

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524090

· 综述 ·

伴糖尿病的突发性感音神经性聋的影响因素 及皮质类固醇治疗进展

宋瑾^{1,2}, 郑聪³, 李永团³

(1. 大连医科大学 研究生院, 辽宁 大连 116000; 2. 青岛大学附属青岛市海慈医院 青岛市中医医院 耳鼻咽喉科, 山东 青岛 266033; 3. 青岛市市立医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山东 青岛 266071)

摘要:突发性感音神经性聋(SSHL)病因尚不明确,是耳鼻咽喉科常见的难治性疾病,预后欠佳。近年来由于其患病率明显上升,越来越多的学者开始关注SSHL,临床上常采用改善内耳微循环、抗病毒、解除迷路水肿、高压氧等治疗方法。作为一种严重的疾病,常常与多种代谢性疾病紧密相关。目前,SSHL的临床研究很少集中于糖尿病患者,本综述分析了伴糖尿病SSHL患者的临床特点、影响因素及皮质类固醇治疗的相关进展,并对未来治疗前景进行展望。

关键词:糖尿病;突发性感音神经性聋;影响因素;皮质类固醇

中图分类号:R764.43⁺1

Influencing factors of sudden sensorineural hearing loss with diabetes mellitus and progress in corticosteroid treatment

SONG Jin^{1,2}, ZHENG Cong³, LI Yongtuan³

(1. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116000, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, Qingdao University Affiliated Qingdao Haici Hospital, Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingdao 266033, China; 3. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China)

Abstract: The etiology of sudden sensorineural hearing loss (SSHL) is still unclear. It is a common refractory disease in Otorhinolaryngology. And the prognosis of SSHL is often poor. In recent years, due to the obvious increase in the prevalence of SSHL, more and more scholars have begun to pay attention to SSHL. Clinical treatment methods such as improving inner ear microcirculation, anti-virus, relieving labyrinth edema and hyperbaric oxygen are often used. As a kind of serious disease, SSHL is often closely related to a variety of metabolic disease. At present, clinical studies on SSHL rarely focus on patients with diabetes. In this review, it was analyzed for the clinical characteristics, influencing factors and the progress of corticosteroid treatment in patients with SSNHL accompanied by diabetes. And the future treatment of SSHL was prospected.

Keywords: Diabetes mellitus; Sudden sensorineural hearing loss; Influencing factors; Corticosteroid

突发性感音神经性聋(sudden sensorineural hearing loss, SSHL)是数分钟、数小时或3 d以内突然发生的原因不明的感音神经性听力损失,至少在相连的2个频率听力下降20 dB以上,其发生、发展与全身疾病有着双向关系^[1],有研究指出^[2]血糖未控制或控制不佳的患者更易罹患SSHL,目前皮质类

固醇治疗仍然是SSHL的一线治疗手段^[3]。众多学者长期致力于糖尿病与SSHL关联作用的研究,但二者之间的关联机制目前尚无一致性结论。现将2型糖尿病高糖状态对SSHL的影响,以及患有糖尿病的SSHL患者皮质类固醇治疗的相关研究综述如下。

1 发病机制

糖尿病对耳聋的致病作用可大致分为神经病变、血管病变和两者的组合。糖尿病对组织的影响被认为与多元醇途径有关,其中葡萄糖被还原为山梨糖醇,山梨糖醇的积累通过导致肌醇含量降低、磷酸肌醇代谢异常和 Na^+/K^+ ATP 酶活性降低从而使神经发生病变^[4],Makishima 等^[5]观察到患有 SSHL 的糖尿病患者耳蜗基底部和中部螺旋神经节严重萎缩以及第Ⅷ神经出现髓鞘变性的迹象,伴有神经束膜纤维化。糖尿病的微血管病变已得到了广泛证实,其中早在 1971 年日本发表的文章中发现糖尿病患者可见在内耳道小动脉和血管纹毛细血管内纤维增厚和管腔狭窄,并且在相关病例的颞骨解剖中最常见的是耳蜗基底部到中部的螺旋神经节萎缩^[6],提示外毛细胞减少可能与高血糖症有关。

