

## IGF-1 与异型内类固醇激素注射治疗突发性聋合并 2 型糖尿病的新进展

陈英<sup>1</sup> 裴婷<sup>2</sup> 孙媛<sup>2</sup> 江俊<sup>2</sup> 张海利<sup>2△</sup>

[关键词] 听力丧失, 突发性; 2 型糖尿病; 糖皮质激素; 外用胰岛素样生长因子

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.021

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

### New progress of IGF-1 and allosteroid injection in the treatment of sudden deafness complicated with type 2 diabetes

**Summary** Glucocorticoids are a recognized treatment for sudden deafness, and there has always been a contradiction between the control of blood glucose levels and the use of glucocorticoids. The systemic use of hormones may lead to a series of adverse events, which are dose-dependent. High doses can induce an increase in blood sugar, especially for patients with type 2 diabetes, which can aggravate their condition or cause complications. The systemic application of glucocorticoids has been largely replaced by local glucocorticoids treatment. Topical insulin-like growth factor (IGF-1) is used without increasing blood sugar, thus avoiding the possible complications. The author intends to compare the local IGF-1 treatment and local glucocorticoid treatment to systemic therapy. The efficacy of local IGF-1 therapy in treating corticosteroid-refractory sudden sensorineural hearing loss combined with type 2 diabetes is reviewed.

**Key words** sudden deafness; type 2 diabetes; glucocorticoid; topical insulin-like growth factor

#### 1 突发性聋合并糖尿病的关系及治疗

突发性聋(sudden deafness)是急性内耳疾病之一,是突发性的非波动性感音神经性听力损失,所以又称为突发性感音神经性聋(sudden sensorineural hearing loss, SSNHL),目前该病的病因和发病机制尚未完全阐明<sup>[1]</sup>。糖尿病是一种胰岛素样相对缺乏或(和)胰岛素利用障碍引起慢性高血糖的代谢性疾病<sup>[2]</sup>,糖尿病引起的微血管功能障碍可导致内耳微循环障碍<sup>[3]</sup>,2 型糖尿病引起 SSNHL 的具体病因和发病机制,目前主要有 3 种观点:①内耳的微血管病变可使内耳微血管血栓形成,导致内耳局部缺血而影响听力<sup>[4]</sup>;②高黏滞综合征是糖尿病诱发 SSNHL 的主要原因<sup>[5]</sup>;③糖尿病引起内耳代谢紊乱,致螺旋神经节、血管纹退变和耳蜗外毛细胞损害,从而影响听力水平<sup>[6]</sup>。相关文献表明,高血糖是 SSNHL 的危险因素也是其不良预后的潜在因素<sup>[7-8]</sup>。目前,SSNHL 的治疗主要采用以糖皮质激素、营养神经、改善微循环为主的综合治疗方案<sup>[1]</sup>。美国 2012 年发布的最新的 SSNHL 治疗指南中也强调应将糖皮质激素作为首选治疗方法<sup>[9]</sup>。对于合并 2 型糖尿病的患者在药物治疗的基础上,控制血糖在合理范围内显得尤为重要。全身用糖皮质激素,可显著提高患者纯音平均听阈(average threshold for pure tones, PTA),

但其药物剂量的累积效应<sup>[10]</sup>,使 2 型糖尿病患者血糖明显增高而引起并发症,并且提高 SSNHL 患者耳鸣、眩晕等不良事件的发生率<sup>[11]</sup>。虽然 Yu 等<sup>[11]</sup>表明全身糖皮质激素单剂量治疗 SSNHL 合并 2 型糖尿病对血糖影响较小且发生并发症的可能性减少,但是由于内耳存在血-迷路屏障,全身糖皮质激素单剂量给药很难达到内耳有效的治疗浓度,要维持内耳有效的治疗浓度,就必须长期大量用药,从而导致不良事件发生率上升。

#### 1.1 局部糖皮质激素治疗 SSNHL 的机制

Silverstein 等(1996)首先报道了鼓室内皮质类固醇激素注射(intracochlear corticosteroid injection, IT)作为挽救性治疗措施治疗 SSNHL 的研究,其机制在于注射药物后通过圆窗膜进入,从而避开血-迷路屏障,其药物浓度增高,可以降低皮质类固醇激素用药剂量,一方面中耳直接注射的非典型内皮质激素具有较低的发生全身不良事件的风险,另一方面一种高浓度皮质激素有可能进入内耳<sup>[12]</sup>。也有证据表明糖皮质激素所发挥的作用,主要是通过蜗窗膜进入内耳,与广泛分布在胞质中的生长激素受体(growth hormone receptor, GR)结合转化激活,激活后的受体转移到细胞核内,通过调节基因的表达,进而在靶器官发挥作用<sup>[13-14]</sup>。研究发现 GR 分布广泛,首先是耳蜗的螺旋器、前庭上皮、壶腹嵴、椭圆囊斑及半规管分布较多,其次是螺旋器和血管纹,球囊斑、椭圆囊后壁及壶腹暗细胞分布较少<sup>[13-14]</sup>。药物的分布依赖于受体的存在,组织中糖皮质激素受体的数量越多,组织对糖

