

全身联合鼓室内注射地塞米松治疗 突发性聋的疗效分析

倪茂美¹ 刘蕾¹ 赵睿¹ 聂敏¹ 杨秀海¹

[摘要] 目的:观察全身联合鼓室内注射地塞米松对突发性聋的治疗效果。方法:纳入突发性聋患者 98 例,随机分为 3 个组:全身激素治疗组(39 例)、鼓室注射治疗组(28 例)、联合用药治疗组(31 例)。所有患者均接受银杏达莫注射液、甲钴胺和质子泵抑制剂药物治疗。所有患者治疗前后均进行听力测试。结果:98 例患者中,共计 65 例(66.3%)治疗有效,3 组间的治疗有效率差异无统计学意义($P=0.61$),眩晕加耳鸣的患者治疗有效率低($P=0.00$),有家族史者治疗有效率低无家族史者($P=0.02$);治疗有效率与患者的耳聋程度($P=0.68$)及听力曲线图($P=0.28$)无明显相关性。结论:静脉注射地塞米松、鼓室内注射地塞米松及二者联合治疗突发性聋,3 种方法间无明显的疗效差异。

[关键词] 突发性聋;全身给药;鼓室给药;激素治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.09.004

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Analysis of efficacy of systemic and intratympanic dexamethasone combination therapy in the treatment of sudden sensorineural hearing loss

NI Maomei LIU Lei ZHAO Rui NIE Min YANG Xiuhai

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, 550002, China)

Corresponding author: NI Maomei, E-mail: 414631076@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the effect of systemic and intratympanic dexamethasone combination therapy on sudden deafness. **Method:** A total of 98 patients randomly divided into three groups: an intravenous corticosteroid (systemic corticosteroid monotherapy group); an intratympanic corticosteroid (IT monotherapy group); and a combination therapy group (IT plus systemic combination group). All patients were treated additionally with ginkgo-damole and mecobalamine and proton pump inhibitor. An audiometry was performed before and after the therapies in all patients. **Result:** Of the total of 98 patients, 39 received systemic corticosteroids, 28 received intratympanic (IT) corticosteroids, and 31 received a combination of the two. A total of 65 patients (66.3%) responded positively to corticosteroid therapy. No significant differences were observed between the three groups (systemic group, IT and combination therapy group) in their overall response to treatment ($P=0.61$). Patients who suffered from concomitant tinnitus and dizziness responded less positively to the treatment ($P=0.00$). Positive family history of SSNHL seems to be negative prognostic factors in the response to treatment ($P=0.02$). The effective rate of treatment was not significantly related to the initial severity of hearing loss ($P=0.68$) and pattern ($P=0.28$). **Conclusion:** There was no significant difference in treatment between systemic, intratympanic, and combined corticosteroid therapy for sudden hearing loss.

Key words sudden sensorineural hearing loss; systemic administration; intratympanic; corticosteroid therapy

突发性聋是指在 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]。突发性聋的病因和病理生理机制尚未完全阐明,局部因素和全身因素均可能引起,常见的病因包括:血管性疾病、病毒感染、

自身免疫性疾病、传染性疾病、肿瘤等^[1-3]。我国突发性聋发病率近年有上升趋势,但目前尚缺乏大样本流行病学数据。美国突发性聋发病率为 5~20/10 万,每年新发 4 000~25 000 例^[4-5],呈逐年上升趋势。目前对突发性聋的治疗主要以糖皮质激素为主、针对各种病因的综合性治疗,包括抗氧化剂、抗凝药物及神经营养等,但仅糖皮质激素的治疗得到较为广泛的认同。对于地塞米松的不同给药方

¹ 贵州省人民医院耳鼻咽喉头颈外科(贵阳,550002)
通信作者:倪茂美, E-mail: 414631076@qq.com

式,患者的反应不尽相同,全身给药的有效率为35%~89%^[6-8],鼓室内给药的有效率为20.0%~61.9%^[9-10]。本文就地塞米松全身及鼓室内给药治疗突发性聋的疗效进行评估和分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

按2015年制定的突发性聋诊断标准,纳入突发性聋患者,年龄18~70岁,所有患者均在我科住院治疗。无中耳炎及耳毒性药物使用史,无头部外伤史,治疗前声导抗检查显示鼓室导抗图均为A型,耳镜检查外耳道及鼓膜正常。排除双耳病变、高血压、糖尿病、甲状腺功能异常、小脑-脑桥角病变、中耳病、声导抗结果异常,中耳炎手术史、蜗后占位性病变、中枢神经系统疾病、颅内占位性病变等情况,所有患者入院前均未进行系统治疗。

