

糖皮质激素治疗特发性突聋的临床应用

李 聪 综述,敖华飞 审校

(上海交通大学医学院附属第三人民医院 耳鼻咽喉头颈外科,上海 201900)

关键词:特发性突聋;治疗;糖皮质激素;用药途径
中图分类号:R764. 43 **文献标识码:**D **文章编号:**1007-1520(2013)04-0378-03

突发性聋(突聋)也称特发性突聋(idiopathic sudden sensorineural hearing loss, ISSNHL),是指突然发生的原因不明的感音神经性聋,多在 3 d 内听力急剧下降,是耳科的一种常见急性病。确切病因尚不清楚,也缺乏统一有效的治疗方案。临床上对突聋患者初始期常当作耳科急症处理,大量扩血管剂、糖皮质激素、神经营养药和抗病毒、抗凝及高压氧治疗齐用,但由于病因分析和用药适应证评估的缺乏,患者听力水平及耳鸣、眩晕等症状的改善差别很大。笔者就常用治疗方案中的糖皮质激素应用的合理性进行综述。

1 研究现状

许多实验研究了 ISSNHL 患者应用糖皮质激素的疗效,然而这些实验采用了各种各样的方法,得出了截然不同的结论,缺乏足够的循证医学依据。已有基础实验研究证实 ISSNHL 存在炎症细胞的调亡,这为糖皮质激素应用提供了依据,理论上糖皮质激素治疗可起到减轻局部炎症渗出和水肿及解除血管痉挛等非特异性作用,避免内耳损害加重,有利于突聋的治疗。应用糖皮质激素的常见途径有口服、静脉注射、鼓室注射;常见药物有强的松、甲强龙、地塞米松。大量文献^[1]显示应用糖皮质激素病因明确的听力损失疗效明确,如病毒性、血管性、梅毒、自身免疫性、膜迷路积水(梅尼埃病)等引起的听力损失。

由于以往的研究受条件限制,检索的文献大多达不到 A 级证据(高质量的 Meta 分析, Cochrane 系统评价,大样本量的随机对照实验)。按 Cochrane 系统评价仅有 2 个实验研究^[2]满足入选标准,但也存在方法质量较低以及小样本量的缺点。一项实验显示:治疗 ISSNHL,口服糖皮质激素与安慰剂相比疗效无显著差异;而另一项实验则显示给与糖皮质激素的实验组有 61% 的患者听力水平有改善,而给与安慰剂的对照组仅有 32% 的患者听力水平有改善,两组存在显著差异。

在 2007 年一项系统回顾研究^[3]中, Conlin 和 Parnes 没有发现有效的证据确定应用糖皮质激素治疗 ISSNHL 的有效性,并指出应该限制应用,此在应用糖皮质激素治疗 ISSNHL 史上有参考的意义。在另一治疗研究^[4]中,分析回顾了 5 年内标准治疗的 ISSNHL 患者,结论同样不能证明皮质类固醇治疗优于安慰剂。但是最近一个汇集各类医学方法治疗 ISSNHL 的研究^[5]却指出,应用糖皮质激素的 ISSNHL 患者出现了优于安慰剂组的听力水平的改善,但尚未到达统计学意义的标准。

由于这些相互冲突的研究结果,笔者认为应用糖皮质激素治疗 ISSNHL 是否有效尚难确定,还需要进一步的实验研究去证实。

2 全身应用糖皮质激素

根据上面引用的各项研究结果,临床医师可能选择不再应用糖皮质激素治疗 ISSNHL。然而面对 ISSNHL 患者,也有证据^[6]表明有一定疗效。

作者简介:李 聪,女,硕士研究生。
通讯作者:敖华飞,Email:david5882004@126.com

未应用糖皮质激素治疗^[7]的患者大部分听力改善在一般治疗的前2周,2周后的听力改善虽有报道但较为罕见。应用糖皮质激素治疗^[8],与一般的治疗方式比较大部分听力改善也在前2周,4~6周内轻微的改善。

