于主观且成本高、效率低、缺乏敏感性^[4]。而噪声已然是世界公认七大危害之一,可对听觉系统、大脑边缘系统等多系统造成损伤,进而影响听觉、记忆等多方面能力^[5],因此从实践角度出发,噪声诱导耳鸣动物模型更具有临床探究意义,再结合听觉惊跳反射间隔前刺激抑制实验(gap prepulse inhibition of acoustic startle, GPIAS)这一无损害的检测方法,可更客观、灵敏反应动物是否存在耳鸣行为。

生长相关蛋白-43(growth associated protein, GAP-43)作为一种与神经发育、突触可塑性等高度相关的特异性蛋白,主要分布于大小脑、脊髓等自主神经系统的神经元内,可认为是研究神经可塑性变化的重要标志物之一^[6]。部分结果表明听觉中枢功能重塑化与耳鸣的发生发展可能密切相关^[7],而听皮层作为听觉传导通路中的关键部分,其产生的变化对于中枢机制的探究至关重要。但目前在噪音诱导的耳鸣动物模型中,对听皮层内 GAP-43 表达变化的报道仍然较少,因此为进一步探究耳鸣时中枢的病理生理变化,噪音

暴露后听皮层是否产生功能重塑化的改变进行观察,并探究相关临床意义。

本研究通过不同强度宽频带白噪声诱导动物产生耳鸣,并结合 GPIAS 实验判断动物是否出现耳鸣行为,同时观察听皮层内 GAP-43 的表达变化,一方面可分析比较得出优质、稳定的耳鸣动物模型,另一方面可进一步验证听觉中枢功能重塑化与耳鸣发生发展的关系。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 54 只 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠,年龄为 6~8 周。体重约 18~20 g。排除中耳及内耳疾病后纳为本次实验对象,动物购自北京维通利华实验动物技术有限公司。许可证号为:SCXK(粤)2022-0063。本实验由右江民族医学院实验动物伦理审查委员会批准开展。

1.1.2 试剂与仪器 惊跳反射实验系统(Med Associates),声级计(北京声望声电技术有限公司),信号发生器(北京声望声电技术有限公司),音响(HARMAN International)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 将 54 只 C57 小鼠从 1~54 编号,从随机数字表中任一行任一列开始,依次读取 3 位数作为随机数录于编号下,再将全部随机数从小到大进行排序号,规定序号 1~18 号为对照组(未噪音暴露, Control),19~36 号为 BBN-90dB 组、37~54 号为 BBN-100dB 组,每组各 18 只小鼠。三组小鼠使用不同强度宽频带白噪声进行噪音暴露后于暴露后 3 d(P3 组)、7 d(P7 组)、14 d(P14 组)的不同时间节点分别进行 GPIAS 检测,每组 6 只小鼠,如图 1 所示。

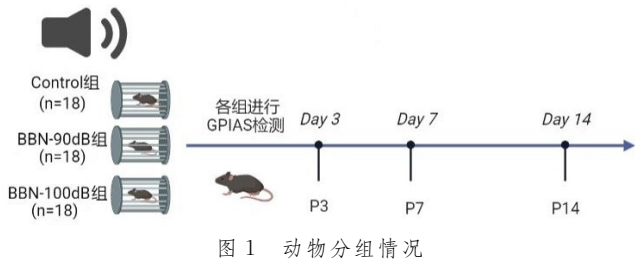
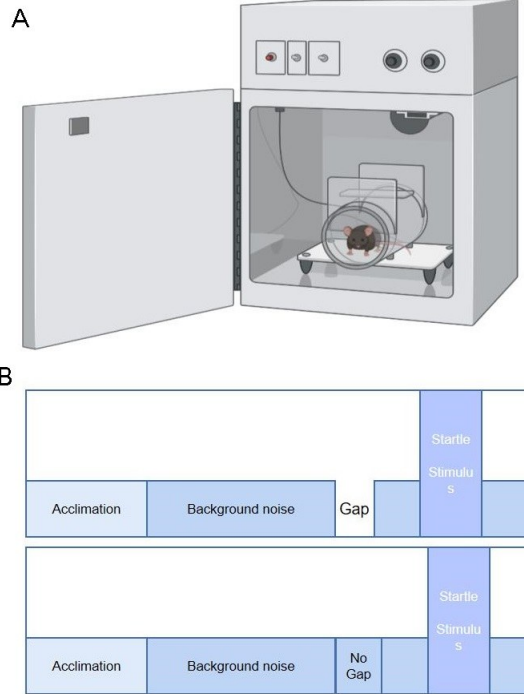


