

·论著·

特发性震颤听力障碍特点及其本质分析

侯立军¹, 马立², 耿荔蓉¹, 岳晓丽², 朱榆红³, 李燕³

1. 曲靖市第二人民医院神经内科, 云南 曲靖 655000

2. 曲靖市第二人民医院院办, 云南 曲靖 655000

3. 昆明医科大学第二附属医院神经内科, 云南 昆明 650000

摘要:目的 部分特发性震颤(ET)患者存在听力障碍,但是针对性研究较少。通过对ET患者听力障碍特点的研究,推测ET本质特征,为ET的临床诊疗提供可供参考的策略。**方法** 采用平行组设计,选取曲靖市第二人民医院神经内科住院部和门诊73名ET患者(146耳)和60名健康体检对照者(120耳),分别进行简易智力状态检查量表(MMSE)评分、问卷调查、纯音听力测试(PTA)和畸变产物耳声发射(DPOAE)检测,同时测定DPOAE的幅值。**结果** 调查问卷中ET组听力下降耳数与对照组比较,差异有统计学意义($P=0.027$);客观听力测试中,ET组DPOAE和PTA检出听力下降耳数与对照组比较,差异有统计学意义($P=0.019$, $P=0.046$)。问卷调查中ET组耳鸣发生率与对照组比较,差异有统计学意义($P=0.013$);ET组者在高频耳鸣发生率与对照组比较,差异有统计学意义($P=0.000$)。ET病程与DPOAE下降幅值之间关系回归分析结果显示,两者呈线性相关($r=0.948$, $P=0.005$)。**结论** 听力障碍可能是ET的另一个经典非运动症状(NMS),推测ET可能为神经系统变性疾病。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 46-49]

关键词:特发性震颤;非运动症状;听力下降;隐性听力损失

中图分类号:R742.5;R741.02;R741.049

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.01.011

Characteristics and essential analysis of hearing impairment in essential tremor

HOU Li-Jun¹, MA Li², GENG Li-Rong¹, YUE Xiao-Li², ZHU Yu-Hong³, LI Yan³

1. Department of Neurology, Second People's Hospital of Qujing, Qujing, Yunnan 655000, China

2. Hospital Office, Second People's Hospital of Qujing, Qujing, Yunnan 655000, China

3. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China

Corresponding author: HOU Li-Jun, MA Li, Email: hlj_o@sohu.com

Abstract: **Objective** Some patients with essential tremor (ET) have hearing impairment. However, there are few targeted studies. The objective of this article is to speculate the essential characteristics of ET through the study of the hearing characteristics of ET, and to provide reference strategies for the clinical diagnosis and treatment of ET. **Methods** A parallel group design was adopted. A total of 73 ET patients (146 ears) and 60 healthy controls (120 ears) from the inpatient and outpatient sections in the Department of Neurology of The Second People's Hospital of Qujing were enrolled in this study. Mini-Mental State Examination (MMSE) scoring, questionnaire survey, pure tone audiometry (PTA), and distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) were performed, and the amplitude of DPOAE was measured at the same time. **Results** The questionnaire survey showed that the number of ears with hearing loss in the ET group was significantly higher than that in the control group ($P=0.027$). The objective hearing tests showed that the number of ears with hearing loss in the ET group was significantly higher than that in the control group, according to the DPOAE and PTA results ($P=0.019$ and 0.046). According to the questionnaires, the incidence of both tinnitus and high-frequency tinnitus in the

基金项目:2020年云南省科技厅-云南中医药大学应用基础联合专项基金资助项目(202001AZ070001-080)

收稿日期:2020-07-14;修回日期:2021-01-06

作者简介:侯立军(1977-),男,医学硕士,副主任医师,从事神经系统变性疾病和运动障碍疾病研究。Email:hlj_o@sohu.com。

通信作者:侯立军与马立为共同通信作者。

ET group was significantly higher than that in the control group ($P=0.013$ and 0.000). The regression analysis of the correlation between the course of ET and the decreasing amplitude of DPOAE showed that there was a linear correlation between them ($r=0.948$, $P=0.005$). **Conclusions** Hearing impairment may be another typical non-motor symptom (NMS) of ET. It is speculated that ET may be a neurodegenerative disease. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(1): 46-49]

Keywords: essential tremor; non motor symptoms; hearing loss; hidden hearing loss

