

# 突发感音神经性聋患者血清钙卫蛋白和清蛋白表达水平及其与预后的相关性研究

张社江, 吴琼芳, 梁佳, 王团 (邯郸市眼科医院/邯郸市第三医院耳鼻喉科, 河北邯郸 056002)

**摘要:**目的 分析突发感音神经性聋(sudden sensorineural hearing loss, SSNHL)患者血清钙卫蛋白(calprotectin, Cal)、清蛋白(albumin, Alb)水平变化及其与预后的相关性。方法 前瞻性选取2020年1月~2022年1月邯郸市眼科医院收治的157例SSNHL患者为SSNHL组,其中32例轻度听力损失、68例中度听力损失、40例重度听力损失和17例极重度听力损失,根据10天后临床疗效分为预后不良组59例和预后良好组98例。另选取同期体检健康且听力正常、无耳部病理疾病史的志愿者为对照组,采用ELISA法检测血清Cal水平,溴甲酚绿比色法检测血清Alb水平。Pearson/Spearman相关系数分析SSNHL患者血清Cal和Alb水平与纯音平均听阈(pure tone average, PTA)的相关性,多因素Logistic回归分析SSNHL患者预后不良影响因素,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清Cal和Alb水平对SSNHL患者预后不良的预测价值。结果 SSNHL组血清Cal水平为 $77.74 \pm 18.73$  ng/ml,高于对照组的 $44.79 \pm 20.70$  ng/ml,Alb水平为 $40.46 \pm 3.67$  g/L,低于对照组的 $46.65 \pm 2.25$  g/L,差异有统计学意义( $t = 9.953, 15.463$ ,均 $P < 0.001$ )。轻度、中度、重度和极重度听力损失组血清Cal水平依次升高( $50.19 \pm 11.07, 69.91 \pm 11.29, 85.19 \pm 10.04, 97.18 \pm 18.19$  ng/ml),Alb水平依次降低( $43.53 \pm 2.13, 42.07 \pm 2.55, 37.39 \pm 2.30, 35.42 \pm 1.38$  g/L),差异均有统计学意义( $F = 78.440, 80.650$ ,均 $P < 0.001$ )。Pearson/Spearman相关系数显示,SSNHL患者PTA与血清Cal水平呈正相关( $r = 0.734, P < 0.001$ ),与Alb水平呈负相关( $r = -0.751, P < 0.001$ ),血清Cal与Alb水平呈负相关( $r = -0.548, P < 0.001$ )。多因素Logistic回归分析显示,全聋型、PTA增加、嗜中性粒细胞计数升高、单核细胞计数升高、Cal升高为SSNHL患者预后不良的独立危险因素(OR = 1.035 ~ 1.539,均 $P < 0.05$ ),淋巴细胞计数升高、Alb升高为独立保护因素(OR = 0.377, 0.866,均 $P < 0.05$ )。ROC曲线显示,血清Cal,Alb水平单独和联合预测SSNHL患者预后不良的曲线下面积为0.688, 0.693和0.752,联合预测的曲线下面积大于单独预测,差异有统计学意义( $Z = 2.174, 2.154$ ,均 $P < 0.05$ )。结论 SSNHL患者血清Cal水平升高,Alb水平降低,与SSNHL患者听力损失程度和预后不良有关,可能成为SSNHL患者预后的辅助评估指标。

**关键词:** 突发感音神经性聋; 钙卫蛋白; 清蛋白

中图分类号: R764.437; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2023)01-121-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.023

## Serum Calprotectin and Albumin Expression Levels in Patients with Sudden Sensorineural Deafness and Their Correlation with Prognosis

ZHANG She-jiang, WU Qiong-fang, LIANG Jia, WANG Tuan

(Department of Otolaryngology, The Eye Hospital of Handan City/the Third Hospital of Handan, Hebei Handan 056002, China)

**Abstract: Objective** To analysis the changes of serum calprotectin (Cal) and albumin (Alb) levels in patients with sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) and their correlation with prognosis. **Methods** Prospectively, 157 patients with SSNHL admitted to Handan Eye Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the SSNHL group, including 32 cases of mild hearing loss, 68 cases of moderate hearing loss, 40 cases of severe hearing loss and 17 cases of very severe hearing loss, which were divided into 59 cases in the poor prognosis group and 98 cases in the good prognosis group according to the clinical outcome after 10 days. Volunteers who were physically healthy and had normal hearing and no history of ear pathology were also selected as the control group. Serum Cal levels was measured by ELISA and serum Alb levels by bromocresol green colorimetric method. Pearson/Spearman correlation coefficients were used to analyze the correlation between serum Cal and Alb levels and pure tone average (PTA) in SSNHL patients, factors influencing poor prognosis in SSNHL patients was analyzed by multi-factor logistic regression, and the predictive value of serum Cal and Alb levels on poor prognosis in SSNHL patients was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Serum Cal levels were higher in the SSNHL