遗传因素可能在一小部分糖尿病伴 SSHL 中起作用,Kadowaki 等^[7]在一小部分母系遗传糖尿病合并听力下降的患者中观察到线粒体 tRNA 突变,从那时起,现已经发现了引起听力损失的各种线粒体疾病,然而这些并不常见。

2 背景

随着人口老龄化和生活方式的改变,糖尿病已从一种少见病变成了一种流行病。国际糖尿病联合会(international diabetes federation, IDF)的最新数据显示,2021 年全球成人糖尿病患者数量达到了 5.37 亿,预计到 2045 年,患者人数将增加至 7.83 亿例^[8],可见,糖尿病患者的基数在逐渐增大,我们不能忽视这一问题。一项研究指出美国 SSHL 的年发病率为每 10 万人 27 例,并且发病率随着年龄的增加而增加,65 岁及以上老年患者中可达到每 10 万人 77 例,日本在 2017 年发表的研究中也指出特发性 SSHL 的发病率在 60 岁以上的比例最高,患者的平均年龄为 54.2 岁^[9],随着糖尿病的发病率上升及老龄化加剧,糖尿病合并 SSHL 患者数目也在逐步增加,这需要引起我们的重视。

在 2004 年发表的一篇文章中回顾性调查了 148 例 40 岁以上的 SSHL 患者,比较了糖尿病和非糖尿病患者的听力健康情况,发现近 16% 的 SSHL 患者患有 2 型糖尿病,并且此类患者有着更严重的听力下降^[10],这个证实了糖尿病人群中 SSHL 有更

高的发病率。但是这也让我们认识到糖尿病患者能从听力损失筛查中受益,就像糖尿病患者目前接受视网膜病变筛查一样,也可以接受听力检查,及早发现听力下降,及早干预,然而未来仍需要我们进一步的研究来确定哪些糖尿病患者亚群最有可能发生 SSHL。

3 影响因素

3.1 药物及血液学指标

在 2012 年的一项关于糖尿病患者的 SSHL 的风险因素研究中^[11]发现,与只需要使用双胍类药物控制血糖的患者相比,需要双胍类、磺酰脲类和葡萄糖苷酶抑制剂三联药物治疗的患者 SSHL 的发病率更高,还发现同时伴有视网膜病变和肾脏病变的糖尿病患者,更易有发生 SSHL 的风险,这一结果可提示我们在糖尿病患者中可列出高危患者,以早期发现和及时治疗,对糖尿病患者治疗及预防耳聋具有重要意义。此外 Kim 等^[12]在韩国进行的一项关于糖尿病与听力损失的队列研究中发现糖化血红蛋白水平越高,糖尿病患者未来听力损失的风险越大,这项研究表明未来的研究应该评估血糖控制措施在糖尿病患者听力损失发展中的作用。

2002 年西班牙学者 Garcís Callejo 等^[13]发现,细胞膜蛋白糖基化修饰引起糖尿病患者血液黏弹性的改变。在红细胞中,表面变形能力下降,使红细胞在微血管中流动时黏度增加,这些变化导致终末期微循环突然受限,SSHL 是一个明显的表现。通过这些研究发现对 SSHL 患者进行血液流变学测定的重要性,特别是那些公认的有血液高黏度倾向糖尿病患者,这些发现有助于指导患者采取具体措施改善血液黏弹性。有研究表明糖尿病患者感音神经性听力损失与肌酐水平有关^[14],听力损失的严重程度与疾病进展相关,且反映在血清肌酐水平上,这提示我们对于糖尿病患者未来检测血清肌酐的重要性。

3.2 合并症

Duck 等^[15]研究了 SSHL 患者中高血压与听力损失患者的相互作用,他们观察到高血压和糖尿病对高频 SSHL 有协同作用,高血压的微血管效应与糖尿病相似。根据不同的研究报告,糖尿病患者的血压患病率为 10%~80%,这提示我们及时控制糖尿病患者的血压或许能延缓 SSHL 听力丧失的进展。Chien 等^[16]回顾性调查了 2010—2012 年台湾高雄医科大学医院耳鼻咽喉科 181 例 SSHL 患者和

