

鼓室注射地塞米松与耳后骨膜下注射甲强龙治疗突发性聋的疗效及不良反应对比

李代波¹ 周松¹ 徐文均¹

[摘要] 目的:研究对比鼓室注射地塞米松与耳后骨膜下注射甲强龙治疗突发性聋的有效性及相关并发症。方法:将 108 例单侧突发性聋患者随机分为 A 组和 B 组各 54 例,分别行鼓室注射地塞米松(10 mg/ml)和耳后骨膜下注射甲强龙(40 mg/ml)治疗,均隔天给药 1 次,共 5 次,随访 3 个月,研究分析治疗前后纯音听阈改变情况、耳鸣致残量表(THI)评分、眩晕障碍量表(DHI)评分、有无鼓膜穿孔、局部感染及血糖改变情况。结果:①两组间总体有效率及纯音听阈好转程度无统计学差异($P>0.05$),两组间低频型突发性聋患者纯音听阈好转程度有统计学差异($P<0.05$);②两组间 THI 分值减少无统计学差异($P>0.05$),两组间高频型突发性聋患者 THI 减少程度有统计学差异($P<0.05$);③两组间 DHI 分值减少无统计学差异($P>0.05$);④两组治疗前、后空腹血糖均无统计学差异($P>0.05$);⑤A 组治疗结束后 2 周有 2 例出现鼓膜穿孔,随访结束时穿孔愈合,两组均无耳部感染患者。结论:两种治疗方法均能改善单侧突发性聋患者的纯音听阈,能有效减轻眩晕及耳鸣对患者的影响,鼓室注射地塞米松能更好地减小高频型突发性聋患者 THI 评分,耳后骨膜下注射可更好地改善低频型患者的纯音听阈,两种给药方式均对患者血糖无明显影响,但鼓室注射地塞米松存在鼓膜穿孔的风险。

[关键词] 聋,突发性;糖皮质激素类;鼓室注射;耳后注射

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.16.011

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

Intratympanic dexamethasone vesus post-auricular subperiosteal injection of methylprednisolone treatment for sudden hearing loss

LI Daibo ZHOU Song XU Wenjun

(Department of Otolaryngology, Meishan People's Hospital, Meishan, 620010, China)

Corresponding author: LI Daibo, E-mail: lxx0504@126.com

Abstract Objective: To compare the efficacy and side effect between intratympanic dexamethasone and subperiosteal injection of methylprednisolone treatment for sudden hearing loss. **Method:** One hundred and eight unilateral sudden hearing loss patients were enrolled in this study, randomly divided into A group, which was accepted intratympanic dexamethasone(10 mg/ml), and B group, which was accepted post-auricular subperiosteal injection of methylprednisolone(40 mg/ml) by every 3 days intotal 5 times. After 3 months follow-up, analysis of the differences of pure tone threshold, tinnitus handicap inventory(THI), dizziness handicap inventory(DHI), blood glucose between pretreatment and posttreatment was made. Side effect such as perforation of tympanic membrane, infection of post-auricular skin was also observed. **Result:** ①Both in A and B group, there was no statistical changes in total efficiency and pure tone threshold decrease($P>0.05$), whereas the pure tone threshold statistical change was observed in the low-frequency sudden deafness between A and B group($P<0.05$). ②Both in A and B group, there was no statistical changes in THI($P>0.05$), whereas the THI statistical decrease was observed in the high-frequency sudden deafness between A and B group($P<0.05$). ③There was no statistical change in THI both in A and B group($P>0.05$). ④Both in A and B group, there was no statistical changes in fasting plasma glucose between pretreatment and posttreatment($P>0.05$). ⑤ There was no patient who had gotten tympanitis or postauricular infection, although in A group, there were 2 patients had gotten perforation of tympanic membrane, but they all healed after the follow-up. **Conclusion:** Both topical injection of glucocorticoid can improve pure tone threshold and reduce the score of THI and DHI for sudden hearing loss patients. Intratympanic dexamethasone can reduce more score of THI for high-frequency sudden deafness patients whereas subperiosteal injection of methylprednisolone can improve pure tone threshold more for low-frequency sudden deafness patients. None of the two administrations elevate blood glucose, but intratympanic dexamethasone have the risk of perforation of tympanic membrane.

