

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.19.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231007.1728.002\(2023-10-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231007.1728.002(2023-10-08))

# 声音信号在老年性聋听觉中枢传递速度的 meta 分析\*

罗小莉<sup>1</sup>, 雷刚<sup>1</sup>, 任全伟<sup>1</sup>, 王林林<sup>1</sup>, 赵颜俐<sup>1△</sup>

(重庆市中医院耳鼻喉科, 重庆 400021)

**[摘要]** **目的** 探讨老年性聋与听性脑干反应(ABR)的关系,分析声音信号在听觉中枢传递时间变化与年龄的相关性。**方法** 从 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库中检索老年性聋患者 ABR 波(波间)潜伏期的病例对照研究,检索时间限定为 1983 年 1 月至 2023 年 1 月。根据纳入与排除标准筛选文献,评估文献质量并提取数据。通过 meta 回归筛选异质性影响因素,再行亚组分析并计算合并标准化均数差(SMD)。meta 分析采用 Stata15.0 软件。**结果** 共纳入 13 篇文章,18 项数据,对 556 例老年性聋患者和 377 例听力正常老年人或年轻人进行比较。同龄人亚组分析:与听力正常老年人相比,老年性聋患者 I 波(SMD=0.259 ms,95%CI:0.017~0.500 ms,P=0.036)、III~V 波间(SMD=0.641 ms,95%CI:0.082~1.200 ms,P=0.025)潜伏期均明显增加;非同龄人亚组分析:与年轻人相比,老年性聋患者 I 波潜伏期明显增加(SMD=0.942 ms,95%CI:0.526~1.538 ms,P<0.001)。另外,老年性聋患者的年龄、听力损失程度和 I 波潜伏期可能存在相关性。**结论** 老年性聋患者 ABR 部分波(波间)潜伏期会发生改变。

**[关键词]** 老年性聋;听性脑干反应;潜伏期;声音信号;meta 分析**[中图法分类号]** R764.436 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)19-2983-07

## Transmission velocity of sound signal in the auditory center of presbycusis: a meta analysis\*

LUO Xiaoli<sup>1</sup>, LEI Gang<sup>1</sup>, REN Quanwei<sup>1</sup>, WANG Linlin<sup>1</sup>, ZHAO Yanli<sup>1△</sup>

(Department of Otolaryngology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between presbycusis and auditory brainstem response (ABR), and analyse the correlation between the time of sound signal transmission in auditory center and age. **Methods** The case-control study on the ABR wave (inter wave) latency of elderly patients with presbycusis was searched from PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI, VIP, WanFang and Chinese Biomedical Literature Database, and the search time was limited from January 1983 to January 2023. The literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria, the quality was assessed, and effective data were extracted. The heterogeneity influencing factors were screened through meta regression, then subgroup analysis was conducted, and the standardized mean difference (SMD) was calculated. The meta-analysis was conducted using Stata15.0 software. **Results** A total of 13 articles and 18 items of data were included to compare 556 elderly patients with presbycusis and 377 elderly or young subjects with normal hearing. Peer subgroup analysis: compared with the elderly people with normal hearing, the latencies of I wave (SMD=0.259 ms, 95%CI:0.017-0.500 ms, P=0.036) and III-V interwave (SMD=0.641 ms, 95%CI:0.082-1.200 ms, P=0.025) in the elderly patients with presbycusis were significantly increased. Non peer subgroup analysis: compared with young people, the latency of I wave (SMD=0.942 ms, 95%CI:0.526-1.538 ms, P<0.001) was significantly increased in the elderly patients with presbycusis. In addition, the age, the degree of hearing loss and the latency of I wave might be correlated. **Conclusion** The latency of ABR wave (inter wave) may change in the elderly patients with presbycusis.

**[Key words]** presbycusis; auditory brainstem response; latent period; acoustic signal; meta analysis

老年性聋是指随年龄增长听觉器官衰老和退变而出现的感音神经性听力损失,听力损失越重的患者认知功能越差,对生活的影响越大<sup>[1]</sup>。老年性聋发病机制复杂,病程和临床表现各异,相关影响因素众多。目前临床上检查听力常用的客观检查项目是听性脑干反应(ABR),已有多篇文献报道 ABR 主波潜伏期或幅度在老年性聋患者中会随着年龄增长而改变<sup>[2-4]</sup>。本文利用脑干听觉诱发电位潜伏期数据进行 meta 分析,从声音信号在听觉中枢传递时间改变的角度进一步证实老年性聋患者听觉中枢的异常部位,为后续研究和治疗提供参考和线索。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

以“老年性聋”“听觉中枢”“听性脑干反应”“presbycusis”“auditory center”“auditory brainstem response”“ABR”为检索词,在 Pubmed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库中检索。检索时间为 1983 年 1 月至 2023 年 1 月。

### 1.2 研究纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究具有明确的纳入、排除和分组标准;(2)观察组年龄 $\geq 60$ 岁;(3)提供 ABR 测试参数;(4)有观察组和对照组脑干听觉诱发电位潜伏期样本量、样本均值和样本标准差;(5)在不同刊物上发表同一结果则纳入样本量最大的文献,同一项目多中心研究结果分别发表则使用无重复部分的数据。排除动物实验研究、个案报道、综述、信函、meta 分析、非比较性研究等,以及数据质量差的文献。

