

HIV chemoprophylaxis strategies among men who have sex with men in the United States; HIV infections prevented and cost-effectiveness [J]. AIDS, 2008,22(14):1829-1839.

28 Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, et al. HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness [J]. Clin Infect Dis, 2009,48(6):806-815.

29 Koppenhaver RT, Sorensen SW, Farnham PG, et al. The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men in the United States: an epidemic model[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2011,58(2):e51-e52.

30 Nichols BE, Baltussen R, van Dijk JH, et al. Cost-effectiveness of PrEP in HIV/AIDS control in Zambia: a stochastic league approach [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014,66(2):221-228.

31 Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, et al. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men[J]. Ann Intern Med, 2012,156(8):541-550.

32 Nichols BE, Boucher CA, van der Valk M, et al. Cost-effectiveness

analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study [J]. Lancet Infect Dis, 2016,16(12):1423-1429.

33 Schneider K, Gray RT, Wilson DP. A cost-effectiveness analysis of HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men in Australia[J]. Clin Infect Dis, 2014,58(7):1027-1034.

34 Kessler J, Myers JE, Nucifora KA, et al. Evaluating the impact of prioritization of antiretroviral pre-exposure prophylaxis in New York [J]. AIDS, 2014,28(18):2683-2691.

35 Gomez GB, Borquez A, Caceres CF, et al. The potential impact of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among men who have sex with men and transwomen in Lima, Peru: a mathematical modelling study[J]. PLoS Med, 2012,9(10):e1001323.

36 Price JT, Wheeler SB, Stranix-Chibanda L, et al. Cost-Effectiveness of Pre-exposure HIV Prophylaxis During Pregnancy and Breast-feeding in Sub-Saharan Africa[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016,72(Suppl 2):S145-S153.

[收稿日期 2017-03-01][本文编辑 谭毅 吕文娟]

新进展综述

爆震性耳聋的研究概况

刘 彤, 陈梓龙(综述), 祝晓芬(审校)

作者单位: 524023 湛江, 广东医科大学(刘彤, 陈梓龙); 516003 广东, 惠州市第一人民医院耳鼻喉科(祝晓芬)

作者简介: 刘彤(1990-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 临床听力学。E-mail: liut256@126.com

通讯作者: 祝晓芬(1964-), 女, 医学硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 临床听力学及耳聋的相关进展。E-mail: xf168@126.com

[摘要] 爆震性耳聋是一种常见的职业病, 在军事、矿业人员中尤为突出。它是由爆震波引起的爆震或间断性脉冲噪声引起的外耳、中耳及内耳不同程度损伤, 从而造成耳鸣、耳聋、耳痛等一系列临床症状。近年来研究发现, 爆震不仅会引起听觉系统的机械性损伤造成耳聋, 还会引发一系列分子级联反应和细胞过程, 如氧化应激增加、耳蜗血流量减少、血管收缩、谷氨酸兴奋性毒性、钙浓度增加等。根据这些分子变化机制, 研发相应的药物或寻找分子靶点, 将有助于改善爆震性耳聋的预防和治疗。该文对爆震性耳聋的研究概况作一综述。

[关键词] 爆震波; 爆震性耳聋; 氧自由基; 钙稳态; 神经营养因子

[中图分类号] R 764 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)07-0707-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.07.36

Progress of research on explosive deafness LIU Tong, CHEN Zi-long, ZHU Xiao-fen. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

[Abstract] Explosive deafness is a common occupational disease, especially for the military personnel. Explosive deafness is the primary blast injury caused by blast waves, which can induce blast damage to the outer ears, middle ears and inner ears and lead to a series of clinical symptoms, such as deafness, tinnitus and earache. Recently, several studies suggest that blast not only caused mechanical injury of auditory system, but also initiated a series of molecular cascade reactions and cellular processes, such as increasing oxidative stress, decreasing cochlear

blood flow, blood vessel contraction, glutamate excitability toxicity, and increasing calcium concentration in cells. Finding safe and effective interventions that attenuate explosive deafness according to these molecular mechanism will be helpful for the prevention and treatment of acquired hearing loss. The progress of research on explosive deafness is reviewed in this paper.

