

甲硫氨酸预防听功能噪声损害的作用分析

葛振民, 马 枢, 贾晓青

(解放军第 404 医院 耳鼻咽喉科, 山东 威海 264200)

摘 要: **目的** 探讨口服甲硫氨酸对听功能噪声损害的预防作用。**方法** 选择某部健康男性军人 203 例作为受试者, 随机分为甲硫氨酸组 (113 例) 和对照组 (90 例), 噪声暴露前两组分别给予口服甲硫氨酸片和等量安慰剂, 1 500 mg/d, 两组均连续给药 3 d。两组受试者噪声暴露前、后均行纯音测听、听性脑干反应测听 (ABR) 检查, 对检查结果进行统计学分析。**结果** 所有受试者噪声暴露前后听力均有改变, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 噪声暴露前口服甲硫氨酸片能有效减轻暴露后噪声性听功能损害的发生。

关 键 词: 甲硫氨酸; 听功能损害; 听阈

中图分类号: R764. 43 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2015)02-0150-03

Protective effect of D-methionine on noise-induced hearing impairment

GE Zhen-min, MA Shu, JIA Xiao-qing

(Department of Otolaryngology, the 404th Hospital of PLA, Weihai 264200, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the protective effect of oral D-methionine on noise-induced hearing impairment. **Methods** 203 volunteers were recruited and randomly divided into experimental group ($n = 113$) and control group ($n = 90$). The subjects of the experimental group received oral administration of D-methionine tablets (1500 mg/d for 3 days) and placebo in the control group before noise exposure. Before and after noise exposure, pure tone audiometry and auditory brainstem response audiometry (ABR) were performed and recorded in all subjects. Statistical analysis was carried out on the data obtained from both groups. **Results** Changes of hearing in both groups were observed after noise exposure. However, the differences of changes between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** D-methionine has prominent protective effect on noise-induced hearing impairment.

Key words: D-methionine; Hearing impairment; Hearing threshold

噪声性耳聋 (noise-induced hearing loss, NIHL) 是指生产、生活以及军事活动中因接触噪声刺激所引起的听功能损害, 表现为感音神经性听力减退, 在世界范围内都是一个重要的公共健康问题。大量的研究与观察发现氧应激是导致耳蜗毛细胞死亡引起噪声性听功能损害发生的重要机制^[1], 而且动物实验也已经证实抗氧化剂对噪声性听功能损害具有明确的保护作用^[2-3]。本研究旨在探讨口服甲硫氨酸片对听功能噪声损害的保护作用。

1 对象与方法

1.1 对象与分组

选择某部健康男性军人 203 例作为受试者, 随

机分为甲硫氨酸组 113 例和对照组 90 例, 两组受试者年龄在 19 ~ 35 岁, 平均 (21.5 ± 7.2) 岁, 既往均无明确噪声接触史, 无听力减退、耳部疾病或其它影响听力的疾病 (如: 高血压、糖尿病、耳毒性药物使用等) 病史。

1.2 方法

两组受试者于噪声接触 (自动武器实弹射击训练) 前 3 d 分别给予口服甲硫氨酸片和安慰剂。甲硫氨酸组给予甲硫氨酸片 (成都利尔药业有限公司, $0.25\text{ g} \times 36$ 片/盒), 1 500 mg/d; 对照组给予等量安慰剂, 两组均连续给药 3 d。噪声接触前、后 1、7 d 分别行纯音测听、听性脑干反应测听 (ABR) 检查。

1.2.1 纯音测听 由同一名检查者按 GB 规定的测试方法, 对每位受试者进行 0.5、1.0、2.0、4.0 kHz 频率的常规纯音测听。仪器采用丹麦生产的 Mad-senOB 922 型临床听力计, 测试在环境噪声 $< 25\text{ dB}$

作者简介: 葛振民, 男, 硕士研究生, 主治医师。
通信作者: 葛振民, Email: gezmin@163.com

专用隔声室内进行。

1.2.2 听性脑干反应测听(ABR) ABR 测试仪器选用日本光电诱发电位仪。测试在隔声屏蔽室进行,记录电极置于颅顶,参考电极置同侧乳突处,前额发际接地。短声刺激,带通滤波 0.1~3 kHz,分析时间 10 ms,叠加 1 000 次。刺激强度从 70 dBnHL 开始,以 10 dBnHL 级依次递减,以能引出可重复记录到波 V 的最小声强作为 ABR 波 V 阈值。测试指标:① I-V 波间期(I-V IPL);② 波 V 阈值。

