

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.07.027 [http://www.crter.org]

魏双平¹, 郭靠山², 李瑞玉², 李蒙³, 吴立萍⁴, 颜军礼⁵. 糖尿病对听力及耳蜗形态学结构影响的相关因素[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(7):1305-1312.

糖尿病对听力及耳蜗形态学结构影响的相关因素**

魏双平¹, 郭靠山², 李瑞玉², 李蒙³, 吴立萍⁴, 颜军礼⁵

- 1 邢台医学高等专科学校临床系, 河北省邢台市 054000
- 2 邢台医学高等专科学校第二附属医院中西医结合研究所, 河北省邢台市 054000
- 3 武警新疆总队和田地区支队卫生队, 新疆维吾尔自治区和田市 848011
- 4 河北医科大学附属邢台市人民医院检验科, 河北省邢台市 054031
- 5 河北省任县医院, 河北省邢台市 055150

文章亮点:

- 1 糖尿病是由多种致病因素共同作用于机体引起的以慢性高血糖为主要临床特点的全身慢性代谢性疾病。因为体内胰岛素的相对或绝对不足, 糖尿病患者往往存在不同程度的糖脂代谢紊乱, 其主要临床表现是代谢障碍、血管病变、循环障碍和神经并发症。
- 2 患者长期处于高血糖状态可引起微血管病变, 导致患者听力下降、耳鸣。随着对糖尿病的深入研究, 由其引起的耳鸣和听力下降等听力损害的报道逐渐增多。探讨糖尿病患者听力损伤耳蜗微循环结构的特点、耳蜗形态学结构及功能的影响因素, 可为深入的研究和糖尿病损伤的干预与防治提供思路。

关键词:

组织构建; 组织构建学术探讨; 糖尿病; 并发症; 听力损伤; 特征; 耳蜗; 耳蜗外毛细胞; 微循环; 缺血; 内耳; 毛细血管; 微血管病变; 神经病变; 代谢异常; 省级基金

摘要

背景: 糖尿病是多种病因引起以高血糖为特征的代谢紊乱内分泌性疾病, 由于患者长期高血糖状态可引起微血管病变, 导致患者听力下降、耳鸣。糖尿病与听力损伤的关系密切, 糖尿病听力损伤的发病机制可能与糖尿病引起的微血管病变和代谢紊乱有关。

目的: 从耳蜗微循环、细胞稳态、遗传及衰老等方面了解糖尿病听力损伤的原因, 来揭示目前尚未完全明确的糖尿病听力损伤机制, 为临床治疗方案的选择和预后的判断提供根据。

方法: 糖尿病与听力损伤的关系密切, 糖尿病听力损伤的发病机制可能与糖尿病引起的微血管病变和代谢紊乱有关。从耳蜗微循环、细胞稳态、遗传及衰老等方面了解糖尿病听力损伤的原因, 来揭示目前尚未完全明确的糖尿病听力损伤机制。

结果与结论: 糖尿病患者听力损伤属于糖尿病微血管病变, 耳蜗微循环在听觉生理中起着十分重要的作用, 内耳许多疾病与微循环障碍有关, 耳蜗微循环障碍引起耳蜗缺血和缺血后再灌注损伤是导致听力损伤的重要原因。

魏双平★, 男, 1970年生, 河南省安阳县人, 汉族, 1994年河北医学院毕业, 硕士, 副教授, 主要从事慢性病防治及流行病学的科研及教学研究。
xytzwsp2004@163.com

通讯作者: 李瑞玉, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 邢台医学高等专科学校第二附属医院中西医结合研究所, 河北省邢台市 054000
liruiyu651021@163.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344
(2013)07-01305-08

收稿日期: 2012-06-18
修回日期: 2012-08-27
(20120529003/YL·C)

Diabetes mellitus impacts hearing and cochlear morphology

Wei Shuang-ping¹, Guo Kao-shan², Li Rui-yu², Li Meng³, Wu Li-ping⁴, Yan Jun-li⁵

- 1 Department of Clinical Surgery, Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei Province, China
- 2 Institute for Integrated Traditional and Western Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei Province, China
- 3 Department of Health, Hotan Detachment of the Xinjiang Armed Police Corps, Hotan 848011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
- 4 Department of Laboratory Medicine, Xingtai People's Hospital, Hebei Medical University, Xingtai 054031, Hebei Province, China
- 5 Renxian County Hospital of Hebei Province, Xingtai 055150, Hebei Province, China

Wei Shuang-ping★, Master,
Associate professor,
Department of Clinical Surgery,
Xingtai Medical College, Xingtai
054000, Hebei Province, China
xtyzwsp2004@163.com

Corresponding author: Li
Rui-yu, Professor, Chief
physician, Master's supervisor,
Institute for Integrated
Traditional and Western
Medicine, the Second Affiliated
Hospital of Xingtai Medical
College, Xingtai 054000,
Hebei Province, China
liruiyu651021@163.com

Supported by: Projects of Hebei
Province Pharmaceutical
Administration, No.2012068*

Received: 2012-06-18
Accepted: 2012-08-27

Abstract

BACKGROUND: Diabetes, characterized as hyperglycemia, is a metabolic disorder endocrine disease caused by a variety of causes. The long-term hyperglycemic state can cause microvascular diseases which lead to the hearing loss and tinnitus. Diabetes is closely correlated with hearing impairment, and the pathogenesis of diabetes hearing loss may be related to diabetes-induced microvascular disease and metabolic disorders.