根据纳入标准,纳入98例突发性聋患者,其中男64例(65.3%),女34例(34.7%);病史1~3d;年龄(45.0±13.2)岁。按随机分配原则,39例接受了单独静脉注射地塞米松(全身组),其中男26例,女13例,29例伴有眩晕、耳鸣等其他症状,10例为单独突发性聋;28例接受单独鼓室内注射地塞米松(鼓室组),其中男18例,女10例,18例伴有眩晕、耳鸣等其他症状,10例为单独突发性聋;31例接受了联合治疗(联合组),其中男20例,女11例;22例伴有眩晕、耳鸣等其他症状,9例为单独突发性聋。各组患者的性别、年龄等一般情况比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$);各组患者的伴随症状及听力损失分级等均差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表1。

1.2 听力曲线分型

参照中华医学会2015分型标准^[1],根据纯音测听听力曲线将突发性聋分为以下4型。低中频下降型:250、500、1 000 Hz其中任意频率听力下降15 dBHL以上;中高频下降型:≥2 000 Hz频率听力下降15 dBHL以上;平坦型:所有频率听力均下降,250、500、1 000、2 000、3 000、4 000、8 000 Hz平均听阈≤80 dBHL;全聋型:所有频率听力均下降,250、500、1 000、2 000、3 000、4 000、8 000 Hz平均听阈≥81 dBHL。

1.3 治疗方法

全身组:地塞米松10 mg加氯化钠注射液250 ml,静脉滴注,连续使用5 d,后减量为5 mg,连续使用5 d,停药。鼓室组:地塞米松5 mg,鼓室内注射,隔天1次,连续使用5次,或患者听力恢复。联合组:地塞米松全身使用及鼓室内注射联合使用,用法同上。3组除糖皮质激素用药不同外,其他药物治疗方案相同,即均同时应用了改善内耳血液

循环(银杏达莫注射液)、降低纤维蛋白原(巴曲酶)、神经营养(甲钴胺)及质子泵抑制剂(奥美拉唑)等药物,用药途径相同,疗程均为听力恢复正常(2周内)或至15 d。

1.4 疗效判定

按中华医学会2015年标准^[1]:无效:受损频率平均听阈改善<15 dB;有效:受损频率平均听阈改善≥15 dB;显效:受损频率平均≥30 dB;痊愈:受损频率听阈完全恢复正常或达到健耳水平。总有效率包括了有效、显效和痊愈。

1.5 统计学分析

本研究应用SPSS 18.0软件进行统计分析,各组间年龄、性别比较用 t 检验,总有效率、病变侧、伴随症状、家族史、听力曲线图等的比较均采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者治疗前后平均听阈的比较

3组患者在治疗前后均进行了纯音测听测试,治疗前后的平均听阈及治疗后增益变化见表2,各组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 治疗有效和无效患者临床特点的比较

通过系统治疗后,从表3中可以看出,98例患者中,有效65例(66.3%),无效33例(33.7%);治疗有效者中伴耳鸣的患者25例(38.4%)、眩晕加耳鸣8例(12.4%);治疗无效者中眩晕加耳鸣17例(51.5%)、耳鸣9例(27.2%),两者比较差异有统计学意义($P=0.00$),眩晕和耳鸣是重要的预后因素之一。突发性聋家族史亦为突发性聋的重要预后因素之一,有效患者中仅2例(3.1%)具有家族史,无效患者中5例(15.2%)有家族史,两者比较差异有统计学意义($P=0.02$)。

治疗有效的患者中33例(50.7%)为平坦型听力曲线图,而无效患者中16例(48.4%)为平坦型听力曲线图,两者比较差异无统计学意义($P=0.28$)。

2.3 不同给药途径治疗效果的比较

不同给药途径治疗后,全身组23例(58.9%)、鼓室组20例(71.4%)、联合组21例(67.7%)治疗有效,3组间比较差异无统计学意义($P=0.61$);全身组的主要伴随症状为眩晕加耳鸣(15例,38.4%),鼓室组和联合组主要伴随症状均为耳鸣,分别10例(35.7%)和13例(41.9%),3组间伴随症状的比较差异无统计学意义($P=0.55$);伴随症状治疗有效的,全身组20例(51.2%)、鼓室组19例(67.8%)、联合组20例(64.5%),3组间伴随症状治疗有效率比较差异无统计学意义($P=0.06$)。见表4。

表 1 各组患者临床资料的比较

例(%)

临床资料	例数	全身组(39 例)	鼓室组(28 例)	联合组(31 例)	<i>P</i>
性别					
男	64	26(40.6)	18(28.1)	20(31.3)	0.85
女	34	13(38.5)	10(29.4)	11(32.1)	
年龄/岁	—	43.4±15.9	48.6±12.5	43.2±15.2	0.12
伴随症状					
有	69	29(42.0)	18(26.0)	22(32.0)	0.72
无	29	10(34.4)	10(34.4)	9(31.2)	
听力分级					
轻度	10	3(30.0)	3(30.0)	4(40.0)	0.88
中度	24	9(37.5)	7(29.1)	8(33.3)	
重度	21	7(33.3)	7(33.3)	7(33.3)	
极重度	43	18(39.5)	11(27.9)	14(43.6)	

