

网络出版时间: 2018-6-8 10:04 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180607.1131.016.html>

◇ 临床医学研究 ◇

先天性耳聋脑灰质密度与人工耳蜗植入 术后言语可懂度相关性研究

马 宁¹, 王海宝¹, 余永强¹, 宋 彪¹, 刘 灿¹, 吴 德², 童步升³

摘要 目的 应用基于体素形态学测量(VBM)研究先天感音神经性耳聋(CSNHL)患儿脑灰质密度与人工电子耳蜗植入(CI)术后语言恢复的相关性,探讨CSNHL相关脑重塑性机制。方法 收集117例CSNHL患儿磁共振资料,CI术后6个月随访患儿言语可懂度分级标准(SIR)评分,将患儿分成三组(高、中、低分组)。运用数据处理助手DPARSFA 3.2及统计参数图软件包SPM 12软件分析患者磁共振结构像资料,采用单因素方差分析(One-way ANOVA)分析与组间多重比较分析患儿脑灰质密度资料,从而获得差异显著性的脑区,并运用SPSS 16.0软件将部分脑区的脑灰质密度效应值与SIR分数进行相关性分析。结果 三组患者脑灰质密度差异显著性的脑区主要有:左侧额上下回、左侧前扣带回、后扣带回、左侧枕下回、双侧梭状回、右侧颞上回($P < 0.005$);上述脑区脑灰质密度效应值与SIR分数均具有相关性($P < 0.05$)。组间多重比较分析,高分组比低分组脑灰质密度增加的脑区有:左侧额下回、左侧中央后回、左侧缘上回、右侧

颞中回、后扣带回;高分组比中分组脑灰质密度增加的脑区有:双侧额上回、左侧中央前回、右侧中央后回、右侧颞上回、右侧距状沟皮层、左侧楔前叶、双侧梭状回、后扣带回、左侧枕下回、双侧壳核、右侧丘脑($P < 0.001$)。结论 CSNHL患儿术后语言恢复水平与术前视觉皮层和默认网络等相关脑区灰质密度改变显著相关,这可能与相关脑区的神经重塑性有关联。

关键词 先天性感音神经性耳聋; 言语可懂度; 脑灰质密度; 基于体素形态学测量; 磁共振成像

中图分类号 R 762

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)07-1067-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.07.016

先天性耳聋为出生时或出生后不久就存在的听力障碍,多为先天感音神经性耳聋(congenital sensorineural hearing loss, CSNHL)约占90%。而对于严重的先天性耳聋患者,人工电子耳蜗植入(artificial electronic cochlear implantation, CI)是目前治疗的最佳手段,然而患者CI术后听力恢复效果不尽相同。究其原因,既往研究多关注患者脑功能和白质纤维的改变^[1],而对于先天性耳聋患者大脑灰质密度改变与CI术后言语恢复的相关性研究少见报道。该研究运用磁共振扫描和体素形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)方法,研究先天性感音神经性耳聋

2018-03-15 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81171326、81571308、81771817)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院¹ 放射科、² 儿科、³ 耳鼻喉科, 合肥 230022

作者简介: 马 宁,女,硕士研究生;

王海宝,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: wanghaibao916@163.com

senoside Re groups(Re group), Re + rPac group, normal saline group(NS group). Mice were intranasally immunized twice on weeks 0 and 2 with rPac, Re, Re + rPac or normal saline, respectively. Concentration of specific antibodies in serum and saliva were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). In addition, cytokine production of spleen lymphocyte responses were also evaluated. 24 Wistar rats, infected with *S. mutans* Ingbritt, were randomly divided into four groups: rPac group, Re group, Re + rPac group, NS group. Rats were immunized intranasally with rPac, Re, Re + rPac or normal saline, respectively. The Keyes method was used to determine the caries activity. **Results** The level of serum specific anti-Pac IgG, IgG1, IgG2a and saliva anti-Pac IgA were significantly higher in Re + rPac group ($P < 0.05$). In addition, the expression of cytokines interleukin-4 and interferon- γ were significantly upregulated in Re + rPac group than those in any other groups($P < 0.01$). Re + rPac immunized rats showed significantly fewer E₁Ds and Dm lesions than rPac-immunized rats, Re-immunized rats or NS-immunized rats($P < 0.05$). **Conclusion** Re as the adjuvant of anti-caries subunit vaccine rPac triggers a stronger humoral and cellular response against dental caries and Re is a promising adjuvant for anti-caries vaccine rPac.

