

药科技, 2011, 18(3): 181-182.

[23] 杨润华, 王醒. 不同时机应用大承气汤对危重症患者肠道复苏的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(16): 1953-1954, 1968.

[24] Chen H, Li F, Jia JG, et al. Effects of traditional Chinese medicine on intestinal mucosal permeability in early phase of severe acute pancreatitis[J]. Chin Med J, 2010, 123

(12): 1537-1542.

[25] 向世伦. 复方大承气汤对全胃切除后消化道重建患者预后恢复的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(7): 537-539.

(收稿日期: 2013-12-25 修回日期: 2014-02-26)

· 综 述 ·

## 老年性聋的早期诊断与干预研究进展\*

汪国庆<sup>1</sup>综述, 李朝军<sup>2△</sup>审校

(1. 泸州医学院, 四川 泸州 646000; 2. 重庆市第三人民医院/重庆市眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉头颈外科 400014)

**关键词:** 老年性聋; 诊断; 干预

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.046

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2014)15-1946-03

衰老是生命的必然规律, 随着年龄的增长会出现各种不同程度的衰老现象, 如免疫力下降、记忆减退、牙齿和毛发脱落等。当听觉系统因衰老而引起功能障碍并出现听力下降, 人们称为老年性聋, 或年龄相关性聋 (age-related hearing loss, AHL)。

早在 1982 年, Pearlman 就已提出老年性聋的定义: 双耳对称性的感音神经性听力损失, 没有重振或呈不全重振, 无噪声接触史, 言语辨别水平与纯音听阈改变不成比例<sup>[1]</sup>。随着对 AHL 了解的深入, 1988 年美国听觉、生物声学以及生物力学委员会根据 AHL 的发病原因及相关因素之间的关系, 对 AHL 的定义又重新加以概括: 老年性聋是由多种生理机能退化总和引起, 除了生理衰老因素之外, 还包括噪声接触, 应用耳毒性药和其他各种疾病, 而这些因素又与遗传所导致的易感性相关<sup>[2]</sup>。就目前已知可能的发病机制来看, 后者更全面地概括了老年性聋的发病原因及易感因素, 对老年性聋的预防及干预有重要意义。

张晓东等<sup>[3]</sup>进行了一项全国性调查, 结果显示老年性聋是听力残疾致残原因第一位, 约占 51.61%, 60 岁及以上老年人的听力残疾的主要原因是老年性聋, 约 67.02%。国外研究报道, 65 岁及以上老年人中有 25%~40% 伴有不同程度的听力下降, 其发病率随着年龄的增长而上升, 当达到 75 岁或者以上时, 这一比例增加到 40%~66%, 85 岁及以上老年人中有 80% 的人会有明显的听力障碍<sup>[4]</sup>。

可以预见未来全世界将会有更多的老年人受老年性聋的影响。由此可见, 由老龄化带来的老年性聋问题应该受到更多的重视。

### 1 老年性聋的发生机制

如同美国听觉、生物声学及生物力学委员会的定义, AHL 是由环境、药物、疾病、遗传等多种因素相互作用的结果。当前研究证实环境噪声、化学因素的暴露、某些疾病 (如高血压、糖尿病等) 及耳毒性药物的使用, 以及激素、酒精、吸烟、饮食、社会心理等均与 AHL 相关。AHL 病理学表现为耳蜗毛细胞和螺旋神经节细胞的衰退, 耳蜗底周毛细胞最先脱失, 并逐渐向蜗顶发展, 临床上最先表现为高频听力下降。

