

激素补充治疗在围绝经期女性慢性耳鸣中的应用*

刘平¹ 魏日富¹ 朱忠寿¹ 李慧凤¹ 郭丽芳² 缪韵仪² 陈洵艳²

[摘要] 目的:探讨与分析激素补充治疗(MHT)在围绝经期女性慢性耳鸣治疗中的效果及适应证。方法:选取100例围绝经期慢性耳鸣患者,根据Kupperman评分分为轻度组和中重度组,再根据患者自身意愿是否进行MHT而进一步划分为MHT组和无MHT组。所有受试者于治疗前后进行血清5-羟色胺水平检测、耳鸣残疾评估量表(THI)和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评价并进行比较和疗效评价。结果:在中重度围绝经期耳鸣患者中,MHT组的5-羟色胺水平、THI评分和PSQI在治疗前、后对比差异均有统计学意义($P < 0.05$),而未MHT组治疗前后对比则无显著差异;在轻度围绝经期耳鸣患者中,MHT组及无MHT组的5-羟色胺水平、THI评分和PSQI在治疗前后对比均无显著性差异;5-羟色胺水平与THI之间具有相关性,5-羟色胺水平越低,耳鸣越严重。结论:MHT有助于围绝经期慢性耳鸣的治疗,尤其是中重度围绝经期患者,推荐临床使用。

[关键词] 耳鸣;围绝经期;激素;耳鸣残疾评估量表;睡眠障碍

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.009

[中图分类号] R764.45 **[文献标志码]** A

Hormone replacement therapy in perimenopausal women with chronic tinnitus

LIU Ping¹ WEI Rifu¹ ZHU Zhongshou¹ LI Hui Feng¹ GUO Lifang²
MIAO Yunyi² CHEN Xunyan²

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Ningde Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Ningde Institute of Otolaryngology, Ningde, 352100, China; ²Department of Gynaecology and Obstetrics, Ningde Affiliated Hospital of Fujian Medical University)

Corresponding author: MIAO Yunyi, E-mail: myy2953266@yeah.net

Abstract Objective: To explore and analyze the effect and indication of hormone replacement therapy(HRT) in perimenopausal women with chronic tinnitus. **Methods:** The perimenopausal women with chronic tinnitus were divided into mild group and moderate to severe group according to Kupperman score of menopause, and then were divided into treatment group and untreated group according to whether they received MHT treatment or not. The serum 5-HT level, tinnitus handicap inventory (THI) and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) were compared before and after treatment. **Results:** In moderate to severe perimenopausal tinnitus, the serum 5-HT level, THI and PSQI in the treatment group were statistically different before and after treatment($P < 0.05$), and no significant difference was found in the untreated group. In mild perimenopausal tinnitus, there was no significant difference in 5-HT levels, THI and PSQI between the treated group and the untreated group before and after treatment. The 5-HT levels were correlated with THI. The lower the 5-HT level was, the more severe tinnitus was. **Conclu-**

*基金项目:福建医科大学启航基金项目(No:2017XQ1179);福建省自然科学基金项目(No:2020J011349)

¹福建医科大学附属宁德市医院耳鼻咽喉头颈外科 宁德市耳鼻咽喉科研究所(福建宁德,352100)

