维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)03-0334-03

糖皮质激素鼓室给药治疗突聋的基础与临床研究

柳庆君 综述,胡国华 审校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科,重庆 400013)

【中国图书分类法分类号】R764.43 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-11-08

突发性耳聋是耳鼻喉科常见急诊,有报道称其年发病率在十万分之五到二十之间[1],通常表现为突然发生的,中到重度的感音神经性聋,单侧多见,可伴有眩晕及耳鸣。突聋的病因仍未明,关于其发病的过程,目前比较公认的是各种原因导致内耳血管栓塞,痉挛,管壁水肿等,引起内耳局部细胞缺血缺氧性损伤。

Grgic M 等[2]利用彩色超声多普勒观察到突聋患者颈动脉系统及椎动脉系统血供的变化,并认为血供变化程度与听力损伤严重程度以及预后均有直接影响,也证实了上述理论。

传统的突聋治疗方法是以早期全身应用激素、血管活性药物、能量合剂、维生素辅以高压氧,体外反搏等综合治疗,主要目的是扩血管,减轻炎症水肿反应等。临床发现,在突聋的治疗中,激素的应用是影响疗效的关键性因素。Wilson WB[3]在一项双盲对照试验中用糖皮质激素治疗突聋患者,结果显示在一些糖皮质激素治疗的病例中听力改善明显,全身给药的有效率介于 49%~89% 之间。无论是单独给药还是与其他药物联合应用,糖皮质激素给药被普遍认为是中重度突聋的首选治疗。

然而全身使用激素在取得良好的治疗效果的同时,却有广泛的副作用和禁忌症,其缺点是:

(1)具有广泛的全身副作用,影响多个系统功能有听药反应和反跳现象。

(2)靶向定位差,口服和静脉使用皮质激素,激素在血浆和全身组织分布,是全身副作用的基础。

(3)局部浓度低,由于考虑到大剂量激素全身给药对全身的影响,通常治疗剂量偏小,加之存在血 - 迷路屏障,使药物进入内耳困难,由此局部激素浓度更低,可能导致部分患者治疗效果不佳。

(4)免疫抑制作用。

(5)长期使用可导致柯欣氏综合症。

以上问题严重制约了糖皮质激素在突聋治疗中的应用,如突聋患者伴有活动性消化道溃疡,糖尿病,高血压,既往有癫痫、精神病史的患者,孕妇或者处于急性感染期的患者均不宜静脉使用或口服大剂量激素。为了提高靶细胞药物浓度,取得最佳的疗效,同时避免静脉或口服皮质激素的全身副反应,糖皮质激素局部鼓室给药已逐渐成为临床关注的新方法。现就其基础与临床研究状况简要综述如下。

1 糖皮质激素作用内耳的机理

糖皮质激素主要通过与细胞浆中的糖皮质激素受体结合发挥作用。研究发现,在内耳中,该受体广泛存在[4]。其中,耳蜗多于前庭,而耳蜗中以螺旋韧带最多,Corti 器和血管纹次之。到达靶细胞胞浆的糖皮质激素与其受体结合,形成激素 - 受体复合物,该复合物由胞浆进入细胞核内,通过增加或减少基因转录,抑制炎症过程中某些环节,如细胞因子,炎症介质,一氧化氮合酶等。各种细胞因子均可诱导一氧化氮合酶,使一氧化氮增加,加重炎症部位的血浆渗出,管壁水肿,组织损伤。糖皮质激素同时还扩张痉挛血管,降低对缩血管物质的敏感性,使微循环血流动力学恢复正常,具有弱盐皮质作用,能影响水盐电解质的跨膜运输和转运[5],对维持内淋巴液的平衡有重要意义。

2 糖皮质激素在鼓室以及内耳的药代动力学研究

鼓室与内耳由圆窗相隔,圆窗上皮表面有微绒毛,内层上皮细胞连接松散、基底膜不延续可允许跨膜的物质转运,细胞表面的较长的突起,内含无定型物和胞饮小泡等一些具有吸收功能的结构,提示除了释放机构能量和将声波传导至鼓阶的功能以外,圆窗膜还可能参与一些物质的分泌和外淋巴的吸收[6]。