基金项目: 邯郸市科学技术研究与发展计划项目(21422083104)。

作者简介: 张社江(1976-),男,本科,副主任医师,研究方向:耳科, E-mail: zhangshejiang@126.com。

group( $77.74 \pm 18.73$  ng/ml) than in the control group ( $44.79 \pm 20.70$  ng/ml), and Alb levels were lower in the SSNHL group( $40.46 \pm 3.67$  g/L) than in the control group( $46.65 \pm 2.25$  g/L), with the differences were statistically significant ( $t = 9.953, 15.463$ , all  $P < 0.001$ ). Serum Cal levels were increased in the mild, moderate, severe and profound hearing loss groups in the following order ( $50.19 \pm 11.07, 69.91 \pm 11.29, 85.19 \pm 10.04, 97.18 \pm 18.19$  ng/ml) and Alb levels were decreased in the following order ( $43.53 \pm 2.13, 42.07 \pm 2.55, 37.39 \pm 2.30, 35.42 \pm 1.38$  g/L), and the differences were statistically significant ( $F = 78.440, 80.650$ , all  $P < 0.001$ ). Pearson/Spearman correlation coefficients showed that PTA were positively correlated with serum Cal levels and negatively correlated with Alb levels in SSNHL patients ( $r = 0.734, -0.751$ , all  $P < 0.001$ ), and serum Cal was negatively correlated with Alb levels ( $r = -0.548$ , all  $P < 0.001$ ). Multi-factor logistic regression analysis showed that total deafness, increased PTA, increased neutrophil count, increased monocyte count and increased Cal were independent risk factors for poor prognosis in SSNHL patients (OR = 1.035 ~ 1.539, all  $P < 0.05$ ), and increased lymphocyte count, increased Alb were independent protective factors (OR = 0.377, 0.866, all  $P < 0.05$ ). The ROC curves showed that the area under the curve for serum Cal and Alb levels alone and in combination to predict poor prognosis in SSNHL patients were 0.688, 0.693 and 0.752, respectively with the area under the curve for the combination being greater than that for the prediction alone, with statistically significant differences ( $Z = 2.174, 2.154$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Elevated serum Cal levels and reduced Alb levels were associated with the degree of hearing loss and poor prognosis in SSNHL patients and may be an adjunctive assessment indicator of prognosis in SSNHL patients.

**Keywords:** sudden sensorineural hearing loss; calprotectin; albumin

突发感音神经性聋(sudden sensorineural hearing loss, SSNHL)是指72h内连续3个频率听力损失 $\geq 30$ dBHL(decibel hearing level, 分贝听力水平)的感音神经性听力损失,虽然恢复率较高,但仍有部分患者会出现不可逆的听力损失,严重影响患者社交生活和心理健康<sup>[1-2]</sup>。因此早期预测SSNHL患者预后至关重要。SSNHL的病因和病理生理机制尚不完全明确,可能与炎症反应、内耳微循环障碍、病毒感染和免疫性疾病等有关<sup>[3]</sup>。钙卫蛋白(calprotectin, Cal)是一种来源于单核细胞和中性粒细胞的含钙蛋白,在炎症和感染时升高,是提示炎症存在的强有力的临床标志物<sup>[4]</sup>。研究表明,Cal在炎症性肠病、系统性红斑狼疮等炎症或自身免疫性疾病中升高<sup>[5-6]</sup>。另有研究报道,肠道Cal与特发性内耳疾病梅尼埃病有关<sup>[7]</sup>。清蛋白(albumin, Alb)是一种来源于肝脏的运输蛋白,在炎症和感染时降低,一直被认为是炎症的生物标志物,近年来越来越多的研究证实Alb在心脑血管疾病的发生发展中发挥重要作用<sup>[8-9]</sup>。多项研究表明,SSNHL的发病机制与心脑血管疾病相似<sup>[10-11]</sup>。但目前关于Cal与SSNHL患者预后的关系尚不明确,本研究就通过检测SSNHL患者血清Cal和Alb水平,探讨二者在判断SSNHL患者预后中的作用,旨在为改善SSNHL患者预后提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 前瞻性选取2020年1月~2022年1月邯郸市眼科医院收治的157例SSNHL患者为SSNHL组,其中男性82例,女性75例;年龄21~82( $47.54 \pm 12.53$ )岁;体质指数18~29( $24.10 \pm 3.63$ ) kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:①符合美国耳

