

# 特发性正常颅压脑积液患者的听力研究

王 轶 栾 岚 魏俊吉 高志强

**摘要 目的** 调查 iNPH 患者分流术前听力减退的发生率、类型和严重程度。**方法** 对确诊 iNPH 的患者组和年龄、性别匹配的健康对照组的听力减退的发生率、类型和严重程度进行了横断面对照研究。比较了患者组和对照组纯音测听传统频率范围的听阈、扩展高频的听阈、鼓室压曲线。**结果** iNPH 患者 30 例和年龄、性别匹配的对照组 30 例入选。患者组听力损失的发生率明显高于对照组 (63% vs 27%,  $P < 0.05$ )。除 16kHz 外, iNPH 组各频率听阈均显著高于对照组。听力损失为典型的感音神经性聋, 以轻 ~ 中度为主。**结论** iNPH 患者听力损失较常见。提醒神经内、外科医生应该注意检测 iNPH 患者的听力。

**关键词** 听力减退 特发性正常颅压脑积液 脑脊液 内淋巴积液 外淋巴水肿

中图分类号 R651

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.020

**Hearing Loss in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** Wang Yi, Luan Lan, Wei Junji, et al. Department of Otolaryngology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

**Abstract Objective** To investigate the prevalence, type and severity of hearing loss in iNPH patients before shunting. **Methods** A comparative cross-sectional study on the prevalence, type and severity of hearing loss in diagnosed iNPH patients and healthy controls matched for age and gender was performed. Conventional pure tone audiometry, extended high frequency audiometry and tympanometry were recorded in iNPH patients pre-shunt placement and in controls. **Results** Thirty patients fulfilled the diagnostic criteria of iNPH and 30 controls were enrolled. The prevalence of hearing loss in was significantly higher than the controls (63% vs 27%,  $P < 0.05$ ). The hearing thresholds of the iNPH group were significantly higher than the control group at each frequency except 16kHz. The hearing loss of the iNPH patients was typically sensorineural, most of them were of mild and moderate degree. **Conclusion** Hearing loss was common in iNPH patients. Doctors should pay attention to hearing in addition to the three main symptoms of iNPH in order to not miss hearing loss in patients with iNPH.

**Key words** Hearing loss; Idiopathic normal pressure hydrocephalus; Cerebrospinal fluid; Endolymphatic hydrops; Perilymphatic hydrops

脑积液是脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 的产生、循环和吸收障碍造成 CSF 过度积聚引起的疾病, 分为梗阻性脑积液和交通性脑积液。正常颅压脑积液 (normal pressure hydrocephalus, NPH) 为 CSF 压力正常 (70 ~ 200mmH<sub>2</sub>O) 的交通性脑积液, 按照有无明确病因分为继发性和特发性两类。由脑外伤、蛛网膜下腔出血、脑膜炎、脑炎引起的 NPH 为继发性 NPH, 无明确病因的 NPH 为特发性 NPH (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)。1965 年 iNPH 综合征的概念首次提出, 典型表现有步态障碍、认知障碍/痴呆和尿失禁三联征, 影像学显示脑室扩大<sup>[1]</sup>。iNPH

是成人最常见的脑积液, 发生率约为 22/10 万人, 随年龄增长发生率增加, 发病无性别差异<sup>[2]</sup>。iNPH 病理机制不完全明确, 可能与 CSF 动力学异常、脑血管病、脑代谢减低、神经退行变和遗传因素有关<sup>[3]</sup>。CSF 分流术是目前改善 iNPH 症状的唯一有效的治疗方法。早期手术可预防运动障碍和认知障碍的恶化, 改善生活质量<sup>[2]</sup>。

iNPH 除三联征外, 还有头晕、帕金森样震颤等表现。脑积液相关的听力下降的报道很少, 绝大多数是 CSF 分流术后听力下降或听力提高的个案报道或寡病例数的报道, 对 CSF 分流术前 iNPH 听力情况的报道更少<sup>[1]</sup>。本研究通过横断面调查 iNPH 患者 CSF 分流术前听力情况, 在国际上首次检查了患者的扩展高频听力, 报告了 iNPH 患者听力下降发生率、听力下降的类型和程度。本研究结合文献复习探讨了听力下降的原因。

