

# 医学参考报

## 耳鼻咽喉头颈外科学专刊

Otolaryngology Head and Neck Surgery Channel

第五期 NO.05

### 鼓室硬化和动脉粥样硬化斑块： 一些新的微生物学和免疫组化方面的比较分析研究

【据《European Archives of Oto-Rhino-Laryngology》2021年11月报道】题：鼓室硬化和动脉粥样硬化斑块：一些新的微生物学和免疫组化方面的比较分析研究（伊朗圭兰大学 作者Shadman Nemati等）

鼓室硬化（TS）是一种中耳腔疾病，在鼓膜、听骨链和韧带上发现透明钙质沉积物，偶尔在中耳和乳突表面也有。鼓膜内TS斑块常表现为鼓膜上半圆形新月形白色斑块。据报道，慢性中耳炎（COM）中鼓膜硬化的患病率为9%~38%。相对于钙化量及其对听骨链运动的干扰，患者出现不同程度的传导性听力损失。TS的病因尚未完全阐明。然而，感染、物理创伤、通气管的应用、化学制剂、代谢变化、遗传因素和免疫反应被认为是导致该病的因素。动脉粥样硬化（AS）是一种慢性炎症性疾病，其特征是中、大动脉壁脂质堆积，免疫细胞、炎症细胞和钙沉积浸润，动脉壁变厚，失去弹性。内皮细胞、平滑肌细胞和白细胞在AS的进展中起关键作用。虽然TS和AS出现在两个不同的器官中，但它们有着相似的组织病理和生理病理元素。本研究的目的是比较鼓室硬化（TS）和动脉粥样硬化（AS）斑块中的化学成分的区别、包括BMP-8a的表达，以及支原体和铜绿假单胞菌产生的ExoS-ExoU外毒素。

本研究选取36例TS和AS斑块患者（各18例）进行化学、免疫组化和微生物分析。结果比较采用t检验分析， $P < 0.05$ 认为差异显著。结果显示，TS斑块碳含量较AS斑块低，钙、磷含量较高（ $P < 0.05$ ）（图1、图2）。在AS斑块中检测到氯（1.8 w%），这可能是由于动脉粥样硬化中存在髓过氧化物酶（MPO）

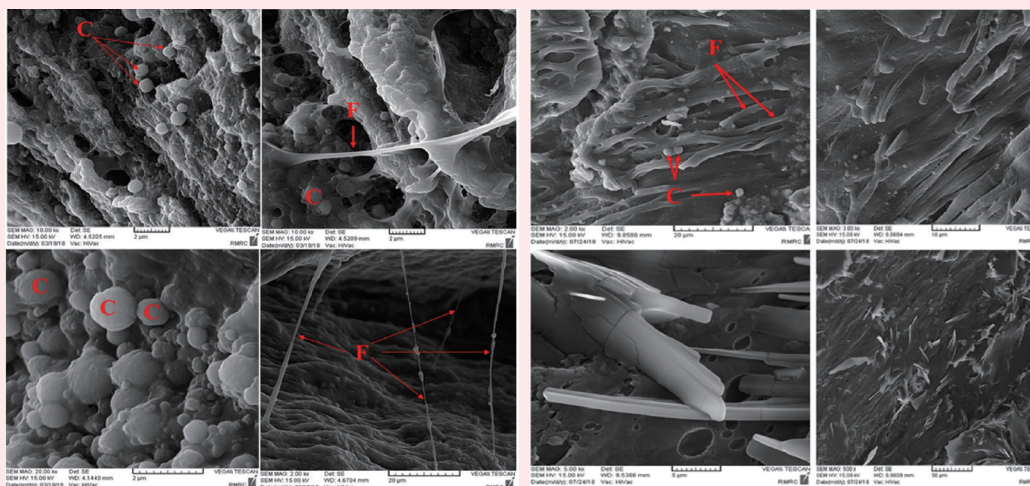


图1 扫描电镜显示不同部位的鼓膜硬化斑块的放大图像 F代表不规则胶原纤维和C代表钙球体  
 图2 扫描电镜显示不同部位的动脉粥样硬化斑块放大图像 F代表不规则胶原纤维和C代表钙球体

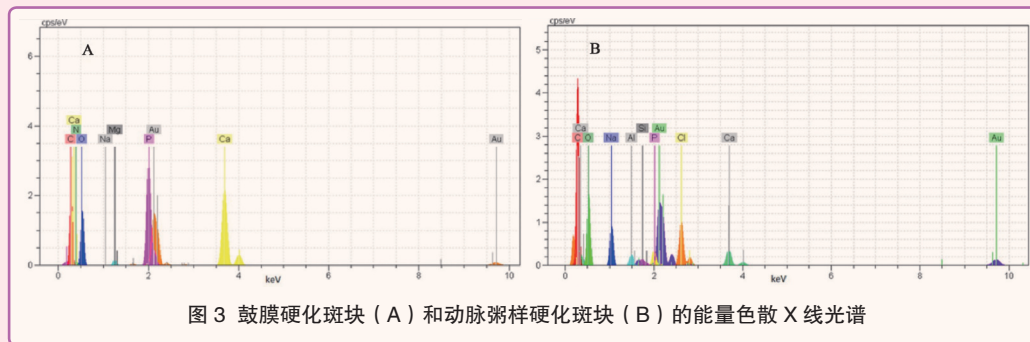


图3 鼓膜硬化斑块（A）和动脉粥样硬化斑块（B）的能量色散X线光谱

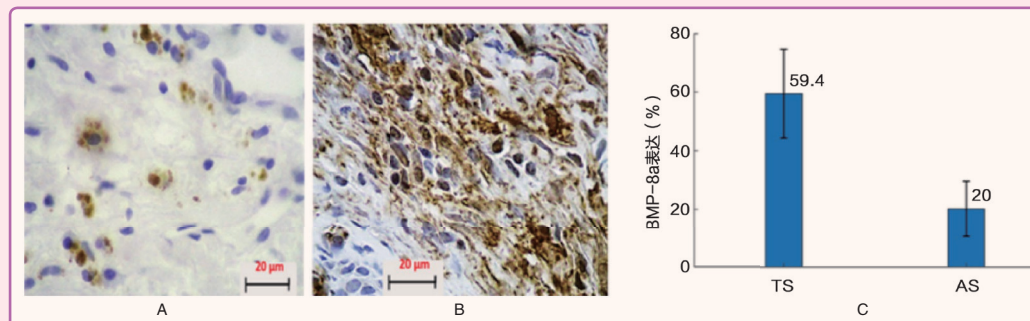


图4 A. BMP-8a在动脉粥样硬化斑块中的表达；B. 免疫组化评价鼓室硬化斑块；C. 比较鼓室硬化斑块和动脉粥样硬化斑块中BMP-8a表达的差异；误差条表示标准差

表1 鼓室硬化和动脉粥样硬化斑块的元素分析

	Patient	Ca%	P%	Mg%	Cl%	Na%	O%	N%	C%
TS	1	21.8	11.04	0.21	0	0.85	33.94	6.52	12.75
	2	19.6	8.84	0	0	0.19	28.1	7.2	19.72
	3	1.54	0.87	0.02	0	1.39	31.03	13.64	37.89
	4	13.3	10	0.24	0	0	32.16	5.74	24.95
	5	0.08	0.39	0	0	0.7	28.81	11.81	41.73
	6	12.3	6.1	0.38	0	0.72	30.31	9.87	22.66
	7	21.9	16.24	1.1	0	0.11	32.1	6.03	9.52
平均值		12.9±9.1	7.6±5.7	0.3±0.39 <sup>‡</sup>	0	0.6±0.5	30.9±2.0	8.7±3.1	24.2±12.0
AS	1	0.84	0.55	0	3.27	1.44	35.24	0	42.89
	2	1.08	0.51	0	2.07	0.99	23.8	0	55.79
	3	1.48	0.87	0	3.27	3.08	33.03	0	43.3
	4	2.09	0.3	0	2.05	2.07	31.66	0	39.99
	5	0.4	0.45	0	0.87	0.84	13.85	0	72.03
	6	0.47	0.14	0	0.6	0.43	27.72	0	61.62
	7	1.68	0.6	0	0.62	0.32	15.06	0	70.98
平均值		1.1±0.6	0.5±0.2	0	1.8±1.2	1.3±0.9	25.8±8.6	0	55.2±13.5
P值		0.01	0.02	-	-	0.06	0.13	-	0.004

<sup>‡</sup>Zero included

（图3，表1）。与TS斑块表面呈球形相反，AS斑块呈球形。BMP-8a在TS斑块中的表达（59.5%）显著高于AS斑块（20%）（ $P < 0.05$ ）（图4）。18例TS标本中，ExoS、ExoU铜绿假单胞菌和支原体基因阳性分别为12例、14例和3例，而18例AS标本中，ExoS、ExoU铜绿假单胞菌和支原体基因阳性分别为2例、2例和3例。

结论表明，TS斑块与AS斑块在元素成分、表面形态和BMP-8a表达方面有所不同。因此，这两种疾病的钙化过程和发病机制可能不同。我们的研究结果表明TS和AS斑块都有支原体的基因表达，但钙水平浓度依赖性外毒素基因仅在TS斑块中发现。

（山东省耳鼻喉医院耳外科  
毛彦妍 编译）

#### 导读

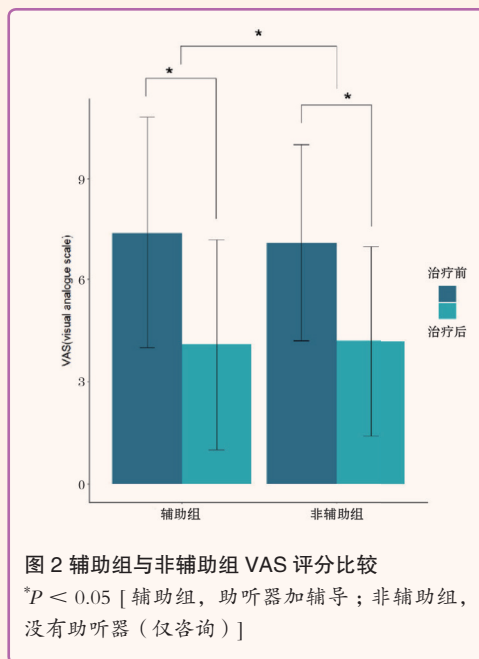
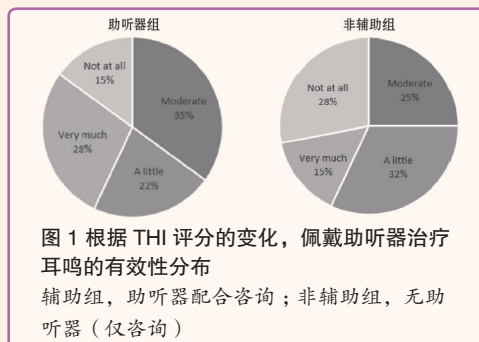
- 耳鸣患者的助听效果和满意度 **2版**
- 听敏感度和认知功能差异与噪声下言语感知能力关系研究 **3版**
- 助听器降噪功能可降低噪声中连续语音的持续听配能 **4版**
- 局部晚期分化型甲状腺癌的外科治疗 **5版**
- 儿童颈深部感染 **6版**
- 谷胱甘肽过氧化物酶1通过抑制NF-κB通路的激活保护螺旋神经节细胞免受过氧化亚硝酸盐诱导的损伤 **7版**
- 中性粒细胞过表达的MMP-9和HIF-1α可能导致了鼻内翻乳头状瘤中指状突起的形成并促进其组织-病理形成 **8版**

