

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201806023

· 综述 ·

耳蜗图的绘制及应用进展

袁 芳, 亓卫东

(复旦大学附属华山医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200040)

摘 要: 位于耳蜗基底膜上的 Corti 器是接受声振动刺激的初级感受器, 作为 Corti 器中的感觉细胞, 毛细胞的损害将引起不同程度及频率范围的听力损失。对耳蜗毛细胞在基底膜不同部位的丢失情况进行定量分析是内耳组织病理学研究中最常用的手段, 将全耳蜗毛细胞损害的定量定位分析结果与听功能相结合将有益于对疾病机制的探索和对治疗方法的评价。目前对全耳蜗毛细胞定位定量分析常采用耳蜗图来表示, 但在听力学研究中耳蜗图的绘制方法并不完全相同, 尚缺乏统一的绘制标准及原则, 使得各个实验结果之间缺乏可比性。为更精准地对全耳蜗毛细胞的损伤情况进行定位定量分析, 需要统一耳蜗图的绘制方法及原则。本文就目前文献报导中常用的耳蜗图绘制方法及绘制原则进行了综述。

关 键 词: 耳蜗图; 毛细胞; 耳蜗毛细胞图; 定量分析
中图分类号: R764. 3 **文献标识码:** A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(6): 592 – 596]

Progress in plotting and application of cochleogram

YUAN Fang, QI Wei-dong

(Department of Otolaryngology-Head and Neck surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: The organ of Corti on the basilar membrane is the primary receptor of inner ear for the perception of sound-induced vibration. As the sensory cells in the organ of Corti, cochlear hair cell loss is one of the common causes of permanent sensorineural deafness. Quantitative analysis of cochlear hair cell loss in different location along the entire length of cochlear basilar membrane is a common histopathological method in inner ear research. Combining the results of quantitative analysis of cochlear hair cell loss with those of hearing function will facilitate explorations on the mechanism of the inner ear disease and evaluation for the efficiency of therapy. To better depict the degree and scope of the cochlear hair cell loss, cochleogram has been adopted. Currently, the procedures applied to plot the cochleogram in different studies are not exactly the same, and lack of comparability may result from the disaccord of plotting methods. Therefore, the concurrent principle and method for cochleogram drawing are required. This article reviews the different methods and the principles for cochleogram plotting.

Key words: Cochleogram; Hair cell; Cytocochleogram; Quantitative analysis
[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(6): 592 – 596]

位于耳蜗基底膜上的毛细胞是听觉的一级感觉接收器。耳蜗毛细胞缺失是感音神经性聋的最常见病因, 与年龄、耳毒性药物、重金属、噪声暴露、杀虫剂、放射等多种因素有关。但不同原因导致的毛细胞损害在基底膜上的部位、程度、范围以及内、外毛细胞损伤模式常有所不同^[1-2]。例如氨基糖甙类抗生素引起的耳蜗毛细胞损伤常由底回开始逐渐向顶回发展, 外毛细胞损失大于内毛细胞; 窄带噪声则首先损伤基底膜上与该频率相对应位置上的毛细胞。即使是同一因素引起的毛细胞损伤在不同物种间表现亦有不同^[3]。如在体外培养条件下 100 μM 卡铂造成大鼠基底膜大部分外毛细胞丢失, 内毛细胞却几乎没有损伤; 而南美栗鼠在该条件下只损伤内毛细胞, 外毛细胞却不受影响。目前对于耳蜗毛细胞不同损伤模式的描述, 主要通过耳蜗图的绘制来完成。耳蜗图在国内亦称耳蜗毛细胞图^[4]、耳蜗分析图^[5]等。本文统一称其为耳蜗图。

基金项目: 上海市科学技术委员会资助(15140900900)。
作者简介: 袁 芳, 女, 硕士, 住院医师。
通信作者: 亓卫东, Email: drqiweidong@126.com

1 耳蜗图的概念

耳蜗图 (cochleogram 或 cytochleogram)^[6-7] 是用来描述全耳蜗基底膜上毛细胞解剖学状态的一种方法,即将定量观察全耳蜗基底膜铺片中毛细胞计数的结果用图形的方式绘制出来。耳蜗图不仅仅限于对耳蜗毛细胞的计数,还能同时描述螺旋神经元/纤维和血管纹的状态^[5, 8-11]。本文主要介绍耳蜗图在耳蜗毛细胞定位定量方面的应用。绘制耳蜗图的目的是要从定量和定位两个方面反映耳蜗毛细胞在基底膜各部的损伤情况、变化趋势,同时可关联位置-频率关系,综合分析耳蜗形态变化与功能改变的内在联系。经过数十年的发展,耳蜗图的绘制已经日益成为听力学研究及内耳生理病理研究的重要工具^[6, 12]。

