

难治性突发性聋患者预后相关因素分析*

朱文燕^{1,2} 高子雯¹ 齐慧³ 吕凌云¹ 刘志标¹ 刘晶³ 后婕³ 戴艳红^{1,3} 余万东^{1,3}

[摘要] 目的:探讨糖皮质激素(GC)敏感性与难治性突发性聋(突聋)预后的关系,并分析影响难治性突聋预后的相关因素。方法:前瞻性对照观察 91 例难治性突聋患者,治疗前行外周单个核细胞体外增殖地塞米松(DEX)抑制实验,局部进行以甲泼尼龙为主的综合治疗,分析难治性突聋发病后 3 个月的疗效及影响预后的相关因素。结果:难治性突聋患者治疗总有效率为 40.66%,性别、耳侧别、年龄、是否伴有眩晕或耳鸣、甲泼尼龙的局部使用方式与疗效无关,仅 DEX 抑制率、发病至就诊时间与疗效有关($R^2 = 0.712, 0.118$, 均 $P < 0.01$),并且 DEX 抑制率与疗效相关性更强,GC 有效组的 DEX 抑制率显著高于 GC 无效组。结论:DEX 抑制率可用来反映难治性突聋患者的 GC 敏感性及其预后,GC 敏感性和发病至就诊时间是影响难治性突聋患者的 2 个重要因素,通过 CCK-8 法了解难治性突聋患者 GC 敏感性并尽早开始局部 GC 治疗,可改善预后。

[关键词] 听觉丧失,突发性;糖皮质激素;抵抗;体外增殖抑制实验;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.06.014

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Analysis of prognostic factors in patients with refractory sudden sensorineural hearing loss

ZHU Wenyan^{1,2} GAO Ziwen¹ QI Hui³ LV Lingyun¹ LIU Zhibiao¹
LIU Jing³ HOU Jie³ DAI Yanhong^{1,3} SHE Wandong^{1,3}

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing, 210008, China; ²Department of Otorhinolaryngology, the Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University; ³Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School)

Corresponding author: SHE Wandong, E-mail: shewandong@163.com

Abstract Objective: To explore the relationships between glucocorticoid (GC) sensitivity and the prognosis of refractory sudden sensorineural hearing loss (SSNHL), and to analyze the related factors being affected the prognosis of SSNHL. **Method:** Ninety-one refractory SSNHL patients were enrolled in the present investigation. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from the refractory SSNHL were extracted to conduct GC proliferation dexamethasone (DEX) inhibition experiments. All patients accepted comprehensive treatment with methylprednisolone. **Result:** Total effective rate was 40.66% in refractory SSNHL patients. Gender, number of affected ear, age, accompanying with vertigo, tinnitus or not and the procedure of methylprednisolone treatment were irrelevant to the efficacy. Only the inhibitory rate of DEX and the time from onset to visit were related to GC treatment effect, especially for inhibitory rate of DEX. The DEX inhibition rate of the effective group was higher than that of the ineffective group. **Conclusion:** DEX inhibition rate can predict GC sensitivity and prognosis of SSNHL. GC sensitivity and the time from onset to treatment are two important factors affecting the prognosis of refractory SSNHL patients.

Key words hearing loss, sudden; glucocorticoid; resistance; in vitro proliferation inhibition test; prognosis

突发性聋(突聋)是耳科常见急诊,糖皮质激素

(glucocorticoid, GC)是治疗突聋的首选药物^[1-2],但是有部分患者经过 10~14 d 以 GC 为基础的综合治疗后仍无效,即难治性突聋^[2-3],其治疗的主要手段为鼓室灌注激素和高压氧^[2]。目前已知影响突聋预后的可能因素包括:发病至就诊时间、听力图型、是否合并眩晕或耳鸣、听力损失程度、年龄等^[2,4],但对难治性突聋患者的预后影响因素鲜有报道。近来在以 GC 治疗为主的疾病中发现患者 GC 敏感性的差异严重影响预后^[5-6],我们既往的初步研究也提示突聋患者 GC 的敏感性差异与预后

*基金项目:国家自然科学基金项目(No: 81271074, 81670931)、江苏省临床医学科技专项(No: BL2014002)、江苏省六大人才高峰项目(No: WSN-009,075)、南京市医学科学技术发展重点项目(No: ZKX17019)、江苏省科教强卫工程(No: ZDXKB2016015)资助

¹南京医科大学鼓楼临床医学院耳鼻咽喉头颈外科(江苏南京, 210008)