## 耳鸣患者的助听效果和满意度

【据《Journal of Clinical Medicine》2022年2月报道】  
题:耳鸣患者的助听效果和满意度(韩国庆熙大学医学院耳鼻喉头颈外科 作者 Hyun Jee Lee 等)

耳鸣是一个人在没有外部声源存在的情况下对声音的感知。引起耳鸣的原因多种多样,由于耳鸣与中枢神经系统和情绪有很密切的联系,因此治疗十分困难。声学疗法对治疗耳鸣很重要。这种治疗方法通过使用助听器或声音发生器增加外部听觉刺激,使患者减少对耳鸣的识别。根据 Surr 等人的研究,开始使用助听器的听力障碍患者中伴有耳鸣的比例为62%,其中大约50%的患者在使用助听器后耳鸣有所下降。因此,研究者认为耳鸣患者对助听器的主观满意度较高,助听器可以减轻耳鸣的严重程度。

研究对2018年8月至2020年12月期间治疗的116例患者进行病例回顾。所有耳鸣和听力损失的患者都接受了相同的心理咨询治疗。60例患者选择安装助听器(助听器组),56例患者选择不安装助听器(非助听器组)。两组患者

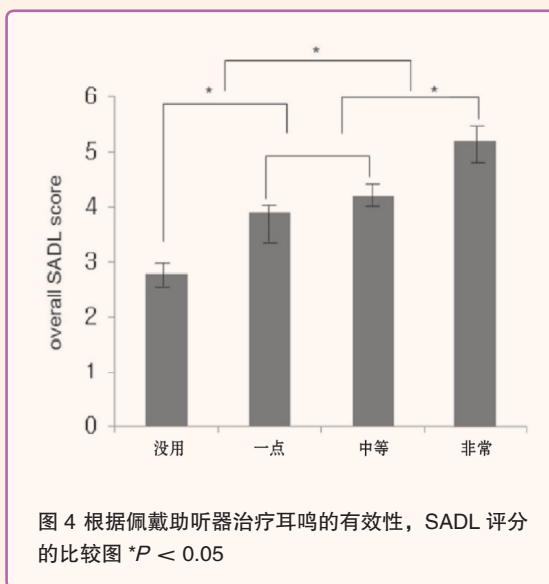
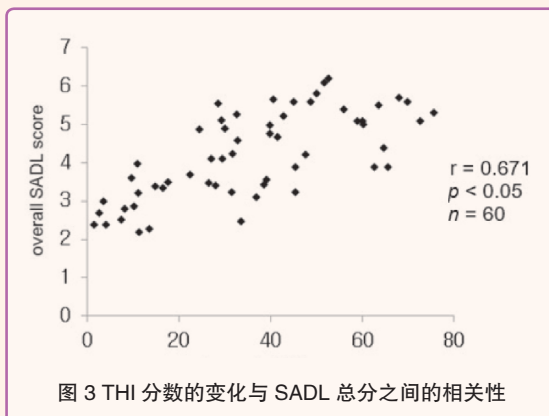


者有相似的听力水平、耳鸣持续时间和年龄。在安装助听器前和安装助听器后6个月,进行结构化访谈,使用视觉模拟量表(VAS)和THI问卷对

种措施进行评估。在安装助听器后6个月进行日常生活放大满意度问卷SADL问卷调查。

结果显示,患者的THI评分在咨询后6个月下降,但

THI评分的改善只在接受助听器的组中显著。佩戴助听器并接受咨询(助听器组)或只接受咨询(非助听器组)前后THI评分的差异分为: $> 30$ 分,



非常多;10~30分,中等;1~10分,一点;1分,没用。在助听器组中,51例(85%)患者表示助听器“有一定帮助”,9例(15%)患者表示助听器“完全没有帮助”;无辅助组分别为41例(73%)和15例(28%)(图1)。

两组患者的VAS评分之间有显著差异,两组患者VAS评分变化有统计学差异(图2)。对助听器的主观满意度随着耳鸣相关不适的改善而增加。

THI与SADL总分的变化呈正相关,差异有统计学意义( $r=0.671, P < 0.05$ )(图3)。关于助听器对助听器组的效果,小效组和中等效组之间无显著差异,但其他组之间有显著差异(图4)。

研究表明,对于有听力障碍和耳鸣的患者,助听器的使用可以提供听觉上的益处,并对耳鸣的治疗产生积极的影响。此外,THI可以用来评估听力改善的程度,以预测和评估这类患者在使用助听器后的成功,而SADL问卷有助于通过考虑各种变量来衡量满意度。

(山东省耳鼻喉医院耳鸣疾病科 胥亮 编译)

## CENPP 的无意义变异在一个常染色体显性低频感音神经性听力损失的瑞士家族中共分离

【据《European journal of human genetics》2022年9月报道】  
题:CENPP的无意义变异在一个常染色体显性低频感音神经性听力损失的瑞士家族中共分离(西班牙格拉纳达大学作者 Paula Robles-Bolivar 等)

低频感音神经性聋(SNHL)是一种影响低于1000 Hz 频率的听力障碍,可能与 *DIAPH1*、*WSF1*、*MYO7A*、*TNC*、

*SLC26A4* 或 *CCDC50* 基因有关。通过外显子组测序,研究者在一个常染色体显性遗传模式的瑞士家族中分离出 *CENPP* 基因的一个新的无意义变异,并且在5个低频SNHL患者中共分离。

在连续三代中5例患者(I-4、II-4、II-5、III-1和III-2)患低频SNHL,表明为常染色体显性遗传模式

(图1A)。听力损失是双侧对称的。使用纯音听阈提示(图1B),听力障碍刚开始影响500 Hz 以下的频率(20~40 dB)。在50~60岁时,听力下降加重,高频阈值亦下降。在老年患者中,低频纯音听阈稳定,但高频听阈逐渐加重到中度或者重度水平(60~80 dB)。其中,III-1在20岁时被诊断为梅尼埃病

(MD),表现为持续数小时的旋转性眩晕、耳堵和左耳低频听力损失。所有患者均无合并其他疾病。III-1内耳钆MRI提示内淋巴积液。

通过全外显子测序,生信分析,发现III-1的 *CENPP* 基因中一个新的无意义变异排在首位,患者I-4、II-4、II-5和III-2进行sanger测序验证。该突变[CENPP,

NC\_000009.12:c.92613131T>Ap(C283\*)]仅影响8号外显子的标准转录本。它产生一个提前终止密码子,截断蛋白质全长288个氨基酸中的最后5个。受影响的C283残基在高等生物(黑猩猩、猕猴、大猩猩)之间保持保守,但在小鼠或大鼠等动物模型中不保持保守。蛋白建模使用 Robetta-ab

下转第4版

### 医学参考报

理事长兼总编辑:巴德年  
副理事长兼总编辑:曹雪涛等  
理事会秘书长:周赞

社长:魏海明  
副社长:吕春雷  
副社长:周赞

社址:北京市西城区红莲南路30号红莲大厦  
B0403  
邮编:100055  
总机:010-63265066  
网址:www.yxckb.com

### 耳鼻咽喉头颈外科学专刊

名誉主编:韩德民 韩东一 高志强  
主编:王海波  
副主编:徐伟 余力生 程雷 高下 刘军 雷文斌  
常务编委:(以姓氏笔画排序)  
卫旭东 马瑞霞 王亮 王琰 刘兆辉 刘宏建 李雪盛  
杨华 邱斌 汪照炎 张华 陈阳 周慧芳 郑艳  
赵宇 梅凌云 曹华 崔晓波 曾祥丽  
编委:(以姓氏笔画排序)  
万玉柱 王巍 王绍忠 巴罗 叶惠平 吕正华 许元腾

孙宇 孙家强 何双八 何光耀 张青 张天虹  
张春明 张道宫 陈东辉 孟粹达 赵辉 姜彦  
袁伟 康厚坤 韩朝 韩月臣 覃纲 程可佳  
薛希君  
编辑部主任:张道宫  
编辑:吕正华 王明明 万玉柱 刘闻闻  
学术发展部主任:韩月臣  
成员:张道宫 徐磊

## 听敏感度和认知功能差异与噪声下言语感知能力关系研究

【据《Ear and hearing》2022年5/6月刊报道】题:听敏感度和认知功能差异与噪声下言语感知能力关系研究(德国神经退行性疾病中心、美国麦迪逊大学、德国波恩大学 作者 Natascha Merten 等)

噪声中言语感知能力障碍影响人们的日常生活,是老年性听力损失的常见症状,是老年人群常见的致残性疾病和健康问题。听敏感度丧失和认知功能差异对噪声中言语感知能力的相对影响还不是很清楚。本文旨在评估听敏感度和认知功能差异在多大程度上与成年人在噪声下言语感知有关。

本研究基于莱茵兰队列(以德国社区2585名≥30岁参与者为基础)研究数据(表1)。使用噪声下句子识别率测试(Göttinger Satztest)、听敏感度阈值(0.5 kHz、1 kHz、2 kHz和4 kHz的气导纯音平均听阈,PTA)来评估噪声下言语感知能力,并且使用晶态智力(MWT-B)、执行功能(TMT)、工作记忆(DS)和长时记忆(VLMT)来评估认知功能。然后使用一个根据年龄、性别和多潜在混杂因素调整的多变量线性回归模型,检验了听敏感度和认知功能差异与噪声下言语感知之间的关系。

研究发现听敏感度越高,噪声中言语感知能力越好(PTA每降低5dB HL,信噪比降低0.25dB HL;95%CI 0.2~0.25;P<0.001)。认知功能与噪声下言语感知能力正相关,但程度较小。结果显示,晶态智力的效应大小为-0.10 SNR dB HL/SD(95%CI -0.14~-0.06;P<0.001),执行功能(TMT)为-0.08 SNR dB HL/SD(95%CI -0.13~-0.03;P=0.002),工作记忆(DS)为-0.04 SNR dB HL/SD(95%CI -0.08~-0.003;P=0.03),长时记忆(VLMT)为-0.03 SNR dB HL/SD(95%CI -0.07~0.01;P=0.12)。标准化后,听敏感度( $\beta=0.34$ )对噪声下言语感知能力的影响比晶态智力( $\beta=-0.08$ )和执行功能( $\beta=-0.06$ )对其影响大4~5倍。

