

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.013

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.013

鼓室注射辅助全身应用糖皮质激素联合高压氧 治疗突发性耳聋的疗效

陈菲¹, 朱艳香¹, 刘文彬¹, 宋广朴², 谢微³

(廊坊市第四人民医院 1. 耳鼻喉科; 2. 中医内科; 3. 消化科, 河北 廊坊 065700)

[摘要] **目的:** 探讨鼓室注射辅助全身应用糖皮质激素联合高压氧治疗突发性耳聋的疗效及其对患者炎症和应激反应状态的影响。**方法:** 选取2015年6月至2018年11月在廊坊市第四人民医院耳鼻咽喉科诊治的突发性耳聋(sudden deafness, SD)患者128例, 随机分为A组($n=64$)和B组($n=64$)。A组实施糖皮质激素全身给药联合高压氧治疗, B组在A组治疗基础上加用糖皮质激素鼓室注射治疗。比较两组治疗后平均纯音听阈、疗效、血浆C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、一氧化氮(nitric oxide, NO)水平及一氧化氮合成限速酶一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性。记录两组治疗期间不良反应及并发症。**结果:** 1)与治疗前比较, 两组治疗后平均纯音听阈均明显下降($P<0.05$), 但B组下降幅度及听阈增益均高于A组; 2)两组中度以下SD总体有效率及总体显效率差异无统计学意义($P>0.05$), 但B组重度以上SD总体有效率及总体显效率均高于A组($P<0.05$); 3)两组治疗前CRP, NO水平和NOS活性差异无统计学意义($P>0.05$), 与治疗前比较, 两组治疗后CRP水平下降、NO水平和NOS活性升高(P 均 <0.05), 但B组变化程度大于A组($P<0.05$); 4)两组均未发生严重不良反应及并发症。**结论:** 鼓室注射辅助全身应用糖皮质激素联合高压氧治疗重度以上SD的疗效较好, 有助于减轻患者的炎症和应激反应状态, 可能是其治疗有效性的重要作用机制。

[关键词] 鼓室注射; 全身应用; 糖皮质激素; 高压氧; 突发性耳聋

Clinical effects of systemic administration assisted with intratympanic injection of glucocorticoid combined with hyperbaric oxygen on sudden deafness

CHEN Fei¹, ZHU Yanxiang¹, LIU Wenbin¹, SONG Guangpiao², XIE Wei³

(1. Department of Otolaryngology; 2. Internal Medicine of TCM; 3. Department of Gastroenterology, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang Hebei 065700, China)

Abstract **Objective:** To observe the clinical effects of systemic administration assisted with intratympanic injection of glucocorticoid combined with hyperbaric oxygen on sudden deafness (SD) and its influences on inflammation

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-26

通信作者 (Corresponding author): 朱艳香, Email: zyx197203@163.com

基金项目 (Foundation item): 廊坊市科学技术研究与发展计划 (2018013043). This work was supported by Langfang Science and Technology Research and Development Plan, China (2018013043).

and stress response of the patients. **Methods:** From June 2015 to November 2018, 128 patients with SD at the Otolaryngology Department of the Fourth People's Hospital of Langfang City were included in this study, all patients were randomly divided into group A ($n=64$) and group B ($n=64$). Group A was treated with systemic glucocorticoid administration combined with hyperbaric oxygen, and group B was treated with glucocorticoid tympanic injection on the basis of group A. After treatment, the mean pure tone threshold, curative effect, plasma C-reactive protein (CRP), nitric oxide (NO) level and nitric oxide synthesis rate-limiting enzyme nitric oxide synthase (NOS) activity were compared between the two groups. The adverse reactions and complications were recorded in the two groups. **Results:** 1) Compared with those before treatment, the mean pure tone auditory threshold decreased significantly after treatment in both groups ($P<0.05$), but the decreasing amplitude and auditory threshold gain in group B were higher than that in group A ($P<0.05$); 2) there were no statistically significant differences between the two groups in overall efficiency and significant efficiency of SD below moderate level ($P>0.05$), but the overall efficiency and significant efficiency of SD above severe level in group B were higher than those in group A ($P<0.05$); 3) there were no statistical differences in CRP and NO levels and NOS activity before treatment between the two groups ($P>0.05$). CRP level decreased, NO level and NOS activity increased after treatment between the two groups ($P<0.05$), but the change degree of group B was greater than those of group A ($P<0.05$); 4) no serious adverse reactions and complications occurred in both groups. **Conclusion:** Intratympanic injection assisted with systemic administration of glucocorticoid combined with hyperbaric oxygen can yield better results in SD above severe level, which may be attributed to reduced inflammation and stress response.

