

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322389

· 耳科疾病专栏 ·

突发性耳聋与甲状腺功能的相关性研究进展

李煜阳¹, 王银霞², 王剑疆²

(1. 山西医科大学汾阳学院, 山西 汾阳 032200; 2. 山西省汾阳医院 山西医科大学附属汾阳医院 耳鼻咽喉科, 山西 汾阳 032200)

摘要:突发性耳聋是指在72 h内突然发生原因不明的感音神经性听力损失,至少在相邻两个频率上听力损失大于20 dB,是常见的耳科急症。近年来突发性耳聋在我国的发病率呈上升趋势,但仍缺乏大规模的流行病学数据。这种疾病的死亡率很低,但它严重影响着人类的生活质量,甚至可能导致终生残疾。突发性耳聋的发病机制尚未完全明确,了解并掌握影响突发性耳聋发展及预后的相关因素,对恢复患者听力及评估预后具有非常重要的意义。近些年突发性耳聋患者中甲状腺功能障碍的患者比例不断增加,逐渐受到人们的关注,本文就突发性耳聋与甲状腺功能的相关性研究进展进行综述。

关键词:突发性耳聋;甲状腺功能;发展;预后

中图分类号:R764.43⁺⁷

Research progress on the correlation between sudden deafness and thyroid function

LI Yuyang¹, WANG Yinxia², WANG Jianjiang²

(1. Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang 032200, China; 2. Department of Otolaryngology, Fenyang Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Fenyang 032200, China)

Abstract: Sudden deafness refers to the sudden occurrence of unexplained sensorineural hearing loss within 72 h. The hearing loss is greater than 20 dB in at least two adjacent frequencies, which is a common otologic emergency. In recent years, the incidence of sudden deafness is on the rise in China. However, large-scale epidemiological data are still lacking. The mortality rate of this disease is very low, but it seriously affects the quality of human life. The disease can even lead to lifelong disability. The pathogenesis of sudden deafness has not been completely clarified. It is of great significance for understanding and mastering the related factors affecting the development and prognosis of sudden deafness and for hearing recovery and prognosis assessment. In recent years, the proportion of sudden deafness patients with thyroid dysfunction has been increasing, which has gradually attracted people's attention. This article reviews the research progress on the correlation between sudden deafness and thyroid function.

Keywords: Sudden deafness; Thyroid function; Development; Prognosis

耳聋是影响人类生活质量和可能导致终生残疾的疾病之一。突发性耳聋是耳聋的一种,是指机体出现突发性的感音神经性听力损失,主要表现为耳聋,常伴有耳鸣、耳闷、眩晕和恶心等症状,对患者的生活质量影响极为严重^[1]。近年来,随着生活节奏和方式的改变,突聋在世界范围内的发病率逐渐上升^[2-3]。但其发病机制尚不明确,目前研究认为与

血管病变、病毒感染、自身免疫性疾病、肿瘤等因素相关。甲状腺作为调节机体代谢的重要器官,其功能异常对神经系统、心血管系统等多系统功能均有影响。听觉发育对甲状腺素高度敏感,甲状腺素可通过调节其受体活动,改变听觉神经传递的敏感性^[4]。在临床工作中发现,部分突发性耳聋患者合并有甲状腺功能的异常。现将突发性耳聋与甲状腺

基金项目:吕梁市重点研发项目(2021SHFZ-2-49)。

第一作者简介:李煜阳,男,硕士研究生,住院医师。

通信作者:王银霞,Email: sxllwyx@yeah.net

功能之间的相关性研究进展综述如下。

1 突发性耳聋与甲状腺功能密切相关的流行病学调查

近年来,突发性耳聋患者中甲状腺功能障碍的比例一直在增加,逐渐引起耳科医生的关注^[5]。普通人群中甲状腺功能障碍的发生率约为10%^[6]。Oiticica等^[7]发现突发性耳聋患者中甲状腺功能异常发生率显著高于普通人群,是普通人群的两倍多。在一项109例患者的病例对照研究中,Nakashima等^[8]研究了突发性耳聋的危险因素,结果表明甲状腺功能障碍可能是突发性耳聋的危险因素。

