

## 强直性脊柱炎患者的听力表现

王 轶<sup>1</sup>, 苏金梅<sup>2\*</sup>, 王素菊<sup>1</sup>, 栾 岚<sup>1</sup>, 高志强<sup>1</sup>

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 1. 耳鼻喉科; 2. 风湿免疫科, 北京 100730)

**摘要:**目的 强直性脊柱炎患者的听力表现鲜有报道,本文参与探讨“强直性脊柱炎是否有传导性聋”存在的争议。方法 通过横断面临床研究观察 24 例强直性脊柱炎患者的纯音测听、鼓室压曲线、畸变产物耳声发射、听性脑干反应,并与 25 例年龄性别匹配的正常对照组进行比较。结果 强直性脊柱炎患者听力下降发生率 29%,其中感音神经性聋 21%,传导性聋 8%,明显高于正常对照组( $P<0.05$ )。鼓室压曲线“As”型明显高于对照组( $P<0.05$ )。传导性聋可能由听骨链受累引起。感音神经性聋为耳蜗受累,未发现蜗后病变。女性听力下降发生率高。结论 强直性脊柱炎患者听力下降发生率较高,听力下降可能是强直性脊柱炎关节外表现之一;强直性脊柱炎存在传导性聋,传导性聋发生率低于感音神经性聋;强直性脊柱炎患者听力下降以耳蜗和听骨链受累为主。

**关键词:** 强直性脊柱炎;听力下降;感音神经性聋;传导性聋;关节外表现

中图分类号:R593.23 文献标志码:A

## Audiologic profile of patients with ankylosing spondylitis

WANG Yi<sup>1</sup>, SU Jin-mei<sup>2\*</sup>, WANG Su-ju<sup>1</sup>, LUAN Lan<sup>1</sup>, GAO Zhi-qiang<sup>1</sup>

(1. Department of Otolaryngology; 2. Department of Rheumatology & Immunology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

**Abstract: Objective** To describe the audiologic profile of patients with ankylosing spondylitis. **Methods** This comparative cross-sectional study on the auditory evaluations was carried out with 24 patients and 25 controls including the pure tone audiometry, tympanometry, distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) and auditory brainstem response (ABR) to identify the prevalence, type of hearing loss in diagnosed ankylosing spondylitis patients. **Results** The prevalence of hearing loss in patient group was 29%, sensorineural hearing loss was 21%, and conductive hearing loss was 8%, which were all significantly higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). Tympanic pressure curve type “As” was significantly higher than that of control group ( $P<0.05$ ). The cochlea was mainly involved in sensorineural hearing loss. Hearing loss affected female more often. **Conclusions** The prevalence of hearing loss is high, especially in female patients. Hearing loss may be an extra-articular feature of ankylosing spondylitis. Conductive hearing loss may be resulted from the arthritis of the ossicular chain.

**Key words:** ankylosing spondylitis; hearing loss; sensorineural hearing loss; conductive hearing loss; extra-articular manifestations

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性系统性炎性反应疾病,主要累及骶髂关节和中轴骨,引起炎性腰背痛、脊柱逐渐僵硬和进行性胸廓扩张受限。AS在人群中发病率为0.1%~1%,发病年龄通常在30~40岁,男性多见<sup>[1]</sup>。AS病因和病理机制尚不完全确定,遗传易感性(HLA-B27)、感染性炎性反应与AS的发病机制有关<sup>[2]</sup>。AS发病隐匿,早期诊断困难,药物治疗效果较好。AS外周关节和关节外器官亦可受累。关节外受累主要表现为前葡萄膜炎、银屑病、炎症性肠病、心脏传导阻滞、主动脉瓣关闭不全、神经系统受累、肺上部纤维化、继发性肾淀粉样变等<sup>[3-5]</sup>。葡萄膜炎因发生率高(25.8%)而备受关注<sup>[4]</sup>,迄今对听力下降(hearing loss, HL)鲜有关注,而且报道中绝大多数HL是感音神经性聋(sensorineural hearing loss, SNHL)<sup>[6-7]</sup>,传导性聋(conductive hearing loss, CHL)的报道极少<sup>[1,8]</sup>,对AS是否并发传导性聋也存在争议<sup>[9]</sup>。本研究对24例中国汉族成人AS患者进行了听力学研究,报告其AS的听力特征。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

