

DPOAE 检测在鼻咽癌患者放疗后内耳损伤研究中的应用

熊观霞, 苏振忠, 朱兰财, 刘敏, 李广智

(中山大学附属第一医院耳鼻喉科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】探讨畸变产物耳声发射(DPOAE)早期发现鼻咽癌放疗后耳蜗功能损害的价值。【方法】利用 Capella 型耳声发射分析仪在放疗前、放疗中、放疗结束时、放疗后 6 个月和放疗后 12 个月对鼻咽癌患者的 40 例耳行 DPOAE 测试, 观察其不同频率幅值的变化, 并与纯音测听的骨导听阈比较。【结果】放疗前耳蜗及中耳功能良好者, 放疗后各时期的畸变产物耳声发射幅值虽有变化, 但与放疗前 1.0 kHz [(9.9±4.9) dB], 2.0 kHz [(-0.7±8.6) dB], 4.0 kHz [(2.9±6.2) dB], 6.0 kHz [(1.4±7.4) dB] 比较, 经方差分析, 无明显统计学意义 ($P > 0.05$), DPOAE 的结果与骨导听阈的结果一致。【结论】DPOAE 可用于鼻咽癌放疗后内耳损伤的检测, 具有快速、客观、简便、灵敏及无创等优点。

关键词: 畸变产物耳声发射; 辐射损伤; 耳蜗; 鼻咽肿瘤/放射治疗

中图分类号: R739.6; R764 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)06-0452-03

Cochlea Radioactive Injury after Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma with Distortion Product Otoacoustic Emission XIONG Guang-xia, SU Zhen-zhong, ZHU Lan-chai, LIU Min, LI Guang-zhi. (Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract 【Objective】To study the value of distortion product otoacoustic emission(DPOAE) audiogram on examining the radiation injury to the cochlea after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma(NPC).【Methods】DPOAE and pure audiometry were detected for 40 ears of NPC patients at regular intervals radiotherapy, (before, during at the end 6 and 12 months after radiotherapy). The different intervals' data were collected and analyzed with statistic methods.【Results】Compared with DPOAE audiogram before radiation[1.0 kHz was (9.9±4.9) dB, 2.0 kHz was (-0.7±8.6)dB, 4.0 kHz was (2.9±6.2) dB, 6.0 kHz was (1.4±7.4dB)], DPOAE audiogram of the different intervals were not the same, but there were on significant after difference($P > 0.05$). The value of DPOAE was similar with the audiometric threshold of bone conduction.【Conclusion】DPOAE can be used in detecting the radiation injuries to the cochlea after radiotherapy. It is simple, objective, sensitive and unwounded.

Key words: distortion product otoacoustic emission; radiation injuries; cochlea; nasopharyngeal neoplasm/radiotherapy

鼻咽癌是华南地区常见的恶性肿瘤, 目前放疗治疗为鼻咽癌治疗的主要手段, 标准照射法使鼻咽癌的 5 年生存率达 50%~60% 左右。在鼻咽癌放疗时, 部分外耳、中耳、内耳、脑干不可避免地被包括在射野内, 因而放疗后听力损害也较为常见。在以往关于鼻咽癌患者放疗后内耳损伤的临床研究中, 多采用纯音测听、听性脑干电反应等方法来间接判断耳蜗功能是否受损及其受损害的程度。但近年来, 由于耳声发射具有快速、客观、简便、灵敏及无创等优点而被临床用于耳蜗功能的监测, 而目前尚未有在鼻咽癌放疗前后应用耳声发射了解内耳功能变化的研究报告。自 2000 年 10 月至 2002 年 4 月期间, 我们对 32 例鼻咽癌患者(64 例耳)进行听力学方面的筛选, 选出符合本研究要求的 40 例耳(其中左 26 耳, 右 14 耳), 在其接受放疗之前、放疗中、放疗结束时及放疗后 6 个月、治疗后 12 个

月进行纯音测听、声导抗测试及畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)检查, 观察放射治疗过程中 DPOAE 幅值的变化, 借以了解 DPOAE 早期检测鼻咽癌放疗内耳损伤的可行性。

1 材料和方法

1.1 临床资料

随机选择中山大学肿瘤防治中心门诊部的初次治疗鼻咽癌患者 32 人(64 例耳), 临床 TNM 分期为 T₁₋₂N₂M₀; T₃₋₄N₁₋₂M₀; T₃₋₄N₀M₀。照射野为耳前+颈分割+侧野, 并采用低熔点铅挡块不规则野以及不变体位的等中心照射; 放射源用钴-60 在 8 MeV 的高能 X 线和 8~15 MeV β 线, 2.0 Gy/次, 每天 1 次, 5 次/周, 鼻咽部放射剂量共为 70 Gy, 颈部共为 64 Gy。从上述病例中选取符合以下

收稿日期: 2002-06-15

基金项目: 广东省“九五”重点攻关科研基金资助项目(27)