糖皮质激素的采用目前推荐的治疗剂量^[9]是口服强的松 $1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$,常规的最大剂量是 $60\text{ mg}/\text{d}$,疗程为 $10\sim14\text{ d}$ 。治疗方案的观察是有限的,但另一个代表方案^[10]是应用最大剂量 4 d ,后维持应用 $10\text{ mg}/2\text{ d}$ 。此治疗方案是基于最大剂量的强的松可产生肾上腺皮质醇 $200\sim300\text{ mg}/\text{d}$ 。相对于氢化可的松,泼尼松作用大4倍,甲强龙大5倍,地塞米松大25倍。上面的使用剂量仅是一种参考,临床上常规应用并不关注此转化标准。例如强的松常用的治疗方案之一是 $4\text{ mg}/\text{片}$ 的强的松,第1天服用6片,以后每天减少1片,6 d总剂量就高达 84 mg 。正如上面所述,早期的治疗非常重要,因此临床医师最初治疗时应充分给药。

大部分严重的副作用是长期使用的结果,因此糖皮质激素治疗 ISSNHL 推荐的治疗疗程为 $10\sim14\text{ d}$,这时产生的不良副作用往往是可接受的。Alexander 等^[11]安全范围内大剂量的糖皮质激素治疗自身免疫性内耳疾病,结果示大多数患者并未出现严重的副作用,最常见的副作用是高血压和体重增加。还有研究^[12]结果显示,应用糖皮质激素后出现骨质破坏往往是患者用药之前就有骨骼或关节的疾病、系统性红斑狼疮或风湿性关节炎的病史。

3 局部应用糖皮质激素(鼓室注射)

最近常见的糖皮质激素给药途径是经鼓室注射给药。经鼓室注射糖皮质激素的给药途径作为补救措施,常应用到全身应用糖皮质激素未恢复听力水平的患者,这种治疗措施已成为治疗的一部分,但是否应用到最初的治疗中还需要进一步研究。Parnes 等^[13]首次发表了有关经鼓室注射高浓度糖皮质激素治疗 ISSNHL 的动物与临床研究数据,结果表明有 $1/3$ 的患者听力水平有改善,其中在一些疾病中听力水平有更高的改善比例;随后的实验数据证实经鼓室注射糖皮质激素时外淋巴液中有较高浓度的激素。基于此项实验研究,许多医生在临

床工作中采用了此种方法,但是回顾总结这些临床数据却显示了不一致的结果。在初始治疗时即联合口服和鼓室注射糖皮质激素的方案治疗重度听力下降的患者的研究中,结果^[14]示:仅接受口服糖皮质激素治疗的对照组25个患者中只有3个显示有效;而联合经鼓室注射大剂量强的松的实验组25个患者有 $14\sim16$ 个患者显示听力水平部分或全部恢复。而另一项研究^[15]结果示:联合口服和鼓室注射糖皮质激素的方案与单独口服糖皮质激素的方案在治疗听力下降方面无显著性差异。最近一项研究^[16]将单独应用鼓室注射糖皮质激素作为最初治疗,方案是疾病早期时即连续注射 3 d ,结果显示:34个接受治疗的患者中只有3个患者听力水平没有改善。

鼓室注射糖皮质激素是一种统称。实验室研究^[17]已证明组胺、透明质酸等其他制剂对糖皮质激素透过圆窗作用于内耳有促进作用。鼓室注射糖皮质激素可能抑制局部的免疫应答、影响局部的离子平衡状态。研究中应用的糖皮质激素浓度不一,常用的剂量是地塞米松 $10\sim24\text{ mg}/\text{ml}$,浓度越高效果越好。

实验研究中鼓室注射糖皮质激素的频率也有所不同,有的患者经植入鼓室导管带微型泵自我给药,每天给药数次;有的或由临床医生给药,由最初的几天连续给药到每周1次,依次递减。此外,鼓室注射糖皮质激素在初始治疗、补救治疗以及急救治疗 ISSNHL 患者中都有报道。因此,大量有关鼓室注入糖皮质激素的研究很难统一评估,但是基于最初研究显示的治疗的有效率,相关更加严格的研究已经被重视,进一步研究正在进行中。

