DOI:10.16016/j.2097-0927.202107169

Graves 病患者的听力损失与发病机制探讨

胡晓霞[1],王海东[2],李 洁[1],刘 霞[1],党 静[1],竺 晶[1],段 磊[3],何继瑞[1],刘晓雯[3] 730030 兰州,兰州大学第二医院:老年病科[1],耳鼻喉科[3];730050 兰州,甘肃省肿瘤医院麻醉科[2]

[摘要] **目的** 研究 Graves 病患者的听力损失情况,探索可能的发病机制。**方法** 纳入 2019 年 9 月至 2021 年 3 月在兰州大学第二医院门诊和住院部初诊的 39 例 Graves 病患者和 22 名健康对照受试者。HHIE-S 量表初步评估受试者有无自觉听力损失,同时进行甲状腺激素和 TRAB 水平检测、纯音测听和声导抗检查,判断听力损失和激素水平及 TRAB 的相关性。**结果** HHIE-S 量表显示 39 例 Graves 病患者自觉听力损失 17 例(43.6%),纯音听阈阈值升高 23 例(59.0%);所有受试者左右耳平均听阈无统计学差异;比较 Graves 病组和对照组在不同频率的阈值,除 1 000 Hz 外的其他频率 Graves 病组听阈显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);在 4 000 和 8 000 Hz 频率时 Graves 眼病组阈值明显高于 Graves 非眼病组($P<0.01$);Graves 病患者纯音听阈与甲状腺激素和 TRAB 无明显相关性。**结论** Graves 病患者除 1 000 Hz 频率外,其余各检测频率均存在阈值升高而无明显自觉听力损失,合并 Graves 眼病时 4 000 和 8 000 Hz 高频听力损失更明显。

[关键词] Graves 病;听力损失;纯音测听;Graves 眼病
[中图法分类号] R581.1; R764.04 [文献标志码] A

Hearing loss and pathogenesis in Graves' disease

HU Xiaoxia[1], WANG Haidong[2], LI Jie[1], LIU Xia[1], DANG Jing[1], ZHU Jing[1], DUAN Lei[3], HE Jirui[1], LIU Xiaowen[3]
[1]Department of Geriatrics, [3]Department of Otolaryngology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province, 730030; [2]Department of Anesthesiology, Gansu Tumor Hospital, Lanzhou, Gansu Province, 730050, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the hearing loss of Graves patients and explore the possible pathogenesis. **Methods** A total of 39 Graves patients and 22 healthy control subjects who were initially admitted to the outpatient and inpatient departments of our hospital from September 2019 to March 2021 were enrolled in this study. Hearing Handicap Inventory Screening Version (HHIE-S) was used to assess whether the subjects had conscious hearing loss. Meanwhile, thyroid hormone and thyrotropin receptor antibody (TRAb) levels were detected, and pure tone audiometry and acoustic conductance were performed to judge the correlations of hearing loss with the hormone and TRAb levels. **Results** HHIE-S scale showed that 17 cases (43.6%) of 39 Graves patients had hearing loss, and 23 cases (59.0%) had increased pure tone threshold. There was no statistical difference in the average auditory threshold of all subjects. The hearing threshold was significantly higher in the Graves group than the healthy control group at frequencies other than 1 000 Hz ($P<0.05$). At 4 000 Hz and 8 000 Hz, the thresholds of Graves eye disease group was significantly higher than that of Graves non-eye disease group ($P<0.01$). No significant correlation was found of pure tone threshold with thyroid and TRAb levels in Graves patients. **Conclusion** Graves patients have no obvious conscious hearing loss at all detection frequencies except 1 000 Hz, and the high-frequency hearing loss at 4 000 Hz and 8 000Hz is more obvious in those with Graves eye disease.