特发性震颤(essential tremor, ET)是以姿势性或动作性震颤为主要临床表现的运动障碍性疾病,为常见的神经系统疾病之一。ET在普通人群发病率为 $0.3\% \sim 1.7\%$,在65岁以上人群中可达 6.30% ^[1]。近期越来越多的研究表明,除运动症状外,ET患者亦可出现非运动症状(non motor symptoms, NMS)。目前国内对ET-NMS的研究方向多为睡眠、认知功能、嗅觉等,还未见对ET听力障碍的系统性研究。我们在临床工作中发现很多ET患者伴有听力障碍,也做过初步的研究^[2]。本研究是更进一步了解ET听力障碍的临床特点以及听力障碍是属于ET非运动症状还是年龄导致的生理现象,期望为ET临床诊断及疾病机制的研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有患者均来自曲靖市第二人民医院神经内科住院部和门诊ET患者(2017年2月—2019年1月),患者符合2009年《实用内科学》中特发性震颤诊断标准^[1]。

排除标准:中耳、内耳疾病,突聋,精神疾病,耳毒性药物使用史。

经过筛选共有73名患者完成研究,其中包括6个ET家族的28名发病患者。选取我院健康职工和体检志愿者60名为对照组。

本研究经过我院医学伦理委员会批准(审批号:20170001)。所有入组人员均签署知情同意书。

两组耳部检查无异常,鼓室导抗图均为A型,镫骨肌反射正常。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查 收集患者的一般情况、ET病程、是否存在听力下降、双侧还是单侧、是否存在耳鸣(tinnitus)及类型、是否有耳毒药物史、是否长期生活在噪音环境等资料。同时给予简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)评分。

1.2.2 纯音听力测试 纯音听力测试(pure tone

audiometry, PTA)采用丹麦Madsen公司生产的ORBITER-922型纯音听力计,测试方法采用符合国际标准ISO8253-1和GB-7583-87规定的 $0.5 \sim 8.0$ kHz频率进行纯音气导听阈检测。PTA检测以 ≤ 25 dBL时所有频率均可引出为健耳标准,在任何一个频率小于25 dBL时未通过认为听力下降。

1.2.3 畸变产物耳声发射 畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emissions, DPOAE)测试采用两个刺激声,强度参数为 $L1=65$ dBsPL, $L2=55$ dBsPL;两原始刺激声频率比 $f2/f1=1.22$, $f1$ 和 $f2$ 的变化范围在 $0.5 \sim 8.0$ kHz。测试在噪声小于30 dB的隔音室内进行,判断DPOAE存在以高于本底噪声3 dB为引出值,否则认为听力下降。以同年龄组无听力障碍的健康耳为标准DPOAE的幅值(a)作为参照,以本底噪声的幅值作为基线,利用sigmascan软件计算患耳DPOAE幅值(b)下降的面积所占的比例 $((a-b)/a)$ 初步判定患耳损伤程度。

1.3 统计学方法

问卷调查采用回顾性调查研究,其中通过MMSE评分,去除部分与学历相匹配的评分较低的拟入组人群,以减少非研究因素的干扰。研究采用平行组设计,每个研究对象结果均为2次检测的平均值,听力检测由两位中级职称专业技师进行,并由耳鼻喉科主任医师复核。

使用SPSS 17.0统计软件进行统计分析。样本来自的总体服从正态分布时,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验;样本数据呈非正态分布时,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Wilcoxon符号秩和检验。病程与听力下降程度关系采用线性回归分析。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

对照组与ET组的性别构成、年龄、受教育程度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 研究对象一般资料比较

组别	性别 例(%)		年龄/岁	受教育时间/年
	男	女		
对照组	29(48.4)	31(51.6)	50.87(22.41, 70.12)	9.82 \pm 4.52
ET组	39(53.4)	34(46.6)	57.21(21.25, 65.08)	8.18 \pm 5.13
$\chi^2/Z/t$ 值	112.7		-2.68	1.701
P 值	0.259		0.075	0.091

2.2 两组问卷调查结果比较

问卷调查中,ET组听力下降的患者和耳鸣患者与对照组比较,差异均有统计学意义($P=0.027$, $P=0.013$)。两组在高频耳鸣的比较,差异有统计学意义($P=0.000$)。两组所处噪音环境和MMSE评分比较,差异无统计学意义($P=0.558$, $P=0.065$)。见表2。

表2 对照组与ET组问卷调查结果比较

组别	听力下降 耳数(%)	耳鸣数 耳数(%)	低频耳鸣 耳数(%)	高频耳鸣 耳数(%)	噪音环境生活史 例(%)	MMSE评分/分
对照组	32(26.7)	54(45.0)	19(15.8)	29(24.1)	2(1.7)	24.51±2.27
ET组	55(37.7)	88(60.3)	35(24.0)	72(49.3)	4(2.7)	25.88±3.02
χ^2/t 值	5.430	6.175	2.888	17.686	0.344	1.759
P 值	0.027	0.013	0.095	0.000	0.558	0.065

