

# 突发性聋的分型诊治与临床研究新进展\*

王秋菊<sup>1</sup> 冰丹<sup>1</sup>

[关键词] 突发性聋;分型诊治

Key words sudden sensorineural hearing loss;classification

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.14.001

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] C



**专家简介:**王秋菊,主任医师,教授,博士生导师。现任解放军总医院解放军耳鼻咽喉研究所所长。为 973 项目首席科学家,“求是”杰出青年奖获得者,总政创新人才工程“拔尖人才”,现任国际耳内科学会副主席,中国医疗保健国际交流促进会常委,耳内科分会主任委员,中国老年医学会常委,中国遗传学会遗传咨询分会委员等。为耳内科临床专家,专注于耳聋耳鸣的内科诊治,聋病子遗传机制的基础研究与转化应用等。在国内率先提出建立和发展耳内科学的新理念,建立了规范的耳内科亚专科病房,并将我国耳内科的临床实践带入国际耳内科学领域,作为大会主席将有 30 余年历史的国际耳内科学大会首次带到中国,成为国际耳内科学会副主席和中国分会首任主席,并建立了中国医促会耳内科学分会,任首任主任委员。

在基础研究与转化应用方面,继承和发展姜泗长院士创立的亚洲最大的颞骨标本库,与科室同仁一道建立了信息化的聋病遗传资源库(干库+湿库)。在国际上首次发现了 Y 连锁遗传耳聋,是迄今为止唯一被证实的 Y 连锁孟德尔遗传疾病;首次绘制了听神经病的遗传基因图谱,获中华医学一等奖;率先倡导实施了新生儿听力及基因联合筛查的规模化三级预防,在国际上报道了首篇大数据成果;成功实现了国内首例阻断遗传性耳聋的第三代试管婴儿一级预防的突破。作为第一发明人获 30 项国家发明专利,实现成果转化 800 余万元。发表论文 180 余篇。先后获国家科技进步二等奖、中华医学进步一等奖、北京市科技进步二等奖等。

突发性聋(sudden sensorineural hearing loss, SSSL)是临床上常见的耳科疾病。发病率为(5~160)/10 万<sup>[1]</sup>,发病年龄从儿童到老年,可伴发眩晕,耳鸣,耳闷及心理改变。对突发性聋的临床和基础研究一直是国际热点,2008 年新英格兰医学期刊(NEJM)详尽阐述了突发性聋的临床诊治流程<sup>[2]</sup>;2010 年柳叶刀杂志(Lancet)全面综述了发病机制和用药选择<sup>[1]</sup>;2011 年美国医学会杂志(JAMA)比较了口服和鼓室内激素治疗的优劣<sup>[3]</sup>;2012 年问世的美国突发性聋指南和 2015 年修订的中国突发性聋指南则进一步深化了临床医师对该疾病认识的系统性和诊疗的规范性<sup>[4-5]</sup>。本文综述了近年来突发性聋分型诊治及临床研究的新进展。

## 1 突发性聋分型诊治的概念与诊疗思路

突发性聋的分型诊治在临床实践中显示出越来越重要的必要性和意义。在诊治咨询评估各种聋病的临床实践中,均可见分型诊治理念深入其中:如遗传性聋,根据是否伴有其他器官系统的异常而分为综合征型和非综合征型,便于分子病因学诊断和遗传学机制分析<sup>[6]</sup>;听神经病根据病变部位的不同,分为影响内毛细胞和带状突触的突触前病变,影响无髓鞘的听神经树突的突触后病变,影响听神经螺旋节细胞和有髓鞘的轴突和树突的突触后病变,影响听觉脑干反应的中枢神经通路病变,结合基因学检测结果可以指导治疗方式并为预后提供理论依据<sup>[7]</sup>;突发性聋的诊治也不例外,在中华医学会耳鼻咽喉学分会历经数年的突发性聋多中心临床研究中,引入了分型诊治的概念:以听力图结构分类,如低频下降型,高频下降型,平坦下降型和全聋型,结合可能的潜在机制进行有针对性的治疗方案,发现不同分型患者治疗有效率存在差异<sup>[8]</sup>;同时在耳内科专科病房的临床实践中,发现不同年龄段、不同生理病理条件下的突发性聋患

\* 基金项目:本研究由国家重大科学研究计划项目(No: 2014CB943001)、国家自然科学基金重大国际合作项目(No: 281120108009)和国家自然科学基金重点项目(No: 281530032)联合资助

