

# 突发性耳聋药物治疗研究进展

## Research Progress in Drug Treatment for Sudden Deafness

杨书君<sup>1</sup> 王英力<sup>2\*</sup>

Shujun Yang<sup>1</sup> Yingli Wang<sup>2\*</sup>

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

**摘要:** 突发性耳聋是耳科常见急症之一,且发病率较高,呈上升趋势。目前突发性聋仍以药物治疗为主,常用糖皮质激素、改善微循环药物和营养神经药物。论文从突发性聋的药物治疗及各类药物的作用机制进行阐述。

**Abstract:** Sudden hearing loss is a common emergency in otolaryngology. The incidence of SHL is high, and it was on an upward trend. Drug therapy remains to be the main treatment for sudden hearing loss, usually with corticosteroids, agents to improve microcirculation and neurotrophic drugs. This paper discusses the drug treatment of sudden deafness and the mechanism of action of various drugs.

**关键词:** 突发性耳聋; 药物; 进展

**Keyword:** sudden hearing loss; drug therapy; progress

**DOI:** 10.12346/pmr.v4i4.7104

### 1 引言

突发性耳聋是耳鼻喉科常见疾病之一,发病率高,且有年轻化的趋势。目前临床治疗突发性聋仍以药物治疗为主。

突发性耳聋(Sudden hearing loss, SHL)为耳鼻咽喉科常见疾病之一,是指在72小时内突然发生的、原因不明的急性感音神经性听力损失。中国的《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》<sup>[1]</sup>指出,其听力下降需满足在至少在相邻的两个频率听力下降 $\geq 20\text{dBHL}$ 。该病起病急,病程短,患者主观感受较强,部分伴有耳鸣、眩晕、焦虑等症状。目前临床上突发性耳聋的治疗仍以药物治疗为主。

### 2 糖皮质激素

早在1980年Wilson通过双盲、随机、对照前瞻性研究对糖皮质激素治疗突发性聋的有效性做出肯定<sup>[2]</sup>。Rarey<sup>[3]</sup>使用酶联免疫吸附试验测定中发现糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR)水平在耳蜗螺旋韧带中最高,

认为GR的存在为糖皮质激素作用于内耳细胞提供了基础。此观点在动物模型中得到证实。

糖皮质激素可能通过血-迷路屏障及血-外淋巴屏障进入外淋巴循环,形成内外淋巴液渗透梯度,导致内淋巴脱水,从而使迷路水肿减轻,减轻内耳淋巴积水,起免疫抑制作用,减轻免疫反应,最终改善内耳微循环及内耳毛细胞状态<sup>[4]</sup>。美国和中国突聋指南均将糖皮质激素作为SHL的首选治疗方案<sup>[5,6]</sup>。

糖皮质激素的主要给药方式分为全身给药及局部给药。全身给药方式有静脉、口服给药;局部给药方式常用的是鼓室注射及耳后注射。全身用药由于药物分布于全身器官、组织以及血-迷路屏障等因素影响,导致到达内耳器官药物浓度较低,且同时会造成较多的靶外效应。为了达到更好的疗效及减少不良反应的发生。局部给药越来越受到重视,经鼓室注射给药,糖皮质激素可以有效避开血-迷路屏障,直接通过蜗窗膜渗透作用进入内耳发挥作用, Parnes<sup>[7]</sup>等人在动

【作者简介】杨书君(1996-),女,中国安徽蚌埠人,在读硕士,从事耳科方面研究。

【通讯作者】王英力(1978-),中国河北保定人,主任医师。

物实验中证实,相对于全身给药,鼓室注射糖皮质激素可获得更高的外淋巴药物浓度,且可以增加耳蜗血流量。石菱<sup>[8]</sup>等人研究认为,经鼓室给药,药物通过圆窗膜渗透进内耳,可避开血-迷路屏障。但由于鼓室体积较小和药物经咽鼓管流失可能,给药剂量受限,且较难维持恒定浓度。

近年研究发现,耳后注射药物,药物浓度峰值更高,作用时间更长,药物吸收量更大。孙海丽<sup>[9]</sup>等人研究不同给药方式对内耳耳蜗作用靶点的区别和机制中发现,耳后注射药物可能先通过组织渗透扩散进入神经鞘膜层,并沿着神经鞘膜逆行扩散进入内耳,到达耳蜗顶回,作用于基底膜上的毛细胞。且耳蜗顶回的基底膜接收低频区听力信号,这为临床上耳后注射糖皮质激素对低频听力下降型突发性聋有效提供理论依据。李晶兢<sup>[10]</sup>等采用7.0T磁共振成像观察耳后给药的耳内药物分布发现,耳后给药组面积明显大于静脉给药组,耳内药物浓度更高。