2 耳蜗图的发展

耳蜗图的绘制需要通过全耳蜗基底膜铺片 (surface preparation technique) 的方法对耳蜗毛细胞进行计数,并以此计算耳蜗毛细胞丢失和/或余下比例。自 Engström 等^[13]学者于 1964 年发表的文献中首次提出耳蜗基底膜铺片概念以来,经过数十年不断的改良和发展^[14-18],已成为内耳病理学研究的基本技术。

Kohonen^[19]在 1965 年通过在每回计数相同部位 0.5 mm 距离内的内毛细胞和外毛细胞数量绘制出耳蜗图。Engström 等^[20]在 1966 年重新提倡并首次应用基底膜铺片计数毛细胞绘制出基底膜不同部位的毛细胞缺失情况。此后 Stockwell 等^[21]推出以曲线表示毛细胞计数差异的记录方法,以基底膜上自顶回到底回的距离为横坐标,纵坐标表示每毫米基底膜上正常毛细胞数或毛细胞损失的百分比。由于此类方法从定位和定量两个方面精确反映全耳蜗各部位毛细胞病变特点,逐渐得到推广应用。

3 耳蜗图绘制的方法

3.1 参照基底膜百分比长度绘制耳蜗图

以基底膜自顶回至底回的百分比长度作为横坐标,纵坐标表示单位百分比基底膜长度内耳蜗毛细胞的残存率或是丢失比(常用百分比长度为 10%, 5%),绘制线型图^[1, 6, 22-23]。

3.2 参照基底膜实际长度绘制耳蜗图

以基底膜自顶回至底回的实际距离作为横坐标,纵坐标表示单位长度内耳蜗毛细胞残存率或是丢失比(常用单位长度为 1 mm),绘制线型图^[24]。

3.3 参照耳蜗各回绘制耳蜗图

以耳蜗顶回、中回和底回为横坐标,纵坐标表示各回耳蜗毛细胞残存率或丢失比,绘制直方图^[25-26]。

3.4 参照听敏度频率范围绘制耳蜗图

以基底膜自顶回至底回的听敏度频率范围作为横坐标,纵坐标表示各频率对应部位的耳蜗毛细胞残存率或是丢失比,绘制线型图^[27]或散点图^[28]。

3.5 参照频率-位置关系绘制耳蜗图

在耳蜗图的绘制过程中,基底膜实际长度和频率通过频率-位置关系匹配可共同作为横坐标,以纵坐标表示耳蜗毛细胞残存率或是丢失比,绘制线型耳蜗图^[29]。同样,基底膜百分比长度和频率亦可通过频率-位置关系匹配共同作为参照绘制线型耳蜗图^[6, 30]。

耳蜗图的绘制,还有其他的方法出现。就豚鼠的耳蜗图绘制,有文献提出将基底膜按照各回分成 4 段后,每段再划分成 4 个亚段,总共 16 段,记录自顶回至底回各段基底膜内毛细胞的丢失比例^[31-33]。Kakigi 等^[34]绘制出豚鼠的全耳蜗基底膜模型图后,用不同的灰度表示基底膜不同部位毛细胞的丢失程度,毛细胞丢失越多该部位灰度越深。

4 耳蜗图绘制的原则

目前,耳蜗图绘制方法在研究中并不完全相同。但标准的耳蜗图应反映两个方面的信息:耳蜗毛细胞缺失在全耳蜗基底膜中的位置、程度及变化趋势;与损伤区域对应的频率感觉(听力)丢失,即频率-位置图 (frequency-place map)。

4.1 耳蜗毛细胞缺失与基底膜对应关系

标准耳蜗图的绘制需要在全耳蜗铺片的基础上进行^[7],只有在收集基底膜上全部毛细胞和基底膜长度信息后才能定位损伤区域在基底膜上的位置并匹配频率-位置关系。研究表明^[6, 31, 35-38],同种属动物在耳蜗基底膜长度上也存在一定的差异。除却生理性的变异之外,其他因素亦可对基底膜长度产生影响^[39],如在铺片过程中固定、脱水引起的组织收缩,以及取材不完整造成的组织丢失等。基底膜上不同部位的耳蜗毛细胞与对应频率的声音感受存