但是老年性聋的发生机制复杂, 尚不能明确, 对老化衰退的探索也一直没有停止过。遗传基因在 AHL 的发生过程也是一个不容忽视的重要因素。目前确定与之有关的基因主要有线粒体基因和核基因。其中, 线粒体基因表现为缺失或突变, 与人类线粒体基因 DNA 4 977 bp 相对应的大鼠线粒体基因是 DNA 4 834 bp。核基因有 3 种: ahl 为一种隐性基因, 可能与某些遗传性耳聋基因互为等位基因; ahl2 可促进 AHL 的发生; ahl3 对 AHL 有防护作用。进一步研究发现, 还存在一种与 AHL 关系密切的能够编码钙黏蛋白 23 (Cdh23) 的基因, 在内耳毛细胞中表达, 对毛细胞纤毛的早期分化起调节作用, 它与先天性耳聋及老年性聋均有关联, 也可能与其他耳聋基因相互影响<sup>[5]</sup>。此外, 细胞色素 C 氧化酶亚基 3 (COX3) 在 AHL 患者的螺旋神经节细胞中表达减少<sup>[6]</sup>、线粒体基本切除修复功能的缺陷及线粒体转录因子 A 的高表达使 mtDNA 复制增多与 AHL 的发生也存在某种关联<sup>[7]</sup>。研究表明,  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 介导的抑制下降或丧失及  $K^+$  转运异常与 AHL 的发生也有一定关系。晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 可能与老年性聋的发生也有一定相关性<sup>[8]</sup>。

### 2 老年性聋的早期诊断

对听力损失的早期预防、检测、鉴别及处理至关重要, 听力筛查可以鉴别出未经治疗的听力损失, 并可以此为契来干预、改善与听力相关的功能和生活质量。AHL 为双耳不明原因的对称性、缓慢进行性听力下降, 典型表现包括: 高频听阈明显升高; 言语理解能力降低, 尤其是在嘈杂或有回声的环境中表现更加明显; 对言语速度较快理解能力较差; 声源定位能力减弱。随着年龄及体质下降的进展, 听力下降速度和程度都会明显增加, 部分患者会伴有耳鸣。

**2.1 老年听力残疾量表筛查** 量表的临床应用比较方便, 在疾病的筛查诊断中也有一定价值。目前, 研究报道和使用较多的是来自 1983 年 Ventry 等<sup>[9]</sup>研制出具有 10 个选项的筛选型老年听力残疾量表 (HHIE-S), 并应用于老年性聋的初步筛查, 它是老年听力残疾自我问卷调查的简化版 (HHIE), HHIE-S 包含情境和情感两个维度, 并在全世界多国均有研译版本, 通过检验及应用, 取得良好效果<sup>[10-11]</sup>。国内也已有该量表的中

文报道及应用<sup>[12]</sup>。

**2.2 扩展高频纯音测听** 老年性聋的发生、发展具有渐进及隐匿的特点,早期多未引起注意。老年性聋的听力图多以高频听力下降为主的斜坡型和陡降型常见,也可以见到平坦型曲线,且双侧耳聋程度可不完全一致。高频测听(超过 8 kHz)对耳蜗功能的检测、听觉损害的诊断要早于传统常规纯音测听,可以应用于老年性聋的早期诊断。有研究表明,在老年性聋患者的听力图表现中,平坦型约 27.0%,高频缓降型约 32.7%,高频陡降型约 30.9%,中频呈“U”型约 7.3%,低频上升型约 2.0%<sup>[13]</sup>。有些老年人在常规纯音测听时听力下降程度并不明显,在使用高频听力计检查时,听力图会呈现出高频听阈值的明显提高。此外,Otonni 等<sup>[14]</sup>发现噪声越大,越容易产生听力的损失,尤其在 14 kHz 和 16 kHz 处表现更为明显,对早期听力损失的诊断有积极意义。国内,章菊琴等在常规进行纯音测听的同时加测 6 kHz 处的听阈对临床早期发现潜在的耳蜗病变也有一定的积极意义<sup>[15]</sup>。

**2.3 畸变产物耳声发射(DPOAE)** 虽然扩展高频测听(测试频率在 9~16 kHz)可以早期发现高频听力损失,但无法发现耳蜗高频区外毛细胞的早期损害,而且扩展高频测听对耳机要求高,测试结果的判定标准也尚未统一,因此,在临床应用中受到一定限制。对于亚临床 AHL,耳科常应用 DPOAE,因其具有高度的灵敏性和频率选择性,并且它是客观检测,不受被检者意识影响,能够反映耳蜗外毛细胞早期的轻微损害,并逐渐应用于耳科临床检查,在纯音听阈变化之前,DPOAE 即可出现高频幅值较低频下降更明显的现象。Daniela 等<sup>[16]</sup>在利用 DPOAE 对感音神经性聋检测的研究中发现,性别和听力损失程度是影响耳声发射结果的两个主要因素。

