

· 临床研究 ·

感音神经性聋患者失匹配负波特征分析[△]

马峰杰¹ 刘莎¹ 鲜军舫² 王振常² 郭连生³ 秦鹏民⁴
赵金萍⁴ 林思恩⁴ 宋雯⁵ 刘美玉⁵

【摘要】 目的 初步研究感音神经性聋患者短纯音刺激失匹配负波(mismatch negativity, MMN)的变化特征。方法 采用美国32导Neuroscan EEG/ERP记录系统对24例(48耳)听力正常受试者和7例(14耳)感音神经性聋患者进行MMN测试。采用经典Oddball模式,标准刺激和偏差刺激分别为500 Hz和1 000 Hz的短纯音测试两组受试者MMN,比较两组MMN潜伏期和波幅的差异。结果 感音神经性聋组MMN潜伏期为145.00±16.11 ms,与对照组130.45±7.31 ms相比,明显延长($P=0.009$),两组的波幅改变无统计学意义($P=0.908$)。而两组的波幅变异系数(CV%)均大于对应潜伏期的变异系数(CV%)。结论 感音神经性聋患者MMN的潜伏期明显延长,波幅变化不大。MMN潜伏期相对比较稳定,但波幅个体间差异较大。

【关键词】 感音神经性聋; 失匹配负波; 事件相关电位

【中图分类号】 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1006-7299(2009)01-0020-04

Mismatch Negativity in Patients with Sensorineural Hearing Loss

Ma Fengjie*, Liu Sha, Xian Junfang, Wang Zhenchang, Guo Liansheng,
Qin Pengmin, Zhao Jinping, Lin Sien, Song Wen, Liu Meiyu

(* Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital Affiliated with the Capital Medical University, Beijing, 100730, China)

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of mismatch negativity in sensorineural hearing loss (SNHL) patients. **Methods** Mismatch negativity(MMN) was recorded from 7 adults(14 ears) with hearing impairment and 24 normal hearing adults(48 ears) using American 32-channel Neuroscan EEG/ERP system. The standard (500 Hz tone burst) and deviant stimuli(1 000 Hz tone burst) were presented in an oddball paradigm and the MMN were recorded under a passive listening condition. The latencies and amplitudes of the two groups were compared. **Results** The peak latency of MMN in the SNHL group was 145.00±16.11 ms, which was significantly longer than that of 130.45±7.31 ms in the control group ($P=0.009$). In comparison with the control group, the MMN amplitude was unchanged in the SNHL group($P=0.908$). **Conclusion** The latency of MMN in SNHL group is significantly longer than that of the control group, but the amplitude changes slightly. The latency of MMN is relatively stable, but the amplitude of MMN is variable among individuals.

【Key words】 Sensorineural hearing loss; Mismatch negativity; Event related potentials

失匹配负波(mismatch negativity, MMN)是事件相关电位(event related potentials, ERP)的负性成分,潜伏期在100~200 ms,是对任何可分辨听觉

刺激(频率、强度以及持续时间)的反应^[1]。MMN与听觉皮质的初级听皮质和相关区域对刺激变化的处理有关,可以客观反映听觉皮质的功能状态。目前,在听力学领域,MMN已经在评估助听器、人工耳蜗植入、听觉训练效果方面显示出了良好的应用前景^[2,3]。这些研究进行了听觉干预(包括佩带助听器以及人工耳蜗植入等)后行为测听与MMN之间的关系研究。为了研究听觉干预前后MMN波形之间的关系,从而在听觉干预前就能根据MMN波形对干预后效果进行预测,本研究旨在观察分析感音神经性聋(sensorineural hearing loss, SNHL)对MMN的影响。

△ 北京市自然科学基金(7062019)、北京市教育委员会科技发展计划面上项目(KM 200710025020)、高等学校博士学科点专项科研基金(20060025002)、北京市科技新星计划(B类)2004-B-31、北京市自然科学基金(7082026)资助

1 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科(北京100730); 2 首都医科大学附属北京同仁医院放射科; 3 北京市耳鼻咽喉科研究所; 4 中国科学院心理研究所; 5 北京市第一聋人学校