Keywords intratympanic injection; systemic application; glucocorticoids; hyperbaric oxygen; sudden deafness

突发性耳聋(sudden deafness, SD)定义为突然发生的至少在相邻的2个频率听力下降20 dB HL的感音神经性听力损失, 多为单耳发病, 常伴耳鸣、眩晕等。由于SD病因复杂, 发病机制不明, 目前尚无确切的治疗方案, 临床疗效差异较大^[1]。糖皮质激素是目前较为认可的治疗SD的药物, 但单独应用效果往往不佳, 因此我国2015年诊疗指南^[2]推荐采用合理的联合治疗。高压氧是通过增加内耳供氧, 从而促进听力恢复的治疗方法^[3], 目前已作为临床治疗SD的常用辅助手段。鼓室注射糖皮质激素用于初次治疗的效果与全身应用相近, 优点是不会出现全身不良反应^[4]。本研究旨在通过鼓室注射糖皮质激素与高压氧的联合应用提高对SD的疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2015年6月至2018年11月在廊坊市第四人民医院耳鼻咽喉科诊治的SD患者128例, 均为单耳发病, 且符合2005年中华医学会《突发性聋的诊断和治疗指南》(济南方案)的诊断标准。纳入标准: 1) 年龄18~60岁; 2) 发病至抢救时间 ≤ 2

周; 3) 就诊前未接受过相关治疗; 4) 无系统性疾病如高血压、糖尿病等; 5) 对治疗方案中所用药物无禁忌。排除标准: 1) 耳毒性药物、脑外伤、噪音损伤所致耳聋及有患耳手术史、耳聋家族史; 2) 对糖皮质激素不能耐受者; 3) 未完成治疗或资料不全患者。按照数字表法将入选患者随机分为A组($n=64$)和B组($n=64$)。两组性别、年龄、治疗前平均听阈、患耳侧别、伴耳鸣及眩晕、听阈曲线分型等基线资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。本研究所有患者知情同意并获得廊坊市第四人民医院医学伦理委员会审核。

1.2 方法

两组在营养神经、改善微循环、溶栓等基础治疗的基础上实施不同方案糖皮质激素联合高压氧治疗。A组实施糖皮质激素全身给药联合高压氧治疗, 治疗方案: 强的松片1 mg/(kg·d)口服, 最大剂量为60 mg/d, 5 d后减为0.5 mg/(kg·d), 用药10 d; 高压氧治疗的压力设置为0.18~0.22 MPa, 120 min/次, 2次/d, 3 d后1次/d, 共治疗10次。B组在A组治疗基础上加用糖皮质激素鼓室注射, 治疗方案: 高压氧治疗后, 在耳内镜辅助下行鼓膜

前下或后下象限穿刺, 向鼓室内缓慢注射甲强龙 1 mL(每支40 mg/mL), 1次/2 d, 共5次。操作如下: 患者取坐位或侧卧位, 患耳朝上, 酒精皮肤消毒后局部表面麻醉, 注入甲强龙后嘱患者避免吞咽等动作, 保持固定体位30 min以防药物流失、使药液在鼓室内能保留较长时间。

1.3 疗效评定

所有患者治疗前采用GSI61型双通道诊断型纯音听力计行纯音听阈测试(标准隔音室内), 疗程结束后行纯音听阈复查。依据2005年中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会济南会议疗效分级标准: 受损频率听阈恢复正常, 或达健耳水平, 或达此次患病前水平, 耳鸣消失, 1个月以上随访不复发为痊愈; 受损频率平均听力增加 ≥ 30 dB, 耳鸣明显减轻, 听力基本恢复正常为显效; 受损频率平均听力增加15~30 dB, 耳鸣有所减轻为有效; 受损频率平均听力增加 < 15 dB, 耳鸣无改善, 甚至加重为无效。总体有效率=痊愈率+显效率+有效率。总体显效率=痊愈率+显效率。

根据1997年WHO听力损失分级标准, 以纯音测听0.25, 0.5, 1, 2, 4 kHz的平均听阈为主要评判依据, 中度以下为平均听阈 ≤ 60 dB HL, 重度以上为平均听阈 > 60 dB HL。