**2.4 其他** 听性脑干反应结果显示各波潜伏期延长,阈值升高;声导抗鼓室图均为“A”型;阈上功能测试多提示有重振现象;言语识别能力的下降较纯音测听下降程度更明显。此外,在畸变言语测听时,噪声干扰有助于诊断中枢听觉神经系统的疾病,间断的噪声刺激较连续噪声刺激能够更好的分辨出正常听力与异常听力、有听力损失患者之间的差异。

在排除非老年性聋后,如药物性聋、突发性聋、听神经瘤,结合患者的年龄,才能确立为老年性聋。虽然老年性聋主要发生于老年人,但由于机体老化症状和体征的个体差异很大,老年性聋的起始年龄也没有明确的界限。

### 3 老年性聋的干预

**3.1 药物干预** 目前针对老年性聋的药物干预的主要原则是抗氧化、抗衰老。已有小规模临床实验证明某些药物可能对老年性聋的发生有一定积极作用,如 Guastini 等<sup>[17]</sup>认为,水溶性辅酶 Q10 在老年性聋的预防及听阈的改善有一定的积极意义,在 1、2、4 和 8 kHz 处较为明显;褪黑素也有抗氧化及抗衰老作用,Lasisi 等<sup>[18]</sup>研究表明,血浆低密度褪黑素与高频听阈升高有明显相关性。但仍然没有足够证据证实现有的治疗及保健药物能有效预防老年性聋的发生。

**3.2 助听器** 长期以来,对中重度及以下听力损失、未达到手术听觉干预要求的患者,传统助听器一直被视为是老年性聋听力康复干预最主要的方法,也是老年性聋患者的首要选择。很多 AHL 患者伴有不同程度的耳鸣,助听器可以通过放大环境声而对耳鸣起到掩蔽效果。长期佩戴助听器,其原理类似于耳鸣习服治疗,使中枢系统对耳鸣的敏感性下降甚至消失,努力重建听觉系统的过滤功能,减轻或终止对耳鸣的听觉感受,正确选用助听器对改善老年性聋患者耳鸣及抑郁情绪有一定效果。现在市面上已经推出了防尘、防水耳机,第 56 届欧盟助听

器验配师年会上,德国一助听器公司展示了一款能充电的耳道扬声器助听器,最大输出达 130 dB SPL,可用于重度听力损失患者<sup>[19]</sup>,但还是难以解决声音失真、助听听阈有限、啸叫、外耳道刺激等问题,以致佩戴者有厌烦、抵触情绪。梁瑞宇等针对助听器回声啸叫问题提出一种新的 LP-GP 算法,在改善助听器回声抵消性能方面有较高的实用价值<sup>[20]</sup>。

**3.3 植入式助听装置** 目前,在老年性聋中较常见、应用较为广泛的如人工耳蜗植入(CI)、振动声桥(VSB)、骨锚式助听器(Baha)在老年性聋中的应用也在推广中。当传统助听器助听效果不理想,即可选择手术进行听力损失的补偿,但是对于外科手术干预听力首先要掌握手术适应证和禁忌证。

**3.3.1 人工耳蜗植入** 它将外界声信息转变成电信号刺激,绕过内耳毛细胞之前的听觉通路,直接刺激听神经,经过大脑处理产生对声音的知觉。人工耳蜗从最初的单导发展到现在的多导,是目前应用最广泛的人工听觉技术,已成为帮助重度、极重度聋患者获得实用听力最为有效的方法之一,也同样适用于老年性聋患者<sup>[21]</sup>。只要能耐受手术,老年人与年轻人 CI 后的效果相似,在生活质量、社会活动及自信心的提高等方面没有明显差异,对耳鸣也有一定程度的改善作用。国内由上海力声特医学科技有限公司生产的国产人工耳蜗已经用于临床,大大减少了患者的负担。但是目前使用的人工耳蜗系统均包括体内和体外两部分,患者使用不便且不美观,这限制部分患者的选择。

