

# 听力障碍在阿尔茨海默病早期诊断中的意义

徐逸轩 祖衡兵

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经系统退行性疾病,也是最常见的痴呆类型,但目前AD仍缺乏有效的早期诊断手段。近年来,越来越多的研究表明,AD患者在疾病进程早期就表现出明显听力障碍。因此,听力功能异常的检测有望成为AD早期诊断手段之一,现就AD与听力障碍的关系、其潜在的病理学机制及听力功能检测在AD中的应用做一综述。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 听力障碍; 早期诊断; 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.02.019

**Significance of hearing impairment in early diagnosis of Alzheimer disease** XU Yi-xuan, ZU Heng-bing.  
Neurology Department, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China

**【Key words】** Alzheimer disease; Hearing disorders; Early diagnosis; Reviews

阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)是最常见的痴呆类型,以认知功能障碍及记忆力减退为主要表现,以神经元纤维缠结和老年斑形成为主要病理改变。随着我国人口进入老龄化阶段,其发病率也在逐年上升。年龄与其发病息息相关,有研究表明,在70~80岁人群中,AD的发病率呈几何倍数增长<sup>[1]</sup>。2015年世界阿尔茨海默病报告指出,仅2015年全球新增AD人数约990万,据估计,我国约有1 000万AD患者,且数量在迅速增长<sup>[2]</sup>。然而目前对于AD

的早期诊断仍然十分困难,听力障碍与AD发病有着密切的联系,因此进一步研究AD患者的听力障碍与AD发病的关系,有望为AD早期诊断提供重要的临床辅助诊断方法。

## 1 AD与听力障碍的关系

轻度认知功能障碍(MCI)被认为是AD发病的前驱阶段。多项研究发现,MCI及AD患者存在中枢性听觉障碍,而这一现象在AD患者中更为普遍<sup>[3-4]</sup>。研究发现,轻中度AD患者在听觉命名试验及非语言方面的听力试验(主要包括音调、音色、声音大小、感知、语义等方面)中较同龄对照组表现差<sup>[5-6]</sup>;且

作者单位: 201508 复旦大学附属金山医院神经内科

- [19] Bell M, Bryson G, Wexler BE. Cognitive remediation of working memory deficits: durability of training effects in severely impaired and less severely impaired schizophrenia[J]. Acta Psychiatr Scand, 2003, 108(2): 101-109.
- [20] Lee WK. Effectiveness of computerized cognitive rehabilitation training on symptomatological, neuropsychological and work function in patients with schizophrenia[J]. Asia Pac Psychiatry, 2013, 5(2): 90-100.
- [21] Galbete C, Toledo E, Toledo JB, et al. Mediterranean diet and cognitive function: the SUN project[J]. J Nutr Health Aging, 2015, 19(3): 305-312.
- [22] Yannakoulia M, Kontogianni M, Scarmeas N. Cognitive health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern?[J]. Ageing Res Rev, 2015, 20: 74-78.
- [23] Kesse-Guyot E, Fezeu L, Andreeva VA, et al. Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later[J]. J Nutr, 2012, 142(1): 76-83.
- [24] Weijenberg RA, Lobbezoo F. Chew the Pain Away: Oral Habits to Cope with Pain and Stress and to Stimulate Cognition[J]. Biomed Res Int, 2015, 2 015: 149-431.
- [25] Lü J, Sun M, Liang L, et al. Effects of momentum-based dumbbell training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 9-16.
- [26] 宋美, 王金成, 许顺江, 等. 太极运动对老年人认知功能、睡眠与情绪的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(1): 46-49.
- [27] Walsh JN, Manor B, Hausdorff J, et al. Impact of Short- and Long-term Tai Chi Mind-Body Exercise Training on Cognitive Function in Healthy Adults: Results From a Hybrid Observational Study and Randomized Trial[J]. Glob Adv Health Med, 2015, 4(4): 38-48.
- [28] Gard T, Hölzel BK, Lazar SW. The potential effects of meditation on age-related cognitive decline: a systematic review[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1 307: 89-103.
- [29] Kang DH, Jo HJ, Jung WH, et al. The effect of meditation on brain structure: cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging[J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2013, 8(1): 27-33.