<sup>1</sup>山西医科大学第一临床医学院(太原,030001)

<sup>2</sup>山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科

△审校者

通信作者:张海利, E-mail:790261205@qq.com

皮质激素的反应就越明显<sup>[15]</sup>。

陈爱平等<sup>[16]</sup>通过研究在耳后注射糖皮质激素治疗内耳疾病的实验,发现糖皮质激素在内耳中的药物代谢动力学、在内耳受体分布、药物在中耳黏膜、鼓膜、内淋巴囊、耳蜗基膜的分布,及耳后循环的流变学等,从而证实耳后激素注射的机制。有研究者应用 MRI 影像学分析的方法,以豚鼠为研究对象,对其耳后注射药物,研究药物在豚鼠内耳中的药代动力学特点,结果显示静脉用药组耳蜗中钆喷酸葡胺达到最大药物浓度所用的时间比耳后注射组短,耳后注射组药物的半衰期较长,因此药物能更长时间停留在耳蜗内<sup>[17]</sup>,因此耳后注射药物,在内耳中作用时间久于全身用药且吸收浓度较高,可能治疗效果较全身给药更好。因此局部注射糖皮质激素可作为其补救治疗的方法。

## 1.2 局部糖皮质激素治疗 SSNHL 合并 2 型糖尿病的疗效

局部糖皮质激素与常规治疗全身糖皮质激素相比<sup>[18-19]</sup>,可显著提高治疗前后的 PTA,对血糖水平的影响微乎其微,严重不良事件发生率也下降<sup>[20]</sup>。相关文献已报道<sup>[18]</sup>,可用于局部糖皮质激素给药的种类有甲泼尼龙琥珀酸钠、曲安奈德注射液、地塞米松注射液,三者的剂量及时间疗程分别为 40 mg/次,1 次/d,疗程为 10~14 d;10 mg/次,3 次/d,疗程为 7 d;10 mg/次,1 次/3 d,疗程为 10~14 d。王海茹等<sup>[18]</sup>利用荟萃分析的方法分析选取全身应用激素治疗的 978 耳,耳后注射 937 耳,结果显示耳后注射激素与全身应用激素在治疗 SSNHL 的总有效率及痊愈率方面差异有统计学意义;且耳后激素组不良反应发生率低于全身用药组,其有效率高于全身用药组。Li 等<sup>[19]</sup>选取 108 例患者分为鼓室注射地塞米松 54 例(A 组)与耳后骨膜下注射甲泼尼龙 54 例(B 组),其结果显示 2 组患者治疗后总有效率均提高;伴耳鸣、眩晕的患者采用耳鸣致残量表(tinnitus disability scale, THI)、眩晕障碍量表(vertigo disorder scale, DHI)对疗效进行评估,与治疗前相比其不良事件的发生率明显下降;对血糖的影响两者都不明显;A 组可降低高频 SSNHL 患者的 THI 评分,B 组可明显提高低频 SSNHL 患者的纯音听阈,但 A 组还可导致鼓膜穿孔。近年来,大量临床试验证明,在治疗 SSNHL 合并 2 型糖尿病的安全性及有效性上,局部糖皮质激素优于全身应用,局部糖皮质激素可作为一种补救措施,其在本质上大大提高了 SSNHL 合并 2 型糖尿病患者的预后。局部注射糖皮质激素中,在有效性特别是改善 PTA 程度方面,耳后给药与鼓室给药无明显差异,但在安全性方面,耳后给药优于鼓室给药,因为鼓室注射糖皮质激素可致鼓膜穿孔、中耳炎、耳鸣、眩晕等不良事件

