

免疫介导的感音神经性听力损失患病率及治疗策略

李熙星¹ 陈雨濛¹ 张光远¹ 崔卫娜¹

[关键词] 听觉丧失,感音神经性;自身免疫性内耳病;人工耳蜗植入

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.07.022

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

Immune-mediated sensorineural hearing loss: prevalence and treatment strategies

Summary Autoimmune sensorineural hearing loss is a rare clinical entity which accounting for less than 1% in all cases with hearing loss. The prevalence of hearing loss in immune-mediated inner ear diseases, as shown in case reports or single-center statistics, varies widely. We reviewed the current literatures on the association between sensorineural hearing loss and autoimmune diseases, focused on the prevalence of hearing loss in different autoimmune diseases, treatments and challenges.

Key words hearing loss, sensorineural; autoimmune inner ear disease; cochlear implantation

1958 年 Lehnhardt^[1] 首次描述了进行性双侧感音神经性听力损失 (sensorineural hearing loss, SNHL) 患者的抗原抗体反应, 推测双耳突聋的病因可能是一种免疫反应。1979 年, McCabe 基于对 18 例进行性 SNHL 患者的临床观察和实验室检查, 首次提出了“自身免疫性 SNHL”这一新的疾病实体概念, 考虑到自身免疫性损害不仅累及耳蜗和听神经, 亦可波及前庭, 又将其称为“自身免疫性内耳病”。1991 年 Veldman 又提出“免疫介导的 SNHL”这一名称, 命名紊乱反映了对内耳自身免疫病的认识尚不统一, 命名亦欠规范。Aftab 等^[2] 提议当免疫反应仅限于耳部时称为“自身免疫性内耳病”, 而对于全身性自身免疫反应, 他更倾向将其命名为“免疫介导的内耳疾病”(IMIED) 或“继发性自身免疫性内耳病”。同样, Malik 等^[3] 提出将所有病例定义为 IMIED, 并以器官特异性 (OS-IMIED) 和系统性 (S-IMIED) 2 种形式区分, 而某些器官特异性自身免疫性疾病可能只是系统性免疫疾病的最初表现。

IMIED 是少数几种经恰当治疗后听力损失可得到好转或稳定的内耳病之一。本文综述了有关不同类型自身免疫性疾病与听力损失之间关系的文献, 重点介绍 SNHL 在不同自身免疫性疾病中的患病率及已经评估的治疗方案。

1 IMIED 中 SNHL 的患病率

OS-IMIED 是一种罕见的疾病, 在所有听力损失患者中所占比例不足 1%。由于缺乏特异性的实验室检查及明确的诊断标准, 加上其临床表现多

样及鉴别诊断复杂, 精确的发病率是有争议的。相对而言, S-IMIED 可能更常见, 一些影响到听觉及前庭功能的系统性自身免疫性疾病已被不少学者报道, 特别是 SNHL 被报道与下列系统性自身免疫性疾病相关。

1.1 Cogan 综合征

Cogan 综合征 (CS) 是一种累及眼、听觉-前庭系统的综合征, 典型特征是间质性角膜炎和 SNHL。CS 的内耳表现类似梅尼埃病样发作: 眩晕、恶心、呕吐、共济失调、耳鸣、突发性 SNHL。Gluth 等^[4] 报道听力损失是所有 CS 患者共有的症状之一。听力损失可能是单侧或双侧的, 通常表现为突然的 SNHL, 随着时间的推移波动或逐步恶化^[5]。约一半的 CS 患者出现严重的 SNHL, 一些患者也因此成为人工耳蜗植入的候选人^[6]。法国对 CS 患者进行了一项全国性回顾性研究, 其中 41% 的受试者出现双侧听力损失, 重度及极重度听力损失的患病率为 31%^[7]。