[Key words] Blast wave; Explosive deafness; Oxygen free radical; Calcium homeostasis; Neurotrophic factors

爆震性耳聋 (explosive deafness, ED) 又称噪声性耳外伤, 是军事战争和矿业中的常见疾病。爆震性耳聋是由于枪炮射击、爆炸及其他爆炸物爆炸时发生的短暂强烈的爆震或间断性脉冲噪声所产生的压力波导致损伤性听力下降的急性耳损伤, 给个人和社会带来了沉重的负担^[1]。本文概述了爆震性耳聋研究概况, 以期为临床治疗提供参考。

1 爆震性耳聋的研究现状

爆震引起的耳聋或耳鸣是战争中退伍军人残疾的主要原因之一, 因为这些损伤通常直接由简易爆炸装置或火箭推进的手榴弹袭击引起, 在现役人群和退伍人群中的发病率呈上升趋势^[2]。2011 年, 我国卫生部正式发布了《职业性爆震聋的诊断》标准, 同时建议将“职业性爆震聋”列入国家职业病目录。2013 年, 爆震性耳聋作为新增职业病种类纳入由我国卫生计生委公布的《职业病分类和目录》中, 表明爆震性耳聋给相关从业人员带来的影响已不可忽视。刘晓勇等^[3]分析了 2006 ~ 2013 年广东省职业性耳鼻喉口腔疾病流行病学分布特征, 发现在 413 例新发职业性耳鼻喉口腔疾病中, 职业性噪声聋占 99.3%, 8 年间发病呈总体上升趋势。一项对我国某军区炮兵的研究^[4]中发现, 在役士兵炮击训练后存在不同程度眩晕、头痛、耳鸣、耳痛和听力下降的占 55.9%; 3 个月后耳鸣、耳痛仍未缓解及鼓膜穿孔的占 8.6%。Helfer 等^[5]报道指出卫生保健访问听力测试中接受军事部署后的士兵噪音相关性耳聋的患病率约为非部署士兵的 2 倍。美国退伍军人事务部^[6] (united states department of veterans affairs, VA) 报告指出, 爆震耳聋是国防部门主要的职业健康障碍之一。VA 指出噪音引起的军人耳聋和耳鸣病例还在继续增长, 几乎每位士兵、水手、飞行员和海军都会在军旅生涯中遭受到有害噪音的损伤, 从而导致听力损失或耳鸣。

2 爆震引起的听器损伤

2.1 爆震对外耳的损伤 耳廓及耳道不仅可收集音波, 而且对声音有增益效应。因此, 它在辨别微弱的声音中起着重要的作用。耳甲可使纯音 5.5 kHz 在频带峰压点上增加 10 dB 的增益, 而外耳道在 2.5 kHz

共振频率峰值增益效应可达 11 ~ 12 dB^[7]。爆震可通过烧伤或飞屑损伤外耳, 影响听觉的灵敏度, 而且声音定位能力也将受到损害。

2.2 爆震对中耳的损伤 中耳由鼓膜、鼓室、中耳肌肉和韧带以及听小骨、鼓窦等组成, 通过这些结构中耳可将耳道内的机械声振动传向内耳。它起到一个增益、杠杆作用, 可将空气中的声波阻力与内耳中出现的声波匹配。这种由中耳介导的阻抗匹配是将声音能量传输到内耳的一个重要的有效方式。相比外耳, 中耳损伤在爆震聋患者中发生率更高, 130 dB 或更高的压力即可导致鼓膜破裂、听小骨折折或脱位^[8], 而在爆炸所引起的急性声损伤的实例中, 噪声的强度常超过 140 dB。众多临床观察和动物实验均证明, 鼓膜穿孔时内耳损伤的程度常较未穿孔者为轻, 爆震波引起的鼓膜破裂对内耳起保护作用。一旦鼓膜和听骨链完整性被破坏, 压力波将失去传递和增压的效应, 从而减少对内耳的损伤。