### 1.3 数据提取及文献质量评价

所有检索到的文献由两名研究人员(罗小莉、雷刚)系统审查,再由两名研究人员(任全伟、王林林)对检索文献按照全盲标准独立进行信息提取。提取的信息包括:第一作者、发表年份、研究地区、样本年龄、样本量、ABR 波(波间)潜伏期均值和标准差、ABR 测试参数等。最终纳入文献由两名研究人员(罗小莉、赵颜俐)分别使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)独立评价。

### 1.4 统计学处理

使用 Stata15.0 进行统计分析。对纳入文献进行

同质性检验,若同质性较高( $I^2 < 50\%$ )<sup>[5]</sup>,采用固定效应模型,否则采用随机效应模型。为减小异质性对结果的影响,采用 meta 回归模型筛选异质性影响因素,再行亚组分析,计算标准化均数差(SMD)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。为了减少各研究样本间构成的差异,对部分纳入研究的分组数据进行合并,合并公式:

$$n = \sum n_i \quad (1)$$

$$m = (\sum m_i n_i) / n \quad (2)$$

$$s = \sqrt{[(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2] / (n_1 + n_2 - 1)} \quad (3)$$

$n$ 、 $m$ 、 $s$  分别为合并的样本量、均值、标准差,  $n_i$ 、 $m_i$ 、 $s_i$  分别为分组样本量、均值、标准差。

## 2 结果

### 2.1 检索结果、文献基本信息及质量评价

检索文献共计 241 篇,在剔重和筛选后,最终纳入 13 篇<sup>[2-4,6-15]</sup>文献,均为回顾性病例对照研究,患者共计 933 例,其中观察组 556 例,对照组 377 例。文献筛选流程,见图 1。纳入研究基本特征,见表 1。部分文献未给出纳入、排除、分组标准和完整的 ABR 测试参数,但为了减少发表偏倚,仍然纳入。纳入文献中有 8 项数据来源于 3 篇<sup>[4,7,12]</sup>文献,2 篇<sup>[4,12]</sup>分别包含 3 项数据,1 篇<sup>[4]</sup>包含 2 项数据,8 项数据未给出完整的 ABR 潜伏期,8 项数据因文献未提供均值与标准差,在联系文献通信作者或第一作者后仍无法得到确切数值的情况下,利用亚组中位数、样本量、均值和标准差计算出该变量的均值与标准差,见表 2、3。文献的质量评价见表 4。

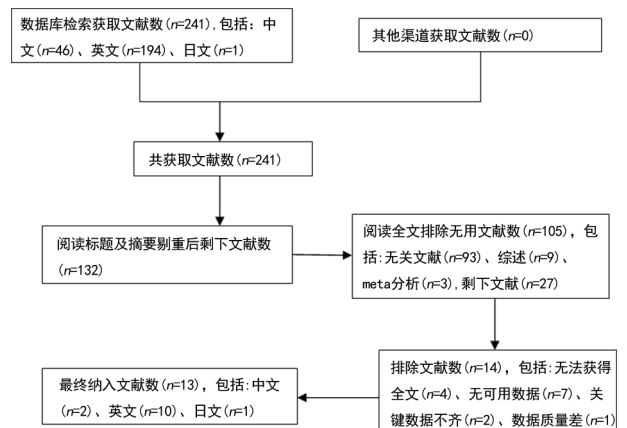


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入研究                              | 研究地区 | 样本年龄(观察组/对照组,岁) | 刺激信号强度(dB nHL) | 刺激重复率(次/s) | 带通滤波(Hz)  | 叠加次数(次) | 扫描时间(ms) | 脉宽(ms) | 听阈(观察组/对照组,dB) |
|-----------------------------------|------|-----------------|----------------|------------|-----------|---------|----------|--------|----------------|
| 张锐宁 2014 <sup>[2]</sup>           | 中国   | 91.1/22.7       | 95             | 11.1       | 100~3 000 | 1 024   |          |        | 58.2/<25.0     |
| KONRAD-MARTIN 2012 <sup>[3]</sup> | 美国   | 60~69/60~69     | 110            | 20         | 100~3 000 | 1 024   | 10       | 0.1    | >17.5/<17.5    |

