

· 综述 ·

类固醇激素耳内给药对突发性耳聋的疗效评估

李识君 申 震 综述, 张小兵 审校

(兰州大学第一医院 耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730000)

关键词: 类固醇激素; 耳内给药; 突发性耳聋

中图分类号: R764.43

文献标识码: C

文章编号: 1007-1520(2012)04-0325-03

耳内注射类固醇激素治疗突发性耳聋已报道多年,但其疗效受诸多因素的影响,且缺乏统一的评判标准,因此疗效至今仍有争议。本文介绍了类固醇激素耳内给药治疗突发性耳聋的作用机制,并对突发性耳聋治疗的疗效进行评估。

1 类固醇激素的药理作用

1.1 药代动力学和药效动力学

动物实验表明,鼓室内类固醇激素给药可避开血-迷路屏障,通过圆窗膜吸收和扩散进入内耳,与口服及全身静脉给药相比,内淋巴液水平有显著提高,高于全身给药后的水平,甚至高于高剂量静脉给药后的水平^[1-2]。因此鼓室内注射类固醇激素可直接使内耳的药物达到较高浓度,且在血液中无明显播散,可将药物的全身副作用减到最小^[3]。

1.2 相关受体

类固醇鼓室内给药直接进入内耳,主要与糖皮质激素受体结合产生表达,属于核受体超家族的转录因子,人类及实验动物内耳组织中均存在,且分布于整个耳蜗^[4-6],同时也可通过盐皮质激素受体发挥作用,另外利尿钠肽受体和水通道蛋白更好地促使类固醇激素渗透进入内耳并调节协同表达,增加其药效^[7],从而导致特定基因的表达及特异性 mRNA 数量的增加,以后者作为模板合成相应蛋白质,发挥生理及药理效应。不仅能增加耳蜗血流,而且还可以抑制免疫介导的炎性反应,调节内淋巴液中 Na^+ 、 K^+ 的浓度,有稳定内环境渗透压等

重要作用^[8-10]。

2 类固醇激素的临床应用

2.1 给药方式

目前给药方式有鼓膜穿刺法、鼓膜置管微泵注药法、经圆窗龛放置载体材料法等^[11]。其中最常用的是鼓膜穿刺法,其主要风险是注射部位穿孔,但这种并发症较罕见,常自愈^[12]。Borden 等^[13]最近将地塞米松与透明质酸(HA)水凝胶相结合,称为 DEX-HA 凝胶,经鼓室内给药,提供了一个高效和持续的地塞米松释放机制。

2.2 对突发性耳聋的疗效评估

突聋是耳科急诊,需要紧急临床干预。虽然各耳科中心治疗有所不同,但目前选择的治疗是口服或静脉注射类固醇,尚未确定最佳剂量。

现有研究表明,耳内注射类固醇其疗效存在着诸多的影响因素,如果其中一项不同,结果可能不同。例如注射类固醇的剂量和浓度,给药时机、频率、注射总数(从一到几个连续)、药物的选择(地塞米松、甲泼尼龙)等各种因素的影响,且很难比较不同的研究结果。因此迄今为止突聋患者鼓室内注射类固醇激素的效果是有争议的,有人选择作为补救治疗或是早期支持治疗。

Dispenza 等^[14]进行随机对照的前瞻性研究来验证鼓室内注射地塞米松(intratympanic dexamethasone injection, ITDI)作为第一和单药治疗突聋患者的疗效和安全性。随机分为两组,A组接受 ITDI,B组接受口服类固醇激素。纯音平均四频度(pure-tone average, PTA)A组为 65 dB,B组为 51 dB。听力改善 10 dB 以上的 A 组患者为 80%,B 组为 81%。PTA 的收益率

A组为41.2%,B组为44.7%。ITDI治疗后PTA(0.5、1、2、4 kHz)改善高于全身类固醇治疗,但这些差异无统计学意义($P=0.61$)。因此考虑耳内给药可以作为一线治疗,因为统计分析证实了它和全身治疗有相同效果。Lee等^[15]对没有早期全身性类固醇干预的46例突聋患者进行了前瞻性研究,对未能早期给予全身性类固醇治疗的患者ITDI作为序贯治疗。结果10例ITDI患者(47.6%)和4例(16.0%)对照组患者听力有改善($P=0.027$)。ITDI组低频听力(0.5 kHz)与对照组比较表现出明显的听力改善。因此建议对早期全身性类固醇治疗后反应不佳的突聋患者,早期治疗后立即执行连续耳内注射。

