DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201505015

· 短篇论著 ·

不同时间窗应用鼓室内地塞米松注射治疗 突发性耳聋的临床分析

黄洁, 陈德禄, 范洁, 胡志强, 周苏波, 施祝良

(宁波东海医院耳鼻咽喉科, 浙江宁波 315040)

摘要: **目的** 观察不同时间点应用鼓室内地塞米松注射治疗突发性耳聋的疗效及不良反应, 分析激素在不同频率听力恢复过程中的作用, 选择适合的切入治疗时间点及疗程。**方法** 收集单耳3 d内发病的初治突发性耳聋患者117例, 按入院先后顺序随机分成3组, 所有患者均常规对症、支持治疗, 同时分别对入院当天(A组39例)、入院后第7天(B组38例)、入院后第13天(C组40例)给予鼓室内注射地塞米松(DXM)治疗, 观察各组患者听力改善情况及激素治疗的局部和全身不良反应。**结果** ①低中频听力疗效比较: 第6天, A组好于B、C两组; 第12天A、B组无差异, A、B组好于C组; 第24天及第3个月低中频听力无差异; ②高频听力疗效比较: 第6天、第12天, 高频听力无差异; 第24天及第3个月, A、B组无差异, A、B组好于C组。**结论** ①低、中频听力恢复早于高频听力, IST早期介入更有益于低、中频听力的快速恢复, 3组终末疗效无明显差异。鼓室内注射糖皮质激素(intratympanic steroid therapy, IST)早期介入对于高频听力的恢复优于挽救性治疗组。结果支持IST取代全身使用激素治疗(systemic steroid therapy, SST)应用于突发性耳聋的治疗; ②IST治疗中随疗程增加不可避免出现激素治疗全身副反应。10次IST治疗(20 d)后全身副作用逐渐增多, 而疗效下降, 因此推荐选择≤10次IST治疗后观察随访。

关键词: 突发性耳聋; 鼓室注射; 地塞米松; 不良反应

中图分类号: R764.43 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2015)05-0406-04

Effect of intratympanic steroid therapy at different time window in the treatment of sudden deafness

HUANG Jie, CHEN De-lu, FAN Jie, HU Zhi-qiang, ZHOU Su-bo, SHI Zhu-liang
(Department of Otolaryngology, Donghai Hospital of Ningbo City, Ningbo 315040, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and safety of early or delayed intratympanic steroid therapy (IST) in the treatment of sudden hearing loss. And to analyze the mechanism of dexamethasone (DSM) in hearing recovery process for choosing appropriate pointcut and course of treatment. **Methods** 117 cases with newly diagnosed sudden deafness were treated by intratympanic DSM therapy immediately (group A) or at the 7th day (group B) and the 13th day (group C) after admission. Adverse effects of intratympanic DSM therapy and the recovery process of hearing at different frequencies were observed. **Results** ①At low to medium frequencies, the effect in group A was better than those of group B and group C at the 6th day. At the 12th day, there was no significant difference between the effect of group A and group B, but both were better than that of group C. At the 24th day or the 3rd month, there were no significant differences among the effect of the 3 groups. ②At high frequencies, there were no significant differences among the effect of the 3 groups at the 6th or the 12th day. At the 24th day or the 3rd month, there were no significant differences between the effect of group A and group B, but both were better than that of group C. **Conclusions** ①Early IST can improve low frequency hearing early and largely with the same terminal curative effect. Early IST improves high frequency hearing slowly with better terminal curative effect. IST can replace systemic steroid therapy for the treatment of sudden deafness. ②Sever side effect and decreased curative effect occur after 10 times of IST. Therefore, IST of not more than 10 times is recommended for the treatment of sudden deafness.

