

儿童听神经病的听力随访研究^{*}

谢林怡¹ 熊芬¹ 兰兰¹ 史伟¹ 丁海娜¹ 张娇² 王秋菊²

[摘要] 目的:分析儿童期发病的听神经病(AN)患儿的听力学特征,总结其听力学特点和转归情况。方法:对 58 例(108 耳)AN 患儿进行复诊随访,随访 1~10 年。检测项目包括行为测听、鼓室图、畸变产物耳声发射(DPOAE)、听性脑干反应(ABR)及耳蜗微音电位(CM)、听觉稳态反应(ASSR)。结果:①所有频率的行为测听听阈均未见明显变化($P>0.05$);②首诊复诊中鼓室图多为 A 或 As 型;③首诊和复诊 DPOAE 除 750、1000 Hz 引出率较低外,其余频率引出率较高,复诊全频引出率降低;④首诊中有 7 耳引出 ABR 及 CM,复诊中有 3 耳引出 ABR 及 CM;⑤复诊与首诊相比,除 500 Hz 外其余频率 ASSR 阈值差异均有统计学意义($P<0.01$);⑥4000 Hz 处行为测听听阈较 ASSR 阈值高,其余频率两者间无明显相关性($P>0.05$)。结论:儿童期发病的 AN 患儿听力有变差趋势,DPOAE 未引出且 ABR 未引出或严重异常者,需进行 CM 测试,避免误诊。应持续监测 AN 患儿听觉状态与言语交流能力,家长应在平时的生活中注意患儿的行为能力变化,做到定期复诊。

[关键词] 儿童;听神经病;听力学特征

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.03.004

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

The follow-up study on patients of children with auditory neuropathy

XIE Linyi¹ XIONG Fen¹ LAN Lan¹ SHI Wei¹ DING Haina¹
ZHANG Jiao² WANG Qiuju²

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China; ²Department of Audiology and Vestibular Medicine, Institute of Otolaryngology, Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Otolaryngologic Diseases)

Corresponding author: WANG Qiuju, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

Abstract Objective: To analyse the audiological characteristics of patients of children with auditory neuropathy(AN) for gaining a better understanding of the audiological characteristics prognosis of patients with AN. **Methods:** 58 patients(108 ears) of children with AN were enrolled, all of whom had received further consultation within 10 years after the first consultation. Behavioral audiometry test, tympanogram test, distortion product otoacoustic emission(DPOAE), auditory brainstem response(ABR), cochlear microphonics(CM), auditory steady-state response(ASSR) were performed on these patients. **Results:** ①There were no significant changes in behavioral audiometry threshold between first and further consultation ($P>0.05$); ②Tympanograms were mostly of type A or As; ③The patients had worse DPOAE results in the further consultation, while the elicitation rate of other frequencies were higher except for the lower elicitation rate of 750 Hz and 1000 Hz; ④There were 7 ears that had present ABR and CM in the first consultation, while three ears had present ABR and CM in the further consultation; ⑤Except for 500 Hz, other frequency thresholds of ASSR in the further consultation were statistically significant compared with those in the first consultation($P<0.01$); ⑥The threshold of behavioral audiometry at 4000 Hz was higher than that of ASSR, and there was no obvious correlation between the other frequencies($P>0.05$). **Conclusion:** There is a tendency of hearing deterioration in patients of children with AN. Patients with no DPOAE elicitation and no ABR elicitation or serious abnormalities need CM test to avoid misdiagnosis. The hearing status and speech communication ability of patients should be continuously monitored. Parents should pay attention to the changes in the behavioral ability of the children in daily life and make regular subsequent visits.

Key words child; auditory neuropathy; audiological characteristics

^{*}基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:81830028)、国家自然科学基金优秀青年基金项目(No:82222016)、国家自然科学基金面上项目(No:82271189、82271171、82171130)、军队后勤科研计生专项(No:19JSZ14)、解放军总医院医疗大数据分析及应用研究(No:2019MBD-005)联合资助

¹解放军总医院第一医学中心耳鼻咽喉头颈外科(北京,100853)

²解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部耳鼻咽喉内科 耳鼻咽喉研究所 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心
通信作者:王秋菊, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