1.4 炎症应激反应相关指标测定

治疗前后以EDTA抗凝管采集两组患者静脉血 5 mL, 3 500 r/min离心15 min, 分离血浆, 置于 -30 °C冰箱待统一检测。采用免疫比浊法测定血浆C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 采用硝酸还原酶法测定血浆一氧化氮(nitric oxide, NO)

含量及一氧化氮合成限速酶一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性。

1.5 不良反应及并发症

记录两组用药及治疗期间不良反应及并发症发生情况。

1.6 统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组平均纯音听阈增益比较

与治疗前比较, 两组治疗后平均纯音听阈均明显下降($P < 0.05$), 但B组下降幅度及听阈增益均高于A组(表2)。

2.2 两组疗效对比

两组中度以下总体有效率及总体显效率差异无统计学意义($P > 0.05$); 但B组重度以上总体有效率及总体显效率均高于A组($\chi^2=3.651, 4.904$, 均 $P < 0.05$; 表3)。

2.3 两组治疗前后炎症应激反应相关指标对比

两组治疗前CRP, NO水平和NOS活性差异无统计学意义($P > 0.05$), 与治疗前比较, 两组治疗后CRP水平下降、NO水平和NOS活性升高(均 $P < 0.05$), 但B组变化程度大于A组($P < 0.05$, 表4)。

表1 两组基线资料比较($n=64$)

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups ($n=64$)

组别	年龄/岁	性别/例		患耳侧别/例		伴随症状/例		发病至抢救时间/d	入组时纯音听阈/(dB HL)
		男	女	左	右	眩晕	耳鸣		
A组	43.9 \pm 9.6	41	23	36	28	27	31	8.5 \pm 2.6	78.36 \pm 11.45
B组	44.5 \pm 10.1	39	25	33	31	29	33	9.3 \pm 3.8	79.93 \pm 12.68
t/χ^2	0.168	0.133		0.276		0.459		0.209	0.283
P	0.864	0.695		0.539		0.464		0.768	0.731

表2 两组平均纯音听阈增益比较($n=64, \bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of average pure tone threshold gain between the two groups ($n=64, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前纯音听阈/(dB HL)	治疗后纯音听阈/(dB HL)	听阈增益/(dB HL)
A组	78.36 ± 11.45	59.13 ± 5.94*	19.21 ± 5.49
B组	79.93 ± 12.68	51.86 ± 4.29*	28.07 ± 8.37
<i>t</i>	0.283	3.098	6.584
<i>P</i>	0.731	0.039	0.003

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

Compared with the same group before treatment, * $P < 0.05$.

表3 两组疗效对比

Table 3 Comparison of efficacy between the two groups

组别	听力损失程度	<i>n</i>	痊愈/ [例(%)]	显效/ [例(%)]	有效/ [例(%)]	无效/ [例(%)]	总体有效/ [例(%)]	总体显效/ [例(%)]
A组	中度以下	45	9 (20.0)	13 (28.9)	17 (37.8)	6 (13.3)	39 (86.7)	22 (48.9)
	重度以上	19	1 (5.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	15 (78.9)	4 (21.1)	3 (15.8)
B组	中度以下	43	13 (30.2)	13 (30.2)	9 (20.9)	8 (18.6)	35 (81.4)	26 (60.5)
	重度以上	21	4 (19.0)	6 (28.6)	4 (19.0)	7 (33.3)	14 (66.7)*	10 (47.6)*

与A组同等听力损失程度比较, * $P < 0.05$ 。

Compared with the same degree of hearing loss in group A, * $P < 0.05$.

表4 两组治疗前后CRP, NO水平和NOS活性变化($n=64, \bar{x} \pm s$)Table 4 Changes of CRP and NO levels and NOS activity before and after treatment in the two groups ($n=64, \bar{x} \pm s$)

组别	CRP/(mg·dL ⁻¹)		NO/(μmol·L ⁻¹)		NOS/(U·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	4.53 ± 0.48	3.87 ± 0.36*	37.08 ± 6.48	46.35 ± 9.45*	126.35 ± 16.53	145.17 ± 20.54*
B组	4.61 ± 0.51	2.98 ± 0.29*	36.32 ± 6.32	65.20 ± 11.08*	127.97 ± 15.71	169.82 ± 21.67*
<i>t</i>	0.195	6.684	0.238	5.013	0.589	3.916
<i>P</i>	0.862	0.007	0.807	0.019	0.381	0.030

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

Compared with before treatment in the group, * $P < 0.05$.

