

· 诊疗方案 ·

中国听神经病临床实践指南(2022 版)

中国听神经病临床诊断与干预多中心研究协作组 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志
编辑委员会 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会 国际耳内科医师协会中国分会
中国医疗保健国际交流促进会耳内科学分会

通信作者:王秋菊,解放军总医院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,教育部聋病重点实验室,解放军耳鼻咽喉研究所,北京 100853, Email:
wqcr301@vip.sina.com

基金项目:国家自然科学基金重点及国际合作重点项目(81830028、81720108010、82020108008);
解放军总医院优青培育专项(2020-YQPY-004)

Chinese clinical practice guideline of auditory neuropathy (version 2022)

Chinese Multi-center Research Collaborative Group on Clinical Diagnosis and Intervention of Auditory
Neuropathy, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Society
of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association, China Division,
International Association of Physicians in Audiology, Society of Audiology and Vestibular Medicine,
China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care

Corresponding author: Wang Qiuju, Senior Department of Otorhinolaryngology Head and Neck
Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, National Clinical Research Center for
Otolaryngologic Diseases, Beijing 100853, China, Email: wqcr301@vip.sina.com

Fund program: Key Program and the Funds for International Cooperation and Exchange of
the National Natural Science Foundation of China (81830028, 81720108010, 82020108008);
Excellent Young Scholars Cultivation Project of Chinese PLA General Hospital (2020-YQPY-004)

前言

听神经病(Auditory neuropathy, AN)是一种累及听觉微环路功能的听觉障碍性疾病。自 20 世纪 90 年代发现听神经病以来,国内外专家学者对听神经病的诊断、鉴别、治疗和干预经历了一个从临床发现到渐入精准的发展历程^[1-2]。随着听神经病发生机制的逐步揭示、诊断检测技术的进步,确诊的听神经病患者日益增多,其精准评估干预和有效治疗康复成为耳科学领域的难点和热点,也是听神经病患者及其家庭期望得到准确治疗和良好转归的关键。

20 多年来,听神经病的临床特征分析、听力学诊断与鉴别诊断、电生理学检测、心理声学测试及遗传代谢机制研究取得了长足进步。在发现听神经病之前,国内外已建立了针对新生儿感音神经性听力损失的早期评估与管理方法,但其不能完全满足婴幼儿听神经病诊断和鉴别的特定需要,因此针对婴幼儿听神经病的评估与管理指南不断更新并逐渐完善^[3-6]。我国学者早在 2007 年的首届“全国听神经病专家论坛”发布了听神经病临床诊治的讨论草案^[7],但无针对听神经病的发病机制、临床分型、医学诊断、干预与处理的综合实践指南,尤其缺乏儿童(4~12 岁)、青少年和成人听神经病的评估与干预指南,

DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220117-00031

收稿日期 2022-01-17 本文编辑 金昕

引用本文:中国听神经病临床诊断与干预多中心研究协作组,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会,等.中国听神经病临床实践指南(2022 版)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(3):241-262. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220117-00031.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



缺乏结合病因学(基因、免疫、病毒等)、影像学、定位分型、自然病程、干预效果分析的实践指南。更为重要的是,由于各个国家的国情和患者特征不同,每个国家制定的指南主要是依据本国的医疗实践,虽可借鉴,但不能照搬和复制,因此,有必要建立与我国医疗实际相符合的临床实践指南。

在结合国内外听神经病研究进展和中国临床实践成果的基础上,2016年至2020年,由解放军总医院主办的“听神经病进展与指南国际高峰论坛”,邀请了国内外200余名专家学者讨论,并牵头制订适合于中国医疗条件和特点的《中国听神经病临床实践指南》,即本指南。本指南由中国听神经病临床诊断与干预多中心研究协作组、中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会、中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会、国际耳内科医师协会中国分会、中国医疗保健国际交流促进会耳内科学分会共同推出,旨在疾病诊断的一致性、操作流程的规范性、疾病亚型分类、病变部位分类、遗传学精准诊断、个性化干预和自然病程随访等方面体现我国研究的特色与贡献,建立和完善符合我国医疗条件的中国听神经病临床实践指南。

定义与命名

一、听神经病的定义

是指一种以内毛细胞、突触、螺旋神经节细胞(spiral ganglion cell, SGC)和/或听神经本身功能不良所致的听觉信息处理障碍性疾病^[2, 8-9]。临床主要表现为可以听到声音却不能理解其语义,患者的听觉时域处理功能下降,言语识别率与纯音听阈不成比例的下降;耳声发射(otoacoustic emission, OAE)和/或耳蜗微音电位(cochlear microphonic, CM)可引出,提示外毛细胞的功能正常;听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)严重异常或未引出,即听神经功能异常;可伴有中枢或周围神经病变^[1]。

二、听神经病的命名

从20世纪90年代发现听神经病这一临床特殊类型的疾病以来,其命名经历了几个不同的认识阶段。1992年,我国学者顾瑞将这类疾病称之为“中枢性低频感音神经性听力减退(central low frequency hearing loss)”^[10]。1993年, Berlin等提出了“Ⅰ型传入神经元病(type Ⅰ afferent neuron dysfunction)”的命名概念^[11]。1996年, Starr首次将

其命名为“听神经病(auditory neuropathy)”^[12]。日本的 Kaga 于1996年发表文章报道了“听神经疾病(auditory nerve disease)”的临床表现^[13]。1998年, Berlin提出了“听同步不良(auditory dys-synchrony, AD)”的观点^[14]。1999年, Hood指出听神经病有多种病因,准确地说是“听神经病症候群(auditory neuropathies)”^[15]。2003年, Berlin提出用“听神经同步不良(auditory neuropathy dys-synchrony)”更为合适^[16]。2004年,英国听神经病指南采用的术语是听神经病/听同步不良(auditory neuropathy/auditory dys-synchrony, AN/AD)^[3]。2007年,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会在专家共识论坛上,建议在我国临床实践的中文诊断中应用“听神经病”命名,便于临床诊断和患者的理解^[7]。2008年,在意大利的科莫会议上将这类疾病统称为听神经病谱系障碍(auditory neuropathy spectrum disorder, ANSD)^[8]。2013年和2019年,由英国听力学会更新的“婴幼儿听神经病谱系障碍诊断和处理指南”沿用“听神经病谱系障碍”这一定义,制定了主要针对婴幼儿的听神经病诊断与干预指南^[4-5]。本指南借鉴2015年 Starr 和 Rance 发表的关于听神经病新进展综述的建议^[17],结合由我国学者主导的历届国际听神经病进展与指南研讨会的成果,执笔专家们就在我国的临床实践中应用“听神经病”这一诊断名词达成共识。

在听神经病的认识和发展中,根据不同的临床伴随症状,在以听神经病为核心的诊断名词之上,进一步延伸出“婴幼儿听神经病”“温度敏感听神经病”“获得性听神经病”“听突触病”“迟发型听神经病”以及“遗传性听神经病”“遗传性听突触病”“综合征型听神经病”“非综合征型隐性遗传性听神经病”“非综合征型显性遗传性听神经病”“非综合征型X-连锁遗传性听神经病”等听神经病亚型的诊断名词^[2, 18-21]。

流行病学

听神经病是导致婴幼儿及青少年听力言语交流障碍的难治性疾病之一,占儿童永久性听力损失的10%^[3-5, 22],在具有听力损失高危因素的人群中患病率为0.2%~4%,在重度/极重度感音神经性听力损失人群中为8%~40%^[5, 23-24]。新生儿人群中听神经病患病率为0.6~3/万^[25]。新生儿听力筛查是早期发现听神经病的关键,但需要关注的是,普通产



房中的新生儿如仅采用 OAE 进行听力筛查,有可能漏诊听神经病病例^[5]。因此,普通产房中的新生儿即使通过了初步的 OAE 听力筛查,也应在 42 d 复筛时,结合自动听性脑干反应(automated auditory brainstem response, AABR)联合筛查,以早期发现听神经病患儿。在新生儿重症监护室(neonatal intense care unit, NICU)中,发现高达 24.1% 的新生儿属于 OAE 筛查通过而 AABR 筛查未通过的情况^[26],这其中有可能包括听神经病的病例。听神经病在 NICU 中的平均发病率为 0.028%~0.064%^[27]。因此, NICU 中的新生儿应首先进行 AABR 筛查,可及时发现听觉传导通路中的异常,并进一步进行听力医学诊断以便及时发现听神经病患儿。

病因及发病机制

听神经病是一种与环境因素密切相关的疾病,具有显著的异质性。由于早期多为散发病例的报道,学者们多关注新生儿期及围产期的高危因素,如新生儿高胆红素血症、新生儿缺氧、病毒感染等病因学机制。进入 21 世纪,随着听觉传导通路中遗传致病基因的发现以及高通量测序技术的临床应用,听神经病的遗传致病机制逐渐被揭示,发现有超过 40% 的听神经病患者存在遗传因素,遗传致病成为阐释听神经病发病机制、确定不同类型听神经病病变部位、判断疾病转归和治疗效果的关键。

一、环境因素

新生儿高胆红素血症、缺氧或窒息、感染、药物、噪声等是听神经病发病的主要环境病因^[3-5, 24, 28]。

(一)新生儿高胆红素血症

新生儿高胆红素血症是诱发新生儿听神经病的主要危险因素,位居听神经病环境因素首位。当足月新生儿血清总胆红素超过 220.6 $\mu\text{mol/L}$ (12.9 mg/dl)、早产儿血清总胆红素水平超过 255 $\mu\text{mol/L}$ (15.0 mg/dl)时,称为新生儿高胆红素血症。超过 60% 的足月新生儿及 80% 的早产儿会出现暂时性总胆红素增高,多数为生理性,在出生后 3~5 d 达到高峰,随后逐渐恢复正常。胆红素脑病是新生儿高胆红素血症最严重的并发症,以听力损失为主要表现的核黄疸则以听神经病为最突出甚至唯一的临床症状^[29]。胆红素引起的听神经病可

累及内毛细胞突触、螺旋神经节细胞、听神经纤维及听觉中枢^[30]。因此, NICU 的听力筛查建议 OAE 联合 AABR,从而对由高胆红素血症造成的听觉通路损伤进行早期诊断^[31],同时要动态监测新生儿/婴幼儿的听力状况,了解其变化规律并给予及时干预。

(二)缺氧

围产期缺氧是婴幼儿听神经病的另一危险因素,所占的比重仅次于高胆红素血症。在多项听神经病临床研究中也发现围产期缺氧与听神经病发病关联密切^[32-33]。动物研究表明^[34],内外毛细胞对缺氧的敏感性有着明显的差异。较外毛细胞而言,内毛细胞/耳蜗传入系统更容易受到缺氧影响,表现为内毛细胞肿胀、纤毛紊乱、胞质溢出等。与此同时,有学者对 NICU 婴儿耳蜗的尸检也验证了缺氧对内毛细胞损伤的模式^[35],结合其拟听神经病的听力学表现,认为缺氧可能是有高危出生史的新生儿罹患听神经病的原因之一。

(三)感染

感染是非婴幼儿期(尤其是儿童/青少年期)听神经病患者发病的危险因素之一。迄今为止,巨细胞病毒感染、腮腺炎、麻疹脑炎、弓形虫病、脑膜炎等多种感染性疾病均可诱发听神经病^[32, 36]。感染引起听神经病的机制尚未被阐明,部分病毒可诱发神经的脱髓鞘病变,推测病毒感染导致脱髓鞘病变累及听神经可能在其发病中起到一定的作用^[37]。

(四)药物

耳毒性药物,如庆大霉素、链霉素、丁胺卡那霉素等是导致听神经病的危险因素之一。研究发现,在 0~18 岁的听神经病患者中,28.76% 存在耳毒性药物接触史^[33];部分患者同时合并感染史,推测耳毒性药物可能与感染因素存在协同作用导致听神经病的发生。随着听神经病病因学研究的进展,发现万古霉素、哇巴因、卡铂等也与听神经病的发病相关^[38-40]。

(五)噪声

噪声直接诱发听神经病的病例鲜有报道,但目前多项研究表明噪声与听神经病有着密切关联。内毛细胞和 I 型听神经纤维之间的突触对噪声十分敏感,这种突触的损伤可能是噪声导致的隐性听力损失的重要原因。有噪声暴露史的人即使其听力图正常,仍会存在言语感知和时阈处理能力的缺陷^[41]。在噪声暴露导致的短暂性阈移动物模型中,毛细胞虽未损伤,ABR 阈值最终也能恢复正常,但



50% 的内毛细胞和听神经之间的突触连接却受到了不可逆的永久性损伤,高刺激强度引出的 ABR 的波 I 幅度明显下降,临床上可表现为听神经病、听突触病或隐性听力损失^[42-43]。

二、遗传因素

听神经病的遗传致病基因研究为确定听神经病因及明确不同类型的听神经病作出了重要贡献^[1]。目前认为超过 40% 的听神经病与遗传因素相关,遗传方式主要包括:常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传、X-连锁遗传、线粒体突变母系遗传^[44]。已发现 20 余种与听神经病相关的致病基因: *SLC17A8*、*OTOF*、*PJVK*、*DIAPH3*、*DIAPH1*、*AIFM1*、*ATP1A3*、*FDXR*、*FXN*、*GJB1*、*GJB3*、*MPZ*、*NARS2*、*NF-L*、*NDRG1*、*OPA1*、*PMP22*、*ROR1*、*TMEM126A*、*TIMM8A*、*WFS1* 及线粒体基因突变 *12S rRNA (T1095C)* 和 *MTND4 (11778mtDNA)* 等。不同致病基因在听觉传导通路中的不同部位起作用,通过致病基因分析可以进行听神经病的精准分子分型:如 *SLC17A8* 为突触前型(内毛细胞型)相关基因;*OTOF* 为突触型相关基因;*ATP1A3*、*DIAPH3*、*OPA1*、*ROR1* 等为突触后型中的螺旋神经节型相关基因;*AIFM1*、*MPZ*、*NARS2*、*PJVK*、*PMP22*、*TIMM8A* 等为突触后型中的听神经型,即 SGC 胞体和轴突近侧端受损型的相关基因^[3]。目前已知的与听神经病发病相关的部分基因的遗传致病机制阐释如下。