Key words deafness, sudden; glucocorticoids; intratympanic; postauricular injection

突发性聋是一种常见的内耳疾病。2015 年中
华医学会制订的突发性聋的诊断与治疗指南,将突

¹眉山市人民医院耳鼻喉科(四川眉山,620010)
通信作者:李代波, E-mail: lxx0504@126.com

发性聋分为低频型、平坦型、高频型及全聋型,不同类型的突发性聋治疗方式及预后有所不同^[1]。糖皮质激素治疗为目前国内外公认的治疗所有类型突发性聋的有效手段之一,但糖皮质激素全身使用有较多的不良反应^[1-3]。近年来,有研究发现局部使用激素能有效治疗突发性聋,鼓室注射和耳后注射为常用的两种局部给药方式^[4]。本研究对两种方法治疗突发性聋的疗效及不良反应进行比较。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2012-03—2016-12 在我院耳鼻喉科住院治疗的 108 例单侧突发性聋患者作为研究对象。纳入标准:①符合突发性聋诊断标准^[1];②单耳发病;③发病 3 个月以内。排除标准:①有中耳、内耳疾病或有中耳及内耳手术史;②经头颅及颞骨影像学检查发现有其他耳神经系统或颅内疾病;③曾外院接受系统的突发性聋治疗;④个人原因不能完成随访或者不愿意接受本研究。所有突发性聋伴眩晕患者均通过头颅及耳部影像学检查排除中枢性眩晕及内耳、中耳病变,行 Dix-Hallpike 试验及 Roll 试验排除良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV),详细询问病史排除梅尼埃病、前庭神经炎、耳部带状疱疹病毒感染及药物性聋患者。眩晕可发生在感音神经性听力下降后数小时内,也有部分患者先出现眩晕,数小时后再出现感音神经性听力下降。

本研究经过眉山市人民医院伦理委员会批准,所有患者均被告知研究详情,签署知情同意书。本研究符合纳入、排除标准的患者 108 例,根据计算机生成的随机数字列表随机分为鼓室注射地塞米松组(A 组)和耳后骨膜下注射甲强龙组(B 组)。A 组 54 例,但有 2 例治疗后失访,男 25 例,女 27 例,平均年龄(51.33±13.28)岁;B 组 54 例,3 例患者因个人原因治疗过程中要求转其他医院诊治而排除,男 26 例,女 25 例,平均年龄(49.55±13.24)岁。两组患者的性别、年龄差异无统计学意义。A 组低频型、高频型、平坦型、全聋型例数分别为 13、16、14、9 例,B 组分别为 12、15、16、8 例,其类型构成比例两组间也无统计学差异($\chi^2=0.255, P>0.05$)。

1.2 治疗方法

A 组患者取仰卧向健耳偏头位,清洁、消毒患耳外耳道皮肤,1%丙美卡因 4 滴滴患耳行局部表面麻醉,5 min 后负压吸引器洗净丙美卡因。用鼓膜穿刺针自患耳鼓膜紧张部下后象限进针,向鼓室注射 1 ml(10 mg)地塞米松,保证鼓室内充满药液。嘱患者保持仰卧向健耳偏头位 30 min,尽量避免吞咽动作,保证药物在鼓室被充分吸收。穿刺后嘱患者保持耳部清洁干燥。

B 组患者取坐位或仰卧位,清洁、消毒患耳耳后皮肤,5 ml 注射器于颞骨髁区皮肤投影处进针,刺入骨膜下后回抽无血液,注射甲强龙 1 ml(40 mg),注射后嘱患者保持局部清洁干燥。

