

· 论 著 ·

高压氧综合治疗与药物治疗突发性耳聋的对比研究

黄 怀¹, 李 宁², 古 菁¹, 虞容豪¹, 叶水林¹

(1. 广州军区广州总医院高压氧科, 广州 510010; 2. 第三军医大学新桥医院高压氧治疗中心, 重庆 400037)

摘要:目的 比较不同治疗时窗高压氧综合治疗和常规药物治疗对突发性耳聋疗效的影响。方法 196 例突发性耳聋患者, 随机分为高压氧综合治疗组(HBO 组)和常规药物治疗组(对照组), HBO 组在常规药物治疗基础上同时进行高压氧治疗, 分别在不同时窗对比治疗前后听力的变化。结果 在发病后 24 h 内开始治疗, 两组都可收到较好疗效; 在发病 24 h 后 1 周内开始治疗, HBO 组比对照组疗效好, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 发病 2 周后开始治疗, 两组治疗效果均较差。结论 高压氧综合治疗疗效显著, 高压氧治疗可较好地改善突发性耳聋患者的听力水平, 应于发病早期(小于 1 周)进行高压氧治疗。

关键词: 突发性耳聋; 高压氧; 疗效

中图分类号: 459.6; R764.437

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)08-0937-02

Curative effect comparison between hyperbaric oxygen and medical TreATAent together with medical TreATAent in the TreATAent of sudden deafness

HUANG Huai¹, LI Ning², GU Jing¹, et al.

(1. Hyperbaric oxygen Department, Guangzhou General Army Hospital, Guangzhou 510010, China;

2. Center of HBO, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To compare the therapeutic effects of hyperbaric oxygen (HBO) therapy and medical treATAent (MT), and to investigate the influence of HBO therapeutic window on clinical outcome. **Methods** 196 sudden deafness (SD) were divided into two groups, and each contained 98 patients. One group was treated by combined therapy (included HBO therapy and medical treATAent), and this group defined as HBO group. The other group was only treated by medical treATAent, and this group defined as MT group. All patients were evaluated with an audiometric test before and after treATAent. **Results** HBO therapy and MT had excellent effects on the patient of SD when the treATAent was initiated within the first 24 hours. HBO therapy had better curative effect than MT within the first week. There was statistical difference between two groups. Both HBO therapy and medical treATAent were hard of improving the outcome of SD after 2w. **Conclusion** HBO is highly effective in improving audile outcome in SD. It is important to start the therapy in one week.

Key words: sudden deafness; hyperbaric oxygen; curative effect

突发性耳聋(sudden deafness, SD)是指突然发生的原因不明的感音神经性听力损失。其常伴有耳鸣等症状, 对患者的生活、工作影响较大。SD 病因不明, 病理机制较为复杂, 但最终都会出现内耳的缺血缺氧, 从而导致耳蜗的功能丧失。高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗是临床治疗 SD 常用最有效的方法之一, 效果明显^[1]。作者分别采用 HBO 综合治疗和常规药物来治疗 SD, 对比其疗效, 并分析影响治疗效果的若干因素, 以指导临床更好地应用 HBO 治疗 SD, 报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2006 年 6 月至 2009 年 4 月本院收治的 SD 住院患者 196 例, 随机分为两组, 其中 HBO 组 98 例, 男 53 例, 女 45 例。年龄 23~63 岁, 平均(46.42±17.13)岁。从发病到开始治疗的时间 3 h~30 d, 平均时间(6.64±7.86)d; 治疗时间 7~30 d, 平均治疗时间(16.43±6.52)d。皆为单耳发病, 听阈 38~85 dB, 平均(73.42±18.35)dB。其中轻度聋(26~40 dB)2 例, 中度聋(41~55 dB)21 例, 中重度聋(56~70 dB)29 例, 重度聋(71~90 dB)22 例, 极度聋(大于 91 dB)4 例。对照组 98 例, 男 55 例, 女 43 例。年龄 21~66 岁, 平均(47.92±18.23)岁。从发病到开始治疗 3 h~28 d, 平均(6.60±7.21)d; 治疗时间 12~35 d, 平均治疗时间(17.25±5.62)d。皆为单

耳发病, 听阈 35~82 dB, 平均(75.62±17.63)dB。其中轻度聋(26~40 dB)3 例, 中度聋(41~55 dB)23 例, 中重度聋(56~70 dB)28 例, 重度聋(71~90 dB)21 例, 极度聋(大于 91 dB)3 例。