Key words ginsenoside Re; dental caries; subunit vaccine rPac; Th1/Th2

(CSNHL) 患者 CI 术前脑灰质密度改变与术后言语可懂度分级标准^[2] (speech intelligibility rating, SIR) 评分的相关性, 探讨 CSNHL 患者脑重塑性机制, 为 CI 的术前术后评估提供一种新的方法。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2015 年 1 月~2017 年 10 月于安徽医科大学第一附属医院就诊且欲行 CI 的 CSNHL 患儿共 117 例, 年龄 2~10 (6.07 ± 2.47) 岁, 其中男 61 例, 女 56 例。患儿均为语前聋, 术前患儿双侧听力脑干反应均大于 90 dB HL (97.97 ± 5.35)。且无佩戴助听器史, 未进行康复训练; 常规 T2WI 扫描排除大脑存在明显的其他器质性病变。

1.2 方法

1.2.1 MRI 检查 采用美国通用电气公司 (GE) 的 HDXT 3.0T 头颅线圈进行 MRI 扫描, 扫描中需保持头部不动, 部分年龄较小受试者或不配合受试者给予口服 10% 水合氯醛镇静, 用量 0.3~0.5 ml/kg, 待其熟睡后再行扫描。定位相 (3-pl T2* FGRES): 重复时间 (TR) 5.5 ms, 成像视野 (FOV) 24.0 cm × 24.0 cm, 回波时间 (TE) 1.5 ms, 层距 5.0 mm, 层厚 5.0 mm; 常规 T2WI: TR 4480 ms, FOV 22.0 cm × 17.6 cm, TE 118.4 ms, 层距 1.5 mm, 层厚 5.0 mm, 层数 19; 3D 结构像: 采用三维快速扰相梯度回波 (3D-FSPGR) 扫描参数: TE 2.9 ms, TR 7.0 ms, FOV 24.0 cm × 24.0 cm, 翻转角 (FA) 15°, 矩阵 256 × 256, 激励次数 (NEX) 1 次, 层数 156, 层厚 1.2 mm。

1.2.2 术后随访 术后 6 个月进行电话随访评价 117 例患者语言恢复水平, 依据 SIR 标准进行评分, 按照分数的高低将患者分为高分组 (4 分和 5 分), 中分组 (3 分) 以及低分组 (1 分和 2 分)。并对所有患者进行听觉行为分级 (categories of auditory performance, CAP), 共分 8 级。

1.2.3 MRI 图像处理 使用数据处理助手 DPARSFA 3.2 软件对患者 VBM 资料进行分析, 将脑 3D 结构像转换图像格式进行处理: ① 组织分割: 将原始 3D 结构像组织分割成脑灰质、白质以及脑脊液图像; ② 空间标准化: 把分割后的灰质密度图像标准化到标准脑结构图像模板上, 以每个像素 2 mm × 2 mm × 2 mm 的大小进行重新采样; ③ 平滑: 平滑系数 12 mm。

1.3 统计学处理 运用统计参数图软件包 SPM 12 软件, 将 DPARSFA 3.2 软件处理的大脑灰质密度数据进行: ① 单因素方差 (One-way ANOVA) 分析, 以

$P < 0.005$, 体素簇 > 30 个体素为差异有统计学意义; ② 组间进行 Post-Hoc 多重比较分析 (LSD), 采用 t 检验, 以 $P < 0.001$, 体素簇 > 100 个体素为差异有统计学意义; ③ 将单因素方差分析差异显著性的脑区作为感兴趣区 (region of interest, ROI), 运用 SPSS 16.0 统计软件, 将获取的 ROI 灰质密度效应值与 SIR 评分作相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 SPSS 16.0 软件对患者 SIR、年龄和 CAP 分级进行分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, Levene 检验方差齐性, $P < 0.05$ 时, 组间比较采用 Dunnett's T3 法; 反之采用 SNK 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CI 术后 6 个月随访结果