图 1 动物分组情况

1.2.2 噪音暴露 首先将 BBN-90dB 组中 C57 小鼠置于标准隔音室内采用 90dB SPL 的宽频带白噪声 (broad-band white noise, BBN) 进行噪声单次暴露 2 h, 在暴露时将 C57 小鼠分别单只放置在一个由 4.5 cm×4.5 cm×8 cm 大小制成的铁丝笼内, 该笼可在不影响声音传播的基础上使小鼠保有一定程度的自由活动, 以避免暴露期间实验动物相互影响入耳声强, 同时防止小鼠相互的撕咬。音响置于笼子前方, 噪声暴露前使用已通过广西壮族自治区计量检测研究院校准和检测合格的声级计对暴露的声音强度进行校准, 校准时声级计的探头须在笼子周边各处进行测量, 以便确认达到实验所需的声强。然后将 BBN-100dB 组的 C57 小鼠使用同样的方式以 100dB SPL 的宽频带白噪声进行单次噪声暴露 2 h, 最后将对照组中 C57 小鼠同样单只置于自制笼内于标准隔音室放置 2 h, 在此过程中音响处于关闭状态, 暴露结束后将所有小鼠送至实验动物中心分笼饲养至各时间节点后进行检测。

1.2.3 耳鸣行为学检测 通过以 GPIAS 实验对本次实验中的小鼠进行耳鸣行为学检测。该检测在标准隔音室内的一个隔音箱内进行, 首先在检测时将小鼠单只置于一个有多个孔洞的树脂玻璃动物固定装置内限制其活动。在检测开始前小鼠在黑暗无声环境下于动物固定装置里适应约 5 min, 随后开始正式检测。该设备可通过固定装置下方灵敏的压电传感器, 如图 2A 所示, 将小鼠在检测时受到惊跳反射刺激后的肌肉动作幅度转化成为相应的波形并自动计算出波幅。GPIAS 实验由 30 个有前间隔刺激实验 (gap) 和 30 个无前间隔刺激 (nogap) 实验组成, 两者被随机引入, 如图 2B 所示。耳鸣的行为学检测以 GPIAS 抑制率作为检测指标, 即 $GPIAS \text{ 抑制率} (GPIAS\%) = (AvgT_{\text{nogap}} - AvgT_{\text{gap}}) / AvgT_{\text{nogap}} \times 100\%$ 。其中 $AvgT_{\text{nogap}}$ 为无前间隔刺激时诱发的惊跳反射波幅, $AvgT_{\text{gap}}$ 为有前间隔刺激时诱发的惊跳反射波幅。

1.2.4 Western Blot 在耳鸣行为学检测结束后, 按照分组的时间节点, 分离小鼠听皮层组织, 放置于冻存管中, 用液氮急速冷冻, 随后用研钵磨碎听皮层组织, 蛋白提取试剂盒提取总蛋白, BCA 法测定总蛋白浓度, 随后进行 10% SDS-PAGE 电泳分离分子量不同的



注: A. 惊跳反射系统仪器; B. GPIAS 实验具体过程。

图 2 惊跳反射系统及 GPIAS 实验过程示意图

蛋白, 再转印至 PVDF 膜上, 用快速封闭液封闭, 4℃ 条件下抗孵育过夜, 之后用 TBST 洗膜 3 遍, 再在室温条件下孵育二抗 1 h, 最后用 TBST 洗膜 3 遍, 采用 ECL 法发光显影, 保存图片后再用 ImageJ 软件分析数据。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析, 所有计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 各组显著性检验使用单因素方差分析, 两两比较方差齐性使用 LSD-*t*, 若方差不齐, 则使用 Dunnett's *T*3 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耳鸣行为学检测 与对照组相比, 在 90dB SPL 宽频带白噪声的条件下, C57 小鼠的 GPIAS% 值在噪声暴露后 3 d、7 d、14 d 均降低 ($P < 0.05$)。但 100dB SPL 宽频带白噪声使 C57 小鼠的 GPIAS% 值较前者下降更为显著 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组小鼠噪声暴露 2 h 后不同时间节点中 GPIAS% 值