(一) *SLC17A8* 基因

SLC17A8 基因编码囊泡谷氨酸转运体 3 (Vesicular glutamate transporter3, VGLUT3), 在内毛细胞突触囊泡膜上特异性表达,装载胞质中的谷氨酸进入囊泡内。缺乏 VGLUT3 的内毛细胞表现为毛细胞带状突触中囊泡摄取功能障碍,而 Ca^{2+} 内流和突触囊泡循环正常以及突触前膜形态正常或仅轻微改变,使囊泡含有的谷氨酸水平降低,进而释放到突触间隙的谷氨酸水平下降,不足以激发传入神经末梢产生动作电位,使得毛细胞突触信号传递缺陷,表现为没有兴奋性突触信号传递到 SGC,不能测得听觉通路的声诱发活动^[45-46]。在 *SLC17A8* 基因诱发听神经病学说上存在两个观点:一个观点是单倍体剂量不足可形成无功能的 *SLC17A8* 等位基因;另一个观点是功能增强型突变导致囊泡谷氨酸负荷增加、信号传导增强,由此出现突触后的兴奋毒性损害。

(二) *OTOF* 基因

OTOF 基因编码的蛋白 Otoferlin 集中表达于内

毛细胞基底外侧部,是突触前结构的重要组成部分。*Otoferlin* 作为带状突触处的一种钙离子感应器,触发膜融合,在突触囊泡的胞吐过程中发挥重要作用。*OTOF* 基因突变患者,以突触及突触前型听神经病为主。*OTOF* 的无义或截短突变导致内毛细胞中 Ca^{2+} 触发的胞吐作用几乎完全停止;错义突变会降低毛细胞中的 *Otoferlin* 蛋白水平,导致囊泡补充缺陷,这可能彻底损害内毛细胞突触的编码作用。只有用强声压级的声音、低频率的给声刺激时,才能触发 SGC 的单个神经元放电,但 SGC 的集团响应仍然检测不到。*OTOF* 基因错义突变患者的心理物理学和生理学测试提示传入信号渐进性减弱,易产生听觉疲劳现象^[47-54]。*OTOF* 基因是首个被确定的与常染色体隐性遗传性非综合征型听神经病相关的基因,该基因突变是引起婴幼儿听神经病的重要病因之一。在不同人群中均发现 *OTOF* 基因的高突变携带率,在我国婴幼儿听神经病中 *OTOF* 基因突变频率高达 41.2%^[55]。因此,婴幼儿听神经病患者应重点关注该基因检测。

(三) *DIAPH3* 基因

DIAPH3 基因编码的蛋白 Diaphanous 是突触生长的重要调控因子,Diaphanous 蛋白既存在于果蝇的神经肌肉接头处的突触前成分,也存在于其突触后成分^[1]。*DIAPH3* 基因可调控突触前肌动蛋白^[56],维持细胞及静纤毛形状、囊泡转运^[57-58],调控微管细胞骨架的活动,突变时可导致突触前病变^[59]。*DIAPH3* 基因突变也可上调蛋白表达,使听神经纤维末梢树突形态发生改变,影响 SGC 树突棘的功能,产生迟发性的毛细胞功能损伤,导致突触后病变^[56]。

(四) *PJVK* 基因

PJVK 基因编码的蛋白质 Pejvakin 影响细胞的增殖、分化等,主要表达于耳蜗 Corti 器、SGC 以及前三级听觉传入通路(耳蜗核、上橄榄复合体、下丘)的神经元中,突变所致病变主要影响听觉信号传导通路动作电位的传导及细胞内物质交换,而内毛细胞功能不受影响,导致的听神经病以突触后型为主^[60-61]。

(五) *OPA1* 基因

OPA1 基因编码的 *OPA1* 蛋白 C 末端的截短突变主要是由于单倍剂量不足导致非综合征型常染色体显性视神经萎缩(DOA)^[62-63];错义突变可能通过突变蛋白的显性负效应而导致综合征型常染色体显性视神经萎缩(DOA+)^[64]。DOA+ 相关的听力



障碍主要是由 *OPA1* 基因 p.Arg445His 错义突变导致的,该突变可引起视神经和听神经脱髓鞘及突触丢失^[64-65]。

(六) *ATP1A3* 基因

ATP1A3 基因编码 $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ 的 $\alpha 3$ 亚基 ($\text{NKA}\alpha 3$) 显著表达于 SGC 的外周神经轴突,对维持神经末梢的静息跨膜电位至关重要。 $\text{NKA}\alpha 3$ 可能在毛细胞和 SGC 的突触信号传递调控中起更直接的作用,有研究将 $\text{NKA}\alpha 3$ 的特异性抑制剂哇巴因经沙鼠圆窗灌注至耳蜗后,发现复合动作电位降低或消失,但兴奋性电位无明显变化^[66]。*ATP1A3* 基因的 p.E818K 突变导致 CAPOS 综合征(小脑性共济失调、反射消失、高弓足、视神经萎缩和感音性神经性听力损失, OMIM #601388)以及不伴神经系统症状的常染色体显性非综合征型听力损失。这种听力损失近年来被认为是一种听神经病,影响突触后结构。

(七) *AIFM1* 基因

AIFM1 基因编码凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF),是一种定位于线粒体内膜间隙的黄素蛋白。AIF 蛋白主要是诱导细胞凋亡,参与调控线粒体的结构和氧化代谢过程,影响细胞有氧呼吸功能。AIF 被认为是 caspase-非依赖性凋亡效应分子,在凋亡损伤时由线粒体转运至细胞核,诱导细胞凋亡^[1]。在听觉通路中,无论是内毛细胞、神经通路中的胶质细胞还是 SGC 等,正常的能量代谢均是其维持生理活性的关键^[67]。*AIFM1* 基因是与 AUNX1 基因座相关的 X-连锁遗传性听神经病的致病基因,患者发病年龄多数在 5~19 岁之间,听力图以低频上升型为主,听力损失多在中度到重度,其听觉异质性随着时间的推移逐渐恶化^[68-70]。我国学者发现 *AIFM1* 基因是迟发型听神经病患者的一个常见致病基因,突变频率可达 18.6%^[71]。因此,对于迟发性听神经病患者(尤其是男性)应重点关注该基因的检测、分析与干预随访。

(八) *TIMM8A* 基因

TIMM8A 编码的蛋白多表达在听神经、视神经、纹状体、基底核等区域,该基因突变导致这些蛋白表达丰富的区域多发生退行性改变,造成 X 连锁隐性遗传性耳聋综合征,即耳聋-肌张力障碍-视神经元病 (deafness-dystonia-optic neuropathy, DDON) 综合征,又称 Mohr-Tranebjaerg 综合征。该基因在胎儿及成人脑组织中的表达水平较高,在人类神经发育中起到重要作用,此基因的缺陷可导致

线粒体内膜蛋白的输入异常,造成线粒体功能障碍,从而使神经细胞发生退行性病变。临床主要表现为儿童期早发的进行性听神经病,到青少年期或成人期则出现肌张力障碍和视神经萎缩,多数患者还可出现精神障碍如痴呆、激惹行为和智力迟滞等^[72]。目前,在我国的临床实践中已有相应患者的发现,并在进行长期的随访与干预指导中。

(九) *MPZ* 基因

MPZ 基因编码的 MPZ 蛋白在髓鞘形成和连接中起重要作用。纯合型突变导致 MPZ 蛋白的完全缺失,从而产生周围神经的脱髓鞘病变^[73]。杂合突变导致蛋白水平的低下,或通过显性负效应破坏 MPZ 复合体的形成或功能。突触丢失与神经纤维脱髓鞘均可减少传入数量及迟滞动作电位的传导而导致听觉信号时间编码紊乱^[57]。

(十) *PMP22* 基因

PMP22 基因编码的 PMP22 蛋白与其他的髓鞘蛋白质可相互作用,它可能与层黏连蛋白、整合素或 P0 蛋白等发生联合免疫沉淀。变异的 PMP22 蛋白常常会在内质网或高尔基复合体中形成蛋白质聚积体。这些变异蛋白质聚积体还可阻断正常 PMP22 蛋白向细胞膜的运输^[74]。*PMP22* 点突变导致严重的髓鞘发育不全或脱髓鞘^[75]。

(十一) *FDXR* 基因

FDXR 基因编码线粒体铁氧还蛋白还原酶,是唯一参与铁硫簇 (iron-sulfur clusters, ISC) 生物合成和血红素形成的人类铁氧还蛋白还原酶。ISC 在酶催化、基因表达、DNA 复制和修复过程中发挥重要作用。*FDXR* 突变的成纤维细胞中可观察到铁稳态的失衡,以及线粒体铁超负荷的间接证据。其临床表现为儿童期或青少年期发病的听神经病和视神经萎缩,影像学检查未见明显异常^[76]。

三、病变部位

听神经病的病变部位可分为累及突触前内毛细胞的内毛细胞型、累及内毛细胞带状突触的突触型以及突触后型。突触后型又可进一步分为累及无髓鞘听神经树突的树突型、累及 SGC 的节细胞型和累及有髓鞘神经轴突的轴突型或听神经型^[1, 20]。各病变部位的发病机制如下。

(一) 突触前型之内毛细胞型,即内毛细胞功能异常/缺失

耳蜗内毛细胞作为感受器,连接着听神经。毛细胞束发生摆动时,位于静纤毛顶端的机械传感通道开放,引发毛细胞的去极化,激活带状突触释放



化学递质,实现物理信息向生物信息的转化。内毛细胞丢失或异常会引起感受器电位(summating potential, SP)振幅减小或缺失^[1, 20],从而导致投射于传入神经末梢和SGC的声音信息量缺失。由于动作电位(action potential, AP)和ABR均是基于大量SGC的同步化响应,因此,当单一动作电位变异迟滞和神经元活性丧失同时存在时,会导致SGC总体效应失同步化,无法记录到动作电位叠加波形,故听神经病患者的AP和ABR通常无法引出或异常。

(二)突触型,即内毛细胞带状突触结构和功能异常

内耳通过高度分化的带状突触,从内毛细胞向SGC以亚毫秒的时间精度,高速率、持续地传递声音信息。内毛细胞突触,即带状突触,是通过非传统的突触前与突触后的分子结构来实现声音信息的严密传递^[77]。突触前即为内毛细胞底部区域,含有活性区域,组成突触前膜^[78];而突触后则由SGC传入神经末梢形成,构成突触后膜^[79]。每个内毛细胞与大约10~30个神经末梢形成突触结构,通常认为每个SGC神经纤维主要接受一个内毛细胞的突触信号输入。内毛细胞的活性区域存在突触致密体,有助于Ca²⁺通道与受体的大量聚集,从而实现神经递质的快速释放和同步化信号传导,同时维持囊泡的持续补充^[80-82]。带状突触前膜由多种蛋白形成复合体,目前已知的重要突触蛋白包括Otoferlin和VGluT3, Otoferlin主要依赖Ca²⁺内流来介导带状突触的胞吐作用, VGluT3的缺陷则可导致突触囊泡摄取或转运的异常^[83-84]。编码Otoferlin蛋白、VGluT3和Ca²⁺通道复合体的基因发生缺陷时,神经递质不能正常释放,从而导致ABR和复合动作电位(compound action potential, CAP)异常,但SP正常,对应于内毛细胞突触活性降低或激活时间延迟。

(三)突触后型

听神经功能异常可发生在耳蜗内无髓鞘的树突、有髓鞘的树突、中心轴突以及有髓鞘的SGC等多个部位,上述结构的功能下降可导致听神经同步不良,即信号传导同步化能力下降,电位的整体振幅降低或消失。

1. 树突神经病变:传入神经末梢是无髓鞘的,与内毛细胞的带状突触相连接。树突神经末梢沿着基底膜走行,其数目、大小因与毛细胞相对位置的不同而不同。树突神经末梢病变的电生理表现

与带状突触病变相似:反映内毛细胞功能的SP正常,但听神经反应(CAP)异常^[1, 20]。

2. 轴突神经病变:是由于听神经和脑干神经纤维活性降低而产生的病变,耳蜗毛细胞的功能可不受累。患者传入神经纤维数量可有不同程度的减少,表现为CAP及ABR的振幅降低或缺失,而SP正常^[1, 20]。

3. SGC病变:人单侧耳蜗内有约25 000个双极SGC,其活性容易受到包括高胆红素血症在内的许多病理因素的影响^[85]。黄疸合并听神经病患者ABR缺失,SP正常,CAP消失或代之以低幅值的持续负波,说明神经树突反应性降低^[86]。

4. 髓鞘病变:部分听神经病患者由于脱髓鞘作用出现了神经同步放电减弱。正常听神经纤维的内在长度是恒定的,而脱髓鞘纤维再生后的纤维长度出现变化,也可对神经同步性产生不利影响^[87-89]。

临床分型

听神经病典型的临床表现为患者可以听到声音却不能理解其语义,患者言语识别率与纯音听阈不成比例地下降,可伴有中枢或周围神经病变,临床上患者表型多样。根据其发病年龄、病因、病变部位以及伴发症状等不同的限定条件可延伸出不同的临床分型。

一、根据发病年龄分型

听神经病发病年龄跨越了从婴幼儿到青少年及成人的各阶段,尤以婴幼儿和青少年发病多见。不同年龄段发病的听神经病患者其病因、病理机制以及临床表型具有差异性和特征性,据此将其分为以下类型。

(一)婴幼儿型听神经病

是指在婴幼儿期(3岁以内)发病或被确诊的听神经病。

(二)儿童型、青少年型和/或成人型听神经病

亦称迟发型听神经病,是指在儿童期(4~12岁)、青少年期(13~18岁)或成人阶段(>18岁)发病或被确诊的听神经病。

二、根据病因分型

听神经病的病因学涉及遗传因素和环境因素。遗传因素所致听神经病是指以内毛细胞、突触和听神经为中心轴的听觉信息传导通路上的基因变异和蛋白功能表达异常导致不同类型的听神经病。



环境因素所致听神经病是指由高胆红素血症、缺氧、早产、耳毒性药物等导致的听神经病。不同病因导致的听神经病,临床干预疗效具有明显的差异性。据此将听神经病分为以下类型。

(一)遗传性听神经病

由遗传因素导致的听神经病,根据遗传方式不同可分为:常染色体隐性遗传性听神经病、常染色体显性遗传性听神经病、X-连锁遗传性听神经病以及线粒体突变母系遗传性听神经病。