181名对照者,比较了他们的临床变量,分析了代谢综合征与SSHL之间的关系,发现与没有代谢综合征的受试者相比,代谢综合征受试者发生SSHL的风险增加了3.54倍,且随着代谢综合征内疾病数量的增加,SSHL的风险增加,上述研究结果表明糖尿病SSHL患者与高脂血症、高血压等的联系,提示我们对于此类患者要注意检查血压、血脂,避免听力水平下降进一步加重。

3.3 二甲双胍的预防作用

上述研究中发现糖尿病患者SSHL风险增加,说明了这类患者早期发现和治疗SSHL的必要性。然而,最佳的解决方案是降低糖尿病患者进展过程中SSHL的风险。在台湾一项为期14年的随访研究中发现二甲双胍可以降低糖尿病患者继发SSHL的患病率^[17],这一作用的途径是通过激活amp活化蛋白激酶(amp activated protein kinase, AMPK)来介导的,AMPK通过一氧化氮合酶减少血管炎症,保护内皮细胞^[18]。研究表明糖尿病患者应用二甲双胍药物或许能有效降低SSHL的风险^[19]。

4 皮质类固醇治疗

4.1 治疗原理

在一项动物研究中^[20],证明了地塞米松可以在鼓膜内注射后迅速到达内耳组织,并且发现地塞米松主要分布在螺旋韧带、科尔蒂器官、螺旋神经节,这与皮质类固醇受体相关。地塞米松与皮质类固醇受体结合,参与其他皮质类固醇反应基因的调节,并参与皮质类固醇受体复合体与其他转录因子(如核因子-kB)之间的相互作用。皮质类固醇受体复合体还与核因子-kB在物理上相互作用,以阻断其转录活性,从而达到抗炎作用^[21]。它还能调节内淋巴中Na⁺、K⁺的浓度,这在渗透压和稳定的内环境中起重要作用^[22],通过这些可能的机制,皮质类固醇被认为对SSHL有治愈作用。

4.2 不同给药方式比较

SSHL的标准治疗方法是全身使用皮质类固醇,然而这种治疗可能会导致糖尿病患者血糖失控。Orita等^[23]认为在治疗糖尿病合并SSHL时,首先要控制糖尿病这一原发病的发展。对于皮质类固醇的使用,以往的学者认为,由于糖尿病患者血糖升高,应谨慎使用皮质类固醇。此外,糖尿病患者的微血管问题会影响全身皮质类固醇在耳蜗内的输送和疗效,因此,糖尿病患者使用全身皮质类固醇治疗可

能会导致更差的预后^[24]。但Weng等^[25]研究发现,糖尿病合并SSHL患者需要给予大剂量皮质类固醇治疗。此外研究发现^[26]对于伴有糖尿病的SSHL患者,鼓室注射皮质类固醇与全身使用皮质类固醇治疗同样有效,而且可以避免不良副作用,肯定了鼓室注射在伴有糖尿病的SSHL患者治疗中的作用。Parnes等^[27]通过动物试验发现,与全身给药相比,局部给药后的皮质类固醇具有更高的耳蜗液渗透率。鼓室内注射皮质类固醇提供了直接进入内耳的途径,通过圆窗膜给药可以避免血管纹和螺旋带处的血迷路屏障,使内、外淋巴液中的药物浓度更高,从微观层面上肯定了鼓室注射治疗的疗效。而由于血液迷路屏障的存在,全身皮质类固醇到达内耳的能力有限,因此,当糖尿病患者不能全身应用皮质类固醇时,宜考虑鼓室内注射皮质类固醇^[28],更有效的同时避免出现高血糖症状,从而避免全身用药的不良副作用。且有研究证实^[29]在正确使用胰岛素控制血糖的情况下,鼓室注射皮质类固醇的早期应用可以明显提高治疗效果,因此,鼓室注射皮质类固醇方式对SSHL合并糖尿病患者的初始治疗来说是更合理的选择。然而Ju等^[30]一项回顾性分析指出糖尿病合并SSHL患者鼓室注射皮质类固醇治疗对听力恢复无明显效果,未来需要对此类患者鼓室治疗疗效行进一步研究。