²福建医科大学附属宁德市医院妇产科

通信作者:缪韵仪, E-mail: myy2953266@yeah.net

- [12] 王剑翔,俞飞虹,叶新华,等. 超声联合 BRAFV600E 检测对 BSRTC III 类甲状腺结节的诊断价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版),2020,17(12):1178-1182.
- [13] Liu S, Gao A, Zhang B, et al. Assessment of molecular testing in fine needle aspiration biopsy samples: an experience in a Chinese population[J]. Exp Mol Pathol, 2014, 97(2):292-297.
- [14] Zhu Y, Song Y, Xu G, et al. Causes of misdiagnoses by thyroid fine-needle aspiration cytology (FNAC): our experience and a systematic review[J]. Diagn Pathol, 2020, 15(1):1.
- [15] Mekel M, Gilshtein H, Al-Kurd A, et al. Negative Fine-Needle Aspiration in Patients with Goiter: Should We Doubt It? [J]. World J Surg, 2016, 40(1): 124-128.
- [16] 秦嘉黎,张莎莎,李刚,等. 高频超声和超声引导下细针穿刺在诊断甲状腺微小乳头状癌中的价值比较[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(8):718-723.
- [17] Wu HH, Jones JN, Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital[J]. Diagn Cytopathol, 2006, 34(2):93-96.
- [18] Sangalli G, Serio G, Zampatti C, et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses[J]. Cytopathology, 2006, 17(5):245-250.

(收稿日期:2021-05-28;修回日期:2021-08-06)

sion: HRT is helpful in the treatment of perimenopausal chronic tinnitus, especially in moderate to severe perimenopausal patients, and is recommended for clinical use.

Key words tinnitus; perimenopause; hormones; tinnitus handicap inventory; sleep disorders

耳鸣对人危害大,不仅影响睡眠,使人烦躁,还会影响生活、学习和工作,严重者甚至会有自杀倾向。耳鸣是围绝经期综合征的常见症状之一^[1],此类人群的听力学检查结果往往正常,或听力下降与耳鸣发生没有明确的因果关系,耳鸣的原因往往难以明确,治疗上也显得束手无策。既往对耳鸣的研究多集中在外周听觉系统病变(听力损失),并普遍认为耳蜗异常(听力损失)是耳鸣的最初启动因素^[2]。后来,随着耳鸣研究和认识的不断深入,中枢神经系统、边缘系统以及自主神经系统等在耳鸣发病中所起的作用愈发清晰,目前普遍认为,耳鸣是由外周和中枢等多因素共同作用出现^[3-4]。围绝经期女性由于卵巢功能衰退导致体内激素的波动、改变而可出现耳鸣症状^[1],耳鸣的发生与体内性激素异常有关^[5]。国外的学者研究发现,妇女在围绝经期或绝经后期可出现耳鸣,尝试给予激素补充治疗(hormone supplement therapy, MHT)后有助于耳鸣治疗^[6],另有研究发现 MHT 对耳鸣的预防也具有潜在价值^[7]。国内的一项研究显示,围绝经期女性耳鸣的发病率可高达 37.3%,使用 MHT 后,部分患者的耳鸣症状减轻或甚至完全消失^[8]。据统计,目前我国围绝经期女性大约有 1.67 亿,每年新增约 1000 万,预计到 2030 年达 2.8 亿,围绝经期耳鸣女性群体庞大^[1]。随着人民生活水平提高和健康意识增强,人们对围绝经期引起的耳鸣预防和治疗会更加关注。而综合目前各种文献资料来看,围绝经期女性耳鸣的治疗仍缺乏临床数据和规范化标准,因此,对围绝经期女性耳鸣的治疗及疗效探讨就显得很有必要。笔者在前次课题研究基础上^[9],借鉴国内外有关经验,与妇产科合作,尝试以 MHT 为核心治疗围绝经期慢性耳鸣,探讨围绝经期慢性耳鸣的治疗效果及适应证,以期为临床诊疗提供一定指导和数据参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 12 月—2020 年 12 月我院妇产科诊断为围绝经期综合征伴主观性耳鸣转诊我科门诊就诊的患者 100 例。纳入标准:①年龄 45~60 岁;②病程发生在半年以上的慢性耳鸣;③没有听觉过敏症状;④听力正常,或有病史资料记录证明其耳鸣发生与听力下降无明确的因果关系且听力损失程度为轻度;⑤无妇科类手术(如子宫和卵巢等)、妊娠和放化疗;⑥近 3 个月没有使用过激素或避孕药;⑦无嗜酒或药物滥用以及其他严重的器质性病变或合并心理、精神等全身性疾病。

