

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2025.01.001

前庭导水管扩大的听力学临床表现多样性的产生机制

The Mechanisms Generating the Diversity of Audiologic Clinical Manifestations of Enlarged Vestibular Aqueduct

李佳楠 汪蓉 庄博翔

LI Jia-nan, WANG rong, ZHUANG Bo-xiang

【摘要】前庭导水管扩大(enlarged vestibular aqueduct, EVA)是常染色体隐性遗传,听力学临床表现个体差异性较大,听力损失程度从轻度到极重度不等,可表现迟发性、波动性或突发性感音神经性听力损失,也可表现为混合性听力损失,伴有耳鸣、眩晕、平衡障碍等症状。本文描述前庭导水管扩大听力学临床表现多样性,介绍相关病理生理机制,阐述前庭导水管扩大患者临床表现多样性的主要影响因素。

【关键词】前庭导水管扩大;临床表现;病理生理机制;影响因素

【中图分类号】 R764

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-4933(2025)01-0001-04

【Abstract】 Enlarged vestibular aqueduct (EVA) is an autosomal recessive disease, with a wide range of clinical manifestations in audiology. The degrees of hearing loss range from mild to extremely severe, and can be characterized by delayed sensorineural hearing loss, fluctuating sensorineural hearing loss, or sudden sensorineural hearing loss, or mixed hearing loss, with tinnitus, vertigo, and balance disorders. This article describes the pathophysiologic mechanisms underlying the diversity of clinical manifestations of EVA audiology, and describes the main factors that current research has identified as influencing the clinical manifestations and progression of EVA.

【Key words】 Enlarged vestibular aqueduct; Clinical manifestations; Pathophysiological mechanisms; Influencing factors

前庭导水管扩大(enlarged vestibular aqueduct, EVA)是与感音神经性或混合性听力损失相关的常见的先天性内耳畸形之一,前庭导水管扩大的发生被认为是大约在胎儿生长的第7周内耳发育受阻的结果^[1],可以通过颞骨高分辨CT进行放射学诊断,若前庭导水管外口与总脚或

峡部后方中点的直径>1.5 mm,则认为其增大。可分为综合征型和非综合征型,非综合征性前庭导水管增大(nonsyndromic enlargement vestibular aqueduct, NSEVA)是一种常染色体隐性听力损失,通常以听力损失为唯一的临床表现,与前庭导水管扩大相关的常见综合征是



李佳楠,副主任医师,副教授,硕士研究生导师。解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部听觉植入科主任、听觉植入中心负责人、耳外科副主任。美国迈阿密大学人工耳蜗中心、澳大利亚国家听觉研究院访问学者。中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会青委会副主委。多家中英文学术杂志编委。2010年开始负责解放军总医院听觉植入中心工作,建立包括术前评估、微创人工耳蜗植入及术后调试、言语康复、遗传咨询的系统诊疗模式。2020年组建听觉植入科并担任科室主任,开展了大量疑难复杂病例的临床诊疗和新技术新业务。主持国家科技部重点研发项目课题、国家自然科学基金、军队和北京市课题10余项,发表论文100余篇。享受军队优秀专业技术人才二类岗位津贴。

基金项目:国家重点研发计划“基因精准编辑耳聋猪模型表现评价与数据库建立”(2021YFF0702302)

作者单位:解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部/国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心/听觉与平衡觉全国重点实验室 北京 100080

作者简介:李佳楠 博士 副主任医师;研究方向:耳聋、耳显微外科、人工耳蜗植入、小儿耳鼻喉

通讯作者:李佳楠, E-mail: lijianan2005@126.com

Pendred综合征(pendred syndrome, PS)^[12],这是一种综合性性感音神经性听力损失,且伴有甲状腺肿。

目前,关于EVA病理机制研究主要集中在*SLC26A4*基因的遗传特征以及其编码的Pendrin蛋白功能两方面。但患者的临床表现并不能完全用这分子生物学理论得到解释。另有学者试图用非分子生物学机制阐述前庭导水管扩大的临床表现和病理变化。本文主要从分子生物学机制和非分子生物学机制两方面探讨前庭导水管扩大患者听力学临床表现的多样性。