所有病例符合以下诊断标准: (1)突然发生的, 可在数分钟、数小时或 3 d 以内。(2)非波动性感音神经性听力损失, 可为轻、中或重度, 甚至全聋。至少在相连的 2 个频率听力下降 20 dB 以上。多为单侧或先后发生。(3)病因不明(未发现明确原因包括全身或局部因素)。(4)可伴耳鸣、耳堵塞感。(5)可伴眩晕、恶心、呕吐, 但不反复发作。(6)除第八颅神经外, 无其他颅神经受损症状。所有病例均排除听神经肿瘤和脑干损伤患者。排除传染病源性聋、耳毒性聋、噪声性聋以及血液系统疾病; 所有病例均行内听道 CT 或 MRI 检查, 以及耳声发射、听性脑干反应测听检查排除蜗后病变引起的耳聋。所有病例治疗前后均做声导抗及纯音测听检查, 观察听力的变化。

1.2 治疗方法 对照组常规给予血管扩张剂、能量合剂、神经营养等药物治疗。HBO 组在常规药物治疗基础上, 同时进行 HBO 治疗。HBO 治疗采用多人空气加压舱, 压力 0.2 MPa (2ATA), 面罩吸纯氧 40 min×2 次, 中间间歇吸空气 10 min, 加压减压各 20 min, 每日 1 次, 10 次为 1 个疗程。在进行 HBO

治疗前,予以硝酸脂类扩血管药物,以对抗 HBO 治疗的收缩血管的作用。

1.3 疗效评定标准 疗效分级,痊愈:0.25~4 KH 各频率听力恢复至正常,或达健耳水平,或达此次患病前水平;显效:上述频率平均听力提高 30 dB 以上;有效:上述频率平均听力提高 15~30 dB;无效:上述频率平均听力改善不足 15 dB。

1.4 统计学方法 所得数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理,两组治疗前、后及两组间比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

HBO 组与对照组疗效比较(表 1、2)。在总的治疗有效率方面,HBO 治疗与常规药物治疗,差异有统计学意义。在发病 24 h 开始治疗的患者,HBO 和常规药物治疗的疗效相差不多,都可收到较好的疗效。在发病 24 h 后至 1 周内开始治疗的患者,HBO 治疗效果优于常规对照组,差异有统计学意义,但两组疗效较发病 24 h 内开始治疗的疗效较差,差异有统计学意义。在发病 2 周后开始治疗的患者,无论 HBO 还是常规药物治疗,疗效都较差。

表 1 HBO 组与对照组疗效对比

组别	n	疗效(n)				有效率(%)
		痊愈	显效	有效	无效	
HBO 组	98	55	21	12	10	89.80
对照组	98	42	21	14	21	78.57

表 2 不同治疗时窗对疗效的影响

疗效	HBO 组			对照组		
	<24 h	<1 w	>2 w	<24 h	<1 w	>2 w
n	52	33	14	53	30	16
痊愈	40	13	2	31	10	2
显效	8	11	2	12	6	3
有效	2	5	5	4	7	3
无效	2	3	5	6	7	8
显效率(%)	92.31	72.73	28.57	81.13	53.33	31.25

3 讨论

对于 SD 的治疗主要目的是改善内耳微循环,提高内耳组织氧分压,以促进内耳细胞的新陈代谢、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 离子泵的功能和耳蜗电生理功能的恢复^[2]。HBO 是治疗突发性感音神经性聋(SSNHL)的常用方法,其对于 SD 及其伴发症状的积极作用已获得临床实践和动物实验的证实^[3]。

HBO 治疗可增加椎动脉扩张,使血流速度加快,相应增加椎基底动脉系统所发出的迷路支血流量,从而增加对病灶区的血供,HBO 可降低红细胞比容,改善红细胞弹性及减少血小板聚集,使血液黏度降低,同时,HBO 可减轻白细胞与内皮细胞的黏附,降低血液黏稠度,减少白细胞聚集,改善损伤部位的微循环及血流灌注。而且 HBO 还能促进成纤维细胞转化,使毛细血管迅速再生,建立侧支循环。以上作用迭加,使 SD 患者的内耳微循环障碍得到迅速的改善。

HBO 可迅速提高 SD 患者的动脉血氧分压和组织氧储

量,增强有氧代谢,减弱无氧酵解。此时三磷酸腺苷(ATP)生成增加,磷酸腺苷(AMP)积聚减少,次黄嘌呤生成减少,同时黄嘌呤氧化酶活性降低。因次黄嘌呤氧化产生的自由基减少,从而减轻了缺血-再灌注损伤。同时,HBO 会使人体内自由基形成氢过氧化物,氢过氧化物通过歧化反应变为稳定的化合物,使自由基不再按链式反应的途径继续进行,从而抑制自由基产生。而且 HBO 可激活超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)等氧自由基清除体系,加快受损部位的自由基清除速率,减轻了再灌注产生的自由基介导现象,保护耳蜗免受损伤。