1.2 分组和治疗

依据改良 Kupperman 评分(KMI 评分)分为轻度组和中重度组,再根据患者意愿,愿意接受 MHT 方案治疗且为 MHT 适应证者作为 MHT 组,其中轻度 25 例,平均(51.87±3.93)岁,中重度 25 例,平均(52.35±4.32)岁;MHT 禁忌证或慎用或高风险或个人对 MHT 顾虑较大者为无 MHT 组,其中轻度 25 例,年龄(52.56±5.01)岁,中重度 25 例,年龄(51.98±4.88)岁。MHT 组和无 MHT 组的年龄分别经 *t* 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明各组具有可比性。

除为两组受试者进行基本的疾病科普和正确生活习惯养成等指导外, MHT 组给予替勃龙片(2.5 mg/片)为核心的治疗,每日口服 1 片(尽量固定在每天的同一时间服用),服用 3 个月。之后,根据受试者症状缓解程度、不良反应及个人风险顾虑等情况调整 MHT 用药乃至停药。无 MHT 组则给予谷维素(10 mg/片)治疗,每天口服 3 次,每次 10 mg,服用 3 个月。

1.3 方法

本研究受福建医科大学启航基金和福建省自然科学基金资助,实验前经我院伦理委员会批准,均告知所有受试者相关受益及风险,并让其签署知情同意书。

1.3.1 围绝经期综合征诊断标准 由妇产科同行诊断,主要依据改良 KMI 评分和血清促卵泡刺激素(FSH)结果,结合月经情况,停经 3 个周期以上等病史,FSH>40 IU/L,综合判断卵巢储备不良,诊断为围绝经期综合征^[10]。

1.3.2 听力学相关检查 在我科临床听力诊断中心进行,使用 Astera 听力计进行纯音听阈测定,测试频率为 0.125~8 kHz 的全频段。根据世界卫生组织 WHO 听力分级标准(1997 年),平均听力取 500、1000、2000 和 4000 Hz 阈值的平均值。使用 OTOflex1000 中耳功能分析仪进行鼓室图和声反射测定,排除听力及中耳功能等听觉系统外周疾病因素的干扰。

1.3.3 血清 5-羟色胺检测 所有受试者清晨抽取空腹静脉血 10 mL,离心取上层血清,检测 5-羟色胺水平。使用超高效液相色谱(UPLC)分离后再进行质谱测定^[11]。色谱柱为 Acquity UPLC(HSS PFP, 2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm),流动相为水-甲醇体系梯度洗脱,柱温 40 °C,流速 0.4 mL/min。本次试验质谱仪,使用 ESI 源,温度 120 °C,正离子模式,选择离子扫描 5-羟色胺正离子源的相对分子质

量 160.08。为减少误差,治疗前后均由同一人操作完成。

1.3.4 耳鸣问卷调查 采用石秋兰等(2007)研译的耳鸣残疾评估量表(tinnitus handicap inventory, THI),该汉化版评估量表在国内应用广泛,共 25 项,满分 100 分,主要分功能性评价、情感性评价和严重性评价三方面。参照英国耳鼻喉协会耳鸣分级标准,分值越大,级别越高,说明耳鸣对患者的生活影响也就越严重^[12]。

1.3.5 睡眠质量评价 对上述受试者,采用美国匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表进行睡眠质量评定。评分越高,提示睡眠质量越差。评定标准为 PSQI ≥ 8 分为睡眠异常,PSQI < 8 分则为睡眠正常^[11]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对试验数据、资料进行相关统计学分析。定量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 *t* 检验、 χ^2 检验以及 Pearson 相关分析,若 *P* < 0.05,则差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MHT 对围绝经期女性听力的影响

各组围绝经期女性的听力经 MHT 治疗后均无显著改变(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 MHT 对围绝经期女性血清 5-羟色胺水平的影响

在轻度围绝经期耳鸣患者中,MHT 组和无 MHT 组的 5-羟色胺水平治疗前后均无显著差异。而在中重度围绝经期耳鸣中,MHT 组的 5-羟色胺水平在药物治疗后明显高于治疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05),而无 MHT 组的 5-羟色胺水平在治疗前后无显著差异(表 2)。

