doi:10.11659/jjssx.10E022001

·基础研究·

急入高海拔环境后对听觉的影响研究

邹文进[1],柯 静[2],周小清[2],胡 蜜[2],袁 伟[2] (1.陆军军医大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科,重庆 400038;2.重庆市人民医院耳鼻咽喉头颈外科,重庆 400112)

[摘 要] **目的** 通过模拟高海拔环境对急进入高原人群听力的变化进行研究,并建立动物模型研究急进高原对听觉系统的影响,为急性缺氧引起的耳聋治疗提供理论依据。**方法** 选择拟急进入高原的受试者,在进入高原前,受试者进入模拟海拔 5 000 m 的低压氧舱内适应 5 h,在入舱前后进行纯音测听(测试频率为 250 Hz、500 Hz、1 kHz、2 kHz、4 kHz、8 kHz)。比较受试者入舱前后纯音测听的结果,并进行统计学分析。根据此结果建立动物模型,选取健康雄性 C57 小鼠 50 只,将小鼠随机分为对照组、缺氧 5 h 组、缺氧 10 h 组、缺氧 24 h 组、缺氧 48 h 组,每组 10 只。低压低氧动物实验舱模拟海拔 5 000 m 高原环境,采用听觉脑干诱发电位(ABR)测量小鼠听力变化情况。**结果** 受试者入舱后听力较入舱前有一定变化,双耳听阈及大多数频率(250 Hz、500 Hz、1 kHz、8 kHz)的纯音测听阈值较入舱前升高,差异有统计学意义($P<0.05$),右耳中频(2 kHz)纯音测听阈值较入舱前无显著变化($P>0.05$)。在动物实验中,实验组Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ波潜伏期较对照组延长($P<0.05$),Ⅴ波的潜伏期在缺氧 5 h、10 h 与对照组有明显差异($P<0.05$),缺氧 24 h、48 h 与对照组差异无统计学意义($P=0.050$)。各组 click 幅值及纯音测听阈值变化比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 模拟高海拔环境对急进入高原人群的听力存在一定程度的影响,可能和急进高原导致的急性缺氧有关,应给予高度重视,并采取相应措施积极预防。

[关键词] 急性高原病;听力;缺氧;耳蜗

[中图分类号] R764.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-10-02

Effect of sudden entry into high altitude environment on hearing

ZOU Wen-jin[1],KE Jing[2],ZHOU Xiao-qing[2],HU Mi[2],YUAN Wei[2] (1.Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery,First Affiliated Hospital of Army Medical University,Chongqing 400038,China;2.Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery,Chongqing General Hospital,Chongqing 400112,China)

Abstract: Objective To study the changes of hearing of people who suddenly entered into the plateau by simulating high altitude environment,and establish animal models to study the effect of sudden entry into the plateau on auditory system,aiming at providing a theoretical basis for the treatment of deafness caused by acute hypoxia. **Methods** The subjects who intended to suddenly enter into the plateau were selected. Before entering the plateau,the subjects entered the low-pressure oxygen chamber with a simulated altitude of 5 000 meters to adapt for 5 hours. Pure tone audiometry (the test frequencies were 250 Hz,500 Hz,1 kHz,2 kHz,4 kHz,8 kHz) was performed before and after entering the chamber. The results of pure tone audiometry before and after the subjects entered the chamber were compared and statistically analyzed. According to the results,the animal models were established. A total of 50 healthy C57 male mice were selected and randomly divided into the control group,the hypoxia group for 5 hours,the hypoxia group for 10 hours,the hypoxia group for 24 hours,and the hypoxia group for 48 hours,with 10 mice in each group. The plateau environment at altitude of 5 000 meters was simulated by the low-pressure oxygen animal experimental chamber,and the hearing changes of mice were measured by the auditory brainstem response (ABR). **Results** After entering the chamber,the hearing of subjects changed to a certain extent compared with that before entering the chamber. The binaural hearing thresholds and the pure tone audiometry thresholds of most frequencies (250 Hz,500 Hz,1 kHz,and 8 kHz) were higher than those before entering the chamber,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The pure tone audiometry threshold of intermediate frequency (2 kHz) in the right ear had no significant change compared with that before entering the chamber ($P>0.05$). In animal experiments,the latencies of waves Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ and Ⅳ in the experimental groups were longer than those in the control group ($P<0.05$),and the latencies of wave Ⅴ at 5 hours and 10 hours after hypoxia were significantly different from that of the control group($P<0.05$),and those at 24 hours and 48 hours after hyposia were not significantly different from that in the control group ($P=0.050$). There was no statistically significant difference in the click amplitude or pure tone audiometry threshold among all groups ($P<0.05$). **Conclusion** The simulated high altitude

