

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322291

· 耳科疾病专栏 ·

鼓室注射甲强龙治疗平坦下降型 突发性耳聋的时机选择

李熙星, 崔卫娜, 赵宇亮

(河北医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科, 河北 石家庄 050000)

摘要: **目的** 探讨鼓室注射甲强龙作为联合或补救给药治疗平坦下降型突发性耳聋(简称突聋)的恰当时机。**方法** 收集2019年7月—2021年10月在耳鼻咽喉科住院治疗的平坦下降型单侧突聋患者,根据入选及排除标准最终选取145例患者,分为两组,对照组(62例)仅全身用药,治疗组(83例)在全身用药基础上联合了鼓室注射甲强龙20 mg,隔日1次,连用5次。治疗组患者记录从发病初始日到首次鼓室注射给药日的时间间隔,并以10 d为分界点,将治疗组分为“ ≤ 10 d组”和“ > 10 d组”。记录各组患者在发病初始期(3 d内)、自发病起1个月时,自发病起6个月时的平均听阈值,并统计分析各组患者在不同时间段的听力改善程度。**结果** 在发病初始期,各组患者平均听阈的总体平均值差异无统计学意义($P > 0.05$);自发病起1个月时,治疗组中“ ≤ 10 d组”患者听力改善均值显著大于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而治疗组中“ > 10 d组”与对照组及治疗组中“ ≤ 10 d组”与“ > 10 d组”相比,听力改善均值(dB)差异均无统计学意义($P > 0.05$);自发病起6个月时,“ ≤ 10 d组”听力改善均值显著大于“ > 10 d组”,差异具有统计学意义($P = 0.002$)。**结论** 相比单纯全身用药,联合鼓室注射激素治疗平坦下降型突聋在听力改善程度上有显著优势,早期开始(发病起10 d内)联合治疗是有必要的,能够获得更好的远期疗效。

关键词: 鼓室注射;突发性;糖皮质激素;听力损失

中图分类号:R764.3

Appropriate time of intratympanic injection of methylprednisolone for sudden deafness of flat descending type

LI Xixing, CUI Weina, ZHAO Yuliang

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the appropriate time of intratympanic injection of methylprednisolone as combined or remedial administration for the treatment of sudden deafness of flat descending type. **Methods** Clinical data of patients with unilateral sudden deafness of flat descending type hospitalized in our department from July 2019 to Oct 2021 were collected. According to the inclusion and exclusion criteria, 145 cases were finally enrolled, including 62 cases in the control group treated with systemic medication and 83 in the treatment group receiving intratympanic injection of 20 mg methylprednisolone (once every other day, for 5 times) on the basis of systemic medication. The time interval between the onset of disease and the first intratympanic injection was recorded, and the treatment group was subdivided into “ ≤ 10 days group” and “ > 10 days group” according to the cut-off point of 10 days. The mean hearing thresholds of all patients at the initial stage of onset (≤ 3 days), 1 month and 6 months were obtained. And then the hearing improvement in each group at different times was recorded and statistically analyzed. **Results** At the beginning of treatment, there were no significant differences in the average hearing threshold among all groups ($P > 0.05$). At 1 month, the mean value of hearing improvement in the “ ≤ 10 days group” was higher than that in the control group, the difference was statistically significant

基金项目:河北省卫生健康委科研基金项目(20211234)。

第一作者简介:李熙星,男,硕士,主治医师。

通信作者:崔卫娜,Email:iamcuiweina@126.com

($P < 0.05$). However, the differences in the mean value of hearing improvement between “>10 days group” and the control group, or between “ ≤ 10 days group” and “>10 days group” were statistically insignificant ($P > 0.05$). At 6 months, the mean value of hearing improvement in the “ ≤ 10 days group” was significantly higher than that in the “>10 days group” ($P = 0.002$). **Conclusions** Compared with systemic therapy alone, the combined intratympanic glucocorticoid injection is conducive to hearing improvement for patients with sudden deafness of flat declining type. Early initiation (within 10 days of onset) is recommended to achieve preferable long-term efficacy.