鼻喉科学研究所头颈外科基金会《临床实践指南:突发性听力损失(更新版)》<sup>[1]</sup>SSNHL诊断标准;②单耳听力下降;③年龄 $\geq 18$ 岁;④患者及家属均知情研究。排除标准:①并发偏头痛、梅尼埃病、传导性听力损失、慢性中耳炎、听觉创伤等可能影响SSNHL诊断疾病;②耳科手术史;③先天性遗传聋;④既往心力衰竭、中风患者;⑤近期急性慢性感染;⑥近三周使用免疫抑制剂、抗生素;⑦造血和免疫系统损害;⑧并发严重心肝肾功能损害;⑨恶性肿瘤;⑩复发SSNHL。另选取同期体检健康且听力正常、无耳部病理疾病史的志愿者68例为对照组,其中男性35例,女性33例;年龄22~77( $46.53 \pm 10.82$ )岁;体质指数18~29( $23.64 \pm 3.02$ ) kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 听力计(丹麦麦迪克国际听力公司,型号:SM930);Cal试剂盒(武汉益普生物科技有限公司,编号:MM-2100H1);Alb试剂盒(广州伟伯科技有限公司,编号:A028-1-1);多功能微孔板检测仪(美国伯腾仪器有限公司,型号:Biotek Synergy Mx);全自动生化分析仪(深圳迈瑞医疗电子股份有限公司,型号:BS-360M)。

## 1.3 方法

1.3.1 基线资料:收集SSNHL患者性别、年龄、体质指数、基础疾病、患耳、症状(如耳鸣、晕眩、耳胀)、听力曲线分型(包括低频下降型、高频下降型、平坦下降型、全聋型)<sup>[12]</sup>和血细胞检测参数(包括红细胞比容、红细胞分布宽度、血小板分布宽度、平均血小板体积、血小板计数、白细胞计数、

嗜中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、C反应蛋白)。

1.3.2 生化指标检测: 收集 SSNHL 组入院后次日和对照组体检时空腹静脉血 3ml, 1 500 × g 离心 8min, 取上层血清置于 -80℃ 冰箱中保存待检, 采用酶联免疫吸附法检测血清 Cal 水平, 溴甲酚绿比色法检测血清 Alb 水平。

1.3.3 听力损失评估和分组: SSNHL 患者入院后于标准屏蔽室进行听力损失评估, 采用丹麦麦迪克国际听力 SM930 型听力计分别进行 250Hz, 500, 1 000, 2 000, 3 000, 4 000 和 8 000Hz 的骨导和气导听阈测试, 测量纯音平均听阈 (pure tone average, PTA), PTA (dBHL) 根据每个患者听力受损频率的平均值计算。参考国际听力分级工作组听力损失分级标准<sup>[13]</sup>将 SSNHL 患者分为轻度听力损失组 (20 ~ 40dBHL, n = 32)、中度听力损失组 (41 ~ 60dBHL, n = 68)、重度听力损失组 (61 ~ 80dBHL, n = 40) 和极重度听力损失组 (> 81dBHL, n = 17)。

1.3.4 治疗和预后分组: SSNHL 患者入院后参考《突发性聋诊断和治疗指南 (2015)》<sup>[12]</sup>接受糖皮质激素+血液流变学治疗, 连续治疗 10 天。然后参考《突发性聋诊断和治疗指南 (2015)》<sup>[11]</sup>评价临床疗效, 痊愈: 受损频率听力恢复正常或达健耳水平; 显效: 受损频率听力提高 ≥ dBHL; 有效: 受损频率听力提高 15 ~ 30 dBHL; 无效: 受损频率听力提高 < 15 dBHL。根据患者临床疗效分为预后良好组 (痊愈、显效、有效) 98 例和预后不良组 (无效) 59 例。

1.4 统计学分析 选用 SPSS28.0 统计学软件, 计数资料以 n (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 计量资料先经 S-W 检验, 正态分布以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 t 或 F 检验, 组间两两比较 SNK-q 检验, 偏态分布以 ( $P_{25}, P_{75}$ ) 表示, 采用 U 检验;

Pearson/Spearman 相关系数分析 SSNHL 患者血清 Cal, Alb 水平与 PTA 的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 SSNHL 患者预后不良影响因素; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 Cal, Alb 水平对 SSNHL 患者预后不良的预测价值, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 比较采用 Hanley & McNeil 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SSNHL 组与对照组血清 Cal, Alb 水平比较 SSNHL 组血清 Cal 水平 ( $77.74 \pm 18.73\text{ng/ml}$ ) 高于对照组 ( $44.79 \pm 20.70\text{ng/ml}$ ), 而 Alb 水平 ( $40.46 \pm 3.67\text{g/L}$ ) 低于对照组 ( $46.65 \pm 2.25\text{g/L}$ ), 差异有统计学意义 ( $t = 9.953, 15.463$ , 均  $P < 0.001$ )。

