

耳鸣相关治疗最新研究进展

郝娟¹ 夏立军² 杨向茹²

[关键词] 耳鸣;治疗;耳鸣再训练疗法;多元复合声

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.12.019

[中图分类号] R764.45 [文献标志码] A

The latest research progress of tinnitus related treatment

Summary Tinnitus is a kind of phantom hearing. The quality of life of millions of people around the world is affected by it. There is no data to prove that drugs can be cured. There is no final conclusion on the clinical treatment of tinnitus. This article focuses on the treatment of tinnitus; Drug Treatment, Traditional Chinese Medicine, Surgical Treatment, Hyperbaric Oxygen Therapy, Acoustic Resonance Therapy, Transcranial Magnetic Stimulation Therapy, Cognitive Behavioral Therapy(CBT), Tinnitus Retraining Therapy (TRT), Multiple Compound Sound Therapy, etc. Provide more personalized tinnitus treatment programs for clinical patients.

Key words tinnitus; therapy; tinnitus retraining therapy; multiple compound sound

耳鸣即患者在没有相应外界声音刺激下,感觉自己耳内或者头内有嗡嗡、嘶鸣等异常声音,在安静或吵闹环境中均能听到。这种耳鸣声音可以是1种或1种以上,可以长时间存在,也可以短暂发生。大多数耳鸣患者将耳鸣描述为稳定的音调或嘶嘶声,也有患者描述为更复杂的声音,例如昆虫声、蜂鸣声、自来水声等复杂声音。此前,日本一项流行病学调查显示耳鸣患者占总人口的10%~15%^[1],并有逐年上涨的趋势。但是关于耳鸣并没有规范化及个性化的治疗,加之个体差异大,影响耳鸣治疗的相关因素复杂(包括失眠、个人听觉过敏、头晕伴随症状、年龄、精神状况、社会压力等个体因素及环境因素),故而制定规范化治疗措施较为困难,本文列举近几年涉及的耳鸣治疗方法,旨在为患者提供更多个性化耳鸣治疗选择。

1 耳鸣的病因及其发病机制

1.1 病因

耳鸣可有多种因素引起^[2],分为听觉原因和非听觉原因。听觉原因包括外耳(外耳道炎)、中耳(慢性中耳炎、耳硬化症、中耳胆脂瘤)和内耳(前庭神经鞘瘤、梅尼埃病、耳蜗疾病、耳毒性药物的使用)。非听觉原因包括血管异常、肌阵挛、鼻咽癌、外伤(头部或颈部)和职业噪声暴露。此外,耳鸣也可以归因于颈椎或颞下颌区域(如有明显的头或颈外伤史,对牙齿、颌骨或颈椎造成的某些改变;头、颈或肩反复发作疼痛,发作的时间恰好与耳鸣重合时,此类耳鸣目前被称为是体感耳鸣或体细胞性耳鸣,也称为客观耳鸣^[3])。

1.2 发病机制

目前耳鸣的产生机制尚无定论,相关机制有外

周听觉系统因素、Edge理论、自发性耳声发射、Discordant理论、听觉中枢神经递质及其受体的改变、听觉中枢重塑、耳蜗核团的活性变化、大脑边缘系统区域影响及“耳鸣神经-生理模式”、听觉系统复合性因素、全身疾病及年龄、性别与激素水平的影响。显然,关于耳鸣更深层次的机制还需从多方面、广角度进行研讨,而非局限在听觉传导通路所存在的病变。

2 耳鸣的治疗

2.1 药物治疗

迄今为止,尚无研究证实耳鸣有特效药,其疗效及用药疗程更无从取证,只有部分基础用药,因此使用前需要与患者详细说明。对于急性期耳鸣,通常伴听力下降,常用药物有改善微循环(银杏叶制剂、葛根素、复方丹参)、神经营养(甲钴胺、申捷)等药物。奥卡西平及利多卡因虽有研究证明治疗耳鸣有效,但其不良反应及禁忌证较多,不作为耳鸣治疗临床首选药物,但与声频共振联合治疗耳鸣却取得良好疗效,是否可以推广应用还需考证^[4]。