作者单位: 100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院耳鼻喉科 (王轶、栾岚、高志强), 神经外科 (魏俊吉)

通讯作者: 魏俊吉, 电子信箱: weijj1999@163.com

## 材料与与方法

1. 临床资料:(1) iNPH 的诊断标准:典型的步态障碍、认知障碍和尿失禁三联征,腰穿 CSF 压力正常( $70 \sim 200 \text{ mmHg}$ ),CT/MRI 显示脑室扩大,无明确病因<sup>[3]</sup>。(2) 纳入标准:2020年4~10月在笔者医院确诊 iNPH 拟行 CSF 分流术患者作为患者组。与患者同性别、年龄的耳鼻喉科就诊患者的家属作为对照组。(3) 排除标准:因智能原因无法配合听力检查的患者、慢性中耳炎、耳毒性药物接触史、职业噪声暴露史者。

2. 耳科和听力学检查及判读:两组均进行耳镜检查 and 听力评估,包括传统频率 0.25、0.5、1、2、4、6、8kHz 以及扩展高频 10、12.5、16kHz 的纯音测听(pure tone audiometry, PTA)气导听阈,0.5、1、2、4kHz 骨导听阈和鼓室压测试。将两组听力学检查结果进行比较。听力下降(hearing loss, HL)的严重程度按照 WHO(World Health Organization)1997 标准:0.5、1、2、4kHz 频率 PTA 平均气道听阈  $> 25 \text{ dB}$  为听力下降(hearing loss, HL), $26 \sim 40 \text{ dB}$  为轻度 HL, $41 \sim 60 \text{ dB}$  为中度 HL, $61 \sim 80 \text{ dB}$  为重度 HL, $> 81 \text{ dB}$  为极重度 HL。相邻两频率气骨导差均  $\geq 10 \text{ dB}$  为有传导性听力减退成分。鼓室压曲线 A 型为正常,B 型、C 型为异常。本研究得到了笔者医院医学伦理学委员会的批准。患者组和对照组均被告知研究方案的性质,并签署了知情同意书。

3. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,根据正态性检验结果,组间连续变量的比较采用独立样本  $t$  检验,分类变量用计数和百分比(%)表示,组间分类变量如性别、听力下降类型、鼓室压曲线类型的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

患者组 30 例,其中,男性 16 例,女性 14 例,患者年龄  $57.52 \pm 18.40(20 \sim 83)$  岁。排除了智障 1 例和慢性中耳炎 1 例。与患者组年龄、性别匹配的对照组 30 例,其中,男性 16 例,女性 14 例,年龄  $57.27 \pm 17.51(20 \sim 82)$  岁,与患者组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

患者组和对照组 HL 发生率分别为 63%(19/30)和 27%(8/30),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。患者组感音神经性聋(sensorineural hearing loss, SNHL) 60%(18/30),包括轻度 SNHL

30%(9/30),中度 SNHL 23%(7/30),重度 SNHL 7%(2/30);混合性聋(mixed hearing loss, MHL) 3%(1/30),无传导性聋(conductive hearing loss, CHL);对照组 SNHL 23%(7/30),MHL 3%(1/30),无 CHL。两组鼓室压曲线均为 A 型。

比较 0.5~4kHz 纯音气导听阈,患者组双耳平均气导听阈  $> 25 \text{ dB}$ (右耳  $33.46 \pm 23.11 \text{ dB}$ ,左耳  $35.40 \pm 20.54 \text{ dB}$ ),对照组平均气导听阈  $< 25 \text{ dB}$ (右耳  $18.02 \pm 11.06 \text{ dB}$ ,左耳  $17.17 \pm 10.04 \text{ dB}$ ),双耳气导听阈患者组均高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

比较 0.25~16kHz 每个频率的气导听阈,患者组双耳 0.25~16kHz 每个频率平均气导听阈均  $> 25 \text{ dB}$ ;对照组 0.25~4kHz 每个频率平均气导听阈均  $< 25 \text{ dB}$ ,双耳 8~16kHz 气导听阈  $> 25 \text{ dB}$ 。在 0.25~12.5kHz 患者组平均气导听阈明显高于对照组( $P < 0.05$ ),16kHz 两组听阈比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 1)。

低频(0.25~0.5kHz)、中频(1~2kHz)、高频(4~8kHz)、超高频(10~16kHz)4 个频率段两组平均气导听阈比较,患者组均明显高于对照组( $P < 0.05$ ,表 2)。