在30岁以上的成年人中,听敏感度是噪声下言语感知能力的最强决定因素。本研究确定了不同的认知功能对噪声下言语感知能力的相对影响,晶态智力和执行功能显示出更强的关联性,而工作记忆和长时记忆的独立影响要小得多。本研究结果有助于了解成年人噪声下言语感知能力的决定因素。

(山东省耳鼻喉医院临床听力学中心 梁硕 编译)

表1 莱茵兰队列(n=2585)样本特征

年龄,岁(平均数)	54.8(13.6)
性别(%)	
女	1483(57.4)
男	1102(42.6)
收入,欧元(€)	
1-2599	710(28.2)
2600-4999	1044(42.9)
5000+	678(27.9)
教育程度(%)	
低于学士学位或学历	897(34.6)
学士或同等学历及以上	1675(65.4)
婚姻状况(%)	
现在	310(12.7)
过去	959(37.9)
从不	1163(47.8)
高血压(%)	962(37.9)
心血管病史(%)	275(10.6)
糖尿病(%)	114(4.5)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (平均数)	25.8(4.6)
TC/HDL-C, mg/dL(平均数)	3.4(1.1)
降脂药使用者(%)	272(10.7)
C反应蛋白水平 mg/L, n(平均数)	1.8(3.4)
抑郁症(%)	178(7.0)
耳毒性药物使用者(%)	36(1.4)
耳鸣(%)	262(10.2)
职业噪音暴露(%)	489(19.8)
噪声下言语测试(GOESA,信噪比 dB HL, (平均数) [范围])	-6.2(1.3) [4.8 to -9.3]
0.5-4k Hz平均听阈, dB HL, (平均数) [范围]	13.9(9.3) [-8.75 to 53.75]
6k Hz, dB HL, (平均数) [范围]	32.8(19.7) [-10 to 60]
8k Hz, dB HL, (平均数) [范围]	33.6(20.8) [-5 to 60]
10k Hz, dB HL, (平均数) [范围]	41.5(21.7) [-5 to 60]
12.5k Hz, dB HL, (平均数) [范围]	48.9(21.6) [-10 to 66]
16k Hz, dB HL, (平均数) [范围]	59.2(20.6) [-10 to 66]
多项选择词汇智力测试(MWT-B, 正确响应, (平均数) [范围])	30.5(3.4) [10 to 37]
长时记忆测试(VLMT, n, (平均数) [范围])	52.5(35.8) [15 to 301]
数字广度测试(DS, 跨度长度, (平均数) [范围])	6.4(1.2) [3 to 9]
词语学习记忆测试(VLMT, 正确单词, (平均数) [范围])	10.5(3.2) [0 to 15]

## 人工耳蜗植入儿童其前庭功能的客观变化

【据《Journal of Vestibular Research》2022年1月报道】题:人工耳蜗植入儿童其前庭功能的客观变化(中国山东大学附属山东省耳鼻喉医院 作者徐磊等)

背景 人工耳蜗作为一种手术植入的电子设备,恢复了双侧重度至极重度感音神经性听力损失(sensorineural hearing loss, SNHL)儿童患者的听觉能力。尽管人工耳蜗植入(cochlear implant, CI)手术安全有效,术后前庭功能的部分损害也是不可避免的。目前为止,其具体的原因尚未明确。据以往研究报道指出,耳蜗和前庭系统在解剖学上存在毗邻关系且具有相似的生理学特性,CI手术本身及电刺激效应,可能是影响患者前庭功能变化的重要因素。可能的机制主要包括以下几种:术中电极插入时的损伤、外淋巴丢失、术后继发迷路炎、膜迷路积水或者植入后的电流刺激等。

人体平衡是通过将前庭系统、视觉系统和躯体感觉系统等的输入输出信息进行整合后所维持的。前庭-眼系统负责头部运动时的凝视稳定,前庭脊髓系统有助于维持肌张力、帮助控制姿势,这些功能对于儿童早期运动的发展是至关重要的。前庭功能紊乱会影响平衡和感觉能力。既往研究表明,SNHL儿童更容易存在相关的外周前庭功能紊乱。随着单侧和双侧儿童CI手术的日益增多,越来越多的研究正围绕着儿童进行CI手术后其前庭功能的变化情况进行探讨。迄今为止,国内外罕见关于儿童CI手术前后前庭功能客观变化的系统研究。为了获得综合全面

的评估,本研究同时评估了所有五个前庭终器的功能变化情况。

方法 此项回顾性研究纳入了自2015年11月至2018年11月在我院进行CI手术的27例儿童(27只耳)患者。术前均进行主客观听力学检测、计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)及智力评估,人工耳蜗植入标准是双侧重度至极重度SNHL且助听器(hearing aid, HA)无效。排除标准是年龄大于18岁、不能完全配合检测、既往有中耳炎病史、除前庭导水管扩大(enlarged vestibular aqueduct, EVA)综合征之外的其他内耳畸形,以及智力评估异常的患者。手术均由同一名医生操作,采用经面隐窝入路。根据不同电极类型选择不同的电极植入路径,包括经圆窗(round window, RW)和扩大圆窗,圆窗入路主要用于澳大利亚Nucleus 422、Nucleus CI24REST电极,奥地利Med-EL FLEX 28电极,以及国产诺尔康CS-10A电极;扩大圆窗主要用于澳大利亚Nucleus CI24RECA电极。前庭功能检测的时间点包括术前和术后9个月,术后测试时人工耳蜗体外机处于关机状态。客观检测方法主要包括前庭双温试验、颈源性前庭诱发肌源性电位(cervical vestibular-evoked myogenic potential, cVEMP)、眼源性前庭诱发肌源性电位(ocular vestibular-evoked myogenic potential, oVEMP)和视频头脉冲试验(video head impulse test, vHIT)。

结果 ①27例患者进行CI手术时的平均年龄为(8.6±4.0)岁。CI手术前植入侧结果显示,33.3%(9/27)的患者双温试验异常,7.4%(2/27)的患者cVEMP异常,22.2%(6/27)的患者oVEMP异常;vHIT结果异常率分别为:水平半规管(horizontal semicircular canal, HSC)为0(0/27)、上半规管(superior semicircular canal, SSC)为0(0/27)、后半规管(posterior semicircular canal, PSC)为3.7%(1/27)。CI术后9个月时,植入侧双温试验、cVEMP、oVEMP及vHIT的异常率分别为59.3%(16/27)、63.0%(17/27)、66.7%(18/27)、11.1%(3/27)(vHIT-HSC)、3.7%(1/27)(SSC)及7.4%(2/27)(PSC)。植入侧CI术后相比术前,双温试验、cVEMP和oVEMP的异常率均明显增高(P<0.05)。vHIT测试的三个半规管,术后相比术前,植入侧异常率差异均无统计学意义(P>0.05)。②术后9个月时,植入侧术前结果正常,而术后异常的患者比例在双温试验为38.9%(7/18),cVEMP为60.0%(15/25),oVEMP为57.1%(12/21),HSC(vHIT)为11.1%(3/27),vHIT-SSC为3.7%(1/27),vHIT-PSC为7.7%(2/26)。植入侧双温试验术前结果正常患者的术后异常率明显高于vHIT中SSC和PSC的异常率(P<0.05),也高于vHIT中HSC的异常率,但差异无统计学意义(P=0.067)。植入侧VEMP(cVEMP和oVEMP)的异常率均高于vHIT测试下三个半规管的结果(P<0.05);VEMP异常率也高于双温试验的结果,尽管差异无显著性(P>0.05)(图1)。

结论 儿童在进行CI手术后,球囊和椭圆囊功能最容易受影响;儿童在进行CI手术后,3个半规管的高频功能几乎不受影响;在儿童进行CI手术前后,本文建议同时使用双温试验、cVEMP测试、oVEMP测试和vHIT测试方法来综合评估其前庭功能的客观变化情况。

(山东省耳鼻喉医院听觉植入科 王睿婕 编译)

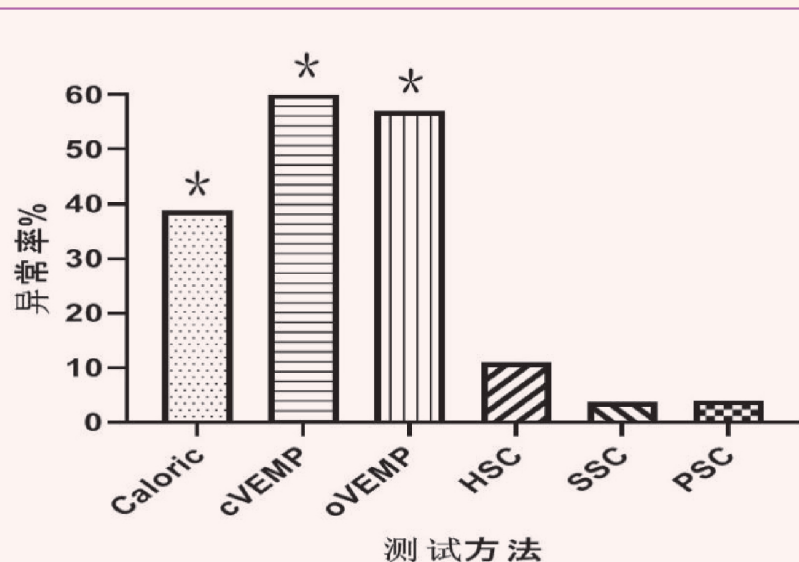


图1 植入侧术前功能检测结果正常患者在术后9个月时的异常率(%)

注: Caloric为双温试验,双温试验异常率明显高于vHIT中SSC和PSC的异常率, VEMP(cVEMP和oVEMP)异常率均高于vHIT测试下三个半规管的结果(P<0.05);双温试验异常率也高于vHIT中HSC的异常率,但差异无统计学意义(P=0.067);\*P<0.05

## 助听器降噪功能可降低噪声中连续语音的持续听配能

【据《Ear and Hearing》2021年11月报道】题：助听器降噪功能可降低噪声中连续语音的持续听配能——一项结合瞳孔测量和脑电图的研究（丹麦 Eriksholm 研究所 作者 Lorenz Fiedler 等）

听配能（listening effort）指听者从自身有限的认知资源中分配给听觉任务的能量和精力（也被译作“听努力度”），是认知听力学中的重要概念。而目前针对听觉认知过程的研究已逐渐从严格控制的重复性范