<sup>1</sup> 解放军总医院耳内科 解放军耳鼻咽喉研究所(北京, 100853)

通信作者:王秋菊, E-mail: wqcr@263.net

者,其临床表型、听力学表现、病程及预后等均具有不同的转归特点。因此,在突发性聋的临床实践中,推行更细致精准的分型诊治方案具有实践必要性和科学性。而在临床实践中,患者不仅具备不同类型的听力结构图,还有轻度、中度、重度和极重度等不同程度听力损失;同时在不同年龄阶段,又可看到儿童型突发性聋、成人型突发性聋、老年型突发性聋<sup>[9-13]</sup>;另外,还可以看到根据伴随症状的不同有伴眩晕型、伴耳鸣型、伴耳闷型突发性聋<sup>[14-17]</sup>;根据是否伴有其他器官系统问题,可考虑有糖尿病伴突发性聋、高血压伴突发性聋<sup>[18]</sup>以及突发性聋作为症状呈现的其他疾病如遗传性耳聋<sup>[19]</sup>、颅内肿瘤或脑卒中等<sup>[20]</sup>。通过上述各种类型的临床特征,采用分型治疗、病因治疗、对症治疗、心理治疗和团队治疗等跨学科综合治疗策略,制定一系列针对不同亚型突发性聋患者的最佳系统性诊疗路径,符合个性化精准化医学的科学方向和国际趋势。

### 1.1 根据听力学特征进行突发性聋分型与疗效分析

在突发性聋诊治策略的探索过程中,2011年德国突发性聋诊疗指南就指出了分型诊治的重要性<sup>[21]</sup>,2015年我国突发性聋多中心研究中针对4种主要听力图类型(低频下降型、高频下降型、平坦下降型及全聋型)进行分型治疗,发现不同类型突发性聋的治疗效果相差明显。低频下降型预后最好,治疗有效率可高达90.7%(痊愈率77.1%)<sup>[22]</sup>,这与国外同行的研究数据接近<sup>[23]</sup>;机制上考虑多与膜迷路积水(endolymphatic hydrops, EH)有关,最近的影像学研究映证了这种假说:对低频下降型突发性聋患者进行3T钆造影剂增强MRI,显示患耳出现前庭EH和耳蜗EH的概率分别高达88%和90%;经过长期随访有约30%低频下降型突发性聋发展为梅尼埃病<sup>[24]</sup>。平坦下降型突发性聋的疗效仅次于低频下降型,为82.6%,而全聋型与中高频下降型预后欠佳,分别为70.3%和66.0%<sup>[8]</sup>。不同听力图类型的突发性聋患者疗效上的差异,来自发病机制的不同,如高频下降型在德国指南中考虑为毛细胞损伤;全频下降型(包括平坦下降型和全聋型)多与血管因素相关:平坦下降型可与血管纹的离子平衡失调或内耳血管痉挛相关;而全聋型则推测可能是源自内耳血管栓塞或血栓形成亦或目前还有认为的内耳出血情况的发生<sup>[21]</sup>。

上述对听力图的分型,既有利于针对性用药也有助于预后判断。除此之外,分析预后的过程中还应充分考虑听力损失程度的影响,如轻度(25~40 dB HL)、中度(41~60 dB HL)、重度(61~80 dB HL)和极重度(81 dB HL及以上)。2011年

德国指南指出,起病初始即出现全聋或者接近全聋者预后较差<sup>[21]</sup>。有研究显示,平均听阈大于90 dB HL的突发性聋患者,治疗总有效率为20%~40%,痊愈率仅为3.6%,显著低于其他听力损失程度的突发性聋患者<sup>[25]</sup>。

