

· 老年人营养与代谢专栏 ·

## 畸变产物耳声发射在糖尿病前期患者听功能检测中的应用

孟 岩<sup>1</sup>, 李 然<sup>1</sup>, 闫 倩<sup>1</sup>, 卢 彬<sup>2</sup>, 吴小娟<sup>1</sup>, 庄晓明<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>首都医科大学附属复兴医院内分泌科, 北京 100038; <sup>2</sup>民航总医院内分泌科, 北京 100025)

**【摘要】目的** 通过对糖尿病前期(pre-diabetes)患者畸变产物耳声发射(DPOAE)的筛查,了解糖尿病前期患者是否存在早期听力损失。**方法** 通过口服葡萄糖耐量试验入选<60岁的糖尿病前期患者40例,同时选取年龄、性别匹配的血糖正常者40例为对照组,对入选人群进行纯音测听、DPOAE检查。**结果** 糖尿病前期组40例中17例存在纯音测听异常,对照组40例中仅3例纯音测听异常( $\chi^2=13.067, P<0.001$ )。糖尿病前期组DPOAE幅值在各频率点均较对照组降低,其中在1.5, 2, 3, 4, 6 kHz差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在1, 2, 4 kHz相同频率下DPOAE较纯音测听异常检出率升高( $P<0.001$ )。**结论** 糖尿病前期存在听力损失,DPOAE检测可在纯音测听出现异常之前发现耳蜗外毛细胞功能状态的改变,敏感性较纯音测听高,临床上可作为糖尿病前期患者耳蜗功能早期变化的有效客观检测方法。

**【关键词】** 糖尿病前期;纯音测听;畸变产物耳声发射

**【中图分类号】** R764

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.096

## Application of distortion product otoacoustic emission in auditory function test for pre-diabetes patients

MENG Yan<sup>1</sup>, LI Ran<sup>1</sup>, YAN Qian<sup>1</sup>, LU Bin<sup>2</sup>, WU Xiao-Juan<sup>1</sup>, ZHUANG Xiao-Ming<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100025, China)

**【Abstract】 Objective** To perform the auditory function screening among the pre-diabetes patients by distortion product otoacoustic emission (DPOAE) in order to determine whether there is hearing loss in the patients. **Methods** Forty pre-diabetes patients screened out through oral glucose tolerance test, and 40 age- and sex-matched controls with normal blood glucose were enrolled in the study. Pure tone audiometry (PTA) and DPOAE were carried out on them. **Results** Abnormal results of PTA were found in 17 cases of 40 pre-diabetes patients and only 3 cases of 40 controls ( $\chi^2=13.067, P<0.001$ ). The DPOAE amplitude at each frequency was lower in the pre-diabetes patients than in the controls, and significant differences were found at the frequencies of 1.5, 2, 3, 4 and 6 kHz ( $P<0.05$ ). The detection rates of abnormal results by DPOAE were obviously higher than those by PTA at the frequencies of 1, 2 and 4 kHz ( $P<0.001$ ). **Conclusion** Pre-diabetes patients have hearing loss. DPOAE, with higher sensitivity than PTA, can detect the changes of cochlear outer hair cells earlier, and can be used as an effective and objective detection for early alterations of cochlear function in pre-diabetes patients.

**【Key words】** pre-diabetes; pure tone audiometry; distortion product otoacoustic emission

*This work was supported by the Project of Science and Technology Plan of Beijing Municipal Education Commission (11620123), The Foundation for Young Scholars of Fuxing Hospital of Capital Medical University (2014YQN01), Scientific Research Project of Capital Health Development (2016-2-7022)*

*Corresponding author: ZHUANG Xiao-Ming, E-mail: zhuangxiaoming101@163.com*

耳蜗具有丰富的微血管,并且在听觉信号的处理过程中需要葡萄糖和高能量,因此耳蜗功能极易受高血糖损害,耳蜗功能受损会导致听力下降<sup>[2,3]</sup>。纯音测听是目前临床上最常用、最基本、最重要的主

收稿日期: 2016-01-18; 修回日期: 2016-04-25

基金项目: 北京市教育委员会科技计划面上项目(11620123);首都医科大学附属复兴医院青年基金项目(2014YQN01);首都卫生发展科研专项(首发2016-2-7022)

通信作者: 庄晓明, E-mail: zhuangxiaoming101@163.com

观听力检查法,能反映从外耳到听觉中枢整个听觉传导通路的情况。畸变产物耳声发射(distortion products otoacoustic emission, DPOAE)是临床最常用的客观听力检查法,较纯音测听更敏感。不仅可反映听觉传导通路中耳蜗的功能,还具有频率特异性,可发现纯音测听正常患者中是否存在耳蜗病变<sup>[4]</sup>。上述两法从主、客观两方面对听力进行检查,可早期发现患者是否存在听力损失,对预防及治疗有重要意义。本研究通过对40例糖尿病前期患者进行纯音测听、DPOAE等听力学检查,以期了解糖尿病前期患者听力损失的特点,探讨早期发现听力损失的有效方法。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2014年就诊于首都医科大学附属复兴医院的糖尿病前期患者40例,另选同期年龄相近、性别相同的匹配的健康体检者40例,行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),血糖值正常。