1 前庭导水管扩大患者听力学临床表现多样性的生物学机制

1.1 Pendrin蛋白异常

*SLC26A4*基因含21个外显子,开放阅读框架2343bp,编码由780个氨基酸构成的蛋白质,称为Pendrin^[3]。正常小鼠发育过程中,在胚胎期E11.5时,内淋巴囊中首先出现Pendrin表达,其表达量在E14.5迅速上升。然而,*SLC26A4*^{-/-}的小鼠Pendrin无法表达,内淋巴循环障碍产物发生蓄积,导致在E14.5内淋巴囊和耳蜗开始扩大,在E15.5耳蜗内淋巴明显酸化。出生后P3小鼠血管纹发育迟缓,P10耳蜗内电位(endocochlear potential loss, EP)丧失,在P15时毛细胞变性,在P12~P15之间小鼠无法获得正常听力^[4]。Miyagawa等^[5]在成年*SLC26A4*^{-/-}的小鼠中同样也检测不到耳蜗内电位,进一步说明*SLC26A4*基因的正常表达对维持正常听力是必需的。

不正确折叠的Pendrin突变体滞留在内质网中是*SLC26A4*基因影响听力的病理机制^[6],Pendrin是一种阴离子交换剂,可以传输Cl⁻、I⁻、HCO₃⁻和甲酸盐,不仅在耳蜗外沟上皮细胞中,同时也在根细胞、螺旋突表面上皮细胞的顶膜和作为血管纹一部分的纺锤形细胞的顶膜中观察到强表达^[7]。Pendrin功能障碍会中断HCO₃⁻的分泌,为了维持内淋巴液正常的离子浓度,血管纹上Na⁺、K⁺等离子通道的转运速率增快,代谢活动增多,酸化的内淋巴液活化酸激活钾离子通道,进一步增加血管纹代谢活动生成大量自由基。当自由基产生过多,超过内耳的抗氧化防御机制后,自由基敏感的KCNJ10蛋白就会遭到损坏,KCNJ10蛋白为血管纹上一种钾离子通道蛋白,其表达量下降会影响EP稳态,从而影响患者听力^[8]。

1.2 *SLC26A4*突变类型和数量与听力损失程度

近年来,许多专家学者提出,*SLC26A4*基因突变的类型及数量与听力损失的程度相关。Mey等^[9]分析了前庭导水管扩大患者中不同*SLC26A4*基因突变数量和表型,在*SLC26A4*基因中具有双等位基因突变体的患者中,发

生重度听力损失的概率较高(接近1),而单等位突变个体发生重度听力损失的概率较低。Lee等^[10]也提出双等位基因*SLC26A4*突变患者有更差的残余听力、更大的内耳异常。Forli等^[11]提出产生这种表型的可能原因与双等位基因突变相关的Pendrin功能损害更严重,内耳液体压力更高,从而导致听阈更差和严重畸形。Jane对4种(0.5/1/2/4-kHz)频率的纯音测听(PTA)与年龄、性别、前庭导水管扩大侧(右侧与左侧)和*SLC26A4*基因型状态进行了线性回归分析。得出听力损失的严重程度与性别或侧别无关,但与年龄和基因相关。与无等位基因突变组和单等位基因突变组患者相比,双等位基因突变组患者的人工耳蜗植入率较高,这也反映了等位基因突变数量的增加加重了EVA患者听力损失程度^[12]。

然而,Yoon等^[13]认为双侧前庭导水管扩大患者的听觉表型与*SLC26A4*突变的类型不是数量相关。日本一项研究显示,在最常见突变p.H723R纯合子的患者中,低频听力水平从61~99 dB不等^[5]。Okamoto^[14]也提出前庭导水管扩大和*SLC26A4*基因型与听力损失的特征之间没有显著相关性。我国学者提出*SLC26A4*双等位基因突变、单等位基因突变和无*SLC26A4*基因突变的3组先证者听力损失程度无明显统计学差异^[15]。目前关于*SLC26A4*基因突变与听力损失程度的相关性研究尚存争议,更具说服力的证据还需要更深入的研究。

1.3 巨噬细胞与迟发性耳聋

EVA听力损失的自然病程,对0~5岁(言语和语言习得年龄)的个体,平均听力损失在生命的前5年内每年下降1.18 dB,5岁之后个体的每年听力下降约为0.32 dB,PTA发展到80 dB HL的平均年龄为72个月(约6岁之前)^[9],由此可以看出虽然患者一出生就有前庭导水管扩大,但大多数是听力下降都具有迟发性。迟发性耳聋主要由*SLC26A4*基因突变导致巨噬细胞入侵血管纹所致,*SLC26A4*^{-/-}小鼠的血管纹色素沉着过度 and 边缘细胞重组发生在断奶后(P28-41),与巨噬细胞入侵时间相一致^[16]。从而推测是巨噬细胞入侵导致血管纹组织变性,由于巨噬细胞的入侵时间大多发生在断奶后,从而出现前庭导水管扩大患者的迟发性听力下降表现。

