

• 论著——研究报告 •

## 高剂量激素对突发性聋的挽救性治疗分析\*

李佳<sup>1</sup> 王佳宁<sup>2</sup> 苏雅静<sup>1</sup> 罗安平<sup>1</sup> 叶琳<sup>1</sup> 李炜<sup>1</sup> 王立娟<sup>1</sup> 王永杰<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的:观察鼓室内注入高剂量地塞米松对全聋型突发性聋常规治疗无效患者的临床疗效及安全性。方法:单侧全聋型突发性聋患者43例,均为耳内科常规综合治疗无效者,其中21例应用高剂量地塞米松鼓室内通风管注药治疗(地塞米松组),22例继续常规耳内科治疗(常规治疗组)。治疗前均进行听力检查,描记6个频率(0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 kHz)听力阈值,治疗1周后重新记录上述6个频率,综合比较两组之间气导纯音听阈均值差异,以下降15 dB以上为有效。结果:1周后地塞米松组治疗前后平均听阈( $t=11.749$ )、常规治疗组治疗前后平均听阈( $t=7.364$ )、两组治疗后平均听阈( $t=-2.628$ )、两组听力改善平均听阈( $t=2.717$ )差异均有统计学意义( $P<0.01$ 或 $0.05$ )。地塞米松组有效16例(76.2%),常规治疗组有效10例(45.5%),两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=3.058, P<0.05$ )。地塞米松组治疗前18例伴有眩晕症状,治疗后随访6个月,14例眩晕消失或减轻,眩晕好转率为77.8%;常规治疗组治疗前17例伴有眩晕症状,治疗后随访6个月,6例眩晕消失或减轻,眩晕好转率为35.3%,两组比较差异有统计学意义( $P=0.018$ )。结论:鼓室内注入高剂量地塞米松用于挽救性治疗全聋型突发性聋较常规治疗效果更好,可帮助改善眩晕。

**[关键词]** 突发性聋;激素类;挽救性治疗

**doi:**10.13201/j.issn.2096-7993.2020.07.016

**[中图分类号]** R764.43 **[文献标志码]** A

## Efficacy of high dose glucocorticoid in the salvage treatment of sudden deafness

LI Jia<sup>1</sup> WANG Jianing<sup>2</sup> SU Yajing<sup>1</sup> LUO Anping<sup>1</sup> YE Lin<sup>1</sup> LI Wei<sup>1</sup>  
WANG Lijuan<sup>1</sup> WANG Yongjie<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Hospital of Baoding, Baoding, 071000, China; <sup>2</sup>Department of Radiology, Affiliated Hospital of Hebei University; <sup>3</sup>Department of Radiology, Baoding Xushui District Hospital of Traditional Chinese Medicine)  
Corresponding author: WANG Jianing, E-mail: jianing0218@163.com

**Abstract Objective:** To observe the efficacy and safety of high dose dexamethasone injection in the tympanic cavity in the patients with sudden and severe deafness who failed conventional treatment. **Method:** A total of 43 patients with unilateral sudden and severe deafness were recruited in this study. All patients were not cured with conventional comprehensive treatment in the department of otology. They were divided into two groups; 21 cases were treated with high dose dexamethasone injection into the tympanic cavity by ventilation tube (dexamethasone group), while routine treatment was continued in 22 cases (conventional control group). Each patient underwent a hearing test before treatment, the hearing thresholds of 6 frequencies (0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 kHz) were recorded. After one week of treatment, the above-mentioned six frequencies were re-recorded. A decrease of the pure tone threshold average (PTA) more than 15 dB was set for effective. **Result:** After 1 week treatment, comparison of the PTA value before and after treatment in dexamethasone group ( $t=11.749$ ) and in conventional control group ( $t=7.364$ ), comparison of the PTA value of the two groups ( $t=-2.628$ ), comparison of the PTA value of hearing improvement between the two groups ( $t=2.717$ ), the differences were statistically significant ( $P<0.01$  or  $0.05$ ). Sixteen cases in dexamethasone group were effective, the effective rate was 76.2%; 10 cases in conventional control group was effective, the effective rate was 45.5%, the difference of the two curative effects was statistically significant ( $\chi^2=3.058, P<0.05$ ). Eighteen patients in dexamethasone group had vertigo before treatment. The patients were followed up for 6 months after treatment. The vertigo disappeared or decreased in 14 cases, the improve rate is 77.8%. 17 patients in the conventional control group had vertigo before treatment, the patients were followed up for 6 months after treatment, the vertigo disappeared or decreased in 6 cases, the improve rate is 35.3%, the difference was statistically significant ( $P=0.018$ ). **Conclusion:** High dose dexamethasone injection into the tympanic cavity is more effective than conventional therapy in the salvage treat-