纳入标准:(1)根据《中国2型糖尿病防治指南(2013版)》<sup>[5]</sup>:空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG): $6.1 \text{ mmol/L} \leq \text{空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)} < 7.0 \text{ mmol/L}$ ,餐后2h血糖(2-hour postprandial plasma glucose, 2hPPG)  $< 7.8 \text{ mmol/L}$ 。糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT): $\text{FPG} < 7.0 \text{ mmol/L}$ ,  $7.8 \leq 2\text{hPPG} < 11.1 \text{ mmol/L}$ , IFG和IGT统称为糖尿病前期;(2)年龄 $< 60$ 岁;(3)鼓室导抗图为“A”型图,同时对侧声反射可引出。

排除标准:(1)妊娠状态;(2)遗传性耳聋患者;(3)耳毒性药物接触史(氨基糖苷类及大环内酯类抗生素、抗肿瘤药、解热镇痛药、抗疟药、袢利尿剂等,日剂量或总量高,长期治疗 $> 2$ 周);(4)耳外伤和(或)手术史;(5)噪声暴露史[(8h噪声平均接触水平 $> 85\text{dB(A)}$ )];(6)中耳疾病史;(7)合并有严重的心、脑、肝、肾以及其他疾病;(8)血压 $> 160/100 \text{ mmHg}$ ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ )者。

### 1.2 方法

1.2.1 一般资料 问卷调查,收集受试者一般临床资料,包括年龄、性别、既往史(高血压、高脂血症等)、家族史、耳科症状(耳聋、耳鸣等)等内容。测量受试者身高、体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 内分泌相关检查 记录患者听力检查前后

3个月内OGTT、FPG及2hPPG、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)值。

1.2.3 纯音测听 应用Conera型纯音测听仪。选择纯音气导测试,采用降10升5法,测试频率包括0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 kHz共6个频率。听力状况从以下两方面进行评估:(1)平均听力为言语频率(0.5, 1, 2 kHz)听阈的平均值;(2)高频听力为频率(4, 8 kHz)听阈的平均值。平均听阈 $> 25\text{dB}$ 判断为听力损失。

1.2.4 声导抗检测 测试采用TymStar综合中耳分析仪(美国GSI公司)测定。声导抗测听测试音为226 Hz探测音,测试患者的鼓室导抗图、镫骨肌声反射。所有受试者为“A”型图,除外中耳病变。

1.2.5 DPOAE测试 采用CAPELLA耳声发射分析仪(丹麦MADSEN公司)测定。嘱患者安静,平静呼吸,测试过程勿吞咽。在环境噪声 $< 28\text{dB}$ 的隔音室内, $L_1 = L_2 = 65\text{dB SPL}$ ,  $F_2/F_1 = 1.22$ 为刺激源,频率范围为0.7, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 kHz,并在2F<sub>1</sub>-F<sub>2</sub>频率点记录DPOAE反应,高出本底噪声10dB为DPOAE引出,记录DPOAE听力图上不同测试频点幅值。

### 1.3 统计学处理

使用SPSS 19.0统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布数据两组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以百分率表示,率的比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

两组受试者在年龄、性别比、BMI、血压、TC、LDL-C、TG和HDL-C方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),糖尿病前期组的HbA1c水平高于对照组,差异有统计学意义( $P = 0.022$ ;表1)。

### 2.2 听力检测结果

2.2.1 纯音测听结果 糖尿病前期组40例,17例存在听力损失,对照组40例,3例存在听力损失,两组差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.067$ ,  $P < 0.001$ )。糖尿病前期组纯音听阈与对照组比较,低、中频率时两组间未见明显差异,在4, 8 kHz高频率时差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;图1)。

表1 两组一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

(n=40)