式（如单词或句子）转向非重复性的、连续的刺激（如连续语音）。因为连续语音会导致更多的听觉参与，也更接近真实自然的聆听场景，这也允许在更长的时间尺度上对听配能进行研究——即持续听配能（sustained listening effort）。降噪是助听器的重要功能，已有研究表明对一些患者而言助听器不能提升其言语理解结果，但是可以降低理解同样数量单词所需的听配能。Sarampalis 和 Wendt 通过双任务范式和瞳孔

测量表明助听器降噪功能可以减少听配能；Cartocci 通过 EEG 表明降噪算法可以减少 CI 患者的听配能。在针对听配能的研究中，瞳孔测量和脑电图（EEG）是两种重要的客观测量手段。

**目的** 以 Babble 噪声为背景，通过测量瞳孔大小及 EEG 的顶叶  $\alpha$  波功率变化，探究在聆听连续语音的过程中，助听器的降噪功能对持续听配能的影响。

**方法** 招募 22 例 40 ~ 80 岁对称性轻至中度 SNHL 患者并让他们在 Babble 噪声中聆听

30 s 的新闻语音片段，同时通过瞳孔测量和 EEG 记录其瞳孔大小和顶叶  $\alpha$  波功率的变化。通过控制降噪（关闭/开启）和信噪比（+3dB/+8dB）的变化来探究二者是如何影响瞳孔大小和顶叶  $\alpha$  波功率，以及受试者的行为表现。

**结果** 结果显示降噪对瞳孔大小的影响显著，开启降噪听配能减少；而信噪比的变化对瞳孔大小影响不显著；信噪比和降噪之间存在交互作用，在较低的信噪比下降噪对瞳孔

大小的影响更为明显。降噪及信噪比对于顶叶  $\alpha$  波功率的影响都不显著。

**结论** 本研究表明，持续听配能的变化（本研究中由瞳孔大小和顶叶  $\alpha$  波功率的变化所表现）可以在更高生态效度的条件下进行研究。从瞳孔大小的变化可以得出结论：助听器降噪功能会降低持续听配能。本研究设计上更接近于真实自然的聆听场景，并评估了现代助听器数字信号处理技术的优势。

（听觉与平衡 张宗云 编译）

## 内淋巴囊 - 乳突分流术后梅尼埃病患者的影像学分析

【据《Frontiers in Surgery Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery》2022年1月报道】题：内淋巴囊 - 乳突分流术后梅尼埃病患者的影像学分析（山东省耳鼻喉医院 作者李亚伟等）

内淋巴囊手术能有效地治疗顽固性梅尼埃病，但是潜在的机制仍是未知的。本研究的目的是通过影像学来分析内淋巴囊 - 乳突分流术（EMS）能有效治疗梅尼埃病的机制。19 例顽固性梅尼埃病患者分别于

术前和术后 2 年采用静脉注射造影剂钆，6 h 后行内耳三维快速液体衰减反转恢复磁共振成像（3D-FLAIR MRI），观察双侧耳蜗、前庭及半规管外淋巴间隙的增强显影，对耳蜗前庭阶进行评分，并对前庭外淋巴间隙显影范围进行测量。19 例患者内耳 3D-FLAIR MRI 均显示造影剂钆分布于耳蜗、前庭及半规管的外淋巴间隙。术后 2 年的随访中 14 例（73.68%）梅尼埃病患者眩晕得到有效控

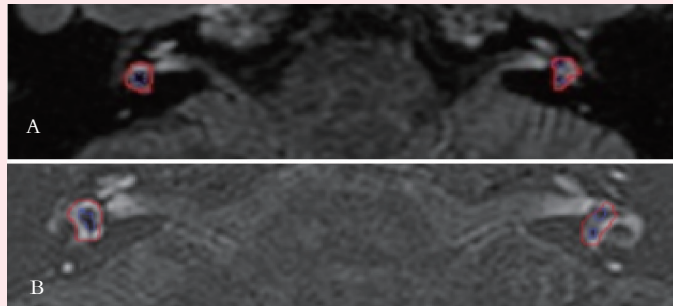


图 1 1 名 50 岁右侧梅尼埃病患者术前和术后的 3D-FLAIR MRI 显影，术后 2 年的眩晕控制达到 A 级

A. 术前影像，红线代表整个的前庭区域，蓝线代表内淋巴区域，右侧前庭低密度区大于左侧，表明右侧前庭积水；B. 术后 2 年影像，右侧前庭低密度区仍大于左侧，且术后和术前比无变化，这个结果表明术后前庭积水并未减轻

制。患侧与健侧相比，所有患者术前和术后的前庭阶评分及前庭外淋巴显影范围有统计学差异；但患侧和健侧的前庭阶评分、前庭外淋巴显影范围术前和术后差异无统计学意义（图 1）。根据我们的结果得出内淋巴囊 - 乳突分流手术不能减轻内淋巴积水，该手术治疗梅尼埃病的机制可能并非通过改善内淋巴积水来达到控制眩晕的目的。

（山东省耳鼻喉医院 眩晕疾病科 李亚伟 编译）

### 上接第 2 版

方法对 CENPP 蛋白进行建模（图 1C）。该突变体 [CENPP, NC\_000009.12:c.92613131T>A p (C283\*)] 导致从 cystein283 开始的蛋白质末端的 5 个残基缺失，导致蛋白质稳定性轻微降低 [SCOOP:  $\Delta \Delta G=0.4$  (kcal/mol), 不稳定]。该缺失可能导致 285 谷氨酸和 284 丙氨酸与 213 精氨酸之间极性相互作用的丢失（图 1C，扩增区）。

研究者报道了一个瑞士家族常染色体显性低频 SNHL 的新候选基因 CENPP。通过外显子组测序，研究者发现了一个新的杂合无意义变异 [CENPP, NC\_000009.12:c.92613131T > A p (C283\*)]，基因型和表型在连续 3 代 5 个家族成员的患者中共分离，具有常染色体显性遗传模式。根据其在蛋白质中的影响，根据 ACMG，归为“致病性”分类。

低频 SNHL 的遗传基础还不是很清楚。目前，已有 6 个基因与这种疾病相关：DIAPH1、WSF1、TNC、SLC26A4、CCDC50 和 MYO7A。Martín-Sierra 等人发现了一个西班牙低频 SNHLMD 家族中的出现 PRKCB 基因共分离。在所有病例中，观察到的遗传模式均为常染色体显性遗传。尽管 II - 5 和 III - 2 的表现为 500 Hz 以下频率的听力损失，但该家族的听力特征显示，在频率 < 1 kHz 时，听力阈值对称和双侧下降。在老年患者中，损伤扩展到所有频率（I-4）。另一方面，患者 III - 1 被

诊断为 MD，表现为左耳低频 SNHL。虽然他的右耳在其快 10 岁时为正常的听力水平，但他可以发展双耳听力下降。值得注意的是，只有在 MD 患者中，低频 SNHL 伴随内淋巴积液。这一发现支持了早期的研究，即孤立的低频听力损失只与内淋巴积液不一致相关。对于之前报道的大多数基因，常染色体显性低频 SNHL 的发病始于生命的第一个或第二个十年，正如在这个家族中观察到的那样。在一些报道中，WFS1 和 TNC 基因突变携带者的发病推迟到 30 ~ 40 岁。然而，孤立的低频 SNHL 可能被许多人忽视，导致诊断延迟。

CENPP 基因编码着丝粒中构成着丝粒相关网络的一种蛋白质。在过去的几十年里，多达 16 个蛋白质被发现是该复合体的一部分，与五个亚复合体相关：CENP-e、CENP-LN、CENP-hikm、CENP-opqru 和 CENP-twsx。CENP-P 蛋白是 CENP-OPQRU 复合体的一部分，越来越多的证据表明它通过与微管的直接相互作用和运动蛋白募集在纺锤体赤道的染色体排列中发挥作用。

在小鼠耳蜗中，CENPP 基因在胚胎期和出生后阶段高表达，特别是在 Corti 器官的 Supporting Pillar 和 Deters 细胞中表达。然而，需要进一步动物模型来确认 CENPP 是低频 SNHL 的因果基因。

（山东省耳鼻喉医院 熊文萍 编译）

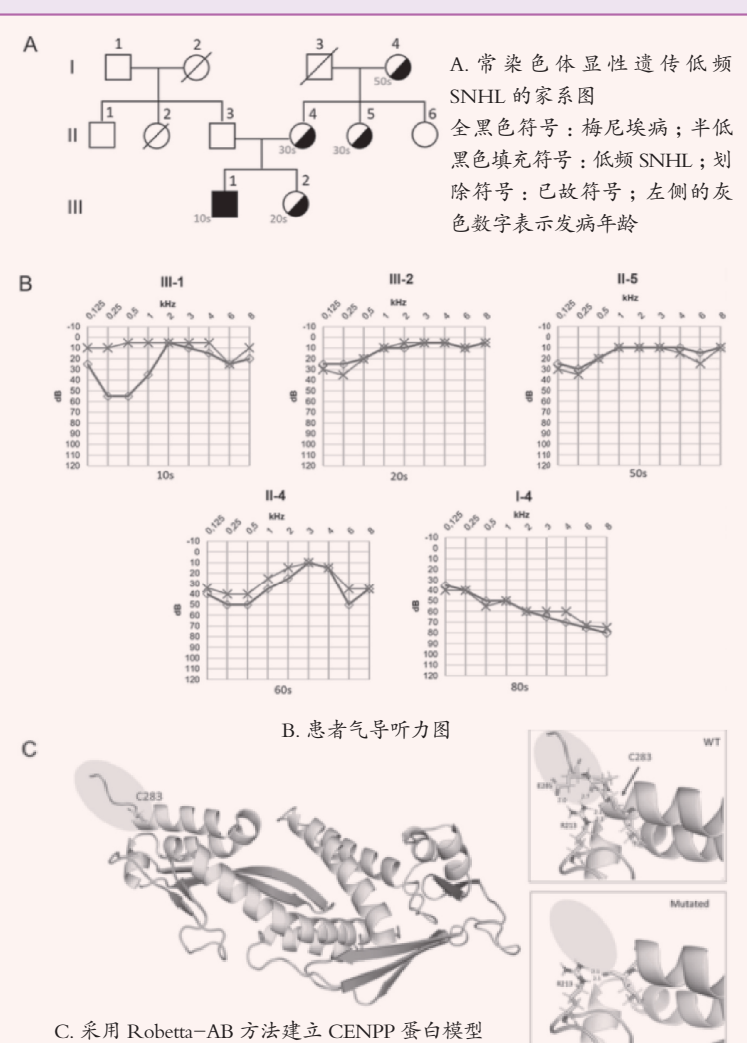


图 1 CENPP 与低频感音神经性听力损失 (SNHL) 相关

## 局部晚期分化型甲状腺癌的外科治疗

【据《Auris Nasus Larynx》2022年3月报道】题：局部晚期分化型甲状腺癌的外科治疗（日本和歌山医科大学耳鼻喉头颈外科 作者 Keisuke Enomoto 等）

