

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201703011

· 论 著 ·

不同声刺激模式对大前庭导水管综合征患者短潜伏期负反应引出率的比较

侯明月^{1,2}, 李 磊², 梅 玲², 张 勤², 沈 敏², 陈向平², 杨 军², 陈建勇²

(1. 兰陵县人民医院 耳鼻咽喉科, 山东 临沂 276000; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院 耳鼻咽喉头颈外科
上海交通大学医学院耳科学研究所 上海市耳鼻疾病转化医学重点实验室, 上海 200092)

摘 要: **目的** 分析不同声刺激模式对大前庭导水管综合征短潜伏期负反应(acoustically evoked short latency negative response, ASNR)引出率的影响。**方法** 选取从2015年6月~2016年3月在上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科临床听力障碍诊治中心门诊经高分辨率颞骨CT影像学确诊为大前庭导水管综合征患者共计30例(56耳),所有患者依次完成气导click ABR、骨导ABR、500 Hz频率特异性(TB-500 Hz)ABR 3种声刺激模式下的听力脑干反应检测,应用SPSS统计软件分析3种刺激声模式下的ASNR的整体引出率及单一声刺激模式下ASNR引出率的差异性。**结果** ①30例确诊为大前庭导水管综合征的患者中,其中男14例(46.4%),女16例(53.6%);年龄分布在4个月至7岁,平均(21.4±19.1)个月;患者听力损失程度轻度2例,中度10例,重度15例,极重度3例;②30例(56耳)中,有30耳引出ASNR,整体引出率为53.6%;③各不同声刺激模式下ASNR引出率分别为:click ABR有27耳引出(48.2%)、骨导ABR有耳引出(5.4%)、TB-500 Hz ABR有15耳引出(26.8%);④ χ^2 检验显示3种不同声刺激模式下ASNR引出率具有明显统计学差异($P<0.05$);多个样本率的 χ^2 检验显示:click和TB-500 Hz ABR声刺激下模式下的ASNR引出率没有统计学差异($P=0.019>0.0167$),与骨导ABR声刺激模式下ASNR引出率具有明显的统计学差异。**结论** click声刺激模式能获得相对更高的ASNR引出率,ASNR的引出高度提示大前庭导水管综合征可能。

关 键 词: 大前庭导水管综合征;声诱发短潜伏期负反应;短纯音;引出率
中图分类号:R764.3 文献标识码:A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2017,23(3):238-242]

Comparison of prevalence of acoustically evoked short latency negative response by different acoustic stimulation modes in children with large vestibular aqueduct syndrome

HOU Ming-yue^{1,2}, LI Lei², MEI Lin², ZHANG Qin², SHEN Min², CHEN Xiang-ping², YANG Jun², CHEN Jian-yong²
(1. Department of Otolaryngology, People's Hospital Lanling County, Linyi 276000, China; 2. Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Research Institute of Otolaryngology, Shanghai Key Laboratory for Translational Medicine in Diseases of Ear and Nose, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of acoustic stimulation mode on prevalence of acoustically evoked short latency negative responses (ASNR) in children with large vestibular aqueduct syndrome (LVAS). **Methods** 30 children (56 ears) diagnosed as LVAS with high-resolution computerized tomography (HRCT) of temporal bone were included in our study. Ordinal click-ABR, tone burst ABR, bone ABR tests were performed to 56 ears. The ASNR waves were recorded during the ABR test, and the prevalence was analyzed with SPSS software. **Results** ① Of all the 56 ears, 26 (46.4%) were male and 30 (53.6%) were female, with an average age of (21.4±19.1) months (ranged from 4 months to 7 years). As for the degree of hearing loss, 22 ears (39.3%) were mild or moderate, 27 (48.2%) were moderately severe, 7 (12.5%) were severe and profound. ② ASNR waves were presented in 30 ears with a total

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81400446)。
作者简介:侯明月,女,主治医师。
通信作者:陈建勇,Email:chenjianyong@xinhumed.com.cn

prevalence of 53.5%. ③ The prevalence of ASNR by the click stimuli was 48.2% (27/56), which was higher than those by tone burst stimuli (26.8%, 15/56) and bone stimuli (5.4%, 3/56). χ^2 test showed that the differences of prevalence among different stimuli were all statistically significant (all $P < 0.05$). The χ^2 test of multiple sampling rates showed that the difference between prevalence by click stimuli and tone burst stimuli was statistically insignificant, while those between click stimuli and bone stimuli, tone burst stimuli and bone stimuli were both statistically significant. **Conclusion** Click stimulation mode may result in a high prevalence of ASNR. The presence of ASNR is highly indicative of LVAS.