4.3 鼓室注射时间、频次与量

一项关于鼓室注射4次注射组和2次注射组的研究显示^[31],两组治疗后的听力水平并不取决于鼓室内注射皮质类固醇的总次数,提示我们仅需鼓室内注射2次皮质类固醇对SSHL患者的听力治疗已有较好的治疗效果,这种简化的治疗方案将极大地缓解患者的身心压力。此外一项关于不同浓度的地塞米松鼓室内注射(4、10 mg/mL)是否对特发性SSHL患者的听力结果有影响的研究中显示^[32],10 mg/mL鼓室内注射地塞米松治疗SSHL听力效果优于4 mg/mL,可见皮质类固醇的不同给药浓度影响治疗效果。在一项回顾性分析研究指出鼓室内注射甲基强的松龙的不同时机SSHL的治疗结果没有显著影响^[33],此外Suzuki等^[34]研究发现最终听力水平不依赖于鼓室内注射皮质类固醇的间隔时间,即使缩短鼓室内注射的间隔时间,SSHL的听力结果也没有改善,这意味着较低的鼓室内注射皮质类固醇的总次数可能与多次鼓室注射的方案一样有效。然而在Kwak等^[35]研究中指出每日鼓室注射组在听力完全恢复率和听力改善方面优于每间隔4天鼓室

注射组,提示我们增加鼓室内注射皮质类固醇的频率可改善 SSHL 患者听力,然而目前并未有对于糖尿病伴有 SSHL 患者这一群体进行划分并行相关鼓室注射频率与药物剂量研究,未来需要进一步的样本收集及更精细的样本分类,以探究此类群体鼓室注射的最佳时机、频次与剂量。

4.4 鼓室注射联合治疗

在一项关于 212 例 SSHL 合并糖尿病患者分别接受鼓室内注射糖皮质激素、静脉注射巴曲酶治疗以及两者联合治疗的研究中发现合并糖尿病的 SSHL 患者接受综合治疗,可以获得显著优于单独使用糖皮质激素或巴曲酶的治疗效果^[36]。在一项探讨特发性 SSHL 患者同时或序贯静脉和鼓室给予皮质类固醇治疗的疗效差异的研究中^[37],一组同时给予静脉注射合并鼓室皮质类固醇治疗(同步治疗组),另一组在开始静脉皮质类固醇治疗后 4~5 d 开始鼓室皮质类固醇治疗(序贯组),结果显示两组均可改善特发性 SSHL 患者的听力,但是同步治疗比序贯治疗更有效,尤其是对高频听力下降效果更加明显,提示我们在高频 SSHL 患者中同时行全身皮质类固醇加鼓室皮质类固醇治疗可获得更好的预后效果。Gouveris 等^[38]的研究中发现在重度的 SSHL 患者中,鼓室注射地塞米松/透明质酸混合液治疗可以改善听力,以上研究提示我们联合治疗的重要性,对于伴有合并症或重度听力下降的 SSHL 患者可考虑加用其他药物治疗。

5 给药方式

目前使用的中耳灌注方法包括经鼓室注射、鼓膜切开,或是通过通气管,以及各种特殊设计的装置,如微针、圆窗导管、微导管泵或圆窗泵泵入、原位凝胶或海绵作为载体,或是借助内镜及其显示系统来进行。这些方法中,经鼓膜穿刺针注射是一种简单的方法,但每周只能注射 1~2 次;放置通气管或微针后,必须每天给药以防止中耳感染;而圆窗导管的放置需要全身麻醉手术。Lee 等^[39]设计了微导管泵进行鼓室内甲基强的松龙持续性泵入药物,肯定了其作为治疗难治性 SSHL 的作用,但其治疗成本大大增加,使患者负担加重。温敏水凝胶纳米药物递送系统有望实现安全、高效、持续的内耳给药^[40],它所发挥的药物缓释作用,显著延长了耳蜗外淋巴中药物的持续时间,提高了皮质类固醇的治疗效果。此外纳米水凝胶系统具有以受控和持续的