1.2 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种累及多脏器的自身免疫性炎症性结缔组织病, SLE 患者颞骨微血管中的免疫复合物沉积可引起血管炎和微梗死, 该过程可诱导 SNHL。不同作者报道了 SLE 影响下患者发生 SNHL 的不同途径: 听力损失可能是缓慢进展性的或急性的, 它主要影响高频, 模仿典型的老年性耳聋模式; 但也可能影响低频和中频, Karabulut 等^[8] 对 26 例 SLE 患者进行评估, 发现了低频听力损失, 称之为内淋巴积水。SLE 患者患 SNHL 的概率在 6%~70%^[9-11]。值得注意的是, 在一项对 3847 例 SLE 患者的研究报告中, 突发 SNHL 的患病率较渐进性 SNHL 更高^[12]。

¹河北医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科(石家庄, 050000)

通信作者: 崔卫娜, E-mail: iamcuiweina@126.com

1.3 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(RA)是一种以累及周围关节为主的多系统炎症性的自身免疫病,常伴有有关节外器官受累,包括心脏、肺、皮肤和眼睛等。该病发展过程中,听觉系统可能会受到各种病理变化的影响,SNHL 是最常见的听力损害类型,患病率为 25%~72%^[13]。RA 导致听力损失有多种原因,如血管炎引起听觉神经病变、免疫复合物沉积导致耳蜗毛细胞破坏、药物的耳毒性等。然而,Rahne 等^[14]的一项研究发现,与其他免疫性疾病相比,RA 患者听力损失风险似乎较低。

1.4 韦格纳肉芽肿

韦格纳肉芽肿(WG)是一种可影响气道的坏死性肉芽肿性血管炎,属自身免疫性疾病。尽管耳科表现可以是渗出性中耳炎或慢性乳突炎,伴有传导性听力损失,但 SNHL 也有发生。一项对 21 例 WG 患者的病例回顾发现存在突发性 SNHL 和耳鸣^[15]。同样,最新一项研究描述了一系列先前未确诊而最终根据其耳部症状诊断为 WG 的患者,结果 91% 患有混合性、传导性或 SNHL,其中多半是双侧^[16]。欧洲血管炎研究组报道,WG 在耳部的一个重要表现是进行性的 SNHL,最初从高频开始,通常伴有耳鸣,约 1/3 的受试者患有 SNHL^[17]。

1.5 巨细胞动脉炎

巨细胞动脉炎(GCA)主要侵犯颅动脉,尤其是颞动脉,但可累及全身的中等大动脉。有研究发现 68 例 GCA 患者中 5 例患有双侧 SNHL,类固醇治疗后无改善,其患病率为 7.3%^[18]。盖辛格医学中心对 GCA 病例进行回顾性分析,结果 271 例 GCA 患者中 4 例伴有 SNHL,患病率仅 1.5%^[19]。然而,在一项 44 例 GCA 患者调查中,所有患者都存在显著的听力障碍,在随访期间,27% 的患者在治疗开始后的前 3 个月内听力有所改善,但尽管经皮质类固醇治疗,3 例患者在治疗 3 个月后听觉功能仍进一步恶化^[20]。

1.6 复发性多软骨炎

由免疫介导,复发性多软骨炎(RP)可影响耳、鼻和气管软骨。RP 的耳科表现常见,可累及外耳、中耳和内耳。耳聋和眩晕已在 RP 中被描述,RP 患者发生听力损失可能与其存在迷路性动脉及其分支的血管炎有关。46% 的 RP 患者有传导性或感音神经性的听力损失^[21],严重的听力损失在 RP 中似乎很少见。

1.7 桥本甲状腺炎

桥本甲状腺炎(HT)是一种常见的自身免疫性疾病,其特点是抗甲状腺抗体浓度升高,临床表现多样,包括听力损伤。尽管还没有明确的患病率描述,但 HT 患者的听功能受损似乎与甲状腺自身免疫有关,听力损失通常是在较低频率^[22]。研究表

明循环中的抗甲状腺抗体可能是听力损失的危险因素^[23],小型研究人群限制了根据研究结果确定 HT 患者中 SNHL 的患病率及危险因素的能力。

1.8 Sjögren's 综合征

Sjögren's 综合征(SS)是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫性疾病,临床除有唾液腺和泪腺功能受损而出现口干、眼干外,尚有其他外分泌腺及腺体外其他器官受累而出现多系统损害的症状。Tumati 等^[24]报告 46% 的 SS 患者患有 SNHL。Ziavra 等^[25]报告约 1/4 的原发性 SS 患者出现 SNHL,听力损失主要在高频。印度一项研究采用传统纯音测听,检测原发性 SS 患者中 SNHL 的患病率高达 78%^[26]。González 等^[27]对 63 例原发性 SS 患者用扩展高频测听来评估听力,在极高频率(10 000~16 000 Hz)检测到听力损失的比率为 95.2%。