续表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入研究                              | 研究地区 | 样本年龄 (观察组/对照组,岁) | 刺激信号 强度(dB nHL) | 刺激重复率 (次/秒) | 带通滤波 (Hz) | 叠加次数 (次)    | 扫描时间 (ms) | 脉宽 (ms) | 听阈 (观察组/对照组, dB)                 |
|-----------------------------------|------|------------------|-----------------|-------------|-----------|-------------|-----------|---------|----------------------------------|
| OKU 1997 <sup>[4]</sup>           | 日本   | 69.6/25.7        | 90              | 25          | 150~2 500 | 1 024/2 048 |           | 0.1     | 24.9/13.6、36.2/17.2、28.3/7.4     |
| 孙永柱 2001 <sup>[6]</sup>           | 中国   | 66.4/64.8        | 110             | 11          |           | 2 000       | 10        | 0.1     | <25                              |
| 彭璐 2016 <sup>[7]</sup>            | 中国   | 25/8、25/15       | 95              | 11.1        | 100~3 000 | 1 024       | 10        | 0.1     | 50.40/22.50、50.40/9.17           |
| OTTAVIANI 1990 <sup>[8]</sup>     | 意大利  | 61~67/60~65      | 70              | 11          | 300~3 000 | 1 024       | 12        | 0.1     | 36.0~40.0/<17.5                  |
| MARTINI 1990 <sup>[9]</sup>       | 意大利  | 58.0~76.0/24.5   | 75              |             | 50~3 000  | 2 000       |           | 0.1     | 21.4/<15.0                       |
| OHTSUKA 1996 <sup>[10]</sup>      | 日本   | >65/20~30        | 80              | 21.1        | 30~3 000  | 2 000       |           |         | >38/<15                          |
| HARKINS 1981 <sup>[11]</sup>      | 美国   | 71.2/25.0        | 70              |             | 30~3 000  | 2 048       | 10.2      | 0.1     | 损失 13/<20                        |
| ROSENHALL 1986 <sup>[12]</sup>    | 瑞典   | 69.8/38          | 80              |             | 100~3 000 | 1 024       |           |         | 41.3/<20.0、63.7/<20.0、84.3/<20.0 |
| VAN YPER 2016 <sup>[13]</sup>     | 比利时  | 67.5/24.5        | 65              | 15.1        | 30~3 000  | 2 000       | 20        | 0.1     | 20.4/5.8                         |
| LENZI 1989 <sup>[14]</sup>        | 加拿大  | 73/20~30         | 50              | 11          | 200~2 000 | 2 048       |           | 0.1     | <20/听力正常                         |
| VANDER WERFF 2011 <sup>[15]</sup> | 美国   | 61~78/20~26      | 80              | 11.1        | 100~2 000 |             |           | 0.1     | 14.0/<2.4                        |

表 2 观察组与对照组 ABR 波潜伏期比较 (ms)

| 纳入研究                              | I波             |                | III波           |                | V波             |                |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                   | 观察组 (n/均值/标准差) | 对照组 (n/均值/标准差) | 观察组 (n/均值/标准差) | 对照组 (n/均值/标准差) | 观察组 (n/均值/标准差) | 对照组 (n/均值/标准差) |
| 张锐宁 2014 <sup>[2]</sup>           | 20/1.63/0.19   | 18/1.32/0.05   | 20/3.92/0.19   | 18/3.69/0.11   | 22/5.96/0.23   | 18/5.63/0.16   |
| KONRAD-MARTIN 2012 <sup>[3]</sup> | 34/1.79/0.30   | 9/1.79/0.20    | 39/4.06/0.40   | 11/4.08/0.20   | 41/6.06/0.30   | 11/5.75/0.30   |
| OKU 1997 <sup>[4]</sup>           | 12/1.43/0.11   | 16/1.44/0.09   | 12/3.70/0.19   | 16/3.76/0.13   | 12/5.67/0.21   | 16/5.70/0.19   |
| OKU 1997 <sup>[4]</sup>           | 16/1.43/0.10   | 16/1.45/0.10   | 16/3.72/0.15   | 16/3.75/0.21   | 16/5.70/0.18   | 16/5.68/0.26   |
| OKU 1997 <sup>[4]</sup>           | 16/1.53/0.14   | 30/1.31/0.06   | 16/3.63/0.20   | 30/3.60/0.11   | 16/5.43/0.21   | 30/5.41/0.19   |
| 孙永柱 2001 <sup>[6]</sup>           | 50/1.79/0.23   | 60/1.66/0.21   | 54/4.12/0.31   | 60/3.86/0.24   | 57/6.24/0.29   | 60/5.72/0.28   |
| 彭璐 2016 * <sup>[7]</sup>          | 38/1.71/0.24   | 16/1.70/0.22   | 38/3.97/0.15   | 16/3.87/0.23   | 38/5.76/0.20   | 16/5.65/0.12   |
| 彭璐 2016 * <sup>[7]</sup>          | 38/1.71/0.24   | 30/1.57/0.15   | 38/3.97/0.15   | 30/3.73/0.22   | 38/5.76/0.20   | 30/5.53/0.15   |
| OTTAVIANI 1990 <sup>[8]</sup>     | 16/1.75/0.11   | 12/1.70/0.08   | 16/3.93/0.24   | 12/3.77/0.15   | 16/5.70/0.24   | 12/5.59/0.15   |
| MARTINI 1990 * <sup>[9]</sup>     | 72/1.85/0.14   | 40/1.64/0.11   | 72/4.01/0.16   | 40/3.82/0.11   | 72/5.94/0.17   | 40/5.72/0.14   |
| OHTSUKA 1996 * <sup>[10]</sup>    | 94/1.61/0.18   | 14/1.47/0.11   | 94/3.84/0.23   | 14/3.62/0.13   | 94/5.70/0.25   | 14/5.45/0.21   |
| HARKINS 1981 <sup>[11]</sup>      | 7/1.94/0.14    | 8/1.78/0.12    | 6/4.09/0.17    | 8/3.89/0.16    | 8/5.99/0.14    | 8/5.83/0.19    |
| ROSENHALL 1986 * <sup>[12]</sup>  | 97/1.61/0.15   | 106/1.54/0.16  | 97/3.79/0.24   | 106/3.68/0.17  | 97/5.75/0.33   | 106/5.58/0.23  |
| ROSENHALL 1986 * <sup>[12]</sup>  | 163/1.69/0.20  | 91/1.65/0.19   | 163/3.89/0.23  | 91/3.82/0.25   | 163/5.85/0.27  | 91/5.68/0.27   |
| ROSENHALL 1986 * <sup>[12]</sup>  | 109/1.83/0.21  | 40/1.95/0.33   | 109/4.06/0.25  | 40/4.18/0.44   | 109/6.01/0.32  | 40/6.01/0.44   |
| VAN YPER 2016 <sup>[13]</sup>     | 9/1.65/0.189   | 14/1.56/0.13   | 14/3.86/0.24   | 14/3.65/0.15   | 14/5.92/0.31   | 14/5.65/0.21   |
| LENZI 1989 * <sup>[14]</sup>      | 58/1.90/0.28   | 20/1.73/0.14   | 58/4.26/0.27   | 20/4.02/0.19   | 58/6.34/0.27   | 20/6.00/0.23   |
| VANDER WERFF 2011 <sup>[15]</sup> | 36/1.63/0.13   | 38/1.55/0.11   | 36/3.76/0.12   | 38/3.69/0.20   | 36/5.70/0.16   | 36/5.58/0.25   |

