

鼓室注射地塞米松在不同类型突发性聋治疗中的疗效探讨*

贺海霞¹ 袁琨¹ 陈伟¹ 张琼¹ 韩一鸣¹ 翁晶¹ 潘红¹

[摘要] **目的:**探讨地塞米松用于治疗不同类型突发性聋的最佳给药方式、时机及疗效。**方法:**选取初次确诊为突发性聋的患者 242 例,根据 2015 年突发性聋指南,将患者分为低频下降型 49 例、高频下降型 66 例、平坦下降型 71 例、全聋型 56 例。不同类型的患者在常规治疗的基础上随机分为鼓室注射组和全身给药组,鼓室注射组再分为初始注射组和延后注射组。鼓室注射在耳内镜下进行,隔日注射 1 次,低频下降型聋注射 3 次,其余类型注射 5 次。**结果:**总有效率比较,49 例低频下降型、71 例平坦下降型和 56 例全聋型中,3 种治疗方法之间差异有统计学意义($P < 0.05$),在 66 例高频下降型中,3 种治疗方法之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有经鼓室注射治疗的患者中,男女之间有效率差异无统计学意义($P > 0.05$),发病 7 d 内和 7 d 后接受鼓室注射的有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**鼓室内注射地塞米松治疗突发性聋安全、有效、操作方便,可作为低频下降型、平坦型和全聋型突发性聋的初始治疗方案,且越早开始效果越好。

[关键词] 听觉丧失,突发性;地塞米松;鼓室注射;全身给药

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2020.02.006

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Effect of tympanic dexamethasone injection in the treatment of different types of sudden deafness

HE Haixia YUAN Kun CHEN Wei ZHANG Qiong
HAN Yiming WENG Jing PAN Hong

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430014, China)

Corresponding author: YUAN Kun, E-mail: yuankunwhch@163.com

Abstract Objective: The aim of this study is to explore the best administration, timing and efficacy of dexamethasone and Mison in the treatment of different types of sudden deafness. **Method:** 242 cases of sudden deafness first diagnosed in our department were selected. According to the guidelines(2015), the patients were divided into low frequency descending type (49 cases), high frequency descending type (66 cases), flat descending type (71 cases) and total deafness (56 cases). Different types of patients were randomly divided into tympanic injection group and systemic administration group on the basis of routine treatment. Tympanic injection group was further divided into initial injection group and delayed injection group. Tympanic injection was performed under ear endoscope, once every other day, three times for low frequency descending deafness, and five times for other types of deafness. **Result:** In comparison of total effective rate, there were significant differences among the three treatments in 49 cases of low frequency descending type, 71 cases of flat descending type and 56 cases of total deafness type ($P < 0.05$). In 66 cases of high frequency descending type, there was no significant difference among the three treatments ($P > 0.05$). In the comparison of cure rate, the difference of cure rate among the three treatment methods was also significant in low frequency descending type ($P < 0.05$). In the other three types of deafness, there was no significant difference among the three treatment methods ($P > 0.05$). There was no significant difference in the effective rate between men and women ($P > 0.05$) in all patients treated by tympanic injection. There was significant difference in the effective rate of tympanic injection within 7 days of onset and 7 days after onset ($P < 0.05$). **Conclusion:** Intratympanic injection of dexamethasone is safe, effective, and easy to use as an initial treatment for low frequency descent, flat, and full deafness, and the sooner the better.

Key words hearing loss, sudden; dexamethasone; intratympanic therapy; systemic administration

*基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(No:2017CFB558)

¹华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430014)

通信作者:袁琨,E-mail:yuankunwhch@163.com

突发性聋是指72 h内突然发生的、原因不明的感音神经性听力损失,至少在相邻的两个频率听力下降 ≥ 20 dBHL。我国的《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》指出,突发性聋根据听力损失累及的频率和程度不同分为高频下降型、低频下降型、平坦下降型和全聋型(含极重度聋)^[1]。

突发性聋的病因和病理生理机制尚未完全阐明,常见的病因包括:血管性疾病、病毒感染、自身免疫性疾病等。目前突发性聋的临床治疗手段多样,各类型突发性聋可能存在着不同的病因及发病机制,多数研究者更倾向于将其进行分型诊疗^[2-3]。近年来,类固醇激素在突发性聋中的治疗作用得到了广泛认可。常见的激素使用方法包括全身给药、鼓室注射、耳后给药等。Silverstein等^[4]首次报道应用鼓室注射类固醇激素治疗突发性聋有效。施俊等^[5]在国内首先报道了鼓室内注射地塞米松治疗突发性聋。