接受过常规治疗后反应不佳的患者在治疗上更加复杂,建议鼓室内给予类固醇治疗。Dallan等^[16]对传统全身治疗反应不佳的27例患者给予鼓室内类固醇治疗,结果鼓室治疗前平均纯音为(79.9 ± 21.4) dB;鼓室内给予类固醇后第30天平均纯音为(60.6 ± 24.9) dB。PTA(0.5、1、2、3 kHz)满足(治疗前PTA-治疗后PTA)/治疗前PTA $>18\%$ 为听力改善,其中15例患者(55.6%)听力改善。Kim等^[17]研究了鼓室内注射类固醇联合治疗在早期类固醇系统治疗后反应不佳的重症突聋患者的疗效,73例患者中,30例为早期类固醇治疗开始后1周内无反应,进行前瞻性试验,鼓室内注射每周2次,连续2周。相比之下,对43例条件相同且未接受鼓室注射患者进行回顾性分析。治疗终止2个月后,两组之间在PTA 0.5、1、2、3 kHz的减少值无显著差异,但数据表明鼓室注射类固醇在改善言语歧视评分上有效。

既然对难治性突发性耳聋有效,但不同的鼓室内给药有何差异呢?Wang等^[18]观察和比较地塞米松鼓室内应用对难治性突聋的疗效,地塞米松有3种不同的给药方式:其中圆窗置管微泵灌注用药治疗21例(置管组),每次2.5 mg/0.5 ml,维持1 h,2次/d,连续给药7 d,总剂量35 mg;鼓膜穿刺注药23例(穿刺组),首次剂量为2.5 mg,此后,每2 d重复注药1次(每次2.5 mg),共4次,总剂量10 mg;鼓膜切开置管滴药11例(滴药组),首次剂量为0.5%地塞米松0.5 ml,经通气管滴入鼓室,每天重复滴药2次(每次2.5 mg),共7 d,总剂量32.5 mg。治疗1个月后平均PTA

(0.5、1、2、3 kHz)减少依次为9.0、8.6、1.7 dB。置管组和穿刺组比较对照组(1.4 dB)($P<0.05$)听力改善显著。Van等^[19]在突聋常规治疗失败后10 d,局部麻醉后在内镜下将“SilversTein微管”放置在圆窗龛,给予甲泼尼龙(62.5 mg/ml),每次10 min,2次/d,共3周。接受此次非随机试验的12例患者,8例患者平均PTA改善(24.5 ± 12) dB,4例保持不变。Plontke等^[20]做了类似的一个随机、双盲、安慰剂对照试验,通过一个暂时植入的圆窗导管微泵连续鼓室内注射地塞米松(4 mg/ml)14 d,来治疗全身综合治疗失败的重度突聋患者,结果平均PTA(0.5、1、2、3 kHz)改善在治疗组为13.9 dB在对照组为5.4 dB。但两组间听力改变无统计学意义($P=0.26$)。但在言语歧视评分方面,治疗组改善24.4%,对照组改善4.5%($P=0.07$)。建议此种治疗可以扩大到中度听力损失患者,或突聋患者的早期治疗,甚至作为一个主要的治疗选择。

虽然大多数学者肯定或支持鼓室内类固醇激素的应用,但也有部分学者的研究结果不支持这一疗法。Park等^[21]最近研究表明,同时联合鼓室内注射地塞米松与后续的鼓室内注射地塞米松相比无更好或更早的听力恢复。相当多的突聋患者不需要鼓室内注射地塞米松,而且28%的患者(25/88)有耳痛、耳闷、头晕、头痛等副作用。在鼓室内注射地塞米松治疗的患者中,5%显示暂时小穿孔和耳漏。因此建议鼓室内注射地塞米松应作为突聋患者全身性类固醇治疗后的后续或补救治疗。

尽管目前的研究有局限性,但大多数研究(包括非随机和随机对照试验)评估了类固醇耳内给药作为突聋补救治疗措施的疗效,均验证了它可以恢复部分听力。因此,地塞米松可能适用于持久性听力损失的患者(尽管已经接受过传统的口服或静脉注射类固醇治疗)。这种治疗应根据听力损失严重程度、听力是否依然存在以及患者的依从性来选择。这种治疗的决定往往是主观的,但应考虑到治疗的风险和收益^[22]。