\* :合并原文分组数据。

2.2 异质性分析和发表偏倚检验

各波型(波间)潜伏期  $I^2 > 50\%$ , 异质性程度较高, 见表 5。假设人种、观察组和对照组年龄差、刺激

信号程度是异质性因素, 用其作回归分析, 仅发现年龄差可能是 I 波的异质性因素, 人种、刺激信号强度可能是 III~V 波的异质性因素。按年龄差是否 <5 岁

将研究人群分为同龄人亚组、非同龄人亚组,对 I 波进行亚组异质性检验。按肤色将研究人群分为黄种人亚组、非黄种人亚组,按刺激信号强度大小将研究人群分为低强度亚组、中强度亚组、高强度亚组,分别对 III~V 波间行亚组异质性检验。结果表明:I 波非同龄人亚组异质性程度较高,III~V 波间黄种人和非黄种人亚组、高强度亚组异质性较高,见表 5。表明年龄差、人种、刺激信号强度是异质性因素的理由不充分,

无法采用相同模型计算亚组效应量,因此本文不进行亚组分析。考虑到老年性聋患者声音信号在听觉中枢中传递速度的改变机制可能和对照组人群年龄有关,因此本文将研究人群分为同龄人亚组和非同龄人亚组分别进行 meta 分析。

采用减补法检测发表偏倚,除 I~III 波间外,其余各波型潜伏期均无发表偏倚,I~III 波间虽然有一些发表性偏倚,但不改变统统计学结果。

表 3 观察组与对照组 ABR 波间潜伏期比较 (ms)

| 纳入研究                              | I~III波间           |                   | III~V波间           |                   | I~V波间             |                   |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                   | 观察组<br>(n/均值/标准差) | 对照组<br>(n/均值/标准差) | 观察组<br>(n/均值/标准差) | 对照组<br>(n/均值/标准差) | 观察组<br>(n/均值/标准差) | 对照组<br>(n/均值/标准差) |
| 张锐宁 2014 <sup>[2]</sup>           | 20/2.31/0.18      | 18/2.36/0.12      | 20/1.99/0.12      | 18/1.94/0.16      | 20/4.45/0.69      | 18/4.31/0.15      |
| KONRAD-MARTIN 2012 <sup>[3]</sup> | 32/2.23/0.20      | 9/2.28/0.20       | 38/2.02/0.20      | 11/1.67/0.20      | 34/4.25/0.30      | 9/3.95/0.30       |
| OKU 1997 <sup>[4]</sup>           | 12/2.27/0.21      | 16/2.32/0.16      | 12/1.97/0.21      | 16/1.94/0.15      | 12/4.24/0.20      | 16/4.25/0.16      |
| OKU 1997 <sup>[4]</sup>           | 16/2.29/0.12      | 16/2.30/0.21      | 16/1.98/0.13      | 16/1.95/0.13      | 16/4.26/0.14      | 16/4.26/0.23      |
| OKU 1997 <sup>[4]</sup>           | 16/2.10/0.18      | 30/2.30/0.12      | 16/1.80/0.14      | 30/1.81/0.14      | 16/3.91/0.23      | 30/4.10/0.20      |
| 孙永柱 2001 <sup>[6]</sup>           | 49/2.33/0.22      | 60/2.20/0.28      | 54/2.12/0.23      | 60/1.86/0.32      | 49/4.45/0.24      | 60/4.06/0.41      |
| 彭璐 2016 <sup>* [7]</sup>          |                   |                   |                   |                   | 38/4.01/0.17      | 16/4.00/0.17      |
| 彭璐 2016 <sup>* [7]</sup>          |                   |                   |                   |                   | 38/4.01/0.17      | 30/4.06/0.14      |
| OTTAVIANI 1990 <sup>[8]</sup>     | 16/2.13/0.21      | 12/2.05/0.14      | 16/1.82/0.17      | 12/1.81/0.11      | 16/3.95/0.18      | 12/3.87/0.16      |
| MARTINI 1990 <sup>* [9]</sup>     | 72/2.13/0.15      | 40/2.18/0.11      | 72/1.94/0.13      | 40/1.90/0.07      | 72/4.08/0.15      | 40/4.08/0.13      |
| OHTSUKA 1996 <sup>* [10]</sup>    | 94/2.22/0.19      | 14/2.15/0.09      | 94/1.86/0.19      | 14/1.83/0.13      | 94/4.09/0.21      | 14/3.98/0.18      |
| HARKINS 1981 <sup>[11]</sup>      | 6/2.18/0.09       | 7/2.11/0.15       | 6/1.92/0.11       | 8/1.94/0.17       | 6/4.05/0.16       | 7/4.05/0.16       |
| ROSENHALL 1986 <sup>* [12]</sup>  |                   |                   |                   |                   | 97/4.13/0.23      | 106/4.04/0.24     |
| ROSENHALL 1986 <sup>* [12]</sup>  |                   |                   |                   |                   | 163/4.14/0.26     | 91/4.03/0.23      |
| ROSENHALL 1986 <sup>* [12]</sup>  |                   |                   |                   |                   | 109/4.16/0.34     | 40/4.02/0.33      |

