

- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. AR 诊断和治疗指南(2009年,武夷山)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,12(4):977-978.
- [4] 李泽文,何源萍,周洁,等. 湖北孝感地区变应性鼻炎及合并哮喘患者吸入性变应原皮试分析临床[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(14):656-657.
- [5] BOUSQUET J, VAN CAUWENBERG P, KHALTAEV N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. J Allergy Clin Immunol,2001,108:S147-S334.
- [6] ILLI S, VON MUTIUS E, LAU S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood[J]. J Allergy Clin Immunol,2001,108:709-714.
- [7] 韩勇,张华. 石河子市区三年级小学生变应性鼻炎的流行病学调查研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,23(23):1074-1078.

(收稿日期:2016-05-05)

鼓室内注射鼠神经生长因子联合甲泼尼松龙治疗突发性聋的研究

李征¹ 姚晨¹ 蔡晓航²

[摘要] 目的:观察鼓室内注射鼠神经生长因子联合甲泼尼松龙治疗突发性聋的疗效。方法:将149例突发性聋患者随机分成2组,对照组常规治疗(扩张血管、改善微循环、营养神经、高压氧)加鼓室内注射甲泼尼松龙(0.5 ml)加生理盐水(0.5 ml),每3 d注射1次,连续2周。观察组常规治疗加鼓室内注射甲泼尼松龙(0.5 ml)加鼠神经生长因子(0.5 ml),每3 d注射1次,连续2周。结果:观察组听力、耳鸣、眩晕总有效率(93.4%、77.8%、85.2%)均分别优于对照组(80.8%、63.0%、67.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:鼓室内注射鼠神经生长因子联合甲泼尼松龙治疗突发性聋疗效确切,能有效改善患者的听力、耳鸣和眩晕症状。

[关键词] 鼓室内注射;鼠神经生长因子;甲泼尼松龙;突发性聋

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.21.016

[中图分类号] R764.437 [文献标志码] A

To study the effect of intratympanic injection with mouse nerve growth factor and methylprednisolone on sudden deafness

LI Zheng¹ YAO Chen¹ CAI Xiaohang²

(¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the First People's Hospital of Nanyang, Nanyang, 473000, China; ²Department of Cardiovascular, the First People's Hospital of Nanyang)

Corresponding author: LI Zheng, E-mail: lzcxh660@163.com

Abstract Objective: To observe the efficacy of intratympanic injection with mouse nerve growth factor and methylprednisolone on the treatment of sudden deafness. **Method:** One hundred and forty-nine patients diagnosed as sudden deafness were randomly divided into the control group and the observation group. The control group was treated with the conventional medication and methylprednisolone(0.5 ml)+0.9%NaCl(0.5 ml), once every three days for two weeks. The observation group was added with mouse nerve growth factor(0.5 ml) once every three days for two weeks. **Result:** The total effective rate in the observation group of hearing, tinnitus and vertigo were respective 93.4%,77.8%,85.2%, which were higher than 80.8%, 63.0%, 67.2%, in the control group. And the differences between them had statistical significance($P < 0.05$). **Conclusion:** Effect of the intratympanic injection with mouse nerve growth factor and methylprednisolone on the treatment of sudden deafness is obvious, which can effectively improve hearing level, and relieve tinnitus and vertigo.

Key words intratympanic injection; mouse nerve growth factor; methylprednisolone; sudden deafness

¹南阳市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科(河南南阳,473000)

²南阳市第一人民医院心血管内二科

通信作者:李征, E-mail: lzcxh660@163.com

突发性聋(sudden deafness, SD)指 72 h 内突然发生的、原因不明的感音神经性听力损失,至少在相邻的 2 个频率听力下降 ≥ 20 dBHL^[1],可伴有耳鸣、眩晕或头晕、耳闷胀感等临床症状^[2]。近年来该病发病率有上升趋势,中位发病年龄为 41 岁,多为单耳发病,双耳患病者罕见。其发病机制至今尚未完全阐明,一般认为与微循环受阻、病毒感染、膜迷路受损、免疫介导反应及耳蜗内的异常细胞应激反应等有关^[3]。目前该病的治疗主要以改善微循环和营养神经为主,并适当辅以高压氧、中医或中药等方法。本研究探讨鼓室内注射鼠神经生长因子联合甲泼尼龙治疗对 SD 患者疗效的影响,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2006-01—2014-01 期间于我院耳鼻咽喉头颈外科接受治疗的 149 例(149 耳)单耳 SD 患者为研究对象,诊断均符合 2015 年 SD 诊断和治疗指南^[1]。在治疗前患者均签署知情书。男 62 例,女 87 例;年龄 11~86 岁,平均(52.5±4.8)岁;病程 11~62 d,平均(18.3±4.1)d。发生部位:左耳 75 耳,右耳 74 例。耳聋程度:轻度 11 耳,中度 26 耳,重度 75 耳,极重度 37 例。单纯耳鸣 43 例,伴眩晕 41 例,伴耳鸣眩晕 42 例,伴耳鸣眩晕呕吐 23 例。将所有患者按照随机数字法分对照组和观察组,对照组 73 例,观察组 76 例,2 组患者在性别、年龄、疾病发生部位、耳聋程度等一般资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