### 3 血液流变学治疗

关于突发性耳聋的病因病理机制一直存在争议,主要有内耳微循环障碍、病毒感染理论、免疫介导、内淋巴积水和精神心理因素等学说。循环功能障碍,包括血管阻塞和微循环功能障碍被认为可能是主要的病因之一。杨剑<sup>[11]</sup>等人提出机体循环系统的生理状态在各种致病因素的影响下,稳态发生改变,进而出现微循环功能障碍,耳蜗听毛细胞生理活动耗氧量较高,对缺氧耐受差,供给内耳的血管为终末血管,侧枝循环较少,对缺血缺氧代偿能力差。早期使用改善内耳微循环药物,患者的预后可能更好。目前临床常用以下药物改善内耳微循环。

#### 3.1 银杏叶提取物

银杏叶提取物主要有效成分为银杏叶黄酮类化合物和银杏内酯类化合物。黄酮类化合物被认为是氧自由基的有效清除剂,松弛收缩的血管,并有一定的神经保护作用。内酯类化合物通过拮抗血小板活化因子,从而拮抗血小板和白细胞的聚集、趋化和黏附<sup>[12]</sup>。研究显示:银杏叶提取物可以通过抑制血小板聚集,减少血管阻力、降低血液黏稠度,保护血管内皮细胞,改善局部微循环,从而改善耳蜗的血液流变学指标,增加内耳血流量。指南中认为突发性耳聋急性发作期(3周以内)病因多为内耳血管病变,建议采用糖皮质激素联合银杏叶提取物治疗,可改善患者耳聋、耳鸣症状。杜莉<sup>[13]</sup>等人关于银杏叶提取物注射液治疗突发性耳聋的临床研究Meta结果显示,相较于对照组(传统的低分子右旋糖酐、复方丹参等治疗),银杏叶提取物注射液治疗突发性耳聋更有效,认为临床上可优先考虑银杏叶提取物注射液治疗突发性耳聋。叶美婷<sup>[14]</sup>等人研究发现银杏叶提取物对各型突发性耳聋均有效,能够提高患者听力,改善血液流变学指标。

#### 3.2 巴曲酶

研究指出,纤维蛋白原水平升高导致血液黏稠度增高和

血管反应性,同时降低内皮完整性,导致血管功能障碍,升高的纤维蛋白原可能是突发性耳聋危险因素及预后因素,使用降纤类药物是一种有效的治疗手段<sup>[15]</sup>。来自B. moojeni蛇毒的巴曲酶被用作降纤剂,是一种丝氨酸蛋白酶,主要作用于纤维蛋白原分子,可通过促进组织型纤溶酶原激活物(t-PA)表达增多,有效降低血浆纤维蛋白原浓度,阻止血栓形成,降低血管阻力,增加血流量等,改善内耳缺氧缺血环境;另一方面,在突发性耳聋患者中,可出现由于缺血缺氧及缺血后再灌注导致毛细胞及神经受损,巴曲酶的神经保护作用,可改善由于缺血缺氧导致的神经损伤。同时,巴曲酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白,但不激活XIII因子,具有一定的安全性<sup>[16]</sup>。Ryohei Oya等人认为重度听力损失和初始血清纤维蛋白原增高的患者,应选择降纤治疗,巴曲酶通过降低血清纤维蛋白原和血液黏度来增加耳蜗血流量,而且有效地避免内耳血栓的形成<sup>[17]</sup>。

#### 3.3 前列地尔

前列腺素E1(PGE1)广泛存在于机体内,具有多种生物学作用,如抑制受体介导的血小板聚集刺激、细胞保护和血管舒张。由于PGE1在肺部代谢迅速,静脉给药需大剂量,增加全身副作用,包括心律失常、静脉血栓形成和血栓性静脉炎等<sup>[18]</sup>。前列地尔的主要成分是以脂微球为载体包裹的前列腺素E1;突聋患者应用前列地尔时,利用脂微球的屏障和靶向作用,减少其在肺部清除,同时增加内耳病变血管的血药浓度,从而改善内耳血供。前列地尔可促进神经细胞cAMP含量的增加,对Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性进行调节,对于神经病变具有协同改善作用<sup>[19]</sup>。韩肖莹等人研究指出其治疗突发性聋的总有效率84.81%,明显高于传统血管舒张剂、抗凝药物<sup>[20]</sup>。Tadashi等人肯定了前列地尔对突发性耳聋的疗效,但对前列地尔治疗没有循环功能障碍的突发性耳聋疗效提出了疑问,同时指出突发性耳聋的病因众多,为应根据病因选择性的应用<sup>[21]</sup>。