OBJECTIVE: To investigate the causes of diabetes hearing loss from the aspects of cochlear microcirculation, cell homeostasis, genetic and aging, in order to identify the mechanism of diabetes hearing loss that is yet unclear, and to provide judgment basis for the selection and prognosis of the treatment methods.

METHODS: Diabetes was closely related to hearing loss, and the pathogenesis of diabetes hearing loss may be related to diabetes-induced microvascular disease and metabolic disorders. The reasons for diabetes hearing loss were explored from the aspects of cochlear microcirculation, cell homeostasis, genetic and aging in order to identify the mechanism of diabetes hearing loss that has not yet clear.

RESULTS AND CONCLUSION: Diabetes hearing loss is a diabetic microangiopathy. Cochlear microcirculation plays an important role in auditory physiology, and many inner ear diseases are correlated with microcirculation. Therefore, cochlear microcirculation-induced cochlear ischemia and reperfusion injury is the main reason for diabetes hearing loss.

Key Words: tissue construction; academic discussion of tissue construction; diabetes; complications; hearing loss; characteristics; cochlea; cochlear outer hair cells; microcirculation; ischemia; inner ear; capillaries; microvascular disease; neuropathy; metabolic disorders; provincial grants-supported paper

Wei SP, Guo KS, Li RY, Li M, Wu LP, Yan JL. Diabetes mellitus impacts hearing and cochlear morphology. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(7): 1305-1312.

0 引言

糖尿病其主要的临床表现为因体内胰岛素分泌不足或作用障碍引起的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱^[1]。糖尿病不单只是血糖高,糖尿病神经病变会引发一系列病症,糖尿病患者出现头晕、耳鸣、听力下降等报道逐渐增多。研究表明,糖尿病可引起包括内耳在内的微血管病变^[2],其中以耳蜗血管纹中的微血管病变最多见,这些病变可引起耳蜗及耳蜗神经变性而导致听力减退。随着对糖尿病的慢性并发症发病机制的深入研究,糖尿病患者的听力功能情况已逐渐引起社会的广泛关注和重视^[3]。持续性高血糖,可引起血管内皮受损、微循环改变以及细胞因子等的变化,进而导致组织损害而引起的听力功能异常,血糖的水平在一定程度上反映了糖尿病的控制情况。

目前对于糖尿病患者听力损失的发病机制仍然存在争议,Ortiz等^[4-5]研究发现,听力损伤与糖尿病密切相关,糖尿病耳聋的组织学病变特征主要是血管纹和毛细血管壁增厚,外毛细胞丢失,病程较长则出现听觉神经损害^[6]。有关糖尿病耳聋引起毛细胞死亡的细胞传导信号的调节制度,目前还不清楚。以往研究发现耳蜗供血阻断后,耳蜗生理功能障碍^[7-8]。耳蜗微血管为耳蜗提供血液供应,给该组织提供能量,排除代谢废物,维持耳蜗内环境得稳定。但耳蜗血管不同程度的阻断后,耳蜗微循环如何变化以及这种微循环变化对耳蜗生理功能的影响尚未见报道。内耳的生理功能依赖于微循环支持的耳蜗内环境的稳定,耳蜗供应血管进入耳蜗后即无侧支循环,所以耳蜗供应长时间完全阻断后,耳蜗功能完全丧失^[9]。因此,精确诊断出耳蜗血流紊乱对于建立有效的治疗方法时十分必要,耳蜗微循环存在神经、体液和自身调节机制,共同调节、维持耳蜗微循环的正常功能。

1 糖尿病听力损伤研究的阶段

随着糖尿病慢性并发症逐年增多,患者听力损伤是其听力下降的又一主要原因。

患者在糖尿病发展过程中, 存在听力损害, 但听觉器官的损害部位至今仍没确定, 可能在耳蜗、听神经传导通路、脑皮质区域。因此, 糖尿病对听力的

影响、造成听力下降的发病机制及临床表现尚未有统一的结论, 不同学者有不同的观点。

糖尿病对听力影响的文献分析:

第一作者	发表年代	结论
Friedman ^[10]	1975	对 20 例伴有周围神经病变的糖尿病患者进行听力测试, 显示高于阈值的糖尿病组中由 11 例(55%)至少在 1 个频率有听阈升高, 与同龄正常人相比有统计学差异。
Snashall ^[11]	1977	提出糖尿病可引起听力提早老化或听力早老现象。
Sieger ^[12]	1983	对 51 例 1 型糖尿病患者和 13 例非糖尿病患者进行听力学评估包括纯音测听和听性脑干诱发反应, 结果无显著差异, 但还不能确认糖尿病对听力无影响, 可能现有检测方法不够敏感, 不能查出轻微的病变。
Sikora ^[13]	1986	认为维持小鼠高胆固醇饮食可导致高频听力损失, 可能是由于血管病变引起的高脂血症状态, 此外, 维持对高胆固醇饮食可以增加易感性的噪声性听力损失。
Kurien ^[14]	1989	对 30 例 50 岁以下的糖尿病患者和对照组 30 例非糖尿病患者使用纯音测听, 发现所有年龄组平均听阈均较对照组差。
张桂茹 ^[15]	1992	提出脂质代谢紊乱而造成脂滴在毛细胞内沉积是糖尿病耳聋的直接原因, 而微血管病变只是间接影响内耳功能, 螺旋神经节变性为继发性改变。
Raynor ^[16]	1995	研究的目的是调查 1 型糖尿病引起的退行性变化在内耳是否加剧了噪声刺激, 结果表明, 1 型糖尿病可能增加毛细胞损失所造成的噪声刺激。
Bayazit ^[17]	2000	对研究组 59 例糖尿病并发症的患者和对照组 20 例患糖尿病但无糖尿病并发症者进行了评估与测听, 认为糖尿病周围神经病变和脑病才是导致感音神经性耳聋的原因。
Tomisawa ^[18]	2000	比较 16 例糖尿病患者和 16 例非糖尿病患者颞骨毛细血管纹切片血管纹的外径, 萎缩性和基底膜厚度, 认为糖尿病患者由于基底膜增厚的毛细血管管腔变, 这些结果导致血管纹缺血萎缩是糖尿病患者听力损失的重要因素。
Kazmierczak ^[19]	2001	认为糖尿病患者出现的眩晕, 耳鸣, 听力损伤可能是由糖代谢紊乱引起的相关内耳疾病, 发生内耳疾病的概率是正常人的两倍多。
Garcia Callejo ^[20]	2002	认为糖尿病是感音神经性耳聋的一个危险因素, 其发病机制尚不明确, 糖尿病患者在耳聋时的全血黏度和红细胞黏附性比听力正常时要高很多, 这些结果有助于指导治疗这些患者的具体措施, 改善血液黏弹性。
Perez ^[21]	2003	认为糖尿病患者感音神经性耳聋较非糖尿病患者发生率高, 听力损失的程度与血清肌酐和血糖的含量成正比, 可能与内耳微血管病变有关。

2 糖尿病致听力损伤机制的研究进展

随着对糖尿病的广泛重视和深入研究, 糖尿病患者的听力功能情况已引起临床医师和听力学家的重视, 由其引起的听力损伤的报道逐渐增多, 并且糖尿病听力损伤易与老年性耳聋不容易区分, 因此, 有必要对糖尿病患者听力损伤的临床特点、发病机制进行探讨, 以利于了解糖尿病致听力损伤的原因^[22]。

机体代谢紊乱: 机体脂肪合成减少, 分解加速, 脂质代谢紊乱, 从而引起血脂增高, 甚至导致大血管和小血管动脉硬化, 糖尿病患者糖代谢紊乱引起内耳疾病的概率是正常人的两倍多。

耳蜗神经细胞的损伤: 高血糖、高血脂通常引起血液循环障碍, 血液黏度增加, 脂质代谢紊乱以及脂质

沉积在耳蜗毛细胞内, 损害了耳蜗神经细胞, 导致患者神经细胞代谢失调, 从而导致神经传导速度减慢。加重了微血管病变的发生, 且听觉系统需要利用葡萄糖和高能量来进行信号的处理, 所以耳蜗成为高血糖引起损害的一个靶器官。

耳蜗功能下降: 糖尿病可引起包括内耳在内的微血管病变, 其中耳蜗血管纹病最多见, 导致神经组织的缺血缺氧引起单神经或多发性神经病变, 尤其是耳蜗血管纹微血管病变可引起耳蜗毛细胞损伤及耳蜗神经变性。

听神经系统病变: 糖尿病神经病变的原因是长期的高血糖对神经细胞的直接破坏作用和长期的高血糖损伤了神经细胞的供血血管。引起体内代谢紊乱、微循环障碍, 造成神经缺血、缺氧而逐渐发生的全身病变。

免疫反应: 糖尿病的研究表明, 自身的免疫力是影

响糖尿病的重要原因之一。在糖尿病的发病中, 研究表明很多是和自身免疫力有密切关系的。但引起免疫反应的主要因素及与遗传因素的关系尚待进一步阐明。

血管病变: 糖尿病患者持续高血糖的作用下, 体内糖化血红蛋白合成加快并沉积在微血管壁上, 以及免疫复合物对血管内皮细胞的损伤等, 使微血管通透性增加, 基底膜增厚, 内皮细胞异常增生, 导致微血管管径缩小, 从而使神经发生缺血性改变而出现功能障碍。

神经病变: 糖尿病微血管病变使得滋养神经的微血管狭窄、闭塞, 神经营养不良, 加上长期处于高血糖状态, 神经细胞膜的代谢失调发生变性坏死, 这就是糖尿病的周围神经病变。当糖尿病病变波及第VIII对脑神经时, 可直接导致感音神经性耳聋。