\*:合并原文分组数据。

表 4 文献质量评价(分)

| 纳入研究                              | 人群选择 |   |   |   | 可比性<br>E | 暴露因素的测量 |   |   | NOS 评分 |
|-----------------------------------|------|---|---|---|----------|---------|---|---|--------|
|                                   | A    | B | C | D |          | F       | G | H |        |
| 张锐宁 2014 <sup>[2]</sup>           | 1    | 0 | 1 | 1 | 1        | 1       | 1 | 0 | 6      |
| KONRAD-MARTIN 2012 <sup>[3]</sup> | 1    | 0 | 1 | 1 | 1        | 1       | 1 | 0 | 6      |
| OKU 1997 <sup>[4]</sup>           | 1    | 1 | 1 | 1 | 1        | 1       | 1 | 0 | 7      |
| 孙永柱 2001 <sup>[6]</sup>           | 1    | 1 | 1 | 1 | 0        | 1       | 1 | 0 | 6      |
| 彭璐 2016 <sup>[7]</sup>            | 1    | 1 | 1 | 1 | 2        | 1       | 1 | 0 | 8      |
| OTTAVIANI 1990 <sup>[8]</sup>     | 1    | 1 | 1 | 1 | 0        | 1       | 1 | 1 | 7      |
| MARTINI 1990 <sup>[9]</sup>       | 1    | 0 | 1 | 1 | 1        | 1       | 1 | 1 | 7      |
| OHTSUKA 1996 <sup>[10]</sup>      | 1    | 1 | 1 | 1 | 0        | 1       | 1 | 0 | 6      |
| HARKINS 1981 <sup>[11]</sup>      | 1    | 0 | 1 | 1 | 1        | 1       | 1 | 0 | 6      |
| ROSENHALL 1986 <sup>[12]</sup>    | 1    | 1 | 1 | 0 | 1        | 1       | 1 | 0 | 6      |

续表 4 文献质量评价(分)

| 纳入研究                              | 人群选择 |   |   |   | 可比性 | 暴露因素的测量 |   |   | NOS 评分 |
|-----------------------------------|------|---|---|---|-----|---------|---|---|--------|
|                                   | A    | B | C | D |     | E       | F | G |        |
| VAN YPER 2016 <sup>[13]</sup>     | 1    | 1 | 1 | 1 | 1   | 1       | 1 | 0 | 7      |
| LENZI 1989 <sup>[14]</sup>        | 1    | 0 | 1 | 1 | 1   | 1       | 1 | 0 | 6      |
| VANDER WERFF 2011 <sup>[15]</sup> | 1    | 1 | 1 | 1 | 0   | 1       | 1 | 0 | 6      |

A: 病例确定是否恰当; B: 病例代表性; C: 对照的选择; D: 对照的定义; E: 设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性; F: 暴露因素的确定; G: 采用相同的方法确定病例和对照组的暴露因素; H: 无应答率。

表 5 异质性和 meta 回归分析

| 项目    | I <sup>2</sup> (%) | meta 回归分析(P) |       |        |       |
|-------|--------------------|--------------|-------|--------|-------|
|       |                    | 人种           | 年龄差   | 刺激信号强度 | 截距    |
| I     | 85.8               | 0.350        | 0.001 | 0.517  | 0.213 |
| III   | 79.7               | 0.456        | 0.074 | 0.726  | 0.920 |
| V     | 78.7               | 0.820        | 0.133 | 0.337  | 0.455 |
| I~III | 72.2               | 0.986        | 0.233 | 0.563  | 0.587 |
| III~V | 63.0               | 0.036        | 0.786 | 0.008  | 0.077 |
| I~V   | 70.1               | 0.087        | 0.242 | 0.154  | 0.253 |