2.2 不同听力损失 SSNHL 患者血清 Cal, Alb 水平比较 轻度、中度、重度、极重度听力损失组血清 Cal 水平依次升高 ( $50.19 \pm 11.07, 69.91 \pm 11.29, 85.19 \pm 10.04$  和  $97.18 \pm 18.19\text{ng/ml}$ ), Alb 水平依次降低 ( $43.53 \pm 2.13, 42.07 \pm 2.55, 37.39 \pm 2.30$  和  $35.42 \pm 1.38\text{g/L}$ ), 差异有统计学意义 ( $F = 78.440, 80.650$ , 均  $P < 0.05$ )。与轻度听力损失组比较, 中度、重度、极重度听力损失组  $t_{\text{cal}} = 8.198, 14.043, 11.257$ ;  $t_{\text{Alb}} = -2.132, -9.344, -14.162$ , 均  $P < 0.05$ 。与中度听力损失组比较, 重度、极重度听力损失组  $t_{\text{cal}} = 7.070, 7.790$ ;  $t_{\text{Alb}} = -9.544, -10.348$ , 均  $P < 0.05$ 。与重度听力损失组比较, 极重度听力损失组  $t_{\text{cal}} = 3.198$ ;  $t_{\text{Alb}} = -3.279$ , 均  $P < 0.05$ 。

2.3 SSNHL 患者血清 Cal, Alb 水平与 PTA 的相关性 见图 1。157 例 SSNHL 患者 PTA 为 30 ~ 97dBHL, 中位数 64.00 (49.00, 86.00) dBHL, Spearman 相关系数显示, SSNHL 患者 PTA 与血清 Cal 水平呈正相关 ( $r = 0.734, P < 0.01$ ), 与 Alb 水平呈负相关 ( $r = -0.751, P < 0.001$ ); Pearson 相关系数显示, SSNHL 患者血清 Cal 与 Alb 水平呈负相关 ( $r = -0.548, P < 0.001$ )。

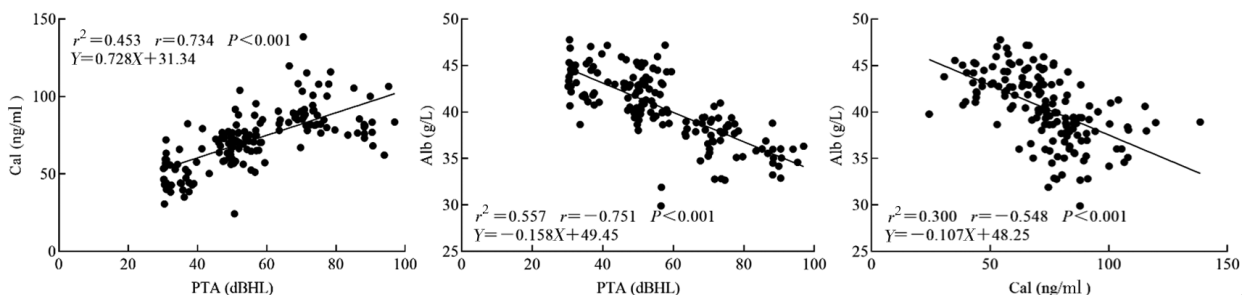


图 1 SSNHL 患者血清 Cal, Alb 水平与 PTA 的线性散点图

2.4 SSNHL 患者预后不良的单因素分析 见表 1。单因素分析显示, 预后不良组全聋型比例和 PTA, NLR, 白细胞计数、嗜中性粒细胞计数、单核细胞

计数、C-反应蛋白、Cal 水平高于预后良好组, 淋巴细胞计数、Alb 水平低于预后良好组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

2.5 SSNHL患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 见表2。以全聋型(赋值:是为“1”,否为“0”)、PTA,白细胞计数、嗜中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、Cal, Alb为自变量,SSNHL患者预后(赋值:预后不良为“1”,预后

良好为“0”)为因变量,多因素 Logistic 回归分析显示,全聋型、PTA增加、嗜中性粒细胞计数升高、单核细胞计数升高、Cal升高为SSNHL患者预后不良的独立危险因素,淋巴细胞计数升高、Alb升高为独立保护因素(均 $P < 0.05$ )。

表1 SSNHL患者预后不良的单因素分析 [ $n$ (%),  $\bar{x} \pm s$ , M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