²南京医科大学附属淮安第一医院耳鼻咽喉科(江苏淮安, 223300)

³南京大学医学院附属鼓楼医院耳鼻咽喉头颈外科 江苏省医学重点学科(江苏南京, 210008)

通信作者:余万东, E-mail: shewandong@163.com

密切相关^[7]。本研究进一步前瞻性观察以激素局部治疗为主的难治性突聋患者的综合疗效,探讨GC敏感性及其他因素与难治性突聋预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2015-01—2018-01在南京大学医学院附属鼓楼医院住院及门诊治疗的难治性突聋患者91例(91耳),均单耳发病。病例纳入标准:符合中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会2015年制订的突聋诊断标准、接受过10d以上以GC为主的常规治疗、受损平均纯音听阈(pure tone average,PTA)改善 <15 dB、本次治疗前PTA(0.25~8 kHz)仍 >60 dB HL,排除感音神经性聋家族史、全身免疫性疾病及代谢性疾病史,排除失访及中途退出的患者。本研究遵守南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会的规定,并获得所有患者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 听力学检测 患者入组前行听力学测试,根据PTA(0.25~8 kHz)严重程度分为重度聋($60 < PTA \leq 80$ dB)和极重度聋($PTA > 80$ dB)。测不出的听阈则以该频率最大听力级加5 dB为最终统计用听阈。突聋疗效判定根据中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会制定的突发性聋诊断和治疗指南(2015)分为痊愈、显效、有效和无效。本研究按照发病后3个月时的PTA(0.25~8 kHz)改善值,分为GC有效组(包括痊愈、显效、有效)和GC无效组。

1.2.2 治疗方案 所有患者入组后,均先采集静脉血,分离提取出外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells,PBMCs),然后给予甲泼尼龙局部治疗,全身静脉滴注银杏叶提取物(105 mg/d)+单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(40 mg/d),连续10 d。甲泼尼龙给药方式分为鼓室内置管灌注^[3]和耳后注射^[8],其中鼓室内置管灌注34耳(20 mg/d,连续10 d),耳后注射57耳(40 mg/次,每3 d 1次,共4次)。出院后继续口服银杏叶片及甲钴胺片,随访至发病后3个月。

1.2.3 细胞实验方案 采用天津市灏洋生物制品有限公司的外周血单个核细胞分离液按使用说明分离提取出PBMCs,调整PBMCs浓度为 10^6 个/ml。细胞培养分为A、B、C3组,A组:仅添加细胞和培养液的空白对照,B组:加入终浓度为 $1 \mu\text{g/ml}$ 的脂多糖(lip polysaccharide,LPS),刺激PBMCs增殖,C组:同时加入终浓度为 $1 \mu\text{g/ml}$ 的LPS和终浓度为 10^{-6} mol/L的地塞米松(dexamethasone,DEX)。接种于96孔(每孔 $100 \mu\text{l}$)细胞培养板, 37°C ,5% CO_2 恒温细胞培养箱中培养48 h后,每孔加入 $10 \mu\text{l}$ 细胞增殖-毒性检测试剂

(cell counting kit-8,CCK-8)摇匀,去除孔中气泡后再放置于细胞培养箱中孵育4 h,将细胞培养板放入全自动酶标仪中,450 nm波长处,读取吸光度值(A值),计算每组平均值。计算细胞相对增殖抑制率(DEX抑制率), $\text{DEX抑制率} = (\text{B组A值} - \text{C组A值}) / \text{B组A值} \times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

使用SPSS 25.0软件进行数据统计学分析,全部统计值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验或秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,听力预后的相关因素采用单因素分析法及多因素二元Logistic回归分析法进行筛选,DEX抑制率、发病至就诊时间与PTA改善值之间的关系采用Linear回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 难治性突聋患者的疗效

91例难治性突聋患者中,显效16例,有效21例,无效54例,总有效率为40.66%(37/91),显效率为17.58%(16/91)。平均PTA改善值为(12.93 ± 15.45) dB HL,GC有效组为(28.31 ± 10.65) dB HL,GC无效组为(2.86 ± 7.96) dB HL,与前期结果相近^[3,7]。91例患者的临床资料见表1。

2.2 难治性突聋患者预后的相关因素分析

χ^2 检验及成对比较分析影响患者预后的因素,结果显示:性别、耳侧别、年龄、眩晕、耳鸣、甲泼尼龙的局部使用方式与预后无关(均 $P > 0.05$),发病至就诊时间、治疗前PTA及DEX抑制率对预后具有显著的影响(分别 $P = 0.029, 0.005, 0.000$)。发病至就诊时间越长,治疗有效率越低,发病至就诊15 d内的患者疗效最佳;DEX抑制率越大,治疗有效率越高,表明GC敏感性是GC治疗的重要影响因素(表2)。