2.3 meta 分析结果

同龄人亚组分析: 观察组老年性聋患者与对照组 I 波和 V 波潜伏期、III~V 波间潜伏期比较, 差异均有统计学意义(P<0.05), III 波、I~III 波间及 I~V 波间潜伏期无明显差异(P>0.05), 见表 6。观察组和对照组 III~V 波间、I 波潜伏期均值差异之和分别占 V 波的 65.3%、15.4%, 推测 V 波潜伏期的差异主要来源于 III~V 波间潜伏期的增加, 其次是 I 波潜伏期的增加。非同龄人亚组分析: 观察组老年性聋患者与对照组 I、III、V 波、III~V 波间潜伏期比较, 差异均有统计学意义(P<0.05), 见表 7。观察组和对照组 I、III、V 波、I~III、III~V、I~V 波间潜伏期均值差异之和分别为 1.82、1.92、2.61、-0.21、0.14、0.49 ms, 观察组和对照组 I 波潜伏期均值差异之和占 V 波的 69.7%, 推测 V 波潜伏期的差异主要来源于 I 波潜伏期的增加。

对各年龄段数据作对比, 结果表明: 60~<70 岁老年性聋患者和 50~<60 岁患者的 I、III、V 波潜伏期比较, 差异有统计学意义(SMD=0.403、0.662、0.371 ms, P=0.022、0.029、0.022), 观察组和对照组的 I 波潜伏期均值差异之和为 V 波的 82.0%; 70~80 岁老年性聋患者和 60~<70 岁患者之间无明显差异。提示年龄增加可能会增加 I 波潜伏期, 但这种效应似乎会随着年龄增加而减弱。

听力损失程度似乎也与 ABR 波(波间)潜伏期相关。ROSENHALL 等<sup>[12]</sup>的数据表明: 高频听力损失下, 听阈为 65~80 dB 的患者较 45~60 dB 的患者 I、III、V 波潜伏期明显增加, I 波潜伏期均值差异之和

是 V 波的 83.0%; 听阈 85 dB 以上的患者与 65~80 dB 的患者比较亦有同样的结果, I 波潜伏期均值差异之和是 V 波的 82.0%。OKU 等<sup>[4]</sup>的数据表明, 平均听阈 24.9 dB 的老年人较平均听阈 13.1 dB 的老年人 I 波潜伏期明显增加。OTTAVIANI 等<sup>[8]</sup>的数据也表明: I、III、V 波潜伏期均值随平均听阈增加而增加, 但没有给出相关样本量, 无法检验差异的显著性。以上结果提示听力损失程度可能会影响老年性聋患者 I 波潜伏期, 进而改变声音信号在听觉中枢中的传递时间。

表 6 同龄人亚组 meta 分析结果

| 项目    | 异质性分析          |        | 效应模型 | meta 分析结果           |       |
|-------|----------------|--------|------|---------------------|-------|
|       | I <sup>2</sup> | P      |      | [SMD(95%CI), ms]    | P     |
| I     | 27.4%          | 0.229  | 固定   | 0.259(0.017~0.500)  | 0.036 |
| III   | 71.4%          | 0.004  | 随机   | 0.336(-0.140~0.813) | 0.167 |
| V     | 84.5%          | <0.001 | 随机   | 0.684(0.025~1.344)  | 0.042 |
| I~III | 36.8%          | 0.176  | 固定   | 0.223(-0.042~0.488) | 0.100 |
| III~V | 73.4%          | 0.005  | 随机   | 0.641(0.082~1.200)  | 0.025 |
| I~V   | 70.3%          | 0.005  | 随机   | 0.457(-0.021~0.934) | 0.061 |

表 7 非同龄人亚组 meta 分析结果

| 项目    | 异质性分析          |        | 效应模型 | meta 分析结果            |        |
|-------|----------------|--------|------|----------------------|--------|
|       | I <sup>2</sup> | P      |      | [SMD(95%CI), ms]     | P      |
| I     | 89.5%          | <0.001 | 随机   | 0.942(0.526~1.358)   | <0.001 |
| III   | 83.0%          | <0.001 | 随机   | 0.779(0.455~1.102)   | <0.001 |
| V     | 76.6%          | <0.001 | 随机   | 0.903(0.623~1.182)   | <0.001 |
| I~III | 72.6%          | 0.003  | 随机   | -0.273(-0.765~0.194) | 0.367  |
| III~V | 0.0%           | 0.822  | 固定   | 0.238(0.005~0.470)   | 0.045  |
| I~V   | 63.2%          | 0.004  | 随机   | 0.157(-0.080~0.395)  | 0.193  |

3 讨论

随着生活、环境、医疗水平的提高, 全球老龄人口逐年增加, 随之老年性聋患者数量逐步增加, 部分老年认知功能障碍患者的发病因素与听力障碍有关, 估计影响高达 40% 的 65 岁以上人群及 75% 的 80 岁以上人群<sup>[16]</sup>。老年认知功能障碍目前还没有明确的治疗方法, 而老年性聋目前有许多有效的干预措施, 如助听设备、药物、改变生活习惯等<sup>[17]</sup>。ABR 是一种非

侵入性的客观听力常规检查方法,潜伏期比较稳定,是老年性聋早期诊断常用的方法,发生变化时提示可能存在病理因素、占位性病变或突触传递受阻<sup>[18]</sup>。本文利用 ABR 潜伏期数据进行 meta 分析,从声音信号在听觉中枢传递时间改变的角度分析老年性聋患者听觉中枢的异常部位,为早期治疗和后续研究提供参考和线索。