发生,所以相对于鼓室注射,耳后注射糖皮质激素安全性更高,且注射甲泼尼龙更有效。

## 2 胰岛素样生长因子 1 与 SSNHL 和糖尿病的关系

胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)<sup>[21]</sup>,由 3 个二硫键交联的 70 个氨基酸残基组成的单链多肽,计算分子量为 7649。IGF-1 与胰岛素原具有明显的同源性:1~29 位与胰岛素 B 链同源,42~62 位与胰岛素 A 链同源。IGF-1 氨基末端与胰岛素 B 链高度同源,其实体在结构和功能上也类似于胰岛素受体,IGF-1 的作用受 IGF-1 结合蛋白的调节,使其具有通过 insulin/IGF-1 轴促进脂肪组织消耗葡萄糖的作用,因此在胰岛素缺陷引起的糖尿病及糖尿病并发症中具有重要的临床效用<sup>[22]</sup>。在小鼠中,用功能缺失的方法使 IGF-1 基因突变会导致胚胎及产后胎儿生长缺陷和严重的神经性聋。研究表明 IGF-1 是通过 RAF、AKT、MARK 等相互作用影响 AP1、MEF2、FoxM1 和 FOXP3 等转录因子的表达,从而影响细胞周期和代谢,导致耳蜗发育异常形成神经性聋<sup>[23]</sup>,IGF-1 的主要生理作用是促生长、促进细胞增殖、分化及物质代谢,并且 IGF-1 具有胰岛素样代谢调节作用。此外,有学者采用人工耳蜗外植体培养系统,研究 IGF-1 诱导的毛细胞数量维持机制,结果表明 IGF-1 对毛细胞起支持作用,抑制毛细胞凋亡和支持细胞增殖,Netrin1 被进一步鉴定为 IGF-1 处理后表达增加的效应因子之一<sup>[24]</sup>。表明 IGF-1 在耳蜗的发育和维持中也起着至关重要的作用<sup>[25]</sup>。Lee 等<sup>[26]</sup>使用明胶水凝胶可以使蛋白质或肽持续释放,将 IGF-1 传递到耳蜗液中。而 Fujiwara 等<sup>[27]</sup>也曾采用过上述方法进行了一系列成功的动物实验。SSNHL 主要由耳蜗毛细胞损伤引起。由于耳蜗毛细胞和支持细胞在产后哺乳动物中失去增殖能力,因此,耳蜗损伤后毛细胞和支持细胞数量的维持对 SSNHL 的治疗具有重要意义。IGF-1 对耳蜗毛细胞的保护作用是通过促进细胞周期和抑制细胞凋亡来实现的<sup>[28]</sup>。对于内耳治疗,局部应用 IGF-1 比全身给药更可取,因为内耳血流量每小时仅为全身血流量的 1/10 000~1/1 000 000<sup>[29]</sup>。糖尿病患者血清 IGF-1 是升高还是降低曾有不少争论,目前比较一致的意见是:无论是 1 型还是 2 型糖尿病患者,大多数血糖未得以控制的糖尿病患者的 IGF-1 水平是降低的<sup>[30]</sup>,原因是高血糖抑制了 IGF-1 的合成和释放,此外,高血糖还阻断了生长激素(growth hormone, GH)对 IGF-1 合成的促进作用。糖尿病患者经胰岛素治疗后,血糖恢复,IGF-1 也恢复正常<sup>[31]</sup>。大量研究结果表明,血糖改善后可增加 IGF-1 水平<sup>[31]</sup>。故 IGF-1 有潜在的治疗 SSNHL 合并 2 型糖尿病的临床应用前景。为了实现这种治疗,必须保护或促进

毛细胞再生。

采取大量临床对照试验评估 IGF-1 的安全性和有效性,局部 IGF-1<sup>[32-36]</sup>与局部糖皮质激素<sup>[37]</sup>互为对照治疗。相关文献已表明<sup>[35]</sup>,明胶水凝胶外用 IGF-1 的剂量、时间及疗程为 10 mg 静脉推注,用生理盐水溶解,最终浓度为 10mg/mL(在使用前 60 min,将 30 kL 的重组人 IGF-1 溶液样品与 3 mg 明胶水凝胶混合,单次治疗在鼓室造口术后使用 1%利多卡因局部麻醉下将含有 300 kg IGF-1 置于中耳圆形窗位),1 次/min,持续 4 周,观察 12~24 周。Nakagawa 等<sup>[33]</sup>选取 25 例全身类固醇治疗难以耐受的 SSNHL 患者,并使用明胶水凝胶将 IGF-1 涂于圆形窗膜上,IGF-1 组患者治疗 24 周后与 12 周后对比听力改善占比增加 12%,其治疗 24 周后 PTA 改善 10 dB HL 以上,均无不良反应发生。Yamamoto 等<sup>[34]</sup>选择 199 例患者有 66 例(33%)听力阈值改善,PTA 听力水平治疗 24 周后较治疗前提高 15 dB;治疗 24 周后测试的 5 个频率 PTA 阈值均值回收率为 11.9%(95%CI, 5.8%~17.9%),局部 IGF-1 治疗后 PTA 听力恢复主要发生在低频。Nakagawa 等<sup>[35]</sup>选取 62 例患者,中耳注射含有 IGF-1 的明胶水凝胶 58 例与鼓室注射糖皮质激素(IT-Dex)4 例,随机对照试验结果表明,IGF-1 组听力改善率为 66.7%(95%CI, 52.9%~78.6%),Dex 组听力改善 53.6%(95%CI, 39.7%~67.0%);IGF-1 组鼓膜穿孔无一例持续,Dex 组鼓膜穿孔发生率为 15.5%(95%CI, 7.3%~27.4%);IGF-1 组的 PTA 改善 30 dB HL 患者的比例高于 IT-Dex 组。Nakagawa 等<sup>[36]</sup>将 120 例患者分为中耳注射 IGF-1 明胶水凝胶组 62 例和 IT-Dex 组 58 例,IGF-1 组患者有效率明显高于 IT-Dex 组,无不良事件发生。