Keywords: Intratympanic injection; Sudden; Glucocorticoid; Hearing loss

突发性耳聋(简称突聋)是耳鼻咽喉科常见急症,虽然已有许多有关突聋的 Meta 分析和治疗指南问世,但治疗方案(包括治疗药物、治疗时程和给药途径等)仍未形成标准。目前糖皮质激素被认为是治疗突聋较为有效的药物,中国、美国和德国的突聋指南都建议使用激素^[1-3],但文献中激素的使用方法却存在很大差异。全身应用激素治疗突聋的有效性,其证据水平并未达到推荐使用的程度,但仍是治疗突聋的主要手段,可作为目前的常规方案^[4]。而鼓室内注射激素治疗目前更常与全身应用激素联合使用或作为挽救性治疗,其确切效果难以确定。鼓室给药的不同剂型及剂量带来的疗效差异也研究甚少。突聋分为4种听力损失类型,每种类型对特定药物的反应又不尽一致,对于各种类型的突聋患者究竟该如何选择鼓室注射给药的时机还存在争议,也成为目前研究的热点。

本研究旨在评估全身用药治疗基础上联合鼓室内注射甲强龙对平坦下降型突聋患者的疗效,分析几种影响预后的因素,主要是延迟开始联合鼓室注射治疗,以此探讨在全身给药基础上联合鼓室注射激素的恰当时机,为患者提供更合理、可靠的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究对2019年7月—2021年10月在河北医科大学第二医院耳鼻咽喉科住院治疗的平坦下降型单侧突聋患者145例进行回顾性分析。纳入标准:①符合中国突聋诊断和治疗指南(2015版)为诊断标准^[1];②年龄18~60岁,性别不限;③在发病初始3d内行首次听力测试诊断为单侧突聋(平坦下降型),并当日开始接受治疗并完成全身用药(静点激素+金纳多+巴曲酶方案)疗程;④治疗组要求在最长不超过1个月的治疗期内完成连续5次鼓室给药;⑤患者依从性好,完成了出院常规嘱托的发病1个月和6个月时的听力随访计划。排除标准:①拟怀孕或妊娠期妇女、全身情况较差者;②患有缺

血性疾病(脑卒中、外周血管闭塞性疾病、冠心病等)或自身免疫病;③患有严重的神经精神疾病,如癫痫、帕金森病、老年痴呆、多发性硬化等;④其他原因引起的突聋,如感染、创伤、梅尼埃病、肿瘤及大前庭水管综合征、耳毒性药物、噪声或爆震伤等;⑤未能远期随访。

1.2 研究方法

治疗组和对照组所有患者均采用了地塞米松治疗5d(前3d给药剂量为0.2 mg/kg/d,后2d剂量减半),同时静脉滴注金纳多(1次/d,连用10d)+巴曲酶(首次10 Bu,之后每次5 Bu,隔日1次,共5次)。除了全身给药,治疗组83例患者在治疗期不同时间内(包括住院期间和出院后)接受了鼓室注射激素作为联合给药治疗,其鼓室给药方法为:于鼓膜前下象限向鼓室内注射甲强龙20 mg(即0.5 mL),避免吞咽,仰卧位头部向健侧倾斜45°,保持15 min,隔日1次,连用5次。

收集完整的临床病史,体格检查,听力学检查及患者的生活习惯及方式等,以确定可能影响预后的危险因素。对于各治疗组,依次记录各患者从发病初始到首次接受鼓室注射给药的时间间隔,并以10d为分界点(参考中国突聋多中心临床研究用药方案中提到的静脉用药疗程为10d^[5]),分为“ ≤ 10 d组”(即发病10d内即开始接受鼓室注药)和“>10 d组”(发病10d后开始接受鼓室注药)。记录所有患者在不同时间的测听结果,包括:治疗前,自发病起1个月时,自发病起6个月时。纯音测听的平均听阈以0.25、0.5、1、2、4 kHz和8 kHz共6处阈值的平均值计算,如果患者对听力计的最大输出仍然没有反应,则对上述各个频率的阈值依次赋值为110、120、125、125、125、110 dBHL。综合上述资料、数据作相关统计分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0进行统计分析,率的比较采用 χ^2 检验,3组之间比较采用方差分析,两者比较采用 t 检验,混杂因素采用多分类 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用相对危险度(risk rati-

