

糖尿病性耳聋发病机制研究

★ 李明艳 (浙江中医药大学 杭州 310053)

关键词: 糖尿病性耳聋; 发病机制

中图分类号: R 587.2 **文献标识码:** A

耳聋是糖尿病慢性并发症之一,其表现为双侧以高频听力下降为主的对称性感音神经性聋,也可以突聋的形式出现,可伴眩晕,前庭功能减退。糖尿病引起的听力下降报道逐年增多^[1],但其发病机制尚不清楚,国内外有关报道差异很大。现就糖尿病耳聋的发病机制做一综述。

1 血管病变

糖尿病的慢性微血管病变包括内耳在内的微血管病变。糖尿病患者早期即易并发血管病变,尤其是营养神经的小血管,包括动脉、毛细血管及静脉内膜上皮的肥大增生及脂质沉着,导致血管腔狭窄或闭塞,从而使神经发生缺血性改变而出现功能障碍。组织病理学研究^[2]显示糖尿病微血管病变表现毛细血管基底膜增厚,血管内皮细胞增生,透明变性,糖蛋白沉积,管腔狭窄,神经外膜血管硬化,因此滋养神经的微血管受累,可引起单神经病变或多发性神经病变。

内耳动脉进入内耳道后分成 3 支,分别为前庭动脉、前庭耳蜗动脉及耳蜗动脉。耳蜗动脉分成若干小支,穿过蜗轴形成小动脉网,供应骨螺旋板基底膜及血管纹各处。由于内耳动脉皆为终末支,动脉之间无侧支循环,因此糖尿病并发症导致某一支动脉发生阻塞时,不能由其它动脉血液给予补偿,从而影响内耳的血循环,使听力下降。Raynor 等^[3]认为糖尿病患者的耳蜗的微血管病变可能导致毛细胞的损伤。耳蜗血管纹、基底膜、蜗轴、螺旋韧带、内耳淋巴囊及听神经的微血管以及听动脉尤以耳蜗血管纹的微血管病变最为多见。

糖尿病患者血糖(PG)增高,高 PG 可致多元醇通路激活,竞争性消耗了还原型辅酶 II (NADPH),NADPH 是一氧化氮(NO)的辅酶,NADPH 减少使 NO 合成减少,影响血管的舒张功能。近年来发现,高血糖状态下,细胞内一些其它的有害通路也同时被激活,脂代谢紊乱,炎症反应和氧化应激都可使 NO 生物活性下降,损伤血管内皮细胞(EG)^[4]。张桂茹等^[5]认为糖尿病患者脂肪代谢紊乱,引起微血管病变为糖尿病患者内耳损害的主要原因,其也可以使脂肪滴沉积在毛细胞内,引起听力下降。

2 神经病变

近年来的研究表明,糖尿病所致的神经病变的并发率高达 60%~90%,主要累及周围神经系统和自主神经系统,也

可累及中枢神经系统。Bayazit 等^[6]认为糖尿病周围神经病变和脑病是导致 SNHL(感音神经性聋)的原因。许多资料表明,糖尿病所致早期周围神经病变表现为轴突灶性衰变及雪旺细胞变薄,尤多见于神经远端。当糖尿病病变波及第 V Ⅲ对脑神经时,自然可直接导致感音神经性耳聋^[7]。

Chung 等^[8]糖尿病动物实验提示,多元醇途径活跃引起的氧化应激是糖尿病神经病变发生的主要原因。高血糖状态可引起半衰期长的蛋白质普遍糖基化,神经髓鞘蛋白和微管蛋白糖基化显著增加从而破坏了髓鞘的完整性,同时细胞内基质蛋白非酶促糖基化使其对周围神经纤维的营养作用受到损害^[9]。目前认为非酶促糖基化作用与糖尿病神经病变关系密切^[10]。

3 血液流变学异常

血管内皮细胞(EC)的改变及血液中代谢产物的改变导致血液流变学异常,是引起神经损害的重要因素之一。正常红细胞变形能力是维持微循环有效灌注的必要条件,糖尿病时血小板粘附和聚集能力增强,组织纤溶酶激活物减少及组织纤溶酶原抑制物(PAI-I)增多等导致呈高凝状态,易于形成血栓,导致神经组织缺血缺氧。Carcia Callejo 等^[11]认为糖尿病是感音神经性突聋的一个危险因素。糖尿病突聋时红细胞粘滞性比听力正常时要高很多。同时高血糖环境使神经组织对缺血缺氧的敏感性增加。以上原因导致供应第Ⅶ、Ⅷ脑神经的血管病变,使血管壁增厚,管腔狭窄,没有丰富的血液濡养神经,神经退行性变,出现听力下降。

4 免疫反应

糖尿病患者听力损害的发病机制与胰岛自身抗体的存在密切相关,系成人迟发的自身免疫性疾病^[12]。糖尿病患者体内会分泌一些自身抗体,如胰岛细胞自身抗体(ICA)、胰岛素自身抗体(IAA)、谷氨酸脱羧酶自身抗体(GAD)。由于有胰岛素自身抗体的存在,使胰岛功能通过自身免疫作用破坏而衰竭,胰岛素合成分泌随病情的发展逐渐减少,导致糖尿病代谢紊乱逐渐加重而引起内耳微循环障碍的日益严重致听力下降。

