

脉冲噪声损伤听觉系统的药物预防研究

刘长春¹, 王晓云¹, 李琦¹, X Y Zheng², D Henderson², S L Mcfadden², N Hight², D L Ding²

(1. 山东省劳动卫生职业病防治研究所, 山东 济南 250062; 2. USA 14214-3007 Center for Hearing and Deafness State University of New York at Buffalo)

摘要: 目的 研究在脉冲噪声环境下药物 R-N₆-phenylisopropyladenosine (R-PIA) 对听觉系统损伤的预防作用。方法 6 只美洲灰鼠 (chinchillas) 在暴露于 100 个 150dB (peak, SPL) 脉冲噪声前 2 小时在其右耳用药 (R-PIA) (0.1mmol/L 30^μl)。脉冲噪声是模拟 M-16 来福枪而成。结果 用 R-PIA 药物的右耳其暂时性阈移 (TTS) 和永久性阈移 (PTS) 比不用药以及仅用生理盐水的左耳少 [10~20 (dB)]。其用药右耳的毛细胞缺失率明显比左耳少。结论 R-PIA 可有效地预防听觉系统遭受脉冲噪声危害。

关键词: 脉冲噪声; 听力损失; 预防; R-N₆-Phenylisopropyladenosine

中图分类号: R135; R764.4; TB533 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2000)03-0132-03

Study on the prevention effect of pretreatment of drug on hearing injury by impulse noise

LIU Chang-chun¹, WANG Xiao-yun¹, LI Qi¹, X Y Zheng², D Henderson², S L Mcfadden², N Hight², D L Ding²

(1. Shandong Institute of Labor Hygiene and Occupational Medicine, Jinan 250062 China; 2. USA 14214-3007 Center for Hearing and Deafness State University of New York at Buffalo)

Abstract: **Objective** To study the prevention effect of pretreatment of R-N₆-Phenylisopropyladenosine (R-PIA) on hearing injury by impulse noise. **Methods** 6 chinchillas were pre-treated with R-PIA (0.1mmol/L 30^μl, drop into ears) 2 hours before exposure to 100 impulses at 150dB peak SPL. The impulses were mimicked the waveform of an M-16 rifle fire. **Results** The treated with R-PIA pre-treated ears showed less (10~20dB) temporary and permanent hearing loss (TTS and PTS), as well as fewer missing of hair cells compared to the control ears. **Conclusion** R-PIA is effective in preventing hearing loss and hair cell loss associated with exposure to impulse noise.

Key words: Impulse noise; Hearing loss; Prevention; R-N₆-Phenylisopropyladenosine

工农业生产和部队中存在大量脉冲噪声, 对听觉系统危害相当严重。目前国内外尚无明显有效的方法对噪声性耳聋进行医治, 因而用药物进行预防成为各国学者研究的热点, 也是我国当前亟待解决的重要课题。为此, 我们将 R-N₆-Phenylisopropyladenosine (R-PIA) 药物 (属腺苷类药物, 见 Sigma Chemicals) 用于动物, 研究其对高强度脉冲噪声危害的预防作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象及有关外科手术

6 只体质量 450~600g 听力正常的美州灰鼠作为实验对象, 首先用 Ketamine (35mg/kg) 和 Acepromazine (0.5mg/kg) 的混合液对动物进行麻醉, 然后将两个电极植入下丘, 用以测量左右耳的诱发电位。另

一电极植入硬脑膜下部作为地极。两星期后, 在上述麻醉情况下暴露左右听泡, 将 30^μl 0.1mmol/L 的 R-PIA 渗入生理盐水中滴入右圆窗, 将同样数量的生理盐水滴入左圆窗。然后密封左右耳。待 2 小时后动物左右耳诱发电位的平均值便是暴露前左右耳的听力阈值。

1.2 噪声暴露

动物清醒后首先测左右耳的听力阈值, 然后暴露在脉冲噪声中。暴露时用一个类似马笼头的装置将动物的头固定在事先标定好的声场中^[1], 脉冲噪声是模拟 M-16A 来福枪^[2]发出的。共 50 对, 每次持续 50ms, 每一对声响中间间隔 1 000ms。脉冲噪声的峰值声压级为 150dB SPL。