o,RR)描述了耳鸣、眩晕、吸烟、酗酒、睡眠障碍几个自变量对突聋患者预后的危险程度比值。

2 结果

符合纳入及排除标准的患者共145例,对照组62例,治疗组83例(其中“≤10 d组”51例,“>10 d组”32例),两组患者年龄、性别构成及病程见表1。

表1 各组突发性聋患者的基本情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(d)
		男	女		
治疗组					
≤10 d	51	29	22	41.37 ± 11.17	2.10 ± 0.81
>10 d	32	14	18	42.09 ± 12.25	1.87 ± 0.77
对照组	62	35	27	42.63 ± 10.81	2.02 ± 0.76
$F(\chi^2)$		(1.6680)		0.1742	0.8156
P		0.4343		0.8403	0.4444

治疗前,治疗组(联合鼓室给药组)中“≤10 d组”与“>10 d组”总体平均听阈值与对照组三者间无显著性差异($P > 0.05$)。自发病起1个月时比较各组患者总体平均听阈值变化,治疗组中,“≤10 d组”总体平均阈值降低了,相比对照组,差异具有统计学意义($P = 0.0273$)。具体数据见表2。而“>10 d组”与对照组及“≤10 d组”与“>10 d组”相比,听力改善均值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。并且采用多分类逻辑回归分析,耳鸣、眩晕、吸烟、酗酒、睡眠障碍几个自变量的相对危险度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表3。

表2 各组患者发病初始和自发病起1个月时平均听阈值 (dBHL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发病初始(3 d内)	自发病起1个月时	听力改善值
治疗组				
≤10 d	51	72.27 ± 21.41	39.31 ± 18.23	32.96
>10 d	32	67.38 ± 21.06	39.91 ± 17.94	27.47
对照组	62	67.92 ± 21.87	48.21 ± 20.15	19.59
F		0.7417	3.6940	4.1400
P		0.4781	0.0273	0.0179

表3 影响突聋患者治疗预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	相对危险度(RR)	P	CI 95%
吸烟	0.24	0.810	0.16 ~ 1.28
酗酒	0.43	0.690	0.18 ~ 2.96
眩晕	1.25	0.770	0.21 ~ 6.28
耳鸣	0.36	0.085	0.12 ~ 0.86
睡眠障碍	3.56	0.099	0.95 ~ 22.87

治疗组83例患者中,自发病起始到首次接受鼓室注射给药治疗之间的时间间隔4~17 d。“≤10 d组”和“>10 d组”两组患者治疗前的平均听阈值差异无统计学意义($P > 0.05$),且该两组患者个体平均听阈值的离散分布大体相似(图1),用 t 检验比较“≤10 d组”与“>10 d组”之间患者听力改善值的差异,结果显示自发病起1个月时听力改善程度无差异($P > 0.05$),而在自发病起6个月时“≤10 d组”听力改善值显著大于“>10 d组”($P < 0.05$)(表4)。不同时间各组患者总体平均听阈值的变化见图2。

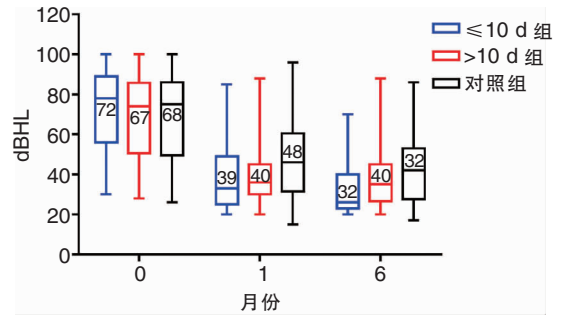


图1 各组患者发病不同时间段平均听阈值(dBHL)的离散分布情况

表4 治疗组在自发病起不同时间段内治疗的听力改善值比较 (dBHL, $\bar{x} \pm s$)

