

# 耳鸣与咽喉反流的研究进展

侯龙飞<sup>1\*</sup>, 张英<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月17日; 发布日期: 2022年11月24日

## 摘要

耳鸣最初的含义是耳部存在响铃般的感觉, 是指患者在没有受到外界的刺激或电刺激时在耳内或脑内产生的一种扰人主观声音感觉, 其发病机制有耳部病变, 神经系统病变, 还有全身多系统的影响, 目前还有待考证。研究证实, 耳鸣的发生可能是丘脑损伤, 或许是咽鼓管功能受到障碍, 咽喉反流可能也有这方面的原因。随着社会经济的进步与发展, 耳鸣与咽喉反流的联系也逐步被认知, 本人对此进行了综述。

## 关键词

耳鸣, 咽喉反流

# Advances in the Study of Tinnitus and Pharyngeal Reflux

Longfei Hou<sup>1\*</sup>, Ying Zhang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Nov. 17<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 24<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Tinnitus originally meant the presence of a ringing sensation in the ear, a disturbing subjective sound sensation in the ear or brain when the patient is not stimulated externally or electrically. The pathogenesis of tinnitus, with ear lesions, neurological lesions, and systemic multi-system effects, remains to be proven. Studies have confirmed that the occurrence of tinnitus may be due to

\*第一作者。

#通讯作者。

thalamic damage, or perhaps dysfunction of the eustachian tube, and that pharyngeal reflux may also have a cause in this regard. With socioeconomic progress and development, the link between tinnitus and pharyngeal reflux is gradually being recognized, and I have reviewed this.

## Keywords

Tinnitus, Laryngopharyngeal Reflux

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

耳鸣是指机体在外界环境无相应声源或电刺激下耳内或颅内产生的一种扰人主观声音感觉[1]。在世界范围内人体有耳鸣症状的人在 18%左右, 因为大部分的病人对耳鸣的了解还不够, 以为只是很轻微的一个表现, 对自己正常的生活和工作毫无影响[2]。我国各地医疗水平相差较大, 沿海的, 山区的, 区域性较大, 有相关研究报道显示约 8.5%的耳鼻喉科门诊患者中有存在耳鸣症状的发生, 世界上大约有 4%的患者会遭遇耳鸣的折磨, 具体表现为失眠、精神紧张、易怒、多疑等, 严重的会影响着病人的正常生活, 并增加了病人的精神负担。影响耳鸣的因素很多, 包括外耳、中耳、内耳疾病及全身系统疾病, 而且很多耳鸣患者没有相关的致病因素[3]。目前耳鸣的产生机制尚无定论, 有学者认为病变部位在耳蜗, 神经听觉系统对耳鸣的产生有重要影响[4], 耳鸣是常见的耳科症状之一, 而临床医生需具备耳鸣的相关专业知识, 对可疑耳鸣患者进行全面细致的评估, 选择合适的治疗方式。

咽喉反流(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)是近几年被耳鼻喉医生普遍认识关注的耳鼻咽喉科疾病之一[5]。美国耳鼻咽喉头颈外科学会将其命名为胃内容物反流至食管上括约肌以上部位而引发的一系列症状特征的总称[6]。随着人们生活习惯的改变, 生活节奏的加快, LPRD 的患病率在逐年上升, 最近的一项研究报告中表明, 在耳鼻喉科门诊就诊的患者中, LPRD 的患病率为 10.15%, 其中 14.09%有确定诊断史, 他们的年龄、地区、文化均有差异, 在 LPRD 患者中出现耳鸣、耳闷的情况占 70.39% [7]。研究发现在胃食管反流病阳性患者中, LPRD 的发病机制目前尚不明确, 大量学者认为 LPRD 可能由胃酸和胃蛋白酶刺激造成炎症反应[8]。

## 2. 耳鸣

听力变化: 听力下降与耳鸣的关系是复杂的, 多变的, 听力损失类型、程度、和病程、年龄、是否合并基础疾病对耳鸣的恢复有一定的影响[9]。对于耳鸣的患者行手术治疗, 耳鸣出现与听力是否恢复无关, 超过一半的患者耳鸣与听力恢复不同步[10]。