在一定的关系,对于基底膜长度不同的两个样本在与顶回(apex)实际距离相同的位置其感受频率可能相差半个倍频程(八音度)甚至更多^[6]。若绘制平均耳蜗图时参照基底膜实际长度计算,将会造成代表不同频率功能区的毛细胞数量错误叠加。基于以上原因,在实际操作中应以基底膜百分比长度取代实际长度绘制耳蜗图(将基底膜按照一定的百分比间隔划分,总长度100%。如按5%划分则20等分,按10%划分则10等分……,依此类推),再将相应百分比区域内的毛细胞数量与该种属健康动物正常参考值比较,这样绘制的耳蜗图可以最大限度地避免上述误差。

4.2 耳蜗毛细胞缺失与频率对应关系

基底膜不同区域的毛细胞对不同的声刺激具有特定的频率响应特性,如同一架钢琴键盘上的每一个琴键,奏乐者右手端靠近耳蜗底回钩端对应于高频声音刺激,中回的毛细胞对中频声音刺激起最大反应,而靠近左手的耳蜗顶回则只对低频声音刺激起反应。因此,一旦某个区域的毛细胞发生缺损,则必将造成该对应频率的听觉障碍。关于毛细胞在基底膜上不同位置的频率-位置关系,自90年代起陆续有学者提出基于百分比长度基础上的频率-位置关系数学模型。目前研究方法^[40]主要有3类:①直接观察特定频率声刺激与基底膜最大振幅位置的对应关系;②第Ⅷ脑神经逆行性示踪剂与单神经纤维记录的电生理方法相结合;③耳蜗损伤后(如噪声损伤)特定频率永久性阈移与组织学观察(耳蜗铺片)相结合。上述3类方法都有其各自的科学性及相应的研究结果支持。耳蜗基底膜不同位置与频率的对应关系在不同物种间差异较大,Greenwood^[41-42]、Tsuji^[43]和Müller^[38]等分别建立了豚鼠和大鼠的数学模型, Ou^[40]和Müller^[44]等也构建了C57BL/CBA, CBA/CaJ小鼠的频率位置关系函数。此外, Wang^[45]、Ehret^[46]等分别对小鼠耳蜗的频率位置关系做了大量的研究。但是由于上述研究所采用的标准不尽相同,同一条基底膜使用不同公式计算的结果相差较大,这使得耳蜗毛细胞的频率-位置关系没有一个公认的标准。

4.3 耳蜗图绘制原则

自“耳蜗图”的概念被提出半个世纪以来,不断有学者针对绘制中存在的问题进行改良,促进了该方法学不断完善和发展。以下原则得到了大多数学者的认同^[6]:①绘制耳蜗图时应以百分比长度取代实际长度以解决动物种系内及种系间基底膜实际长

度变异较大的问题,但需在耳蜗图中注明实际长度;②由于不同种属动物耳蜗毛细胞频率-位置计算方法缺乏统一标准,因此在耳蜗图中应注明频率-位置关系的数学计算模型;③在多个单样本资料基础上绘制平均耳蜗图时,应将各单个耳蜗基底膜长度转换为百分比长度后再叠加平均。

5 目前耳蜗图绘制过程中的不足

目前,国外仅有少数实力较强的研究机构建立了自己的实验室标准及绘制流程。而国内在此方面的报道较少,存在的问题主要包括:①缺少各品系实验动物耳蜗毛细胞的定量参考数据库,参照标准各异的情况不利于各研究结果间的相互比较,并容易掩盖实验误差;②鉴于国际上对耳蜗基底膜不同位置频率-位置关系的计算方法缺乏公认的标准,同一资料使用不同公式计算所得的研究结果之间差别较大而且不能够相互对照比较;③对耳蜗图绘制方法在认识上存在不同程度的误区,对内耳研究中获得的大量数据若仅以手工计算难以快速有效分析处理。