| Index                                      | Pre-diabetes group | Control group      | $\chi^2/t$ | P value |
|--------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|---------|
| Gender (M/F, n/n)                          | 13/27              | 9/31               | 1.003      | 0.317   |
| Age (years, $\bar{x} \pm s$ )              | 51.43 $\pm$ 7.46   | 48.43 $\pm$ 6.75   | 1.887      | 0.063   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) | 25.18 $\pm$ 3.02   | 24.88 $\pm$ 3.50   | 0.413      | 0.681   |
| SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )               | 130.18 $\pm$ 12.47 | 131.32 $\pm$ 10.82 | 0.326      | 0.746   |
| DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )               | 72.90 $\pm$ 7.74   | 71.80 $\pm$ 8.48   | 0.606      | 0.546   |
| HbA1c (% , $\bar{x} \pm s$ )               | 5.87 $\pm$ 0.36    | 5.70 $\pm$ 0.28    | 1.972      | 0.022   |
| LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )           | 3.21 $\pm$ 0.97    | 3.23 $\pm$ 0.84    | -0.084     | 0.934   |
| HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )           | 1.38 $\pm$ 0.28    | 1.49 $\pm$ 0.30    | -1.710     | 0.091   |
| TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )              | 4.99 $\pm$ 1.12    | 5.06 $\pm$ 0.86    | -0.324     | 0.747   |
| TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )              | 1.75 $\pm$ 0.96    | 1.35 $\pm$ 0.65    | 2.177      | 0.052   |

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HbA1c: glycosylated hemoglobin; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol; TG: triglycerides. 1 mmHg=0.133 kPa

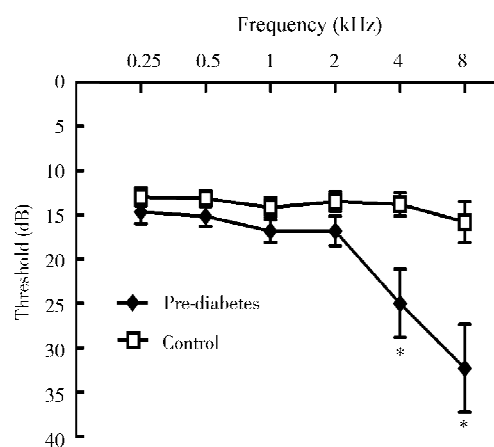


图1 两组间纯音听阈比较

Figure 1 Comparison of pure-tone audiometry between pre-diabetes and control groups

Compared with control group, \*  $P < 0.05$ 

2.2.2 DPOAE 测试结果 糖尿病前期组 40 例, 32 例异常, 对照组 40 例, 20 例存在听力损失, 两组差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.912$ ,  $P = 0.005$ )。糖尿病前期组各频率 DPOAE 幅值均较对照组下降, 在 1.5, 2, 3, 4, 6 kHz 时差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 图 2)。

2.2.3 糖尿病前期患者同频率下纯音测听与 DPOAE 的异常检出率的比较 同频率刺激下 DPOAE 对于糖尿病前期患者听力异常的检出率显著高于纯音测听 ( $P < 0.001$ , 表 2)。

### 3 讨论

耳声发射现象证明耳蜗不仅可被动地感受声音, 而且还具有主动产生振动波能量的功能。DPOAE 是两个具有一定频率比和强度比关系的纯

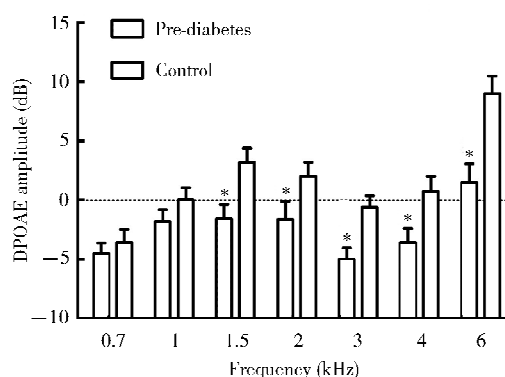


图2 两组间 DPOAE 反应幅值比较

Figure 2 Comparison of DPOAE amplitude between pre-diabetes and control groups

DPOAE: distortion product otoacoustic emission. Compared with control group, \*  $P < 0.05$

表2 糖尿病前期患者同频率下纯音测听与 DPOAE 异常检出率的比较

Table 2 The detection rate between pure-tone audiometry and DPOAE in the same frequency in pre-diabetes patients

[n=40, n(%)]

| Frequency (kHz) | Pure-tone audiometry | DPOAE     |
|-----------------|----------------------|-----------|
| 1               | 5 (12.5) ***         | 26 (65.0) |
| 2               | 7 (17.5) ***         | 28 (70.0) |
| 4               | 13 (32.5) ***        | 31 (77.5) |

DPOAE: distortion product otoacoustic emission. Compared with DPOAE, \*\*\*  $P < 0.001$

音 F1 和 F2 同时刺激耳蜗后, 在外耳道记录到的与刺激声有固定关系的耳蜗产生的音频能量。它是一种客观检测方法, 可反映耳蜗外毛细胞的功能状态。更突出的是, 它具有频率特异性, 可反映与纯音测听频率范围一致的耳蜗功能状态, 为鉴别蜗性或蜗后听力损失提供一定的依据。

