

Intratympanic Glucocorticoids for Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review[#]

Wan Du^{1,3}, Bin Ma¹, Yufen Guo^{1*,2,3}

¹Evidence Based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou

²Health Department of Gansu Province, Lanzhou

³Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, the Second Clinical Medicine College of Lanzhou University, Lanzhou

Email: fdbdil@163.com

Received: May 21st, 2011; revised: May 22nd, 2011; accepted: May 24th, 2011.

Abstract: Objective: to assess the efficacy and safety of intratympanic glucocorticoids for sudden sensorineural hearing loss. **Methods:** we searched the Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CBM, CNKI, and VIP databases and International Clinical Trials Registry website of World Health Organization using the key words “glucocorticoids”, “hearing loss” for the literatures of English and Chinese. Randomized controlled trials (RCTs) of intratympanic glucocorticoids versus placebo or intratympanic glucocorticoids versus controlled group (oral glucocorticoid/placebo) for sudden sensorineural hearing loss were included. According to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1, we assessed the quality of the included RCTs. A meta-analysis was carried out with the Cochrane Collaboration’s software RevMan 5.0.2. **Results:** five RCTs which contained 285 patients were included. Meta-analysis illustrated that there was statistically significant on hearing recovery rate between the two groups (OR: 3.94, 95% CI: 1.03 - 15.12). Hearing of pure tone average also improved significantly with intratympanic glucocorticoids therapy at 250 HZ ($p < 0.05$). We found no statistically significant on the speech reception threshold ($p = 0.20$). **Conclusions:** compared with the control group, intratympanic glucocorticoids can significantly increase the hearing recovery rate of patients. Given the limitation of sample size of included studies into consideration, the results of this systematic review are still uncertain. Multi-center, large-scale, double-blinded randomized control trials are needed to confirm the available evidence.

Keywords: Hearing Loss; Glucocorticoids; Systematic Review

糖皮质激素鼓室给药治疗突发性聋的系统评价[#]

杜婉^{1,3}, 马彬¹, 郭玉芬^{1*,2,3}

¹兰州大学循证医学中心, 兰州

²甘肃省卫生厅, 兰州

³兰州大学第二医院耳鼻咽喉-头颈外科, 兰州

Email: fdbdil@163.com

收稿日期: 2011年5月21日; 修回日期: 2011年5月22日; 录用日期: 2011年5月24日

摘要: 目的: 系统评价糖皮质激素鼓室注射治疗突发性聋的有效性及安全性, 为临床决策提供切实有效的依据。 **方法:** 检索 Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CBM, CNKI, VIP 及万方等数据库的中英文文献。纳入糖皮质激素鼓室注射(ITD) vs 对照组(全身糖皮质激素/安慰剂治疗)的随机对照试验(RCT)。根据 Cochrane Handbook 5.0.1 标准对纳入研究进行质量评价, 用 RevMan 5.0.2 软件进行 Meta 分析。 **结果:** 纳入 5 个 RCTs, 共 285 例患者。Meta 分析显示, 两组听力恢复率差异有统计学意义 OR(95% CI)为 3.94(1.03, 15.12), 糖皮质激素鼓室注射组(ITD)在 250 HZ 处较对照组表现出显著地听力恢复($p < 0.05$)。与对照组相比, 在言语接受阈方面, 差异无统计学意义($p = 0.20$)。 **结论:** 糖皮质激素鼓室注射可显著提高患者听力恢复率, 但由于本系统评价纳入研究的样本数量有限, 上述结论尚需进行进一步验证。

关键词: 耳聋; 糖皮质激素; 系统评价

[#]基金项目: 兰州大学循证医学中心“循证医学创新项目”(2011LDEBM-A);