(二)非遗传性听神经病

主要由环境因素导致的听神经病,在新生儿/婴幼儿期以高胆红素血症、低出生体重、早产、缺氧、感染等为主;在其他年龄阶段则多以免疫、感染、肿瘤和代谢性疾病等因素为主。

三、根据病变部位分型^[1, 20-21, 90-91]

根据目前对听神经病病变部位的认识,可分为以下类型。

(一)突触前型之内毛细胞型

累及内毛细胞本身的突触前病变。

(二)突触型

累及内毛细胞带状突触的突触病变。

(三)突触后型之树突型

累及无髓鞘听神经树突的突触后病变。

(四)突触后型之节细胞型

累及SGC的突触后病变。

(五)突触后型之轴突型

累及有髓鞘神经轴突的突触后听神经病变。

四、根据伴发症状分型

听神经病可单独发病,也可伴发中枢或周围神经病变,据此将其分为以下类型。

(一)非综合征型听神经病

仅以听神经病为主要临床表型,不伴有中枢及其他周围神经系统疾病的,称为非综合征型听神经病或孤立性听神经病^[92]。

(二)综合征型听神经病

除听神经病的临床表型外,还伴有其他中枢或周围神经病变,称为综合征型听神经病或非孤立性听神经病。目前已发现了多种综合征型听神经病,包括遗传性感觉运动性神经病(腓骨肌萎缩症)、常染色体显性遗传性视神经萎缩、常染色体隐性遗传性视神经萎缩、Friedreich共济失调、Refsum病等多种综合征^[19, 57]。

五、特殊类型听神经病

除上述临床表型及分型外,临床上还存在一些特

殊类型的听神经病,主要包括:温度敏感性听神经病、暂时性听神经病和单侧听神经病。这些患者除具有听神经病的表型外,还具有各自特殊的表型特征。

(一)温度敏感性听神经病^[17, 93-94]

是一种罕见的特殊类型的听神经病,患者不仅符合听神经病的诊断标准,同时表现出其言语识别能力、听力阈值甚至ABR的结果随体温变动或剧烈运动而出现相应的波动,目前发现该类患者多为OTOF基因突变。

(二)暂时性听神经病^[5, 23, 95]

是指某些初诊为听神经病的患者,随着生长发育,其听功能可自行改善,甚至ABR结果也“恢复”正常。

(三)单侧听神经病^[96-97]

可以表现为一侧耳符合听神经病诊断,而另一耳听力正常或表现为感音神经性聋。

综合检查与评估

听神经病具有诊断的复杂性和干预效果的不确定性,综合检查与评估包括详实准确的听力学测试、影像学评估和遗传学诊断。同时要结合全面的问诊与查体、言语发育评估和交流能力评估等。

一、听力学测试

婴幼儿听神经病常常在新生儿OAE和AABR联合筛查中发现,表现为OAE通过,而AABR不通过,随后经过婴幼儿听力学诊断性检查而逐步确诊。儿童(4~12岁)、青少年或成人听神经病主诉常以能听到声音但不理解其义,尤其在噪声环境下听不清、交流困难为主,临床听力学评估结果以ABR严重异常但OAE能引出为典型表现。

本指南根据临床实践设计以下测试项目组合(表1),包括主观测试和客观测试。所有患者均需先行ABR测试和OAE测试以发现和鉴别出可能的听神经病患者。对于婴幼儿,建议于校正年龄6周后行诊断型听力学评估,必查项目应包括表1中的条目1~6,条目7在患儿能够配合的情况下应尽早完成;对于儿童(4~12岁)、青少年或成人,必查项目包括条目1、2、4、5/8、7、9,条目10~12为可选项目。医疗机构可根据检测仪器配备及临床工作情况组合,具备测试条件且受试者配合程度高者应尽可能完善各项评估检测。

在表1的听力学测试项目中,ABR检测在月龄较小的婴幼儿中存在不稳定的情况,且部分听神经



表 1 听神经病听力学评估组合^[3-6, 8, 21, 98-106]

婴幼儿听神经病		儿童/青少年/成人听神经病	
检查项目	异常表现	检查项目	异常表现
必查项目:		必查项目:	
1. 听性脑干反应	最大刺激强度不能引出或严重异常	1. 听性脑干反应	最大刺激强度不能引出或严重异常
2. 耳声发射	可引出, 对侧抑制试验失败	2. 耳声发射	可引出, 对侧抑制试验失败
3. 耳蜗微音电位	可引出	4. 声导抗	鼓室图正常, 镫骨肌反射消失或阈值升高
4. 声导抗	鼓室图正常, 镫骨肌反射消失或阈值升高	5. 行为测听(4~5岁)	阈值正常或轻至重度听力损失
5. 行为测听	阈值正常或轻至重度听力损失	7. 耳蜗电图	-SP/AP 比值异常
6. 多频稳态反应	可表现为与行为测听或 ABR 阈值不符的升高或降低	8. 纯音测听(>5岁)	正常或轻度至重度听力损失
可选项目:		9. 言语识别率	言语识别率与纯音听力不成比例下降
7. 耳蜗电图	-SP/AP 比值异常	可选项目:	
		10. 听觉皮层诱发电位	潜伏期显著延长
		11. 间隔觉察阈	阈值升高
		12. 前庭功能	部分患者出现前庭功能下降

病患者表现为迟发性或暂时性的特点, 建议定期复查; OAE 检测在婴幼儿中, 常因分泌性中耳炎干扰而影响 OAE 的引出^[8, 24]; 在非婴幼儿听神经病中, 部分患者随着病情进展可出现 OAE 消失^[107-108], 这些均会对临床诊断和鉴别听神经病带来困扰和困难。因此, 针对婴幼儿及儿童/青少年或成人听神经病的听力学评估均需有不同的测试组合、操作流程, 以实现精准诊断的统一和规范。

为能够在临床中发现、鉴别和诊断出听神经病, 涉及的听力学测试项目的定义和异常表现如下。

(一) 听性脑干反应(ABR)

ABR 是一种由气导或骨导声刺激诱发, 起源于内耳、听神经和听觉脑干, 在头颅表面记录到的神经电活动, 可以评估从内耳到听觉脑干的听觉通路的完整性^[103, 109]。ABR 的结果异常提示听觉传导通路神经纤维的神经冲动发放失同步性, 表示听神经功能的缺失或异常。

异常表现^[8, 102, 110]: 听神经病患者常表现为最大给声强度刺激下, 引不出反应或波形严重异常。ABR 严重异常可表现为: ① I、Ⅲ、V 波均消失(平坦无波形分化); ② 仅见 I 波; ③ 仅见 I 波和Ⅲ波, V 波消失; ④ 仅在高刺激强度出现潜伏期延长的 V 波; ⑤ 潜伏期不随刺激强度的改变而改变; ⑥ 幅值异常改变等。对于婴幼儿患者, 为了排除神经发育迟缓等因素, 在作出明确诊断之前应尽可能进行复测。在校正年龄 6 周龄(42 d)进行首次 ABR 及 CM 测试后, 推荐在校正年龄 8~12 周龄时行 ABR 复测, 并建议在 12~18 月龄时考虑再次复测。

(二) 耳声发射(OAE)

OAE 是由耳蜗外毛细胞主动运动逆行传递到

外耳道并在耳道内收集到的能量, 反映耳蜗外毛细胞功能。耳蜗外毛细胞的运动为 OAE 提供了机械能量, 中枢听觉神经系统能够通过传出神经对这一机制进行调节, 由于不受传入神经纤维活动的影响, 因此 OAE 的结果异常提示耳蜗外毛细胞的功能异常, 可用以鉴别内毛细胞损伤或神经性听力损失。

异常表现: 听神经病患者常表现为 OAE 各频率均能引出或部分频率可引出, 且 OAE 会随着病程发展而受到影响, 对侧抑制试验失败。OAE 的引出标准为信噪比大于等于 6 dB^[100]。由于 OAE 的结果易受中耳功能状态及听力损失的影响, 因此建议结合由 ABR 或耳蜗电图(Electrocochleography, ECoChG)结果中得到 CM 进行验证以评估外毛细胞的功能。

(三) 耳蜗微音电位(CM)

CM 是耳蜗受到声音刺激后产生的交流电位变化, 与刺激声信号波形类似, 主要来源于耳蜗外毛细胞^[106]。CM 是评价耳蜗外毛细胞功能的客观听力学检查方法^[8, 104], 对于 ABR 反应异常但 OAE 无法引出, 无法排除患听神经病可能时, 可作为补充参考测试^[3-4, 104, 111]。

异常表现: 在进行 ABR 或 ECoChG 测试时, 可从波形中得到清晰的 CM 波, CM 主要反映外毛细胞功能, 听神经病患者 CM 常可引出^[4]。婴幼儿通过进行 ABR 测试即可记录到 CM, 而青少年及成人用 ABR 测试方式记录到的 CM 往往幅值较小且难以辨认, 在这种情况下可通过 ECoChG 测试来记录 CM。建立 CM 的输入/输出(input/output, I/O)曲线, 即刺激声强度与 CM 振幅的关系, 可有助于小儿听



神经病的定位诊断:当 OAE 引出、CM 振幅正常且 I/O 曲线呈非线性时,提示外毛细胞功能正常,病变可能在内毛细胞、突触间或突触后;当 OAE 未引出、CM 振幅下降提示外毛细胞功能不正常,同时, I/O 曲线非线性减弱,也提示外毛细胞损伤,病变可能在突触间或突触后。此外,在 CM 测试中要注意伪迹干扰,可使用夹管法排除伪迹^[24, 106, 112]。

(四)声导抗

声导抗检查包括鼓室图、镫骨肌反射及声反射衰减。鼓室图有助于分析中耳功能,镫骨肌反射及声反射衰减可检查听觉脑干通路的功能。声导抗的检查结果异常提示中耳或镫骨肌反射弧上的病变。

异常表现:听神经病患者常表现为鼓室图正常,镫骨肌反射消失或阈值升高。鼓室图测试通常采用 226 Hz 的探测音,但 6 个月及以下的婴幼儿应使用 1 000 Hz 的高频探测音进行测试^[5, 24, 100]。此外,镫骨肌声反射衰减试验用于诊断蜗后病变,也可辅助听神经病诊断,对于无明显中耳病变,但声反射引不出或反射阈值升高的患者,可以进行镫骨肌声反射衰减试验进一步确诊。需要注意的是,当鼓室图不正常,声反射阈值升高或引不出时,不能排除听神经病的可能,需结合多项结果综合判断。

(五)行为测听(behavioral audiometry, BA)

行为测听是重要的主观听力测试技术之一,可弥补 ABR 等客观测试的局限性,测试出低频部分的听阈,提供全面的听力参考。

异常表现:听神经病患者可表现为正常或轻度至重度听力损失。行为测听根据年龄段的不同而采取不同的测听方法:6 个月以内,采用行为观察测听(behavioral observation audiometry, BOA)和非正式观察测听;6 个月至 2 岁半,采用视觉强化测听(visual reinforcement audiometry, VRA);2 岁半至 6 岁,采用游戏测听(play audiometry, PA)^[100, 113]。有些听神经病患儿可能同时伴有复杂的疾病或发育问题,给行为测听带来挑战。除了考虑年龄外,应根据患儿的具体发育状况综合考虑,谨慎地选择测试方法和解读结果。对于伴有严重发育迟缓而无法获得可靠结果的患儿,BOA 和非正式观察测听可能有助于诊疗。

(六)多频稳态反应(auditory steady-state response, ASSR)

ASSR 是在头皮记录到的听觉系统产生于刺激声调制波形相位锁定的反应,可为听神经病的诊断提供一定的参考。ASSR 所用的记录方法对神经反

应同步化的要求没有 ABR 那样严格,虽然听神经病患者的神经同步化功能不良,但仍存在一定的非同步化反应可以传到中枢。

异常表现:婴幼儿听神经病患者的 ABR 严重异常或引不出,但仍可引出 ASSR,且阈值明显低于 ABR 引不出的极重度感音神经性聋患者,甚至表现为上升型的听力曲线。迟发型听神经病 ASSR 阈值同纯音听阈之间存在明显的不一致性,显著高于纯音听阈^[1, 114-115]。

(七)耳蜗电图(ECochG)

耳蜗电图是在耳蜗周围近场记录到的一组电位,包括 CM、SP、AP。CM 主要来源于耳蜗外毛细胞,属局部电位;SP 是耳蜗感受器电位的直流成分,来源于耳蜗外毛细胞及内毛细胞,也是一种局部电流;AP 则来源于数千根听神经,为动作电位。通过近场记录提高信噪比,使得 SP 和 AP 波形分化更好,以获得更精确的耳蜗定位信息。

异常表现:听神经病患者常常表现为 ECochG 异常,幅值显著降低,峰值潜伏期延迟,持续时间增加。波形异常的特征主要包括:①总和电位 SP 可正常、可减小,也可出现优势-SP;②动作电位 AP 幅度减低或消失;③-SP/AP 比值 >0.4 ,大多 >1 ;④-SP 呈多峰型,SP-AP 复合波的波形增宽等^[112, 116-117]。只要患者能配合,ECochG 测试应尽可能早期进行,其结果有助于明确病变部位和预测人工耳蜗植入效果。一般认为如果-SP 和 AP 均异常,提示病变在突触前,可能与内毛细胞感受器功能障碍相关;-SP 和 AP 均消失,但可记录到一个类似潜伏期延迟、幅值增大的 SP 异常正电位,提示带状突触的神经递质释放异常;-SP 存在、AP 幅值明显低于正常或缺失,提示听神经活性降低、失同步化或发育不全;-SP 和 AP 均存在,提示病变部位位于突触后听神经近端^[20]。对于青少年及成人患者发现 OAE 未引出,且 ABR 最大给声刺激表现为未引出或严重异常时,都应进行 ECochG 测试,在常规观察 SP、AP 之外还应主要观察是否引出 CM。

(八)纯音测听(pure tone audiometry, PTA)

纯音测听是临床上最常用的听力检查方法,根据受试者对各频率纯音信号的反应,判断听力损失的程度和类型,为听力评估主观配合的“金标准”。纯音测听为定性、定量地了解患者的听力情况提供参考。

异常表现:听神经病患者纯音听力表现多样,可表现为正常或轻度至重度听力损失,听力图以低



频下降为主的上升型曲线多见^[1],但随着病程的进展,听力损失会由低频区向高频区扩展而表现出不同的曲线特征。测试环境应在符合 GB/T 16296.1(2018)的隔声室进行,测试仪器及耳机要经过定期校准。

