

正常女青年畸变产物耳声发射的对侧抑制效应研究

薛 飞 李泽卿 王天友 韩援朝 王秋萍

摘 要 **目的** 观察有/无对侧声刺激条件下正常女青年畸变产物耳声发射 (distortion product otoacoustic emissions, DPOAE) 的变化, 探讨 DPOAE 对侧抑制效应的作用机制及其在疾病诊断中的意义。**方法** 利用 MADSEN 公司的 CAPELLA 全功能耳声发射分析仪对 20 例 (40 耳) 正常女青年在有/无对侧声刺激两种条件下行 DPOAE 测试, 比较前后两次的 DPOAEs 听力图 (DP-gram)。**结果** 对侧声刺激作用下 DPOAE 的 DP-gram 幅值在 750、1000、1500、2000Hz 处降低明显, 相反在高频 6000、8000Hz 处的 DP-gram 幅值升高。**结论** 正常女青年对侧声刺激条件下 DPOAE 的 DP-gram 幅值在低频降低明显, 提示脑干内侧橄榄耳蜗系统 (medial olivocochlear system, MOCS) 对耳蜗低频区外毛细胞有抑制性调控作用, 而在高频区外毛细胞的对侧抑制效应消失。

关键词 畸变产物耳声发射 对侧抑制效应 内侧橄榄耳蜗系统

Contralateral Suppression Effects of Distortion Product Otoacoustic Emissions in Young Women with Normal Hearing. Xue Fei, Li Zeqing, Wang Tianyou, et al. Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Jiangsu 210002, China

Abstract Objective To study the changes of distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) with or without contralateral white noise stimulation in young women with normal hearing, and to discuss the mechanism of contralateral suppression of DPOAEs and its significance in the diagnosis of hearing loss. **Methods** The DPOAEs were examined with or without contralateral white noise stimulation in 20 young women with normal hearing (40 ears) by CAPELLA™ Otoacoustic Emissions Test System. The results of DPOAEs – gram of each woman with or without contralateral white noise stimulation were recorded and analyzed. **Results** The DP – gram amplitude with contralateral white noise stimulation was suppressed obviously in the frequency of 750, 1000, 1500 and 2000Hz, but the DP – gram amplitude was increased in the frequency of 6000 and 8000Hz. **Conclusion** The DP – gram amplitudes with contralateral white noise stimulation were suppressed obviously at low frequencies in young women with normal hearing. It seemed that the outer hair cells of low frequency area were at the state of suppression by the brain stem medial olivocochlear system, but the outer hair cells of high frequency area were not at the state of suppression.

Key words Distortion product otoacoustic emissions; Contralateral suppression effect; Medial olivocochlear system

畸变产物耳声发射 (distortion product otoacoustic emissions, DPOAE) 与耳蜗内的主动活动有关, 通过 DPOAE 测试可以了解耳蜗毛细胞的功能状态。由于 DPOAE 具有良好的频率特异性, 相对于其他类型的耳声发射 (otoacoustic emissions, OAE) 具有更好的应用前景^[1]。本文利用 CAPELLA 全功能耳声发射分析仪观察有/无对侧声刺激条件下正常女青年 DPOAE 的 DP-gram 幅值变化, 探讨 DPOAE 对侧抑制效应的作用机制及其在疾病诊断中的意义。

材料与方法

1. 一般资料: 正常青年志愿者为笔者科室门诊某大学四年级见习女学员 20 人 (40 耳), 年龄 20 ~ 23 岁, 平均 22.1 ±

0.8 岁。所有志愿者近期均无噪声接触史, 进行耳部专科检查, 排除其他耳部疾病及可能影响听力的全身性疾病, 如外耳道炎、耵聍栓塞、中耳炎、噪声损伤、耳毒性药物中毒、内耳畸形、糖尿病、高血压、慢性肾炎等。所有志愿者行纯音听阈测试, 其纯音听阈 40 耳均在正常范围内 (≤ 25 dB HL), 气、骨导间距均小于 15 dB HL (125 ~ 8000 Hz); 声导抗检查 40 耳鼓室导抗图均为“A”型曲线, 双耳镫骨肌同侧及交叉声反射阈值均正常。1 例志愿者 DPOAE 的 DP-gram 幅值明显偏低, 追问病史检测前 10 天左右有感冒病史, 故排除之, 未在统计分析范围内。