Key words: Large vestibular aqueduct syndrome; Short latency negative response, acoustically evoked; Tone burst; Prevalence

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2017, 23(3): 238–242]

大前庭导水管综合征 (large vestibular aqueduct syndrome, LVAS) 是导致婴幼儿感音神经性听力损失的一种最常见的先天性遗传性内耳畸形^[1-2], 临床主要表现为渐进性波动性听力下降, 常在头部撞击和上呼吸道感染的情况下诱发^[3-4]。统计资料表明在儿童和青少年的感音神经性聋患者中, 先天性大前庭导水管综合征的发病率为 1.5%, 占先天性内耳畸形的 31.5%^[5]。1998 年 Kato 等^[6]研究发现: 在进行 ABR 检查时, 发现潜伏期在 3ms 左右记录到一个具有特征性的负反应波; None 等首次将此负反应波命名为声诱发的短潜伏期负反应 (acoustically evoked short latency negative response, ASNR), 并认为该负反应波仅在重度和极重度感音神经性聋的患者才能记录到^[7]。2006 年国内王秋菊等^[8]首次研究发现 ASNR 在 LVAS 的患儿中有较高的引出率, 达 75.71%, 推荐将 ASNR 应用于 LVAS 临床早期诊断中。目前对 LVAS 患者 ASNR 引出率的研究都是基于 click 短声刺激的模式下进行的研究报道。我们在临床实践中发现部分 LVAS 患者在 click 声刺激模式下能引出 ASNR; 但是在短纯音或骨导 ABR 的刺激声模式下未能引出; 而部分 LVAS 患者在 click 声刺激模式下未能引出 ASNR, 但在短纯音或骨导 ABR 的刺激声模式下却能诱发出 ASNR。是否短纯音或骨导 ABR 等不同的刺激声模式下能获得更高的 ASNR 引出率呢, 目前尚无研究报道。因此本次研究主要探讨不同声刺激模式对 LVAS 患者 ASNR 的影响, 以期更好的应用于临床 LVAS 的早期诊断。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 6 月 ~ 2016 年 3 月在上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科临床听力障碍诊治中心门诊经高分辨率颞骨 CT 影像学检查确诊为 LVAS 的患儿, 共计 30 例; 其中男 14 例, 女

16 例; 年龄 4 个月至 7 岁, 平均 (21.4 ± 19.1) 个月; 听力损失程度轻度 2 例, 中度 10 例, 重度 15 例, 极重度 3 例。

1.2 研究方法

1.2.1 LVAS 的诊断标准 所有患者均行颞骨高分辨率 CT 影像学检查, 诊断依据^[9]为: ①水平半规管或总脚层面显示岩骨后缘有深大三角形或裂隙状边缘清晰的明显骨缺损影取代细长状影; ②骨缺损影内端 (即前庭导水管近段) 与前庭或总脚直接相通; ③前庭总脚至前庭水管外口之间中点的最大管径宽度 > 1.5 mm, 且边缘清晰; ④临床有先天性感音神经性聋的病史。

1.2.2 3 种刺激声模式下的听性脑干反应 (ABR) 测试 所有患者均在标准的电屏蔽室内进行 3 种刺激声模式下的 ABR 测试, 3 种刺激声分别为短声-ABR (click ABR, C-ABR)、500 Hz 短纯音 (500 Hz tone burst, Tb-500 Hz)、骨导 ABR (bone ABR, B-ABR)。使用 GN ICS CHART EP 听觉诱发电位仪进行上述 3 种刺激声条件下的 ABR 记录, 分析 ASNR 引出情况。记录电极、参考电极及地极分别位于前额、同侧乳突和眉心。极间电阻小于 5 kV。滤波带通 100 ~ 3 000 Hz。分析时间窗均为 20 ms, 信号叠加 1 024 次。刺激声为短声 (click), 及时程为 3 个周期的 Exact Blackman 门控短纯音, Tb-500 Hz 短纯音上升/下降时间为 1 个周期, 平台期为 2 个周期 (上升/下降 = 1 cycle, 平台期为 2 cycle)。短声、Tb-500 Hz 及 B-ABR 的最大声输出强度分别为 97、97、45 dB nHL。刺激信号极性为交替波, 给声速率为 37.1 次/s。所有患儿均在 ER3A 插入式耳机下完成。为避免及减少脑电和肌电对测试结果的干扰, 患儿在测试前半小时按 0.5 ml/kg 口服 10% 的水合氯醛溶液, 待睡眠后再进行 ABR 检测, 分析 ASNR 的引出情况。