类别	预后不良组 ( $n = 59$ )	预后良好组 ( $n = 98$ )	$\chi^2/t/z$	$P$	
男/女 ( $n/n$ )	34/25	48/50	1.104	0.293	
年龄 (岁)	49.29 ± 11.70	46.49 ± 12.94	1.359	0.176	
体质指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.81 ± 3.75	24.27 ± 3.57	0.773	0.440	
基础疾病	糖尿病	13 (22.03)	14 (14.29)	1.553	0.213
	高血压	20 (33.90)	29 (29.59)	0.318	0.573
患耳	左耳	30 (50.85)	49 (50.00)		
	右耳	29 (49.15)	49 (50.00)	0.011	0.918
症状	耳鸣	49 (83.05)	85 (86.73)	0.400	0.527
	晕眩	15 (25.42)	33 (33.67)	1.181	0.277
	耳胀	17 (28.81)	25 (25.51)	0.205	0.651
听力曲线分型			12.992	0.005	
	低频下降型	18 (30.51)	33 (33.67)	0.168	0.682
	高频下降型	12 (31.58)	28 (28.57)	1.315	0.252
	平坦下降型	17 (28.81)	35 (35.71)	0.792	0.374
	全聋型	12 (20.34)	3 (3.06)	12.723	< 0.001
PTA (dBHL)	84.00 (61.00,91.00)	58.00 (35.00,73.00)	5.680	< 0.001	
红细胞比容 (%)	40.58 (38.12,43.26)	40.77 (38.72,43.63)	0.334	0.739	
红细胞分布宽度 (%)	13.25 ± 1.22	13.61 ± 1.81	1.505	0.134	
血小板分布宽度 (%)	13.47 ± 1.94	12.86 ± 1.96	1.881	0.062	
平均血小板体积 (fl)	10.67 ± 0.98	10.39 ± 1.14	1.581	0.116	
血小板计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	272.40 ± 60.04	266.95 ± 56.77	0.568	0.571	
白细胞计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	8.95 ± 1.93	8.30 ± 1.65	2.226	0.027	
嗜中性粒细胞计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	5.29 (4.27,6.53)	4.68 (2.67,5.99)	2.448	0.014	
淋巴细胞计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	1.64 (1.33,2.00)	2.09 (1.47,2.61)	3.465	0.001	
单核细胞计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	0.49 (0.27,0.79)	0.40 (0.24,0.55)	3.359	0.001	
C反应蛋白 (mg/L)	4.54 (2.87,8.52)	4.22 (1.68,7.19)	1.205	0.228	
Cal (ng/ml)	81.07 ± 18.46	67.72 ± 17.12	4.595	< 0.001	
Alb (g/L)	38.91 ± 3.30	41.38 ± 3.58	4.312	< 0.001	

2.6 血清 Cal, Alb水平对SSNHL患者预后不良的预测价值 见表3和图2。ROC曲线显示,血清 Cal, Alb水平联合预测SSNHL患者预后不良的AUC大于血清 Cal, Alb水平单独预测,差异均有统计学意义( $Z = 2.174, 2.154, P = 0.030, 0.042$ )。

### 3 讨论

听力下降是全世界范围内最常见的感官残疾,2021年世界听力报告指出,全球有超过15亿人存在一定程度的听力下降,其中至少4.3亿人需要进

行听力康复干预<sup>[14]</sup>。SSNHL是导致听力下降的常见急症,一般认为睡眠障碍、生活不规律、情绪波动、压力增加、精神紧张等可能是其主要诱因。尽管SSNHL的治疗方法较多,包括局部和全身的激素、抗病毒、高氧压、改善血液流变学药物、抗病毒药物、中耳瘻管修补术等,但由于SSNHL的病因并不明确,缺少高质量的临床研究和循证医学证据,治疗上缺乏针对性,不同患者预后差异较大,因此有必要进一步研究SSNHL相关生物标记物,

为 SSNHL 的防治提供理论依据。

表 2 SSNHL 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

类别	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
全聋型	0.041	0.013	6.698	0.010	1.042	1.016 ~ 1.068
PTA 增加	0.073	0.019	14.570	< 0.001	1.076	1.036 ~ 1.117
白细胞计数升高	0.153	0.136	1.264	0.261	1.166	0.892 ~ 1.523
嗜中性粒细胞计数升高	0.431	0.132	10.655	0.001	1.539	1.188 ~ 1.994
淋巴细胞计数升高	-1.087	0.336	10.443	0.001	0.377	0.174 ~ 0.652
单核细胞计数升高	0.297	0.103	8.373	0.004	1.346	1.101 ~ 1.645
Cal 升高	0.034	0.014	5.749	0.016	1.035	1.006 ~ 1.064
Alb 升高	-0.144	0.068	4.528	0.033	0.866	0.758 ~ 0.989

表 3 血清 Cal, Alb 水平预测 SSNHL 患者预后不良的价值

项目	AUC	95%CI	P	Cut-off	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
Cal	0.688	0.610 ~ 0.760	< 0.001	76.06 ng/ml	61.02	68.37	0.294
Alb	0.693	0.614 ~ 0.764	< 0.001	41.57 g/L	79.66	54.08	0.337
联合	0.752	0.677 ~ 0.817	< 0.001	-	72.88	67.35	0.402