听神经病(auditory neuropathy, AN)自 20 世纪 90 年代被发现至今,已有了很多研究和进展,国内外专家对其诊疗的研究已经渐入精准^[1-2],我国也有了相应的临床实践指南^[3]。在 AN 患者的听力学转归方面,有学者研究了青少年发病和成人发病患者的转归^[4],但没有学者研究儿童期发病 AN 患者的听力学转归。本研究对儿童期发病的 AN 患儿的听力学特征进行随访研究,期望在诊疗方面为临床医生提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部临床听力医学中心信息系统^[5]里于 2004 年 5 月—2018 年 3 月就诊的患者中,发病年龄在 0~6 岁的 AN 患儿 58 例(108 耳),其中单侧 8 例。58 例患儿中,男 35 例,女 23 例;发病年龄 0~5.1 岁,平均 1.55 岁;首诊病程 0~14 年,平均 1.30 年;首诊年龄 3 个月~15 岁,平均 2.74 岁;随访 1~10 年,平均 1.87 年。

排除人工耳蜗植入术史患儿,排除单侧 AN 患儿对侧耳,颞骨 CT 扫描未见异常,无其他伴发综合征症状。

1.2 研究方法

行为测听:在本底噪声<30 dB(A)的标准隔声室内,用 Conera 纯音测听器测试气导 250~8000 Hz 每倍频程的 6 个频率点,能配合的患儿再进行骨导测试,测试 500~6000 Hz 每倍频程的 4 个频率点。一般 7 个月~2.5 岁幼儿用视觉强化测听,>2.5~6 岁儿童用游戏测听,具体依据患儿个体差异进行选择。

鼓室图:采用 GSI 中耳分析仪,分别用 226 Hz 和 1000 Hz 探测音进行鼓室图测试。

畸变产物耳声发射(DPOAE):采用 IHS Smart DPOAE,10D OAE Probe 插入式耳机。给声强度 L1=65 dB SPL,L2=55 dB SPL,f2/f1≈1.22,叠加次数 32 次,刺激声为纯音,一共测试 750、1000、1500、2000、3000、4000、6000、8000 Hz 这 8 个频率点。2f1-f2 处信噪比≥6 dB 则判断为 DPOAE 引出。

听性脑干反应(ABR)及耳蜗微音电位(CM):在标准电屏蔽隔声室中,采用 IHS Smart EP 测试仪,ER-3A 插入式耳机进行测试。地极在鼻根部,参考电极在双侧耳垂,记录电极在前额发际。ABR 测试刺激声为交替短声,刺激速率为 19.3 次/s,叠加 1024 次。给声强度最大为 100 dB nHL,引出反应者降低刺激声强度直至测出能引出 ABR 反应 V 波的最小给声强度,记为 ABR 阈值。CM 测试利用仪器自带的功能自动分离出疏波和密波,如果在 4 ms 内可以看到极性相反的波形,并在夹管时波

形消失,则判定为 CM。

听觉稳态反应(ASSR):采用 IHS Smart EP 测试仪,ER-3A 插入式耳机进行测试。单频率双耳给声,最大给声强度为 125 dB SPL。刺激声为调幅调制声,刺激声信号的载波频率为 500、1000、2000、4000 Hz,调制频率分别为左耳 77、85、93 和 101 Hz,右耳 79、87、95 和 103 Hz。500、1000、2000 及 4000 Hz 各频率的转换数值分别为 0 dB nHL=25、11、13、19 dB SPL(本实验室标准)。放大增益为 10⁵ 倍,带通滤波为 30~300 Hz,伪迹剔除设置为 31 μV,每个强度的平均扫描次数设定为 400 次,每次扫描时间 1.024 s。

1.3 统计学方法

分析数据采用 SPSS 22.0 软件,比较首复诊行为测听阈值、ASSR 阈值时采用配对样本 t 检验;比较两种检测结果之间相关性时采用 Pearson 相关性分析。

2 测试结果

2.1 行为测听

首诊复诊均有行为测听结果的 AN 患儿共 31 例(55 耳),复诊与首诊相比,所有频率的行为测听听阈均未见明显变化(P>0.05),见表 1。

表 1 首诊复诊行为测听比较

频率/Hz	dB HL, $\bar{X} \pm S$		
	首诊	复诊	P 值
PTA500~4000	78.64±21.22	82.23±24.09	0.309
PTA250~1000	82.42±20.37	83.59±23.90	0.744
250	87.55±24.81	83.64±24.35	0.396
500	81.27±20.78	83.11±23.89	0.584
1000	78.45±23.51	84.04±26.84	0.156
2000	78.27±26.00	80.33±27.41	0.615
4000	76.55±26.09	81.44±27.43	0.258
8000	85.73±33.17	81.82±33.28	0.423