鼓室内注射作为突发性聋治疗的一种有效手段,以其靶性强、浓度高、生效快、效果不亚于全身给药的优势广泛应用于临床。目前此种治疗的时机和频次等尚无统一标准,有关其应用于不同类型突发性聋的疗效比较目前少有报道。本文就鼓室注射对不同类型突发性聋的疗效进行评估和分析,旨在寻找糖皮质激素应用于突发性聋治疗的最佳给药方法和时机。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2016-03—2018-08在我科住院初次确诊为突发性聋的患者242例,纳入标准参照2015年突发性聋诊疗指南。无耳毒性药物使用史,除外高血压、糖尿病及激素禁忌患者。通过耳镜检查、纯音测听、声导抗、耳声发射、听性脑干反应和影像学检查(颞骨CT或颅脑及内听道MRI)排除了中耳病变、中枢神经系统疾病、梅尼埃病、内耳畸形和蜗后占位性病变。242例中,男141例,女101例;年龄19~69岁;均单耳发病,左耳137例,右耳105例;病史8 h~21 d。根据2015年指南中突发性聋分型将患者分为低频下降型、高频下降型、平坦下降型、全聋型。平坦下降型的定义为所有频率听力均下降,250~8000 Hz平均听阈 ≤ 80 dBHL,81 dBHL以上则定义为全聋。

低频下降型49例,其中男19例,女30例,均不伴眩晕及眩晕发作史;高频下降型66例,男42例,女24例;平坦下降型71例,男35例,女36例;全聋型56例,男45例,女11例。不同类型耳聋患者随机分为鼓室注射组和全身给药组,鼓室注射组再分为早期注射组(发病7 d内即开始注射)和延迟注射组(发病7 d后开始注射)。不同类型突发性聋治疗分组情况见表1。

1.2 治疗方法

所有患者均常规给予改善微循环、营养神经治疗:长春西汀注射液静脉滴注,甲钴胺注射液静脉注射,每日1次,巴曲酶注射液静脉滴注,隔日1次(5 BU),使用前均监测纤维蛋白原 >1.0 g/L。低频下降型聋避免使用盐水输液。鼓室注射组在常规治疗的基础上给予初始注射或延后注射治疗;全身给药组在常规治疗基础上,给予静脉注射地塞米松或口服甲泼尼龙片,逐渐减量,使用7 d。

鼓室注射方法:患者仰卧位,患耳朝上,采用2%丁卡因行鼓膜表面麻醉15 min后,用1 mL注射器抽取地塞米松注射液1 mL(5 mg/mL)在耳内镜下于鼓膜前下或后下象限行鼓膜穿刺,针尖有落空感后缓慢注入药液,注药后保持患耳朝上平卧30 min,尽量避免吞咽、咳嗽动作。隔日注射1次,低频下降型注射3次,其余听力下降类型均注射5次。所有患者鼓膜穿刺注药前均知情同意,嘱鼓膜针孔未愈前保持耳道干燥。

1.3 疗效评定

所有患者在治疗结束后2个月行纯音听阈测试,作为最终听阈,比较各组患者受损频率在治疗前后听阈提高的平均值。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,或达此次患病前水平。总有效率包括有效、显效和痊愈。

1.4 统计学分析

所有数据应用SPSS 20.0软件进行统计学分析,各组性别、疗效间比较采用 χ^2 检验及Fisher精确检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

因入组样本量较少,随机分组后进行了组间均衡性比较,各组间性别、年龄、发病侧别、伴随症状、听力分型等差异无统计学意义($P > 0.05$),说明各组间差异小,分析所得结论可信。

所有经鼓室注射的患者,仅有3例在治疗后当天出现耳闭塞感,第2天症状均自行缓解,无耳部感染、鼓膜穿孔、听力下降等发生。全身给药组有23例患者出现睡眠欠佳(23/107),21例出现胃肠刺激症状(21/107)。4种不同类型突发性聋全身给药组、早期注射组和延迟注射组治疗后的疗效比较见表1。总有效率比较,49例低频下降型、71例平坦下降型和56例全聋型中,3种治疗方法之间差异有统计学意义($P < 0.05$),在66例高频下降型中,3种治疗方法的总有效率之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