丘脑: 研究表明丘脑水平的听觉代偿发生最兴奋[11] [12], 丘脑的耳鸣信号向上传递到额、顶叶及网状平行系统, 人们才感受到耳鸣[13]。耳鸣的病例可能发生在对胼胝体下区的损伤, 是一种暂时性的阶段, 耳鸣的清除系统加强有意义的信息, 衰弱负面的信息, 具有管控耳鸣的作用, 耳鸣的减压系统可能存在于咽鼓管系统。耳鸣在上传中, 呈递在丘脑水平, 于闸门系统评价。这个系统是对感觉信息进行评价, 对耳鸣引起的负性反应, 依赖于边缘神经系统和自主神经系统的激活, 延长这些系统的激活可增强其负性反应, 对负面信息进行淡化或消除, 耳鸣症状的出现可能是其功能的减弱所致[9]。

咽鼓管: 咽鼓管是一个管道, 呈漏斗形, 表面黏膜皱襞[14], 在闭合、开放时, 保持鼓膜内外压力平衡, 对各种刺激声有减弱的作用, 咽鼓管通过减压作用, 使耳鸣信号得到减轻[15]。咽鼓管黏膜衰减、腭裂畸形及术后并发症等其他症状可导致咽鼓管的异常开放状态, 人体生理活动就被感知, 产生耳鸣。

尽管其原因不明了, 大多数学者认为咽喉反流可能与咽鼓管有关, 耳鸣信号的衰减, 也可能是微生物肠脑轴的关系, 耳鸣中枢评价系统在胃肠道和中枢神经系统也被提到过。

### 3. 咽鼓管

黏膜由纤毛细胞、分泌细胞、非分泌细胞及基底细胞等组成, 正常状态下咽鼓管黏膜及纤毛的活动类似于呼吸道黏膜, 咽鼓管咽口黏膜细胞存在着表面活性物质, 其成分和肺泡表面活性物质的性质是一样的[16] [17], 能够降低黏膜表面液体的表面张力, 咽鼓管的障碍可能是其缺失的原因。咽鼓管功能障碍可能与其表面活性物质缺乏有关, 不同的研究中也提到其相关性, 但机制不一[18] [19]。胃肠道的酸性液体进入咽鼓管, 损伤咽鼓管表面活性物质, 影响其开放功能, 耳鸣信号不能释放, 从而出现耳闷, 耳鸣信号不衰减, 被人感知为耳鸣[20]。

胃酸、胃蛋白酶等进入咽鼓管导致咽鼓管纤毛清除功能受损, 咽鼓管功能异常, 鼓室内压失衡。胃酸刺激神经作用, 支气管收缩, 产生了咳嗽和吞咽的动作[21]。

微生物肠脑轴肠道菌群中, 不同个体性别间肠道菌群各不一样[22]。胃肠道和大脑之间有一条复杂的相互联系的通信路径, 称为肠脑轴, 肠脑轴的神经双向通路是神经解剖学和生理学的应用基础[23], 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)在发育阶段高度敏感[24]。早期的新生儿和母亲分离, 包括遗传、心理压力、出生方式、饮食、感染或疾病等可能对肠道菌群造成改变, 导致酸、胆汁和黏液的变化[25]。共生细菌、肠上皮细胞等共同维持肠道内环境的平衡, 肠道菌群是中枢神经系统疾病中免疫失调的重要原因, 肠道微生物可直接调节肠道和全身的免疫稳态。

神经递质的异常释放使中枢耳鸣代偿系统功能失代偿, 由于 5-HT 的失活及分解增加导致体内 5-HT 明显减小[26], 体内 5-HT 的来源为嗜铬细胞瘤, 肠道菌群可通过影响肠嗜铬细胞的功能, 影响 5-HT 的含量。肠道乳酸菌和双歧杆菌利用谷氨酸钠合成产生 GABA, 听觉系统根据外界环境的变化调整变化, 中枢神经系统中 GABA 的抑制作用被减弱, 产生耳鸣[27]。GABA 为中枢系统的兴奋性递质, 对耳鸣的产生也起着一定的作用, 中枢神经系统的大多数听觉核团都有 5-HT, 觉察声音并进行调控, 感觉神经元中 5-HT 系统的激活随年龄而增加, 感觉信号输入和处理的失调提供代偿[28]。

### 4. 咽喉反流

正常人和咽喉反流的人群中, 肠道微生物菌群的种类及数量都有所不同[29]。抑郁、焦虑是耳鸣患者合并的临床表现, 严重影响患者的生活质量, 焦虑和抑郁在 LPRD 患者中, 不同年龄、性别和病程的表现差异大不一样, 抑郁症与肠道菌群丰富性和多样性是有很大关系的[30] [31]。在一些研究中, 焦虑的发生率为 56.86%, 抑郁的发生率为 50.98% [32]。研究表明, 肠道微生物和边缘系统之间的关系密切[33]。通过微生物肠脑轴的作用, 将信号传递到迷走神经, 使肠道食管上、下括约肌松弛发生变化[34]。