1.2.3 ASNR 引出的判断标准 本次研究 ASNR 的引出参照 Murofushi 学者的判断标准^[10]: ①波形

可重复;②负波仅在强声刺激(大于 90 dB nHL)后于 ABR 潜伏期 3~5 ms 出现;③负波偏离基线的幅值要大于 0.05 mv,如果出现 2 条或以上的负波,选择幅值最高的波形;④随刺激声强度的降低,ASNR 幅值下降;⑤堵管后,负波消失。所有患者均在高刺激声强下进行 2 次 ASNR 测试,以判断波形是否具有重复性。典型的 ASNR 波如图 1 所示;图 2 为一例 LVAS 患者 ASNR 未引出的情况。

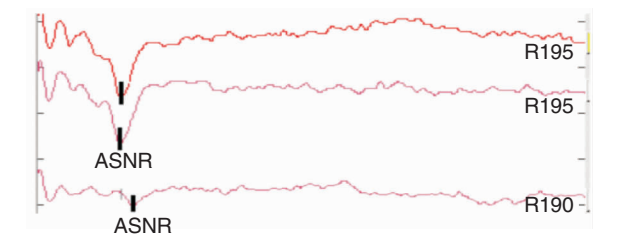


图 1 ASNR 波形图,在刺激声为 95dB nHL 条件下可引出振幅深且大的 ASNR 波,随着刺激声强度的降低,为 90dB nHL 时,ASNR 波潜伏期延长,波形振幅降低

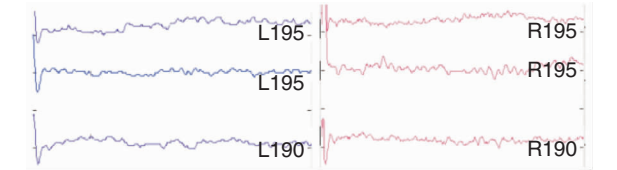


图 2 ASNR 未引出的波形图,可见在 95dB nHL 高刺激声强条件下未见可重复的 ASNR 波

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对实验数据进行统计分析,3 种刺激声条件下的 ASNR 引出率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 种刺激声条件下 ASNR 的整体引出率

3 种刺激声条件下只要任何一种刺激条件下能引出 ASNR 波,则视为该 LVAS 患者有 ASNR 波引出。结果显示 30 例(56 耳)中,有 30 耳引出 ASNR,整体引出率为 53.6%,如图 3 所示。

2.2 不同程度听力损失患者 ASNR 引出率的比较

2 例轻度听力损失患者 ASNR 均引出;10 例中度听力损失患者中有 6 例引出 ASNR;15 例重度听力损失患者中有 8 例引出 ASNR;3 例极重度听力损失患者中有 1 例引出 ASNR。