6 总结

耳蜗听功能的改变需要通过各种耳蜗生物电反应检查来反映,耳蜗毛细胞及周边神经纤维的病理学改变则主要通过耳蜗铺片、耳蜗图的绘制以及对颞骨切片的镜检。目前,对于耳蜗毛细胞的定量分析主要是通过耳蜗图的绘制,从而在定位和定量两个方面对毛细胞状态进行描述。美国食品药品监督管理局(FDA)在其2015年发布的“改变剂型和变更给药途径药品非临床安全性评价”的指导原则中指出:若预计药品在临床使用中可达中耳或内耳,或者直接作用于这些区域,则需要经鼓室内短期和/或重复给药进行药物耳毒性研究,评价标准应该包括听性脑干反应(ABRs)以及相关耳组织的镜下检查,包括耳蜗图。最近的一项研究指出,药物的耳毒性评价中耳蜗图可能占据更大比重^[47]。但是目前关于耳蜗图的绘制方法、参照标准尚未能完全统一。内耳是结构最复杂精细的人体感受器官,数毫米的基底膜上负载着大量生物学信息。耳蜗图不规范绘制不仅会导致相对错误的实验结果,研究结果表达方式也常常不能被国内外同行所接受。统一耳蜗图绘制方法和参照标准,将利于各个研究结果间的比较,提高工作效率。

参考文献:

- [1] 亓卫东, 丁大连, 蒋海燕, 等. 全耳蜗毛细胞定量分析系统[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2007, 15(2): 158-160.
Qi WD, Ding DL, Jiang HY, et al. Quantified analytic system for cochlear hair cells[J]. Journal of Audiology and Speech Pathology, 2007, 15(2): 158-160.
- [2] Dalian D, McFadden S, Richard S. Cochlear hair cell densities and inner-ear staining techniques[M]//JAMES F WILLOTT. Handbook of Mouse Auditory Research. Florida: CRS Press, 2001: 189-204.
- [3] Dalian D, Haiyan J, Yong F, et al. Ototoxic effects of carboplatin in organotypic cultures in chinchillas and rats[J]. J Otol, 2012, 7(2): 92-101.
- [4] 丁大连, 蒋海燕, 王家东, 等. 定量观察卡铂引起的灰鼠耳蜗毛细胞和神经纤维的早期损害过程[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2002, 8(4): 241-244.
Ding DL, Jiang HY, Wang JD, et al. Quantitative observation of carboplatin induced early damage in chinchilla hair cells and nerve fibers[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2002, 8(4): 241-244.
- [5] 丁大连, 李明, 郑向阳, 等. 卡铂导致毛细胞及其传出神经损害的耳蜗分析图[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 1999, 13(11): 510-512.
Ding DL, Li M, Zheng XY, et al. Cochleogram for assessing hair cells and efferent fibers in carboplatin-treated ear[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology, 1999, 13(11): 510-512.
- [6] Viberg A, Canlon B. The guide to plotting a cochleogram[J]. Hear Res, 2004, 197(1-2): 1-10.
- [7] Santi PA, Blair A, Bohne BA, et al. The digital cytochleogram[J]. Hear Res, 2004, 192(1-2): 75-82.
- [8] 丁大连, 王坚, 郑向阳, 等. 耳蜗毛细胞和螺旋神经节及其神经纤维的联合定量观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 1998, 4(4): 10-14.
Ding DL, Wang J, Zheng XY, et al. Quantitative analysis of hair cells, spiral ganglion neurons and nerve fibers in the same cochlea[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 1998, 4(4): 10-14.
- [9] Bohne BA, Harding GW. Combined organ of Corti/modiolus technique for preparing mammalian cochleas for quantitative microscopy[J]. Hear Res, 1993, 71(1-2): 114-124.
- [10] 丁大连, 王家瑜, 何永照. 耳蜗螺旋韧带硬铺片术[J]. 上海医学, 1984, 7(11): 657-658.
Ding DL, Wang JY, He YZ. Surface preparation of cochlear spiral ligament[J]. Shanghai Medical Journal, 1984, 7(11): 657-658.
- [11] 丁大连, 赵纪余, 罗德峰, 等. 血管纹微循环的静态定量观察[J]. 耳鼻喉学报, 1990, 4(2): 1-2.
Ding DL, Zhao JY, Luo DF, et al. Static quantitative observation of microcirculation of stria vascularis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 1990, 4(2): 1-2.
- [12] 丁大连, 蒋涛, 亓卫东, 等. 内耳科学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010.
- [13] Ding DL, Jiang T, Qi WD, et al. Science of inner ear[M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2010.
- [14] Engström H, Ades HW, Hawkins JE Jr. Cytoarchitecture of the organ of Corti[J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1964, 188 (Suppl 188): 92-98.
- [15] Axelsson A, Miller J, Holmquist J. Studies of cochlear vasculature and sensory structures: a modified method[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1974, 83(4): 537-549.
- [16] Ding D, Allman BL, Salvi R. Review: Ototoxic characteristics of platinum antitumor drugs[J]. Anat Rec (Hoboken), 2012, 295(11): 1851-1867.
- [17] 戴树宏, 王春阳, 纪明发. 全耳蜗铺片术[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1981, 16(2): 72-74.
Dai SH, Wang CY, Ji MF. Surface preparation of cochlea[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology, 1981, 16(2): 72-74.
- [18] 丁大连, 赵纪余, 皇甫慕三, 等. 豚鼠全内耳膜迷路取材术[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 1987, 1(1): 9-11.
Ding DL, Zhao JY, Huangfu MS, et al. Surface preparation of membranous labyrinth of entire inner ear in guinea pig[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology, 1987, 1(1): 9-11.
- [19] 丁大连, 赵纪余, 皇甫慕三. 改良耳蜗铺片术[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1981, 16(4): 207-209.
Ding DL, Zhao JY, Huangfu MS, et al. Modified surface preparation of cochlea[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology, 1981, 16(4): 207-209.
- [20] Kohonen A. Effect of some ototoxic drugs upon the pattern and innervation of cochlear sensory cells in the guinea pig[J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1965, Suppl 208: 1-70.
- [21] Engström H, Ades HW, Andersson A. Structural pattern of the organ of Corti: a systematic mapping of sensory cells and neural elements[R]. Baltimore: Williams & Wilkins Company, 1966.
- [22] Stockwell CW, Ades HW, Engström H. Patterns of hair cell damage after intense auditory stimulation[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1969, 78(6): 1144-1168.
- [23] Yang WP, Henderson D, Hu BH, et al. Quantitative analysis of apoptotic and necrotic outer hair cells after exposure to different levels of continuous noise[J]. Hear Res, 2004, 196(1-2): 69-76.
- [24] Hu BH, Henderson D, Nicotera TM. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise[J]. Hear Res, 2002, 166(1-2): 62-71.
- [25] Landegger LD, Psaltis D, Stankovic KM. Human audiometric thresholds do not predict specific cellular damage in the inner ear[J]. Hear Res, 2016, 335: 83-93.
- [26] Kim SH, Jung G, Kim S, et al. Novel peptide vaccine GV1001 rescues hearing in kanamycin/furosemide-treated mice[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 3.
- [27] Fetoni AR, Eramo S, Di Pino A, et al. The antioxidant effect of rosmarinic acid by different delivery routes in the animal model of noise-induced hearing loss[J]. Otol Neurotol, 2018, 39(3): 378-386.
- [28] Davis B, Qiu W, Hamernik RP. The use of distortion product otoacoustic emissions in the estimation of hearing and sensory cell

