

人工耳蜗植入术后听力保护药物的研究进展

温家康*, 刘勇智#

内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月17日; 发布日期: 2023年8月24日

摘要

如今, 人工耳蜗已不仅可以帮助失聪患者恢复听觉, 中度至重度听力损失或在较低频率上有一定程度的残余听力的患者也可以通过单侧的人工耳蜗电刺激与声学刺激相结合获得听力改善。但在手术后的几个月内, 由于电极插入的创伤、炎症和耳蜗植入体相关的异物反应等原因, 与功能相关的低频听力会立即出现明显损失。本篇综述将回顾人工耳蜗植入术及术后听力损伤的理论基础并对针对此损伤产生保护作用并在一定程度上改善预后的相关药物及治疗方式展开论述, 拟为人工耳蜗术后听力保护提供系统性理论依据。

关键词

人工耳蜗, 听力保护, 内耳治疗

The Progress of Hearing-Protective Medications after Cochlear Implantation

Jiakang Wen*, Zhiyong Liu#

Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 26th, 2023; accepted: Aug. 17th, 2023; published: Aug. 24th, 2023

Abstract

Nowadays, cochlear implants (CI) can restore hearing not only in deaf patients, but also in patients with moderate to severe hearing loss or some level of residual hearing at lower frequencies, who access the benefits of improved hearing outcomes via electrical stimulation from a CI alone or in combination with an acoustic "hybrid" component. However, significant functionally relevant loss of low-frequency hearing is immediately apparent within the first few months of surgery, owing to

*第一作者。

#通讯作者。

the electrode insertion trauma, inflammation, and the implant-associated foreign body. This review will review the theoretical basis of cochlear implantation and postoperative hearing injury, and discuss the related drugs and treatment methods that can protect against this injury and improve the prognosis to a certain extent, and is intended to provide a systematic theoretical basis for hearing protection after cochlear implantation.

Keywords

Cochlear Implant, Hearing Protection, Inner Ear Protection

Copyright © 2023 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

在现有的研究中, 已经证明许多治疗方法和正在开发的新药物可能对于人工耳蜗植入后听力损伤意义重大。这些治疗方法和药物不仅能用于植入后低频听力水平可接受的人工耳蜗植入术患者的保护和预防治疗, 也可增强人工耳蜗性能并有效改善患者预后。本文将对现有人工耳蜗植入术和其预后改善药物及其听力保护方式展开讨论。

2. 人工耳蜗

人工耳蜗是第一个成功的植入式脑神经刺激器, 这种革命性设备对医疗和社会的影响不容低估。该设备的引入不仅为耳鼻喉科医生恢复听觉输入性耳聋患者的治疗提供新的治疗手段, 从社会的角度来看, 它还还为语前失聪的儿童和语后失聪的人群提供了感受声音的机会, 并通过术后的言语康复训练可以回归主流社会。

2.1. 人工耳蜗设备

临床可用的人工耳蜗设备多种多样, 但其硬件组件在不同的设备中是相似的。一般来说, 硬件包括接收和处理声音的外部设备和传递接收到的信号并直接刺激耳蜗神经的内部设备两部分。虽然植入体的硬件结构很简单, 但能够产生电-神经刺激的植入电极的生产和研发是极其复杂和困难的[1]。正如许多文献所证明的那样, 早期尝试翻译耳蜗神经刺激的尝试不仅不成功, 而且还十分危险[2] [3] [4]。尽管如此, 随着计算机和助听器技术的发展, 人工耳蜗植入物硬件所需组件的发展也逐渐成熟, 最终成为今天我们已十分熟悉的设备[5]。

人工耳蜗的外部组件由麦克风和语音处理器组成, 内部组件由接收器、刺激器和电极阵列组成。这两个组成部分通过磁铁吸引连接, 允许外部信号的通信和整合被传递到耳蜗神经。由麦克风检测外部环境产生的声音, 再由处理器将这些输入刺激转换为电编码信号, 接着, 这些外部组件产生的编码信号通过皮肤和软组织的内部接收器继续发送到位于耳蜗鼓室内的电极阵列, 并向耳蜗神经纤维发送电刺激, 其中, 电极阵列是多年进化最多最快的人工耳蜗组成部分。理论上, 随着电极数量的增加, 引入到耳蜗神经的信号的完整性和分辨率都可以得到增强[6]。此外, 电极的刚度和灵活性可以被改变, 以根据个人的需要优化插入长度和非创伤性插入。