2.3 MHT 对围绝经期耳鸣严重程度的影响

在轻度围绝经期耳鸣患者中,MHT 组和无 MHT 组的 THI 评分治疗前后均无显著差异。而在中重度围绝经期耳鸣患者中,MHT 组的 THI 评分在治疗后明显低于(好于)治疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05),而无 MHT 组的 THI 评分在治疗前后则无显著差异(表 3)。

2.4 MHT 对围绝经期女性睡眠质量的影响

在轻度围绝经期耳鸣患者中,MHT 组和无 MHT 组的睡眠异常率治疗前后均无显著改善。而在中重度围绝经期耳鸣患者中,MHT 组的睡眠异常率在治疗后则显著低于治疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05),而无 MHT 组的睡眠异常率在治疗前后则无显著差异(表 4)。

表 1 各组围绝经期女性纯音听阈测定结果的对比

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

组别	轻度				中重度			
	治疗前平均听阈	治疗后平均听阈	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前平均听阈	治疗后平均听阈	<i>t</i>	<i>P</i>
MHT 组	24.8 ± 5.5	23.4 ± 5.7	1.195	0.411	25.3 ± 6.2	23.9 ± 6.8	1.531	0.180
无 MHT 组	24.3 ± 5.2	24.1 ± 5.5	0.973	0.632	24.9 ± 6.5	24.6 ± 6.9	0.899	0.901
<i>t</i>	0.977	0.936			1.055	1.342		
<i>P</i>	0.701	0.782			0.578	0.263		

表 2 各组围绝经期女性血清 5-羟色胺水平治疗前后对比

μmol/L, $\bar{x} \pm s$

组别	轻度				中重度			
	治疗前 5-羟色胺	治疗后 5-羟色胺	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前 5-羟色胺	治疗后 5-羟色胺	<i>t</i>	<i>P</i>
MHT 组	1.277 ± 0.435	1.342 ± 0.479	1.297	0.393	0.597 ± 0.356	1.339 ± 0.491	7.011	0.000
无 MHT 组	1.301 ± 0.458	1.353 ± 0.566	1.056	0.577	0.647 ± 0.285	0.653 ± 0.324	0.872	0.931
<i>t</i>	0.911	0.883			1.053	6.733		
<i>P</i>	0.754	0.912			0.581	0.000		

表 3 各组围绝经期女性治疗前后 THI 评分的对比

分, $\bar{x} \pm s$

组别	轻度				中重度			
	治疗前 THI	治疗后 THI	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前 THI	治疗后 THI	<i>t</i>	<i>P</i>
MHT 组	38.08 ± 20.14	36.96 ± 18.50	2.010	0.061	44.12 ± 16.80	20.22 ± 14.40	10.513	0.000
无 MHT 组	36.44 ± 18.40	36.06 ± 18.10	1.196	0.310	43.24 ± 16.46	42.62 ± 16.30	1.122	0.331
<i>t</i>	2.058	1.329			1.254	9.212		
<i>P</i>	0.056	0.208			0.301	0.000		

表4 各组围绝经期女性治疗前后睡眠质量的对比

例(%)

组别	轻度				中重度			
	治疗前睡眠异常	治疗后睡眠异常	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前睡眠异常	治疗后睡眠异常	<i>t</i>	<i>P</i>
MHT组	9(36)	5(20)	1.587	0.208	16(64)	8(32)	5.128	0.024
无MHT组	8(32)	7(28)	0.095	0.758	14(56)	12(48)	0.321	0.571
χ^2	0.089	0.439			0.333	1.333		
<i>P</i>	0.756	0.508			0.564	0.248		

2.5 血清5-羟色胺水平与耳鸣严重程度之间的相关性

以所有围绝经期女性耳鸣患者的血清5-羟色胺水平为因变量,以耳鸣严重程度(THI评分)为自变量,进行Pearson相关性分析,统计结果表明血清5-羟色胺水平与耳鸣严重程度(THI评分)具有相关性($r=0.443, P<0.01$)。即体内血清5-羟色胺水平越低,耳鸣越重。反之,体内血清5-羟色胺水平越高,耳鸣越轻(图1)。