组别	<i>n</i>	P3	P7	P14
对照组	6	29.41±5.20	38.87±8.78	40.91±6.54
BBN-90dB 组	6	23.17±5.42 ^a	22.22±9.73 ^b	22.60±3.97 ^c
BBN-100dB 组	6	18.90±4.15 ^b	21.69±6.44 ^b	17.90±6.35 ^c
<i>F</i>		6.835	8.047	26.912
<i>P</i>		0.008	0.004	<0.001

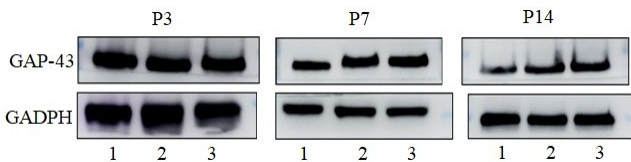
注: ①表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示; ②与对照组相比, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.001$ 。

2.2 各组 GAP-43 蛋白表达比较结果 在噪音暴露后 3 d,与对照组相比,BBN-90dB 组和 BBN-100dB 组的 GAP-43 表达都有升高趋势,且差异均存在统计学意义($P < 0.05$);而在噪音暴露后 7 d,与对照组相比,BBN-100dB 组 GAP-43 表达明显升高且差异存在统计学意义($P < 0.01$),但 BBN-90dB 组 GAP-43 表达差异不存在统计学意义($P > 0.05$);在噪音暴露后 14 d,BBN-100dB GAP-43 表达较对照组升高且差异存在统计学意义($P < 0.05$),而 BBN-90dB 组 GAP-43 表达与对照组相比差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。见表 2 和图 3。

表 2 各组小鼠听皮层中 GAP-43 表达水平对比

组别	n	P3	P7	P14
对照组	6	0.85±0.07	0.74±0.15	0.71±0.16
BBN-90dB 组	6	1.06±0.13 ^a	0.91±0.19	0.91±0.04
BBN-100dB 组	6	1.03±0.16 ^a	1.03±0.09 ^b	1.02±0.09 ^a
F		4.600	5.549	11.346
P		0.028	0.016	0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与对照组相比,a: $P < 0.05$,b: $P < 0.01$ 。



注:1. 对照组;2. BBN-90dB 组;3. BBN-100dB 组。

图 3 不同时间点各组小鼠听皮层中 GAP-43 蛋白表达情况(免疫印迹)

3 讨论

耳鸣是一种多种因素共同作用的常见疾病,其治疗效果常面临着“高患病率、低治愈率”的局面,这对于患者的心理健康和生活质量造成严重影响。如今噪声已然是青少年和大学生群体出现耳鸣症状的常见诱发因素^[8],在多种噪声类型中,于现实生活中更常接触宽频白噪声,同时这类噪声可将所有频率以相同能量较为均匀的进行播放,而非将能量多集中于部分频率里,所以利用此类噪声诱导的耳鸣动物模型更能有效模拟人类耳鸣发生情况,更具有临床实践意义。再结合 GPIAS 检测方式,通过动物的防御性反射,可有效降低训练动物形成条件反射的时间成本,同时对动物本身并无刺激、损害,能相对可靠地反应动物是否出现耳鸣行为^[9]。

