

隐性听力损失及早期识别*

黄丽辉¹

[关键词] 隐性听力损失;噪声暴露;年龄老化;药物损伤

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.07.023

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

Hidden hearing loss and early identification

Summary The symptoms of hidden hearing loss(HHL) are concealed, mainly manifested as defects in the threshold upper auditory function, which are related to noise exposure, aging and drug damage. There is no definite evidence to prove that whether the three factors participate in mechanism of synaptic damage in the cochlea. The clinical audiological characteristics of HHL are mostly as follows: the normal threshold of PTA and the wave response of ABR; the amplitude of the CAP of ABR wave I or ECochG is lower at medium and high stimulation intensity; the lower speech recognition rate under noise, etc. Ultra-high frequency pure tone audiometry, a series of objective audiological examinations, such as ABR, ECochG and frequency-following response, speech audiometry under noise, noise exposure questionnaire evaluation were applied to detect HHL at early stage.

Key words hidden hearing loss; noise exposure; aging; drug damage

耳聋作为人类常见的感觉障碍,可引起一定的社会和经济负担。近年来,隐性听力损失(hidden hearing loss, HHL)作为人类更严重的潜在健康威胁愈发受到重视。HHL 的症状较为隐匿,是一种阈上听觉感知功能的缺陷,噪声环境下言语识别率下降为其主要表现,但临床上常规听力学检查无法发现,因此关注 HHL 的早期识别具有重要意义。现就 HHL 的定义、病理机制、临床听力学特点以及早期识别的方法进行综述,以期为临床提供指导。

1 HHL 概述

1.1 HHL 的定义

HHL 的概念首先由 Liberman^[1]于 2015 年提出,是一种常规听力学检查手段无法检出的听力损失,一般表现为听神经损伤引起的阈上听觉感知缺失,多由噪声暴露、年龄老化、药物损伤等因素导致。患有 HHL 的患者在处理复杂言语信息及时域编码功能方面能力缺失,具体表现为噪声环境下言语识别率下降,但一般纯音测听结果多为正常^[1-2]。近年来, HHL 越来越受到我国听力学工作者的关注。

1.2 HHL 的病理机制

一般认为 HHL 与噪声暴露、年龄老化和药物损伤等因素有关,但目前尚无明确证据证实以上 3 种因素对耳蜗突触损伤机制的影响程度是否一致;

此外,三者对于人类听觉系统隐性损害的影响是否有交互作用或者主次之分仍需进一步研究^[3]。

噪声暴露作为 HHL 的危险因素之一,相关研究已较为深入。李兴启等(1991)通过观察噪声暴露后豚鼠的耳蜗电位及毛细胞形态学,发现脉冲噪声暴露后听神经复合动作电位(compound action potential, CAP)的幅度与耳蜗微音电位(cochlear microphonic potential, CM)的幅度呈正相关,但 CAP 下降幅度远远超过 CM,提示强脉冲噪声对豚鼠的损伤不仅作用于耳蜗外毛细胞,负责电-化学-神经冲动的环节(即突触)也受到影响,研究提示 CAP 可能是检测突触功能的一个指标。噪声性 HHL 的重要病理改变主要为大量突触和听神经损伤或伴有突触传递速度下降,残存的突触和听神经对声音响应能力下降,导致听觉系统强度编码能力出现缺陷^[4]。关于噪声致突触损伤的可能机制,目前研究认为突触前膜的钙通道决定着囊泡释放的量,同时噪声可引起毛细胞过度兴奋,进而导致释放过量的谷氨酸,其可产生对突触后神经元的兴奋性毒性作用,可能最终导致耳蜗螺旋神经节神经元受损甚至死亡^[5]。增龄是 HHL 的另一个重要危险因素。多篇关于老年性听力损失人群的相关研究中,毛细胞损伤及听阈的升高一般晚于神经纤维及耳蜗突触的损伤^[6-7]。随着年龄增长,听反应阈值以及毛细胞计数发生一定变化前,耳蜗突触可出现一定程度的减少,听神经的损伤略晚于突触改变,该损伤与 ABR 波 I 幅度的下降相对应,且与早期老年性聋动物模型中低自发放电率(spontaneous discharge rate, SR)纤维的选择性损伤相关^[8],以上研究均提示年龄可能是导致 HHL 的独立因素。同时,增龄引起的功能性听力损失不仅对外周