1.3 诱发电位测量

测试在隔声室内进行。刺激声是由 10ms 的纯音组成 (2ms 上升/下降)。频率为 0.5~16kHz 的倍频程, 每秒 20 次。发声的扬声器 (realistic 401/97) 距离耳廓 9cm, 测一只耳时, 将另一只耳用耳塞塞住 (可产生 20~30dB 衰减) 以免听力受另外耳的干扰。

从电极取得的电信号放大 2 000 倍进入计算机。

收稿日期: 1999-10-13; 修回日期: 2000-02-24

作者简介: 刘长春 (1942—), 男, 山东禹城人, 研究员, 博士生导师, 主要从事劳动卫生职业病防治研究工作, 曾 3 次在芬兰、加拿大和美国作为高级访问学者进行劳动卫生专业合作研究。

本研究论文参加了 1999 年在美国奥兰多召开的美国听力和耳科年会 (ARO, 论文编号: 7011796)。

刺激强度以 5dB 为一档。分析储存的波形确定阈值, 清晰偏差的波形和更低强度的无偏差波形之间的值即为阈值, 阈值用 dB 表示 (参考声压为 $20\mu\text{Pa}$)。例如, 假设在 -5dB 时有清晰的偏差波形, 而在 -10dB 强度时波形无任何偏差, 阈值应定为 -7.5dB。阈值的测量在用药 (R-PIA) 后噪声暴露前进行, 以及在噪声暴露后的 15 分钟和 1、2、3、4、7 和 20 天进行。