(收稿日期: 2016-04-14)

AD患者较同龄健康对照组听觉选择性注意力明显下降<sup>[7]</sup>。上述结果提示, MCI及AD患者听力障碍更为普遍且严重。

Fischer等<sup>[8]</sup>在一项大型流行病学调查中发现, 对于存在感觉障碍(听觉、视觉、嗅觉)的患者而言, 其认知功能障碍的发病风险也将升高, 并且均为相互独立危险因素(如听觉危险比=1.90, 95%CI=1.11~3.26)。同时也有研究表明, 在超过8年的随访研究中, 听觉中枢加工系统(Central Auditory Processing, CAP)损害使得AD发病风险增加10.8倍(95%CI=4.6~25.2)<sup>[9]</sup>。在另一项关于痴呆族群的研究中, 有中枢性听觉障碍的患者, AD发病的危险比为9.9(95%CI=3.6~26.7)<sup>[10]</sup>。综上所述, 听力障碍, 尤其是中枢性听力障碍是AD发病的危险因素之一。

而一项病例对照研究表明, 相对于有主观记忆力疾病但认知正常的患者而言, AD或MCI患者1.5年内CAP有明显受损<sup>[11]</sup>。由此可知, 听力障碍也会随着AD的进展逐步加重。

综上所述, 听力障碍作为AD发病的危险因素, 同时也伴随着AD进展而加重。进一步研究AD患者听力障碍与AD发病过程的关系, 可能为临床早期预测、分析与诊断AD提供一个重要的技术方法。

## 2 AD听力障碍发病的病理学机制

正常听觉的发生包括内耳、蜗神经核、听觉上行传导通路、听觉中枢等听觉系统的解剖功能通路。近年来研究提示, AD的病变早期即可能累及到上述的听力环路的多个环节, 进而产生AD患者的听力障碍。

**2.1 耳蜗病变** 耳蜗内听觉系统的声音/生物电转化与听觉信号生成主要涉及毛细胞及螺旋神经节神经元。研究表明, 在3xTg-AD小鼠模型中, 耳蜗螺旋神经节神经元密度较对照组明显降低, 而毛细胞未见明显差异<sup>[12]</sup>。另一项研究表明, 在过表达 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )的转基因AD模型小鼠中, 小鼠的耳蜗毛细胞A $\beta$ 过表达、细胞内出现A $\beta$ 沉积表现, 进一步检测发现其对高频声音的接受能力受损, 耳蜗底部毛细胞数量明显减少。同时当小鼠过表达Tau蛋白后, 听力受损程度更为明显。由此推测, 耳蜗毛细胞内Tau蛋白过度磷酸化及A $\beta$ 异常沉积可能对小鼠的听力损伤具有协同性作用<sup>[13]</sup>。因此, AD患者耳蜗毛细胞及螺旋神经节神经元数目明显减少、细胞内Tau蛋白过度磷酸化及A $\beta$ 异常沉积可能是AD发生听力障碍的重要病理基础之一。

**2.2 听觉传导通路病变** 参与听觉信号传导的神经核团主要有耳蜗神经核、上橄榄核、下丘、内侧膝状体。有研究表明, AD患者尸体解剖发现大脑的内侧

膝状体腹侧核、下丘中央核细胞均有明显神经元纤维缠结和老年斑形成<sup>[14]</sup>。此外, 有文献报告AD患者大脑的上、下丘及网状核等脑区有不同程度的受累, 多数脑区表现有明显的神经元纤维缠结或老年斑形成, 且均有A $\beta$ 沉积及Tau蛋白过度磷酸化的表现<sup>[15]</sup>。因此, 听觉传导通路的神经核团可能也是AD病变易于累及的脑区, 可能是AD发生听力障碍的病理基础之一。