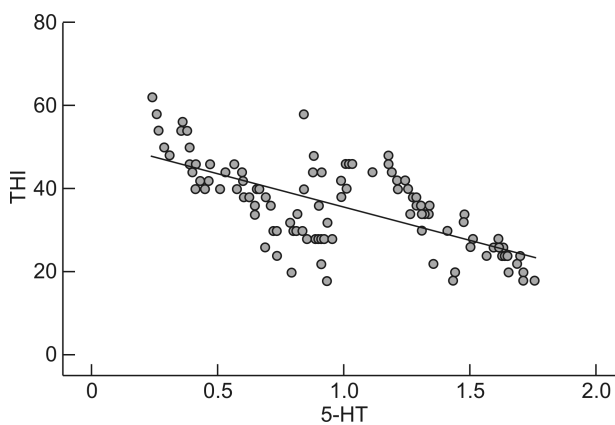


图1 围绝经期女性血清5-羟色胺水平与THI的相关性

3 讨论

耳鸣是耳科学界的三大顽疾之一,发病机制迄今尚不完全清楚。目前较为普遍的观点是耳鸣具有多样性,为一种病变主要位于外周和中枢听觉系统、多因素协同作用而产生的临床症状,为听觉代偿中的副产物,其产生基础为听觉传导通路中的异常神经元电活动^[13]。在耳鸣整体调控理论中,听觉系统、耳鸣清除系统(阿控门)和耳鸣释放系统三者相互影响,决定了耳鸣的产生、消除或者慢性化的过程^[2]。其中耳鸣清除系统最为重要,该系统解剖上以腹内侧前额叶皮质和伏隔核为主,另外还包含丘脑、杏仁核和海马体等部位,有学者将其称为“额叶纹状体回路闸门系统”,该系统功能受遗传、年龄、头部外伤和偏头痛等因素影响^[14],更主要受体内5-羟色胺和多巴胺水平的调控^[15]。临床上围绝经期耳鸣患者的体格、听力学、影像学以及实验室等检查绝大多数均未发现明显异常,或异常结果与耳鸣之间缺乏明确的因果关系。由此可知,围绝

经期耳鸣病因和发病机制与听觉系统病变耳鸣有所不同。对于这种非听觉系统病变引起的耳鸣,其发病机制尚不完全清楚,有学者认为是体内激素紊乱造成;由于体内激素紊乱可导致内分泌失调,进而影响耳蜗内外淋巴液循环及离子浓度发生变化最终可影响耳蜗的正常生理功能^[16];另有研究证实,雌激素作用远超出生殖范畴,对女性听觉系统具有保护作用^[17-18],围绝经期女性雌激素下降意味着其失去了这一重要保护屏障,可能出现隐匿性的听觉系统病变(如隐性听力损失),故而也有学者认为围绝经期耳鸣是听力损失和体内激素紊乱共同的结果。此外,也有研究认为与情感、记忆及负面情绪有关^[19],围绝经期女性容易产生焦虑、抑郁和耳鸣恐惧情绪等进而影响其情绪系统和睡眠系统,从而影响了耳鸣清除系统功能,最终导致耳鸣的产生、消除甚至慢性化^[14]。