HBO 可使 Thy-1 阳性细胞、L3T4 阳性细胞、Lyt-2 阳性细胞的百分率明显减少,脾脏辅助性 T 红细胞/抑制性 T 细胞(Th/Ts)比值下降,抑制 T 细胞的增殖分化、白介素-2 的分泌、可溶性白介素-2 受体的表达,抑制脾细胞免疫球蛋白的产生。并可改善肾上腺皮质区域的代谢活动,使肾上腺皮质激素的血中浓度增加,提高免疫抑制作用。HBO 能抑制机体淋巴细胞的免疫功能,也是其治疗 SD 的可能机制之一。

本研究结果显示,HBO 治疗 SD 比常规的药物治疗能收到更好的疗效,其原因可能与 HBO 对患者多系统的靶器官的多重作用有关。SD 病因包括以下 9 类:感染、创伤、肿瘤、免疫疾病、毒性作用、循环障碍、神经病变、代谢疾病、其他(包括应激等)^[4-6],其中内耳循环障碍、病毒感染、免疫疾病、外淋巴漏的致病理论得到较多认同。但也有研究认为 SD 的发病是上述多因素综合作用的结果。HBO 治疗可以对 SD 患者的血液系统、免疫系统、神经系统、内分泌系统等发挥重要的干预作用,对抗 SD 患者的“瀑布样”病理变化,从而取得对 SD 的较好疗效。

临床应用 HBO 治疗 SD,更多是采用 HBO 结合常规药物的综合疗法,如扩血管药物、激素等,其疗效较单纯的 HBO 治疗或药物治疗更好。其原因可能与 HBO 治疗对血管的双向调节作用、会在特定状态下引起脂质过氧化反应以及 HBO 对微循环的改善需要一定的疗程有关。相对于 HBO,药物治疗只对单一的循环系统发挥作用,对 SD 耳蜗的病理变化干预有限。而一味的增加药物种类,进行“撒网式”治疗的不良反应较多,其治疗效果也较为局限。

本研究发现,在 SD 发病 24 h 开始治疗,疗效较佳,在发病 2 周后开始治疗,疗效较差。对于 SD 应按急症处理,采用积极的治疗方案及早进行干预^[7],早期治疗能收到较好疗效^[8-9]。本研究结果显示如在发病后 24 h 内就诊,HBO 治疗和药物治疗都能收到较好的疗效。特别是 HBO 综合治疗,无论患者听力下降程度怎样,只要早期就诊,基本都可达到痊愈。超过 24 h 这个时窗,治疗效果明显下降。对于发病 2 周以后才开始治疗的患者,治疗效果较差。SD 的治疗效果和时窗密切相关,可能和耳蜗耗氧量较大,对缺血缺氧的耐受性较低有关。有研究显示如耳蜗缺氧达 30 min,毛细胞、耳蜗神经节细胞和螺旋韧带均可受影响,还可伴有神经元缺失和盖膜的轻微变化,其动作电位遭到不可逆转的破坏;如果血管阻断 1 h 后,耳蜗功能不再恢复^[10]。在 SD 发病后 24 h 内可收到较好的疗效,说明 SD 患者耳蜗的血流并未完全阻断,尚存在部分血、氧供应。由于病例较少,本研究未能将 24 h 内开始治疗的患者进一步细分以探讨 HBO 治疗最佳的时窗。(下转第 940 页)

2.2 不良反应 在接受 HBO 治疗的两组患儿中,有 4 例(13.3%)出现轻到中度耳痛,经指导患儿作咽鼓管调压动作后,均能缓解,不影响治疗;氟桂利嗪组有 2 例(5.6%)患儿出现比较明显的嗜睡和疲惫感,未作特殊处理,1 周后自行消失;联合治疗组均无不良反应发生。

3 讨论

偏头痛是神经科和儿科常见多发的疾病,是多因素性疾病,其发病机制尚无定论,主要有血管源学说、神经学说、三叉神经血管学说、遗传学说等。其中,三叉神经血管反射学说将神经、血管、递质三者相结合,是目前解释偏头痛发病机制的主流学说,它包括了神经源性炎症学说和生化机制^[5]。