*基金项目:国家重点研发计划项目(No:2018YFC1002200);国家自然科学基金面上项目(No:81870730);北京市自然科学基金面上项目(No:7172052)

¹首都医科大学附属北京同仁医院 北京市耳鼻咽喉科研究所 耳鼻咽喉头颈外科学教育部重点实验室(首都医科大学)(北京,100005)

通信作者:黄丽辉, E-mail: huangpub@126.com

具有效应,也可表现为听觉中枢处理能力的减退^[9]。也有研究表明,药物损伤与HHL存在一定联系。柳柯等研究发现,庆大霉素主要作用于耳蜗突触,当停止施加耳毒性药物时,带状突触的数量和听阈均出现一定程度的恢复^[10]。

2 HHL的早期识别

要早期识别出HHL,首先需要了解其临床听力学特点,其次需要了解目前有哪些手段和方法。

2.1 HHL的临床听力学特点

2.1.1 纯音听阈 Schaette等^[11]对耳鸣人群开展的一项研究表明,HHL患者常规测试频率(0.25~8 kHz)的纯音听阈正常。相关动物实验研究提示,轻微噪声损伤可能仅导致暂时性阈移,即噪声暴露后出现短暂ABR阈值升高,随着时间的推移逐渐恢复正常^[4,12-13]。因此,临床上纯音测听难以发现HHL患者,需结合其他听力学检查综合评估。

为明确高频纯音测听的意义,韩军等^[14]将42例听力正常者设为对照组,并与20例噪声暴露工人(实验组)进行对比研究,发现实验组的纯音听阈在6 kHz处和扩展高频区升高明显,与对照组比较,差异有统计学意义。翟春生等(2010)将噪声暴露工人分为常频纯音听阈正常组及常频纯音听阈异常组并分别与对照组进行比较,发现常频纯音听阈正常组在9 kHz频率出现升高,与对照组比较差异无统计学意义,而10 kHz及以上频率扩展高频区纯音听阈升高,与对照组比较差异有统计学意义;常频纯音听阈异常组的纯音听阈在4 kHz、6 kHz和扩展高频区均出现明显升高,分别与对照组比较,差异均有统计学意义。

2.1.2 言语识别率 Alvord(1983)对20例听力检查阈值正常的受试者进行研究(有噪声暴露史和没有噪声暴露史者各10例),发现有噪声暴露史的受试者表现为噪声下言语识别能力明显减退。Gordon-Salant^[15]发现听力阈值无明显升高的老年人群在噪声环境下的言语识别率会出现明显下降。李国庆等(2017)认为HHL患者言语识别率下降的根本原因是耳蜗传入通路出现障碍。综上所述,言语测听,尤其是噪声下的言语测听可有效识别HHL。

2.1.3 ABR ABR对于耳蜗传入通路的病变具有较好的诊断价值,其波I成分来源于耳蜗,主要反映听神经的功能。Kujawa等(2009)研究发现,小鼠暴露于频率为8~16 kHz,强度为100 dB SPL的噪声中2 h后,DPOAE、ABR、CAP阈值逐渐恢复,但ABR波I幅值下降后未恢复,高频尤甚。熊浩等^[16]对40例纯音听阈正常,但可能存在HHL的耳鸣患者进行纯音听阈、ABR的反应阈、波I及波V幅值的检测,发现其纯音听阈及ABR阈值均正常,但ABR波I幅值下降,波V幅值为正常水

平,该研究结果与Kujawa等(2009)的研究一致。李国庆等(2017)提出耳蜗传入突触及听神经纤维的减少,不仅导致ABR波I幅值变化,还会引起ABR波I潜伏期的改变,因此,可考虑将观察ABR波I潜伏期作为客观评估的方法之一。

2.1.4 耳蜗电图 耳蜗电图(electrocochleography, ECoChG)主要包括CM、总和电位(summating potential, SP)和复合动作电位(compound active potential, CAP)。CM和SP均起源于耳蜗的毛细胞,其中CM大部分来自于外毛细胞(占80%~85%),小部分来自于内毛细胞(占15%~20%),+SP、-SP则分别主要来源于外毛细胞和内毛细胞,且-SP与传入听神经纤维非同步化程度有关;CAP则是所有单个听神经动作电位(action potential, AP)的总和^[17-18]。