临床上围绝经期女性的听力下降往往比较轻微,而本研究中各组患者的听力治疗前后亦无显著差异,说明听力损失不是导致耳鸣发生的主要因素,而中枢机制的作用可能更大。5-羟色胺是一种吲哚衍生物,最早从血清中发现,为目前研究最广泛的一种抑制性神经递质,也是临床常用的评价指标之一。5-羟色胺及其受体广泛分布于中枢神经系统,如下丘脑、杏仁核、海马回、伏隔核等,对神经元的兴奋性突触传递具有重要的调控作用,可对下丘脑-垂体系统进行调节,在介导应激诱导各个下丘脑-垂体-靶器官轴系的激活过程起重要作用,如下丘脑-垂体-性腺轴系、下丘脑-垂体-肾上腺轴系和下丘脑-垂体-甲状腺轴系等,参与调节人体情绪、情感、疼痛、记忆及觉醒等活动^[20-22]。5-羟色胺由色氨酸经色氨酸羟化酶催化生成5-羟色氨酸,再经5-羟色氨酸脱羧酶催化而成,其合成、再摄取、降解及活性均受体内激素的调控。有研究发现,女性5-羟色胺的合成速率仅为男性1/2,且随着年龄增长,5-羟色胺受体数量和工作效率均会出现下降,60岁人体的5-羟色胺特异受体数量仅为30岁的40%^[10]。围绝经前期,女性的首要表现为卵巢衰老,对促性腺激素感应性降低。随着年龄增长,步入围绝经期,体内雌激素分泌明显下降,已不足以对下丘脑-垂体系统实施神经激素的负反馈作用,导致下丘脑-垂体-性腺(卵巢)轴系内分泌功能紊

乱。此外,雌激素水平下降,一方面可导致单胺类递质降解加快,使得 5-羟色胺和多巴胺等神经递质水平下降^[23];另一方面也会降低神经元及脑部受体对 5-羟色胺递质的敏感性和听觉神经突触效率^[24],而 5-羟色胺水平的下降则可以影响下丘脑-垂体系功能,从而导致各个下丘脑-垂体-靶器官轴系的内分泌功能紊乱,这些轴系之间相互作用,相互影响,以干扰交感神经的方式影响耳鸣清除系统功能,使得原本被管控的微弱信号(耳鸣)出现^[8,25]。有学者认为激素和神经递质水平的检查与监测对查找耳鸣病因和治疗有帮助^[14]。因此,本研究对受试者进行了 5-羟色胺水平的检测,结果显示,中重度围绝经期女性的 5-羟色胺水平经 MHT 治疗后明显好转,接近同龄正常女性水平,说明 MHT 治疗可有效补充围绝经期女性体内雌激素水平,从而达到调节、纠正 5-羟色胺水平的效果,与实验预期相符。而轻度围绝经期女性的 5-羟色胺水平在 MHT 治疗前后无显著差别,与预期不符,原因可能为围绝经期对 5-羟色胺的影响是多方面的,除主要受雌激素调控外,还可能受机体其他神经激素的调控(如多巴胺系统),机制更为复杂,所以不容易调控到位;也可能由于轻度围绝经期女性程度较轻,其 5-羟色胺水平本身与同龄水平相差不大,外加本次样本量小,统计学上可能存在一定偏差。

THI 由于信度、区分度及反应度良好,量表设计简洁,通俗易懂且使用便捷,可对耳鸣的严重程度和疗效进行量化评估,能较好地反映耳鸣患者治疗前后的生活质量的变化,因而在国内外临床上广泛应用^[26]。本研究发现,对中重度围绝经期女性耳鸣患者给予 MHT,治疗后耳鸣减轻甚至消失,表明 MHT 可以通过补充体内雌激素水平进而提高 5-羟色胺能系统功能,从而改善了各个下丘脑-垂体-靶器官轴系的内分泌功能紊乱情况,最终使得耳鸣得到缓解甚至消失,与国内外的有关报道相一致^[7,27];但对于轻度围绝经期女性耳鸣患者同样给予 MHT,其治疗前后的 THI 评分无显著差异,说明整体的耳鸣严重程度并未明显改善,这与轻度围绝经期女性经 MHT 治疗后其体内 5-羟色胺水平未明显改善有关,也侧面说明 5-羟色胺水平与耳鸣之间存在一定关系,本研究中 5-羟色胺水平与耳鸣严重程度(THI 评分)具有相关性的结果可说明这一关系(图 1)。考虑到耳鸣并非围绝经期女性的特异性症状,而是诸多症状中的不典型症状之一,因此,在对以耳鸣为主诉又伴有围绝经期雌激素缺乏的女性患者进行耳鸣诊治时,要详细分析和排除其他可能的隐藏因素后,如与围绝经期症状相似的甲状腺疾病,再尝试使用 MHT 为核心的综合治疗。