作者简介: 熊观霞(1968-), 女, 广东江门人, 主治医师; 朱兰财, 本校肿瘤医院放疗科。

听力学方面要求的研究耳 40 例: ①经常规耳科检查, 无耵聍栓塞、外耳道炎、鼓室积液及中耳炎等影响本检测的外耳、中耳病变; ②放疗前纯音测听听力正常, 能引出正常 DPOAE; ③放疗前、放疗中、放疗结束时、放疗后 6 个月、放疗后 12 个月的声导抗测试中, 鼓室图为 A 型曲线。

1.2 检查方法

患者于放射治疗前、治疗中(当完成 40 Gy 的射线剂量时)、放疗结束时(全剂量放射完成时)及放疗后 6 个月、放疗后 12 个月(自放射治疗开始起计算)的规定时间行纯音测听、声导抗测试及耳声发射等检查。纯音测听采用 Madsen Orbiter 922 型听力计, 按全国声学标准化技术委员会制定的上升法在隔音室中测试, 结果打印保存。声导抗测试采用 GSI-33 Version 中耳分析仪, 探测音为 226 Hz, 在隔音室中完成, 结果打印保存。用 Capella 型耳声发射分析仪测定 DPOAE, 仪器与微机连接, 资料存盘。

DPOAE 测定: 患者取舒适坐位于隔声室中, 保持安静和清醒, 避免吞咽和头位变动。将大小合适的探头塞入外耳道, 使外耳道密封, 当刺激信号平稳后进行测试, 重复两次。两个初始强度音标准压

力水平皆为 70 dB, 两者频率之比 $f_1/f_2 = 1.22$, f_1 、 f_2 的几何均数的范围位于 0.5 ~ 8.0 kHz。读取 $2f_1 - f_2$ 处的强度, 并绘制 DPOAE 听力图。反应幅值以高于本底噪音 3 dB 才记录计算。

1.3 统计方法

所有数据的统计分析, 经 SPSS 10.0 完成, 检验均用方差分析, 取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

40 例受试耳在规定的检测时间对刺激频率组的几何平均频率 (f_m) 及它们的对应的 DPOAE 幅值见表 1。经方差分析, 测试耳各个频率的 DPOAE 幅值在放疗后各规定检测时间内虽有不同, 但与放疗前相比, 均无显著的统计学差异 ($P > 0.05$)。

另 40 例受试耳在放射治疗前、放疗后 6 个月、放疗后 12 个月各频率纯音测听骨导听阈见表 2。经方差分析检验, 测试耳各个频率的纯音测听骨导听阈在放疗后 12 个月与放疗前比较均无显著的统计学差异 ($P > 0.05$)。纯音测听骨导听阈的检测结果与 DPOAE 幅值检测结果是一致的。

表 1 40 例测试耳在放疗前后各时段的 DPOAE 幅值标准压力水平的比较

Table 1 DPOAE audiogram in different time of radiotherapy ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$, dB)

Frequency (kHz)	Before	While	End	6 months after	12 months after	F	P
0.5	2.5 ± 3.4	-0.2 ± 5.4	1.3 ± 4.5	1.8 ± 3.8	2.1 ± 3.0	2.4	0.14
0.75	8.5 ± 4.3	7.3 ± 4.6	8.9 ± 3.4	8.6 ± 3.1	8.5 ± 3.8	1.9	0.17
1.0	9.9 ± 4.9	7.9 ± 6.7	9.4 ± 5.5	9.1 ± 5.2	9.3 ± 5.8	1.4	0.24
2.0	-0.7 ± 8.6	-0.5 ± 8.3	0.5 ± 7.8	0.3 ± 8.0	0.2 ± 7.8	0.8	0.52
4.0	2.9 ± 6.2	-2.4 ± 7.5	-4.1 ± 7.8	-1.1 ± 8.1	-0.8 ± 7.6	1.9	0.17
6.0	1.4 ± 7.4	0.2 ± 6.8	-2.3 ± 8.5	1.5 ± 7.5	1.2 ± 7.8	2.3	0.12
8.0	5.4 ± 12.5	2.5 ± 12.6	2.0 ± 13.8	3.0 ± 10.1	4.2 ± 9.9	0.6	0.57

Analysis of variance: $P > 0.05$ in all time-groups

表 2 放疗前后骨导听阈听力水平的比较

Table 2 Bone conduct threshold before and after radiotherapy ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$, dB)

Frequency (kHz)	Before	6 months after	12 months after	F	P
0.5	12 ± 11	13 ± 9	13 ± 11	0.5	0.75
1.0	13 ± 11	15 ± 10	16 ± 10	1.4	0.24
2.0	17 ± 16	21 ± 20	20 ± 19	1.6	0.22
4.0	24 ± 16	30 ± 21	29 ± 21	2.8	0.08

Analysis of variance: $P > 0.05$ in all time-groups

3 讨论

耳声发射是一种产生于耳蜗外毛细胞, 经听骨链及鼓膜传导释放入外耳道的音频能量。畸变产物耳声发射(DPOAE)是耳声发射的一种, 畸变产物耳声发射的发生还与基底膜的非线性特性有关。当两个同时给予的纯音分别在耳蜗上各自对应的最适频率处使基底膜产生最大的振动时, 亦激活该处的外毛细胞发生主动释能作用, 形成释能的正反馈过程。由于耳蜗的非线性特性, 在两个最大振动