2.2 鼓室图

鼓室图多为 A 或 As 型,首诊有 2 耳鼓室图为 C 型,复诊有 4 耳鼓室图为 C 型。

2.3 DPOAE

DPOAE 首诊与复诊各频率引出率比较见表 2,首诊和复诊 DPOAE 除 750、1000 Hz 引出率较低外,其余频率引出率较高,复诊全频引出率降低。

表 2 DPOAE 首诊与复诊各频率引出率比较 %

时间	频率/Hz							
	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000	8000
首诊	43.4	51.8	62.7	73.5	75.9	80.7	77.1	72.3
复诊	20.5	26.5	42.2	44.6	54.2	63.9	60.2	62.7

2.4 ABR 及 CM

108 耳中 14 耳未行 CM 测试, 其余 94 耳均可引出 CM 波形, 其中有 15 耳首诊 DPOAE 全频未引出但可引出 CM 波形。首诊中有 7 耳引出 ABR 及 CM, 在复诊时有 3 耳引出 ABR 及 CM, 其余 4 耳 ABR 最大给声处无反应, 其中 2 耳引出 CM, 2 耳未行 CM 测试。

2.5 ASSR

首诊复诊均有 ASSR 结果的 AN 患儿共 30 例 (56 耳), 复诊与首诊相比, 除 500 Hz 外其余频率 ASSR 阈值差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 首诊复诊各频率 ASSR 阈值比较

频率/Hz	首诊	复诊	P 值
500	83.79 ± 12.87	87.43 ± 14.43	0.104
1000	84.32 ± 12.32	89.45 ± 12.41	0.008
2000	79.13 ± 13.03	84.75 ± 12.52	0.009
4000	67.54 ± 13.77	78.66 ± 16.35	<0.001

2.6 行为测听与 ASSR 阈值间的相关性

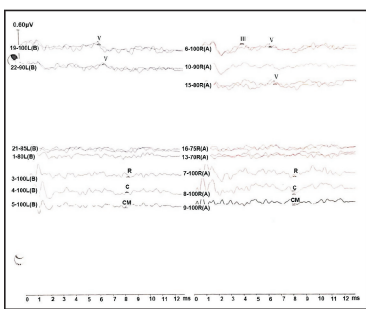
36 例 (66 耳) 进行了行为测听和 ASSR 测试, 其中 4 耳为中度听力损失, 62 耳为中重度及以上听力损失, 对比此 62 耳 (36 例) 行为测听与 ASSR 阈值之间的相关性, 4000 Hz 处行为测听听阈较 ASSR 阈值高 ($P < 0.01$), 其余频率两者间无明显相关性 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 行为测听与 ASSR 阈值比较

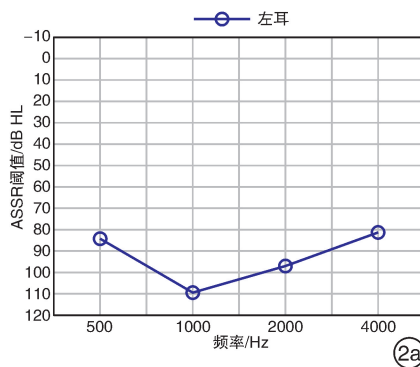
频率/Hz	行为测听/dB HL	ASSR/dB nHL	r	P 值
500	85.48 ± 15.93	82.18 ± 13.69	0.180	0.163
1000	85.56 ± 18.31	86.69 ± 14.44	0.176	0.170
2000	87.26 ± 20.48	80.68 ± 15.64	0.185	0.150
4000	85.16 ± 24.58	72.55 ± 15.56	0.367	0.003