分化型甲状腺癌（DTC）大约有20%的患者有直接肿瘤扩展并侵犯周围组织，如喉部、气管、食管或喉返神经。分子靶向治疗的最新进展发现，使用酪氨酸激酶抑制剂提高了晚期DTC患者的生存期。然而，部分局部进展期DTC患者对酪氨酸激酶抑制剂治疗出现了新的致命性不良事件，包括肿瘤侵袭气管、喉和食管，以及严重血管侵犯可导致患者的致命出血。因此，外科手术仍然扮

演着重要的角色，尤其是对于肿瘤的局部控制。

### 1. 侵犯喉气管的处理

完整手术切除是治疗DTC喉气管侵犯的金标准。手术方式包括肿瘤剔除、窗式切除、气管环周切除、喉部分切除及全喉切除。喉/气管手术策略通常由肿瘤侵犯的深度和肿瘤的面积来决定的。McCaffrey根据肿瘤侵犯气道的范围将其分为I-V期，根据分期选择适当的手术方式。当肿瘤明显侵犯气管壁表面或者环甲肌时通常使用剔除术，但当肿瘤侵入腔内或深部浸润时需要切除部分管腔和部分喉，包括环状软骨

### 2. 侵犯喉返神经的处理

20%~47%局部晚期甲状腺癌有喉返神经侵犯，与喉返神经未受侵犯患者相比，复发率更高，远期生存率下降5%~35%。目前对于喉返神经受侵的手术处理仍存在争议。术前喉返神经功能正常的可试图保留喉返神经，肿瘤无限接近喉返神经时可选择剔除术（图2），即使去除部分喉返神经外膜，也只有大约17%出现永久性喉返神经麻痹。若喉返神经被肿瘤包绕，可试图完整解剖神经并确保神经表面无肿瘤残留。当术前同侧声带运动已出现异常时，则应切除受

### 3. 侵犯食管及下咽的处理

侵犯食管及下咽的甲状腺癌通常同时累及气管，占局部晚期甲状腺癌的20%左右，将明显影响患者远期预后及生存期。大部分的食管侵犯多累及肌层，很少累及黏膜层、黏膜下层甚至是侵透管腔。当肿瘤只侵犯肌层，未累及黏膜及黏膜下层时，不需额外进行处理；若出现全层缺损，则应缝合管壁。当肿瘤环周侵犯食管时应切除受侵段食管并进行组织修复重建，如使用肌皮瓣、前壁皮瓣、胃管或空肠进行修补重建。（图3）

### 4. 大血管侵犯的处理

晚期DTC大约有13%侵

犯颈内静脉、锁骨下静脉或无名静脉，但极少有颈动脉受侵，此时只能选择手术治疗。因肿瘤侵犯而切除颈内静脉后的重建目前仍存在争议。为避免双侧颈内静脉结扎术出现致命并发症，有人提出分期结扎颈内静脉或双侧颈内静脉结扎合并单侧颈内静脉重建。晚期DTC侵犯颈动脉多局限于外膜层，切除外膜下肿瘤可取得较为满意的局部控制率。当肿瘤侵犯较重需切除部分颈动脉时，须进行自体血管或人工血管重建。

（山东省耳鼻喉医院甲状腺疾病科 酒娜 编译）

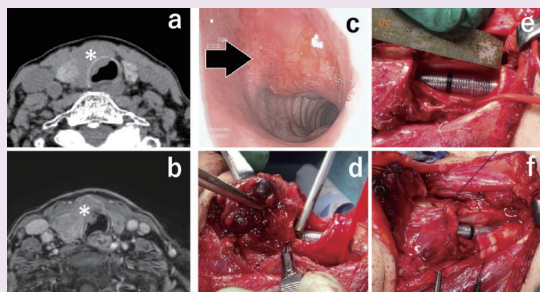


图1 分化型甲状腺癌侵入气管腔

a. 术前CT图像；b. 术前MRI T1相；c. 术前内镜下肿瘤侵入气管腔内；d, e. 切除受侵犯的环状软骨及气管；f. 喉-气管端吻合重建

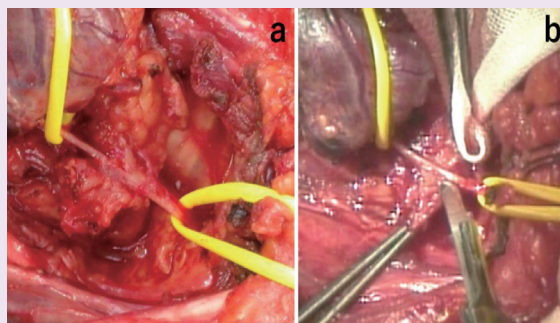


图2 侵犯喉返神经1例

分化型甲状腺癌部分附着于神经，手术刀剔除肿瘤后保留神经纤维无肿瘤残留

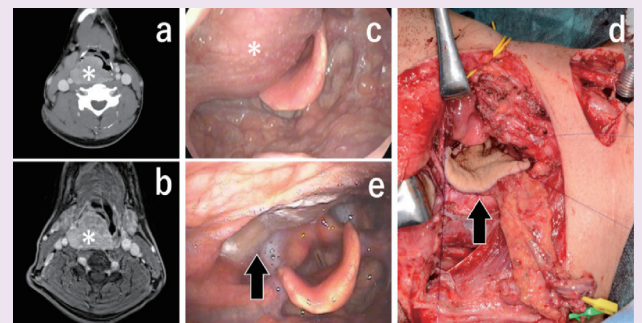


图3 侵犯下咽1例

a. 术前增强CT图像；b. 术前MRI T1图像；c. 术前喉镜显示分化性甲状腺癌；d, e. 前臂桡侧游离皮瓣组织修复重建

## 耳屏残瓣重建畸形耳屏

【据《国际小儿耳鼻喉科学杂志》2022年4月报道】题：耳屏残瓣重建畸形耳屏（南京医科大学附属儿童医院耳鼻喉科 作者黄正华等）

先天性耳屏畸形是一种罕见的先天性耳廓畸形，可孤立存在，也可与其他畸形并存。先天性耳屏畸形患儿中约78.3%有自然耳屏残瓣。为探讨耳屏残瓣修复儿童先天性耳屏畸形的临床效果，本文对2017年5月至2021年5月23例（27耳）先天性耳屏畸形患儿（图1），年龄10个月到12岁的临床资料进行回顾性



图1 1例典型的先天性耳屏畸形，耳屏形态及位置异常，上内侧有凹陷；耳道口异常突起导致外耳道变窄，周围有副耳

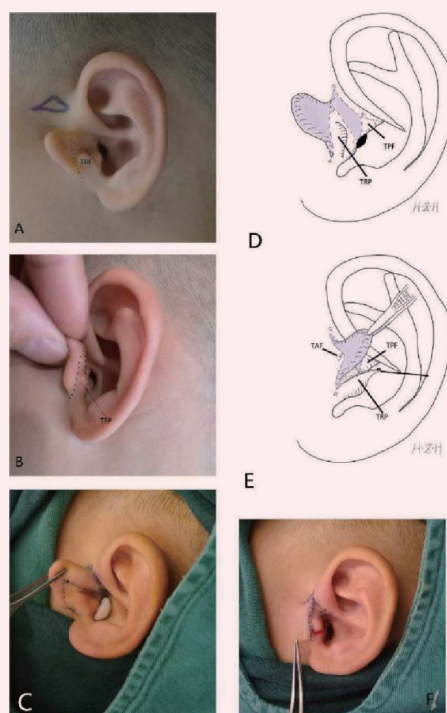


图2 耳屏残瓣重建耳屏

A. 耳屏区域有多个凸起，中间凸起与正常耳屏相似，可设计为耳屏残瓣（TRF）；B. 手法复位该皮瓣，可与周围的解剖结构自然融合；C. 亚甲蓝标记切口；D、E. 设计三个皮瓣TRF，TAF（耳屏前皮瓣），TPF（耳屏后皮瓣），切除蓝色标记组织；F. 术中结果满意

分析，证实TRF-RM（耳屏残瓣重建法）不仅手术时间短、创伤小、愈合快、并发症少，而且能获得更自然的耳屏外观。

术前评估畸形耳屏，如有合适的耳屏残瓣，则采用TRF-RM术式。耳屏残瓣结构形态

大小与正常耳屏外观接近，术前手法复位可与周围的解剖结构自然融合。设计皮肤切口，修剪增厚的软骨和筋膜组织，填补耳屏下方凹陷，最后将耳屏残瓣锚定在耳轮脚软骨下方。如果耳屏残瓣不符合条件，则采用传统的SFC-RM术式（皮瓣和软骨重建法），即修剪后预留足够的耳屏皮肤和软骨，将肥大软骨修整或折叠成耳屏形状，周围皮瓣缝合覆盖。其中22耳采用TRF-RM重建，5耳采用SFC-RM重建。1耳SFC-RM重建术后发生轻微血清肿，经引流后及时治愈，皮瓣未见感染和坏死。余未见严重并发症。术后随访1~12个月，均未见明显瘢痕及软骨增生。耳屏重建效果良好，下方凹陷得以矫正，与健侧非常相似（图2、图3）。

与传统的SFC-RM相比，TRF-RM术后可获得更高的满意度，因为不需要将皮瓣与内部软骨进行匹配固定，手术时间短，无严重并发症。对于没有耳屏残瓣的21.7%患者，SFC-RM仍然是耳屏重建不可或缺的治疗方法。本文认为在患者1岁时手术与2~4岁时手术效果是一样的，肥大耳屏可能随年龄增长而增大，从而导致手术切口变长，增加术后瘢痕的范围，主张在患者在1岁时即可行耳屏重建术。

（山东省第二人民医院耳整形外科 王婷婷 陈东 编译）



图3 皮瓣和软骨重建耳屏

A. 先天性耳屏畸形表现为“镜像耳”；B. 术后效果满意

## 儿童颈深部感染

【据《Children》2022年4月报道】题：咽后、咽旁和扁桃体周围脓肿（意大利帕尔马大学内科和外科系 Pietro Barilla 儿童医院 作者 Susanna Esposito 等）

### 1. 背景

颈深部感染（DNIs）包括位于颈筋膜深层范围内潜在的间隙和筋膜平面的所有感染。咽旁和咽后感染导致的咽旁脓肿（PPA）和咽后脓肿（RPA）是最常见的。既往 DNIs 的预后很差，广谱抗生素的使用和外科手术的精细化使得诊断更准确、更早，治疗更有效。尽管如此，DNIs 仍然是儿童的一个重要健康问题。