方式从中耳到内耳传递药物而不改变内耳结构,从而在鼓室给药方面表现出了巨大潜力^[41],此外以预定的速率通过皮肤屏障的透皮给药系统,未来也可作为新的治疗方式。

6 展望

SSHL 被认为是一种顽固性疾病,因为哺乳动物耳蜗的毛细胞和支持细胞无法再生。随着 21 世纪再生医学的发展,一些实现内耳毛细胞和支持细胞再生的创新方法已经涌现。这些方法包括干细胞移植、特定基因的过度表达以及生长因子治疗。已有研究表明^[42]成纤维细胞因子-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2) 和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 可能调控毛细胞发育和再生过程中的增殖步骤,因此 IGF-1 可保护毛细胞免受各种损伤,包括噪音暴露、缺血和氨基糖苷类药物等,可见 IGF-1 是一种很有前途的治疗糖尿病伴 SSHL 的药物。此外学者 Zhou 等^[43]发现组蛋白乙酰基酶 2 (histone deacetylase 2, HDAC2)/Sp1/miR-204-5p/Bcl-2 调控轴突介导的耳蜗细胞凋亡,研究首次描述了 HDAC2 介导的耳蜗调控的 miR 相关机制,观察到药物氨茶碱和地塞米松通过抑制 miR-204-5p 通路可减少耳蜗细胞凋亡,在减少听力损失和减少耳蜗损伤方面具有协同作用,这项研究表明氨茶碱可以恢复皮质类固醇敏感性。Xie 等^[44]在探讨鼓室内灌注甲基强的松龙治疗难治性 SSHL 的疗效与组蛋白乙酰化之间的关系研究中,对 34 例 SSHL 患者行鼓室内甲基强的松龙灌注治疗。在鼓室内甲基强的松龙灌注敏感组中观察到 HDAC2 蛋白水平的上调以及组蛋白 H3 和 H4 乙酰化的下调,研究提示,组蛋白乙酰化水平的下调可能是鼓室内皮质类固醇治疗 SSHL 疗效欠佳的关键机制。因此我们相信,除了皮质类固醇外,组蛋白乙酰化抑制剂可能对治疗 SSHL 患者有用,这为治疗对皮质类固醇不敏感的听力障碍患者提供了一种新方法。

巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 具有耳蜗保护功能,可以减轻耳蜗损伤,增强皮质类固醇的治疗效果,但 MIF 同时也是一种促炎细胞因子,可能会抵消皮质类固醇的作用。这两种效应之间的平衡可能决定了 MIF 在 SSHL 患者中的最终效应。在 Zhu 等^[45]的研究中, MIF 对耳蜗的有益作用超过了其促炎作用,因此未来可增加 SSHL 患者耳蜗中 MIF 的含量以保护

SSHL 患者的耳蜗功能,促进听力恢复。

在中药领域方面,有学者将多洛培林(姜黄素、胡椒碱和姜辣素)推荐作为糖尿病患者听力损失改善的补充药物^[46],这种草药抗氧化作用和抗炎特性对糖尿病合并 SSHL 患者的康复起到了重要作用。虽然已经发现几种药物在预防糖尿病听觉并发症方面是有效的,但这些药物在动物身上的有效性仍需要在人类的高质量研究中得到证明。

参考文献:

- [1] Zhang BY, Young YH. Geriatric sudden deafness[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021,42(4):102985.
- [2] Park E, Shim J, Choi SJ, et al. Effects of glycemic control on hearing outcomes in diabetes patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *J Int Adv Otol*, 2021,17(2): 109 - 114.
- [3] 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.
- [4] Ju YR, Park HS, Lee MY, et al. Clinical features and hearing outcomes of sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients[J]. *J Audiol Otol*, 2021,25(1): 27 - 35.
- [5] Makishima K, Tanaka K. Pathological changes of the inner ear and central auditory pathway in diabetics[J]. *Ann Laryngol*, 1971, 80: 218 - 228.
- [6] Wackym PA, Linthicum FH Jr. Diabetes mellitus and hearing loss: clinical and histopathologic relationships[J]. *Am J Otol*, 1986,7(3): 176 - 182.
- [7] Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(14): 1962 - 1968.
- [8] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022,183: 109 - 119.
- [9] Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, et al. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan[J]. *Acta Oto-Laryngologica*, 2017, 137(sup565): S8 - S16.
- [10] Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, et al. Idiopathic sudden hearing loss in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 63(3): 205 - 211.
- [11] Lin SW, Lin YS, Weng SF, et al. Risk of developing sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients: a population-based cohort study[J]. *Otol Neurotol*, 2012,33(9):1482 - 1488.
- [12] Kim MB, Zhang Y, Chang Y, et al. Diabetes mellitus and the incidence of hearing loss: a cohort study[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(2): 717 - 726.
- [13] García Callejo FJ, Orts Alborch MH, Morant Ventura A, et al. Neurosensory sudden deafness, blood hyperviscosity syndrome, and diabetes mellitus[J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2002, 53(3): 221 - 224.
- [14] Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss[J]. *Otol Neurotol*, 2003,24(3):382 - 386.
- [15] Duck SW, Prazma J, Bennett PS, et al. Interaction between hypertension and diabetes mellitus in the pathogenesis of sensorineural hearing loss[J]. *Laryngoscope*, 1997, 107(12 Pt 1): 1596 - 1605.
- [16] Chien CY, Tai SY, Wang LF, et al. Metabolic syndrome increases the risk of sudden sensorineural hearing loss in Taiwan: A case-control study[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 153(1): 105 - 111.
- [17] Chen HC, Chung CH, Lu CH, et al. Metformin decreases the risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with diabetes mellitus: A 14-year follow-up study[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2019, 16(4): 324 - 327.
- [18] Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, et al. Metformin-inclusive therapy reduces the risk of stroke in patients with diabetes: a 4-year follow-up study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(2): e99 - 105.
- [19] Chang J, Jung HH, Yang JY, et al. Protective effect of metformin against cisplatin-induced ototoxicity in an auditory cell line[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2014,15(2):149 - 158.
- [20] Plontke SK, Biegner T, Kammerer B, et al. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane[J]. *Otol Neurotol*, 2008, 29(3): 401 - 406.
- [21] De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression[J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(4): 488 - 522.
- [22] Pondugula SR, Raveendran NN, Ergonul Z, et al. Glucocorticoid regulation of genes in the amiloride-sensitive sodium transport pathway by semicircular canal duct epithelium of neonatal rat[J]. *Physiol Genomics*, 2006, 24(2): 114 - 123.
- [23] Orita S, Fukushima K, Orita Y, et al. Sudden hearing impairment combined with diabetes mellitus or hyperlipidemia[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 264(4): 359 - 362.
- [24] Han CS, Park JR, Boo SH, et al. Clinical efficacy of initial intratympanic steroid treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141(5): 572 - 578.
- [25] Weng SF, Chen YS, Liu TC, et al. Prognostic factors of sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2004,27(10):2560 - 2561.
- [26] 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.
- [27] Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical appli-