1.9 系统性硬化症

系统性硬化症(SSc)也称为硬皮病,是一种免疫介导的风湿性疾病,其特征是皮肤和内部器官的纤维化和血管病变。由于免疫介导的血管炎和内耳纤维化,SSc 患者可能会出现听力和平衡障碍。2001 年,一项针对 34 例 SSc 患者的研究显示 SNHL 占 20%,混合型听力损失占 3%^[28]。Maciaszczyk 等^[29]报道 40% 的 SSc 患者出现 SNHL,多为双侧和对称性。2018 年一项研究报道主观听力损失和客观听力损失在 SSc 患者中出现的比例分别为 18.5% 和 66.7%^[30]。目前文献报道的 SSc 患者听力损失患病率为 20%~77%,双侧 SNHL 是最常见的类型^[31]。

1.10 白塞综合征

白塞综合征(BS)是一种原因不明、以小血管炎为病理基础的多系统受累的全身性疾病,其中以口腔、生殖器皮肤及眼部受累最为常见,其病因不明,可能与感染、遗传、环境以及免疫功能异常等有关。目前报告的有关 BS 患者出现 SNHL 的比例在 30%^[32] 和 63%^[33] 之间,且绝大多数患者表现为轻到中度的 SNHL,听力损失多表现在高频^[34]。

1.11 抗磷脂抗体综合征

抗磷脂抗体综合征(APS)是一种由抗磷脂抗体介导,以动静脉血栓形成、反复流产为特征的非器官特异的自身免疫性疾病。APS 可继发于 SLE 或者其他自身免疫性疾病,也可单独出现(原发 APS)。除了少数病例报告原发 APS 患者出现突发单侧或双侧 SNHL^[34-35] 外,没有关于 APS 中 SNHL 患病率的研究,其发病机制不明。

1.12 溃疡性结肠炎

Summers 等在 1982 年描述了第 1 例与溃疡性结肠炎(UC)相关的听力障碍病例。之后其他病例也有报道,包括双侧进行性 SNHL 和突发性

SNHL^[36-37]。一项回顾性研究报道,57例UC患者中SNHL的患病率不到2%^[38]。

1.13 坏疽性脓皮病

坏疽性脓皮病(PG)似乎是一种血管炎,免疫复合物的参与可能是引起病变的诱因。Nigam等1994年首次描述了PG与双侧进行性SNHL之间可能存在相关性,但此后未见类似报道,直到2002年Kanra等^[36]报道1例15岁患有UC的女孩,其患有PG和急性SNHL。

1.14 原田氏病

原田氏病(VKH)是一种与神经、听觉前庭系统相关的双侧弥漫性肉芽肿性葡萄膜炎。该病听觉和前庭系统的异常表现可在2/3的患者中观察到,通常包括双侧SNHL、快速进展的SNHL、耳鸣和眩晕^[39-40],其中SNHL占50%^[39]。

1.15 混合型冷球蛋白血症

混合型冷球蛋白血症(MC)是一种以中-小型血管内循环免疫复合物沉积为特征的系统性血管炎。可能是免疫复合物介导的迷路血管受累引起内耳损伤,导致听力和前庭症状。尽管罕有报告,但一项评估MC中听觉前庭障碍的性质和患病率的研究发现,32例MC患者中,34.3%存在听觉前庭受累,双侧SNHL占22%^[41]。