**3.3.2 振动声桥** 也是一种人工植入装置,它直接驱动听骨链的高效振动,继而振动内耳淋巴液,刺激听觉末梢感受器产生听觉。它的适应证广泛,既包括感音神经性聋,也包括传导性和混合性耳聋。中度至重度听力损失,且对助听器效果不佳的老年性聋患者,在手术适应证适应证范围内。传统助听器对高频听力损失的补偿能力有限,与传统助听器相比,VSB 对高频听力损失的补偿更为优越,还能解决堵耳效应、反馈啸叫。有研究表明在 2~8 kHz 听阈平均改善值可达 34 dB,还能显著提高安静和噪声环境下的言语识别<sup>[22]</sup>。部分老年性聋患者,4~8 kHz 高频区听阈的改善甚至可达 70 dB 以上<sup>[23]</sup>。

**3.3.3 骨锚式助听器** Baha 也可以应用于老年性聋的康复,在植入前可以通过软带 Baha 的试用预测植入效果,但是由于术后有并发症的可能,且医护人员及患者对它缺乏足够了解,在老年性聋的手术治疗方面,国内还没有得到广泛认可及应用。

**3.4 干细胞移植和基因治疗** 干细胞移植治疗老年性聋成为一种可能的手段。有实验证实 C57BL/6J 老年鼠移植胚胎神经干细胞 4 周后,ABR 结果显示与幼年鼠无明显差异,提示未来胚胎干细胞的移植可能成为老年性聋的一种治疗策略<sup>[24]</sup>。张少强等<sup>[25]</sup>以 C57BL/6J 小鼠为老年性聋模型时发现,AHL 早期首先出现耳蜗毛细胞 DNA 单链的断裂,继而 caspase-3 信号途径激活,引起耳蜗毛细胞凋亡。并认为可以考虑设计以 caspase-3 为靶标的治疗方案,以阻断细胞凋亡的通路,达到保护毛细胞和神经元的目的,可能为噪声性聋的治疗开辟一条新途径。

综上所述,老年性聋的发生机制复杂,多种因素共同参与,其具体的病理及分子机制仍在不断探索。目前针对老年性聋的干预方案很多,主要包括药物及听力学助听干预,每种方法都有优缺点。充分认识老年性聋,及早地预防、发现和干预,可以延缓老年性聋的发生、发展,对改善老年人的生活质量尤为重要。