由于颈深间隙解剖结构复杂，使得很难进行精确定位感染的部位，早期识别可疑的 DNIs、合理的诊断、合适的抗生素治疗及手术时机的选择，对于预后至关重要。儿童值得特别关注，起病初期症状往往不典型，了解其中的差异对于有效治疗儿童 DNIs 至关重要。

### 2. 流行病学、病因学

在使用广谱抗生素后，儿童 DNIs 的发病率显著降低。尽管 DNIs 可以发生在所有儿童年龄段，但在 5 岁以下的儿童中更常见，其中 RPA 和 PPA 占主导地位。相反，青少年中扁桃体周围脓肿（PTA）的发病率更高。在大多数研究中，最常见的病原体是链球菌（ $\alpha$ -溶血性和  $\beta$ -溶血性）和金黄色葡萄球菌。在厌氧菌中，梭形杆菌、消化链球菌和卟啉单胞菌是最常见的。有证据表明，在患有 PTA 的儿童中，混合厌氧菌感染比单独的需氧菌感染更常见。

### 3. 临床表现

DNIs 的儿童通常在上呼吸道感染后出现，最初可能会出现一些可能被低估的症状和体征。DNIs 的临床表现可能因年龄和感染部位而异。然而，所有的 DNIs 存在一些共有的症状和体征，如颈部肿胀和疼痛、颈部活动受限、颈部僵直及经口摄入量减少等。此外，根据颈深部间隙内或附近的颈部结构，可以出现特定的临床表现。然而，在只有扁桃体周围间隙感染，尤其是发生 PTA 时，可以仅仅根据临床表现就进行诊断。在这种情况下，可以根据严重的单侧咽喉痛、颈部淋巴结肿大、扁桃体或咽部渗出物、腭垂向健侧偏斜和上呼吸道梗阻而高度可疑为 PTA。

在 DNIs 中，仅根据临床表现很难确定感染部位，主要是因为感染可以迅速扩散，位于不同间隙的不同器官可以同时受到影响。只有当涉及特定的器官发生并发症时，才更容易确定感染的初始部位。

此外，呼吸道和血管并发症的风险也很高。可能出现巨大脓肿和突然发作的喉水肿，导致急性气道梗阻。感染还可扩散到胸部和椎前间隙，导致这些区域出现非常严重的并发症。肺部可能出现胸膜脓胸，心脏也可能受到影响，患者会出现心包炎、心包积液。

### 4. 诊断

影像学检查：只有在感染准确定位后才能做出明确诊断。目前，CT 被认为是首选方法。增强 CT（CECT）扫描可准确显示脓肿部位及脓肿与邻近结构之间的关系，从而显著降低手术风险。在区分脓肿和蜂窝织炎时，超声检查与 CECT 相比，敏感性相似，但特异性更高。磁共振成像（MRI）能够提供更好的软组织表征，能够更准确地区分脓肿和蜂窝织炎或淋巴结肿大，可评估预后情况，且辐射低，但是其可用性差、扫描时间较长、报告困难且成本较高。

病原学检查：病原体的检查对于有针对性的抗生素治

疗，以及避免治疗失败、住院时间延长和危及生命的并发症的风险是必要的。从 DNIs 部位获得合适的标本至关重要，可在手术切开引流或穿刺时从感染部位收集脓液。

实验室检查：由于 DNIs 是细菌感染导致的，实验室检查通常显示中性粒细胞增多，同时血清 C 反应蛋白（CRP）和降钙素原（PCT）升高。

### 5. 治疗

关于儿童 DNIs 的处理仍存在争议。首先要评估和治疗呼吸系统问题。立即进行手术引流一直是传统的主要治疗方法。最近，许多研究表明，非手术治疗在某些情况下是有效的。但是无论年龄和脓肿大小如何，如果存在气道受损、败血症或神经血管并发症，建议立即进行手术治疗。然而，即使采用先进的诊断手段，评估脓肿的部位和大小也是很困难的。图 1 总结了临床实践中可以遵循的流程图。

无论采用何种手术治疗，

应用抗生素对小儿 DNIs 预后至关重要。考虑到 DNIs 的微生物学特征，强烈建议使用广谱抗生素治疗，并根据微生物培养结果进行调整。然而，皮质类固醇与抗生素的联合使用仍存在争议，它们不会显著改变细菌性疾病的病程。

对于 PPA 和 RPA，如果可能的话，建议尽量采用口内入路。但是，当 PPA 和复杂的 RPA 通过口内入路比较危险或者难以充分引流时，必须采用颈外入路治疗。手术前应仔细评估气道的通畅性，在某些情况下，梗阻的风险非常高。通常情况下，气管插管可以解决气道问题。然而，由于喉水肿和脓肿凸出，气管插管将非常困难，并且插管增加水肿或导致脓肿破裂，同时有将脓液吸入气道的风险。对于 PTA，有 3 种术式：穿刺、切开引流和脓肿及扁桃体切除术。治疗的选择取决于医护人员的技能和经验、患者的配合度、费用，以及患者是否具有扁桃体切除的适应证。切开引流是比较痛苦的，且可能导致大出血。穿刺更安全，耐受性更好。扁桃体切除术尚存在争议。

### 6. 结论

尽管相对比较少见，但儿童 DNIs 值得特别关注，因为病情可能加重进入 ICU 甚至导致死亡。只有通过早诊断、早期抗生素和手术治疗，才能避免呼吸困难或涉及颈部肌肉、血管和神经的严重并发症的风险。然而，目前仍然没有普遍适用的诊断治疗流程。仍需要进一步研究，以制定标准化指导方针，确保为 DNIs 儿童提供更好的治疗。

（山东省耳鼻喉医院小儿耳鼻喉科 武静 编译）

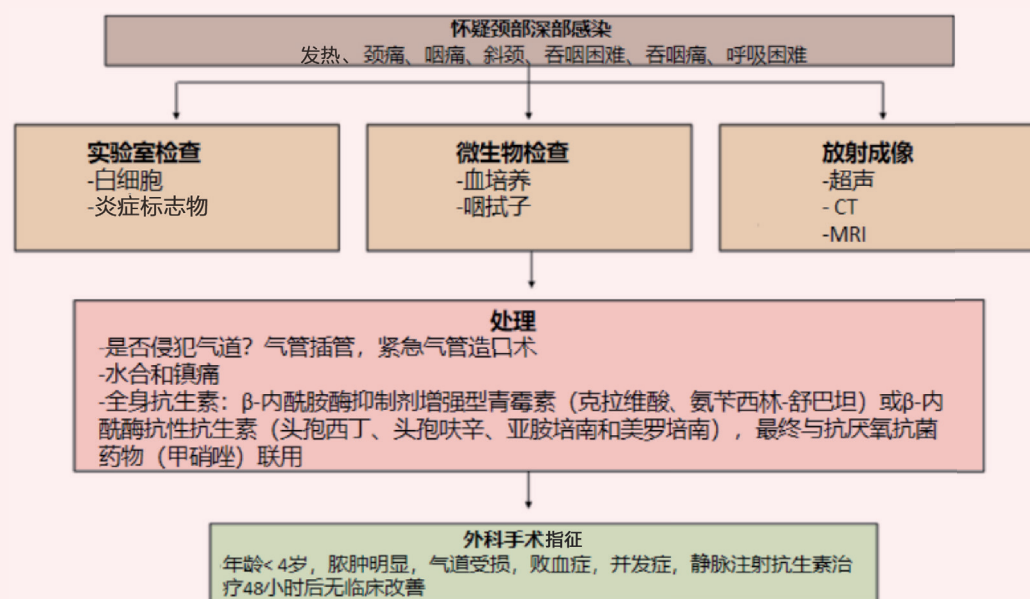


图 1 儿童颈深部感染管理流程图

## 猪面神经损伤模型中聚乙二醇介导的神经融合

【据《Frontiers in Surgery》2022年3月报道】题：猪面神经损伤模型中聚乙二醇存在下的神经吻合可立即产生电传导（美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院神经外科脑创伤和修复中心 作者 Dmitriy Petrov 等）

面神经损伤引起的面神经麻痹是一种毁灭性的毁容性疾病，每年发病率约为 20/100 000。有研究表明，聚乙二醇（PEG）等融合剂在运用无钙的低渗盐水以防止钙流入和抗氧化剂后可防止自由基形成和囊泡形成，可以立即恢复轴突连续性，从而防止瓦勒变性的发生，是一种有希望的神经修复方法。作者通过实验研究，证实了聚乙二醇介导的神经融合可立即产生电传导。

患者选用 3 个月大约克郡猪，12 个神经（6 只）应用 PEG，5 个神经（3 只）未应用 PEG。通过手术（图 1）暴露咬肌表面的面神经干，切断支配眼睑的小分支以分离颊支，分离完成后

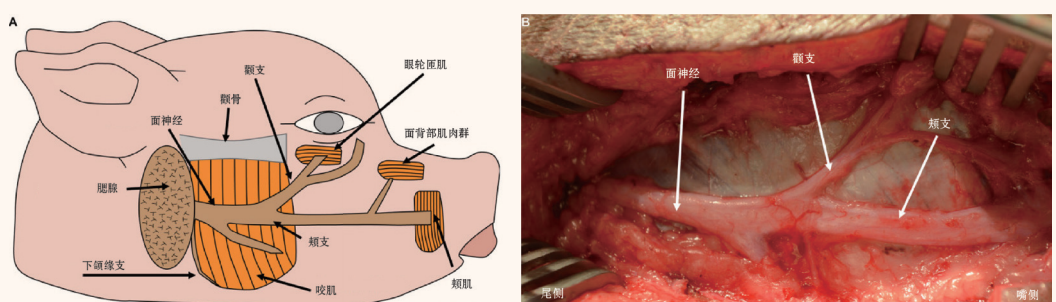


图 1 猪的面神经解剖学

A. 表示相关面神经解剖结构的图；B. 约克郡猪的面神经及其远端分支的手术视图；于颧骨下方做约 1 cm 直切口。钝性分离皮下脂肪，暴露了在咬肌浅面的面神经干；面神经及其分支从周围组织中完全解剖，并跟踪到每个分支的支配肌肉。面神经的下颌缘支起源于面神经的腹侧，走行于下颌骨深面（在此处部分显示）。颊支可暴露 6~7 cm

下转第 7 版

## 谷胱甘肽过氧化物酶 1 通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活保护螺旋神经节细胞免受过氧化亚硝酸盐诱导的损伤

【据《Frontiers in Cellular Neuroscience》2022年3月报道】题:谷胱甘肽过氧化物酶 1 通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活保护螺旋神经节细胞免受过氧化亚硝酸盐诱导的损伤(山东省耳鼻喉医院 作者王雪,韩月臣等)