作者简介:马峰杰,男,回族,河南人,硕士研究生,研究方向:听力学。

通讯作者:刘莎(Email: Liusha_ls@sohu.com)

1 资料与方法

1.1 测试对象 患者组: 7 例(14 耳) 中重度、重度感音神经性聋(SNHL) 患者, 均来自北京市第一聋哑学校, 男 5 例, 女 2 例; 平均年龄 18.7 ± 0.76 岁。

对照组: 24 例(48 耳) 正常受试者, 男 11 人, 女 13 人, 平均年龄 23.5 ± 2.13 岁, PTA 平均听阈均小于 20 dB HL(250~ 8 000 Hz)。

所有测试对象鼓室导抗图均为 A 型(单峰, 在 226 Hz 探测音下鼓室压范围在 ± 50 daPa), 均无耳科和其它全身疾病史。

1.2 测试方法 使用美国 32 导 Neuroscan EEG/ERP 测试仪, 测试在中国科学院心理研究所国家重点实验室进行, 符合 GB/T 16403(1996) 的隔声电屏蔽室标准。测试时患者取坐位, 全身放松, 保持安静、清醒, 令受试者看带字幕无声电影, 分散注意力, 不关注所给刺激声。采用被动 Oddball 模式, 标准刺激和偏差刺激呈现概率分别为 90% 和 10%, 偏差刺激随机出现。双耳给声, 刺激为短纯音, 刺激间隔 500 ms, 分析时间 500 ms。标准刺激是 500 Hz 短纯音, 偏差刺激是 1 000 Hz 短纯音, 持续时间 30 ms, 上升和下降时间均为 10 ms。正常受试者给声强度为 60 dB nHL, 感音神经性聋患者给声强度为阈上 40 dB 或给最大输出强度 120 dB SPL。所有受试者对刺激声未出现任何不适反应。记录前要求受试者清洗头皮, 然后佩戴 32 导连电极帽, 记录电极位置包括 FP1、FP2、F7、F3、FZ、F4、F8、FT7、FC3、FCZ、FC4、FT8、T7、C3、CZ、C4、T8、TP7、CP3、CPZ、CP4、TP8、T5、P3、PZ、P4、T6、O1、OZ、O2、HEO、VEO(图 1), 前额正中央(Fpz) 接地, 鼻尖置参考电极, 左眼眶上下置垂直眼电极, 左右眼眶外侧置水平眼电极, 记录眼电, 以便进行离线分析时去除眼球运动产生的肌电。极间电阻小于 10 k Ω , 增益 50.0 k。

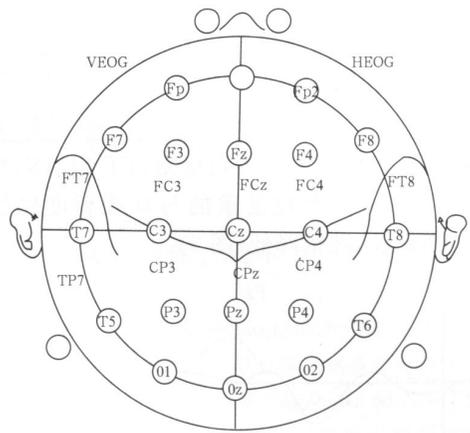


图 1 Neuroscan Quik-Cap32 导电极帽电极排列示意图

1.3 数据分析

对记录到的原始 EEG 数据做离线分析, 依次为: 直流偏移校正(offset correct, DC)、去除眼电(EOG)、脑电分段(epoch)、基线校正(baseline correct)、数字滤波(filter), 再次基线校正, 去除伪迹(artifact rejection), 叠加平均(average)。滤波带通 1.0~ 15.0 Hz(24 dB/octave), 刺激速率 2 次/秒。标准刺激诱发的反应叠加 900 次, 偏差刺激诱发的反应叠加 100 次, 用偏差刺激的波形减去标准刺激的波形, 将所得波形中峰潜伏期位于 100~ 200 ms 的最大负波确定为 MMN, 以 Fz 点记录的 MMN 为基本分析波形, 标定后显示潜伏期, 计算振幅。

1.4 统计学分析

数据用 SPSS 11.5 软件处理。所有数据均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用两独立样本秩和检验。