(九)言语识别率(speech discrimination score, SDS)测试^[118-119]

听神经病患者的言语感知困难往往大于其听力损失程度,进行 SDS 测试,尤其是噪声下的 SDS 测试,能全面评估患者的言语交流能力。言语识别能力较好的听神经病患者病变部位较低,局限于内毛细胞或内毛细胞与 SGC 突触结合部位,安静环境下言语识别率较差的患者,其传入神经通路可能受损,无法有效传递信息。

异常表现:听神经病患者常表现为 SDS 与纯音听力不成比例地下降^[1]。按照 GB/T 16296.3(2017)标准进行最大言语识别率(PBmax)测试,正常人的 SDS 随言语强度的增大成比例地升高。临床上可通过患者 PBmax 低于其 SDS 下限来认定其 SDS 与纯音听阈不成比例地下降,SDS 下限=100-10×P/11,此处 P 代表 500、1 000、2 000、4 000 Hz 的纯音气导平均听阈。若听力损失程度符合测试要求且配合程度较高,可进行 I/O 曲线绘制,对蜗后病变的鉴别也起到重要作用。在保证测试结果准确性的基础上,建议言语测试的年龄尽可能放宽,有助于明确诊断及随访研究。

(十)听觉皮层诱发电位(cortical auditory evoked potential, CAEP)^[120]

CAEP 是大脑在对声音信号进行感觉、认知、记忆过程中产生的电位。CAEP 的 P1 产生于丘脑和初级听觉皮层,是听觉刺激诱发的最早的皮层电位。失匹配负波(mismatch negativity, MMN)由一系列重复听觉刺激(即标准刺激)中偶然穿插的偏差刺激所诱发,无需受试者选择性注意,反映大脑对变异刺激声信号的自动处理功能,是一种自动识别、分析的前注意加工过程。P1 潜伏期反映了听觉通路从外周到中枢的突触传递时间的总和,为听觉皮层成熟度的标记物。同时, P1 的引出与否可判断刺激声是否到达受试者的皮质,可作为听神经病患者听觉察觉能力的评估手段。MMN 反映对标准刺激和偏差刺激之间差异的辨别能力,是评估听神经患者听觉和言语辨别能力的有效工具。常用的主观和客观测听(如 PTA、OAE、ABR)结果与言语识别率相关性较差,对预估听神经病患者的言语

识别能力较为局限,而 MMN 潜伏期和言语辨别率显著负相关^[1]。

异常表现:听神经病患者的 P1 和 MMN 潜伏期常表现为延长。潜伏期缩短提示听觉皮层发育改善的迹象,即更多的神经元响应声音刺激、树突分支增加、神经元髓鞘化增加、突触同步和连接改善等。此外, CAEP 对听神经的同步化依赖性较低,在 AP 和 ABR 消失的情况下, P1 和 MMN 仍可能记录到。二者在评估听神经病患者听觉皮层功能和预估干预效果方面具有重要作用。

(十一)间隔觉察阈(gap detection threshold, GDT)

GDT 是指受试者刚能察觉到一段连续刺激声中的中断间隔时,该间隔的最小时程。GDT 的大小可以反映出听觉系统对时间上快速变化的声音的灵敏度。这是一种应用最广的检测听觉系统时间分辨率的心理物理学方法。听神经病患者的 GDT 明显大于感音神经性聋患者和听力正常人群,因此可根据 GDT 结果鉴别听神经病与感音性聋^[121]。GDT 能分别从频域和时域两方面评估患者的感知能力,因此 GDT 结果有助于细化听神经病的分型诊治。

异常表现:听神经病患者通常表现为 GDT 明显增大。正常青年人的 GDT 平均阈值在 5 ms 以内^[122-123],而听神经病患者的阈值在 10~30 ms,甚至达到了 30 ms 以上。

(十二)前庭功能检查^[124-139]

除耳蜗神经受损以外,听神经病患者常常伴有潜在的前庭功能损害和异常。虽然在疾病的早期阶段,大多数听神经病患者不会表现为明显的头晕或眩晕症状,但是随着患者年龄的增加和病程的延长,前庭症状有可能会逐渐显现。因此,阶段性的前庭功能检查能够实时监测患者前庭系统功能变化。应用多种前庭功能检测方法能够对听神经病患者的前庭功能状态进行早期评估,有助于对病变范围做出客观准确的判断,可以对疾病进展情况监测,并及时制定相应的治疗与康复计划。

前庭诱发肌源性电位(vestibular-evoked myogenic potential, VEMP)可以检测前庭耳石器传导通路的异常,听神经病患者气导声刺激诱发的 VEMP 常常表现为无法引出或参数异常。眼震电图(electronystagmograph, ENG)和前庭双温试验(Caloric test)常常可以发现单侧或双侧半规管麻痹或功能降低。旋转试验(Rotatory test)可以发现和



了解水平半规管低频和中频机能损害,表现为受检耳增益降低和/或耳间增益不对称比增加。视频头脉冲试验(video head impulse test, vHIT)和头脉冲抑制试验(suppression head impulse paradigm, SHIMP)可以检测 3 对半规管的高频前庭眼反射特征,但在疾病的早期多表现为参数正常。

此外,可应用心理物理学测试诊断和鉴别听神经病,如声源定位能力和时间分辨率指标,听神经病患者远差于感音神经性聋患者,其时间辨别能力的损伤为听神经病的诊断和干预提供了新的研究思路^[140]。

二、影像学评估^[141-143]

影像学评估在听神经病的诊断中很有必要。通过影像学评估可明确患者蜗神经的发育状况,结合其临床表型和听力学检测结果有助于诊断听神经病,鉴别蜗后病变、蜗神经发育不良等类似听神经病表现的其他疾病。典型的听神经病患者,在发病之初的磁共振成像上可见蜗神经、前庭神经及面神经的走行完整,神经直径正常,并可排除占位病变。高分辨率 CT 主要用于内听道及蜗神经管的测量,了解有无狭窄和发育异常;MRI 对于蜗神经的发育状况和病变进展的评估优于 CT。对于听神经病患者,影像学评估亦可对治疗和干预提供有益的指导。

三、遗传学诊断

对听神经病患者开展遗传学诊断与评估,不仅可以明确病因,还可以为听神经病的病变定位分型诊断提供依据,进而指导个性化干预和治疗。

(一)遗传学诊断与评估的目标人群

对所有考虑诊断为听神经病的患者均应进行遗传学致病基因的遗传学诊断与评估。

(二)遗传性听神经病相关的致病基因

目前已发现了 20 余种与听神经病相关的致病基因,遗传方式主要包括以下 4 种。

1. 常染色体隐性遗传: *FDXR*、*FXN*、*NARS2*、*NDRG1*、*OTOH*、*PJK*、*ROR1*、*TMEM126A*、*WFS1* 等。

2. 常染色体显性遗传: *ATP1A3*、*DIAPH3*、*DIAPH1*、*GJB3*、*MPZ*、*NF-L*、*PMP22*、*OPA1*、*OPA8* 基因座、*SLC17A8* 等。

3. X-连锁遗传: *AIFM1*、*GJB1*、*TIMM8A* 等。

4. 线粒体遗传: 12S rRNA T1095C 突变与 11778mtDNA 突变。

其中, *OTOH* 是婴幼儿听神经病最常见的致病基因,占 41.2%^[55], *AIFM1* 基因是迟发型听神经病最常见的致病基因,占 18.6%^[71],建议优先排查。

(三)遗传致病基因的检测方法

目前临床上常用新一代测序技术,即二代测序技术来实现致病基因的检测。新一代测序技术主要包括:目标区域测序、全外显子组测序和全基因组重测序,为获得更多的可用于分析的信息,全外显子组测序和全基因组重测序方法也会被首先考虑。与听神经病相关的致病基因的解读与临床意义的阐释要结合美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南^[144-145],人类表型标准术语(Human Phenotype Ontology, HPO)和在线孟德尔遗传(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)以及常用的基因变异解读数据库进行候选致病基因的解读和最终明确听神经病的致病基因。数据库包括人群数据库(如 gnomAD、1000 Genomes Project、dbSNP、dbVar 等)、疾病数据库(如 ClinVar、OMIM、HGMD、DECIPHER 等)、序列数据库(NCBI、LRG、MitoMap 等)、其他特殊数据库(Deafness Variation Database、Hereditary Hearing Loss Homepage、Shared Harvard Inner-ear Laboratory Database 等)。

诊断与鉴别诊断

一、听神经病的诊断标准

听神经病诊断的通用标准为:ABR 缺失或严重异常,OAE 或 CM 可引出^[3-5, 8, 24]。上述两个条件的同时出现是确诊听神经病的必要条件,也是听神经病区别于感音神经性聋的关键。听神经病患者存在临床表型的差异性、多样性和异质性,部分患者的听力有可能恢复,也可能保持长时间稳定,还可能进一步恶化。因此,要动态监测听力学指标,结合影像学、基因学结果来诊断听神经病。听神经病在婴幼儿、儿童、青少年及成人的诊断标准和临床表现亦有所不同。

(一)婴幼儿听神经病的诊断标准

是指<3 岁的患儿,常常通过了常规的新生儿 OAE 听力筛查,即复筛和诊断型 OAE 正常,CM 亦可正常引出,但 ABR 常表现为无明显分化的波形或严重异常。遗传学诊断可发现致病基因变异,影像学检查未提示蜗后病变和听神经发育异常^[1]。

(二)儿童(4~12 岁)、青少年和/或成人听神经病的诊断标准

亦称迟发型听神经病,临床表现为患者可以听



到声音却不能理解其语义,尤其在噪声环境中,言语识别能力明显下降。临床检查发现 ABR 未引出或波形分化差,OAE 多表现为正常或轻度改变,纯音测听多为轻度、中度到重度听力损失,言语识别率与纯音听阈不成比例地下降,鼓室图多为 A 型,镫骨肌声反射消失或阈值升高。遗传学诊断亦可发现相关致病基因变异,影像学检查排除蜗后占位性病变和听神经发育异常^[1],但随着病程的进展,可有听神经纤细的情况发生。

二、听神经病的鉴别诊断

听神经病作为临床表现特殊的听觉障碍性疾病,需与其他病因(如药物中毒性、噪声性、遗传性等)导致的感音神经性聋进行鉴别。在婴幼儿中,发现 ABR 严重异常,但 OAE 和 CM 均未记录到,且有证据显示存在中耳炎的条件下,不能排除听神经病,后续应通过随访评估加以鉴别;对于伴有早产、低体重的婴幼儿,初次评估提示听神经病,应持续跟踪听觉言语发育评估以鉴别是否为暂时性听神经病;在迟发型听神经病,特别注意伴有毛细胞损伤导致 OAE 异常时的鉴别诊断。同时,部分蜗后占位和中枢病变可表现出与听神经病类似的主诉或症状,需根据制定的测试组合和诊断标准精准定位和鉴别。

(一)与感音神经性聋的鉴别

感音神经性聋是指由于内耳毛细胞、血管纹、听神经或听觉传导通路受损,声音的感受与神经冲动传递障碍导致的听力减退或听力丧失。在婴幼儿中,当 ABR 波形异常或不能引出时,不能简单地诊断为感音神经性聋,一定要对患儿进行耳声发射、声导抗镫骨肌反射以及 CM 和 ASSR 等检查来综合判断。陡降型感音神经性聋可表现为 4 000~8 000 Hz 听力重度损失,导致 click ABR 最大刺激强度未引出反应,波形分化差,类似于听神经病表现,应结合 CM 引出情况、言语识别率和影像学、遗传学检测结果,并密切观察评估加以鉴别^[5, 24]。

(二)与蜗神经发育不良的鉴别

蜗神经发育不良(cochlear nerve deficiency, CND)指单侧或双侧蜗神经纤细或缺失,先天性听神经发育不全或听神经缺如,可见于外毛细胞功能正常的患儿,可单侧亦可双侧发病。电生理检查提示典型的 ABR 和 CAP 消失,SP 可存在,说明内毛细胞功能正常^[20]。影像学检查显示听神经“缺如”或“纤细”,可据此鉴别。CND 诊断标准为:①在垂直于内耳道长轴斜矢状位图像上,蜗神经直径减小,

小于同侧面神经、前庭上下神经和/或对侧蜗神经即可诊断为蜗神经纤细或发育不良;②在横断面、冠状面及斜矢状面扫描或重建时均不能显示蜗神经,诊断为蜗神经缺失。有学者建议在 MRI 的斜矢状位 T2 图像的截面上观测,当蜗神经的面积小于毗邻面神经面积的 50% 时,则可诊断为 CND^[146-147]。值得注意的是,影像学检查诊断的蜗神经缺失除了包括蜗神经确实未发育的情况外,还包括了由于人为操作、神经周围血管袢的影响、颞骨畸形以及神经走行异常等因素导致的蜗神经未成像的情况。

(三)与有类似听力学特征的蜗后占位或中枢病变的鉴别

听神经瘤、多发性硬化及脑外伤后遗症等疾病在病变未侵及耳蜗时可表现出与听神经病类似的听力学特征。ABR 可表现为从波形完全消失到 I-V 波间期延长等不同程度的异常,部分病例切除肿瘤后 ABR 可恢复正常,提示电生理异常是由于神经传导阻滞所致^[20]。听神经瘤患者多为单侧高频听力下降,MRI 或 CT 可显示内听道或桥小脑角占位性病变。多发性硬化除听力下降外,尚可有眩晕、其他颅神经及精神、皮层功能受损的表现,且症状可有缓解期,MRI 显示桥脑多发性硬化灶。

干预与处理

听神经病的干预及处理面临巨大的临床实践挑战,需要包括耳科学、听力学、遗传学、影像学、言语治疗学、儿科学、神经内科学等多学科团队协作,同时还需要进行患儿家长宣教及疾病管理知识普及。对于听神经病诊疗经验较少的人员,建议向具有高水平专业知识和具备诊治经验的单位寻求帮助,建立听神经病诊治共同体和转诊机制。进一步的临床干预包括助听器验配、人工耳蜗植入及药物治疗等,同时建议对听神经病患者进行长期的动态随访与咨询指导。