病例组纳入标准:2020年4至9月经北京协和医院免疫科确诊的AS患者随机自愿入组。AS的诊断标准采用纽约诊断标准:慢性炎性腰痛,临床表现腰椎活动受限和胸廓扩张受限,影像学表现骶髂关节炎<sup>[1]</sup>。采集的临床资料包括患者性别、年龄、发病年龄、病程以及实验室检查包括C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)和人类白细胞抗原B27(HLA-B27)。对照组:与病例组年龄、性别匹配的健康人。

排除标准:病例组和对照组均排除有听力下降家族史、颅脑外伤/颅脑手术史/脑膜炎/脑炎/卒中史、腮腺炎致聋史、耳外伤史、长期噪声接触史、先天性听力下降史、慢性病(高血压、糖尿病、高血脂、心脏病、肾功能不全)以及其他免疫病史。

本研究获得了北京协和医院伦理委员会的批准。所有患者和对照均签署了知情同意书。

### 1.2 研究方法

听力学检查:病例组和对照组均进行耳镜检查 and 听力学评估,包括纯音测听(0.25、0.5、1、2、4、8、10、12.5、16 kHz的气导,0.5、1、2、4 kHz骨导)、鼓

室压测试、畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emissions, DPOAE)和听觉脑干反应测听(ABR)。将两组听力检查结果进行比较。

听力下降(HL)的严重程度按照WHO《障碍、残疾和残废的国际分类》(1997)标准判定:纯音测听(pure tone audiometry, PTA)0.5、1、2、4 kHz频率平均气导听阈>25 dB为HL,26~40 dB为轻度HL,41~60 dB中度HL,61~80 dB重度HL,>81 dB极重度HL。

根据PTA气骨导差是否>10 dB诊断SNHL、CHL或混合性聋(mixed hearing loss, MHL)。鼓室压曲线A型为正常,B型(鼓室积液)、C型(耳咽管功能障碍)为异常。DPOAE检测0.5、1、2、3、4、6、8 kHz等7个频率,>3个频率无法引出反射时认为的DPOAE异常。对CHL患者进行Gelle's试验和颞骨CT检查。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件对数据进行分析,计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,根据正态性检验结果,组间连续变量的比较采用独立样本 $t$ 检验,分类变量用计数和百分比/率(%)表示,组间分类变量如性别、HL类型、鼓室压曲线类型、DPOAE的比较采用卡方( $\chi^2$ )检验。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

纳入AS组24例(48耳),其中男19例,女5例,男女比3.8:1,年龄(34.3±9.2)岁(19~55岁),发病年龄(26.8±10.7)岁(12~49岁),病程(7.4±6.6)年(0.1~30年)。AS组ESR升高11/24(46%),CRP升高12/24(50%),HLA-B27阳性22/24(92%)。性别、年龄匹配的健康对照组25例(50耳),男20例,女5例,年龄(35.7±8.3)岁(19~54岁)。AS组和对照组的平均年龄、性别无显著差异。

### 2.2 听力检查结果

2.2.1 病例组和对照组HL发生率比较:AS组HL 7例(29%),对照组HL 1例(4%),病例组HL发生率高于对照组,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。AS组中SNHL 5例(21%),CHL 2例(8%),未见MHL;对照组SNHL 1例(4%),未见CHL或MHL。AS组HL 7例中主观感觉HL 4例,另3例为隐匿性

HL。SNHL 患者高频听阈提高明显(7耳/8耳, 88%), CHL 患者低频气导下降明显(2耳/2耳, 100%)。2例 CHL(2耳)鼓室压曲线均为 As 型, Gelle's 试验阴性, PTA 未见卡哈切迹, 颞骨高分辨率薄层 CT 均未见中耳炎/鼓室硬化表现, 提示 CHL 可能为听骨链病变所致。AS 组和对对照组 ABR 检查均未见 I ~ V 波间期延长, 说明无蜗后病变。AS 组女性 5 例, HL 3 例(60%), 男性 19 例, HL 4 例(21%)。AS 组听力下降 7 例患者详细情况见表 1。