#### 3.4 长春西汀

长春西汀(Vinpocetine)是从夹竹桃科植物小长春花中提取的一种吲哚类生物碱,通过增加红细胞变形能力,改变血液流变,降低血液黏稠度,抑制磷酸二酯酶的活性,舒张血管平滑肌,改善内耳循环。陈勇<sup>[22]</sup>等治疗突发性耳聋64例,对照组用银杏达莫,总用效率为62.5%,治疗组患者给予长春西汀,总有效率为87.50%。两组比较有显著性差异,疗效确切。

### 4 营养神经药物

甲钴胺是一种维生素B12衍生物,同常规维生素B12相比具有更高的生物活性,可促进神经组织内卵磷脂、蛋白质和核酸的合成,有助于促进轴突再生和神经髓鞘形成,从而对受损神经细胞进行修复。神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)在神经系统发育及维持正常功能中起重要作用

用,在神经系统受损后可减轻受损程度并促进再生神经纤维生长,有利于神经功能的恢复<sup>[23]</sup>。池君<sup>[24]</sup>等研究发现豚鼠 NGF 在螺旋神经节细胞、内外毛细胞、支持细胞、听觉神经纤维中均有表达,并具有神经营养和促轴突再生的双重功效。

## 5 利多卡因

国内外研究及临床中发现患者在听力下降的同时往往合并耳鸣。目前《突发性耳聋治疗指南(2015)》在分型治疗方案中认为离子通道阻滞剂对高频下降型治疗效果较好。研究发现利多卡因对耳蜗毛细胞和神经元有很好的保护作用。其可能机制:抑制 Na<sup>+</sup> 通道,抑制听觉传导通路中神经元的过度兴奋,阻滞突触间的传递;通过血-迷路屏障进入内耳,直接作用于内耳微循环,增加耳蜗血流,改善内耳供动脉的血灌注;扩血管作用,改善中枢神经系统的血液循环<sup>[25]</sup>。黄瑞娟等研究指出,中高频下降型突发性耳聋预后差,通过利多卡因联合激素用药可提高治愈率,特别是伴随耳鸣症状者,效果明显<sup>[26]</sup>。

## 6 其他药物

突发性耳聋在中医属于“暴聋”范畴,认为耳窍失聪、少阳经气闭阻、风火上扰为病因。指南中尚未提到中医治疗突聋,但在临床治疗及研究中发现西药治疗基础上加用中医辨证治疗突发性耳聋,具有一定的疗效,但其具体治疗及疗效仍需进一步研究。硫辛酸作为一种天然抗氧化剂,能够对脂质氧化产生较强的抑制作用,可清除氧自由基组织与活性氧,减少神经细胞氧化应激损伤,保护血管内皮细胞的作用。罂粟碱可扩张血管,直接作用于血管平滑肌,对平滑肌有松弛作用。罂粟碱治疗突发性耳聋也有较好的疗效,临床受用中应充分稀释后缓慢静滴,其过量或速度过快可导致房室传导阻滞、室颤等。目前研究认为铁缺乏与突发性耳聋有一定的相关性,认为铁缺乏造成血流动力学改变。Sun 等人首次报道了大鼠模型中铁缺乏导致耳蜗损伤的证据。他们进一步在缺铁饮食的生长大鼠中诱导了 SHL 的发生。在受影响的大鼠中观察到螺旋神经节细胞的显著减少和外毛细胞和内毛细胞的静纤毛的快速参与<sup>[27]</sup>。其对患有 SHL 的大鼠中使用铁剂治疗,临床结果中取得显著改善<sup>[28]</sup>。

## 7 结语

突发性耳聋的病因的众多,突发性耳聋的治疗方案和用药药物呈现多样化的特点,强调早期、个体化、联合治疗。对于常规治疗疗效不佳的患者,可选择性行挽救治疗,对伴有全身慢性疾病的患者,在治疗时应当充分评估患者的全身情况,谨慎使用合并治疗药物。突聋的治疗仍值得进一步研究。