已经有动物实验证实[6],圆窗膜为一半透膜,能够对杀菌剂、花生四烯酸代谢产物、局部麻醉剂、毒素、白蛋白等通透。包括水、离子、大分子(如毒素)和抗生素等一些物质都能跨过圆窗膜。每一种物质以不同的径路跨膜并被不同的因素所影响。渗透是有选择性的,影响渗透性的因素包括渗透分子的大小、浓度、电荷、圆窗膜的厚度和易化剂。圆窗的这些功能,是鼓室给药后糖皮质激素到达内耳起效治疗突聋的基础。

作者介绍:柳庆君(1980-),男,硕士,
主要研究方向:头颈肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

杨军[7]等将浸有地塞米松(10mg/ml)的明胶海绵颗粒放置在豚鼠圆窗龛内或心内注射地塞米松(0.5mg/kg),采集2种途径给药后1~6h豚鼠的血液和鼓阶外淋巴液,应用高效液相色谱仪分别检测其中的地塞米松浓度。结果发现,圆窗或心内注射给药后,豚鼠外淋巴液和血浆中地塞米松浓度均随时间延长呈下降趋势。圆窗龛给药后血浆中未检测到地塞米松。圆窗龛给药后地塞米松在外淋巴液的明显高于全身给药后的浓度,地塞米松在外淋巴液的生物半衰期为2.67h。圆窗龛给药后血浆中地塞米松浓度明显低于全身给药后血浆中的浓度。结果表明圆窗龛给药后地塞米松能有效地通过圆窗渗透入外淋巴液,其浓度明显高于全身给药后外淋巴液浓度。Chandrasekhar[8]也通过动物试验证实局部鼓室给药后豚鼠外淋巴中激素浓度,远较静脉用药高。

3 临床试验研究近况

Ho HG 等[9]进行了一项前瞻性随机对照临床试验。39名突聋患者,通过口服类固醇激素及其他辅助措施等治疗10日后,10例获得改善,29例治疗反应欠佳,再将这29例难治性突聋患者按随机原则分为2组,对照组14例患者继续施行常规的标准治疗,但不再使用口服激素和carbogen治疗,试验组15例患者转而给予鼓室局部注射地塞米松溶液。每周一次,连续3周。结果发现试验组听力明显改善8例,对照组明显改善仅1例。试验组平均听阈改善28.4dB,对照组为13.2dB,并据此提出,全身应用糖皮质激素等综合治疗效果欠佳的突聋患者,地塞米松鼓室注射给药能明显提高疗效。

Selivanova O[10]进行了一项非随机的前瞻性鼓室注射激素的尝试,他研究了18例低频听力损伤为主的突聋患者和21例有梅尼埃病史的突聋患者。这些患者在经过了静脉的激素以及血管活性药物的治疗后,效果均差。然后对其进行了鼓膜穿刺地塞米松加透明质酸鼓室给药治疗,发现18例单纯低频突聋患者14例听力改善,21例梅尼埃突聋患者15例听力改善,4例无明显变化,2例听力下降。试验中没有出现鼓膜穿孔,感染等。Selivanova O认为鼓室给药途径对该2组患者均安全有效。Gouveris H[11]进行了一项伴有高频率听力损失突聋患者的激素鼓室给药临床研究,共研究了21例病人,也取得了相似的结果。

Choung YH 等[12]进行了一项由66个患者参加的前瞻性病例对照试验,均为突聋并对全身应用糖皮质激素治疗发应差。其中试验组33人,对照组33人。试验组在2周的治疗期间分别接受了4次仰卧位的地塞米松溶液鼓室内注射。对照组不给予任何处理,观察注射前以及治疗完成后1周听力的改变。结果发现,试验组33例中,有13例听阈改善大于10dB,占该组患者39.4%,而且其中5例听力改善大于20dB。试验组20例未获得听阈改善10dB以上的患者中,还有9例部分频率的听力改善大于10dB。而对照组只有2人的听力获得改善。作者由此推测,鼓膜注射地塞米松可能是一种简单而有效的适合于全身糖皮质激素耐药患者的治疗方法。