2.2. 人工耳蜗植入术

人工耳蜗植入术的方式多种多样, 最经典的当属面隐窝-后鼓室切开术入路, 不论是对于成人还是

儿童[7], 它因相对直接的电极插入途径进入圆窗膜和耳蜗很少有严重的并发症[8]。如今, 该设备的固定技术已经变得更加简约, 耳鼻喉医生也已对其非常熟悉[9], 这种更加简单的方法也降低了在钻孔固定时遇到的罕见但具有潜在破坏性的颅内并发症的可能性[10]。其他的替代性技术多需要偏离面部隐窝入路[11], 例如我们都很熟悉的鼻孔上入路, 需要抬高鼓膜内侧气孔瓣才能进入圆窗膜, 避免了钻面部隐窝的需要, 从而降低了面神经损伤的风险[12]。的确还存在诸如中窝和管壁下的方法, 但通常不考虑常规使用[13][14]。

当然, 无论手术入路如何, 目标是将人工耳蜗的电极放置在鼓室阶内。其在鼓室阶内的放置可以改变患者的使用预后, 正确放置可优化电极和直接刺激的螺旋神经节细胞之间的相互作用[15][16], 而任何向前庭阶的易位都会降低其性能。虽然传统上常用耳蜗造口术植入人工耳蜗, 但由于不同的放置情况, 经圆窗膜放置电极的方法越来越受欢迎[17][18]。此外, 随着“柔手术”技术成为标准, 圆窗膜插入因其避免了钻孔耳蜗造口术的潜在创伤而逐渐受到青睐[19][20]。

2.3. 人工耳蜗植入后听力损伤

随着人工耳蜗植入术的适应症扩大到包括残余低频听力患者, 相应的手术方法也在发展。术中采用“柔手术”技术将电极通过圆窗插入到内耳鼓阶中, 以保留可用的残余听力。已有的大量的证据表明, 电听觉相结合, 即电声刺激, 所能带来的好处是单纯的听觉所不能带来的[19][20][21][22][23]。虽然该手术所用的电极已被设计成避免剩余根尖毛细胞潜在损伤的短电极, 但在手术后, 与功能相关的低频声学听力会出现明显损伤。

这种损伤的原因多样, 包括因电极插入的创伤、炎症和植入物相关的异物反应等原因, 如大前庭导水管综合征, 主要临床表现为波动性感音神经性耳聋、轻度头部损伤或如在飞行、潜水、演奏乐器等情况时环境压力突然变化引起的突发性听力下降。对于这类患者, 即便做耳蜗植入时, 残余听力进行了很好的保留, 在其日后生活中亦会由于上述原因, 出现残余听力的持续下降。此外携带某种可导致听力进行性下降的耳聋基因, 也会导致人工耳蜗术后残余听力出现随年龄的增加而降低的情况。所以, 针对有残余听力的患者, 通常提倡在围术期应用类固醇激素治疗, 对残余听力进行保护[24][25]。除类固醇外, 现有的研究也发现了可改善人工耳蜗植入术预后及听力保护的多种新药物和治疗方式。

3. 术后听力损伤的药物治疗

尽管手术技术和人工耳蜗的设计都有了很大的改进, 旨在支持人工耳蜗植入期间和之后保留残余听力, 但患者在术后数周或数月内仍可能失去残余听力。这里介绍的是针对此类情况的几种正在开发的治疗方法的最新状况, 根据其作用机制, 这些治疗方法可适用于保护或提高残余听力, 从而改善人工耳蜗植入术患者的预后状况。

3.1. 类固醇在人工耳蜗植入术中的应用

类固醇目前已被广泛用于治疗许多形式的听力损失, 包括噪音性听力损失(NIHL)、突发性感音神经性耳聋(SSHL)、耳毒性和梅尼埃病等[26][27]。由于其能够减少与炎症有关的许多并发症[28], 类固醇也通常被用于人工耳蜗植入术。

人工耳蜗手术和任何与电极插入相关的创伤都会引起炎症, 电极的持续存在也可能导致异物反应(Seyyedi 和 Nadol, 2014)。人工耳蜗植入和手术过程相关的炎症和异物的反应可能是在术后丧失残留听力的重要原因。在围手术期间使用全身类固醇治疗, 和/或使用局部类固醇治疗, 可支持其保留残余听力(Cho 等人, 2016; Kuthubutheen 等人, 2018, 2016; Skarzynska 等人, 2021, 2018)。与全身用药相比, 局部类固醇给药有望提供更高的淋巴周围浓度(Bird 等人, 2011, 2007; O'Leary 等人, 2021)。然而, 应