另外,有一部分学者发现甲状腺功能障碍的患者比普通人群更易患突发性耳聋,台湾的一项大型病例对照研究也证实了这一观点^[9]。由此推测,临床医生应该关注那些甲状腺功能障碍的患者,因为他们突发性耳聋的几率会升高。

然而上述学者未对甲状腺功能障碍进行分类研究。甲状腺功能障碍可分为甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、亚临床甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能亢进症、低三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)综合征等^[10]。其中亚临床甲状腺功能减退症定义为血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平升高而游离甲状腺激素水平正常;低T3综合征是T3水平减少,而TSH和四碘甲状腺原氨酸(Thyroxine, T4)水平正常的综合征,可以引起与甲状腺功能减退类似的症状^[11]。在一项多元线性回归的研究中,Narozny等^[12]收集了52例突发性耳聋患者的数据,其中15.4%的病例合并有亚临床甲状腺功能亢进症(TSH水平降低)。

Kim等^[13]进行了一个具有代表性的大型队列研究,结果表明甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症的患者患有突发性耳聋的可能性比正常人高。

也有学者对甲状腺功能检查中的某些具体指标与突发性耳聋之间的关系进行了研究,Ancigil在一项研究中发现,治疗无效的突发性耳聋患者的游离T4水平低于对照组。即便不进行亚组分析,依然发现游离T4水平低于对照组^[14]。由此推测,T4水平的微小变化也会影响听力,即使患者甲状腺功能正常,T4水平的微小变化也可能是突发性耳聋的危险因素。Zheng等^[15]研究了70例中重度至重度突发性耳聋患者,结果显示,虽然甲状腺激素水平在正常范围内,但入组病例的血清游离三碘甲状腺原氨

酸(free triiodothyronine, FT3)和TSH水平明显低于正常对照组,由此可见,FT3和TSH水平降低是中重度至重度突发性耳聋发生的独立预测因子,早期检测FT3和TSH水平对于突发性耳聋患者的诊断有重要价值。同时,他们还发现,甲状腺功能障碍的发生率与年龄呈正相关,即随着年龄增长,甲状腺功能障碍的发生率会升高。突发性耳聋在青年患者中甲状腺功能障碍的比例较低,而突发性耳聋在老年人群中甲状腺功能障碍的比例显著增高。他们推测,这可能与TSH水平随着年龄增高而升高有关。TSH升高可导致甲状腺功能降低,引起血脂代谢紊乱,血管内皮功能损伤,多种炎性细胞因子分泌以及血液动力学异常。这可能导致突发性耳聋随着年龄的增加,发病率也会相应增高。

Zhu等^[3]研究发现突发性耳聋患者中甲状腺功能障碍的发生率为24.41%,明显高于普通人群的甲状腺功能障碍发生率。他们还发现突发性耳聋患者中FT3异常组的发病年龄较FT3正常组更年轻,平均年龄相差约20岁。FT3是血液循环中甲状腺激素的活性部分,不受甲状腺素结合球蛋白的影响,可真正直接反应甲状腺功能状态,敏感性和特异性明显超过T3,现在已广泛应用于临床。他们认为,患者的FT3水平改变会引起整个甲状腺激素靶器官的病变,使得患者更容易发生突发性耳聋,并且使突发性耳聋的发生更加年轻化。然而,也有少数学者认为突发性耳聋患者与甲状腺功能障碍相关性不明显^[16]。

综上所述,大多数学者认为甲状腺功能障碍与突发性耳聋密切相关,然而也有少数学者提出了不同看法。

2 甲状腺功能在突发性耳聋发病机制中的作用

早期学者已经发现了甲状腺激素到内耳螺旋神经节细胞和内外毛细胞的直接信号通路。并且在大鼠耳蜗的螺旋神经节细胞和内外毛细胞中观察到T3 α 受体^[17]。在小鼠模型中,甲状腺功能减退会损害I型和II型螺旋神经节细胞,并减慢神经节细胞到耳蜗外毛细胞的传导速度^[18-19]。此外,甲状腺激素还可以调节耳蜗细胞骨架的完整性^[20]。甲状腺功能减退通过降低成纤维细胞生长因子的表达来破坏外毛细胞形态,同时可以减少耳蜗支持细胞中的微管蛋白的表达^[21]。甲状腺激素和内耳之间的这些多重信号通路的的中断可能为甲状腺功能与突