2.2.2 病例组和对对照组 PTA 语言频率的听力比较: AS 组纯音测听语言频率(0.5、1、2 和 4 kHz)双耳平均气导听阈明显高于对照组( $P < 0.05$ )(表 2)。

2.2.3 病例组和对对照组 PTA 每个频率的听力比较: 比较两组 0.25 ~ 16 kHz 每个频率的气导听阈, 发现 AS 组和对对照组在扩展高频 12.5、16 kHz 平均气导听阈  $> 25$  dB, 其余频率听阈正常。AS 组双耳 0.5、1 kHz 以及左耳 4 kHz 听阈明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 其余频率两组未见明显差异(表 3)。

表 1 7 例 AS 患者听力下降的情况

Table 1 Hearing loss of 7 patients with ankylosing spondylitis

No.	sex	age/ year	duration/ year	activity	subjective HL	language frequency	extended high frequency	TG	delayed wave I - V in ABR
1	M	19	4	+	-	SNHL, left, moderate	HL, left	A, A	-
2	M	29	15	-	+	SNHL, right, moderate	HL, right	A, A	-
3	F	31	2	-	+	CHL, right, mild	HL, right	A, As	-
4	M	39	10	-	+	CHL, left, moderate	HL, left	A, As	-
5	F	39	8	-	-	SNHL, bilateral, mild	HL, bilateral	A, A	-
6	F	54	5	-	-	SNHL, bilateral, mild	HL, bilateral	A, A	-
7	M	55	8	-	+	SNHL, bilateral, mild	HL, bilateral	A, A	-

M. male; F. female; SNHL. sensorineural hearing loss; CHL. conductive hearing loss; HL. hearing loss; PTA. pure tone audiometry; TG. tympanometry.

表 2 病例组和对对照组 PTA 语言频率的听力比较

Table 2 Air conduction thresholds in conventional pure tone audiometry for the patient and control groups ( $\bar{x} \pm s$ )

group	frequency(500~4 000 Hz)	
	right ear/dB	left ear/dB
control	12.10±4.12	11.85±3.73
patient	17.29±11.47*	18.07±11.56*

\* $P < 0.05$  compared with control group.

2.2.4 病例组和对对照组鼓室压曲线和 DPOAE 的比较: AS 组鼓室压曲线 A 型 41 耳(85%), As 型 7 耳(15%), 无 Ad 型; 对照组 A 型曲线 49 耳(98%), As 型曲线 1 耳(2%), 无 Ad 型。病例组鼓室压曲线 As 型发生率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。As 组 DPOAE 异常发生率明显高于对照组( $P < 0.05$ )(表 4)。

表 3 病例组和对对照组纯音测听每个频率气导听阈的比较

Table 3 Air conduction thresholds in each frequency in audiometry for the patient and control groups ( $\bar{x} \pm s$ )

frequency/kHz	right ear		left ear	
	control(n=25)	patient(n=24)	control(n=25)	patient(n=24)
0.25	12.80±2.53	13.54±6.50	10.60±5.83	14.58±8.96
0.5	10.80±2.77	14.58±7.05*	11.00±3.82	15.42±9.66*
1	10.80±3.12	14.79±8.28*	10.40±10.31	15.83±13.32*
2	10.40±5.39	17.50±16.88	12.60±5.42	16.67±11.95
4	16.40±10.36	22.30±21.16	13.40±7.03	24.38±19.13*
8	15.60±9.39	21.25±20.97	13.20±11.89	22.08±20.21
10	18.20±15.33	21.88±15.17	16.80±17.67	22.92±21.91
12.5	26.40±19.81	29.58±21.26	24.20±21.73	30.42±24.98
16	40.20±20.34	43.96±18.88	34.80±23.74	44.17±19.09

\* $P < 0.05$  compared with control group.

表 4 病例组和对照组畸变产物耳声发射的比较  
Table 4 Comparison of DPOAE between the patient and control groups

group	normal hearing	hearing loss
control/case	23/25	2/25(8%)
patient/case	14/24	10/24(42%)*
control/ear	48/50	2/50(8%)
patient/ear	35/48	13/48(27%)*

DPOAE, distortion product otoacoustic emission; \* $P < 0.05$  compared with control group.