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81873702);教育部极端环境医学重点实验室开放课题(KL2019GY002);重庆市人民医院医学科技创新基金(Y2020ZDXM01);重庆市卫健委重大项目(2022DBXM006)

[通信作者] 袁 伟,E-mail:weiyuan175@sina.com

environment has a certain degree of effect on the hearing of people who suddenly enter into the plateau, which may be related to the acute hypoxia caused by sudden entry into the plateau. Therefore, we should pay great attention to it and take corresponding preventive measures.

Keywords: acute mountain sickness; hearing; hypoxia; cochlea

随着交通条件好转,越来越多的人群开始从平原地区急入高原地区经商、旅游,随之而来的急性高原病也逐渐增加。高原由于其环境的特殊性,对机体的影响是全身性的,一直以来对于高原病的研究较多关注心、脑、肾等器官功能的损伤,而对听力是否有影响目前尚不清楚。有研究表明,随着海拔增加,大气压逐渐下降,氧含量逐渐降低,海拔 3 000 m 氧含量减少 30%,海拔 5 500 m 氧含量减少 50%[1],因此造就了高原缺氧环境。急性高原反应是指由平原快速进入海拔 3 000 m 以上的高原,或由高原进入海拔更高的地区,在数小时或 3 d 内发病,经 3 ~ 10 d 的适应后症状可逐渐消失。绝大多数急性高原反应与急性缺氧有关,耳蜗及听觉中枢对缺氧极为敏感,既往有研究证实长期缺氧可导致听力下降[2-6]。急进高原所致的急性缺氧是否会损伤听力值得深入探讨。研究表明,男性听力损失发生率高于女性[2,7-9],本研究招募了 65 例即将进入高原地区的青年男性受试者,对其进行高原预缺氧训练,即进入模拟高原缺氧的低压氧舱适应来探讨高原急性缺氧对听力的影响。同时进行动物实验进一步验证,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

招募 2020 年 12 月 2 日至 2020 年 12 月 6 日即将进入高原地区的健康青年男性受试者,在低压氧舱内进行预缺氧适应。最终纳入 65 例男性受试者,年龄 18 ~ 25 岁,本研究经陆军军医大学伦理委员会审批通过(2020 第 003-03),所有受试者均签署知情同意书。

纳入标准:既往无耳科相关疾病,入舱前测试听力正常。排除标准:有脑血管事件、颅脑外伤、桥小脑角肿瘤、鼻咽癌等严重疾病;高血压、糖尿病、肝肾功能不全,有激素禁忌;中耳炎、美尼尔病、流行性腮腺炎、Hunt 综合征。

氧舱标准:低压氧舱模拟海拔 5 000 m 高原环境,上升速度 2.7 m/s,大气压 54.047 kPa,氧浓度 10% ~ 11%,舱内温度 18 ~ 23 ℃。

1.2 方法

受试者进入模拟海拔 5 000 m 的低压氧舱内适应 5 h,期间受试者的平均氧饱和度为 75% ~ 85%,在入舱前后进行纯音测听,纯音测听测试的频率为250 Hz、500 Hz、1 kHz、2 kHz、4 kHz、8 kHz。比较受试者入舱前后纯音测听的结果。