在本次实验中,90dB SPL 白噪声环境中单次暴露 2 h 后,发现小鼠虽在暴露后多个时间节点中 GPIAS%抑制率呈下降趋势,差异有统计学意义,提示

造模成功,但是在暴露后 14 d 其耳鸣行为进一步稳定出现。而在 100dB SPL 白噪声环境中,小鼠从噪声暴露后 3 d 至观察结束时,都表现出持久、有效的耳鸣行为。这表明一方面适度噪声可有效诱导小鼠产生耳鸣行为,另一方面声音通过振动内耳淋巴液使毛细胞纤毛束来回摆动,从而开放机械电通道,将声音机械能转化成电信号,最终将信号上传至听觉中枢。但这类毛细胞由于具有机械敏感性,易被响亮声音破坏,从而导致外周输入信号减弱,听觉中枢神经元发生可塑性变化,促进耳鸣发生发展。100dB SPL 宽频噪声在传导过程中,对毛细胞和听觉中枢改变更为明显,诱发的耳鸣行为也更为显著,因此 GPIAS%抑制率下降明显,从造模角度而言这有效证明这类噪声更利于构建稳定、便捷的耳鸣动物模型,并且更能有效平衡时间成本和经济成本之间的关系。同时如窦玉玉等^[10]研究类似,采用以小鼠造模后不同时间点进行观察的方法,可以全面反映动物耳鸣行为的变化过程,探索出动物表现稳定耳鸣行为的最佳条件。

目前耳鸣的机制尚未定论,听皮层作为听觉传导通路中最高级中枢,其在噪声暴露后的改变对耳鸣发生发展极为重要。在部分耳鸣患者的静息态功能磁共振检查结果中发现,位于颞中回的听皮层,其局部一致性和分数低频波动振幅值同时增加,且局部一致性值与耳鸣致残量表评分正相关^[11],提示患者的听觉相关皮层可能发生局部神经功能改变。

GAP-43 是一种与神经细胞生长、发育、轴突再生、突触可塑性密切相关的胞膜磷酸化蛋白,当神经损伤或轴突再生时,该蛋白表达随着神经元突起生长而增加,并会通过轴突运输移动到轴突再生处的边缘,并最终集中在轴突生长锥^[12]。所以,GAP-43 常被用来作为轴突再生、突触可塑性情况的标记。本次研究结果显示,在噪声暴露后小鼠听皮层中,GAP-43 表达整体呈升高趋势,且差异具有明显统计学意义,与 GPIAS%抑制率变化相同。说明噪声诱导小鼠出现耳鸣行为时,其听皮层内的神经元受到损伤,使 GAP-43 合成增加,促进神经元修复。同时不同强度噪声导致听皮层内神经元损伤程度不一致,在噪声诱导 7 d 后,BBN-90dB 组中 GAP-43 表达较同期对照组增加仅为 23.00%,BBN-100dB 组则增加至 45.10%,在其他时间中也观察到这类趋势,提示相对较强的噪声对听皮层造成的损伤更为严重,使 GAP-43 合成更多,神经元修复和轴突再生更为显著。但随着时间的推移,GAP-43 表达逐渐下降。在 BBN-90dB 组中,噪声诱导 3 d 后,GAP-43 表达升高,为同期对照组的 1.24 倍,但 14 d 后,GAP-43 表达仅为 3 d 时的 85.80%,

(下转第 286 页)

7(1):382.

- [10] HIRBE A C, ZHANG X C, DAHIYA S, et al. β -III-spectrin immunohistochemistry as a potential diagnostic tool with high sensitivity for malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(6):858-860.
- [11] ZHANG Z, WAN G Q, ZHANG M M, et al. Comprehensive analysis of the transcriptome-wide m6A methylome in colorectal cancer by MeRIP sequencing[J]. *Epigenetics*, 2021, 16(4):425-435.
- [12] DONG L M, LI Y P, XUE D W, et al. PCMT1 is an unfavorable predictor and functions as an oncogene in bladder cancer[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(4):291-299.
- [13] SALCEDO-SICILIA L, GRANELL S, JOVIC M, et al. β III spectrin regulates the structural integrity and the secretory protein transport of the Golgi complex[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(4):2157-2166.
- [14] JACKSON M, SONG W, LIU M Y, et al. Modulation of the neuronal glutamate transporter EAAT4 by two interacting proteins[J]. *Nature*, 2001, 410(6824):89-93.
- [15] PERKINS E M, CLARKSON Y L, SABATIER N, et al. Loss of beta-III spectrin leads to Purkinje cell dysfunction recapitulating the behavior and neuropathology of spinocerebellar ataxia type 5 in humans[J]. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 2010, 30(14):4857-4867.
- [16] BIAN X L, WANG S, JIN S Q, et al. Two novel missense variants in SPTBN2 likely associated with spinocerebellar ataxia type 5 [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(12):5195-5203.
- [17] AVERY A W, FEALEY M E, WANG F B, et al. Structural basis for high-affinity actin binding revealed by a β -III-spectrin SCA5 missense mutation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1350.
- [18] ZHOU X F, LIN L Z, QI Y F, et al. SPTBN2 promotes the progression of thyroid cancer by accelerating G1/S transition and inhibiting apoptosis [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:2562595.
- [19] HUANG M R, LONG Y, JIN Y Z, et al. Comprehensive analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network for bladder cancer[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(3):1286-1301.
- [20] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1):7-33.
- [21] SIEFKER-RADTKE A O, CHO D C, DIAB A, et al. Bempegaldesleukin plus nivolumab in first-line metastatic urothelial carcinoma; results from PIVOT-02 [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(4):365-373.