时间段	发病初始(3 d内)	自发病起1个月时	自发病起6个月时
≤10 d	32.96 ± 16.23	7.66 ± 9.41	40.63 ± 18.08
>10 d	27.47 ± 18.06	0.18 ± 3.45	27.66 ± 17.72
t	0.437	4.308	3.206
P	0.155	0.000	0.002

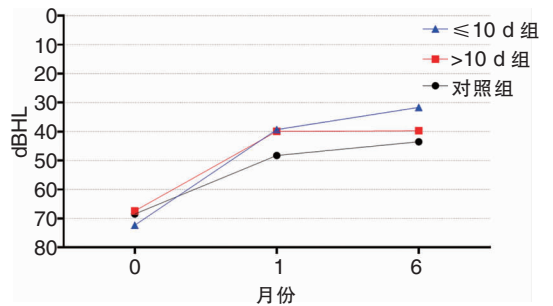


图2 不同时间段各组患者总体平均听阈值的变化

所有患者治疗过程中均未出现严重并发症,治疗组部分患者在接受鼓室注射治疗期间有轻微的耳痛,17例患者在鼓室注射药物时感到眩晕,休息片刻后缓解,眩晕消失,3例患者后期遗留鼓膜穿孔。

3 讨论

全身应用糖皮质激素治疗突聋的有效性,由于证据等级不足其证据水平并未达到强烈推荐使用的程度,但考虑到使用糖皮质激素的风险和收益比,仍将口服糖皮质激素用于一线治疗^[4]。在临床实践中,一部分患者在经过全身用药治疗期间,听力明显改善,而无需或不愿再行鼓室注射。但对于疗效不佳的患者追加鼓室注射给药,其整体疗效上与初始即采用联合治疗之间有无差别呢?如果有,该如何选择鼓室注射的时机?

理论上讲,联合给药时,药物不仅可以通过静脉由迷路血管到达受损的内耳,还可以通过圆窗膜渗透进入内耳,从而达到更高的局部药物浓度,达到更佳的疗效,但鼓室注射作为联合治疗手段,其疗效在文献报道中不尽相同^[6]。2008年,Battaglia等^[7]首次报告联合治疗可取得了更好的结果,随后在多中心研究中证实了这些良好的结果^[8]。Tsounis等^[9]、Ashtiani等^[10]报道联合治疗与单纯全身使用激素及单纯鼓室注射激素三者间的疗效并无差异。一些随机对照试验表明,如Han等^[11]最近发表的Meta分析(其中包括14项研究)所总结,口服和鼓室内注射激素联合使用可使大多数患者的听力恢复更好。这些结果差异可能与不同研究的样本大小、患者就诊时间、药物种类、药物浓度、给药方式及频次等诸多因素有关。我们的回顾性研究显示,在全身用药基础上联合鼓室注射甲强龙治疗平坦下降型突聋比单纯全身用药在听力改善程度上有显著优势。

目前有不少学者从诊断的第一刻起就开始使用这种联合治疗,因为延迟建立鼓室注射激素治疗已被证明是影响突聋预后的重要因素^[12]。一些文献所示,如果在诊断后的第1周内开始进行鼓室内注射激素对突聋的治疗是非常有用的^[6-7,10]。而国内一项前瞻性研究显示对于全聋型突聋患者,口服激素同时联合鼓室注射与口服激素1周后再追加鼓室注射疗效相当^[13],故并不推荐一开始即联合鼓室注射给药,以减少并发症和降低医疗费用。而我们对平坦下降型突聋的研究结果表明较早接受鼓室注射(发病后10d内)比10d后再接受鼓室注射的患者远期听力改善更加显著。即便如此,笔者尚不认同对所有突聋患者将鼓室注射激素作为初始治疗方法,应结合个体差异,依据全身用药5~7d后的主观反应或复测听力结果来决定,若患者听力恢复正