2. 方法: (1) DPOAE 测试方法: 用 MADSEN 公司的 CAPELLA 全功能耳声发射分析仪进行 DPOAE 测试。测试在隔音室内进行, 测试环境本底噪声 ≤ 16 dB (A)。测试时患者取坐位, 嘱保持清醒、安静、勿吞咽, 导线用小夹固定, 不接触身体。测试时两原始刺激音频率比 $f_2/f_1 = 1.22$, $f_0 = (f_1 \times f_2)^{1/2}$, 信噪比为 3 dB, 各频率点均叠加 24 次。测 DPOAE 听力图:

在 f_0 依次为 750、1000、1500、2000、3000、4000、6000、8000Hz 八个点上进行测试,测试刺激强度 $L_1 = 70\text{dB SPL}$ 、 $L_2 = 65\text{dB SPL}$ 时的 DPOAE 反应。以 DPOAE 幅值及本底噪声为纵坐标,上述 f_0 为横坐标,绘出 DPOAE 听力图。20 例(40 耳)志愿者分别在有/无对侧声刺激两种条件下进行 DPOAE 测试,对侧声刺激取自纯音听力计的宽带白噪声 70dB SPL,经 TDH 39 耳机连续给声刺激。(2)统计学分析方法:所有测试结果均存盘,经 SPSS for Windows 统计软件分析处理,对同一个体在有/无对侧声刺激两种条件下测试的 DPOAE 的 DP-gram 幅值做配对 t 检验,比较两种条件下 DP-gram 幅值的差异有无显著性意义。

表 1 正常女青年(38 耳)有/无对侧声刺激条件下畸变产物耳声发射 DP-gram 幅值比较($\bar{x} \pm s$, dB SPL)

Fo(kHz)	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
NCS 组	6.60 ± 4.39	7.87 ± 4.38	7.64 ± 5.67	2.14 ± 5.76	1.24 ± 4.97	5.74 ± 5.87	13.06 ± 6.20	21.16 ± 5.64
CS 组	5.95 ± 4.52	7.07 ± 4.49	6.92 ± 6.08	1.45 ± 6.02	1.17 ± 4.77	5.73 ± 5.69	13.30 ± 5.85	21.62 ± 6.05
差值	0.64 ± 2.95	0.80 ± 3.08	0.72 ± 2.63	0.68 ± 2.56	0.07 ± 2.30	0.01 ± 2.27	-0.24 ± 1.68	-0.46 ± 1.41
P	0.192	0.119	0.100	0.108	0.856	0.983	0.380	0.054

NCS: 非对侧抑制(non-contralateral suppression);CS: 对侧抑制(contralateral suppression)

讨 论

耳声发射(OAE)是指由内耳耳蜗中的外毛细胞主动产生且可在外耳道中检测到的微弱的声能量。耳声发射现象是英国的 Kemp DT 教授首先发现的。DPOAE 是两个具有一定频比关系的纯音(f_1, f_2)同时刺激,诱发耳蜗基膜的非线性活动而产生的畸变声信号,属波形固定的 OAE。DPOAE 具有良好的频率特异性,通过 DP-gram 可了解相对应频率处耳蜗的功能状态^[1,2]。研究认为,DPOAE 作为一种评价外周听觉通路的方法可精确地反映耳蜗毛细胞在相关频率上的功能状态,且较传统的纯音听阈测试更有客观意义^[3,4]。本文利用 CAPELLA 全功能耳声发射分析仪观察对侧声刺激条件下正常女青年 DPOAE 的 DP-gram 幅值变化,发现其亦具有频率特异性,低频处对侧声抑制反应较为明显。这与 Kim SH 等人报道的结果基本一致^[5]。有研究报道对侧抑制效应在 750、1000Hz 处的幅值下降可达 3dB SPL,但是我们的研究中有各频率幅值下降均 < 1dB SPL,这可能与采用窄带噪声刺激,还是白噪声有关,前者刺激所致的对侧抑制效应更具频率特异性。

目前已证实从一个耳蜗到另一个耳蜗存在完整的神经传导通路。一侧耳蜗产生的神经冲动可经听觉传入纤维至脑干橄榄耳蜗复合体,再由内侧橄榄耳蜗传出系统实施主动调节对侧耳蜗的功能^[6]。脑干内侧橄榄耳蜗系统(medial olivocochlear system, MOCS)对耳蜗主动机制的调控以低频为主,本研究