两组患者均采用隔天给药 1 次,共 5 次,同时所有患者均接受扩血管、营养神经治疗。

1.3 评估与随访

所有患者接受详细的病史询问,耳科学及神经科学查体、影像学检查;记录患者治疗前及治疗后第 3 个月的纯音听阈,治疗前、后的耳鸣致残量表(tinnitus handicap inventory, THI)得分,眩晕障碍量表(dizziness handicap inventory, DHI)得分;观察记录患者治疗后有无鼓膜穿孔、耳部局部皮肤感染;记录患者治疗前及治疗后空腹血糖值。根据 2015 年突发性聋的诊断与治疗指南^[1]:受损频率听阈完全恢复至正常或达到健耳水平为痊愈;受损频率平均听阈改善 ≥ 30 dBHL 为显效;受损频率平均听阈改善 ≥ 15 dBHL 为有效;受损频率平均听阈改善 < 15 dBHL 为无效。总体有效率为痊愈率、显效率及有效率之和。THI 共分情感性、功能性及严重性 3 个维度,共有 25 个问题,总分 100 分,得分越高,耳鸣对患者影响程度越大。DHI 分情感性、功能性及严重性 3 个维度,共有 25 个问题,总分 100 分,相应得分越高,说明眩晕对患者影响程度越大。

1.4 统计学分析

所得数据采用 SPSS21.0 软件进行分析,数值变量采用独立样本 t 检验,分类变量采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 听力与耳鸣情况

A 组治疗后 35 例受损频率纯音听阈平均值提高 ≥ 15 dBHL,总体有效率为 67.31%(35/52);B 组治疗后 37 例受损频率纯音听阈平均值提高 ≥ 15 dBHL,总体有效率为 72.55%(37/51),两组间听力总体有效率差异无统计学意义($\chi^2=0.336, P>0.05$)。A 组纯音听阈好转(19.30±12.33)dBHL, B 组好转(19.00±12.32)dB HL,两组间纯音听阈好转程度无统计学差异($t=0.123, P>0.05$)。A 组有 45 例患者伴耳鸣,其 THI 治疗前得分为(33.54±24.29)分,治疗后为(25.04±19.86)分,治疗后较治疗前明显减小,差异有统计学意义($t=4.774, P<0.05$);B 组有 47 例患者伴耳鸣,其 THI 治疗前得分为(35.92±23.73)分,治疗后为(23.80±18.33)分,治疗后较治疗前明显减小,差异有统计学意义($t=6.302, P<0.05$)。A 组 THI 评分减少(8.50±12.84)分, B 组减少(12.12±13.73)分,两组治疗前后 THI 评分减少程度无统计学差异($t=1.381, P>0.05$)。

两组间不同听力损失类型纯音听阈治疗前后差值及 THI 评分治疗前后差值见表 1 和表 2。A、B 两组低频型突发性聋患者纯音听阈治疗后好转程度有统计学差异($t=2.140, P<0.05$), B 组纯音听阈改善程度更高。A、B 两组高频型突发性聋患者 THI 治疗后减少程度有统计学差异($t=2.298, P<0.05$), A 组 THI 减少程度更高。其余听力下降类型纯音听阈及 THI 评分治疗前后差值两组间无统计学差异。

2.2 眩晕情况

A 组有 23 例患者病程中出现眩晕, 2 例为 BP-PV, 行手法复位后治愈; 其余 21 例治疗前后 DHI 得分分别为(23.65±24.61)分和(0.88±3.77)分, 治疗后 DHI 评分较治疗前明显减少($t=7.049, P<0.05$)。B 组有 20 例患者病程中出现眩晕, 1 例为 BPPV; 其余 19 例治疗前后 DHI 得分分别为(30.43±20.76)分和(1.14±3.35)分, 治疗后 DHI 评分较治疗前明显减少($t=8.364, P<0.05$)。A 组治疗后 DHI 评分减少(22.77±23.29)分, B 组减少(29.29±25.01)分, 两组治疗后 DHI 评分减少差异无统计学意义($t=1.370, P>0.05$)。

2.3 并发症情况

A 组有 2 例在注射后 2 周内出现鼓膜穿孔, 均为针尖状穿孔, 随访 3 个月后患者鼓膜穿孔愈合, 随访期间无患者出现中耳感染表现。治疗前 A 组患者空腹血糖平均值为(6.42±2.71)mmol/L, 治疗后为(6.51±3.00)mmol/L, 治疗前后血糖变化无统计学差异($t=0.684, P>0.05$)。B 组无患者