所有经鼓室注射治疗的患者中,男79例,总有效率为70.89%(56/79),女56例,总有效率为

80.36%(45/56),二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。发病 7 d 内即接受鼓室注射治疗的患者 73 例,总有效率为 87.67%(64/73),发病 7 d 后接受

注射治疗的患者 62 例,总有效率为 59.68%(37/62),二者差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 不同类型突发性聋治疗分组情况及疗效

组别	例数	无效	有效	显效	痊愈/例(%)	总有效/例(%)	χ^2	P
低频下降型							6.889	0.018
全身给药组	21	7	3	8	3(14.29)	14(66.67)		
早期注射组	16	0	1	4	11(68.75)	16(100.00)		
延迟注射组	12	2	1	6	3(25.00)	10(83.33)		
高频下降型							0.124	0.947
全身给药组	34	15	10	7	2(5.88)	19(55.88)		
早期注射组	13	5	4	3	1(7.69)	8(61.54)		
延迟注射组	19	8	7	3	1(5.26)	11(57.89)		
平坦下降型							11.447	0.003
全身给药组	31	15	5	7	4(12.90)	16(51.61)		
早期注射组	21	1	5	8	7(33.33)	20(95.24)		
延迟注射组	19	8	6	3	2(10.53)	11(57.89)		
全聋型							14.383	0.001
全身给药组	21	14	5	2	0(0.00)	7(33.33)		
早期注射组	23	3	10	7	3(13.04)	20(86.96)		
延迟注射组	12	7	4	1	0(0.00)	5(41.67)		

3 讨论

类固醇激素用于治疗突发性聋的理论依据主要是减轻内耳的炎症反应,炎症可以由病毒感染、免疫介导或局部缺血缺氧等各种因素导致的,因此类固醇激素可用于各种可能病因导致的突发性聋的治疗^[6]。全身应用类固醇激素已经成为治疗突发性聋的常规方法之一,但全身应用不良反应多,内耳浓度低,而局部鼓室注射类固醇激素不仅避免了全身应用的不良反应,而且可获得浓度更高持续时间更长的内耳药物浓度^[7]。与全身激素治疗相比较,局部注射激素通过圆窗膜、达到更高的内耳药物浓度,并在耳蜗按螺旋韧带、Corti 器、血管纹的顺序递减。因此鼓室注射治疗对打断组织缺血、缺氧、内耳水肿引起的物质代谢、能量代谢及营养障碍循环,对抢救听力有比全身应用激素治疗有更好的疗效^[8]。石菱等^[9]以地塞米松为试踪剂,比较耳后皮下给药及鼓室给药后药物在外淋巴液的药代动力学特征,得出鼓室给药后药物在外淋巴液中的达峰时间长,峰浓度高,且总的药物吸收量较耳后给药大。但目前鼓室内注射治疗尚无规范化指导,如药物选择、起始时间、频率以及疗程等。

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最大程度上使激素治疗有效化较为重要^[10]。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。地塞米松或甲泼尼龙鼓室内注射对突发性聋的疗效无明显

差异^[11],地塞米松价格低廉、临床常见,此次研究,我们采取地塞米松鼓室内隔日注射的方法,共注射 3~5 次,患者易于接受,依从性好,治疗效果明显,与杨丽萍等^[12]的研究结果一致。我们的操作在内窥镜下完成,治疗更加精准,损伤小,除少数患者诉治疗中出现短暂眩晕或治疗后出现短暂耳痛外,无鼓膜穿孔、局部感染、听力下降等并发症发生。所选病例中有 3 例在治疗当天出现耳闭塞感,查体见捏鼻鼓气鼓膜活动度欠佳,声导抗测试提示“C”型图。考虑为患者咽鼓管功能不良或地塞米松向内耳渗透速度有个体差异导致,治疗后第 2 天患者耳闭症状均自行缓解,复查声导抗提示“A”型图,听力较治疗前无下降。少数患者治疗中出现眩晕,休息后均自行消失,而全身给药组部分患者出现失眠、兴奋、面色潮红及血压升高等,考虑为激素全身应用的不良反应。鼓室内注射组总有效率高高于全身给药组,提示局部鼓室注射的疗效优于全身给药,且避免了全身给药的不良反应。