Henderson等^[17,18]在成年*SLC26A4*^{-/-}小鼠受到巨噬细胞侵袭的血管纹中,没有发现急性炎症的证据。一方面可能是短期的急性炎症没有被发现。也有可能是巨噬细胞入侵前没有中性粒细胞入侵,从而巨噬细胞招募是中性粒细胞独立发生。目前,血管纹募集巨噬细胞的机制尚不清楚。血管纹退变的延迟发生表明,存在时间窗恢复/保留小鼠的听力^[16],从而也进一步说明前庭导水管扩大患者的听力损失存在时间窗。

1.4 内淋巴液离子浓度与波动性听力下降

Jane等^[12]研究了127名前庭导水管扩大患者,发现约80%的患者听力波动。波动性听力下降的临床表现与耳蜗内淋巴液的离子改变密切相关。耳蜗内淋巴是一种独特而重要的细胞外液,其离子组成类似于细胞内微环境,钾含量高,钠含量低。维持内淋巴液中的离子平衡和建立耳蜗内电位(EP),对正常的听觉功能至关重要^[19]。波动性听力的形成主要过程是前庭导水管扩大患者 *SLC26A4* 基因突变导致活性氧(ROS)诱导的KCNJ10蛋白丢失,从而消除耳蜗内电位,随着ROS产生的速率降低,ROS的减少将恢复KCNJ10的表达,KCNJ10通道蛋白功能将恢复耳蜗内电位,导致波动性听力形成^[20]。Yang^[21]也曾提到 *SLC26A4* 的单倍体不足和氧化应激会共同降低KCNJ10蛋白的表达。KCNJ10蛋白表达降低的结果是血管纹边缘细胞的K⁺供应减少。反之,这些细胞会降低K⁺分泌率。这种自我限制机制可能解释了前庭导水管扩大患者的间歇性听阈恢复,并导致波动性和进行性听力损失。然而,EP的丧失会降低通过细胞或细胞旁途径进行Ca²⁺离子转运的驱动力,TRPV4和TRPV5为钙离子通道,可在耳蜗的多个上皮细胞中表达,可以从内淋巴液吸收Ca²⁺,并通过Ca²⁺-ATP酶和Na⁺/Ca²⁺交换器输出到外淋巴,但前庭导水管扩大患者由于内淋巴液酸化通过抑制TRPV4和TRPV5通道,从而抑制跨细胞Ca²⁺吸收途径。由此产生的对内淋巴液中Ca²⁺吸收的抑制导致无法形成22 mm的正常内淋巴Ca²⁺浓度,低浓度的Ca²⁺对正常听觉功能至关重要。Ca²⁺浓度升高会降低感觉细胞产生的微音电位,而当Ca²⁺浓度过高时会通过Ca²⁺超载损害毛细胞,从而导致不可逆转的听力损失^[12]。

AYAKO等^[22]发现在小鼠出生后第6天(P6),给予强力霉素可以诱导表达 *SLC26A4*,该小鼠的听觉脑干反应(ABR)阈值降低,听力波动降低,同时血管纹纺锤形细胞中Pendrin表达的表面密度提高,维持稳定的听力需要纺锤形细胞中的Pendrin表达,于是AYAKO提出早期重新诱导 *SLC26A4* 的表达和功能可以减少或防止前庭导水管扩大患者的听力波动。

2 前庭导水管扩大的内耳生物力学机制

2.1 “第三窗口”是前庭导水管扩大患者气骨导差产生的原因

部分前庭导水管扩大患者会表现为混合性聋,存在低频气-骨导差(air-bone gap, ABG),中耳检查均无引起传导聋的中耳病变(包括鼓室导抗测量、镫骨肌反射、耳声发射和鼓室探查)。关于前庭导水管扩大患者传导性听力损失的原因,大多数学者都支持“第三窗”假说,但也

