

# 鼓室注射或全身鼓室联合应用糖皮质激素挽救性治疗 中重度突发性聋的疗效分析

梁碧莹<sup>1</sup> 李希平<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**观察并比较鼓室注射甲泼尼龙(IMT)及全身鼓室联合应用糖皮质激素对突发性聋(SSNHL)挽救性治疗的临床疗效及其特点。**方法:**收集经常规治疗后疗效欠佳的中重度以上的SSNHL患者90例。其中45例患者接受单纯IMT治疗(IMT组),45例接受全身应用地塞米松+IMT治疗(全身激素+IMT组)。IMT组隔日进行1次,共4次。采用纯音测听法观察2组治疗前后平均纯音听阈(PTA)的改善情况,同时对伴随相关症状的患者行耳鸣残疾量表(THI)、耳鸣视觉模拟量表(VAS)以及汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估。**结果:**2组患者治疗后PTA均显著改善,IMT组听力恢复的有效率为31.1%,全身激素+IMT组为51.1%,组间比较差异无统计学意义。2种治疗方法对于发病时间<30d的患者听力疗效均明显优于发病时间>30d的患者,且组间差异无统计学意义。2种治疗方法对于THI、VAS和HAMA评分亦有显著改善,且组间比较差异无统计学意义。**结论:**对于常规治疗无效的中重度以上SSNHL患者,更推荐使用IMT治疗,用药时间越早疗效越佳。

**[关键词]** 听觉丧失,突发性;鼓室注射;甲泼尼龙

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.014

**[中图分类号]** R764.43 **[文献标志码]** A

## The efficacy of intratympanic or combined steroids as the salvage treatment for moderate-to-severe to profound sudden sensorineural hearing loss

LIANG Biying LI Xiping

(Department of Otorhinolaryngology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100029, China)

Corresponding author: LI Xiping, E-mail: lxpent@163.com

**Abstract Objective:** The objective is to investigate and compare the efficacy of intratympanic methylprednisolone or combination therapy as the salvage treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL). **Method:** Ninety patients with moderate-to-severe to profound SSNHL which were unresponsive to the conventional treatment were recruited. Among these 90 patients, 45 patients underwent intratympanic methylprednisolone therapy (IMT) alone and 45 patients underwent systemic dexamethasone+IMT(systemic steroids+IMT). IMT was performed every other day, with a total of four times. The pure-tone audiogram (PTA) before and after IMT or systemic steroids+IMT was conducted. And for those with tinnitus or anxiety, tinnitus handicap inventory(THI), visual analog scale (VAS) as well as Hamilton anxiety rating scale (HAMA) were performed before and after the treatment. **Result:** The success rate was 31.1% with IMT and 51.1% with systemic steroids+IMT, and the difference was not significant between the two groups. The efficacy of patients with less than 30 days of onset was better than those with more than 30 days, and the difference was not significant, either. Both groups showed significant improvement in the scores of THI, VAS, and HAMA, but no significant difference was found between the two groups. **Conclusion:** Intratympanic methylprednisolone is recommended as the salvage treatment for patients with moderate-to-severe to profound SSNHL which showed little efficacy after the conventional treatment. Prompt medication improves the therapeutic efficacy.

**Key words** Sudden sensorineural hearing loss; Intratympanic; Combined therapy; Methylprednisolone

突发性聋(sudden sensorineural hearing loss, SSNHL)是指在72h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 $\geq 20$ dB。SSNHL的发病机制目前尚不十分清楚,但基于大量的基础和临床研究,血管内皮功能障碍<sup>[1]</sup>、内耳供血不足以及血脂异常等<sup>[2]</sup>可能与

SSNHL的发生相关,因此目前临床上多采用针对其可能病因的综合治疗方法。

近年来,随着临床研究的不断深入,糖皮质激素在治疗SSNHL中的关键作用已被证实<sup>[3]</sup>。然而对于大部分治疗方案,糖皮质激素的全身应用存在的弊端包括定位效果差<sup>[4]</sup>、易致血糖升高以及骨损害等<sup>[5]</sup>也逐渐显现出来。而鼓室注射作为一种新型给药方式,能够显著提高激素在内耳淋巴液中的浓度<sup>[6]</sup>,因而常被用于全身治疗效果不佳的患者。

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京安贞医院耳鼻咽喉科(北京,100029)