氟桂利嗪是一种长效的钙通道阻滞剂,能防止因缺血等原因导致的细胞内病理性钙超载而造成的细胞损害。其具有缓解血管痉挛,对血管收缩物质引起的持续性血管痉挛有持久抑制作用,尤其对基底动脉和颈内动脉。而且,2006 年欧洲神经病协会联盟推荐氟桂利嗪为偏头痛一线预防治疗药物^[6]。

有研究报道,吸入 100% 纯氧为治疗偏头痛的有效措施,其理论基础为增加血中氧浓度,达到颅内血管收缩和调整局部脑代谢作用而缓解头痛症状。且近年来有作者尝试 HBO 治疗偏头痛,并证实确有一定的疗效^[7]。目前认为 HBO 能够从多个环节抑制偏头痛的发作,其机制包括^[8]:(1)HBO 使血氧、组织氧含量增加,动脉血氧分压提高,氧的有效弥散距离增加,迅速改善偏头痛先兆症状时脑血管收缩所致的脑组织缺氧状态;(2)HBO 作用下脑血管收缩,颅内压下降,缓解偏头痛发作时的脑血管扩张、血管壁水肿及颅内压增高;(3)HBO 可使血小板凝集力降低,减少 5-羟色胺的释放,加速 5-羟色胺的耗竭,改善血管痉挛和微循环;(4)HBO 可以改善自主神经功能。

本研究将两种治疗手段结合使用,结果显示,HBO 联合氟桂利嗪治疗偏头痛的有效率达 90.9%,高于单纯 HBO 组、氟桂利嗪组,差异均有统计学意义。提示二者在抑制偏头痛发作

的机制中起到了协同作用,增加了疗效。另外,HBO 可能通过改善大脑皮层功能,从而克服了单独服用氟桂利嗪引起的嗜睡及疲惫感,且 HBO 治疗亦没有明显不良反应,不会对患者造成不可逆损害。因此,本研究提示 HBO 与氟桂利嗪联合应用是治疗偏头痛的理想方法,值得临床推广使用。

参考文献:

- [1] Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression[J]. *Headache*, 2005, 45(1):3.
- [2] 贝政平,李毅,王莹,等. 儿科疾病诊断标准[M]. 2 版. 北京:科学出版社,2007:345.
- [3] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(1):9.
- [4] 总后勤部、卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,1998:219.
- [5] 吴敏,陈美娟. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. *四川生理科学杂志*, 2007, 29(4):173.
- [6] Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-report of an EFNS task force[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(6):560.
- [7] Schnabel A, Bennet M, Schuster F, et al. Hyper- or normobaric oxygen therapy to treat migraine and cluster headache pain[J]. *Schmerz*, 2008, 22(2):129.
- [8] 李宁,黄怀. 高压氧临床治疗学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2007:115.

(收稿日期:2009-08-25 修回日期:2009-10-25)

(上接第 938 页)

参考文献:

- [1] Bennett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 24(1):97.
- [2] Fattori B, Berrettini A, Nacci A, et al. Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: a controlled study[J]. *ENT*, 2001, 88:655.
- [3] Tae H, Mirchael M, Paricia A, et al. Histopathology of sudden hearing loss[J]. *The Laryngoscope*, 2009, 100:707.
- [4] Castro JNP, Almeida CI, Campos CA. Sudden sensorineural hearing loss and vertigo associated with arterial occlusive disease: three case reports and literature review[J]. *Sao Paulo Med J*, 2007, 125:191.
- [5] 孙勃,袁慧军,韩东一. 自身免疫性感音神经性聋[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2007, 22(3):30.

- [6] 孙建军. 突发性耳聋的研究进展——病因、病理及治疗策略[J]. *中华耳科学杂志*, 2007, 4:458.
- [7] Neshar G, Breuer GS, TemPrano K, et al. Lupus associated pancreatitis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 35(4):260.
- [8] Jadcak M, Rapiejko P, Kantor I, et al. Evaluation of hyperbaric oxygen and pharmacological therapy in sudden hearing loss[J]. *Otolaryngol Pol*, 2007, 61(5):887.
- [9] Tiong TS. Prognostic indicators of management of sudden sensorineural hearing loss in an Asian hospital[J]. *Singapore Med J*, 2007, 48:45.
- [10] Tabuchi K, Tsuji S, Asaka Y, et al. Does endogenous or exogenous adenosine facilitate the functional recovery of the cochlea after ischemia? [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002, 111:376.

(收稿日期:2009-08-25 修回日期:2009-10-25)