### 3 讨论

AS 关节外受累因影响预后,值得关注。AS 主要累及骶髂关节和关节附着点,中耳的听骨链也有锤砧、砧镫关节、镫骨底板环韧带以及听骨的韧带。AS 是否会累及听骨链导致 CHL 引起笔者的兴趣,检索文献发现既往对 AS 听力受损报道很少,并且绝大多数文献报道 AS 患者 SNHL 的发生率高,且以高频 SNHL 为主<sup>[6-8]</sup>,仅有极少作者报道 CHL<sup>[1,8]</sup>。AS 患者是否存在 CHL 曾有争议。最早有 1 例 AS 患者 CHL 报道<sup>[8]</sup>,而 Miguel 等<sup>[9]</sup>观察 48 例 AS 患者,排除 2 耳慢性中耳炎,其余 94 耳中 SNHL 发生率高于对照组,未发现 CHL,故认为 AS 可引起 SNHL,因而观点与文献<sup>[8]</sup>相反,认为 AS 患者由锤砧、砧镫关节炎引起 CHL 的证据不足,推测参考文献<sup>[8]</sup>的病例可能是 AS 合并耳硬化症<sup>[9]</sup>。此后文献均报道 AS 患者 SNHL 发生率高<sup>[6-7,9]</sup>。目前仅参考文献<sup>[1]</sup>在一个大样本 AS 患者听力研究中报道 CHL 高发,在 100 例 AS 中 HL 48 例,其中 29 例系单纯 CHL,16 例 MHL(CHL 并 SNHL),3 例单纯 SNHL。CHL 发生率(45%)高于 SNHL(19%),CHL 通常为轻度,70% CHL 低频下降(0.25, 0.5, 1 kHz)为主,75% SNHL 为高频(4, 8 kHz)下降。HL 与病情严重程度或非甾体类抗炎药累积剂量无关<sup>[1]</sup>。本研究发现 AS 组 HL(包括 SNHL 和 CHL)发生率 29%,明显高于对照组(4%)。本研究特别之处在于发现 2 例(2 耳)CHL,与以往大多数报道 AS 仅有 SNHL 的报道不同,与参考文献<sup>[1]</sup>报道一致,而与其不同之处在于本研究发现 SNHL 发生率仍高于 CHL。笔者认为参考文献<sup>[9]</sup>在统计时将中耳炎的 2 耳(可能有 CHL)排除在外,因此得

出 AS 无 CHL 的结论有选择性偏倚。本研究发现 SNHL 患者高频听阈提高明显(88%),说明耳蜗基底转受累更早更重,与文献报道<sup>[6-7,10-12]</sup>一致。CHL 患者低频气导下降明显(100%),与参考文献<sup>[1]</sup>报道一致。本研究 AS 组 2 例 CHL 患者的纯音听力图无卡哈切迹,鼓室压曲线均 As 型,Gelle's 试验阴性,颞骨 CT 未发现鼓室、乳突病变,故笔者认为 CHL 并非由镫骨底板固定的耳硬化症引起,推测 AS 也可能引起听骨关节炎或附着点炎,使听骨链活动受限引起 CHL。AS 组患者鼓室压曲线 As 型(15%)明显高于对照组(2%),支持中耳/听骨链病变的推测,AS 患者鼓室压曲线 As 型高发在此前文献未曾提及,是本研究第 2 个特别发现。

本研究第 3 个特别发现是虽然女性患者仅 5 例,但 HL 3 例,占 60%,明显高于男性 HL 发生率(21%),是以前文献未提及的,女性 HL 高发有待未来扩大病例数观察确认。

有学者报道 AS 患者耳声发射结果与对照组有显著差异,患者组高频下降尤其明显,表明耳蜗基底转外毛细胞损伤更重<sup>[13]</sup>。本研究发现两组 DPOAE 结果有显著差异,内耳毛细胞受损影响 DPOAE 引出;AS 可能引起听骨关节炎或附着点炎,听骨链活动度下降,DPOAE 敏感度高于 PTA,能检测到尚未严重到引起 CHL 的中耳病变。笔者认为 AS 中耳和内耳病变均影响 DPOAE 的引出,造成 AS 组 DPOAE 异常的发生率明显高于对照组。ABR 未发现 AS 患者蜗后病变,说明 AS 对听觉脑干的影响不大,与文献报道<sup>[14]</sup>一致。