2 听力损失的治疗策略及面临的挑战

无论诱因是什么,自体免疫过程都会导致内耳的破坏性变化,最终导致神经退化和听力损失,因此,最有效的治疗方法重在调节免疫系统。皮质类固醇仍然是最有效和最主要的推荐治疗,目前还没有足够的证据表明替代疗法可取代最初的类固醇疗法。类固醇最广泛使用的治疗方案是Rauch^[42]的经验性治疗方案:成人剂量为持续4周泼尼松,每天60mg或1mg/kg,随后是为期至少6个月的维持剂量10mg/d,类固醇治疗有60%的应答率。但是在一些患者中不良反应或听力损失无改善甚至加重,使治疗难以维持,而短疗程或低剂量也被证明无效,并可增加复发风险。为了克服这一问题,有学者提出鼓室内注射类固醇这一策略。鼓室内糖皮质激素治疗提供了更高的迷路内药物浓度,同时消除了全身不良反应,对类固醇反应敏感患者可通过连续治疗恢复和维持功能^[43]。同样对类固醇不敏感的IMIED患者进行测试,每周注射甲泼尼龙2个月,其中68%的患者听力改善,前庭症状明显减轻^[44]。

对糖皮质激素无反应或在退出治疗后功能改善没有得到维持的患者,则采取替代免疫抑制策略,这些策略包括使用甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、肿瘤坏死因子拮抗剂和血浆置换等。然而,有些患者倾向于避免或不能容忍药物治疗的不良反应,选择放弃药物治疗。对听力损失程度在25~

70dB的受试者除药物治疗外,还可以尝试使用助听器进行康复。目前还没有关于助听器在OS-IMIED和S-IMIED中应用的研究。应用助听器的难点在于疾病早期阶段听力损失的波动以及与耳蜗损伤相关的感觉失真,患者往往因为受累耳的语音识别评分差而拒绝使用助听器;此外,因为听力波动和耳蜗损伤后对强声的不良反应,需要频繁的设备调节。因此许多专业人士仍不认同传统的助听器是一个可行的选择。

重度/极重度SNHL或是不再受益于助听器的患者可选择人工耳蜗植入,但经过多年的听力损失过程,相关的系统性疾病、内耳结构的特殊损伤以及服用的药物可能会影响耳蜗植入的效果。由于存在耳蜗上的组织学后遗症,IMEID患者的植入效果可能不理想。事实上,OS-IMIED和S-IMIED中的耳蜗植入只有在完成全电极插入后才能产生良好的听力效果^[2-3],而电极的完全插入可能受到自身免疫本身引起的内耳变化的影响。在IMIED患者中,50%的植入耳受到耳蜗纤维化或骨化的影响^[2],因此,对于合适的候选者,人工耳蜗可在炎症后耳蜗闭塞性改变之前尽早植入。重度/极重度听力损失通常与人工耳蜗植入术有关。在IMIED中进行耳蜗植入时,必须考虑到自身免疫性疾病可能由于局部复发炎症反应而导致耳蜗植入效果不佳。也许,更好地控制全身性疾病,减少耳蜗的自身免疫活动,有助于减少病情恶化。

目前,生物制剂在治疗自身免疫性疾病方面取得了很好的进展。不同的生物制剂对听力改善的影响不同,表明一种生物制剂的效果不能推广到其他生物制剂。除了对听力的影响外,有证据表明生物制剂对戒断类固醇依赖性、治疗对类固醇无反应者是有用的^[45],且对眩晕、耳闷和耳鸣有潜在益处^[46]。今后需要对每种生物制剂的有效性进行更多的研究。

3 小结

目前,对自身免疫性疾病中SNHL的患病率并不十分清楚,其结果是广泛变化的。一方面,因为IMIED发病率低,大多数文献研究都是关于少数案例或单中心经验;另一方面,SNHL与多种系统性自身免疫性疾病相关,系统性疾病异质性会随着时间的推移而改变,可能需要多年才能明确诊断,在临床表现变得明显之前,患者可能会被诊断为不同疾病。已经评估的治疗方案中,皮质类固醇仍然是最有效和最主要的推荐药物,但尚缺乏标准化的治疗方案,对类固醇无反应或存在使用禁忌者可尝试其他替代疗法。