有人提出是由于听小骨的微妙异常,例如内耳压力增加,限制镫骨的运动^[23],以及耳蜗力学障碍导致传导性听力下降^[24]。扩大的前庭导水管(vestibular aqueduct, VA)可能在骨性前庭和颅腔间提供了病理交通,导致病理性“第三窗”的形成^[25]。卵圆窗和圆窗分别称为内耳“第一窗”和“第二窗”,是听觉产生机制中重要的两个通道,此外,内耳窗还包括耳蜗导水管、前庭导水管及血管神经通过的小孔,但这些窗结构口径小且长,声导抗较高,在声音传递机制中作用轻微,统称为正常“第三窗”。正常气导传声时,卵圆窗镫骨的内向活动,伴随有等量的圆窗膜外向活动,两窗间的液体流动,引起基底膜振动,激活毛细胞骨声传导而感音,当耳蜗前庭侧存在病理性“第三窗”时,部分声音能量从“第三窗”分流,导致前庭内声压降低,基底膜振动减弱,气导阈值升高^[26],骨导传声时,骨导的压缩机制引起内耳液体压缩,由于前庭阶和鼓阶间的导抗不相等,基底膜因两侧出现压力梯度而运动,从而感受骨导声,当耳蜗前庭侧存在病理性“第三窗”时,降低了前庭侧的导抗,使前庭阶和鼓阶间的压力差增大,基底膜的运动幅度加大,从而改善了骨导听力,产生了ABG^[27]。

前庭导水管扩大患者ABG通常局限于较低的频率,而VA宽度也仅影响较低频率。每个频率的不同“第三窗口”效应将受到不同宽度的影响^[28]。然而,King等在 *SLC26A4* 基因型患者队列中发现,ABG与VA的大小间没有显著关系^[29]。

2.2 其他内耳畸形对前庭导水管扩大患者听力损失的影响

Mondini畸形典型特征是只有一圈伴的耳蜗。Sennaroglu把它归为不完全分隔II型,并认为蜗管内分隔缺失造成耳蜗中转为顶转融合^[30]。Mondini畸形和大前庭水管综合征作为常见的内耳畸形,前庭导水管扩大患者 *SLC26A4* 突变数量与Mondini畸形(而非孤立前庭导水管扩大)存在显著相关性,Mondini畸型更可能出现在双等位基因突变组,其次是单等位基因突变组,孤立前庭导水管扩大更常见于无基因突变患者^[31],前庭导水管扩大患者伴有Mondini畸形的比率为7.5%~34.7%^[32,33]。然而也有文章指出,是否伴有Mondini畸形,对大前庭导水管扩大综合征患者听力损失没有显著影响,这类患者中重度 and 极重度耳聋占大多数。

伴有Mondini畸形的患者听力损失出现的更早,而单纯前庭导水管扩大患者听力损失的病程更长。这种临床表现上的差异,除了用传统的病理机制从细胞到分子层面解释外,也可以从生物力学角度加以理解^[34]。通过扩大的前庭水管,颅内压的变化全或无的作用于膜迷路系统,并对膜迷路的生理功能产生暂时或永久影响,伴或不

伴Mondini畸形的前庭导水管扩大患者是一致的。两者的区别在于Mondini畸形耳蜗圈数少。在物理学上,螺旋结构对于其内部动态流体存在阻力。但是螺旋结构会衰减这部分阻力,意味着这种力学损伤因素会随着耳蜗螺旋的增长而减小。因此,伴有Mondini畸形的患者因其耳蜗结构,使得生物力学因素对其损伤更大,症状出现得更早,进展得更快;还可以解释前庭导水管扩大患者存在低频残存听力的原因^[32,35]。

3 展望

前庭导水管扩大是临床上常见的内耳畸形之一,临床表现具有多样性,目前关于大前庭导水管的临床表现多样性的各种病理生理机制研究及影响因素尚存争议。清楚了解前庭导水管扩大患者临床表现的病理生理机制及影响因素,有助于早期诊断早期干预及有效预防,从而最大程度提高前庭导水管扩大患者的生活质量。