1.3 动物实验

1.3.1 实验动物 健康雄性 C57 小鼠 50 只,4 周龄,体质量(12.0 ± 1.2)g,耳廓反射灵敏,由陆军军医大学实验动物中心提供[生产许可证号:SCXK(渝)20170002],饲养于陆军军医大学高原系动物房。本研究所有实验均获得陆军军医大学动物福利伦理审查委员会的批准(AMUWE20223414)。

1.3.2 低压氧舱建模 低压氧舱由陆军军医大学高原系提供,模拟海拔 5 000 m 的环境,舱内温度维持在 25 ~ 28 ℃,湿度维持在 40% ~ 60%。小鼠随机分为对照组(不放入舱中饲养)和实验组(缺氧 5 h组、缺氧 10 h 组、缺氧 24 h 组、缺氧 48 h 组),每组 10 只。对照组麻醉后立即进行听觉脑干诱发电位(auditory brainstem response, ABR)检测;缺氧 5 h 组、缺氧 10 h 组、缺氧 24 h 组、缺氧 48 h 组分别在进入低压氧舱 5 h、10 h、24 h、48 h 后出舱,并立即进行腹腔麻醉,进行 ABR 检测;选取听力变化较明显的 10 只小鼠在出舱后 1 个月再进行测听。

1.3.3 体内 ABR 记录 于小鼠腹膜内注射戊巴比妥钠 50 mg/kg 进行麻醉。实验在双屏蔽隔音室中进行,3 个金属电极皮下插入左乳突、颅骨和左后肢,1 个自由场磁性扬声器放置在距左耳 5 cm 的位置,扬声器为立体声功率放大器。为了确保刺激频率和强度准确,每次实验前先使用科研级传声器(Model 2850,丹麦 B&K 公司)对发声系统(RZ6,美国 TDT 公司)进行校准。Click(短声)刺激从 90 dB 到 10 dB,从 10 dB 逐渐递减。5 个纯音测听频率(4 kHz、8 kHz、16 kHz、24 kHz、32 kHz)从 90 dB 到 10 dB,从 10 dB 递减,接近阈值时,调整为 5 dB,并在阈值上下 5 dB 重复测试 2 次以最终确定阈值。

小鼠 ABR 由 5 个突出的特征波组成,分别代表听神经(Ⅰ波)、耳蜗核(Ⅱ波)、上橄榄复合体(Ⅲ波)、外侧丘系(Ⅳ波)和下丘(Ⅴ波)。记录各组小鼠在不同特征波中的潜伏期及 click 幅值。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 24.0 统计学软件分析,采用 *Shapiro-Wilk* 检验进行正态性分析,不符合正太分布的数据以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用秩和检验;符合正太分布的数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,并用 GraphPad

Prism 8.0.2 绘图。检验水准 $\alpha=0.05$,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者入舱前后听力变化

受试者入舱后双耳听阈较入舱前升高,差异有统计学意义($P=0.000$),见表 1。受试者入舱后仅右耳中频(2 kHz)听阈较入舱前无明显变化($P>0.05$),其余各频率的双耳听阈较入舱前升高($P<0.05$),见表 2。65 例受试者中,有 10 例(15%)右耳听阈下降超过 15 dB,9 例(13%)左耳听阈下降超过 15 dB,6 例(9%)双耳听力同时下降,主要表现为低高频轻度感音神经性聋,低频更甚。

表 1 受试者入舱前后双耳听阈比较[$M(P_{25},P_{75})$,dB]

