

·基础研究·

高压氧用于兔椎动脉型颈椎病致感音神经性耳聋治疗的实验研究

刘清华¹ 潘曙明¹ 盛颖¹ 姜坚¹ 沈健¹ 张桂芹¹ 徐鹏军¹

摘要

目的:探讨高压氧疗法(HBOT)对椎动脉型颈椎病所致感音神经性耳聋的疗效及其可能作用机制。

方法:采用C2—C6左侧横突软组织注射组织硬化剂法构建家兔椎动脉型颈椎病动物模型。实验动物随机分为对照组、模型组和HBOT组。HBOT组从造模第6周开始采用2.2ATA, 100%O₂, 每日1次, 连续2周HBOT治疗。测定各组动物50Hz高刺激率、10Hz低刺激率左侧短声听性脑干反应(ABR)。

结果:在50Hz高刺激率短声刺激下, 模型组ABR的Ⅲ、Ⅳ波峰潜伏期(PL)分别延长至(3.21 ± 0.19)ms、(4.12 ± 0.24)ms, I—Ⅳ波峰间期(IPL)至(2.61 ± 0.26)ms, 与对照组比较差异具有显著性($P < 0.05$), I—Ⅲ波IPL延长至(1.69 ± 0.22)ms, 与对照组比较差异非常显著($P < 0.01$); HBOT使Ⅲ、Ⅳ波PL分别缩短为(2.99 ± 0.21)ms、(3.90 ± 0.20)ms, I—Ⅲ波IPL为(1.49 ± 0.19)ms, 与模型组比较差异具有显著性($P < 0.05$); 各组间10Hz低刺激率ABR差异无显著性意义。

结论:HBOT可改善颈源性感音神经性耳聋的脑干神经元突触效能和外周听觉通路传导, 恢复听觉功能。

关键词 感音神经性耳聋; 高压氧疗法; 听性脑干反应

中图分类号:R459.6, R764.43 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2012)-04-330-04

Experimental study of hyperbaric oxygen therapy on sensorineural hearing loss induced by vertebroarterial type cervical spondylosis/LIU Qinghua, PAN Shuming, SHENG Ying, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2012, 27(4): 330—333

Abstract

Objective: To evaluate the effect of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on sensorineural hearing loss induced by vertebroarterial type cervical spondylosis and its possible mechanism.

Method: The animal model of vertebroarterial type cervical spondylosis was established by injection sclerosant into the soft tissue on the left transverse processes of C2—C6 of rabbit. Thirty rabbits were randomly divided into 3 groups: control group, model group and HBOT group. In HBOT group, HBOT was administered by using 100% oxygen at 2.2 ATA once daily for 2 weeks from the 6th week after injection. The auditory brainstem response (ABR) evoked by clicking at high (50Hz) or low (10Hz) stimulation rate were recorded from the left ear of rabbit in each group.

Result: At 50Hz high stimulation rate in model group, the record of ABR showed the peak latency (PL) of Ⅲ and Ⅳ wave were (3.21 ± 0.19)ms and (4.12 ± 0.24)ms respectively, and the interpeak latency (IPL) of I—Ⅳ and I—Ⅲ wave were (2.61 ± 0.26)ms and (1.69 ± 0.22)ms respectively, longer than those in control group($P < 0.05$; $P < 0.01$). While in HBOT group PL of Ⅲ and Ⅳ wave and IPL of I—Ⅲ wave were (2.99 ± 0.21)ms, (3.90 ± 0.20)ms and (1.49 ± 0.19)ms respectively, compared with those in model group, the differences were significant($P < 0.05$). At 10Hz low stimulation rate there was no significant difference in PL or IPL of ABR among three groups.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.04.007

1 上海交通大学医学院附属新华医院急救中心, 上海, 200092

作者简介:刘清华,女,博士,副主任医师; 收稿日期:2011-09-22

Conclusion: HBOT can improve not only the neuron synapses efficiency of brainstem, but also the conduction of peripheral cochlear path. This may be the cause for HBOT improving the hearing function in sensorineural hearing loss.