参考文献

- [1] Aimoni C, Ciorba A, Cerritelli L, et al. Enlarged vestibular aqueduct: Audiological and genetical features in children and adolescents[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2017,(10):254-258.
- [2] Griffith AJ, Wangemann P. Hearing loss associated with enlargement of the vestibular aqueduct: mechanistic insights from clinical phenotypes, genotypes, and mouse models[J]. Hear Res 2011, 281 (1-2):11-17.
- [3] Royaux IESM, Wall LP, Karniski, et al. Pendrin encoded by the pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(7):4221-4226.
- [4] Kim HM, Wangemann P. Epithelial cell stretching and luminal acidification lead to a retarded development of stria vascularis and deafness in mice lacking pendrin[J]. PLoS One, 2011, 6(3):e17949.
- [5] Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. Deafness Gene Study Consortium. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by SLC26A4 mutations in the Japanese: a large cohort study[J]. J Hum Genet, 2014, 59(5): 262-268.
- [6] Taylor JP, Metcalfe RA, Watson PF, et al. Mutations of the PDS gene, encoding pendrin, are associated with protein mislocalization and loss of iodide efflux: implications for thyroid dysfunction in Pendred syndrome[J]. Clin. Endocrinol. Metab, 2002,(87):1778-1784.
- [7] Mey K, Bille M, Rye Rasmussen SH, et al. The Natural History of Hearing Loss in Pendred Syndrome and Non-Syndromic Enlarged Vestibular Aqueduct[J]. Otol Neurotol, 2019,40 (3):e178-e185.
- [8] Lee HJ, Jung J, Shin JW, et al. Correlation between genotype and phenotype in patients with bi-allelic SLC26A4 mutations[J]. Clin Genet, 2014, 86(3): 270-275.
- [9] Forli F, Lazzerini F, Auletta G, et al. Enlarged vestibular aqueduct and Mondini Malformation: audiological, clinical, radiologic and genetic features[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021,278(7):2305-2312.
- [10] Rose J, Muskett JA, King KA, et al. Hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct and zero or one mutant allele of SLC26A4 [J]. Laryngoscope, 2017, 127(7):E238-E243.
- [11] Rah YC, Kim AR, Koo JW, et al. Audiologic presentation of enlargement of the vestibular aqueduct according to the SLC26A4 genotypes[J]. Laryngoscope, 2015,125(6):E216-222.
- [12] Okamoto Y, Mutai H, Nakano A, et al. Subgroups of enlarged vestibular aqueduct in relation to SLC26A4 mutations and hearing loss [J]. Laryngoscope, 2014,124(4):E134-140.
- [13] 于晓宇,林斌,许军,等. 135例大前庭导水管耳聋患者SLC26A4基因突变分析[J]. 中华耳科学杂志,2018,11(2):160-164.
- [14] Yu XY, Lin Y, Xu J, et al. Analysis of SLC26A4 gene mutations in 135 patients with large vestibular aqueduct deafness[J]. Chinese Journal of Otolaryngology, 2018,11(2):160-164.
- [15] Jabba SV, Oelke A, Singh R, et al. Macrophage invasion contributes to degeneration of stria vascularis in Pendred syndrome mouse model[J]. BMC, 2006, (4):37-37.
- [16] Henderson RB, Hobbs JA, Mathies M, et al. Rapid recruitment of inflammatory monocytes is independent of neutrophil migration[J]. Blood, 2003, (102):328-335.
- [17] Hirose K, Discolo CM, Keasler JR, et al. Mononuclear phagocytes migrate into the murine cochlea after acoustic trauma[J]. J Comp Neurol, 2005, (489):180-194.
- [18] Royaux IE, Belyants IA, Wu T, et al. Localization and functional studies of pendrin in the mouse inner ear provide insight about the etiology of deafness in pendred syndrome[J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2003,4(3): 394-404.
- [19] Griffith AJ, Wangemann P. Hearing loss associated with enlargement of the vestibular aqueduct: mechanistic insights from clinical phenotypes, genotypes, and mouse models[J]. Hear Res, 2011,281(1-2): 11-17.
- [20] Yang T, Gurrola JG, Wu H, et al. Mutations of KCNJ10 together with mutations of SLC26A4 cause digenic nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2009,84(5):651-657.
- [21] Nishio A, Ito T, Cheng H, et al. Slc26a4 expression prevents fluctuation of hearing in a mouse model of large vestibular aqueduct syndrome[J]. Neuroscience, 2016,(329):74-82.
- [22] Merchant SN, Nakajima HH, Halpin C, et al. Clinical investigation and mechanism of air-bone gaps in large vestibular aqueduct syndrome[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2007,116(7):532-541.
- [23] Van Beck J, Chinnadurai S, Morrison AK, et al. Correlation of air-bone gap and size of Enlarged Vestibular Aqueduct in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, (132):109909.
- [24] Mimura T, Sato E, Sugiura M, et al. Hearing loss in patients with enlarged vestibular aqueduct: air-bone gap and audiological Bing test [J]. Int J Audiol, 2005, 44:466-469.
- [25] Merchant SN, Rosowski JJ. Conductive hearing loss caused by third-window lesions of the inner ear[J]. Otol Neurotol, 2008, 29(3):282-289.
- [26] 柯朝阳. 内耳性传导聋-内耳第三窗致病机制及相关疾病[J]. 罕见疾病杂志, 2015,22(1):9-10.
- [27] Seo YJ, Kim J, Choi JY. Correlation of vestibular aqueduct size with air-bone gap in enlarged vestibular aqueduct syndrome[J]. Laryngoscope, 2016, 126(7):1633-1638.

(下转11页)