## 参考文献

- [1] 余力生,杨仕明.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(6):443-447.
- [2] Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study[J]. Arch Otolaryngol,1980,106:772.
- [3] Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. Otolaryngol Head Neck Surg,1996,115:38-41.
- [4] Wei BP, Mubim S, O'Leafy S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1):CD003998.
- [5] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline:sudden hearing loss.Otolaryngology-Head and Neck Surgery,2012,146(Suppl1):S1-S35.
- [6] 中国突发性聋多中心临床研究协作组,余力生,杨仕明,等.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.
- [7] Parnes L S, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application.Laryngoscope,1999,109:1-17.
- [8] 石菱,韩琳,李晶斌,等.耳后给药及鼓室给药外淋巴液药物浓度的实验观察[J].中华耳科学杂志,2016,14(4):540-544.
- [9] 孙海丽,于湛,魏永祥.局部给药途径对内耳耳蜗作用机制的研究[J].中华耳科学杂志,2020(5):927-931.
- [10] 李晶斌,余力生,夏睿,等.7.0T磁共振成像观察耳后给药促进药物进入内耳的可行性[J].中华耳科学杂志,2012(2):144-148.
- [11] 杨剑,刘博,韩德民.突发性耳聋的循环病因机制[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006(3):175-177.
- [12] Braquet, P., Hosford, D. Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents. J. Ethnopharmacol, 1991(32):135-139.
- [13] 杜莉,李涛.金纳多注射液治疗突发性耳聋的Meta分析[J].中国药房,2007(24):1898-1900.
- [14] 叶美婷,付文洋,丁盼,等.银杏叶提取物治疗突发性感音神经性聋临床疗效及对血液流变学的影响[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2018,25(12):660-663.
- [15] Park YA, Kong TH, Seo YJ. A sustained increase of plasma fibrinogen in sudden sensorineural hearing loss predicts worse outcome independently. Am J Otolaryngol. 2017,38(4):484-487.
- [16] Serrano SMT. The Long Road of Research on Snake Venom Serine Proteinases [J]. Toxicon, 2013, 62(2):19-26.
- [17] Ryohei Oya, et al. Prognostic predictors of sudden sensorineural hearing loss in defibrinogenation therapy. Acta Otolaryngol. 2016,136(3): 271-276.
- [18] Ferreir SH, Vane JR Prostaglandins: their disappearance from and

- release into circulation. *Nature* 1967;216: 868-873.
- [19] Ahn JH, Kim TY, Kim YJ, Han MW, Yoon TH, Chung JW. Lipo-prostaglandin E1 in combination with steroid therapy is effective for treatment of sudden sensorineural hearing loss in Korean patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006;23(12):1339-1343.
- [20] 韩肖莹,宋伟,马琳.凯时治疗突发性聋的临床观察[J].听力学及言语疾病杂志,2006(4):305-306.
- [21] Nishimura T, Nario K, Hosoi H. Effects of intravenous administration of prostaglandin E(1) and lipo-prostaglandin E(1) on cochlear blood flow in guinea pigs. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259(5):253-256.
- [22] 陈勇,顾岛,朱昌元.长春西汀对突发性耳聋患者的疗效分析[J].抗感染药学,2014(5):475-477.
- [23] 黎彬如,毕桂南.神经生长因子与神经可塑性[J].国际脑血管病杂志,2006(4):294-297.
- [24] 池君,张学渊,宋武战,等.神经生长因子在豚鼠耳蜗中的分布及其意义[J].听力学及言语疾病杂志,2006(6):445-491.
- [25] Manabe Y, Saito H, et al. Effects of lidocaine on salicylate-induced discharge of neurons in the inferior colliculus of the guinea pig[J]. *HearRes*,1997,103:192-198.
- [26] 黄瑞娟,屈海燕,袁玉梅.利多卡因联合激素治疗中高频下降型突发性耳聋临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(3):106.
- [27] Sun AH, Xiao SZ, Li BS, Li ZJ, Wang TY, Zhang YS. Iron deficiency and hearing loss: experimental study in growing rats. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1987;49(3):118-122.
- [28] Sun AH, Wang ZM, Xiao SZ, Li ZJ, Zheng Z, Li JY. Sudden sensorineural hearing loss induced by experimental iron deficiency in rats. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1992;54(5):246-250.