该注意的是,类固醇从淋巴中被清除可能仍然很快,其治疗效果会因此受到限制(Salt 等人, 2012, 2018)。正因为如此,目前研究的重点是持续的耳蜗内类固醇递送,以确保尽管药物被清除,仍能保持治疗浓度。

常见的皮质类固醇有许多不同的特性,包括效力、作用方式和药代动力学特性。其中许多类固醇表现出较高的糖皮质激素活性,并具有较高的药效。虽然地塞米松一直是洗脱电极的重点类固醇,但其他类固醇也可以考虑。如对耳蜗内离子和液体平衡具有潜在作用的盐皮质激素(Wangemann, 2006)和虽为吸入式应用但在耳蜗内释放时间长达 180 天的丙酸氟替卡松(FP) (Pierstorff 等人, 2018)。

3.2. 其他用于听力保护的药物

除类固醇外,正在开发的药物可能会被证明可有效保护术前的低频声学听力不受人工耳蜗手术创伤的影响,从而有希望常规应用于保护残余听力和改善人工耳蜗植入术预后。

3.2.1. 过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR- γ) 激动剂

吡格列酮是一种过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR- γ) 激动剂,常用于治疗糖尿病,它表现出抗炎症和抗凋亡的作用,并调节氧化还原平衡。吡格列酮已被证明可以防止药物诱导的小鼠柯蒂氏器外毛细胞损伤和噪声诱导的大鼠耳蜗损伤[29] [30]。Strekin 公司的临床开发部门为评估吡格列酮的安全性和有效性,进行了一项安慰剂对照、概念验证的 II 期临床试验,以保存残余的接受 CI 手术的成年人的听力,随后的 III 期临床试验又对 165 名 SSHL 患者进行了 STR-001 治疗性凝胶耳内注射和 STR-001 片剂口服治疗的安全性和耐受性的评估,但还并未有明确的结果。

3.2.2. MAPK/JNK 途径抑制剂

2003 年, Wang 等人提出抑制 MAPK/JNK 途径作为治疗 SSHL 的潜在方法[31]。此途径被认为是创伤后,特别是噪音暴露后耳蜗细胞死亡的原因[32] [33],同时也是耳聋的原因之一[34] [35]。一种化学合成的可渗透的 JNK 配体: D-JNKI-1,在豚鼠噪声创伤模型中证实可以抑制 JNK 介导的 c-Jun 的激活[36]。D-JNKI-1 被 Auris Medical 公司许可,随后被称为研究性产品 AM-111 进行进一步的临床前测试,证明了其对噪音创伤的保护,减少了毛细胞的损失,并减少了治疗后 21 天的炎症细胞数量[37] [38]。

3.2.3. 钙蛋白酶抑制剂和 5HT₃ 受体拮抗剂

止吐药盐酸阿扎司琼的主要成分阿扎司琼既是钙神经元抑制剂,又是 5HT₃ 受体拮抗剂。有研究发现,钙神经蛋白在严重的噪音创伤后立即被增加的 Ca^{2+} 水平激活,促进了豚鼠耳蜗毛细胞的细胞死亡途径[39],而 5HT₃ 受体拮抗剂能够减少人类和动物的功能损伤和减少前庭缺损[40] [41]。同时,美国 Sensorion SA 公司的动物实验发现在大鼠口服后,阿扎司琼 R-对映体比阿扎司琼 S-对映体更多地分布在耳蜗中。如今,该产品已进展到临床前和临床开发阶段,这项研究将在人工耳蜗植入术患者中进行,并将评估其术前残余听力的保护和保存情况。同时,另外一项临床研究也正在计划中,以评估 SENS-401 对顺铂引起的听力损失的预后改善情况。