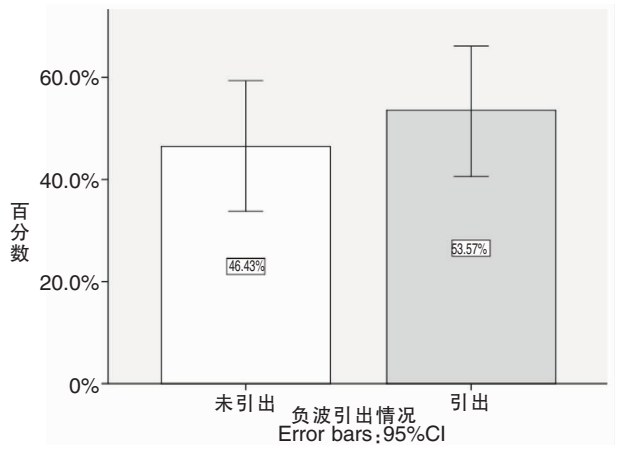


图 3 ASNR 的整体引出率与未引出率的比较

2.3 3 种声刺激模式下 ASNR 引出率的比较

C-ABR 有 27 耳引出(48.2%)、B-ABR 有 3 耳引出(5.4%)、TB-500 Hz ABR 有 15 耳引出(26.8%),如表 1 所示;其中有 13 耳在 C-ABR 和 TB-500 Hz ABR 两种刺激声模式下均引出 ASNR,有 2 耳在上述 3 种刺激声模式下均引出 ASNR。 χ^2 检验显示 3 种不同声刺激模式下 ASNR 引出率具有明显统计学差异($P<0.05$);多个样本率的 χ^2 检验显示:C-ABR 和 TB-500 Hz ABR 声刺激下模式下的 ASNR 引出率差异无统计学意义($P=0.019>0.0167$),但与 B-ABR 声刺激模式下 ASNR 引出率均具有明显的统计学差异,如表 2 所示。

表 1 不同声刺激模式下 ASNR 引出率的比较 (耳,%)

刺激声	引出耳数	引出率
C-ABR	27	48.2
TB-500 Hz ABR	15	26.8
B-ABR	3	5.4

表 2 不同声刺激模式下 ASNR 波引出率的比较

刺激声	χ^2	P
C-ABR & B-ABR	26.224	0.000
C-ABR & TB-500 Hz ABR	5.486	0.019
TB-500 Hz ABR & B-ABR	9.532	0.002

注: P 值检验水准 <0.0167 ,表示差异具有统计学意义

3 讨论

近年来,国内外研究文献报道 ASNR 波仅在重度和极重度感音神经性聋的患者才能记录到,引出率为 11.9%~40%^[6-7,11-13]。2006 年国内王秋菊等^[8]首次探索了 ASNR 与 LVAS 的相关性研究,研

究者选取了70例经CT或MRI确诊为LVAS的患者以及71例CT扫描无LVAS的感音神经性聋患者进行ABR检查,研究发现ASNR在LVAS的患儿中有较高的引出率,达75.71%;而在对照组中ABR测试结果显示,142耳均未记录到ASNR;该研究认为ASNR是LVAS患者听力学突出特点之一,ASNR负相波的出现提示前庭水管扩大。2013年Liu等^[14]研究同样发现在对LVAS的患者行Click声刺激下的ABR检测时,发现ASNR波在LVAS中的引出率较其他正常及内耳畸形耳的引出率更高,为56.52%,研究表明ASNR负向波的引出率与LVAS有较高的相关性;认为在ABR检测中记录到ASNR负向波对于LVAS的早期发现有一定的临床诊断价值。本次研究结果同样显示30例(56耳)LVAS患者在3种不同的声刺激条件下有30耳引出了ASNR,引出率为53.6%,与Liu等研究结果相似,表明ASNR波在LVAS患者中具有较高的引出率。

目前关于ASNR的起源尚不明确,Nong等^[15]对ASNR的起源进行了深入的研究,该学者对3例接受人工耳蜗植入的极重度聋患者进行ASNR检测,术前3例患者均能记录到ASNR波;术后再次对上述3例患者的人工耳蜗植入耳进行ASNR检测,发现有2例患者同样能记录到ASNR;并且ASNR的阈值没有改变,研究认为ASNR并未来源于耳蜗;同时None对术后未引出ASNR的该例患者进一步行前庭功能检查发现,术前该例患者前庭功能正常,但术后前庭功能出现明显的恶化;因此None认为ASNR可能起源于前庭中的囊性器官,尤其是球囊部位。Ochi研究^[16]同样认为该反应可能来源于前庭,正如前庭诱发肌源电位(vestibular evoked myogenic potentials, VEMP)一样。Levenson等^[17]从前庭的解剖生理进行分析,由于球囊位于蹬骨足板下,最易受到中耳听骨链传递声波的影响,是前庭器官对声音最为敏感的部位。吴子明等^[18]对比健康成人和前庭疾病患者的ASNR及VEMP的检测,发现两者结果有相关性,提出ASNR及VEMP可能源于球囊。兰兰等^[19]研究认为LVAS患者获得较高的ASNR的引出率,推测可能是由于前庭水管扩大,致内耳压力增加,使球囊对声音敏感性增高,导致ABR检测时ASNR的出现率增高。