*通讯作者简介: 郭玉芬, 女, 甘肃省武威市人, 博士研究生导师, 主要从事耳聋及其防治的研究。

1. 引言

突发性感音神经性聋(SSNHL), 简称突聋, 是一种不明原因的感音神经性听力损失, 通常在几小时或几天内突然发生, 常为单耳发病, 可伴有眩晕或耳鸣。每年全世界 100,000 人中大约有 10 人罹患此病^[1]。近期德国的一项研究表明, 突聋的发病率已上升到大约 160/10 万~400/10 万人左右^[2]。由于突聋的病因尚不明确, 因此临床上对突聋的治疗方法亦不统一。目前常见的治疗药物包括: 扩张血管(如金纳多), 降低血粘度(如东菱迪芙), 营养神经(如维生素 B1)等。但疗效都不显著。研究发现, 在内耳中广泛存在糖皮质激素受体, 尤其是耳蜗的螺旋韧带中含量最多^[3]。糖皮质激素可以通过靶细胞胞浆与受体结合, 产生生物学作用。在国际上已把糖皮质激素作为突聋的常用治疗方法之一, 鼓室糖皮质激素因其给药目的性强, 药物-靶定位性好, 已经受到临床工作者的广泛关注, 目前基于鼓室给药的研究主要集中在常规方法治疗无效的突聋患者, 结果显示鼓室给药对突聋患者有一定的疗效^[4], 但由于研究的病例数较少, 结果的可靠性受到质疑。因此, 系统评价糖皮质激素鼓室注射治疗突聋的有效性及安全性, 为临床决策提供切实有效的依据。

2. 方法

2.1. 纳入/排除标准

2.1.1. 研究类型

有关糖皮质激素鼓室注射与对照组(全身糖皮质激素/安慰剂治疗)相比较, 治疗突聋的随机对照试验(RCT), 不论是否采用盲法。纳入研究不限地域, 语言限于英文和中文。

2.1.2. 研究对象

符合突聋诊断的患者, 诊断标准为: 突然发生的原因不明的感音神经性听力损失; 多为单侧发病, 偶有双侧同时或先后发生; 除第八对颅神经受损症状外, 无其他颅神经受损表现。患者的年龄、性别、地域来源不限。

2.1.3. 干预措施

糖皮质激素鼓室注射(ITD) vs 对照组(全身糖皮质

激素/安慰剂治疗)。

2.1.4. 测量指标

主要疗效评价指标包括 1 个月内听力恢复率, 次要疗效评价指标包括言语接受阈、听阈改变和副作用包括鼓膜穿孔、眩晕等。

2.1.5. 排除标准

波动性感音神经性听力损失。

2.2. 检索策略

计算机检索 Cochrane Library(2010 年第 1 期)、PubMed(1950~2010)、EMBASE (1974~2010)、CBM (1978~2010)、CNKI(1994~2010)、VIP(1989~2010)、万方(1997~2010)等; 采用 Google 学术搜索查阅文后参考文献, 用 E-mail 和作者联系获取相关数据信息; 检索 WHO 国际临床试验注册网站(WHO ICTRP), 寻找正在进行尚未完成或已完成未发表的临床试验。检索词包括 Sudden sensorineural hearing loss、Glucocorticoids、Intratympanic、耳聋、糖皮质激素等。采用主题词与自由词相结合的检索方式。检索时间截止 2010 年 4 月。

2.3. 资料提取与文献质量评价

对纳入研究的基本情况(作者姓名; 基线资料: 病例数, 平均年龄; 干预措施; 疗程; 测量指标)进行资料提取。按照 Cochrane 评价手册 5.0 对纳入的 RCTs 进行质量评价, 主要包括 6 个方面: 随机分配方法; 隐蔽分组; 盲法; 不完整数据报告; 选择性报告试验结果; 其它偏倚来源。以上资料提取和质量评价过程均由两名评价员独立完成, 然后进行交叉核对, 如遇分歧, 通过双方讨论或第三方协助判断。

2.4. 统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。对于计数资料采用比值(odds ratio, OR)表示, 计量资料采用均数差(mean difference, MD)表示。效应量采用区间估计和假设检验, 假设检验用 Z 值和 P 值表示, 检验水平 $\alpha = 0.05$ 。应用 χ^2 检验估计各研究间的统计学异质性, 当 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时, 采用固定效应模型进行合并分析; 若各研究间存在异质性时, 分析异质性的来源, 如若不存在方法学或临

床异质性, 则应用随机效应模型进行 Meta 分析。如果某项指标只有一个研究提及, 只对其进行描述性分析。

3. 结果

3.1. 检索结果及纳入研究质量

共检索 610 篇文献, 经阅读题目、摘要和全文后, 筛选出 5 个研究^[5-9]符合纳入标准, 均为随机对照试验(RCT)(如图 1)。5 个研究共纳入病例 285 例, 其中糖皮质激素鼓室注射组 144 例, 对照组 141 例(表 1)。