5 遗传基因学

1992 年发现 mtDNA3243 位点突变是糖尿病(DM)的致病基因,此后国内外有诸多研究。国内 1995 年首先报道该

病家系,现证实此基因突变在单基因突变所致 DM 患者中最为常见,有学者把这种 DM 亚型称为母系遗传糖尿病耳聋综合征(MIDD)^[13]。MIDD 临床上主要表现为母系遗传,成人发病糖尿病以及伴或不伴有神经感觉性耳聋。组织学上发现整个耳蜗血管纹和外层毛细胞均有明显的退变,基底螺旋神经节细胞减少,提示该突变选择性影响了内耳结构。所以,即使其异质性水平很低,也会产生耳聋^[14]。

6 中医学对糖尿病耳聋的认识

糖尿病耳聋属中医“重听”、“耳聋”范畴。糖尿病耳聋的中医病机特征与糖尿病的病机特征是一致的,认为 DM 多由饮食醇酒厚腻,情志失调,劳欲过度,加之素体阴虚而起。历代医家对消渴病的病机多以五脏亏损、阴虚燥热立论,随着病程的迁延,渐至气阴两伤,脉络瘀阻致百证变出,病变后期阴损及阳,阴阳两虚。

(1)阴虚燥热渐至气阴两虚是糖尿病耳聋的病理之本。阴虚煎熬津液或气虚推动无力,气虚血瘀或阴虚血滞,而致血液凝滞。脾虚失运,水湿内生,聚而为痰。瘀血和痰浊滞留于耳窍,日久瘀血痰浊结聚于耳窍脉络(血管壁),致使管壁增厚,管腔狭窄,听觉功能受损发为耳聋。

(2)血瘀是糖尿病的致病因素。糖尿病耳聋是 DM 的一个并发症,其病机变化必然基于糖尿病的病机,是在阴虚燥热这个病机上发生和发展的,最终耗气伤阴。气虚无力运血而导致瘀血;津血同源,阴虚燥热煎熬津液,津亏液少不能载血畅行亦可导致瘀血,即祝湛予老中医所说的“气虚血瘀,气滞血瘀,气虚浊留,阴虚血滞”。

(3)目前有些学者从消渴病并发耳聋与肾脏关系记载和病机联系进行研究,发现糖尿病耳聋患者表现不同程度肾虚所致内分泌功能紊乱、自由基增多,同时有血液流变学异常。李瑞玉^[15]对 DM 耳聋患者不同证型 SOD(超氧化物歧化酶)活动和 MDA(丙二醛)关系探讨,证实不同程度 SOD 活性降低,MDA 升高,这些患者同时表现病程与耳聋程度呈正相关性。

明确糖尿病对听力的损害的相关因素,从而进行早期干预,对临床防治和延缓糖尿病患者致聋,改善生活质量有着积极、重要的作用和意义。目前对糖尿病引起的听力损害的机制尚需进一步的探讨和研究。

参考文献

- [1] lasisi OA, Nwaorgu OGB, Bella AF. Cochleovestibular complications of diabetes mellitus in Ibadan, Nigeria[J]. Int Congress Series, 2003,1240:1 325~1 328
- [2] Yagihashi S. Pathology of diabetic neuropathy; a review from the updated literature of the last 10 years[J]. Nippon Rinsho, 2002, 60(suppl10):204~208
- [3] Raynor EM, Carrasco VN, Prazma J, et al. An assessment of cochleathair-cell loss in insulin-dependent diabetes mellitus diabetic and noise-exposed rats[J]. Arch Otolaryngol Head Neck surg, 1995, 121(4):452~456
- [4] Cosentino Fto M. De P. et al. High glucose causes up regulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoide profile in human endothelial cells; role of protein kinase C and reactive oxygen species[J]. Circulation, 2003, 107(7):1 017~1 023
- [5] 张桂茹, 王重远. 糖尿病患者内耳病变及耳聋机理的实验研究[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 1992, 6(2):82~83
- [6] Bayazit Y, Yilmaz M, Kepekci Y, et al. Use of auditory brainstem response testing in the clinical evaluation of the patients with diabetes mellitus[J]. J Neurol Sci, 2000, 181(1):29~32
- [7] 白桦. 耳鸣、耳聋、眩晕与糖尿病[J]. 中国临床医生, 2005, 33(5):12~14
- [8] Chung SS, o EC, Lam KS, et al. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(8 Suppl3):S233~236
- [9] Zochodne DW. Diabetic neuropathies. features and mechanisms[J]. J Brain Pathol, 1999, 9(2):369~391
- [10] Weiswasser JM, Arora S, Shuman C, et al. Diabetic neuropathy[J]. J Smin Vasc Surg, 2003, 16(1):27~35
- [11] Carcia Callejo FJ, Orts Alborch MH, Morant Ventura A, et al. Neurosensory sudden deafness, blood hyperviscosity syndrome, and diabetes mellitus[J]. Acta Otorhinolaryngol Esp, 2002, 53(3):221~224
- [12] American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2000(suppl1):4~9
- [13] 李永航, 李昌臣. 6 个线粒体 tRNA^{Leu(uur)} 基因突变糖尿病家系临床分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(3):131~134
- [14] Yamasoba T, Tsukuda K, Oka Y, et al. Cochlear histopathology associated with mitochondrial tRNA(LEU(UUR)) gene mutation[J]. Neurology, 1999, 52(8):1 705
- [15] 李瑞玉. 中西医结合防治糖尿病伴耳聋的思路与方法[J]. 新中医, 2004, 36(2):34~36

(收稿日期:2006-12-26)