2 组患者静脉滴注生理盐水 250 ml 加长春西丁 20 ml 以及生理盐水 250 ml 加三磷酸腺苷 40 mg 加辅酶 A 400 U,肌内注射维生素 B1 0.1 g、维生素 B12 0.5 mg,并辅以高压氧治疗,均 1 次/d。在此基础上,对照组患耳鼓室内注射甲泼尼龙 20 mg(0.5 ml)加生理盐水(0.5 ml),患者取平卧位,患耳向上,1%丁卡因外耳道及鼓膜表面麻醉,取鼓膜后下象限,缓慢注入。患者维持仰卧位 25~30 min。保持安静,避免吞咽。观察组同法行患耳鼓室内注射甲泼尼龙 20 mg(0.5 ml)加鼠神经生长因子 18 μ g(0.5 ml)。2 个组均每 3 d 注射 1 次,连续 2 周,2 周为 1 个疗程。治疗 1 个疗程后复查纯音测听并评价治疗效果。

1.3 疗效判定

1.3.1 听力疗效判定^[1] 痊愈:受损频率听力恢复至正常,或达健耳水平,或达此次患病前水平;显效:受损频率听力平均提高 >30 dB;有效:受损频率听力平均提高 15~30 dB;无效:受损频率听力平均提高 <15 dB。

1.3.2 耳鸣疗效判定 痊愈:耳鸣消失;显效:耳鸣改善 >2 级;有效:耳鸣改善 1 级;无效:耳鸣无变化。其中本课题在评估耳鸣程度时将其分为 7 个等级:0 级:没有耳鸣;1 级:偶有耳鸣,但不觉得痛苦;2 级:持续耳鸣,安静时加重;3 级:在嘈杂的环境中也有持续耳鸣;4 级:持续耳鸣伴注意力及睡眠障碍;5 级:持续重度耳鸣不能工作;6 级:由于可怕的耳鸣有自杀倾向。

1.3.3 眩晕疗效判定^[4] 痊愈:头晕等症状完全消失;显效:头晕等症状减轻明显,轻度昏沉;有效:头昏减轻,伴有轻微的旋转晃动感,影响工作和生活;无效:没有改善或加重。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 14.0 统计软件包进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 t 检验。计数资料采用百分率表示,统计学分析采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 听力临床疗效的比较

观察组听力临床总有效率(93.4%)明显优于对照组(80.8%);2 组听力临床疗效比较差异有统计学意义($\chi^2=11.328, P<0.05$)。见表 1。

2.2 耳鸣临床疗效的比较

表 2 显示,观察组耳鸣总有效率(77.8%)明显优于对照组(63.0%);2 组耳鸣临床疗效比较差异有统计学意义($\chi^2=9.319, P<0.05$)。

2.3 眩晕临床疗效的比较

表 3 显示,观察组眩晕总有效率(85.2%)明显优于对照组(67.2%);2 组眩晕临床疗效比较差异有统计学意义($\chi^2=8.237, P<0.05$)。

表 1 听力临床疗效的比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	76	38	16	17	5	93.4
对照组	73	27	16	16	14	80.8

表 2 耳鸣临床疗效的比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	54	25	15	2	12	77.8
对照组	54	17	11	6	20	63.0

表 3 眩晕临床疗效的比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	54	27	17	2	8	85.2
对照组	52	16	12	7	17	67.2

2.4 安全性观察

所有患者随访 3 个月,对照组出现胃肠道反应 1 例,失眠 1 例,一过性眩晕 1 例,眼内压增高 1 例,不良反应发生率为 5.48%。观察组一过性眩晕 2 例,无鼓室内感染、鼓膜穿孔未愈和听力进一步下降情况发生,不良反应发生率为 2.63%。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组均无全身性不良反应发生。