[**Key words**] Graves' disease; hearing loss; pure tone audiometry; Graves' ophthalmopathy

Supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (20JR10RA750). Corresponding author: LIU Xiaowen, E-mail: lxw770012@126.com

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(20JR10RA750)
[通信作者] 刘晓雯,E-mail:lxw770012@126.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

甲状腺激素对听力的发育至关重要[1-2],听力损失通常与甲状腺激素异常有关。弥漫性毒性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症(Graves 病)作为常见的甲状腺疾病,以循环中高浓度甲状腺激素引起全身多系统损害为特点,由于患者在听觉方面的关注程度相对较低,临床上对 Graves 病与听力损失关系的研究比较少。本课题组收集 2019 年 9 月至 2021 年 3 月门诊和住院部初诊的甲状腺功能异常患者的临床和听力学资料,以期探索 Graves 病患者听力损失表现形式、甲状腺激素与听力损害之间的关系及其可能的发病机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准 选取 2019 年 9 月至 2021 年 3 月在兰州大学第二医院接受治疗的资料完整、签署知情同意书的新诊断 Graves 病患者为研究对象。研究通过兰州大学第二医院医学伦理委员会审核批准(审批号:2020A-039)。患者纳入诊断标准均符合中华医学会内分泌学分会制定的"甲状腺机能亢进症临床诊断标准"、"Graves 病的诊断标准"和"Graves 眼病诊断标准"[3-4]。Graves 病诊断标准:①高代谢症状和体征;②血清甲状腺激素水平升高,TSH 水平降低;③甲状腺弥漫性肿大(触诊和超声检查证实);④眼球突出和其他浸润性眼征;⑤胫前黏液性水肿;⑥TRAb、TPOAb 阳性。在以上标准中①-③项为诊断必备条件,④-⑥项为诊断辅助条件。Graves 眼病诊断标准:(1)如有眼睑退缩,合并下列客观检查证据之一即可确诊:①甲状腺功能异常或调节异常;②眼球突出;③视神经功能障碍;④CT 检查眼外肌受累。(2)如无眼睑退缩,必须有甲状腺异常或调节异常合并以下临床特征中一项:①眼球突出;②视神经功能障碍;③CT 检查眼外肌受累。所有入组的 Graves 病患者依据 Graves 眼病诊断标准分为 Graves 眼病组和 Graves 非眼病组。

1.1.2 排除标准 ①既往有甲状腺疾病史患者,如 Graves 病、桥本甲状腺炎等;②严重的肝肾、心脏及其他全身疾病、肿瘤等;③有明确导致内耳损伤的病因,如感染、噪声、遗传性耳聋家族史、药物等因素;④耳内镜检查显示鼓膜穿孔或其他鼓膜完整的中耳病变;⑤颞骨、听神经或脑部占位性病变;⑥耳部外伤、手术及脊柱四肢等骨、关节外伤手术史;⑦声导抗显示为 C 型或 B 型鼓室曲线,纯音测听结果显示气骨导差大于 5 dBHL;⑧其他原因引起类似的眼部体征。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料 问卷调查受试者基本信息,记录患者性别、年龄、病程、有无主观耳科症状。

1.2.2 内分泌及相关检查 所有研究对象禁食 12 h,次日空腹采集静脉血 2~6 mL,采用日立 7600 型全自动生化分析仪测定生化指标,采用放射免疫法测定促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、血清总甲状腺素(TT_4)、血清总三碘甲状原氨酸(TT_3)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO)、甲状腺球蛋白(TG)、甲状腺球蛋白抗体(ATG)和促甲状腺受体抗体(TRAB)。

1.2.3 HHIE-S 量表评判是否有听力损失 所有 Graves 病患者在纯音听阈测试前由固定听力技师行 HHIE-S 量表评分。HHIE-S 量表共 10 项内容,包括情绪和情景问题,各 20 分,回答"不"为 0 分,"有时候"为 2 分,"是"为 4 分;根据美国言语听力协会(American Speech Language Hearing Association,ASHA)听力筛查指南,得分>8 分为存在听力障碍。