- cation[J]. *Laryngoscope*, 1999,109(7 Pt 2):1-17.
- [28] Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, et al. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial [J]. *Jama*, 2011, 305(20): 2071-2079.
- [29] Jin MC, Qian ZJ, Cooperman SP, et al. Trends in use and timing of intratympanic corticosteroid injections for sudden sensorineural hearing loss[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 165(1): 166-173.
- [30] Ju YR, Park HS, Lee MY, et al. Clinical features and hearing outcomes of sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients [J]. *J Audiol Otol*, 2021,25(1):27-35.
- [31] Suzuki H, Wakasugi T, Kitamura T, et al. Comparison of 2 and 4 intratympanic steroid injections in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2018,127(4):235-240.
- [32] 32. Salvador P, Moreira da Silva F, Fonseca R. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Effectiveness of salvage treatment with low-dose intratympanic Dexamethasone[J]. *J Otol* 2021, 16(1): 6-11.
- [33] Lyu Y, Zeng F, Yan M, et al. Comparison of 2 different intratympanic methylprednisolone injection schedules in combination with intravenous dexamethasone for unilateral sudden sensorineural hearing loss[J]. *Ear Nose Throat J*, 2021,100(3_suppl):309S-316S.
- [34] Suzuki H, Koizumi H, Ohkubo J, et al. Hearing outcome does not depend on the interval of intratympanic steroid administration in idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(10): 3101-3107.
- [35] Kwak MY, Yang CJ, Shim HJ, et al. Intratympanic steroid injection for sudden sensorineural hearing loss: Impact of injection interval on therapeutic efficacy[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020, 47(6): 982-989.
- [36] Jia H, Yu Z, Li X, et al. Efficacy of intratympanic corticosteroid, intravenous batroxobin and combined treatment for sudden sensorineural hearing loss with type-2 diabetes [J]. *Acta Otolaryngol*, 2019,139(6):522-528.
- [37] Chu CH, Chiou SR, Wang MC, et al. The efficacy of concurrent or sequential intravenous and intratympanic steroid for idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Aud Neurotol*, 2018, 23(5): 277-284.
- [38] Gouveris H, Schuler-Schmidt W, Mewes T, et al. Intratympanic dexamethasone/hyaluronic acid mix as an adjunct to intravenous steroid and vasoactive treatment in patients with severe idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Otol Neurotol*, 2011, 32(5):756-760.
- [39] Lee DH. Hearing evaluation of intratympanic methylprednisolone perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010,142(6):922-923.
- [40] Zhai T, Ai P, Tang Z, et al. Intratympanic injection of hydrogel nanodrug for the prevention and treatment of sensorineural hearing loss [J]. *J Otol*, 2023, 18(4):235-239.
- [41] Azimi B, Ricci C, Macchi T, et al. A straightforward method to produce multi-nanodrug delivery systems for transdermal/tympanic patches using electrospinning and electrospray [J]. *Polymers*, 2023, 15(17):3494.
- [42] Zheng JL, Helbig C, Gao WQ. Induction of cell proliferation by fibroblast and insulin-like growth factors in pure rat inner ear epithelial cell cultures [J]. *J Neurosci*, 1997,17(1):216-226.
- [43] Zhou QQ, Dai YH, Du XP, et al. Aminophylline restores glucocorticoid sensitivity in a guinea pig model of sudden sensorineural hearing loss induced by lipopolysaccharide [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2736.
- [44] Xie L, Hou J, Qi H, et al. Histone acetylation in refractory sudden sensorineural hearing loss patients after intratympanic methylprednisolone perfusion [J]. *J Laryngol Otol*, 2019, 133(10): 895-902.
- [45] Zhu WY, Jin X, Ma YC, et al. Correlations of MIF polymorphism and serum levels of MIF with glucocorticoid sensitivity of sudden sensorineural hearing loss [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4): 300060519893870.
- [46] Tajdini A, Karimi Yazdi A, Ravand H, et al. The use of herbal medicine in sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients [J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2023,35(129):207-215.

(收稿日期:2024-03-12)

本文引用格式:宋瑾,郑聪,李永团.伴糖尿病的突发性感音神经性聋的影响因素及皮质类固醇治疗进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2025,31(1):94-99. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524090

Cite this article as:SONG Jin, ZHENG Cong, LI Yongtuan. Influencing factors of sudden sensorineural hearing loss with diabetes mellitus and progress in corticosteroid treatment [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2025,31(1):94-99. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524090