表 2 3 组患者治疗前后平均听阈的比较

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

	全身组(39 例)	鼓室组(28 例)	联合室组(31 例)	<i>P</i>
治疗前	39.88±30.08	49.05±40.28	38.77±35.10	0.28
治疗后	22.55±19.89	29.67±31.34	28.69±36.88	0.35
增益	17.33±25.55	20.35±16.24	10.21±28.55	0.68

表 3 治疗有效和无效患者临床特点的比较

例(%)

临床特点	有效(65 例)	无效(33 例)	<i>P</i>
年龄/岁	41.5±13.2	5.3±15.9	0.15
入院前发病日/d	11.0±1.7	13.6±5.2	0.20
性别			
男	41(63.0)	23(69.9)	0.58
女	24(34.0)	10(30.1)	
病变侧			
右侧	35(53.8)	15(45.5)	0.22
左侧	30(46.2)	18(54.5)	
伴随症状			
眩晕	6(9.2)	3(9.1)	0.00
耳鸣	25(38.4)	9(27.2)	
眩晕加耳鸣	8(12.4)	17(51.5)	
耳鸣加头痛	3(4.6)	1(3.1)	
眩晕加耳鸣加头痛	4(6.2)	1(3.1)	
其他症状	19(29.2)	2(6.0)	
家族史			
有	2(3.1)	5(15.2)	0.02
无	63(96.9)	28(84.8)	
听力图特点			
平坦型	33(50.7)	16(48.4)	0.28
下降型	19(29.2)	13(39.3)	
上升型	13(20.1)	4(12.3)	
听力损失程度			
轻度	7(10.7)	3(9.1)	0.68
中度	16(24.6)	8(24.2)	
重度	15(23.2)	6(18.2)	
极重度	27(41.5)	16(48.5)	

表 4 3 组患者伴随症状的比较

伴随症状	全身组(39 例)	鼓室组(28 例)	联合室组(31 例)	P
治疗的反应				
有效	23(58.9)	20(71.4)	21(67.7)	0.61
无效	16(41.1)	8(28.6)	10(32.3)	
伴随症状				
眩晕	3(7.6)	3(10.7)	4(13.0)	0.55
耳鸣	10(25.6)	10(35.7)	13(41.9)	
眩晕加耳鸣	15(38.4)	7(25.0)	5(16.1)	
耳鸣加头痛	2(5.1)	1(3.6)	1(3.2)	
眩晕加耳鸣加头痛	3(7.6)	1(3.6)	1(3.2)	
无	6(15.7)	6(21.4)	7(22.6)	
治疗后症状				
有效	20(51.2)	19(67.8)	20(64.5)	0.06
无效	19(48.8)	9(32.2)	11(35.5)	

3 讨论

目前突发性聋的药物治疗主要是针对内耳微循环障碍病因学假说,应用包括改善内耳血流变(如银杏叶提取物)、糖皮质激素、降低纤维蛋白原(巴曲酶)和神经营养(如甲钴胺)等药物。突发性聋的另一可能病因是病毒感染,理论上应用抗病毒药物可能对听力恢复有所帮助,但多数研究都未发现增加抗病毒治疗后有任何疗效。目前仅糖皮质激素治疗得到了较为广泛的认同。地塞米松的不同给药方式,患者的反应不尽相同,全身给药的有效率为 35%~89%^[6-8],鼓室内给药的有效率为 20.0%~61.9%^[9-10]。地塞米松为长效激素,全身应用地塞米松的作用效力是氢化可的松的 25 倍;局部药物浓度地塞米松可达 10~24 mg/ml^[11]。2017 年杨萍丽等^[12]通过不同时间间隔鼓室注射地塞米松治疗特发性突发性聋,疗效差异无统计学意义。我们在前期研究中发现局部注射地塞米松患者的疼痛小于甲泼尼龙,但疗效无明显差异。因此,全身和局部用药我们均选择了作用效力较强的地塞米松,局部用药包括鼓室内注射和耳后乳突区骨膜下注射,我们选用了经典的鼓室内注射途径,并隔日注射。