一、临床干预

听神经病的临床干预原则在婴幼儿、儿童、青少年/成人有很大的不同。

对婴幼儿听神经病的干预原则主要是根据不同年龄采用不同的策略:(1)0~6 个月,在没有获得可靠的行为听阈前主要是对家长进行相关宣教;(2)6~9 个月,通过反复测试得到可靠的行为听阈,建议对行为听阈明确提高的患儿进行助听器干预,助听后的评估随访不容忽视;(3)9~12 个月,听阈



稳定且听觉言语发育呈现改善趋势,应继续助听器干预并密切观察、跟踪随访。如有可靠的行为听阈显示为重度或极重度听力损失,和/或无法从助听器获益,则应考虑人工耳蜗植入^[148]。

对儿童期听神经病的干预原则主要是关注儿童听说能力的发育和进步,鼓励开展以家庭为中心的康复训练。助听器效果的评估取决于患儿语言感知技能的发展,而不是助听听阈的改善。这是指患儿经助听器干预,如果听觉和/或言语识别没有取得改善或改善甚微,即便助听听阈改善理想,仍建议患儿考虑人工耳蜗术前评估和手术干预。

对青少年及成人听神经病的干预原则主要是通过药物、助听器、人工耳蜗和辅助技术等提高患者的言语识别能力和保留言语交流能力。对于不同病因和不同类型的听神经病患者,在干预方法的选择上会有所不同,要结合听力学、遗传学、影像学结果综合评估和咨询,给予个性化的指导。

(一)助听器验配

关于是否使用助听器进行干预,应基于可靠的行为阈值和听觉皮层诱发电位,同时需要结合家长和早期干预者提供的儿童对声音的行为反应,综合作出决定。越来越多的研究显示,行为阈值升高的听神经病患儿能从助听器获益,而行为听阈接近正常的患儿能否获益于助听器仍存在争议,因此行为听阈明确升高的患儿才应建议进行助听器干预^[3-5, 149]。

听神经病患者具有较差的时域处理和频率分辨能力,在低频处更为明显。因此,听神经病患者的放大需求与感音神经性听力损失也不尽相同。低频消减、增强时域和频率线索以及将低频信息处理转移至高频的移频策略等可用来改善助听效果^[150-151],目前尚未有明确证据表明上述策略会改善患者的言语识别能力。

助听器验配除遵循常规的助听器验配指南外,还应格外重视验配前听力学、影像学、遗传学综合评估和验配后跟踪随访。听神经病患者助听器验配后的随访可表现出主客观听力结果的不一致性、多次评估结果间的波动性等,上述情况的发生并不能说明病情的恶化,临床上应综合助听器干预效果建议是否进一步考虑人工耳蜗植入。

(二)人工耳蜗植入^[148, 152]

听神经病患者的人工耳蜗植入效果具有多样性,部分患者通过人工耳蜗植入可获益,但其效果与典型感音神经性听力损失患者存在差异。伴有

其他周围神经病变及影像学证实蜗神经发育不全或缺如的患者,通常植入效果欠佳,医生和家属需谨慎选择。听神经病患者耳蜗植入前详细的 MRI 和 CT 检查非常必要^[20],以确定是否存在听神经发育不良和耳蜗神经缺如的情况,从而判断术后效果。

对于婴幼儿听神经病患儿,获得稳定的听力测试结果并有明确证据显示为永久性听神经病是考虑进行人工耳蜗植入的前提,部分患儿可能属于发育迟缓,随着月龄的增长听觉状况可能会有波动,是否存在发育延迟的情况必须作为人工耳蜗植入前评估的一部分。目前建议耳蜗植入年龄不宜过早,一般在 2 岁左右(除外由遗传因素导致,表现为极重度听力损失的患儿,如 *OTOF* 基因突变所致听神经病,其人工耳蜗植入效果良好,可与常规感音神经性听力损失儿童一样尽早进行人工耳蜗植入)。对于青少年/成人听神经病患者,当言语识别能力较差且双侧为重度-极重度听力损失时,人工耳蜗植入是可能有效的听觉康复手段。

耳蜗植入的效果与病变部位密切相关。根据现有研究,突触前型/突触型听神经病患者显示出和普通感音神经性聋相似的术后获益,突触后病变的患者手术效果各异,但平均差于突触前型/突触型患者的术后效果。

1. 突触前型/突触型听神经病的人工耳蜗植入:突触前/突触型听神经病患者表现出较好的术后效果,说明人工耳蜗是直接电刺激 SGC 水平而绕过了周围感觉系统^[153-155]。电诱发听性脑干反应(electrically evoked auditory brainstem response, EABR)的引出,说明被激活的神经纤维数目增多,放电同步化加强。内毛细胞缺失或功能异常以及内毛细胞带状突触异常的患者均显示出植入后语言感知和交流能力的改善^[156-162]。建议有条件单位进行术中 EABR 检测,以指导预后。

2. 突触后型听神经病的人工耳蜗植入:突触后患者的耳蜗植入效果各异,体现了病变部位不同、致病机制不同、神经损伤程度多样的特点。最佳效果者的言语识别能力等同于感音神经性聋同等条件的患者,而最差的效果是对电刺激无反应,或能听到声音但无实用听觉能力。轴突病变、听神经/脑干病变、核黄疸患者的效果通常不佳^[20],在进行人工耳蜗干预时要与患者和/或家属耐心沟通,使其理解。

值得注意的是:在听力测试结果稳定并有明确



证据显示为永久性听神经病之前,不应过早作出人工耳蜗植入的决定,建议人工耳蜗干预在 24 月龄左右。如果听力恶化或助听器无效,患儿言语-语言技能的发育不能达到应有水平,或者尽管测听阈值较好,但患儿没有获得期望的进步,应考虑人工耳蜗植入。建议 3 岁以前每 3~6 个月进行一次听力学监测评估,之后根据情况每年一次。家长要配合医疗机构尽可能做到可以随时监测听神经病儿童整个幼儿和学龄阶段的听觉和交流发育以及学习成绩。

(三)辅助听觉技术

理论上,任何能够提高信噪比的方法都可以提高听神经病患者的言语识别和语言学习能力,所以在结构性或自然语言学习过程中,可以通过减少环境噪声、利用扩音器增加说话者音量、使用调频(frequency modulation, FM)系统、手语等方法实现信噪比的优化,帮助婴幼儿听神经病患者改善交流能力^[3-5, 149]。

(四)药物治疗

除了助听器和人工耳蜗植入,目前关于药物治疗听神经病的效果尚无大宗病例的确切报道。某些听神经病可能和神经脱髓鞘存在密切关联,因此可考虑选择抗脱髓鞘药物、营养听神经药物、抗氧化剂、重塑突触功能以及线粒体能量代谢合剂等药物^[151, 163]。由于青少年及成人听神经病患者是在言语发育完成之后出现的疾病,其言语交流能力和言语识别率的下降是疾病的主要特征,在药物治疗过程中,改善其言语识别率,提高交流能力是患者感受到治疗有效的主要指征。

综上,由于听神经病在不同人群中的临床表型不尽相同,在明确诊断为听神经病之后还应对其进行定位分型并采取不同的干预方案或诊疗建议。听神经病患者干预效果呈现较大的异质性,在很大程度上具有不可预测性。因此,听神经病的干预较常规听力损失的干预需要更为严谨的诊断、评估、跟踪随访以及对听神经病更为全面深入的认识。建议对此类患者的干预转诊至有经验的医疗机构或区域中心。

二、随访原则

(一)婴幼儿听神经病的随访^[5-6, 24, 149, 164]

婴幼儿听神经病的动态听阈评估得出的结果和结论是决定治疗康复方案的基础。听神经病患者有发生交流困难和言语障碍的高风险,因此需要建立一个持续的听力监测和交流发展能力评估的

康复计划。

1. 疾病的宣教和家长的认知积累:为了确诊听神经病,需要进行详实的听力学组合检测、影像学评估、遗传学诊断、神经发育评估等。这可能要比诊断感音神经性聋或传导性聋花费更多的时间。在考虑患儿为听神经病的过程中,应告知家长诊断过程需要花费的时间及检查的目的和原因。

2. 帮助患儿家长选择康复方案:康复治疗对所有的听障儿童都是可行的。听神经病患儿的治疗需要一个多学科医疗小组,包括耳科学、听力学、听力康复学、小儿神经学、言语治疗学、早期教育的支持以及遗传学、新生儿科学、家庭教育专家的加入,共同制定康复方案。

3. 制定个性化的治疗方案:听神经病患者受益于个性化的治疗康复,目前婴幼儿听神经病的助听器验配及人工耳蜗植入均有成功的案例。听力损失较重的听神经病患者应尽早佩戴助听器,有效的听觉补偿有助于语言的发育。人工耳蜗植入在治疗一些类型的听神经病患者上取得了显著的成效,而另外一些患儿却疗效欠佳,因此,人工耳蜗植入前详实的多学科会诊评估以及家长的充分认知很有必要。

4. 听神经病患者的四类预后情况:第一类为病情好转,听力恢复,在 1~2 年后开始有听说能力,表现为暂时性听神经病;第二类为病情恶化,OAE、CM 消失,言语发育障碍;第三类为病情稳定,听力和言语能力均未进一步恶化;第四类为出现其他外周神经病变,多见于迟发型听神经病,多与遗传因素相关。

(二)儿童(4~12岁)、青少年及成人听神经病的随访

由于该年龄段听神经病患者的言语发育已完成,主要在动态的听力评估基础上进行治疗,根据听力状况和言语辨别能力进行内科药物治疗、助听器验配和人工耳蜗手术治疗。随访主要关注患者听力学检测中 OAE 引出和消失的变化特征、言语识别能力的提高或下降以及交流能力减弱或丧失的时间点,分析药物治疗的有效性和判断人工耳蜗植入的必要性。

三、遗传咨询

听神经病患者的遗传咨询是预防听神经病再发、指导选择听神经病治疗方案的一个新手段。听神经病患者及家属的遗传咨询主要包括遗传学检测前和检测后两部分,咨询过程中需严格执行知情



同意原则及趋利、避害、公平、自主四大伦理学原则,严格质量控制,确保结果准确,对结果进行非倾向性的客观解读和咨询^[165-166]。

(一)遗传学检测前的咨询

主要包括患者信息采集和初步临床诊断,表型信息的准确收集整理和认知有益于精准高效的基因检测方法的选择,协助制定个性化的检测策略。

1. 明确表型:通过详细问诊及耳科听力学相关检查、影像学及实验室相关检查明确患者的临床表型。根据相关听力检查或是已经确诊的听力学记录来判断患者的听力损失情况,确定患者的听力损失类型及听力损失程度,询问患者的发病年龄以及家族中相同症状患者的情况。

2. 绘制家系图:根据患者临床表型家族史,绘制出家系图谱,通过分析家系图谱的遗传特性,提出最可能的遗传规律和模式。

3. 遗传学检测:告知患者及家属遗传学检测的目的和意义、不同检测方法及局限性、所需时间、费用、可能的检测结果等信息,指导患者及其家庭在知情同意的前提下选择适当的基因检测方法,帮助寻找听神经病的遗传致病因素。

(二)遗传学检测后的咨询^[167]

主要包括听神经病因、遗传方式与病变部位、预后、干预及预防、再发风险评估等内容。遗传性听神经病包含多种不同遗传模式和病变部位,不同检测结果的遗传咨询需根据咨询目的、咨询者与先证者的关系给出相应指导,并同时疏导由基因检测结果产生的患者及家属的心理问题。

1. 再发风险评估:对患者的基因型与临床表型信息进行综合分析,评估疾病遗传方式与规律、发生发展趋势、预后及再发风险。遗传性听神经病可表现为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X连锁遗传及线粒体遗传等不同遗传方式,患者同胞、后代及其他家庭成员的再发风险与遗传方式有关。

(1)常染色体隐性遗传:对于常染色体隐性遗传患者(如 *OTOF* 基因纯合或复合杂合突变患者),患者父母多为听力正常的致病基因突变携带者,再次生育听神经病后代的风险为 25%,先证者的同胞有 25% 的概率为听神经病,50% 的概率为听力正常的致病基因突变携带者,25% 的概率为健康人;先证者(如 *OTOF* 基因纯合或复合杂合突变患者)与健康人婚配的后代 100% 为携带者,先证者与携带相同致病基因突变的正常携带者婚配,后代 50% 为

听神经病;先证者与携带相同致病基因纯合或复合杂合的听神经病患者婚配,其后代 100% 为听神经病,男女患病几率相等。

(2)常染色体显性遗传:对于常染色体显性遗传患者(如 *DIAPH3* 基因突变的患者),如果先证者的父母之一有突变等位基因,则其同胞发病风险为 50%;如果先证者的父母均无突变的等位基因,则先证者为新生突变,需排除低比例嵌合现象,父母再生育仍然存在遗传风险,可行产前诊断或胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD);先证者的后代发病风险为 50%,男女患病机会均等。

(3)X-连锁隐性遗传:对于X-连锁隐性遗传患者(如 *AIFM1* 基因突变的男性患者),如父亲正常,母亲为携带者时,后代中男性有 50% 的概率患病,女性有 50% 的概率为携带者,生育时可行产前诊断或 PGD;该男性患者与正常女性婚配,后代中男性无此基因突变致病风险,女性全部为携带者。不同基因的女性携带者的发病情况存在差异,部分基因突变的女性携带者也可出现听神经病,通常表型异质性较大,发病年龄较晚。

(4)线粒体遗传:携带均质性线粒体突变的女性,其后代均携带突变,而男性携带者则不会遗传给下一代。

2. 选择合理的干预措施:帮助患者选择合理的干预措施,如药物、助听器、人工耳蜗等,同时给出预防建议。治疗效果与听神经病病变部位及机制有关,病变位于突触前,人工耳蜗效果较好,与普通感音神经性聋效果相似;而病变位于突触后,效果各异,但普遍差于突触前患者。

3. 疾病预防:包括新生儿筛查、产前诊断、PGD 等。对于明确遗传致病因素的患者和家庭,生育时可行产前诊断和 PGD。除遗传因素外,听神经病与环境因素密切相关,如新生儿高胆红素血症、缺氧等也需密切关注。

4. 未找到遗传病因患者的遗传咨询:听神经病患者中超过 40% 存在遗传因素,对于暂未找到遗传病因的患者,包括阴性结果和意义未明等结果,考虑可能与遗传检测方法、生物信息分析、表观遗传和环境因素等非遗传因素以及目前医学对听神经病认识的有限性有关。对该类患者,根据听力损失类型、程度等临床表型给予适当的临床干预;需明确是否需要进一步检查检验或实验来明确变异的致病性或良性趋势,尤其是针对意义不明的变异,