结 果

19 例(38 耳)青年志愿者的 DPOAE 均可正常引出。1 例志愿者双耳 DPOAE 均未引出,其 DP-gram 幅值明显偏低,追问病史检测前 10 天左右有感冒病史,故排除(未在统计分析范围内)。DPOAE 的 DP-gram 幅值在有/无对侧声刺激条件下,前后之差值在 750、1000、1500、2000Hz 处均降低幅度较大,由 1000、1500、2000、3000、4000、6000、8000Hz 开始随着频率的升高,差值逐渐减低,且在 6000、8000Hz 处逆转为负值。

表明 DPOAE 在低频处的对侧声抑制反应明显,亦支持此一理论。听神经病患者的 MOCS 主动调节机制受累,故听神经病患者 DPOAE 的 DP-gram 幅值在低频处高于正常人,DPOAE 对侧声抑制反应消失^[7,8]。本研究中,在高频处的 DP-gram 幅值,有/无对侧声刺激条件下,前后之差值不明显,且在 6000、8000Hz 处逆转为负值,提示 MOCS 对耳蜗主动机制的调控并未惠及高频区毛细胞,所以高频区外毛细胞更容易直接暴露于噪声刺激之下,这或可能是“老年性聋”和“爆震性聋”多表现为高频感音神经性听力损失的“下降型”听力图^[9]。由于耳蜗外毛细胞主动产生的声能量非常微弱,DPOAE 需经精密仪器在外耳道内测量后计算所得,仪器内在的系统误差可导致其 DP-gram 幅值的个体差异较大,本研究结果中的 P 均 > 0.05,可能与此有关,更详尽的数据有待进一步研究。

总之,对侧刺激噪声作用下 OAE 信号的研究,对于揭示耳蜗内部的生理结构、耳蜗和蜗后病变以及中枢神经系统与耳蜗相联系的神经生理具有重要意义。DPOAE 对于感音神经性听力损失的诊断和听觉神经传导通路的分析具有重要意义,听神经病的发现与确诊均得益于耳声发射分析仪的发明与应用。

参考文献

1 查定军,黄维国,王锦玲,等. 初始音强度差对听力正常青年人畸变产物耳声发射的影响[J]. 听力学及言语疾病杂志,2000,8(1): 24-26

(下转第 141 页)

前体细胞 IKBKAP 转录水平特别低。采用药物治疗后可以逆转错误剪切,改良神经元的分化和迁移,神经元功能也得到了改善^[19]。

五、展 望

美国加州大学的科学家发现了可以实时观测重编程的方式,这使得进一步研究细胞重编程的机制成为可能。因此,实时观测 iPS 的诱导过程,观察分化过程中基因和蛋白表达的差异具有十分诱人的前景。microRNA 在干细胞的分化过程中扮演着重要的角色,通过调节 mRNA 表达来发挥转录后调控功能,利用微阵列分析发现:在人胚胎干细胞和诱导性多能干细胞中,许多 microRNA 表达上调,如 MiR - 302 和 17 ~ 92 簇等;而 MiR - 371/372/373 则在两种多功能细胞中表达有差异,microRNA 为进一步研究 iPS 细胞重编程机制提供了有效的工具,因而在表观遗传学上具有极大的研究价值^[20]。

综上,iPS 细胞具有特殊的优势:iPS 细胞可为人们逐渐深入了解细胞重编程的机制、探讨体细胞的潜在功能提供新的途径,同时它也在再生医学上具有广阔的应用前景。国内的相关研究较少,这为我们研究细胞重编程乃至再生医学提供新的机遇。

参考文献

- 1 Takahashi K, and S Yamanaka, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. Cell, 2006, 126: 663 - 676
- 2 Masui S, *et al.* Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9 (6): 625 - 635
- 3 Stadtfeld M, *et al.* Induced Pluripotent Stem Cells Generated Without Viral Integration[J]. Science, 2008, 322: 945 - 949
- 4 Woltjen K, *et al.* piggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells[J]. Nature, 2009, 458: 766 - 770
- 5 Zhou H Y, *et al.* Generation of Induced Pluripotent Stem Cells Using Recombinant Proteins[J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(5): 381 - 384
- 6 Xu N, *et al.* MicroRNA - 145 Regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and