2.3 多因素二元Logistic回归分析预后的影响因素

将 χ^2 检验中有统计学意义的相关预后因素作为自变量,以GC疗效作为因变量进行多因素二元Logistic回归分析,结果显示治疗前PTA水平与预后无关,仅发病至就诊时间和DEX抑制率与预后相关(表3)。

2.4 发病至就诊时间、DEX抑制率与预后的进一步分析

GC有效组和无效组的DEX抑制率分别为(11.16 ± 4.90)%和(3.70 ± 1.68)%($Z = 6.660$, $P = 0.000$,图1),提示GC有效组患者对GC的敏感性高于无效组;使用Linear线性回归分析:患者的PTA改善值与DEX抑制率存在正线性相关($R^2 = 0.712$, $P = 0.000$),DEX抑制率越大,PTA改善值越大,GC的疗效越好(图2);患者的PTA改善值与发病至就诊时间存在负线性相关($R^2 = 0.118$, $P = 0.001$),发病至就诊时间越长,PTA改

表 1 91 例患者的临床资料

项目	总突聋患者(91 例)	GC 有效组(37 例)	GC 无效组(54 例)
年龄/岁	45.27±12.23	47.11±11.83	44.02±12.45
发病至就诊时间/d	20.03±11.06	13.08±7.29	30.06±12.71
PTA/dB HL			
治疗前	87.64±12.11	89.59±10.51	86.29±13.01
治疗后	74.71±16.80	61.67±10.91	83.64±14.08
改善值	12.93±15.45	28.31±10.65	2.86±7.96
抑制率/%	6.65±4.95	11.16±4.90	3.70±1.68

表 2 影响临床疗效预后的因素分析

影响因素	GC 有效组	GC 无效组	有效率/%	χ^2	P
性别				2.376	0.139
男	21	23	47.7		
女	16	31	34.0		
侧别				0.621	0.431
左	15	25	37.5		
右	22	29	43.1		
年龄/岁				0.132	0.716
≤40	13	21	38.2		
>40	24	33	42.1		
发病至就诊时间/d				7.064	0.029
≤15	23	19	54.8		
16~30	12	26	31.6 ¹⁾		
>30	2	9	18.2 ¹⁾		
DEX 抑制率				53.636	0.000
≤5%	2	43	4.4		
>5%~10%	16	10	61.6 ²⁾		
>10%	19	1	95.0 ²⁾³⁾		
眩晕				0.511	0.475
有	13	23	36.1		
无	24	31	43.6		
耳鸣				1.721	0.190
有	32	43	42.7		
无	5	11	31.2		
给药方式				1.276	0.277
耳后注射	20	37	35.1		
鼓室灌注	17	17	50.0		
听力损失程度				7.968	0.005
重度聋	6	22	21.4		
极重度聋	31	32	49.2		

与发病至就诊时间≤15 d 比较,¹⁾ P<0.05;与 DEX 抑制率≤5%比较,²⁾ P<0.05;与 DEX 抑制率>5%~10%比较,³⁾ P<0.05。

善值越小,GC 的疗效越差(图 3)。以上结果表明: DEX 抑制率与 GC 疗效的相关性大于发病至就诊时间与 GC 疗效的相关性,提示 GC 敏感性是 GC 疗效的重要影响因素。

3 讨论

鼓室内灌注 GC 作为突聋的挽救性治疗可以避免 GC 的全身并发症,且有更高的耳蜗外淋巴液

药物浓度,但仍然有 20%~70% 的患者预后不佳^[7,9],提示部分患者存在对 GC 的抵抗^[7]。本研究通过体外 PBMC 增殖抑制实验验证了突聋患者对 GC 敏感性存在差异,难治性突聋患者的 DEX 抑制率与其预后有较好的相关性,GC 敏感性较高的患者,GC 进入体内后与内耳组织细胞中的 GC 受体、盐皮质激素受体结合,发挥受体介导的生物