Key words: Sudden hearing loss; Intratympanic injection; Dexamethasone; Adverse reaction

突发性耳聋(sudden hearing loss, SHL)是突然发生的原因不明的感音神经性听力损失,我国通常以2005年济南中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会制定的突聋标准确定诊断^[1]。SHL病因有很多,可能存在相同的病理生理过程。目前国内外唯一公认有效的治疗是激素,包括全身使用激素治疗(systemic steroid therapy, SST)和局部用药,如鼓室内注射糖皮质激素(intratympanic steroid therapy, IST)^[2-3]。IST作为挽救性治疗越来越多的应用于临床,取得良好的疗效。本研究对我院2011~2014年收治的初发早期未治的SHL患者随机分组,于不同时机给与地塞米松(DXM)鼓室内注射,观察3个月内听力改善情况及其副作用,从疗效及安全性方面探讨IST在SHL治疗中的价值。

1 资料与方法

选取我科2011年1月~2014年3月住院的突发性耳聋患者,患者一般临床资料见表1。满足以下条件:①发病3d内SHL初治患者;②单耳发病;③年龄在18~68岁;④无严重基础性疾病,或糖尿病及高血压等病情可控,无激素治疗禁忌症;⑤排除中耳、梅尼埃病、耳蜗后病变等。按入院先后顺序随机分成A(39例)、B(38例)、C组(40例)。

1.1 研究方法

本研究各治疗组均使用激素治疗,入组后需鼓室注射药物的患者签署有创治疗同意书。所有患者均静脉滴注丹参川芎嗪2支、长春西汀20mg改善微循环、甲钴胺1mg静脉滴注、高压氧治疗,每天1次,连续12d为1个疗程,共2个疗程。对眩晕患者辅助安定等药物治疗。A组:入院后立即给予DXM鼓室内注射,0.4ml,1次/隔日,12d/疗程,同时静脉滴注DXM;B组:入院后DXM10mg静脉滴注每天1次,连续3d,然后5mg静脉滴注每天1次,连续3d,第7天开始DXM鼓室内注射,隔日1次,共9次;C组:入院后DXM10mg静脉滴注每

天1次,连续3d,然后5mg静脉滴注每天1次,连续3d,第13天开始DXM鼓室内注射,隔日1次,共6次。纯音听阈检查:记录所有患者入院后第1、3、6、9、12、24天听力及随访第30、60、90天听力。随访观察各组治疗副作用至3个月。治疗期间听力痊愈则停止治疗,仍纳入统计。

1.2 疗效评定方法与标准

分别对低、中频(0.25、0.5、1kHz)、高频(2、4kHz)听阈及受损频率听阈恢复情况进行疗效统计。按照2005年中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会制定的突聋诊治标准,疗效分为痊愈、显效、有效、无效4级。痊愈:受损频率恢复至正常或达健耳水平,或患病前水平;显效:受损频率平均听力提高30dB HL以上;有效:受损频率平均听力提高15~30dB HL;无效:受损频率平均听力改善不足15dB HL。总有效率为治愈+显效+有效。按照突发性耳聋的研究习惯,认为发病2周内听力改善明显,1个月左右听力初步稳定,以3个月代表终末听力。治疗过程中反复多次检测听力变化,设置D6听力评估点比较治疗早期IST与SST的疗效,设置D12(1疗程末)为短期听力评估点,设置D24(2疗程末)为长期听力评估点,设置M3为终末听力评估点。

1.3 统计学方法

使用SPSS 18.0统计软件进行统计分析。计量资料的描述性统计用 $\bar{x} \pm s$ 来表示。统计分析方法包括:均衡性检验、两样本均数的 t 检验、完全随机的方差分析,结果有统计学意义则进行LSD检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

因入组样本量少,随机分组后还应进行均衡性检验,避免因分组差异影响结果分析。经比较3组性别、年龄、伴发疾病、治疗前平均听阈、听力图分型等差异无统计学意义($P > 0.05$,见表1),说明3组间差异较小,均衡性好,比较结论可信。