2.1.1 SIR 评分 CI 术后所有患者的 SIR 评分为 (3.26 ± 0.85)。高分组 39 例 (其中 5 分 6 例, 4 分 33 例), 男/女 (15/24); 中分组 54 例 (3 分), 男/女 (25/29); 低分组 24 例 (其中 2 分 22 例, 1 分 2 例), 男/女 (21/3)。三组患者年龄分别为 (4.41 ± 2.34)、(5.00 ± 2.49)、(5.08 ± 2.62) 岁, 各组间差异无统计学意义 ($P = 0.443$)。

2.1.2 CAP 评分 CI 术后所有患者的 CAP 评分为 (6.18 ± 0.78)。高分组 (6.05 ± 0.92), 中分组 (6.22 ± 0.66), 低分组 (6.29 ± 0.81), 各组间差异无统计学意义 ($P = 0.432$)。

2.2 脑灰质密度的单因素方差分析结果 三组患儿脑灰质密度差异显著性的脑区主要包括: 左侧额上回、左侧额下回、左侧前扣带回、后扣带回、左侧枕下回、左侧梭状回、右侧梭状回与右侧颞上回 ($P < 0.005$), 见图 1、表 1。

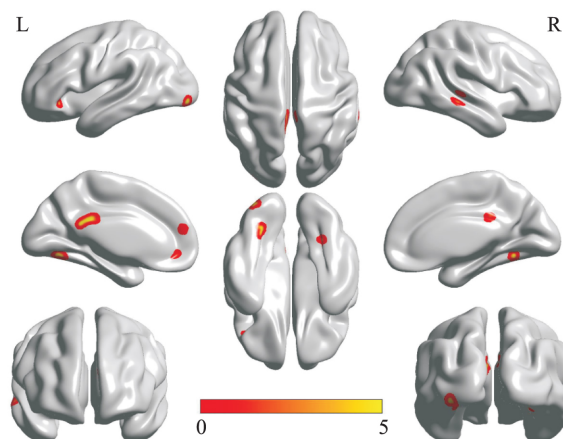


图 1 三组患儿脑灰质密度差异显著性脑区

L: 左侧大脑半球; R: 右侧大脑半球; 红色圈: 对应脑区在大脑中的位置, 大小对应脑灰质密度改变的大小

表1 单因素方差分析三组患儿脑灰质密度
差异显著性的脑区($n=117$)

脑区	体素	峰值坐标			Brodmann 分区	Z 值	P 值
		X	Y	Z			
左侧额上回	62	-11	49	18	32	3.41	<0.001
左侧额下回	39	-41	28	-5	47	3.29	0.001
左侧前扣带回	31	-12	45	-6	10	3.23	0.001
后扣带回	370	0	-32	29	23	3.30	<0.001
左侧枕下回	133	-34	-87	-5	19	3.58	<0.001
左侧梭状回	185	-26	-65	-10	19	3.47	<0.001
右侧梭状回	93	32	-55	-8	37	3.23	0.001
右侧额上回	274	60	-31	0	21	3.84	<0.001

2.3 组间多重比较分析 ① 高分组比低分组脑灰质密度增加的脑区包括: 左侧额下回、左侧中央后回、左侧缘上回、右侧颞中回、后扣带回; ② 高分组比中分组脑灰质密度增加的脑区包括: 双侧额上回、左侧中央前回、右侧中央后回、右侧颞上回、右侧距状沟皮层、左侧楔前叶、双侧梭状回、后扣带回、左侧枕下回、左侧壳核、右侧丘脑($P<0.001$) ,见表2。

2.4 SIR 评分与 ROI 脑区脑灰质密度效应值的相关性分析 以单因素方差分析获得脑灰质密度差异显著性的脑区为 ROI ,将 SIR 评分与相关 ROI 的脑灰质密度效应值进行相关性分析 结果: 左侧额上回

($r=0.199$, $P=0.031$)、左侧额下回($r=0.368$, $P<0.001$)、左侧前扣带回($r=0.199$, $P=0.031$)、后扣带回($r=0.307$, $P=0.001$)、左侧枕下回($r=0.314$, $P=0.001$)、左侧梭状回($r=0.216$, $P=0.019$)、与右侧梭状回($r=0.283$, $P=0.002$)、右侧额上回($r=0.392$, $P<0.001$) ,见图2。