目前 AS 引起 SNHL 的病理机制不清,学者们推测可能是小血管的血管炎(闭塞性血管炎)、肉芽肿性炎性反应、产生自身抗体、中耳听骨关节骨化、非甾体抗炎药的使用、迷路动脉的耳蜗支药物性血管炎导致 SNHL。在伴有 SNHL 的 AS 患者血清中检测到免疫复合物,推测循环免疫复合物沉积在内耳或迷路血管中可能导致血管炎或缺血性损伤<sup>[6]</sup>。

本研究中有 2 例 CHL 患者均为轻度听力下降,对日常影响较小,患者不接受鼓室探查术,故听骨关节炎未经手术证实,期待未来手术探查找到 CHL 的原因;另外,本研究发现女性 AS 患者 HL 发生率高,有待未来观察更多病例确定是否女性 AS 患者更容易发生 HL。

总之,本研究发现 AS 患者 HL 较常见(约 30%),HL 可能是强直性脊柱炎关节外表现之一,半数为隐匿性 HL,不易察觉。HL 包括 SNHL 和 CHL,

SNHL 发生率高于 CHL,女性 HL 发生率高。SNHL 由耳蜗受累所致,CHL 可能由听骨链受累所致。

### 参考文献:

- [1] Ajmani S, Keshri A, Srivastava R, *et al.* Hearing loss in ankylosing spondylitis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22: 1202-1208.
- [2] Chao WC, Lin CH, Chen YM, *et al.* Association between tonsillitis and newly diagnosed ankylosing spondylitis: a nationwide, population-based, case-control study [J]. *PLoS One*, 2019, 14: e0220721. doi: 10.1371/journal.pone.0220721.
- [3] Kook H, Jin SH, Lee S, *et al.* Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis according to uveitis based on the observation study of Korean spondyloarthropathy registry [J]. *Arch Rheumatol*, 2019, 35: 1-6.
- [4] Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, *et al.* Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Rheumatic Dis*, 2015, 74: 65-73.
- [5] van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012, 4: 413-422.
- [6] Yagueshita L, Lucinda LR, Azevedo V, *et al.* Audiologic profile in patients with ankylosing spondylitis: a controlled study of 30 patients [J]. *Ear Nose Throat J*, 2018, 97: 18-22.
- [7] Amor-Dorado JC, Barreira-Fernandez MP, Vazquez-Rodriguez TR, *et al.* Audiovestibular manifestations in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2011, 90: 99-109.
- [8] Magaro M, Ceresia G, Frustaci A. Arthritis of the middle ear in ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1984, 43: 658-659.
- [9] De Miguel E, Tomás M, Benito S, *et al.* Ankylosing spondylitis and middle ear impairment [J]. *Ann Rheum Dis*, 1987, 46: 174.
- [10] Adam M, Erkan AN, Arslan D, *et al.* High-frequency sensorineural hearing loss in patients with ankylosing spondylitis: Is it an extrarticular feature of disease [J]. *Rheumatol Int*, 2008, 28: 413-417.
- [11] Bozan N, Alpayc M, Aslan M, *et al.* Mean platelet volume, red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in patients with ankylosing spondylitis and their relationships with high-frequency hearing thresholds [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273: 3663-3672.
- [12] Karataş D, Doğan İ, Ekinçi A, *et al.* Evaluation of auditory and cochlear functions in ankylosing spondylitis patients according to the site of involvement [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274: 3875-3881.
- [13] Dagli M, Sivas Acar F, Karabulut H, *et al.* Evaluation of hearing and cochlear function by DPOAE and audiometric tests in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Rheumatol Int*, 2007, 27: 511-516.
- [14] 王戈平,刘玉怀,鲍垂,等. 强直性脊柱炎患者的听力学及抗膜迷路蛋白抗体的检测 [J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2000, 35: 117-119.