3.2. 纳入文献的质量评价

纳入的 5 个 RCT, 研究^[5]采用随机数字表的随机方法, 对预先编号的系列、相同的容器进行隐蔽分组; 研究^[6]对结果评价员实施盲法, 另一研究^[5]对医生和患者实施盲法; 研究^[5]提及失访。(表 2)

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. 听力恢复率

4 个研究^[5,7-9]报道了听力恢复率, Meta 分析结果显

示: (OR = 3.94, 95% CI [1.03,15.12], $P = 0.05$), 差异有统计学意义, ITD 组听力恢复率高于对照组(如图 2)。

3.3.2. 言语接受阈

仅研究^[5]报道了突聋的言语接受阈。两组比较结果显示: ITD 组和对照组在言语接受阈方面, 差异无统计学意义($P = 0.20$)。

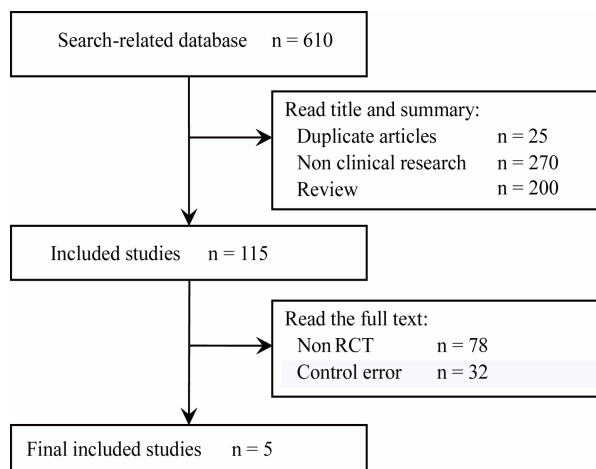


Figure 1. Selection of eligible studies of intratympanic glucocorticoid for sudden sensorineural hearing loss
图 1. 糖皮质激素鼓室注射治疗突发性聋筛选文献流程

Table 1. Characteristics of included trials of intratympanic glucocorticoid for sudden sensorineural hearing loss
表 1. 糖皮质激素鼓室注射治疗突发性聋的纳入研究基本情况

Study	Cases(n)		Average age(y)		Intervention measure		Course(d)	Measurement indicators
	T	C	T	C	T	C		
Hong SM 2009 ^[6]	32	31	56.9	56.2	ITD	Systematic glucocorticoid	8	Average hearing threshold improvement
Plontke SK 2009 ^[5]	11	10	53 ± 21	56 ± 15	ITD	placebo	14	Hearing recovery, speech reception threshold, speech recognition, side effects
Ahn JH 2008 ^[7]	60	60	48.6 ± 15.4	45.9 ± 14.7	ITD	Systematic glucocorticoid	14	Hearing recovery, changes in hearing threshold
Zhou XY 2006 ^[9]	25	25	46.3 ± 2.7	43.15 ± 13.34	ITD	Systematic glucocorticoid	7	Hearing recovery
Ho GM 2004 ^[8]	15	14	46.1 ± 19.9	51.4 ± 14.4	ITD	Systematic glucocorticoid	21	Hearing recovery

T/C: intratympanic glucocorticoid (ITD)/ systematic glucocorticoid.

Table 2. Quality assessment of methodology of included trials of intratympanic glucocorticoid for sudden sensorineural hearing loss
表 2. 纳入研究的方法学质量评价

Study	Randomized method	Allocation sequence concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
Hong SM 2009 ^[6]	YES	NO	YES	NO	UNCLEAR	UNCLEAR
Plontke SK 2009 ^[5]	YES	YES	YES	YES	UNCLEAR	UNCLEAR
Ahn JH 2008 ^[7]	YES	NO	NO	NO	UNCLEAR	UNCLEAR
Zhou XY 2006 ^[9]	YES	NO	NO	NO	UNCLEAR	UNCLEAR
Ho GM 2004 ^[8]	YES	NO	NO	NO	UNCLEAR	UNCLEAR