噪声、耳毒性药物、遗传缺陷、衰老等多种刺激均可引起耳蜗螺旋神经节细胞(SGN)损伤。研究表明,尽管各种因素导致SGN损伤的途径和机制不同,但氧化应激是SGN损伤的核心机制之一。氧化应激是自由基[如活性氧(ROS)和活性氮(RNS)]生成和抗氧化防御之间的平衡受到破坏,可对细胞膜、蛋白质和DNA等多种细胞成分造成氧化损伤。在众多自由基分子中,过氧化亚硝酸盐作为一种重要的氮氧活性氧化合物,可氧化多种生物分子,进而调节细胞信号转导通路,干扰线粒体功能,损伤DNA,最终介导不同类型细胞的坏死和凋亡。研究表明,过氧化亚硝酸盐参与多种病理条件的发生和发展,但关于其对耳蜗听觉细胞影响的报道仍然非常有限。

谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPX1)是GPXs家族中最丰富的成员之一。它能保护细胞免受氧化损伤,维持细胞内氧化还原系统的平衡。研究表明,GPX1在多种病理生理过程中调节氧化应激发挥着重要作用。在听觉研究中,Kil等人发现GPX1在大鼠耳蜗的毛细胞、支持细胞、SGN、血管纹和螺旋韧带中高表达。此外,研究发现,在中国汉族人群中,GPX1的单核苷酸多态性可能与噪声性听力损失的易感性有关。敲除GPX1的小鼠比野生型小鼠更易发生噪声性听力损失。然而,GPX1对氧化应激诱导的SGN损伤的影响仍不清楚。Ebselen是一种合成的具有gpx样活性的有机硒自由基清除化合物,可直接增加GPX1活性,模拟GPX1过量产生的作用。在本研究中,作者使用ebselen作为GPX1类似物和gpx1敲除小鼠(gpx1<sup>-/-</sup>)来研究GPX1在过氧化亚硝酸盐处理SGN中的作用。

在本研究中,作者首先发现在P3、P14和P30小鼠的耳蜗SGN中均能检测到GPX1的表达(图1)。然后构建了体外过氧化亚硝酸盐损伤小鼠耳蜗SGN的模型,首次发现在体外培养的SGN中,过氧化亚硝酸盐暴露后GPX1的表达下调。然后,通过GPX1类似物ebselen或gpx1敲除小鼠模型,上调或抑制SGN中GPX1的表达后,研究GPX1在SGN抗氧化应激中的作用。研究发现,与单纯过氧化亚硝酸盐组相比,ebselen预处理可显著增加SGN存活数量,抑制细胞凋亡,降低细胞内4-HNE表达水平。与单纯过氧化亚硝酸盐组相比,过氧化亚硝酸盐+gpx1<sup>-/-</sup>组SGN存活数量明显减少,细胞凋亡明显增加,细胞内4-HNE表达水平明显升高。抗氧化剂NAC拯救实验结果显示,过氧化亚硝酸盐+NAC组SGN中4-HNE表达明显减少,细胞凋亡明显减少,SGN的存活数量明显增加。最后,作者探讨了GPX1参与保护SGN免受过氧化亚硝酸盐损伤作用的潜在机制。机制研究表明核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的激活参与了过氧化亚硝酸盐诱导的SGN损伤,GPX1至少部分通过抑制NF- $\kappa$ B通路的激活来保护SGN免受过氧化亚硝酸盐诱导的损伤。这些结果表明,GPX1可能成为预防氧化应激诱导的SGN损伤和听力损失的新靶点。

(山东省耳鼻喉医院陈放王雪编译)

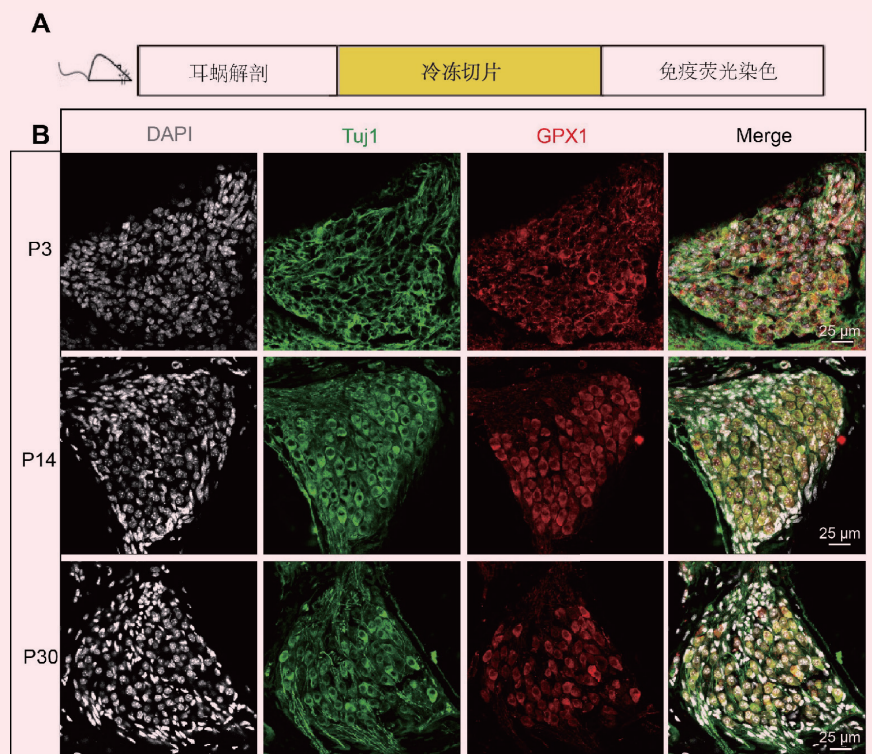


图1 GPX1在小鼠出生后不同年龄段耳蜗SGN中的表达

化剂NAC拯救实验结果显示,过氧化亚硝酸盐+NAC组SGN中4-HNE表达明显减少,细胞凋亡明显减少,SGN的存活数量明显增加。最后,作者探讨了GPX1参与保护SGN免受过氧化亚硝酸盐损伤作用的潜在机制。机制研究表明核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的激活参与了过氧化亚硝酸盐诱导的SGN损伤,GPX1至少部分通过抑制NF- $\kappa$ B通路的激活来保护SGN免受过氧化亚硝酸盐诱导的损伤。这些结果表明,GPX1可能成为预防氧化应激诱导的SGN损伤和听力损失的新靶点。

### 上接第6版

使用无钙的PlasmaLyte-A溶液和钙螯合剂(0.5 mM 依他酸;EGTA)冲洗,锐性切断神经,用无钙的PlasmaLyte-A溶液浸湿。8-0聚丙烯缝线端端吻合神经4针。PEG方案1

中,将低渗1%亚甲蓝(MB)溶液稀释在添加有EGTA的无钙Plasmalyte-A中,收紧缝合线之前立即应用该溶液,然后使用PEG(分子量:3350)。PEG方案2中,1% MB在无钙螯合剂的diH<sub>2</sub>O中稀释。用乳

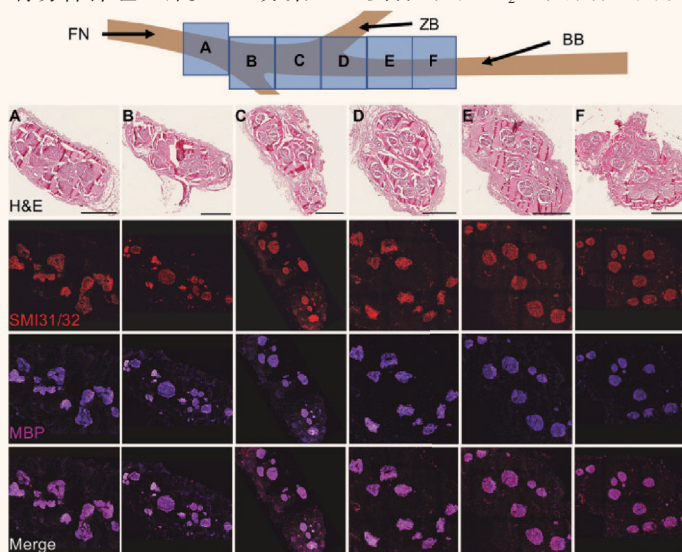


图2 面神经横断面的组织形态学特征

为了表现面神经束结构,在颊支腹侧和背侧段的分叉点之前每隔1 cm开始切割、固定面神经及其分支,对8 μm厚横截面神经进行染色以鉴定轴突束(SMI131/32,红色)和髓鞘(MBP,紫色),显示大小不一的有髓鞘纤维以多层筋膜组织。束状结构随着神经从尾侧走向嘴侧而改变。在尾侧,发现与总神经直径相应的致密束结构。在面神经嘴侧行走过程中,总神经面积变小,并且在单独的神经外膜内形成单个分支。值得注意的是,与面神经的尾侧相比,颊支相对于总的神经具有相对稀疏的筋膜组织。FN-面神经,ZB-颧支,刻度:500 μm

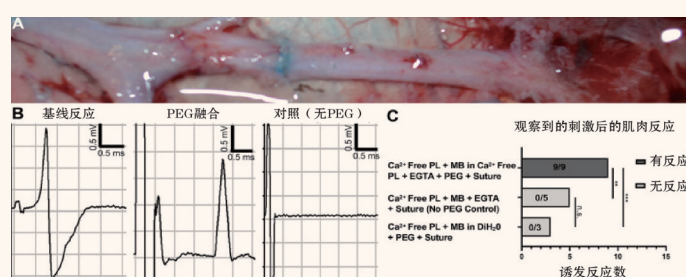


图3 PEG介导下的面神经修复后立即恢复轴突传导

A. PEG融合后的术中照片,在低渗盐水中横切神经,并对位缝合神经外膜;然后将亚甲蓝施加到神经上并进入损伤部位,在修复部位应用PEG,打紧神经外膜缝线;B.在修复后立即进行复合神经动作电位(CNAP);在PEG融合成功后,具有明显波形的即时电传导;在缺乏PEG应用的对照动物中没有观察到电反应;C.在用无钙的PlasmaLyte-A溶液+EGTA、MB+无钙的PlasmaLyte-A溶液+EGTA、PEG处理,然后缝合的9侧面神经中均观察到诱发的肌肉反应;在用无钙的PlasmaLyte-A溶液+EGTA、MB+diH<sub>2</sub>O、PEG处理,然后缝合的3侧面神经中没有发现诱发的肌肉反应;此外,在缺乏PEG应用的阴性对照队列中未观察到任何反应(0/5)(\*\**P* < 0.01, \*\*\**P* < 0.001, n.s.无意义);PEG:聚乙二醇;PL:无钙的PlasmaLyte-A溶液;MB:亚甲蓝;diH<sub>2</sub>O:去离子水;EGTA:依他酸