发性耳聋之间的联系提供了一些佐证。

甲状腺功能障碍能够引起全身血管病变和电解质紊乱,而这些因素可能导致突发性耳聋。鉴于内耳的血液供应主要依赖于末梢小动脉,内耳的功能很容易受缺血的影响,当外周小动脉血栓形成时,缺血可能导致听力全部频率下降^[22-23]。研究表明,甲状腺功能障碍与高凝状态和静脉血栓形成有关,可能会损害耳蜗的微循环,从而导致突发性耳聋^[24-25]。据报道,甲状腺功能减退导致血栓栓塞风险增加,亚临床甲状腺功能亢进和甲状腺功能亢进都会改变凝血-纤溶平衡并诱发高凝状态^[26-27],这些因素也可能增加突发性耳聋的风险。由此可见,甲状腺功能障碍引起的血管功能不全,会增加突发性耳聋患病的几率。

甲状腺功能障碍还可能引起电解质紊乱,从而导致听力损失。低钾血症、高钾血症和高钙血症的电解质失衡在甲状腺功能亢进的患者中均有报道^[28]。据估计,17%~50%甲亢患者存在高钙血症^[29]。由于内淋巴和外淋巴的电解质成分的稳定对于内耳传音功能至关重要,因此这些电解质的紊乱会导致内耳功能障碍。据报道,有些患者血清钾水平异常会伴随听力的损失^[5]。同时,在一篇病例报道中,1例甲状腺功能障碍的患者发生了突发性耳聋,作者据此推测这可能是患者低钾血症和血管功能障碍的综合影响^[30]。因此甲状腺功能障碍引起的电解质紊乱可能增加突发性耳聋患病的风险。

也有学者^[3]认为,甲状腺功能亢进症会导致组织代谢、供血和耗氧量增加,从而导致内耳微循环供血不足,耳蜗血流灌注减少,内耳血管内皮细胞变性坏死,甚至内耳微血栓形成,以上这些变化可能是甲亢引起突发性耳聋的重要机制。另一方面,甲状腺功能减退症不仅会影响内耳功能发育,还会影响血脂水平,促进冠状动脉粥样硬化,引起高凝状态、纤维蛋白分解、血小板功能异常和内皮功能紊乱,可以增加外周血管阻力和升高血压,上述血管和血流动力学改变均可导致听力损失^[31]。

3 甲状腺功能对突发性耳聋预后的影响

Narozny等^[12]通过研究发现正常的甲状腺功能为突发性耳聋听力恢复的积极预后因素。然而,陈磊等^[32]提出了不一样的观点,他们发现甲状腺功能异常是低频下降型突发性耳聋发病的危险因素之一,但是甲状腺功能异常与低频下降型突发性耳聋

在预后上没有明显的相关性。

孙晓等^[4]对293例突发性耳聋患者进行了回顾性研究,作者将研究对象分为甲状腺功能正常组与甲状腺功能异常组,甲状腺功能异常组治疗后7d复查甲状腺功能,结果显示甲状腺功能正常组与甲状腺功能异常组的预后比较无统计学意义。一些甲状腺功能异常的患者,经过治疗后甲状腺功能恢复了正常。甲状腺功能恢复正常组相比甲状腺功能仍然异常组,治愈率和总有效率虽有增高,但统计学分析差异无统计学意义;而甲状腺功能恢复正常组、甲状腺功能仍异常组与治疗前甲状腺功能正常组,组间预后比较具有统计学意义,治疗前甲状腺功能正常组与甲状腺功能仍异常组有统计学意义,甲状腺功能恢复正常与甲状腺功能仍异常组,具有统计学意义。研究发现,甲状腺功能异常与突发性耳聋的治疗预后无明显相关性,这与陈磊等^[32]的观点一致,甲状腺功能血清学的早期恢复,与突发性耳聋患者的听力改善密切相关,监测甲状腺功能对于评估突发性耳聋的预后具有一定的参考价值。