3 讨论

儿童先天性感音神经性耳聋不仅是一种听觉感知的丧失,而且对大脑结构和功能产生许多影响。CI 是治疗耳聋患者的主要手段,CI 术后,如果听觉剥夺时间较短,部分患者听觉仍有可能获得正常发育^[3]。本实验研究 CI 术后 SIR 评分与术前脑灰质密度改变关系,提高对 CSNHL 患儿脑改变的认识。本研究显示,术后不同语言恢复水平组患儿,颞叶、枕叶、额叶以及扣带回所构成的听觉皮层、默认网络、视觉以及语言等皮层具有显著差异(图1)。上述相关脑区皮层密度越大,术后语言恢复水平越好。

本研究显示,患者前后扣带回及额内侧回脑灰质密度与 CI 术后患者 SIR 评分具有显著相关性(图2)。前后扣带回及额内侧回是默认网络的主要构

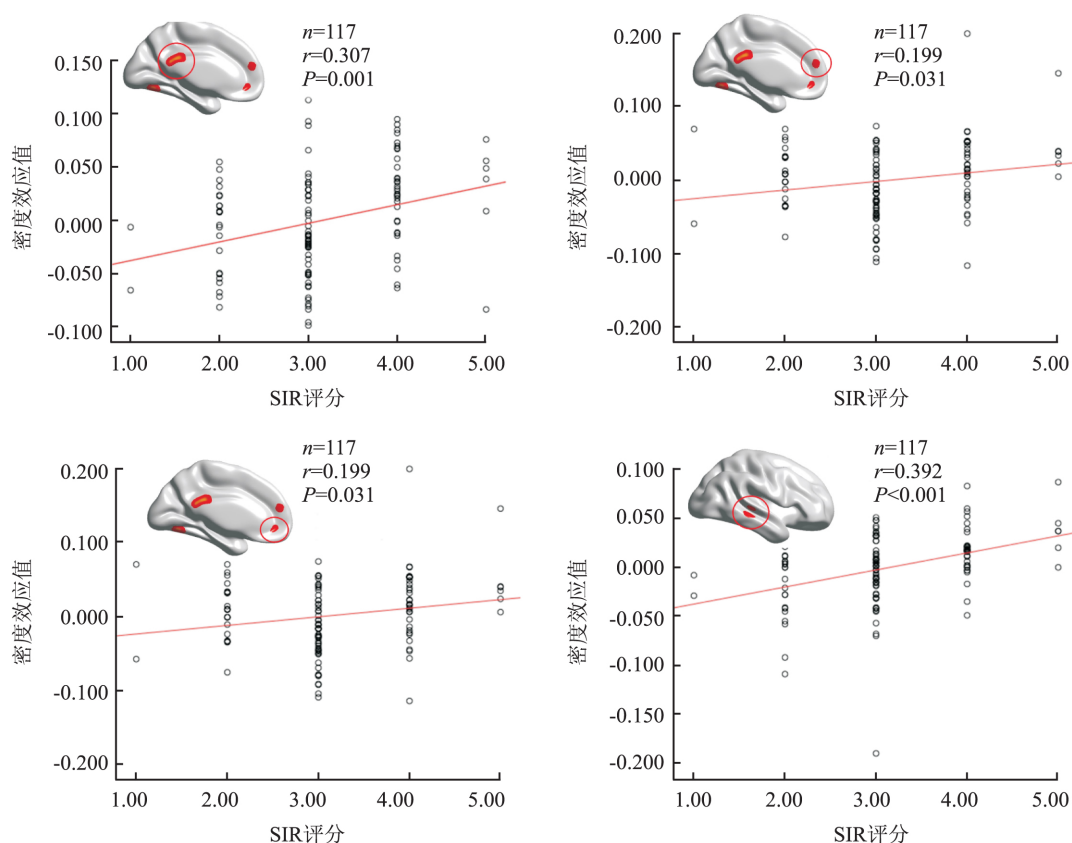


图2 SIR 评分与脑区密度效应值的相关性分析

A: 后扣带回; B: 左侧额上回内侧; C: 左侧前扣带回; D: 右侧额上回; 红色圈: 对应的 ROI 脑区

表2 三组患儿脑灰质密度多重比较分析结果($n = 117$)