### 3 结论

临床大量随机试验证明 IGF-1 具有良好的耐受性,对全身糖皮质激素耐药的 SSNHL 患者的听力恢复可能有效,且无不良事件的发生,说明 IGF-1 具有安全性,所以局部应用 IGF-1 对 SSNHL 患者听力水平有积极的影响,并且 IGF-1 对 2 型糖尿病患者的影响有据可循<sup>[31]</sup>,其良好的安全性及有效性提示局部应用 IGF-1 治疗 SSNHL 有重要的临床应用价值。而 GH 也被认为是营养耳蜗神经很好的选择<sup>[27-31]</sup>,所以,IGF-1 可作为治疗全身糖皮质激素耐受 SSNHL 合并 2 型糖尿病的新疗法。

### 4 展望

耳后注射糖皮质激素治疗 SSNHL 的机制为抗炎、改善内耳缺氧缺血、同时改善耳蜗血管纹的形态和功能而起到恢复局部微循环的作用;维持正常的耳蜗毛细胞的电位,保证血管纹的内皮细胞功能,最终改善内耳微循环;维持电解质平衡。而

IGF-1 通过营养耳蜗神经、保护耳蜗毛细胞来发挥作用,且中耳注射含有水凝胶的 IGF-1,是因为凝胶在室温下是液体,可供注射,人体体温下可转变为凝胶,在中耳时间停留更长,不易流失,两者在治疗上可以相辅相成。大量临床试验表明,耳后注射糖皮质激素与 IGF-1 均可提高治疗 SSNHL 合并 2 型糖尿病患者安全性及有效性,所以,中耳注射含有 IGF-1 的明胶水凝胶与耳后注射糖皮质激素的联合应用可为 SSNHL 合并 2 型糖尿病的治疗提供新的思路。

### 参考文献

- [1] Chandrasekhar Sujana S, Tsai Do Betty S, Schwartz Seth R, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update) [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 161(1S): S1-S45.
- [2] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (Suppl 1): S1-S193.
- [3] Koçak HE, Filiz Acıpayam AŞ, Acıpayam H et al. Microvascular dysfunction affects the development and prognosis of sudden idiopathic hearing loss [J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(3): 602-607.
- [4] Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on cochlear structure in humans [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 132(9): 934-938.
- [5] Garefa Callejo FJ, Orts Alborcfe MH, Morant Ventura A, et al. Neurosensory sudden deafness, blood hyperviscosity syndrome, and diabetes mellitus [J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2002, 53(3): 221-224.
- [6] Orita S, Fukushima K, Orita Y, et al. Sudden hearing impairment combined with diabetes mellitus or hyperlipidemia [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007, 264(4): 359-362.
- [7] Aimoni C, Bianchini C, Borin M, et al. Diabetes, cardiovascular risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study [J]. *Audiol Neurootol*, 2010, 15(2): 111-115.
- [8] Ryu OH, Choi MG, Park CH, et al. Hyperglycemia as a potential prognostic factor of idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150(5): 853-858.
- [9] Stachler Robert J, Chandrasekhar Sujana S, Archer Sanford M, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146(1S): S1-35.
- [10] Rohrmeier C, Koemm N, Babilas P, et al. Sudden sensorineural hearing loss: systemic steroid therapy and the risk of glucocorticoid-induced hyperglycemia [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(4): 1255-1261.
- [11] Yu GH, Choi YJ, Jung HJ, et al. A comparison of single-dose and multiple divided daily-dose oral steroids for sudden sensorineural hearing loss [J]. *Braz J Oto-*