通信作者:李希平,E-mail:lxpent@163.com

由于糖皮质激素的种类和给药方式将直接导致其疗效的差异,为最大限度地提高患者的疗效并尽可能避免全身和局部的并发症,在临床工作中针对不同患者选择适当的药物种类及给药途径是十分必要的。为此笔者对90例常规治疗后疗效欠佳的中重度以上SSNHL患者采取鼓室注射甲泼尼龙(intratympanic methylprednisolone therapy, IMT)或全身鼓室联合应用糖皮质激素的挽救性治疗,并比较分析IMT和全身激素+IMT治疗在中

重度以上SSNHL挽救性治疗中的疗效,以及对耳鸣和焦虑症状的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2017-09—2019-09就诊于我院确诊为中重度以上SSNHL的患者90例,随机分为IMT组和全身激素+IMT组,每组45例。2组患者入院时基本资料见表1。

表1 2组基本情况比较

$M(P_{25}, P_{75})$ , 例(%)

项目	IMT组(45例)	全身激素+IMT组(45例)	$P$
年龄/岁	47.0(32.5,60.0)	48.0(36.0,62.5)	0.482
性别			0.670
男	18	20	
女	27	25	
侧别			0.478
左	25	26	
右	20	19	
发病时间/d	30.0(18.5,40.5)	25.0(15.5,30.0)	0.078
首次治疗前PTA/dB HL	82.5(73.1,92.0)	77.5(67.6,87.4)	0.184
首次治疗后PTA/dB HL	80.0(71.1,88.8)	72.5(66.3,81.5)	0.106
入院时听力下降程度			
中重度	11(24.4)	21(46.7)	0.028
重度	24(53.3)	17(37.8)	0.138
极重度	10(22.2)	7(15.6)	0.419
耳鸣	43(95.6)	45(100.0)	0.475
焦虑	17(37.8)	17(37.8)	1.000

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①年龄18~70岁;②中重度以上SSNHL;即3d内突然发生的听力损失,至少2个相邻频率听力损失在55dB以上;③发病时间在2周~3个月,且经常规治疗(包括全身应用类固醇激素、改善微循环及营养神经药物)7d以上无效;④单侧耳发病;⑤声导抗为A型曲线;⑥经医学伦理委员会批准,患者知情同意。排除标准:①证实为其他原因导致的感音神经性听力丧失,如梅尼埃病、自身免疫性听力下降、老年性聋、噪声性聋、药物性聋、内听道肿瘤、蜗后病变等;②患耳既往有中耳炎并影响听力;③糖尿病药物控制不佳、高血压、胃溃疡、活动性结核病、妊娠等其他糖皮质激素禁忌患者;④患者主观痛觉敏感,无法耐受鼓室注射。

### 1.3 治疗方法

所有患者在IMT开始前均被告知操作风险,如疼痛、头晕、中耳炎和残留的鼓膜穿孔。IMT组的治疗隔天进行1次,共4次。具体操作方案如下:患者坐位,保持头部向健侧倾斜45°。用1mL

注射器抽取甲泼尼龙琥珀酸钠(40mg/mL)0.5~0.7mL,并连接鼓膜穿刺针。在耳内镜下确保外耳道通畅,于鼓膜前上象限穿刺并缓慢推注药液直至完全充满鼓室腔。嘱患者头部制动并避免吞咽至少20min,以防止药液通过咽鼓管外溢。全身激素+IMT组患者在IMT的基础上给予全身激素治疗,治疗方案为地塞米松静脉注射,5mg/d,共10d。2组患者除激素使用不同外,其余治疗药物相同,即同时予以静脉滴注银杏叶提取物注射液105mg,1次/d;巴曲酶注射液5~10BU静脉注射,隔日1次,首次10BU,之后每次5BU,疗程同上。

### 1.4 疗效判定标准及症状的评估

所有患者均在治疗开始前行纯音测听、声导抗、耳声发射、听性脑干反应(ABR)、内听道磁共振等检查以排除其他疾病,同时于治疗结束后复查纯音测听以评估患者听力恢复程度。患者治疗前后听力水平的评价标准为0.5、1.0、2.0、4.0kHz四个频率PTA的均值。依据中华耳鼻咽喉头颈外科

学分会 2015 年制定的 SSNHL 疗效评价标准: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;②显效:受损频率平均听力提高 $\geq 30$  dB;③有效:受损频率平均听力提高 15~30 dB;④无效:受损频率平均听力改善 $<15$  dB。