表1 3组突发性耳聋患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	伴发疾病(例)		听力图分型(例)				平均听阈(dB HL)
		男	女		糖尿病	高血压	低频	高频	平坦	全聋	
A组	39	23	16	39 ± 12.7	2	4	6	14	15	4	63.5 ± 6.5
B组	38	20	18	41 ± 13.9	1	2	4	13	16	5	61.5 ± 3.8
C组	40	19	21	42 ± 14.8	3	1	7	12	15	6	63.1 ± 6.4
$\chi^2(F)$		0.432	(0.334)	0.077	0.066	0.032	0.010	0.004	0.011	(0.464)	0.201
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.1 各组不同频率听力上升值比较

研究中因 A、B 组各 1 例患者因疼痛、眩晕等不适拒绝继续 IST 治疗。B 组 1 例因面部浮肿、痤疮明显停止治疗。

低中频听力比较:第 3 天(D3)*t* 检验结果 $P_{a-bc} < 0.05$, 听力提高值均数有差异;第 6 天(D6)组内比较具有统计学意义($P < 0.05$), 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$), A 组好于 B、C 两组;第 9、12、18 天(D9、D12、D18)组, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), A、B 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), A、B 组好于 C 组;第 24 天(D24)及第 1 月(M1)、第 2 月(M2)、第 3 月(M3)组内低中频听力无差异($P > 0.05$)。

高频听力比较:第 3 天(D3)*t* 检验结果 $P_{a-bc} < 0.05$, 听力提高值均数无差异;第 6、9、12 天(D6、D9、D12)组, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);第 18、24 天(D18、D24)及第 1 月(M1)、第 2 月(M2)、第 3 月(M3)组, 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$), A、B 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), A、B 组疗效优于 C 组。总有效率 A 组 88.8%, B 组 86.3%, C 组 82.5%。具体结果见表 2。

表 2 3 组突发性耳聋患者不同听力频率上升值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	低中频(dB HL)	高频(dB HL)	总有效率(%)
A (<i>n</i> = 39)	D6	25.48 ± 4.67	9.26 ± 2.43	42.3
	D12	38.97 ± 5.56	13.34 ± 3.32	67.7
	D24	41.54 ± 3.96	21.87 ± 5.78	84.5
	M3	43.21 ± 4.23	23.32 ± 4.43	88.8
B (<i>n</i> = 38)	D6	20.38 ± 4.45	8.90 ± 2.21	37.0
	D12	35.24 ± 4.56	14.32 ± 4.54	65.2
	D24	40.34 ± 4.25	19.34 ± 3.76	80.4
	M3	42.30 ± 5.23	21.13 ± 3.56	86.3
C (<i>n</i> = 40)	D6	19.31 ± 4.44	9.11 ± 2.21	32.1
	D12	27.32 ± 3.28	11.87 ± 4.51	55.1
	D24	36.73 ± 5.80	15.34 ± 3.08	79.8
	M3	38.54 ± 3.79	17.64 ± 3.55	82.5

2.2 各组治疗副作用观察结果

全身副反应:A 组患者在治疗初期无明显全身副反应,D12 后 4 例出现血糖升高,D18 以后大部分患者由逐渐现水钠潴留征、痤疮、女性月经紊乱,血压波动,停药后逐渐恢复。B、C 两组患者早期出现明显的情绪改变、面红、夜间睡眠障碍、血糖升高。B 组水钠潴留征、月经紊乱、血压波动,面部痤疮较 A 组明显,其中 1 例因面部痤疮较多结束治疗。1 例在治疗后 1~2 个月出现医源性库欣综合征,后经中医调理 3 个月好转。C 组患者无明显水钠潴留征、月经紊乱、面部痤疮、血压波动、感染等;3 组患者无

一例出现脆性骨折、感染。局部副反应:A、B 组各 1 例患者因注射后疼痛拒绝继续鼓室内注射治疗。3 组患者中 45 例出现明显一过性眩晕,多在 2、3 次治疗后缓解。无一例出现中耳感染及鼓膜穿孔不愈。