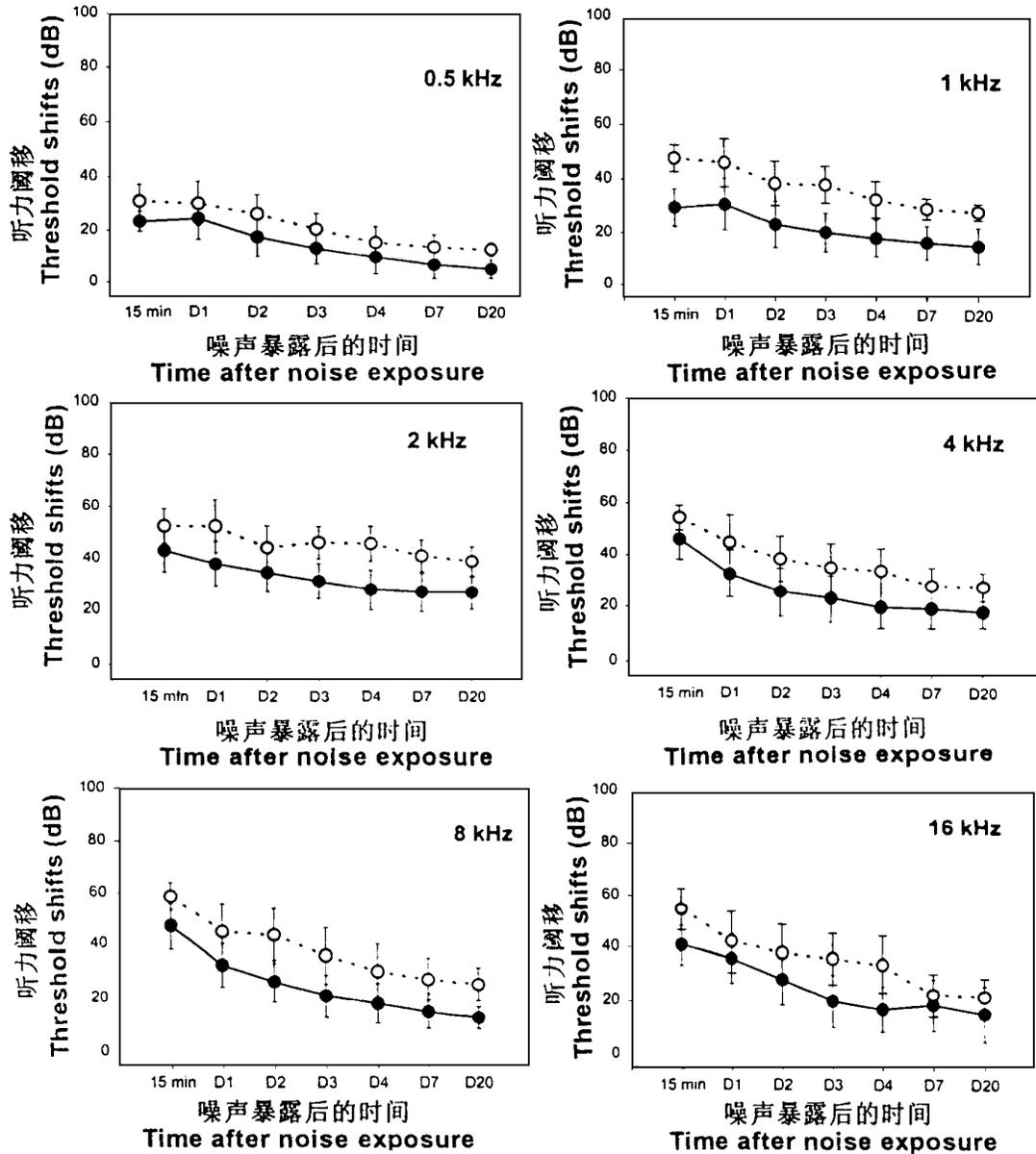
1.4 组织病理学检查

噪声暴露后第 20 天处死动物, 立即取出听泡, 打开圆窗和椭圆窗, 在耳蜗顶部钻一小孔, 将 2.5ml

0.2mol/L 的琥珀酸钠、2.5ml 0.2mol/L PBS (pH7.6) 和 5ml 质量分数 0.1% 的四硝基四唑注入其中, 在 37°C 温度下在这些溶液中浸泡 45 分钟, 这时有毛细细胞的地方细胞质呈深蓝色, 毛细细胞缺失的部位无深蓝色出现。用 PBS 对耳蜗冲洗后用 10% 的福尔马林将耳蜗固定 24 小时。然后将基底膜制成铺片, 在显微镜下计算毛细细胞的缺失率。

2 结果

测试结果, 噪声暴露前右耳 (用药耳 R-PIA) 和左耳听力正常, 左右耳之间差异无显著意义 (图 1)。



●—R-PIA (n=6), ○—对照组 (n=6)

图 1 表明, 在所有频率范围内 (0.5 ~ 16kHz), 从噪声暴露后 15 分钟到 1, 2, 3, 4, 7 和 20 天内, 左右耳均显示 10dB 以上的差异有显著意义, 即用药右耳的听力损失大大低于不用药的左耳。更为有意义的是在第 20 天右耳的永久性阈移 (PTS) 比左耳小 8 ~ 13dB, 上述差别 0.5 ~ 8kHz 频段内 $P < 0.05$ 。这表明 R-PIA 对脉冲噪声的致聋危害有明显的预防和保护作用。

毛细胞缺失率检查结果也显示右耳外毛细胞和内毛细胞的缺失率明显低于左耳。这再次显示 R-PIA 对听觉系统在脉冲噪声环境下致病的预防作用。

3 讨论

以往研究表明, 在噪声污染情况下, 耳蜗内会产生大量活性氧化物 (reactive oxygen species, ROS), 这种活性氧化物进而导致毛细胞死亡^[3~5]。与此同时, 听觉系统接触噪声时, 耳蜗组织里的酶的含量也增高, 这些酶有缓解和清除活性氧化物的功能。因此组织中 ROS 的量是由新产生的 ROS 的量和清除 ROS 的防御功能所决定的^[6]。脉冲噪声对听觉系统的损伤, 除造成传统的代谢损伤外, 同时产生机械损伤, 两者均导致大量的 ROS 产生。当在噪声暴露前在耳蜗内使用 R-PIA, 可大大加强酶的抗氧化能力和清除 ROS 的能力。同时使用 R-PIA 也促进听觉系统的微循环功