此外,由于有学者发现类固醇激素的应用可对 SSNHL 患者的耳鸣及焦虑症状起到一定的缓解作用<sup>[7-8]</sup>,因此针对伴有相应症状的患者,笔者应用耳鸣残疾量表(tinnitus handicap inventory, THI)、耳鸣视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)及汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety rating scale, HAMA)分别对患者治疗前后耳鸣、焦虑症状的严重程度进行评估。

THI 被认为是一种较为可靠的耳鸣评估方法,可用于临床上耳鸣严重程度的量化并指导临床工作者进行有效干预<sup>[9]</sup>。THI 主要由 3 个部分组成:功能性评分(11 项)反映患者在精神、社会和身体功能方面的受限程度;情感评分(9 项)反映患者对耳鸣的广泛情绪反应;严重性评分(5 项)则反映耳鸣对于患者生活的影响程度。THI 分数越高表明患者耳鸣程度越严重。此外, VAS 也可用于患

者耳鸣程度的主观性评估。VAS 由感知评估、烦恼评估、响度评估和生活影响评估 4 个部分组成,每部分均表现为 1 个 10 cm 的图表,分值为 0~10 分,每隔 1 cm 为 1 个分值,左侧起点表明完全没有相应症状(0 分或正常),右侧终点表明症状最为严重(10 分),最终计算 VAS 总分。HAMA 由 14 个临床症状评分所组成,常用于评估广泛性焦虑症的严重程度。由于许多患者入院时常诉焦虑、失眠症状,因此在本研究中,此类患者也被要求在治疗前后完成 HAMA 以评估其焦虑水平及其恢复程度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;非正态分布者以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用秩和检验。计数资料以频率或百分比表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 听力疗效分析

治疗前后的 PTA 结果显示,2 组患者 PTA 均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ),且 PTA 改善值比较差异无统计学意义(表 2)。

表 2 2 组治疗前后 PTA 比较

组别	$M(P_{25}, P_{75}), \text{dB HL}$			
	治疗前	治疗后	改善值	<i>P</i>
IMT 组	78.8(70.6,86.3)	70.0(55.6,78.1)	7.5(5.0,19.4)	0.000
全身激素+IMT 组	71.3(64.4,80.0)	60.0(45.6,75.0)	16.3(3.8,25.0)	0.000
<i>P</i>	0.054	0.048	0.261	

为进一步探究发病时间对患者听力改善值的影响,将 2 组发病时间 $<30$  d 和 30~90 d 的患者分别进行比较,其中,IMT 组发病时间 $<30$  d 者 22 例,30~90 d 者 23 例;全身激素+IMT 组发病时间 $<30$  d 者 28 例,30~90 d 者 17 例。结果提示:2 组患者中,发病时间 $<30$  d 的患者疗效均明显优于 30~90 d 的患者( $P < 0.05$ ),且组间比较差异无统计学意义,见表 3。

表 3 2 组不同发病时间 PTA 改善值比较

组别	$M(P_{25}, P_{75}), \text{dB HL}$		
	$<30$ d	30~90 d	<i>P</i>
IMT 组	18.8(6.9,22.8)	5.6(4.7,10.0)	0.001
全身激素+IMT 组	20.0(10.0,27.2)	6.3(1.9,20.0)	0.040
<i>P</i>	0.660	0.645	

最后依据此前制定的疗效判定标准对 2 组的听力疗效进行分级比较(表 4),IMT 组总有效率为 31.1%,全身激素+IMT 组为 51.1%,2 组比较差

异无统计学意义。

表 4 2 组听力疗效分级比较 例(%)

组别	痊愈	显效	有效	无效
IMT 组	0(0.0)	5(11.1)	9(20.0)	31(68.9)
全身激素+IMT 组	0(0.0)	7(15.6)	16(35.6)	22(48.9)
<i>P</i>	0.535	0.099	0.054	

2.2 耳鸣疗效分析

IMT 组患者中仅 2 例主诉无耳鸣,全身激素+IMT 组患者均有耳鸣症状。对所有伴耳鸣症状的患者行 THI、VAS 评估后发现,2 组患者治疗后耳鸣程度均明显改善( $P = 0.000$ ),且组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 5。

2.3 焦虑疗效分析

IMT 组患者中伴焦虑症状者 17 例,全身激素+IMT 组 17 例。对所有伴焦虑症状的患者行 HAMA 评估后发现,2 组患者治疗后焦虑程度均明显改善,且组间差异无统计学意义(表 6)。