血液改变: 糖尿病是微循环障碍和血液流变性改变的始动因素, 而微循环障碍和血液流变性改变又是糖尿病神经病变的加重因素。

糖尿病并发症: 糖尿病的慢性并发症为微血管病变和神经病变, 这些并发症会对内耳产生一定影响, 是导致糖尿病患者听力下降的主要原因。

遗传因素: 在母系遗传性糖尿病合并耳聋的患者中, 存在着线粒体DNA的突变, 线粒体突变影响线粒体功能, 引起内耳结构和功能的改变, 导致听力减退。

3 糖尿病对听力及耳蜗形态学结构影响的相关因素

3.1 资料来源 糖尿病对听力及耳蜗形态学结构影响的相关研究文献^[23-24], 检索时间范围1970至2012年, 以“糖尿病 (Diabetes); 听力损伤 (Hearing impairment); 耳蜗 (Cochlea); 微血管病变 (Microvascular lesions); 神经病变 (Neuropathy); ”为检索词, 选取文献29篇^[25-53]。

3.2 纳入标准 ①糖尿病听力损害特征及相关因素分析。②糖尿病患者耳蜗病变的形态学观察。③耳蜗微循环的自身调节机制。④突发性耳聋和耳蜗微循环的关系。⑤耳蜗微循环障碍的研究。⑥实验性糖尿病大鼠内耳毛细血管超微结构变化。

3.3 排除标准 ①妊娠糖尿病。②合并严重心、脑、肾病患者。③酒精性肝病者。④重复研究的文章。

3.4 分析指标 ①糖尿病听力损害特征及相关因素分析。②糖尿病患者耳蜗病变的形态学观察。③耳蜗微循环的自身调节机制。④耳蜗微循环障碍的研究。⑤突发性耳聋和耳蜗微循环的关系。

3.5 糖尿病听力损伤特征及相关因素分析

3.5.1 糖尿病听力损伤特征临床研究相关文献分析 见表1。

表1 糖尿病听力损伤患者分组对照比较临床研究相关文献分析

第一作者	发表年代	病例	地点	结论
Lisowska ^[25]	2001	将42例1型糖尿病患者为实验组, 年龄介于21-42岁, 33例年龄和性别匹配的非糖尿病患者为对照组	波兰西里西亚医学院	进行畸变产物测定, 没有被发现之间的相关性糖尿病微血管并发症和耳振幅降低。受损的外毛细胞可能是造成早期代谢糖尿病并发症而不是直接由糖尿病微血管病变。
陈彦华 ^[26]	2002	将121例不同类型的糖尿病患者分为无血管病变组、微血管病变组、大中血管病变组进行系统的检测分析	广西医科大学第二附属医院	2型糖尿病并发血管病变与血管内皮细胞损伤、血小板激活、凝血因子活性增强、纤溶系统降低等有密切关系。临床可以应用8个项目对糖尿病患者进行检测, 结合临床特征, 可以对糖尿病并发血管病变作出早期诊断。
Kakarlapudi ^[27]	2003	53461例糖尿病患者和12575例年龄匹配的非糖尿病患者	美国马里兰大学医学院转诊中心	研究发现糖尿病患者的听力损伤与微循环障碍有关, 听力损伤程度可以用血清肌酐来衡量。
Fukushima ^[28]	2006	将18例2型糖尿病患者随机分为胰岛素11例和口服降糖药7例为糖尿病组, 26例健康人为对照组	美国明尼苏达大学听力研究中心	对实验组和对照组进行形态学检查, 结果可以推断微血管病变可能是糖尿病听功能下降的主要发生机制, 在糖尿病患者中发现耳蜗微血管病变及退化的血管纹、耳蜗外毛细胞。
Loader ^[29]	2008	18例2型糖尿病患者为实验组, 18例非糖尿病患者为对照组	奥地利维也纳总医院门诊	对糖尿病患者与正常人进行纯音测听用于评估听觉功能进行比较, 发现在听功能检测的各频段上两组有明显差别, 并且糖尿病微血管病变是否是导致糖尿病患者听力损伤的因素, 值得进一步调查。

糖尿病并发血管、神经病变主要与高血糖症、脂代谢紊乱、微血管病变及血清过氧化脂质等因素有关。目前对慢性合并症的防治, 尤其是在血管神经病变方面, 尚没有很满意的方法。糖尿病患者普遍存在大血管和微血管病变, 尤其是影响神经的小动脉和毛细血管基底膜增厚, 血管内皮细胞增生, 透明变性, 糖蛋白沉积, 管腔狭窄, 同时神经的滋养血管被纤维蛋白堵塞, 导致神经缺血、缺氧, 使神经营养障碍和变性, 引起神经病变, 任何周围神经包括自主神经均可受累, 且发病较早, 甚至隐性糖尿病即有周围神经病变。糖尿病听力损伤特征临

床研究相关文献分析。

3.5.2 糖尿病听力损伤特征实验研究相关文献分析
 糖尿病是遗传性较强的疾病。即使母体在妊娠前没有表现出特有的病症, 但实际上, 母体在出生时就已携带了糖尿病的发病基因, 而在各种诱因下, 发病基因就会表现出病症。糖尿病与听力损伤之间的关系复杂, 遗传、衰老等一系列的影响因素可能使这两者之间看起来很有关联, 但有必要进行更仔细的研究, 以确定这些因素之间真正的相互作用。糖尿病听力损伤特征实验研究相关文献分析, 见表2。