本研究共纳入了单耳突发性聋患者 98 例,各组患者的性别、年龄等一般情况比较差异无统计学意义;各组患者的伴随症状及听力损失分级等均差异无统计学意义。共计 65 例治疗有效,全身组、鼓室组、全身加鼓室组的治疗有效率差异无统计学意义($P=0.61$);治疗有效率与患者的耳聋程度($P=0.68$)及听力曲线图($P=0.28$)无明显相关性。关于激素用于突发性聋的治疗,早在 1980 年, Wilson 等报道用激素治疗的突发性聋患者有效率可达 61%,而对照组仅为 32%,激素组优于对照组($P<0.05$)。之后,大量学者报道激素用于突发性聋的

治疗,疗效不一。2001 年, Cinamon 等报道激素治疗突发性聋的疗效并不优于安慰剂组。 Battaglia 等^[13]在 2008 年报道 1 个双盲随机临床试验,把 51 例突发性聋患者随机分为 3 个组,对比鼓室注射地塞米松、鼓室注射泼尼松龙、鼓室注射地塞米松和泼尼松龙的疗效,结果显示鼓室注射地塞米松和泼尼松龙的患者疗效明显优于另外 2 个组。2009 年, Han 等^[14]报道鼓室内注射地塞米松是治疗突发性聋伴随糖尿病的有效手段。2013 年中国突发性聋多中心临床研究纳入 33 家医院的单侧突发性聋患者 1 024 例,不同听力曲线图的患者给予不同的治疗方案,低中频下降型的疗效最佳,平坦型次之,中高频及全聋型患者疗效最差^[15]。我们的研究中治疗有效率与患者的耳聋程度($P=0.68$)及听力曲线图($P=0.28$)无明显相关性,与部分学者的研究结果一致,与部分学者结果存在差异,这可能与研究样本量差异大、不同的操作者方法不一等有关,需要我们在今后的研究工作中进一步扩大样本量、完善研究方法和寻找原因,进一步完善和规范突发性聋的诊疗。

本研究结果亦证实眩晕和耳鸣为突发性聋重要的预后因素之一^[16],治疗有效者中伴耳鸣 25 例、眩晕加耳鸣 8 例;治疗无效者中眩晕加耳鸣 17 例、耳鸣 9 例,两者比较差异有统计学意义($P=0.00$)。本研究首次对有突发性聋家族史的患者疗效进行了评估,有效患者中仅 2 例具有家族史,无效患者中 5 例有家族史,两者比较差异有统计学意义($P=0.02$)。说明突发性聋家族史亦可能为突发性聋的预后因素之一。

综上所述,对于提高突发性聋患者的疗效,本研究结果显示相比单独使用全身激素或者鼓室内注射激素,全身加鼓室内注射激素(地塞米松)并没有明显的优势。在临床工作中,应该根据患者的全

身情况,酌情全身或鼓室内注射地塞米松。

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.
- [2] MICHEL O. The revised version of the German guidelines sudden idiopathic sensorineural hearing loss [J]. *Laryngorhinootologie*, 2011, 90: 290—293.
- [3] BYL F M Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table [J]. *Laryngoscope*, 1984, 94: 647—661.
- [4] HUGHES G B, FREEDMAN M A, HABERKAMP T J, et al. Sudden sensorineural hearing loss [J]. *Otolaryngol Clin Noah Am*, 1996, 29: 393—405.
- [5] TERANISHI M, KATAYAMA N, UCHIDA Y, et al. Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan [J]. *Am Otolaryngol*, 2007, 127: 1259—1265.
- [6] KARA E, GETIK F, TARKAN O, et al. Modified intratympanic treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267: 701—707.
- [7] 赵晖,张天宇,付竊竊,等. 鼓室内注射地塞米松治疗极重度以上突发性聋的临床研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(4): 297—301.
- [8] 夏瑞明,李华亭,余力生. 全聋型和重度平坦型突发性聋的治疗及预后[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(10): 726—730.
- [9] NAKAGAWA T, KUMAKAWA K, USAMI S, et al. A randomized controlled clinical trial of topical intratympanic growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment [J]. *BMC Med*, 2014, 12: 219—221.
- [10] LI P, ZENG X L, YE J, et al. Intratympanic methylprednisolone improves hearing function in refractory sudden sensorineural hearing loss: a control study [J]. *Audiol Neurotol*, 2011, 16: 198—202.
- [11] STAEHLER R J, CHANDRASEKHAR S S, ARCHER S M, et al. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline: sudden hearing loss [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146: S1—S35.
- [12] 杨萍丽,张志平. 地塞米松不同时间间隔鼓室内灌注在治疗突发性聋中的临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(11): 822—824.
- [13] BATTAGLIA A, BURCHETTE R, CUEVA R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Otol Neurotol*, 2008, 29: 453—460.
- [14] HAN C S, PARK J R, BOO S H, et al. Clinical efficacy of initial intratympanic steroid treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141: 572—578.
- [15] 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.
- [16] 周霓,李玲波. 突发性聋预后相关因素的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(4): 323—326.

(收稿日期:2018-02-05)