Author's address Emergency Center of Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200092

Key word sensorineural hearing loss; hyperbaric oxygen therapy; auditory brainstem response

突发性感音神经性聋(sudden sensorineural hearing loss, SSNHL)是指既往听力正常者,在较短时间内发生感音神经性听力受损或完全丧失,是耳科的一种常见病、多发病。其确切病因尚不清楚,临床治疗存在一定困难。

高压氧疗法(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)作为SSNHL治疗的辅助技术之一,在临床应用中取得较好的疗效。尤其在疾病的早期,HBOT可以显著改善患者的听力^[1-2]。但是,由于治疗结果的不确定性,在治疗过程中可能存在的安慰剂效应以及疾病的自愈性问题,使得HBOT从一开始就面临争议^[3-4]。因此,我们利用椎动脉型颈椎病所致感音神经性耳聋动物模型,通过观察HBOT对模型动物听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)的影响,探讨HBOT治疗SSNHL的疗效和作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物模型的制备及分组

雄性日本大耳兔30只,体质量2.2—3.0kg,由中国科学院上海分院实验动物中心提供。适应性饲养1周后,按质量将动物排序,利用SAS统计软件的Proc Plan过程随机化,将动物分为对照组、模型组、HBOT组,每组10只。对照组:以生理盐水10ml注射于家兔第2—6颈椎左侧横突附近软组织,并于第2周重复1次。模型组:按照参考文献^[5],以浓度为20%的组织硬化剂775注射液10ml注射于家兔左侧第2—6颈椎横突附近组织,并于第2周重复1次。HBOT组:先造模,从造模第6周开始HBOT。

1.2 HBOT方法

实验动物置于密闭加压舱中,舱底置新鲜钠石灰,纯氧洗舱10min,使舱内O₂浓度>98%,CO₂浓度<0.05%。以0.1MPa/min的速率加压至绝对压0.22MPa,在高压下停留60min(期间用纯氧通风

10min),舱内温度维持在22—24℃。暴露结束后,匀速减压15min至常压,出舱。进舱时间为8:30,每日1次,连续14d。

1.3 ABR测定

对照组、模型组于注射后第8周检测,HBOT组于终止治疗后24h检测。以美国Larson Davis公司生产的声级计,校准日本NIHON KOHDEN公司生产的MEB-2200肌电图/诱发电位仪YE-102J耳塞式耳机,确定短声及白噪声听力级分贝与声压级分贝的对应关系。在声电屏蔽室内保持室温20℃,家兔耳源静脉推注氯胺酮(50mg/kg)麻醉后,记录针电极插入家兔颅中线前凶皮下,参考电极和地线分别置于左侧和右侧耳后皮下。耳机插入耳廓内距骨膜1cm处并保持密闭,左耳以50Hz高刺激率(或10Hz低刺激率)、80dB SPL疏密交替极性短声刺激,右耳以50dB SPL白噪声掩蔽,记录通频带1—3000Hz,灵敏度10μV/D,分析时间1ms/D,叠加200次记录ABR。每次重复测试3次观察重复性,测试结果取3次平均值。测定家兔ABR的Ⅰ波、Ⅲ波、Ⅳ波峰潜伏期(peak latency, PL)和Ⅰ—Ⅲ、Ⅲ—Ⅳ、Ⅰ—Ⅳ波的峰间期(interpeak latency, IPL)。

1.4 统计学分析

各组数据均以均数±标准差表示。多组均数间比较采用单因素方差分析,均数间两两比较采用LSD-*t*检验。数据采用SPSS 18.0软件分析。以双侧α=0.05为显著性检验水准。

2 结果

2.1 HBOT对实验家兔50Hz高刺激率ABR的影响

在50Hz高刺激率短声刺激下,模型组ABR的Ⅲ、Ⅳ波PL以及Ⅰ—Ⅳ波IPL较对照组延长,差异显著($P < 0.05$);Ⅰ—Ⅲ波IPL较对照组明显延长,差异非常显著($P < 0.01$)。HBOT组与对照组比较,各波PL、IPL之间差异无显著性意义。HBOT组与模型组

比较,Ⅲ、Ⅳ波PL和Ⅰ-Ⅲ波IPL缩短,差异显著($P < 0.05$)。见表1。

2.2 HBOT对实验家兔10Hz低刺激率ABR的影响

在10Hz低刺激率短声刺激下,各组间ABR的Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ波PL以及Ⅰ-Ⅲ、Ⅲ-Ⅳ、Ⅰ-Ⅳ波的IPL差异无显著性意义。见表2。

表1 各组50Hz高刺激率ABR检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PL(ms)			IPL(ms)		
		Ⅰ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ-Ⅲ	Ⅲ-Ⅳ	Ⅰ-Ⅳ
对照组	10	1.50 ± 0.19	2.95 ± 0.21	3.84 ± 0.23	1.45 ± 0.11	0.89 ± 0.27	2.34 ± 0.29
模型组	8	1.52 ± 0.22	3.21 ± 0.19 ^①	4.12 ± 0.24 ^①	1.69 ± 0.22 ^②	0.92 ± 0.16	2.61 ± 0.26 ^①
HBOT组	9	1.50 ± 0.21	2.99 ± 0.21 ^③	3.90 ± 0.20 ^③	1.49 ± 0.19 ^③	0.91 ± 0.27	2.40 ± 0.20