睡眠异常是许多耳鸣患者最重要的症状之一^[28]。笔者前次研究发现,围绝经期耳鸣患者的睡眠障碍发生率高,且高于耳鸣单一因素的患者^[9]。这可能是受围绝经期女性各个下丘脑-垂体-靶器官轴系内分泌功能紊乱多重因素叠加影响的结果。本研究选用替勃龙,具有孕、雄、雌激素三重活性,不刺激子宫内膜增生,为妇产科的常用药物,安全性和可靠性已得到产科界的认可,对改善围绝经期相关的情绪、睡眠及一些特殊症状具有优势,适合短期治疗。经 MHT 治疗后,中重度围绝经期耳鸣患者的睡眠明显改善,同样说明 MHT 可通过补充体内雌激素水平和提高 5-羟色胺水平,改善各个下丘脑-垂体-靶器官轴系的内分泌功能紊乱情况,使得睡眠质量得到改善。而轻度围绝经期耳鸣患者的睡眠改善不明显(睡眠异常率由治疗前 36%降至治疗后 20%),可能与样本偏小,从而造成统计学上的偏差有关。

值得一提的是,在随访过程中发现,围绝经期女性的耳鸣、睡眠障碍和情绪等症状大致呈平行(同时)消失,而非相继消失。这与传统上认为睡眠障碍和情绪导致耳鸣的观念相悖,可见围绝经期耳鸣并非是由睡眠障碍和/或情绪等因素导致。考虑到围绝经期耳鸣是由于雌激素下降,引起 5-羟色胺能系统异常,导致各个下丘脑-垂体-靶器官轴系的内分泌功能紊乱而出现耳鸣、睡眠障碍和情绪等症状,因此 MHT 补充雌激素后,其 5-羟色胺水平的恢复,各个下丘脑-垂体-靶器官轴系的内分泌功能的改善,其耳鸣、睡眠障碍和情绪等症状可同时消失。另外,本研究还发现,不少围绝经期耳鸣患者还同时伴有偏头痛症状,使用 MHT 治疗后,部分患者的偏头痛也有所改善甚至消失。有学者认为雌激素水平下降也可导致偏头痛,且偏头痛为耳鸣的启动因素之一^[29]。至于围绝经期耳鸣与偏头痛之间的关系还有待进一步研究。

由于本研究样本量偏小,未能对不同耳鸣严重程度的患者进一步分组治疗,以进一步明确何种严重程度的耳鸣治疗有效以及有效率的情况,为本研究的不足和遗憾之处。综上,MHT 有助于围绝经期耳鸣,尤其是中重度围绝经期患者的耳鸣治疗,在仔细排除其他因素和禁忌证后,可尝试以 MHT 为核心的短期治疗。

参考文献

- [1] 杨宏琳,周颖,武俊青.更年期妇女生存质量研究进展[J].生殖与避孕,2015,35(3):191-195.
- [2] 赖仁淙,马鑫.耳鸣观念的文艺复兴[J].中华耳科学杂志,2016,14(2):140-144.
- [3] Eggermont JJ. Tinnitus and neural plasticity (Tonndorf lecture at XIth International Tinnitus Seminar, Berlin, 2014)[J]. Hear Res, 2015, 319: 1-11.
- [4] Saunders JC. The role of central nervous system plas-