3 讨论

突发性耳聋病因不清,可能因内耳微循环障碍、内耳病毒感染或自身免疫功能障碍导致的相同的耳蜗病理生理改变,临床上存在 30%~40% 的自愈率^[4]。突聋的分型治疗是目前流行的诊治思维,研究者试图通过分型将不同原因造成的突聋区分开来,应用相应的离子通道阻滞剂、脱水剂、降低纤维蛋白酶原的药物、溶栓药物等药物治疗。对分型听力图各型采取不同的治疗方案的理论基础在于假设造成突发性耳聋的病因持续存在或进行性加重,而临床观察中大多数患者听力损害在发病 3 d 后趋于稳定或是逐渐好转。因此本文作者认为上述即是对因治疗在不同的临床研究中大多没有得到预期的疗效的原因。单独应用激素的理论基础则更多倾向于改善已经存在的内耳损害。可能因为不同病理生理原因的内耳损害一旦出现,激素可能是将这种损害降到最低的最有效的药物,因而能在听力改善中起到重要的作用。激素是目前对 SHL 唯一公认有效并广泛应用于临床的治疗^[5-7]。尽管很多回顾性研究和随机对照研究总结对 SHL 激素治疗经验,目前仍然没有统一的方案。

因为 SHL 有较高的自愈率,同时临床研究存在的设计缺陷,激素在 SHL 治疗中的作用并未得到循证医学证据。美国 2012 版 SHL 指南^[7]认为临床医师可以选择口服泼尼松,在全身治疗无效时采用局部激素和高压氧治疗。近年研究表明 IST 大体有三种策略:①作为初始的、主要的治疗,用于伴有全身应用糖皮质激素禁忌症的 SHL 患者;②作为全身治疗的辅助治疗;③作为全身给药治疗失败的补救治疗。激素的局部应用疗效逐渐得到大家的肯定。

随着鼓膜注射激素治疗在临床中的广泛应用,对不同激素 IST 研究报告越来越多^[8-9]。与全身激素治疗相比较,局部注射激素通过圆窗膜、达到更高的内耳药物浓度,并在耳蜗按螺旋韧带、柯替器、血管纹的顺序递减。因此 IST 治疗对打断组织缺血、缺氧、内耳水肿引起的物质代谢、能量代谢及营养障碍循环,对抢救听力有比 SST 有更好的疗效。对于内耳微循环障碍性疾病等,赢得更重要的恢复时间。

IST治疗中并发症则为注射疼痛、一过性眩晕,其他包括中耳感染、鼓膜穿孔不愈、全身基础性疾病加重等。SST治疗副反应为血糖升高、血压波动、食欲改变、口干、白细胞计数升高、嗜睡、情绪改变、库欣氏综合征、股骨头坏死等。2012刘文等^[10]对SST和IST治疗SHL进行Meta分析后认为:IST与SST不良反应无明显差异,但IST用药疗效优于SST,在临床工作中可以优先考虑使用。而丁秀勇等^[11]Meta分析后的结论是:SST组血糖升高为主要并发症,IST治疗中并发症则为注射疼痛、一过性眩晕。两种治疗方式在有效率方面,IST并不优于SST,但在治愈率方面则有临界统计学意义,表明IST可能高于SST。