与对照组比较:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;与模型组比较:③ $P < 0.05$

表2 各组10Hz低刺激率ABR检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PL(ms)			IPL(ms)		
		Ⅰ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ-Ⅲ	Ⅲ-Ⅳ	Ⅰ-Ⅳ
对照组	10	1.30 ± 0.18	2.81 ± 0.15	3.87 ± 0.25	1.51 ± 0.18	1.06 ± 0.35	2.57 ± 0.23
模型组	8	1.42 ± 0.17	2.95 ± 0.18	3.97 ± 0.18	1.53 ± 0.18	1.02 ± 0.17	2.55 ± 0.24
HBOT组	9	1.39 ± 0.18	2.89 ± 0.18	3.86 ± 0.19	1.49 ± 0.07	0.97 ± 0.17	2.46 ± 0.13

与对照组比较:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;与模型组比较:③ $P < 0.05$

3 讨论

SSNHL在临床并不少见,发病率约为5—30/10(万·年)^[6-8],其发生可能与衰老、遗传、耳毒性药物、噪声、病毒感染、变态反应、内耳微循环障碍等因素有关^[9],其中内耳血供障碍学说日益受到重视^[10]。内耳血供主要来自椎—基底动脉—迷路动脉系统。由于其分支细小且侧支代偿差,在颈椎病变、椎动脉受压及大脑动脉环代偿低下等诱因下,易发生内耳、脑干的损伤,导致高频听力损失^[11]。

本研究采用组织硬化剂775注射液注入家兔颈椎横突软组织构建家兔椎动脉型颈椎病模型。受颈椎大量瘢痕组织形成、椎动脉管壁纤维化、椎动脉与瘢痕广泛粘连、瘢痕组织挛缩致颈椎力学失衡以及椎动脉周围神经丛和交感神经紊乱致大脑动脉环失代偿等诸多因素的影响,形成椎—基底动脉供血不足,最终导致内耳供血障碍。该模型合并感音性听力损失,因此不失为一种理想的研究SSNHL动物模型。

ABR是利用声刺激诱发潜伏期在10ms以内的脑干电反应,是检测听觉系统与脑干功能的客观检查^[12]。正常人ABR有7个波,常用的为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ5个波。ABR检测参数主要为Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ的PL及Ⅰ-Ⅲ、Ⅲ-Ⅴ、Ⅰ-Ⅴ的IPL。Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波分别反映蜗神经、脑桥下段和脑桥上段情况;Ⅰ-Ⅲ、Ⅲ-Ⅴ、Ⅰ-Ⅴ的IPL依次代表同侧听觉通路外周段在下位脑干的传导时间、双侧听觉通路中枢段在上

位脑干的传导时间、听觉通路在整个脑干的传导时间。家兔ABR与人类相似,但Ⅴ波不稳定,因此研究中检测参数中选用较为稳定的Ⅳ波替代Ⅴ波。

HBOT是目前开展的非药物治疗方法,是通过在高于1标准大气压的条件下吸100%氧气来实现的。HBOT改变机体对氧的摄取和利用方式,增加血氧含量,提高血氧分压,增强血氧弥散的能力^[13],广泛应用于临床与氧供应障碍相关疾病治疗^[14-15]。近年来,HBOT应用于临床SSNHL治疗取得较好疗效,尤其是早期发病,HBOT可显著改善听力^[1-2,16]。但是由于治疗结果的不确定性,HBOT在SSNHL治疗中的作用和价值有待进一步研究。

我们通过家兔椎动脉型颈椎病模型的研究发现:①在50Hz高刺激率短声的刺激下,模型组家兔ABR的Ⅲ、Ⅳ波PL和Ⅰ-Ⅲ、Ⅰ-Ⅳ波IPL较对照组延长,而HBOT可使Ⅲ、Ⅳ波PL和Ⅰ-Ⅲ波IPL缩短(与模型组比较, $P < 0.05$);②各组之间10Hz低刺激率ABR差异无显著性意义。低刺激率ABR和高刺激率ABR分别代表白质和灰质的反应性。由于白质反应性对轻度椎基底动脉供血不足引起的中度感音神经性耳聋不敏感,因此各组之间10Hz低刺激率ABR并无显著性差异。灰质反应性,特别是神经元突触效能的反应对缺血极为敏感,因此模型组家兔可以检测到ABR的PL、IPL的延长,而HBOT提高脑干血氧供应,改善神经元代谢、恢复突触效能,同时改变内耳缺氧状态,从而使脑干听觉通路传导修复。