2.2 中医疗法

过去,治疗耳鸣局限于药物,邱旭东等^[5]通过检索十年中药治疗耳鸣的文献发现,无论哪种证型,石菖蒲均为治疗耳鸣最常用的药物,但其联合配伍、用药规律及地域差异未见有深入研究^[6]。如今,谢宗亮等^[7]推出“针药结合”的治疗方法,以百会、风府、风池等主穴配以合谷、外关、太冲等副穴,结合自拟“桑桂枝加葛根汤”证实可以减轻不少耳鸣患者的痛苦,为耳鸣患者提供更多选择。

2.3 助听器治疗

助听器治疗耳鸣主要局限在同时伴有听力损失的患者,其减少耳鸣的功效尚不明确,可能是因为内部毛细胞或突触丢失的情况下,助听器无法恢复听觉神经信号,对声音的放大局限在较高的频

¹山西医科大学(太原,030000)

²山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:夏立军,E-mail:xlj0671@126.com

率范围内,与听力损失的范围重叠,因而对耳鸣的感知下降^[8]。因此,有研究显示助听器仅对耳鸣调低于 6 kHz 的患者有益,慢性、听力下降的老年患者可以选择此类疗法^[9]。

2.4 手术治疗

手术治疗耳鸣目前主要局限于乙状窦骨壁缺损、乙状窦憩室及乳突管静脉畸形引起的搏动性耳鸣,行经乳突径路的乙状窦骨壁重建术来治疗耳鸣。江远明等^[10]收集 2014—2018 年确诊为乙状窦骨壁缺损引起的搏动性耳鸣患者 6 例,所有患者接受规范手术治疗,术后随访 0.5~2.5 年的时间,均无复发,证明此手术是一种有效的治疗手段,但该研究局限性在于病例数太少,术后并发症及长期疗效仍有待考证。最近,徐洪等^[11]研究 58 例乙状窦憩室相关搏动性耳鸣患者,给予乙状窦骨壁重建术并随访 4 年,发现术后耳鸣痊愈患者达 70.69% 且安全可靠,进一步证实手术治疗是缓解搏动性耳鸣的有效方式。

2.5 高压氧疗法

高压氧疗法主要通过吸取纯氧促使血氧分压升高,改善耳内、外淋巴液循环,从而缓解听觉神经的缺氧状态,促进神经修复。目前,高压氧治疗耳鸣主要以联合其他治疗方法,且被证实疗效显著。王红海等^[12]收集 2014—2016 年 126 例耳鸣患者,治疗组给予利多卡因+甲泼尼龙琥珀酸钠耳后注射+高压氧治疗,发现常规用药基础上叠加高压氧治疗对耳鸣疗效显著。杨洁等^[13]收集 2016—2019 年 72 例耳鸣患者,治疗组给予常规营养神经、改善循环+高压氧+自拟“化痰通络宁耳汤”,证实中药结合高压氧治疗耳鸣疗效显著,能有效改善耳鸣严重程度,可见更多综合治疗值得挖掘与推广。

2.6 激光刺激治疗

激光刺激治疗的主要原理是使用半导体激光辐射探头,具体方式如下:①刺激耳穴,通过疏通耳部经络气血,从而促进代谢,加速血液循环,间接起到营养神经的作用;②刺激神经传递通道,引起多种递质释放与传递,促进静脉、淋巴回流,改善内耳微循环,起到活血化瘀的功效;③刺激大脑皮层听觉中枢的兴奋性,增强大脑皮层对声音信息的感受和分析能力。毛敏等^[14]收集 90 例耳鸣患者,治疗组(60 例)在基础药物之上予以 XS-998 系列光电治疗仪治疗,其疗效明显优于对照组,进一步研究证明此法对不伴听力减退或听力减退不明显的耳鸣患者效果更为显著。

2.7 声频共振治疗

声频共振疗法是通过震动来改善耳蜗的局部供血情况,促进耳蜗的血液循环,从而改善听觉神经的功能,同时兼备消除周围组织炎症的作用。此外,声频共振还可促进局部药物的吸收,故而临床

上多见利多卡因或银杏叶注射液等基础用药联合声频共振治疗耳鸣。李瑞红^[15]收集 2015—2016 年 90 例耳鸣患者,观察组予以银杏叶注射液+声频共振治疗,结果显示观察组疗效明显优于单用药物治疗。杜玉胜等^[16]收集 2018—2019 年 80 例耳鸣患者,治疗组给予利多卡因+声频共振,结果显示治疗组治疗耳鸣效果良好,明显改善症状,可见多个治疗方式联合治疗耳鸣有待在临床推广。