李兴启等(1991)研究发现,噪声暴露后豚鼠的CAP反应长期处于提高状态,但CM幅度起初表现为下降,但随时间推移可逐渐恢复正常。Liberman等^[19]的研究表明,低风险组SP/AP值显著低于高风险组,提示传入突触及听神经的病变可导致AP幅度的下降,进一步引起内毛细胞的损伤。孙勋等(2004)通过检测豚鼠噪声暴露耳与对照耳耳蜗外淋巴液中谷氨酸的含量,发现噪声暴露不仅对外毛细胞具有损伤作用,还引起位于内毛细胞的谷氨酸过量释放,进而引起兴奋性毒性,最终导致耳蜗传入神经和内毛细胞损伤。此研究同时表明,当选择性破坏内毛细胞时,CM幅度出现下降,但I/O函数曲线仍然呈现非线性特征;而当选择性破坏外毛细胞时,不仅CM幅度会出现下降,I/O函数曲线的非线性特征也随之消失。综上所述,SP/AP值及CM可以推荐为临床诊断HHL的一项可靠的客观评估指标之一。

2.2 HHL的早期识别方法

目前,国际上公认的诊断HHL的金标准为使用组织学方法对突触标记进行定量计数,但这在临床上可行性较低^[20]。Blum^[21]认为,HHL的临床诊断应包括噪声下言语识别等测试在内的一系列测试组合,而不是单一测试方法。通常,HHL患者的听力学特点表现为常规频率纯音听阈、各频率ABR的波V阈值正常,DPOAE均引出但ABR波I或ECoChG的CAP幅值降低,因此ABR波I幅值、ECoChG等听力学检查均可应用于早期识别HHL。运用耳道电极记录的ECoChG相对于ABR波I,其CAP分化更好,且利用SP与AP幅值比值及高刺激声强度下面积的比值,可实现HHL的早期诊断^[22]。

频率跟随反应(frequency-following response, FFR)是稳定反映脑干水平神经元对于刺激声的反应同步化活动的诱发电位,对耳蜗突触病变敏感,

Prendergast 等^[23-24] 2017 年提出的 HHL 组合诊断方法中就包括了 FFR, 提示 FFR 可应用于 HHL 的早期识别。此外, 噪声暴露史也是重要的诊断依据, Stamper 等^[25] 提出的组合诊断方法中就包括了噪声暴露问卷的评估方法, 提示噪声暴露问卷的评估方法在 HHL 的早期识别中可能具有临床诊断价值。

噪声下的言语测听对于 HHL 的早期识别也具有一定意义, 长期噪声暴露会选择性损伤高阈值、SR 的神经元。通常, 高 SR 神经元占较大比例, 阈值较低, 主要在处理简单信号及安静环境下的声音刺激时发挥作用; 低 SR 神经元所占比例较小, 其阈值相对较高, 对处理嘈杂环境下的声音刺激至关重要。故不易在阈值测试中发现高 SR 神经元损伤, 但仍会导致噪声下言语测听向较低频率蔓延, 因此噪声下言语测听的结果常显示存在信噪比结果异常^[15]。武凯丽等^[22] 的研究亦证实此点。

早期的研究显示, 内耳的早期声损失一般首先出现在 10~20 kHz, 而 10 kHz 以上频率可早于其他频率出现异常^[26]。Liberman 等^[19] 认为中度的听觉过度暴露者普通频率听阈正常, 但超高频阈值可能有所下降, 因此可将扩展高频测听纳入 HHL 的诊断组合方法中。

综上所述, 扩展高频测听、ECochG 测试、噪声下言语测听、噪声暴露问卷评估和 FFR 等对于 HHL 的早期诊断具有一定价值, 在未来的临床工作中可将其结合运用, 相互验证。