3 讨论

目前 SD 的病因和机制尚无统一定论,主要考虑病毒感染、内耳微循环障碍及自身免疫反应为其主要病因,该病起病突然、进展迅速,最终导致耳蜗毛细胞不可逆性的缺失及螺旋神经节细胞的凋亡和变性。目前临床上的常规治疗包括扩张血管、改善微循环、营养神经、降低血液黏稠度、激素治疗及高压氧治疗等,目的是改善内耳微循环、减轻内耳水肿、阻止毛细胞坏死。文献报道这些治疗方法均有一定疗效,但对于选用药物的种类、给药方式、剂量和疗程等仍缺乏比较一致的看法,致使疗效相差很大。

糖皮质激素在 SD 的治疗上占有重要地位,圆窗膜对糖皮质激素有良好的通透性,经鼓室给药后就可以在内耳达到其他途径较大量给药也难以达到的浓度,并减少血-迷路屏障的影响,降低全身药物不良反应的发生^[5]。甲泼尼龙为目前临床应用中疗效明显的免疫抑制剂,具有一般糖皮质激素的功能,抵抗力较强,能有效调节患者的机体耐受性。Parnes 等^[6]和 Xenellis 等^[7]用糖皮质激素进行鼓室内灌注给药,结果均显示甲泼尼龙在内耳淋巴液中的浓度最高且存留时间长,疗效优于地塞米松和氢化考的松。本研究选用甲泼尼龙作为治疗药物不乏此考量。鼠神经生长因子属于神经营养因子家族成员,主要定位在细胞质,对正常神经细胞既有营养作用又可促进受损神经的修复与再生^[8],临床上广泛应用于各类神经损伤修复。在正常耳蜗中神经生长因子主要位于螺旋神经节细胞、内外毛细胞、支持细胞、听觉神经纤维^[9],在内耳发育、成熟的各个阶段也有不同程度的表达,推测鼠神经生长因子对维持内耳的正常发育和成熟具有重要作用。有文献报道,外源性神经生长因子能够缓解耳毒性药物及噪声对内耳毛细胞的损害,保护受损毛细胞和螺旋神经节^[10],机制可能与鼠神经生长因子营养螺旋神经元、促进耳蜗神经轴突再生、保护并修复神经突触有关。本研究结果显示,观察组鼓室内注射鼠神经生长因子联合甲泼尼龙治疗 SD 的有效率为 93.4%,明显高于对照组(80.8%),可显著提高患者的听力。说明鼠神经生长因子联合甲泼尼龙在 SD 治疗中的有效性。鼠神经生长因子和甲泼尼龙联合鼓室内给药,经圆窗膜较短距离

进入内耳,保证了靶点的药量和持续作用时间,通过改善毛细胞、螺旋神经节、听神经等的生长环境,同时改善患者的炎症水平,协调神经元的再生和耳蜗的功能恢复。

耳鸣一般指在无外界声源或电刺激时产生的自觉耳内或颅内声响,其病因复杂。目前,SD 的治疗主要集中于听力的改变,而对伴随的耳鸣研究不多。有研究认为 SD 与耳鸣具有相关性,两者发生时间大致相同,原因可能是内耳毛细胞在受到不同程度损伤后导致内耳神经元异常放电诱发耳鸣,而且有研究显示 SD 伴耳鸣较其他类型耳聋伴耳鸣的发生率高^[2]。因蜗底、部分前庭及半规管均为相同动脉供血,该动脉供血障碍时常伴耳鸣的发生。有文献显示,SD 患者的耳鸣一般发生于听力受损的频率,因 SD 导致螺旋神经节、耳蜗内神经元和听毛细胞供血障碍,神经细胞缺乏营养,严重者容易产生 Corti 器退化,这会进一步降低患者对外界声音的感受,影响对声音的分析^[11]。鼓室内注射鼠神经生长因子和甲泼尼龙,通过耳声发射检查显示耳蜗功能基本正常^[12]。本研究中,甲泼尼龙能降低机体对缩血管活性物质的敏感性,调节血管纹的钠钾离子及其他离子交换,协调机体内淋巴液中的电解质平衡^[13];而神经生长因子可以有效营养神经,通过与耳蜗内受体结合,发挥有效的生物学效应,从而共同达到改善耳鸣及内耳功能的目的。本研究中,观察组耳鸣临床总有效率明显优于对照组,说明鼓室内注射鼠神经生长因子这一治疗方法,在对 SD 伴耳鸣患者的治疗上是有明显疗效的。当然,尽管观察组总有效率明显优于对照组,但整体而言,患者的耳鸣改善程度并不是太高,可能与其心理障碍有一定的联系^[14]。有文献显示,接受治疗的 SD 患者听力临床效果明显,但耳鸣一般会长时间存在。实际上,耳鸣的感受容易造成患者紧张、心烦,产生睡眠障碍、头痛等症状,这些心理障碍会加重耳鸣,最后形成恶性循环^[15-16]。本研究中,11.3%的耳鸣患者伴有心理障碍。因此,针对这部分患者,除常规治疗外还需要做好耳鸣再训练治疗,通过不全掩蔽、松弛训练、注意力转移以及心理咨询和调适,一般可有效改善患者的耳鸣程度。