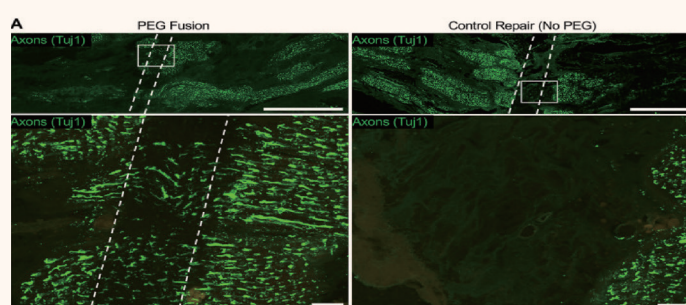


图4 推定的轴突连续性在直接面神经修复后立即出现

A.在修复部位纵向切割神经并染色轴突(SMI131/32,绿色),在低放大倍率下,修复部位可以清楚地看到面神经残端之间缺乏轴突连接的区域;高倍率显示神经缝合+PEG后跨越修复部位的轴突,而在对照中没有看到轴突(没有PEG的神经缝合)

酸林格溶液洗去多余的PEG。阴性对照组中,缝合前用无钙PlasmaLyte-A与EGTA和1% MB(无钙PlasmaLyte-A与EGTA稀释)冲洗,然后类似于使用PEG一样使用乳酸林格液。修复前后立即进行电生理记录,以评估急性功能恢复(图3)。在急性电生理评估后立即安乐死,在距离缝合部位5 mm的近端和远端进行组织形态学分析(图2、图4)。

免疫组化和显微分析显示,在PEG联合稀释添加EGTA的无钙Plasmalyte-A中的亚甲蓝溶液成功诱发肌电反应,存在跨越缺陷的轴突,这表明在刺激时存在神经的融合。未来的研究需要使用更多的技术来证明PEG介导的电生理能力是否在神经损伤的大型动物模型中保持。未来的工作将需要确定横断轴突的长期命运,特别是远端节段是否发生瓦勒变性,或是否有一个可能与近端节段融合的部分得以保留。

(山东省耳鼻喉医院耳鼻喉科颅底外科孙鹏程编译)

## 中性粒细胞过表达的 MMP-9 和 HIF-1 $\alpha$ 可能导致了鼻内翻乳头状瘤中指状突起的形成并促进其组织 - 病理形成

【据《Journal of Inflammation Research》2021年7月报道】题：中性粒细胞过表达的 MMP-9 和 HIF-1 $\alpha$  可能导致了鼻内翻乳头状瘤中指状突起的形成并促进其组织 - 病理形成（中国山东省耳鼻喉医院鼻科 作者李涛）

### 一、研究背景

鼻内翻乳头状瘤（nasal inverted papilloma, NIP）作为鼻腔的常见肿瘤，具有易复发的特点，有恶变倾向，严重影响了患者的生活质量及患者健康。传统观念认为 NIP 是起源于 Schneiderian 膜的一种实体肿瘤，其病理学特点为上皮增生并伴有鳞状化生或病状化生，上皮反折，内陷呈乳头状，上皮基质插入上皮中形成“指状突起”，并且通过病理切片的仔细观察发现，NIP 的上皮下存在大量的岛样上皮结构，而传统的观点无法完整解释肿瘤的发生过程。基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）作为一种降解细胞外基质及基底膜的蛋白酶，在多种肿瘤中存在高表达，对肿瘤的生长和转移影响巨大。所以本文基于 MMP 的高表达，

提出了对鼻内翻乳头状瘤发病机制的新认识。

### 二、方法

通过 HE 染色本研究明确 NIP 的病理特点及浸润细胞类型，确定 NIP 基底膜与正常对照的差异，通过免疫组织化学染色明确鼻内翻乳头状瘤中 MMP 的表达位置及表达量与正常对照的差异，明确上皮岛样结构是否具有上皮属性。通过 Western Blotting 分析这种 MMP 及其抑制剂 TIMP 在 NIP 中的表达差异。RT-PCR 进一步在 mRNA 水平验证 MMP 的表达量与细胞外基质（ECM）降解及上皮增殖的关系。

### 三、结果（图 1）

1. NIP 组织中的中性粒细胞、成纤维细胞和毛细血管聚集在指状突起处。

2. NIP 基底膜比健康对照更薄，更不完整。

3. 鼻内翻乳头状瘤中 MMPs 表达上调。

MMP-1 和 MMP-7 主要表达在 NIP 的上皮细胞中，MMP-9 反而定位

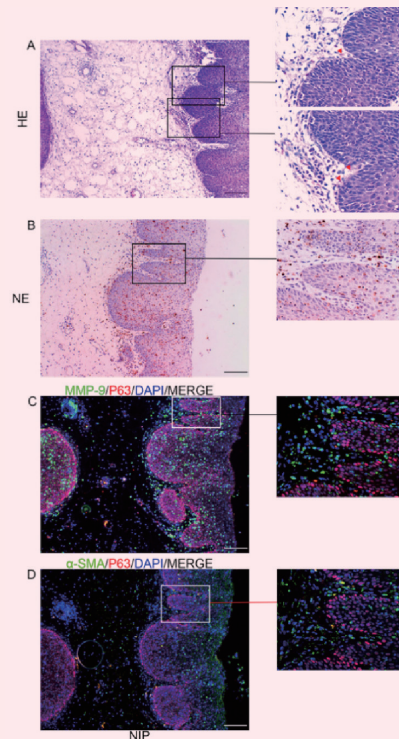


图 1 NIP 的基本特性

A. 鼻内翻乳头状瘤的 H&E 染色显示上皮内有指状突起（红色三角形）；B. 中性粒细胞弹性蛋白酶的免疫组织化学检测，表明中性粒细胞在指状突起中；C、D. MMP9/P63 和  $\alpha$ -SMA/P63 的双重染色，显示 MMP9 分布在基底膜附近，成纤维细胞在指状突起处插入；红色三角形表示毛细血管

于基底膜附近浸润部位的浸润细胞中，并且特别聚集在具有指状突起的区域。

4. NIP 组织中的 MMP-9 主要由中性粒细胞分泌。

5. NIP 中 HIF-1 $\alpha$  的表达水平增加。

### 四、结论

MMP 在鼻内翻乳头状瘤的发病机制中发挥重要作用，由于大量中性粒细胞的浸润导致上皮局部包括 MMP9 在内的多种 MMP 表达上调，使得细胞外基质及基底膜受到破坏，从而使得上皮呈现细胞插入上皮内生长，从而上皮呈对上皮进行切割和挤压，使得上皮呈现出乳头状改变，并且部分上皮被上皮成分切割以后置于上皮下位置，从而使得上皮下存在大量上皮岛样结构。进而使得 NIP 呈现出特殊的病理特点。

（山东省耳鼻喉医院鼻科 李涛 编译）

## 通过 MAPK 抑制（ERRITI）增强放射性碘在放射性碘难治性甲状腺癌中的应用：一项单中心前瞻性双臂研究

【据《Clinical Cancer Research》2022年10月报道】题：通过 MAPK 抑制（ERRITI）增强放射性碘在放射性碘难治性甲状腺癌中的应用：一项单中心前瞻性双臂研究（德国杜伊斯堡 - 埃森大学医院核医学科 作者 Manuel Weber 等）

放射性碘是滤泡起源的不可切除和（或）转移性甲状腺癌的一线治疗，然而，这些患者中有 60% ~ 70% 对放射性碘产生或最终产生难治性反应，这种状态与总生存率显著降低相关。丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路抑制可以恢复先前放射性碘难治性甲状腺癌（RR-TC）的放射性碘吸收，从而使后续的放射性碘治疗成为可能。

在分子水平上，放射性碘的不反应性与编码生长因子 RET、NTRKI、RAS

和 BRAF 的基因中相互排斥的遗传改变有关。这些癌蛋白的构成激活刺激 MAPK 信号通路，激活下游激酶 MEK 和 ERK，导致滤泡细胞分化中断。这导致了与碘代谢相关的关键基因的增殖上调和抑制，包括碘化钠转运体（NIS），这是一种介导碘吸收进入甲状腺细胞的关键蛋白质。临床研究表明，BRAF 诱导的致癌基因模式可以通过阻断 MAPK 信号来逆转，从而恢复甲状腺癌细胞对碘的摄取。

作者提出通过甲状腺癌 BRAF 基因突变类型为导向的 MAPK 靶向抑制来实现对碘抵抗逆转的科学假设，并通过 ERRITI 试验来评估该假设的效能和安全性。在这项前瞻性、单中心、双臂、II 期研究中，共纳入 20 例放射性碘难治性滤泡来源甲状腺癌患者。根

据患者 BRAF 突变类型，将入组患者分为 BRAF 突变组和 BRAF 野生组。突变组（BRAF-MUT）6 例，给予曲马替尼 + 达拉芬尼治疗；野生组（BRAF-WT）14 例，给予曲马替尼治疗，药物治疗 3 周后通过 I<sup>131</sup> 全身扫描评估再分化情况。若实现碘抵抗逆转，则给予个体化的 I<sup>131</sup> 治疗；若未实现逆转则终止试验。试验的主要终点是评估上述治疗方案的碘抵抗逆转率，次要终点是甲状腺球蛋白（Tg）治疗反应性和药物的安全性。

该试验中共 7 例患者（35%），包括 2 例（33%，n=6）BRAF V600E 突变型患者和 5 例（36%，n=14）BRAF V600E 野生型患者实现了再分化，接受了后续的 I<sup>131</sup> 治疗，其中 4 例出现明显碘摄取（图 1C）。碘治疗后 6 例患者出现肿瘤缩小；按 RESCIT 标准看，1 例

患者实现了部分缓解（PR），5 例为病情稳定（SD），1 例出现恶化（PD）（图 1B）。从 Tg 治疗反应性看，7 例患者中 4 例出现了 Tg 水平下降（图 1A）。从安全性看，MAPK 靶向抑制的不良反比较普遍，但严重不良反应仅 2 例，分别是皮疹和发热。

BRAF 基因导向的 MAPK 抑制治疗可以让 1/3 的患者出现再分化，进而获得后续 I<sup>131</sup> 治疗的机会，后续的 I<sup>131</sup> 治疗能够使患者 Tg 水平下降，病灶缩小。该治疗方案可以推迟患者开始常规酪氨酸激酶抑制剂（TKI）靶向治疗的时间，TKI 的延迟使用可带来安全、生活质量和经济负担方面的潜在好处，且该方案是十分安全的，可使患者获益。

（山东省耳鼻喉医院甲状腺疾病科 阴法文 编译）