**2.3 听觉中枢的病变** 人类听觉皮层主要位于双侧额颞叶及海马, 而中枢听觉信号的处理机制仍然没有完全阐明。有研究表明, 听觉中枢对信息的处理先由颞上回后部, 后传至颞上回及颞顶皮层内, 再到外侧裂周围的额顶颞叶下皮质<sup>[16]</sup>。国内外的许多研究证实, AD病变的早期, 脑萎缩主要累及额叶、颞叶及海马等脑区, 涉及中枢性听觉皮层及其相关的功能核团。研究表明, 与对照组比较, AD患者后扣带回及楔前叶、双侧额叶、顶叶、颞叶葡萄糖代谢水平均明显减低<sup>[17]</sup>。与此同时, 其他的研究也表明, 神经元纤维缠结和老年斑广泛存在于AD患者初级听皮质区和听觉联合皮质区<sup>[14]</sup>。此外, 有研究表明, AD患者颞上部的听觉相关脑区及海马区的血管内皮生长因子较健康组表达明显下降<sup>[18]</sup>, 由此推测AD的听觉皮层区的血管结构与功能也发生异常的病变。上述研究提示, AD患者早期的脑萎缩常常累及听觉皮层及其相关的功能核团, 其病变可能是AD发生听力障碍的病理基础之一。

## 3 听觉功能检测在AD诊断中的应用

**3.1 神经电生理检测** 听觉诱发电位(ABR)是临床上广泛应用的一种听觉功能评估方法。有研究表明, 在进行认知任务时, 轻度AD患者ABR较对照组普遍减少且高度不稳定<sup>[19]</sup>。此外, 听觉事件相关电位P300作为认知功能观察指标也受到广泛的重视。研究表明, AD患者听觉事件相关电位P300潜伏期较对照组显著延长, 并且其反映认知程度下降的敏感性也要优于神经心理学量表<sup>[20-21]</sup>。听觉事件相关电位P300在诊断MCI及AD时敏感性及特异性均能达到80%以上, 且联合神经心理学测试诊断MCI敏感性可高达96%, 特异性为80%<sup>[22]</sup>。综上所述, 听觉相关神经电生理检测在MCI及AD早期就存在异常, 且特异性及敏感性均较高, 这使得听觉功能检测可作为AD早期诊断依据。

**3.2 听觉认知相关量表** 听觉词语学习测试已作为诊断AD的常用量表广泛运用于临床。研究表明, 听觉词语学习测试诊断AD的敏感性为86.3%, 特异性可高达93.3%<sup>[23]</sup>。同时, 研究表明, 听觉词语学习测试对于MCI的诊断及AD转化率较复杂图形测试更

为可靠<sup>[24]</sup>。且其他听觉认知相关量表如记忆及执行筛查功能量表特异性及敏感性也要高于简易精神状态评价量表和蒙特利尔认知评估量表<sup>[25]</sup>。由此可知,听觉认知相关量表同样可以作为AD早期筛查及诊断的有效手段。