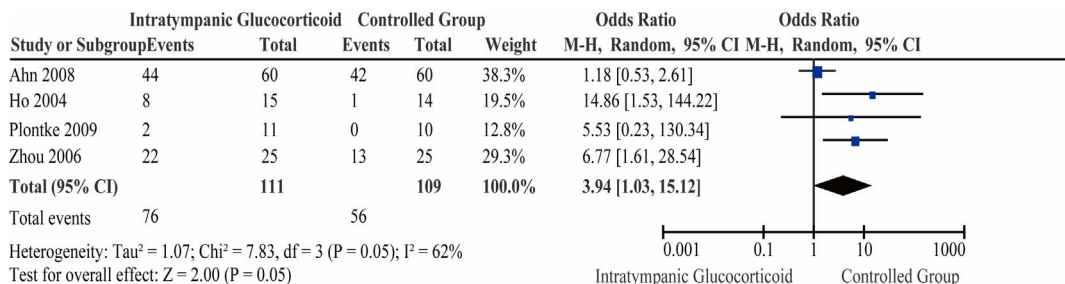


Figure 2. Comparison of hearing recovery between intratympanic glucocorticoid and controlled (systematic glucocorticoid/placebo) group
 图 2. 糖皮质激素鼓室注射治疗与对照组(全身糖皮质激素/安慰剂)治疗突聋听力恢复率的比较

3.3.3. 听阈改变

研究^[7]对听阈改变进行了报道, 结果表明 ITD 组在 250 HZ 处较对照组表现出明显的听力恢复($P < 0.05$)。

3.3.4. 副作用

仅研究^[5]报道 ITD 可引起鼓膜穿孔、眩晕加重等不良反应, 但并未对患者的听力恢复产生严重影响。对照组中全身糖皮质激素给药可引起骨质疏松, 向心性肥胖等不良反应。

4. 讨论

突发性感音神经性聋(SSNHL)的病因尚未明确, 因此其治疗方法亦多种多样。糖皮质激素鼓室注射作为一种新近的治疗方法, 为不能耐受全身糖皮质激素治疗的患者带来了恢复听力的希望。鼓室注射治疗突聋由 Silverstein 在 1996 年首次提出, 近些年对这一治疗方法的报道逐渐增多^[10]。鼓室局部用药较全身广泛治疗相比显现出了明显的优势, 主要表现在以下几个方面: 1、鼓室给药能够避开血迷路屏障; 2、鼓室给药使得内外淋巴液中的药物浓度达到较高水平; 3、鼓室给药避免了全身用药带来的并发症和不良反应, 并在糖尿病和高血压患者的治疗中具有明显优势^[11]。药代动力学研究同样表明, 经鼓室注射糖皮质激素可在内耳淋巴液中产生较高的药物浓度, 使得到达圆窗膜的有效药量明显增加。

Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 糖皮质激素鼓室注射可显著提高患者的听力恢复率, 并在 250 HZ 处表现出显著地听力恢复。从纳入病例的人群上看, 大多为经过全身激素治疗无效后改用鼓室给药治疗, 给予糖皮质激素鼓室注射显示出较好的疗效, 不排除与全身激素的使用有一定的关系, 本研究仅得出它对

全身激素给药无效的患者具有良好的效果, 但对鼓室给药能否代替全身用药作为一线治疗药物, 还需要进一步研究来证实^[12]。纳入研究人群的病情严重程度存在一些差异, 有中度、重度或极重度, 随着听力损失的加重, 对听力恢复会产生一定的影响。纳入的 5 篇研究中, 给药疗程 1~3 周不等, 不同疗程对治疗效果的差异有一定程度的影响。此外, 给药的程序和剂量也参差不齐, 长期大剂量给药是否会提高药物的吸收率, 进而提高治疗效果, 目前并无研究证实^[13]。有研究提出, 药物在鼓室停留时间的长短, 会影响其吸收^[14]。以上均是目前在临床上鼓室治疗有待解决的问题。对于次要测量指标如言语接受、听阈改变而言, 由于仅有一例研究报告, 还需进一步研究。大多数纳入研究对副作用的关注较少, 只有 Plontke et al^[5]报道鼓室给药可能出现鼓膜穿孔、眩晕加重等副作用, 但并未对听力恢复产生影响, 对于鼓室给药的安全性还有待于进一步的评价和研究。本研究共纳入 5 篇研究, 共 285 例患者, 均为随机对照试验。其中研究^[5]采用随机数字表的随机方法, 对预先编号的系列、相同的容器进行隐蔽分组, 并且详细描述了失访情况。其余 4 篇研究均没有明确提出随机方法, 也没有采用隐蔽分组。这样就有可能在将观察对象分配到各组时产生选择性偏倚, 进而使试验结果倾向于鼓室治疗组的方向。对于盲法而言, 纳入研究^[5]在听力恢复率这一指标上对医生和患者采用了盲法, 研究^[6]在这一主要测量指标上对结果测量者实施了盲法。鉴于听力恢复率为一主观测量指标, 若对受试者或测量者未实施盲法, 在对测量结果进行分析时会产生实施或测量偏倚。因此, 在今后的研究中进行随机化分组可以有效的减少选择性偏倚的发生。将研究对象分配入组时根据各种随机方法产生的随机序列决定研究对象接受何种干预