- Represses Pluripotency in Human Embryonic Stem Cells[J]. Cell, 2009, 137: 647 - 658
- 7 Stadtfeld M, *et al.* Aberrant silencing of imprinted genes on chromosome 12qF1 in mouse induced pluripotent stem cells[J]. Nature, 2010, 465: 175 - 181
- 8 Liao J, *et al.* Enhanced efficiency of generating induced pluripotent stem (iPS) cells from human somatic cells by a combination of six transcription factors[J]. Cell Res, 2008, 18(5): 600 - 603
- 9 Zhao Y, *et al.* Two Supporting Factors Greatly Improve the Efficiency of Human iPSC Generation[J]. Cell Stem Cell, 2008, 2(6): 475 - 479
- 10 Shi Y, *et al.* A combined chemical and genetic approach for the generation of induced pluripotent stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2008, 3 (1): 525 - 528
- 11 Hong H, *et al.* Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53 - p21 pathway[J]. Nature, 2009, 460: 1132 - 1135
- 12 Ko, K, *et al.* Induction of Pluripotency in Adult Unipotent Germline Stem Cells[J]. Cell Stem Cell, 2009, 5(1): 87 - 96
- 13 Sommer C A, *et al.* Induced Pluripotent Stem Cell Generation Using a Single Lentiviral Stem Cell Cassette[J]. Stem Cells, 2009, 27 (3): 543 - 549
- 14 Maherali N, *et al.* A high - efficiency system for the generation and study of human induced pluripotent stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2008, 3(3): 340 - 345
- 15 Qin, D, *et al.* Mouse meningiocytes express Sox2 and yield high efficiency of chimeras after nuclear reprogramming with exogenous factors [J]. J Biol Chem, 2008, 283: 33730 - 33735
- 16 Wernig M, *et al.* Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105: 5856 - 5861
- 17 Zhou, Q, *et al.* In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta - cells[J]. Nature, 2008, 455: 627 - 632
- 18 Nishimura K, *et al.* Transplantation of mouse induced pluripotent stem cells into the cochlea[J]. Neuroreport, 2009, 20(14): 1250 - 1254
- 19 Lee G, *et al.* Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient - specific iPSCs[J]. Nature, 2009, 461: 402 - 406
- 20 Wilson K D, *et al.* MicroRNA profiling of human - induced pluripotent stem cells[J]. Stem Cells Dev, 2009, 18(5): 749 - 758

(收稿:2010 - 06 - 14)

(上接第 131 页)

- 2 Whitehead ML, Lonsbury - Martin BL, Martin GK. Evidence for two discrete sources of 2f1 - f2 distortion - product otoacoustic emission in rabbit. II: Differential physiological vulnerability [J]. J Acoust Soc Am, 1992, 92: 2662 - 2682
- 3 Stavroulaki P, Nikolopoulos TP, Psarommatis I, *et al.* Hearing evaluation with distortion - product otoacoustic emissions in young patients undergoing haemodialysis [J]. Clin Otolaryngol, 2001, 26(3): 235 - 242
- 4 James AL, Mount RJ, Harrison RV. Contralateral suppression of DPOAE measured in real time[J]. Clin Otolaryngol, 2002, 27(2): 106 - 112
- 5 Kim SH, Frisina DR, Frisina RD. Effects of age on contralateral sup-

pression of distortion product otoacoustic emissions in human listeners with normal hearing[J]. Audiol Neurotol, 2002, 7(6): 348 - 357

- 6 徐进,刘铤,郭连生,等. 自发性耳声发射与耳蜗传出调控的关系探讨[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2001, 36(6): 436 - 440
- 7 薛飞,王锦玲,孟美娟,等. 听神经病患者畸变产物耳声发射的特征[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2003, 11(4): 258 - 260
- 8 王锦玲,石力,薛飞,等. 听神经病听力学特征及病损部位分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2007, 15(2): 89 - 97
- 9 Sliwinski - Kowalska M, Kotylo P. Occupational exposure to noise decreases otoacoustic emission efferent suppression [J]. Int J Audiol, 2002, 41(2): 113 - 119

(收稿:2010 - 06 - 29)