#### 4 小结

综上所述,听力障碍与AD发病有着密切的联系,且存在确切的病理基础。听力障碍可能是AD早期主要临床症状之一,可能明显早于AD患者痴呆发生的时间,因此进一步研究AD患者的听力障碍与AD发病过程之间的关系,有望为AD早期诊断提供重要的临床辅助诊断方法。此外,听力障碍的检测目前具有许多相对成熟、可靠的技术方法,如耳蜗功能检测、耳声发射、ABR、电测听、区域脑电图检测等,其检测方法相对简单、易行、无明显创伤性,易于重复使用。因此,进一步深入探讨AD发病与听力障碍的关系具有重要临床价值,听力障碍的检测可能有助于AD的早期发病的预测、分析与临床诊断,也为我们早期诊断、早期干预、早期治疗提供了重要的时间窗口。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Moschetti K, Cummings PL, Sorvillo F, et al. Burden of Alzheimer's disease-related mortality in the United States, 1999-2008 [ J ]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(8):1 509-1 514.
- [ 2 ] International Alzheimer's Disease. World Alzheimer's Report 2015: Global Impact of Dementia [ R ]. London, 2015.
- [ 3 ] Idrizbegovic E, Hederstierna C, Dahlquist M, et al. Central auditory function in early Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment [ J ]. Age Ageing, 2011, 40(2):249-254.
- [ 4 ] Gates GA, Anderson ML, Feeney MP, et al. Central auditory dysfunction in older persons with memory impairment or Alzheimer dementia [ J ]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 134(7):771-777.
- [ 5 ] Brandt J, Bakker A, Maroof DA. Auditory confrontation naming in Alzheimer's disease [ J ]. Clin Neuropsychol, 2010, 24(8): 1 326-1 338.
- [ 6 ] Goll JC, Kim L G, Hailstone JC, et al. Auditory object cognition in dementia [ J ]. Neuropsychologia, 2011, 49(9):2 755-2 765.
- [ 7 ] Ouchi Y, Meguro K, Akanuma K, et al. Normal Hearing Ability but Impaired Auditory Selective Attention Associated with Prediction of Response to Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease [ J ]. Behav Neurol, 2015, 2 015:540-348.
- [ 8 ] Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, et al. Age-Related Sensory Impairments and Risk of Cognitive Impairment [ J ]. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(10):1 981-1 987.
- [ 9 ] Gates GA, Beiser A, Rees TS, et al. Central auditory dysfunction may precede the onset of clinical dementia in people with probable Alzheimer's disease [ J ]. J Am Geriatr Soc, 2002, 50(3):482-488.
- [ 10 ] Gates GA, Anderson ML, McCurry SM, et al. Central auditory dysfunction as a harbinger of Alzheimer dementia [ J ]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 137(4):390-395.
- [ 11 ] Idrizbegovic E, Hederstierna C, Dahlquist M, et al. Short-term longitudinal study of central auditory function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [ J ]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013, 3(1):468-471.
- [ 12 ] Wang SE, Wu CH. Physiological and Histological Evaluations of the Cochlea between 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Diseases and R6/2 Mouse Model of Huntington's Diseases [ J ]. Chin J Physiol, 2015, 58(6):359-366.
- [ 13 ] Omata Y, Tharasegaran S, Lim YM, et al. Expression of amyloid-beta in mouse cochlear hair cells causes an early-onset auditory defect in high-frequency sound perception [ J ]. Aging (Albany NY), 2016, 8(3):427-439.
- [ 14 ] Sinha UK, Hollen KM, Rodriguez R, et al. Auditory system degeneration in Alzheimer's disease [ J ]. Neurology, 1993, 43(4):779-785.
- [ 15 ] Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A. The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease [ J ]. Ann Neurol, 2001, 49(1):53-66.
- [ 16 ] Tardif E, Murray MM, Meylan R, et al. The spatio-temporal brain dynamics of processing and integrating sound localization cues in humans [ J ]. Brain Res, 2006, 1 092(1):161-176.
- [ 17 ] 华逢春, 冯晓源, 赵倩华, 等. 轻度认知障碍及阿尔茨海默病脑葡萄糖代谢改变的统计参数图的PET研究 [ J ]. 中国临床神经科学, 2013, 21(2):126-132.
- [ 18 ] Provias J, Jaynes B. Reduction in vascular endothelial growth factor expression in the superior temporal, hippocampal, and brainstem regions in Alzheimer's disease [ J ]. Curr Neurovasc Res, 2014, 11(3):202-209.
- [ 19 ] Yener GG, Guntekin B, Orken DN, et al. Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer's disease [ J ]. Behav Neurol, 2012, 25(1):3-11.
- [ 20 ] 李洁, 卢丽萍, 蓝丽康. 阿尔茨海默病患者事件相关电位P300和脑电图相关性研究 [ J ]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(10):758-760.
- [ 21 ] Lai CL, Lin RT, Liou LM, et al. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease [ J ]. Clin Neurophysiol, 2010, 121(2):194-199.
- [ 22 ] Parra MA, Ascencio LL, Urquina HF, et al. P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia [ J ]. Front Neurol, 2012, 3:172.
- [ 23 ] 洪霞, 张振馨, 武力勇, 等. 听觉词语学习测验对阿尔茨海默病的诊断价值 [ J ]. 中国医学科学院学报, 2012, 34(3):262-266.
- [ 24 ] Zhao Q, Guo Q, Liang X, et al. Auditory Verbal Learning Test is Superior to Rey-Osterrieth Complex Figure Memory for Predicting Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease [ J ]. Curr Alzheimer Res, 2015, 12(6):520-526.
- [ 25 ] 李阳, 李小凤. 4种神经心理学量表在阿尔茨海默病早期诊断中的应用比较研究 [ J ]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(4):488-492.

(收稿日期:2016-11-09)