### 1.2 不同年龄突发性聋的分型与疗效分析

不同年龄发生突发性聋的流行病学情况及转归特征一直是临床研究关注的热点。从发病比例上看,儿童型(0~18岁)占总体突发性聋患者的3.5%~10.1%;成年型(19~59岁)最常见,约占73.9%;而老年型( $\geq 60$ 岁)的比例为14.6%~16.0%<sup>[11,26]</sup>。从起病时听力学表现来看,儿童患者由于认知和表达能力的不足,常常贻误诊治时机,发现时往往已是重度、极重度或全聋型听力曲线,较之成人,听力损失更严重,重度以上耳聋者高达86.7%<sup>[21]</sup>;成人型患者轻度听力损失占16.1%,中度听力损失占32.5%,重度以上耳聋者为51.4%(其中极重度占36.2%)<sup>[8]</sup>;而老年型患者极重度听力损失者比例较大,高达45.2%~75.0%,其次为中度和重度聋患者<sup>[10]</sup>。从发病的预后和治疗有效率上看,儿童突发性聋的疗效欠佳,李凤娇等报道136例儿童突发性聋的总有效率为36.3%<sup>[13]</sup>;老年型突发性聋的总有效率54.8%,但痊愈率6.5%<sup>[10]</sup>;成人突发性聋总有效率78.5%,痊愈率36.9%<sup>[8]</sup>。这些差异说明不同年龄存在不同机制及不同转归。

### 1.3 单侧型、双侧型、复发型突发性聋的疗效特征

突发性聋患者多数为单侧受累,且以左侧多见,研究显示这与大部分患者呈现出左侧优势型椎动脉和基底动脉右侧弯曲的临床观察是一致的。其发病机制为:大多数基底动脉在早年是垂直走行,但因不对称的椎动脉导致不对称的血流汇流模式,使得基底动脉血管重塑并向优势椎动脉的对侧偏曲。在椎基底动脉连接处,基底动脉弯曲处的血管内壁剪切力相对较小,使该部位易产生动脉粥样硬化,并使该侧的小脑前下动脉(AICA)拉升变细,造成优势椎动脉侧突发性聋的产生。这一理论呼应了突发性聋的血管病因假说,也提示了血管评估在突发性聋患者的重要性<sup>[27-28]</sup>。

但是需要注意的是,上述优势型血管的理论并不能解释双侧型突发性聋的发生,其为一种特殊类型的突发性聋,发病率相对较低,占有突发性聋患者的1.7%~8.3%,预后较差,临床表现多样,病因复杂<sup>[29]</sup>。国内报道住院突发性聋患者中有3.29%为双侧突发性聋患者,治疗总有效率为12.5%<sup>[30]</sup>。双侧突发性聋是与单侧突发性聋不相同的疾病实体。在男性患者中血管和特发性病因较常见,而在女性中肿瘤和自身免疫性疾病较常见;年轻患者多与中毒、自身免疫、传染病和特发性

疾病相关,年老患者多与肿瘤、血管和全身伴随疾病相关<sup>[31-32]</sup>。对于双侧突发性聋,往往是严重潜在疾病的前驱症状,即使临床症状表现相同、听力损失相同,其病因及预后也会存在极大的差异,需详细检查发病因素,并及时干预。

还需一提的是,各类型突发性聋均有可能复发。突发性聋的复发率各个报道差异较大,在 0.8%~40.0%之间<sup>[33]</sup>。复发率的差异一方面与研究者设定的突发性聋定义和研究时限及随访时长有关,另一方面与突发性聋的类型有关,复发最常见于低频下降型突发性聋患者,比例可高达 31%~40%<sup>[34-35]</sup>,其他类型突发性聋的复发多为散在报道。目前复发的原因尚不明晰,认为与系统性疾病如高血压、糖尿病、反复出现的病毒感染、免疫或遗传因素(如编码缝隙连接蛋白 26 基因突变)有关,但这都需要进一步研究证实<sup>[33]</sup>。

#### 1.4 不同伴随症状突发性聋的分型与疗效分析

突发性聋既是症状也是疾病,可伴有耳鸣、耳闷、眩晕等症状。突发性聋患者伴有耳鸣的现象非常普遍,占 69.8%~91.6%<sup>[25]</sup>;耳闷也不少见,常为首发症状,占 50%~80%。耳闷既可以是内淋巴积水所致,亦可由两窗之间的正常相位差消失所致。成功的治疗突发性聋有利于伴随的耳鸣及耳闷症状的改善,但是这两种症状的改善是否有利于突发性聋预后仍然存在争议<sup>[25,36]</sup>。伴眩晕者是普遍认为的预后不良的标志,占 30%~40%<sup>[4]</sup>。

## 2 突发性聋的分型分级对治疗的指导意义

突发性聋有一定自愈率,但是这并不意味着任其发展不予干预。有研究表明,无论是给予激素还是安慰剂的治疗组均比未给予任何措施的对照组有更显著的听力恢复。说明治疗本身可能通过降低患者负性情绪帮助改善听力,这也证明所有患者都应该给予治疗和照顾<sup>[11]</sup>。