- loss in noise-damaged cochleas[J]. *Hear Res*,2004,187(1-2):12-24.
- [28] Gao X, Tao Y, Lamas V, et al. Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents[J]. *Nature*,2018,553(7687):217-221.
- [29] Richter CP, Young H, Richter SV, et al. Fluvastatin protects cochleae from damage by high-level noise[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):3033.
- [30] Johnson KR, Tian C, Gagnon LH, et al. Effects of Cdh23 single nucleotide substitutions on age-related hearing loss in C57BL/6 and 129S1/Sv mice and comparisons with congenic strains[J]. *Sci Rep*,2017,7:44450.
- [31] Linss V, Linss W, Emmerich E, et al. The cochleogram of the guinea pig[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2007,264(4):369-375.
- [32] Emmerich E, Richter F, Reinhold U, et al. Effects of industrial noise exposure on distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) and hair cell loss of the cochlea-long term experiments in awake guinea pigs[J]. *Hear Res*,2000,148(1-2):9-17.
- [33] Linss W, Linss V, Emmerich E, et al. Scanning electron microscopic findings concerning the formation of the organ of Corti near the helicotrema in guinea pigs[J]. *Ann Anat*,2000,182(5):445-449.
- [34] Kakigi A, Hirakawa H, Harel N, et al. Basal cochlear lesions result in increased amplitude of otoacoustic emissions[J]. *Audiol Neurotol*,1998,3(6):361-372.
- [35] Wada H, Sugawara M, Kobayashi T, et al. Measurement of guinea pig basilar membrane using computer-aided three-dimensional reconstruction system[J]. *Hear Res*,1998,120(1-2):1-6.
- [36] Mu M Y, Chardin S, Avan P, et al. Ontogenesis of rat cochlea. A quantitative study of the organ of Corti[J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 1997,99(1):29-37.
- [37] Müller M. Developmental changes of frequency representation in the rat cochlea[J]. *Hear Res*, 1991,56(1-2):1-7.
- [38] Müller M. Frequency representation in the rat cochlea[J]. *Hear Res*,1991,51(2):247-254.
- [39] Edge RM, Evans BN, Pearce M, et al. Morphology of the unfixed cochlea[J]. *Hear Res*,1998,124(1-2):1-16.
- [40] Ou HC, Harding GW, Bohne BA. An anatomically based frequency-place map for the mouse cochlea[J]. *Hear Res*,2000,145(1-2):123-129.
- [41] Greenwood DD. A cochlear frequency-position function for several species-29 years later[J]. *J Acoust Soc Am*,1990,87(6):2592-2605.
- [42] Greenwood DD. Comparing octaves, frequency ranges, and cochlear-map curvature across species[J]. *Hear Res*,1996,94(1-2):157-162.
- [43] Tsuji J, Liberman MC. Intracellular labeling of auditory nerve fibers in guinea pig: central and peripheral projections[J]. *J Comp Neurol*,1997,381(2):188-202.
- [44] Müller M, von Hunebein K, Hoidis S, et al. A physiological place-frequency map of the cochlea in the CBA/J mouse[J]. *Hear Res*,2005,202(1-2):63-73.
- [45] Wang Y, Hirose K, Liberman MC. Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*,2002,3(3):248-268.
- [46] Ehret G. Peripheral anatomy and physiology II[M]//JAMES F WILLOTT. The Auditory Psychobiology of the Mouse. Illinois: Charles C Thomas Pub Ltd,1983:169-200.
- [47] Gauvin DV, Yoder J, Koch A, et al. Down for the count: The critical endpoint in ototoxicity remains the cytochrome c[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*,2017,88(Pt 2):123-129.