3.2.4. 其他分子治疗

最新进入听力保护分子治疗临床试验的公司是 Audiocure GmbH,他们正在研发 AC102。2020 年进入一期临床试验后认为该分子作用机制可能为减少急性创伤后外毛细胞的凋亡,并引发内外毛细胞和神经元的再生。虽然 AC102 的成分及其精确的作用机制尚未披露,但该公司申请的专利表明,它可能是一种 9-甲基 β -咔啉,已被发现对多巴胺能神经元有刺激、保护、再生和抗炎作用[42]。该公司打算探索 AC102 对听力损失、耳鸣和人工耳蜗电极插入创伤的干预效用。针对听力损失其他原因的治疗分子也在开发中。这些方法包括再生螺旋神经节神经元、再生毛细胞和重新连接它们的突触,以及用腺相关病毒基因治疗

方法取代突变的基因等。

4. 展望

经过多年的投资、研究和临床试验, 目前仍然没有任何治疗药物被批准针对用于治疗听力损失。在本篇综述中, 我们介绍了针对人工耳蜗植入术后听力损失前瞻性耳保护治疗的发展现状。然而, 听力损失并不是一种简单的病理现象, 而且在大多数情况下, 还不能确定单一的病因。因此, 在未来很可能需要结合有效的治疗方法来治疗不同类型的听力损失。这在将药物推向市场已经很困难的前提下增加了额外的复杂性。

尽管迄今为止, 在将耳保护药物与人工耳蜗植入术结合方面几乎没有具体进展, 但有显著的潜力。许多正在开发的药物可能通过保护人工耳蜗植入患者的残余听力, 并通过增强患者发挥功能的生物环境来改善预后。除了耳保护外, 还有一些用于毛细胞再生、螺旋神经节神经突再生以及神经再生的药物。耳保护药物开发的下一阶段以及这些药物对人工耳蜗植入术的改进, 在增强听力恢复和改善数百万致残性听力损失患者的生活方面具有巨大的潜力。

参考文献

- [1] 王斌, 杨华, 陈晓巍, 曹克利, 高志强. 人工耳蜗技术: 过去、现在与未来[J]. 中国科学(生命科学), 2021, 51(8): 1040-1049.
- [2] Eisen, M.D. (2003) Djourno, Eyries, and the First Implanted Electrical Neural Stimulator to Restore Hearing. *Otology & Neurotology*, **24**, 500-506. <https://doi.org/10.1097/00129492-200305000-00025>
- [3] Shah, S.B., Chung, J.H. and Jackler, R.K. (1997) Lodestones, Quackery, and Science: Electrical Stimulation of the Ear before Cochlear Implants. *American Journal of Otolaryngology*, **18**, 665-670.
- [4] Mudry, A. and Mills, M. (2013) The Early History of the Cochlear Implant: A Retrospective. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **139**, 446-453. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.293>
- [5] Mills, M. (2011) Hearing Aids and the History of Electronics Miniaturization. *IEEE Annals of the History of Computing*, **33**, 24-44. <https://doi.org/10.1109/MAHC.2011.43>
- [6] Clark, G. (2009) The Multi-Channel Cochlear Implant: Past, Present and Future Perspectives. *Cochlear Implants International*, **10**, 2-13. <https://doi.org/10.1179/cim.2009.10.Supplement-1.2>
- [7] Clark, G.M., Pyman, B.C. and Bailey, Q.R. (1979) The Surgery for Multiple-Electrode Cochlear Implantations. *The Journal of Laryngology & Otology*, **93**, 215-223. <https://doi.org/10.1017/S0022215100086977>
- [8] Farinetti, A., Ben Gharbia, D., Mancini, J., et al. (2014) Cochlear Implant Complications in 403 Patients: Comparative Study of Adults and Children and Review of the Literature. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, **131**, 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2013.05.005>
- [9] Balkany, T.J., Whitley, M., Shapira, Y., et al. (2009) The Temporalis Pocket Technique for Cochlear Implantation: An Anatomic and Clinical Study. *Otology & Neurotology*, **30**, 903-907. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181b4e904>
- [10] Gosepath, J., Maurer, J. and Mann, W.J. (2005) Epidural Hematoma after Cochlear Implantation in a 2.5-Year-Old Boy. *Otology & Neurotology*, **26**, 202-204. <https://doi.org/10.1097/00129492-200503000-00012>
- [11] Sürmelioglu, Ö., Özdemir, S., Tarkan, Ö., et al. (2016) Alternative Techniques in Cochlear Implantation. *The Journal of International Advanced Otology*, **12**, 109-112. <https://doi.org/10.5152/iao.2015.1022>
- [12] Postelmans, J.T., Tange, R.A., Stokroos, R.J. and Grolman, W. (2010) The Suprameatal Approach: A Safe Alternative Surgical Technique for Cochlear Implantation. *Otology & Neurotology*, **31**, 196-203. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181c29f8b>
- [13] Carfrae, M.J. and Foyt, D. (2009) Intact Meatal Skin, Canal Wall down Approach for Difficult Cochlear Implantation. *The Journal of Laryngology & Otology*, **123**, 903-906. <https://doi.org/10.1017/S0022215108004039>
- [14] Bittencourt, A.G., Tsuji, R.K., Tempestini, J.P., et al. (2013) Cochlear Implantation Trough the Middle Cranial Fossa: A Novel Approach to Access the Basal Turn of the Cochlea. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, **79**, 158-162. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130028>
- [15] Wanna, G.B., Noble, J.H., McRackan, T.R., et al. (2011) Assessment of Electrode Placement and Audiological Outcomes in Bilateral Cochlear Implantation. *Otology & Neurotology*, **32**, 428-432.