波的交汇处,即 f_1 与 f_2 之间的某一部位,产生了频率为 $mf_1 \pm nf_2$ (m, n 均为正整数)的一类畸变产物,其中以频率为 $2f_1 - f_2$ 的畸变产物最强,此类成分释入外耳道,即生成畸变产物耳声发射^[1]。

耳声发射为研究耳蜗生理提供一个全新的工具和手段。以往对耳蜗功能的研究多采用电生理研究手段,观察诸如微音器电位、总和电位和动作电位等耳蜗电生理活动。这些方法常常需要打开听泡,安放电极,属有创性研究手段;同时对耳蜗内机械活动只能进行间接的观察、推测。而耳声发射检查提供了简便、快捷的直接观察耳蜗内机械活动的途径,有无创的“声学探子”之称,利用它可以研究耳蜗内结构及代谢、生理过程在不同条件下的反应,进一步揭示耳蜗生理和病理,为诊断、治疗内耳疾病提供指导。畸变产物耳声发射具有高度的内在稳定性,允许反复测试和观察对比;且具有频率特异性,可以直接地了解耳蜗上 0.5 ~ 8 kHz 范围内的功能的正常与否。

以往的动物模型在耳蜗对电离辐射的敏感性方面存在争议^[2~5],但大多数的研究提示电离辐射所致的内耳损伤主要是一种迟发反应。较有代表性的研究报导,在国外有 Bohne 等^[5]的动物形态研究证实:常规分割剂量放射后 3 周耳蜗病变轻微,两年后加重;而国内杨新明等^[3]研究指出放射后 3 个月内耳变化处在早期阶段,听力损害轻,随着时间的推移,耳蜗功能和形态的损害逐渐加重。在放疗对耳蜗损害的临床研究观察中,一方面由于耳蜗解剖结构及功能的复杂性,另一方面是临床上缺乏一些无创的客观检测耳蜗功能的方法,所以多采用纯音测听、听性脑干电反应等方法来间接判断耳蜗

功能是否受损及其受损害的程度。但近年来,由于耳声发射具有快速、客观、简便、灵敏及无创等优点,且 DPOAE 因具有较为准确的频率定位的特点,目前多用于耳蜗功能完整性的监测,其敏感性优于纯音测听,可早期判断出耳蜗功能的损害。因此耳声发射在临床上已广泛用于耳蜗功能的监测。电离辐射后如果直接有大量的外毛细胞变性或缺失, DPOAE 呈消失的趋势,其幅值显著低于放疗前。DPOAE 可在一定条件下反映鼻咽癌患者放疗后的外毛细胞受损状况,提示受损的基底膜节段。这样,就可以及早发现耳蜗功能的损害,为临床防护及早期干预提供依据。本研究在鼻咽癌常规放疗后一年内的追踪观察中,未能检测到 DPOAE 的幅值有明显的变化,与纯音听阈的结果一致,这与以往的 Bohne 及杨新明的动物基础研究结果是基本一致的^[4,5]。这提示,该法有望作为一种快速、简便、客观、无创的方法应用于放疗后早期耳蜗功能损害的检测。

参考文献:

- [1] 姜泗长,顾瑞. 临床听力学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1999. 306.
- [2] 蒋爱云,苏振忠,朱兰才. 鼻咽癌放射治疗对患者中耳的影响[J]. 中山医科大学学报, 2000, 21(6): 470.
- [3] 杨新明,卢永德,陈忠. 电离辐射对内耳的迟发性损害[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1997, 32(4): 222.
- [4] Kim D T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system[J]. J Acoust Soc Am, 1978, 64(2): 1386.
- [5] Bohne B A, Marks J E, Glasgow G P. Delayed effects of ionizing radiation on the ear[J]. Laryngoscope, 1985, 95(5): 818.

(编辑 刘清海)

(上接第 432 页 from page 432)

- [6] 杨立业,惠国栋,赵文娟,等. 体外培养人类神经干细胞神经球中髓鞘的形成[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2002, 1(1): 47.
- [7] Svendsen C N, ter Borg M G, Armstrong R J E, et al. A new method for the rapid and long term growth of human neural precursor cells[J]. J Neurosci Methods, 1998, 85(2): 141.
- [8] Kaneko Y, Sakakihara S, Imai T, et al. Musashi: An evolutionally conserved marker for CNS progenitor cells including neural stem cells[J]. Dev Neurosci, 2000, 22(1-2): 139.
- [9] Gage F H. Mammalian neural stem cells[J]. Science, 2000, 287(5457): 1433.
- [10] Eriksson P S, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus[J]. Nat Med, 1998, 4(11): 1313.
- [11] Roy N S, Wang S, Jiang L, et al. In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus[J]. Nat Med, 2000, 6(3): 271.
- [12] Palmer T D, Schwartz P H, Gage F H, et al. Progenitor cells from human brain after death[J]. Nature, 2001, 411(6833): 42.

(编辑 刘清海)