Zhu等^[3]对676例突发性耳聋患者进行了回顾性分析,结果表明低T3组的患者治疗时间更短,预后更好,他们认为低T3会降低内耳、肝脏、肾脏、心脏、骨骼肌等组织的代谢,引起血流动力学改变,加重了突发性耳聋患者的耳部闷胀感。上述机制使T3水平较低的突发性耳聋患者能够更早更及时地就医,从而得到更好的预后。由此推测,通过对甲状腺功能的筛查,尤其是T3水平的筛查,可能有助于评估突发性耳聋患者的预后。

4 小结

突发性耳聋与甲状腺功能的流行病学调查的研究很多,大多数学者认为甲状腺功能障碍与突发性耳聋密切相关,然而也有少数学者提出了不同的观点,认为甲状腺功能障碍与突发性耳聋无关。

对于甲状腺功能在突发性耳聋发病机制中的作用,在早期的基本组织学研究得到证实,研究者们使用免疫组织化学染色发现了螺旋神经节细胞以及大鼠耳蜗内外毛细胞中的 α -甲状腺激素受体^[17]。再到后续提出一些推测,如甲状腺功能亢进症会导致组织代谢增加,氧气消耗增加,从而导致内耳微循环血液供应不足,耳蜗血流灌注减少,内耳血管内皮细胞变性坏死,甚至内耳微血栓形成,而甲状腺功能减退症不仅会影响内耳功能发育,还会影响血脂水平,

促进冠状动脉粥样硬化,引起高凝状态,从而增加外周血管阻力,以上这些因素均可能是引起突发性耳聋的重要机制。

关于甲状腺功能对突发性耳聋预后的影响,部分学者的研究表明正常的甲状腺功能为突发性耳聋听力恢复的积极预后因素。然而一些学者的研究发现甲状腺功能异常与低频下降型突发性耳聋的预后无明显相关性。有些学者研究结果表明低 T3 可能是突发性耳聋听力恢复的积极预后因素。另一部分学者研究发现甲状腺功能血清学的早期恢复与突发性耳聋患者的听力提高有很大关系,并由此推测监测甲状腺功能对于评估突发性耳聋的预后有一定的参考价值。总之,目前甲状腺功能对突发性耳聋预后的影响研究较少,且存在一定的争议。

通过对近年来突发性耳聋与甲状腺功能的相关文献的回顾与总结,我们认为还有以下几个问题需要进一步研究:①甲状腺功能亢进症与突发性耳聋的研究较少,需要更多研究来验证。②关于突发性耳聋与甲状腺功能关系的研究大多数都是回顾性研究,需要进行长期随访的前瞻性研究来验证这些研究结果。③甲状腺功能与突发性耳聋预后的关系研究较少,且存在争议,可进一步研究突发性耳聋患者是否可以通过治疗甲状腺功能障碍来改善预后。

参考文献:

[1] 李哲,蔡克万,王政林. 血栓通注射液联合巴曲酶治疗突发性耳聋合并代谢综合征的临床观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(5):589-593.

[2] 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. 突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,50(6):443-447.

[3] Zhu Y, Bing D, Wang D, et al. Analysis of thyroid dysfunction in patients with sudden sensorineural hearing loss[J]. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg,2021,7(1):1-8.

[4] 孙晓,陈磊,王英俊,等. 2021 甲状腺功能与突发性聋发生及预后的相关性分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2021,28(7):423-426.

[5] Aksoy OY, Cayci FS, Ceylaner S, et al. Hypokalemia and hearing loss in a 3-year-old boy: Questions[J]. Pediatr Nephrol,2019,35(4):615.

[6] Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil[J]. Eur J Endocrinol,2008,159(3):293-299.

[7] Oiticica J, Bittar RS. Metabolic disorders prevalence in sudden deafness[J]. Clinics (Sao Paulo),2010,65(11):1149-1153.

[8] Nakashima T, Tanabe T, Yanagita N, et al. Risk factors for sudden deafness: a case-control study[J]. Auris Nasus Larynx,1997,24(3):265-270.

[9] Tsai YT, Chang IJ, Hsu CM. Association between sudden sensorineural hearing loss and preexisting thyroid diseases: A nationwide case-control study in Taiwan[J]. Int J Environ Res Public Health,2020,17(3):834-844.