如对于符合常染色体显性遗传模式的家系,若检出意义未明的变异,应建议家系内共分离验证,评估该变异是否可上升为致病或可疑致病变异;进一步补充其他系统检查,进行定期随访;根据检测技术发展选择新的遗传学检测方法或数据重分析;关注疾病或可能致病变异的最新进展,进行知识更新。对于此类遗传病因暂不明确的个人或家庭,不建议进行产前诊断和/或 PGD,产前诊断和 PGD 必须严格遵循规范化流程和伦理审批。

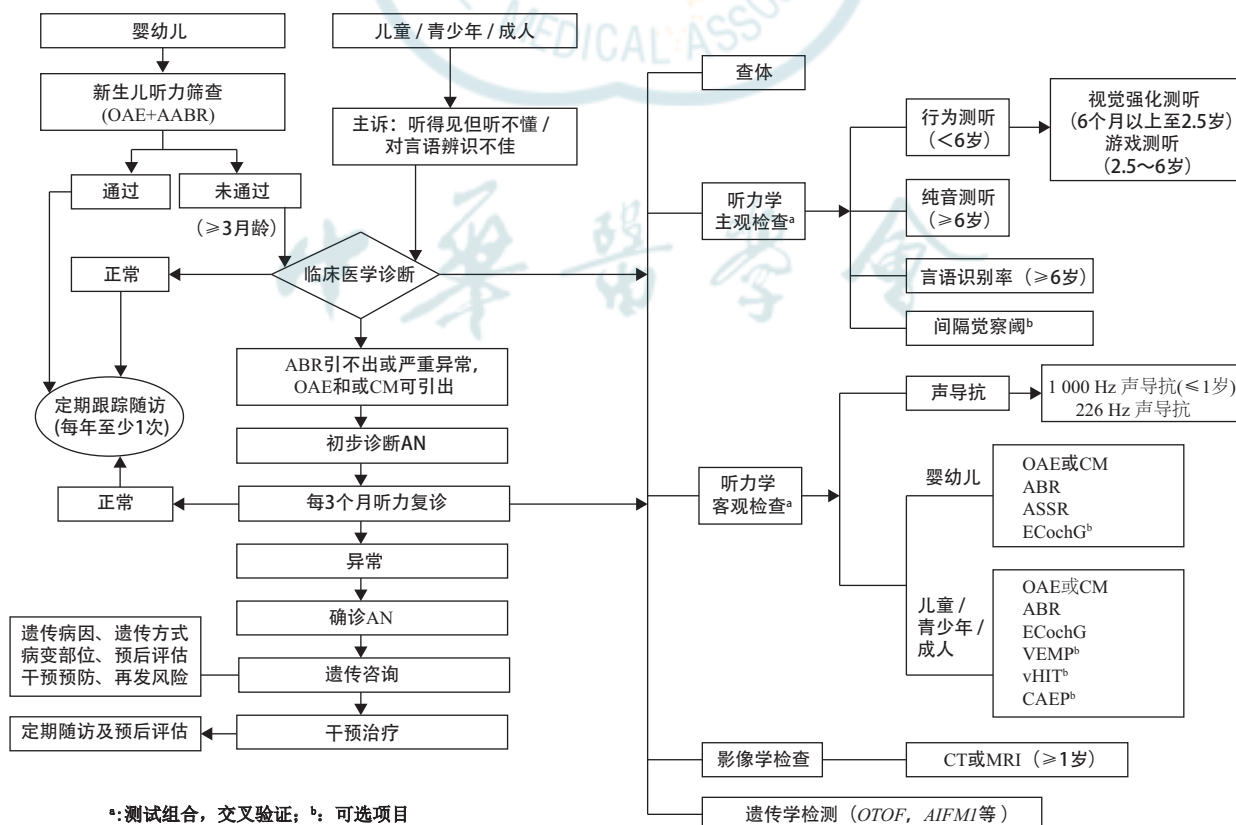
本指南经同行专家共同讨论制定,回顾了听神经病的定义命名演化过程、强调了听力学诊断标准、遗传学诊断意义、提出了临床定位分型医学诊断的必要性、阐述了听神经病的主要发病机制、探讨了个性化干预随访模式,对指导临床发现和认识听神经病,提高诊断的准确率和干预的有效性具有重要的指导意义。本指南听神经病临床实践要点及流程见附录 1。

指导专家 韩德民(首都医科大学附属北京同仁医院)、王正敏(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、韩东一(解放军总医院)、高志强(北京协和医院)、吴皓(上海交通大学医学院附属第九人民医院)

执笔专家 王秋菊(解放军总医院)、殷善开(上海交通大学

附属第六人民医院)、杨仕明(解放军总医院)、李华伟(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、时海波(上海交通大学附属第六人民医院)、王洪阳(解放军总医院)、金昕(中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑部)

参与撰写及讨论专家(按姓氏笔画排序) 卜行宽(江苏省人民医院)、刁明芳(解放军总医院)、于宁(解放军总医院)、于黎明(解放军总医院)、于润(解放军总医院)、马秀岚(中国医科大学附属盛京医院)、王大勇(解放军总医院)、王宁宇(首都医科大学附属北京朝阳医院)、王利一(北京医院)、王秋菊(解放军总医院)、王洪阳(解放军总医院)、王海波(山东省耳鼻喉医学院)、王锦玲(空军军医大学西京医院)、王慧(上海交通大学附属第六人民医院)、孔维佳(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、卢连军(空军军医大学唐都医院)、叶胜难(福建医科大学附属第一医院)、史伟(解放军总医院)、白兰(内蒙古鄂尔多斯市残疾人联合会)、冯永(南华大学附属长沙中心医院)、冯艳梅(上海交通大学附属第六人民医院)、兰兰(解放军总医院)、华清泉(武汉大学人民医院)、冰丹(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、刘玉和(首都医科大学附属北京友谊医院)、刘海红(首都医科大学)、刘博(首都医科大学)、齐悦(首都医科大学附属北京友谊医院)、关静(解放军总医院)、江文(联勤保障部队第 921 医院)、孙建军(解放军总医院)、孙珊(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、李文研(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、李永新(首都医科大学附属北京同仁医院)、李华伟(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、李兴启(解放军总医院)、李进(解



附录 1 听神经病临床实践要点及流程



放军总医院)、李佳楠(解放军总医院)、李蕴(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、杨仕明(解放军总医院)、杨华(北京协和医院)、杨军(上海交通大学医学院附属新华医院)、肖自安(中南大学湘雅二医院)、时海波(上海交通大学附属第六人民医院)、邱建华(空军军医大学西京医院)、余力生(北京大学人民医院)、冷辉(辽宁中医药大学附属医院)、张宏征(南方医科大学珠江医院)、张青(上海交通大学医学院附属新华医院)、张秋静(解放军总医院)、张娇(解放军总医院)、张娟(首都医科大学附属北京朝阳医院)、张梦茜(解放军总医院)、张魁琳(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张滢(西安交通大学第二附属医院)、陈伟(解放军总医院)、陈晓巍(北京协和医院)、林颖(空军军医大学西京医院)、金玉莲(上海交通大学医学院附属新华医院)、金昕(中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑部)、周慧芳(天津医科大学总医院)、郑亿庆(中山大学孙逸仙纪念医院)、单春光(河北医科大学第二医院)、赵立东(解放军总医院)、赵辉(解放军总医院)、查定军(空军军医大学西京医院)、柳珂(首都医科大学附属北京友谊医院)、郝昕(解放军总医院)、姜子刚(秦皇岛市第一医院)、姜鸿彦(海南省人民医院)、姜昕(解放军总医院)、洪梦迪(解放军总医院)、聂国辉(深圳市第二人民医院)、柴人杰(东南大学附属中大医院)、钱迪(深圳市龙华区人民医院)、倪道凤(北京协和医院)、殷善开(上海交通大学附属第六人民医院)、高下(南京大学医学院附属鼓楼医院)、郭明丽(河北省人民医院)、郭维维(解放军总医院)、黄丽辉(首都医科大学附属北京同仁医院)、黄治物(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、龚树生(首都医科大学附属北京友谊医院)、梁勇(南方医科大学南方医院)、梁巍(中国听力语言康复研究中心)、蒋晴晴(解放军总医院)、舒易来(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、曾祥丽(中山大学附属第三医院)、谢林怡(解放军总医院)、翟所强(解放军总医院)、熊观霞(中山大学附属第一医院)、熊芬(解放军总医院)、冀飞(解放军总医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 王秋菊, Arnold Starr. 听神经病:从发现到渐入精准[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(3): 161-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.03.001.
- [2] 王秋菊, Tobias Moser. 听神经病及亚型听突触病:声音编码与突触研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17(1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2019.01.001.
- [3] Sutton G, Gravel J, Hood L, et al. Assessment and management of auditory neuropathy/auditory dys-synchrony. A recommended protocol[S/OL]. London: Newborn Hearing Screening Programme Centre, 2004[2022-01-17]. https://www.spitalmures.ro/_files/protocoale_terapeutice/orl/managementul%20tulburarilor%20de%20auz%20neurologice.pdf.
- [4] Feirn R, Sutton G, Parker G, et al. Guidelines for the assessment and management of auditory neuropathy spectrum disorder in young infants[S/OL]. London: Newborn Hearing Screening Programme Centre, 2013[2022-01-17]. http://iranaudiology.org/attachment/3139_paperfile.pdf.
- [5] British Society of Audiology. Recommended procedure: assessment and management of auditory neuropathy spectrum disorder (ANS) in young infants[S/OL]. Bathgate: British Society of Audiology, 2019[2022-01-17]. <https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2019/01/OD104-85-Recommended-Procedure-Assessment-and-Management-of-ANS-in-Young-Infants.pdf>.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会新生儿疾病筛查听力诊断治疗组. 婴幼儿听力损失诊断与干预指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(3): 181-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.03.004.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会耳科学组. 听神经病专家论坛[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(5): 327-334. DOI: 10.3321/j.issn:1673-0860.2008.05.003.
- [8] Hayes D, Sininger YS, Northern J. Guidelines for identification and management of infants and young children with auditory neuropathy spectrum disorder[S/OL]. Guidelines Development Conference at NHS 2008, Como, Italy, 2008[2022-01-17]. <https://www.childrenscolorado.org/globalassets/departments/ear-nose-throat/ansd-monograph.pdf>.
- [9] 王锦玲, 吴子明. 听神经病[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2002, 10(2): 118-120. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2002.02.026.
- [10] 顾瑞, 于黎明. 中枢性低频感音神经性听力减退[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1992, 27(1): 27-29.
- [11] Berlin CI, Hood LJ, Cecola RP, et al. Does type I afferent neuron dysfunction reveal itself through lack of efferent suppression? [J] Hear Res, 1993, 65(1-2): 40-50. DOI: 10.1016/0378-5955(93)90199-b.
- [12] Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy [J]. Brain, 1996, 119 (Pt 3): 741-753. DOI: 10.1093/brain/119.3.741.
- [13] Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions[J]. Scand Audiol, 1996, 25(4): 233-238. DOI: 10.3109/01050399609074960.
- [14] Berlin CI, Bordelon J, St John P, et al. Reversing click polarity may uncover auditory neuropathy in infants[J]. Ear Hear, 1998, 19(1): 37-47. DOI: 10.1097/00003446-199802000-00002.
- [15] Hood LJ. A review of objective methods of evaluating auditory neural pathways[J]. Laryngoscope, 1999, 109(11): 1745-1748. DOI: 10.1097/00005537-199911000-00004.
- [16] Berlin CI, Morlet T, Hood LJ. Auditory neuropathy/dyssynchrony: its diagnosis and management[J]. Pediatr Clin North Am, 2003, 50(2): 331-340, vii-viii. DOI: 10.1016/s0031-3955(03)00031-2.
- [17] Starr A, Rance G. Auditory neuropathy[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 129: 495-508. DOI: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00028-7.
- [18] Starr A, Sininger Y, Winter M, et al. Transient deafness due to temperature-sensitive auditory neuropathy[J]. Ear Hear, 1998, 19(3): 169-179. DOI: 10.1097/00003446-199806000-00001.
- [19] Manchaiah VK, Zhao F, Danesh AA, et al. The genetic basis