## 讨 论

CSF 分流术前 iNPH 患者听力情况的报道极少,本研究对 iNPH 患者纯音听力进行了横断面病例对照研究,且首次进行扩展高频听力检查,发现 0.5~4kHz 范围 iNPH 患者组听力下降发生率明显高于对照组(63% vs 27%),以 SNHL(60%)为主,轻~中度 HL 占绝大多数,与文献报道一致<sup>[4,5]</sup>。Verma 等<sup>[4]</sup>报道 20 例脑积液患者中 60% 为 SNHL,其余 40% 为混合性聋。本研究分别比较 0.25~16kHz 的每一个频率两组的听阈,除 16kHz 两组差异无统计学意义外,其余各频率比较差异均有统计学意义。16kHz 两组听阈比较差异无统计学意义,因为两组均以高龄为主,对照组由于老年性退行性改变 16kHz 听力受损,因此两组在此频率比较差异无统计学意义。分别比较低频、中频、高频、扩展高频 4 个频率范围,两组听阈比较差异有统计学意义。本研究结果表明,iNPH 组听力下降发生率显著高于对照组,听阈明显高于对照组,iNPH 与听力下降明显相关。由于 HL 绝大多数为轻~中度,易误诊为老年性聋而忽略与 iNPH 的联系。提醒医生需要关注 iNPH 患者听力情况,对于不接受手术的听障患者,建议佩戴助听器,以免加重

表 1 特发性正常颅压脑积液患者组与对照组纯音气导听阈每一频率的比较( $\bar{x} \pm s$ )

频率(kHz)	右耳(dB)			左耳(dB)		
	对照组	患者组	P	对照组	患者组	P
0.25	15.45 ± 5.96	27.90 ± 18.96	0.001	14.68 ± 5.31	28.06 ± 16.86	0.001
0.5	14.84 ± 7.47	28.39 ± 21.50	0.001	15.16 ± 6.12	29.52 ± 19.07	0.001
1	15.81 ± 9.58	29.52 ± 22.48	0.002	14.68 ± 7.63	30.32 ± 20.32	0.001
2	17.90 ± 13.71	33.23 ± 25.15	0.004	17.42 ± 11.39	36.13 ± 22.53	0.001
4	23.55 ± 17.94	42.74 ± 29.49	0.003	21.45 ± 18.58	45.65 ± 26.88	0.001
8	30.81 ± 22.40	49.84 ± 30.97	0.007	29.35 ± 22.64	51.94 ± 27.97	0.001
10	38.06 ± 25.48	62.90 ± 31.37	0.001	37.10 ± 26.88	64.03 ± 29.67	0.001
12.5	54.19 ± 27.93	70.81 ± 28.17	0.020	52.74 ± 33.80	70.65 ± 24.41	0.020
16	51.94 ± 19.69	59.03 ± 15.29	0.120	50.48 ± 24.23	59.84 ± 12.14	0.060

表 2 特发性正常颅压脑积液患者组与对照组纯音测听低、中、高频以及扩展高频气导听阈的比较( $\bar{x} \pm s$ )

频率(kHz)	右耳(dB)			左耳(dB)		
	对照组	患者组	P	对照组	患者组	P
0.25~0.5	15.16 ± 6.45	28.14 ± 19.91	0.001	14.91 ± 5.34	28.79 ± 17.62	0.001
1~2	16.18 ± 9.59	30.37 ± 22.11	0.002	15.75 ± 7.75	31.98 ± 19.73	0.001
4~8	46.29 ± 29.56	27.17 ± 19.55	0.004	25.40 ± 20.11	48.79 ± 27.04	0.001
10~16	48.06 ± 22.50	64.24 ± 23.66	0.007	46.77 ± 26.40	64.83 ± 20.78	0.004