1.3 统计学处理

所有检测结果使用 SPSS 11.0 软件进行统计学处理。采用配对 *t* 检验分析同组实验前后差异,*t* 检验分析组间差异。

2 结果

两组受试者噪声暴露前、暴露后 1、7 d 听阈(HL),听性脑干反应 I-V 波间期(ABR I-V IPL)结果见表 1。由附表可见:两组间比较,噪声暴露前听阈、听性脑干反应 I-V 波间期在两组之间无显著差异($P>0.05$),但两组之间在噪声暴露后 1 d 存在非常显著的差异($P<0.01$)、7 d 存在显著的差异($P<0.05$);两组组内与各自噪声暴露前相比较,听阈、听性脑干反应 I-V 波间期,在噪声暴露后 1 d 甲硫氨酸组存在显著的差异($P<0.05$)、对照组存在非常显著的差异($P<0.01$),在噪声暴露后 7 d 甲硫氨酸组无显著的差异($P>0.05$)、对照组存在显著的差异($P<0.05$)。

表 1 两组受试者噪声暴露前、后听力检测结果比较表($\bar{x}\pm s$)

指标	暴露前			暴露后 1 d			暴露后 7 d		
	甲硫氨酸组	对照组	<i>t</i>	甲硫氨酸组	对照组	<i>t</i>	甲硫氨酸组	对照组	<i>t</i>
HL(dB)	25.3±7.4	25.5±7.3 [△]	1.435	33.8±8.3 [▲]	45.8±7.9 [▲]	2.814	26.1±7.5 [△]	29.8±8.1 [▲]	2.142
I-V IPL(ms)	3.72±0.21	3.71±0.22 [△]	1.287	3.99±0.36 [▲]	4.45±0.37 [▲]	2.782	3.82±0.25 [△]	3.85±0.34 [▲]	2.073

注:暴露前、后两组间相比较,[△] $P>0.05$;[▲] $P<0.05$

3 讨论

噪声暴露后多种机制参与噪声性听功能损害的发生,包括耳蜗血流减少、谷氨酸的兴奋毒性、钙离子平衡改变及氧应激的产生等^[4],主要表现为听敏度下降和听阈改变。耳蜗是一个代谢活跃的器官,在正常代谢情况下可产生多种活性氧,浓度相对较低,作为信号分子参与细胞分裂、迁移和收缩。噪声暴露引起耳蜗血流的剧烈变化和高代谢活动,产生过多的活性氧和活性氮等自由基,超过了细胞抗氧化系统的清除能力,蓄积的活性氧和活性氮等自由基损害 DNA、脂质和蛋白质,从而引起耳蜗细胞的坏死或凋亡^[5-6]。大量的研究发现氧应激是导致耳蜗毛细胞死亡引起噪声性听功能损害发生的重要机制^[1]。同时,许多研究已经证实使用抗氧化剂能够调节耳蜗抗氧化状态,减轻噪声性聋和耳蜗毛细胞损伤,具有保护听力的作用^[4,7-8],进一步说明了氧应激在噪声性听功能损害发生中的作用,也提示在人类使用抗氧化剂能够有效预防噪声性听功能损害。本研究主要探讨口服甲硫氨酸片对听功能噪声损害的预防作用。

甲硫氨酸片为氨基酸类药,是体内胆碱生物合成的甲基供体,释放出活性甲基,阻断自由基的连锁反应,保护抗氧化酶的活性,同时还能够增加还原型谷胱甘肽的活性,增加机体抗氧化能力,通过抗氧化机制可发挥预防噪声性听功能损害的作用。

动物实验已经证实抗氧化剂甲硫氨酸对噪声、顺铂和氨基糖苷类药物引起的听力减退具有保护作用。Kopke 等^[9]利用沙鼠研究发现噪声暴露前、后或暴露后 7 h 静脉使用甲硫氨酸可减轻永久性阈移和耳蜗外毛细胞死亡。许多研究者应用小鼠、豚鼠也得到了相同的结果。本研究发现噪声暴露前 3 d 给予甲硫氨酸片 1 500 mg/d,能有效减轻噪声暴露对听力的损伤,而且噪声暴露后 7 d,甲硫氨酸组内以及与对照组之间仍有显著差异,提示甲硫氨酸对听力的保护作用在停止用药后仍可持续一段时间,与 Alexamder 等^[10]利用沙鼠的实验研究结论相一致。我们推测甲硫氨酸通过直接清除自由基,保持过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶、超氧化物歧化酶的水平,阻止耳蜗细胞凋亡,预防噪声性耳聋的发生。