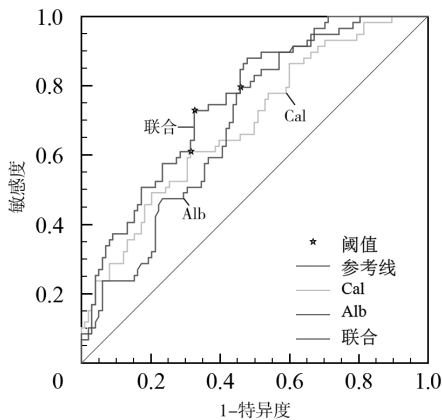


图 2 血清 Cal, Alb 水平预测 SSNHL 患者预后不良的 ROC 曲线

SSNHL 的确切发病机制仍未完全明确, 炎症反应被认为是 SSNHL 发生发展中的重要一环, 并与病毒感染 (引起内耳抗原交叉反应)、内耳微循环障碍 (引起内耳局部组织细胞缺血、缺氧和炎症)、免疫性疾病 (免疫复合物沉积引起内耳血管炎) 等 SSNHL 发病机制密切相关, 炎症因子也能直接通过影响耳蜗血管组织近端螺旋动脉和远端血管纹毛细血管, 破坏毛细血管完整性诱导听力障碍<sup>[15]</sup>。Cal 又称 S100A8/A9, 是由 S100A8 与 S100A9 在  $Ca^{2+}$  依赖方式下形成的异源二聚体, 主要来源于中性粒细胞 (约占 45%), 少量来源于单核/巨噬细胞 (约占 5%), 当中性粒细胞和单核/巨噬细胞附着于血管内皮细胞上时, 能将 Cal 释放到内皮细胞, 由于中性粒细胞和单核/巨噬细胞参与炎症过程, 因此 Cal 也被视为一种炎症标志物<sup>[4]</sup>。近年研

究还表明, 胞外 Cal 能与细胞膜上的受体结合激活核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路, 诱导大量炎症因子表达, 放大炎症反应<sup>[16]</sup>。中性粒细胞作为分泌 Cal 的主要细胞, 研究表明 SSNHL 患者中性粒细胞数量高于正常人群, 可作为 SSNHL 的诊断标志物<sup>[17]</sup>。梅尼埃病也是一种由炎症反应和内耳微循环障碍等因素导致的耳聋, 研究发现肠道 Cal 与梅尼埃病发生有关<sup>[7]</sup>。在本研究中, 我们发现 SSNHL 患者血清 Cal 水平较健康对照组显著升高, 并随着听力损失程度加重而升高, 提示 Cal 与 SSNHL 的严重程度密切相关。内耳是一个具备免疫应答能力的器官, 当病毒感染、内耳微循环障碍、免疫因素等引起炎症时, 内耳免疫系统可增加中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞数量, 以应对内耳损伤<sup>[18]</sup>。而 Cal 主要由中性粒细胞、巨噬细胞等表达, 可能在此过程中被大量产生和释放。本研究进一步发现, SSNHL 患者预后不良风险随着血清 Cal 水平升高而增加, 说明 Cal 与 SSNHL 患者预后不良密切相关。分析是预后不良的 SSNHL 患者炎症反应进一步加重引起 Cal 水平大量表达。本研究中, 预后不良组嗜中性粒细胞计数、单核细胞计数均高于预后良好组, 而反映机体抗炎作用的淋巴细胞计数明显减少, 也证实了这一点。同时 Cal 也参与 NF- $\kappa$ B 信号通路激活, 可能通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路进一步加重内耳损伤。研究表明, NF- $\kappa$ B 信号通路在 SSNHL 过程中被激活, 高压氧治疗抑制 NF- $\kappa$ B 表达能减轻炎症反应, 促进 SSNHL 患者 PTA 恢复<sup>[19]</sup>。