## 参考文献:

- [1] Pearlman RC. Presbycusis: the need for a clinical definition[J]. Am J Otol, 1982, 3(3):183-186.
- [2] Working Group on Speech Understanding and Aging. Speech understanding and Aging[J]. J Acoust Soc Am, 1988, 83(3):859-895.
- [3] 张晓东, 于丽玫, 孙喜斌, 等. 中国听力残疾致残原因分析[J]. 中国听力语言康复科学, 2010, 5(1):23-26.
- [4] Yueh B, Shapiro N, MacLean CH, et al. Screening and management of adult hearing loss in primary care: scientific review [J]. JAMA, 2003, 289(15):1976-1985.
- [5] 韩东一, 朱玉华. 老年性聋的基础研究和听觉康复[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(1):1-4.
- [6] Markaryan A, Nelson EG, Hinojosa R. Major arc mitochondrial DNA deletions in cytochrome oxidase-deficient human cochlear spiral ganglion cells[J]. Acta Otolaryngol, 2010, 130(7):780-787.
- [7] Zhong Y, Hu YJ, Chen B, et al. Mitochondrial transcription factor a over expression and base excision repair deficiency in the inner ear of rats with D-galactose-induced aging[J]. FEBS J, 2011, 278(14):2500-2510.
- [8] 高险亭, 林昶. 晚期糖基化终产物受体在小鼠耳蜗中表达的初步探讨[J]. 中华耳科学杂志, 2012, 10(1):90-95.
- [9] Ventry IM, Weinstein BE. Identification of elderly people with hearing problems[J]. Asha, 1983, 25(7):37-42.
- [10] Salonen J, Johansson R, Karjalainen S, et al. Relationship between self-reported hearing and measured hearing impairment in an elderly population in Finland[J]. Int J Audiol, 2011, 50(5):297-302.
- [11] Gopinath B, Hickson L, Schneider J, et al. Hearing-impaired adults are at increased risk of experiencing emotional distress and social engagement restrictions five years later[J]. Age Ageing, 2012, 41(5):618-623.
- [12] 张燕, 高志光, 王辉, 等. 老年性耳聋的生存质量调查[J]. 黑龙江医学, 2011, 35(5):382-384.
- [13] Angeli SI, Bared A, Ouyang X, et al. Audioprofiles and antioxidant enzyme genotypes in presbycusis[J]. Laryngoscope, 2012, 122(11):2539-2542.
- [14] Ottoni AO, Barbosa-Branco A, Boger ME, et al. Study of the noise Spectrum on high frequency thresholds in workers exposed to noise[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2012, 78(4):108-114.
- [15] 章菊琴, 张建, 王国利. 6 kHz 纯音测听对发现早期听力损害的意义[J]. 现代实用医学, 2010, 22(1):81-82.
- [16] Takeda TB, Gil D. Transient otoacoustic emissions with tone pip in individuals with sensorineural hearing loss [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2011, 77(5):616-621.
- [17] Guastini L, Mora R, Dellepiane M, et al. Water-soluble coenzyme Q10 formulation in presbycusis: long-term effects[J]. Acta Otolaryngol, 2011, 131(5):512-517.
- [18] Lasisi AO, Fehintola FA. Correlation between plasma levels of radical scavengers and hearing threshold among elderly subjects with age-related hearing loss [J]. Acta Otolaryngol, 2011, 131(11):1160-1164.
- [19] 蒋涛, 刘娟, 王杰. 第 56 届欧盟助听器验配师年会报道——科技引领发展听力[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2011, 6(1):11-12.
- [20] 梁瑞宇, 赵力, 王青云, 等. 数字助听器的并行梯度投影回声抵消[J]. 应用科学学报, 2012, 30(3):256-262.
- [21] 冯宁宇, 陶勇, 梁传余, 等. 成人语后聋患者人工耳蜗植入适应证探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(13):583-586.
- [22] Böheim K, Nahler A, Schlögel M. Rehabilitation of high frequency hearing loss: use of an active middle ear implant [J]. HNO, 2007, 55(9):690-695.
- [23] Pok SM, Schlögel M, Böheim K. Clinical experience with the active middle ear implant Vibrant Soundbridge in sensorineural hearing loss[J]. Adv Otorhinolaryngol, 2010, 69:51-58.
- [24] Ren H, Chen J, Wang Y, et al. Intracerebral neural stem cell transplantation improved the auditory of mice with presbycusis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(2):230-241.
- [25] 张少强, 李胜利, 闫利英, 等. 年龄相关性听力损失小鼠耳蜗毛细胞的凋亡机制[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2010, 18(1):43-47.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-18)

## 分割肿瘤放疗与吉非替尼对肿瘤新生血管的影响\*

金小莉, 胡庆综述, 王 阁<sup>△</sup>审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤放疗中心, 重庆 400042)

关键词:受体, 表皮生长因子; 新生血管; 分割肿瘤放疗; 吉非替尼

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.047

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)15-1948-04

目前, 分割肿瘤放疗(F-RT)以及表皮生长因子受体(EG-FR)的抑制剂吉非替尼已广泛地应用于临床治疗恶性肿瘤。

\* 基金项目:吴阶平医学基金资助项目(320675012177)。 作者简介:金小莉(1978—), 技师, 本科, 主要从事临床肿瘤放疗的研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:1308379951; E-mail:wangge70@hotmail.com。