3 HHL 的预防与治疗

噪声防护是预防 HHL 的主要手段。国内外对职业噪声强度均有相关规定, 美国职业安全与健康管理局规定 8 h 时间加权最大允许噪声暴露级为 90 dB A, 我国国家职业卫生标准《GBZ2. 2—2007 工作场所所有害因素职业接触限值》规定稳态噪声(每周工作 5 d、每天工作 8 h)的接触阈限值为 85 dB A、脉冲噪声日接触次数小于 100 次且声压级峰值不应超过 140 dB A。随着近年对 HHL 的深入研究, 国外学者开始讨论是否对现有的职业安全标准进行修改^[21], 国内学者也提出, 由于娱乐性耳机是 HHL 的危险因素, 其输出的安全标准也需要进一步修订^[27]。此外, 对于药物损伤性 HHL 的预防措施, 临床上多建议不用或少用耳毒性药物, 选择其他药物进行替代, 以尽量避免可能出现的不良反应, 耳毒性药物无法被完全替代而必须使用时, 应定期监测噪声环境中言语识别率与听力情况, 以便早期发现药物性听力损伤。此外, 可通过遗传性耳聋基因芯片技术对患者进行常见耳聋易感基因筛查, 早期发现常见的药物易感性致聋基因, 如线粒体 12SrRNA 基因等, 有助于减少药物性 HHL^[28]。

不同病因的 HHL 治疗措施不同。Sly 等^[29] 将神经营养因子用于治疗噪声性 HHL 的豚鼠, 发现神经营养因子能减缓或修复突触损伤; Monge 等^[30] 发现神经组织过表达促红细胞生成素的转基因老年小鼠 ABR 反应阈较野生型小鼠低, 且螺旋神经节的损失较少, 表明其有延缓老年性 HHL 发生的作用; 对于药物损伤性 HHL, Kocyigit 等^[31] 发现氧自由基清除剂 N-乙酰半胱氨酸能减轻长期服用阿米卡星引起的高频听力损失; 此外, 有学者发现抗凋亡剂、神经营养因子地塞米松、硫代硫酸钠等也能不同程度抵抗卡铂的耳毒性^[32-33], 减轻卡铂对听力的损伤。

4 小结与展望

自 2015 年 Liberman 提出 HHL 的概念以来, 越来越多的学者对 HHL 相关研究给予高度关注。一般认为 HHL 与噪声暴露、年龄老化和药物损伤等因素有关, 但目前尚无确切证据证明 3 种因素所导致的耳蜗突触损伤机制是否完全一致。关于 HHL 的临床听力学特点, 多表现为常规频率的纯音听阈及 ABR 的波 V 阈值正常; 中高刺激强度下 ABR 的波 I 或 EcochG 的 CAP 幅度降低; 噪声下的言语识别率降低等。关于 HHL 的早期识别方法, 主要包括超高频纯音测听、系列客观听力学检查(ABR、ECochG 和 FFR 等)、噪声下的言语测听及噪声暴露问卷评估等。

今后, 仍需进一步探讨 HHL 的确切病理机制, 细化和完善对应的诊断方法及干预策略, 同时有必要开展 HHL 的流行病学调查。

参考文献

- [1] Liberman MC. Hidden hearing loss[J]. *Sci Am*, 2015, 313(2):48-53.
- [2] Plack CJ, Leger A, Prendergast G, et al. Toward a Diagnostic Test for Hidden Hearing Loss[J]. *Trends Hear*, 2016, 20:2331216516657466.
- [3] Liberman MC. Noise-induced and age-related hearing loss: new perspectives and potential therapies [J]. *F1000Res*, 2017, 6:927.
- [4] 石丽娟, 刘莉洁, 常莹, 等. 噪声致隐性听力损失的研究进展和临床意义[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2016, 24(6):618-623.
- [5] Morton-Jones RT, Cannell MB, Housley GD. Ca entry via AMPA-type glutamate receptors triggers Ca-induced Ca release from ryanodine receptors in rat spiral ganglion neurons[J]. *Cell Calcium*, 2008, 43(4):356-366.
- [6] Viana LM, OMalley JT, Burgess BJ, et al. Cochlear neuropathy in human presbycusis: Confocal analysis of hidden hearing loss in post-mortem tissue[J]. *Hear Res*, 2015, 327:78-88.
- [7] Makary CA, Shin J, Kujawa SG, et al. Age-Related Primary Cochlear Neuronal Degeneration in Human