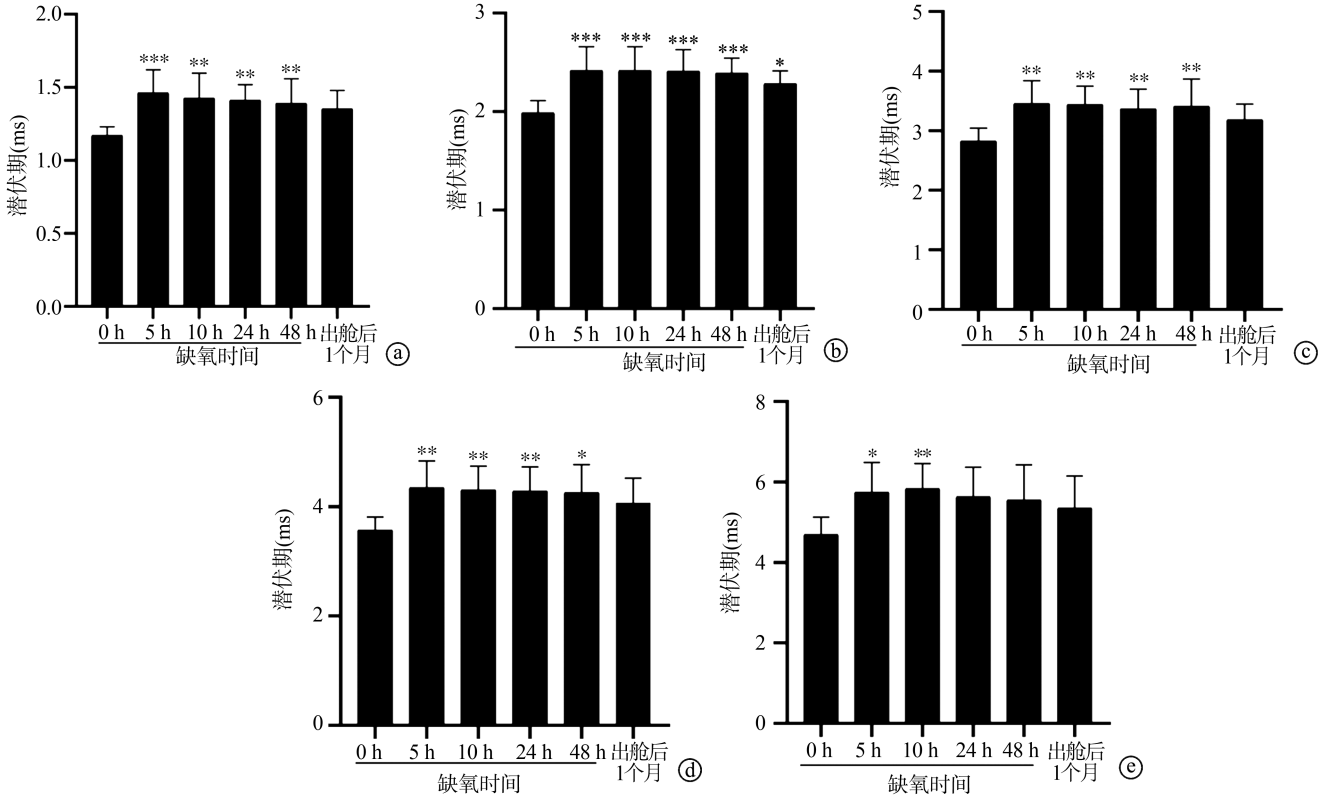
耳别	入舱前	入舱后	Z	P
右耳	10.00(7.08,14.75)	19.17(14.17,24.17)	−6.357	0.000
左耳	8.33(5.00,11.67)	17.50(12.50,23.96)	−6.724	0.000

表 2 受试者入舱前后双耳不同测试频率的纯音测听阈值比较[$M(P_{25},P_{75})$,dB]