我们前期的研究已经证实作为还原型谷胱甘肽补充物前体 N-乙酰半胱氨酸能够减轻噪声对听力的损害^[8],临床验证了还原型谷胱甘肽参与噪声性

暂时性阈移主要的细胞内抗氧化途径。Yamasoba 等^[11]研究发现噪声暴露能够改变耳蜗还原型和氧化型谷胱甘肽的比例,氧化型谷胱甘肽增加,还原型谷胱甘肽减少,而前者参与活性氧引起的耳蜗细胞损害。Campbell 等^[12]研究证实甲硫氨酸能减轻顺铂引起的谷胱甘肽还原酶活性降低,预防顺铂对听力的损伤。本研究发现预服甲硫氨酸片在噪声暴露后7天仍具有听力保护作用,推测甲硫氨酸通过后期修饰,硫化为半胱氨酸的中间物腺苷甲硫氨酸,增加还原型谷胱甘肽水平发挥抗氧化作用,从而减轻噪声对听力的损伤。

目前,甲硫氨酸已经安全的应用于人类的营养研究、肿瘤成像,近期在接受放疗和顺铂化疗的头颈部肿瘤患者中开展了一期临床试验^[13]。几种抗氧化剂也已经开始了预防噪声性听功能损害的临床试验,包括:甲硫氨酸,维生素A、C、E和镁剂,N-乙酰半胱氨酸以及依布硒^[11]。本研究证实了仅在噪声暴露前应用甲硫氨酸具有有效的听力保护作用,因此,当进入超过现有听力防护装置防护能力的噪声场所前口服甲硫氨酸片作为耳保护剂可减轻噪声性听功能损害,但噪声暴露前口服甲硫氨酸预防噪声性听功能损害的最佳使用时机还需要进一步的研究。

参考文献:

- [1] Henderson D, Bielefeld E. C, Harris K. C, et al. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss[J]. *Ear Hear*, 2006, 27(1):1-19.
- [2] Alagic Z, Goniny M, Canlon B. Protection against acoustic trauma by direct application of D-methionine to the inner ear [J]. *Acta Otolaryngol*, 2011, 131(8):802-808.
- [3] Prell L, Johnson A, Lindblad A, et al. Increased vitamin plasma

levels in Swedish military personnel treated with nutrients prior to automatic weapon training [J]. *Noise Health*, 2011, 13(55): 432-443.

- [4] Oishi I N, Schacht J. Emerging treatments for noise-induced hearing loss [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2011, 16(2):235-245.
- [5] Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 884(1):19-40.
- [6] 李泽文,龚树生,何源萍,等. 微量元素硒对噪声性聋防护作用的实验研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2010, 16(6): 409-414.
- [7] 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, 25(22): 1040-1041.
- [8] Rewerska A, Pawelczyk M, Raukowska E, et al. Evaluating D-methionine dose to attenuate oxidative stress-mediated hearing loss following overexposure to noise [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(4):1513-1520.
- [9] Kopke RD, Coleman JK, Liu J, et al. Candidate's thesis: Enhancing intrinsic cochlear stress defenses to reduce noise-induced hearing loss [J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(9):1515-1532.
- [10] Alexander D, Claussen, D, Aniel J, et al. D-methionine pre-loading reduces both noise-induced permanent threshold shift and outer hair cell loss in the chinchilla [J]. *Int J Audiol*, 2013, 52(12):801-807.
- [11] Yamasoba T, Harris C, Shoji F, et al. Influence of intense sound exposure on glutathione synthesis in the cochlea [J]. *Brain Res*, 1998, 804:72-78.
- [12] Campbell K, Claussen A, Meech R et al D-Methionine (Dmet) significantly rescues noise-induced hearing loss: timing studies [J]. *Hear Res*, 2011, 282:138-144.
- [13] Hamstra D, Eisbruch A, Naidu M. et al. Pharmacokinetic analysis and phase 1 study of MRX-1024 in patients treated with radiation therapy with or without cisplatin for head and neck cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(9):2666-2676.

(修回日期:2014-10-01)