表3 对照组与ET组客观听力检查结果比较 耳数(%)

组别	未通过 DPOAE检测	未通过 PTA检测	通过客观 听力检测	合计
对照组	46(38.3)	29(24.2)	74(61.7)	120(100)
ET组	78(53.4)	52(35.6)	68(46.6)	146(100)
χ^2 值	6.028	4.077	-	-
P 值	0.019	0.046	-	-

为了剔除年龄因素造成的听力下降对研究结果的影响,把两组分成若干年龄段,用Wilcoxon符号秩和检验,分析不同年龄段的DPOAE的未通过率,结果 $Z=-1.997$, $P=0.046$ 。见表4。

表4 对照组和ET组不同年龄段未通过DPOAE检测人群耳数比较 耳数

组别	≤30岁	31~40岁	41~50岁	51~60岁	61~70岁	≥71岁	合计
对照组	1	2	4	11	12	16	46
ET组	4	5	11	23	10	24	78

ET组和对照组不同年龄段未通过DPOAE检测人群耳数比较,差异有统计学意义($Z=-1.997$, $P=0.046$)。

表5 ET组DPOAE下降幅值与病程相关性分析

病程(年)	≤2	2-5	6-10	11-20	21-30	>30
下降幅值[%; $M(P_{25}, P_{75})$]	17.1(8.6,44.1)	28.6(15.0,45.2)	34.1(14.9,51.5)	39.2(28.5,71.1)	44.8(24.4,70.8)	75.2(20.4,81.6)

回归方程 $Y_A = -17.657 + 1.245X$

3 讨论

ET的运动特征为震颤,然而非运动性特征正日益被认作ET的伴随部分。Yildizhan等^[3]回顾了2019年5月以前Pubmed的15篇文献中的ET并发症时发现,ET患者听力障碍的患病率普遍高于健康对照组。既往我们的研究表明,在ET患者中,听力下降所占比很高,同时伴有一定程度的认知功能下降^[2]。本研究我们采用MMSE筛查,排除了认知功能下降的人群,使听力测试结果更具客观性。通过问卷调查和听力检测得出结果显示,ET组听力下降耳数明显高于对照组。虽然增龄是听力下降的危险因素^[4],但本研究结果表明,在不同年龄段听力下降人群分

2.3 两组客观听力检测结果比较

在客观听力检测中,ET组的DPOAE和PTA未通过率耳数与对照组比较,差异均有统计学意义($P=0.019$, $P=0.046$);DPAOAE未通过率与PTA未通过率基本一致。见表3。

表2问卷调查中ET听力下降耳数与表3未通过DPOAE检测耳数比较,差异有统计学意义($\chi^2=7.304$, $P=0.010$);表2问卷调查中ET听力下降耳数与表3未通过PTA检测耳数比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.102$, $P=0.808$)。

2.4 直线回归分析

采用直线回归分析的方法分析ET组病程与听力损失程度的关系结果显示,ET病程与DPOAE下降幅值存在直线回归关系($t=5.578$, $P=0.005$, $F=31.115$, $R=0.948$)。见表5。

布对比中,ET组和对照组相比,差异仍然有统计学意义,说明在ET患者群中听力下降是非单纯衰老性的表现,且随着病程发展,听力下降逐渐加重。

问卷调查中听力下降耳数低于DPOAE实测听力下降耳数,推测差值部分的患者存在隐性听力损失(hidden hearing loss, HHL)。PTA在初筛听力下降时有一定临床意义,但是无法准确评估隐性听力损失,相对PTA来说,DPOAE能够客观地反映耳蜗基底膜corti's器上外毛细胞的功能状态,并在PTA发生改变之前发现ET隐性听力损失。本研究中的ET患者大多数否认噪音暴露,且大量研究表明听力损失和神经退行性疾病之间存在关联^[5],推

测神经退行性病变可能参与了ET听力下降这一病理过程。

本研究的另一个发现是,ET患者耳鸣发生率较对照组高,该部分患者高频引出率更低,提示高频听力损伤和耳鸣往往伴随出现。高频听力在自然界中少见,导致患者不自知,拒绝承认听力下降,成为本研究中隐性听力损失的部分患者,而该部分患者是否会出现进行性听力下降,还需要追踪研究。尸检研究发现^[6],ET患者大多数脑组织会出现退行性改变,包括Purkinje细胞(PC)的缺失和异位PC。耳鸣患者也存在耳蜗底转的外毛细胞明显减少或缺失,且这部分患者极易合并HHL,这就把ET的主征和非运动症状的病理特点联系在一起,可能将ET定性为神经系统退行性改变。