综上所述,本研究以组织硬化剂注射法建立家兔椎动脉型颈椎病所致感音神经性耳聋模型,通过对ABR的测定,说明HBOT可恢复耳蜗核突触效能,改善脑干听觉通路传导,从而在SSNHL治疗中发挥积极;HBOT应该作为一项重要的SSNHL辅助治疗手段。

参考文献

- [1] Bennett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 25(1): CD004739.
- [2] Holy R, Navara M, Dosel P, et al. Hyperbaric oxygen therapy in idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL) in association with combined treatment[J]. Undersea Hyperb Med, 2011, 38(2):137—142.
- [3] 张天宇.突发性聋高压氧疗法[J].中国医学文摘耳鼻喉科学, 2008,23(1):20—21.
- [4] Ohno K, Noguchi Y, Kawashima Y, et al. Secondary hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in the subacute and chronic phases[J]. J Med Dent Sci, 2010, 57(2):127—132.
- [5] 朱明双,郑重,黄勇,等.注射硬化剂法制作家兔颈椎病椎动脉型模型—脑干听觉诱发电位实验研究[J].成都中医药大学学报, 2000,23(3):42—44.
- [6] Wu CS, Lin HC, Chao PZ. Sudden sensorineural hearing loss: evidence from Taiwan[J]. Audiol Neurotol, 2006, 11(3):151—156.
- [7] Nosrati-Zarenoe R, Arlinger S, Hulterantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database[J]. Acta Otolaryngol, 2007, 127(11): 1168—1175.
- [8] Teranishi M, Katayama N, Uchida Y, et al. Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan[J]. Acta Otolaryngol, 2007, 127(12): 1259—1265.
- [9] Chau JK, Lin JR, Atashband S, et al. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss[J]. Laryngoscope, 2010, 120(5):1011—1121.
- [10] Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, et al. Sudden sensorineural hearing loss[J]. Lancet, 2010, 375(9721): 1203—1211.
- [11] Cobzeanu MD, Rusu D, Moraru R, et al. The implications of cervical spine degenerative and traumatic diseases in the pathogenesis of cervical vertigo and hearing loss[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2009, 113(3):814—818.
- [12] 陈芳,杨小萍,范利华.听觉诱发电位的研究进展[J].法医学杂志, 2011,27(3):211—215.
- [13] Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles[J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2010, 20(3):284—288.
- [14] Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy [J]. Plast Reconstr Surg, 2011, 127(Suppl 1):131S—141S.
- [15] Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 2: application in disease[J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2010, 20(3):289—297.
- [16] Liu SC, Kang BH, Lee JC, et al. Comparison of therapeutic results in sudden sensorineural hearing loss with/without additional hyperbaric oxygen therapy: a retrospective review of 465 audiologically controlled cases[J]. Clin Otolaryngol, 2011, 36(2):121—128.

中国医师协会康复医师分会第一届骨科康复论坛通知

中国医师协会康复医师分会第一届骨科康复论坛定于2012年6月8—10日在江苏昆山召开。会议主题:开创骨科康复的新局面。会议将邀请本专业国内外著名专家就以下4个主题进行研讨:骨科康复临床路径;ICF在骨科康复中的应用;转化医学在骨科康复的应用;常见骨科疾患康复治疗专家共识。并就以上主题进行学术交流并评选优秀论文,举办康复设备展览。

欢迎相关卫生行政管理者,康复医学科、骨科的医师、治疗师、护士投稿并参加此次会议。会议将授予国家继教项目 I 类学分 10 分。

征文要求:论文摘要一份,字数为 800—1000 字。来稿请注明单位名称、作者姓名及通讯地址、邮编、Email 地址、附个人简历(不超过 100 字)。**论文格式:**word 文档格式,5 号宋体字,文件名以文章题目命名。第一行为文题,第二行为作者姓名、工作单位、通讯地址、联系电话及 E-mail 地址,第三行为论文摘要,目的、方法、结果和结论加粗或加“【】”。大会设立优秀论文评选,参加中文优秀论文评选作者请自愿另提交 4000 字以内的中文全文和文题的英文。**投稿方式:**请通过电子邮件发送论文,不接受纸质稿件,邮件主题为:(征文)论文题目。**投稿邮箱:**ksskfyy@163.com。**截稿时间:**2012 年 5 月 15 日。

联系人:蒋丽琴,电话:13962680550,ksskfyy@163.com;许婷婷,电话:13776306770,362955707@qq.com。

中国医师协会康复医师分会