Xenellis J 等[13]在其进行了的病例对照临床试验中,纳入常规治疗后听阈仍在30dB以下或者低于对侧基线听力10dB的突聋患者37例。随机分为2组,治疗组19例在15天的治疗期间,每隔4天给予鼓室注射浓度为80mg/ml的地塞米松液0.5ml,对照组不给予处理。结果发现:试验组平均听阈改善为14.9dB,而对照组仅为0.8dB,二者之间差异具有统计学意义。试验结果还显示,在经过静脉糖皮质激素治疗后听阈有提高的患者,以及不伴有眩晕的患者,给予局部鼓室注射的效果更佳。

Pillippe P[14]研究了高剂量甲基强的松龙圆窗给药是否能在常规治疗失败后改善突聋患者的听力,在6例患者中将一耳内微导管置于圆窗龛内并以10μl/h的速率灌注甲基强的松龙(62.5mg/ml),维持8~10天。在治疗前,治疗期间及在灌注后5天进行听力检测评估和言语识别测试。结果表明甲强龙灌注对所有6例均有益,听阈提高16.25~25dB。所有患者中同样观察到言语识别显著改善。试验提示圆窗膜水平灌注甲强龙也能使突聋患者在标准治疗失败后的听功能明显恢复。

Giano Li[15]对经鼓膜置管局部鼓室注射糖皮质激素治疗突聋的疗效进行了前瞻性研究,纳入了23例患者,其中22例接受过大剂量全身皮质激素治疗(强的松1mg/kg.d或相当量的其他类固醇)听力无改善,另1例不能耐受全身皮质激素治疗。所有患者均局麻下行鼓膜切开,经鼓膜切口放置通气管,然后经通气管用小号针头注入药液(2.5%地塞米松或6.25%甲基强的松龙0.4~0.6ml)。注药时患者头偏向对侧45度,并保持一段时间。该组11例用地塞米松,12例用甲强龙,结果表明23例中10例(44%)听阈改善,听阈平均提高15.2dB,12(52%)例无变化,1例因继发中耳炎导致听力下降,炎症控制后听力恢复至原水平。8例(35%)语音分辨率提高,平均提高21%,14例无变化,1(4%)例下降16%。

周宣岩等[16]将25例突聋病人也通过鼓室插管,将地塞米松液注入鼓室称之为鼓室插管组;另25例突聋患者以口服强地松者作为对照组,将两组疗效进行对比。结果发现插管组痊愈7例,显效5例,有效10例,无效3例,总有效率88.0%;对照组痊愈2例,显效5例,有效6例,无效12例,总有效率52.0%。两组疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。认为经鼓室插管糖皮质中耳鼓室给药治疗突聋,具有较好的疗效,避免了全身用药的毒副作用。

另一方面,也有相反的报道。美国西北大学 Battista[17]报道其运用鼓膜穿刺地塞米松注射给药治疗24名难治性突聋患者,在2周内给予4此注射,只有2例患者达到治愈标准。作者由此认为该给药途径效果并不明显。

4 目前仍然存在的问题

关于糖皮质鼓室给药治疗突发性耳聋,虽然各研究者的

维普资讯 http://www.cqvip.com

报道不同,但其有效性,逐渐被业界认同,然而其临床的开展并不广泛,主要因为该给药途径仍然存在一些问题亟待解决。

(1) 目前的临床研究主要集中在常规治疗后的病人,局部鼓室给药能否替代全身用药,还需要进一步研究。

(2)目前关于各种不同糖皮质激素在鼓室和内耳的代谢资料尚少,选择何种糖皮质激素效果最佳,还需要进一步研究。

(3)疗程及给药频率尚无统一标准。

(4) 给药过程中需考虑到药物在中耳鼓室经咽鼓管流失,如何评估其对剂量的影响还没有相关的报道。

(5) 如何解决药物在鼓室留驻时间过短影响吸收的问题,部分学者进行了尝试,如增加促透剂,透明质酸以及缓释材料海藻酸钠与羧甲基甲壳胺[18]等,但还未形成成熟的方法。