因 HL 引起的智能退化,耳科医生接诊老年听障、头晕患者也应注意 iNPH 的可能。

文献上绝大多数为 CSF 分流术后 HL、听力提高或听力不变的报告,iNPH 引起 HL 的机制尚不明确<sup>[1,5,6]</sup>。研究者推崇用“流体动力学理论”解释脑积液引起听力下降的机制。“流体动力学理论”认为 CSF 压力异常引起的内淋巴水肿或外淋巴水肿均可导致不同程度的听力受损:①枕大池 CSF 压力降低可致内淋巴水肿;②CSF 压力增高可致外淋巴水肿。内耳由互不交通的内淋巴、外淋巴组成,二者分别通过内淋巴囊、耳蜗导水管与 CSF 关联。耳蜗导水管系连接耳蜗底转鼓阶与枕大池的纤细的骨管,CSF 压力变化可经耳蜗导水管传至耳蜗鼓阶的外淋巴;内淋巴囊位于岩骨后面的硬脑膜内,通过前庭导水管中的内淋巴管与椭圆囊和球囊相通,内淋巴系统是封闭的。正常情况下内淋巴、外淋巴与 CSF 三者间压力相等<sup>[7]</sup>。CSF 丢失(如脑外科手术、脊髓造影、CSF 分流)后,枕大池 CSF 压力下降,经耳蜗导水管传递引起外淋巴压力减低,内淋巴相对扩张水肿,引起耳蜗 Reissner's 膜移位,甚至破裂,出现听阈和前庭功能的改变,导致类似内淋巴水肿引起的耳蜗受损的 SNHL<sup>[1,7]</sup>。

HL 的严重程度和听力下降速度与 CSF 丢失量呈正相关,有些患者数天至数月内听力恢复,有些患者听力无法恢复<sup>[7,8]</sup>。Lim 等<sup>[9]</sup>观察 9 例(18 耳)NPH 患者 CSF 分流术前 40% 患者在 1 个或多个频率

听阈提高 15dB,术后 5 天有 64% 患者双耳听阈提高 10dB,SP/AP 比值与听力下降相关,术后 3 个月时 75% 患者听力逐渐恢复,支持术后 HL 与继发性内淋巴水肿相关的理论。SNHL 越重,恢复越困难,推测术后不可逆的 SNHL 可能是急速和剧烈的颅压波动造成对耳蜗基膜的不可逆损伤。文献报道了 3 例蛛网膜下腔出血继发性脑积液,经 CSF 分流后出现双侧 SNHL、耳鸣和耳闷,直立位时症状加重,提示存在低颅压。调整引流压力阀后,2 例听力提高,另外 1 例耳鸣、耳闷消失,听力未恢复<sup>[7]</sup>。这些个案均为 CSF 过度引流后内淋巴水肿,导致 HL,支持了流体动力学理论。分流术后 CSF 长期过度引流,颅底压力降低,累及脑干,也可出现蜗后病变的 SNHL<sup>[1]</sup>。CSF 压力高也可经耳蜗水管传至外淋巴,引起外淋巴水肿,出现听力下降,CSF 分流后部分患者听力得以提高<sup>[7]</sup>。说明 CSF 压力异常可以直接影响听力。

iNPH 患者的颅压正常,SNHL 发生率高于对照组。iNPH 可能的致病机制有脑稳态失调、代谢减低和神经毒性。iNPH 是一种慢性进展的疾病,CSF 压力仍有周期性增高,因而脑室扩大。笔者推测这种轻微长期的 CSF 增高也可能通过“流体动力学理论”直接引起 HL。代谢综合征(高血压病、糖尿病、高血脂症)是 iNPH 的高危因素,也是 HL 的原因<sup>[3,10]</sup>。尸检报道 iNPH 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)病理重叠率高达 89%(8/9),HL 与 AD 也互为

因果<sup>[3,11]</sup>。是否是 iNPH 引起 HL, HL 加重 AD, 还是 iNPH 引起 HL 和 AD, 亦或某种原因导致 iNPH、HL 和 AD, 有待于未来深入研究阐明三者之间的关系。尽管 iNPH 引起 HL 的原因不清, 但是提醒医生应该监测 iNPH 患者听力, 助听器可预防听障患者智能减退。尤其 CSF 分流的患者, 听力监测对于调节分流装置具有重要的指导意义<sup>[7]</sup>。

本研究有一定的局限性, 笔者仅选择脑外科就诊的 iNPH 患者, 未包括病情轻微神经内科学的 iNPH 患者, 患者组有选择性偏倚。未来可以入选更多的内科 iNPH 患者与对照组进行比较, 其结果能更全面客观地反映 iNPH 患者的听力情况。