常或达到理想效果则可免于中耳有创操作,从而可以减少并发症的发生。对听力改善不理想者也并不错失在10d内联合局部给药的时机。

鼓室给药策略包括初始治疗、联合治疗及补救治疗。由于影响因素众多,加之高质量的随机对照研究并不多,难以对各种治疗方法的疗效进行评价。虽然这只是一项回顾性研究,但其提供的有利结果提示我们及早联合鼓室给药而不是全身用药疗程结束后再行补救治疗更有助于最终听力改善。本研究的不足之处:①考虑到伦理争议,选择了回顾性研究而非前瞻性随机对照研究,易受选择偏倚的影响。②选择的突聋发病类型为平坦下降型,而对于单纯低频或高频下降型及全聋型,其结果有何差异,尚需进一步研究。③我们的研究结果显示10d内行鼓室注射相比10d后再行鼓室注射,听力改善程度在1个月时无差异而在6个月时优势显著。其中的原因尚不清楚,需要进一步探讨。④我们参考突聋通常静脉输液治疗疗程(10d),以10d为界分组作对比,但将10d更具体划分,比如发病后5d内联合给药和发病后5~10d联合给药疗效上是否也有显著差异需要进一步统计,以期找到更恰当的时间节点,便于做到权衡利弊,把握有度。⑤同样作为鼓室注射给药,有必要研究比较不同药物、不同剂量、不同浓度和给药频次的治疗效果,为临床上选择治疗方案提供更多依据。

参考文献:

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会.突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,50(6):443-447.
- [2] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146(3 Suppl):S1-S35.
- [3] Michel O. The revised version of the German guidelines "Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss"[J]. Laryngorhinootologie, 2011, 90(5):290-293.
- [4] Marx M, Younes E, Chandrasekhar SS, et al. International consensus(ICON) on treatment of sudden sensorineural hearing loss[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2018, 135(1S):S23-S28.
- [5] 中国突发性聋多中心临床研究协作组.中国突发性聋分型治疗的多中心临床研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(5):355-361.
- [6] Lavigne P, Lavigne F, Saliba I. Intratympanic corticosteroids injections: a systematic review of literature[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(9):2271-2278.

- [7] Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intra-tympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *Otol Neurotol*, 2008, 29(4):453-460.
- [8] Battaglia A, Lualhati A, Lin H, et al. A prospective multi-centered study of the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with combination therapy versus high-dose prednisone alone: a 139 patient follow-up[J]. *Otol Neurotol*, 2014, 35(6):1091-1098.
- [9] Tsounis M, Psillas G, Tsalighopoulos M, et al. Systemic, intra-tympanic and combined administration of steroids for sudden hearing loss. A prospective randomized multicenter trial[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(1):103-110.
- [10] Ashtiani MK, Firouzi F, Bastaninejad S, et al. Efficacy of systemic and intratympanic corticosteroid combination therapy versus intratympanic or systemic therapy in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized controlled trial[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(1):89-97.
- [11] Han X, Yin X, Du X, et al. Combined intratympanic and systemic use of steroids as a first-line treatment for sudden sensorineural hearing loss; a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Otol Neurotol*, 2017, 38(4):487-495.
- [12] Attanasio G, Covelli E, Cagnoni L, et al. Does age influence the success of intra-tympanic steroid treatment in idiopathic sudden deafness? [J]. *Acta Otolaryngol*, 2015, 135(10):969-973.
- [13] 钟时勋, 左汶奇, 章碧云, 等. 全聋型突发性聋患者鼓室注射激素时机的前瞻性对照研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(11):806-810.

(收稿日期:2022-06-30)

本文引用格式:李熙星, 崔卫娜, 赵宇亮. 鼓室注射甲强龙治疗平坦下降型突发性耳聋的时机选择[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(4):26-30. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322291

Cite this article as: LI Xixing, CUI Weina, ZHAO Yuliang. Appropriate time of intratympanic injection of methylprednisolone for sudden deafness of flat descending type [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(4):26-30. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322291