目前突发性聋的发病机制尚未明确,但血管性因素和炎性机制的作用得到普遍共识,所以在我国的临床实践中,改善内耳微循环药物和糖皮质激素是各类型突发性聋的一线治疗药物。在此基础上根据不同的分型分级,有针对性地进行调整。低频下降型考虑到可能存在的膜迷路积水,应限盐,控制输液量和生理盐水的使用,适当加用改善静脉回流药物;全聋型和极重度聋者应及早联合巴曲酶等药物,比起单纯应用激素在这类型患者疗效相对较好,其机制是通过降低血浆纤维蛋白原和降低血液粘滞度以改善耳蜗血管,减少血栓聚集<sup>[37]</sup>。

全身性激素的使用弊益相伴,对具有炎性病因而患者有益,而对某些血管性病因而患者则需谨慎。一些影像学结果,比如椎动脉优势、椎基底动脉弯曲方向可能对突发性聋患者的血管性病因而起源的推理有所帮助。全身应用激素有诱导一种血

栓前状态的可能,因此运用局部给药的方式以最大程度上使激素治疗有效化较为重要<sup>[27]</sup>。对于儿童突发性聋患者,尚无国际规范指南。但应强调早发现早治疗以及药物的安全性和药量的个体化差异,并需注意儿童伪聋的鉴别,治疗仍以激素为主<sup>[38]</sup>。

## 3 突发性聋发生相关的基因学研究及预测因素分析

突发性聋的临床研究一直聚焦在血管性因素和炎性与免疫发生的机制研究,其发生的相关基因学研究仍然是热点,涉及到如下内容:

### 3.1 心血管、凝血相关基因

与突发性聋发病的风险升高有关的基因变异包括铁自稳相关基因 FPN1-8CG 纯合突变<sup>[39]</sup>、叶酸代谢的关键酶之一亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因 MTHFR C-677T 多态性、凝血因子 V Leiden 突变和凝血酶原 G20210a 突变等。这些与心血管和凝血相关的基因的筛查并不需要常规应用于所有突发性聋患者,但对于有过血栓性疾病既往史或家族史的患者应该列入检查范围<sup>[40]</sup>。

### 3.2 免疫及生物钟相关基因

突发性聋也可能是一种与免疫状态相关的疾病。部分与免疫炎性事件有关的基因如 Fc 受体同系物 3 (FCRL3) 基因<sup>[41]</sup>、IL-6 基因-174G/G 多态性<sup>[42]</sup>、Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR) 基因被发现突发性聋患者显著性表达上升,且 TLR2 基因在重度听力损失患者表达水平更高<sup>[43]</sup>。睡眠与突发性聋之间的关联也通过遗传研究得到证实,生物钟相关基因(PER1, CRY1, CRY2, CLOCK, BMAL1 和 CK1ε)在突发性聋患者的表达水平比正常人降低。其中 CRY1 和 CK1ε 在伴有眩晕的突发性聋患者比不伴眩晕者更低<sup>[44]</sup>。

### 3.3 激素不敏感机制

激素治疗是各国突发性聋指南中推荐的主要治疗方法,但有些患者存在激素不敏感的情况。在全身使用激素的患者中有 15%~39%、鼓室内激素注射患者中有 14%~56% 治疗无效,认为是由于患者对激素不敏感导致。近期的研究发现,组蛋白脱乙酰基酶 2(histone deacetylase 2, HDAC2) 蛋白水平降低可能是突发性聋患者糖皮质激素不敏感的可能机制之一。糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)与胞质糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)结合后,HDAC2 对 GR 去乙酰化,抑制炎性基因的表达,提高抗炎因子的表达,从而抑制内耳的炎性反应,提升耳蜗血流以改善微循环,维持内外淋巴的离子平衡。在 GC 不敏感的突发性聋患者发现 HDAC2 表达下降,而过表达 HDAC2 可以恢复 GC 功能<sup>[45]</sup>。