3 典型病例报告

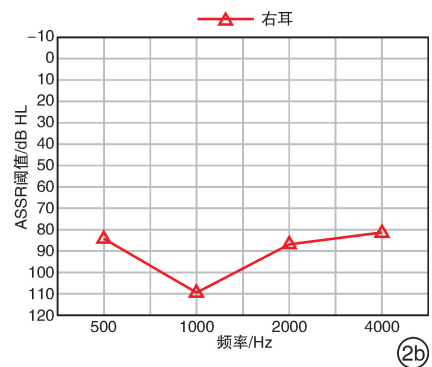
患儿, 男, 首诊年龄 1.5 岁, 出生听力筛查通过。出生为剖腹产, 无脐带绕颈等危险因素, 无头部外伤史。既往有新生儿黄疸史, 未行治疗后自愈。患儿曾发热 40℃, 给予药物治疗, 具体用药不详。1 岁多不会说话, 其父亲觉察患儿听力较之前差, 遂就诊于当地妇幼医院。患儿 1 岁会走路, 走路稳。无其他耳部疾病及全身其他系统疾病。听力学表现: ① ABR 表现为左耳阈值 90 dB nHL, 右耳阈值 80 dB nHL (左侧为左耳波形, 右侧为右耳波形), 双耳均有 CM 波 (图 1); ② ASSR 表现为左耳阈值 84 dB nHL (500 Hz)、109 dB nHL (1000 Hz)、97 dB nHL (2000 Hz) 和 81 dB nHL (4000 Hz), 右耳阈值 84 dB nHL (500 Hz)、109 dB nHL (1000 Hz)、87 dB nHL (2000 Hz) 和 81 dB nHL (4000 Hz) (图 2); ③ DPOAE 表现为双耳筛查型 DPOAE 未通过; ④ 鼓室图表现为 226 Hz 鼓室图左耳 C 型, 右耳 As 型, 双耳 1000 Hz 鼓室曲线均为无峰。



①



2a



2b

图 1 ABR 测试结果; 图 2 ASSR 测试结果 2a:左耳;2b:右耳。

4 讨论

本研究发现复诊与首诊相比, 儿童期发病的 AN 患儿行为测听的所有频率听阈及平均听阈均未见明显变化, 这与笔者之前研究中发现的青少年和成人发病 AN 患者大部分频率纯音听阈复诊较首诊升高^[4]不同。可能因为低龄 AN 患儿主要为语前聋^[6], 他们因无法准确自诉而导致部分轻中度听力损失不易被发现, 所以低龄 AN 患儿在首诊时听力更差, 也可能与儿童期发病的 AN 患儿随访期更短, 平均仅为 1.87 年有关。

本研究结果显示, 复诊 DPOAE 全频引出率降低, 首复诊 DPOAE 除 750、1000 Hz 引出率较低外, 其余频率引出率较高, 这可能是由于患儿睡着后呼吸声较重影响到低频 DPOAE 的引出率。鼓室图结果中首诊有 2 耳鼓室图为 C 型, 复诊有 4 耳鼓室图为 C 型, 除其中 1 例患儿的左耳首复诊鼓室图均为 C 型且 DPOAE 未引出外, 其余 C 型鼓室图的患耳大部分频率可引出 DPOAE。该例患儿的听力学特征见图 2, 左耳 226 Hz 鼓室图为 C 型, 右耳为 As 型, 但是双耳 1000 Hz 鼓室曲线均为无峰,

应诊断为双耳中耳功能障碍。商莹莹等^[7]和 Merchant 等^[8]证实 1000 Hz 探测音鼓室图对于诊断儿童中耳功能障碍价值较高。该患儿 DPOAE 双耳未通过, ABR 阈值为左耳 90 dB nHL, 右耳 80 dB nHL, 仅凭 ABR 和 DPOAE 的结果很容易误诊为感音神经性聋。但是该患儿新生儿听力筛查通过, 说明患儿出生时 DPOAE 结果正常引出, 耳蜗外毛细胞功能正常, 外毛细胞是后期受损; 而且该患儿双耳均可引出 CM 波, DPOAE 未通过的原因可能是存在双耳中耳功能障碍。这就凸显出普及新生儿听力筛查的重要性^[9], 听力筛查可以留存患儿 DPOAE 的最初结果, 避免 AN 患儿被误诊为感音神经性聋, 尤其是普及 DPOAE 及 AABR 联合筛查, 有助于早期诊断儿童 AN。同时该病例提示我们, DPOAE 未引出且 ABR 未引出或严重异常者, 需进行 CM 测试。有研究表明 AN 患者耳声发射的通过率为 40%~60%^[10-11]。Rance 等^[12]和王洪阳等^[13]的研究也证明了 CM 对 AN 诊断的重要性。