Alb 是人体血浆中的主要蛋白质, 占血浆总蛋白 40% ~ 60%, 不仅能维持机体营养和渗透压, 还兼具抗炎、抗氧化、增强免疫、维持血管内皮功能、抗血栓等多种生理功能<sup>[20]</sup>。Alb 是一种与炎症相关疾病的强有力标志物, 急性期反应和慢性炎症均能影响 Alb 合成, 因此 Alb 通常在急性期时降低<sup>[21-22]</sup>。这与我们发现结果一致, 本研究结果也显示, SSNHL 患者血清 Alb 水平较健康对照组显著降低, 分析是 SSNHL 过程中炎症反应影响了 Alb 合成, 同时 Alb 作为非特异性宿主防御物质, 可能在去除病毒感染后有毒代谢物中大量被消耗。新近研究表明, Alb 在血栓形成、凝血和动脉粥样硬化的病理生理学中发挥积极作用, 即使在正常范围内, 低 Alb 水平也与急性冠脉综合征、中风的发病和死亡风险增加有关<sup>[23-24]</sup>。本研究结果表明, SSNHL 患者血清 Alb 水平随着听力损失程度加重和预后不良而降低, 说明 Alb 与 SSNHL 的严重程度和预后密切相关。分析与 Alb 具备多种生理功能有关: 首先, 内耳血管微血栓形成是内耳微循环障碍的一个重要机制<sup>[25]</sup>。Alb 能抑制血小板聚集和血栓形成, 可能改善内耳微循环障碍。第二, 氧化应激可能是 SSNHL 的一个发病机制<sup>[26]</sup>。Alb 能通过抑制过氧化物酶和自由基发挥抗氧化作用。第三, 内皮功能障碍能通过凝血障碍、炎症等途径与 SSNHL 发生<sup>[27]</sup>。Alb 是内皮细胞凋亡的抑制剂, 还能通过与间质基质的相互作用维持内皮通透性, 保护内皮细胞功能<sup>[28]</sup>。第四, Alb 能维持机体渗透压, 改善循环功能障碍, 从而改善内耳微循环障碍。本研究结果显示, 全聋型和 PTA 增加为 SSNHL 患者预后不良的独立危险因素, 分析是全聋型和高 PTA 反映 SSNHL 患者听力损失程度更严重, 因此预后更差。本研究结果还显示, 嗜中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数也能独立影响 SSNHL 患者预后, 分析与三者均参与内耳免疫应答有关, 嗜中性粒细胞和单核细胞在内耳炎症过程中被大量释放, 并随着病情加重而增加, 因此嗜中性粒细胞计数、单核细胞计数越高 SSNHL 患者预后不良风险越高。淋巴细胞是机体免疫应答功能的重要组成部分, 当淋巴细胞计数降低则反映机体存在细菌感染、炎症反应, 淋巴细胞计数越高反映 SSNHL 患者内耳炎症越轻, 因此预后不良风险更低。本研究中, C-反应蛋白水平与 SSNHL 患者预后无关, 考虑与 SSNHL 是一种低度的炎症疾病有关, C 反应蛋白可能不足以敏感反映其炎症状况。近期一项研究也显示, SSNHL 患者 C 反应蛋白水平仅轻微高于正常人群, 与 SSNHL 患者听力损失程度和疗效无关<sup>[29]</sup>。最后本研究绘制 ROC 曲线发现, 血清 Cal, Alb 水平单独与联合预

测 SSNHL 患者预后不良的 AUC 分别为 0.688, 0.693 和 0.752, 说明血清 Cal, Alb 水平可作为 SSNHL 患者预后不良的辅助预测指标, 且联合检测能提升 SSNHL 患者预后不良的预测价值。

综上所述, SSNHL 患者血清 Cal 水平升高, Alb 水平降低, 与 SSNHL 患者听力损失程度和预后不良有关, 可能成为 SSNHL 患者预后的辅助评估指标。但本研究也存在一定局限性, 首先, 本研究是一项小样本量的单中心研究, 使用了严格的纳入和排除标准, 存在选择偏倚; 其次, 仅检测了 SSNHL 患者治疗前的血清 Cal, Alb 水平, 未进一步动态检测患者血清 Cal, Alb 水平变化; 最后, 随访时间较短。

#### 参考文献:

- [1] CHANDRASEKHAR S S, TSAI DO B S, SCHWARTZ S R, et al. Clinical practice guideline:sudden hearing loss(update)[J]. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2019, 161(suppl1): S1-S45.
- [2] KIM S Y, MIN C, LEE C H, et al. Bidirectional relation between depression and sudden sensorineural hearing loss: Two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 1482.
- [3] 王香香, 刁明芳. 突发性感音神经性聋病因及发病机制研究进展 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 45(6): 360-363, 367.  
WANG Xiangxiang, DIAO Mingfang. Advance in the etiology and pathogenesis of sudden sensorineural hearing loss [J]. *International Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2021, 45(6): 360-363, 367.
- [4] JUKIC A, BAKIRI L, WAGNER E F, et al. Calprotectin: from biomarker to biological function[J]. *Gut*, 2021, 70(10): 1978-1988.
- [5] 张宪波, 刘月皎, 陈云峰. 粪便钙卫蛋白在肠易激综合征和炎症性肠病鉴别诊断中的意义分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 124-127.  
ZHANG Xianbo, LIU Yuejiao, CHEN Yunfeng. Significance of fecal calprotectin in differential diagnosis of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 124-127.
- [6] 杜明, 陶李, 王昱斌, 等. S100A8/A9 和 S100A12 在系统性红斑狼疮患者血清中的表达水平及临床意义 [J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(7): 599-606.  
DU Ming, TAO Li, WANG Yubin, et al. The expression levels and clinical significance of S100A8/A9 and S100A12 in serum of patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Immunological Journal*, 2019, 35(7): 599-606.
- [7] DI BERARDINO F, ZANETTI D, CIUSANI E, et al. Intestinal permeability and Ménière's disease[J]. *American Journal of Otolaryngology*, 2018, 39(2): 153-156.