### 3.4 突发性聋预后预测因素

在突发性聋预后预测因素的分析中,发现高龄或低龄、高频下降型和全聋型听力图、极重度听力损失、伴眩晕、病程长等是突发性聋预后不良的因素之一。近来的研究还发现,某些血清学指标的相对比值比绝对值有更好的诊断和预后判断价值。比如中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)和血小板/淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)在突发性聋患者都明显升高,但只有NLR值与预后成显著性相关,NLR值越高,预后相对越差<sup>[46]</sup>;低密度脂蛋白与高低密度脂蛋白比值(LDL-C/HDL-C)也是突发性聋预后不良的预测因素之一<sup>[47]</sup>。而心血管危险因素(吸烟史,血清胆固醇或甘油三酯水平,高血压和糖尿病史)对预后的影响目前尚存争议<sup>[48]</sup>。

### 4 结语

突发性聋作为临床的常见病、多发病,对其分型诊治的基础研究和临床总结还有诸多空间,还需在临床大数据的基础上明晰临床发病规律,发展精准的治疗策略,进一步提升疗效,将临床发病特征与临床听力学,基因组学,分子影像学等多学科分析相结合以实现突发性聋的精准医学。

### 参考文献

[1] SCHREIBER B E, AGRUP C, HASKARD D O, et al. Sudden sensorineural hearing loss[J]. Lancet, 2010, 375: 1203-1211.

[2] RAUCH S D. Clinical practice. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 833-840.

[3] RAUCH S D, HALPIN C F, ANTONELLI P J, et al. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial[J]. JAMA, 2011, 305: 2071-2079.

[4] STACHLER R J, CHANDRASEKHAR S S, ARCHER S M, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146: S1-35.

[5] 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.

[6] 王秋菊, 纵亮. 遗传性耳聋的基本概念[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2015, 18(6): 673-677.

[7] RANCE G, STARR A. Pathophysiological mechanisms and functional hearing consequences of auditory neuropathy[J]. Brain, 2015, 138: 3141-3158.

[8] 王军, 肖水芳, 曾镇鼎, 等. 突发性聋预后相关因素分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 448-452.

[9] 侯志强, 王秋菊. 不同年龄段突发性聋患者的临床特点及预后研究进展[J]. 听力学及言语疾病杂志,

2013, 18(4): 418-421.

[10] 侯志强, 兰兰, 王大勇, 等. 老年突发性聋的临床特征和转归[J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(2): 141-147.

[11] 王大勇, 侯志强, 刘岩, 等. 不同年龄段突发性聋患者临床诊疗分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 385-388.

[12] 李凤娇, 薛希均, 王莉, 等. 儿童突发性聋患者的预后分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(22): 1931-1935.

[13] LI F J, WANG D Y, WANG H Y, et al. Clinical study on 136 Children with sudden sensorineural hearing loss[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129: 946-952.

[14] 高云, 王大勇, 粟秦, 等. 伴眩晕的突发性聋患者的临床特征与疗效分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(7): 529-535.

[15] 刘博, 韩德民, 张祎, 等. 伴有眩晕或头晕的突发性聋患者的临床疗效分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 463-467.

[16] 李倩, 马晓娟, 王大勇, 等. 突发性聋伴耳鸣患者的临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(1): 57-60.

[17] 王晓丽, 刘伟, 谢淑敏, 等. 突发性聋患者耳闷胀感与疗效的相关分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 458-462.

[18] 李倩, 王大勇, 王洪阳, 等. 突发性聋合并高血压病患者的纯音测听特征与疗效分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(8): 748-752.

[19] 赵飞帆, 王大勇, 韩冰, 等. 以突发听力下降为首发症状的遗传性耳聋病例分析[J]. 中华耳科学杂志, 2012, 10(2): 193-196.

[20] 李欣, 胡雯, 尹自芳, 等. 以双侧突发性聋为首发症状的转移性脑膜癌 1 例[J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(2): 262-264.

[21] MICHEL O. The revised version of the german guidelines " sudden idiopathic sensorineural hearing loss" [J]. Laryngorhinootologie, 2011, 90: 290-293.

[22] 郑亿庆, 区永康, 许耀东, 等. 低中频下降型突发性聋药物治疗的多中心研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 362-367.

[23] ROH K J, LEE E J, PARK A Y, et al. Long-term outcomes of acute low-tone hearing loss[J]. J Audiol Otol, 2015, 19: 74-78.

[24] SHIMONO M, TERANISHI M, YOSHIDA T, et al. Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss[J]. Otol Neurotol, 2013, 34: 1241-1246.

[25] WEN Y H, CHEN P R, WU H P. Prognostic factors of profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, 271: 1423-1429.