收稿日期:2022-11-24;修回日期:2023-01-11

(上接第 262 页)

BBN-100dB 组中同样观察到此类变化,提示 GAP-43 作为参与听觉中枢重建的重要因子,一旦重建完成, GAP-43 表达逐渐减少。由此推测,当噪声影响后,听皮层内神经元受损,使 GAP-43 受到刺激大量表达,从而使受损神经元发生轴突再生及突触大量生长,最终导致听皮层内神经元产生新的连接和突触效率的变化,促进耳鸣的病理生理过程。

综上所述,100dB SPL 噪声作为诱导因素可有效、快捷构建稳定的耳鸣动物模型,为耳鸣发病机制等研究贡献良好的模型基础。GAP-43 与听皮层的突触可塑性高度相关,在噪声干预两组中 GAP-43 表达升高,与小鼠出现耳鸣行为一致,这说明听觉中枢重塑化改变可能参与耳鸣的发生发展,为进一步探索药物阻断、保护新靶点奠定基础。

参考文献:

- [1] JARACH C M, LUGO A, SCALA M, et al. Global prevalence and incidence of tinnitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(9):888-900.
- [2] TANG D M, LI H W, CHEN L. Advances in understanding, diagnosis, and treatment of tinnitus[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1130:109-128.
- [3] 郭焕萍, 杨海弟, 郑亿庆, 等. 2171 例耳鸣患者的临床特征分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2017, 25(4):378-381.
- [4] 葛剑, 王勇, 陈谦学, 等. 葛根素对噪声慢性应激大鼠行为学及脑内记忆相关蛋白表达的影响[J]. *医药导报*, 2021, 40(5):592-597.
- [5] 王丽, 张璞, 杨江东, 等. 国内耳鸣动物模型方法比较研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2018, 16(3):398-402.
- [6] OKADA M, KAWAGOE Y, SATO Y, et al. Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates[J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1):66.
- [7] 苏文玲, 赵德安, 高兴强, 等. 耳鸣模型大鼠听皮层生长相关蛋白-43 和细胞骨架活性调节蛋白的表达[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2010, 18(4):320-323.
- [8] PIENKOWSKI M. Loud music and leisure noise is a common cause of chronic hearing loss, tinnitus and hyperacusis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(8):4236.
- [9] FABRIZIO-STOVER M, NICHOLS G, CORCORAN J, et al. Comparison of two behavioral tests for tinnitus assessment in mice[J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16:995422.
- [10] 窦玉玉, 陆青兰, 罗菲, 等. 小鼠矽肺纤维化造模成功时间点的比较研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2022, 44(1):1-5.
- [11] 周晶莹, 许铭, 沈卫东. 从中枢重塑阐述原发性耳鸣发病及治疗机制[J]. *中华耳科学杂志*, 2021, 19(2):328-331.
- [12] 朱金华, 李琳琳, 周敏, 等. 温胆汤含药血清对 10 mmol/L 谷氨酸条件下星形胶质细胞 PSD-95、GAP-43、JIP-3、Cx-43 表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(6):1-13.

收稿日期:2022-12-05;修回日期:2023-02-02