- of auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD)[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(2): 151-158. DOI: 10.1016/j.ijporl.2010.11.023.
- [20] Rance G, Starr A. Pathophysiological mechanisms and functional hearing consequences of auditory neuropathy[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 11): 3141-3158. DOI: 10.1093/brain/awv270.
- [21] Moser T, Starr A. Auditory neuropathy--neural and synaptic mechanisms[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(3): 135-149. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.10.
- [22] Sininger YS. Identification of auditory neuropathy in infants and children[J]. *Seminars in Hearing*, 2002, 23(3): 193-200. DOI: 10.1055/s-2002-34456.
- [23] 王洪阳, 李倩, 丁海娜, 等. 新生儿听神经病谱系障碍的流行病学特征及其临床转归分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2015, 13(2):206-212. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2015.02.004.
- [24] 王洪阳, 于澜, 张梦茜, 等. 婴幼儿听神经病谱系障碍评估与管理的实践指南(一)[J]. *中华耳科学杂志*, 2020, 18(2): 416-420. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2020.02.038.
- [25] Korver AM, van Zanten GA, Meuwese-Jongheugd A, et al. Auditory neuropathy in a low-risk population: a review of the literature[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76(12):1708-1711. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.08.009.
- [26] Berg AL, Spitzer JB, Towers HM, et al. Newborn hearing screening in the NICU: profile of failed auditory brainstem response/passed otoacoustic emission[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(4):933-938. DOI: 10.1542/peds.2004-2806.
- [27] Mahomva C, Liu YC, Raol N, et al. Diagnosis of auditory neuropathy spectrum disorder in the neonatal intensive care unit population[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021: 1945998211029836. DOI: 10.1177/01945998211029836.
- [28] 韩张, 胡萍, 倪道凤. 胆红素诱导神经细胞凋亡及其对线粒体膜电位的影响——胆红素对中枢神经细胞损伤机理的研究[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 37(4):243-246. DOI: 10.3760/j.issn:1673-0860.2002.04.002.
- [29] Ye HB, Shi HB, Wang J, et al. Bilirubin induces auditory neuropathy in neonatal guinea pigs via auditory nerve fiber damage[J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(11):2201-2213. DOI: 10.1002/jnr.23107.
- [30] Liang M, Yin XL, Shi HB, et al. Bilirubin augments Ca²⁺ load of developing bushy neurons by targeting specific subtype of voltage-gated calcium channels[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):431. DOI: 10.1038/s41598-017-00275-9.
- [31] Watchko JF. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate[J]. *Clin Perinatol*, 2016, 43(2):297-311. DOI: 10.1016/j.clp.2016.01.007.
- [32] Beutner D, Foerst A, Lang-Roth R, et al. Risk factors for auditory neuropathy/auditory synaptopathy[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2007, 69(4): 239-244. DOI: 10.1159/000101545.
- [33] Berlin CI, Hood LJ, Morlet T, et al. Multi-site diagnosis and management of 260 patients with auditory neuropathy/dys-synchrony (auditory neuropathy spectrum disorder)[J]. *Int J Audiol*, 2010, 49(1): 30-43. DOI: 10.3109/14992020903160892.
- [34] Sawada S, Mori N, Mount RJ, et al. Differential vulnerability of inner and outer hair cell systems to chronic mild hypoxia and glutamate ototoxicity: insights into the cause of auditory neuropathy[J]. *J Otolaryngol*, 2001, 30(2):106-114. DOI: 10.2310/7070.2001.20818.
- [35] Amatuzzi MG, Northrop C, Liberman MC, et al. Selective inner hair cell loss in premature infants and cochlea pathological patterns from neonatal intensive care unit autopsies[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 127(6):629-636. DOI: 10.1001/archotol.127.6.629.
- [36] Coenraad S, Goedegeure A, van Goudoever JB, et al. Risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in NICU infants compared to normal-hearing NICU controls[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(4):852-855. DOI: 10.1002/lary.21430.
- [37] Hodowanec AC, Simon DM. Late primary cytomegalovirus infection presenting with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in a heart transplant recipient: a case report and review of the literature[J]. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(5):E116-E120. DOI: 10.1111/tid.12000.
- [38] Xoinis K, Weirather Y, Mavoori H, et al. Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy[J]. *J Perinatol*, 2007, 27(11): 718-723. DOI: 10.1038/sj.jp.7211803.
- [39] Qu J, Gan YN, Xie KL, et al. Inhalation of hydrogen gas attenuates ouabain-induced auditory neuropathy in gerbils[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(4):445-451. DOI: 10.1038/aps.2011.190.
- [40] Cowper-Smith CD, Dingle RN, Guo Y, et al. Synchronous auditory nerve activity in the carboplatin-chinchilla model of auditory neuropathy[J]. *J Acoust Soc Am*, 2010, 128(1):EL56-EL62. DOI: 10.1121/1.3453764.
- [41] Kumar UA, Ameenudin S, Sangamanatha AV. Temporal and speech processing skills in normal hearing individuals exposed to occupational noise[J]. *Noise Health*, 2012, 14(58): 100-105. DOI: 10.4103/1463-1741.97252.
- [42] Liberman MC. Noise-induced and age-related hearing loss: new perspectives and potential therapies[J]. *F1000Res*, 2017, 6: 927. DOI: 10.12688/f1000research.11310.1.
- [43] Kujawa SG, Liberman MC. Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss[J]. *Hear Res*, 2015, 330(Pt B): 191-199. DOI: 10.1016/j.heares.2015.02.009.
- [44] Wang Q, Li R, Zhao H, et al. Clinical and molecular characterization of a Chinese patient with auditory neuropathy associated with mitochondrial 12S rRNA T1095C mutation[J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 133A(1): 27-30. DOI: 10.1002/ajmg.a.30424.
- [45] Ruel J, Emery S, Nouvian R, et al. Impairment of SLC17A8 encoding vesicular glutamate transporter-3, VGLUT3, underlies nonsyndromic deafness DFNA25 and inner hair cell dysfunction in null mice[J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 83(2):278-292. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.07.008.
- [46] Seal RP, Akil O, Yi E, et al. Sensorineural deafness and seizures in mice lacking vesicular glutamate transporter 3[J]. *Neuron*, 2008, 57(2): 263-275. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.11.032.
- [47] Marlin S, Feldmann D, Nguyen Y, et al. Temperature-sensitive auditory neuropathy associated with an otoferlin mutation: Deafening fever! [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(3): 737-742. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.062.



- [48] Wang DY, Wang YC, Weil D, et al. Screening mutations of OTOF gene in Chinese patients with auditory neuropathy, including a familial case of temperature-sensitive auditory neuropathy[J]. BMC Med Genet, 2010, 11: 79. DOI: 10.1186/1471-2350-11-79.
- [49] Wynne DP, Zeng FG, Bhatt S, et al. Loudness adaptation accompanying ribbon synapse and auditory nerve disorders[J]. Brain, 2013, 136(Pt 5): 1626-1638. DOI: 10.1093/brain/awt056.
- [50] Varga R, Avenarius MR, Kelley PM, et al. OTOF mutations revealed by genetic analysis of hearing loss families including a potential temperature sensitive auditory neuropathy allele[J]. J Med Genet, 2006, 43(7): 576-581. DOI: 10.1136/jmg.2005.038612.
- [51] Romanos J, Kimura L, Fávero ML, et al. Novel OTOF mutations in Brazilian patients with auditory neuropathy [J]. J Hum Genet, 2009, 54(7): 382-385. DOI: 10.1038/jhg.2009.45.
- [52] Matsunaga T, Mutai H, Kunishima S, et al. A prevalent founder mutation and genotype-phenotype correlations of OTOF in Japanese patients with auditory neuropathy [J]. Clin Genet, 2012, 82(5): 425-432. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01897.x.
- [53] Schwander M, Sczaniecka A, Grillet N, et al. A forward genetics screen in mice identifies recessive deafness traits and reveals that pejkakin is essential for outer hair cell function[J]. J Neurosci, 2007, 27(9): 2163-2175. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4975-06.2007.
- [54] 梁鹏飞, 王锦玲, 王剑, 等. 非综合征型听神经病患者 OTOF 基因筛查研究 [J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17(1): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2019.01.006.
- [55] Zhang QJ, Han B, Lan L, et al. High frequency of OTOF mutations in Chinese infants with congenital auditory neuropathy spectrum disorder[J]. Clin Genet, 2016, 90(3): 238-246. DOI: 10.1111/cge.12744.
- [56] Pawson C, Eaton BA, Davis GW. Formin-dependent synaptic growth: evidence that Dlar signals via Diaphanous to modulate synaptic actin and dynamic pioneer microtubules[J]. J Neurosci, 2008, 28(44): 11111-11123. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0833-08.2008.
- [57] Santarelli R. Information from cochlear potentials and genetic mutations helps localize the lesion site in auditory neuropathy[J]. Genome Med, 2010, 2(12): 91. DOI: 10.1186/gm212.
- [58] Wallar BJ, Alberts AS. The formins: active scaffolds that remodel the cytoskeleton[J]. Trends Cell Biol, 2003, 13(8): 435-446. DOI: 10.1016/s0962-8924(03)00153-3.
- [59] Schoen CJ, Emery SB, Thorne MC, et al. Increased activity of Diaphanous homolog 3 (DIAPH3)/diaphanous causes hearing defects in humans with auditory neuropathy and in Drosophila[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(30): 13396-13401. DOI: 10.1073/pnas.1003027107.
- [60] 张秋静. 中国听神经病谱系障碍患者 PJKV 与 OTOF 基因临床遗传特征分析 [D]. 北京: 解放军总医院 军医进修学院, 2012.
- [61] Delmaghani S, del Castillo FJ, Michel V, et al. Mutations in the gene encoding pejkakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy[J]. Nat Genet, 2006, 38(7): 770-778. DOI: 10.1038/ng1829.
- [62] Olichon A, Landes T, Arnauné-Pelloquin L, et al. Effects of OPA1 mutations on mitochondrial morphology and apoptosis: relevance to ADOA pathogenesis[J]. J Cell Physiol, 2007, 211(2): 423-430. DOI: 10.1002/jcp.20950.
- [63] Ferré M, Bonneau D, Milea D, et al. Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations[J]. Hum Mutat, 2009, 30(7): E692-E705. DOI: 10.1002/humu.21025.
- [64] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations[J]. Brain, 2010, 133(Pt 3): 771-786. DOI: 10.1093/brain/awq007.
- [65] Williams PA, Morgan JE, Votruba M. Opa1 deficiency in a mouse model of dominant optic atrophy leads to retinal ganglion cell dendropathy[J]. Brain, 2010, 133(10): 2942-2951. DOI: 10.1093/brain/awq218.
- [66] Han KH, Oh DY, Lee S, et al. ATP1A3 mutations can cause progressive auditory neuropathy: a new gene of auditory synaptopathy[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16504. DOI: 10.1038/s41598-017-16676-9.
- [67] 杨驹, 关静, 纵亮, 等. AIF 基因的能量代谢功能分析 [J]. 中华耳科学杂志, 2015, 13(2): 250-254. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2015.02.013.
- [68] Zong L, Guan J, Ealy M, et al. Mutations in apoptosis-inducing factor cause X-linked recessive auditory neuropathy spectrum disorder[J]. J Med Genet, 2015, 52(8): 523-531. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102961.
- [69] Wang QJ, Li QZ, Rao SQ, et al. AUNX1, a novel locus responsible for X linked recessive auditory and peripheral neuropathy, maps to Xq23-27.3[J]. J Med Genet, 2006, 43(7): e33. DOI: 10.1136/jmg.2005.037929.
- [70] Wang Q, Gu R, Han D, et al. Familial auditory neuropathy [J]. Laryngoscope, 2003, 113(9): 1623-1629. DOI: 10.1097/00005537-200309000-00041.
- [71] Wang H, Bing D, Li J, et al. High frequency of AIFM1 variants and phenotype progression of auditory neuropathy in a Chinese population[J]. Neural Plast, 2020, 2020: 5625768. DOI: 10.1155/2020/5625768.
- [72] Wang H, Wang L, Yang J, et al. Phenotype prediction of Mohr-Tranebjær syndrome (MTS) by genetic analysis and initial auditory neuropathy[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 11. DOI: 10.1186/s12881-018-0741-3.
- [73] Starr A, Michalewski HJ, Zeng FG, et al. Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145->Ser) [J]. Brain, 2003, 126(Pt 7): 1604-1619. DOI: 10.1093/brain/awg156.
- [74] 郭家松, 李俊. PMP22 及其相关疾病 [J]. 生命科学, 2010, 22(9): 863-868.
- [75] Huxley C, Passage E, Robertson AM, et al. Correlation between varying levels of PMP22 expression and the degree of demyelination and reduction in nerve conduction velocity in transgenic mice[J]. Hum Mol Genet, 1998, 7(3): 449-458. DOI: 10.1093/hmg/7.3.449.
- [76] Paul A, Drecourt A, Petit F, et al. FDXR mutations cause sensorial neuropathies and expand the spectrum of mitochondrial Fe-S-Synthesis diseases[J]. Am J Hum Genet, 2017, 101(4): 630-637. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.007.
- [77] Moser T, Vogl C. New insights into cochlear sound encoding[J]. F1000Res, 2016, 5: F1000 Faculty Rev-2081. DOI: 10.12688/f1000research.8924.1.