2.4 不良反应及并发症

A组和B组治疗过程中分别有2例和3例出现兴奋、面色潮红症状, 未出现血糖及血压明显波动。B组有3例患者出现一过性眩晕, 未发现鼓膜穿孔、鼓室内感染等并发症。

3 讨论

SD是耳鼻喉科的常见急症, 亦是耳科学最具有争议的疾病之一。多中心调查^[5]结果显示其发病率呈逐年上升趋势。SD的病因尚不明确, 大多认

为与病毒感染、内耳微循环障碍、自身免疫等引起耳蜗缺血、缺氧性炎性反应有关。因此关于SD的治疗目前并没有获得突破性进展,临床上应用的治疗方案虽然较多,但被真正认可的较少。理论上抗病毒药物有可能促进听力恢复,但目前尚未发现抗病毒治疗对患者听力的增益^[6],而唯一达成的共识是糖皮质激素及高压氧治疗是有效的。

糖皮质激素治疗SD的机制为糖皮质激素通过不同给药方式转送过圆窗膜后,与广泛分布于内耳的特异性受体结合,显示出免疫抑制作用和离子平衡作用,从而改善听力^[7]。高压氧治疗与激素治疗SD的机制不同,其治疗机制为通过增加内耳氧供,改善内耳缺氧和血液循环状态,减轻缺血再灌注、氧自由基及免疫炎症反应对内耳的损伤,缓解内耳迷路水肿等^[8]。一项较大数据的统计结果^[9]表明:糖皮质激素与高压氧联合治疗SD的效果好于单用糖皮质激素,该结论为激素与高压氧联合治疗SD方案提供了一定的循证医学依据。全身给药是目前临床上最为常用的糖皮质激素给药方式,但药物需要通过内耳的血-迷路屏障,因此为达到一定的疗效往往需要采用大剂量的冲击治疗,不良反应和禁忌证较多,国内指南^[2]推荐每日剂量不超过60 mg,激素全身给药治疗重症以上SD的疗效往往不佳。本研究显示:A组(糖皮质激素全身给药联合高压氧治疗方案)重度以上患者的总体有效率仅为21.1%(4/19)、总体显效率仅为15.8%(3/19),与其他相关研究^[10]近似。相对于全身给药,鼓室给药可获得较高的外淋巴浓度,无需逐渐减少剂量即可停药,对重度以上SD的治疗作用更好^[11]。有研究^[12]表明鼓室内注射可作为初始治疗效果不佳的补救性治疗。另有研究^[13]表明鼓室给药用于中度以下SD初始治疗的效果与全身给药接近,但不会产生全身不良反应。但与全身给药相比,局部给药的剂量不易掌控,操作上较为复杂。

既往研究^[14]采用全身联合鼓室给予糖皮质激素治疗SD,取得了较为满意的临床疗效。本研究尝试糖皮质激素全身给药、局部给药与高压氧联合应用治疗,旨在进一步提高糖皮质激素联合高压氧治疗SD的疗效。研究显示,在治疗重度以上SD总体有效、总体显效方面B组均优于A组,分析原因在于:1)药物不仅可通过静脉达内耳,还可通过圆窗膜渗透入内耳,从而使受损内耳获得更大的药物浓度。因而全身给药、局部联合用药可通过不同作用机制取得协同疗效;2)通过药物与非药物联合方式发挥作用。

CRP是常用的炎症反应因子,其血浆水平增高提示病情恶化。NO是反映机体氧化应激状态的重要物质。当大量自由基未清除之前,机体NO的生成会受到明显抑制。而NOS是参与调节NO生成的重要酶。在SD的早期急性病理进程中,NOS活性下降,由其催化合成的NO减少,从而导致内耳血液循环障碍和终器缺血缺氧性受损^[15]。本研究中B组CRP水平下降程度、NO水平和NOS活性升高程度大于A组,提示糖皮质激素全身给药、局部给药联合高压氧治疗可以通过应答机制减轻机体炎症状态,提高机体抗氧化水平,从而消除炎症、氧自由基过多对治疗结果的影响。