2 结果

2.1 正常受试者左右耳平均听阈和感音神经性聋患者双耳听阈见表 1

表 1 正常受试者左右耳平均听阈和感音神经性聋患者双耳听阈(dB HL)

测试对象	250 Hz		500 Hz		1 000 Hz		2 000 Hz		4 000 Hz		8 000 Hz	
	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右
正常受试者	7.5	7.5	4.0	5.0	4.5	4.5	3.8	3.4	3.6	3.8	4.4	4.6
感音神经性聋患者												
N1	50	50	60	50	55	65	65	65	65	65	80	100
N2	50	60	55	55	60	70	85	90	100	100	100	120
N3	75	75	75	75	65	65	115	115	90	110	110	110
N4	65	75	75	80	85	90	95	100	95	100	100	100
N5	80	70	85	80	85	90	100	100	115	110	120	120
N6	85	85	80	80	85	105	105	105	120	120	120	120
N7	80	90	90	90	85	95	110	110	120	120	120	120

2.2 SNHL 组 MMN 潜伏期均比对照组明显延长, 两组比较差异有显著统计学意义($P = 0.009$)。SNHL 组 MMN 波幅平均值比对照组略降低(图

2), 但两组比较差异无显著统计学意义($P = 0.908$)。两组中波幅的变异系数(CV%) 均大于对应潜伏期的变异系数(CV%)(表 2)。

表 2 感音神经性聋组和对照组失匹配负波潜伏期及波幅比较

组别	耳数 (耳)	潜伏期(ms)	波幅(μ V)
		/ 变异系数(CV%)	/ 变异系数(CV%)
耳聋组	14	145.00 \pm 16.11/1.11	3.94 \pm 1.57/64.3
对照组	48	130.45 \pm 7.31/5.62	4.13 \pm 2.64/39.25

2.3 SNHL 组所有受试者均检测到了 MMN, 检出率 100%。其中耳聋程度重的与耳聋程度轻的相比, 潜伏期延长, 波幅降低(图 3)。

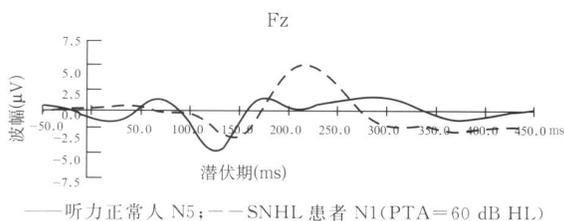


图 2 一例听力正常人与一例 SNHL 患者在给声强度为阈上 40 dB 时 MMN 波形

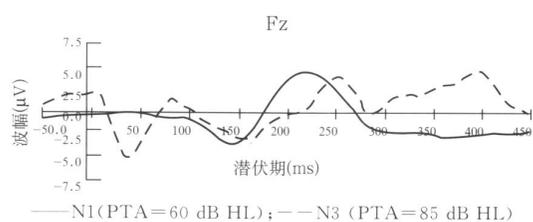


图 3 SNHL 患者听力损失分别为 60 dB HL 和 85 dB HL 时 MMN 波形

3 讨论

中重度或重度感音神经性聋患者听觉输入较少或听觉输入明显减少, 由此导致听中枢发生了可塑性改变, 虽然目前还没有公认的结论, 但很多文献报道了听中枢结构和功能及其与枕叶、额叶等脑皮质的联系发生了重组改变, 这些改变对于患者的预后以及康复策略的实施会产生重要的影响^[4-12], 因此, 深入研究感音神经性聋患者脑皮质的可塑性和重组改变具有非常重要的意义。不少文献报道了感音神经性聋患者听皮质结构改变的情况, 由于结构改变程度不同, 结果存在争议, 因此听皮质功能成为了研究的热点, 并取得了不少令人振奋的结果。目前, 研究感音神经性聋听皮质功能的方法主要有正电子发射断层显像 (positron emission computerized, PET)、脑磁图 (magnetoencephalography, MEG)、功能磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、ERP、信号传导和电极插入到皮质直接测量等。PET 结果可靠, 但时间和空间分辨率较差且有放射性损害; MEG 时间分辨率较高, 但空间分辨率不高且对检测场地要求高; fMRI 空间分辨率高, 但时间分辨率相对较差; 信号传导和电极插入到皮质直接测量方法为有创性方法, 一般只用于动物实验; 虽然像其他电生理检测方法一样, ERP 也容易受外界干扰, 但其时间分辨率高, 测试时间