2.3 爆震对内耳的损伤 内耳可将声音机械振动转换为听觉神经纤维中的电信号。这种力传导发生于毛细胞和顶端有毛束的特化细胞。当爆震波经由中耳传递作用于内耳时, 引起内耳外、内淋巴的强烈振动, 由此产生的剪切力导致基底膜撕裂、听毛细胞与神经纤维间的突触连接脱离、听毛细胞静纤毛与盖膜脱离等。其中, 外毛细胞常最先受累, 损伤最严重部位与刺激频率引起基底膜最大波幅位移有关^[9], 其次是一些外支持细胞, 严重者内毛细胞也将受累, 甚至导致 Corti 器结构坍塌和内外淋巴液混合, 继而钾离子毒性对耳蜗细胞进一步破坏。

3 爆震性耳聋的分子机制及相应治疗措施

3.1 抗氧化机制 爆震不仅会引起听觉系统的机械性损伤造成耳聋, 还会引发一系列分子级联反应和细胞过程。细胞死亡途径的激活和介导炎症的调节分子则会引起毛细胞和耳蜗支撑细胞的二级损伤, 包括耳蜗细胞降解、淋巴细胞和巨噬细胞聚集。增加的氧化应激与噪音引起的耳损伤有着密切联系^[10]。氧化应激参与听觉损伤过程中的线粒体损伤、细胞死亡通路激活、炎症介质、谷氨酸兴奋毒性激活和脂质过氧化物水平升高等反应。这表明抗氧

化或许是抑制引发听觉损伤分子级联反应的有效方式。目前已有多种抗氧化剂可缓解爆震对听力的损害,如 N-乙酰半胱氨酸、HPN-07 等。Ewert 等^[11]发现用 N-乙酰半胱氨酸和 HPN-07 联合治疗经历爆震的大鼠,结果有助于提高大鼠短暂性听力障碍的恢复。同时,葛振民等^[12]发现 N-乙酰半胱氨酸能够对耳蜗爆震后的急性声损伤具有一定的保护作用。

3.2 血管舒张机制 多数学者^[13,14]认为爆震可引起耳蜗微循环流速的改变,部分血管管径收缩,从而影响耳蜗内环境稳定和毛细胞的能量供应,严重的可引起毛细胞的死亡。与降低血管收缩或血管扩张药物可能改善爆震性耳聋这一假说相吻合的是,培他司汀可显著改善多种噪声后听力、耳鸣及电生理指标。研究^[15]发现,镁可使得耳蜗微动脉血管舒张从而发挥听力保护作用。镁通过减少流入细胞的钙抑制内耳毛细胞的细胞凋亡,降低外耳毛细胞的氧自由基毒性。除血管扩张药物外,还可利用高压氧治疗爆震性耳聋。高压氧可以提高血氧含量和内耳的内、外淋巴液的氧分压,使毛细胞获得充分氧气,加速毛细胞代谢以及耳蜗、前庭神经的恢复。高压氧还可改善内耳血管细胞因缺氧而导致的水肿,降低血液黏滞性和血小板聚集度,解除内耳血管阻塞。姜山等^[16]对 60 例(93 耳)爆震性耳聋患者行高压氧综合治疗,治疗前和治疗后进行纯音测听,结果发现总有效率为 88.9%,表明高压氧综合治疗爆震性耳聋效果显著。

3.3 谷氨酸兴奋性毒性机制 Yamasoba 等^[17]指出谷氨酸盐或谷氨酸受体激动剂的使用会导致类似于暴露于噪音后的听神经元功能损伤和肿胀。而爆震后大量谷氨酸盐被释放,这种兴奋性氨基酸的毒性聚集会导致大量钠离子和钾离子流穿过突触后膜,以及氯离子的被动渗入。这种不平衡的渗透压会使得细胞肿胀,最终细胞膜破裂和降解。除了典型的“兴奋性毒性”途径外,谷氨酸引起的二级氧化性细胞死亡途径也广受关注。由氧化应激引起的神经元细胞死亡会增加钙流量,促进一氧化氮合酶生产,从而形成活性氮。活性氮与过氧化物反应生成更高毒性的过氧自由基,最终导致毛细胞和(或)听神经元受损。