- <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3182096dc2>
- [16] O'Connell, B.P., Cakir, A., Hunter, J.B., *et al.* (2016) Electrode Location and Angular Insertion Depth Are Predictors of Audiologic Outcomes in Cochlear Implantation. *Otology & Neurotology*, **37**, 1016-1023. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001125>
- [17] Roland, P.S., Wright, C.G. and Isaacson, B. (2007) Cochlear Implant Electrode Insertion: The Round Window Revisited. *The Laryngoscope*, **117**, 1397-1402. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318064e891>
- [18] Yu, H., Tong, B., Zhang, Q., Zhu, W. and Duan, M. (2014) Drill-Induced Noise Level during Cochleostomy. *Acta Oto-Laryngologica*, **134**, 943-946. <https://doi.org/10.3109/00016489.2014.927591>
- [19] Gifford, R.H., Dorman, M.F., Skarzynski, H., *et al.* (2013) Cochlear Implantation with Hearing Preservation Yields Significant Benefit for Speech Recognition in Complex Listening Environments. *Ear and Hearing*, **34**, 413-425. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31827e8163>
- [20] 戴朴, 蒋刘. 精准微创的人工耳蜗植入手术[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(6): 737-741.
- [21] Sato, M., Baumhoff, P., Tillein, J. and Kral, A. (2017) Physiological Mechanisms in Combined Electric-Acoustic Stimulation. *Otology & Neurotology*, **38**, e215-e223. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001428>
- [22] Roland Jr., J.T., Gantz, B.J., Waltzman, S.B., *et al.* (2016) United States Multicenter Clinical Trial of the Cochlear Nucleus Hybrid Implant System. *The Laryngoscope*, **126**, 175-181. <https://doi.org/10.1002/lary.25451>
- [23] Roland Jr., J.T., Gantz, B.J., Waltzman, S.B. and Parkinson, A.J. (2018) Long-Term Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with High-Frequency Hearing Loss. *The Laryngoscope*, **128**, 1939-1945. <https://doi.org/10.1002/lary.27073>
- [24] Sweeney, A.D., Carlson, M.L., Zuniga, M.G., *et al.* (2015) Impact of Perioperative Oral Steroid Use on Low-frequency Hearing Preservation after Cochlear Implantation. *Otology & Neurotology*, **36**, 1480-1485. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000847>
- [25] Cho, H.S., Lee, K.-Y., Choi, H., *et al.* (2016) Dexamethasone Is One of the Factors Minimizing the Inner Ear Damage from Electrode Insertion in Cochlear Implantation. *Audiology and Neurotology*, **21**, 178-186. <https://doi.org/10.1159/000445099>
- [26] Kuthubutheen, J., Smith, L., Hwang, E. and Lin, V. (2016) Preoperative Steroids for Hearing Preservation Cochlear Implantation: A Review. *Cochlear Implants International*, **17**, 63-74. <https://doi.org/10.1080/14670100.2016.1148319>
- [27] Parys, Q., van Bulck, P., Loos, E. and Verhaert, N. (2022) Inner Ear Pharmacotherapy for Residual Hearing Preservation in Cochlear Implant Surgery: A Systematic Review. *Biomolecules*, **12**, Article No. 529. <https://doi.org/10.3390/biom12040529>
- [28] Zoorob, R. and Cender, D. (1998) A Different Look at Corticosteroids. *American Family Physician*, **58**, 443-450.
- [29] Paciello, F., Fetoni, A.R., Rolesi, R., Wright, M.B., Grassi, C., Troiani, D. and Paludetti, G. (2018) Pioglitazone Represents an Effective Therapeutic Target in Preventing Oxidative/Inflammatory Cochlear Damage Induced by Noise Exposure. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 1103. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01103>
- [30] Sekulic-Jablanovic, M., Petkovic, V., Wright, M.B., Kucharava, K., Huerzeler, N., Levano, S., Brand, Y., Leitmeyer, K., Glutz, A., Bausch, A. and Bodmer, D. (2017) Effects of Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR)- γ and - α Agonists on Cochlear Protection from Oxidative Stress. *PLOS ONE*, **12**, e0188596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188596>
- [31] Wang, J., Van De Water, T.R., Bonny, C., De Ribaupierre, F., Puel, J.L. and Zine, A. (2003) A Peptide Inhibitor of c-Jun N-Terminal Kinase Protects against Both Aminoglycoside and Acoustic Trauma-Induced Auditory Hair Cell Death and Hearing Loss. *Journal of Neuroscience*, **23**, 8596-8607. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-24-08596.2003>
- [32] Forge, A. (1985) Outer Hair Cell Loss and Supporting Cell Expansion Following Chronic Gentamicin Treatment. *Hearing Research*, **19**, 171-182. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(85\)90121-2](https://doi.org/10.1016/0378-5955(85)90121-2)
- [33] Hu, B.H., Henderson, D. and Nicotera, T.M. (2002) Involvement of Apoptosis in Progression of Cochlear Lesion Following Exposure to Intense Noise. *Hearing Research*, **166**, 62-71. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(02\)00286-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(02)00286-1)
- [34] Dhanasekaran, D.N. and Reddy, E.P. (2008) JNK Signaling in Apoptosis. *Oncogene*, **27**, 6245-6251. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.301>
- [35] Hibi, M., Lin, A., Smeal, T., Minden, A. and Karin, M. (1993) Identification of an Oncoprotein- and UV-Responsive Protein Kinase That Binds and Potentiates the C-Jun Activation Domain. *Genes & Development*, **7**, 2135-2148. <https://doi.org/10.1101/gad.7.11.2135>
- [36] Bonny, C., Oberson, A., Negri, S., Sauser, C. and Schorderet, D.F. (2001) Cell-Permeable Peptide Inhibitors of JNK. Novel Blockers of β -Cell Death. *Diabetes*, **50**, 77-82. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.1.77>
- [37] Barkdull, G.C., Hondarrague, Y., Meyer, T., Harris, J.P. and Keithley, E.M. (2007) AM-111 Reduces Hearing Loss in