与糖皮质激素全身应用相比,鼓室注射给药有较少的副作用,其副作用主要包括疼痛、短暂的眩晕、感染、鼓膜穿孔、注射过程中出现血管迷走神经性眩晕、治疗成本较高等。

系统回顾研究资料,目前仅有一个随机对照实验(RCT)^[2]是研究对比口服与鼓室注射糖皮质激素治疗 ISSNHL 患者的疗效的,来自于16个中心,250个患者,所有研究的 ISSNHL 患者发病均在 14 d 内,作为初始治疗两组分别给予口服等量的糖皮质激素与鼓室注射等量的糖皮质激素,结果显示:两组均有超过75%的患者听力水平有改善,两组的听力水平的改

善无显著性差异。因此临床医生关于治疗方案的选择可以从多方面考虑,如副作用、治疗成本等。该实验结果还显示:口服组 88% 的患者出现了不同程度的副作用,如血糖升高、口渴、睡眠与食欲的变化等;而鼓室注射组 90% 的患者出现了副作用,如注射部位瞬间疼痛,短暂的眩晕等。出现的副作用一般是预期可控的,其中大多数 1~2 周内可缓解消失,只有罕见的鼓膜穿孔需要长达 6 个月的时间。

基于以上所述的近几年的研究可以推断:鼓室注射仍然是一个有价值的治疗方案,特别是对于不能耐受糖皮质激素全身应用以及难治性的 ISSNHL 患者,如:不能耐受糖皮质激素全身应用的糖尿病患者^[18],鼓室注射给药可作为一种治疗方法。

4 小结

综上所述,尽管基于目前的随机对照实验(RCTs)糖皮质激素治疗的利与弊是不均衡的,但是目前还没有足够的证据证明该治疗是无效的^[19]。考虑到听力的重要性以及 ISSNHL 患者听力水平改善对其生命质量的影响,只要能引起听力改善的治疗就是合理的。因此笔者认为尽管目前缺乏足够的循证医学证据,但是仍支持普遍应用糖皮质激素治疗 ISSNHL,同时要预防治疗副作用,至于应用糖皮质激素治疗途径的选择要结合具体病人综合考虑。

参考文献:

[1] 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.

[2] Wei BP, Mubiru S, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 25(1): CD003998.

[3] Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss, I: a systematic review [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(6): 573-581.

[4] Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss, II: a meta-analysis [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(6): 582-586.

[5] Labus J, Breil J, Stutzer H, et al. Meta-analysis for the effect of medical therapy vs. placebo on recovery of idiopathic sudden hearing loss [J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(9):

1863-1871.

[6] Jeyakumar A, Francis D, Doerr T. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Acta Otolaryngol*, 2006, 126(7): 708-713.

[7] Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1977, 86(4): 463-480.

[8] Cvorovic L, Deric D, Probst R, et al. Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Otol Neurotol*, 2008, 29(4): 464-469.

[9] Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1978, 13(7): 833-837.

[10] Rauch SD. Clinical practice: idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(8): 833-840.

[11] Alexander TH, Weisman MH, Derebery JM, et al. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease [J]. *Otol Neurotol*, 2009, 30(4): 443-448.

[12] McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(2): 131-137.

[13] 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): 1-17.

[14] Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Otol Neurotol*, 2008, 29(4): 453-460.

[15] Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, et al. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? [J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(2): 279-282.

[16] Filipo R, Covelli E, Balsamo G, et al. Intratympanic prednisolone therapy for sudden sensorineural hearing loss: a new protocol [J]. *Acta Otolaryngol*, 2010, 130(11): 1209-1213.

[17] 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.

[18] 付发祥,宋蕾.鼓室注射地塞米松治疗糖尿病伴突发性耳聋的临床研究[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2012,18(1): 38-40.

[19] 李识君,申震,张小兵.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.

(修回日期:2013-03-08)