3.4 钙稳态性治疗 噪音会引起树突和毛细胞中钙浓度增加,这种细胞内钙含量增加与毛细胞受损和噪音后耳聋密切相关^[10]。抑制钙蛋白酶或钙依赖磷酸酶激活或许能缓解噪音引起的损伤。亮肽酶素是有效的钙蛋白酶抑制剂,通过渗透微型泵将亮

肽酶素传递至栗鼠内耳,结果发现亮肽酶素预处理可显著降低噪音引起的毛细胞死亡^[18]。Minami 等^[19]研究指出作为钙依赖磷酸酶抑制剂的环孢霉素 A 和他克莫司同样可降低豚鼠中爆震性耳聋伤害和噪音引起的毛细胞死亡。

3.5 神经营养因子治疗 已有多项研究表明,神经营养因子可清除自由基、阻断细胞死亡途径和调节钙平衡,通过这些作用,其可有效减少噪音引起的耳聋。外源性神经营养因子传送至耳蜗可抑制噪音引起的毛细胞死亡,如豚鼠中成纤维细胞生长因子可抑制噪音引起的毛细胞及听神经元死亡^[20,21]。神经营养因子不仅可促进噪音后毛细胞存活,还可促进神经细胞的存活。体内和体外实验^[22]发现,多种神经营养因子的联合用药治疗噪音引起的耳聋的效果较单一用药效果要好。

4 结语

近年来,随着军事活动的频率增加,爆震性耳聋的发生率也在不断提高,给个人和社会带来了沉重的负担。目前,我们已经知道多种噪音引起细胞死亡的途径和其他环境因素介导的听力损失,如氨基糖苷类抗生素、化疗药物和衰老过程。爆震性耳聋的干预可通过抑制氧自由基形成、维持耳蜗血流、恢复细胞和神经元钙平衡、抑制钙依赖磷酸酶激活或抑制噪音后 7~10 d 出现的氧自由基形成而实现。多种干预药物具备预防听力损伤的作用,如抗氧化剂、血管舒张剂、神经营养因子等。最有效的方式可能是通过靶向干预早期分子过程,以维持细胞相对“正常”的生理状态。尽管临床前试验研究对确定最有效的联合用药是必需的,我们目前还是可以利用已知的安全药物进行系统的临床试验,以寻找爆震性耳聋的有效治疗方法。

参考文献

- 1 孙鹏晖,薛希昀.爆震性耳聋的研究进展[J].医学综述,2012,18(11):1701-1703.
- 2 Yankaskas K. Prelude: Noise-induced tinnitus and hearing loss in the military[J]. Hearing Research, 2012, 295(1): 3-8.
- 3 刘晓勇,金佳纯,黄永顺,等.2006~2013 年广东省新发职业性耳鼻喉口腔疾病分布特征分析[J].中国职业医学,2014,(5): 540-543.
- 4 王伟红,王明选,彭艳,等.某战区炮兵耳防护情况调查与分析[J].人民军医,2014,57(12):1309-1310.
- 5 Helfer TM, Canham-Chervak M, Canada S, et al. Epidemiology of hearing impairment and noise-induced hearing injury among U. S. military personnel[J]. 1, 2003-2005. Am J Prev Med, 2010, 38(Suppl): S71-S77.
- 6 VA. Annual Benefits Report. Fiscal Year 2010[M]. United States.

Department of Veterans Affairs, 2010; S47 – S48.

7 黄选兆,汪吉宝. 实用耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:141.

8 Mayorga MA. The pathology of primary blast overpressure injury[J]. Toxicology, 1997, 121(1): 17 – 28.

9 张贤芬,于黎明. DPOAE 增长曲线在中耳和耳蜗病变中的应用[J]. 国外医学耳鼻咽喉科分册, 2005, 29(6): 350 – 351.