1.2.4 听力学检查 纯音测听:采用 Conera 型纯音听力计(丹麦 Madsen 公司)在隔音室测试双耳纯音听阈。测试方法采用降 10 升 5 法。测试双耳气导(125~8 000 Hz)和骨导(250~4 000 Hz)阈值。所有患者均在标准隔声室内完成,环境噪音≤30 dB(A),听力计已校准。听力损失诊断标准:①任一频率听力阈值>25 dB HL 则认为存在听力损失;②患者任意一耳在 125、250 平均听阈高于 25 dB HL 定义为低频听力损失(PTA1);任意一耳在 500、1 000、2 000 平均听阈高于 25 dB HL 定义为中频听力损失(PTA2);任意一耳在 4 000、8 000 Hz 平均听阈高于 25 dB HL 定义为高频听力损失(PTA3);③平均听力损失评价参照世界卫生组织 1997 年标准[5]。

1.2.5 声导抗测听 测试采用美国 GSI 公司 Tymp-Star 综合中耳分析仪测定。声导抗测听测试音为 226 Hz 探测音,分别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。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,不符合正态分布用中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal Walls H 检验。计数资料用 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。Graves 病患者纯音测听阈值与甲状腺激素及 TRAB 的相关性采用 Pearson 相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者一般资料

共纳入符合标准的新诊断 Graves 病患者 39 例,年龄(41.51±14.14)岁,病程(1.38±2.34)年,合并突眼 19 例(48.7%),HHIE-S 量表听力损失 17 例(43.6%),纯音测听听力损失例 23 例(59.0%);其中男性 14 例,HHIE-S 量表听力损失 7 例(50.0%),纯音测听听力损失 12 例(85.7%),女性例 25 例,HHIE-S 量表听力损失的 10 例(40.0%),纯音测听听力损失 11 例(44.0%);Graves 眼病 19 例,HHIE-S 量表听力损失 12 例(63.2%),纯音测听听力损失 14 例(73.7%),Graves 非眼病 20 例,HHIE-S 量表听力损失 5 例(25.0%),纯音测听听力损失 9 例(45.0%)。健康对照组 22 例,男性 13 例,女性 9 例,年龄(40.05±13.90)岁,HHIE-S 量表无听力损失。

2.2 健康对照组和 Graves 病组年龄、性别构成比和甲状腺激素及 TRAB 水平比较

Graves 病组和健康对照组在年龄及性别构成上无统计学差异,Graves 病组甲状腺激素及 TRAB 水平明显高于健康对照组($P<0.01$),见表 1。

表 1 Graves 病组和健康对照组一般资料比较(例,$\bar{x}\pm s$)

指标	Graves 病($n=39$)	对照组($n=22$)	P 值
年龄	41.51±14.14	40.05±13.90	0.697
男/女	14/25	13/9	0.080
FT3/pmol·L^{-1}	21.80±9.61	4.04±1.11	<0.001
FT4/pmol·L^{-1}	71.76±52.39	15.24±3.25	<0.001
TT3/nmol·L^{-1}	7.56±3.93	2.03±0.48	<0.001
TT4/nmol·L^{-1}	281.50±99.37	94.81±24.16	<0.001
TSH/μU·mL^{-1}	0.01±0.05	1.85±0.89	<0.001
TPO/U·mL^{-1}	936.38±506.27	33.45±11.61	<0.001
TG/ng·mL^{-1}	72.65±107.20	28.50±14.81	0.015
ATG/U·mL^{-1}	194.53±205.56	26.05±11.71	<0.001
TRAB/U·L^{-1}	14.38±7.74	0.91±0.26	<0.001

2.3 Graves 眼病和 Graves 非眼病组临床资料、甲状腺激素及 TRAB 检测结果比较

Graves 眼病和 Graves 非眼病组在年龄、性别构成、病程、甲状腺激素及 TRAB 水平方面无统计学差异,但 Graves 眼病组无论是在自觉听力损失还是纯音测听听力损失均显著高于 Graves 非眼病组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 Graves 眼病和 Graves 非眼病组一般资料比较