- [78] Nouvian R, Beutner D, Parsons TD, et al. Structure and function of the hair cell ribbon synapse[J]. *J Membr Biol*, 2006, 209(2-3): 153-165. DOI: 10.1007/s00232-005-0854-4.
- [79] 陈丽平. 内毛细胞带状突触结构及功能的研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(19): 2899-2902. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2011.19.007.
- [80] Buran BN, Strenzke N, Neef A, et al. Onset coding is degraded in auditory nerve fibers from mutant mice lacking synaptic ribbons[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(22): 7587-7597. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0389-10.2010.
- [81] Frank T, Rutherford MA, Strenzke N, et al. Bassoon and the synaptic ribbon organize Ca^{2+} channels and vesicles to add release sites and promote refilling[J]. *Neuron*, 2010, 68(4): 724-738. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.10.027.
- [82] Khimich D, Nouvian R, Pujol R, et al. Hair cell synaptic ribbons are essential for synchronous auditory signalling[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 889-894. DOI: 10.1038/nature03418.
- [83] Platzner J, Engel J, Schrott-Fischer A, et al. Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca^{2+} channels[J]. *Cell*, 2000, 102(1): 89-97. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)00013-1.
- [84] Brandt A, Striessnig J, Moser T. $CaV1.3$ channels are essential for development and presynaptic activity of cochlear inner hair cells[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(34): 10832-10840. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-34-10832.2003.
- [85] Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system[J]. *Pediatr Neurol*, 2003, 29(5): 410-421. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2003.09.011.
- [86] Santarelli R, Arslan E. Electrocochleography in auditory neuropathy[J]. *Hear Res*, 2002, 170(1-2): 32-47. DOI: 10.1016/s0378-5955(02)00450-1.
- [87] Waxman SG. Conduction in myelinated, unmyelinated, and demyelinated fibers[J]. *Arch Neurol*, 1977, 34(10): 585-589. DOI: 10.1001/archneur.1977.00500220019003.
- [88] Rasminsky M. Pathophysiology of demyelination[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1984, 436: 68-85. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1984.tb14776.x.
- [89] Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(11): 1186-1195. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310097.
- [90] 王锦玲, 石力, 薛飞, 等. 听神经病听力学特征及病损部位分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2007, 15(2): 89-97. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2007.02.001.
- [91] 倪道凤, 李奉荣, 张志勇, 等. 听神经病病损部位分析[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2000, 14(7): 293-295. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2000.07.002.
- [92] Varga R, Kelley PM, Keats BJ, et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(1): 45-50. DOI: 10.1136/jmg.40.1.45.
- [93] 王秋菊, 兰兰, 于黎明, 等. 体温敏感性听神经病[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2006, 14(1): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2006.01.006.
- [94] Zhang Q, Lan L, Shi W, et al. Temperature sensitive auditory neuropathy[J]. *Hear Res*, 2016, 335: 53-63. DOI: 10.1016/j.heares.2016.01.008.
- [95] Psarommatas I, Riga M, Douros K, et al. Transient infantile auditory neuropathy and its clinical implications[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, 70(9): 1629-1637. DOI: 10.1016/j.ijporl.2006.05.005.
- [96] Zhang QJ, Lan L, Shi W, et al. Unilateral auditory neuropathy spectrum disorder[J]. *Acta Otolaryngol*, 2012, 132(1): 72-79. DOI: 10.3109/00016489.2011.629630.
- [97] Song M, Li J, Lan L, et al. Clinical characteristics of patients with unilateral auditory neuropathy[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(5): 103143. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103143.
- [98] 王锦玲, 高磊, 薛飞, 等. 听神经病的临床与听功能特征[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 16(10): 518-520. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2002.10.002.
- [99] 倪道凤. 婴幼儿听力客观评估[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 22(7): 289-292. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2008.07.001.
- [100] Dworsack-Dodge MM, Gravel J, Grimes AM, et al. Audiologic guidelines for the assessment of hearing in infants and young children[S/OL]. The American Academy of Audiology, 2012[2022-01-17]. https://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/201208_AudGuideAssessHear_youth.pdf_5399751b249593.36017703.pdf.
- [101] Stevens J, Sutton G, Wood S, et al. Guidelines for the early audiological assessment and management of babies referred from the newborn hearing screening programme[S/OL]. Newborn Hearing Screening Programme Clinical Group, UK, 2013[2022-01-17]. <http://hearing.screening.nhs.uk/audiologyprotocols>.
- [102] Sutton G, Lightfoot G, Stevens J, et al. Guidance for auditory brainstem response testing in babies (Version 2.1) [S/OL]. Newborn Hearing Screening Programme Clinical Group, UK, 2013[2022-01-17]. <http://www.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/980/NHSP%20ABR%20guidance%20v2-1%202803131.pdf>.
- [103] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会听力学组. 中国听性脑干反应临床操作规范专家共识(2020)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(4): 326-331. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20190609-00378.
- [104] Lightfoot G, Stevens J, Sutton G, et al. Guidelines for cochlear microphonic testing[S/OL]. Newborn Hearing Screening Programme Clinical Group, UK, 2011[2022-01-17]. <http://hearing.screening.nhs.uk/audiologyprotocols>.
- [105] British Society of Audiology. Recommended procedure: cochlear microphonic testing[S/OL]. Bathgate: British Society of Audiology, 2019[2022-01-17]. <https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2019/01/OD104-87-Recommended-Procedure-for-Cochlear-Microphonic-Testing.pdf>.
- [106] 熊芬, 兰兰, 王秋菊. 英国听力学协会推荐耳蜗微音电位测试流程[J]. *中华耳科学杂志*, 2021, 19(3): 522-527. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2021.03.023.
- [107] 谢林怡, 兰兰, 王大勇, 等. 听神经病谱系障碍患者听力学特征随访研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2015, 13(2): 234-238. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2015.02.009.
- [108] Kitao K, Mutai H, Namba K, et al. Deterioration in distortion product otoacoustic emissions in auditory neuropathy patients with distinct clinical and genetic backgrounds[J]. *Ear Hear*, 2019, 40(1): 184-191. DOI: 10.1097/AUD.0000000000000586.
- [109] Sininger YS, Abdala C, Cone-Wesson B. Auditory threshold



- sensitivity of the human neonate as measured by the auditory brainstem response[J]. *Hear Res*, 1997, 104(1-2): 27-38. DOI: 10.1016/s0378-5955(96)00178-5.
- [110] 黄丽辉. 婴幼儿听神经病谱系障碍诊断及处理指南——婴幼儿听神经病诊断及处理指南研讨会制订(2008年, 意大利, 科莫)[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2012, 20(1):64-69. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2012.01.019.
- [111] Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, et al. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy[J]. *Ear Hear*, 1999, 20(3): 238-252. DOI: 10.1097/00003446-199906000-00006.
- [112] 李兴启, 王秋菊. 听觉诱发反应及应用[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 2015.
- [113] 商莹莹, 王素菊. 婴幼儿听力评估指南[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2014, 22(4): 442-449. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2014.04.028.
- [114] 史伟, 王秋菊, 刘志成. 小儿听神经病患者 ASSR 检测结果分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2014, 22(2):117-119. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2014.02.001.
- [115] 赵建东, 武文明, 郝昕, 等. 听神经病患者的多频听觉稳态反应特点[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2005, 13(2):76-78. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2005.02.002.
- [116] Stuermer KJ, Beutner D, Foerst A, et al. Electrocochleography in children with auditory synaptopathy/neuropathy: diagnostic findings and characteristic parameters[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(2): 139-145. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.11.025.
- [117] Santarelli R, del Castillo I, Starr A. Auditory neuropathies and electrocochleography[J]. *Hearing, Balance and Communication*, 2013, 11(3): 130-137. DOI: 10.3109/21695717.2013.815446.
- [118] 兰兰, 谢林怡, 史伟, 等. 听神经病患者最大言语识别率与主客观听力学特征的相关性分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2015, 13(2):216-228. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2015.02.006.
- [119] 兰兰, 李清溪, 谢林怡, 等. 听神经病患者噪声下言语测听临床应用与分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(1):9-16. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2019.01.002.
- [120] 刘一迪, 郑琪, 王心雨, 等. 不同听觉任务下人工耳蜗植入儿童听觉皮层诱发电位特征研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 56(9): 943-950. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20201109-00857.
- [121] 于澜, 兰兰, 杜婉, 等. 听神经病患者时域间隔感知及言语识别能力[J]. *中华耳科学杂志*, 2015, 13(2):239-244. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2015.02.010.
- [122] Sanju HK, Bohra V, Sinha SK. Speech evoked auditory brainstem response and gap detection threshold in middle-aged individual[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(4): 2041-2048. DOI: 10.1007/s00405-016-4402-x.
- [123] Wang S, Dong R, Liu D, et al. The role of temporal envelope and fine structure in mandarin lexical tone perception in auditory neuropathy spectrum disorder[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129710. DOI: 10.1371/journal.pone.0129710.
- [124] Hu J, Chen Z, Zhang Y, et al. Vestibular dysfunction in patients with auditory neuropathy detected by vestibular evoked myogenic potentials[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(7):1664-1671. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.02.002.
- [125] Kumar K, Sinha SK, Singh NK, et al. Vestibular evoked myogenic potential as a tool to identify vestibular involvement in auditory neuropathy[J]. *Asia Pacific Journal of Speech, Language and Hearing*, 2007, 10(3): 181-187. DOI: 10.1179/136132807805297530.
- [126] Sheykholeslami K, Kaga K, Murofushi T, et al. Vestibular function in auditory neuropathy[J]. *Acta Otolaryngol*, 2000, 120(7): 849-854. DOI: 10.1080/000164800750061714.
- [127] Sinha SK, Barman A, Singh NK, et al. Involvement of peripheral vestibular nerve in individuals with auditory neuropathy[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(8): 2207-2214. DOI: 10.1007/s00405-012-2272-4.
- [128] Sujeet KS, Niraj KS, Animesh B, et al. Cervical vestibular evoked myogenic potentials and caloric test results in individuals with auditory neuropathy spectrum disorders[J]. *J Vestib Res*, 2014, 24(4): 313-323. DOI: 10.3233/VES-140510.
- [129] 王锦玲, 王剑, 石力, 等. 伴发神经系统疾病的听神经病 36 例临床分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2011, 19(3): 197-202. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2011.03.001.
- [130] 王锦玲, 石力, 孙伟, 等. 听神经病与前庭上、下神经损害的关系[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2006, 14(6):405-410. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2006.06.002.
- [131] Akdogan O, Selcuk A, Ozcan I, et al. Vestibular nerve functions in children with auditory neuropathy[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72(3): 415-419. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.11.004.
- [132] Sazgar AA, Yazdani N, Rezazadeh N, et al. Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in patients with auditory neuropathy: Auditory neuropathy or audiovestibular neuropathy? [J]. *Acta Otolaryngol*, 2010, 130(10):1130-1134. DOI: 10.3109/00016481003727582.
- [133] Emami SF, Farahani F. Saccular dysfunction in children with sensorineural hearing loss and auditory neuropathy/auditory dys-synchrony[J]. *Acta Otolaryngol*, 2015, 135(12): 1298-1303. DOI: 10.3109/00016489.2015.1076169.
- [134] Kaga K. Auditory nerve disease and auditory neuropathy spectrum disorders[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2016, 43(1): 10-20. DOI: 10.1016/j.anl.2015.06.008.
- [135] El-Badry MM, Gamal R, Fawzy A. Evaluation of saccular and inferior vestibular nerve function in children with auditory neuropathy spectrum disorder[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(12): 2925-2931. DOI: 10.1007/s00405-018-5149-3.
- [136] 陈籽辰, 张玉忠, 徐勇, 等. 听神经病患者的前庭功能评估[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2018, 26(3):232-236. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2018.03.002.
- [137] Sinha SK, Shankar K, Sharanya R. Cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials test results in individuals with auditory neuropathy spectrum disorders[J]. *Audiol Res*, 2013, 3(1): e4. DOI: 10.4081/audiore.2013.e4.
- [138] 吴子明, 周娜, 张素珍, 等. 听神经病伴发前庭下神经损害[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2004, 39(8):486-488. DOI: 10.3760/j.issn:1673-0860.2004.08.011.
- [139] 陈籽辰, 魏馨雨, 张玉忠, 等. 听神经病对前庭功能的影响[J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(1):60-64. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2019.01.010.
- [140] 张娟, 李晓婷, 朱家砚, 等. 听神经病患者的声源定位能力改变[J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(1): 17-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2019.01.003.



- [141] 中华医学会影像技术分会, 中华医学会放射学分会. CT 检查技术专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(12): 916-928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2016.12.004.
- [142] 中华医学会影像技术分会, 中华医学会放射学分会. MRI 检查技术专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(10): 724-739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2016.10.002.
- [143] 中华医学会放射学分会头颈学组. 耳部 CT 和 MRI 检查及诊断专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(9): 654-659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.09.005.
- [144] Pasquali M, Yu C, Coffee B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. Genet Med, 2018, 20(1): 3-11. DOI: 10.1038/gim.2017.172.
- [145] 王秋菊, 沈亦平, 陈少科, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学(生命科学), 2017, 47(6): 668-688. DOI: 10.1360/N052017-00099.
- [146] Declau F, Boudewyns A, Van den Ende J, et al. Auditory neuropathy: a challenge for diagnosis and treatment[J]. B-ENT, 2013, Suppl 21: 65-79.
- [147] 王锦玲, 宦怡, 高磊, 等. 耳蜗神经发育异常的小儿听神经病[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(2): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2009.02.011.
- [148] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会, 中国残疾人康复协会听力语言康复专业委员会. 人工耳蜗植入工作指南(2013)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(2): 89-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.02.001.
- [149] 王洪阳, 于澜, 张梦茜, 等. 婴幼儿听神经病谱系障碍评估与管理的实践指南(二)[J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(3): 618-625. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2020.03.036.
- [150] Zeng FG, Liu S. Speech perception in individuals with auditory neuropathy[J]. J Speech Lang Hear Res, 2006, 49(2): 367-380. DOI: 10.1044/1092-4388(2006/029).
- [151] 冀飞, 吴南. 听神经病的诊断和干预[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2017, 15(1): 61-66. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4933.2017.01.017.
- [152] 杨仕明, 冀飞. 听神经病患者的人工耳蜗植入干预[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2014.01.001.
- [153] Clopton BM, Spelman FA, Miller JM. Estimates of essential neural elements for stimulation through a cochlear prosthesis[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1980, 89(2 Pt 2): 5-7. DOI: 10.1177/00034894800890s202.
- [154] Linthicum FH Jr, Fayad J, Otto SR, et al. Cochlear implant histopathology[J]. Am J Otol, 1991, 12(4): 245-311.
- [155] Fayad JN, Linthicum FH Jr. Multichannel cochlear implants: relation of histopathology to performance[J]. Laryngoscope, 2006, 116(8): 1310-1320. DOI: 10.1097/01.mlg.0000227176.09500.28.
- [156] Rodríguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martín Y, et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF)[J]. Hum Mutat, 2003, 22(6): 451-456. DOI: 10.1002/humu.10274.
- [157] Rouillon I, Marcolla A, Roux I, et al. Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2006, 70(4): 689-696. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.09.006.
- [158] Gibson WP, Sanli H. Auditory neuropathy: an update[J]. Ear Hear, 2007, 28(2 Suppl): 102S-106S. DOI: 10.1097/AUD.0b013e3180315392.
- [159] Jeong SW, Kim LS, Kim BY, et al. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy: outcomes and rationale[J]. Acta Otolaryngol Suppl, 2007 (558): 36-43. DOI: 10.1080/03655230701624848.
- [160] Rance G, Barker EJ. Speech and language outcomes in children with auditory neuropathy/dys-synchrony managed with either cochlear implants or hearing aids[J]. Int J Audiol, 2009, 48(6): 313-320. DOI: 10.1080/14992020802665959.
- [161] Santarelli R, Starr A, del Castillo I, et al. Presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying auditory neuropathy in patients with mutations in the OTOF or OPA1 gene[J]. Audiological Medicine, 2011, 9(1/2): 59-66. DOI: 10.3109/1651386X.2011.558764.
- [162] Breneman AI, Gifford RH, Dejong MD. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder: long-term outcomes[J]. J Am Acad Audiol, 2012, 23(1): 5-17. DOI: 10.3766/jaaa.23.1.2.
- [163] Xiao L, Xu H, Zhang Y, et al. Quetiapine facilitates oligodendrocyte development and prevents mice from myelin breakdown and behavioral changes[J]. Mol Psychiatry, 2008, 13(7): 697-708. DOI: 10.1038/sj.mp.4002064.
- [164] 黄治物, 吴皓. 婴幼儿听神经病的诊断干预原则[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2016, 14(6): 401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4933.2016.06.001.
- [165] 王洪阳, 关静, 王秋菊. 聋病遗传咨询师培训需求与现状[J]. 中华耳科学杂志, 2021, 19(4): 711-714. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2021.04.034.
- [166] 王秋菊, 关静. 耳聋的临床遗传咨询——走进基因组新医学时代[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2017, 15(4): 241-246. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4933.2017.04.001.
- [167] 中国耳聋基因筛查与诊断临床多中心研究协作组, 全国耳聋治聋技术指导组. 遗传性耳聋基因筛查规范[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(2): 97-102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201029-02957.