研究证实 LPRD 患者合并心理障碍, 睡眠障碍人群中焦虑抑郁情绪较为普遍[35]。研究显示, 人体消化功能和大脑间是双向调控效应, 通过肠脑轴调节生物节律和睡眠状态, 睡眠障碍和消化功能间有相关性[36]。睡眠紊乱导致肠道菌群紊乱, 可能为反流性疾病的治疗提供线索[37]。

消化系统与大脑神经元之间存在双向联系, 即肠脑轴, 是一个动态反馈环路, 影响生物节律和睡眠调节通路, 睡眠紊乱和消化系统生理变化之间存在相互联系。消化功能与神经内分泌功能之间有着密不可分的关联, 在应激环境下, 胃酸的分泌功能和消化功能会受到不同程度的影响[25]。反流通过肠脑轴,

影响中枢系统对耳鸣的评价, 产生耳鸣。

目前, 耳鸣与咽喉反流之间是否有关联, 以及其相关性的证据, 及其匮乏, 我们相信, 在不久的将来, 会有更多的研究、更多的数据来证实。

## 参考文献

- [1] 贺璐, 王国鹏, 彭哲(译), 蒋涛, 龚树生(审校). 耳鸣临床应用指南[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2015(2): 116-139.
- [2] 田如如, 孙建军. 年龄与患病率差异及危险因素鸣流行病学分析[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(6): 823-827.
- [3] 邵茵, 黄娟, 李明. 1240 例耳鸣患者的临床表现分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(8): 641-644.
- [4] 徐霞, 卜行宽, 邢光前, 等. 江苏省≥10 岁人群的眩晕流行病学调查研究[J]. 中华耳科学杂志, 2006, 4(4): 250-253.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会咽喉组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2015 年) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(5): 324-326.
- [6] Koufman, J.A., Aviv, J.E., Casiano, R.R. and Shaw, G.Y. (2002) Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **127**, 32-35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>
- [7] Xiao, S., Li, J., Zheng, H.J., et al. (2020) An Epidemiological Survey of Laryngopharyngeal Reflux Disease at the Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Clinics in China. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **277**, 2829-2838. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06045-0>
- [8] Edita, V., Raminta, M., Antanas, A. and Rastenytė, D. (2015) Associations between Peripheral Vertigo and Gastroesophageal Reflux Disease. *Medical Hypotheses*, **85**, 333-335. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.007>
- [9] 赖仁淙, 马鑫. 听力损失与耳鸣的开关——阿控门[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(7): 493-495.
- [10] 余力生, 马鑫. 耳鸣的代偿与失代偿[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(8): 630-633.
- [11] Mühlau, M., Rauschecker, J.P., Oestreicher, E., et al. (2006) Structural Brain Changes in Tinnitus. *Cerebral Cortex*, **16**, 1283-1288. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj070>
- [12] Rauschecker, J.P., Leaver, A.M. and Mühlau, M. (2010) Tuning Out the Noise: Limbic-Auditory Interactions in Tinnitus. *Neuron*, **66**, 819-826. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.032>
- [13] De Ridder, D., Elgoyhen, A.B., Romo, R. and Langguth, B. (2011) Phantom Percepts: Tinnitus and Pain as Persisting Aversive Memory Networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 8075-8080. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018466108>
- [14] Cunsolo, E., Marchioni, D., Leo, G., Incorvaia, C. and Presutti, L. (2010) Functional Anatomy of the Eustachian Tube. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **23**, 4-7.
- [15] 杨仕明, 于宁, 蒋晴晴. 仿生主动降噪的听觉原理[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(6): 708-712.
- [16] 杨伟炎, 王荣光, 孙建和. 咽鼓管粘膜分泌细胞与表面活性物质样板层体的观察[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1995, 30(4): 224-226.
- [17] 杨乐, 龚平桂, 郑明奋, 等. 咽鼓管及咽鼓管功能障碍相关疾病的发生与治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈科杂志, 2016, 30(12): 1001-1005, 1008.
- [18] 秦欢, 杨军. 咽鼓管功能不良的病因、诊断及治疗进展[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(5): 572-576.
- [19] Brunworth, J.D., Mahboubi, H., Garg, R., et al. (2014) Nasopharyngeal Acid Reflux and Eustachian Tube Dysfunction in Adults. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, **123**, 415-419. <https://doi.org/10.1177/0003489414526689>
- [20] 赖仁淙, 马鑫. 耳鸣观念的文艺复兴[J]. 中华耳科学, 2016, 14(2): 140-144.
- [21] 郑宏良, 陈东辉. 咽喉反流疾病的诊治亟待规范[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(6): 441-444.
- [22] Fioretti, A.B., Fusetti, M. and Eibenstein, A. (2013) Association between Sleep Disorders, Hyperacusis and Tinnitus: Evaluation with Tinnitus Questionnaires. *Noise & Health*, **15**, 91-95. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.110287>
- [23] 张磊, 宋军, 侯晓华. 脑-肠轴失调在肠易激综合征发病中作用的研究进展[J]. 胃肠病学, 2014(11): 688-691.
- [24] 白宇, 胡云霞, 陈俊伟, 于希忠, 方南元. 细菌-脑-肠轴理论体系的建立[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(5): 781-785.
- [25] Wang, H.X. and Wang, Y.P. (2016) Gut Microbiota-Brain Axis. *Chinese Medical Journal*, **129**, 2373-2380. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>