指标	Graves 眼病($n=19$)	Graves 非眼病($n=20$)	P 值
男/女(例)	6/13	8/12	0.584
年龄[a]/岁	38.10±16.22	45.11±10.86	0.121
病程[a]/年	1.18±2.20	1.59±2.53	0.593
自觉听力损失[例(%)]	12(63.2)	5(25.0)	0.016
听力损失[例(%)]	14(73.7)	9(45.0)	0.049
FT3[a]/pmol·L^{-1}	20.28±10.52	23.40±8.53	0.315
FT4[a]/pmol·L^{-1}	70.93±60.36	72.62±44.13	0.921
TT3[a]/nmol·L^{-1}	6.89±4.12	8.26±3.70	0.283
TT4[a]/nmol·L^{-1}	254.47±109.69	309.95±80.50	0.079
TSH[a]/uU·mL^{-1}	0.01±0.01	0.02±0.07	0.382
TPO[a]/U·mL^{-1}	898.91±534.32	975.82±486.34	0.642
TG[a]/ng·mL^{-1}	37.34±50.40	109.81±136.89	0.041
ATG[a]/U·mL^{-1}	161.06±186.27	229.76±223.67	0.303
TRAB[a]/U·L^{-1}	13.38±8.02	15.43±7.50	0.416

a:数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示

2.4 Graves 眼病组与 Graves 非眼病组患者左右耳纯音听阈结果比较

Graves 眼病组与 Graves 非眼病组左右耳听阈在各频率都无统计学差异,听力损失患者均为双侧对称性感音神经性听力下降。见表 3。

2.5 Graves 眼病、非眼病组和健康对照组纯音听阈比较

Graves 病组在 1 000 Hz 纯音听阈与对照组无统计学差异,在 125、250、500、2 000、4 000、8 000 Hz 频率下显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),在 4 000 和 8 000 Hz 频段 Graves 眼病组听力损害高于 Graves 非眼病组($P<0.01$)。见表 4。

2.6 Graves 病患者纯音测听阈值与甲状腺激素及 TRAB 相关性比较

左右耳纯音测听结果与 FT3、FT4、TT3、TT4、TRAB 之间无显著相关性,见表 5。

2.7 Graves 病患者病程对不同频率听阈听力的影响

不同频率纯音听阈在病程<1 年和≥1 年的 Graves 病中无统计学差异,见表 6。

2.8 Graves 眼病和 Graves 非眼病组纯音听阈测试结果比较

Graves 眼病和 Graves 非眼病组在 125 和 250 Hz 的低频,500、1 000 及 2 000 Hz 的中频听力损失方面无统计学差异,但在 4 000 及 8 000 Hz 的高频方面存在统计学差异($P<0.05$),Graves 眼病组在高频的听力损失显著高于 Graves 非眼病组,见表 7。

表 3 Graves 眼病组与非 Graves 眼病组患者左右耳纯音听阈测试结果比较(dB HL)

频率/Hz	Graves 眼病(n=19)			Graves 非眼病(n=20)		
	左耳	右耳	P 值	左耳	右耳	P 值
125	20.0(15.0~30.0)	25.0(15.0~30.0)	0.882	22.5(15.0~30.0)	20.0(15.0~30.0)	0.661
250	20.0(15.0~30.0)	20.0(10.0~30.0)	0.756	20.0(15.0~25.0)	17.5(15.0~25.0)	0.320
500	15.0(15.0~25.0)	15.0(10.0~25.0)	0.869	15.0(10.0~25.0)	15.0(10.0~25.0)	0.761
1 000	15.0(10.0~25.0)	15.0(10.0~25.0)	0.581	15.0(10.0~20.0)	12.5(10.0~20.0)	0.945
2 000	20.0(10.0~25.0)	15.0(10.0~20.0)	0.279	15.0(10.0~20.0)	15.0(10.0~20.0)	0.945
4 000	20.0(15.0~35.0)	20.0(15.0~25.0)	0.376	15.0(10.0~25.0)	12.5(10.0~25.0)	0.869
8 000	30.0(20.0~50.0)	40.0(20.0~55.0)	0.860	20.0(10.0~25.0)	15.0(10.0~25.0)	0.721
PTA1	20.0(12.5~30.0)	22.5(12.5~30.0)	0.977	20.0(15.0~30.0)	17.5(15.0~30.0)	0.421
PTA2	16.7(13.3~26.7)	16.7(13.3~23.3)	0.780	15.0(10.0~19.6)	15.0(10.0~22.9)	0.946
PTA3	25.0(20.0~45.0)	25.0(15.0~40.0)	0.520	15.0(10.0~25.0)	15.0(10.0~27.5)	0.693