本研究中 AN 患儿高频的 ASSR 阈值比低频低, 尤其是 4 kHz 阈值更低, 这与史伟等^[14]和彭峤琛等^[15]的研究一致。这种表现的可能原因是高频声音的感知取决于兴奋的纤维部位, 有部分神经元活动能完成高频的感知觉察^[16], 以及编码中频声音的神经纤维位于耳蜗底的回末端, 不容易因 AN 受累^[17]。本研究发现除 500 Hz 外其余频率 ASSR 阈值复诊均高于首诊, 提示儿童期发病的 AN 患儿听力趋向变差, 虽然其行为测听在随访中未见明显变化。本文研究行为测听与 ASSR 的相关性发现, 除 4000 Hz 处行为测听听阈较 ASSR 阈值高外, 其余频率两者间无明显相关性, 这与 Rance 等^[18-19]的研究一致。

综上所述, 我们应持续监测 AN 患儿听觉状态与言语交流能力^[20], 家长应在平时的生活中注意患儿的行为能力变化, 做到定期复诊, 及早发现其听力与言语管理能力的变化, 尽早就诊尽早干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王秋菊, Arnold Starr. 听神经病: 从发现到渐入精准[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(3): 161-171.
- [2] 王秋菊, Tobias Moser. 听神经病及亚型听突触病: 声音编码与突触研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17(1): 1-8.
- [3] 中国听神经病临床诊断与干预多中心研究协作组, 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会, 等. 中国听神经病临床实践指南(2022 版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(3): 241-262.
- [4] 谢林怡, 王秋菊, 熊芬, 等. 不同发病年龄听神经病患者的听力学转归与随访方案优化[J]. 中华耳科学杂志, 2022, 20(2): 193-198.
- [5] 兰兰, 张超, 史伟, 等. 医院信息系统下听力学信息化平台系统的临床功能及意义[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(5): 526-530.
- [6] 陈婧媛, 李永新. 婴幼儿听神经病谱系障碍与人工耳蜗植入研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(14): 1120-1124.
- [7] 商莹莹, 倪道凤, 徐春晓, 等. 0 至 24 月龄儿童鼓室声导抗测试研究[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(15): 6869-6874.
- [8] Merchant SN, Rosowski JJ, McKenna MJ. Tympanoplasty[J]. Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 14(4): 224-236.
- [9] 王秋菊, 赵亚丽, 兰兰, 等. 新生儿聋病基因筛查实施方案与策略研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(11): 809-813.
- [10] Lu P, Huang Y, Chen WX, et al. Measurement of Thresholds Using Auditory Steady-State Response and Cochlear Microphonics in Children with Auditory Neuropathy[J]. J Am Acad Audiol, 2019, 30(8): 672-676.
- [11] Mittal R, Ramesh AV, Panwar SS, et al. Auditory neuropathy spectrum disorder: its prevalence and audiological characteristics in an Indian tertiary care hospital[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2012, 76(9): 1351-1354.
- [12] Rance G, Starr A. Pathophysiological mechanisms and functional hearing consequences of auditory neuropathy[J]. Brain, 2015, 138(Pt 11): 3141-3158.
- [13] 王洪阳, 于澜, 张梦茜, 等. 婴幼儿听神经病谱系障碍评估与管理的实践指南(一)[J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(2): 416-420.
- [14] 史伟, 王秋菊, 刘志成. 小儿听神经病患者 ASSR 检测结果分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(2): 117-119.
- [15] 彭峤琛, 吴秀娟, 郭薇燕, 等. 听神经病谱系障碍患儿的 ASSR 特征[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2021, 19(4): 245-247.
- [16] 倪道凤. 听神经病临床研究现状[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2005, 13(4): 226-229.
- [17] Kumar UA, Jayaram MM. Prevalence and audiological characteristics in individuals with auditory neuropathy/auditory dys-synchrony[J]. Int J Audiol, 2006, 45(6): 360-366.
- [18] Rance G, Roper R, Symons L, et al. Hearing threshold estimation in infants using auditory steady-state responses[J]. J Am Acad Audiol, 2005, 16(5): 291-300.
- [19] Jafari Z, Malayeri S, Ashayeri H, et al. Adults with auditory neuropathy: comparison of auditory steady-state response and pure-tone audiometry[J]. J Am Acad Audiol, 2009, 20(10): 621-628.
- [20] 王洪阳, 于澜, 张梦茜, 等. 婴幼儿听神经病谱系障碍评估与管理的实践指南(二)[J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(3): 618-625.

(收稿日期: 2022-11-30)