脑区	体素	峰值坐标			Brodmann 分区	Z 值	P 值
		X	Y	Z			
高分组($n = 39$) > 低分组($n = 24$)							
左侧额下回	397	-41	28	-5	47	3.88	<0.001
左侧中央后回	188	-53	-10	42	4	3.32	<0.001
左侧缘上回	335	-39	-49	4	40	3.58	<0.001
右侧颞中回	581	61	-30	-1	21	4.20	<0.001
后扣带回	242	0	-31	28	23	3.33	<0.001
高分组($n = 39$) > 中分组($n = 54$)							
左侧额上回	1030	-11	49	18	32	3.91	<0.001
右侧额上回	298	12	52	6	10	3.72	<0.001
左侧中央前回	205	-51	5	21	6	3.30	<0.001
右侧中央后回	153	46	-21	37	3	3.59	<0.001
右侧颞上回	325	59	-29	1	21	3.65	<0.001
右侧距状沟皮层	422	17	-81	9	17	3.47	<0.001
左侧楔前叶	240	-15	-72	32	-	3.74	<0.001
左侧梭状回	929	-27	-65	-12	19	4.05	<0.001
右侧梭状回	794	32	-55	-8	37	3.82	<0.001
后扣带回	1451	-6	-44	22	26	3.85	<0.001
左侧枕下回	410	-34	-87	-5	19	4.01	<0.001
左侧壳核	813	-21	5	-1	-	3.42	<0.001
右侧丘脑	253	15	-34	5	27	3.37	<0.001

成皮层 默认网络是指在认知任务负荷下所表现出负激活的脑区构成的有功能连接网络,这些脑区在清醒及休息状态时也存在功能活动,且比在任务负荷下活动增强。既往研究发现默认网络是一个比较完整的系统结构,其内部联系密切^[4],而后扣带回和前额叶内侧回是一个比较重要的枢纽结构^[5]。Zhang et al^[6]研究发现耳聋患者默认网络的功能连接发生显著改变;这些发现表明 CSNHL 患者默认网络可能与听觉皮层或者其他的感觉皮层之间存在广泛的联系,这些改变与大脑皮层的重塑性有关。

一般认为,听觉的初级皮层位于 41 区,次级皮层位于 22 区与 42 区。本实验初级及次级听觉皮层改变未见明显差异,但是存在颞上回及颞中回脑皮质密度改变(表 1、2),表明听觉系统的重塑性可能在更高听觉联合皮层,而非低级听觉中枢本身。

高分组患者梭状回脑灰质密度改变明显高于低分组,梭状回为视觉联合皮层,主要参与人脸、身体与文字的识别。视觉性语言信息,对听觉障碍进行补充,其相关皮层发育越好,术后语言恢复的越好。研究^[7]显示,先天性耳聋患者视觉皮层与运动及语言等皮层的功能连接增加。在听力损失的动物实验中发现,视觉在恢复听觉的空间处理方面有促进作用^[8]。表明 CSNHL 患者的视觉皮层对听觉皮层功

能存在补偿机制,这些改变可能与大脑皮层的结构重塑和功能重组有关。

进一步分析研究发现,术后恢复评分较高的患儿与分数较低的患儿在缘上回、中央前后回、额叶等皮层灰质密度也存在差异(表 1、2)。缘上回是 Wernicke 语言区重要组成部分,负责语言的处理^[9],本研究亦出现缘上回脑灰质密度的改变。Peelle et al^[10]运用语言任务刺激发现耳聋患者语言处理功能脑区连接减弱,这与本实验研究结果相似。中央前后回参与躯体的感觉及运动,额叶与执行控制相关。Yang et al^[11]研究发现耳聋患者的执行注意功能发生改变。听觉发育异常影响语言与发声,肢体语言对缺失听觉进行补充,这就很好的解释了听觉发育异常伴有语言障碍及手语的发展。以上研究表明,听力障碍引起大脑皮层的功能和结构发生改变,且这种改变不仅仅局限于听觉皮层本身。