能, 阻止谷氨酸盐的合成以及促进谷胱甘肽的生成, 减轻了噪声造成的毛细胞的破坏。

4 结论

在动物接触脉冲噪声前使用 R-PIA 药物可以通过增强组织内酶的活动能力以清除由于噪声产生的过氧化物 (ROS), 并通过改善听觉系统的微循环、阻止谷氨酸盐的合成以及促进谷胱甘肽的生成而使毛细胞得以保护, 并减轻或消除听力损失, 从而预防听觉系统遭受脉冲噪声危害。至于给药途径、剂量、观察指标等尚需在实践中进一步观察。

参考文献:

- [1] Blakeslee E A, et al. Asymptotic threshold shift in chinchillas exposed to impulse noise [J]. J Acoust Soc Am 1978, 68: 876.
- [2] Price G R. Relative hazard of weapons impulses [J]. J Acoust Soc Am, 1983, 73: 556.
- [3] Liu Z. Experimental study on the mechanism of free radical in blast trauma induced hearing loss. Chin J Otorhinolaryngol, 1992, 27: 24.
- [4] Yamane H, et al. The emergence of free radicals after a acoustic trauma and strial blood flow [J]. Acta Otolaryngol (stockh), Suppl, 1995, 519: 87.
- [5] Hu B H, et al. R-N₆-phenylisopropyladenosine attenuates noise-induced hearing loss in the Chinchilla [J]. Hearing Research, 1997, 113: 198.
- [6] Manggirwar S B, et al. Adenosine acts as an endogenous activator of the cellular antioxidant defense system [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994, 201: 508.

· 事故调查 ·

一起急性硫化氢中毒死亡事故调查

陆永振, 孙国祥, 沈云庆

(江苏省常熟市卫生防疫站 215500)

1998年10月1日下午1时许, 江苏常熟某厂污水池, 1名工人下池清扫中毒, 2名工人相继下池救人时, 发生硫化氢中毒, 造成3人死亡。

事故经过: 10月1日下午1时45分, 污水池中的污水已经抽干, 剩下的均为污泥。污水处理组的临时工徐某(女, 44岁, 无任何个人防护)自人工架设的铝合金梯下池清扫, 约5分钟, 见徐某趴伏于池底。宋某(男, 49岁)和周某(男, 50岁)相继下池救护, 均昏倒在池内。随即有人拨打110报警和向消防队求救, 3分钟后110民警赶到现场, 因无防护,

未能下池救人, 随后消防队员赶到, 在携带供氧式防护面具后下池救人, 急送市第二医院, 3人终因抢救无效死亡。

现场调查: 该厂主要生产由原丝经染丝后织造成码布(为阻燃布)。全厂的生产性污水及生活性污水经污水处理设备无害化处理后, 经沉淀池逐步沉淀后再排放。本次发生中毒的沉淀池, 深约4米, 长宽均为3米左右, 池上方有约1米见方的孔, 且平时有盖盖好。事故发生的第二天上午在抽干污水后, 经通风排气, 佩戴供氧式防毒面具下池测定, 测得硫化氢浓度为15~20mg/m³, 仍超过国家卫生标准(10mg/m³); 一氧化碳浓度为0.06mg/m³, 二氧化碳浓度为0.08mg/m³。

中毒原因与建议: 现场经常熟市卫生防疫站监测, 证实有硫化氢存在且超标, 从而推断中毒系硫化氢所致, 违反安全操作规程, 是导致中毒的主要原因。污水池清扫, 按操作规程10月1日抽污水、再灌清水、再抽干、通风, 第二天下午才可下池清扫, 而这次他们急于求成, 当天就下池清扫, 严重违反了安全操作规程。为防止中毒事故再次发生, 建议厂领导强化企业管理, 以血的教训为戒, 增加通风设施和个人防护用品配备与应用, 严格按照安全操作规程进行操作, 加强健康监护工作, 增强职工的自我保护意识。

收稿日期: 1998-10-20; 修回日期: 1998-12-08