眩晕主要表现为运动幻觉或者错觉,与患者的空间关系的定向和平衡感觉障碍相关,与前庭神经系统病变存在一定的联系。研究显示,40%的 SD 患者伴有眩晕,而且疗效不明显(吴子明等,2005)。伴眩晕的 SD 患者发病大多都没有明确诱因,可能与内耳循环障碍、病毒感染、代谢异常等密切相关,这些都会影响患者的耳蜗螺旋神经节、神经元,严重者容易出现毛细胞供血障碍,导致听力损失,也可同时导致前庭功能障碍而出现眩晕。降低患者

内耳炎症和微循环,促进内耳供血以及营养神经对眩晕的治疗非常关键。本研究中,观察组耳鸣总有效率明显优于对照组,提示鼠神经生长因子与甲泼尼龙联用能有效改善眩晕症状。2种药物通过鼓膜给药,能直接作用于靶点,并维持较高的药物浓度,降低了全身性不良反应的发生,而且局部高浓度的药物可以通过渗透压梯度进入外淋巴液,能有效达到免疫作用,改善血液循环、营养神经,从而达到同时抗眩晕的作用。

综上所述,鼓室内注射鼠神经生长因子联合甲泼尼龙治疗 SD 疗效确切,能有效改善患者的听力、耳鸣和眩晕症状。但目前为止,SD 的治疗还没有一个最有效的方法,尽管本研究疗效确切,为鼓室用药治疗内耳疾病等提供了新的方法,但缺乏大规模动物实验,对人体的安全性有待探讨;同时患者随访时间较短,其临床疗效有待进一步随访对比;因患者病情改善受诸多因素影响,SD 的不同分型之间可能存在较大异质性,真实疗效以及最佳药物剂量和治疗时间等仍然需要进一步研究。

参考文献

- [1] 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. 突发性聋的诊断和治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443-447.
- [2] 中国突发性聋多中心临床研究协作组. 中国突发性聋分型治疗的多中心临床研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 355-361.
- [3] MERCHANT S N, DURAND M L, ADAMS J C. Sudden deafness: Is it viral[J]? J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2008, 70:52-60.
- [4] JADCZAK M, RAPIEJKO P, KANTOR I, et al. Evaluation of hyperbaricoxygen and pharmacological therapy in sudden hearing loss[J]. Otolaryngol Pol, 2007, 61: 887-891.
- [5] GOUVERIS H, SELIVANOVA O, MANN W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2005, 262: 131-134.
- [6] PARNES L S, SUN A H, FREEMAN D J. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application[J]. Laryngoscope, 1999, 109:1-17.
- [7] XENELLIS J, PAPANIMITRIOU N, NIKOLOPOULOS T, et al. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 134: 940-945.
- [8] SALAMA-COHEN P, AREVALO M A, MEIER J, et al. NGF controls dendrite development in hippocampal neurons by binding to p75(NTR) and modulating the cellular targets of notch[J]. Molecular Biol Cell, 2005, 16: 339-347.
- [9] DAI C F, STEYGER P S, WANG Z M, et al. Expression of TrkA receptors in the mammalian inner ear [J]. Hearing Res, 2004, 187:1-11.
- [10] 王延飞, 赵洪春, 车娟, 等. 鼠神经生长因子联合高压氧治疗突发性聋疗效及预后相关因素分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(6): 629-632.
- [11] 杨剑, 刘博, 韩德民. 突发性耳聋的循环病因机制[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 11(3): 175-177.
- [12] 李树华, 陶昆耀, 许德珠, 等. 特发性突发性耳聋双侧同时发病与单侧发病者之临床对比研究[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 1991, 5(3):163-166.
- [13] 倪玉苏, 赵霞. 混合氧联合药物治疗突发性耳聋[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2004, 18(7):414-415.
- [14] ROBERT J, SUJANA S, SANFORD M, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146: S1-S35.
- [15] 杨军, 吴皓. 鼓室内给药治疗内耳疾病的基础与临床[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2004, 39(12): 770-773.
- [16] 陈秀梅, 张庆泉, 解光. 突发性聋的发病时间规律与血液流变学的关系[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(3): 191-194.

(收稿日期:2016-08-27)