频率	右耳		Z	P	左耳		Z	P
	入舱前	入舱后			入舱前	入舱后		
250 Hz	10.00(5.00,15.00)	25.00(15.00,30.00)	−6.266	0.000	5.00(5.00,12.50)	20.00(15.00,30.00)	−6.478	0.000
500 Hz	10.00(5.00,15.00)	25.00(20.00,30.00)	−6.438	0.000	10.00(5.00,15.00)	22.50(15.00,30.00)	−6.638	0.000
1 kHz	10.00(5.00,15.00)	20.00(20.00,25.00)	−6.273	0.000	10.00(5.00,12.50)	20.00(20.00,25.00)	−6.210	0.000
2 kHz	10.00(5.00,12.50)	10.00(5.00,15.00)	−1.385	0.166	5.00(2.50,10.00)	10.00(5.00,15.00)	−1.976	0.048
4 kHz	10.00(5.00,15.00)	15.00(10.00,20.00)	−5.001	0.000	10.00(5.00,15.00)	15.00(10.00,25.00)	−4.927	0.000
8 kHz	10.00(5.00,15.00)	15.00(10.00,25.00)	−4.090	0.000	10.00(5.00,15.00)	15.00(10.00,20.00)	−4.929	0.000

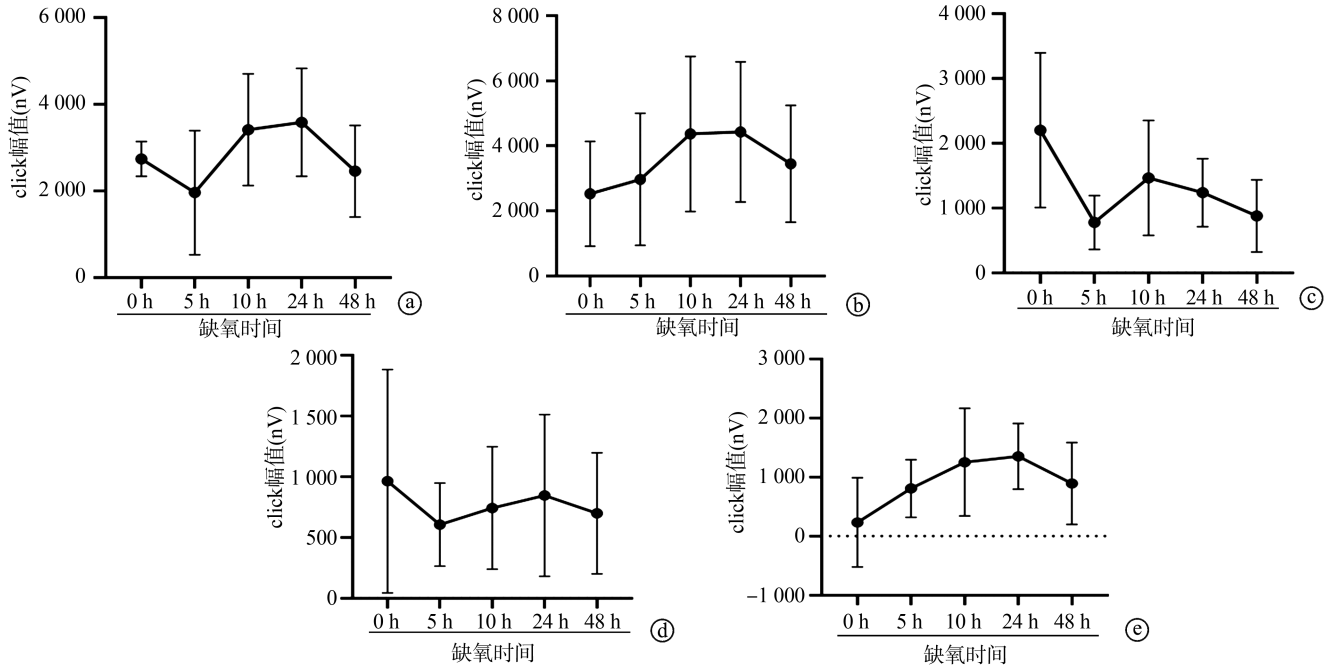
2.2 动物实验结果

实验组 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ 波潜伏期较对照组延长($P<0.05$),Ⅴ波的潜伏期缺氧 5 h、10 h 较对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),缺氧 24 h、48 h 较对照组差异无统计学意义($P>0.05$);各实验组间潜伏期差异无统计学意义($P>0.05$),且对照组与出舱后 1 个月除Ⅱ波潜伏期外,其余均无明显差异,见图 1;虽各组 click 幅值间存在一定的变化,但差异无统计学意义($P>0.05$),见图 2;实验组与对照组不同频率纯音测听阈值比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 3。