出现局部皮肤感染、坏死等表现, 治疗前患者空腹血糖为(6.52±2.91)mmol/L, 治疗后为(6.48±2.68)mmol/L, 治疗前后血糖变化无统计学差异($t=0.209, P>0.05$)。

3 讨论

3.1 药物转运途径对疗效的影响

现阶段对于鼓室注射或耳后注射的药物转运途径尚处于研究阶段。鼓室注射给药方式的主要转运途径为药液经圆窗膜渗透进入内耳^[5]。耳后注射给药方式的转运途径一为体循环途径, 经耳后的毛细血管、淋巴管吸收入血; 二为渗透途径, 可能涉及到圆窗膜、卵圆窗、组织间隙、听泡、骨缝等, 不同转运途径到达内耳的药物浓度、峰度、药物作用时间不同, 从而对于不同类型突发性聋的疗效可能不同^[6]。本研究中治疗眩晕方面, 两种给药方式无明显差异, 考虑为突发性聋伴眩晕患者眩晕症状的自然病程所致, 但本研究缺乏该项目的对照研究, 后期工作中予以加强。耳鸣方面: 两种给药方式均可减小患者的 THI 评分, 且减小程度无明显统计学差异, 但鼓室注射高频型听力下降患者 THI 减少程度较耳后注射患者高, 考虑不同听力损失类型其发病机制不一致, 其疗效亦不一样^[7]。高频型突发性聋的病变部位主要在耳蜗底周毛细胞, 而鼓室注射的药物可直接通过圆窗进入耳蜗底周到达内耳, 绕过血-迷路屏障, 药物达到耳蜗底周所需时间短, 有效药物浓度高, 因此鼓室注射高频型患者耳鸣恢复更好。听力方面: 本研究中, 两种给药方式的听力提高水平总体上无明显统计学差异, 但耳后注射低频型听力损失患者的纯音听阈好转程

表 1 不同类型突发性聋患者纯音听阈治疗前后好转程度比较

dBHL, $\bar{x} \pm s$

组别	低频型	高频型	平坦型	全聋型
A 组				
治疗前	43.41±11.41	54.22±10.22	59.38±11.72	95.86±3.97
治疗后	28.50±9.15	35.53±18.01	40.13±15.19	80.44±10.57
B 组				
治疗前	44.37±10.41	55.70±10.77	58.86±11.10	94.63±4.80
治疗后	21.20±9.50 ¹⁾	36.55±18.25	36.77±13.58	80.97±10.85

与 A 组低频型突聋治疗后比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

表 2 不同类型突发性聋患者 THI 治疗前后变化比较

分, $\bar{x} \pm s$

组别	低频型	高频型	平坦型	全聋型
A 组				
治疗前	26.77±25.92	43.87±24.42	30.14±24.04	39.33±23.45
治疗后	20.62±19.70	23.60±13.18	18.57±15.66	35.56±18.81
B 组				
治疗前	29.67±23.02	38.75±23.98	29.25±23.00	43.75±22.10
治疗后	18.33±18.45	28.38±22.24 ¹⁾	21.25±20.41	37.50±18.54

与 A 组高频型突聋治疗后比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

度较鼓室注射高。考虑一是因为耳后注射的给药方式可通过多种转运途径到达内耳,药物的持续时间更长,药物浓度更高所致^[8]。二是根据听觉生理研究显示,来自蜗底的神经纤维位于耳蜗神经外周,较位于耳蜗神经中心来自于蜗顶的纤维更容易受到损伤,蜗顶的血供更好,因此药物浓度更高,持续时间更长^[9]。三是鼓室注射后患者药物容易通过咽鼓管或者穿刺点流失以及圆窗吸收药物的个体差异^[10],影响了药物作用的持续时间及药物到达耳蜗顶周的浓度,从而减少了药物效果。