\*基金项目:河北省保定市科技计划项目(No:18ZF296)

<sup>1</sup>保定市第二医院耳鼻咽喉头颈外科(河北保定,071000)

<sup>2</sup>河北大学附属医院医学影像科

<sup>3</sup>保定市徐水区中医医院影像科

通信作者:王佳宁, E-mail: jianing0218@163.com

ment of sudden and severe deafness, and it is helpful to improve vertigo.

**Key words** sudden deafness; hormones; salvage treatment

突发性聋是一种病因尚未完全明确的耳科常见疾病,大多数学者认为其是一种可逆性的急症,因此主张尽早治疗<sup>[1]</sup>。据统计,此类疾病在国内外有较高的发病率<sup>[2]</sup>。中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会于 2015 年依据听力损失累及的频率和程度将其分为高频下降型、低频下降型、平坦下降型和全聋型(含极重度聋)。鉴于全聋型病情重、常规治疗不佳及患者倾向接受挽救性治疗等特点,我科自 2018 年起在突发性聋全聋型常规治疗效果不佳患者中开展高剂量激素鼓室内注入治疗,并与传统耳内科综合治疗进行疗效对比,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2018-02—2019-06 在保定市第二医院耳鼻咽喉头颈外科就诊的单侧耳全聋型突发性聋患者 43 例,样本选择遵循中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会制订的突发性聋诊断和治疗指南(2015)。均经电耳镜检查、声导抗、纯音听阈测听、脑干诱发电位及颞骨 CT 检查,排除急、慢性中耳炎,内耳畸形,梅尼埃病,噪声性听力损失,蜗后病变等耳科疾病,内科及眼科相关检查排除糖尿病、高血压、青光眼。纯音听阈测听示患耳所有频率听力均下降,0.25~8 kHz 平均听阈 $\geq 81$  dB HL。43 例患者全部经常规耳内科综合治疗 7 d 后无明显听力提升,后续治疗中向患者详细说明本研究两种不同治疗方案的风险、并发症,并取得患者的知情同意后分为地塞米松组和常规治疗组。地塞米松组 21 例,男 9 例,女 12 例;年龄 28~56 岁,平均(42.57 $\pm$ 9.22)岁;采用鼓室内通风管注入地塞米松,均在门诊治疗。常规治疗组 22 例,男 8 例,女 14 例;年龄 26~61 岁,平均(45.45 $\pm$ 11.29)岁;仍采用常规耳内科综合疗法住院治疗。两种方法的治疗周期均为 7 d。本研究通过医院伦理委员会审批同意。

### 1.2 治疗方法

所有患者治疗前均接受 7 d 常规耳内科治疗:①0.9%生理盐水 100 ml+地塞米松磷酸钠注射液 10 mg 每天 1 次;②0.9%生理盐水 100 ml+巴曲酶 5~10 BU,隔日 1 次,巴曲酶首剂 10 BU,之后每次 5 BU,共 4 次,每次输液时间不少于 1 h,每次使用前检查凝血功能,如血纤维蛋白原低于 1 g/L,则暂停 1 d 后再次复查,高于 1 g/L 方可继续使用;③0.9%生理盐水 250 ml+银杏叶提取物注射液 105 mg 静脉滴注每天 1 次。1 周治疗完成后进行听力学检查,对于无明显听力改善者则向其详细介绍病情、后续治疗方案、风险及获得患者知情同意后纳入地塞米松组。入选的 21 例患者均采用患耳