(6)鼓膜穿刺本身的有创性,可能出现鼓膜穿孔,中耳感染,部分病人在注射后一过性眩晕加重等。

5 小 结

糖皮质激素是突聋治疗的首选药物,经鼓膜穿刺局部鼓室给药,通过圆窗吸收进入内耳发挥治疗效果,具有浓度高,疗效好,副作用小的特点,在基础和临床研究中取得了一些成果。该给药途径是一种具有潜力的方法,随着研究的不断深入,成熟的局部给药方法将给全身用药疗效差和不能耐受全身糖皮质激素治疗的突聋患者带来恢复听力的希望。

参 考 文 献

[1] Racic G,Petri NM,Andric D.Hyperbaric oxygen as a method of therapy of sudden sensorineural hearing loss[J].Int Marit Health, 2001;52(1-4):74-84.

[2] Grgic M,Petric V,Grgic MP,et al.Doppler ultrasonography of the vertebrobasilar circulation in patients with sudden sensorineural hearing loss[J].J Otolaryngol,2005;34(1):51-59.

[3] Wilson WB,Byl FM,Laird N.The efficacy of steroid in the treatment of idiopathic sudden hearing loss[J]Arch Otolaryngol,1980; 106:772-776.

[4] Rarey KE,Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear[J].Otolaryngol Head Neck Surg,1996;115:38-41.

[5] 金有豫主编.药理学[M].北京:人民卫生出版社,2001.285-291.

[6] 吴 皓,杨 军,侯东明.地塞米松圆窗和全身给药后在豚鼠外淋巴液及血浆中的代谢动力学特征[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2005;13(4):260-263.

[7] 杨 军,吴 皓.鼓室内给药治疗内耳疾病的基础与临床[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2004;39(12):770-773.

[8] Chandrasekhar SS,Rubinstein RY,Kwartler JA,et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear:Comparison of route of administration and use of facilitating agents[J].Otolaryngol Head Neck Surg,2000;12(2):521-528.

[9] Ho HG,Lin HC,Shu MT,et al.Effectiveness of intratypanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as a salvage treatment[J].Laryngoscope,2004;114(7):1184-1189.

[10] Selivanowa OA,Gouveris H,Victor A,et al.Intratympanic dexamethasone and hyaluronic acid in patients with low-frequency and Meniere's-associated sudden sensorineural hearing loss[J].Otol Neurotol,2005;26(5):890-895.

[11] Gouveris H,Selivanova O,Mann W.Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy [J].Eur Arch Otorhinolaryngol,2005;262(2): 131-134.

[12] Choung YH,Park K,Shin YR,et al.Intratympanic dexamethasone injection for refractory sudden sensorineural hearing loss[J].Laryngoscope,2006;116(5):747-752.

[13] Xenellis J,Papadimitriou N,Nikolopoulos T,et al.Intratypanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss:a control study[J].Otolaryngol Head Neck Surg,2006 ;134(6):940-945.

[14] Philippe P,Lefebvre,Hinrich.Steroid Profusion of the Inner Ear Sudden Sensorineural Hearing After Failure of Conventional Therapy:A Pilot Study[J].Acta Otolaryngology,2002;122(7):698-702.

[15] Gianoli GJ,UJC. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss [J].Otolaryngol Head Neck Surg,2001;125 (3): 142-146.

[16] 周宣岩,陶 谦,吕凌燕,等.经鼓室插管注入地塞米松液治疗突发性耳聋[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2006;12(1):47-48.

[17] Battista RA.Intratypanic dexamethasone for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J].Otolaryngol Head Neck Surg, 2005;132(6):902-905.

[18] 刘 娅,孙建军,孔维佳,等.离体圆窗膜对地塞米松不同制剂的通透性[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006;41(3):211-215.