2.8 经颅磁刺激疗法

经颅磁刺激疗法是通过在头皮上放置的线圈发出短暂磁脉冲,刺激相应部位的神经元,来达到缓解耳鸣的目的。Mohsen 等^[17]验证了经颅随机噪声刺激缓解耳鸣症状是一项有效且安全的电刺激技术,该研究入选 29 例耳鸣患者,在前人单纯听皮层经颅随机噪声刺激基础之上,受试者接受 2 次噪声刺激,区别在于是否施加前额-经颅随机噪声刺激,治疗前后分别记录响度和痛苦的视觉模拟量表评分,证明前额联合听皮层复合刺激组的治疗效果优于单纯听皮层刺激组。该研究者进一步研究 2 种不同的刺激方式对大脑电信号的影响程度,即纳入 32 例耳鸣患者,随机分为听觉皮层组和多部位组,通过视觉模拟量表测得多部位组耳鸣响度抑制量明显高于听觉皮层组,最终证明了额前区和听觉区复合刺激可以调节耳鸣痛苦感受网络及数个耳鸣中枢达到改善耳鸣的目的^[18],该方式在国内还未推广,还需进一步证实。

2.9 认知行为疗法

认知行为疗法(CBT)是由专业的心理治疗师、精神病学家和心理学家实施,从与耳鸣相关的初始情绪反应及身体感知入手,通过帮助患者改变其功能障碍的认知、反思和寻求安全行为来减轻焦虑的心理,从而打破情绪和身体感知相互影响的恶性循环来治疗耳鸣。研究证实 CBT 在减轻耳鸣痛苦、焦虑、抑郁及改善生活质量方面是非常有效的,但该治疗对实施者的专业水平及患者的依从性要求较高,个体化差异较大^[19]。Tang 等^[20]报道 CBT 治疗耳鸣,每周 8~24 次,每次持续 60~120 min 效果更佳,随着信息时代的发展,现可通过网络进行远程指导治疗,以适应更多患者的需求。

2.10 耳鸣再训练

耳鸣再训练疗法(TRT)原称习服疗法,是 Jastreboff 1990 年提出,一种打破边缘系统、听觉系统及自主神经系统之间相互影响的恶性循环的治疗方式,包括 2 个部分:①心理指导:向患者阐述耳鸣的相关信息,教导或建议患者对耳鸣重新认识,使患者重新建立对耳鸣的认知,持续关注患者心理变化并及时进行疏导;②声治疗:使用助听器、发生器等设备向患者提供不完全掩蔽耳鸣治疗,不断促进患者对耳鸣的长期适应,该疗法短时间内效果不明

显,需要长时间训练。Lee 等^[21]研究发现 TRT 治疗机制主要是通过自上而下调节听觉系统、边缘及自主神经系统之间相互影响来治疗耳鸣。盛宇等^[22]对 19 篇文章进行 Meta 分析,含 2103 例患者,其中 TRT 组 1164 例,掩蔽疗法组 939 例,研究表明 TRT 疗法对提高不同类型的耳鸣均有较好的治疗效果,也是国际上公认的治疗耳鸣的方法。

2.11 多元复合声治疗

多元复合声即标准刺激声(传统的掩蔽声)+自然环境背景声+音乐声,该治疗弥补了掩蔽治疗及习服治疗的缺点,综合了耳鸣的心理和生理特征,使患者既不能感知耳鸣的存在,又降低中枢对耳鸣的感知同时配以音乐改善大脑植物神经和边缘系统活动,制定个性化耳鸣治疗方案,该方式在国内外对治疗长期慢性耳鸣具有广阔的前景。其中,李刚等^[23]就个性化音乐治疗作一综述,详细阐述各种音乐声及其疗效,但强调音乐治疗虽有效却不可单纯依赖,一定要综合患者心理、生理特征,进行多元治疗。李新新等^[24]选取 2018—2019 年 40 例慢性耳鸣患者,给予多元复合声治疗,并随访至治疗后 6 个月,分别在治疗后 1 个月和 6 个月记录国际耳鸣致残量表及主观耳鸣视觉模拟量表评分,发现时间越长,评分逐渐降低,疗效越显著。目前仍需大量临床研究来支持这一治疗方案的疗效,以便进一步推广。