- Temporal Bones[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2011, 12(6):711-717.
- [8] Sergeyenko Y, Lall K, Liberman MC, et al. Age-related cochlear synaptopathy: an early-onset contributor to auditory functional decline. [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(34):13686-13694.
- [9] Kumar AU, Sangamanatha AV. Temporal processing abilities across different age groups[J]. *J Am Acad Audiol*, 2011, 22(1):5-12.
- [10] Liu K, Jiang X, Shi C, et al. Cochlear Inner Hair Cell Ribbon Synapse is the Primary Target of Ototoxic Aminoglycoside Stimuli[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3):647-654.
- [11] Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: Physiological evidence for hidden hearing loss and computational Model [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(38):13452-13457.
- [12] Lin HW, Furman AC, Kujawa SG, et al. Primary Neural Degeneration in the Guinea Pig Cochlea After Reversible Noise-Induced Threshold Shift [J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2011, 12(5):605-616.
- [13] Shi L, Liu L, He T, et al. Ribbon Synapse Plasticity in the Cochleae of Guinea Pigs after Noise-Induced Silent Damage[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e81566.
- [14] 韩军, 李奉蓉, 赵翠霞, 等. 噪声暴露工人畸变产物耳声发射和扩展高频测听的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2003, 17(1):18-21.
- [15] Gordon-Salant S. Hearing Loss and Aging: New Research Findings and Clinical Implications[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2005, 42(Suppl 2):9-24.
- [16] 熊浩, 陈玲, 杨海弟, 等. 听力图正常耳鸣患者的隐匿性听力损失: 耳鸣起源的启示[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(7):362-365.
- [17] 李兴启, 王秋菊. 听觉诱发反应及应用[M]. 北京: 人民军医出版社, 2015:130-140.
- [18] Lu Y, Zhang Q, Wen Y, et al. The SP-AP Compound Wave in Patients with Auditory Neuropathy[J]. *Acta Otolaryngol*, 2008, 128(8):896-900.
- [19] Liberman MC, Epstein MJ, Cleveland SS, et al. Toward a Differential Diagnosis of Hidden Hearing Loss in Humans[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):1-15.
- [20] Hickox AE, Larsen E, Heinz MG, et al. Translational issues in cochlear synaptopathy[J]. *Hear Res*, 2017, 349:164-171.
- [21] Blum H. Lost in the midst: People with "hidden" hearing loss can ace a standard hearing test but still struggle to hear in a noisy room. The search is on to better understand it—and diagnose it[J]. *Asha Leader*, 2017, 22(7):48.
- [22] 武凯丽, 赵乌兰, 周静, 等. 噪声致隐性听力损失听力学特征[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2019, 17(3):207-212.
- [23] Prendergast G, Guest H, Munro KJ, et al. Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms I: electrophysiology[J]. *Hear Res*, 2017, 344:68-81.
- [24] Prendergast G, Millman RE, Guest H, et al. Effects of noise Exposure on young adults with normal audiograms II: Behavioral measures[J]. *Hear Res*, 2017, 356:74-86.
- [25] Stamper G, Johnson T. Auditory function in normal-hearing, Noise-exposed human ears [J]. *Ear Hear*, 2015, 36(2):172-184.
- [26] Somma G, Pietroiusti A, Magrini A, et al. Extended high-frequency audiometry and noise induced hearing loss in cement workers[J]. *Am J Ind Med*, 2010, 51(6):452-462.
- [27] 王璐, 陈业刚, 时强, 等. 耳机产品听力安全风险评估及应对措施[J]. *质量与标准化*, 2015, 8:35-38.
- [28] 方舒, 严晓菊, 吕萍, 等. 隐性听力损失的防治研究[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2018, 26(5):539-542.
- [29] Sly DJ, Campbell L, Uschakov A, et al. Applying Neurotrophins to the Round Window Rescues Auditory Function and Reduces Inner Hair Cell Synaptopathy After Noise-induced Hearing Loss[J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37(9):1223-1230.
- [30] Monge NA, Belfrage C, Jain N, et al. Neuronal erythropoietin overexpression protects mice against age-related hearing loss (presbycusis)[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(12):3278-3287.
- [31] Kocyigit I, Vural A, Unal A, et al. Preventing amikacin related ototoxicity with N-acetylcysteine in patients undergoing peritoneal dialysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(10):2611-2620.
- [32] Wu X, Li X, Song Y, et al. Allicin protects auditory hair cells and spiral ganglion neurons from cisplatin-Induced apoptosis[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 116:429-440.
- [33] Freyer DR, Chen L, Krailo MD, et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1):63-74.

(收稿日期:2019-04-01)