表2 糖尿病听力损伤鼠中年龄因素相关实验研究文献分析

第一作者	发表年代	实验动物	评定方法	结论
Prazma ^[30]	1990	年老沙鼠	耳蜗血流量分析和形态学技术	发现年老的沙鼠耳蜗的血流大大减少并在血管纹的侧部表现最明显, 而毛细胞和血管纹极易受缺血的影响。
Seidman ^[31]	2000	21只年龄为24个月的菲舍尔大鼠	听觉脑干反应测试	研究表明由年龄增长引起血流状态缓慢或阻塞, 以致灌注不足局部缺血, 导致迷路微循环紊乱从而使耳蜗以及前庭功能异常。
Vasilyeva ^[32]	2009	1型糖尿病和2型糖尿病的中龄和老年性聋小鼠	对其中的中龄和老年性聋小鼠进行听觉脑干反应和畸变产物耳声发射的听觉测试	通过在中龄和老年性聋小鼠中研究, 1型糖尿病与2型糖尿病的小鼠听性脑干诱发反应听性脑干反应阈值升高, 以2型糖尿病小鼠升高更明显, 两类型糖尿病小鼠畸变产物耳声发射的幅值均值下降。

3.5.3 糖尿病听力损伤的临床因素分析 糖尿病的发生可累及全身多个器官, 糖尿病对耳蜗的影响表现为听力的慢性损伤, 糖尿病与听力关系密切, 由于其影响了糖尿病患者的生活质量, 因此, 糖尿病患者听

力损伤的临床因素分析也成为研究糖尿病引起听力损伤的机制的重要内容之一。糖尿病听力损伤的临床因素分析, 见表3。

表3 糖尿病听力损伤性别、年龄、并发症临床因素分析

第一作者	发表年代	临床因素	实验组	对照组	地点	结论
Cullen ^[33]	1993	性别因素	44例1型糖尿病患者	38例健康者	北爱尔兰贝尔法斯特医院	分析表明, 前者听力损伤更明显, 主要为左耳, 男性患者听力更易受损伤, 胰岛素剂量和家族病史的糖尿病并没有发现有重大影响值。
Tay ^[34]	1995	病程因素	102例糖尿病患者	102例健康者	英国惠普斯红十字医院耳鼻喉科	结果显示糖尿病组在低、中频段听力明显下降, 视网膜病变不同分期与听力下降无关, 而病程与听力下降有关。
Diaz ^[35]	2005	年龄因素	94例2型糖尿病患者	94例年龄和性别匹配的健康受试者	墨西哥医院	对受试者使用纯音测听, 言语测听, 听性脑干反应等进行了评价, 研究发现患有2型糖尿病的患者有亚临床听力损失和受损的听觉脑干反应, 糖尿病可加重与年龄相关的听力损伤。
Niyya ^[36]	2006	年龄因素	29例糖尿病患者	19例健康者	日本北海道大学研究生院医学院神经外科	研究的目的是调查年龄诱导因子是否影响主动脉内皮细胞的凝血激酶上调, 结果表明, 脑微血管内皮细胞更容易受到年龄诱导因子上调, 而且微血管上皮细胞内的活性氧水平升高。
赵智翔 ^[37]	2006	并发症因素	糖尿病组50例包括2型糖尿病46例、1型糖尿病4例	健康受试者50例	浙江医院耳鼻喉科	结果显示有糖尿病并发症者听力阈明显高于无并发症者, 推测糖尿病听力损伤与其他慢性并发症可能有相似的发病机制, 治疗糖尿病的主要目的就是要减少和延缓糖尿病慢性并发症的发生和恶化。

3.5.4 糖尿病患者听力学检查特点 由于糖代谢紊

乱会损伤内耳的微小血管和神经, 糖尿病患者听力受

损的风险是非糖尿病患者的2倍。糖尿病患者存在听力损耗的情况, 通过研究发现, 这种听力损耗不是由噪声环境引起的, 有的人是在不知不觉中丧失听力的, 有的患者则属于突发性耳聋, 其听力改变一般为渐进性、高频下降型、感音神经性聋。但许多糖尿病

患者许忽略了听觉与糖尿病有关, 所以临床医生, 尤其是内分泌专科医生, 除需考虑对糖尿病常见并发症的监测外, 还应定期对患者的听力进行监测, 以便发现问题及时予以解决, 延缓此类并发症的进展。糖尿病患者听力学检查特点分析, 见表4。