表5 2组患者耳鸣改善程度比较

M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )

组别	THI 总分	功能性评分	严重性评分	情感评分	VAS 评分
IMT 组	4.0(2.0,18.0)	2.0(2.0,8.0)	0.0(0.0,2.0)	0.0(0.0,6.0)	3.0(1.0,9.0)
全身激素+IMT 组	4.0(1.0,18.0)	2.0(0.0,8.0)	0.0(0.0,4.0)	2.0(0.0,8.0)	4.0(0.0,10.0)
P	0.816	0.500	0.851	0.593	0.563

表6 2组患者焦虑改善程度比较

M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )

组别	例数	治疗前 HAMA 分值	治疗后 HAMA 分值	HAMA 改善值
IMT 组	17	8.0(5.5,13.0)	4.0(2.0,6.0)	5.0(1.0,7.5)
全身激素+IMT 组	17	9.0(5.5,11.5)	4.0(2.5,6.0)	2.0(1.5,7.5)
P		0.849	0.663	0.890

### 3 讨论

IMT 或全身激素+IMT 治疗 SSNHL 的疗效已被广泛证实<sup>[7,10-11]</sup>,然而目前针对 2 种给药方式单独应用或联合应用的疗效比较仍存在很大争议。特别是对于全身应用激素后疗效不佳的挽救性治疗患者,有学者认为 IMT 完全可以替代高剂量全身类固醇激素治疗,因而可以单独应用于 SSNHL 的挽救性治疗<sup>[12]</sup>;而另一些学者认为全身激素+IMT 疗效更佳<sup>[3,13]</sup>;此外,还有研究发现无论是这 2 种治疗方式单独应用或联合应用,其疗效并无显著差异<sup>[14-15]</sup>。本研究对 2 组患者治疗前后的 PTA 分别进行比较,差异均有统计学意义,说明无论是 IMT 还是全身治疗+IMT 挽救性治疗 SSNHL 均为有效,IMT 组有效率为 31.1%,全身激素+IMT 组有效率为 51.1%,这一结果可能与全身激素+IMT 组患者中重度听力损失者所占比例较高有关(表 1)。经统计学分析发现,2 种治疗方法的有效率差异无统计学意义,说明全身激素+IMT 疗效并不优于 IMT。因此,IMT 完全可以替代全身激素+IMT 成为挽救性治疗患者的首选治疗方案。

根据发病时间进行比较后发现,2 种治疗方法对于发病时间<30 d 的患者听力疗效均明显优于发病时间≥30 d 的患者,且组间无显著差异,而这也与 SSNHL 转归规律相一致<sup>[16]</sup>。因此,即便是挽救性治疗,也推荐患者尽可能在发病后 30 d 内行 IMT 治疗 SSNHL 以达到最佳疗效。

耳鸣作为临床常见症状,其病因复杂且发病机制尚不清楚。尽管耳鸣本身并非一种疾病,但其常伴随 SSNHL 的发生发展,甚至可作为部分患者的首诊症状。有文献报道 SSNHL 患者耳鸣的发生率为 70%~100%<sup>[17]</sup>,循环中类固醇激素的水平可与耳鸣程度呈负相关<sup>[18]</sup>,且耳鸣可随着听力的改善而得到改善<sup>[19]</sup>。在本研究中,2 组患者 THI 总分、VAS 总分均较治疗前明显降低,且组间比较无显著差异。因此,即使 2 种治疗方法都不能使患者听力完全恢复,仍然可以作为改善耳鸣症状、提高

生活质量的有效手段。

近年来越来越多的研究发现,SSNHL 的发生可与患者的负性情绪相关<sup>[20-21]</sup>。本研究中,近半数的患者初诊时诉有不同程度的焦虑或失眠。对这些患者进行 HAMA 评估后发现,IMT、全身激素+IMT 均可显著改善患者的焦虑症状,且 2 组间并无显著差异。对此,笔者认为患者焦虑的改善也可能是由于患者听力及耳鸣症状的改善所致。