本文纳入的 13 篇<sup>[2-4,6-15]</sup>文献异质性程度较高,但异质性主要来源于统计方法,而不是临床或方法学,根据异质性程度高低采用固定效应模型或随机效应模型计算效应量。漏选小样本和阴性结果文献虽然可能带来发表偏倚,但发表偏倚较轻微,不影响统计分析结果。各波型(波间)异质性程度较高,meta 回归和亚组异质性分析未能找出异质性因素,因此采用随机效应模型。部分文献的结果和 meta 分析结果虽然不一致,但能找到可能的原因。因此,本文进行 meta 分析是可行的,最终结果基本可靠。

本文 meta 分析结果提示:与非同龄人对比,老年性聋患者 I 波潜伏期延长是声音信号在听觉中枢中传递时间延长的主要因素;与同龄人对比,老年性聋患者 III~V 波间潜伏期延长是声音信号在听觉中枢中传递时间延长的主要因素,其次是 I 波。根据病理、生理实验提供的依据,通常认为 ABR 的 I 波来源于耳蜗、III~V 波来源于丘系外核至下丘<sup>[19]</sup>。耳蜗螺旋动脉是内耳供血的唯一动脉,老年鼠族耳蜗动脉中可以见到明显减少的血管数量、血管面积及管腔大小<sup>[20-21]</sup>。耳蜗螺旋动脉上细胞间的通讯依赖于细胞间缝隙连接,内皮细胞中的 Cx43 缝隙连接蛋白对血管的舒缩有重要影响<sup>[22]</sup>。动物实验表明,D-半乳糖模拟老年性聋小鼠耳蜗螺旋动脉血管中 Cx43 蛋白表达明显下降,衰老标志物增加,与听觉脑干电位 ABR 阈值呈负相关,I 波峰值振幅明显降低,潜伏期明显延长<sup>[23-24]</sup>。推测老年鼠耳蜗供血不足造成耳蜗受损,延缓声音信号传递。丘系外核接受低位核团的输入投射,并向下丘发出上行输出投射,对听觉信号的上行传导和加工有重要作用<sup>[25]</sup>。下丘是听觉上行通路的重要中转站,接受并整合来自低位核团的兴奋性输入和抑制性输入<sup>[26]</sup>。CHEN 等<sup>[27]</sup>的研究中老年组大鼠下丘神经元数目减少,并有 III、V 波潜伏期的延长,且波形分化差。但目前研究尚未发现同龄老年 III~V 波间潜伏期延长和丘系外侧-下丘改变相关联的动物实验文献,这可以作为下步研究方向。

本研究纳入文献的研究结果和 meta 分析结果有一些不同,差异可能与老年人合并多种疾病、排除标准、样本量有关。孙永柱等<sup>[6]</sup>研究中的观察组 III、V 波、I~III 波间潜伏期与对照组有明显差异,可能和较大的刺激信号强度(110 dB)及观察组中有高血压、

高血脂、糖尿病、颈椎病患者进一步增加了 I 波潜伏期有关。KONRAD-MARTIN 等<sup>[3]</sup>的结论中观察组 III~V 波潜伏期与对照组无明显差异,观察组 III 波潜伏期与对照组有明显差异,可能和更加严格的样本排除标准有关。OTTAVIANI 等<sup>[8]</sup>、HARKINS<sup>[11]</sup>、LENZI 等<sup>[14]</sup>、VAN YPER 等<sup>[13]</sup>的观察组 V 波潜伏期与对照组无明显差异,可能和较低的刺激信号强度有关(70、70、50、65 dB)。ROSENHALL 等<sup>[12]</sup>研究中的观察组 I~V 波间潜伏期与对照组有明显差异,可能和较大的样本量减少了效应值误差有关,同时和较高的重复刺激率(25 次/s)有关。在高频听力损失下,听阈为 65~80 dB 患者比 45~60 dB 患者、听阈 85 dB 以上患者比 65~80 dB 患者的 I、III、V 波潜伏期明显增加,且 I 波潜伏期均值差异之和分别是 V 波的 83.0%与 82.0%,I、III、V 波潜伏期均值随平均听阈增加而增加,因未给出相关样本量而无法检验差异的显著性。

综上所述,本文证实了年龄相关性聋患者 I 波、非年龄相关性聋患者 III~V 波间潜伏期明显延长,并推测 I 波、III~V 波间潜伏期延长分别主要由耳蜗、丘系外核至下丘病变引起,改善耳蜗供血、丘系外核至下丘功能可能分别是改善年龄相关性聋、非年龄相关性聋患者声音信号在听觉中枢传递速度的途径之一。由于本文仅对 ABR 波潜伏期进行分析,同时样本及其构成、测试参数、信息完整程度不尽一致,样本分组不够精细,部分文献年代较久远,特别是对照组和观察组划分依据不一致,因此分析结果可能存在一定的片面性和偏差。同时,未能找出各文献数据间的异质性因素,难以行相关亚组分析,因此分析结果不够精准。另外,涉及老年性聋病理生理的人群试验观察文献较少,相关动物实验研究得出的病理生理有关结论是否适用于人群难下定论,对本文结论的支持不够充分。目前尚缺乏改善耳蜗供血、丘系外核至下丘功能治疗老年性聋疗效的数据支持。因此,需要更多标准化的多中心人群研究和病例观察进一步证实本文结论。