- [8] LI Jiaqi, IMANO H, YAMAGISHI K, et al. Serum albumin and risks of stroke and its subtypes - the circulatory risk in communities study (CIRCS)[J]. *Circulation Journal*, 2021, 85(4): 385-392.
- [9] YOSHIOKA G, TANAKA A, NISHIHARA K, et al. Prognostic impact of follow-up serum albumin after acute myocardial infarction[J]. *ESC Heart Failure*, 2021, 8(6): 5456-5465.
- [10] LAMMERS M, YOUNG E, WESTERBERG B D, et al. Risk of stroke and myocardial infarction after sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis[J]. *The Laryngoscope*, 2021, 131(6): 1369-1377.
- [11] KHOSRAVIPOUR M, RAJATI F. Sensorineural hearing loss and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 11021.
- [12] 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. 突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(6):443-447.  
Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society of Chinese Medical Association. Guideline of diagnosis and treatment of sudden deafness [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015, 50(6): 443-447.
- [13] STEVENS G, FLAXMAN S, BRUNSKILL E, et al. Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries[J]. *European Journal of Public Health*, 2013, 23(1): 146-152.
- [14] World Health Organization. World report on hearing[R/OL]. Geneva:WHO,2021[2022-04-03]. <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-hearing>.
- [15] 刘宇超, 尹时华. 炎症因子及其相关信号通路在内耳疾病中的研究进展 [J]. *中华耳科学杂志*, 2021, 19(3): 506-510.  
LIU Yuchao, YIN Shihua. Research progress regarding inflammatory factors and their signaling pathways in inner ear diseases [J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2021, 19(3): 506-510.
- [16] JOHNSTONE K F, WEI Yuping, BITTNER-EDDY P D, et al. Calprotectin (S100A8/A9) is an innate immune effector in experimental periodontitis[J]. *Infection and Immunity*, 2021, 89(10): e0012221.
- [17] YILDIZ S, ZER T S. Vascular occlusion role in the etiopathogenesis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: risk analysis with hematological parameters[J]. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan*, 2020, 30(6): 606-610.
- [18] RAI V, WOOD M B, FENG H, et al. The immune response after noise damage in the cochlea is characterized by a heterogeneous mix of adaptive and innate immune cells[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 15167.
- [19] LIU Xuehua, LIANG Fang, JIA Xingyuan, et al. Hyperbaric oxygen treatment improves hearing level via attenuating TLR4/NF- $\kappa$ B mediated inflammation in sudden sensorineural hearing loss patients[J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2020, 33(5): 331-337.
- [20] CHEN C B, HAMMO B, BARRY J, et al. Overview of albumin physiology and its role in pediatric diseases[J]. *Current Gastroenterology Reports*, 2021, 23(8): 11.
- [21] 闫美田, 郑雨桐, 孙艳美, 等. 新型冠状病毒肺炎患者血液 CRP, CREA, ALB, IL-6 水平检测对疾病预后的应用价值分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(5): 106-109.  
YAN Meitian, ZHENG Yutong, SUN Yanmei, et al. Analysis of the value of detection of blood CRP, CREA, ALB and IL-6 level in patients with new coronavirus pneumonia to the prognosis of the disease[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(5): 106-109.
- [22] 陈佳园, 陈怡, 陈成帷, 等. 炎症性肠病患者 C 反应蛋白 / 清蛋白比值与疾病活动性的相关性研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(2): 102-107.  
CHEN Jiayuan, CHEN Yi, CHEN Chengwei, et al. The relationship between C-reactive protein/albumin ratio and disease activity in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion*, 2022, 30(2): 102-107.
- [23] ZHU Lingjun, CHEN Miaomiao, LIN Xiaoping. Serum albumin level for prediction of all-cause mortality in acute coronary syndrome patients: a meta-analysis[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(1): BSR20190881.
- [24] 吴恺迪, 尹霄, 任占云, 等. 血清清蛋白水平与缺血性卒中患者出院后死亡风险的相关性 [J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(7): 500-503.  
WU Kaidi, YIN Xiao, REN Zhanyun, et al. Study on relationship between serum albumin level and risk of death in patients with ischemic stroke after discharge from hospitals [J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2021, 39(7): 500-503.
- [25] DROUET L, HAUTEFORT C, VITAUX H, et al. Plasma serotonin is elevated in adult patients with sudden sensorineural hearing loss[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 120(9): 1291-1299.
- [26] ELIAS T G A, MONSANTO R D C, DO AMARAL J B, et al. Evaluation of oxidative-stress pathway and recovery of sudden sensorineural hearing loss[J]. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 2021, 25(3): e428-e432.
- [27] BERJIS N, MOEINIMEHR M, HASHEMI S M, et al. Endothelial dysfunction in patients with sudden sensorineural hearing loss[J]. *Advanced Biomedical Research*, 2016, 5: 5.
- [28] GARCIA-MARTINEZ R, ANDREOLA F, MEHTA G, et al. Immunomodulatory and antioxidant function of albumin stabilises the endothelium and improves survival in a rodent model of chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4):799-806.
- [29] GUO Yan, LIU Jisheng. The roles played by blood inflammatory parameters in sudden sensorineural hearing loss[J]. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 2021, 10(18): 145561320960355.