3 展望

耳内注射类固醇效果存在着相当多的影响因素,例如注射类固醇的剂量和浓度,给药时机、频率、注射总数(从一到几个连续)、药物

的选择(地塞米松、甲泼尼龙)等,使得它很难比较出不同的研究结果。尽管目前的研究有局限性,但大多数研究评价类固醇激素耳内给药治疗突聋是有效的,期待多中心合作进一步研究制定统一标准。同时,各种可生物降解的生物大分子持续运载工具已备受关注,如地塞米松与透明质酸(HA)水凝胶相结合的DEX-HA凝胶是一种很好的尝试,可提供高效和持续的地塞米松释放机制。经圆窗龛放置载体材料法比中耳植入导管微创且可行,可长期提供药物到圆窗龛,这将是有益的临床治疗方法。

参考文献:

- [1] Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application[J]. *Laryngoscope*, 1999, 109(7 Pt 2): 1 - 17.
- [2] 傅窃窃,张天宇,赵晖,等. 地塞米松鼓室内注射后在大鼠耳蜗中的分布[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(3): 237 - 241.
- [3] Kakehata S, Sasaki A, Oji K, et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes[J]. *Otol Neurotol*, 2006, 27(5): 604 - 608.
- [4] Shimazaki T, Ichimiya I, Suzuki M, et al. Localization of glucocorticoid receptors in the murine inner ear[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002, 111(12 Pt 1): 1133 - 1138.
- [5] Koch T, Gloddek B, Gutzke S. Binding sites of atrial natriuretic peptide (ANP) in the mammalian cochlea and stimulation of cyclic GMP synthesis[J]. *Hear Res*, 1992, 63(1 - 2): 197 - 202.
- [6] Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996, 115(1): 38 - 41.
- [7] 卫平存,汪银凤. 相关受体与类固醇激素鼓室内给药[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 4(4): 195 - 197.
- [8] Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 122(4): 521 - 528.
- [9] Huang D, Chen P, Chen S, et al. Expression patterns of aquaporins in the inner ear: evidence for concerted actions of multiple types of aquaporins to facilitate water transport in the cochlea[J]. *Hear Res*, 2002, 165(1 - 2): 85 - 95.
- [10] Rauch SD. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2004, 37(5): 1061 - 1074.
- [11] McCall AA, Swan EE, Borenstein JT, et al. Drug delivery for treatment of inner ear disease: current state of knowledge[J]. *Ear Hear*, 2010, 31(2): 156 - 165.
- [12] Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss[J]. *Otol Neurotol*, 2005, 26(5): 878 - 881.
- [13] Borden RC, Saunders JE, Berryhill WE, et al. Hyaluronic acid hydrogel sustains the delivery of dexamethasone across the round window membrane[J]. *Audiol Neurotol*, 2011, 16(1): 1 - 11.
- [14] Dispenza F, Amodio E, De Stefano A, et al. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with transtympanic injection of steroids as single therapy: a randomized clinical study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268(9): 1273 - 1278.
- [15] Lee JB, Choi SJ, Park K, et al. The efficiency of intratympanic dexamethasone injection as a sequential treatment after initial systemic steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268(6): 833 - 839.
- [16] Dallan I, De Vito A, Fattori B, et al. Intratympanic methylprednisolone in refractory sudden hearing loss: a 27 - patient case series with univariate and multivariate analysis[J]. *Otol Neurotol*, 2010, 31(1): 25 - 30.
- [17] Kim YH, Park KT, Choi BY, et al. Early combination treatment with intratympanic steroid injection in severe to profound sudden sensorineural hearing loss improves speech discrimination performance[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 8 [Epub ahead of print].
- [18] Wang YW, Ren JH, Lu YD, et al. Evaluation of intratympanic dexamethasone for treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2012, 13(3): 203 - 208.
- [19] Van Wijck F, Staecker H, Lefebvre PP. Topical steroid therapy using the Silverstein Microwick in sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional treatment[J]. *Acta Otolaryngol*, 2007, 127(10): 1012 - 1017.
- [20] Plontke SK, Lowenheim H, Mertens J, et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(2): 359 - 369.
- [21] Park MK, Lee CK, Park KH, et al. Simultaneous versus subsequent intratympanic dexamethasone for idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 145(6): 1016 - 1021.
- [22] 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.

(修回日期:2012-06-19)