通风管植入+鼓室内注药+口服银杏叶片 40 mg 每天 3 次+甲钴胺片 0.5 mg 每天 3 次门诊治疗及随诊。通风管植入及注药方法患者取仰卧位,患耳朝上,耳内镜下使用 1%丁卡因浸泡的小棉球在外耳道内表面麻醉约半小时,充分麻醉鼓膜后使用鼓膜切开刀在鼓膜前下象限进行鼓膜切开术,应用置管器将通风管置入鼓室内并固定在位。将 2 ml 的 5 mg/ml 加温地塞米松注射液沿通风管徐徐注入鼓室腔内,然后还原头位并静卧 30 min,正常情况下患者注药后 1 min 左右口内可感觉到苦味,同时反复按压耳屏促进药物弥散。上述地塞米松注入方法每天进行 2 次,共 7 d,用药期间密切注意听力变化及眩晕等情况。通风管在 7 d 治疗结束后立即移除。常规治疗组继续执行分组前治疗方案 1 周,其中静脉应用地塞米松磷酸钠注射液逐日减量 1 mg 左右,于 1 周治疗结束时停止使用。上述两组均在治疗结束后第 8 天进行患耳纯音测听,以突发性聋诊断和治疗指南(2015)为参照。

### 1.3 疗效判定标准

受损频率听阈恢复正常、达健侧耳水平或恢复至此次患病前水平为痊愈;受损频率听力平均提高 30 dB 以上为显效;受损频率听力平均提高 15~30 dB 为有效;受损频率听力平均提高不足 15 dB 为无效。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理,相关变量因素检测正态分布,方差齐后用独立样本 *t* 检验,配对资料采用配对样本 *t* 检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料采用  $\chi^2$  检验及 Fisher 精确检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后平均听阈结果

地塞米松组治疗前后、常规治疗组治疗前后、两组治疗后、两组听力改善平均听阈差异均有统计学意义( $P < 0.01$  或 0.05);两组治疗前平均听阈差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两种方法疗效比较

地塞米松组 21 例患者中,16 例有效,有效率为 76.2%;常规治疗组 22 例患者中,10 例有效,有效率为 45.5%,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.058, P = 0.039$ )。

### 2.3 随访结果

随访 6 个月,地塞米松组除 4 例注药后出现短暂眩晕外,其余患者未见鼓膜穿孔感染、鼓室内感染、听力进一步下降等不良反应;常规治疗组有 9 例再次出现听力下降而入院治疗。地塞米松组治

疗前18例伴有眩晕症状,治疗后随访6个月,14例眩晕消失或减轻,眩晕好转率为77.8%;常规治疗组治疗前17例伴有眩晕症状,治疗后随访6个月,

6例眩晕消失或减轻,眩晕好转率为35.3%,两组比较差异有统计学意义( $P=0.018$ )。

表1 两组患者治疗前后平均听阈值

dB HL,  $\bar{x} \pm s$ 

组别	例数	治疗前	治疗后	听力改善值	<i>t</i>	<i>P</i>
地塞米松组	21	91.94±2.50	68.53±8.99	23.41±9.13	11.749	0.000
常规治疗组	22	91.86±2.12	76.33±10.43	15.53±9.89	7.364	0.000
<i>t</i>		0.125	-2.628	2.717		
<i>P</i>		0.901	0.012	0.010		

### 3 讨论

突发性聋的治疗主要依据循环障碍学说<sup>[3]</sup>,所应用的药物主要由改善微循环、扩血管、营养神经、改善血液黏稠度及类固醇激素等几大类构成。由于类固醇激素具有抗炎、抗水肿、免疫抑制、稳定溶酶体膜、改善内耳毛细血管通透性等特性,目前在突发性聋的局部(耳后注射、鼓室注射、微管灌注等)及全身(静脉或口服)治疗中占有重要地位,但目前尚无标准化方案且疗效不一<sup>[4]</sup>。如何有效局部使用类固醇激素是当前研究的一个热点。一是由于局部应用激素可避免全身应用导致的不良反应,例如对于同时患有糖尿病、青光眼、高血压和结核病患者;二是能使药物快速无衰减地到达圆窗膜并渗透入内耳转化激活而发挥治疗作用。目前已有研究证实,在鼓室内注入类固醇激素后其在内淋巴液及外淋巴液中的药物浓度较全身应用更高,维持半衰期时间更长<sup>[5]</sup>。刘丹等(2020)认为这种方法可避免耳后注射等带来的注射层次不准确导致的周围组织坏死。所以有效应用类固醇激素对于重症突发性聋的抢救治疗十分重要。我们基于相关研究对全聋型突发性聋患者激素局部治疗进行了剂量及注入方法的改进并与传统方法进行比较,统计结果显示差异明显。