- [26] Sjögren, K., Engdahl, C., Henning, P., Lerner, U.H., Tremaroli, V., Lagerquist, M.K., Bäckhed, F. and Ohlsson, C. (2012) The Gut Microbiota Regulates Bone Mass in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 1357-1367. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1588>
- [27] Sun, W., Lu, J., Stolzberg, D., Gray, L., Deng, A., Lobarinas, E. and Salvi, R.J. (2009) Salicylate Increases the Gain of the Central Auditory System. *Neuroscience*, **159**, 325-334. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.024>
- [28] Barrett, E., Ross, R.P., O'Toole, P.W., Fitzgerald, G.F. and Stanton, C. (2012)  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Production by Culturable Bacteria from the Human Intestine. *Journal of Applied Microbiology*, **113**, 411-417.
- [29] Liu, N., Ando, T., Ishiguro, K., *et al.* (2013) Characterization of Bacterial Biota in the Distal Esophagus of Japanese Patients with Reflux Esophagitis and Barrett's Esophagus. *BMC Infectious Diseases*, **13**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-130>
- [30] Yu, M., Jia, H., Zhou, C., Yang, Y., Zhao, Y., Yang, M. and Zou, Z. (2017) Variations in Gut Microbiota and Fecal Metabolic Phenotype Associated with Depression by 16S rRNA Gene Sequencing and LC/MS-Based Metabolomics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **138**, 231-239. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.02.008>
- [31] Cheng, S., Han, B., Ding, M., Wen, Y., Ma, M., Zhang, L., Qi, X., Cheng, B., Li, P., Kafle, O.P., Liang, X., Liu, L., Du, Y., Zhao, Y. and Zhang, F. (2020) Identifying Psychiatric Disorder-Associated Gut Microbiota Using Microbiota-Related Gene Set Enrichment Analysis. *Briefings in Bioinformatics*, **21**, 1016-1022. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz034>
- [32] 黄宁, 王阿敏, 郑彦焱, 等. 咽喉反流性疾病患者精神心理状态分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(2): 92-95.
- [33] 梁列新, 侯晓华. 内脏感觉功能障碍与肠易激综合征[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(8): 511-512.
- [34] 崔小缓, 蒋兴旺, 张延平, 李丽娜, 冉桃桃, 毕欣欣, 佟明望, 段国英, 陈浩, 陈援凯, 刘倩, 韩灵. 咽喉反流性疾病患者肠道菌群变化的初步研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2021, 29(3): 282-288.
- [35] Guntinas-Lichius, O. (2017) Laryngopharyngeal Reflux. *Deutsches Ärzteblatt International*, **114**, 101-102. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0101a>
- [36] Lim, K.G., Morgenthaler, T.I. and Katzka, D.A. (2018) Sleep and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: An Update. *CHEST*, **154**, 963-971. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.030>
- [37] 王慧, 张艳鹤, 杨记康, 梁宝慧. 小檗碱调节睡眠剥夺大鼠的肠道菌群结构以及 Th17/Treg 细胞平衡[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(6): 860-864.