- ticity in tinnitus[J]. *J Commun Disord*, 2007, 40(4): 313-334.
- [5] Chrbolka P, Palúch Z, Hill M, et al. Circulating steroids negatively correlate with tinnitus[J]. *Steroids*, 2017, 123: 37-42.
- [6] Lai JT, Liu CL, Liu TC. Hormone replacement therapy for chronic tinnitus in menopausal women: Our experience with 13 cases[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(6): 1366-1369.
- [7] Chen HC, Chung CH, Chen V, et al. Hormone replacement therapy decreases the risk of tinnitus in menopausal women: a nationwide study[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(28): 19807-19816.
- [8] 赵一馨, 赵颖, 毛乐乐, 等. 更年期女性慢性耳鸣治疗初探[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(6): 419-422, 427.
- [9] 李慧凤, 郭丽芳, 刘平, 等. 伴围绝经期综合征的主观性耳鸣患者临床特征分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(1): 23-26.
- [10] 谢辛, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 14.
- [11] 吴飞, 郭锡永, 刘景英, 等. 绝经过渡期妇女睡眠质量与血清雌二醇、5-羟色胺的相关性研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2008, 24(1): 30-32.
- [12] McCombe A, Baguley D, Coles R, et al. Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999[J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2001, 26(5): 388-393.
- [13] 安俊南, 郑芸. 耳鸣发病机制研究进展[J]. *现代临床医学*, 2021, 47(1): 57-60.
- [14] 赖仁淙, 马鑫. 听力损失与耳鸣的开关—阿控门[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(7): 493-495.
- [15] Rauschecker JP, May ES, Maudoux A, et al. Frontotriatal Gating of Tinnitus and Chronic Pain[J]. *Trends Cogn Sci*, 2015, 19(10): 567-578.
- [16] 庞颖, 曾继红, 康厚墉. 耳鸣发病机制研究进展[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 42(6): 330-334.
- [17] Curhan SG, Eliassen AH, Eavey RD, et al. Menopause and postmenopausal hormone therapy and risk of hearing loss[J]. *Menopause*, 2017, 24(9): 1049-1056.
- [18] Hu SS, Mei L, Chen JY, et al. Effects of salicylate on the inflammatory genes expression and synaptic ultrastructure in the cochlear nucleus of rats[J]. *Inflammation*, 2014, 37(2): 365-373.
- [19] 杨海弟, 郑亿庆, 区永康, 等. 耳鸣患者静息态 MR 的局部区域一致性研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2014, 12(2): 203-206.
- [20] 严进, 陈宜张. 中枢 5-羟色胺能系统与下丘脑-垂体应激激素[J]. *生理科学进展*, 1995, 26(4): 337-340.
- [21] 王洪雪, 高杰, 崔艳艳, 等. 围绝经期抑郁症与下丘脑-垂体-卵巢轴关系的研究进展[J]. *广西医学*, 2021, 43(4): 484-486, 502.
- [22] 刘启鸿, 胡剑云, 王宁馨, 等. 5-羟色胺信号系统的研究概况[J]. *医学综述*, 2021, 27(11): 2099-2103.
- [23] 李颖, 郁琦, 马良坤, 等. 围绝经期妇女社会支持状况及与抑郁、焦虑症状的关系[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2009, 10(2): 116-118.
- [24] Al-Mana D, Ceranic B, Djahanbakhch O, et al. Hormones and thauditory system: A review of physiology and pathophysiology [J]. *Neuro Science*, 2008, 153(4): 881-890.
- [25] Baisch A, Maurer JT, Hörmann K. The effect of hyoid suspension in a multilevel surgery concept for obstructive sleep apnea [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134(5): 856-61.
- [26] 曹雪秋, 郑芸, 钟萍, 等. 耳鸣残疾量表在耳鸣应用中的现状和分析[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 43(4): 208-212.
- [27] 刘萍, 于晓杰, 王朝华. 围绝经期女性难治性耳鸣 60 例临床分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(2): 153-155.
- [28] Crönlein T, Langguth B, Pregler M, et al. Insomnia in patients with chronic tinnitus: Cognitive and emotional distress as moderator variables[J]. *J Psychosom Res*, 2016, 83: 65-68.
- [29] 余力生, 马鑫. 深入认识偏头痛及中枢敏化综合征[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(2): 97-100.

(收稿日期: 2021-05-17)