关于激素的注药方法目前国内主要为鼓膜穿刺针注入、激光打孔后注入、通气管注入等,其中前两种在我国较为常见,而国外使用通气管植入进行鼓室内连续注药则更为多见<sup>[6]</sup>。我们通过对比研究发现通气管注入法的优点在于其准确便捷操作、无少注或漏注问题、鼓室内不易产生气泡、安全性高且无带入外耳道污染物的相关风险,另外可及时检查通风管的通畅性确保药物准确注入。有研究显示在类固醇激素中地塞米松的治疗效果优于甲泼尼龙<sup>[7-8]</sup>,认为可能是因为甲泼尼龙稀释液(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠)中含有苯甲醇而导致其吸收性变差。本着患者利益最大化,我们此次研究选用的主要治疗药物为经济性更高的地塞米松,注药剂量则参考Ahmed等<sup>[9]</sup>推荐的20 mg地塞米松日剂量。Ahmed等对全身类固醇激素应用失败或不

能耐受全身治疗的突发性聋患者使用通风管注入上述高剂量激素,结果显示平均听阈较治疗前改善59%(平均4.5 dB),言语识别率改善32%(平均7%)。而目前在我国大多数随机对照试验均使用10 mg地塞米松或40 mg甲泼尼龙每天1次或隔日1次鼓室内注射<sup>[10]</sup>。本研究采用7 d 140 mg,地塞米松组有效率达76.2%,治疗效果优于传统疗法。另外本研究观察到治疗后0.25、0.5、1、2 kHz有显著的改善,而在4、8 kHz改善较小,考虑是因为耳蜗底回抗氧化能力弱于耳蜗顶回,其更容易受自由基损伤,所以感受低频的蜗顶功能会较先恢复。Belhassen等<sup>[11]</sup>也在其研究中证明了使用类固醇激素进行突发性聋抢救治疗时低频和中频较高频恢复更快这一特点。

有研究证实,严重的听力损失并发眩晕是突发性聋恢复较差的预测因子且两者之间呈正相关<sup>[12]</sup>,其机制可能是内耳微循环障碍使耳蜗及前庭毛细胞缺血缺氧从而进一步引发椭圆囊、球囊、半规管功能受损所致。根据前庭器官与耳蜗的供血特点,症状的发生次序与器官受累先后顺序相关,如果最初发病时仅累及前庭供血动脉,则先出现眩晕症状,小血管阻塞进一步加重累及耳蜗供血动脉,随后出现听力下降;反之如果早期仅涉及耳蜗供血动脉,起病时则仅表现为听力损失,后期累及到前庭供血动脉,即可出现眩晕症状。综上所述,听力损失和眩晕为同一病程的不同阶段,解除血管阻塞即可同时改善两者症状。另外有报道反复发作的低频突发性聋也可与梅尼埃病、偏头痛互相转化及并存<sup>[13-15]</sup>,这种情况目前大多数学者倾向于自身免疫机制异常和膜迷路积水学说,给予扩血管、脱水、激素和营养神经药物后可有效改善患者听力及眩晕可从侧面进行验证。本研究中,治疗后半数以上的患者在听力好转的同时眩晕也得到改善,考虑是因为中耳腔内的高浓度激素有效改善了内耳毛细血管壁通透性以及维持内淋巴液中的钠钾交换处于平衡状态,故我们认为鼓室内高剂量类固醇激素的使用对于伴有眩晕的突发性聋患者可极大缩短前庭功能代偿时间并且可作为重症患者

的早期用药。

由于本研究所纳入的样本量较少,随访时间短且存在性别、年龄等因素差异,因此本研究存在一定的局限性,我们后续将进一步扩大样本量进行相关研究以判断在不同因素影响下高剂量激素对于重度突发性聋的治疗效果。另外由于此次研究对象仅限于全聋型突发性聋患者,因而对于其他突聋分型患者的治疗效果也需进一步研判。