表4 糖尿病患者听力学检查特点分析

第一作者	发表年代	方法	病例	年龄(岁)	结论
Parving ^[38]	1990	听觉脑干反应	20 例长期和短期胰岛素依赖型糖尿病微血管病变患者	25-66, 平均 41	进行心理测试和听觉脑干反应, 长期胰岛素依赖型糖尿病患者, 40% 听性脑干反应异常, 提示糖尿病脑病存在。
王洪田 ^[39]	1998	畸变产物耳声发射	19 例控制良性的糖尿病患者并以 19 例正常人作对照	21-47, 平均 36.9	表明畸变产物耳声发射测试就可发现耳蜗和传出神经系统的早期微小损害和功能障碍, 为糖尿病患者听力改变早期诊断早期治疗提供了重要依据。
Orts Alborch ^[40]	1998	畸变产物耳声发射	20 例 1 型糖尿病	12-22	结果表明存在耳蜗疾病的糖尿病患者, 可能产生外毛细胞受损的功能特性。
Ottaviani ^[41]	2002	耳声发射检查	60 例 1 型糖尿病患者和 58 例正常志愿者作为对照	平均 58 31±6.23	研究发现在糖尿病患者中, 部分患者单耳或双耳引不出耳声发射, 在言语频率 1-4 kHz, 糖尿病患者的重复性和反应强度比正常人降低。而听力正常的糖尿病患者, 耳声发射比较敏感, 可早期了解耳蜗损害。
Lasisi ^[42]	2003	纯音测听检查	13 例糖尿病患者	平均 62	在纯音测试中发现糖尿病患者的骨导阈值增高, 较非糖尿病有统计学意义, 与糖尿病病程成正相关, 病史大于 10 年者小于 10 年者听力阈值增高。
张曼华 ^[43]	2005	听觉脑干诱发电位检查	50 例糖尿病患者和健康者 50 例	平均 48.8	采用诱发电位系统进行检测, 发现糖尿病患者波III、V 潜伏期及 I-III、III-V 波间期明显延长, 提示患者脑干至中脑的中枢神经传递时间延长。

3.5.5 导致糖尿病听力损伤实验动物研究 随着对糖尿病深入研究, 由糖尿病引听力损伤和听力下降等听力障碍的报道逐渐增多, 无论从血糖监测的分析还

是从耳蜗形态结构改变观察的相关动物实验也逐渐开展起来。导致糖尿病听力损伤动物耳蜗细胞变化的实验研究, 见表5。

表5 导致糖尿病听力损伤动物耳蜗细胞变化的实验研究

第一作者	发表年代	实验方法	结论
Raynor ^[44]	1995	对 1 型糖尿病诱导雄性大鼠静脉注射链脲佐菌素。暴露在 95 dB 的噪声下, 12 h/d, 为期 6 个月。	使用链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠模型, 发现暴露于同样的噪声下, 糖尿病大鼠外毛细胞的损失明显多于正常对照组。
Perez ^[45]	2001	将 2 组沙鼠保持了对不同的饮食, 为实验组沙鼠设计一个特别的高能量饮食, 称为诱导糖尿病状态, 对照组沙鼠维持低能量饮食, 两组沙鼠在一个正常的新陈代谢状态。	在对沙鼠进行高糖喂食诱发糖尿病状态后, 用听觉脑干诱发电位检查发现波 I 潜伏期明显延长, 但波幅无明显降低。
王士礼 ^[46]	2006	实验动物分为正常对照组、糖尿病 2 个月组及糖尿病 3 个月组, 建立实验性糖尿病大鼠模型, 应用透射电镜动态观察不同病程糖尿病性聋动物内耳毛血管超微结构的变化情况。	糖尿病可导致内耳毛血管超微结构的变化, 包括基底膜增厚。
张永胜 ^[47]	2008	大鼠皮下注射链脲霉素诱发糖尿病, 分别于造模后 3 个月及 5 个月进行耳蜗基底膜铺片、扫描电镜及透射电镜观察。	糖尿病可引起大鼠耳蜗外毛细胞、螺旋神经节细胞及神经纤维等的器质性病变, 病变以线粒体的损伤最为明显。
雒富基 ^[48]	2009	建立糖尿病动物模型, 每日检测动物血糖, 持续 2 周。实验前后检测听觉脑干反应及畸变耳声发射, 2 周后检测血脂、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、血清丙二醛, 并与对照组比较。	糖尿病造成大鼠内耳损害的机制与机体代谢紊乱引起内耳毛细胞的氧化损伤有关, 这种损伤所致的耳声发射的异常改变早于听性脑干反应异常的出现。

3.6 糖尿病对耳蜗形态学结构的影响相关因素分析 耳蜗微循环在听觉生理中起着十分重要的作用, 它供给

耳蜗组织能量,排除代谢废物,以往研究证明许多内耳疾病与微循环障碍有关,由于耳蜗位置深在,结构复杂,增加了研究的困难,使耳蜗微循环的研究落后

于其它脏器的研究,为此人们不断探索各种不同的研究方法,并取得一定进展。耳蜗微循环的结构特点相关文献,见表6。

表6 耳蜗微循环的结构特点相关文献

第一作者	发表年代	结论
Masutani ^[49]	1992	观察梅尼埃病耳蜗血管纹区的变化,发现梅尼埃病耳蜗血管纹区血管数明显减少,血管纹区血管分布的数目减少与血管纹萎缩密切相关。
Gutmans ^[50]	1993	分析了150例具有眩晕、耳聋耳鸣患者的超声检查结果,发现患者听力损失耳鸣表现出不同程度的动脉疾病,此外脑缺血可以发现在早期阶段。
董民声 ^[51]	1999	研究报道供应内耳血流的迷路动脉来自基底动脉或从基底发出的小脑前下动脉。迷路动脉又发出蜗总动脉和前庭动脉,前者再发出前庭蜗动脉和螺旋蜗轴动脉供应耳蜗。
罗志强 ^[52]	2001	研究显示正常条件下耳蜗外侧壁微血管并未全部开放,存在交替开放现象,说明耳蜗血管具有一定的储备能力。
Aird ^[53]	2004	耳蜗血管的调节以代谢产物的局部调节为主,血管内皮细胞的自身反应性对局部的血管活动起决定性作用,神经纤维的调节也起到一定的作用。