表 4 健康对照组、Graves 眼病和 Graves 非眼病组纯音听阈比较(dB HL)

频率/Hz	健康对照组				Graves 眼病				Graves 非眼病				P 值
	最小值	最大值	平均值	标准差	最小值	最大值	平均值	标准差	最小值	最大值	平均值	标准差	
125	10.0	25.0	15.6	4.6	10.0	50.0	23.0[a]	10.2	5.0	40.0	22.4[a]	9.1	<0.001
250	5.0	25.0	13.4	5.5	5.0	40.0	21.3[a]	9.3	5.0	40.0	19.8[a]	7.8	<0.001
500	5.0	25.0	12.4	5.5	10.0	35.0	18.6[a]	7.9	5.0	35.0	16.9[a]	7.8	0.001
1 000	1.0	25.0	13.3	5.1	5.0	45.0	18.7	10.1	0.0	35.0	15.0	8.2	0.067
2 000	5.0	25.0	13.2	5.6	5.0	60.0	19.1[a]	10.9	0.0	50.0	16.1[a]	11.4	0.033
4 000	0.0	20.0	12.4	5.4	0.0	65.0	22.6[a]	13.1	0.0	70.0	19.8[b]	18.4	0.001
8 000	0.0	20.0	11.4	4.4	10.0	70.0	35.4[a]	18.7	5.0	75.0	23.5[ab]	19.8	<0.001
PTA1	7.5	25.0	14.5	4.9	7.5	45.0	22.3[a]	9.6	5.0	35.0	21.1[a]	8.2	<0.001
PTA2	5.0	23.3	13.0	4.6	8.3	41.7	19.1[a]	9.1	1.7	38.3	16.0	8.3	0.006
PTA3	0.0	20.0	11.9	4.5	5.0	65.0	29.3[a]	14.9	5.0	67.5	21.6[ab]	18.5	<0.001

a:P<0.05,与健康对照组比较;b:P<0.05,与 Graves 眼病比较

表 5 Graves 病患者纯音测听阈值与甲状腺激素及 TRAB 相关性(dB HL)

频率/Hz	FT3		FT4		T3		T4		TSH		TRAB	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
125	−0.039	0.736	0.020	0.863	0.029	0.804	0.033	0.773	0.409	<0.001	0.044	0.702
250	−0.008	0.942	−0.010	0.930	0.050	0.665	0.074	0.519	0.313	0.005	0.007	0.954
500	−0.107	0.353	−0.189	0.097	−0.133	0.246	−0.033	0.774	0.338	0.003	0.029	0.799
1 000	0.014	0.902	−0.096	0.402	−0.039	0.732	0.096	0.402	0.111	0.335	0.044	0.700
2 000	−0.141	0.220	−0.153	0.181	−0.229	0.044	−0.093	0.417	0.117	0.307	−0.041	0.718
4 000	−0.179	0.116	−0.237	0.037	−0.192	0.092	0.003	0.179	−0.022	0.848	0.026	0.818
8 000	0.061	−0.595	0.038	0.739	0.017	0.882	0.179	0.117	−0.062	0.588	0.215	0.058
PTA1	−0.050	0.661	−0.022	0.852	0.006	0.958	0.016	0.887	0.380	0.001	0.044	0.700
PTA2	−0.098	0.394	−0.169	0.140	−0.167	0.143	−0.034	0.770	0.187	0.101	0.013	0.908
PTA3	−0.052	0.650	−0.093	0.419	−0.086	0.456	0.099	0.388	−0.048	0.678	0.141	0.219