3 展望

综合来看,耳鸣病因、机制及其治疗方式尽管已经取得了很大的进展,但是耳鸣依然是科学及临床上的一个未解之谜。从药物到手术再到电刺激、心理生理综合疗法,临床关于耳鸣的治疗方式不断更新发展。目前,高压氧、激光治疗、声频共振及经颅磁刺激等方式已取得一些疗效,但是,这些治疗方式均报告存在严重的不良反应,且长期安全性尚不清楚,故而推测 CBT、TRT 及多元复合声将会是未来治疗耳鸣的主推方式。

参考文献

- [1] Ogawa K, Sato H, Takahashi M, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of chronic tinnitus in Japan[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020, 47(1): 1-6.
- [2] Esmaili AA, Renton J. A review of tinnitus[J]. *Aust J Gen Pract*, 2018, 47(4): 205-208.
- [3] Saldanha AD, Hilgenberg PB, Pinto LM, et al. Are temporomandibular disorders and tinnitus associated? [J]. *Cranio*, 2012, 30(3): 166-171.
- [4] 曾祥丽. 耳鸣的药物治疗[J]. *中国中西医结合耳鼻喉科杂志*, 2020, 28(5): 335-336, 374.
- [5] 邱旭东, 马瑞鸿, 丁明辉, 等. 基于 2003 年-2013 年期刊文献中药治疗耳鸣的辨证分型及用药规律研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(12): 1643-1646.
- [6] 王艺璇, 张剑宁, 李明. 中药治疗耳鸣组方规律研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(1): 92-95.
- [7] 谢宗亮, 曹奕. 曹奕针药结合治疗耳鸣的经验[J]. *中医药临床杂志*, 2020, 32(11): 2082-2084.
- [8] Schilder AG, Burton MJ, Eby TL, et al. Cochrane Corner: Amplification with Hearing Aids for Patients with Tinnitus and Co-existing Hearing Loss[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150(6): 915-918.
- [9] Schaeffe R, König O, Hornig D, et al. Acoustic stimulation treatments against tinnitus could be most effective when tinnitus pitch is within the stimulated frequency range[J]. *Hear Res*, 2010, 269(1/2): 95-101.
- [10] 江远明, 李春丽, 何婷, 等. 手术治疗乙状窦骨壁缺损引起搏动性耳鸣的临床疗效分析[J]. *中国耳鼻喉咽喉底外科杂志*, 2020, 26(3): 288-291.
- [11] 徐洪, 谢静, 刘坤, 等. 乙状窦憩室相关静脉源性搏动性耳鸣的手术疗效分析[J]. *临床耳鼻喉头颈外科杂志*, 2020, 34(12): 1079-1083.
- [12] 王红海, 高兵, 冯晶. 高压氧联合耳后注射盐酸利多卡因注射液、甲泼尼龙琥珀酸钠对治疗神经性耳鸣的影响[J]. *黑龙江医学*, 2020, 44(3): 342-344.
- [13] 杨洁, 金芳, 周芳燕. 化痰通络宁耳汤结合高压氧治疗神经性耳鸣痰瘀阻络证 36 例[J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(6): 433.
- [14] 毛敏, 蔡文. 激光探头刺激耳穴治疗耳聋耳鸣的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(20): 123-124.
- [15] 李瑞红. 银杏叶提取物注射液联合声频共振耳聋治疗仪治疗神经性耳鸣耳聋的疗效观察[J]. *国际医药卫生导报*. 2017, 23(22): 3559-3561.
- [16] 杜玉胜, 王菁, 曹寅, 等. 利多卡因联合声频共振治疗神经性耳鸣的临床分析[J]. *智慧健康*, 2020, 6(18): 100-101.
- [17] Mohsen S, Pourbakht A, Farhadi M, et al. The efficacy and safety of multiple sessions of multisite transcranial random noise stimulation in treating chronic tinnitus[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2019, 85(5): 628-635.
- [18] Mohsen S, Mahmoudian S, Talebian S, et al. Multisite transcranial Random Noise Stimulation (tRNS) modulates the distress network activity and oscillatory powers in subjects with chronic tinnitus[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 67: 178-184.
- [19] Aazh H, Landgrebe M, Danesh AA, et al. Cognitive Behavioral Therapy For Alleviating The Distress Caused By Tinnitus, Hyperacusis And Misophonia: Current Perspectives[J]. *Psychol Res Behav Manag*, 2019, 12: 991-1002.
- [20] Tang D, Li H, Chen L. Advances in Understanding, Diagnosis, and Treatment of Tinnitus[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1130: 109-128.
- [21] Lee SY, Rhee J, Shim YJ, et al. Changes in the Resting-State Cortical Oscillatory Activity 6 Months After Modified Tinnitus Retraining Therapy[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1123.