- a Guinea Pig Model of Acute Labyrinthitis. *The Laryngoscope*, **117**, 2174-2182. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3181461f92>
- [38] Coleman, J.K.M., Littlesunday, C., Jackson, R. and Meyer, T. (2007) AM-111 Protects against Permanent Hearing Loss from Impulse Noise Trauma. *Hearing Research*, **226**, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.05.006>
- [39] Minami, S.B., Yamashita, D., Schacht, J. and Miller, J.M. (2004) Calcineurin Activation Contributes to Noise-Induced Hearing Loss. *Journal of Neuroscience Research*, **78**, 383-392. <https://doi.org/10.1002/jnr.20267>
- [40] Dyhrfeld-Johnsen, J., Gaboyard-Niay, S., Broussy, A., Saleur, A., Brugeaud, A. and Chabbert, C. (2013) Ondansetron Reduces Lasting Vestibular Deficits in a Model of Severe Peripheral Excitotoxic Injury. *Journal of Vestibular Research*, **23**, 177-186. <https://doi.org/10.3233/VES-130483>
- [41] Venail, F., Biboulet, R., Mondain, M. and Uziel, A. (2012) A Protective Effect of 5-HT3 Antagonist against Vestibular Deficit? Metoclopramide versus Ondansetron at the Early Stage of Vestibular Neuritis: A Pilot Study. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, **129**, 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2011.10.006>
- [42] Polanski, W., Enzensperger, C., Reichmann, H. and Gille, G. (2010) The Exceptional Properties of 9-Methyl- β -Carboline: Stimulation, Protection and Regeneration of Dopaminergic Neurons Coupled with Anti-Inflammatory Effects. *Journal of Neurochemistry*, **113**, 1659-1675. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06725.x>