4 展望

IMIED的诊断一直是临床医生面临的一大挑战,由于患病率低、临床表现多样、鉴别诊断复杂及

缺乏可靠的标记,故没有达成公认的诊断标准。因此,对于所有进行性双侧 SNHL 且无其他可解释原因的患者,应考虑 IMEID 的诊断,评估其与自身免疫性疾病的相关性,对以后更好地诊断和治疗免疫介导的 SNHL,获取不同系统疾病的流行病学资料,将有一定的实用价值。同时,仍需要对 IMEID 的病理生理机制进行研究,并制定新的治疗策略,以尽量降低目前治疗的重大风险。对生物制剂的有效性进行更多的研究以及对人工耳蜗植入的 IMEID 患者进行长期随访和进一步研究将是未来工作的方向。

参考文献

- [1] Lehnhardt E. Sudden hearing disorders occurring simultaneously or successively on both sides[J]. *Z Laryngol Rhinol Otol*, 1958, 37(1): 1-16.
- [2] Aftab S, Semaan MT, Murray GS, et al. Cochlear implantation outcomes in patients with autoimmune and immune-mediated inner ear disease[J]. *Otol Neurotol*, 2010, 31(8): 1337-1342.
- [3] Malik MU, Pandian V, Masood H, et al. Spectrum of immune-mediated inner ear disease and cochlear implant results [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(11): 2557-2562.
- [4] Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, et al. Cogan Syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(4): 483-488.
- [5] D'Aguzzo V, Ralli M, de Vincentiis M, et al. Optimal management of Cogan's syndrome: a multidisciplinary approach[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2017, 11: 1-11.
- [6] Kamakura T, Lee DJ, Herrmann BS, et al. Histopathology of the human inner ear in the cogan syndrome with cochlear implantation [J]. *Audiol Neurootol*, 2017, 22(2): 116-123.
- [7] Durtette C, Hachulla E, Rescherigon M, et al. Cogan syndrome: characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(12): 1219-1223.
- [8] Karabulut H, Dagli M, Ates A et al. Results for audiology and distortion product and transient evoked otoacoustic emissions in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124(2): 137-140.
- [9] Roverano S, Cassano G, Paira S, et al. Asymptomatic sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Rheumatol*, 2006, 12(5): 217-220.
- [10] Green L, Miller EB. Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies [J]. *Clin Rheumatol*, 2001, 20(3): 220-222.
- [11] Lasso de la Vega M, Villarreal IM, López Moya J, et al. Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population [J]. *Acta Otolaryngol*, 2017, 137(2): 161-166.
- [12] Lin C, Lin SW, Weng SF, et al. Risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study[J]. *Audiol Neurootol*, 2013, 18(2): 95-100.
- [13] Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Rivera-Hoyos P, et al. Cumulative disease activity predicts incidental hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis(RA) [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(3): 315-321.
- [14] Rahne T, Clauß F, Plontke SK, et al. Prevalence of hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis), or systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(7): 1501-1510.
- [15] Llompart X, Aumaitre O, Kémény JL, et al. Early otorhinolaryngological manifestations of Wegener's granulomatosis. Analysis of 21 patients[J]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2002, 119(6): 330-336.
- [16] Sahyouni R, Moshtaghi O, Abouzari M, et al. A case series of granulomatosis with polyangiitis primarily diagnosed by otological manifestations[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2019, 128(3): 263-266.
- [17] Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, et al. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis(Wegener's) [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(4): 501-505.
- [18] Malmvall BE, Bengtsson BA. Giant cell arteritis: clinical features and involvement of different organs[J]. *Scand J Rheumatol*, 1978, 7(3): 154-158.
- [19] Hausch RC, Harrington T. Temporal arteritis and sensorineural hearing loss [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1998, 28(3): 206-209.
- [20] Amor-Dorado JC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, et al. Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study[J]. *Medicine*, 2003, 82(1): 13-26.
- [21] Cody DT, Sones DA. Relapsing polychondritis: audiovestibular manifestations [J]. *Laryngoscope*, 1971, 81(8): 1208-1222.
- [22] Arduc A, Serhat Isik, Allusoglu S, et al. Evaluation of hearing functions in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis[J]. *Endocrine*, 2015, 50(3): 708-714.
- [23] Renda L, Parlak M, Selcuk OT, et al. Do antithyroid antibodies affect hearing outcomes in patients with pediatric euthyroid Hashimoto's thyroiditis? [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(12): 2043-2049.
- [24] Tumiaty B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126(6): 450-453.
- [25] Zivara N, Politi EN, Kastanioudakis I, et al. Hearing Loss in Sjögren's Syndrome Patients. A Comparative