糖尿病引起的听力下降越来越引起人们的关注<sup>[6,7]</sup>,多个研究结果显示,糖尿病可引起感音神经性聋<sup>[9,10]</sup>,机制尚不明确。多数学者认为与糖尿病微血管及神经病变相关<sup>[11,12]</sup>。研究<sup>[13,14]</sup>也表明,部分糖尿病前期患者已存在微血管及神经病变。本研究中糖尿病前期组纯音测听及 DPOAE 异常检出率高于对照组,提示糖尿病前期已出现听力损失,耳蜗外毛细胞功能障碍。

Baiduc 等<sup>[8]</sup>认为仅靠纯音测听难以检出高血糖对听觉系统的早期损害,而 DPOAE 敏感性高于主观的纯音测听。本研究糖尿病前期患者纯音测听表现为高频听力下降,而 DPOAE 幅值在各频率均降低,与对照组在 1.5 ~ 6 kHz 间差异有统计学意义,异常的频率较纯音测听增多,与 Baiduc 等的结果相一致。进一步比较同频率下糖尿病前期患者的纯音测听及 DPOAE 异常检出率后发现,DPOAE 的异常检出率远高于纯音测听,差异具有统计学意义,由此可见,部分糖尿病前期患者在纯音测听出现异常前其耳蜗功能受损,DPOAE 在发现早期听觉系统损害方面较纯音测听更具优势。

糖尿病前期的病理生理研究显示,明显增高的胰岛素抵抗水平和  $\beta$  细胞功能缺陷是导致该阶段血糖代谢紊乱的主要原因。Fowler 等<sup>[15]</sup>研究了高胰岛素血症对听觉系统的影响,研究选用恒河猴,对正常对照组和高胰岛素血症组均进行 DPOAE 测试。结果显示各测试频率高胰岛素血症组的信噪比均明显低于正常对照组,在 2211、3125、4416 Hz 时差异有统计学意义,表明听力损失开始于高胰岛素血症、糖尿病前期,受损部位主要为耳蜗。

综上所述,糖尿病前期患者听力损失发生率较血糖正常者高,表现为耳蜗功能受损,且这种改变早于主观纯音测听,DPOAE 能反映耳蜗外毛细胞的功能,较纯音测听更为敏感,临床上可作为糖尿病前期患者早期听力损失的有效监测手段。

#### 【参考文献】

[1] Hu RT, Song DP. Pre-diabetes with microangiopathy[J]. Chin J Clin (Electron ed), 2011, 5(10): 2817-2820. [胡睿婷, 宋滇平. 糖尿病前期与微血管病变[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(10): 2817-2820.]

[2] Lasagni A, Giordano P, Lacilla M, et al. Cochlear, auditory brainstem responses in type 1 diabetes: relationship with metabolic variables and diabetic complications[J]. Diabet Med, 2015. doi:

10.1111/dme.13039. [Epub ahead of print]

[3] Botelho CT, Carvalho SA, Silva IN. Increased prevalence of early cochlear damage in young patients with type 1 diabetes detected by distortion product otoacoustic emissions[J]. Int J Audiol, 2014, 53(6): 402-408.

[4] Zhao F, Stephens SD, Ishak WS, et al. The characteristics of Audioscan and DPOAE measures in tinnitus patients with normal hearing thresholds[J]. Int J Audiol, 2014, 53(5): 309-317.

[5] Diabetes Society, Chinese Medical Association. China Type 2 Diabetes Prevention Guideline (2013 edition) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30(10): 893-942. [中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942.]

[6] Oh I, Lee JH, Park DC, et al. Hearing loss as a function of aging and diabetes mellitus: a cross sectional study[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e116161.

[7] Gong J, Liu B. Correlation of hearing loss in patients with diabetes[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2014, 49(9): 781-785. [龚敬, 刘博. 糖尿病患者听力损失的相关研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(9): 781-785.]

[8] Baiduc RR, Poling GL, Hong O, et al. Clinical measures of auditory function: the cochlea and beyond[J]. Dis Mon, 2013, 59(4): 147-156.

[9] Vesperini E, Di Giacobbe F, Passatore M, et al. Audiological screening in people with diabetes. First results[J]. Audiol Res, 2011, 1(8): 25-27.

[10] Sunkum AJ, Pingile S. A clinical study of audiological profile in diabetes mellitus patients[J]. Euro Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(3): 875-879.

[11] Shen FC, Hsieh CJ. Severity of hearing impairment is positively associated with urine albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Invest, 2014, 5(6): 743-747.

[12] Chilleli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a "glycoxidation-centric" point of view[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 23(10): 913-919.

[13] Group DPPR. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program[J]. Diabet Med, 2007, 24(2): 137-144.

[14] Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3[J]. Diabetes Care, 2008, 31(3): 464-469.

[15] Fowler CG, Chiasson KB, Colman RJ, et al. Hyperinsulinemia/diabetes, hearing, and aging in the University of Wisconsin calorie restriction monkeys[J]. Hear Res, 2015, 328: 78-86.

(编辑:王彩霞)