10 Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, et al. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss[J]. Ear & Hearing, 2006, 27(1): 1 – 19.

11 Ewert DL, Lu J, Wei L, et al. Antioxidant treatment reduces blast-induced cochlear damage and hearing loss[J]. Hear Res, 2012, 285(1 – 2): 29 – 39.

12 葛振民,马 枢,贾晓青,等. N-乙酰半胱氨酸对噪声性聋的预防作用研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,22(25): 1040 – 1041.

13 James AL, Burton MJ. Betahistine for Menière’s disease or syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2001, (1): CD001873.

14 Tan J, Peng H. Clinical analysis of Ginkgo biloba injection combined with traditional therapy in treatment of explosive deafness[J]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi, 2015, 33(4): 279 – 281.

15 Abaamrane L, Raffin F, Gal M, et al. Long-term administration of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs[J]. Hear Res, 2009, 247(2): 137 – 145.

16 姜 山,李玉超. 超短波联合高压氧治疗爆震性聋疗效观察[J]. 人民军医, 2016, 59(6): 600 – 601.

17 Yamasoba T, Pourbakht A, Sakamoto T, et al. Ebselen prevents noise-induced excitotoxicity and temporary threshold shift[J]. Neuroscience Letters, 2005, 380(3): 234 – 238.

18 Wang J, Ding D, Shulman A, et al. Leupeptin protects sensory hair cells from acoustic trauma[J]. Neuroreport, 1999, 10(4): 811 – 816.

19 Minami SB, Yamashita D, Schacht J, et al. Calcineurin activation contributes to noise-induced hearing loss[J]. J Neuroscience Res, 2004, 78(3): 383 – 392.

20 Hong W, Yuan G, Prabhakar NR, et al. Secretion of brain-derived neurotrophic factor from PC12 cells in response to oxidative stress requires autocrine dopamine signaling[J]. J Neurochemistry, 2006, 96(3): 694 – 705.

21 Zhai SQ, Wang DJ, Wang JL, et al. Basic fibroblast growth factor protects auditory neurons and hair cells from glutamate neurotoxicity and noise exposure[J]. Acta Oto-Laryngologica, 2004, 124(2): 124 – 129.

22 翟所强,于 宁,朱玉华,等. 神经生长因子治疗爆震性耳聋的临床观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(4): 20 – 21.

[收稿日期 2017 – 12 – 19][本文编辑 谭 毅 韦 颖]

新进展综述

床旁超声在重症医学中的临床应用概况

黄冬妹(综述), 韩 林(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院重症医学科
作者简介: 黄冬妹(1987 –),女,医学硕士,住院医师,研究方向:重症医学科。E-mail: dongmei_1002@163.com
通讯作者: 韩 林(1974 –),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:重症医学科。E-mail: xhan0507@sina.com

【摘要】 床旁超声是近年来在重症医学科广泛开展的检查评估手段,随着人们对超声及疾病病理生理状态的深入理解,其在重症医学科中的应用范围正在扩大,相关的操作流程也在逐渐完善,使重症医师对疾病的评估及诊治更加及时、全面。该文就床旁超声在重症医学中的应用进展作一综述,为临床医师提供新思路。

【关键词】 超声; 重症医学; 研究进展

【中图分类号】 R 455.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674 – 3806(2017)07 – 0710 – 03
doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2017.07.37

The progress of applying bedside ultrasound in ICU HUANG Dong-mei, HAN Lin. Department of Intensive Care Unit, the People’s Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Bedside ultrasound is an important examination in an intensive care unit(ICU). It is widely used with intensivists more understanding of the relationship between ultrasound and the physiology of related diseases. Bedside ultrasound can help the intensivists to evaluate diseases more promptly and comprehensively. In this paper, we review the progress of applying bedside ultrasound in ICU.

【Key words】 Ultrasound; Critical care medicine; Research progress