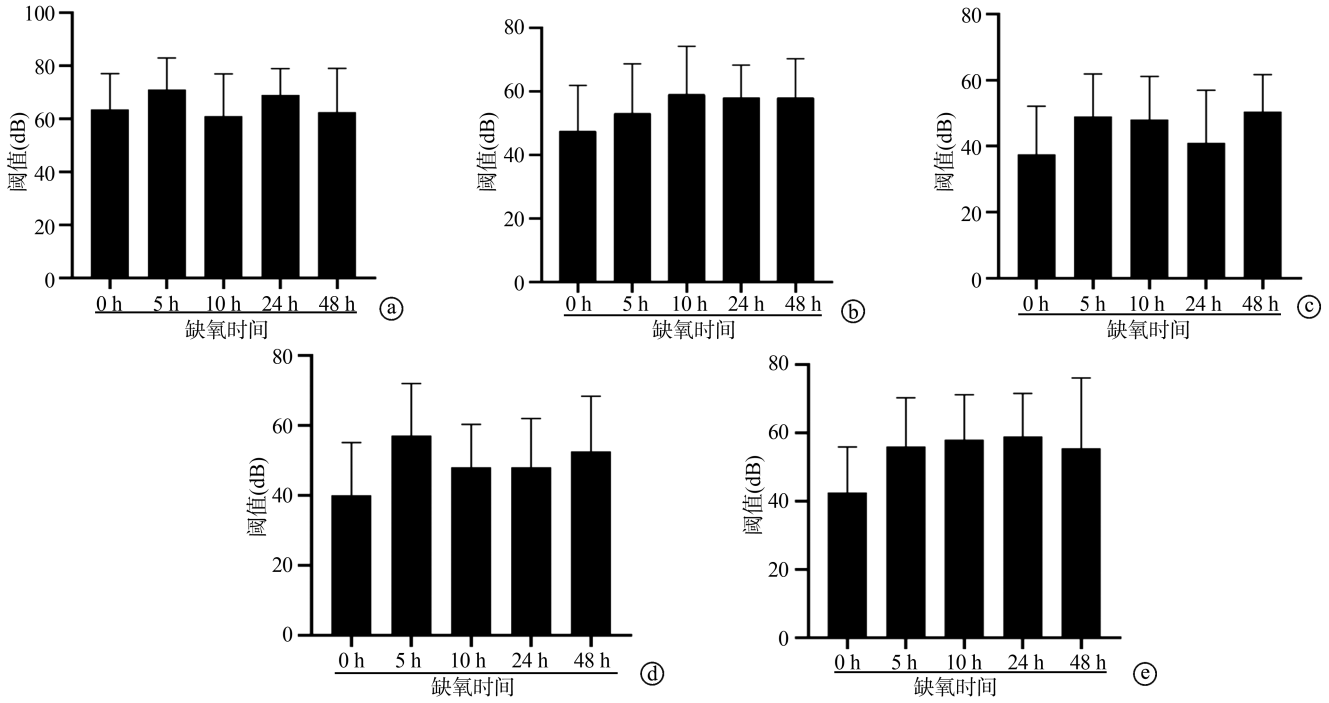
a:Ⅰ波;b:Ⅱ波;c:Ⅲ波;d:Ⅳ波;e:Ⅴ波 *:与缺氧 0 h 比较,$P<0.05$;**:与缺氧 0 h 比较,$P<0.01$;***:与缺氧 0 h 比较,$P<0.001$