短, 实施刺激容易, 因此, ERP 已被广泛用于听觉皮质功能的研究。本研究的结果初步显示, 感音神经性聋对大脑听觉皮质分辨及检测声音刺激的时间、程度和位置都有一定的影响, 这种影响依赖于听力损失的程度以及听觉皮质对声音处理功能的水平。

MMN 是一系列重复的、性质相同的“标准刺激”(standard stimulus) 中具有任何可辨别差异的“偏差刺激”(deviant stimulus) 诱发的脑电反应, 用偏差刺激诱发的负波减去标准刺激诱发的负波, 剩余的负波即为 MMN^[13]。与神经复合动作电位 (compound nerve action potential, CAP) 和听性脑干反应 (auditory brainstem response, ABR) 相比, MMN 与言语感知联系更紧密。MMN 作为一个客观指标可以用来研究人对声音刺激的分辨能力以及言语感知能力。CAP 和 ABR 高度依赖神经的同步化, 反映轴突动作电位的传导量; MMN 也要求神经排放的同步性, 但不像 CAP 和 ABR 依赖程度那么高。因此, 当听觉传入神经系统功能异常 (如同步功能不良), CAP 和 ABR 已消失时仍可能记录到 MMN^[14]。

本研究 SNHL 组患者均可引出 MMN, 但 SNHL 组潜伏期较对照组延长, 显示 SNHL 患者虽听力损失比较严重, 听觉皮质仍可觉察、识别和分辨刺激; 重度 SNHL 患者的听觉皮质功能对刺激信息的“自动加工”过程较听力正常人具有延迟。

以往研究表明^[15] MMN 的振幅将随着听觉损失程度的增大而减低, 本研究显示两组 MMN 振幅无显著性差异, 这与 SNHL 组样本量较小, MMN 振幅个体间的变异较大有关, 需要进一步扩大样本量了解听力损失对 MMN 振幅的影响。

由于 MMN 易受多方面因素的干扰, 包括受试者的注意状态以及配合程度等, 本研究所选择 SNHL 组受试者均为语前聋成年人, 在测试中能较好配合和集中精力, 得到的 MMN 结果比较可靠。通过了解成年语前聋患者听觉皮质功能状态, 可预测重度感音神经性聋患者人工耳蜗植入术后康复效果, 为扩大语前聋成人手术适应症提供客观检查依据; 同时可以为进一步探索儿童 MMN 的测试方法提供经验。

4 参考文献

- Näätänen R. Mismatch negativity (MMN): perspectives for application [J]. International Journal of Psychophysiology, 2000, 37: 3.
- Roman S, Canévet G, Marquis P, et al. Relationship between auditory perception skills and mismatch negativity recorded in free field in cochlear-implant users [J]. Hearing Research, 2005, 201: 10.

青海省部分聋校学生线粒体 DNA 12SrRNA A1555G 和 GJB2 基因突变筛查报告*

惠培林¹ 郭玉芬¹ 鲍晓林¹ 刘晓雯¹ 王大勇² 韩明琨² 周瑜³ 赵翠³ 王秋菊^{2,3}

【摘要】 目的 通过对青海省三所聋校非综合征型耳聋(nonsyndromic hearing impairment, NSHI) 学生线粒体 DNA12SrRNA A1555G 突变和 GJB2 基因突变的调查研究,在分子水平了解青海省非综合征型感音神经性聋发生的病因及其特点。方法 采集青海省特殊教育学校、西宁市聋哑学校和乐都县职业教育学校共 278 例 NSHI 患者血样,提取基因组 DNA,多聚酶链反应扩增线粒体 DNA 和 GJB2 基因目的片段,Alw 261 限制性内切酶检测 A1555G 点突变,对酶切阳性病例和全部的 GJB2 基因的 PCR 产物进行 DNA 测序。结果 278 例感音神经性聋患者中 16 例(5.76%) 存在线粒体 DNA12SrRNA A1555G 点突变;6 例(2.16%) 为 GJB2 235delC 纯合突变,21 例(7.55%) 为 GJB2 235delC 杂合及复合杂合突变,其中 235delC 是 GJB2 基因致病突变的主要形式,占 88.90%(24/27)。结论 线粒体 DNA12SrRNA A1555G 点突变和 GJB2 基因突变在青海省耳聋人群中的发生率较高,通过其突变筛查可以有效避免高危人群出现耳聋。