多数学者认为鼓室内灌注激素可作为突发性聋的补救治疗,甚至认为是难治性突发性聋患者提高听力的有效手段,而对于此治疗作为初始治疗及具体方法则有不同观点。突发性聋是耳科急症,初始治疗决策的选择对预后至关重要。我们发现在低频下降型、平坦下降型和全聋型中,3 种治疗方法的总有效率之间差异有统计学意义($P < 0.05$),且发病 7 d 内即开始进行鼓室内注射的总有效率

在以上3种类型突发性聋分别为100.00%、95.24%、86.96%，均高于其他2种治疗方法。

低频下降型突发性聋被认为是以膜迷路积水为特征的一种特发性内耳疾病，病变局限于耳蜗，该病对激素治疗异常敏感。我们的研究表明，发病初期尽早给予鼓室注射治疗能显著提高低频下降型突发性聋的治疗效果，结论与黄洁等^[13]报道一致。同样，我们观察在平坦下降型和全聋型组，低、中频的听力恢复往往好于高频受损频率，这可能由于耳蜗不同频率毛细胞间对激素作用的敏感性差异所致，耳蜗顶部毛细胞抗损伤能力和(或)损伤后的修复能力较强^[14]。经鼓室注射地塞米松治疗后低、中频区听力下降改善明显，对高频区听力下降疗效有限。说明早期鼓室内注射是初始治疗低频下降型、平坦下降型和全聋型突发性聋的有效手段，较传统的口服及静脉给药方式更具优势。同样，我们发现鼓室注射对于发病1周内的患者疗效明显优于发病超过1周的患者，提示鼓室注射激素虽然可能会通过更高的内耳药物浓度和持续时间，成为常规全身激素治疗无效的挽救性治疗，可能会得到更高的有效率，但应当在内耳病变尚未发生不可逆的病变之前予以鼓室注射激素治疗，才可能使听力损失得到挽救。

此次研究遵循2015年指南分型诊断、分型治疗的总原则，但是为了试验研究的统一性，在常规治疗上选择了一致的用药。本次研究亦没有纳入伴有激素使用禁忌证的患者，旨在重点讨论地塞米松鼓室注射在不同分型突发性聋中的疗效差别。我们的结论是鼓室内注射地塞米松治疗突发性聋安全、有效、操作方便，可作为低频下降型、平坦型和全聋型突发性聋的初始治疗方案，且越早开始疗效越好。本组病例数量有限，所得结果可能受自然转归等诸多因素的影响，还需进一步进行大样本随机、对照、双盲研究。关于糖皮质激素局部治疗的药物浓度、剂量，药物在内耳的渗透机制及作用靶点还有待进一步研究。

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] 王秋菊,冰丹. 突发性聋的分型诊治与临床研究新进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(14):1095-1099.
- [3] 马鑫,古丽波斯坦·买买提艾力,静媛媛,等. 突发性聋分型的再认识[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(14):1127-1130.
- [4] Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, et al. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report)[J]. Ear Nose Throat J, 1996, 75(8):468-471, 474, 476.
- [5] 施俊,杨军,吴皓,等. 鼓室内注射地塞米松治疗突聋的临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 20(16):749-751.
- [6] Rauch SD. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2004, 37(5):1061-1074.
- [7] Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 122(4):521-528.
- [8] 李识君,申震. 类固醇激素耳内给药对突发性耳聋的疗效评估[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18(4):325-327.
- [9] 石菱,韩琳,李晶兢,等. 耳后给药及鼓室给药外淋巴液药物浓度的实验观察[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(4):540-544.
- [10] Kim C, Sohn JH, Janq MU, 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.
- [11] 杨军,黄莉,施俊,等. 鼓室内注射地塞米松或甲泼尼龙治疗突发性聋的疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(13):594-597.
- [12] 杨萍丽,张治平. 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] 黄洁,陈德禄,范洁,等. 不同时间窗应用鼓室内地塞米松注射治疗突发性聋的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(5):406-409.
- [14] 任基浩,王耀文,卢永德,等. 鼓室灌注地塞米松治疗难治性突发性感音神经性聋临床分析[J]. 中华耳科学杂志, 2007, 5(4):388-391.

(收稿日期:2019-03-23)