表 6 Graves 病患不同病程与听力损失相关性(dB HL)

病程	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1 000 Hz	2 000 Hz
>1 年	25.0(15.0~30.0)	20.0(15.0~30.0)	17.5(15.0~25.0)	15.0(10.0~23.8)	17.5(10.0~25.0)
<1 年	20.0(15.0~30.0)	20.0(15.0~25.0)	15.0(10.0~20.0)	15.0(10.0~25.0)	15.0(10.0~20.0)
P 值	0.306	0.199	0.066	0.464	0.364
病程	4 000 Hz	8 000 Hz	PTA1	PTA2	PTA3
>1 年	20.0(10.0~28.8)	20.0(11.3~37.5)	22.5(15.0~30.0)	17.5(11.7~25.9)	20.0(11.3~37.5)
<1 年	15.0(10.0~26.3)	25.0(10.0~50.0)	18.8(12.5~27.5)	15.0(10.0~23.3)	20.0(10.0~42.5)
P 值	0.427	0.424	0.217	0.223	0.907

表 7 Graves 眼病和 Graves 非眼病组听力损失比较(dB HL)

组别	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1 000 Hz	2 000 Hz
Graves 眼病	22.5(15.0~30.0)	20.0(15.0~30.0)	15.0(12.5~25.0)	15.0(10.0~25.0)	17.5(10.0~25.0)
Graves 非眼病	20.0(15.0~30.0)	20.0(15.0~25.0)	15.0(10.0~25.0)	15.0(10.0~20.0)	15.0(10.0~20.0)
P 值	0.976	0.487	0.431	0.122	0.129
组别	4 000 Hz	8 000 Hz	PTA1	PTA2	PTA3
Graves 眼病	20.0(17.5~25.0)	32.5(20.0~50.0)	21.3(12.5~30.0)	16.7(13.3~23.3)	25.0(17.5~42.5)
Graves 非眼病	12.5(10.0~25.0)	17.5(10.0~25.0)	20.0(15.0~29.4)	15.0(10.0~21.7)	15.0(10.0~24.4)
P 值	0.040	0.002	0.771	0.154	0.005

3 讨论

KAHALY 等[6]发现 Teprotumumab 单抗治疗成人甲状腺眼病时出现听力损失;丁利等[7]报道了 1 例 Graves 病患者丙硫氧嘧啶治疗过程中导致突发性听力障碍的病例;BERKER 等[8]纳入了 22 名 Graves 病患者和 22 名健康对照组,发现 Graves 病组的听力阈值在所有频率下均显著高于健康对照组,且以高频听力损失为主。本研究发现,与健康对照组相比,Graves 病听力损失患者的左右耳平均听阈没有统计学差异,呈对称性感音神经性听力损失,听力损失主要集中在 125、250、500、2 000、4 000、8 000 Hz。HHIE-S 量表问卷调查的结果也显示 Graves 病患者自觉听力损失发生率明显高于健康对照人群。

Graves 病患者出现听力损失的原因,主要可能与以下几个方面有关。首先,感音神经性听力损伤与免疫介导损伤相关[9],体液免疫对内耳抗原的异常清除、细胞免疫介导的细胞毒性产物对耳蜗前庭毛细胞的破坏以及免疫复合物沉积于内耳微血管,造成微血栓形成影响血供。其次,与神经血管因素相关,Graves 病患者交感神经兴奋性增加,内耳有丰富的交感神经分布,刺激颈交感神经节可引起同侧耳蜗血流下降。同时,对螺旋蜗轴动脉平滑肌细胞进行单细胞记录,发现刺激神经诱发的兴奋性电位受 β 肾上腺素能受体调节,甲状腺激素通过 β 肾上腺素能受体调节增加螺旋动脉 β 肾上腺素能受体密度或受体后修饰引起螺旋动脉收缩,进而影响耳蜗血供[10];再次,与电解质紊乱相关,甲状腺功能亢进症患者的电解质紊乱影响内淋巴和外淋巴的电解质组成,进而影响内耳毛细胞的生存环境[11]。