- Study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2000, 18(6): 725—728.
- [26] Thanooja CV, Augustine AM, Lepcha A, et al. Audiological profile in primary Sjogren's syndrome in a tertiary care setting and its clinical implications[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 70(1): 59—65.
- [27] González JLT, Torres JR, Ríos YH, et al. Extended high-frequency audiometry as early detection of hearing loss in primary Sjögren syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(10): 2237—2241.
- [28] Kastanioudakis I, Zivra N, Politi EN, et al. Hearing loss in progressive systemic sclerosis patients: a comparative study [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 124(5): 522—525.
- [29] Maciaszczyk K, Waszczykowska E, Pajor A, et al. Hearing organ disorders in patients with systemic sclerosis[J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(11): 1423—1428.
- [30] Shenavandeh S, Hashemi SB, Mahmoodreza M, et al. Hearing loss in patients with scleroderma: associations with clinical manifestations and capillaroscopy [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(9): 2439—2446.
- [31] Rabelo MB, Corona AP. Auditory and vestibular dysfunctions in systemic sclerosis: literature review[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(5): CD010337.
- [32] Kulahli I, Balci K, Koseoglu E, et al. Audio-vestibular disturbances in Behcet's patients: report of 62 cases [J]. *Hear Res*, 2005, 203(1—2): 28—31.
- [33] Sota J, Vitale A, Orlando I, et al. Auditory involvement in Behcet's disease: relationship with demographic, clinical, and therapeutic characteristics [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(2): 445—449.
- [34] Yin T, Huang F, Ren J, et al. Bilateral sudden hearing loss following habitual abortion: a case report and review of literature[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(8): 720—723.
- [35] Cavallasca JA, Nasswetter GG, Gutierrez DM, et al. Sudden sensorineural hearing loss as a manifestation of primary antiphospholipid syndrome[J]. *Joint Bone Spine*, 2007, 74(4): 403—404.
- [36] Kanra G, Kara A, Seçmeer G, et al. Sensorineural hearing loss as an extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis in an adolescent girl with pyoderma gangrenosum[J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 161(4): 216—218.
- [37] Moris G, Milla A, Ribacoba R, et al. Acute deafness as an extraintestinal manifestation of ulcerative colitis [J]. *Eur J Intern Med*, 2005, 16(6): 440—442.
- [38] Casella G, Corbetta D, Zolezzi M, et al. Symptomatic sensorineural hearing loss in patients with ulcerative colitis[J]. *Tech Coloproctol*, 2015, 19(12): 729—731.
- [39] Dousary SA. Auditory and vestibular manifestations of Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 125(2): 138—141.
- [40] Rivera VR, Garrigues HP, Pinazo RG. Sensorineural hearing loss evolution in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome[J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2011, 62(6): 465—468.
- [41] Berrettini S, Ferri C, La Civita L, et al. Inner ear involvement in mixed cryoglobulinaemia patients[J]. *Br J Rheumatol*, 1995, 34(4): 370—374.
- [42] Rauch SD. Clinical management of immune-mediated inner-ear disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 830: 203—210.
- [43] Hu A, Parnes LS. Intratympanic steroids for inner ear disorders: a review [J]. *Audiol Neurootol*, 2009, 14(6): 373—382.
- [44] García-Berrocal JR, Ibáñez A, Rodríguez A, et al. Alternatives to systemic steroid therapy for refractory immune-mediated inner ear disease: a physiopathologic approach[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263(11): 977—982.
- [45] Vambutas A, Lesser M, Mullooly V, et al. Early efficacy trial of anakinra in corticosteroid-resistant autoimmune inner ear disease[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 4115—4122.
- [46] Matsuoka AJ, Harris JP. Autoimmune inner ear disease: a retrospective review of forty-seven patients [J]. *Audiol Neurootol*, 2013, 18(4): 228—239.

(收稿日期: 2019-06-12)