【关键词】 耳聋; GJB2 基因; 线粒体 DNA; 突变

【中图分类号】 R764.44 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1006-7299(2009)01-0023-04

* 国家 863 项目(2006AA02Z181)、国家自然科学基金面上项目(30470956, 30572016, 30672310& 30771857)、高等学校全国优秀博士学位论文作者专项资金资助项目(200463)、军队“十一五”杰出人才项目(06J018)、北京市科技计划重大项目(D0906005040291)、国家 973 项目(2007CB507400)以及北京市重大专项课题项目(07G1014)、国家“十一五”科技支撑计划(2006BA102B06& 2007BA118B12)、甘肃省中青年基金课题(3YS061-A25-012)、兰州大学医学科研基金(LZU YX200643)联合资助

1 兰州大学第二医院耳鼻咽喉-头颈外科(兰州 730030); 2 解放军总医院耳鼻咽喉-头颈外科、解放军耳鼻咽喉研究所; 3 国家人类基因组北方研究中心

作者简介:惠培林,男,甘肃人,医学硕士,主要从事遗传性聋的分子遗传机制和临床研究。

通讯作者:王秋菊(Email: wqcr@263.net)

- 3 Singh S, Liasis A, Rajput K, et al. Event related potentials – are they useful in paediatric cochlear implant patients[J]. *Clinical Otolaryngology*, 2006, 31: 248.
- 4 Lee HJ, Giraud AL, Kang E, et al. Cortical activity at rest predicts cochlear implantation outcome[J]. *Cereb Cortex*, 2007, 17: 909.
- 5 Sur M, Rubenstein JL. Patterning and plasticity of the cerebral cortex[J]. *Science*, 2005, 310: 805.
- 6 Green KM, Julian PJ, Hastings DL, et al. Auditory cortical activation and speech perception in cochlear implant users: effects of implant experience and duration of deafness[J]. *Hearing Research*, 2005, 205: 184.
- 7 Middlebrooks JC, Bierer JA, Snyder RL. Cochlear implants: the view from the brain[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2005, 15: 488.
- 8 Sharma A, Dorman MF, Kral A. The influence of a sensitive period on central auditory development in children with unilateral and bilateral cochlear implants[J]. *Hearing Research*, 2005, 203: 134.
- 9 Pantev C, Dinnesen A, Ross B, et al. Dynamics of auditory plasticity after cochlear implantation: a longitudinal study[J]. *Cerebral Cortex*, 2006, 16: 31.
- 10 Kral A, Tillein J, Heid S, et al. Cochlear implants: cortical plasticity in congenital deprivation[J]. *Progress in Brain Research*, 2006, 157: 283.
- 11 Sharma A, Dorman MF. Central auditory development in children with cochlear implants: clinical implications[J]. *Advances in Otorhinolaryngology*, 2006, 64: 66.
- 12 Kral A. Unimodal and cross-modal plasticity in the deaf auditory cortex[J]. *International Journal of Audiology*, 2007, 46: 479.
- 13 Näätänen R, Gaillard AWK, Mantysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted[J]. *Acta Psychologica*, 1978, 42: 313.
- 14 郭明丽,周娜,兰兰,等. 听神经病患者失匹配负波特征与言语识别率的关系[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2006, 14: 16.
- 15 Oates PA, Kurtzberg D, Stapells DR. Effects of sensorineural hearing loss on cortical event-related potential and behavioral measures of speech-sound processing[J]. *Ear and Hearing*, 2002, 23: 399.

(2008-05-07 收稿)

(本文编辑 李翠娥)