#### 参考文献

- [1] Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, et al. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(1):3-15.
- [2] Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss[J]. *Otol Neurotol*, 2013, 34(9):1586-1589.
- [3] 邱英, 黄秋华. 巴曲酶与低分子右旋糖酐治疗突发性聋的效果观察[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2009, 17(6):592-592.
- [4] 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.
- [5] Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids; an animals study followed by clinical application [J]. *Laryngoscope*, 1999, 109(7 Pt 2):1-17.
- [6] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146(3 Suppl):S1-35.
- [7] Marx M, Younes E, Chandrasekhar SS, et al. International consensus (ICON) on treatment of sudden sensorineural hearing loss [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018, 135(1S):S23-S28.
- [8] Ng JH, Ho RC, Cheong CS, et al. Intratympanic Steroids as a Salvage Treatment for Sudden Sensorineural Hearing Loss? A Meta-Analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(10):2777-2782.
- [9] Taha A, Shlamkovitch N, Abu-Eta R, et al. High Dose of Intratympanic Steroids for Sudden Sensorineural Hearing Loss Salvage [J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(9):1134-1138.
- [10] 卫平存, 胡金旺. 甲强龙、地塞米松治疗突发性耳聋的应用比较 [J]. *辽宁医学杂志*, 2014, 28(1):4-6.
- [11] Belhassen S, Saliba I. Intratympanic steroid injection as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss [J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128(12):1044-1049.
- [12] Wang CT, Huang TW, Kuo SW, et al. Correlation between audiovestibular function tests and hearing outcomes in severe to profound sudden sensorineural hearing loss [J]. *Ear Hear*, 2009, 30(1):110-114.
- [13] Chang J, Yum G, Im HY, et al. Short-term outcomes of acute low-tone sensorineural hearing loss according to treatment modality [J]. *J Audiol Otol*, 2016, 20(1):47-52.
- [14] 林颖, 王锦玲, 孙菲, 等. 波动性低频感音神经性耳聋 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(6):474-476.
- [15] Tabet P, Saliba I. Meniere, s disease and vestibular migraine; update and review of the literature [J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9(9):733-744.
- (收稿日期:2020-04-18)
- 
- (上接第 642 页)
- [17] Taylor ZD, Garritano J, Sung S, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: Electromagnetic modeling and analysis [J]. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol*, 2015, 5(2):170-183.
- [18] 李晗, 余晨. 太赫兹波对肾癌组织的光谱检测 [J]. *红外与激光工程*, 2016, 45(5):168-173.
- [19] Wahaia F, Valusis G, Bernardo LM, et al. Detection of colon cancer by terahertz techniques [J]. *J Molecul Struc*, 2011, 1006(1-3):77-82.
- [20] 陈涛, 蔡治华, 胡放荣, 等. 结构相似单糖和二糖分子的太赫兹时域光谱研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2019, 39(3):686-692.
- [21] Penkov N, Yashin V, Fesenko E, et al. A study of the effect of a protein on the structure of water in solution using terahertz time-domain spectroscopy [J]. *Appl Spectrosc*, 2018, 72(2):257-267.
- [22] Persson F, Söderhjelm P, Halle B. The geometry of protein hydration [J]. *J Chem Phys*, 2018, 148(21):215101.
- [23] Zhang W, Brown ER, Rahman M, et al. Observation of terahertz absorption signatures in microliter DNA solutions [J]. *Appl Phys Lett*, 2013, 102(2):023701.
- [24] Knab JR, Chen JY, He Y, et al. Terahertz measurements of protein relaxational dynamics [J]. *Proc IEEE*, 2007, 95(8):1605-1610.
- [25] Hou D, Li X, Cai J, et al. Terahertz spectroscopic investigation of human gastric normal and tumor tissues [J]. *Phys Med Biol*, 2014, 59(18):5423-5440.
- [26] Ji YB, Park CH, Kim H, et al. Feasibility of terahertz reflectometry for discrimination of human early gastric cancers [J]. *Biomed Opt Express*, 2015, 6(4):1398-1406.
- (收稿日期:2019-12-17)