图 1 不同缺氧时间 click 各波潜伏期的比较



a:Ⅰ波;b:Ⅱ波;c:Ⅲ波;d:Ⅳ波;e:Ⅴ波

图 2 不同缺氧时间 click 幅值的分析



a:4 kHz;b:8 kHz;c:16 kHz;d:24 kHz;e:32 kHz

图 3 不同频率纯音测听阈值的分析

3 讨论

听觉是日常交流和获取信息的基本手段,听力一旦损失将对日常生活产生巨大影响。高原环境可能会对听觉产生影响。既往研究发现,长期居住在高海拔地区的健康人群,存在一定程度听力下降,但大多数人并未察觉其听力受到影响[3,10]。任海龙等[2]和刘春杰等[10]将平原大鼠置于高原饲养 1 ~6 个月后发现,大鼠耳蜗毛细胞形态发生了明显的变化,且损伤是由蜗底部向蜗尖进展的,耳蜗毛细胞的损伤是从耳蜗外毛细胞开始,继而进行性地损伤耳蜗内毛细胞,因此高原缺氧可能是导致耳蜗疾病引起听力损失的原因之一。有研究表明,高海拔地区(海拔 2 950 m 以上)对豚鼠耳蜗存在一定程度的影响,其组织形态学也发生一定

的改变,这种改变随着海拔的增高更明显,却往往不随居住时间延长而加重[11-13]。因此,长期居住在高原地区的人们并没有明显感觉到自己的听力下降。

以往对高原病的研究大多都是针对心、脑、肾等相关疾病,而高原对听力的影响也主要针对在高原地区长期居住的人群,急进高原对听力的影响研究相对较少。本研究检测了 65 例健康成年男性进入低压氧舱前后的纯音听阈,结果显示,6 例受试者双耳存在低高频的轻度感音神经性聋,以低频为主;分别比较进舱前后各频率的听阈发现,入舱后听力较入舱前有一定变化,大多数频率的听阈较入舱前升高,表明模拟高原缺氧环境对听力存在一定程度的损害。动物实验发现,实验组入舱后 ABR 的阈值较入舱前无明显变化,而Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ波潜伏期较对照组延长,但出舱后 1 个月再次测听结果(除Ⅱ波外)与对照组无差异,故考虑脱离低氧环境后听力存在一定的自愈性;出舱后 1 个月与实验组的测听结果也无明显统计学差异,考虑为损伤正在恢复,可能需要更长的时间恢复[12]。针对高原缺氧对听力的影响有以下几种可能:①急性缺氧引起耳蜗毛细胞肿胀、毛纤毛倒伏和粘连缺失、融合等;②缺氧导致内耳毛细血管通透性增加,进而引起耳蜗的功能障碍;③缺氧引起听神经的变性[11];④耳蜗神经的反应性降低;⑤红细胞增多,血液黏滞度升高导致耳蜗血流缓慢,血流量减少[3,15]。遗憾的是,我们没有采集到参与本研究的受试者在脱离低压氧舱 2 周后的测听结果,只是电话随访,并未得到听力持续下降或自觉有听觉障碍的反馈,结合动物测听结果,考虑急进高原缺氧对听力的损伤存在一定的自愈性。

对于绝大多数急进高原的人们来说,他们在心、脑、肾及胃肠道上的不适较明显,而未将注意力放在听力上,因此自觉听力下降不明显,加之在脱离缺氧环境后的自我修复,使得大多数人并没有明显感觉到听力下降。

综上所述,急进高原对听力有一定的损伤作用,但由于损伤的程度较轻且受试者有其他全身症状而被掩盖。本研究结果为积极预防和治疗急性高原听力损伤提供了依据,但由于本研究为模拟高原环境所致的损伤,对于真实高原环境是否也同样具有影响目前尚未可知,同时高原除具有低氧、低压外,还存在风沙、低温[16-18]、紫外线强[19]以及食物变化(新鲜蔬菜少)等客观因素,加之机体个体化的原因,因此还需从不同的角度进行深入研究[11]。

[参考文献]

[1] 任卫合. 红景天提取物提高小鼠高海拔缺氧耐受力机制研究[D]. 兰州:西北民族大学,2022. doi:10.27408/d.cnki.gxmzc.2022.000343.