4 结论

糖尿病与听力损伤关系密切,糖尿病患者普遍存在大血管和微血管病变,由于糖尿病具有代谢紊乱、微血管病和动脉粥样硬化的血管改变,同时导致神经缺血、缺氧,使神经营养障碍和变性,引起神经病变。当便波及第Ⅷ对脑神经及内耳微血管时,可引起耳蜗及耳蜗神经变性而导致听力损伤。由于糖尿病听力损伤以高频听力受损为主,临床上不易察觉,因此,临床上应严格掌握不同听力监测方法的听力学检查特点,加强对糖尿病致听力损伤及耳蜗形态学结构改变的相关因素的干预,糖尿病导致耳蜗微循环障碍引起的相关内耳疾病的治疗措施仍有待进一步的研究。

基金资助: 河北省中医药管理局资助项目(项目编号2012068)

作者贡献: 李瑞玉进行实验设计,魏双平、郭靠山、李蒙进行实验实施及评估,资料收集为吴丽萍,李瑞玉成文,李瑞玉对实验进行审校并对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 实验获得所在单位的伦理委员会批注,符合伦理学标准。

作者声明: 文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争

议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

5 参考文献

- [1] Tay HL,Ray N,Ohri R,et al.Diabetes mellitus and hearing loss.Clin Otolaryngol Allied Sci.1995;20(2):130-134.
- [2] 蒋国秀.实用糖尿病学[M].北京:人民卫生出版社,1992:233.
- [3] 樊云霞,韩峰,董明,等.老年2型糖尿病患者听力损害特征及相关因素分析[J].山东大学学报:医学版,2008,46(7):707-709.
- [4] Orita S,Fukushima K,Orita Y,et al.Sudden hearing impairment combined with diabetes mellitus or hyperlipidemia.Eur Arch Otorhinolaryngol.2007;264(4):359-362.
- [5] Weng SF,Chen YS,Hsu CJ,et al.Clinical features of sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients.Laryngoscope.2005;115(9):1676-1680.
- [6] Fukushima H,Cureoglu S,Schachern PA,et al.Cochlear changes in patients with type 1 diabetes mellitus.Otolaryngol Head Neck Surg.2005;133(1):100-106.
- [7] Ren T,Brown NJ,Zhang M,et al.A reversible ischemia model in gerbil cochlea.Hear Res.1995;92(1-2):30-37.
- [8] Nario K,Matsunaga T,Inui H,et al.A ABR findings, electrocochleograms and caloric tests in vertebrobasilar ischemic rats.Acta Otolaryngol Suppl.1997;528(Suppl):63-66.
- [9] Perlman HB,Kimura R,Fernandez C.Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery.Laryngoscope.1959;69(6):591-613.
- [10] Friedman SA,Schulman RH,Weiss S.Hearing and diabetic neuropathy.Arch Intern Med.1975;135(4):573-576.
- [11] Snashall SE.Békésy audiometry and tone and reflex decay tests in diabetics.Arch Otolaryngol.1977;103(6):342-343.
- [12] Sieger A,White NH,Skinner MW,et al.Auditory function in children with diabetes mellitus.Ann Otol Rhinol Laryngol.1983;92(3Pt1):237-241.
- [13] Sikora MA,Morizono T,Ward WD,et al.Diet-induced hyperlipidemia and auditory dysfunction.Acta Otolaryngol.1986;102(5-6):372-381.