Emara^[11]研究证实ASNR引出与VEMP的引出存在明显的相关性,推测他们可能来源于共同的神经过起源和传导通路。目前VEMP已广泛应用于临床前庭功能及眩晕疾病的诊断评估,近年来不同学

者相继对影响VEMP波形及引出的因素进行了众多研究。其中最为关注的是比较不同刺激声,如:气导、骨导、及短纯音对VEMP的影响。Cheng等^[20]研究发现Click短声比Tone Burst短纯音能够获得更高的VEMP引出率,更高的幅值和更短的潜伏期。但Ozgur等^[21]研究认为Tone Burst短纯音是球囊最有效的刺激声,推荐采用短纯音进行VEMP检测。基于上述研究认为ASNR与VEMP可能源于共同的球囊起源,是否Click短声比Tone Burst短纯音能够获得更高的ASNR引出率?我们本次的研究发现气导Click ABR和TB-500 Hz ABR声刺激下的ASNR引出率没有统计学差异,与骨导ABR声刺激下ASNR引出率具有明显的统计学差异;但Click声刺激下的ASNR引出率相对更高。此外我们的研究同样发现500 Hz短纯音刺激声条件下引出的ASNR幅值更高,更有利于该负波的识别,与Ozgur等^[21]研究一致。

综上所述,本次研究发现LVAS患者有较高的ASNR引出率,Click-ABR与TB-500 Hz ABR声刺激比骨导-ABR声刺激可以获得更高的ASNR引出率。3种声刺激模式的有效结合能有效提高ASNR的引出率,任何一种模式下ASNR的引出,均高度提示大前庭导水管综合征可能。同时我们研究建议婴幼儿在进行ABR听力检测中,应高度关注ASNR的引出情况,并在检测报告中进行相关描述,听力及耳鼻喉科医师对检测出ASNR的患儿应进行必要的影像学检查,以进一步排除LVAS的可能;在未行影像学检查确诊前,应充分告知家长避免进行剧烈的运动,以防出现突发听力下降的可能。

参考文献:

- [1] Valvassori GE, Clemis JD. The large vestibular aqueduct syndrome[J]. Laryngoscope, 1978, 88(5): 723-728.
- [2] 何龙霞,王晓雯,朱亚忠,等. GJB2和SLC26A4基因部分罕见变异的致病性研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016, 22(5): 353-356.
- [3] 陶佳,罗仁忠,陈彦球,等. 以突发听力下降为主要表现的大前庭导水管综合征诊治分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(2): 146-149.
- [4] 郝剑萍,师天祥,闫文斐,等. 前庭导水管扩大致突发性耳聋的临床治疗体会[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18(5): 377-380.
- [5] Zalzal GH, Tomaski SM, Vezina LG, et al. Enlarged vestibular aqueduct and sensorineural hearing loss in childhood[J]. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg, 1995, 121(1): 23-28.