在治疗过程中,无论是 IMT 还是全身激素+IMT 治疗,患者均未出现激素相关不良反应,因此可认为 IMT 或全身激素+IMT 挽救性治疗 SSNHL 是相对安全的。而相较于全身激素+IMT,IMT 既能达到同等疗效,又可避免全身应用激素相关不良反应的发生,因而更推荐用于挽救性治疗,且发病时间越短疗效越佳。同时,IMT 和全身激素+IMT 均可使患者的耳鸣、焦虑症状得到明显改善,因而也可以作为伴有耳鸣或焦虑患者的首选治疗方案。然而诸如年龄、性别、听力损失程度、听力下降类型、是否伴有眩晕等均可影响 SSNHL 的预后。因此今后仍需要大量严格控制影响因素的临床及基础研究来阐明有关问题,从而进一步实现 SSNHL 的精准治疗。

### 参考文献

- [1] Gul F, Muderris T, Yalciner G, et al. A comprehensive study of oxidative stress in sudden hearing loss[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(3): 1301-1308.
- [2] Jung SY, Shim HS, Hah YM, et al. Association of Metabolic Syndrome With Sudden Sensorineural Hearing Loss [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 144(4): 308-314.
- [3] Han X, Yin X, Du X, et al. Combined Intratympanic and Systemic Use of Steroids as a First-Line Treatment for Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials[J]. *Otol Neurotol*, 2017, 38(4): 487-495.
- [4] Ahmadzai N, Kilty S, Cheng W, et al. A systematic review and network meta-analysis of existing pharmaco-

- logic therapies in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0221713.
- [5] Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, [online ahead of print].
- [6] Salt AN, Plontke SK. Pharmacokinetic principles in the inner ear: Influence of drug properties on intratympanic applications[J]. *Hear Res*, 2018, 368: 28–40.
- [7] Nogueira-Neto FB, Gallardo FP, Suzuki FA, et al. Prognostic and Evolutive Factors of Tinnitus Triggered by Sudden Sensorineural Hearing Loss[J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37(6): 627–633.
- [8] Ajduk J, Košec A, Kelava I, et al. Recovery From Sudden Sensorineural Hearing Loss May Be Linked to Chronic Stress Levels and Steroid Treatment Resistance[J]. *Am J Audiol*, 2019, 28(2): 315–321.
- [9] Skarżyński PH, Rajchel JJ, Gos E, et al. A revised grading system for the Tinnitus Handicap Inventory based on a large clinical population[J]. *Int J Audiol*, 2019, 12: 1–7.
- [10] Covelli E, Altabaa K, Verillaud B, et al. Intratympanic steroids as a salvage therapy for severe to profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *Acta Otolaryngol*, 2018, 138(11): 966–971.
- [11] Lechner M, Sutton L, Ferguson M, et al. Intratympanic Steroid Use for Sudden Sensorineural Hearing Loss: Current Otolaryngology Practice[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2019, 128(6): 490–502.
- [12] Nakache G, Migirov L, Trommer S, et al. Steroid-based treatments for patients with total sudden sensorineural hearing loss[J]. *Acta Otolaryngol*, 2015, 135(9): 907–913.
- [13] 申迹, 项锦银. 鼓室注射联合全身应用糖皮质激素对突发性耳聋的疗效探讨[J]. *重庆医学*, 2017, 46(6): 789–791, 795.
- [14] 倪茂美, 刘蕾, 赵睿, 等. 全身联合鼓室内注射地塞米松治疗突发性聋的疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(9): 656–660.
- [15] Ashtiani MK, Firouzi F, Bastaninejad S, et al. Efficacy of systemic and intratympanic corticosteroid combination therapy versus intratympanic or systemic therapy in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized controlled trial[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(1): 89–97.
- [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.
- [17] Kim TS, Yoo MH, Lee HS, et al. Short-term changes in tinnitus pitch related to audiometric shape in sudden sensorineural hearing loss[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2016, 43(3): 281–286.
- [18] Chrbolka P, Palúch Z, Hill M, et al. Circulating steroids negatively correlate with tinnitus[J]. *Steroids*, 2017, 123: 37–42.
- [19] Ding X, Zhang X, Huang Z, et al. The Characteristic and Short-Term Prognosis of Tinnitus Associated with Sudden Sensorineural Hearing Loss[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 6059697.
- [20] Watanabe H, Sano H, Maki A, et al. Investigation of Stress Levels before the Onset of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss[J]. *J Int Adv Otol*, 2019, 15(1): 51–55.
- [21] Chung SD, Hung SH, Lin HC, et al. Association between sudden sensorineural hearing loss and anxiety disorder: a population-based study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(10): 2673–2678.

(收稿日期: 2019-11-12)