表 3 预后相关因素二元 Logistic 回归分析

预后相关因素	B	SE	Wals	P	OR	95%CI	
						下限	上限
发病至就诊时间/d ^{a)}	—	—	4.301	0.016	—	—	—
≤15	2.886	1.444	3.997	0.046	17.923	1.058	303.541
16~30	1.763	1.425	1.531	0.216	5.831	0.357	95.199
听力损失程度/dB HL ^{b)}	—	—	—	—	—	—	—
60<PTA≤80	-0.556	0.871	0.408	0.523	0.573	0.104	3.162
DEX 抑制率/% ^{c)}	—	—	21.744	0.000	—	—	—
≤5%	-6.967	1.599	18.990	0.000	0.001	0.000	0.022
>5%~10%	-2.242	1.288	3.028	0.082	0.106	0.009	1.327
常量	1.098	1.318	0.694	0.405	—	—	—

注:^{a)}发病至就诊时间>30 d 作为回归分析中的参照;^{b)}PTA>80 dB 作为回归分析中的参照;^{c)}DEX 抑制率>10% 作为回归分析中的参照。

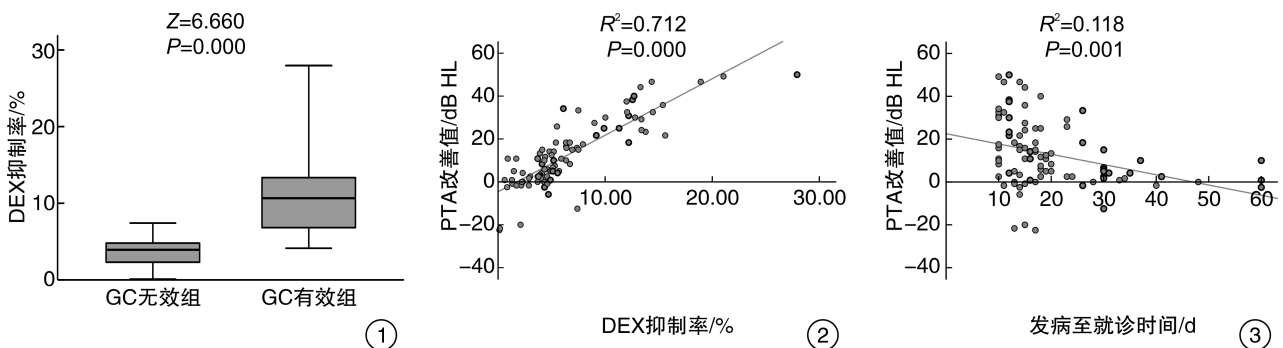


图 1 GC 有效组和 GC 无效组的 DEX 抑制率比较; 图 2 DEX 抑制率和 PTA 改善值的比较; 图 3 发病至就诊时间与 PTA 改善值的比较

学功能,调节耳蜗内外淋巴液及电解质平衡^[10],发挥激素的抗炎作用使听力得到改善。DEX 抑制率可反映机体的 GC 敏感性,是突聋预后的一个重要影响因素。另外,我们的治疗方案中均有抗氧化剂,其可增强机体对 GC 的敏感性^[11],从而可能更好地改善听力。本研究中患者的治疗总有效率为 40.66%,高于全身治疗失败后的自然恢复有效率^[12-13],因此我们认为突聋的 GC 挽救性治疗是必要的,联合抗氧化药物治疗可提高疗效。

众所周知,突聋有一定的自愈率,但重度以上的突聋患者鲜有自愈可能^[14],发病 7 d 以上的患者治疗有效率仅为 30%左右^[15],超过 10 d 者其预后更差^[16]。本研究纳入标准为经 10 d 以上激素治疗无效、且 PTA 仍>60 dB 的患者,基本排除了突聋自愈所引起的误差。有研究显示听力损失程度也是影响突聋听力预后的重要因素,重度听力损失患者由于耳蜗受到严重损害导致疗效更差,而轻度听力损失者相对可以获得更好的预后^[15]。但也有研究显示听力损失更重的患者获得了更好的听力预后,这可能与听力损失相对重的患者可能更早发现疾病并得到治疗有关^[17]。我们的结果显示重度聋患者的有效率低于极重度聋患者,但疗效无显著差

异,可能因为听力损失大于一定程度时,GC 逆转内耳损害的程度相似,这时 GC 疗效与初始听阈无关^[18]。因本组病例排除了轻、中度难治性突聋患者,故本研究尚不能全面判断听力损失程度与预后的关系。

影响突聋预后的另一个因素是发病至就诊时间,越早治疗的患者预后越好^[17,19],本研究证实了这一结论,发病至就诊 15 d 以内的患者疗效显著大于 15 d 以上者。发病至就诊 15 d 以内的患者 GC 疗效不排除与初始全身 GC 使用产生的叠加效应有关^[20],但我们仍认为难治性突聋患者需尽早积极进行挽救性治疗。