[2] 任海龙,潘永越,高道光,等. 高原环境对听力健康影响的调查研究[J]. 西藏医药,2015(2):4-6.

[3] 冯 爽,刘少锋,周佳霖,等. 缺氧调控耳蜗听神经元电压门控性钾通道的表达[J]. 现代医药卫生,2023,39(1):12-15.

[4] Kayabasi S, Hizli O, Yildirim G. The association between obstructive sleep apnea and hearing loss: a cross-sectional analysis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2019,276(8):2215-2221. doi:10.1007/s00405-019-05468-8.

[5] 季 迪,李 谦,邓安春. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者听力学损害研究进展[J]. 中华耳科学杂志,2021,19(2):337-341. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2021.02.030.

[6] Bayat A, Saki N, Nikakhlagh S, et al. Is COPD associated with alterations in hearing? A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 14: 149-162; doi: 10.2147/COPD.S182730.

[7] 陈美池. 噪声作业工人听力损失和心率改变与高血压患病的相关性[J]. 职业与健康,2018,34(6):737-741. doi:10.13329/j.cnki.zyyjk.2018.0205.

[8] 崔 晶,栗 宇,亓贝儿,等. 北京市某体检中心成年体检人群听力筛查结果分析[J]. 中华健康管理学杂志,2020,14(5):437-441. doi:10.3760/cma.j.cn115624-20200315-00168.

[9] 王幼勤,杨崇玲,许世文,等. WHO 关于耳疾与听觉障碍调查方案在贵州省的实施报告[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(16):731-734. doi:10.3969/j.issn.1001-1781.2007.16.004.

[10] 刘春杰,次仁央珍,全雄杰,等. 低氧环境下听力损伤 Hippo/YAP 信号通路的调控研究[J]. 高原科学研究,2021,5(1):82-87. doi:10.16249/j.cnki.2096-4617.2021.01.011.

[11] 赵生全. 高原环境对听力功能影响之研究总结[J]. 青海医学院学报,1988(2):49-54.

[12] 于姝媛,王 苹,王心蕊,等. 高原缺氧环境对平原移居大鼠听觉传导和外周听神经髓鞘再生的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2022,48(4):875-882. doi:10.13481/j.1671-587X.20220405.

[13] 师晶晶. 低氧环境下听觉习服中 PI3K/AKT 信号通路的调控研究[D]. 拉萨:西藏大学,2020. doi:10.27735/d.cnki.gxzdx.2020.000242.

[14] 王艳萍,朱 贺,刘 欢,等. 缺氧对乳鼠耳蜗螺旋神经节神经元外向电流的影响及其环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷含量变化的研究[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(13):12-17. doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2016.13.003.

[15] 措 毛,甘 青. 高海拔地区突发性耳聋的病因分析[J]. 高原医学杂志,2015,25(4):39-41.

[16] Tamames I, King C, Bas E, et al. A cool approach to reducing electrode-induced trauma: localized therapeutic hypothermia conserves residual hearing in cochlear implantation[J]. Hear Res,2016,339:32-39. doi:10.1016/j.heares.2016.05.015.

[17] Bader W, Gottfried T, Degenhart G, et al. Measurement of the intracochlear hypothermia distribution utilizing tympanic cavity hypothermic rinsing technique in a cochlea hypothermia model[J]. Front Neurol,2021,11:620691. doi:10.3389/fneur.2020.620691.

[18] Michniewicz B, Wroblewska-Seniuk K, Amara JA, et al. Hearing impairment in infants with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia[J]. Ther Hypothermia Temp Manag,2022,12(1):8-15. doi:10.1089/ther.2020.0043.

[19] 赵生全,张祖荣,幸四海. 紫外线对豚鼠耳蜗影响之实验研究[J]. 青海医药杂志,1985(4):8-10.

(编辑:贺绍梅)