综上所述,鼓室注射辅助全身应用糖皮质激素联合高压氧治疗重度以上SD的疗效较好,有助于减轻患者的炎症应激反应状态,可能是其治疗有效性的重要作用机制。

参考文献

1. Vijayendra H, Buggaveeti G, Parikh B, et al. Sudden sensorineural hearing loss: An otologic emergency[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 64(1): 1-4.
2. 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]. *中华耳鼻咽喉科头颈外科杂志*, 2015, 50(6): 443-447. Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery. Guidelines for the diagnosis and treatment of sudden deafness (2015)[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015, 50(6): 443-447.
3. Sano H, Kamijo T, Ino T, et al. Edaravone, a free radical scavenger, in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with profound hearing loss[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2010, 37(1): 42-46.
4. Hobson CE, Alexander TH, Harris JP. Primary treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with intratympanic dexamethasone[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 24(5): 407-412.
5. 张姝,高晶,李玲香. 突发性聋发病机制的研究进展[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2012, 20(1): 60-63. ZHANG Shu, GAO Jing, LI Lingxiang. Research progress on pathogenesis of sudden deafness[J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2012, 20(1): 60-63.
6. Crane RA, Camilon M, Nguyen S, et al. Steroids for treatment of sudden sensorineural hearing loss: A Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(1): 209-217.

7. Zanetti D, Di Berardino F, Nassif N, et al. Intratympanic steroid delivery by an indwelling catheter in refractory severe sudden sensorineural hearing loss[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2018, 45(2): 227-233.
8. 黄怀, 古菁, 李宁. 高压氧治疗突发性耳聋的研究进展[J]. *重庆医学*, 2010, 39(8): 943-944.
HUANG Huai, GU Jing, LI Ning. Research progress of hyperbaric oxygen therapy for sudden deafness[J]. *Chongqing Medicine*, 2010, 39(8): 943-944.
9. 李曼, 陈晨, 陶泽璋, 等. 国内高压氧综合治疗突发性耳聋疗效的Meta分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(19): 5943-5947.
LI Man, CHEN Chen, TAO Zezhang, et al. Meta-analysis of domestic therapy effect of high pressure oxygen against sudden hearing loss[J]. *Chinese Journal of Clinicians. Electronic Edition*, 2012, 6(19): 5943-5947.
10. Naiboğlu B, Külekçi S, Sürmeli M, et al. Efficacy of multimodality approach to sudden hearing loss[J]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2015, 25(2): 77-81.
11. 孙红村, 江文博, 邱小雯, 等. 鼓室内注射激素及高压氧在难治性高频下降型突发性聋治疗的应用价值[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(4): 211-213.
SUN Hongcun, JIANG Wenbo, QIU Xiaowen, et al. Intratympanic steroid injection and hyperbaric oxygen therapy for patients with refractory high-frequency sudden sensorineural hearing loss[J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2018, 25(4): 211-213.
12. Erdur O, Kayhan FT, Cirik AA. Effectiveness of intratympanic dexamethasone for refractory sudden sensorineural hearing loss[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(6): 1431-1436.
13. Hobson CE, Alexander TH, Harris JP. Primary treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with intratympanic dexamethasone[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 24(5): 407-412.
14. 郑焯贤, 彭利艳, 崔永华, 等. 全身联合鼓膜置管鼓室给予地塞米松治疗重度特发性突聋的疗效分析[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2015, 44(3): 339-343.
ZHENG Yexian, PENG Liyan, CUI Yonghua, et al. Efficacy of combination therapy with intratympanic and systemic dexamethasone for treatment of patients with severe-to-profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong*, 2015, 44(3): 339-343.
15. 刘蕊, 石磊, 张良, 等. 突发性耳聋患者检测CRP和NO对疗效观察的意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(1): 158-160.
LIU Xin, SHI Lei, ZHANG Liang, et al. The significance of detecting CRP and NO in patients with sudden deafness[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2014, 29(1): 158-160.

本文引用: 陈菲, 朱艳香, 刘文彬, 宋广朴, 谢微. 鼓室注射辅助全身应用糖皮质激素联合高压氧治疗突发性耳聋的疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2182-2187. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.013

Cite this article as: CHEN Fei, ZHU Yanxiang, LIU Wenbin, SONG Guangpiao, XIE Wei. Clinical effects of systemic administration assisted with intratympanic injection of glucocorticoid combined with hyperbaric oxygen on sudden deafness[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2182-2187. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.013