## 参考文献

- [1] 徐盼,王乐,张园,等.老年性聋患者的认知功能影响因素探究[J].中华耳科学杂志,2023,21(1):69-75.
- [2] 张锐宁,马龙,霍云峰,等.90 岁以上老年性聋患者的听性脑干反应[J].中华耳科学杂志,2014,12(3):435-437.
- [3] KONRAD-MARTIN D,DILLE M F,MCMILLAN G,et al. Age-related changes in the audi-

- tory brainstem response[J]. *J Am Acad Audiol*, 2012, 23(1): 18-35.
- [4] OKU T, HASEGEWA M. The influence of aging on auditory brainstem response and electrocochleography in the elderly[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1997, 59(3): 141-146.
- [5] 张馨方, 王晶晶, 张瑞琪, 等. 认知障碍患者前庭功能检查结果的 Meta 分析与系统评价[J]. *中华耳科学杂志*, 2023, 21(1): 22-29.
- [6] 孙永柱, 崔鹏程, 李贵泽, 等. 脑干听觉诱发电位检测老年性聋[J]. *现代康复*, 2001, 5(21): 65-66.
- [7] 彭璐, 余水莲, 景艳, 等. 老年人中枢听觉系统的弥散张量成像研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(8): 637-640.
- [8] OTTAVIANI F, MAURIZI M, D'ALATRI L, et al. Auditory brainstem responses in the aged[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1990, 476: 110-112, 113.
- [9] MARTINI A, COMACCHIO F, MAGNAVITA V. Auditory evoked responses (ABR, MLR, SVR) and brain mapping in the elderly[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1990, 476: 97-103, 104.
- [10] OHTSUKA Y. Characteristics of auditory brainstem response in presbycusis: compared with the results of pure tone, speech or binaural audiometry[J]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 1996, 99(12): 1764-1771.
- [11] HARKINS S W. Effects of age and interstimulus interval on the brainstem auditory evoked potential[J]. *Int J Neurosci*, 1981, 15(1/2): 107-118.
- [12] ROSENHALL U, PEDERSEN K, DOTEVALL M. Effects of presbycusis and other types of hearing loss on auditory brainstem responses[J]. *Scand Audiol*, 1986, 15(4): 179-185.
- [13] VAN YPER L N, VERMEIRE K, DE VEL E F, et al. Age-related changes in binaural interaction at brainstem level[J]. *Ear Hear*, 2016, 37(4): 434-442.
- [14] LENZI A, CHIARELLI G, SAMBATARO G. Comparative study of middle-latency responses and auditory brainstem responses in elderly subjects[J]. *Audiology*, 1989, 28(3): 144-151.
- [15] VANDER WERFF K R, BURNS K S. Brain stem responses to speech in younger and older adults[J]. *Ear Hear*, 2011, 32(2): 168-180.
- [16] FORD A H, HANKEY G J, YEAP B B, et al. Hearing loss and the risk of dementia in later life[J]. *Maturitas*, 2018, 112: 1-11.
- [17] MICHELS T C, DUFFY M T, ROGERS D J. Hearing loss in adults: differential diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100(2): 98-108.
- [18] EGGERMONT J J. Auditory brainstem response[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 160: 451-464.
- [19] 兰兰, 王秋菊. 听性脑干反应临床实践: 技术应用到疾病诊断[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2022, 20(3): 161-168.
- [20] REIMANN K, KRISHNAMOORTHY G, WI ER W G, et al. Gender differences in myogenic regulation along the vascular tree of the gerbil cochlea[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25659.
- [21] CLINKARD D, AMOODI H, KANDASAMY T, et al. Changes in the cochlear vasculature and vascular endothelial growth factor and its receptors in the aging c57 mouse cochlea[J]. *ISRN Otolaryngol*, 2013, 2013: 430625.
- [22] YE H I, CHANG H M, LU W W, et al. Age-related alteration of gap junction distribution and connexin expression in rat aortic endothelium[J]. *J Histochem Cytochem*, 2000, 48(10): 1377-1389.
- [23] KURIOKA T, MOGI S, TANAKA M, et al. Activity-dependent neurodegeneration and neuroplasticity of auditory neurons following conductive hearing loss in adult mice[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(1): 31-42.
- [24] DU Z D, HAN S G, QU T F, et al. Age-related insult of cochlear ribbon synapses: an early-onset contributor to D-galactose-induced aging in mice[J]. *Neurochem Int*, 2020, 133: 104649.
- [25] 刘慧华, 罗峰, 王欣. 外侧丘系腹核在声信号加工和听觉上行传导中的作用[J]. *生理学报*, 2014, 66(3): 358-364.
- [26] WINER J A. Decoding the auditory corticofugal systems[J]. *Hear Res*, 2006, 212(1/2): 1-8.
- [27] CHEN B, ZHONG Y, PENG W, et al. Age-related changes in the central auditory system: comparison of D-galactose-induced aging rats and naturally aging rats[J]. *Brain Res*, 2010, 1344: 43-53.