(收稿日期:2018-07-11)

(上接第593页)

- [15] Rey-Martinez J, Yanes J, Esteban J, et al. The role of predictability in saccadic eye responses in the suppression head impulse test of horizontal semicircular canal function[J]. *Front Neurol*,2017,8:536.
- [16] Mantokoudis G, Agrawal Y, Newmankter DE, et al. Compensatory saccades benefit from prediction during head impulse testing in early recovery from vestibular deafferentation[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016,273(6):1379-1385.
- [17] Nyström A, Tjernström F, Magnusson M. Outward versus inward head thrusts with video-head impulse testing in normal subjects: does it matter[J]? *Otology Neurotol*,2015,36(3):e87-94.
- [18] Halmagyi GM, Chen L, Macdougall HG, et al. The video head impulse test[J]. *Front Neurol*,2017,8:258.
- [19] Shen Q, Magnani C, Sterkers O, et al. Saccadic velocity in the new suppression head impulse test: a new indicator of horizontal vestibular canal paresis and of vestibular compensation[J]. *Front Neurol*,2016,7:160.
- [20] Rey-Martinez J, Thomas-Arrizabalaga I, Espinosa-Sanchez JM, et al. Vestibulo-ocular reflex gain values in the suppression head impulse test of healthy subjects[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(10):2383-2389.
- [21] Mcgarvie LA, Macdougall HG, Halmagyi GM, et al. The video head impulse test (vhit) of semicircular canal function-age-dependent normative values of vor gain in healthy subjects[J]. *Front Neurol*,2015,6:154.
- [22] Crane BT, Demer JL. Latency of voluntary cancellation of the human vestibulo-ocular reflex during transient yaw rotation[J]. *Exp Brain Res*,1999,127(1):67-74.
- [23] 陈飞云, 张玉忠, 吴彩芹, 等. 头脉冲抑制试验在单侧前庭神经炎患者中的应用价值[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018,32(18):1374-1376.
- Chen FY, Zhang YZ, Wu CQ, et al. The application value of suppression head impulse paradigm in vestibular neuritis[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018,32(18):1374-1376.
- [24] Van De Berg R, Rosengren S, Kingma H. Laboratory examinations for the vestibular system[J]. *Curr Opin Neurol*,2018,31(1):111-116.

(收稿日期:2018-10-01)