有研究认为患者的年龄、听力曲线的类型、眩晕等也是影响初发突聋患者预后的重要因素^[21-22],但也有相反的观点^[16,23]。本研究患者的年龄、听力损失程度、眩晕耳鸣与预后无关,这种差异可能与入组的病例为难治性患者、并且 PTA 在 60 dB 以上有关。

本研究甲泼尼龙的局部使用方式分为鼓室内灌注和耳后骨膜下注射,均获得同样疗效,因耳后注射 GC 同样可以到达内耳组织^[24],并且鼓室置管灌注存在鼓膜穿孔不愈及感染的风险以及操作相

对繁琐等不足,因此我们更推荐门诊患者耳后注射 GC。

综上,GC 敏感性和发病至就诊时间是影响难治性突聋患者预后的 2 个重要因素,通过 CCK-8 法可了解患者的 GC 敏感性,使突聋的 GC 治疗更有针对性,更个性化,并减少其并发症,同时可尽早进行局部 GC 治疗。由于伦理因素本研究没有做到随机双盲对照研究,仅观察了重度以上的难治性突聋患者,要想更全面地了解影响预后的相关因素,后续还需要进行更多的前瞻性随机对照研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] SHE W, DAI Y, DU X, et al. Hearing evaluation of intratympanic methylprednisolone perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 142:266-271.
- [4] SUZUKI H, TABATA T, KOIZUMI H, et al. Prediction of hearing outcomes by multiple regression analysis in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2014, 123:821-825.
- [5] BARNES P J, ADCOCK I M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases[J]. *Lancet*, 2009, 373: 1905-1917.
- [6] DENDONCKER K, LIBERT C. Glucocorticoid resistance as a major drive in sepsis pathology[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 35:85-96.
- [7] 后婕,齐慧,戴艳红,等. 激素抵抗对突发性聋治疗效果影响的临床观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(8):566-572.
- [8] 杨晓琦,余力生,马鑫. 耳后注射复方倍他米松治疗顽固性低频型感音神经性聋[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(11):814-816.
- [9] KARA E, CETIK F, TARKAN O, et al. Modified intratympanic treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267:701-707.
- [10] TRUNE D R, KEMPTON J B. Low dose combination steroids control autoimmune mouse hearing loss[J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 229:140-145.
- [11] 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.
- [12] HO H G, LIN H C, SHU M T, et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114:1184-1189.
- [13] CHOUNG Y H, PARK K, SHIN Y R, et al. Intratympanic dexamethasone injection for refractory sudden sensorineural hearing loss [J]. *Laryngoscope*, 2006, 116:747-752.
- [14] MATTOX D E, SIMMONS F B. Natural history of sudden sensorineural hearing loss[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1977, 86(4 Pt 1):463-480.
- [15] LEE H S, LEE Y J, KANG B S, et al. A clinical analysis of sudden sensorineural hearing loss cases[J]. *Korean J Audiol*, 2014, 18:69-75.
- [16] NAROZNY W, KUCZKOWSKI J, KOT J, et al. Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss: our experience and a review of the literature[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2006, 115:553-558.
- [17] BULĞURCU S, ŞAHİN B, AKGÜL G, et al. The Effects of Prognostic Factors in Idiopathic Sudden Hearing Loss [J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 22:33-37.
- [18] HONG S M, KO Y G, PARK C H, et al. Analysis of hearing improvement in patients with severe to profound sudden sensorineural hearing loss according to the level of pure tone hearing threshold[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269:2057-2060.
- [19] BOGAZ E A, SUZUKI F A, ROSSINI B A, et al. Glucocorticoid influence on prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80:213-219.
- [20] ALLES M J, DER GAAG M A, STOKROOS R J. Intratympanic steroid therapy for inner ear diseases, a review of the literature[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263:791-797.
- [21] 朱晓月,王巍,陈鱼,等. 102 例突发性聋患者近期与远期疗效及预后的影响因素比较[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(17):1325-1331.
- [22] 王军,肖水芳,曾镇罡,等. 突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.
- [23] NOSRATI-ZARENOE R, HANSSON M, HULTCRANTZ E. Assessment of diagnostic approaches to idiopathic sudden sensorineural hearing loss and their influence on treatment and outcome[J]. *Acta Otolaryngol*, 2010, 130:384-391.
- [24] 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.

(收稿日期:2019-02-12)