BERKER 等[8]的研究发现 TRAb 阳性患者与健康对照组相比,感音神经性耳聋的发生率与 TRAb 相关,本研究结果也发现 TRAb 阳性患者与健康对照组相比,感音神经性耳聋的发生率明显升高,但没有发现听力损失与 TRAB 之间有明显的相关性。出现这种结果考虑研究者没有对 TRAb 阳性和 TRAb 阴性患者进行听阈的比较,故不能明确神经性耳聋是由自身免疫异常还是高 TRAB 导致,但 TRAB 阳性是 Graves 病的重要发病机制。本研究中所有入组的 Graves 患者均为 TRAb 阳性,而对照组中抗体阴性,我们怀疑 TRAb 阳性可能在 Graves 病听力损伤中扮演了重要的角色,这将需要进一步的研究。

同样,BERKER 的研究发现甲状腺毒症在 250、500、1 000 和 2 000 Hz 下对听力损失无显著影响,但 4 000 和 8 000 Hz 下检测到对听力有显著影响,与对照组相比,Graves 病患者左右耳纯音测听结果与 FT3、FT4 呈正相关,8 000 Hz 下与 TSH 呈负相关。本研究也发现与对照组相比,Graves 病组存在广泛的听力损失,高频听力损失为主,尤其是合并 Graves 眼病组,高频听力损失更加显著,这与 BERKER 的研究结果是一致的,但是本研究没有发现听力损失与甲状腺激素水平直接相关。ARDUC 等[12]对 30 名新诊断的甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎患者和 30 名年龄和性别匹配的健康对照组行听力筛查,发现甲功正常的桥本甲状腺炎患者低频和高频听力都受损,推测成人桥本甲状腺炎患者听力损失与甲状腺激素相关性不大,这与本研究是一致的。其原因考虑,高甲状腺激素和甲状腺毒症使组织中肾上腺素能受体上调,导致交感神经过度活动,内耳有丰富的交感神经,过度活动的交感神经使内耳血运障碍引起听力损失。这种作用是高甲状腺激素通过兴奋交感神经完成,因此出现听力损失与甲状腺激素水平无相关性。

同时本研究发现,依据病程是否大于等于 1 年及 Graves 病患者是否合并眼病进行分组发现,听力损失与病程关系不大,造成这种结果可能与我们收集的患者相关。为排除抗甲状腺药物对听力的影响,本研究收集的患者均为初发患者,病程比较短;Graves 非眼病与 Graves 眼病患者听力损失程度分析发现,后者听力损失尤为突出,在 4 000 和 8 000 Hz 频率时 Graves 眼病组阈值明显高于 Graves 非眼病组,HHIE-S 量表问

卷调查的结果也显示 Graves 眼病组听力损失发生率明显高于 Graves 非眼病组。Graves 眼病具体发病机制不清楚,但 TRAB 通过直接作用于眼球后组织细胞膜上的 TSH 受体参与眼病的发生是明确的[13],Graves 眼病组更显著的高频听力损失推测可能存在 TRAB 参与的免疫反应引起内外毛细胞损害程度不一致。

本研究具有一定的局限性:①本研究为横断面研究,Graves 病患者达到正常甲状腺状态后,重复听力测试可能有助于更好地理解甲状腺激素对听力的影响。②病例对照研究应根据病例对照研究样本量计算公式计算,但 Graves 病与听力损失罕见报道,无法确定暴露率,故以研究周期内实际入组病例数为样本量。③纳入的 Graves 病患者均为初发患者,病程短,其结果不能代表所有 Graves 病患者的听力状况,尤其是反复复发或者难治性病例。

参考文献:

[1] HUGET-PENNER S, FEIG D S. Maternal thyroid disease and its effects on the fetus and perinatal outcomes[J]. Prenat Diagn, 2020, 40(9): 1077-1084. DOI:10.1002/pd.5684.