- [6] Kato T, Shiraishi K, Eura Y, et al. A 'neural' responses with 3 ms latency evoked by loud sound in profoundly deaf patients[J]. *Audiol Neurotol*, 1998, 3(4): 253–264.
- [7] Nong D, Ura M, Owa T. An acoustically evoked short latency negative response in profound hearing loss patients[J]. *Acta Otolaryngol*, 2000, 120(8): 960–966.
- [8] 王秋菊, 韩东一, 兰兰, 等. 大前庭导水管综合征诊治策略研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2006, 4(4): 315–321.
- [9] 苏丹柯, 谢东, 李强, 等. 前庭导水管扩大畸形的 CT 诊断[J]. *临床放射学杂志*, 2001, 20(5): 344–366.
- [10] Murofushi T, Iwasaki S, Takai Y, et al. Sound-evoked neurogenic responses with short latency of vestibular origin[J]. *Clinic Neurophysiol*, 2005, 116(2): 401–405.
- [11] Emara A. Acoustically evoked, short latency negative response in children with sensorineural hearing loss[J]. *J Laryngology Otolology*, 2010, 124(2): 141–146.
- [12] Kumar K, Bhat J, Guttadar A. Effect of Intensity on Prevalence of N3 Potential in Ears with Severe to Profound Hearing Loss[J]. *J Health Allied Sci*, 2011, 10(2): 1–3.
- [13] 周娜, 于黎明, 刘传莲, 等. 重度聋的声诱发短潜伏期负反应[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2003, 11(3): 169–171.
- [14] Liu L, Yang B. Acoustically evoked short latency negative responses in hearing loss patients with enlarged vestibular aqueduct[J]. *Acta Neurol Belg*, 2013, 113(2): 157–160.
- [15] Nong DX, Ura M, Kyuna A, et al. Saccular origin of acoustically evoked short latency negative response[J]. *Otol Neurotol*, 2002, 23(6): 953–957.
- [16] Ochi K, Ohashi T. Sound-evoked myogenic potentials and responses with 3 ms latency in auditory brain-stem responses[J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(10): 1818–1821.
- [17] Levenson MJ, Parisier SC, Jacobs M, et al. The larger vestibular syndrome in children: a review of 12 cases and the description of a new clinical entity[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1989, 115(1): 54–58.
- [18] 吴子明, 周娜, 张素珍, 等. 声诱发的短潜伏期负反应与前庭诱发的肌源性电位关系初步研究[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2007, 15(1): 28–31.
- [19] 兰兰, 于黎明, 陈之慧, 等. 短潜伏期负反应诊断前庭水管扩大的意义[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2006, 14(4): 241–244.
- [20] Cheng PW, Huang TW, Young YH. The influence of clicks versus short tone bursts on the vestibular evoked myogenic potentials[J]. *Ear Hear*, 2003, 24(3): 195–197.
- [21] Ozgur A, Erdivanli C, Coskun Z, et al. Comparison of Tone Burst, Click and Chirp Stimulation in Vestibular Evoked Myogenic Potential Testing in Healthy People[J]. *Int Adv Otol*, 2015, 11(1): 33–35.

(收稿日期:2017-03-01)

(上接第 237 页)

- [22] Zhang H, Luo H, Jiang Z, et al. Fractionated irradiation-induced EMT-like phenotype conferred radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Radiat Res*, 2016, 57(4): 370–380.
- [23] Su Z, Li G, Liu C, et al. Ionizing radiation promotes advanced malignant traits in nasopharyngeal carcinoma via activation of epithelial-mesenchymal transition and the cancer stem cell phenotype[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(1): 72–78.
- [24] Zang C, Liu X, Li B, et al. IL-6/STAT3/TWIST inhibition reverses ionizing radiation-induced EMT and radioresistance in esophageal squamous carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11228–11238.
- [25] Yao YH, Cui Y, Qiu XN, et al. Attenuated LKB1-SIK1 signaling promotes epithelial-mesenchymal transition and radioresistance of non-small cell lung cancer cells[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35: 50.
- [26] Liu X, Wang D, Liu H, et al. Knockdown of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) in cervical cancer cells decreases their invasiveness, epithelial to mesenchymal transition, and chemoresistance[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(11): 1702–1707.
- [27] Wang Z, Wang L, Hu J, et al. RARRES3 suppressed metastasis through suppression of MTDH to regulate epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(6): 1988–1999.
- [28] Guo JY, Xia B, White E. Autophagy-mediated tumor promotion[J]. *Cell*, 2013, 155(6): 1216–1219.
- [29] Chen X, Wang P, Guo F, et al. Autophagy enhanced the radioresistance of non-small cell lung cancer by regulating ROS level under hypoxia condition[J]. *Int J Radiat Biol*, 2017, 19: 1–7.
- [30] Ye H, Chen M, Cao F, et al. Chloroquine, an autophagy inhibitor, potentiates the radiosensitivity of glioma initiating cells by inhibiting autophagy and activating apoptosis[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 178.
- [31] Bhutia SK, Kegelman TP, Das SK, et al. Astrocyte elevated gene-1 activates AMPK in response to cellular metabolic stress and promotes protective autophagy[J]. *Autophagy*, 2011, 7(5): 547–548.
- [32] Bhutia SK, Kegelman TP, Das SK, et al. Astrocyte elevated gene-1 induces protective autophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(51): 22243–22248.

(收稿日期:2016-10-22)