措施, 可以使各组的基线特征基本均干预平衡。盲法可以在受试者、干预者、结果测量者三个环节实施, 如果上述人群知道受试者使用何种干预措施, 他们的主观意识会影响指标的观察和测量, 为此, 针对主观测量指标尤其应该实施盲法。

由于突聋的病因繁多, 患者的预后存在较大差异, 在临床上推荐产生症状后尽早治疗。在治疗一段时间后进行听力复查, 我们发现在病后 1 个月内听力恢复水平较高, 故在这段时间的治疗相当关键, 关系着预后的水平。由于本研究得出的结果并不显著, 在这个指标上还需进一步研究。受限于全身糖皮质激素治疗的副作用, 一般在治疗 3 天后则对其进行减量, 一周后基本停用。这使得糖皮质激素的药效得不到充分的发挥。鼓室注射给药的方式减少了全身治疗的副作用, 可以长期给药, 从而达到较好的治疗效果。目前对于鼓室注射给药的具体方法还没有达成共识, 在今后的研究中有必要对鼓室注射糖皮质激素的实施步骤、具体药物、使用剂量、注射频率等问题进行一年以上的长期随访, 以明确鼓室给药这一治疗方法对听力恢复的疗效, 为临床决策提供科学有效的证据。

参考文献 (References)

- [1] 范瑞, 邱建新. 突发性聋的诊断与治疗新进展[J]. 安徽医药, 2010, 14(3): 262-264.
- [2] 薛燕. 高压氧结合针灸药物综合治疗突发性耳聋的临床观察[J]. 当代医学, 2009, 15(13): 142.
- [3] A. Hu, L. S. Parnes. Intratympanic steroids for inner ear disorders: a review. *Audiol Neurootol*, 2009, 14(6): 373-382.
- [4] 任基浩. 鼓室注射地塞米松治疗突发性感音神经性聋[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(1): 44-46.
- [5] S. K. Plontke, H. Löwenheim, J. Mertens, et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope*, 2009, 119(2): 359-369.
- [6] S. M. Hong, C. H. Park, and J. H. Lee. Hearing outcomes of daily intratympanic dexamethasone alone as a primary treatment modality for ISSHL. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2009, 141(5): 579-583.
- [7] J. H. Ahn, M. H. Yoo, T. H. Yoon, et al. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness?. *Laryngoscope*, 2008, 118(2): 279-282.
- [8] H. G. Ho, H. C. Lin, M. T. Shu, et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope*, 2004, 114(7): 1184-1189.
- [9] 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): 47-51.
- [10] A. E. Conlin, L. S. Parnes. Treatment of sudden sensorineural hearing loss I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*, 2007, 133(6): 573-581.
- [11] 汪美群, 刘月辉. 鼓室内给予糖皮质激素对突发性耳聋治疗中的作用[J]. 实用临床医学, 2009, 10(9): 126-128.
- [12] J. Xenellis, N. Papadimitriou, T. Nikolopoulos, et al. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A control study. *Otolaryngol Head Neck Surgery*, 2006, 134(6): 940-945.
- [13] 邵军, 郭广威, 苏纪平. 鼓室内注射甲泼尼龙治疗难治性突发性感音神经性聋的疗效观察[J]. 广西医学, 2009, 31(6): 778-780.
- [14] 柳庆君, 胡国华. 糖皮质激素鼓室给药治疗突聋的基础与临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(3): 334-336.