IL-8在气道慢性炎症中的作用及研究进展*

黎仙^{1,2} 李景云¹ 张媛^{1,2} 张罗^{1,2}

[关键词] 气道炎症;白介素-8;发病机制

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.12.020

[中图分类号] R562.2 [文献标志码] A

The role of IL-8 in the chronic airway inflammation and its research progress

Summary Chronic rhinosinusitis(CRS), asthma and chronic obstructive pulmonary disease(COPD) are common chronic airway inflammatory diseases, which seriously affect patients' quality of life and bring heavy economic and social burden. Interleukin(IL)-8 is an important chemokine of neutrophils and other inflammatory cells, which plays an important role in the development of chronic airway inflammation. In this review, the inflammatory mechanisms involved in regulating IL-8 gene expression and the role of IL-8 in different airway chronic inflammation were reviewed.

Key words airway inflammation; interleukin-8; pathogenesis

上、下气道在解剖上相接,在组织学上均被覆假复层纤毛柱状上皮。研究发现,鼻部变应原激发试验可引起支气管上皮炎症的发生,而支气管激发试验可引起变应性鼻炎患者鼻腔炎症的发生,且有40%的变应性鼻炎患者同时患有哮喘,95%的哮喘患者有相应的鼻部症状,哮喘患者的严重程度还与是否患有慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)相关^[1-4]。因此, Samitas等^[3]认为上、下气道炎症性疾病之间相互关联、有着共同的免疫病理机制。研究发现,在上、下气道慢性炎症性疾病患者的痰液、支气管肺泡灌洗液及鼻黏膜组织中,促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-8的含量均较正常对照组明显升高^[5-7]。这提示IL-8在气道慢性炎症的发生中起着重要的作用。

人IL-8基因位于4q12-q21,由4个外显子、3个内含子及1个近端启动子区构成,其近端启动子区横跨基因5'侧翼序列约200个核苷酸,分布多种转录因子结合元件,转录因子的可诱导性对IL-8

基因的表达调控十分重要^[8-9]。IL-8是由72个氨基酸残基在空间上形成3个反向平行的 β 折叠和1个 α 螺旋构成,并以同源二聚体的形式与C-X-C趋化因子受体1型(C-X-C chemokine receptor type 1, CXCR1)和CXCR2的胞外区域结合发挥效应^[10-11]。

1 调控IL-8基因表达的相关炎症机制

在上、下气道中,上皮细胞是IL-8的主要来源,此外巨噬细胞、中性粒细胞、成纤维细胞、内皮细胞及肥大细胞等也可分泌IL-8^[11]。在健康组织中,IL-8的含量几乎无法被检测到,但细菌、病毒、真菌等生物因素或氧化应激、IL-1、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)及IL-17A等非生物因子对气道的长期刺激激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, Akt)信号通路,诱导核转录因子- κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)、激活子蛋白-1(activator protein-1, AP-1)、CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β)、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)及环腺苷酸效应元件结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate response element binding protein, CREB)等转录因子形成转录复合物,调控IL-8 mRNA表达^[8,12](图1)。

*基金项目:国家自然科学基金(No:81970849);北京市自然科学基金(No:7182034);北京市属医学科学院公益发展改革试点项目(No:京医研2019-10)

¹首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 教育部耳鼻咽喉头颈外科重点实验室 北京市耳鼻咽喉科研究所(北京,100730)

²首都医科大学附属北京同仁医院(鼻)过敏科
通信作者:张罗, E-mail: dr. luozhang@139.com

[22] 盛宇,马秀岚. 习服疗法与掩蔽疗法对慢性耳鸣疗效的Meta分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2021, 29(1):65-71.

[23] 李刚,李明,张剑宁. 个性化音乐治疗耳鸣的机制及研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35

(1):91-95.

[24] 李新新,顾成琳,马永明. 耳鸣咨询联合多元复合声治疗在慢性原发性耳鸣患者中的疗效评价[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(5):507-511.

(收稿日期:2021-02-04)