本研究对SHL患者初治、发病3d内的患者随机分3组进行激素为主的综合治疗24d。A组IST全程介入,B组SST首治6d,D7开始IST介入,C组SST首治6d,D13未痊愈患者IST介入。随访观察结果显示:①低、中频听力恢复早于高频听力,IST早期介入更有益于低、中频听力的快速恢复,2个疗程后及随访至治疗后3个月,3组终末疗效无明显差异;②IST早期介入对于高频听力的恢复优于挽救性治疗组。A组终末高频听力好于C组,与B组无明显差异;③IST治疗中随疗程增加不可避免出现激素治疗全身副反应。A组与B组相比,全身副反应出现相对较晚、较轻。疼痛、一过性眩晕则是可以接受的不适,医源性鼓膜穿孔多在1个月内愈合。因此本研究结果支持IST可以取代SST应用于临床。低、中频听力经IST治疗后可以得到较好的改善,高频听力则需要更长的治疗时间。地塞米松极易自消化道吸收,其血浆T_{1/2}为190min,组织T_{1/2}为3d。为避免药物蓄积导致明显全身副反应,需要兼顾疗效好及副作用小需要选择适当的治疗时间。鼓室内给药后部分药物经咽鼓管咽口进入消化道,在组织中累积。对A组的治疗结果显示,10次IST治疗(20d)后全身副作用逐渐增多,而疗效下降,因此推荐选择≤10次IST治疗后观察随访。

当然,对于初发SHL中重度以下低中频下降型SHL患者,因为存在很高的自愈率,可以选择观察1~2d,给予适当的心理护理及休息等一般治疗后患者病情大多数可能逐渐缓解,从而避免过度治疗,增加医疗成本及患者负担。对于SHL发病后3d以上的患者IST治疗是否仍建议IST≤10次/疗程,临床观察到SHL发病3d至3个月,最长2年的患者经IST治疗后听力仍有改善,因此对没有经过激素治疗或者IST治疗的患者,本文依然推荐IST挽救性

治疗。

2013年我国SHL多中心的研究结果进一步肯定了激素在SHL治疗中的作用,并且兼顾对耳鸣、耳闷、头痛、眩晕等症状的疗效。结果显示全聋的有效率及痊愈率高于中高频听力下降,可能因为全聋型中低中频听力下降纳入统计的原因,即对听力分型的差异造成。临床各类研究因入选资料分组差异、激素的种类、给药频率、是否添加利多卡因、疗程及切入治疗时机各不相同,疗效比较意义有限,很难得出一个比较有实际意义的临床治疗方案。本研究也不可避免无法解决激素种类之间的不同、对内耳激素药物浓度的控制等所带来的差异。但激素的鼓室内注射治疗可能对SHL治疗具有更重要的意义,并适合门诊广泛开展应用。

参考文献:

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 突发性聋的诊断和治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(8): 569.
- [2] 余力生, 杨仕明. 突发性聋的临床研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(11): 870-874.
- [3] 黄俊昌, 任忠怀. 地塞米松不同给药方式治疗突发性聋的疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26(10): 443-448.
- [4] 余力生, 杨仕明. 突发性聋诊疗进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 432-435.
- [5] Ganzer U, Albegeger KW, Arnold W, et al. Leitlinie "Hörsturz". Konsensusbeficht im Auftrag des Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Hals-nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie [J]. HNO Infommtion, 2004, 14(4): 302-308.
- [6] Michel O. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie. The revised version of the German guidelines "sudden idiopathic sensorineural hearing loss" [J]. Laryngorhinotologie, 2011, 90(5): 290-293.
- [7] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline: sudden hearing loss [J]. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2012, 146(Suppl 1): S1-35.
- [8] 李识君, 申震. 类固醇激素耳内给药对突发性耳聋的疗效评估[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18(4): 325-327.
- [9] 付发祥, 宋蕾. 鼓室内注射地塞米松治疗糖尿病伴突发性耳聋胡临床疗效[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18(1): 38-40.
- [10] 刘文, 陈鸿雁, 钟朝晖. 局部和全身应用糖皮质激素治疗突发性耳聋的Meta分析[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(10): 895-899.
- [11] 丁秀勇, 崔婷婷, 冯国栋, 等. 鼓室内与全身应用糖皮质激素治疗突发性聋的Meta分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 412-416.

(修回日期: 2015-05-30)