- [14] Kurien M, Thomas K, Bhanu TS. Hearing threshold in patients with diabetes mellitus. *J Laryngol Otol*. 1989; 103(2):164-168.
- [15] 张桂茹, 倪劲松. 糖尿病患者内耳病变及耳聋机理的实验研究[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 1992, 6(2):82-83.
- [16] Raynor EM, Carrasco VN, Prazma J, et al. An assessment of cochlear hair-cell loss in insulin-dependent diabetes mellitus diabetic and noise-exposed rats. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121(4):452-456.
- [17] Bayazit Y, Yilmaz M, Kepekçi Y, et al. Use of the auditory brainstem response testing in the clinical evaluation of the patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci*. 2000; 181(1-2): 29-32.
- [18] Tomisawa H. Diabetic changes in the stria vascularis in humans--a study of PAS-stained temporal bone sections. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2000; 103(11):1227-1237.
- [19] Kazmierczak H, Doroszewska G. Metabolic disorders in vertigo, tinnitus, and hearing loss. *Int Tinnitus J*. 2001; 7(1): 54-58.
- [20] García Callejo FJ, Orts Alborch MH, Morant Ventura A, et al. Neurosensory sudden deafness, blood hyperviscosity syndrome, and diabetes mellitu. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002; 53(3):221-224.
- [21] Perez R, Freeman S, Cohen D, et al. The differential vulnerability of the inner ear end-organs to several external factors. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2003; 14(2):85-93.
- [22] 樊云霞. 老年2型糖尿病患者听力损害特征及相关因素分析[D]. 山东: 山东大学, 2007:1-40.
- [23] 中国知网. 中国学术期刊总库[DB/OL]. 2012-08-10. <https://www.cnki.net>.
- [24] SCI数据库. Web of Science via ISI Web of Knowledge[DB/OL]. 2012-08-10. <http://ip-science.thomsonreuters.com/mjl>
- [25] Lisowska G, Namysłowski G, Morawski K, et al. Cochlear dysfunction and diabetic microangiopathy. *Scand Audiol Suppl*. 2001; (52):199-203.
- [26] 陈彦华, 蒋连强, 李玲, 等. 2型糖尿病并发血管病变的临床实验研究[J]. *柳州医学*, 2002, 15(2):61-64.
- [27] Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2003; 24(3):382-386.
- [28] Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on cochlear structure in humans. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132(9):934-938.
- [29] Loader B, Stokic D, Riedl M, et al. Combined analysis of audiologic performance and the plasma biomarker stromal cell-derived factor 1a in type 2 diabetic patients. *Otol Neurotol*. 2008; 29(6):739-744.
- [30] Prazma J, Carrasco VN, Butler B, et al. Cochlear microcirculation in young and old gerbils. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990; 116(8):932-936.
- [31] Seidman MD, Khan MJ, Bai U, et al. Biologic activity of mitochondrial metabolites on aging and age-related hearing loss. *Am J Otol*. 2000; 21(2):161-167.
- [32] Vasilyeva ON, Frisina ST, Zhu X, et al. Interactions of hearing loss and diabetes mellitus in the middle age CBA/CaJ mouse model of presbycusis. *Hear Res*. 2009; 249(1-2):44-53.
- [33] Cullen JR, Cinnamon MJ. Hearing loss in diabetics. *J Laryngol Otol*. 1993; 107(3):179-182.
- [34] Tay HL, Ray N, Ohri R, et al. Diabetes mellitus and hearing loss. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1995; 20(2):130-134.
- [35] Díaz de León-Morales LV, Jáuregui-Renaud K, Garay-Sevilla ME, et al. Auditory impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2005; 36(5):507-510.
- [36] Niiya Y, Abumiya T, Shichinohe H, et al. Susceptibility of brain microvascular endothelial cells to advanced glycation end products-induced tissue factor upregulation is associated with intracellular reactive oxygen species. *Brain Res*. 2006; 1108(1): 179-187.
- [37] 赵智翔, 许敏达, 陈松岳, 等. 糖尿病影响听力的相关因素分析[J]. *浙江临床医学*, 2006, 8(8):817.
- [38] Parving A, Elberling C, Balle V, et al. Hearing disorders in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Audiology*. 1990; 29(3):113-121.
- [39] 王洪田, 钟乃川. 畸变产物耳声发射选择注意效应测试对糖尿病人听力的评价[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 1998, 12(11):483-486.
- [40] Orts Alborch M, Morant Ventura A, García Callejo J, et al. The study of otoacoustic emissions in diabetes mellitus. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1998; 49(1):25-28.
- [41] Ottaviani F, Dozio N, Neglia CB, et al. Absence of otoacoustic emissions in insulin-dependent diabetic patients: is there evidence for diabetic cochleopathy? *J Diabetes Complications*. 2002; 16(5):338-343.
- [42] Lasisi OA, Nwaorgu OGB, Bella AF. Cochlear vestibular complications of diabetes mellitus in Ibadan, Nigeria. *Int Congress Series*. 2003; 12(40):1325-1328.
- [43] 张曼华, 张丽. 脑干听觉诱发电位对糖尿病耳聋诊断价值的探讨[J]. *临床内科杂志*, 2005, 22(8):563.
- [44] Raynor EM, Carrasco VN, Prazma J, et al. An assessment of cochlear hair-cell loss in insulin-dependent diabetes mellitus diabetic and noise-exposed rats. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121(4):452-456.
- [45] Perez R, Ziv E, Freeman S, et al. Vestibular end-organ impairment in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Laryngoscope*. 2001; 111(1):110-113.
- [46] 王士礼, 陈学明, 毕道周, 等. 实验性糖尿病大鼠内耳毛细血管超微结构变化[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2006, 14(4):278-279.
- [47] 张永胜, 张玉海. 糖尿病大鼠耳蜗病变的形态学观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 22(1):64-66.
- [48] 雒富基, 陈小婉, 罗维民. 糖尿病早期内耳损伤听力学改变的实验研究[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2009, 17(3):265-267.
- [49] Masutani H, Takahashi H, Sando I. Stria vascularis in Ménière's disease: a quantitative histopathological study. *Auris Nasus Larynx*. 1992; 19(3):145-152.
- [50] Gutmann R, Wollenberg B, Krampert B, et al. Incidence of Doppler ultrasound detectable stenoses of cervical arteries in patients with cochlear-vestibular symptoms. *Laryngorhinootologie*. 1993; 72(10):502-505.
- [51] 董民声, 董明敏, 姜卫华. 内耳疾病研究进展[M]. 郑州: 河南医科大学出版社, 1999:109-110.
- [52] 罗志强, 孔维佳. 耳蜗微循环的自身调节机制[J]. *国外医学: 耳鼻咽喉科学分册*, 2001, 25(4):216-219.
- [53] Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med*. 2004; 32(5Suppl):271-279.