- rhinolaryngol, 2019, 85(6): 733-738.
- [12] 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.
- [13] Wang Y, Han L, Diao T, et al. A comparison of systemic and local dexamethasone administration: From perilymph/cochlea concentration to cochlear distribution [J]. *Hear Res*, 2018, 370: 1-10.
- [14] Lee JJ, Jang JH, Choo OS, et al. Steroid intracochlear distribution differs by administration method: Systemic versus intratympanic injection [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(1): 189-194.
- [15] Wilson SM, Shen P, Rider CF, et al. Selective prostacyclin receptor agonism augments glucocorticoid-induced gene expression in human bronchial epithelial cells [J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6788-6799.
- [16] 陈爱平, 王海波. 耳后注射糖皮质激素治疗突发性聋的研究进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(19): 1572-1575.
- [17] Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, et al. Oral VS intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2011, 305(20): 2071-2079.
- [18] 王海茹, 王海涛, 郝玲. 耳后与全身应用糖皮质激素治疗突发性耳聋系统评价与 Meta 分析 [J]. *中华耳科学杂志*, 2018, 16(5): 669-675.
- [19] 李代波, 周松, 徐文均. 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 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017; 31(16): 1265-1268.
- [20] Lai D, Zhao F, Jalal N. Intratympanic glucocorticosteroid therapy for idiopathic sudden hearing loss: Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(50): e8955.
- [21] Halmos T, Suba I. The physiological role of growth hormone and insulin-like growth factors [J]. *Orv Hetil*, 2019, 160(45): 1774-1783.
- [22] Hu F, Liu F. Targeting tissue-specific metabolic signaling pathways in aging: the promise and limitations [J]. *Protein Cell*, 2014, 5(1): 21-35.
- [23] Murillo-Cuesta S, Rodríguez-de la Rosa L, Cediél R, et al. The role of insulin-like growth factor-I in the physiopathology of hearing [J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 11-11.
- [24] Yamahara K, Nakagawa T, Ito J, et al. Netrin 1 mediates protective effects exerted by insulin-like growth factor 1 on cochlear hair cells [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 119: 26-39.
- [25] Cediél R, Riquelme R, Contreras J, et al. Sensorineural hearing loss in insulin-like growth factor I-null mice: a new model of human deafness [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(2): 587-590.
- [26] Lee KY, Nakagawa T, Okano T, et al. Novel therapy for hearing loss: delivery of insulin-like growth factor 1 to the cochlea using gelatin hydrogel [J]. *Otol Neurotol*, 2007, 28(7): 976-981.
- [27] Fujiwara T, Hato N, Nakagawa T, et al. Insulin-like growth factor 1 treatment via hydrogels rescues cochlear hair cells from ischemic injury [J]. *Neuroreport*, 2008, 19(16): 1585-1588.
- [28] Hayashi Y, Yamamoto N, Nakagawa T, et al. Insulin-like growth factor 1 inhibits hair cell apoptosis and promotes the cell cycle of supporting cells by activating different downstream cascades after pharmacological hair cell injury in neonatal mice [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 56: 29-38.
- [29] Yamahara K, Yamamoto N, Nakagawa T, et al. Insulin-like growth factor 1: A novel treatment for the protection or regeneration of cochlear hair cells [J]. *Hear Res*, 2015, 330(Pt A): 2-9.
- [30] Filus A, Zdrojewicz Z. [Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)-structure and the role in the human body] [J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2015, 20(4): 161-169.
- [31] Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41(2): 425-443.
- [32] Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, et al. Topical insulin-like growth factor 1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial [J]. *BMC Med*, 2010, 8: 76-76.
- [33] Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, et al. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment [J]. *BMC Med*, 2014, 12: 219-219.
- [34] Yamamoto N, Nakagawa T, Ito J. Application of insulin-like growth factor-1 in the treatment of inner ear disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 208-208.
- [35] Nakagawa T, Ogino-Nishimura E, Hiraumi H, et al. Audiometric outcomes of topical IGF1 treatment for sudden deafness refractory to systemic steroids [J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33(6): 941-96.
- [36] Nakagawa T, Yamamoto M, Kumakawa K, et al. Prognostic impact of salvage treatment on hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss refractory to systemic corticosteroids: A retrospective observational study [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2016, 43(5): 489-494.
- [37] Amarillo E, Hernando M, Eisenberg G, et al. Efficacy of intratympanic corticosteroid as a salvage treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2019, 70(4): 207-214.

(收稿日期: 2019-05-26)