- [26] JECMENIC A, BAJEC-OPANCIN A. Sudden hearing loss in children[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2014, 53: 874—878.
- [27] KIM C, SOHN J H, JANG M U, et al. Ischemia as a potential etiologic factor in idiopathic unilateral sudden sensorineural hearing loss; analysis of posterior circulation arteries[J]. *Hear Res*, 2016, 331: 144—151.
- [28] REISS M, REISS G. Laterality of sudden sensorineural hearing loss[J]. *Ear Nose Throat J*, 2014, 93:318—203.
- [29] XENELLIS J, NIKOLOPOULOS T P, STAVROULAKI P, et al. Simultaneous and sequential bilateral sudden sensorineural hearing loss; are they different from unilateral sudden sensorineural hearing loss[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2007, 69: 306—310.
- [30] 王秋菊, 兰兰, 韩冰, 等. 双侧突发性聋患者临床特征与预后分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2010, 8(2): 119—128.
- [31] CHEN Y H, YOUNG Y H. Bilateral simultaneous sudden sensorineural hearing loss[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 362: 139—143.
- [32] SARA S A, TEH B M, FRIEDLAND P. Bilateral sudden sensorineural hearing loss; review[J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128: S8—15.
- [33] PARK I S, KIM Y B, CHOI S H, et al. Clinical analysis of recurrent sudden sensorineural hearing loss [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2013, 75: 245—249.
- [34] FUSHIKI H, JUNICHO M, KANAZAWA Y, et al. Prognosis of sudden low-tone loss other than acute low-tone sensorineural hearing loss[J]. *Acta Otolaryngol*, 2010, 130: 559—564.
- [35] FUSHIKI H, JUNICHO M, ASO S, et al. Recurrence rate of idiopathic sudden low-tone sensorineural hearing loss without vertigo; a long-term follow-up study[J]. *Otol Neurotol*, 2009, 30:295—298.
- [36] ISHIDA I M, SUGIURA M, TERANISHI M, et al. Otoacoustic emissions, ear fullness and tinnitus in the recovery course of sudden deafness[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2008, 35: 41—46.
- [37] OYA R, HORII A, AKAZAWA H, et al. Prognostic predictors of sudden sensorineural hearing loss in defibrinogenation therapy[J]. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136: 271—276.
- [38] CHUNG J H, CHO S H, JEONG J H, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in children[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125: 2209—2015.
- [39] CASTIGLIONE A, CIORBA A, AIMONI C, et al. Sudden sensorineural hearing loss and polymorphisms in iron homeostasis genes; new insights from a case-control study [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 834736—834736.
- [40] SPIEZIA L, VASQUES F, BOVO R, et al. Role of factor V Leiden polymorphism or G20210A prothrombin variant in patients with sudden sensorineural hearing loss; a meta-analysis of the literature[J]. *Thromb Res*, 2015, 135: 565—567.
- [41] LIU H, GU Z, KANG HY, et al. FCRL3 gene polymorphisms confer risk for sudden sensorineural hearing loss in a Chinese Han Population[J]. *Gene*, 2015, 570: 89—94.
- [42] CADONI G, GAETANI E, PICCIOTTI PM, et al. A case-control study on proinflammatory genetic polymorphisms on sudden sensorineural hearing loss[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125: E28—32.
- [43] YANG C H, HWANG C F, YANG M Y, et al. Expression of toll-like receptor genes in leukocytes of patients with sudden sensorineural hearing loss[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125: E382—387.
- [44] YANG C H, HWANG C F, LIN P M, et al. Sleep disturbance and altered expression of circadian clock genes in patients with sudden sensorineural hearing loss[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e978—978.
- [45] HOU J, SHE W, DU X, et al. Histone deacetylase 2 in sudden sensorineural hearing loss patients in response to intratympanic methylprednisolone perfusion [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154: 164—170.
- [46] SEO Y J, JEONG J H, CHOI J Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio: novel markers for diagnosis and prognosis in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 702807—702807.
- [47] LIN H C, WANG C H, CHOU Y C, et al. The correlation between lipoprotein ratios and hearing outcome in idiopathic sudden sensorineural hearing loss patients[J]. *Clin Otolaryngol*, 2015, 40:355—362.
- [48] CIORBA A, HATZOPOULOS S, BIANCHINI C, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss; cardiovascular risk factors do not influence hearing threshold recovery[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2015, 35: 103—109.

(收稿日期:2016-06-13)