[10] Hai-Long S, Qin Q, Yuan-Yuan L, et al. No longterm severe thyroid dysfunction seen in patients with preexisting reduced serum T3 concentrations after a single large dose of iodinated contrast[J]. Endocr Pract,2020,26(8):840-845.

[11] Bashkin A, Abu Ali J, Shehadeh M, et al. The significance of high thyroxine in hospitalized patients with low thyroid-stimulating hormone[J]. Endocrine,2021,72(2):445-451.

[12] Narozny W, Kuczkowski J, Kot J, et al. Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss: Our experience and a review of the literature[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol,2006,115(7):553-558.

[13] Kim SY, Song YS, Wee JH, et al. Association between SSNHL and thyroid diseases[J]. Int J Environ Res Public Health,2020,17(22):8419.

[14] Arıncıl M. Evaluation of TSH and T4 levels in idiopathic sudden sensorineural hearing loss patients[J]. Otolaryngol (Sunnyvale),2016,6(3):243-247.

[15] Zheng Z, Shen Y, Xia L, et al. Thyroid-related hormone levels in clinical patients with moderately severe-to-profound sudden sensorineural hearing loss: A prospective study[J]. Front Neurol,2021,12:753270.

[16] Ziegler EA, Hohlweg-Majert B, Maurer J, et al. Epidemiological data of patients with sudden hearing loss-a retrospective study over a period of three years[J]. Laryngorhinotologie,2003,82(1):4-8.

[17] Lautermann J, ten Cate WJ. Postnatal expression of the alpha-thyroid hormone receptor in the rat cochlea[J]. Hear Res,1997,107(1-2):23-28.

[18] Sundaresan S, Balasubbu S, Mustapha M. Thyroid hormone is required for the pruning of afferent type II spiral ganglion neurons in the mouse cochlea[J]. Neuroscience,2016,312(6):165-178.

[19] Sundaresan S, Kong JH, Fang Q, et al. Thyroid hormone is required for pruning, functioning and long-term maintenance of afferent inner hair cell synapses[J]. Eur J Neurosci,2016,43(2):148-161.

[20] Szarama KB, Gavara N, Petralia RS, et al. Thyroid hormone increases fibroblast growth factor receptor expression and disrupts cell mechanics in the developing organ of corti[J]. BMC Dev Biol,2013,13(3):6.

[21] Nosrati-Zarenoe R, Arlinger S, Hultcrantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database[J]. Acta Otolaryngol,2007,127(11):1168-1175.

[22] Takeuchi S, Ando M, Kakigi A. Mechanism generating endocochlear potential: role played by intermediate cells in stria vascularis[J]. Biophys J,2000,79(5):2572-2582.

- [23] Canis M, Arpornchayanon W, Messmer C, et al. An animal model for the analysis of cochlear blood flow disturbance and hearing threshold in vivo[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010,267(2): 197-203.
- [24] Hostiuc M, Curca GC, Dermengiu D, et al. Can subclinical hypothyroidism explain some sudden deaths due to pulmonary embolism without evident risk factors[J]. *Med Hypotheses*, 2011,76(6): 855-857.
- [25] Segna D, Méan M, Limacher A, et al. Association between thyroid dysfunction and venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2016,14(4): 685-694.
- [26] Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2012,108(6):1077-1088.
- [27] Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, et al. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007,92(7): 2415-2420.
- [28] Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2014,32(2):277-292.
- [29] Zhang Y, Gao Y, Zhang J, et al. Thyrotoxicosis and concomitant hypercalcemia[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014,127(4):796-798.
- [30] Moriyama K, Nozaki M, Kudo J, et al. Sudden deafness in a man with thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis[J]. *Jpn J Med*, 2018,27(3):329-332.
- [31] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. *N Engl J Med*, 2001,344(7):501-509.
- [32] 陈磊, 王英俊, 孙晓, 等. 低频下降型突发性聋预后相关因素分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020,55(7):652-657.

(收稿日期:2022-09-22)

本文引用格式:李煜阳,王银霞,王剑疆. 突发性耳聋与甲状腺功能的相关性研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(4):65-69. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322389

Cite this article as:LI Yuyang, WANG Yinxia, WANG Jianjiang. Research progress on the correlation between sudden deafness and thyroid function[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(4): 65-69. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322389