综上所述, iNPH 患者听力障碍发生率明显升高, 以 SNHL 为主, 多为轻、中度。iNPH 的临床表现包括听力下降。监测 iNPH 患者的听力, 有助于治疗方案的选择和调整分流装置。

#### 参考文献

- 1 Varakliotis T, Maspes F, Rubbo VD, *et al.* Asymmetric hearing loss and chronic dizziness in a patient with idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. *Audiol Res*, 2018, 8(1): 200-204
- 2 Gavrilov GV, Gaydar BV, Svistov DV, *et al.* Idiopathic normal pressure hydrocephalus (Hakim-Adams syndrome): clinical symptoms, diagnosis and treatment[J]. *Psychiatr Danub*, 2019, 31(Suppl 5): 737-744
- 3 Brautigam K, Vakis A, Tsitsipanis C. Pathogenesis of idiopathic Nor-

- mal pressure hydrocephalus: a review of knowledge[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 61: 10-13
- 4 Verma M, Singh J, Singh I, *et al.* To evaluate the pre and post shunt sensorineural hearing loss in hydrocephalus patients[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 71(Suppl 2): 1314-1319
- 5 Jamshidi A, Glidewell C, Murnick J, *et al.* Resolution of bilateral sensorineural hearing loss following ventriculoperitoneal shunt and literature review[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017, 100: 141-144
- 6 Panova MV, Geneva IE, Madjarova KI, *et al.* Hearing loss in patients with shunt-treated hydrocephalus[J]. *Folia Med: Plovdiv*, 2015, 57(3-4): 216-222
- 7 Satzer D, Guillaume DJ. Hearing loss in hydrocephalus: a review, with focus on mechanisms[J]. *Neurosurg Rev*, 2016, 39(1): 13-24
- 8 Wang Yi. Contralateral sudden sensorineural hearing loss after vestibular schwannoma surgery[J]. *World Neurosurg*, 2020, 134: 564-568
- 9 Lim HW, Shim BS, Yang CJ, *et al.* Hearing loss following ventriculoperitoneal shunt in communicating hydrocephalus patients: a pilot study[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(8): 1923-1927
- 10 Young YH. Contemporary review of the causes and differential diagnosis of sudden sensorineural hearing loss[J]. *Int J Audiol*, 2020, 59(4): 243-253
- 11 Ralli M, Gilardi A, Stadio AD, *et al.* Hearing loss and Alzheimer's disease: a review[J]. *Int Tinnitus J*, 2019, 23(2): 79-85

(收稿日期: 2020-11-01)

(修回日期: 2020-11-14)

## 2 型糖尿病患者血清 FABP4、网膜素 -1 与胰岛素抵抗的关系

姚佳丽 孙娟 赵猛 褚璇 凌宏威 李伟

**摘要 目的** 观察不同体重指数 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4)、人网膜素 -1 (Omentin-1) 的水平, 探讨其与胰岛素抵抗的关系。**方法** 选取 127 例住院治疗的 T2DM 患者, 按体重指数分为 T2DM 体重正常组 (42 例)、超重组 (44 例)、肥胖组 (41 例), 测定各组空腹血糖、血脂、空腹胰岛素、糖化血红蛋白等指标, 采用酶联免疫吸附法分别检测血清 FABP4、Omentin-1 水平。利用 HOMA 模型计算胰岛素抵抗指数 (HOMA of insulin resistance, HOMA-IR)。采用单因素方差分析 (ANOVA)、Pearson 相关分析、多元回归分析, 探讨 FABP4、Omentin-1 与胰岛素抵抗的关系。**结果** 分别与 T2DM 体重正常组、超重组比较, T2DM 肥胖组患者 FABP4、HOMA-IR 水平均显著升高, Omentin-1 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析显示, T2DM 体重正常组、超重组、肥胖组中, FABP4 ( $r = 0.413, 0.495, 0.621, P < 0.05$ ) 与 HOMA-IR 均呈显著正相关, Omentin-1 ( $r = -0.509, -0.592, -0.675, P < 0.05$ ) 与 HOMA-IR 呈显著负

基金项目:江苏省徐州市科学技术局社会发展项目 (KC15SH089)

作者单位:210000 徐州医科大学附属医院内分泌科

通讯作者:孙娟, 电子信箱: TDC918@163.com