目前,对于ET听力下降的损伤定位一直没有统一的标准,普遍认为与小脑和听觉通路的解剖联系有关,如下丘脑桥背外侧核(DLPN)与小脑相连;丘脑和听觉皮质的内侧膝状体(MGB)也被证明通过DLPN间接与小脑蜗部沟通。因此,某些形式的小脑病变,如ET,可以出现听觉评估的电测听、耳声发射异常。ET听觉异常可以解释为小脑—丘脑皮质通路异常或听觉通路完整性受损所致^[7]。Sengul等^[8]的1项研究提示,皮质下和皮质水平的听力损伤可能是ET病理过程的组成部分。但是Balaban等^[9]在ET伴有听力障碍的临床研究中发现,患者病变局限于耳蜗。笔者的既往研究表明^[2],ET患者听力障碍的定位不仅限于耳蜗,还波及到小脑、大脑皮质,两者研究结果不一致的原因可能是研究对象的年龄、病程构成比有差异,年龄越大、病程越长,波及病变部位越多,类似神经系统退行性/变性疾病的特征越明显。

为了验证病程与听力下降水平的关系,同时考虑到不同年龄的DPOAE幅值差异性,笔者把同年龄段正常听力者DPOAE幅值作为对照参考,计算患耳DPOAE幅值下降的面积所占的比例,量化ET听力下降的水平,结果提示ET听力下降水平和病程呈直线回归关系。这表明随着病程的延长,ET听力下降越来越重,提示ET的非运动症状并非一成不变,尽管这种恶化非常缓慢。Louis等^[10]发现,ET小脑一些病理改变(如局灶性PC轴突肿胀、PC树突肿胀和退变以及PC死亡)可能是原发性和退行性的,相反,PC复发性轴突侧支形成增加和 γ -氨基丁酸(GABA)能篮式细胞轴突肥大等改变可能是恢复小脑GABA能张力和小脑皮质抑制效应的代偿性反应,然而这种补偿性反应很可能是不够的,使疾病得以进展。不幸的是,绝大多数ET小脑病检结果存在这种失代偿改变^[6]。

临床表现亦有ET患者的反射性扫视障碍的发生率随着ET病程的进展而增加,潜伏期的增加与震颤的严重

程度有关^[11]。近年来,对ET的颅脑影像学研究表明^[12],很大程度上支持ET患者小脑神经元变性损伤和退行性改变是该病的生物学基础。本研究和上述证据提示,ET和神经系统变性疾病有着一定的联系。

听力下降可能是特发性震颤另一个经典非运动症状,因此在临床筛查ET患者时,要重视耳鸣和高频听力损失,对于鉴别不典型ET有积极意义。尽管本研究提示ET可能是一种神经系统退行性病变,但是结论仍需要病理研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 蒋雨平. 运动障碍[M]. 陈灏珠, 林果为. 实用内科学(13版). 北京: 人民卫生出版社, 2009, 2704.
- [2] 侯立军, 吕乐春, 何永静. 特发性震颤的非运动症状研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(6): 597-600.
- [3] Sengul Y. Auditory and olfactory deficits in essential tremor - review of the current evidence[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY), 2020, 10: 3.
- [4] Viana LM, O'Malley 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.
- [5] Kim SY, Lim JS, Kong IG, et al. Hearing impairment and the risk of neurodegenerative dementia: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15266.
- [6] Louis ED, Kuo SH, Wang J, et al. Cerebellar pathology in familial vs. sporadic essential tremor[J]. Cerebellum, 2017, 16(4): 786-791.
- [7] Zeigelboim BS, Mesti JC, Fonseca VR, et al. Otoneurological abnormalities in patients with Friedreich's ataxia[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2017, 21(1): 79-85.
- [8] Sengul Y, Bal N, Louis ED. Evidence of central involvement in essential tremor: a detailed study of auditory pathway physiology [J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127(8): 1153-1159.
- [9] Balaban H, Altuntaş EE, Uysal IO, et al. Audio-vestibular evaluation in patients with essential tremor[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269(6): 1577-1581.
- [10] Louis ED, Faust PL. Essential tremor pathology: neurodegeneration and reorganization of neuronal connections[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(2): 69-83.
- [11] Wójcik-Pędziwiatr M, Plinta K, Krzak-Kubica A, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor[J]. J Hum Kinet, 2016, 52: 53-64.
- [12] Louis ED, Huang CC, Dyke JP, et al. Neuroimaging studies of essential tremor: how well do these studies support/refute the neurodegenerative hypothesis? [J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2014, 4: 235.

责任编辑: 龚学民