[2] 倪懿, 张西愿, 陈必良. 妊娠期甲状腺功能减退对子代脑发育的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(2): 216-219. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2017.02.040.
NI Y, ZHANG X Y, CHEN B L. Hypothyroidism in pregnancy on offspring's brain development[J]. Chin J Woman Child Heal Res, 2017,28(2):216-219. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2017.02.040.

[3] 包杰, 牛成玲, 杨永俊, 等. 甲状腺激素及 TSH 水平在妊娠甲亢和 Graves 病鉴别诊断中的意义[J]. 实验与检验医学,2018,36(5):699-700,765. DOI:10.3969/j.issn.1674-1129.2018.05.020.
BAO J, NIU C L, YANG Y J, *et al*. Thyroid hormone and TSH levels in pregnancy hyperthyroidism and Graves' disease significance in differential diagnosis[J]. Exp Lab Med,2018,36(5):699-700,765. DOI:10.3969/j.issn.1674-1129.2018.05.020.

[4] 曾鹏, 余韵, 范淑贤, 等. 甲状腺相关眼病的 EUGOGO 临床分级特征[J]. 中山大学学报(医学版), 2018, 39(6): 884-890. DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2018.0120.
ZENG P, YU Y, FAN S X, *et al*. Clinical manifestation of EUGOGO classification in Graves' orbitopathy[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2018, 39(6): 884-890. DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2018.0120.

[5] 翟秀云, 刘博, 张玉和, 等. 老年听力障碍筛查量表在老年性聋调查中的应用与相关性分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2016, 23(1): 27-30. DOI:10.16066/j.1672-7002.2016.01.009.
ZHAI X Y, LIU B, ZHANG Y H, *et al*. Application and relevance analysis of Hearing Handicap Inventory for the Elderly-Screening in presbycusis survey[J]. Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 23(1): 27-30. DOI:10.16066/j.1672-7002.2016.01.009.

[6] KAHALY G J, DOUGLAS R S, HOLT R J, *et al*. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2021,9(6):360-372.

[7] 丁利, 王扬天. 丙硫氧嘧啶治疗 Graves 病致耳聋 1 例报告[J]. 中国临床医学, 2020, 27(6): 1074-1077. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192233.
DING L, WANG Y T. Deafness caused by propylthiouracil in treatment of Graves' disease: a case report[J]. Chin J Clin Med, 2020, 27(6): 1074-1077. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192233.

[8] BERKER D, KARABULUT H, ISIK S, *et al*. Evaluation of hearing loss in patients with Graves' disease[J]. Endocrine, 2012, 41(1): 116-121. DOI:10.1007/s12020-011-9515-9.

[9] RUCKENSTEIN M J. Autoimmune inner ear disease[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg,2004,12(5):426-430.

[10] JIANG Z G, QIU J H, REN T Y, *et al*. Membrane properties and the excitatory junction potentials in smooth muscle cells of cochlear spiral modiolar artery in Guinea pigs[J]. Hear Res, 1999, 138(1/2): 171-180. DOI:10.1016/S0378-5955(99)00166-5.

[11] KIM S Y, SONG Y S, WEE J H, *et al*. Association between SSNHL and thyroid diseases[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(22): E8419. DOI:10.3390/ijerph17228419.

[12] ARDUC A, ISIK S, ALLUSOGLU S, *et al*. Evaluation of hearing functions in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis[J]. Endocrine, 2015,50(3):708-714.

[13] 高荣, 王庆祝, 吴丽娜, 等. 血清 TRAb IgG 亚型在甲状腺相关性眼病患者中的特征及临床意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(4): 315-316.
GAO R, WANG Q Z, WU L N, *et al*. The characteristics and clinical significance of serum TRAb IgG subtypes in patients with thyroid-associated ophthalmo-pathy[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(4): 315-316.

(**收稿**:2021-07-27;**修回**:2021-08-24)

(编辑 张 维)