综上所述,CI 术后语言恢复水平不仅与听觉和语言皮层的发育相关,而且与视觉皮层、默认网络等皮层的密度改变具有显著相关性,这可能与相关脑区的神经重塑性有关联。

参考文献

- [1] 杨夕樱,郭芒芒,张仲斌,等. 先天性感音神经性耳聋伴脑白质病变患儿临床及影像学分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(24): 1871 - 4.
- [2] 赵树立,刘影. 先天性感音性聋患者大脑皮层静息态功能磁共振研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2015, 23(1): 6 - 10.
- [3] 卢伟,陈丽丽,鲁倩,等. 先天性聋人工耳蜗植入儿童皮层听觉诱发电位的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(4): 241 - 6.
- [4] Liang X, Zou Q, He Y, et al. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(5): 1929 - 34.
- [5] Supekar K, Uddin L Q, Prater K, et al. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children[J]. Neuroimage, 2010, 52(1): 290 - 301.
- [6] Zhang G Y, Yang M, Liu B, et al. Changes in the default mode networks of individuals with long-term unilateral sensorineural hearing loss[J]. Neuroscience, 2015, 285: 333 - 42.
- [7] Shi B, Yang L Z, Liu Y, et al. Early-onset hearing loss reorganizes the visual and auditory network in children without cochlear implantation[J]. Neuroreport, 2016, 27(3): 197 - 202.
- [8] Isaiah A, Vongpaisal T, King A J, et al. Multisensory training improves auditory spatial processing following bilateral cochlear implantation. [J]. J Neurosci, 2014, 34(33): 11119 - 30.
- [9] 吴劲松. 神经外科中脑语言功能定位与保护的意义[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(12): 1189 - 91.

- [10] Peelle J E ,Troiani V ,Grossman M , et al. Hearing loss in older adults affects neural systems supporting speech comprehension[J]. *J Neurosci* ,2011 ,31(35) : 12638 –43.
- [11] Yang M ,Chen H J ,Liu B , et al. Brain structural and functional alterations in patients with unilateral hearing loss[J]. *Hear Res* , 2014 ,316: 37 –43.

Correlations between brain grey matter density and speech intelligibility in congenital hearing loss of post-operation of artificial cochlear implantation

Ma Ning , Wang Haibao , Yu Yongqiang , et al

(*Dept of Radiology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022*)

Abstract Objective To explore the neural remodeling mechanism of congenital sensorineural hearing loss (CSNHL) , correlations of the brain grey matter density and the speech intelligibility were investigated in children of post-operation of artificial electronic cochlear implantation (CI) by using voxel-based morphometry (VBM) .

Methods MRI data of congenital deafness were collected from 117 children suffering from congenital acoustic neural hearing loss , whom were divided into three groups according to the standard of speech intelligibility (SIR) assessed from post-CI children by 6-month follow-up. SPM 12 and DPARSFA 3.2 software were used to analyze MRI data of patients. One-way ANOVA analysis and multiple comparisons were performed to analyze the differences of brain gray matter density between all groups. The correlations were also analyzed by SPSS 16.0 software. **Results** There were significant density difference in brain areas including left upper frontal gyrus , left inferior frontal gyrus , left anterior cingulate gyrus , posterior cingulate gyrus , left occipital gyrus , bilateral fusiform gyrus , right superior temporal gyrus ($P < 0.005$) . The density of these areas were all significantly correlated with SIR score ($P < 0.05$) . Multiple comparison analysis showed that the density in the higher score group was higher than that in the lower group in brain areas including the left supramarginal gyrus , the left central posterior gyrus , the left supramarginal gyrus , the right middle temporal gyrus , and the posterior cingulate gyrus. Density of the higher score group was higher than that of the medium scores group in brain areas including bilateral superior frontal gyrus , left precentral gyrus , right postcentral gyrus , right superior temporal gyrus , right calcarine cortex , left precuneus , bilateral fusiform gyrus , posterior cingulate gyrus , left occipital gyrus , left putamen , right thalamus ($P < 0.001$) . **Conclusion** The level of postoperative speech recovery in pediatric congenital sensorineural hearing loss is significantly correlated with changes of brain gray matter density of visual-auditory cortex and brain regions of default mode network , which may be associated with the neural remodeling of the relative brain regions.

Key words congenital sensorineural hearing loss; speech intelligibility; grey matter density; voxel-based morphometry; magnetic resonance imaging