3.2 给药剂量与疗程

2015 年突发性聋的诊断与治疗指南推荐鼓室注射地塞米松剂量为 10 mg,隔日 1 次^[1]。根据药理学换算,10 mg 地塞米松约等效 40 mg 甲强龙,地塞米松的组织半衰期为 3 d,甲强龙为水溶性制剂,可采用肌内注射或静脉注射,有效浓度维持时间长,故本研究采用地塞米松 10 mg 或甲强龙 40 mg 隔天 1 次给药。Choi 等^[11]研究发现,高剂量(48 mg)及低剂量(24 mg)甲强龙均能改善患者纯音听阈,但高剂量能更好地改善突发性聋患者的纯音听阈,且未明显增加患者的药物不良反应。本研究采用隔天给药方式,除了考虑到地塞米松及甲强龙药物的药代及药效动力学,还考虑反复鼓膜穿刺潜在的穿孔风险,在随访期内,有 2 例患者出现鼓膜穿孔,但在随访后期,患者鼓膜经保守治疗后均愈合,且无中耳感染表现,未增加患者经济和心理负担。但本研究未对不同剂量及疗程的激素疗效做出对比,在后续的研究中有待完善。

3.3 耳后给药的位置

甲强龙琥珀酸为水溶性制剂,可皮下或肌内注射,因此本研究选用甲强龙作为耳后骨膜下注射药物。目前的研究尚未明确指出耳后注射的具体解剖部位及注射操作指南,有研究采用耳后骨膜下注射^[12];亦有研究采用耳后皮下注射,其研究结果表明耳后皮下注射后内耳可维持较高的药物浓度,可有效治疗内耳疾病^[8]。上述两种不同的耳后注射方式,其药物转运途径、药动学及药效学是否一致,现暂无相关研究。

综上所述,鼓室注射及耳后骨膜下注射激素均可改善突发性聋患者的纯音听阈,改善耳鸣及眩晕对患者的影响,两种方法总体有效率无明显差异。耳后骨膜下注射能更好地改善低频型突发性聋患者的听阈,而鼓室注射能更好地减小高频型突发性聋患者的 THI 评分。两种给药方式均不会导致高血糖,但鼓室注射存在鼓膜穿孔的风险。

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科头颈外科学分会. 突发性聋的诊断与治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443-447.
- [2] LIANG Y, LI X J. [Reading and thinking of "Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss" issued by American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2013, 48: 436-440.
- [3] STACHLER R J, CHANDRASEKHAR S S, ARCHER S M, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146(3 Suppl): S1-35.
- [4] GARAVELLO W, GALLUZZI F, GAINI R M, et al. Intratympanic steroid treatment for sudden deafness: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Otol Neurotol, 2012, 33: 724-729.
- [5] HAYNES D S, O'MALLEY M, COHEN S, et al. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy[J]. Laryngoscope, 2007, 117: 3-15.
- [6] 李晶兢,余力生,夏锐,等. 7.0T 磁共振成像观察耳后给药促进药物进入内耳的可行性[J]. 中华耳科学杂志, 2012, 10(2): 144-148.
- [7] 中国突发性聋多中心临床研究协作组(中华医学会). 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.
- [8] LI J, YU L, XIA R, et al. Postauricular hypodermic injection to treat inner ear disorders: experimental feasibility study using magnetic resonance imaging and pharmacokinetic comparison[J]. J Laryngol Otol, 2013, 127: 239-245.
- [9] 陈熹,余力生,夏瑞明. 病程超过 3 周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, 2011, 46(7): 539-542.
- [10] YOSHIOKA M, NAGANAWA S, SONE M, et al. Individual differences in the permeability of the round window: evaluating the movement of intratympanic gadolinium into the inner ear[J]. Otol Neurotol, 2009, 30: 645-648.
- [11] CHOI M S, LEE H Y, CHO C S. Optimal dosage of methylprednisolone for the treatment of sudden hearing loss in geriatric patients: a propensity score-matched analysis[J]. PLoS One, 2014, 9: e111479.
- [12] 静媛媛,余力生,李兴启. 耳后注射复方倍他米松豚鼠血浆中药代动力学特征[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(4): 354-357.

(收稿日期: 2017-04-17)